

# 안과 면역학의 심층 분석: 안구 면역 특권의 분자적 기전, 세포 상호작용 및 임상적 함의에 관한 포괄적 연구 보고서

## 서론: 안구 면역의 진화적 역설과 면역 특권의 재정의

인체 면역계의 근본적인 목적은 외부 병원체와 이물질을 식별하고 제거하여 생체의 항상성을 유지하는 것이다. 그러나 이러한 면역 방어 기전, 특히 급성 염증 반응은 필연적으로 주변 조직의 손상을 동반한다. 피부나 간과 같이 재생 능력이 뛰어난 조직에서는 일시적인 염증 후의 조직 복구가 가능하지만, 안구(Eye)와 같이 고도로 전문화되고 재생이 불가능한 신경 조직으로 구성된 기관에서 염증은 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 망막의 광수용체 세포(Photoreceptor cells)나 각막의 내피세포는 한번 손상되면 재생되지 않으며, 미세한 구조적 변형이나 혼탁만으로도 시력 상실이라는 영구적인 장애를 남긴다.<sup>1</sup>

따라서 안구는 진화 과정에서 병원체에 대한 방어와 시각 기능 보존이라는 두 가지 상충되는 목표를 달성해야 하는 딜레마에 직면했다. 이에 대한 해답으로 진화한 것이 바로 안구 면역 특권(Ocular Immune Privilege)이다. 초기 연구에서 면역 특권은 단순히 림프관이 없고 혈액-안구 장벽(Blood-Ocular Barrier)에 의해 격리된 수동적인 상태로 간주되었다. 1940년대 Medawar 경의 선구적인 연구는 전방(Anterior Chamber)에 이식된 동종 피부 조직이 거부 반응 없이 생존한다는 사실을 관찰하며 이 개념을 학계에 보고하였다.<sup>2</sup> 그러나 현대 면역학의 비약적인 발전은 이러한 고전적 관점을 뒤집어 놓았다. 오늘날 안구 면역 특권은 단순한 해부학적 격리가 아니라, 안구 내부 환경이 능동적으로 전신 면역계를 조절하고, 염증 세포의 활성을 억제하며, 항원 특이적인 면역 관용(Tolerance)을 유도하는 매우 정교하고 역동적인 능동적 과정(Active Process)으로 정의된다.<sup>2</sup>

본 보고서는 안구 면역학의 핵심인 면역 특권의 다층적 기전을 심도 있게 분석한다. 제1부에서는 안구의 물리적 방어선인 혈액-안구 장벽의 미세 구조와 수송 시스템을, 제2부에서는 안구 내부의 면역 억제성 미세환경을 구성하는 분자적 인자들을 다룬다. 제3부에서는 안구 유래 항원이 전신적 면역 관용을 유도하는 전방 관련 면역 편위(ACAID)의 복잡한 경로를 추적하며, 제4부에서는 망막과 포도막에 상주하는 면역 세포들의 표현형과 기능을 비교 분석한다. 마지막으로 제5부에서는 이러한 면역 기전이 붕괴되었을 때 발생하는 병리학적 상태와 이를 활용한 임상적 치료 전략을 포괄적으로 고찰함으로써 안구 면역학의 현재와 미래를 조망하고자 한다.

## 제1부: 안구의 해부학적/생리학적 장벽 (The Blood-Ocular Barriers)

안구 면역 특권의 가장 일차적인 방어선은 혈액 순환계와 안구 내부 미세환경을 물리적으로 분리하는 장벽이다. 이를 통칭하여 혈액-안구 장벽(Blood-Ocular Barrier, BOB)이라 하며, 이는 전안부의 혈액-방수 장벽(Blood-Aqueous Barrier, BAB)과 후안부의 혈액-망막 장벽(Blood-Retinal Barrier, BRB)으로 세분화된다.<sup>4</sup> 이 장벽들은 단순히 혈액 내 세포나 단백질의 유입을 막는 차단막 기능을 넘어, 안구 내 항상성 유지에 필요한 영양분과 대사 물질을 선택적으로 수송하는 정교한 생화학적 관문 역할을 수행한다.

### 1.1 혈액-방수 장벽 (Blood-Aqueous Barrier, BAB)의 미세 구조와 기능

혈액-방수 장벽은 안구의 전방(Anterior Chamber)과 후방(Posterior Chamber)을 채우고 있는 방수(Aqueous Humor)의 성분을 혈장과 엄격히 분리하여, 광학적 투명성을 유지하고 면역 세포의 무분별한 침입을 억제한다. 이 장벽이 붕괴될 경우 혈장 단백질의 유입으로 인한 틴들 현상(Tyndall effect, 임상적으로 'Flare'로 관찰됨)이 발생하며, 이는 포도막염의 주요 징후가 된다.<sup>4</sup>

#### 1.1.1 해부학적 구성 요소

BAB는 크게 두 가지 주요 해부학적 구조물에 의해 형성된다.

##### 1. 홍채 혈관 내피세포 (Endothelium of the Iris Vasculature):

- 홍채의 혈관은 뇌의 혈관과 유사하게 창(Fenestration)이 없는 연속적인 내피세포로 구성되어 있다.
- 내피세포 간에는 치밀 이음(Tight Junction, Zonula Occludens)이 발달하여 세포 간 공간(Paracellular space)을 통한 물질 이동을 차단한다.<sup>7</sup>
- 이러한 구조는 분자량이 큰 단백질이나 혈구 세포가 방수로 누출되는 것을 방지한다.

##### 2. 모양체 상피 (Ciliary Epithelium):

- 모양체(Ciliary Body)는 방수를 능동적으로 분비하는 기관으로, 두 층의 상피세포로 구성된다. 바깥쪽(공막 쪽)의 유색 모양체 상피(Pigmented Ciliary Epithelium, PCE)와 안쪽(방수 쪽)의 무색 모양체 상피(Non-pigmented Ciliary Epithelium, NPCE)가 서로 정단부(Apical surface)를 마주하며 결합해 있다.<sup>9</sup>
- 모양체 기질(Stroma) 내의 모세혈관은 구멍이 뚫린(Fenestrated) 구조여서 혈장 성분이 기질까지는 쉽게 도달하지만, 안구 내부로의 진입은 무색 모양체 상피세포(NPCE) 사이의 강력한 치밀 이음에 의해 차단된다.<sup>9</sup>
- 따라서 실질적인 BAB의 기능은 이 NPCE 층의 치밀 이음에 의해 결정된다.

### 1.1.2 기능적 특성 및 조절

BAB는 단순한 물리적 장벽이 아니라, 이온 펌프와 수송체를 통해 방수의 생성 속도와 조성을 조절하는 생리학적 장벽이다.

- **방수 생성:** 모양체 상피의  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase와 탄산탈수효소(Carbonic Anhydrase) 등의 작용으로 나트륨과 중탄산염을 후방으로 능동 수송하며, 이에 따른 삼투압 차이로 물이 이동하여 방수가 생성된다.<sup>9</sup>
- **약물 수송체:** 모양체 상피에는 P-glycoprotein (P-gp)과 같은 유출 수송체(Efflux transporter)가 존재하여, 안구 내로 유입된 독성 물질이나 약물을 혈액으로 능동적으로 배출하는 역할을 한다. 이는 안약의 생체 이용률을 떨어뜨리는 주요 원인이 되기도 한다.<sup>11</sup>

## 1.2 혈액-망막 장벽 (Blood-Retinal Barrier, BRB)의 이중 방어 체계

망막은 시각 정보를 처리하는 신경 조직으로, 중추신경계(CNS)의 일부로 간주된다. 따라서 뇌혈관장벽(BBB)과 유사하게, 망막 신경 세포의 전기적 활성을 보호하기 위한 매우 엄격한 항상성 유지가 필수적이다. BRB는 내측과 외측의 두 층으로 구성된 이중 방어 체계를 갖추고 있다.<sup>5</sup>

### 1.2.1 내측 혈액-망막 장벽 (Inner BRB)

내측 BRB는 망막 내로 주행하는 망막 모세혈관의 내피세포(Retinal Vascular Endothelial cells)에 의해 형성된다. 이는 전신 순환계의 물질이 망막 내부로 직접 유입되는 것을 차단한다.

- **구조적 특징:** 망막 혈관 내피세포는 고도로 복잡한 치밀 이음 복합체를 형성하고 있으며, 세포질 내 핀포인트 수송 소포(Pinocytotic vesicles)가 거의 없는 것이 특징이다.<sup>13</sup>
- **신경혈관 단위 (Neurovascular Unit):** 내피세포는 단독으로 기능하지 않고, 혈관 주위세포(Pericyte), 성상세포(Astrocyte), 뮐러 세포(Müller glia) 및 신경세포와 긴밀하게 상호작용한다.
  - **Pericyte:** 내피세포와 기저막을 공유하며 혈관의 안정성을 유지하고 치밀 이음 단백질의 발현을 유도한다. 당뇨병성 망막병증(DR) 초기 단계에서 Pericyte의 소실(Pericyte dropout)은 내측 BRB 붕괴의 가장 초기 징후 중 하나이다.<sup>13</sup>
  - **Astrocyte & Müller cells:** 이들 교세포의 돌기는 혈관을 감싸며 장벽 기능을 조절하는 인자를 분비한다.

1.2.2 외측 혈액-망막 장벽 (Outer BRB)

외측 BRB는 망막색소상피(Retinal Pigment Epithelium, RPE) 세포층에 의해 형성된다. RPE는 망막 광수용체와 맥락막(Choroid) 사이에 위치한 단층 상피세포이다.

- **맥락막과의 관계:** 맥락막 모세혈관(Choriocapillaris)은 구멍이 많은(Fenestrated) 구조로, 혈장 성분이 자유롭게 빠져나와 RPE 기저부까지 도달할 수 있다. 외측 BRB는 이러한 맥락막 유래 물질이 망막 하 공간(Subretinal space)으로 무분별하게 유입되는 것을 RPE 세포 간의 치밀 이음(Zonula Occludens)을 통해 차단한다.<sup>13</sup>
- **능동적 기능:** RPE는 단순한 장벽을 넘어, 광수용체의 대사 산물을 제거하고, 영양분을 공급하며, 시각 회로(Visual Cycle)에 필수적인 레티노이드(Retinoid)를 수송하는 대사 관문 역할을 한다.

1.3 장벽의 분자적 구성: 치밀 이음 단백질 (Tight Junction Proteins)

BAB와 BRB의 차단 능력은 치밀 이음을 구성하는 단백질들의 정교한 분자적 결합에 의해 결정된다.<sup>13</sup>

구성 요소 분류	주요 단백질	기능 및 특징
막 관통 단백질 (Transmembrane Proteins)	Claudin-5	장벽의 선택적 투과성을 결정하는 핵심 단백질. 내피세포에서 고발현되며 결핍 시 장벽 기능 상실.
	Occludin	장벽의 안정성을 유지. ZO-1과 결합하여 구조적 지지 형성. 인산화 상태에 따라 투과성 조절됨.
	JAMs (Junctional Adhesion Molecules)	세포 간 접착 및 백혈구의 이동(Diapedesis) 조절에 관여.
세포질 내 단백질 (Scaffolding Proteins)	Zonula Occludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3)	막 관통 단백질을 세포 골격(Actin cytoskeleton)에 연결. 신호 전달의 허브 역할.
기타 구성 요소	Tricellulin, Cingulin	세 개의 세포가 만나는 지점(Tricellular junction) 등의 특수 부위 밀봉.

염증 상황에서 VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)나 TNF- $\alpha$ 와 같은 사이토카인은 Occludin이나 Claudin의 인산화를 유도하거나 분해를 촉진하여 치밀 이음을 느슨하게 만든다. 이는 혈관 누출(Leakage)과 부종(Edema)을 유발하는 병리학적 기전이 된다.<sup>13</sup>

## 1.4 수송 시스템 (Transporters): 장벽을 넘는 통로

안구는 폐쇄된 시스템이 아니라 필요한 영양분을 공급받고 노폐물을 배출해야 하는 대사 기관이다. 따라서 장벽에는 특정 물질만을 통과시키는 다양한 수송체가 존재한다.<sup>15</sup>

### 1. 영양분 수송체 (Influx Transporters):

- **GLUT1 (Glucose Transporter 1):** 포도당은 망막의 주 에너지원이다. GLUT1은 내측 BRB(내피세포)와 외측 BRB(RPE) 모두에 고발현되어 혈액 내 포도당을 망막으로 수송한다.<sup>15</sup>
- **LAT1 (L-type Amino Acid Transporter):** 뇌와 망막에서 신경 전달 물질 합성에 필요한 거대 중성 아미노산(Leucine, Phenylalanine 등)을 수송한다.<sup>18</sup>
- **MCT1 (Monocarboxylate Transporter 1):** 젖산(Lactate)과 같은 모노카르복실산을 수송하며, 특히 광수용체의 대사 부산물을 배출하는 데 중요하다.<sup>15</sup>

### 2. 약물 및 독소 배출 수송체 (Efflux Transporters):

- **P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) & BCRP (ABCG2):** 이들은 ATP를 소모하여 기질을 세포 밖으로 퍼내는 펌프 역할을 한다. 혈액-망막 장벽의 내피세포 내강(Luminal) 측에 위치하여, 안구 내로 침투하려는 지용성 약물이나 독소를 혈액으로 다시 내보낸다. 이는 안과 약물 개발 시 약물의 망막 도달을 저해하는 주요 장벽으로 작용한다.<sup>19</sup>

### 3. 펩타이드 수송체 (Peptide Transporters, PEPT):

- 펩타이드 및 펩타이드 유사 구조를 가진 약물(예: Beta-lactam 항생제, ACE 억제제)의 수송에 관여한다. 연구에 따르면 Glycylsarcosine과 같은 디펩타이드가 BRB와 BAB를 통해 능동적으로 수송됨이 확인되었다.<sup>20</sup>

## 제2부: 안구의 면역 억제성 미세환경 (Ocular Immunosuppressive Microenvironment)

해부학적 장벽이 1차 방어선이라면, 이를 뚫고 들어온 소량의 항원이나 면역 세포를 무력화시키는 것은 안구 내부의 면역 억제성 미세환경(Immunosuppressive Microenvironment)이다. 안구 내 체액인 방수(Aqueous Humor)와 조직 표면에는 다양한 가용성 인자(Soluble Factors)와 막 결합형 인자(Membrane-bound Factors)가 존재하여, 염증 반응의 시발점을 차단하고 면역 세포의 기능을 억제한다.<sup>3</sup>

### 2.1 가용성 면역 조절 인자 (Soluble Immunomodulatory Factors)

정상 안구의 방수는 림프구가 증식하지 못하게 하고, 활성화된 대식세포를 진정시키는 '면역학적 완충액'이다. 여기에 포함된 주요 인자들은 다음과 같다.

#### 2.1.1 Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$ , 그중에서도 **TGF- $\beta$ 2** 아이소폼은 안구 면역 특권의 마스터 조절자(Master Regulator)로 불린다. 정상 방수 내에는 고농도의 잠재형(Latent) TGF- $\beta$ 2가 존재하며, 이는 산성 환경이나 Thrombospondin-1 (TSP-1), 단백분해효소 등에 의해 활성형으로 전환된다.<sup>3</sup>

- **T세포에 대한 작용:** T세포의 IL-2 수용체 발현을 억제하여 증식을 막고, Th1(IFN- $\gamma$  생성) 및 Th2 세포로의 분화를 차단한다. 대신 FoxP3 전사인자의 발현을 유도하여 조절 T세포(Treg)로의 분화를 촉진한다.<sup>3</sup>
- **항원 제시 세포(APC) 조절:** 대식세포와 수지상 세포가 항원을 제시할 때 공자극 분자(CD40, CD80, CD86)의 발현을 억제하여, T세포를 활성화시키는 대신 무반응(Anergy) 상태로 이끈다. 특히 ACAID 유도에 필수적인 '관용 유도 APC(Tolerogenic APC)'의 형성을 주도한다.<sup>3</sup>

#### 2.1.2 Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH)

$\alpha$ -MSH는 뇌하수체뿐만 아니라 안구의 RPE, 모양체 상피 등에서도 항시적으로 생산되는 신경 펩타이드이다.<sup>3</sup>

- **항염증 기전:** 멜라노코르틴 수용체(MC1r, MC3r, MC5r)를 통해 작용한다. 대식세포 내에서 NF- $\kappa$ B의 핵 이동을 차단하여 염증성 사이토카인(TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6)의 생성을 억제한다.<sup>3</sup>
- **Treg 전환:** 이미 활성화된 효과 T세포(Effector T cell)가  $\alpha$ -MSH에 노출되면, 이들은 기능을 잃는 것을 넘어 억제 기능을 가진 Treg으로 형질이 전환된다. 이는 염증이 발생한 후에도 이를 신속하게 진정시키는 안구만의 독특한 기전이다.<sup>3</sup>

### 2.1.3 Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) & Somatostatin (SOM)

이 신경 펩타이드들은 안구 내 신경 말단과 상피세포에서 분비된다.

- **VIP:** 대식세포의 IL-10(항염증 사이토카인) 생성을 촉진하고, 수지상 세포의 성숙을 억제하여 미성숙 상태로 유지시킨다. 미성숙 수지상 세포는 강력한 면역 관용 유도자로 작용한다.<sup>3</sup>
- **SOM:** T세포의 IFN- $\gamma$  분비를 억제하고 P물질(Substance P)과 같은 통증 및 염증 매개 인자의 작용을 길항한다.

### 2.1.4 기타 인자들

- **Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF):** 이름과 달리 안구 내에서는 NK세포의 매개에 의한 세포 용해를 억제하고 스테로이드와 유사한 항염 효과를 낸다.<sup>3</sup>
- **Complement Regulatory Proteins (CRP):** CD55(DAF), CD46(MCP), CD59(Protectin) 등의 보체 조절 단백질이 방수와 조직 표면에 풍부하게 존재하여, 보체 활성화에 의한 조직 손상을 방지한다.<sup>3</sup>

## 2.2 막 결합형 면역 조절 인자 (Membrane-Bound Factors)

안구 내부의 조직 표면(각막 내피, 홍채, RPE, 망막)은 침입한 면역 세포와 직접 접촉하여 그들을 사멸시키거나 억제하는 분자들을 발현한다. 이는 물리적 장벽(BOB) 다음의 '제2의 장벽(Immune Barrier)'을 형성한다.

### 2.2.1 Fas Ligand (FasL / CD95L)

FasL은 안구 면역 특권 연구 역사에서 가장 드라마틱한 발견 중 하나이다. 초기 연구에서 고환(Testis)의 Sertoli 세포에서 발견된 후 안구 조직 전반(각막 상피/내피, 홍채, 모양체, 망막, RPE)에 광범위하게 발현됨이 확인되었다.<sup>3</sup>

- **작용 기전:** 활성화된 T세포나 호중구는 표면에 Fas 수용체(CD95)를 발현한다. 이들이 안구 조직에 침입하여 FasL과 결합하면, 세포자멸사(Apoptosis) 신호가 작동하여 침입 세포가 스스로 죽게 된다. 이를 "활성화에 의한 세포 사멸(Activation-Induced Cell Death, AICD)"이라 한다.
- **증거:** FasL이 결핍된 쥐(gld mice)나 Fas 수용체 결함 쥐(lpr mice)에서는 각막 이식 거부 반응이 훨씬 격렬하게 일어나며, 바이러스 감염 시에도 과도한 염증으로 인해 안구 조직이 파괴되는 현상이 관찰되었다. 이는 FasL이 염증 세포를 능동적으로 제거하는 '문지기(Gatekeeper)' 역할을 함을 시사한다.<sup>3</sup>

## 2.2.2 Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)

PD-L1(B7-H1)은 각막 내피, 유색 모양체 상피, RPE 및 망막 뿔러 세포에서 발현된다.<sup>3</sup>

- **T세포 탈진 및 조절:** T세포 표면의 PD-1 수용체와 결합하여 T세포의 증식과 사이토카인 분비를 억제하고, T세포의 '탈진(Exhaustion)' 상태를 유도하거나 Treg 분화를 촉진한다.
- **염증 시의 역할:** 염증성 사이토카인(IFN- $\gamma$ )은 역설적으로 안구 조직의 PD-L1 발현을 증가시킨다. 이는 염증 상황에서 조직이 자신을 보호하기 위해 면역 억제 기능을 강화하는 피드백 기전으로 작용한다.<sup>3</sup>

## 2.2.3 기타 표면 분자들

- **HLA-G / HLA-E (MHC Class Ib):** 비고전적 MHC 분자로, NK세포의 억제 수용체(CD94/NKG2A)와 결합하여 NK세포에 의한 세포 용해를 방지한다.
- **TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand):** FasL과 유사하게 세포자멸사를 유도하는 또 다른 리간드로 안구 내 염증 제어에 기여한다.

---

## 제3부: 전방 관련 면역 편위 (ACAID)의 체계적 기전

안구 면역 특권의 가장 독창적이고 정교한 기전은 국소적인 억제에 그치지 않고, 안구에서 유래한 항원에 대해 전신적인 면역 관용(Systemic Tolerance)을 유도한다는 점이다. 이를 전방 관련 면역 편위(Anterior Chamber-Associated Immune Deviation, ACAID)라 한다. ACAID는 단순히 면역 반응을 끄는 것이 아니라, 조직 손상을 유발하는 병적인 면역 반응(지연형 과민 반응(DTH), 보체 결합 항체 생성)은 선택적으로 억제하면서, 방어에 필요한 반응(세포독성 T세포 전구체 생성, 비보체 결합 항체 생성)은 일부 보존하는 고도로 튜닝된 면역 조절 현상이다.<sup>1</sup>

## 3.1 ACAID의 유도 과정: 구심성 경로 (Afferent Phase)

ACAID는 안구 내 항원이 림프관을 통해 림프절로 이동하는 고전적인 경로를 따르지 않고, 혈액을 통해 비장(Spleen)으로 이동하는 독특한 경로를 거친다. 이를 **Cameral-Splenic Axis**라 한다.

### 3.1.1 항원 포착 및 F4/80+ 대식세포의 역할

전방 내에 항원이 유입되면, 홍채와 모양체 주변에 상주하는 특수화된 항원 제시 세포(APC)들이 이를 포착한다. 이 세포들은 **F4/80 양성 대식세포**로 특징지어진다.<sup>27</sup>

- **TGF- $\beta$ 2의 임프린팅:** 전방 내의 고농도 TGF- $\beta$ 2와  $\alpha$ -MSH 환경에 노출된 이 F4/80+ 세포들은 항원을 섭취한 후, 염증성 표현형이 아닌 '관용 유도성(Tolerogenic)' 표현형을 획득한다. 이들은 IL-12와 같은 염증성 사이토카인을 분비하지 않으며, 공자극 분자(CD40, CD86)의 발현도 낮다.<sup>23</sup>



### 3.1.2 비장으로의 이동과 케모카인 신호

항원을 탑재한 F4/80+ 세포는 안구를 빠져나와 혈류(Venous circulation)를 타고 직접 비장(Spleen)으로 이동한다.

- **CCR2 - CCL2 축:** 이 이동 과정은 케모카인 수용체 CCR2와 그 리간드인 CCL2(MCP-1)에 의존적이다. 비장은 CCL2를 분비하여 안구 유래 APC를 유인하며, CCR2가 결핍된 쥐에서는 ACAID가 유도되지 않는다.<sup>29</sup>
- **변연대(Marginal Zone) 정착:** 비장에 도착한 F4/80+ 세포는 T세포 구역(PALS)이 아닌 비장 여포의 변연대(Marginal Zone)에 정착한다. 여기서 ACAID 유도를 위한 세포 클러스터를 형성한다.<sup>30</sup>

## 3.2 비장 내 세포 상호작용: 원심성 경로 (Efferent Phase)

비장 변연대에서는 안구 유래 F4/80+ 대식세포, NKT 세포, B세포, 그리고 T세포 간의 복잡한 4자 간 상호작용이 일어난다.

### 3.2.1 NKT 세포와 B세포의 필수적 역할

- **NKT 세포 (Natural Killer T cell):** ACAID 유도에 필수불가결한 세포이다. F4/80+ 대식세포는 CD1d 분자를 통해 항원(주로 지질 항원이나 변형된 자가 항원)을 NKT 세포에 제시한다. 활성화된 NKT 세포는 MIP-2 (CXCL2)와 같은 케모카인을 분비하여 조절 T세포(Treg)의 전구체가 될 CD4+, CD8+ T세포를 끌어모은다.<sup>31</sup>
- **변연대 B세포:** 이들은 MHC Class I 분자와 항원을 제시하며, NKT 세포 및 F4/80+ 세포와 협력하여 관용 유도 환경을 조성한다. 비장을 제거(Splenectomy)하면 ACAID가 사라지는 이유가 바로 이 비장 내 특수 미세환경의 부재 때문이다.<sup>31</sup>

### 3.2.2 항원 특이적 조절 T세포(Treg)의 생성

이 복잡한 상호작용의 최종 결과물은 두 종류의 강력한 조절 T세포이다.

1. **CD4+ Treg:** 구심성 경로(Afferent limb)를 차단한다. 즉, 림프절에서 순수 T세포가 효과 T세포(Th1)로 분화하는 초기 단계를 억제한다.<sup>27</sup>
2. **CD8+ Treg:** 원심성 경로(Efferent limb)를 차단한다. ACAID의 가장 특징적인 세포로, 항원이 존재하는 말초 조직(눈 등)으로 이동하여 염증 반응을 일으키려는 Th1, Th2, Th17 세포의 기능을 직접적으로 억제하거나 사멸시킨다.<sup>23</sup> 이들은 비-세포독성(Non-cytotoxic)이며, TGF- $\beta$ 를 분비하여 주변 세포들을 억제하는 것으로 알려져 있다.

### 3.3 신경-면역 조절 (Neuro-Immune Regulation)

ACAID는 신경계의 조절도 받는다.

- **교감신경계:** 눈에 항원을 주입한 후 교감신경을 절단(Chemical Sympathectomy)하면 ACAID가 유도되지 않는다. 이는 안구에서의 신호가 교감신경을 통해 비장으로 전달되어 면역 반응을 조절함을 시사한다.<sup>31</sup>
- **흉선(Thymus):** ACAID 유도 초기 단계에서 흉선 내 NKT 세포의 이동이 관여한다는 연구 결과도 있어, 눈-비장-흉선을 잇는 거대한 면역 조절 네트워크의 존재를 암시한다.<sup>31</sup>

---

## 제4부: 안구 내 상주 면역 세포 (Resident Immune Cells) - 감시와 관용의 파수꾼

과거 안구는 '면역 결핍' 상태로 여겨졌으나, 실제로는 조직 특이적인 표현형을 가진 다양한 상주 면역 세포들이 분포하여 감시(Surveillance) 활동을 수행하고 있다. 각 조직(망막 vs 포도막)의 상주 세포 분포와 특성은 안구 면역의 지역적 차이(Regional Immunity)를 설명하는 핵심이다.<sup>33</sup>

### 4.1 망막 미세교세포 (Retinal Microglia)

망막은 뇌와 마찬가지로 실질(Parenchyma) 내에 주로 **미세교세포(Microglia)**가 존재한다.

- **기원 및 분포:** 난황낭(Yolk sac) 유래의 골수계 세포로, 발생 과정 중 망막으로 이동하여 정착한다. 성체 망막에서는 내망상층(IPL)과 외망상층(OPL)에 규칙적인 격자 무늬(Mosaic)를 이루며 분포하며, 각 세포가 자신의 영역(Territory)을 감시한다.<sup>34</sup>
- **표현형:**
  - **마커:** CD45<sup>low</sup>, CD11b<sup>+</sup>, Cx3cr1<sup>+</sup>를 발현하며, 정상 상태에서는 MHC Class II 발현이 낮거나 없다.<sup>33</sup>
  - **형태:** 작은 세포체와 가늘고 긴 가지(Ramified)를 가지고 있으며, 이 가지들을 끊임없이 움직여 시냅스와 혈관 주변 미세환경을 스캔한다.
- **기능:**
  - **평상시:** 신경 영양 인자(BDNF, CNTF)를 분비하여 신경 세포 생존을 돕고, 불필요한 시냅스를 제거하는 가지치기(Pruning)를 통해 신경 회로를 다듬는다.
  - **활성화 시:** 손상이나 감염 시 가지를 거두어들이고 아메바 형태로 변형(Ameboid)되어 탐식 작용을 수행한다. 과도한 활성화는 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  등 신경 독성 물질을 분비하여 망막 변성(AMD, 녹내장 등)을 악화시킬 수 있다.<sup>35</sup>

## 4.2 포도막 및 맥락막의 수지상 세포와 대식세포

망막과 달리 혈관이 풍부한 맥락막, 홍채, 모양체 기질에는 미세교세포보다는 **대식세포(Macrophage)**와 **수지상 세포(Dendritic Cell, DC)**가 주를 이룬다.<sup>33</sup>

- **홍채/모양체 DC 네트워크:** 홍채와 모양체 기질에는 MHC Class II를 강하게 발현하는 수지상 세포들이 매우 높은 밀도(약 400~700 cells/mm<sup>2</sup>)로 촘촘한 네트워크를 형성하고 있다.<sup>36</sup>
  - **기능:** 이들은 전방 내의 항원을 지속적으로 샘플링하여 ACAID 유도를 위한 항원 제시 세포(F4/80+ 세포 등)의 공급원 역할을 하거나, 직접 비장으로 이동하는 것으로 추정된다.
- **맥락막 대식세포:** 맥락막에는 다양한 아형의 대식세포가 존재하며, 특히 멜라닌 색소와 연관된 세포들이 많다.
  - **위치:** RPE 층 바로 아래, 맥락막 모세혈관(Choriocapillaris) 주변에 위치하여(Perivascular), 혈액에서 유입되는 물질을 감시하고 RPE가 배출한 노폐물(예: Drusen 전구물질)을 제거하는 청소부 역할을 한다.<sup>33</sup> 이들의 기능 저하는 나이 관련 황반변성(AMD)의 발병과 연관이 깊다.

## 4.3 비교 요약: 망막 미세교세포 vs 포도막 수지상 세포/대식세포

특성	망막 미세교세포 (Retinal Microglia)	포도막 수지상 세포/대식세포 (Uveal DC/Macrophage)
위치	망막 실질 (IPL, OPL)	홍채, 모양체 기질, 맥락막 기질
기원	난황낭 (Yolk sac)	골수 (Bone Marrow), 혈액 단핵구
주요 마커	Cx3cr1+, CD11b+, CD45 <sup>low</sup> , MHC II <sup>low</sup>	MHC II <sup>high</sup> , CD45 <sup>high</sup> , CD11c+, F4/80+
형태	Ramified (가지 돌기형)	Dendritiform / Pleiomorphic (다형성)
주 기능	신경 보호, 시냅스 정리, 국소 감시	항원 제시, ACAID 유도, 노폐물 제거
재생/교체	자가 증식 (Self-renewal)에 의해 유지	혈액 유래 단핵구에 의해 지속적으로 교체 (Turnover) <small>39</small>

## 제5부: 병리학적 상태와 임상적 함의 (Pathology and Clinical Frontiers)

안구 면역 특권은 완벽하지 않으며, 특정 상황에서는 이 시스템이 붕괴되거나 역으로 질병을 악화시키는 요인이 되기도 한다. 이러한 양면성을 이해하는 것은 난치성 안과 질환의 치료 전략 수립에 필수적이다.

### 5.1 포도막염 (Uveitis): 면역 특권의 붕괴

포도막염은 안구 내 염증성 질환을 통칭하며, 안구 면역 특권 기전이 붕괴되었을 때 발생한다.<sup>1</sup>

- **자가면역성 포도막염:** 망막 특이 항원(예: S-antigen, IRBP)에 대한 자가 반응성 T세포(Th1, Th17)가 통제되지 않을 때 발생한다. 정상적으로는 ACAID와 Treg, 안구 내 억제 인자(TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -MSH)가 이를 억제하고 있지만, 강한 감염이나 외상으로 인한 '위험 신호(Danger Signal)'가 동반되면 면역 관용이 깨진다.
  - **기전:** 활성화된 T세포가 BRB를 통과하여 망막으로 침입하면, 망막 미세교세포와 상호작용하여 폭발적인 염증 반응을 일으킨다. 이때 RPE와 뮐러 세포의 PD-L1 발현이 부족하거나 FasL 기능에 문제가 있으면 염증이 만성화된다.<sup>23</sup>
- **감염성 포도막염:** 톡소플라즈마(*Toxoplasma gondii*)와 같은 기생충이나 바이러스(CMV, HSV)는 안구 면역 특권을 '트로이 목마'로 이용한다. 면역 감시가 소홀한 틈을 타 증식하다가, 결국 면역계에 발각되면 과도한 염증 반응을 유발하여 망막 괴사를 초래한다.<sup>40</sup>

### 5.2 각막 이식 (Corneal Transplantation): 특권의 혜택과 한계

각막 이식은 인체 조직 이식 중 가장 높은 성공률(90% 이상)을 보이는데, 이는 안구 면역 특권의 대표적인 수혜 사례이다.<sup>40</sup>

- **성공 요인:** 각막 자체의 무혈관성(Avascularity), 림프관의 부재, 그리고 각막 내피세포와 상피세포의 높은 PD-L1 및 FasL 발현이 거부 반응을 막는다. 또한 이식된 각막 항원은 ACAID를 유도하여 전신적인 내성을 획득하게 한다.
- **고위험 이식 (High-risk Graft):** 이미 각막에 신생 혈관이 자라 있거나(Vascularized cornea) 염증이 심한 경우, 림프관이 생성되어 항원이 림프절로 직행하게 된다. 이 경우 ACAID 대신 강력한 Th1 면역 반응이 유도되어 이식 거부가 발생한다.

### 5.3 안구 종양 (Ocular Tumors): 면역 특권의 어두운 이면

포도막 흑색종(Uveal Melanoma)과 같은 안구 내 종양은 면역 특권을 악용하여 면역 감시를 회피(Immune Evasion)한다.

- **기전:** 종양 세포는 눈의 면역 억제 환경(TGF- $\beta$ , FasL 등)을 방패 삼아 성장한다. 전방에 종양 세포가 존재하면 ACAID와 유사한 기전을 통해 종양 특이적 항암 면역 반응(CTL 활성화 등)이 억제된다.
- **종양 관련 대식세포 (TAMs):** 포도막 흑색종 내에 침투한 대식세포는 주로 M2 표현형(CD163+, CD68+)을 보인다. 이들은 종양을 공격하기보다는 혈관 생성을 돕고 종양 성장을 촉진하는 역할을 한다. 임상적으로 종양 내 CD163+ 대식세포의 밀도가 높을수록 예후가 나쁘고 전이 가능성이 높다는 연구 결과가 보고되었다.<sup>41</sup>

### 5.4 약물 전달 시스템 (Drug Delivery Systems)의 도전

BAB와 BRB는 약물 전달의 큰 장벽이다. 이를 극복하기 위해 안구 면역학과 생리학적 지식을 활용한 전략이 연구되고 있다.<sup>16</sup>

- **수송체 표적화 (Transporter-Targeted Delivery):** LAT1이나 펩타이드 수송체(PEPT)를 이용한 프로드러그(Prodrug) 설계가 시도되고 있다. 예를 들어, 약물 구조를 아미노산이나 펩타이드와 유사하게 변형하여 BRB의 수송체를 통해 망막으로 전달하는 방식이다.<sup>20</sup>
- **장벽의 일시적 개방:** 나노입자나 킬레이트제를 이용하여 일시적으로 치밀 이음을 느슨하게 하거나, 초음파 등을 이용한 물리적 방법이 연구되고 있으나, 이는 동시에 염증 유발 가능성이 있어 주의가 필요하다.

---

## 결론 (Conclusion)

안구 면역학은 단순히 안구가 '면역 반응이 없는 곳'이라는 과거의 오해를 넘어, **해부학적 장벽(Barriers)**, **능동적인 억제성 미세환경(Suppressive Microenvironment)**, 그리고 **전신적인 조절 기전(Systemic Regulation/ACAID)**이라는 삼중 방어 체계가 맞물려 돌아가는 역동적인 생명 현상의 장임을 보여준다.

이 시스템의 핵심은 **균형(Balance)**이다. 병원체에 대한 방어 능력은 유지하되, 시력에 치명적인 과도한 염증은 철저히 배제하는 이 정교한 균형은 수백만 년의 진화가 빚어낸 결과물이다. 비장(Spleen)을 매개로 한 전신적 면역 관용(ACAID)의 발견은 국소 장기의 면역이 전신 면역계와 어떻게 소통하는지를 보여주는 중요한 면역학적 패러다임을 제시하였다.

임상적으로 안구 면역 특권은 양날의 검과 같다. 각막 이식 환자에게는 축복이지만, 안내 종양 환자나 만성 감염 환자에게는 치료를 어렵게 만드는 장애물이 된다. 따라서 향후의 연구와 치료 전략은 질병의 맥락에 따라 이 면역 특권을 선택적으로 강화(포도막염, 이식)하거나 약화(종양, 감염)시키는 방향으로 나아가야 한다. F4/80+ 대식세포나 NKT 세포, 조절 T세포(Treg)를 타겟으로 하는 새로운 면역 치료법과, 혈액-망막 장벽의 수송체를 이용한 정밀 약물 전달 시스템의 개발은 실명 위기에 처한 환자들에게 새로운 희망을 제시할 것이다.

## 참고 자료

1. Ocular immunosuppressive microenvironment and novel drug delivery for control of uveitis - PMC - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10330522/>
2. J. Wayne Streilein's research works | Schepens Eye Research Institute and other places, 1월 28, 2026에 액세스, <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/J-Wayne-Streilein-38609896>
3. Negative regulators that mediate ocular immune privilege - PMC, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6240388/>
4. The Blood-ocular Barriers and their Dysfunction: Anatomy, Physiology, Pathology, 1월 28, 2026에 액세스, <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2063-8957>
5. Recent experimental studies on the blood-aqueous barrier: the anatomical basis of the response to injury - PubMed, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3076149/>
6. The blood-aqueous barrier in health and disease - PubMed, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275903/>
7. The Blood Ocular Barrier: An Anatomical Review - SciTechnol, 1월 28, 2026에 액세스, [https://www.scitechnol.com/peer-review/the-blood-ocular-barrier-an-anatomical-review-49Hp.php?article\\_id=21216](https://www.scitechnol.com/peer-review/the-blood-ocular-barrier-an-anatomical-review-49Hp.php?article_id=21216)
8. Blood-Aqueous Barrier | Harvard Catalyst Profiles, 1월 28, 2026에 액세스, <https://connects.catalyst.harvard.edu/Profiles/profile/1206371>
9. Ciliary Body and Ciliary Epithelium - PMC - NIH, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3018825/>
10. The structural basis of the blood-aqueous barrier in the chicken eye. | IOVS | ARVO Journals, 1월 28, 2026에 액세스, <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2176796>
11. Drug Transport by the Blood-Aqueous Humor Barrier of the Eye - PubMed, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895982/>
12. Outward-Directed Transport | Ento Key, 1월 28, 2026에 액세스, <https://entokey.com/outward-directed-transport-3/>
13. Breakdown of the Blood-Retinal Barrier - PMC, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7150236/>
14. A Contemporary Concept of the Blood-Aqueous Barrier - PMC - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3544162/>
15. Protein Expression and Functional Relevance of Efflux and Uptake Drug Transporters at the Blood-Brain Barrier of Human Brain and Glioblastoma - PMC - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7167337/>
16. Substance Delivery across the Blood-Brain Barrier or the Blood-Retinal Barrier

- Using Organic Cation Transporter Novel Type 2 (OCTN2) - MDPI, 1월 28, 2026에 액세스, <https://www.mdpi.com/2673-9879/4/3/27>
17. Roles of Drug Transporters in Blood-Retinal Barrier - PMC - NIH, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7120327/>
  18. Impact of Cationic Amino Acid Transporter 1 on Blood-Retinal Barrier Transport of L-Ornithine | IOVS, 1월 28, 2026에 액세스, <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2443055>
  19. Dissimilar Effect of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein Inhibition on the Distribution of Erlotinib to the Retina and Brain in Humans and Mice | Molecular Pharmaceutics - ACS Publications, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00715>
  20. Mechanism of a Model Dipeptide Transport Across Blood Ocular Barriers Following Systemic Administration | IOVS, 1월 28, 2026에 액세스, <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2412154>
  21. Mechanism of a model dipeptide transport across blood-ocular barriers following systemic administration - PubMed, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037116/>
  22. PD-L1 Expression on Human Ocular Cells and Its Possible Role in Regulating Immune-Mediated Ocular Inflammation | IOVS, 1월 28, 2026에 액세스, <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2125996>
  23. Immune Privilege and Eye-Derived T-Regulatory Cells - PMC, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5985108/>
  24. Ocular Immune Privilege and Ocular Melanoma: Parallel Universes or Immunological Plagiarism? - Frontiers, 1월 28, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.00148/full>
  25. The Role of Alpha-MSH as a Modulator of Ocular Immunobiology Exemplifies Mechanistic Differences between Melanocortins and Steroids - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5769144/>
  26. TGF- $\beta$ : A novel predictor and target for anti-PD-1/PD-L1 therapy - Frontiers, 1월 28, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1061394/full>
  27. The macrophage F4/80 receptor is required for the induction of antigen-specific efferent regulatory T cells in peripheral tolerance - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2212925/>
  28. Sinusoidal Immunity: Macrophages at the Lymphohematopoietic Interface - PMC, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4382741/>
  29. The Induction of Circulating, ACAID-Inducing Monocytes Requires CCR2/CCL2-Dependent Migration of Circulating F4/80+ Cells into the Anterior Chamber - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3661475/>



30. Unique Homing Characteristics for Tolerogenic APC in ACAID - IOVS - ARVO Journals, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2400178>
31. Role of NKT cells in anterior chamber-associated immune deviation - PubMed Central - NIH, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2717749/>
32. The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy - Frontiers, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.01124/full>
33. Immune cells in the retina and choroid: Two different tissue ..., 1월 28, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7321801/>
34. Distribution, markers, and functions of retinal microglia - PubMed, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12461701/>
35. Microglia: Key Players in Retinal Ageing and Neurodegeneration - PMC - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8968040/>
36. Class II major histocompatibility complex (Ia) antigen-bearing dendritic cells within the iris and ciliary body of the rat eye: distribution, phenotype and relation to retinal microglia - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1421726/>
37. Immunomorphologic studies of macrophages and MHC class II-positive dendritic cells in the iris and ciliary body of the rat, mouse, and human eye - PubMed, 1월 28, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8045716/>
38. Immunomorphologic Studies of Macrophages and MHC Class II-Positive Dendritic Cells in the Iris and Ciliary Body of the Rat - IOVS, 1월 28, 2026에 액세스,  
[https://iovs.arvojournals.org/arvo/content\\_public/journal/iovs/933406/3234.pdf?resultclick=1](https://iovs.arvojournals.org/arvo/content_public/journal/iovs/933406/3234.pdf?resultclick=1)
39. Retinal Microglia and Uveal Tract Dendritic Cells and Macrophages Are Not CX3CR1 Dependent in Their Recruitment and Distribution in the Young Mouse Eye | IOVS, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2184309>
40. Immune Privilege in the Anterior Chamber of the Eye - Critical Reviews™ in Immunology, Volume 22, 2002, Issue 1 - Begell Digital Library, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://www.dl.begellhouse.com/journals/2ff21abf44b19838,238560f702043f07,07b8d3960b3c3e0d.html>
41. Spatial Distribution and Phenotypic Profiling of Cd68 + and Cd163 + Macrophages in Melanoma Progression: Insights into Tumor Microenvironment Dynamics - PubMed, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41007741/>
42. Spatial Distribution and Phenotypic Profiling of Cd68 + and Cd163 + Macrophages in Melanoma Progression: Insights into Tumor Microenvironment Dynamics - MDPI, 1월 28, 2026에 액세스,

<https://www.mdpi.com/2227-9059/13/9/2178>

43. Differential association of CD68+ and CD163+ macrophages with macrophage enzymes, whole tumour gene expression and overall survival in advanced melanoma - PubMed Central, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7653046/>
44. Breakdown of the Blood-Ocular Barrier as a Strategy for the Systemic Use of Nanosystems, 1월 28, 2026에 액세스,  
<https://www.mdpi.com/1999-4923/4/2/252>