신경면역

백혈구는 과립구(호중구, 호산구, 호염기구), 단핵구, 림프구로 나뉨.

호중구는 이물질에 접근해서 탐식하고 이물질이 과립과 융합되면 활성산소 등에 의해 살해되고 효소에 의해 분해됨. 이물질에 대해서 과립의 내용물이 방출되는 것을 탈과립이라고 함.

단구는 말초혈액세포 중에서 가장 큰 세포로서 말초혈액중에서 5%정도를 차지. 대식세포계전구세포->단모구(monoblast)->전단구(promonocyte)->단구(monocyte)->대식세포(macrophage)로 분화. 골수에서 성숙된 단구는 혈액 속을 순환한 후에 조직에 들어가서 조직에 특징적인 대식세포로 분화됨. 단구와 대식세포는 이동, 탐식, 살균기능, 항원제시 기능이 있음.

림프구와 림프관의 관계는 밀접함. 과립구,단구는 혈관에서 조직으로 나오면 다시 혈관으로 되돌아가지 않으나 림프구는 림프관을 통해서 혈관계로 다시 돌아옴. 림프구는 이물질의 침입에 대비하여 순찰을 함. T cell, B cell, 기타세포(NK cell, NKT cell)이 있음. 대부분의 림프구는 림프조직(가슴샘, 림프절, 비장)과 말초혈액에 존재함. T cell은 thymus에서 성숙하므로 thymus에 많이 존재하고 순찰역할을 하므로 말초혈액속의 림프구 중에서 가장 많음. B cell은 lymph node와 spleen, bone marrow에 정착함. 말초혈액 속의 백혈구 중에서 30~40%를 림프구가 차지하고 대부분이 T cell임. T cell receptor를 갖고있는게 T cell이고 면역글로불린 생산능력을 갖고 있는 것이 B cell임. Lymphocytosis에 infectious mononucleosis, pertussis, CMV infection등 virus infection이 있음. Thymus는 프링스에서 돼지의 가슴샘요리가 있는데 향이 thyme(사향)과 비슷해서 이름 붙음. T cell receptor는 MHC사이에 끼어있는 peptide를 수용함. 스스로가 파괴활동에 참여하는 T cell을 cytotoxic T cell로 부르고 perforin을 분비해서 표적세포의 세포막에 구멍을 뚫어 죽임. 대식세포의 파괴활동에 helper T cell이 관여하는데 항원제시를 받은 후 대식세포를 활성화하는 cytokine을 방출하여 대식세포의 활동을 도움. Plasma cell로의 분화나 면역글로불린 생산을 촉진하는 것은 helper T cell의 cytokine임. T cell은 자기와 비자기를 구분함.

IgG는 태반통과성이 있다. IgM은 보체활성화 기능이 강하다. 면역글로불린만 증가하는 것은 multiple myeloma, primary macroglobulinemia. Light chain만 증가하는 것은 primary amyloidosis.

HLA(human leukocyte antigen)-DR: B cell에서는 일관되게 존재하나 T cell에서는 immature thymocyte단계에서 소실됨. MHC를 분자 중 하나로 항원제시와 관련됨. MHC (HLA)일치시에 장기이식이 성공함. MHC class I은 모든 체세포의 표면에 있고 MHC class II는 macrophage, B cell의 표면에 있음. MHC class I은 α chain과 β chain으로 구성되며 α chain이 class I molecule의 다양성을 결정함. HLA-A,B,C의 유전자가 있음. MHC class II molecule도 α chain과 β chain으로 구성됨. HLA-D 유전자가 class II를 지배하고 HLA-DR,DP,DQ의 3가지로 나뉨. 세포가 정상적인 단백질을 합성하고 있는지 점검함. MHC class I은 면역계가 세포가 합성한 단백질의 일부(peptide)를 MHC class I에 끼워서 세포표면에 나타내고 항원제시를 함. MHC class II는 자신이 끌어들인 외래 물질을 끼움. 대식세포는 무엇이든 탐식하고 세포내로 끌어들인 후 소화효소로 분해해서 잘게 부수고 그것을 MHC II에 끼워 제시. B cell은 자신이 갖고있는 항체에 결합하는 것만 세포내로 끌어들임. Helper T cell이 항원제시를 받은 후 비자기인지 자기인지 판단함. 항원제시를 받으면 cytokine을 생산하고 B cell이 영향을 받아 증식 분화하여 T cell이 비자기로 판정하면 plasma cell로 분화하여 항체를 생산하고 자기로 판정하면 plasma cell로 분화하지 않음. T cell은 우선 MHC를 보고 비자기인지 판정하고 다음 항원을 보고 비자기인지 판정함. MHC의존 면역의 장점은 면역을 기억한다는 것이다.

MHC 비의존성 면역: 호중구,호염기구,호산구,비만세포,NK cell이 있음.

항체가 항원에 결합함으로써 세포가 탐식되기 쉬워지고 독소를 중화하며 바이러스를 비활성화하고 보체를 활성화함. IgM은 보체활성화 기능이 강함. IgA는 국소면역에 중요함.

보체활성화의 고전적경로는 항원-항체 복합체가 C1을 활성화하는 것이고 alternative pathway는 C3부터 시작됨. 최종적으로 membrane attack complex를 형성함. 보체의 가장 큰 역할은 항체와 결합한 세포를 파열시키는 것, 화학주성작용(대식세포, 호중구를 불러들이는 것), opsonization(대식세포가 탐식하기 쉽게 만드는 작용)임. 보체의 감소는 간질환이 생기거나 소비의 증가가 있음. 결합조직 질환이나 콩팥질환이 있음. SLE, RA, MGN, post-streptococcal nephritis때.

선천면역

면역반응의 첫 시작은 위험신호를 인지하는 것. 위험신호는 개체의 항상성을 파괴하는 상황 또는 자극을 말함. PAMP(pathogen associated molecular pattern)과 DAMP(damage associated molecular pattern)이 있음.

1.방어벽: 개체를 외부와 구분짓는 방어벽. 상피(epithelium)으로 구성됨.

2.면역세포: 위험신호를 제일 먼저 인지하는 감시세포(sentinel)과 이에대한 파괴 및 적응 면역을 활성화 시키는 포식세포, cytokine을 전문적으로 생성하는 innate lymphoid cell도 있음.

감시세포-dendritic cell: 위험신호를 가장 먼저 인지하는 Toll-like receptor를 포함한 다양한 pattern recognition receptor가 있음. Antigen presenting cell로서 선천면역과 적응면역의 매개체로서 활동. Type I interferon을 포함한 항바이러스 cytokine을 분비하여 adaptive immune response의 T-cell활성화.

대식세포-macrophage, neutrophil: 선천면역반응의 주요한 일차 면역세포, IL-1, IL-18, TNF-a. 염증반응 및 항바이러스 반응을 일으키고 적응면역반응을 활성화하는 역할. 대식세포는 IL-10,TGF-b를 분비해서 손상된 세포를 재생하고 수리하는 항염증반응에도 중요한 역할을 담당. 중성구는 포식세포의 일종으로 높은 이동성을 지니며 염증반응에 가장 빨리 참여하는 세포들 중 하나. 혈액통해 전신을 순환. 미생물을 섭취하는 포식세포 작용과 함께 과립단백질 형태의 항미생물제를 방출. 과립단백질 형태의 항미생물제는 미생물과 주변 개체의 조직도 손상시킴.

선천림프세포:림프구와 같은 사이토카인을 분비하지만 B cell receptor, T cell receptor는 없는 세포. 림프구처럼 특정한 항원에 반응하지 않고 주변환경인 사이토카인에 반응. 알러지질환 및 자가면역질환에서 중요한 역할.

3.혈장단백질: 보체, 펜트락신, 콜렉틴등. 옵소닌으로 미생물 표면에 부착하여 포식세포들이 대식작용을 할 수 있도록 돕고 보체는 미생물의 세포막을 직접 파괴.

보체: 외부와 내부의 위험신호에 반응하는 혈장단백질. 침입한 미생물의 특정 패턴에 반응하여 단백질 분해의 연쇄작용이 일어나 보체의 활성화 및 증폭이 일어남. 보체의 패턴 인식 방식에 IgG, IgM과 결합된 미생물에 반응하는 classical pathway, 미생물 표면의 지질다당류(lipopolysaccharide)를 인식하여 촉발되는 alternative pathway, 미생물 표면의 당단백질 (glycoprotein), glycolipid에 부착된 mannose binding lectin혈장단백질에 반응하는 lectin pathway의 3가지 경로가 있음. 활성화된 보체 단백질은 연쇄 작용을 거쳐 수백만배 증폭되고 미생물의 opsonization을 일으킴. Opsonize된 미생물은 면역세포가 발현한 다양한 보체인식수용체를 통해 인지되어 포식작용 및 염증촉진신호(proinflammatory signal)연쇄작용을 일으켜 대식작용 및 림프구의 염증반응을 도움. 활성화된 보체는 직접 미생물 세포막에 membrane attack complex를 형성하여 세포를 파괴함.

펜트락신: 미생물 표면 및 사멸한 세포의 특정 인지질을 인식하여 반응함. 대표적으로 C-reactive protein (CRP)가 있고 미생물에 부착된 펜트락신은 classical pathway를 통해 보체를 활성화시킴. CRP는 IL-1,6에 반응한 간세포에서 생성되며 급성 염증반응의 정도를 알아보는 생체표지자임.

위험신호는 크게 미생물 감염 유무에 따라 두가지로 나눔. PAMP와 미생물 감염 없이 손상된 세포에 의해 발생하는 DAMP. 박테리아나 진균의 PAMP신호는 세포벽 peptidoglycan, glycoprotein, 다당류, double strand DNA,RNA,DNA-RNA복합체. DAMP신호는 세포질 단백질, 핵단백질, mRNA, rRNA, mtDNA, 이온의 불균형, ATP생성이 안되서 축적되는 ADP, 미토콘드리아가 손상되어 노출되는 ATP, 핵분열 및 전사가 원활하지 않아 축적되는 요산, purine.

TLR(Toll-like receptor): 박테리아 세포벽에 특징적으로 존재하는 다양한 지질단백질 및 당을 인식하여 미생물들이 세포 표면에 결합하는 단계를 감시. 인간은 TLR1-10까지 있음. TLR은 미생물 뿐만 아니라 파괴된 세포에서 흘러나오는 핵산, heat shock protein, high mobility group box1, histone등의 세포내 단백질, hyaluronic acid, biglycan등의 세포 외 매트릭스 물질도 인지. PAMP/DAMP 물질이 TLR에 결합하면 세포내 신호 도메인에 어댑터 단백질 모집을 일으킴. 이후 연쇄 활성화 반응이 일어나서 최종적으로 NF-kB 및 인터페론 조절인자 (interferon regulatory factor) 전사인자가 활성화 됨. 인터페론 조절인자는 1형 interferon의 생성을 자극하여 항바이러스 반응을 일으킴. 어댑터단백질로서 MyD88(myeloid differentiation primary response 88)은 TLR3를 제외한 모든 TLR신호 연쇄반응에 주요한 역할을 함.

CLR(C-type lectin receptor): CLR은 진균 세포벽 표면에 존재하는 다당류를 인식하는 위험신호수용체. 진균세포포면에 발현되는 mannose, N-acetylglucosamine, b-glucans와 같은 탄수화물은 진핵세포 표면에는 없는 물질이므로 인지. CLR중 일부는 괴사된 세포의 잔해인 F-actin, Sin3A associated protein(SAP130), b-glucosylceramide와 같은 DAMP인지.

RLR(retinoid acid-inducible gene I(RIG-1)-like receptors): 바이러스가 세포내로 침입할 경우 발현하는 이중가닥 RNA혹은 DNA를 역전사한 RNA-DNA 복합이중나선을 인지함. 레티노산유도유전자1과 흑생종분화관련단백질5 (melanoma differentiation-associated protein 5)가 있음. 전자는 비교적 짧은 길이의 RNA를 인지하고 진핵세포 내 비정상적인 형태를 가진 RNA를 구분. 진핵세포의 정상적인 세포질 내 RNA는 5’ 말단에 7-메틸구아노신캡을 지니고 있거나 첫번째와 두번째 뉴클레오티드에 메틸화 처리가 되어있는데 바이러스의 RNA는 이러한 캡구조가 없이 5’의 이인산 또는 삼인산이 그대로 노출되어 있고 이 구조가 레티노산유도유전자 1에 인지됨. 흑생종분화환련단백질5는 진핵세포가 생성하지 않을 만큼 긴 길이의 이중나선 RNA (1-6kb)를 인지함. 비정상적인 RNA에 결합하여 활성화된 RLR수용체는 미토콘드리아의 항바이러스신호 단백질에 결합하고 추가적인 연쇄반응에 의하여 인터페론조절인자와 NF-kB를 활성화 시켜 급성염증반응과 항바이러스 작용을 일으킴.

NLR(nucleotide-binding oligomerization domain(NOD)-like receptor): RLR과 함께 대표적인 세포질 내 수용체로서 박테리아의 침입 및 세포 내부 잔해들을 인지함. NLRA, LNRB, LNRC, LNRP의 4개의 소그룹으로 구분. 선천면역에 관여하는 것은 NLRB, NLRC, NLRP가 있음. NLRC중에서는 NOD1, NOD2가 가장 잘 연구되어 있음. Lymphocyte, macrophage, dendritic cell과 같은 포식세포 및 점막상피세포 세포직에서 발현되며 박테리아 세포벽에 발현되는 peptidoglycan을 특징적으로 인지. 활성화된 NOD 1,2는 receptor-interacting serine/threonine-protein kinase2를 통해 NF-κB 전사인자를 활성화시켜 급성 염증반응을 일으킴. NLRP그룹은 미생물의 PAMP뿐만 아니라 세포손상에 의해 발생하는 다양한 DAMP신호를 인지하여 반응함. NLRP는 IL-1,18생성 및 급성염증반응을 일으키는 inflammasome 신호전달 복합체를 구성하는 센서로 알려져있음.

Inflammasome: 포식세포 및 항원전달세포의 세포질 내에서 형성되는 다단백복합체(multiprotein complex)임. 다양한 위험신호에 반응하여 조립되며 최종 단계로 caspase1을 활성화시켜 급성 염증반응 및 적응면역반응에 필수적인 사이토카인 IL-1,18을 생성함. NLRB, NLRC, NLRP1-6의 수용체가 PAMP/DAMP신호를 인지하는 센서로 작용하며 NLR 그룹이 아닌 센서로는 세포질 내의 이중나선 DNA를 인지하는 absent in melanoma 2(AIM 2), 인터페론-γ-inducible protein 16)이 있음.

인플라마좀 중 특히 잘 알려진 것은 NLRP3이고 PAMP, DAMP를 모두 인식해서 세포 괴사 및 손상에 반응함. 박테리아 생산물, 과도한 요산의 축적, NA+-K+ pump가 작동하지 않을 때 발생하는 고농도의 칼륨이온 유인 등 다양한 DAMP신호를 감지. 어댑터단백질을 모집하고 caspase 1을 활성화시킴. 활성화된 caspase 1은 다른 수용체로부터 신호를 받아 사이토카인 전구체 pro-IL-1b 및 pro-IL-18b를 최종적으로 활성화시킴. 또한 포식세포와 수지상세포 내에서 활성화된 caspase 1은 gasdermin D를 활성화시켜 세포막에 구멍을 만들어 세포자멸사를 유도함. 세포자멸사를 일으키는 세포는 세포내 감염에 대한 일종의 방어 작용으로서 미생물과 함께 자폭하며, 세포내의 축적된 IL-1b, IL-18, TNF, IL-6, IL-8등의 사이토카인을 한꺼번에 분비하여 급성 염증반응을 증폭시킴. 개체와 외부를 구분짓는 방어벽으로 중추신경계는 수막이 있음. Dura mater에는 수막 자체에 혈액을 공급하는 동맥, 뇌실질에서 흘러나오는 정맥이 모이는 정맥동 및 중추신경계와 관련된 면역세포들이 통과하는 수막림프가 있음. 뇌동맥은 pia mater 표면에서 뇌실질 내부로 혈액을 공급함. 뇌동맥의 혈관벽은 혈액뇌장벽이 존재하여 세포와 물질을 선택적으로 통과시킴.

B cell

골수에서 성숙해서 말초로 나오며 다양한 유전자 재조합 과정을 통해 항체의 다양성을 획득함. 골수의 조혈모세포에서 T cell, NK cell, B cell로 분화할 수 있는 공통림프구전구체 (common lymphoid progenitor)를 거쳐 V(D)J 재조합 및 발현에 따라 B세포 특이적(pro-B cell, pre-B cell)로 성숙하게 됨. 이 과정을 통해 B세포 세포막에 면역글로불린M 항원 수용체를 갖게됨. 성숙과정에서 B cell과 골수의 기질세포가 상호작용하는데 cytokine, chemokine, 성장인자가 역할을 함. 공통림프구전구체가 B cell로 발생하는 과정에 무작위로 선택된 유전자 조각이 재조합됨. 먼저 중사슬유전자가 유전자재배열을 하며 D유전자 조각과 연결(J)유전자 조각이 짝(DH-JH segment)을 이루고 이것이 다양한 변이 V유전자 조각 중 하나와 재조합하여 V-D-J유전자가 생성됨. 항원 수용체의 다양성은 V-D-J 유전자 조각 간의 조합의 다양성(combinational diversity)와 그 연결 부위에 추가되는 염기서열의 변화(junctional diversity)를 통해 나타남. 이것은 전사, 번역 후 pre-B cell receptor를 형성함. 성공적으로 형성된 수용체는 해당 B cell의 증식을 촉진하는 신호를 전달하지만 그렇지 못할 경우 apoptosis를 거침. Pre-B cell receptor가 생성된 후 light chain 유전자가 재조합을 시작함. D 유전자 조각이 없어 V유전자 조각과 J 유전자 조각만으로 재조합 과정을 거침. 최종적으로 형성된 L은 H와 함께 세포막에 IgM 항원수용체를 형성하고 이는 다시 세포의 생존을 촉진하는 신호를 전달하며 그렇지 못한 세포는 사멸함. IgM수용체를 발현하는 B cell을 immature B cell이라고 함. Immature B cell이 된 후에도 B cell receptor는 골수내 미세환경과 상호작용하여 자가항원과 강하게 결합하는 자가수용체를 갖는 경우 clonal depletion으로 제거하거나 불활성화 시킴. 중등도로 결합하는 수용체를 갖는 경우는 V-D-J 재조합효소가 다시 활성화되어 추가적인 V-J 재조합과정을 거치며 새로운 light chain을 형성하는 receptor editing을 함. 이를 통해 자가면역성을 갖는 세포 20~50%를 제거. 이 과정을 거친 B cell은 말초로 나와 비장으로 이동해 추가 성숙과정을 거쳐 최종적으로 IgD와 IgM을 동시에 발현하는데 이를 mature B cell이라고 하며 이 과정에서 B cell activating factor가 중요한 역할을 함. 말초로 나온 성숙 B cell은 대부분 비장으로 이동하는데 여기에서 B cell receptor 신호에 따라 후기 B cell 분화가 일어남.

후기 B cell 분화: 성숙