

고려대학교 의과대학 내과학교실

이상엽, 인광호

Immunopathogenesis of Asthma

Sang Yeub Lee, M.D., and Kwang Ho In, M.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

서 론

천식은 인구의 4~5%를 차지하는 흔한 질환이다. 최근 조사에 의하면 천식은 전 세계적으로 증가하는 추세이다. 따라서 우리나라에서도 천식인구는 증가할 것으로 생각된다. 천식의 원인과 기전은 다양하고 복잡하여 그동안 많은 연구에도 불구하고 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 그러나 최근 연구에 의하면 천식의 기본 기전은 기도의 만성염증에 의한 기류장애와 기도 과민성으로 생각되고 있다. 천식의 병리기전을 이해하기 위해서는 기도염증을 유발하고, 강화시키며 또한 조절하는 인자들을 확인해야 한다. 따라서 기도염증에 관여하는 면역학적, 생물학적 과정을 이해하는 것이 기본이라 할 수 있을 것이다.

본 종설에서는 기도염증 반응에 관여하는 면역학적 기전(IgE-매개성 기전)과 염증매개물질 및 innate immunity에 대하여 설명한다.

천식의 면역조직 병리학

천식의 기도염증에 대한 증거

천식의 기도염증 소견은 천식으로 사망한 환자의 부검에서 처음 확인되었다. 기도 안은 끈적거리는 점액 물질로 기도폐쇄를 보였으며 기도벽은 호산구, 림프구등의 염증세포가 침착되어 있었으며 부어있었다. 기도 상피세포는 부분적으로 탈락되어 있었으며 기

도 내로 탈락된 상피세포 덩어리들을 관찰할 수 있었다. 또한 기도 평활근의 과다형성 및 비대와 배상세포의 증식이 있었다. 그런데 이런 염증소견들은 천식으로 사망한 환자의 부검소견이므로 치명적인 천식환자만의 소견인지 아니면 경증의 천식에도 나타날 수 있는 소견인지는 구분할 수 없었다¹.

최근에 천식환자에서 기관지내시경을 이용한 기도조직 검사와 기관지 폐포세척술이 용이해지므로 경증 및 중등증 천식의 기도염증을 확인할 수 있었다. 조직검사에서 활성화 된 비만세포, 대식세포, 호산구, T-림프구 등의 염증세포가 발견되었고, 기관지 폐포세척에는 림프구, 비만세포, 호산구 및 활성화 된 대식세포 등이 증가해 있음을 보았다.

이런 소견들은 증상이 없는 경증 천식 환자에도 나타난다. 따라서 천식은 기도 염증 질환이라고 일반화해서 말할 수 있게 되었다²⁻⁴.

기도에 나타나는 여러 염증세포들은 대부분 활성화되어 있으며 각종 매개물질들을 분비하므로 천식을 유발한다.

천식에서 알레르기성 염증

알레르기성 천식은 IgE와 관련되어 있다⁵. 대기 중의 알레르기항원이 기도로 들어와서 IgE를 생성하는 과정은 알레르기항원이 항원전달세포(antigen presenting cell)인 가지세포(dendritic cell)와 결합하여 림프절로 이동하는 것으로부터 시작된다⁶. 항원과 결합된 항원전달세포가 림프절 내의 naïve T-helper cell(Th0)에 작용하여 Th0가 분화되는 과정은 확실히 밝혀져 있지 않다. 천식의 기도염증에서는 type 2 helper T(Th2)세포가 우세한데 그 기전은 확실히 규

Address for correspondence : Kwang Ho In, M.D.,
Division of Respiratory and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Korea University Anam Hospital 126-1, 5Ka,
Anam-Dong, Sungbuk-Ku, Seoul, Korea, 136-075
Phone : 02)920-5316 Fax : 02)929-2045
E-mail : khin@kumc.or.kr

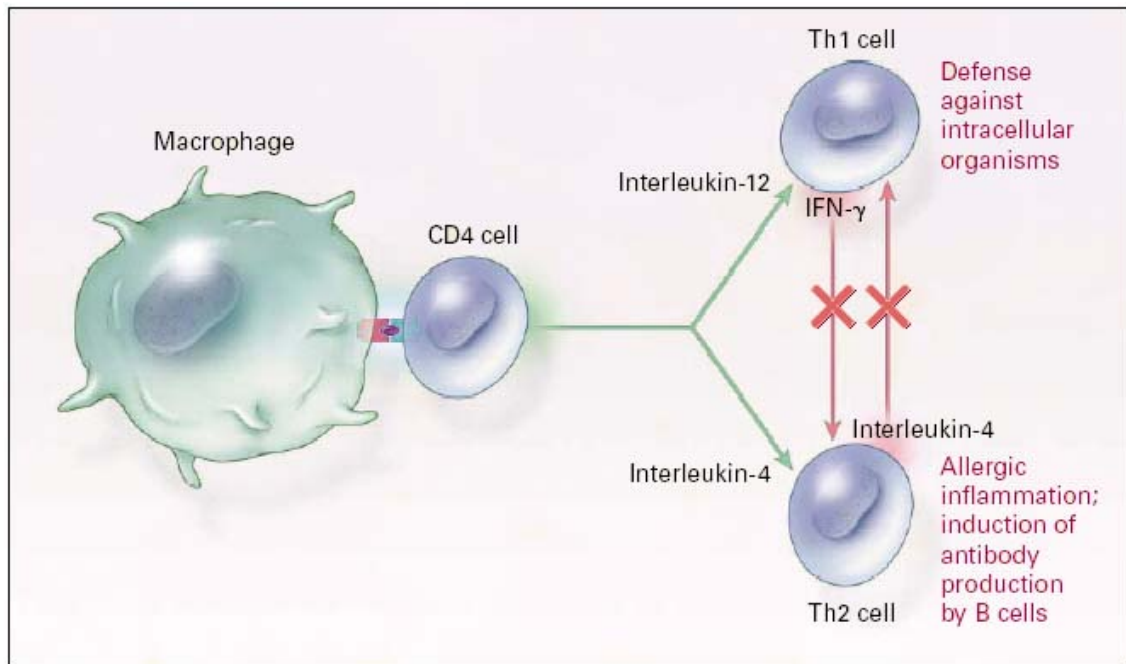


Figure 1. A Simplified Scheme of the System of Type 1 helper T (Th1) and Type 2 Helper T (Th2) cells. The differentiation of Th1 and Th2 cells depends on interleukin-12 and interleukin-4, cytokines produced by antigen-stimulated precursor CD4 T cells. In a regulatory loop, interferon- γ from Th1 cells inhibits Th2 cells and interleukin-4 from Th2 cells inhibits Th1 cells. An imbalance that favors Th2 cells may be important in asthma. Reproduced from reference 7.

명되지 않았지만 Th0세포의 일차 분화시기에 알레르기 항원에 의해 자극된 전구 CD4 T-세포에서 분비되는 IL-4에 의해 Th2 세포로 분화된다. 반면 바이러스, 세균 등의 항원에 의해서 대식세포로부터 분비되는 IL-12에 의해 type 1 helper T(Th1)세포로 분화된다고 알려져 있다⁷. 또한 같은 항원이라도 항원의 양이 많으면 Th2 세포로 분화되며 적당량의 항원에는 Th1 세포로 분화된다고 알려져 있다.

Th2세포에서는 IL-4, 5, 6, 9, 13 등이 분비되며 이들은 알레르기성 기도염증을 유발시키며, 특히 IL-4는 B-세포를 자극하여 IgE의 생산을 증가시킨다. 반면 Th1 세포에서는 INF- γ , IL-2가 분비되며 이들은 대식세포, cytotoxic T-세포 등을 자극하여 바이러스 및 세포내 미생물체 사멸에 관여한다. 이들 두 세포(Th1, Th2)에서 분비되는 각종 사이토카인들은 면역 조절 고리를 형성하여 Th1세포에서 나오는 사이토카인은 Th2 세포를 억제하며, Th2 세포에서 분비되는 사이토카인들은 Th1 세포를 억제한다(Fig.1)⁷.

따라서 천식의 면역 기전을 정리하면 다음과 같다. 대기의 항원이 항원전달세포 (antigen-presenting cell)인 가지세포(dendritic cell)에 들어오면 림프관의 Th0 세포가 Th2 세포로 분화되어 IL-3, 4, 5, 13등이 분비된다. 이들은 각종 세포들을 자극하여 IgE 및 염증매개 물질들을 분비시켜 기관지과민성과 기도폐쇄를 일으켜 천식증상을 발생시킨다(Fig.2)⁸.

B-세포에서 IgE를 생성하는 과정은 다음 두 단계를 거친다.

첫째는 B-세포에 있는 수용체에 Th2 세포에서 분비된 IL-4, IL-13이 달라붙어야 하며 STAT-6라는 신호전달 경로를 통하게 된다⁹.

두 번째 신호는 B-세포에 있는 CD40이라는 수용체에 T-세포에 있는 ligand인 CD40L이 달라붙으므로 B-세포가 IgE를 생산하게 된다¹⁰. 그 과정을 설명하면 다음과 같다. 항원이 B-세포 표면의 IgM에 부착하면 IgM/항원 복합체가 B-세포 내로 들어가게 되고 endosomal processing을 거쳐, B-세포 표면의

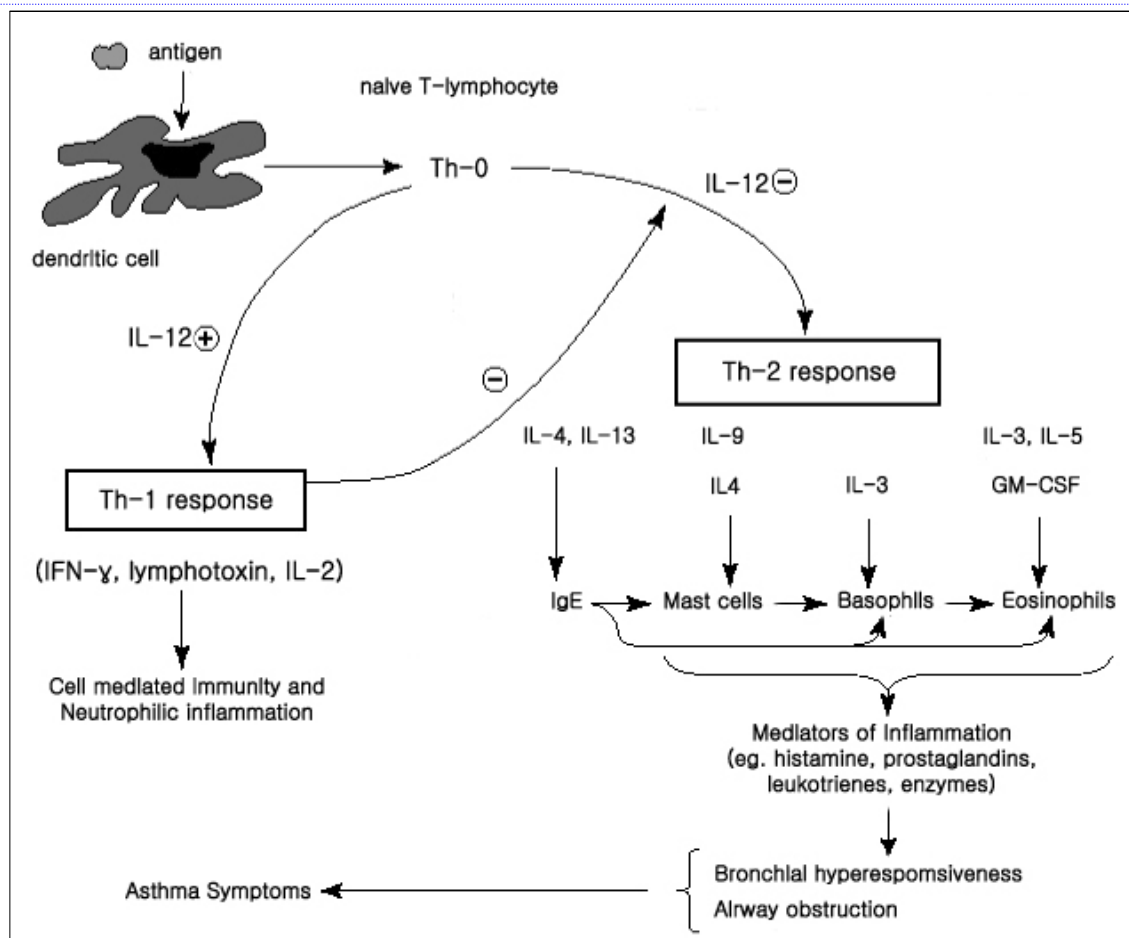


Figure 2. Overview of Asthma Pathogenesis. Reproduced from reference 8.

MHC II에 부착된다. 그러면 T-세포에 있는 T-세포 수용체(T-cell receptor, TCR)와 결합하게 되며, 이로 인해 T-세포의 CD40L의 발현이 증가하게 된다. B-세포의 CD40과 CD40L이 연결되면 B-세포내의 CD80(B7)의 발현이 증가하게 된다. T-세포의 CD28과 B-세포의 CD80(B7)이 결합하면 T-세포를 자극시키는 보조자극 신호(co-stimulatory signal)가 활성화되어 T-세포가 성장하며, 사이토카인(IL-4)이 분비되어 B-세포에 붙게된다. 그러면 B-세포는 성장과 함께 IgE를 분비하게 된다(Fig.3)¹⁰.

B-세포에서 생산된 IgE는 혈관 내로 순환하다 조직 내의 비만세포와 말초혈액 내의 호염구(basophil)의 표면에 있는 high-affinity IgE 수용체(FcεRI)와 림프구, 호산구, 혈소판, 대식세포의 표면에 있는 low-affinity IgE 수용체(FcεRII, 혹은 CD23)에 부착

된다.

High-affinity 수용체에 IgE가 달라붙은 후 알레르기항원이 IgE와 붙으면 비만세포가 활성화되어 histamine, leukotrienes, 사이토카인 등 여러 매개물질(mediators)들이 분비된다. 그러나 low-affinity 수용체에 IgE가 붙은 후 림프구, 호산구, 혈소판, 대식세포가 활성화 되어 기도 염증에 관여하는 지에 대해서는 알려져 있지 않다(Fig.4)¹¹.

염증세포들

비만세포

비만세포는 골수에서 기원하여 혈관 내로는 CD34+단핵구 형태로 순환한다. 이 세포는 stem-cell factor와 FcεR I 양성으로 기도 내의 점막 및 점막

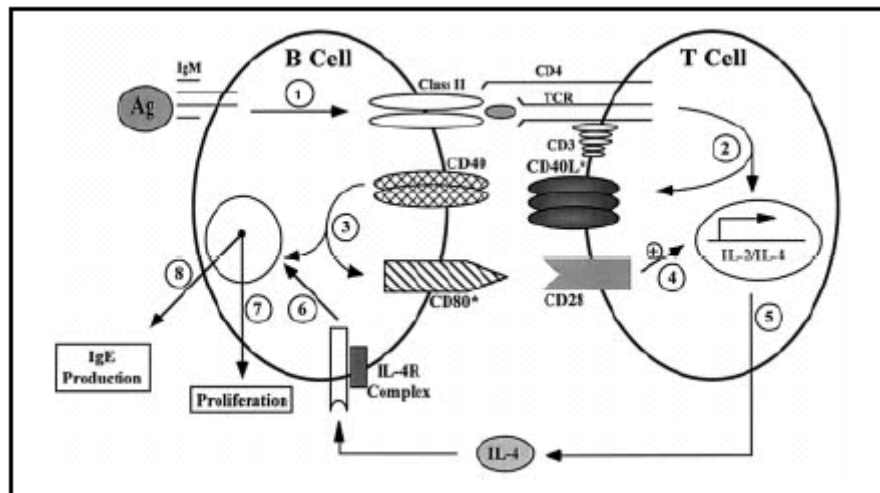


Figure 3. scheme of T-and B-cell interactions involved in IgE synthesis. For explanation, see text. Reproduced from reference 9.

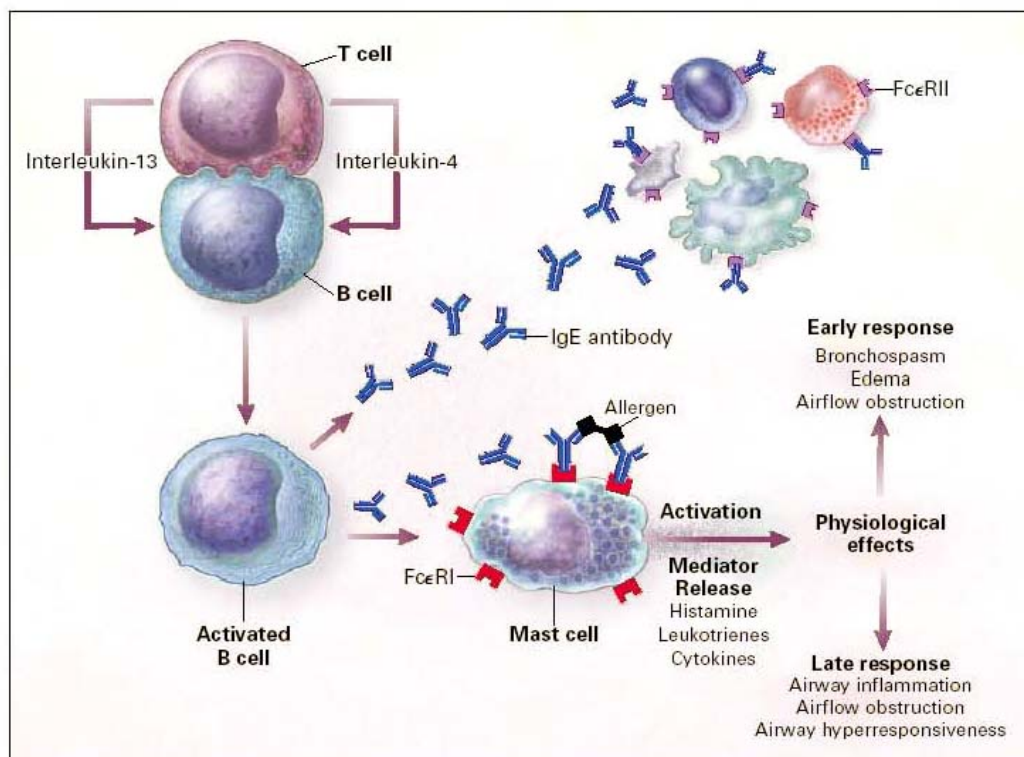


Figure 4. Interactions between CD4 T Cells and B Cells That Are Important in IgE Synthesis. Interleukin-4 and interleukin-13 provide the first signal to B cells to switch to the production of the IgE isotype. Once formed, IgE antibody circulates in the blood, eventually binding to both high-affinity IgE receptors (FcεRI) and low-affinity IgE receptors (FcεRII, or CD23). After subsequent encounters with antigens, binding of the high-affinity IgE receptors produces the release of preformed and newly generated mediators. Once present in various tissues, mediators may produce various physiological effects, depending on the target organ. Reproduced from reference 1.

하로 이동하여 성숙하게 된다¹¹. 비만세포에 부착되어 있는 IgE에 알레르기항원이 붙으면 이 세포에 존재해 있던 histamine, leukotriene들이 방출된다¹³.

비만세포는 tryptase, chymase, proteoglycan 등을 함유하고 있으며 IL-1, 2, 3, 4, 5, GM-CSF, INF- γ , TNF- α 등도 생산한다. 따라서 비만세포는 천식의 급성 및 만성염증 반응에 기여한다^{14,15}.

천식 환자에서 기도 내로 알레르기항원이 들어오면 비만세포로부터 histamine, leukotriene 등이 분비되어 기관지 수축이 일어나는데 이 반응은 알레르기항원 유입 후 초기에 나타나므로 초기 반응(early-phase reaction)이라 부른다. 1시간 정도 지나면 회복된다. 초기 반응 후 4~6시간 후에 후기반응(late-phase reaction)이 발생하는데, 이것은 기도 내의 여러 염증 세포로부터 사이토카인들이 분비되기 때문이다(Fig.4)^{1,16}.

호산구

호산구는 골수에서 IL-3, 5, GM-CSF에 의해 조절되어 생성된다. IL-5는 미성숙한 호산구를 성숙한 세포로 분화시킨다¹⁶. 호산구는 major basic protein, eosinophilic-derived neurotoxin, cationic protein, peroxidase 등의 염증성 단백질을 함유하고 있다. major basic protein은 기도상피세포에 직접 손상을 주고, 기도과민성을 증가시키며 비만세포의 degranulation을 유발하여 천식 발병에 중요한 역할을 한다. 또한 leukotriene을 함유하고 있어 기도수축, 혈관 투과성을 증가 시킨다¹⁸.

IL-5는 호산구의 혈관 내 방출을 증가시키고 생존을 증가시킨다. 그러나 IL-5 단독이 기도내의 호산구성 염증을 유발시킨다는 것에 대해서는 규명되지 않았다¹⁷.

혈관 내의 호산구가 기도염증을 일으키기 위해서는 기도 내로 빠져 나와야 한다^{1,19,20}.

첫 번째 과정은 호산구 표면에 있는 P-selectin에 의해 cell rolling이 발생한다. Cell rolling은 호산구를 활성화 시킨다. 두 번째 과정은 호산구 표면에 있는 β_1 integrin인 $\alpha_4\beta_1$ integrin (VLA-4)과 β_2 integrin이 혈관 내피에 발현된 ligand인 VCAM-1, ICAM-1등

부착 물질과 결합하여 호산구가 혈관 벽을 통하여 혈관 밖으로 빠져나간다^{1,21,22}.

혈관 밖으로 빠져나간 호산구는 기도로 이동해야 하는데 이때 작용하는 물질이 chemokines이다.

RANTES, MIP-1 α , eotaxin, MCP-1등이 여기에 속한다. 이들 chemokines는 상피세포, 대식세포, 림프구, 호산구 등에서 만들어진다(Fig.5)^{1,23}.

림프구

T-림프구는 천식의 염증에 중요한 역할을 한다.

CD4+ T-세포에는 Th1 세포와 Th2 세포가 있다.

Th1 세포는 IL-2, IFN- γ 를 분비하며 세포방어 기전에 관여한다.

Th2 세포는 IL-4, 5, 6, 9, 13를 분비하며 알레르기 염증반응에 관여한다. 따라서 알레르기성(천식) 염증반응은 Th2 세포 매개로 이루어진다⁷.

사람의 천식에서 Th2 세포 매개에 의한 알레르기성 염증이 나타난다는 것은 여러 실험에서 입증되었다. 천식 환자의 기도 조직 검사에서 전사인자인 GATA-3의 mRNA가 매우 높게 나타났는데, 이 전사인자는 Th2 세포에 국한되어 발현된다²⁴.

천식 환자의 기관지 폐포 세척액의 세포에서 IL-3, 4, 5, GM-CSF의 mRNA가 정상인보다 높게 나왔다. 반면에 Th1 세포에서 분비되는 IFN- γ 의 mRNA는 천식 환자와 정상인에서 차이가 없었다²⁵. 또한 천식 환자의 기관지 폐포 세척액의 IL-5 농도는 다른 폐질환을 가진 환자보다 높았다. 이것은 천식 환자의 기도 내 세포는 Th2 세포가 우세하다는 것을 말해준다²⁶.

대식세포

정상인에서 대식세포는 T-세포의 생성을 억제하지만, 천식에서는 알레르기 항원에 폭로되면 T-세포 생성의 억제 작용이 감소한다^{27,28}.

천식에서 알레르기 항원이 대식세포 표면의 low affinity IgE receptor (Fc ϵ R II)에 붙으면, 대식세포가 활성화되어 IL-1, TNF- α , IL-6 등이 분비되어 기도상피세포에 작용한다. 기도상피세포는 이 영향으로 GM-CSF, IL-8, RANTES 등의 매개물질을 분비하므로 기도염증을 일으킨다(Fig.6)²⁹. 그러나 이런 작용

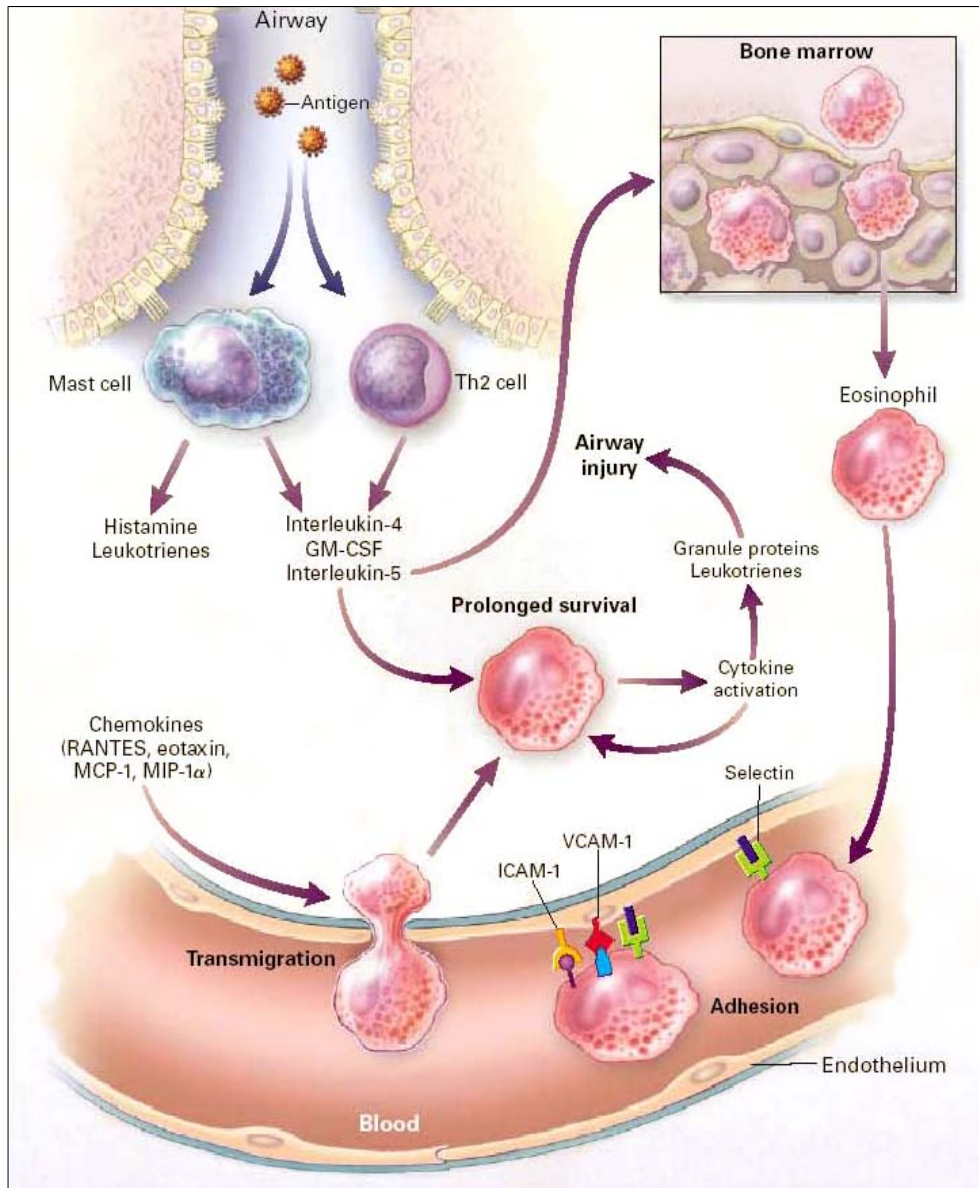


Figure 5. The Role of Eosinophils in Allergic Inflammation. Interleukin-5 travels to the bone marrow and causes terminal differentiation of eosinophils. Circulating eosinophils enter the area of allergic inflammation and begin migrating to the lung by rolling, through interactions with selectins, and eventually adhering to endothelium through the binding of integrins to members of the immunoglobulin superfamily of adhesion proteins: vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1). Reproduced from reference 1.

은 확실치 않다.

기도 상피세포

기도 상피세포도 염증 매개물질을 분비한다. PD-

GF, TGF- β 등을 분비하여 기도평활근의 증식과 myofibroblast의 증식을 유발시킨다.

여러 성장인자들을 분비하여 기저막에 콜라젠을 침착시켜 기도개형에 관여하기도 한다(Fig.6)²⁹⁻³².

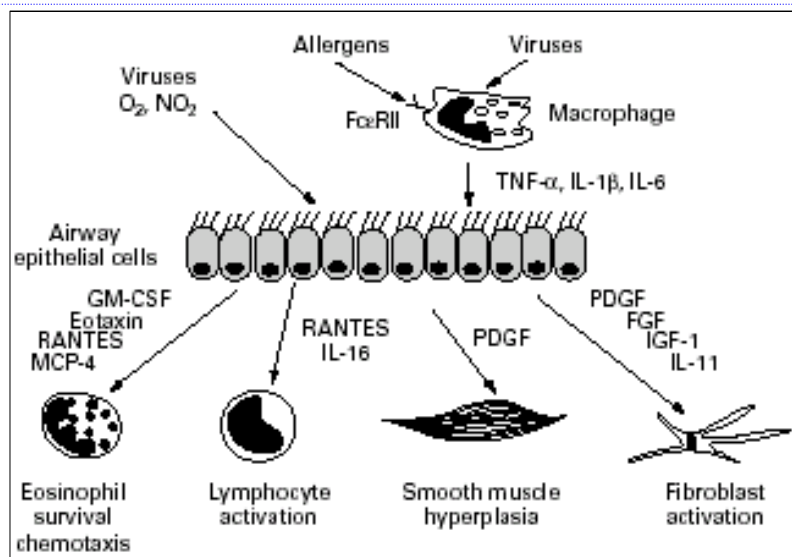


Figure 6. Interactions between resident and inflammatory cells and cytokines in the airways. Reproduced from reference 28.

염증매개물질

많은 종류의 염증매개물질이 천식과 관련되어 있다. 이들 매개물질에 의해서 기도에 다양한 변화가 발생하며, 이것에 의해 천식의 특이적인 병리학적 특징들이 나타나게 된다. 그러나 아직까지 천식 병인기전에 있어서 이들의 역할에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다.

cysteinyl-leukotriene(cys-LT)인 LTC₄, LTD₄, LTE₄는 강력한 기도수축작용을 가지고 있으며, 기도과민성을 증가시키고, 천식의 병인기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Leukotriene은 천식의 기도염증을 지속시키고, 혈관투과성을 증가시키며, 점액(mucus) 생산을 촉진하고, 기관지 평활근을 수축시켜 직접적으로 기류폐쇄를 발생시킨다. 또한 기도개형(remodeling)에도 기여하는 것으로 추정된다. Leukotriene이 이와 같은 생물학적 작용을 나타내기 위해서는 특정한 수용체(receptor)와 결합하는 것이 필요하다. 현재까지 2개의 cys-LT 수용체 (cys LT₁, cysLT₂)가 알려져 있으며³³, non-cys-LT인 LTB₄ 수용체 B leukotriene receptor(BLT)가 알려져 있다³⁴. 대부분의 cys-LT의 작용은 cys-LT₁ 수용체가 매개하는데, cysLT₁ 수용체는 기도의 평활근, CD34+

granulocytic precursor cells, 호산구, 단핵구, 대식세포, 호염구, B-림프구, 호중구, 비만세포에 존재한다. Cys-LT은 cysLT₁ 수용체와 결합하여 기도 평활근을 수축시키고, 화학주성 (chemotaxis), 혈관투과성 증가, 점액 분비 등을 촉진시킨다. LTC₄와 LTD₄의 기관지 수축력은 histamine이나 methacholine의 10000배 정도에 해당할 정도로 아주 강력한 기관지 수축작용을 하는 것으로 알려져 있다. CysLT₂ 수용체는 기관지 혈관의 평활근 수축을 매개하며, BLT 수용체는 호중구 화학주성을 매개하는 것으로 알려져 있다.

혈소판 활성화인자 (PAF, platelet-activating factor)는 강력한 염증매개물질로써, 호산구의 모집과 활성화, 기도 과민성 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. PAF 대사효소인 PAF acetyl hydrolase를 억제시키는 유전적 돌연변이가 천식환자에서 높은 빈도로 관찰되었고³⁵, 이것은 중증 천식과 관련이 있다고 보고되었다³⁶.

사이토카인

많은 염증세포 (대식세포, 비만세포, 호산구, 림프구)와 상피세포, 내피세포들에서 사이토카인이 생성

되고 분비된다. Histamine, leukotriene 등과 같은 염증매개물질이 급성, 아급성 염증반응과 급성악화에 중요한 역할을 하는 반면에, 싸이토카인은 주로 만성 염증반응과 관련이 있다. T-림프구에서 분비되는 림프카인이 특히 중요하다.

IL-3는 비만세포의 생존에 중요하며, IL-4는 B-림프구에서의 IgE의 생성과, 내피세포에서 VCAM-1의 발현에 결정적인 역할을 한다. IL-13도 IL-4와 마찬가지로 IgE 생성에 중요하며, IL-5는 호산구의 분화, 생존에 결정적인 역할을 한다. IL-9은 IL-4, IL-5의 반응에 대한 감수성을 증가시킨다³⁷⁻³⁹. 대식세포와 상피세포에서 분비되는 IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF는 염증반응을 증폭시킨다. TNF- α 와 IL-1 β 는 NF- κ B (nuclear factor- κ B)와 AP-1(activator protein-1)을 활성화시킨다.

기타물질들

보체

천식에서 보체의 역할은 대부분 도외시 되어왔었다. 그러나 마우스 연구에 의하면 C5a 수용체의 결손이 있는 경우, 알러젠에 대한 기관지과민성의 감소가 관찰되었으며⁴⁰, C5a에 대한 유전자가 기도 과민성의 표현형과 연관이 있는 것으로 보고되었다⁴¹.

또한, 천식환자에서 알러젠에 노출시킨 후, 기관지 폐포액에서 C5a peptide가 발견되었다⁴⁰.

Oxidative stress

다른 염증질환과 마찬가지로, 천식에서도 oxidative stress가 증가되어 있으며, 대식세포와 호산구에서 활성산소물질을 생성한다. oxidative stress의 증가는 중증도와 관련이 있으며, 염증반응을 더욱 증가시키고, 스테로이드에 대한 반응을 감소시킨다.

Endothelin

endothelin은 혈관과 기관지를 수축시키는 강력한 매개물질이다. endothelin-1이 천식환자의 객담에서 증가되어있고, 이것의 농도는 알러젠 노출정도와 스테로이드 치료에 따라 좌우된다⁴²⁻⁴⁴. endothelin은 또

한 기관지 평활근 세포의 증식을 유도하며 섬유화를 촉진하여 천식의 만성염증에 중요한 역할을 한다.

Nitric oxide

Nitric oxide(NO)는 NO synthases에 의하여 기도의 다양한 세포에서 생성된다⁴⁵.

정상인과 비교하여 천식환자의 호기가스에서 NO가 증가되어 있다는 것이 밝혀져 있다⁴⁵⁻⁴⁷.

천식환자에서 NO의 증가는, NO가 천식의 병인기전에 직접적으로 관여한다기 보다는 염증반응을 반영하는 것으로 생각되고 있다^{48,49}. oxidative stress의 증가와 NO가 결합하여 강력한 라디칼인 peroxy-nitrite를 형성하고, 이것은 기도내의 단백질의 nitrosylation을 초래한다.

Transcription factors

천식의 만성염증은 싸이토카인, 효소, 수용체, adhesion molecule과 같은 다양한 염증 단백질의 발현이 증가하기 때문이다. 이들 염증 단백질은 선택된 표적 유전자의 전사를 증가시키는 DNA binding factor인 transcription factor에 의해 유도된다.

천식에서 결정적인 역할을 하는 transcription factor 중의 하나가 nuclear factor- κ B (NF- κ B)이다. NF- κ B는 protein kinase C activator, IL-1 β , TNF- α 등에 의해 활성화된다⁵⁰. 천식환자의 기도에서 NF- κ B의 활성이 증가되어 있으며, 특히 상피세포와 대식세포에서 활성이 증가되어 있다⁵¹. NF- κ B는 천식환자의 기도에서 과발현되어 있는 중요한 유전자인 싸이토카인 (IL-1 β , TNF- α , GM-CSF), chemokines (RANTES, MIP-1 α , eotaxin), adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1), 염증효소 (cyclooxygenase-2, iNOS)의 발현을 제어한다.

항염증기전에 관여하는 물질들

대부분 염증기전에 대해서만 강조가 되어있지만, 항염증기전도 중요하며, 천식에서 이것의 결함이 결국 기도내의 염증반응을 더욱 증가시키게 된다.

체내의 코티솔이 알레르기 염증반응 조절에 중요

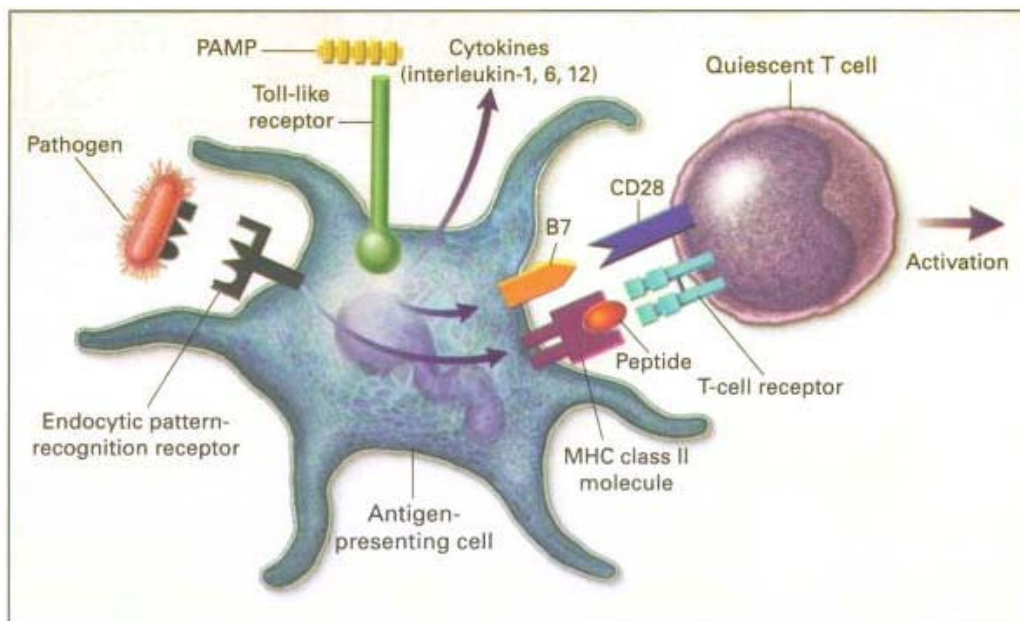


Figure 7. The receptors Involved in the Interplay of the Innate and Adaptive Immune Systems. The recognition of pathogen-associated molecular patterns by toll-like receptors leads to the activation of signaling pathways that induce the expression of cytokines, chemokines, and costimulatory molecules. Therefore, pattern-recognition receptors have a role in the generation of both the peptide-MHC-molecule complex and the costimulation required for the activation of T cells. Reproduced from reference 58.

한데, 천식의 야간발작이 혈중 코티솔의 일중 감소와 관련이 있다. 코티솔은 기도내 조직에 존재하는 효소인 11β -hydroxysteroid dehydrogenase에 의해 비활성 코티손으로 전환된다. 천식환자에서는 이 효소기능이 비정상적이며, 이것은 천식의 중증도를 좌우할 수 있을 것으로 생각된다.

다양한 싸이토카인이 항염증작용을 가진다. IL-1 수용체 길항체(IL-1ra)는 IL-1과 수용체의 결합을 방해하여 천식에서 항염증작용을 나타낸다⁵². IL-12와 IFN- γ 는 Th1 세포의 작용을 억제한다. 천식환자에서는 IL-12의 발현이 손상되어 있다⁵³. 싸이토카인 생성 억제 인자인 IL-10은 여러가지 다양한 싸이토카인(TNF- α , IL-1 β , GM-CSF), chemokines, 염증효소(iNOS, COX-2)의 발현을 억제한다⁵⁴. 아마도 이 작용은 NF- κ B를 억제함으로써 이루어지는 것으로 생각된다⁵⁵. 이와 같은 IL-10의 분비와 전사가 천식에서는 결함이 있는 것으로 밝혀져 있고, 이것은 천식 염증반응을 증가시키고, 중증도를 좌우할 수 있을 것으로 생각된다^{56,57}. 매개 물질들도 또한 항염증작용과 면역억

제작용을 가진다.

PGE2는 대식세포, 상피세포, 호산구의 작용을 억제한다. 15-HETE와 lipoxin은 cysteinyl-leukotriene을 억제한다. adrenomedullin은 기관지확장작용을 가지고 있고, 대식세포의 싸이토카인 분비를 억제한다.

기도 및 폐포 대식세포는 T-세포의 증식을 억제한다. 대식세포에 의한 면역억제 기전은 현재까지 확실하게 밝혀져 있지 않으나, PGE2와 IL-10이 관여하는 것으로 생각된다. 천식환자에서는 이와 같은 대식세포의 면역억제 작용이 감소되어 있고, 따라서 T-세포의 증식이 증가되어 있다⁵⁸.

천식에서의 Innate Immunity

천식의 주 기전인 Th2 면역반응을 adaptive immunity라고 한다. 반면 감염에 의한 방어기전으로 작용하는 Th1 면역반응을 innate immunity라고 한다.

최근까지의 천식면역기전은 Th2 면역반응에 주안점을 두어 Th2 면역반응이 Th1 면역반응 보다 우세

하게 작용하여 두 면역 반응의 균형이 깨지면 발생한다는 'Hygiene hypothesis'로 설명하고 있다¹. 따라서 천식의 면역기전에서 Th1 면역 반응에 대한 관심이 적었다. 그러나 'Hygiene hypothesis'는 너무 단순화되어 있는 학설이라는 점과 천식 면역기전에 Th1 면역 반응이 관여한다는 증거가 나오면서 천식 면역기전으로 innate immunity에 대한 연구가 많이 진행되고 있기에 소개하고자 한다.

Innate 면역반응은 외부의 병원체(ligand)와 이를 받아들이는 항원전달세포 (antigen-presenting cell)에 있는 수용체(receptor)에 의해서 이루어진다. 세균, 바이러스, 기생충, 곰팡이 등의 병원체는 conserved motif를 갖고 있어서 병원체의 종류와 상관없이 동일한 ligand로 작용하는데 이것을 pathogen-associated molecular pattern (PAMP)라고 한다. 또한 antigen-presenting cell에는 PAMP를 받아들이는 수용체인 pattern-recognition receptor(PRR)가 있으며 대표적인 것이 Toll-like receptors이다⁵⁹.

PAMP가 PRR에 달라붙으면 innate immune반응(Th1 면역 반응)이 발생한다⁶⁰.

Innate immune 반응이 천식의 면역기전에 관여한다는 것은 천식 환자의 BAL leukocytes에서 TNF- α 및 INF- γ 가 증가했다는 보고와 알레르기 천식 환자의 BAL 및 혈액에서 Th1 및 Th2 세포 사이토카인이 증가했다는 보고 등이 뒷받침해준다^{61,62}.

최근 연구에 의하면 천식 동물 실험에서 Toll-like receptor의 활성화는 Th2 면역반응 증가시킨다고 하여 innate 면역반응 (Th1 면역반응)이 adaptive 면역반응 (Th2 면역반응)을 증가시키는 것으로 생각되고 있다^{59,63}(Fig.7).

따라서 항원에 의한 adaptive 면역반응은 innate 면역 반응이 선행되어야만 이루어진다는 가설도 제기되고 있다. 예를 들면, T-세포가 활성화되기 위해서는 적어도 2개의 신호가 필요한데, 하나는, MHC molecule과 peptide 결합체이고, 다른 하나는 항원전달세포 표면에 존재하는 CD80, CD86 molecule에 의해서 매개되는 보조자극 신호이다. 그런데 CD80, CD86 molecules의 발현은 innate 면역반응에 의해 조절된다. 즉, 병원체에 의한 감염이 발생하여, PA-

MP와 TLR (Toll-like receptor)가 결합하면, TLR가 CD80, CD86 molecules의 발현을 유도한다(Fig.7).

Walter 등⁶⁴은 최근 천식 기전의 발달사(evolution of asthma paradigms)라는 종설을 통해 천식 기전을 innate와 adaptive 면역 반응의 합작품으로 설명하여 '기도상피세포-바이러스-알러젠 paradigm (Epi-Vir-all paradigm)'을 발표하였다.

결론

천식 기전의 개념이 과거에 비해 많이 발전하였다. 특히 IgE-의존성 기전에 입각한 면역학적 반응에 대한 연구는 기도염증에 대한 이해를 증진시켰으며 더불어 치료의 발전에도 큰 기여를 했다. 따라서 천식의 면역학적 기전에 대한 이해와 연구는 천식 치료제의 개발에 큰 역할을 할 것이다.

참고 문헌

1. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
2. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:565-72.
3. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1505-10.
4. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:403-409.
5. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-277.
6. Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Clin Immunol* 2000;97:43-49.
7. Schwartz RS. A new element in the mechanism of asthma. *N Engl J Med* 2002;346:857-858.
8. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2004.
9. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al.

- Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998;282:2258-2261.
10. Bacharier LB, Jabara H, Geha RS. Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:257-269.
11. Siraganian RP. Biochemical events in basophil or mast cell activation and mediator release. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy: principles & practice*. 5th ed. Vol. 1. St. Louis: Mosby - Year Book, 1998:204-27.
12. Galli SJ. Complexity and redundancy in the pathogenesis of asthma: reassessing the roles of mast cells and T cells. *J Exp Med* 1997;186:343-347.
13. Lane SJ, Lee TH. Mast cell effector mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S67-S72.
14. Clark JM, Abraham WM, Fishman CE, et al. Tryptase inhibitors block allergen-induced airway and inflammatory responses in allergic sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2076-2083.
15. Brandenburg AH, van Beek R, Moll HA, Osterhaus ADME, Claas ECJ. G protein variation in respiratory syncytial virus group A does not correlate with clinical severity. *J Clin Microbiol* 2000;38:3849-3852.
16. Peters SP, Zangrilli JG, Fish JE. Late phase allergic reactions. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy: principles & practice*. 5th ed. Vol. 1. St. Louis: Mosby - Year Book, 1998:342-55.
17. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992;79:3101-3109.
18. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338:1592-1600.
19. Bochner BS. Cellular adhesion and its antagonism. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:581-585.
20. Wardlaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: a multistep paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:917-926.
21. Nagata M, Sedgwick JB, Bates ME, Kita H, Busse WW. Eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 activates superoxide anion generation. *J Immunol* 1995;155:2194-2202.
22. Yamamoto H, Sedgwick JB, Busse WW. Differential regulation of eosinophil adhesion and transmigration by pulmonary microvascular endothelial cells. *J Immunol* 1998;161:971-977.
23. Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease. I. Lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:20-36.
24. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R, et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:215-222.
25. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
26. Walker C, Bauer W, Braun RK, et al. Activated T cells and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1038-1048.
27. Aubus P, Cosso B, Godard P, et al. Decreased suppressor cell activity of alveolar macrophages in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:875-8
28. Spiteri M, Knight RA, Jeremy JY, et al. Alveolar macrophage-induced suppression of T-cell hyperresponsiveness in bronchial asthma is reversed by allergen exposure. *Eur Respir J* 1994;7:1431-1438
29. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825-857
30. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, et al. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:507-511
31. Hirst SJ, Barnes PJ, Twort CHL. Quantifying proliferation of cultured human and rabbit airway smooth muscle cells in response to serum and platelet-derived growth factor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:574-581
32. Ceruti DR, Nogami M, Anderson JL, et al. Lysophosphatidic acid and EGF stimulate mitogenesis in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1997;273:L10-L15
33. Lynch KR, O'Neil GP, Liu Q, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature* 1999;399:789-93
34. Yokomizo T, Izumi T, Chang K, et al. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. *Nature* 1997;387:620-4
35. Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency: a missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase. *J Clin Invest* 1996;97:2784-91
36. Stafforini DM, Numao T, Tsodikov A, et al. Deficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma. *J Clin Invest* 1999; 103:989-97
37. Levitt RC, McLane MP, MacDonald D, et al. IL-9 pathway in asthma: new therapeutic targets for allergic inflammatory disorders. *J. allergy Clin. Immunol.* 1999; 103:s485-91. Holroyd KJ, Martinati LC, Trabetti E et al. Asthma and bronchial hyperresponsiveness linked to the XY long arm pseudoautosomal region. *Genomics*. 1998; 52:233-5
39. McLane MP, Haczku A, van de Rijn M et al. Interleukin-9 promotes allergen-induced eosinophilic inflammation and airway hyperresponsiveness in transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998;

- 19:713-20
40. Humbles AA, Lu B, Nilsson CA et al. A role for the C3a anaphylatoxin receptor in the effector phase of asthma. *Nature* 2000; 161:998-1001.
41. Karp CL, Grupe A, Schadt E et al. Identification of complement factor 5 as a susceptibility locus for experimental allergic asthma. *Nat. Immunol.* 2000;1:221-6
42. Chalmers GW, Thomson L, Macleod KJ et al. Endothelin-1 levels in induced sputum samples from asthmatic and normal subjects. *Thorax* 1997; 100: 544-52
43. Redington AE, Springall DR, Ghatei MA et al. Airway endothelin levels in asthma: influence of endobronchial allergen challenge and maintenance corticosteroid therapy. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1026-32.
44. Redington AE, Springall DR, Meng QH et al. Immunoreactive endothelin in bronchial biopsy specimens: increased expression in asthma and modulation by corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100:544-52.
45. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 181:852-7.
46. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet.* 1994; 343:133-5.
47. Massaro AF, Mehta S, Lilly CM et al. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153:1510-14.
48. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax.* 1998; 53:91-5.
49. Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J.* 1998;12: 929-37.
50. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 1997; 336:1066-71.
51. Hart LA, Krishnan VL, Adcock IM, Barnes PJ, Chung KF. Activation and localization of transcription factor, nuclear factor-kappaB, in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158 :1585-92.
52. Selig W, Tocker J. Effect of interleukin-1 receptor antagonist on antigen-induced pulmonary responses in guinea pigs. *Eur J Pharmacol.* 1992; 213:331-6.
53. Naseer T, Minshall EM, Leung DY et al. Expression of IL-12 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:845-51.
54. Ho AS, Moore KW. Interleukin-10 and its receptor. *Ther Immunol.* 1994; 1:173-85.
55. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem.* 1995; 270:9558-63.
56. Borish L, Aarons A, Rumbyrt J et al. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97:1288-96.
57. John M, Lim S, Seybold J et al. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:256-62.
58. Spiteri MA, Knight RA, Jeremy JY et al. Alveolar macrophage-induced suppression of peripheral blood mononuclear cell responsiveness is reversed by in vitro allergen exposure in bronchial asthma. *Eur Respir J.* 1994; 7:1431-8.
59. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343:338-344.
60. Eisenbarth SC, Classen S, Bottomly K. Understanding asthma pathogenesis: linking innate and adaptive immunity. *Current opinion in Pediatrics* 2004; 16:659-665.
61. Cembrzynska-Nowak M, Szklarz E, Inglot AD, Teodorczyk-Injeyan JA. Elevated release of tumor necrosis factor- α and interferon- γ by bronchoalveolar leukocytes from patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:291-295.
62. Krug N, Madden J, Redington AE, Lackie P, Djukanovic R, Schauer U, Holgate ST, Frew AJ, Howarth PH. T-cell cytokine profile evaluated at the single cell level in BAL and blood in allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14:319-326.
63. Redecke V, Hacker H, Datta SK et al.: Cutting edge: activation of Toll-like receptor 2 induces a Th2 immune response and promotes experimental asthma. *J Immunol* 2004; 172:2739-2743.
64. Walter MJ, Holtzman MJ. A centennial history of research on asthma pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32:483-489.