

Role of Dendritic Cells in the Airway Mucosa

Seok Hyun Cho

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Dendritic cells (DC) are located at the environment-host interface and are continuously exposed to a vast array of foreign proteins and pathogens. The major role of DC is to sample environmental antigens and then to migrate to regional lymph nodes where they present processed antigenic peptides to T cells. Therefore, DC can polarize naïve T cells into either Th1 or Th2 effector cells and have a central role in coordinating the balance between immunity and tolerance to inhaled antigens. DC studies can be difficult to perform, because there is no specific cell surface marker for DC. Furthermore, they are a minor population in blood and tissue, and show heterogeneity (many subtypes) and remarkable functional plasticity (immature and mature types). Many DC experiments performed in mouse models may be very different in human disease. There are still unknown questions regarding origin, function, and the molecular events governing their characteristic features. Therefore, better understanding of human DC biology will allow us in the future to use DC as a new therapeutic target for refractory airway diseases including asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis with polyposis.

Key Words: Dendritic Cells; Lung Diseases; Hypersensitivity; Humans

Correspondence to: Seok Hyun Cho
우133-792, 서울시 성동구 왕십리로 222,
한양대학교병원 이비인후과
Department of Otorhinolaryngology-Head
and Neck Surgery, Hanyang University
Hospital, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-
gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8583
Fax: +82-2-2293-3335
E-mail: shcho@hanyang.ac.kr

Received 2 November 2012
Revised 5 January 2013
Accepted 11 January 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

1973년 Steinman과 Cohn이 마우스 비장(spleen)에서 수지상 세포(dendritic cell, DC)를 처음 발견한 이후로 많은 연구가 진행되어 오고 있다. 일반적으로 총 백혈구의 1-2% 정도로 수지상 세포의 수가 적고, 특이적 마커의 부재로 인하여 연구에 많은 장애요소가 있었지만, 최근 수지상 세포의 체외배양과 단일클론항체(monoclonal antibody)를 이용한 분리가 가능해지면서 점차적으로 연구의 영역이 확대되고 있다. 수지상 세포에 대하여 현재까지 밝혀진 바를 정리하자면 1) 외부에서 침입하는 세균의 존재를 toll-like receptor (TLR) 등을 매개로 인지하여 개체방어에 중요한 염증성 시토카인을 분비하고, 2) 기도에서 가장 중요한 항원전달세포(antigen presenting cell)이며, 3) Th1/Th2와 같은 T세포 면역을 매개 및 조

절하는 기능이 있으며, 4) 불필요한 자극에 대하여 중심내성(central tolerance)과 말초내성(peripheral tolerance)을 유도하여 면역의 평형상태를 유지하는 기능을 수행한다.

이와 같이 소수의 세포이면서, 다양한 아형이 존재하고, 미성숙/성숙상태의 기능적 다양성을 보이고, 자연면역과 능동면역을 넘나들면서 염증을 조절 및 매개하는 흥미로운 수지상 세포에 대한 문헌고찰을 통하여 정리해 보고자 하였고, 여기에서는 마우스보다는 주로 인체에 관하여 알려진 사실들을 우선적으로 정리하였다.

본 론

1. 수지상 세포의 위치와 역할

인간은 출생 후부터 수많은 외부항원에 접촉을 하게 되는데 피

부, 기도 및 소화관 등 외부와 접촉되는 모든 신체부위에서는 이러한 외부항원을 인식하고 판단해서 적절한 면역반응을 조절할 수 있는 메커니즘을 필요로 한다. 외부항원이 신체에 위협자극(danger signal)인지 비자가항원(non-self antigen)인지 판단해야 하는데 여기에 대표적 항원전달세포인 수지상 세포가 가장 중요한 역할을 한다. 결과적으로 정상상태에서는 내성을 유지하며, 감염에 대해서는 Th1 반응, 항원노출에 대해서는 Th2 반응을 유도한다.

기도 수지상 세포는 일반적으로 500-1,000 /mm²의 밀도를 가지는데 항원노출의 정도에 따라 달라지며 세균과 바이러스 감염, IFN- γ , 흡연 및 항원노출 시에 증가하는 것으로 알려져 있다. 자극이 없는 정상인, 증상이 없는 알레르기 비염에서는 일반적으로 수지상 세포가 거의 검출되지 않는다.

2. 주위 환경에 의한 수지상 세포의 조절

1) 대식세포와 수지상 세포

대식세포는 기도에서 청소기능, 항원전달기능과 분비기능을 함으로써 면역의 형평성을 유지하고 자연면역을 담당하는 중요한 면역세포이다. 대식세포는 알레르기 천식에서 기도 염증을 감소시키는 역할을 하며, 주된 기전으로 수지상 세포로 항원전달을 차단하고 T세포의 활성화를 억제시키는 기능을 한다. 또한 정상상태의 대식세포는 nitric oxide (NO)를 분비하여 수지상 세포를 비활성 상태로 유지하는데 있어서 매우 중요한 기능을 한다[1].

2) 기도상피와 수지상 세포

상피세포에서 분비되는 PGE2와 thymicstromal lymphopoietin (TSLP), 비만세포에서 분비되는 histamine과 β -agonist는 myeloid 수지상 세포(mDC)를 활성화하여 Th2 반응을 유도한다. 천식환자의 기도상피에서 증가한다고 알려져 있는 TSLP는 수지상 세포의 OX40L의 발현을 증가시켜 naïve T세포의 OX40와 결합하여 Th2 반응을 유도하여 IL-4와 GATA-3의 생성을 유도할 수 있다[2]. TSLP는 수지상 세포에서 케모카인의 분비를 촉진하는데, 여기에는 Th2 세포에 대한 thymus and activation-regulated chemokine (TARC, CCL17), 대식세포에 대한 macrophage derived chemokine (MDC, CCL22), 중성구에 대한 IL-8과 호산구에 대한 eotaxin2가 포함된다. 기도상피에서 분비되는 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)는 수지상 세포의 costimulatory molecule 발현을 증가시켜 결과적으로 Th2 priming을 유도한다. 또한 기도상피에서 분비하는 CCL20은 매우 중요한 수지상 세포의 케모카인으로 작용하는데, 이때 집먼지진드기와 바퀴벌레와 같이 항원의 단백분해효소(protease)와 상피의 protease-activated receptor (PAR)의 상호작용이 중요한 역할을 한다[3].

이와 같이 기도상피는 TSLP와 GM-CSF를 분비하여 수지상 세포를 활성화하여 Th2 반응을 유도하는데 중요한 기능을 하며, CCL20

을 분비하여 기도로 수지상 세포를 끌어들이는 역할을 한다. 이 외에 기도상피에서 분비되는 IL-1 β 는 CCL20, TSLP와 GM-CSF 분비를 촉진하며, TNF는 내성을 깨뜨리면서 수지상 세포를 활성화하여 Th2 반응을 유발하는데 있어서 중요한 역할을 한다[4]. 반면에 transforming growth factor-beta (TGF- β)와 vascular endothelial growth factor (VEGF)는 내성유지에 중요한 것으로 알려져 있다[5].

3. 병원체에 의한 수지상 세포의 조절

수지상 세포는 세균과 바이러스를 인식할 수 있는 특이적 수용체(TLR), NOD-like receptor와 Rig-like helicase를 발현하여 외부에서 침입하는 다양한 병원체와 반응하여 Th1/Th2 면역반응을 유도한다. mDC는 TLR1, TLR2와 TLR3를 발현하고, plasmacytoid 수지상 세포(pDC)는 TLR7과 TLR9를 발현하며, TLR4는 mDC와 pDC 모두 발현되는 것으로 알려져 있다[6]. Toxoplasma, 고농도의 lipopolysaccharide (LPS), Candida albicans는 Th1 반응을 유도하고, filarial nematode, 저농도의 LPS, cholera toxin은 Th2 반응을 유도하게 된다. 반면에 바이러스에 의하여 활성화된 pDC는 CD8⁺ 억제세포를 유도하는 것으로 알려져 있다.

많은 연구에서 저농도의 항원과 낮은 T세포 수용체 결합능(T cell receptor affinity)은 Th2 반응과 연관성이 있고, 고농도의 항원과 높은 T세포 수용체 결합능은 Th1 반응을 유도하는 것으로 보고한다[7]. LPS가 높은 농촌에서 자란 사람은 알레르기 이환율이 낮고 LPS가 낮은 도시에서 자란 사람은 알레르기 이환율이 높은 것으로 알려져 있으며, 이러한 사실들은 알레르기 발생에 있어서 어린시절 감염과 LPS 노출이 매우 중요하게 작용한다는 소위 “위생 가설(hygiene hypothesis)”이 적용됨을 뒷받침한다.

4. 항원의 인식과 매개

수지상 세포는 상피하에 위치하여 tight junction을 통해 수지를 외부에 내밀고 있어 항원인식에 있어서 매우 효율적인 구조를 가지고 있다. 항원을 인식하는 과정에서 mannose receptor (MR), langerin, dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), DEC-205, Fc ϵ RI와 같은 수용체를 사용한다[8]. 항원과 immunoglobulin E (IgE)의 결합이 Fc ϵ RI에 의한 항원전달과 T세포 활성화를 촉진하며, 천식환자에서 Fc ϵ RI을 발현하는 수지상 세포가 증가한다[9].

5. 수지상 세포의 활성화와 이동

정상상태의 수지상 세포는 주위 상피와 대식세포 같은 자연면역 세포의 영향으로 주로 항원인식을 담당하는 비활성 상태(imature DC)를 유지하며 이때는 대식기능이 활발한 반면 세포 표면에 MHC II 발현 및 운동성과 항원전달능력이 없다. 그러나 감염과 항원의 재감작 상황에서는 아래와 같이 수지상 세포에 여러 가지 변

화가 발생한다. 1) 대식기능을 상실하고, 2) 매우 높은 MHC II와 CD40, CD80과 CD86 같은 costimulatory molecules을 세포 표면에 발현하고, 3) 항원전달과 연관된 dendritic cell-lysosome-associated membrane protein (DC-LAMP)을 발현하고, 4) 운동성이 증가하는 등 일련의 변화 과정을 거쳐 활성화상태(mature DC)가 되어 국소림프절로 이동하여 결국 T세포 영역(T-cell zone)에 진입 후 항원을 전달하여 T세포 반응을 유발하게 된다. 이때 상피세포와의 접촉분자 및 국소조직과 림프절 특이적 케모카인의 변화가 중요한 역할을 하게 된다. 즉, 상피세포에 부착하게 하는 anchor molecule (E-cadherin, CD103)의 감소와 함께 regulated and normal T cell expressed and secreted (RANTES, CCL5), eotaxin (CCL11), macrophage inflammatory protein-3 alpha (MIP-3 α , CCL20)와 같은 국소 케모카인이 감소하고 CCL19와 CCL21과 같은 림프절 케모카인이 증가하여 수지상 세포의 CCR7 수용체와 반응하게 된다[10]. CCL19 (MIB-3 β)/ secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC, CCL21)이 결핍된 paucity of lymph node T cells (plt) 마우스에서 mDC가 증가하고 조절 T세포(regulatory T cell, T_{reg})가 감소하며 대조군에 비하여 심한 비강염증이 있음이 보고되었고, 알레르기 비염에서 CCL22 (MDC)가 증가되어 있는 것으로 보아 수지상 세포의 반응에 이러한 케모카인이 매우 중요한 것을 알 수가 있다[11]. 또한 Runx3 KO 마우스에서 수지상 세포 CCR7의 발현과 CD11c⁺ DC의 림프절 이동이 증가하는 것이 자연발생적인 천식에 기여함이 보고되었다[12].

형광염색(DiY)을 마우스 비강에 점적하였을 때 2시간 이후에 비강연관면역조직(nasal associated lymphoid tissue)에서 형광이 관찰되고 6시간에서 48시간까지 경부림프절에서 관찰됨을 증명함으로써 비강을 포함한 상기도에서도 이러한 수지상 세포의 활성화와 국소림프절로의 이동이 증명이 되었다. 또한 바이러스 감염 후 비인강 세척액과 비강 브러쉬 샘플에서 수지상 세포가 관찰되지 않았다는 사실은 감염 후에 수지상 세포의 운동과 이동에 대한 증거가 된다[13]. 수지상 세포는 비활성 상태에서도 국소조직과 국소 림프절 사이를 순환하는데 이때 수지상 세포는 항원을 인지하지 않은 미성숙 상태(immature DC)로서 이러한 과정을 통하여 정상적인 내성을 유지하는 것으로 알려져 있다.

6. 수지상 세포에 의한 Th1/Th2 반응의 조절

수지상 세포에 의한 Th1/Th2 반응의 조절에 대해서는 아직까지 많은 부분이 잘 알려져 있지 않고 있다. CD80과 CD86의 발현이 모두 Th2 반응에 중요하며, CD80은 T세포의 활성화(induction phase)에 CD86은 T세포의 조직 침윤에 작용하는 것으로 보고되었다. 알레르기 비염 환자에서 항원유발검사(allergen provocation test)를 시행하면 비점막에서 CD86과 CD80의 발현이 모두 증가한다[14]. 이 외에 CD40, OX40 ligand와 inducible costimulatory (ICOS) li-

gand의 발현은 모두 Th2 분화에 중요하다. CD-40 KO 마우스에서 조직 호산구증, 항원 특이적 IgE와 같은 알레르기 비염의 표현형이 사라지는 것은 수지상 세포의 성숙도가 중요함을 시사한다[15]. 또한 수지상 세포는 CCL17과 CCL22와 같은 Th2세포 케모카인을 분비하여 Th2 반응에 중요한 역할을 한다. 수지상 세포에 의한 Th2 반응의 유도는 주로 국소림프절에서 일어나지만 일부 기도점막에서도 가능한 것으로 알려져 있다. 또한 항원감작 이후에 기도의 만성적인 염증의 유지에 수지상 세포가 중요한 역할을 담당하며 기억 T세포를 활성화시킨다[16]. 수지상 세포는 TARC와 MDC를 분비하여 Th2 기억세포를 조직으로 끌어들여 만성적인 염증을 유발한다. 정상상태의 기도 mDC는 주로 IL-6와 IL-10을 분비하고, IL-12는 분비하지 않아서 쉽게 Th2 반응을 일으킬 수 있다는 보고가 있고[17], 이러한 사실은 일반적으로 기도가 Th2 반응으로 조건화되어 있다는 가설(Th2 default theory)과 부합한다.

이와 반대로 수지상 세포에서 IL-12를 분비하게 되면 IFN- γ 를 분비하는 Th1 반응이 일어나는데 이때 바이러스 감염과 LPS의 유무가 매우 중요한 역할을 하며, 이 외에 IL-18과 IL-23이 Th1 반응에 관여할 수 있다[18]. CD40이 Th2 반응을 유도한다는 위의 사실과 다르게 수지상 세포의 CD40은 T세포의 CD40L과 결합하여 IL-12의 분비를 촉진하고 결과적으로 IFN- γ 를 분비하는 Th1 반응과 관계가 있다는 보고도 있어 이에 대한 추가연구가 필요하다[19].

그러나 정상상태에서 항원에 노출이 되었을 때 가장 흔한 기도의 반응은 내성(tolerance)이다. 미성숙 수지상 세포는 개체의 사멸 세포로부터 유리되는 자가항체를 채취하여 지속적인 내성을 유지한다. 특히 염증의 신호전달과 T세포의 감작이 없는 상태에서는 내성이 일어난다. 수지상 세포가 내성을 유도하는 주요 기전은 IL-10을 분비하여 국소림프절에서 ICOS-ICOS를 매개로 하는 T_{reg}를 활성화시키는 것과 GM-CSF에 의하여 유발된 염증을 억제시키는 것이다[20]. GM-CSF는 역으로 국소항원전달을 활성화하여 내성을 억제하는 역할을 한다. 일반적으로 미성숙 수지상 세포가 costimulatory molecule 없이 항원을 T세포에 전달하는 과정에서 내성이 일어난다고 알려져 왔는데, 최근 조절능력을 가진 성숙된 수지상 세포(regulatory dendritic cell, DC_{reg})의 존재가 밝혀졌다. 마우스의 장에서 CD103⁺ DC는 염증상태에서는 면역기능을 하고, 정상상태에서는 Foxp3⁺ T_{reg}를 유도하는 조절기능을 한다[21]. 또한 중간 정도로 성숙된 수지상 세포(semi-mature DC)가 내성에 중요한 역할을 한다는 것이 알려져 향후 이에 대한 심도 있는 연구가 필요하다[22]. 상피에서 분비하는 TGF- β 는 DC_{reg}와 T_{reg}를 유도하여 내성을 유지하는데 중요한 역할을 한다[23]. 항원이 LPS와 함께 노출되는 경우에는 내성을 잘 유발할 수 있고, 수지상 세포에서 분비되는 secretory leukoprotease inhibitor (SLPI)와 indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)는 내성에 관여하는 것으로 알려져 있다[24,25]. 천식환자에서 Der p 1에 노출 시 수지상 세포의 IDO 발현이 감소

하여 Th2 반응이 증가한다[26]. 폐에서는 폐포 대식세포가 많은 양의 IL-10을 분비하여 내성으로 유도하고 면역반응을 억제한다. PGE2의 역할은 매우 복잡한데 일반적으로 초기염증에서는 수지상 세포를 활성화시키고, 만성 염증에서는 반대로 IL-10을 분비하는 DC_{reg}를 유도하여 내성에 관계한다[27].

7. 수지상 세포의 아형

비림프조직(non-lymphoid tissue)에는 크게 mDC (conventional DC), pDC와 langerhans cell (LC)이 있고, 림프조직에는 주로 B세포 기억과 연관된 림프소절(germinal center, GC)에 follicular dendritic cell (fDC)과 GC-DC가 존재한다[28]. fDC는 GC B세포에 항원을 전달하여 B세포 기억을 유발하며 GC-DC는 T세포에 항원을 전달한다. 흉선에는 thymic DC가 있어 T세포에 대한 음성선택(negative selection)을 통해서 중심내성에 관여한다.

인체에서 수지상 세포의 존재를 규명하기 위한 특이적 마커는 아직까지 확실하게 알려져 있지 못한 실정이다. 따라서 계통음성(lineage-negative; CD3, CD14, CD19, CD20, CD56)과 MHC II 양성인 것을 확인한 후 여러 가지 세포표면인자(cell surface marker)의 조합을 통해서 분석하고 있다. 인체의 수지상 세포는 대부분 CD4를 발현하고, CD8은 발현하지 않는다. CD11c의 발현 유무에 따라서 mDC와 pDC를 구분한다(Table 1). 사람에서 수지상 세포의 아형은 표적기관에 따라서 달라질 수 있고 아직까지 연구가 부족한 상태로 향후 이에 대한 많은 연구가 필요하다고 하겠다.

mDC는 말초혈액(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)의 0.5-1.0%를 차지하며, 계통적으로 단핵구 및 대식세포와 유사하여 세포표면에 CD11c, CD13, CD33을 발현한다. 단핵구는 mDC로 분화할 수 있는 전구세포로 알려져 있으며 GM-CSF, IL-4, IL-13과 같은 시토카인을 필요로 한다[29]. mDC는 주로 항원을 전달하

여 T세포를 활성화하는 기능을 한다. mDC는 IgE와 결합할 수 있는 FcεRI를 발현하며 바이러스 감염에 의하여 CCL28을 분비하여 CD4+ T세포와 호산구를 끌어들이는 역할을 한다[30]. Type 1 mDC는 type 2 mDC와 달리 E-cadherin과 langerin을 발현한다.

pDC는 PBMC의 0.3%를 차지하며, 형태학적으로 plasma cell과 유사하고 계통적으로 림프구와 유사하여 세포표면에 CD123 (IL-3Rα), BDCA2 (CD303)와 immunoglobulin-like transcript 7 (ILT7)을 선택적으로 발현한다. IL-3는 CD123 (IL-3 receptor α-chain)을 발현하는 pDC의 중요한 생존인자로 알려져 있다[31]. pDC는 항원 전달능력이 별로 없는 것으로 알려져 있고, 바이러스 감염 시 주로 IFN-α를 분비하고 말초내성의 유지에 중요한 역할을 한다[32]. 인체에서 IFN-α는 중요한 Th2 전사인자인 GATA-3를 억제하고 Th2 세포에서 IL-4, IL-5와 IL-14의 분비를 억제해서 결과적으로 Th2 반응을 봉쇄한다. 알레르기 천식환자의 혈액 pDC를 influenza로 자극하였을 때 IFN-α의 분비능이 감소하였고, 따라서 pDC에 의한 IFN-α 분비가 알레르기 발생을 억제하는데 매우 중요함을 알 수 있다[33]. 또한 pDC는 IgE와 결합할 수 있는 FcεRI를 발현하는데 혈청 IgE가 높은 환자에서 바이러스 자극 시 pDC의 IFN-α 분비능이 감소한다는 점, TLR9에 의한 pDC의 IFN-α 분비능과 pDCFcεRI 발현과는 역상관 관계를 보인다는 점 등은 IgE가 pDC의 IFN-α 분비를 감소시켜 결과적으로 Th2 반응에 유리한 조건을 형성한다는 사실을 말해준다[33]. 기도와는 달리 구강점막에는 pDC가 거의 관찰되지 않음이 보고되어 국소조직의 위치에 따라서 수지상 세포의 분포가 달라짐을 알 수 있다.

mDC와 pDC 균형이 알레르기의 발생에 미치는 영향에 관해서는 아직까지 정확한 결론을 내리기 어렵다. Hartmann 등은 mDC는 Th2에 관여하고 pDC는 감염에 관계하며 정상인에서 mDC/pDC 비율은 1이라고 하였다[34]. 정상인과 비교하여 알레르기 비염에서 pDC가 감소한다고 보고한 연구가 있는 반면 항원유발반응을 하였을 때 알레르기 비염에서 pDC가 증가한다고 보고한 연구도 있어 향후 이에 대한 연구가 필요하다[34].

LC는 주로 피부에 존재하며 기원에 대해서는 잘 알려져 있지 않고 있으나 TGF-β KO 마우스의 피부에 LC가 없는 것으로 보아 성장과 분화에 TGF-β가 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다[35]. LC의 세포표면에서 CD1a, E-cadherin, Langerin (CD207)의 발현과 Birbeck granule을 확인함으로써 LC를 구분할 수 있다. 기도 LC에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 기도 수지상 세포에서도 LC-specific marker를 많이 발현한다는 보고가 있다[36]. 기도 수지상 세포에서 langerin (CD207)을 발현하는 세포는 resident DC, 발현하지 않는 세포는 inflammatory DC로 보고한 연구도 있었다[37]. 구강점막에 있는 수지상 세포는 LC의 표현형을 가지며 구강을 통한 면역치료(sublingual immunotherapy)에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

Table 1. Heterogeneity and phenotypes of human dendritic cells

Dendritic cell subsets	mDC (type 1)	mDC (type 2)	pDC
Lin	-	-	-
HLA-DR	+++	+++	+++
CD4	++	++	++
CD8	-	-	-
CD11c	+++	++	-
CD1a	++	-	-
BDCA1 (CD1c)	++	-	-
BDCA2 (CD303)	-	-	++
BDCA3 (CD141)	-	++	-
BDCA4 (CD304)	-	-	++
CD45RA	-	-	++
CD123 (IL-3R)	++	variable	+++
ILT7	-	-	++

mDC, myeloid dendritic cell; pDC, plasmacytoid dendritic cell; Lin, lineage; BDCA, blood dendritic cell antigen; ILT, immunoglobulin-like transcript.

8. 연령에 따른 수지상 세포의 역할

유아에서 아토피의 고위험군에서 IFN- γ 결핍이 보고되었고, 태아의 Th2 극성이 성인의 Th1으로 전환되는 시점이 지연되는 것이 알레르기의 발생에 기여하는 것으로 알려져 있다[38]. 유아의 비강 점막에서 IL-10을 발현하는 세포가 많이 관찰되는 것으로 보아 Th2 호발 환경임을 알 수가 있고, 유아기에 rhinovirus 혹은 respiratory syncytial virus (RSV)에 의한 상기도 감염으로 점차 Th1 면역반응이 형성이 되며, 출생 후 안정적인 Th1 기억을 획득하는데 있어서 수지상 세포가 중요한 역할을 담당한다. 2세에서 상피의 IL-10 양성물이 많이 감소하며 반대로 IL-18과 IL-12가 증가하여 결과적으로 IFN- γ 의 발현이 증가하게 된다[39]. 제대혈 수지상 세포에서 Th1 유도에 중요한 IL-12 생성능력이 저하되어 있음이 보고되었고, 12세 이후에 성인과 같아진다고 한다. 따라서 유소아에서 Th1 유도 시토카인의 성숙도가 알레르기의 발생에 매우 중요함을 알 수가 있고, 여기에서 수지상 세포가 큰 역할을 담당하게 된다.

9. 기도염증에서 수지상 세포의 변화

흡연, 기관지염, 천식 및 알레르기 비염 등 다양한 기도염증반응에서 수지상 세포의 밀도가 증가하는 것으로 보고되었다. 알레르기 천식환자에서 house dust mite (HDM) 자극 4-5시간 후에 기관지 점막에 mDC (CD1c+HLA-DR+ DC)가 증가한다[40]. 항원을 재감작시키면 순환혈액에서 mDC 전구세포가 빠르게 사라지면서 기도점막에 침윤하게 되며 반면에 pDC에는 큰 변화가 관찰되지 않는다는 보고와 함께 반대로 24시간 후에 pDC도 mDC와 같이 기관지세척액(BAL)에서 증가한다는 보고가 있어 이에 대한 추가연구가 필요하다[41].

알레르기 비염에서 수지상 세포에 대한 연구로서 항원유발검사는 매우 유용하여 염증세포의 역동성을 잘 알 수가 있다는 장점이 있다. 비강세척(nasal lavage), 비강 브러쉬(brush) 혹은 점막조직검사(mucosal biopsy) 등의 방법으로 시료채취가 가능하여 앞으로 이에 대한 많은 연구가 필요하다고 하겠다. 알레르기 비염의 비강조직에서 CD4⁺ T세포가 국소적으로 Th2 시토카인을 분비한다는 점, CD11c⁺ DC가 조직에서 CD3⁺ T세포와 cluster를 이루고 있다는 점은 국소조직에서 DC-effector T세포 간의 연관성을 시사한다[42]. 국소조직에서 수지상 세포는 T세포로 항원을 전달하고 T세포는 B세포를 활성화하여 local IgE isotype switch에 의한 국소 IgE의 생성에 관여함을 알 수가 있고 향후 이에 대한 많은 연구가 필요하다[43].

계란 알부민(ovalbumin, OVA)을 이용한 알레르기 비염 동물모델에서 비강에 mDC가 증가하고 CD4⁺ T세포와 cluster를 형성한다. 감염된 마우스에 OVA를 처리한 mDC를 주입하였을 때 경부 림프절에서 Th2 시토카인이 증가하고 호산구성 점막염증이 심해진다. 또한 CD11c-DTR Tg 마우스에 diphtheria toxin을 처리하였을

때 췌장, 림프절과 폐에서 모두 CD11c⁺ 세포가 사라지면서 CD4와 CD8 T세포의 활성화가 억제되고 알레르기 비염의 표현형이 소실됨이 보고되었다[44]. 이러한 사실로 미루어 보아 수지상 세포가 T세포 priming, IL-4에 의한 B세포의 IgE의 생성과 IL-5에 의한 호산구침윤에 모두 중요한 역할을 담당한다고 볼 수 있다.

10. 수지상 세포의 실험적 배양

수지상 세포가 극소수의 세포이면서 인간의 시료를 채취하기 어렵기 때문에 연구를 위하여 배양하고자 하는 노력이 있었다. 전통적으로 인체의 골수나 제대혈(umbilical cord blood)에서 CD34⁺ 세포를 분리하여 GM-CSF, TNF- α 로 자극하면 mDC로 분화하는데, c-kit ligand를 추가하면 더욱 많은 세포를 얻을 수 있다[45]. 현재는 주로 PBMC를 이용하는데 GM-CSF와 IL-4로 자극하면 CD14⁺ 단핵구가 미성숙 mDC로 분화되고, 이후에 LPS, TNF- α 혹은 cytokine cocktail (TNF- α , IL-1 β , IL-6와 PGG2 포함)로 자극하면 MHC II와 costimulatory molecule을 발현하는 성숙된 수지상 세포로 분화시킬 수 있다[46]. 그러나 실험적으로 배양된 수지상 세포는 혈액이나 조직에서 분리한 수지상 세포와는 다르다는 것을 명심해야 한다.

11. 치료표적으로서 수지상 세포의 이용

수지상 세포를 치료목적으로 이용하는데 있어서 아래 몇 가지의 난점이 있을 수 있다. 1) 수지상 세포의 기능을 전체적으로 저하시키는 것이 옳은가? 2) 수지상 세포의 기능을 떨어뜨렸을 때 인체의 방어면역에는 문제가 없겠는가? 3) 특정항원에 대한 면역반응을 차단할 수가 있는가? 4) Th2 반응을 Th1으로 유도하는 것이 과연 좋은 것인가? 5) 질병의 자연경과를 변경할 수 있는가? 등의 문제를 해결해야 한다. 예를 들어 Th1 반응이 강하면 자가면역질환의 위험성이 증가할 수 있다. 따라서 가장 이상적인 것은 항원 특이적 내성을 유도하면서 자연경과를 변경시킬 수 있는 방법이라고 할 수가 있으며 만성적인 천식으로 인한 기도 리모델링을 예방할 수 있어야 한다.

수지상 세포와 연관된 알레르기의 치료로서 실험적으로는 CpG oligonucleotide가 Th1 반응을 유도하고, heat-killed Mycobacterium vaccae가 T_{reg} 반응을 유도하며, 저농도에 감염된 미성숙 수지상 세포를 주사할 경우 항원 특이적 T세포의 기능을 저하시킨다는 것이 알려져 있다.

인체에서 Lactobacillus가 수지상 세포에서 IL-10과 TGF- β 를 분비시켜 내성을 유도한다는 사실과 TLR4 agonist가 구강 면역치료에서 내성을 증가시킨다는 사실이 보고되어 수지상 세포를 매개로 하는 임상적 치료의 가능성을 제시하였다[47]. 또한 스테로이드 약물치료가 기도 수지상 세포의 침윤을 감소시킨다는 것과 항원을 이용한 면역치료(immunotherapy)가 내성을 유도하는 것이 알려져 있다. 수지상 세포의 FC ϵ RI이 기도염증반응에 중요하게 작용하

는 점을 고려할 때 새로운 천식치료제로서 IgE 항체인 omalizumab이 가능성이 있다. 천식환자에게 omalizumab을 투여하였을 때 가을철 천식유병률, 혈액 수지상 세포 FCεRI의 발현과 기도 조직 검사에서 mDC가 감소함이 보고되었다[48]. 상피에 의한 수지상 세포기능의 조절을 볼 때 TSLP, CCL17과 CCL22 항체를 이용하면 선택적으로 Th2 반응을 억제하는 것이 가능할 것으로 생각된다. 또한 상피와 수지상 세포가 HDM을 인식할 때 TLR4가 중요하다는 점을 볼 때 TLR4 항체가 가능성이 있고, 내성에 중요한 pDC를 자극할 수 있는 TLR agonist 등도 생각해 볼 수 있다.

이 외에 종양세포에 노출시킨 수지상 세포를 주입하였을 때 중피종(mesothelioma)과 malignant glioma를 치료한다는 사실과 녹농균에 노출시킨 수지상 세포가 녹농균 감염에 저항성을 유발한다는 사실 등을 고려했을 때 향후 부비동염에 흔한 균주에 노출시킨 수지상 세포를 이용한 부비동염의 치료를 고려해 볼 수 있다[49,50]. 앞으로 항원을 비롯한 미세한 환경의 조절이 어떻게 수지상 세포의 활성화와 T세포 면역반응에 영향을 미치는지에 대한 활발한 연구를 통하여 보다 선도적인 개념의 치료제 개발이 가능할 것으로 본다.

결론

수지상 세포는 천식과 알레르기 비염을 포함한 기도염증에서 매우 중요한 역할을 수행한다. 아직까지 인체 수지상 세포에 대한 연구가 별로 없고(blue ocean), 수지상 세포수가 많지 않고(minor population), 수지상 세포 특이적 마커가 없으며(no specific cell surface marker), 인체조직의 위치에 따라서 다른 아형이 발견되고(heterogeneity), 주위 환경에 매우 민감하게 반응을 하는 기능적 다양성(functional plasticity)을 보이기 때문에 인체 수지상 세포의 특성을 잘 이해하기 위해서는 많은 연구가 필요하다.

기도질환은 대부분 외부환경에 노출된 상피의 이상(epithelial disease theory)에서 출발하는 경우가 많고, 수지상 세포는 상피로 대변되는 자연면역과 T세포로 대변되는 능동면역 사이에서 면역기능을 조절하며, 크게는 면역(immunity)과 내성(tolerance)에 모두 관여하기 때문에 임상에서도 매우 흥미로운 연구분야라고 할 수 있다.

수지상 세포에 대한 연구는 원인불명 질환의 병태생리를 밝히고 나아가 수지상 세포 vaccine과 같이 난치성 기도 염증질환에서 새로운 개념의 치료제 개발에 있어서 중요한 전환을 이룰 수 있는 부분이라고 생각된다.

REFERENCES

- Holt PG, Oliver J, Bilyk N, McMenamin C, McMenamin PG, Kraal G, et al. Downregulation of the antigen presenting cell function(s) of pulmonary dendritic cells in vivo by resident alveolar macrophages. *J Exp Med* 1993;177:397-407.
- So T, Song J, Sugie K, Altman A, Croft M. Signals from OX40 regulate nuclear factor of activated T cells c1 and T cell helper 2 lineage commitment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3740-5.
- Day SB, Ledford JR, Zhou P, Lewkowich IP, Page K. German cockroach proteases and protease-activated receptor-2 regulate chemokine production and dendritic cell recruitment. *J Innate Immun* 2012;4:100-10.
- Lee HC, Ziegler SF. Inducible expression of the proallergic cytokine thymic stromal lymphopoietin in airway epithelial cells is controlled by NF-kappaB. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:914-9.
- Oyama T, Ran S, Ishida T, Nadaf S, Kerr L, Carbone DP, et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1998;160:1224-32.
- Cao W. Molecular characterization of human plasmacytoid dendritic cells. *J Clin Immunol* 2009;29:257-64.
- Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002;196:1645-51.
- Maurer D, Fiebigler S, Ebner C, Reininger B, Fischer GF, Wichlas S, et al. Peripheral blood dendritic cells express Fc epsilon RI as a complex composed of Fc epsilon RI alpha- and Fc epsilon RI gamma-chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. *J Immunol* 1996;157:607-16.
- Tunon-De-Lara JM, Redington AE, Bradding P, Church MK, Hartley JA, Semper AE, et al. Dendritic cells in normal and asthmatic airways: expression of the alpha subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor (Fc epsilon RI -alpha). *Clin Exp Allergy* 1996;26:648-55.
- Beaulieu S, Robbiani DF, Du X, Rodrigues E, Ignatius R, Wei Y, et al. Expression of a functional eotaxin (CC chemokine ligand 11) receptor CCR3 by human dendritic cells. *J Immunol* 2002;169:2925-36.
- Takamura K, Fukuyama S, Nagatake T, Kim DY, Kawamura A, Kawauchi H, et al. Regulatory role of lymphoid chemokine CCL19 and CCL21 in the control of allergic rhinitis. *J Immunol* 2007;179:5897-906.
- Fainaru O, Shseyov D, Hantisteanu S, Groner Y. Accelerated chemokine receptor 7-mediated dendritic cell migration in Runx3 knockout mice and the spontaneous development of asthma-like disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:10598-603.
- Brandenburg AH, Kleinjan A, van Het Land B, Moll HA, Timmerman HH, de Swart RL, et al. Type 1-like immune response is found in children with respiratory syncytial virus infection regardless of clinical severity. *J Med Virol* 2000;62:267-77.
- Hattori H, Okano M, Yoshino T, Akagi T, Nakayama E, Saito C, et al. Expression of costimulatory CD80/CD86-CD28/CD152 molecules in nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1242-9.
- Hattori H, Okano M, Kariya S, Nishizaki K, Satoskar AR. Signals through CD40 play a critical role in the pathophysiology of Schistosoma mansoni egg antigen--induced allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol* 2006;20:165-9.
- Julia V, Hessel EM, Malherbe L, Glaichenhaus N, O'Garra A, Coffman RL. A restricted subset of dendritic cells captures airborne antigens and remains able to activate specific T cells long after antigen exposure. *Immunity* 2002;16:271-83.
- Constant SL, Brogdon JL, Piggott DA, Herrick CA, Visintin I, Ruddle NH, et al. Resident lung antigen-presenting cells have the capacity to promote Th2 T cell differentiation in situ. *J Clin Invest* 2002;110:1441-8.
- Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3:133-46.

19. Schmidt SV, Nino-Castro AC, Schultze JL. Regulatory dendritic cells: there is more than just immune activation. *Front Immunol* 2012;3:274.
20. Stumbles PA, Thomas JA, Pimm CL, Lee PT, Venaille TJ, Proksch S, et al. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. *J Exp Med* 1998;188:2019-31.
21. Scott CL, Aumeunier AM, Mowat AM. Intestinal CD103+ dendritic cells: master regulators of tolerance? *Trends Immunol* 2011;32:412-9.
22. Lutz MB. Therapeutic potential of semi-mature dendritic cells for tolerance induction. *Front Immunol* 2012;3:123.
23. Iliev ID, Spadoni I, Mileti E, Matteoli G, Sonzogni A, Sampietro GM, et al. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut* 2009;58:1481-9.
24. Samsom JN, van der Marel AP, van Berkel LA, van Helvoort JM, Simons-Oosterhuis Y, Jansen W, et al. Secretory leukoprotease inhibitor in mucosal lymph node dendritic cells regulates the threshold for mucosal tolerance. *J Immunol* 2007;179:6588-95.
25. van der Marel AP, Samsom JN, Greuter M, van Berkel LA, O'Toole T, Kraal G, et al. Blockade of IDO inhibits nasal tolerance induction. *J Immunol* 2007;179:894-900.
26. Maneechotesuwan K, Wamanuttajinda V, Kasetsinsombat K, Huabprasert S, Yaikawong M, Barnes PJ, et al. Der p 1 suppresses indoleamine 2, 3-dioxygenase in dendritic cells from house dust mite-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:239-48.
27. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol* 2012;188:21-8.
28. Sato K, Fujita S. Dendritic cells: nature and classification. *Allergol Int* 2007;56:183-91.
29. Randolph GJ, Beaulieu S, Lebecque S, Steinman RM, Muller WA. Differentiation of monocytes into dendritic cells in a model of transendothelial trafficking. *Science* 1998;282:480-3.
30. Grayson MH, Cheung D, Rohlfing MM, Kitchens R, Spiegel DE, Tucker J, et al. Induction of high-affinity IgE receptor on lung dendritic cells during viral infection leads to mucous cell metaplasia. *J Exp Med* 2007;204:2759-69.
31. Ito T, Amakawa R, Inaba M, Ikehara S, Inaba K, Fukuhara S. Differential regulation of human blood dendritic cell subsets by IFNs. *J Immunol* 2001;166:2961-9.
32. Cella M, Jarrossay D, Facchetti F, Alebardi O, Nakajima H, Lanzavecchia A, et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med* 1999;5:919-23.
33. Gill MA, Bajwa G, George TA, Dong CC, Dougherty, II, Jiang N, et al. Counterregulation between the FcepsilonRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2010;184:5999-6006.
34. Hartmann E, Graefe H, Hopert A, Pries R, Rothenfusser S, Poock H, et al. Analysis of plasmacytoid and myeloid dendritic cells in nasal epithelium. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1278-86.
35. Borkowski TA, Letterio JJ, Farr AG, Udey MC. A role for endogenous transforming growth factor beta 1 in Langerhans cell biology: the skin of transforming growth factor beta 1 null mice is devoid of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 1996;184:2417-22.
36. Tazi A, Bouchonnet F, Grandsaigne M, Boumsell L, Hance AJ, Soler P. Evidence that granulocyte macrophage-colony-stimulating factor regulates the distribution and differentiated state of dendritic cells/Langerhans cells in human lung and lung cancers. *J Clin Invest* 1993;91:566-76.
37. Sung SS, Fu SM, Rose CE Jr, Gaskin F, Ju ST, Beatty SR. A major lung CD103 (alphaE)-beta7 integrin-positive epithelial dendritic cell population expressing Langerin and tight junction proteins. *J Immunol* 2006;176:2161-72.
38. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998;160:4730-7.
39. van Benten IJ, van Drunen CM, Koopman LP, KleinJan A, van Middelkoop BC, de Waal L, et al. RSV-induced bronchiolitis but not upper respiratory tract infection is accompanied by an increased nasal IL-18 response. *J Med Virol* 2003;71:290-7.
40. Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, Upham JW, Burke CM, Holt PG. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax* 2001;56:823-6.
41. Bratke K, Lommatzsch M, Julius P, Kuepper M, Kleine HD, Luttmann W, et al. Dendritic cell subsets in human bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen challenge. *Thorax* 2007;62:168-75.
42. Masuyama K, Till SJ, Jacobson MR, Kamil A, Cameron L, Juliusson S, et al. Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:610-7.
43. Cameron L, Hamid Q, Wright E, Nakamura Y, Christodoulouopoulos P, Muro S, et al. Local synthesis of epsilon germline gene transcripts, IL-4, and IL-13 in allergic nasal mucosa after ex vivo allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:46-52.
44. KleinJan A, Willart M, van Rijt LS, Braunstahl GJ, Leman K, Jung S, et al. An essential role for dendritic cells in human and experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1117-25.
45. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J. GM-CSF and TNF-alpha cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992;360:258-61.
46. Lee AW, Truong T, Bickham K, Fonteneau JF, Larsson M, Da Silva I, et al. A clinical grade cocktail of cytokines and PGE2 results in uniform maturation of human monocyte-derived dendritic cells: implications for immunotherapy. *Vaccine* 2002;20 Suppl 4:A8-22.
47. Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Hirata H, Nishimura A, et al. Clinical effects of Lactobacillus acidophilus strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* 2005;88:527-33.
48. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
49. Hegmans JP, Hemmes A, Aerts JG, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Immunotherapy of murine malignant mesothelioma using tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1168-77.
50. Worgall S, Kikuchi T, Singh R, Martushova K, Lande L, Crystal RG. Protection against pulmonary infection with Pseudomonas aeruginosa following immunization with P. aeruginosa-pulsed dendritic cells. *Infect Immun* 2001;69:4521-7.