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 B세포는 단백질 및 비단백질 항원의 자극을 받으면 팽창하면서 항체를 분비하는 형질세포(plasma cell)로 분화함. 하나의 B 세포에서 4000개 정도의 plasma cell이 생성되고 이러한 plasma cell에서 1012개의 항체를 생산함. 이러한 B cell은 위치와 반응하는 항원의 종류에 따라 3가지 아형으로 분류함. Follicular B cell, marginal zone B cell, B-1 cell로 나눔. 대부분은 follicular B cell로 비장의 소포와 순환하면서 림프조직(림프절, 편도)에 존재하며 단백질 항원 또는 CD4를 나타내는 CD4 T cell의 신호에 따라 활성화되어 형질세포로 분화하여 IgG항체를 1주일에 걸쳐 생성함. 반면에 가장자리 B cell은 비장의 marginal zone에 존재하면서 혈액의 지질 및 다당류 항원에 반응하며 B-1 cell은 점막조직 또는 복막 내 존재하고 비단백질 항원에 대하여 반응하며 골수에서 생성되지 않음. Marginal zone B cell과 B-1 cell은 T cell과 관계없이 비단백 항원에 빠르게 반응하여 IgM 항체를 1-3일내 생성함.

Follicular B cell은 보조 T cell과 상호작용하며 단백질 항원에 대해 항원 특이적인 정교한 항체반응을 함. 항체 특이성은 유지하며 IgM 외 서로 다른 작동 기능을 매개하는 IgA, IgG, IgE 등으로 변화할 수 있게 하는 heavy-chain class switch recombination과 항원에 대한 친화력이 증가하는 affinity maturation을 통해 생성됨. Heavy chain recombination 은 다양한 heavy chain isotype의 항체를 생산하여 체액면역반응의 기능적 능력을 높이기 위한 것으로 CD40L 매개신호와 사이토카인에 의해 유도됨. Affinity maturation은 단백질 항원에 반복적으로 노출되면서 항원에 대한 항체의 친화력이 증가하는 과정. 유전자 돌연변이 빈도가 일반적인 빈도보다 100만배 정도 높으므로 somatic hypermutation이라고 함. 이러한 heavy chain recombination과 hypermutation을 통해서 친화력이 높은 memory B cell이 생성되며 항체를 생성하는 CD38 plasmablast또는 CD 138 long-lived plasma cell로 분화함. 항원이 제거된 후 수년동안 생존하면서 고 친화력 항체를 지속적으로 생산하며 항원이 다시 들어오면 즉각적인 방어력을 제공함. 충분한 IgG항체가 생성되면 체액면역반응이 중단되는데 memory B cell과 long-lived plasma cell을 제외한 대부분의 B cell이 apoptosis을 통해 없어짐. 항원-항체 결합체가 결합체 특이적인 B cell과 결합하면서 B cell 활성화를 멈추게 함. Antibody feedback이라고 하며 IgG투여시 증상 개선되는 기전 중 하나.

항체 생성: 항체는 B cell만이 생성하며 대표적으로 memory B cell과 plasma cell이 그 역할을 함. 세포막형 항체와 분비형 항체가 있음. 세포막형 항체는 B cell의 표면에 존재하면서 항원을 인지하여 B cell 신호를 전달하는 역할을 함. 분비형 항체는 항원을 인지하여 병원성 미생물이 분비하는 독소를 중화시키고 제거하는 역할을 함. 항체의 구성은 2개의 heavy chain과 2개의 light chain, 총 4개의 polypeptide chain으로 구성되며 각각은 variable region과 constant region을 갖고 있고 Y자 모양을 형성함. 항체와 항원이 결합하는 부위는 H와 L사슬의 N 말단부위로 구성되는 영역이며 이 영역은 3개의 complementarity determining region을 형성하여 항원 특이성을 결정함. 이 부위를 항원결합단편(antigen binding fragment,Fab)이라고 하며 C terminal 부위는 crystalline fragment,Fc라고 함. Fc는 heavy chain으로만 구성되어 있고 항원과 상관없이 항체의 작용기능과 연관됨. 병원체를 없애고 조직에 손상을 주는 역할을 함. 항체는 heavy chain의 종류에 따라서 IgM, IgD, IgG, IgE, IgA로 명명되며 서로 다른 물리적, 생물학적 특성을 가짐. IgG는 4가지 아형이 있고 IgG1이 전체의 60-75%을 차지하며 IgG1의 반감기가 3주로 길고 면역글로불린 치료기간은 이에 따라 결정. 항체는 미생물과 이들의 독소와 결합하여 중화하거나 옵소닌화, 포식작용을 통해 파괴함. Complement system을 활성화시켜 미생물을 제거함. B cell은 항원을 내재화하며 소화하여 항원의 펩타이드 분절을 MHC를 통해 T cell에 제시. 또한 CD80, Cd86, 그리고 CD40과 같은 분자를 통해 염증촉진 T cell을 활성화시킴. B cell은 또한 자체적으로 사이토카인을 생성하고 분비해 염증을 촉진시키거나 억제하는 역할을 함. B cell은 IL-6, TNF와 같은 다양한 염증 촉진 cytokine을 분비하고 IFN-γ을 분비하는 Th1 cell또는 IL-17을 분비하는 Th17을 분화시킴. 반면에 조절B cell은 IL-10,IL-35와 같은 cytokine을 분비하여 염증촉진 T cell을 억제함. B cell은 말초혈관에서 BBB를 통과하여 들어오거나 choroid plexus를 통해 들어올 수 있고 림프계를 통해 빠져나가며 경푸림프절을 거쳐 나감. 정상적으로 뇌실질내 B cell은 0.1개/ cm2 존재하나 질병시 수십에서 수백배 이상으로 관찰될 수 있음.

**T cell**

T cell의 발달은 골수에서 유래된 적은 수의 미성숙한 림프구 전구세포(immature lymphocyte precursor)가 혈관을 통해 흉선에 도착하면서 시작됨. 처음 흉선에 도착한 thymocyte precursor들은 thymocyte로 분화단계를 거치게 되며 이후 positive selection및 negative selection 등의 선택 단계를 거쳐 T cell로 발달함. 처음 흉선에 도착한 thymocyte precursor는 B cell, NK cell세포 및 dendritic cell 등 다른 세포들로도 분화가 가능한 상태. 흉선상피세포 표면에는 notch ligand가 풍부하게 분포되어 있으며 이들이 전구세포 표면의 Notch와 상호작용함으로써 T cell로의 분화를 유도함. 초기 흉선 전구세포는 T cell에서 특징적으로 발현되는 CD4, CD8이 발현되지 않은 상태로 double negative cell로도 부름. 발달단계에 따라 double negative 1-4 cell로도 세분화됨. T cell의 항원인식에 핵심이 되는 TCR은 이중음성 2에서 3단계로 넘어가면서 발현됨. 매우 다양한 종류의 TCR을 생성할 수 있는데 이를통해 다양한 종류의 항원을 인식. TCR은 α chain과 β chain이 만나 형성되는 TCR-αβ와 TCR-γδ 두 종류가 있음. 90% 이상에서 TCR-αβ를 갖는 αβ T cell로 분화함. 일부 TCR-γδ로 분화된 세포들은 점막 등 조직의 장벽 내 분포하여 외부 감염으로부터 조직을 보호하는 역할을 함. 각각의 사슬은 variable domain과 constant domain으로 구성되며 가변영역은 V segment, D segment, J segment로 구성됨. VDJ recombination을 거쳐 다양한 조합을 얻을 수 있으며 이중음성 3-4단계에서 완료되며 CD4, CD8이 모두 발현된 double positive thymocyte가 됨. Double positive thymocyte에 이르면 T세포 발달의 두번째 단계인 흉선선택이 시작됨. 흉선선택은 TCR이 항원이 자기자신의 MHC에 결합된 형태에서만 인식이 가능한 MHC restriction, 자기자신의 단백질에서 유래된 self-antigen에는 반응하지 않아야 하는 self-tolerance때문. 적정 수준의 low-intermediate affinity를 보이는 T cell을 선택하는 과정. 너무 낮은 결합능을 보이면 apoptosis가 일어남. 양성선택은 흉선의 피질에서 일어나며 음성선택은 피질 및 수질 모두에서 여러 단계에 걸쳐 일어남. 2-5%만이 살아남아 성숙 T cell가 될 수 있음. Affinity model of selection임. 양성선택이 일어난 뒤 이중양성 흉선세포는 CD4 helper T cell또는 CD8 T cell 중 한 종류로 계통 분화가 일어남. 양성 흉선세포가 분화되기까지 3일정도가 걸리며 흉선 수질에서 4-12일간 더 머물면서 최종선택된 후 흉선을 떠나 체내 순환하게 됨. 강한 결합능을 보이는 1% 이내의 세포는 음성 선택 되지 않는데 이 세포들은 Treg cell이라고 함. 음성선택의 과정을 central tolerance라고 함. 흉선내에서 음성선택되지 않고 살아남아 체내를 순환하면서 자가항원을 인식하는 T cell이 있으면 이들의 면역작용을 억제하고 apoptosis를 유도함 (peripheral tolerance)

T cell의 활성화: 처음 흉선을 떠난 T cell을 naïve T cell이라고 함. 항원에 접촉을 하지 않아 아직 활성화 되지 않은 세포이며 105개의 naïve T cell 당 약 1개의 세포만 특정항원에 반응하므로 항원과의 접촉 가능성을 늘리기 위해 12-24시간을 주기로 혈액과 림프절 사이를 순환함. Naïve T cell을 활성화시키기 위해 3개의 시그널이 필요함. TCR signaling, CD 28과 같은 공동자극 분자(costimulatory interaction), 국소적 cytokine에 의한 cytokine signaling. TCR signalling은 tyrosine kinase인 lymphocyte-specific protein tyrosine kinase및 zeta-chain-associated protein kinase 70을 통해 시작됨. 이후 세포 내 신호 전달경로를 통해 T cell의 생존과 증식 및 effector T cell로의 분화와 관련된 유전자의 발현을 유도함. Costimulatory interaction을 위해 naïve T cell 표면에 CD28, inducible costimulatory, ICOS 등의 수용체가 있으며 항원제시세포 표면에는 CD80/86 또는 inducible costimulator ligand 등이 발현되어 있음. Naïve T cell이 TCR자극을 받아도 적절한 costimulatory signal을 받지 못하면 anergy에 빠짐. Anergy에 빠진 T cell의 일부는 Treg로 분화하여 면역관용을 유지하는 역할을 담당함. 공동자극 상호작용에 관여하는 수용체 및 ligand중 억제역할을 하는 receptor-ligand interaction도 있음. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4가 대표적으로 TCR자극 후 24시간 뒤 발현되기 시작하여 2-3일 내 발현량이 최고치에 달하며 T cell의 활성화에 제동을 걸어 T cell 증식을 적절히 조절하는 역할을 함. Programmed cell death protein-1 역시 억제역할을 하는 수용체임.

T cell의 종류: naïve T cell은 수개월간 살아있을 수 있으나 effector T cell은 수명이 짧아 수일에서 수주간 생존하여, 수개월에서 수년간 생존이 가능한 기억 T cell로의 분화가 필요함. CD8 T cell은 MHC I에 결합된 항원을 인식하여 cytotoxic T cell로 활성화되며 perforin-granzyme경로 또는 Fas-FasL경로를 통해 target cell의 apoptosis를 유도함. CD4 T cell은 MHC II에 결합된 항원을 인식하여 helper T cell로 cytotoxic T cell, APC, B cell 등 다른 면역 세포들의 활성과 증식을 유도함. Helper T cell은 1,2,9,17형 helper T cell, Treg, follicular T cell이 있음. Cytokine의 종류에 따라 helper T cell의 polarization의 방향이 결정됨. 항원에 대한 helper T cell의 반응은 크게 2가지로 나뉨. 1형의 경우 주로 바이러스나 박테리아에 의한 반응으로 Th1 or Th17로 분화하며 대식세포나 Cd8 T cell의 독성반응을 유도함. Th1은 세포내 박테리아나 바이러스에 대한 면역조절을 담당하며 Th17의 경우 세포 외 박테리아와 진균에 대한 면역작용을 조절함. 2형의 경우 기생충이나 알러젠에 대한 반응으로 Th2 or Th9로 분화하며 B cell로 IGE를 생성하도록 도움. 여포도움 T cell은 림프절 내 종자중심을 형성하고 B cell의 활성과 분화, 면역글로불린 종류 변환 등 체액 면역반응을 유도하는데 중요한 역할을 함. Th1과 Th2는 서로의 활성과 분화를 억제하고 Th17과 Treg는 비슷한 상호조절효과가 있음. 건강한 젊은 성인에서 memory T cell는 체내 순환하는 전체 T cell의 약 35%를 차지하고 노인에서는 70%까지 차지함. Naïve T cell은 dendritic cell에 반응하여 활성화되는 반면 memory T cell의 경우 macrophage, dendritic cell, B cell 등 광범위한 항원제시세포에 대부분 반응하여 활성화되며, 자극에 더욱 예민하고 빠르게 반응함. Memory T cell은 stem cell memory T cell, central memory T cell, effector memory T cell, resident memory T cell의 4가지로 나뉨. Effector T cell는 말초 조직을 순환하며 항원을 만나면 빠르게 반응하여 재감염 초기에 중요한 역할을 담당. Resident T cell은 피부, 점막, 뇌 등 특정 조직에 영구적으로 거주하는 세포로 특정 항원이 조직에 침투한 경우 즉각적인 반응이 가능. Central memory T cell은 이차림프기관을 순환하는 memory T cell로 빠르게 분화하여 작용을 함. Stem cell memory T cell 역시 이차 림프기관에 존재하는 기억 T cell로 ah든 종류의 기억 T cell로 분화가 가능. Stem cell T cell<central T cell<effector T cell<resident T cell순으로 생성됨. CD8 memory T cell이 더 풍부한데 CD8 T cell의 증식이 더 잘 일어나고 수명이 더 김.

**Cytokine**

IL-34: CNS resident microglia의 성장을 조절함. 대뇌피질의 신경세포, anterior olfactory nucleus, hippocampus에 발현되어 있음. Tight junction protein의 발현을 증가시켜 BBB의 손상된 부분을 회복시키는 기능을 담당.

Astrocyte는 IFN-γ, IL-17, IL-1β등의 cytokine과 CC-chemokine ligand, CCL2와 같은 케모카인으로부터 발생하는 다양한 신호들을 종합하는 역할을 함. 대사 과정 및 산화 환원 항상성에도 관여하며, 중추신경계 손상이후 scar tissue formation에도 관여함.

Microglia 중추신경계에 상주하는 골수세포 중 가장 많이 존재함. 표면에 CX3C-chemokine receptor 1을 발현하며 신경계 케모카인인 fractalkine이 결합함. 신경퇴행질환 발생기전에 관여함. Aβ또는 tau 단백질이 축적되면 중추신경계에 존재하는 microglia가 scavenger receptor, Fc receptor, TLR을 통해 Aβ와 결합하여 다양한 cytokine을 분비함. IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23, TNF등 neurodegeneration에 관여하는 cytokine들은 신경염증 과정에도 중요한 역할을 함. IL-1β, IL-6, TNF는 microglia에 의한 Aβ 제거를 유발함. 초기에는 비정상 단백질 응집 및 세포 잔해들을 제거하고 신경손상을 수선하는 역할을 수행. 장기간 노출되면 신경퇴행과정을 촉진, 악화시키게 됨. 신경퇴행성 질환에서 일부 microglia가 antigen presenting에 관여함. IL-23은 helper T cell이 중추신경계에 들어가기 전 뇌염을 유발하는 성질을 띠게 함. Pathogenic T cell가 중추신경계 내로 들어가서 뇌염증을 일어나게 하면 resident microglia도 IL-23을 생산하고 IL-23은 helper T cell이 IL-17, IL-22, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF와 같은 cytokine을 분비하게 함. IL-17은 BBB의 견고성을 깨뜨리고 astrocyte가 neutrophil-attracting chemokine을 생산하도록 함.

IL-22는 중추신경계 염증을 조절하는 역할을 하는 aryl hydrocarbon receptor와 밀접한 관련이 있음.

IFN-γ: EAE모델에서 병의 초기에 IFN-γ를 주면 증상이 악화되고 후기에 주면 증상이 완화됨. Helper T cell이 IL-17을 분비하는 것을 억제함으로써 뇌염증을 억제함. Treg를 유도하거나 T cell apoptosis를 유발하는 방식으로 뇌염증을 억제함. IFN-γ는 내피세포내의 tight junction protein의 발현을 활성화해서 BBB의 견고성을 향상시킴으로써 뇌염증으로부터 보호하는 기능도 함. Microglia에 작용 시 microglia의 cell cycle arrest를 유도하여 proliferation을 억제하고 뇌염증을 완화시킴. 뇌에서는 항염증작용을함.

TNF: IFN-γ는 림프구에서만 분비되나 TNF는 대부분의 세포에서 생성됨. Oligodendrocyte의 apoptosis를 일으키고 내피세포와 astrocyte의 adhesion molecule발현을 증가시킴으로써 T cell이 BBB를 통과하여 뇌실질내로 잘 들어갈 수 있게 함. IFN-γ와의 상승작용으로 astrocyte, oligodendrocyte의 MHC 발현을 증가시키고 CD8 T cell의 세포독성을 증가시킴.

GM-CSF: 골수계 세포에서 생성된 IL-1β는 활성화된 T cell에서 GM-CSF를 분비하게 함. Monocyte-derived cell에 작용해서 염증을 유발.

CC-chemokine receptor type 2, CCR2: 중추신경계를 침범하는 monocyte는 대부분 CCR2를 발현하는데 중추신경계 내에 존재하는 CCR2에 의한 monocyte chemoattraction이 뇌염증에 중요한 역할을 함. 중추신경계 내로 유입된 monocyte는 염증성 대식세포 혹은 dendritic cell로 바뀜.

**BBB**

BBB는 endothelia cell, astrocyte, pericyte, microglia에 의해서 형성되는 장벽. Tight junction, adherens junction의 물리적 장벽, 세포막에 있는 특이적 수송체계에 의한 장벽, 세포막 내 효소에 의해서 침투가 억제되는 대사적 장벽. Tight junction은 혈관내피세포의 가장 상부에 존재하는 세포간 이음새로, claudin, occluding, 접합분자 등의 세포막간 단백질, zonula occludens라는 cytoplasmic protein이 있음. Adherens junction은 tight junction바로 하부에 존재하며 cadherin, nectin, β-catenin, afadin조합으로 구성됨. 혈관내피세포의 내강 측과 반대 측에는 세포막 간 수송체(예. Major facilitator superfamily domain containing 2a)이 존재하는데 말초혈관에 비해서 70배나 많은 양의 수송체가 존재하여 선택적 물질 이동에 관여함. 혈관내피세포 주변으로는 astrocyte, pericyte, microglia가 있어 BBB를 지원함. Astrocyte는 혈관주위에 endfeet을 형성해서 물리적 장벽을 더 견고하게 지지하고 P-glycoprotein, glucose transporter 1 등의 수송체와 세포막 효소를 가져 그 기능을 강화함. TGF-β, glial-derived neurotrophic factor, basic fibroblost growth factor (bFGF), antiopoietin-1을 분비하여 인접 신경세포와 혈관내피세포간의 소통을 지원함. 혈관내피세포는 α-smooth muscle actin, vimentin, desmin, myosin등의 수축성의 세포골격 단백질을 가지고 있어 수축, 이동, 확장의 물리적 변형이 용이하며 혈류조절, 혈액세포감시, 염증반응유도, 혈관재생 기능을 함. 혈관주위세포는 막관통콘드로이튼황산염당단백질 (transmembrane chondroitin sulfate proteoglycan), 신경/아교항원(neural/glial antigen2, NG2), platelet-derived growth factor receptor-β, aminopeptidases A, CD13, regulator of G-protein signaling-5, MUC18 or CD146으로 다른 세포와 구별됨. Microglia는 포식작용을 통해 세포노폐물을 제거하고 염증반응을 지원함.

기능: 중추신경계에서 물질이동은 농도경사에 따라서 이동하는 단순확산(예. 알코올), 운반체를 매개로 하는 촉진확산(예: glucose transporter 1에 의한 포도당 이동), 수성통로를 통한 단순확산, ATP와 단백질 운반체를 이용한 능동수송(P-glycoprotein), 세포주위확산(paracellular diffusion)을 통해 이뤄짐. 중추신경계 질병은 혈관내피세포의 활성화와 혈관염증을 동반하는데 활성화된 vascular endothelial cell은 염증촉진인자와 혈관세포접착분자-1(vascular cell adhesion molecule-1), matrix matelloproteinase, MMP-9을 분비하고 혈액 내 백혈구의 이동과 부착을 도움. 침윤된 면역세포는 다양한 cytokine을 분비함으로써 혈관내피세포간에 tight junction 을 손상시키고 BBB의 투과성을 증가시켜서 추가적인 염승세포의 이동을 도움. Macrophage와 중성구의 침윤에 이어서 lymphocyte도 중추신경계로 이동함. 정상적 환경에서 naïve T cell은 BBB를 통해서 중추신경계로 들어갈 수 없으나 뇌손상 이후 활성화된 T cell은 항원과 MHC 결합 방식에 의해서 중추신경계로 들어감. 또한 choroid plexus안에 중추신경계에 특이적인 T cell이 존재하는데 각종 cytokine 분비를 통해서 말초면역세포의 이동에 관여함.

림프순환계 구조: glia+lymphatics=glymphatics. 뇌척수액이 혈관주위공간으로 이동하여 세포사이질액과 교환되는 경로임. 뇌의 영양과 노폐물이 교환되고 염증세포가 이동할 수 있음. 소혈관의 탄성과 박동이 glymphatics의 동력임. 글림프경로는 뇌실과 지주막하공간을 경유하여 림프순환계와 연결됨. 림프순환계는 림프모세관(lymphatics capillary), 림프관(lymphatic vessel), 림프절(lymph node), 가슴관(thoracic duct)로 이뤄짐. 중추신경계에서 림프순환의 시작은 뇌기저부의 cribriform plate – 코점막의 림프모세관과 뇌척수액 – meningeal lymphatics를 통해 이뤄짐. 모아진 림프액이 afferent lymphatics를 따라 deep cervical lymph node로 이동하고 림프절에서 primary germinal nodule과 큰동굴그물을 거치면서 다양한 면역작용에 노출되어 활성화됨. 활성화된 면역세포는 efferent lymphatics를 통해 나가고 결국 우측 lymphatic duct및 thoracic duct를 통해 속동맥정맥과 만나 심장으로 이동하고 전신순환계로 연결됨. 림프순환은 림프관 내 평활근의 수축, 주변 혈관의 박동, 골격근 수축의 간접적 영향, 호흡시 흉곽의 운동에 의해 이뤄짐. 림프순환계는 혈관에서 새어나오는 혈액성분과 세포활동에 의해 생성된 세포사이질액인 림프액의 순환에 관여함. 글림프경로와 림프순환계는 BBB, choroid plexus와 함께 면역세포 이동에 관여하는데 림프액에는 림프구와 단핵구가 많고 지방 성분을 많이 포함함, meningeal lymphatics는 APC의 이동의 주요통로이고 외부인자의 침입을 감지하여 이를 말초면역체계에 노출시킴으로써 방어면역체계에 시동을 거는 역할을 함. 중추신경계 손상 후 myelin basic protein, microtubule-associated protein-2, NMDA 2A와 같은 특이 항원이 중추신경계 림프순환계를 통해서 편도, 경부림프절, 비장으로 이동해서 다양한 말초면역체계에 노출됨으로써 Th1을 포함한 말초면역체계 활성화를 일으킴.

중추신경계 면역체계: DAMP는 adenosine, heat shock protein, high mobility group box 1을 포함하며 면역세포에 존재하는 pattern recognition receptor와 결합함. 중추신경계 손상에 가장 처음에 신속하게 반응하는 염증세포는 microglia, astrocyte임. Microglia의 활성화는 혈액 내 순환 중인 monocyte, macrophage, T lymphocyte. 등 다양한 말초면역세포의 중추신경계 침윤을 유도함. 중추신경계로 유도된 염증세포는 cytokine, chemokine, free radicals, 기타 독성 화학물질들을 방출하고 이러한 반응은 NF-κB에 의해 조절됨. NF-κB는 각종 염증물질 분비 외에도 BBB에서 다양한 접착 단백질과 세포표면 수용체의 발현을 증가시켜 염증반응을 강화함.

Microglia는 안정상태에서 중추신경계의 다양한 질병 신호를 모니터링 하다가 손상신호가 오면 가장 처음으로 반응하는 세포로 수분 내에 활성화됨. 중추신경계의 발달과 항상성을 유지하는 주요 세포임. 전체 아교세포 중 약 10~20%를 차지함. 안정상태에서는 혈관생성과 BBB의 생성에 중요한 역할을 함. Purinergic receptor P2Y12 receptor, TLR을 갖고 있어서 세포 손상 때 발생하는 DAMP와 결합하여 수분 내에 빠르게 활성화되고 NF-κB를 증가시킴으로써 다양한 염증촉진매개인자를 생산함. 안정시에는 낮은 농도로 유지되다가 활성화되면 급속도로 발현이 증가함. 활성화 microglia는 침윤된 macrophage와 비슷한 성상으로 세포돌기를 길게 뻗으면서 병변주변으로 모이고 증식하며 포식 작용을 함. M1, M2의 2개의 아형을 갖고있는데 JAK(Janus kinase)- STAT(signal transducer and activator of transcription)이라는 전사인자에 의해서 두가지 아형으로 분극화됨. M1아형은 염증촉진세포로 IL-1β, TNF-α, nitric oxide, MMP, collagenase, 활성산소를 분비하며 신경세포손상을 유발하고 BBB손상을 통해 부종을 유발함. M2아형은 항염증세포로 IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β를 분비하며 포식, 신경보호, 신경 및 혈관재생, 시냅스 리모델링에 관여함. M1,M2는 표면항원으로 구분하는데 M1은 CD11b, CD16, CD86, MHC II를 발현하고 M2는 CD206, arginase-1, Ym-1, CD36을 각각 발현함. M1은 MHC II발현을 통해 T cell과 소통하며 염증반응을 강화시킴. M2는 기능과 표면항원에 따라 M2a,M2b,M2c로 분류함. M2a는 CD36을 매개로한 포식작용, arginase-1 발현을 통한 조직재생, NF-κB억제를 통한 M1 아형 억제를 유도. M2b는 손상의 후반기에 주로 나타나며 M1과 M2의 특성을 부분적으로 공유하여 항염증 및 염증촉진 을 모두 도움. M2c는 IL-10, TGF-β에 의해 활성화되며 시냅스 리모델링에 관여함. 일반적으로 M1,M2는 공존하면서 일시적인 아형 전환을 도모하지만 질병의 급성기에는 M1 아형 우세를 보이며 아급성기로 가면서 M2 아형의 기능을 획득함. M!을 억제하고 M2를 활성화시키는 전략으로 peroxisome proliferator-activated receptor-γ 항진제, minocycline이 시도됨.

Astrocyte: 신경세포생존지원, 시냅스 발달 및 리모델링 지원, BBB 형성, 신속한 염증반응을 유도하는 기능을 함. 염증반응 유도는 microglia와 상호작용과 말초면역세포의 이동을 유도하는 방법을 통해 이뤄지며 MMP-9 분비를 통해 BBB의 손상에 관여하며 추가 뇌손상을 일으킬 수 있음. 주변의 활성화된 microglia를 통해서 기능조절을 받는데 반대로 다양한 cytokine 분비를 통해서 microglia의 기능을 조절하기도 함. A1 astrocyte는 M1에 의해 활성화되어 염증촉진인자를 생산하여 주변의 주변의 신경세포와 oligodendrocyte의 사멸 및 시냅스 손상을 유도함. A2는 다양한 신경영양인자의 발현을 증가시켜 신경세포의 생존과 시냅스 보존에 기여함.

말초면역세포: neutrophil은 손상신호에 반응하여 급성기에 중추신경계로 진입하는 대표적인 말초 선천면역세포. 수명이 짧은 세포이지만 다양한 종류의 단백분해효소 과립을 포함하고 있고 집단적으로 이를 분비함으로써 강력한 세포손상효과를 낼 수 있음. 말초면역세포는 활성화된 혈관내피세포에 부착하고 응집됨으로써 혈류장애를 유발함. Neutrophil과 더불어 monocyte/macrophage가 급성 손상영역으로 이동, 침윤되면서 신경계에 거주하고 있는 활성화 미세아교세포와 같은 방식으로 선천면역반응을 돕게 함.

적응면역 T cell: 정상 CNS에는 매우 드물게 존재하는데 주된 왕래 통로는 choroid plexus, meningeal lymphatics임. 중추신경계에 손상신호가 오면 resident T cell은 국소염증반응을 보이기도 하지만 주로 림프기관으로 항원정보를 보내어 적응면역체계를 활성화시킴. 림프기관에서 중추신경계 항원에 의해 활성화된 T cell은 BBB를 통해서 CNS로 들어오고 CD8 T cell은 질병 신호 후 중추신경계 내에서 빠르게 이주하여 기능하고, CD4 T cell은 수일에 걸쳐 동원되고 기능함. CD8 T cell은 세포막 손상을 유도하는 단백질인 perforin을 분비하고 granzyme을 매개로 caspase 활성화 및 Fas ligand활성화를 통해 신경세포괴사를 일으킴. Th1은 IL-12, IFN-γ존재하에 CCR5, CXCR3 와 같은 표현형을 발현하며 CD8 T cell또는 NK cell을 자극하여 세포 내 항원을 제거함. Th2는 IL-2, IL-4자극으로 chemokine receptor CCR3, CCR4와 같은 표현형을 가지며 체액면역반응을 통해 세포 외 항원을 제거하고 IL-4,5,10,13분비를 통해 항염증작용을 매개함. Th17은 IL-6,21,23,TGF-β에 의해 유도되면 케모카인수용체 CCR6를 발현하고 IL-17,21,23을 분비하여 면역반응을 일으킴. 다발성경화증에서 혈관내피세포가 IL-17,23과 반응하여 BBB가 손상되는게 주된 병리현상임. Treg는 IL-1β, TNF-α, MMP를 억제하고 IL-4, 10, TGF-β를 증가시켜 항염증반응을 유도하고 BBB를 보호하며 면역기능을 조절하여 신경세포를 보호함. Th17과 Treg는 가소성이 커서 IL-6,21,TGF-β에 의해 서로간에 표현형을 공유할 수 있음.