

□ 중 설 □

## 호산구의 생물학(Biology)

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

박 성 학

## Biology of Eosinophile

Sung Hak Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

호산구는 1846년 Wharton Jones가 처음 관찰하였으며 1879년 Ehrlich가 말초혈액에서 산성염료에 잘 염색이되는 특징적인 세포질을 갖는 세포를 발견하고 eosinophil이라고 부르게 되었다. 산성염료로 염색하였을 때 선명한 분홍 색깔로 나타나기 때문에 그리스어로 '새벽의 여신'이란 뜻하는 Eos란 말을 이용하였다. 호산구는 더 이상 세포분열을 일으키지 않는 분화가 끝난 세포로 표적 장기에서 여러 가지 영향을 끼친다. 호산구는 기생충 감염이나 알레르기 질환에 증가하여 이들 질환의 병태 생리에 중요한 역할을 하고 있다.

## 호산구의 생성 및 분포

호산구는 다른 혈액세포와 마찬가지로 골수에서 분화되어 성숙되는데, 골수내 세포는 성숙 단계에 따라 크게 4단계로 즉 (1) totipotent & pluripotent stem cell (2) committed stem cell (3) 형태적으로 구분되는 전구 세포 (promyelocyte, myelocyte, metamyelocyte) (4) 성숙된 세포로 나누어 진다

(Fig 1). totipoent stem cell에서 호산구로 분화 성숙되는데 약 3일내지 5일이 걸리며, 호염구와 같은 committed stem cell에서 분화되는 것으로 생각되어지고 있다. 실제로 골수세포를 생체외에서 배양하면 호산구 뿐만아니라 호염구 콜로니가 관찰된다<sup>1)</sup>.

호산구가 골수에서 분화되고 성숙되는 과정은 IL-3, IL-5, GM-CSF와 같은 cytokine의 영향을 받는다. IL-3는 분화 초기 단계에 영향을 끼치기 때문에 호산구 뿐만아니라 호중구, 단핵구의 형성을 촉진시키는데 반해, IL-5는 분화 후기 단계에 주로 영향을 끼치기 때문에 특이적으로 호산구의 형성을 유도하고, 골수에 존재하는 성숙된 호산구가 말초혈액으로 나가는데 관여한다<sup>2)</sup>. promyelocyte는 자극 물질에 따라 과립 백혈구, 단핵구, 대식세포로 분화될 수 있다. 저자는 promyelocyte의 일종인 human promyelocytic leukemia 세포를 butyric acid로 처리하여 호산구로의 분화가 나타남을 관찰한 바있어<sup>3)</sup> cytokien 이외에 다른 요소도 호산구 분화에 관여할 것으로 생각된다. glucocorticoide는 호산구의 분화 및 형성을 억제시키지만 이는 호산구에 직접적으로 작

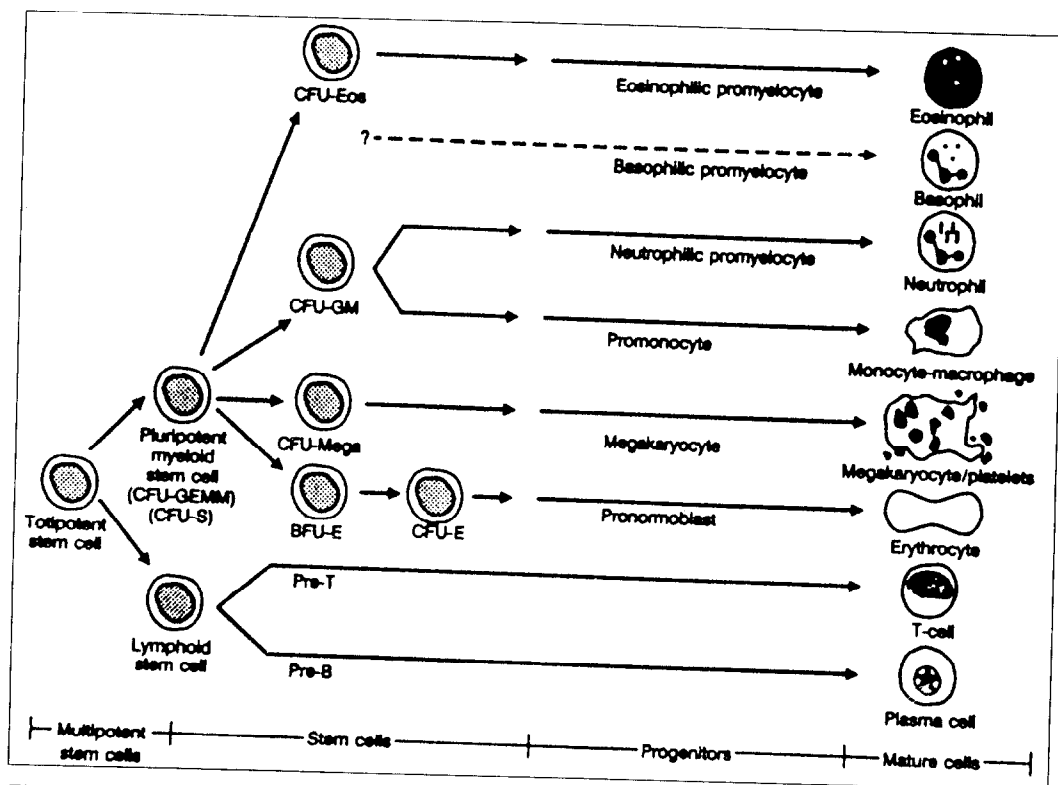


Fig. 1. Schematic diagram of bone marrow differentiation from totipotent hematopoietic stem cell to mature blood cell.

용하기 보다는 T 임파구에 영향을 끼쳐 간접적으로 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>.

말초혈액으로 나온 호산구의 반감기는 약 6시간내지 12시간이며 생존기간은 정상적으로 13시간내지 18시간이나 병적으로 IL-3, IL-5, GM-CSF가 증가된 경우에는 2주까지 연장되기도 한다<sup>5)</sup>. 또한 김 등은<sup>6)</sup> IL-2가 호산구 표면에 있는 IL-2 receptor를 통해 호산구의 생존율을 증가시킨다고 보고한 바 있으나 IL-2가 직접적으로 생존율을 증가시키는지 아니면 호산구를 비특이적으로 활성화시켜 IL-3나 GM-CSF와 같은 다른 cytokine을 통해 간접적으로 작용하는지에 대해서는 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편 스테로이드는 이와 같은 cytokine의 발현을 억제하여 이차적으로 호산구 생존을 감소시

키는 것으로 알려져 있는데 최근 스테로이드가 호산구의 apoptosis를 직접 유도한다는 보고도 있다<sup>4)</sup>. 최 등은<sup>7)</sup> IL-5에 의해 증가된 생존율이 스테로이드 제제에 의해 억제되고 스테로이드가 직접적으로 호산구 생존율에 영향을 끼치지 않음 보고한바 있다. 말초혈액내 호산구는 대부분 조직으로 이동되는데 (말초혈액조직=1:100)<sup>8)</sup>, 주로 이동되는 조직은 외부 환경에 노출된 상피세포를 갖고 있는 장기 즉 위장관, 기관지, 비뇨기 등에 잘 모인다. 이에 대한 정확한 기전은 알려진 바가 없다. 일단 조직내로 들어온 호산구는 말초혈액내로 다시 들어오는 경우가 거의 없으며 조직내에서 생존기간은 확실히 밝혀지지는 않았지만 쥐의 경우 정상적으로 약 2일내지 5일 정도이다.

## 호산구의 구조

호산구는 직경이 약 8 $\mu$ m로 호중구에 비해 약간 크며, 핵은 2개의 엽으로 되어 있고, 세포질에는 산성 염료에 잘 염색이되는 과립을 갖고 있다. 세포질내 과립은 크게 3가지가 있으며 가장 많이 존재하는 것이 이차 과립(일명 특이 과립)이다. 이는 광학 현미경상 eosin으로 염색하였을 때 선명한 분홍빛으로 보이고 전자 현미경으로 관찰하면 막으로 둘러싸여 있고 가운데에는 전자 밀도가 높은 중앙부가 있고 그 가장자리는 전자 밀도가 좀 낮은 주위부로 되어 있다. 중앙부는 crystalline lattice로 major basic protein(MBP)이, 주위부에는 eosinophilic peroxidase(EPO), eosinophil derived neurotoxin(EDN), eosinophilic cationic protein(ECP)가 존재한다. 일차 과립은 호산구 성숙 단계의 초기에 나타나는 것으로 이차 과립에 비해 수적으로 많지는 않으며, core/matrix 구별이 없이 일정한 전자 밀도를 보이는데 이 과립내에는 Charcot Leyden crystal(CLC)가 존재한다.

소형 과립은 arylsulfatase를 비롯한 여러 가지 효소를 포함하고 있다. 이외 세포질내 구조로 lipid body가 있는데 이는 막이 없는 지방으로 cyclooxygenase, 5-lipoxygenase가 있어 arachidonic acid 대사에 관여한다. 전체적인 세포의 모양은 광학 현미경상에는 원형이거나 약간 타원형 모양

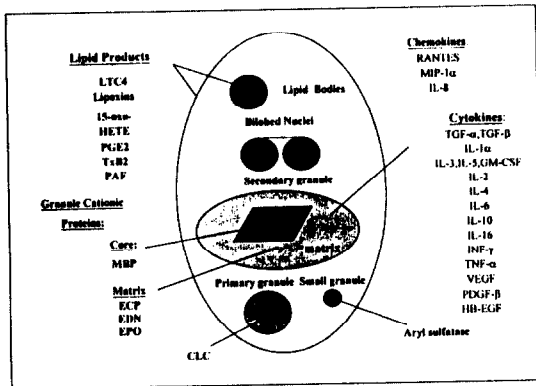


Fig. 2. Human eosinophil lipid and protein products.



Fig. 3. Ultrastructural morphology of human eosinophil (N : bilobed nuclei, closed arrows : specific granule, open arrow : primary granule, arrowheads : lipid body).

이지만 전자 현미경상에서 관찰하면 세포 표면에 여러 개의 위족(pseudopode) 일명 돌기(process)가 보인다. 이것들이 어떻게 생겼는지 또 어떠한 역할을 하는지는 확실히 밝혀진 바가 없다(Fig 2, 3)<sup>9)</sup>.

## 호산구 수용체 및 유착 물질

호산구 표면에는 세포막 단백질이 존재하는데 이는 수용체(receptor)로 작용하여 여러 가지 기능을 나타낸다. 결합되는 ligand에 따라 구분해 볼 때 (1) 면역글로부린에 대한 수용체 (2) 보체에 대한 수용체 (3) lipid mediator에 대한 수용체 (4) cytokine에 대한 수용체 (5) chemokine에 대한 수용체 (6) 유착 물질 (7) estrogen, glucocorticoid에 대한 수용체로 나누어 볼 수 있다 (Table 1).

### 1) 면역글로부린 및 보체에 대한 수용체

IgG 수용체는 호중구는 Fc $\gamma$ R II, Fc $\gamma$ R III를, 단핵

**Table 1.** Surface molecules of eosinophils

Receptors		Ligand	Cytokine receptors		Ligand
Complement					
C3a receptor	C3a		IL-1 receptor (CD121a)	IL-1	
C5a receptor(CD88)	C5a		IL-2 receptor $\alpha$ chain (CD25)	IL-2	
CR1 (CD35)	C3b		IL-3 receptor $\alpha$ chain (CD123)	IL-3	
CR3 (Mac-1, CD11b/CD18)	C3bi, ICAM-1		IL-4 receptor (CD124)	IL-4	
p150, 95 (CD11c/CD18)	C3bi		IL-5 receptor $\alpha$ chain	IL-5	
Immunoglobulin					
Fc $\alpha$ R (CD89)	IgA		GM-CSF receptor $\alpha$ chain (CD116)	GM-CSF	
Fc $\gamma$ R I (CD64)	IgG		Common $\beta$ chain	IL-3/IL-5/GM-CSF	
Fc $\gamma$ R II (CD32)	IgG		CD4	IL-16	
Fc $\gamma$ R III (CD16)	IgG		Interferon- $\alpha$ receptor	Interferon- $\alpha$	
Fc $\epsilon$ R I (CD89)	IgE		Interferon- $\gamma$ receptor	Interferon- $\gamma$	
Fc $\epsilon$ (CD23 variant)	IgE		TNF receptor	TNF- $\alpha$	
eBP (Mac-2)	IgE		<u>Selected other</u>		
Chemokine					
IL-8 receptor (CDw 128)	IL-8		CD9		
CCR-1	MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MCP-2		CD40*		
CCR-3	Eotaxin, RANTES, MCP-3, 4, 5		CD69*		
			MHC Class I		
			MHC Class II (HLA-DR, DQ)*		
			FAS (CD95)		
			CAMPATH-1 (CD52)		

*ICAM*, Intracellular adhesion molecule-1 ; *TNF*, tumor necrosis factor ; *MIP*, macrophage inflammatory protein ; *MCP*, monocyte chemotactic protein ; *MHC*, major histocompatibility complex ; *FAS*, fatty acid synthetase.

구는 Fc $\gamma$  I, Fc $\gamma$ R II를 갖고 있는데 반해 호산구는 주로 Fc $\gamma$ R II (CD32 ; low affinity)를 표현하고 있으며<sup>10)</sup>, IgE 수용체는 호염구, 비만세포는 Fc $\epsilon$ R I을 갖고 있는 반면 호산구는 Fc $\epsilon$ R II (CD23 ; low affinity)를 표현하고 있다<sup>11)</sup>. IgA 수용체는 IgA보다는 secretory IgA에 대한 친화력이 강한데 이는 호산구가 secretory IgA가 풍부한 기도나 위장관 점막에 잘 모이는 것과 관계가 있다<sup>12)</sup>.

## 2) Cytokine 및 chemokine에 대한 수용체

GM-CSF, IL-3, IL-5에 대한 수용체는 각각의 cytokine에 특이한  $\alpha$ 사슬(60-80 kDa)과 공통으로 갖고 있는  $\beta$ 사슬( $\beta$  ; 120 kDa)로 이루어진

heterodimer이다.  $\alpha$ 사슬은 친화력은 낮지만  $\beta$ 와 더불어 강한 친화력을 갖게 되며 각각의 cytokine에 대해 특이성을 갖고 있고  $\beta$ 사슬은 세포내 신호전달에 관여한다<sup>13)</sup>.

## 3) lipid mediator에 대한 수용체

platelet activating factor (PAF), leukotriene B4 (LTB4)에 대한 수용체가 존재하는데 특히 PAF는 다양한 세포에서 분비되는 매개 물질로서 혈소판 응집, 기관지 평활근 수축 등을 일으킬 뿐만아니라 호산구에 대하여서 화학주성능을 갖고 있다. 지자는 호산구를 PAF로 전처리한 후 다시 PAF를 주면 상대적으로 호산구 화학주성능이 감소함을 보고한 바 있는데<sup>14)</sup>,

이는 PAF로 미리 전처리하면 호산구에 존재하는 PAF 수용체가 포화되거나 한번 활성화된 수용체가 그 기능을 상실하기 때문에 나타나는 현상이 아닌가 추측되며 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

#### 4) 유착물질

호산구에 표현되어 있는 유착물질 중 integrin이 중요한 역할을 하며, integrin은  $\alpha$ 와  $\beta$ 사슬로 이루어진 heterodimer로  $\beta$ 사슬에 따라 세분된다 (현재 8종류가 알려져 있음). 호산구에 표현되어 있는 integrin은  $\beta 1$  integrin으로  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4; very late antigen-4)<sup>15)</sup>,  $\alpha 6\beta 1$  (VLA-6; very late antigen-6)<sup>16)</sup>,  $\beta 2$  integrin으로  $\alpha L\beta 2$  (CD11a/CD18, LFA-1; lymphocyte function associate antigen),  $\alpha M\beta 2$  (CD11b/CD18, Mac-1, CR3; complement receptor 3),  $\alpha X\beta 2$  (CD11c/CD18, p150, 95)<sup>17)</sup>,  $\beta 7$ -integrin으로  $\alpha 4\beta 7$ 이 존재한다<sup>18)</sup>.

#### 5) 기 타

평상시에는 나타나지 않으나 활성화된 호산구에만 나타나는 세포표면 물질로 HLA-DR, CD69, CD40 등이 있는데 이들의 정확한 역할에 대해서는 밝혀진 바가 없다<sup>19)</sup>.

### 호산구의 조직내 유입

호산구가 조직내로 이동은 3단계, 즉 접근(rolling), 유착(adhesion), 혈관의 유출(diapedesis)로 나누어 생각해 볼 수 있다. 첫단계로 호산구와 혈관내피세포 사이에 약하고 가역적인 결합이 일어나 호산구가 혈관내피세포에 우선 접근(rolling)을 하고, 이어서 호산구가 혈관내피세포에 강하게 유착(adhesion)을 한다. 혈관내피세포에 들러붙은 호산구는 다음 단계로 납작해지면서 혈관내피 세포와 세포 사이를 지나 조직내로 이동(diapedesis 또는 transendothelial migra-

tion)을 한다. 이렇게 세포가 혈관을 지나 조직내로 이동되는 과정에는 크게 2가지 요소, 즉 유착물질(adhesion molecule)과 화학주성물질(chemoattractant)이 중요한 역할을 한다<sup>20)</sup>.

#### 1) 유착물질

호산구의 L-selectin과 혈관내피세포의 carbohydrate 사이의 결합, 호산구의 carbohydrate와 내피세포의 E-selectin, P-selectin사이의 결합으로 1단계로 rolling이 일어난다. 특히 혈관내피세포의 P-selectin에 대한 호산구의 ligand는 PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1)이라 하는데 호중구에서 나타나는 ligand에 비해 분자량이 크고 친화력이 강하다<sup>21)</sup>. 이러한 과정에 호산구가 활성화되어  $\beta$  integrin에 구조적 변화를 일으키면서 그들의 ligand와 좀더 강한 결합을 이루게 된다. 즉 호산구의  $\beta 2$  integrin인 LFA-1, Mac-1이 내피세포의 ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)과 유착하거나, 호산구의  $\beta 1$  integrin인 VLA-4와 내피세포의 VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)이 유착함으로써 2단계인 강한 유착(adhesion)이 일어난다. 특히 VLA-4는 호중구에는 나타나지 않기 때문에 호산구를 선택적으로 이동시키고<sup>22)</sup> 이에 대한 ligand인 VCAM-1은 알레르기성 염증에 중요한 IL-4와 IL-13에 의해 발현이 증가된다<sup>23, 24)</sup>. 저자는 혈관내피세포에서 VCAM-1 표현에 cytokine이 미치는 영향을 실험한 바 있는데 비특이적으로 유착물질의 표현을 증가시키는 TNF- $\alpha$ 에 비해 IL-13과 IL-4가 혈관내피세포에 VCAM-1 표현을 더 많이 증가시키고, IL-4보다는 IL-13에 의해 더 뚜렷이 나타났다. 또한 IL-4와 IL-13을 동시에 주었을 때와 단독으로 주었을 때 VCAM-1 표현의 차이는 관찰되지 않았다. 최근  $\beta 7$  integrin의 일종인  $\alpha 4\beta 7$ 이 호산구에 있음이 밝혀졌는데 VLA-4와 마찬가지로 호산구의 선택적 이동에 관여할 것으로 생각되고 있다<sup>18)</sup>. 강한 유착이 일어나면 호산구는 납작해지면서 경내피 이동

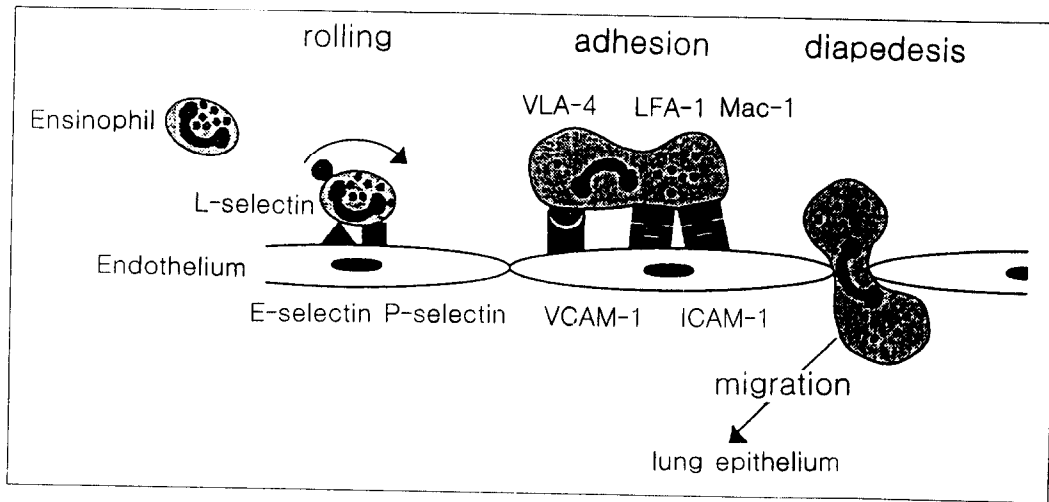


Fig. 4. Adhesive interactions during eosinophil migration into lung tissue.

(transendothelial migration 또는 diapedesis)이 일어나는데, 이때 selectin은 떨어져 나가고  $\beta$  integrin이 역할을 한다 (Fig 4). 조직내 들어온 호산구는 화학주성의 농도에 따라 이동하게 되고, 조직내로 들어온 호산구는 다시 기도 상피세포를 지나 나오게 되는데 기도상피세포는 혈관내피세포와는 달리 VCAM-1, selectin이 표현되어 있지 않고 ICAM-1만 표현되어 있기 때문에 호산구, 호중구, 임파구에 구별없이 이동이 일어난다<sup>25)</sup>. 한편 조직내 구성 물질은 단순히 세포를 지지하는 역할만 하는 것이 아니라 호산구의 활성화에도 관여한다. 호산구에 VLA-4, 4 $\beta$ 는 조직내 fibronectin과, VLA-6은 laminin과 결합하는데 laminin, fibronectin과 유착하면 호산구는 활성화되고 자체에서 IL-3, IL-5, GM-CSF가 분비되어 호산구 자신의 생존을 연장시킨다<sup>16, 26)</sup>.

## 2) 화학주성물질

다음으로 호산구에 대한 화학주성물질(chemo attractant)이 중요한 요소이다. lipid, 보체, cytokine, chemokine등이 있다. lipid중에는 PAF, LTB4가 호산구에 대한 화학주성능을 갖고 있고 보체

중에는 C3a, C5a가 이에 속한다. cytokine중 IL-5는 호산구에만 선택적으로 화학주성을 나타낸다. IL-5 자체로는 약한 화학주성능을 갖고 있지만 PAF, LTB4 저농도에서 chemotactic response를 증가시킨다<sup>27)</sup>. IL-2, IL-16 (lymphocyte chemotactic factor) 또한 생체외에서 강한 화학주성인자로 밝혀졌지만 생체 내에서의 역할은 확실히 알려진 바가 없다<sup>28)</sup>. chemokine 중 C-C chemokine이 호산구에 대한 화학주성능을 갖고 있다. RANTES(regulation upon activation in normal T cell expressed and secreted)와<sup>29)</sup> MCP-3(monocyte chemotactic protein-3)가<sup>30)</sup> 호산구에 대한 강력한 화학주성인자로 작용하며 이보다는 약하지만 MCP-2 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ )도 호산구에 대한 화학주성능을 갖고 있다. 반면 MCP-1, MIP-1 $\beta$ 는 호산구에 대한 chemotaxis가 없다. 다른 C-C chemokine으로 1994년 기관지천식 guinea pig 모델의 기관지폐포세척액내에서 처음 발견된 eotaxin은 강력하고도 특이적으로 호산구에 작용하는데<sup>31)</sup>, 1996년 Ponath등이 guinea pig의 eotaxin과 약 60% 정도 아미노산 서열이 동일한 eotaxin을 사람에서 발견하였다<sup>32)</sup>. eotaxin이외 C-C chemokine

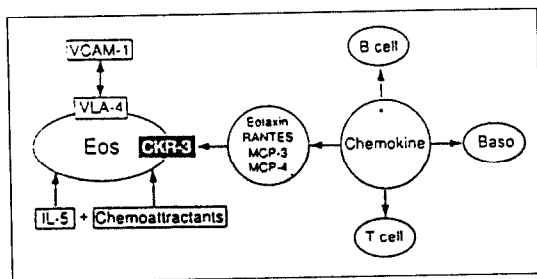


Fig. 5. Chemokine and allergic inflammation

으로 1996년 Uguccioni 등이 지금까지 알려진 MCP와 아미노산 서열이 60% 정도 동일하면서 MCP-3보다 호산구에 대해 강력한 화학주성능을 갖는 MCP-4를 발견하였다<sup>33)</sup>. 이외에도 1997년 Forssmann 등이 eotaxin과 기능이 비슷한 물질을 발견하고 eotaxin-2라고 불렀는데 이는 구조적으로는 알려진 eotaxin과 약 39% 정도만 동일하다<sup>34)</sup>. 이러한 chemokine에 대한 수용체(CKR; chemokine receptor)는 G-protein과 연결되어 있는 수용체로 처음 B림프구, 단핵구에서 CKR-1과 CKR-2가 발견되었다. 호산구에 CKR은 1996년 발견되어 CKR-3로 부르게 되었다. 호산구에는 CKR-1과 CKR-3가 분포하는데 CKR-3가 95% 내지 99%로 대부분을 차지하고 있고 chemokine에 대한 친화력도 CKR-1에 비해 3-4배 강하다. CKR-3는 RANTES, MCP-3, MCP-4, eotaxin과 결합한다<sup>35)</sup>(Fig 5).

### 호산구의 활성화 및 저밀도 호산구

활성화된 호산구는 정상 호산구와 형태적, 기능적으로 차이를 보인다. 1985년 Fukuda등이 비중이 정상 호산구에 비해 떨어지는 저밀도 호산구를 발견하였다. 정상밀도 호산구와 저밀도 호산구의 기준은 보고자마다 다르나 Percoll로 분리할 경우 1.082mg/ml 미만인 경우, metrizamide로 분리할 경우 1.130mg/ml 미만인 경우를 대개 저밀도 호산구라고 부른다<sup>36)</sup>.

저밀도 호산구의 분포는 질환의 중증도, 약제의 치료 유무에 따라 변하기 때문에 보고자 마다 다른데,

저자는 정상인의 호산구 Percoll 밀도는 1.084gm/ml에서 1.096gm/ml에 주로 관찰하였고, 기관지천식 환자의 호산구는 1.071gm/ml에서 1.082gm/ml에 주로 관찰하였고, 원발성 호산구 증다증 환자는 1.085에서 1.095에 주로 관찰하였으나 1.082 이하의 저밀도 호산구도 정상인 보다 증가되어 있음을 관찰하였다<sup>37)</sup>.

저밀도 호산구는 활성화된 호산구로 여러가지 특성을 갖고 있다. 우선 기능적으로 hexose transport<sup>38)</sup>, oxygen metabolism이 활발하고 LTC<sub>4</sub>, PAF 분비가 증가되어 있다. 또한 세포표면에 IgG, IgE, 보체에 대한 수용체 발현이 증가되어 있어서 cytotoxic activity가 강하다<sup>39)</sup>. 형태적으로는 세포질내 과립의 수는 정상밀도 호산구와 차이가 없으나 크기가 작아져 있으며 과립 단백질의 양도 감소되어 있다. 호산구 밀도가 감소되는 기전으로 이와 같은 탈과립을 생각할 수 있으나, 저밀도 호산구가 나타나는 기전에 대해서는 확실히 밝혀진 바가 없고 몇가지 가설이 있다. 첫째 골수내에서 세포가 성숙됨에 따라 밀도가 증가하는데, 처음부터 과립이 성숙되지 못한 저밀도의 호산구가 골수로부터 빠져나왔을 가능성에 대한 가설이 있다. 둘째 성숙된 과립을 갖는 호산구가 골수에서 만들어져 말초혈액에서 나오기는 하는데 활성화되는 과정에 저밀도로 된다는 가설이다. 실제로 정상밀도의 호산구를 IL-5, IL-3 등과 같은 물질로 배양하면 저밀도 호산구가 나타난다. 이에 대해서는 세포내 과립이 빠져나와 저밀도 호산구가 만들어진다는 보고도 있으나, 일부 보고에서는 생체외에서 호산구를 PAF 등으로 활성화시켰을 때 과립단백질의 분비 없이 세포질 부피가 늘어나 저밀도로 변함을 관찰한 바 있어 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다<sup>40)</sup>(Fig 6).

여러분 호산구가 활성화되면 세포질내 과립 단백질 분비되어 조직내 여러 가지 변화를 일으키는데 탈과립에는 IgG, IgA, sIgA 등과 같은 면역 글로불린, IL-5, GM-CSF, RANTES, MIP-1 $\alpha$  등의 cytokine, 유착물질 특히 Mac-1이 관여하며 MBP이나 EPO도 탈과립을 일으키는 물질로 알려져 있다<sup>40)</sup>.

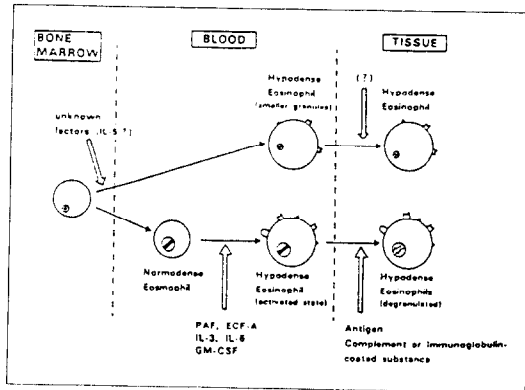


Fig. 6. Hypodense eosinophil hypothesis.

## 호산구 산물

### 1. lipid

phospholipid가 phospholipase A<sub>2</sub>에 의해 lyso-PAF로 되고 다시 acetyltransferase에 의해 PAF로 전환된다. lipoxygenase pathway에서 LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, 15-HETE가, cyclooxygenase에 의해 PGF<sub>2α</sub>가 형성된다. lipid body에 위치한다.

### 2. 과립 단백질

MBP은 1976년 처음 발견되었는데 염기성 단백질로 호산구 과립 단백질중 55% 정도를 차지하고 있기 때문에 major basic protein(MBP)이라고 부르게 되었다. 분자량이 약 14,000 dalton으로 arginine이 풍부하며 기생충, 종양세포, 숙주세포에 독성을 보인다. ECP는 isoelectric point가 pH 11 이상으로 강한 cationic polypeptide이다. 분자량이 18,000-21,000 dalton 정도이며 MBP과 마찬가지로 세포에 대한 독성을 가지고 있다. ECP는 저장된 형태(stored form)와 분비된 형태(secreted form)가 있는데 이에 대한 단구 항체인 EG1은 두형태 모두 반응하지만 G2는 secreted form에만 반응하기 때문에 활성화된 호산구의 지표로 쓰이고 있다<sup>41)</sup>. EDN은 18,600

dalton으로 1932년 처음에 토끼에서 뇌속에 주입하였을 때 뇌기능의 이상이 관찰되었기 때문에 EDN으로 불리우게 되었다. EPO는 15,000 dalton과 55,000 dalton 두 개의 polypeptide로 구성된 효소이다 (Table 2).

### 3. Cytokine

호산구에서 분비되는 cytokine은 그 기능에 따라 3가지로 나눌 수 있다. 첫째 growth factor & chemokine으로 작용하는 것으로 IL-3, IL-5, GM-CSF, RANTES, MIP-1α, IL-16가 분비된다. 특히 IL-3, IL-5, GM-CSF는 호산구 자신의 apoptosis를 억제할 수 있다. 둘째 염증 및 섬유화에 관여하는 cytokine으로 TGF-α, TGF-β1, PDGF-β, IL-1α, IL-6, IL-8, TNF-α를 분비하고, 면역 반응을 조절하는 cytokine으로 IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-10 등 Th1 cytokine과 Th2 cytokine을 모두 분비할 수 있다. 하지만 이들이 생체내에서 실제로 어느 정도 양이 분비되는지, 활성화가 어느 정도로 되어 있는지는 아직 확실하지 않다. 호산구에서 분비되는 cytokine은 다른 세포에서 분비되는 cytokine과는 달리 이미 형성되어 이차과립에 저장되어 있다가 분비되는 것이 특징이다<sup>40)</sup>.

### 4. Charcot-Leyden crystal

hexagonal bipyramidal crystal이 1853년 백혈병 환자에서 처음 발견되어 CLC 라고 불린 이후 1872년 천식환자 객담에서 관찰하였고<sup>42)</sup> 이어 호산구에서 발견되었다. lysophospholipase activity를 갖고 있으며 분자량은 17,000 dalton이고 호산구 단백질중 약 5%를 차지하며 일차 과립에 위치한다.

## 호산구의 자사

자사(apoptosis)는 세포가 갖고 있는 유전적 프로그램



**Table 2.** Some properties of human eosinophil granule proteins and their encoding cDNA and genes

Protein	Site	Mr ( $\times 10^{-10}$ )	Isoelectric point*	Cell content ( $\mu\text{g}/10^6\text{ eos}$ )	Molecular biology activities	cDNA	Gene
MBP	Core	14	10.9	786	Potent helminthotoxin and cytotoxin; causes histamine release from basophils and rat mast cells; neutralized heparin; bactericidal; increases bronchial reactivity to methacholine in primates; unique, strong platelet agonist; provokes bronchospasm in primates; activates neutrophils	~900 nt** (preproMBP)	3.3 kb** 5 introns 6 exons
ECP	Matrix	18-21	10.8	77	Potent helminthotoxin; inhibits cultures of peripheral blood lymphocytes; causes histamine release from rat mast cells; weak RNase activity; bactericidal; neutralizes heparin and alters fibrinolysis	~725 nt (preECP)	~1.2 kb 1 intron in UTR**
EDS	Matrix	18-19	8.9	20	Potent neurotoxin; inhibits cultures of peripheral blood lymphocytes; potent RNase activity; weak helminthotoxin; identical to eosinophil protein X	~725 nt (preEDN)	~11.2 kb intron in UTR
EPO	Matrix	66	10.8	15	In the presence of $\text{H}_2\text{O}_2$ + halide: kills microorganisms and tumor cells; causes histamine release and degranulation from rat mast cells; in-activates leukotrienes In the absence of $\text{H}_2\text{O}_2$ + halide: kills <i>Brugia</i> microfilariae; damages respiratory epithelium; provokes bronchospasm in primates	~2500 nt (2106 nt ORF)*	12 kb 11 introns 12 exons

램을 사용하여 능동적으로 죽는 과정, 즉 programmed cell death(PCD)가 일어날 때 나타나는 형태적인 변화를 말하나 PCD와 혼용하여 쓰여지고 있다. apoptosis는 necrosis와 달리 세포내 독성물질이나 효소가 누출되지 않고 대식세포에 잡아 먹히기 때문에 조직에 손상을 주지 않는다. 형태적으로 핵과 세포질이 쪼그라들어(condensation) 전체적으로 세포 부피가 약 60% 정도로 줄어든다. 이는 세포내에 있는 이온이 세포외로 빠져나가기 때문이라고 생각되어지고 있다. 핵내 유전자는 endonuclease에 의해 잘려지는데 이는 겔 전기영동 상에서 특징적인 'DNA ladder'로 나타난다. apoptotsis에 빠진 호산구는 대식세포에 인지되어 잡아 먹힌다<sup>43)</sup>. 호산구에서 apoptosis

signal과 관계 있는 세포 표면 물질로 Fas(APO-1/CD95)와 CD69가 알려져 있으며, IL-3, IL-5, GM-SCF는 호산구의 apoptosis를 억제하고<sup>44)</sup> TGF- $\beta$ <sup>45)</sup>, glucocorticoid<sup>46)</sup>는 apoptosis를 유도한다.

## 참 고 문 헌

1. Denburg JA, Telizyn S, Messner H. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophil-type colonies: evidence for a common basophil-eosinophil progenitor. *Blood* 66: 312, 1985
2. Ema H, Suda T, Nagayoshi K. Target cells for granulocyte colony-stimulating factor, interleukin

- 3, and interleukin-5 in differentiation pathways of neutrophils and eosinophils. *Blood* 76 : 1956, 1990
3. 권순석, 박성학. HL-60 세포에서 분화된 산호성 백혈구의 형태학적 및 기능적 변화. 가톨릭 대학 의학부 논문집 44 : 763, 1991
4. Liesveld JL, Abboud CN, Slovic FT. Effect of hydrocortisone and interleukin 1 and 2 on eosinophil progenitors in hypereosinophilic states. *Int J Cell Cloning* 6 : 404, 1988
5. Foot EC. Eosinophil turnover in the normal rat. *Br J Haematol* 11 : 439, 1965
6. 김효석, 이영목, 최영수, 김경호, 임건일, 문승혁, 정성환, 김현태, 어수택, 김용훈, 박춘식. Interleukin-2가 호산구 생존에 미치는 영향과 기전에 관한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 43 : 348, 1996
7. 최영수, 이영목, 김경호, 김효석, 임건일, 문승혁, 정성환, 김현태, 어수택, 김용훈, 박춘식. Steroid 제제가 호산구 생존율에 미치는 영향. 알레르기 16 : 485, 1996
8. Rytomaa T. Organ distribution and histochemical properties of eosinophil granulocytes in the rat. *Acta Pathol Microbiol Scand* 50(suppl 140) : 1, 1960
9. Dvorak AM. Similarities in the ultrastructural morphology and developmental and secretory mechanisms of human basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 94 : 1103, 1994
10. Graziano RF, Looney RJ, Shen L, Fanger MW. Fc gamma R-mediated killing by eosinophils. *J Immunol* 142 : 230, 1989
11. Capron M, Capron A, Dessaint J-P, Torpier G, Johansson SGO, Prin L. Fc receptors for IgE on human and rat eosinophils. *J Immunol* 126 : 2087, 1981
12. Abu-Ghazal RI, Fujisawa T, Mestecky J, Kyle RA, Gleich GJ. IgA-induced eosinophil degranulation. *J Immunol* 142 : 2393, 1989
13. Miyajima A, Mui ALF, Ogorochi T, Sakamaki K. Receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3 and interleukin-5. *Blood* 82 : 1960, 1993
14. 한기돈, 김영균, 김관형, 문화식, 송정섭, 박성학. 기관지천식 환자에서 FMLP 및 PAF에 대한 호산구의 화학주성, 화학운동성 및 형태학적 관찰. 알레르기 9 : 269, 1989
15. Kuijpers TW, Mul EPJ, Blom M, Kovach NL, Gaeta FCA, Tollefson V, Elices MJ, Harlan JM. Freezing adhesion molecules in a state of high-avidity binding blocks eosinophil migration. *J Exp Med* 178 : 279, 1993
16. Georas SN, McIntyre BW, Ebisawa M, Bednarczyk JL, Sterbinsky SA, Schleimer RP, Bochner BS. Expression of a functional laminin receptor ( $\alpha 6 \beta 1$ , very late activation antigen-6) on human eosinophils. *Blood* 82 : 2872, 1993
17. Kroegel C, Virchow JCJ, Luttmann W, Walker C, Warner JA. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leukocyte (Part I). *Eur Respir J* 7 : 519, 1994
18. Erle DJ, Briskin MJ, Butcher EC, Garcia-Pardo A, Lazarovits AI, Tidswell M. Expression and function of the MacCAM-1 receptor, integrin  $\alpha 4 \beta 7$ , on human leukocytes. *J Immunol* 153 : 517, 1994
19. Weller PF. Human eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 100 : 283, 1997
20. Walsh GM. Human eosinophils: their accumulation, activation and fate. *Brit J Haematology* 97 : 701, 1997
21. Symon FA, Lawrence MB, Williamson ML, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Functional and structural characterization of the eosinophil

- P-selectin ligand. *J Immunol* 157 : 1711, 1996
22. Walsh GM, Hartnell A, Mermoud J-J, Kay AB, Wardlaw AJ. Human eosinophil but not neutrophil adherence to IL-1 stimulated HUVEC is  $\alpha 4\beta 1$  dependent. *J Immunol* 146 : 3419, 1991
  23. Thornhill MH, Kyan-Aung U, Haskard DO. IL-4 increase human endothelial cell adhesiveness for T cells but not neutrophils. *J Immunol* 144 : 3060, 1990
  24. Bochner BS, Klunk DA, Sterbinsky SA, Coffman RL, Schleimer RP. IL-13 selectively induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *J Immunol* 154 : 799, 1995
  25. Bloemen PGM, van den Tweel MC, Henricks PAJ, Engels F, Wagenaar SS, Rutten AAJJL, Nijkamp FP. Expression and modulation of adhesion molecules on human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 9 : 586, 1993
  26. Anwar ARE, Walsh GM, Cromwell O, Kay AB, Wardlaw AJ. Adhesion to fibronectin primes eosinophils via  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4). *Immunology* 82 : 222, 1994
  27. Bagley CJ, Lopez AF, Vadas MA. New frontiers for IL-5. *J Allergy Clin Immunol* 99 : 725, 1997
  28. Rand TH, Cruikshank WW, Center DM, Weller PF. CD4-mediated stimulation of human eosinophils: lymphocyte chemoattractant factor and other CD4-binding ligands elicit eosinophil migration. *J Exp Med* 173 : 1521, 1991
  29. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA. RANTES and macrophage inflammatory protein 1  $\alpha$  induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocyte. *J Exp Med* 176 : 1489, 1992
  30. Dahinden CA, Geiser T, Brunner T, von Tschanner V, Caput D, Ferrara P, Minty A, Baggiolini M. Monocyte chemotactic protein 3 is most effective basophil- and eosinophil-activating chemokine. *J Exp Med* 179 : 751, 1994
  31. Jose PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD, Walsh DT, Moqbel R, Totty NF, Truong O, Hsuan JJ, Williams TJ. Eotaxin: A potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airway inflammation. *J Exp Med* 179 : 881, 1994
  32. Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Cark-Lewis I, Wuang J, Kassam N, Smith H, Shi X, Gonzalo JA, Newman W, Gutierrez-Ramos JC, Mackay CR. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. *J Clin Invest* 97 : 604, 1996
  33. Uguccioni M, Loetscher P, Forssmann U, Dewald B, Li H, Hensche Lima SH, Li Y, Kreider B, Garotta G, Thelen M, Baggiolini M. Monocyte chemotactic protein 4 (MCP-4), a novel structural and functional analogue of MCP-3 and eotaxin. *J Exp Med* 183 : 2379, 1996
  34. Forssmann ULF, Uguccioni M, Loetscher P, Dahinden CA, Langen H, Thelen M, Baggiolini M. Eotaxin-2, a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3, and acts like eotaxin on human eosinophil and basophil leukocytes. *J Exp Med* 185 : 2171, 1997
  35. Daugherty BL, Siciliano SJ, DeMartino JA, Malkowitz L, Sirotina A, Springer MS. Cloning, expression and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor. *J Exp Med* 183 : 2349, 1996
  36. Fukuda T, Gleich GJ. Heterogeneity of human eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 83 : 369, 1989
  37. 채정하, 박성학. 정상인, 기관지천식 및 원발성 호산구 증후군 환자의 혈중 호산구 분류 및 형태학적 관찰. 가톨릭대학 의학부 논문집 42 : 651, 1989

38. Prin L, Capron M, Tonnel AB, Blettry O, Capron A. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophils : variability in cell density and cytotoxic ability in relation to the level and the origin of hypereosinophilia. *Int Arch Allergy Appl Immunol* **72** : 336, 1983
39. Winqvist I, Olofsson I, Persson A, Hallberg T. Altered density, metabolism, and surface receptors of eosinophils in eosinophilia. *Immunology* **47** : 531, 1982
40. Capron M, Desreumaux P. Immunobiology of eosinophils in allergy and inflammation. *Research in Immunology* **148**(1) : 29, 1997
41. Tai P-C, Spry CJF, Peterson C. Monoclonal antibodies distinguish between storage and secreted forms of eosinophil cationic protein. *Nature* **309** : 182, 1984
42. Weller PF, Goetzl EJ, Austen KF. Identification of human eosinophil lysophospholipase as the constituent of Charcot-Leyden crystals. *Proc Natl Acad Sci* **77** : 7440, 1980
43. Walsh GM. Mechanisms of human eosinophil survival and apoptosis. *Clin & Exp Allergy* **27** : 482, 1997
44. Her E, Frazer J, Austen KF, Owen WF. Eosinophil hematopoietins antagonize the programme cell death of eosinophils. *J Clin Invest* **88** : 85, 1991
45. Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y. Transforming growth factor- $\beta$  abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* **179** : 1041, 1994
46. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* **165** : 4422, 1996
-