

## 호산구의 생리학

전북대학교 의과대학 내과학교실 및 기도 개형 연구실

최영훈, 이용철

## Physiology of Eosinophil

Yeong Hun Choe, M.D., Yong Chul Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine and Airway Remodeling Laboratory, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

### 서 론

호산구는 기생충 감염과 알레르기 질환 등의 다양한 염증 질환의 병태 생리에 관여한다<sup>1-3</sup>. 다양한 자극에 반응하여 호산구는 혈관으로부터 염증 부위로 이동하게 되며, 시토카인과 염증 반응에 직접적인 조절 기능을 갖는 여러 기능을 담당하고, 기도 질환을 포함한 염증 반응에서 항원 제시 세포로서의 역할을 수행한다. 호산구는 시토카인(cytokine), 면역 글로블린, 보체와 반응하는 수용체를 가지고 있으며, 상호작용을 통해 IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TGF- $\alpha$ ,  $\beta$ 를 분비하는 염증 전구 세포로서의 기능을 하며, RANTES, eotaxin-1 등의 케모카인(chemokine)을 분비하고 혈소판 활성화 인자(platelet-activating factor), 류코트리엔 C4 등의 지질 매개물질을 분비하며, 때로 조직의 기능 부전과 손상을 유발한다<sup>4,5</sup>. 천식과 같은 기도 질환에서는 항원과 반응하여 주요 조직적합 복합체(Major histocompatibility complex II, MHC-II)를 생성함으로써 항원 제시 세포로서의 기능을 할 수 있음이 알려져 있다<sup>6,7</sup>. 본 종설에서는 호산구의 세포학적 특징과 생성, 조절 및 분비 물질에 관한 생물학적 특징에 대해 기술하였으며, 최근의 연구 동향 및 결과에 대해 기술하였다.

### 호산구의 세포학적 특징

#### 1. 구조 및 분포

호산구는 말초 백혈구의 약 2%를 차지하며 정상인에서는 5% 미만으로 관찰된다. 호산구는 정상적으로 말초 혈액에서 소량 관찰되지만, 이들은 일시적으로만 말초 혈액 내에 존재하며, 정상인에서는 주로 위장관계와 림프계 등의 조직 내에 존재한다. 혈액 내 반감기는 약 18시간이며, 평균적으로 약 26시간 동안 존재한다<sup>8</sup>.

직경은 12~18  $\mu$ m 정도로 호중구보다 약간 크며, 핵은 80%에서 이엽(bilobed) 형태를 보인다. 세포질은 특징적으로 eosin에 강하게 염색되어 붉게 보이며, 전자 현미경상에서는 특징적인 과립상을 나타낸다. 호산구 내의 과립은 코어(core)와 매트릭스(matrix)로 구성되어 있으며, 코어는 특징적인 격자 구조를 갖고 있으며 단일 물질로 구성되어 있음을 시사한다<sup>9</sup>. 세포질 내의 다른 구조물로는 소포(small granule)와 지질이 풍부한 봉입체(lipid-rich inclusion) 등이며 이곳에서 생물학적으로 활성을 갖는 류코트리엔 C, D가 생성된다.

소장, 대장에서는 160배 현미경상에서 5개 이상의 호산구가 흔히 발견되며, 때로 호산구의 탈과립(degranulation)도 관찰된다. 호산구는 림프계에서도 발견되며 때로 비장, 림프절, 흉선에서 많은 수의 호산구가 발견된다. 폐에서는 매우 적은 호산구가 관찰되며, 천식과 같은 알레르기성 폐질환에서는 기관지를 따라 침착하는 소견이 관찰될 수 있다. 그러나, 식도의 경우 호산구성 식도염과 같은 병적 상황이 아니면 발견되지 않으며, 정상적으로 피부, 근육, 뇌에서는 호산구는 관찰되지 않는다.

#### 2. 호산구의 생성 및 발달

호산구는 골수내의 조혈모세포(hematopoietic stem cell)로부터 발생한다. 골수에서 골수계 전구세포(myeloid progenitor)로부터 생성, 발달하는 동안, 핵은 위축되어

본 연구는 과학기술부의 국가지정연구실사업(ROA- 2005-000-10052-0(2007)), 교육인적자원부의 학술연구조성사업(KRF-2005-201-E00014), 보건복지부의 보건 의료기술진흥사업(A060169)와 0412-CR03-0704-0001)의 지원에 의해 이루어졌으며, 연구의 일부는 계남 김재정 연구기금 연구비의 지원으로 이루어진 것임.

Address for correspondence: Yong Chul Lee, M.D., Ph.D.  
Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, San 2-20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea  
Phone: 82-63-250-1664, Fax: 82-63-254-1609  
E-mail: leeyc@chonbuk.ac.kr

이엽화(bilobed)되며 세포질에 과립이 나타난다. 골수로 부터 혈액으로의 이동에는 약 3.5일 가량 소요된다. 호산구 전구세포의 발달은 stem cell factor (SCF), IL-3, IL-5, GM-CSF와 같은 시토카인의 영향을 받으며<sup>10</sup>, eotaxin과 IL-5가 호산구 발달의 최종 단계와 혈액으로의 배출에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>11,12</sup>.

특히 IL-5는 호산구 생성의 중추적 역할을 담당한다. IL-5의 과분비는 지속적인 호산구과다증을 유발하며, IL-5 유전자를 제거하면 혈액과 폐에서 호산구의 감소를 일으킨다<sup>13</sup>.

조혈모세포로부터 호산구로의 발달은 적어도 GATA-1, PU.1, C/EBP의 세가지 유전자 전사 인자의 상호작용에 의해 조절된다<sup>14-16</sup>. Stem cell factor (SCF)와 GM-CSF가 있는 조건에서 GATA-1 또는 GATA-2가 발현되면 호산구가 생성된다. GATA-1의 촉진 유전자(promoter)는 GATA-1 결합 부위와 강한 결합력을 갖고 있으며, 동물 실험에서 GATA-1 결합 부위를 소실시켰을 때 호산구 계열이 소실되는 현상은 GATA-1이 호산구 생성과 발달에 중요한 역할을 함을 시사한다<sup>17,18</sup>. GATA 결합 부위는 높은 결합력을 갖는 특수 구조를 가지고 있으며, GATA-1의 특수한 활성도와 연관성이 있는 것으로 보인다<sup>19</sup>. GATA-1과 PU.1은 대부분의 세포에서 서로 상반되는 기능을 하지만, 호산구 계열 조절에서는 협력 작용을 갖는다.

C/EBP는 상대적으로 과립구의 분화 과정 중 후기에 작용하는 전사인자로 CCAAT motif에 결합하여 호산구 발달에 관여한다. C/EBP  $\alpha$ 는 골수아세포(myeloblast)에서 강하게 발현되며, C/EBP  $\alpha$  유전자가 제거되면 G-CSF 신호 전달 체계의 부전으로 인해 성숙 호중구와 호산구가 선택적으로 소실되는 현상을 보인다. C/EBP  $\epsilon$ 이 결핍된 쥐에서는 백혈구 발달 부전에 의해 myelocyte에서 meta-myelocyte로의 분화 단계가 정지하여 말초 혈액 내에서는 기능 부전을 보이는 호중구와 호산구가 나타난다.

## 염증 매개 물질

### 1. 과립 단백질

3 종류의 주요 과립 단백질이 발견되고 있으며, (1) C-lectin family인 MBP1과 MBP2, (2) ribonuclease family인 eosinophil-derived neurotoxin (EDN, RNAase2)과 eosinophil cationic protein (ECP, RNAase3), (3) peroxidase family인 eosinophil peroxidase (EPO)가 있다<sup>4</sup>.

MBP1을 함유하는 과립은 코어에 존재하고, ECP, EPO,

EDN 및 phospholipase A2 (PLA2)는  $\beta$ -glucuronidase와 함께 매트릭스에 존재한다. MBP2는 과립과 연관되어 있지만 그 정확한 위치는 알려져 있지 않다.

1) **Major basic protein (MBP)**: MBP는 C-lectin 계열로서 동물의 호산구 과립 단백질의 약 50%인 250 pg를 함유하고 있기 때문에 붙여졌으나, 실제 사람에게는 5~10 pg 정도로 알려져 있다. pI (isoelectric point)는 11.4로 고도의 염기성을 나타낸다. MBP1과 그 유사체인 MBP2의 두 가지 아형이 발견되었다.

MBP1은 분자량 13.8 kDa이며 그 염기성은 풍부한 아르기닌에 의한다. 전구 물질인 Pro-MBP1은 산성을 갖는 90개의 아미노산과 염기성을 갖는 MBP1의 결합체로 구성되어 과립내에서 MBP1으로 전환된다. 호산구를 면역전자 현미경으로 관찰하였을 때, MBP1은 호산구 과립의 코어 부위에 존재함을 알 수 있다. 호산구의 다른 부위에서는 관찰되지 않고, 형질세포(plasma cell), 림프구, 호중구에서도 관찰되지 않는다. 호염구에서 MBP1은 약 3%로 소량이 관찰되며, 실제로는 pro-MBP의 형태로 존재한다.

MBP는 다른 호산구의 활성도를 조절하여 강력한 효과를 나타낸다. 0.1 ug/mL 미만의 저농도에서도 eosinophil-derived neurotoxin (EDN)의 분비를 유발할 수 있으며, 칼슘 통로(A23187)와의 상호 작용으로 류코트리엔 C4 분비를 증가시킨다<sup>20</sup>.

MBP는 연충류에 대한 독성과 포유류의 세포와 조직에 손상을 주어 기관지 상피세포의 탈락을 유발한다. MBP의 표적 세포에 대한 독성은 세포막의 전기적 상호작용을 변화시켜 투과성을 증가시킴으로써 나타낸다<sup>21</sup>. 이는 MBP의 염기성 부위가 세포막의 음이온 영역과 결합하게 됨으로써 지질 이중막 구조의 변화를 일으키기 때문으로 생각되고 있다<sup>22</sup>.

MBP1은 호산구 과립 단백질 중 유일하게 호염구에서의 히스타민 분비를 촉진시킨다. 또한 EDN, ECP와는 달리 호중구를 자극하여 superoxide와 lysozyme의 분비를 유도한다. MBP1과 EPO는 혈소판의 agonist로써 혈소판에서 5-hydroxytryptamine의 분비를 일으킨다. 이러한 결과는 호산구가 독성 과립 단백을 분비하며, MBP1이 과민반응과 연관된 질환에서 조직손상의 매개체로 작용함을 시사한다. 또한 MBP1은 천식 환자에서 기관지 상피세포의 손상을 일으킨다. 기관지 천식 환자에서 말초혈액과 기관지 폐포세척액(BAL fluid) 내 호산구와 MBP1의 농도가 증가하는 양상은 기관지 과민성의 심한 정도와 양의 상관관계를 보인다. MBP1의 이러한 효과는 호산구가 기관지

천식의 병태생리에 중요하게 관여함을 시사한다.

MBP2는 MBP1과 밀접하게 연관되어 있지만 염기성은 1/100 정도로 낮으며, 역시 세포 독성 및 호산구와 호염구를 활성화시키는 생물학적 작용을 갖고 있다.

2) Eosinophil cationic protein (ECP; RNAase3): ECP는 단일 polypeptide 사슬로 구성되어 있으며 MBP와 마찬가지로 10.8의 높은 pI를 보인다. ECP 유전자는 14번 염색체의 q24-q31 영역에 위치한다. ECP의 분자량은 16~21.4 kDa로 다양하며, EDN과 약 66%, 췌장 ribonuclease (RNAase A)와 32%의 일치성을 나타낸다<sup>23</sup>. ECP의 RNAase 활성도는 EDN의 1/100 정도이다. ECP-1과 ECP-2의 두 가지 종류의 ECP가 확인되었으며, 하나는 비활성화된 호산구 과립에서 검출되고, 다른 하나는 활성화된 호산구에서 발견된다<sup>24</sup>.

ECP의 결정화된 구조가 보고되고 있으며, RNAase A 및 EDN과 유사하다. ECP의 RNAase 활성도는 EDN의 1/10 정도로 약하며, 비만세포 활성화와 신경 독성 등의 특성을 함께 가지고 있다. ECP는 호산구 과립의 매트릭스 영역에 존재하며, 호중구에서도 발견된다. ECP는 기생충에 강한 독성을 나타내며 연충류를 죽이는데 MBP1보다 8~10배의 활성도를 갖는다. 동물 실험에서 ECP의 정맥 투여는 Purkinje 세포의 파괴 및 대뇌, 연수, 척수의 변성을 일으킴이 확인되었다<sup>25</sup>.

3) Eosinophil-derived neurotoxin (RNAase2): 호산구 과립의 매트릭스에 존재하는 또 하나의 RNase A로써 18.5 kDa의 분자량을 나타내며, 호산구 1개당 약 10 pg를 함유하고 있다. EDN은 호산구 외에 호염구, 단핵구 및 호중구에서도 분비된다<sup>26,27</sup>. EDN의 유전자는 ECP 유전자와 같은 영역에 위치한다. 비록 EDN과 ECP가 서로 유사하지만, EDN은 ECP보다 RNAase 활성도가 약 100배 가량 높다.

EDN은 MBP나 ECP보다는 낮은 세포 독성을 갖고 있으나, RNAase 활성도는 MBP의 125배로 이는 신경 독성에 필수적인 것으로 생각된다. 이는 EDN에서 RNAase 활성도가 생화학적으로 제거되면 신경 독성이 소실되는 현상으로 알 수 있다. 또한 바이러스에 대한 직접적인 파괴 효과를 갖고 있으며, 바이러스에 감염된 포유류 세포가 EDN에 노출되면 바이러스 RNA 유전자가 소실된다.

4) Eosinophil peroxidase (EPO): EPO는 myeloperoxidase, lactoperoxidase, thyroid peroxidase 등과 함께 포유류의 peroxidase 계열에 속한다. 분자량은 약 70 kDa이고 pI는 10.8이다. 호산구의 매트릭스에 존재하며, 세포당

약 10 pg를 함유하고 있다. 인간에서 EPO 유전자는 17번 염색체의 q23.1에 위치한다.

두 종류의 아형으로 구성되며 50~57 kDa의 중사슬 (heavy chain)과 11~15 kDa의 경사슬(light chain)이 같은 비율로 구성되어 있다. 활성화된 호산구는 호흡기계 내에서 독성을 갖는 과산화 음이온과 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 폭발적으로 생산한다. EPO는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 할로젠이 있는 조건에서 강한 활성도를 갖는 HOCl, HOBr 등의 산성 물질을 형성하며, 이는 많은 미생물에 독성 물질로 작용한다. 또한 EPO+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+할로젠 결합 시스템은 쥐 비만세포의 탈과립과 히스타민 분비를 유발한다. 이러한 결과는 호산구나 다른 phagocyte에서 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 분비된 상태에서 EPO와 할로젠이 분비되었을 때 비만세포에서의 탈과립과 분비를 유발하는 현상으로 알 수 있다.

EPO의 다른 기능으로는 thiocyanate를 산화시켜 hypothyocyanite와 cyanate를 생성하는 점이며, 이러한 이온들은 세포 내 또는 세포 밖의 SH-기를 포함하는 생물학적 표적을 변화시키는 데 중요한 역할을 한다. 또한 중양 세포가 EPO를 흡수하면 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 세포 용해를 일으킬 수 있다. EPO가 부착된 중양 세포는 활성화된 대식세포에 의해 자연적으로 용해되며, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 EPO가 상승효과를 나타낸다. 이러한 점은 호산구가 중양 세포의 확산을 막는 역할에도 관여함을 시사한다.

5) Charcot-Leyden crystal protein (CLC): CLC는 galactose-binding lectin 계열에 속해있으며, galactin-10으로 불려진다. 이 바늘 모양의 결정화된 구조는 백혈병 환자에서 최초로 보고되었으며, 이후 천식 환자의 객담에서 확인되었다. 성숙된 호산구 과립 단백질의 약 10%를 차지하며 호염구에서도 비슷한 정도로 관찰되고, 그 길이는 약 20~40 um 정도로 관찰된다.

CLC 단백질이 호산구의 기능에 어떤 역할을 하는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 CLC가 미생물에 발현되는 탄수화물 또는 IgE, laminin과 같은 면역 글로불린과 결합할 수 있음이 알려져 있다. 일부 연구에서 CLC 단백질이 lysophospholipase 활성도를 갖고 있음을 시사하였으나, 최근 연구에서는 CLC가 자체로는 lysophospholipase 활성도를 갖지 않음이 제시되었다.

6) 기타 과립 단백질: 기타 알려진 호산구의 과립 단백질로는  $\alpha$ -mannosidase,  $\beta$ -galactosidase,  $\beta$ -hexosaminidase, histaminase, collagenase, alkaline phosphatase, matrix metalloproteinase 9, MIF, the serine proteinase esp-1, nitric oxide synthase (iNOS, eNOS), NGF, eotaxin 등이

있으며, 그 역할에 대해서는 연구 중에 있다.

## 2. 과립 단백질의 분비 과정

호산구는 조절된 외포 작용(exocytosis)과 탈과립을 통해 과립 단백을 분비한다. 외포 작용은 soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein (SNAP) 수용체(SNARE)로 구성된 복합체를 형성함으로써 이루어지며, SNARE는 소포에 존재하는 v-SNARE와 표적 세포막에 존재하는 t-SNARE로 구분된다. 또한 아미노산의 존재에 따라 아르기닌(R)으로 구성된 R-SNARE와 글루타민(Q)으로 구성된 Q-SNARE로 나뉘어 진다. 이와 같이 호산구의 물질 분비 과정은 세포질 내 소포에서 세포막으로의 이동을 유발하고 SNARE 복합체의 형성과 연관되는 것으로 제시되고 있다<sup>28</sup>.

## 3. 지질 매개 물질

지질체(lipid body)는 세포막에 결합되지 않는 세포질 내 구성 요소로 활성화된 호산구에서 발견된다. 호산구내의 지질체는 천식의 병인에 관여하는 류코트리엔 C와 같은 염증성 지질 매개체의 전구 물질의 저장 장소로서 역할을 한다. 지질 매개체는 기관지 평활근을 수축시키고 점액 분비를 촉진하며 혈관 투과성을 변화시켜 염증 반응을 증가시키고 더 많은 호산구와 호중구의 유입을 촉진시킨다. Arachidonic acid는 지질체에 저장되어 있으며 호산구에서 5-lipoxygenase 경로를 통해 류코트리엔 C4가 생성되며, 류코트리엔 D4와 E4로 대사된다. 호산구에서 다른 주요한 5-lipoxygenase 대사산물은 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE)이다. 이러한 지질 매개물질들은 기관지 천식의 병태 생리에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다.

## 4. 시토카인과 케모카인

호산구에서 분비되는 시토카인은 알레르기 유발물질과 기생충에 대한 호산구의 반응에 관여한다. 특히 IL-5는 호산구 발달, 조직으로의 이동, 호산구의 수명에 중요한 역할을 담당한다. 연충류에 감염되면, IL-5가 결핍된 쥐에서는 혈액 및 조직 내 호산구 증가가 보이지 않지만, 낮은 정도로 유지됨을 볼 수 있다. 대기 중의 알레르기 항원에 감작된 IL-5 결핍 쥐에서는 폐 손상, 호산구 증가, 기관지 과민성을 볼 수 없다. 천식 환자에서 IL-5를 흡입하게 되면, 기도 과민성이 증가하고 혈액 및 객담 내의 호산구 증가를 볼 수 있다. IL-5를 전신적으로 투여하게 되면, 경

중의 천식 환자에서 호산구가 혈액 내에서 증가함을 볼 수 있다. 경증 천식 환자에서 항원 유발 후, 골수 내 CD34<sup>+</sup> 세포에서 IL-5 수용체를 갖는 세포가 증가함을 보인다. 그러므로 IL-5가 호산구 생성에 필수불가결하지는 않지만, 천식 반응과 기생충에 대한 방어에 중요하게 관여함을 알 수 있다.

최근까지 호산구는 시토카인의 표적 세포로 간주되어 왔다. 그러나 호산구 역시 염증 반응과 연관하여 여러 성장인자와 시토카인 및 케모카인의 생성 기능을 보인다. 호산구 증가를 보이는 환자에서 호산구는 TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 를 발현하며, 이 물질들은 섬유화를 유발하여 호산구성 근막염과 기관지 천식과 같은 섬유화를 유발하는 질환과 밀접하게 연관된다. 또한 IL-3, IL-5, GM-CSF를 포함하는 시토카인을 생성하며, 호산구 자체에도 작용한다.

다른 많은 시토카인과 케모카인 또한 호산구에서 분비된다. 호산구는 TH2 시토카인인 IL-4를 생성하며, eotaxin, RANTES에 의해 자극되었을 때 저장된 IL-4를 분비한다. 이는 알레르기 질환을 갖는 호산구의 일부가 IL-4를 생산하고, 이것은 국소적인 IgE의 생성과 알레르기 반응과 연관된 IL-4 의존성 반응과 관련이 있음을 보여주고 있다. 또한 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , macrophage inflammatory protein-1  $\alpha$  (MIP-1  $\alpha$ ), IL-10, RANTES, IL-16을 생성함이 밝혀져 있으며, 이러한 점은 호산구가 조직 개형(tissue remodeling)에서부터 다양한 세포를 활성화하는 다양한 생물학적 반응에 강력히 관여하고 있음을 시사한다.

호산구의 주요 케모카인에는 eotaxin이 있으며 eotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3의 아형이 확인되고 있다. Eotaxin은 호산구의 부착을 조절하며, 호산구의 선택적 조직 침투에 역할을 하는 것으로 생각된다.

## Eosinophil의 이동

안정 상태에서 대부분의 호산구는 위장관계로 유입되며, 정상적으로 식도를 제외한 모든 위장관계의 고유층(lamina propria)에 존재한다. 위장관 내의 호산구는 eotaxin-1의 발현에 의해 조절된다. 또한 호산구는 정상 조건에서 흉선, 유선, 자궁으로 이동하며, 역시 eotaxin-1의 조절을 받는다.

염증 부위로 호산구의 이동은 시토카인(Th2 cytokine; IL-4, IL-5, IL-13), 부착 분자 ( $\beta$ 1-,  $\beta$ 2-,  $\beta$ 7-integrin), 케모카인(RANTES, eotaxin)과 acidic mammalian chitinase 등이 관여한다<sup>29,31</sup>. IL-5는 호산구의 성장, 분화, 활성화,

생존을 조절하고, 항원에 노출된 후 호산구가 골수에서 폐로 이동하는 데 필수적인 신호를 제공한다. 그러나 항원에 의해 유발된 조직 내 호산구 증가는 IL-5와 무관하게 발생할 수 있으며, 천식 환자에서 항 IL-5 제제를 투여하였을 때에도 조직 내에서 호산구가 관찰되는 점으로 확인된다. 최근의 연구는 호산구가 폐로 이동하는 데 있어 eotaxin 계열의 아형이 중요한 역할을 함을 보여주고 있다. Eotaxin은 IL-5와 상호작용하여 조직 내 호산구 증가를 유발한다. 또한 IL-5는 eotaxin에 반응하는 세포를 증가시켜 호산구가 CCR3 리간드에 반응하도록 유도한다.

호산구는 많은 부착 분자를 표현하며,  $\alpha_4\beta_7$ , CD18 family ( $\beta_2$  integrin), very late antigen (VLA)-4 분자( $\beta_1$ -integrin)를 포함한 인테그린(integrin)의 발현에 관심이 집중되고 있다. 이러한 인테그린은 염증 반응에서 호산구가 조직으로의 이동하는 데 다양한 역할을 담당한다. 호산구의 축적과 이동을 조절하는 많은 다른 경로가 있으나, 최근에는 류코트리엔 B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>와 prostaglandin D<sub>2</sub>와 같은 대사산물의 중요성에 초점이 맞춰지고 있다.

## 호산구의 면역 조절 기능

### 1. 항원 제시(Antigen presentation)

호산구는 다양한 미생물 감염 시 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)로서의 역할을 할 수 있다<sup>6,32,33</sup>. 호산구는 T cell의 증식, 활성화 및 Th1/Th2의 분극화를 촉진시키는 일련의 cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12)을 분비하며, CD4+ T cell에서 IL-4, IL-5, IL-13의 분비를 촉진시킴이 밝혀져 있다<sup>7,34,35</sup>.

### 2. 비만세포 조절

호산구는 또한 비만세포 기능의 조절 능력을 가지고 있으며, MBP에 의해 활성화되어 히스타민, PGD<sub>2</sub>, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-8을 분비한다<sup>36</sup>. 또한 호산구는 신경 성장 인자(nerve growth factor, NGF)를 생산하며 이는 자율신경의 생존과 기능 유지뿐만 아니라 면역 조절에도 관여한다<sup>37</sup>.

NGF는 호산구에 의해 생산되어 자체적으로 EPO 분비를 활성화하고, 이는 히스타민 분비를 유발한다. 이 결과는 비만세포와 호산구의 상호작용에 있어서 호산구에서 생산된 NGF가 역할을 함을 보여주며, 호산구와 비만세포가 서로 상보적으로 상호작용을 함을 시사한다<sup>38,39</sup>.

### 3. 기도 염증 및 기도 개형(Airway remodeling)

호산구가 성장 인자를 생성할 수 있음이 알려져 있으며, 최근 염증의 회복과 조직 손상의 복구과정에 대한 역할에 관심이 집중되고 있다. 조직 내의 호산구 증가는 섬유화를 유발하는 여러 질환에서 특징적으로 나타나며, 기관지 천식에서 나타나는 기도 개형과 연관된다. 기도 개형은 기저막과 기관지 점막하층에서 기질 단백질이 증가하며, 평활근의 증가, 배상세포(goblet cell)의 과증식, 신생혈관 생성을 특징으로 한다. 호산구는 TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, VEGF와 IL-13을 포함하는 여러 시토카인을 생산한다. 알레르기 천식 모델에서 IL-5에 대한 항체를 투여하거나 IL-5 유전자를 제거하였을 때 폐내 호산구와 기도 개형이 억제됨을 보여주었으며, IL-5가 결핍된 쥐에서 기관지 폐포 세척액 및 기관지 주변 조직의 호산구수가 감소함이 나타났다. 이러한 현상은 폐 조직내의 TGF- $\beta$ 1의 감소와 연관이 있으며, 호산구가 성장 인자 생성의 주요 세포임을 뒷받침하고 있다<sup>40</sup>.

또한 phosphoinositide 3-kinase가 천식을 포함한 알레르기 기도질환에 중요한 역할을 함이 밝혀져 있다<sup>41,42</sup>. 즉, 염증세포의 활성화 조절에 영향을 미치고, 골수에서 IL-5에 의한 호산구의 분비와 조직으로의 이동과의 연관성이 알려져 있으며, 최근 phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN)의 역할에 대해 밝혀진 바 있다.

## 결론

앞에서 언급한 바와 같이, 호산구는 기존에 알려진 기생충에 대한 역할 뿐만이 아니라, 염증 반응의 개시와 증폭에 다양한 기능을 가지고 있다. 또한, T 림프구 등의 염증세포의 기능을 조절하는 역할을 담당하며, 천식 등의 알레르기성 기도 질환에서는 기도 개형에 관여하는 중요 세포 중 하나이다. 이러한 결과는 향후 호산구의 기능 및 관련 물질에 대한 연구의 중요성을 시사하며, 이를 조절함으로써 다양한 질환의 치료에 응용될 수 있음을 시사한다.

## 참고문헌

1. Gleich GJ, Loeffering DA. Immunobiology of eosinophils. Annu Rev Immunol 1984;2:429-59.
2. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med 1998;338:

- 1592-600.
3. Weller PF. Eosinophils: structure and functions. *Curr Opin Immunol* 1994;6:85-90.
4. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol* 1986;39:177-253.
5. Kita H. The eosinophil: a cytokine-producing cell? *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:889-92.
6. Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol* 2004;76:520-7.
7. Shi HZ, Humbles A, Gerard C, Jin Z, Weller PF. Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils. *J Clin Invest* 2000;105:945-53.
8. Steinbach KH, Schick P, Trepel F, Raffler H, Dohrmann J, Heilgeist G, et al. Estimation of kinetic parameters of neutrophilic, eosinophilic, and basophilic granulocytes in human blood. *Blut* 1979;39:27-38.
9. Newman TM, Tian M, Gomperts BD. Ultrastructural characterization of tannic acid-arrested degranulation of permeabilized guinea pig eosinophils stimulated with GTP-gamma-S. *Eur J Cell Biol* 1996;70:209-20.
10. Kobayashi H. Effect of c-kit ligand (stem cell factor) in combination with interleukin-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-3, on eosinophil lineage. *Int J Hematol* 1993;58:21-6.
11. Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF. *Blood* 1989;73:1504-12.
12. Palfreman RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med* 1998;188:1621-32.
13. Kopf M, Brombacher F, Hodgkin PD, Ramsay AJ, Milbourne EA, Dai WJ, et al. IL-5-deficient mice have a developmental defect in CD5+ B-1 cells and lack eosinophilia but have normal antibody and cytotoxic T cell responses. *Immunity* 1996;4:15-24.
14. McNagny K, Graf T. Making eosinophils through subtle shifts in transcription factor expression. *J Exp Med* 2002;195:F43-7.
15. Nerlov C, Graf T. PU.1 induces myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors. *Genes Dev* 1998;12:2403-12.
16. Nerlov C, McNagny KM, Doderlein G, Kowenz-Leutz E, Graf T. Distinct C/EBP functions are required for eosinophil lineage commitment and maturation. *Genes Dev* 1998;12:2413-23.
17. Yu C, Cantor AB, Yang H, Browne C, Wells RA, Fujiwara Y, et al. Targeted deletion of a high-affinity GATA-binding site in the GATA-1 promoter leads to selective loss of the eosinophil lineage in vivo. *J Exp Med* 2002;195:1387-95.
18. Hirasawa R, Shimizu R, Takahashi S, Osawa M, Takayanagi S, Kato Y, et al. Essential and instructive roles of GATA factors in eosinophil development. *J Exp Med* 2002;195:1379-86.
19. Du J, Stankiewicz MJ, Liu Y, Xi Q, Schmitz JE, Lekstrom-Himes JA, et al. Novel combinatorial interactions of GATA-1, PU.1, and C/EBPepsilon isoforms regulate transcription of the gene encoding eosinophil granule major basic protein. *J Biol Chem* 2002;277:43481-94.
20. Kita H, Abu-Ghazaleh RI, Sur S, Gleich GJ. Eosinophil major basic protein induces degranulation and IL-8 production by human eosinophils. *J Immunol* 1995;154:4749-58.
21. Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA. Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature* 1986;321:613-6.
22. Wasmoen TL, Bell MP, Loegering DA, Gleich GJ, Prendergast FG, McKean DJ. Biochemical and amino acid sequence analysis of human eosinophil granule major basic protein. *J Biol Chem* 1988;263:12559-63.
23. Nittoh T, Hirakata M, Mue S, Ohuchi K. Identification of cDNA encoding rat eosinophil cationic protein/eosinophil-associated ribonuclease. *Biochim Biophys Acta* 1997;1351:42-6.
24. Tai PC, Spry CJ, Peterson C, Venge P, Olsson I. Monoclonal antibodies distinguish between storage and secreted forms of eosinophil cationic protein. *Nature* 1984;309:182-4.
25. Fredens K, Dahl R, Venge P. The Gordon phenomenon induced by the eosinophil cationic protein and eosinophil protein X. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:361-6.
26. Rosenberg HF, Tenen DG, Ackerman SJ. Molecular cloning of the human eosinophil-derived neurotoxin: a member of the ribonuclease gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:4460-4.
27. Ten RM, Butterfield JH, Kita H, Weiler DA, Fischkoff S, Ishizaka T, et al. Eosinophil differentiation of human umbilical cord mononuclear cells and prolonged survival of mature eosinophils by murine EL-4 thymoma cell conditioned medium. *Cytokine* 1991;3:350-9.
28. Rizo J, Sudhof TC. Snares and Munc18 in synaptic vesicle fusion. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:641-53.

29. Bochner BS, Schleimer RP. The role of adhesion molecules in human eosinophil and basophil recruitment. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:427-38.
30. Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:227-42.
31. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim YK, Chen NY, Cohn L, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* 2004;304:1678-82.
32. Mawhorter SD, Kazura JW, Boom WH. Human eosinophils as antigen-presenting cells: relative efficiency for superantigen- and antigen-induced CD4+ T-cell proliferation. *Immunology* 1994;81:584-91.
33. Handzel ZT, Busse WW, Sedgwick JB, Vrtis R, Lee WM, Kelly EA, et al. Eosinophils bind rhinovirus and activate virus-specific T cells. *J Immunol* 1998;160:1279-84.
34. MacKenzie JR, Mattes J, Dent LA, Foster PS. Eosinophils promote allergic disease of the lung by regulating CD4(+) Th2 lymphocyte function. *J Immunol* 2001;167:3146-55.
35. Lacy P, Moqbel R. Eosinophil cytokines. *Chem Immunol* 2000;76:134-55.
36. Piliponsky AM, Gleich GJ, Bar I, Levi-Schaffer F. Effects of eosinophils on mast cells: a new pathway for the perpetuation of allergic inflammation. *Mol Immunol* 2002;38:1369.
37. Solomon A, Aloe L, Pe'er J, Frucht-Pery J, Bonini S, Bonini S, et al. Nerve growth factor is preformed in and activates human peripheral blood eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:454-60.
38. Bullock ED, Johnson EM Jr. Nerve growth factor induces the expression of certain cytokine genes and bcl-2 in mast cells. Potential role in survival promotion. *J Biol Chem* 1996;271:27500-8.
39. Horigome K, Bullock ED, Johnson EM Jr. Effects of nerve growth factor on rat peritoneal mast cells. Survival promotion and immediate-early gene induction. *J Biol Chem* 1994;269:2695-702.
40. Williams TJ. The eosinophil enigma. *J Clin Invest* 2004;113:507-9.
41. Kwak YG, Song CH, Yi HK, Hwang PH, Kim JS, Lee KS, et al. Involvement of PTEN in airway hyperresponsiveness and inflammation in bronchial asthma. *J Clin Invest* 2003;111:1083-92.
42. Kim SR, Lee KS, Park SJ, Min KH, Lee KY, Choe YH, et al. PTEN down-regulates IL-17 expression in a murine model of toluene diisocyanate-induced airway disease. *J Immunol* 2007;179:6820-9.