

비반세포의 다양성

영남대학교 약학대학¹ · 경북대학교 의과대학 내과²

장현욱¹ · 이종명²

서 론

동물의 결체조직 내에 과립을 함유한 독특한 세포가 존재한다는 사실은 1800년대 중반에 이미 밝혀졌지만, 이를 비반세포로 처음 명명한 사람은 Paul Ehrlich였다^{1,2)}. 그는 결체조직을 질 내에 적자색 과립이 존재하며 염색된 과립은 알콜에 불용성임을 관찰하였는데, 이 세포들이 현재의 비반세포 및 호염기구에 해당된다. 비반세포와 호염기구는 과립 내에 히스타민 함유, 염기성 색소

에 의한 염색, 세포자극시 leukotriene C₄ 생성, FcεRI 발현 등의 공통점을 갖고 있지만 핵의 형태, 생체내에서의 분포, 화학매개체의 함량, 기능 등에 차이가 있다. 또한 비반세포는 조직 내에서 성숙하는데 반해 호염기구는 골수에서 성숙한 후 순환계로 유리되며, 아라키돈산 대사물의 하나인 prostaglandin D₂는 비반세포에서만 생성된다. 성장인자는 또 다른 상이점의 하나인데 비반세포에서는 stem cell factor (SCF), 호염

Table 1. Characteristics of human mast cells and basophils

	MC _T	MC _{TC}	Basophil
Shape of nucleus	Rounded without deeply divided lobes	Rounded without deeply divided lobes	Polymotphonuclear, deeply divided lobes
Neutral proteases (pg/cell)	Tryptase (10) Chymase (<0.04) Cathepsin G like (<0.04) Carboxypeptidase (<0.04)	Tryptase (35) Chymase (5) Cathepsin G like (++) Carboxypeptidase (5-20)	Tryptase (0.04) Chymase (<0.04) Cathepsin G like (<0.04) Carboxypeptidase (<0.04)
Heparin (pg/cell)	3-8	3-8	-
Histamine (pg/cell)	1-2	1-3	1-2
Chondroitin sulfate			
Type E	+	+	-
Type A	+	+	+
FcεRI	+	+	+
LTC ₄ (ng/10 ⁶ cells)	5-30	15	+
PGD ₂ (ng/10 ⁶ cells)	50-100	144	-
T cell dependence	+	-	+
Major growth factor	SCF	SCF	IL-3

통신저자 : 영남대 약학대학 장현욱
경북 경산시 대동 214-1 (☎ 712-749)
e-mail : hwchang@yu.ac.kr

기구에서는 interleukin 3 (IL-3)이 주된 성장 인자로 작용한다. 이러한 차이점 이외에도 이 세포들은 종(species) 혹은 존재 부위에 따라 많은 차이를 보이는데, 본 종설에서는 사람의 비만세포와 호염기구를 중심으로 이들의 다양성에 대해 주로 기술하고자 한다(Table 1).

1. 비만세포의 분포 및 기능

비만세포는 많은 과립을 함유한 세포로서 과립은 전체무게의 70%, 부피로는 50%를 차지한다. 이 세포의 존재부위는 주로 알레르기 반응과 관련된 환경인 피부, 결합조직, 장관, 호흡기 점막, 혈관벽 등이다. 과거부터 비만세포는 항원이나 보체(C3a, C5a) 등의 결합으로 인한 탈과립 반응을 통해 주로 알레르기 반응에 관여하는 세포로 인식되어 왔으나, 근래에는 각종 지질대사물의 생합성이나 사이토카인의 생성 및 분비를 통해 알레르기 이외의 질환이나 다른 세포의 성장과 분화 등에도 관여하는 것으로 알려지고 있다³⁾(Table 2).

2. 비만세포의 분화 및 성장

비만세포의 분화 및 증식에 대한 연구는 주로 W/W^m 마우스 및 Sl/Sl^d 마우스를 이용하여 이루어져 왔다⁴⁾. 5번 염색체의 W 유전자좌에 2개의 돌연변이를 가지는 W/W^m 마우스와 10번 염색체의 Sl 유전자좌에 2개의 돌연변이를 가지는 Sl/Sl^d 마우스는 멜라닌세포의 결손, 생식세포의

결손, 비만세포의 결손 등과 같은 동일한 표현형을 나타낸다. W/W^m 마우스의 비만세포 결손은 +/+ 마우스의 골수이식으로 교정되지만 Sl/Sl^d 마우스는 골수이식을 하여도 비만세포의 수가 변화하지 않는다는 사실이 확인되었고, 그 후 W/W^m 마우스는 비만세포 자체의 이상에 의해 유발되며 Sl/Sl^d 마우스는 조직에서 분비되는 비만세포의 성장인자에 이상이 있음이 밝혀졌다.

비만세포와 호염기구는 골수의 조혈간세포(hematopoietic stem cell) 중 CD34+ 세포로부터 분화된다. 호염기구는 분화과정 중 초기 및 중간 단계까지는 호산구와 공통의 전구세포(common precursor)로 존재하다가 마지막 단계에서 호산구 및 호염기구로 분화된다⁵⁾. 호염기구의 분화과정에서 주된 성장인자는 IL-3이며 GM-CSF, IL-5, 신경증식인자(nerve growth factor, NGF) 등도 관여한다⁶⁾. 이에 비해 사람의 골수, 제대혈(cord blood), 태아간세포(fetal liver cell)와 같은 조혈세포는 IL-3, IL-5, IL-10, NGF 등의 존재하에서도 비만세포로 분화 및 성장되지 않으며, stem cell factor (SCF, 일명 *c-kit* ligand/CD117)가 주된 성장인자로 알려져 있다⁷⁻¹⁰⁾. 사람 및 마우스의 SCF는 서로 높은 상동성을 보이며 막 결합형과 분비형의 두 종류가 있다. 막 결합형 SCF는 생산하지 못하고 분비형 SCF만 생산하는 Sl^d/Sl^d 마우스에서는 비만세포의 수가 정상의 10% 정도밖에 존재하지 않는데, 이는 비만세포가 분화할 때 섬유아세포

Table 2. Cytokines produced by mast cells and basophils

Cell type	Cytokines	
	mRNA	protein
Human mast cell	TNF- α , IL-4, 5, 6, 8, 10, 13	TNF- α , IL-4, 5, 6, 8, 10, 13
Human basophil	IL-4, 5, 6, 8, 13	TNF- α , IL-4, 5, 6, 8, 13
	TNF- α , GM-CSF, TGF- β	
Rodent mast cell	INF γ , MIP-1 α, β , MCAF	IL-1, 3, 4, 6, 10
	IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 10	

(fibroblast)의 표면에 결합해 있는 SCF가 비반 세포의 증식에 중요한 역할을 함을 시사한다. SCF의 가장 주된 기능은 비반세포의 생존에 있으며, SCF가 존재하지 않으면 비반세포는 세포 자멸사(apoptosis)를 일으킨다^{11,12)}.

비반세포가 막 결합형 및 분비형 SCF를 모두 생성하는 골수에서 분화하지 않고 말초조직에서 완전히 분화하는 이유는 아직 확실치 않다. 그러나 그 가능성의 하나로 골수에서는 말초조직보다 많은 양의 IL-4가 생성되는데, 이 IL-4의 작용으로 비반세포가 골수에서 완전히 분화되지 않는다는 설이 제기된 바 있다. 이 가설은 *in vitro*에서 IL-4가 골수, 태아간세포, 제대혈과 같은 조혈세포로부터 비반세포의 분화를 억제한다는 사실에 근거하며^{13,14)}, 저자들도 SCF/IL-4의 존재하에서 제대혈 단핵구를 배양하면 약 2주 후 비반세포는 거의 사멸되고 대부분의 세포가 CD 3+ 세포로 분화됨을 관찰하였다.

3. 포유동물의 비반세포 형태

비반세포는 이들이 존재하는 환경이나 유전적 영향으로 표현형 및 기능 등에서 다양성 (heterogeneity)을 보인다. 세포의 염색으로 이 다양성을 처음 보고한 사람은 1960년대 중반, Enerback이었다. 그는 formaline이 아닌 Carnoy 액으로 소장 조직을 고정한 후 Alcian blue로 염색되고 Safranin으로 염색되지 않는 소장 점막의 비반세포를 점막형 비반세포, Alcian blue로 염색되고 Safranin으로도 염색되는 소장 점막하 비반세포를 조직형 비반세포라고 명명하였다¹⁵⁾. 현재 포유동물의 비반세포는 형태, 분포, proteoglycan 및 neutral protease의 종류, 아라키돈산 대사물의 차이 등에 근거하여 일반적으로 결체조직형 비반세포(CTMC, connective tissue mast cells)와 점막형 비반세포(MMC, mucosal mast cells)로 대별한다. CTMC의 주된 proteoglycan은 heparin인데 비해 MMC의 경우는 chondroitin sulfate이다. 또한 피부,

소장 점막하, 폐실질, 복강 등과 같은 조직에 있는 CTMC에서는 rat chymase I (RMCP I)이 발현되어 있는 반면, 소장 및 기관지 점막에 존재한 MMC에서는 chymase II (RMCP II)가 발현되어 있어 두 종류의 세포 사이에 차이가 있다. 비반세포가 어떠한 형태의 세포로 분화할지는 비반세포의 전구세포가 어떤 조직에 정착하여 분화하는지에 의해 결정되는 것으로 알려져 있다. 따라서 피부나 복강에 도착한 비반세포는 CTMC로 분화하게 되며 소화관이나 기도의 점막에 도착한 세포는 MMC로 분화하여 정착한다. 최근 저자들도 제대혈 유래의 비반세포를 장기간 배양하거나 IL-6을 처리하면 피부형 비반세포(MC_T 및 MC_{TC} 혼합형)로 분화한다는 사실을 확인하였으며, 이는 비반세포가 정착되는 조직의 영향에 따라 분화의 방향이 결정된다는 주장을 뒷받침하는 소견의 하나로 생각된다.

4. 사람 비반세포의 형태

포유동물의 경우 CTMC와 MMC는 proteoglycan의 종류가 다르기 때문에 쉽게 구별되지만 사람의 비반세포는 모두 heparin을 가지고 있기 때문에 구별이 쉽지 않다. 이에 Irani 등은 사람의 비반세포를 과립에 함유되어 있는 중성 protease의 종류에 따라 tryptase를 가지는 MC_T와 tryptase chymase를 가지는 MC_{TC}로 분류하였으며, 이는 각 효소에 특이적인 단 클론 항체를 이용한 면역염색으로 구별할 수 있다^{16,17)}. MC_T는 tryptase+, chymase-, carboxypeptidase-, capthepsin G-의 성질을 갖고 있으며 MC_{TC}는 이와 상반된 성질을 보인다¹⁶⁻¹⁸⁾. 또한 MC_T는 주로 폐, 소화관 점막내에 많이 분포하는데 비해 MC_{TC}는 피부, 소화관 점막하, 혈관벽, 심장, 결막, 활막 등에 분포하고 있다. 대체로 사람의 MC_T는 포유동물의 MMC에 상응하며 MC_{TC}는 CTMC와 유사한 성질을 나타내지만, 인체조직에서 MC_{TC}와 MC_T는 대부분 함께 존재하므로 사람의 비반세포를 엄격히 이 두 아형으

로 구분하기는 힘들다(Table 3). 이는 *in vitro* 실험에서도 확인할 수 있는데, 저자 등도 제대혈 및 태아간 유래의 비반세포를 배양한 결과 두 아형의 비반세포가 혼합하여 존재함을 면역 염색을 통해 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 한편 비반세포를 전자현미경으로 관찰하면 chymase를 함유하지 않는 비반세포는 소용돌이(scroll) 모양을 나타내므로 MC_T는 scroll rich cell, MC_{TC}는 scroll poor cell로 구별된다^{19,20)}.

5. 약물에 대한 반응의 차이

사람의 비반세포는 그 종류에 따라 각종 자극



Fig. 1. Immunocytochemical staining of tryptase and chymase in human cord blood-derived mast cells cultured with serum-free medium in the presence of rhSCF and rhIL-6. The original color of cytoplasm of chymase+ cells (1-5) and tryptase+ cells (6-8) was blue and brown, respectively.

Table 3. Distribution of human mast cell types

Distribution	MC _T (%)	MC _{TC} (%)
Skin (corium)	12	88
Nose		
epithelium	98	2
subepithelium	40	60
Alveolar		
subepithelium	77	23
epithelium	95	5
alveola wall	93	7
Intestine		
mucosa	98	2
submucosa	13	87

및 약물에 대한 반응에 차이가 있다. 성숙한 포피(foreskin)에서 분리한 비반세포(MC_{TC})는 항원, anti-IgE, A23187, compound 48/80, 염기성 polypeptide, substance P, C5a 등으로 자극하면 탈과립 반응을 나타내며, 폐에서 분리한 비반세포(90% MC_T, 10% MC_{TC})는 anti-IgE, A23187의 자극에는 탈과립 반응을 보이거나 다른 자극에는 반응을 나타내지 않는다^{21,22)}. 또한 MC_T는 disodium cromoglycate (DSCG)에 의해 탈과립 반응이 억제되지만, MC_{TC}의 탈과립 반응은 DSCG에 의해 억제되지 않는다. 폐에 존재하는 비반세포도 분리하는 방법에 따라 약물에 대한 반응에 차이가 있는데, 효소를 이용하여 폐조직에서 분리한 비반세포에 비해 기관지 폐포세척액에서 분리한 비반세포에서 nedocromil의 탈과립 반응 억제효과가 10배정도 강하며 nedocromil 및 DSCG에 대한 속성내성(tachyphylaxis)의 발생은 전자의 세포에서만 관찰된다²³⁾.

방사선 조영제는 일부 환자에서 ана필락시스와 유사한 부작용을 유발할 수 있으며, 이는 보체의 활성화에 의한 anaphylatoxin의 생성 혹은 비반세포나 호염기구가 직접 자극되어 발생하는 것으로 생각되고 있다. 방사선 조영제는 *in vitro*에서 호염기구 및 심장이나 폐 비반세포의 탈과립은 일으키지만 피부 비반세포의 탈과립은 유발하지 않는다²⁴⁾. 따라서 방사선 조영제에 의한 ана필락시스양 반응에서 흔히 관찰되는 피부 증상은 보체 활성화에 의해 생성된 anaphylatoxin이 이차적으로 피부 비반세포의 탈과립 반응을 유발하는 것으로 추측되고 있다. 한편 방사선 동위원소에 의한 ана필락시스양 반응에서는 히스타민의 유리는 일어나지만 eicosanoid의 합성은 일어나지 않으며, 이는 H1 및 H2 수용체 차단제가 이 부작용을 예방하는데 효과적인 이유가 된다²⁵⁾. 이상의 소견들은 약물에 대한 비반세포 및 호염기구의 반응이 종(species), 세포의 종류 및 자극의 종류에 따라 다를 수 있는

며, 비록 종과 세포 및 자극의 종류가 같더라도 약물에 대한 반응도는 사람에 따라 차이가 있음을 시사한다.

6. 사람 비만세포 및 호염기구의 표면항원

많은 단클론항체의 개발로 조혈세포의 표면항원이 밝혀지고 있다. 호염기구는 다른 조혈세포와 같이 광범위한 표면항원을 갖고 있으나 비만세포는 제한된 항원만을 표현하고 있다²⁶⁾. Valent 등²⁷⁾은 조직이 다른 곳에 존재하는 비만세포도 비슷한 표면항원을 발현하고 있음을 보고하였으나, 자궁의 비만세포는(MC_{TC}와 MC_C를 동시에 가짐) 폐, 피부, 심장의 비만세포에서는 발현되지 않는 CD11c/CD18이나 CD32와 같은 항원을 표현하고 있다²⁸⁾. 또한 피부나 심장유래의 비만세포는 폐의 비만세포에 발현되지 않는 C5a의 수용체인 CD88을 표현하는 등, 비만세포는 유래한 조직에 따라 표면항원에 차이가 있다.

호염기구와 비만세포는 백혈구의 공통항원인 CD45(tyrosine phosphatase)를 발현하고 있으며²⁹⁾, 이 항원은 T 및 B 세포의 정보전달에 중요한 역할을 하는 막 결합성 단백질로 알려져 있다. *in vitro*에서 항 CD45 항체는 Fc ϵ RI에 의해 매개되는 호염기구나 비만세포의 히스타민 유리를 억제하나 A23187, PMA 혹은 FMLP로 자극한 경우에는 히스타민의 유리를 억제하지 못한다³⁰⁾. 이 소견은 CD45가 IgE 수용체를 통한 정보전달에만 선택적으로 관여함을 시사하며, 이는 CD45가 결손된 쥐에서는 IgE를 통한 탈과립 반응이 유발되지 않는다는 사실로 증명된다³¹⁾.

7. 사이토카인 수용체

성숙한 비만세포와 호염기구는 세포표면에 서로 다른 사이토카인 수용체를 발현하고 있다. 비만세포를 SCF 존재하에서 배양한 후 Kit에 특이적인 단클론항체인 YB5B8을 사용하여 유세포분석(flow cytometry)이나 형광염색을 하면 SCF 수용체가 발현되어 있음이 증명되지만 호

염기구에서는 이 수용체의 발현이 관찰되지 않는다^{32,33)}. 반면 호염기구는 IL-3 및 IL-4 수용체를 발현하고 있으나 비만세포는 이 중 IL-4 수용체만 발현하고 있다³³⁾. 또한 호염기구는 IL-2 수용체(CD25)를 발현하고 있으며 NGF 수용체와 높은 상동성을 보이는 CD40 및 TNF α 수용체도 발현하고 있다³⁴⁾.

한편 호염기구 및 비만세포는 CD40의 ligand (CD40L)를 표현하고 있는 것으로 알려져 있다. *in vitro*에서 이 세포들과 CD40을 표현하고 있는 B 세포를 함께 배양 후 항원으로 자극하면, 이 세포와 B 세포의 물리적 접촉(CD40-CD40L의 결합)과 활성화된 비만세포나 호염기구로부터 분비되는 IL-4 및 IL-13의 작용으로 IgE를 생성할 수 있다³⁵⁾. 이 소견은 비만세포나 호염기구가 염증 매개물을 분비 혹은 생성할 뿐만 아니라 국소 환경에서 T 세포와 독립적으로 IgE의 생성에 관여할 수 있음을 시사한다.

8. IgE 수용체

비만세포와 호염기구의 가장 특징적인 표면표지자는 고친화성 IgE 수용체(Fc ϵ RI)이다. 이 수용체는 각각 한 개의 α 및 β chain과 disulfide로 결합한 2개의 γ chain이 비공유 결합(non-covalent bond)을 통해 4량체(tetramer)의 형태를 취하며, α chain이 IgE와 결합하는 부위이다. β chain은 소수성 영역으로 세포막을 4회 관통하며 세포질 측에 N-말단 및 C-말단이 있는데, C-말단에 tyrosine 잔기가 3개 있어 정보전달의 공통 motif인 immunoreceptor tyrosine-based activation motif(ITAM)가 존재한다. 세포질에 존재하는 γ chain은 대식세포의 Fc γ R, T 세포의 CD3 수용체복합체, B 세포의 수용체복합체인 B29, MB-1 등과 공통의 motif를 가지며 tyrosine 잔기의 인산화를 통해 정보전달을 담당한다³⁶⁾. Fc ϵ RI은 Langethans 세포나 단구세포에서도 발견되는데, 이 경우에는 β chain 없이 3량체의 형태($\alpha\gamma$

2)로 존재한다³⁷⁾. 이 수용체는 항원과의 결합시 정보전달의 활성화는 약하지만 세포내로 내재화(internalization)되어 아토피성 질환을 촉진시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

항 IgE 항체(anti-IgE Ab)를 체내로 투여하여 혈청 IgE의 양을 감소시키면 호흡기기관에서 FcεRI의 발현이 하향조절되는데, 이는 아토피성 질환 환자에서 최근 시도되고 있는 항 IgE 요법이 유효한 기전의 하나이다. FcεRI에 결합한 특이 IgE가 항원에 의해 서로 가교를 형성하면 비반세포는 활성화되는데, 일부 만성 담마진 환자의 혈청에서는 FεRI의 α chain에 대한 자가항체가 존재하며 이로 인해 비반세포로부터 탈과립 반응이 일어나는 것으로 알려져 있다³⁸⁾. 또한 FcεRI의 α chain을 knockout시킨 마우스에서는 수신 피부 아나필락시스(passive cutaneous anaphylaxis: PCA) 반응이 소실되며, γ chain 결손 마우스에서는 비반세포의 히스타민 유리능 장애를 비롯한 광범위한 염증세포의 기능 부전이 보고되어 있다^{39,40)}.

9. IgG 수용체

마우스와 사람에서는 분자량이 서로 다른 3종류의 IgG 수용체가 보고되어 있는데 마우스의 FcγRI (immunoreceptor tyrosine-based activation motif: ITAM 함유), FcγRII (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif: ITIM 함유), FcγRIII(ITAM 함유) 및 사람의 FcγRI(ITAM 함유), FcγRIIA(ITAM 함유), FcγRIIB(ITIM 함유), FcγRIIC (ITAM 함유), FcγRIIIA(ITAM 함유), FcγRIIIB가 이에 해당된다. 사람의 자궁에서 분리한 비반세포는 FcγRII를 발현되어 있는 것으로 알려져 있고²⁸⁾, 그 외 피부, 폐, 복강 비반세포에서는 FcγRI, II 및 III가 발현되어 있지 않으며 호흡기기관은 FcγRII를 발현하고 있다⁴¹⁾.

IgE가 결손된 마우스에서도 IgG에 의한 아나필락시스(PCA)가 일어남이 보고되어 있지만⁴²⁾

FcγRIII가 결손된 마우스에서는 IgG에 의해 매개되는 PCA 반응이 일어나지 않는 것으로 보아 IgG에 의한 PCA 반응에는 FcγRIII가 중요한 역할을 함을 알 수 있다. 또한 FcεRI의 α-chain이 결손된 마우스에서는 IgE의 매개를 통한 PCA 반응이 일어나지 않지만, FcγRIII에 의해 매개되는 PCA 반응은 증가되는 것으로 보고되어 있다⁴³⁾. 한편 비반세포가 결손된 마우스에서는 IgG1 및 IgE에 의해 매개되는 아나필락시스 반응이 현저히 약해지는 것으로 보고되어 있어 비반세포가 PCA 반응에서 필수적임을 알 수 있다. 이상의 소견들을 종합해보면 마우스의 비반세포에서는 IgE에 의한 FcεRI의 자극과 IgG1에 의한 FcγRIII의 자극이 ITAM을 통하여 탈과립 반응을 유도하는 것으로 생각된다⁴⁴⁾. 이와는 달리 IgG에 의한 FcγRII의 자극은 ITIM을 통하여 탈과립 반응을 억제하는 것으로 알려져 있어, 알레르기 반응에서 IgG의 생체내 역할에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

10. 접착분자

비반세포는 조혈기관으로부터 가용성 SCF가 생성되는 조직으로 가서 정착한 후 분화 및 성숙된다. 비반세포가 조혈 전구세포에서 어떻게 조직으로 이행하여 MC_T 혹은 MC_{TC}로 분화하는지는 아직 분명치 않지만 이 과정에는 주성인자 및 접착분자 등이 관여할 것으로 생각된다. Chemokine의 하나인 RANTES는 비반세포에 대해 유주효과를 보이는 점으로 미루어 비반세포의 이행과정에 관여할 것으로 추측된다⁴⁵⁾.

접착분자는 세포의 성숙, 분화 및 기능에 영향을 미칠 뿐만 아니라 세포의 정착 및 회귀(recruitment)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 폐와 자궁의 비반세포는 β₁ integrin인 VLA-4(CD20/CD49d) 및 VLA-5(CD29/CD49e)를 표현하고 있으며, β₃ integrin인 CD51/CD61을 가지고 있어 fibronectin, vitronectin 등과 접착할 수 있다⁴⁶⁾. 이에 비해

호염기구는 β_2 integrin인 LFA-1(CD18/CD11a) 및 C3bi 수용체인 Mac-1(CD18/CD11b)을 발현하고 있는 것으로 보고되어 있으며, 이들 세포에서 selectin의 발현 양상에 대해서는 별로 알려진 바가 없다.

결론

지금까지 사람의 비반세포는 배양의 어려움으로 인해 한정된 실험실에서만 연구되어 왔다. 그러나 근래 비반세포 배양기술의 발달에 힘입어 이에 관한 연구는 새로운 전기를 맞고 있으며, 저자 등도 최근 태아 간 조직 유래의 비반세포를 무혈청 배지에서 배양하는 기술을 개발하여 보고한 바 있다⁴⁷⁾. 또한 무혈청 배지에서 제대혈 유래의 단핵세포로부터 배양한 비반세포는 혈청 존재하에서 배양한 비반세포와 다른 특징을 가진다는 사실을 발견하였으며, 사람의 비반세포를 이용하여 아라키돈산 대사의 조절기전 및 사이토카인의 발현양상을 연구를 하던 중 태아 간 조직 유래의 비반세포와 제대혈 유래의 비반세포가 서로 다른 특성을 보인다는 사실을 발견하여 두고 중에 있다⁴⁸⁾. 한편 저자 등은 기관지천식 환자에서 알레르겐을 흡입시킨 7시간과 24시간 후에 얻은 유도객담에서 metachromatic cell이 유의하게

증가함을 관찰하였다. 이 세포들을 항 tryptase 항체와 호염기구의 특이 항원인 2D7에 대한 단클론항체를 이용하여 면역염색을 시행한 결과, 비반세포와 호염기구가 모두 유의하게 증가하였으나 비반세포에 비해 호염기구가 수적으로 훨씬 많이 증가함을 관찰하여 호염기구도 후기 기도반응에 직접적으로 관여함을 보고하였다⁴⁹⁾ (Fig. 2).

결론적으로 비반세포는 종(species)과 정착하고 있는 조직의 종류에 따라 형태, 생성물질, 자극 및 약물에 대한 반응, 각종 수용체와 접착분자의 발현 등에서 상당한 다양성을 나타내며, 특히 약물에 대한 반응성은 같은 종의 같은 장기로부터 추출한 비반세포도 개체간에 차이를 보인다. 이는 *in vitro*에서 비반세포를 이용하여 실험하거나 동물모델에서 약물의 효능을 평가시에는 적절한 세포나 동물을 선택하는 것이 필수적임을 말해준다. 향후 사람 비반세포의 특성 및 다양성에 대해서는 더 많은 연구가 필요하며, 이를 통해 비반세포가 관련된 질환의 병태생리에 대한 새로운 이해와 더 효과적인 치료약제의 개발이 가능할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) von Recklinghausen F: Ueber Eiter und Bindewebskörperchen. Irchows Arch Pathol Anat 28: 157-1621, 1863
- 2) Ehrlich P: Beitrage zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Leipzig Dotor Fthesis Univ 1878
- 3) Michels NA: The mast cells. Ann NY Acad Sci 103: 232-372, 1963
- 4) Takizawa H, Ohta K, Hirai K, Misaki Y, Horiuchi T, Kobayashi N et al: Mast cells are important in the development of hypersensitivity pneumonitis. A study with mast-cell-deficient mice. J Immunol 143: 1982-8, 1989
- 5) Denburg JA, Telizyn S, Messener H, Lim

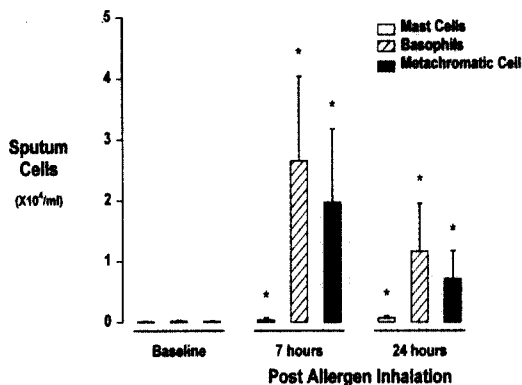


Fig. 2. Changes in numbers of metachromatic cells, mast cells and basophils measured in the sputum of 19 asthmatics at 0 h, 7 h and 24 h after allergen inhalation challenge (* $p < 0.05$, change from baseline)

- B, Jamal N, Ackermann SJ et al: Heterogeneity of human peripheral blood eosinophil-type colonies: evidence for a common basophil-eosinophil progenitor. *Blood* 66: 312-8, 1985
- 6) Tsuda T, Switzer J, Bienenstock J, Denburg JA: Interactions of hemopoietic cytokines on differentiation of HL-10 cells. Nerve growth factor is a basophilic lineage-specific co-factor. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 91: 15-2, 1990
- 7) Ishizaka T, Saito H, Furitsu T, Dvorak AM: Growth of human basophils and mast cells in vitro. In Galli SJ, Austen KF. Mast cell and basophil differentiation and function in health and diseases. New York: Raven Press 39-47, 1989
- 8) Irani AM, Nilsson G, Miettinen U, Craig SS, Ashman LK, Ishizaka T et al: Recombinant human stem cell factor stimulates differentiation of mast cells from dispersed human fetal liver cells. *Blood* 80: 3009-21, 1992
- 9) Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, Irani AM, Schwartz LB, Inagaki N et al: Development of human mast cells from umbilical cord blood cells by recombinant and murine *c-kit* ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 735-9, 1993
- 10) Valent P, Spanblochl E, Sperr WR, Sillaber C, Zsebo KM, Agis H et al: Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/*Kit*-ligand in long term culture. *Blood* 80: 2237-45, 1992
- 11) Mekori YA, Oh CK, Metcalfe DD: IL-3 dependent murine mast cells under apoptosis on removal of IL-3: Prevention of apoptosis by *c-kit* ligand. *J Immunol* 151: 3775-84, 1993
- 12) Iemura A, Tsai M, Ando A, Wershil BK, Galli SJ: The *c-kit* ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis. *Am J Pathol* 144: 321-8, 1994
- 13) Nilsson G, Miettinen U, Ishizaka T, Ashman LK, Irani AA, Schwartz LB: Interleukin-4 inhibits the expression of *Kit* and tryptase during stem cell factor-dependent development of human mast cells from fetal liver cells. *Blood* 84: 1519-27, 1994
- 14) Sillaber C, Sperr WR, Agis H, Spanblochl E, Lechner K, Valent P: Inhibition of stem cell factor dependent formation of human mast cells by interleukin-3 and interleukin-4. *Int Arch Allergy Immunol* 105: 264-8, 1994
- 15) Enerback L: Mast cell in gastrointestinal mucosa II. Dye binding and metachromatic properties. *Acta Pathol Microbiol Scand* 66: 302-12, 1996
- 16) Schwartz LB: Monoclonal antibodies against human mast cell tryptase demonstrate shared antigenic sites on subunits of tryptase and selective localization of the enzyme to mast cells. *J Immunol* 134: 526-31, 1985
- 17) Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB: Two human mast cell subsets with distinct neutral protease compositions. *Prot Natl Acad Sci USA* 83: 4464-8, 1986
- 18) Schwartz LB, Yuniger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D: Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 83: 1551-5, 1989
- 19) Craig SS, Schechter NM, Schwartz LB: Ultrastructural analysis of maturing human T and TC mast cells *in situ*. *Lab Invest* 60: 147-57, 1989
- 20) Craig SS, Schwartz LB: Human MC_{TC}

- type of mast cell granule: The uncommon occurrence of discrete scrolls associated with focal absence of chymase. *Lab Invest* 63: 581-5, 1990
- 21) Tharp MD, Kagey-Sobotka A, Fox CC, Marone G, Lichtenstein LM, Sullivan TJ: Functional heterogeneity of human mast cells from different anatomic sites: in vitro responses to morphine sulfate. *J Allergy Clin Immunol* 79: 646-53, 1987
- 22) Benyon RC, Church MK, Holgate ST: The effect of methyltransferase inhibitors on histamine release from dispersed lung mast cells activated with anti-human IgE and calcium ionophore. *Biochem Pharmacol* 33: 2881-6, 1984
- 23) Leung KBP, Flint KC, Brostoff J, Hupith BN, Johnson NMCI, Lau HYA: Effects of sodium cromoglycate on histamine secretion from human lung mast cells. *Thorax* 43: 756-61, 1988
- 24) Stellato C, de Crescenzo G, Patella V, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G: Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol* 97: 838-50, 1996
- 25) Lorenz W, Ennis M, Doenicke A, Dick W: Perioperative uses of histamine antagonists. *J Clin Anesth* 2: 345-60, 1990
- 26) Knapp W, Rieber P, Dorken B, Schmidt RE, Stein H, Borne AEG: Towards a better definition of human leukocyte surface molecules. *Immunol Today* 10: 253-8, 1989
- 27) Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, Klepetko W, Kubista E, Boltz-Nitulescu G et al: Differential mast cells and human basophils. *Ann Hematol* 65: 10-6, 1992
- 28) Guo CB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Bochner BS: Immunophenotyping and functional analysis of purified human uterine mast cells. *Blood* 79: 708-12, 1992
- 29) Agis H, Funeder W, Bankl C, Kubdai M, Sperr WR, Willheim M et al: Cooperative immunophenotypic of human mast cells, blood basophils and monocytes. *Immunol* 87: 535-43, 1996
- 30) Hook VA, Berenstein EH, Zinsser FU, Fischler C, Siraganian RP: Monoclonal antibodies to the leukocyte antigen (CD45) inhibit IgE-mediated histamine release from human basophils. *J Immunol* 147: 2670-6, 1991
- 31) Beregr SA, Mak TW, Paige CJ: Leukocyte common antigen (CD45) is required for immunoglobulin E-mediated degranulation of mast cells. *J Exp Med* 180: 471-6, 1994
- 32) Valent P, Schmidt G, Besemer J: Interleukin-3 is a differentiation factor for human basophils. *Blood* 73: 1763-9, 1989
- 33) Valent P, Besemer J, Kishi K: Human basophils express interleukin-4 receptors. *Blood* 76: 1734-8, 1991
- 34) Smith CA, Davis T, Anderson D: A receptor for tumor necrosis factor defines an unusual family of cellular and viral proteins. *Science* 248: 1019-23, 1990
- 35) Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G, Aubry JP, Brunner T, Blasey H et al: Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 365: 340-3, 1993
- 36) Kimura T, Kihara H, Bhattacharyya S, Sakamoto H, Appella E, Siraganian RP: Downstream signaling molecules bind to different phosphorylated immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) peptides of the high affinity IgE receptor. *J Biol Chem* 271: 27962-8, 1996
- 37) Ravetch JV, Kinet JP: Fc receptors. *Ann Rev Immunol* 9: 457-49, 1991

- 38) Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 328: 1599-604, 1993
- 39) Dombrowicz D, Flamand V, Brigman KK, Koller BH, Kinet JP: Abolition of anaphylaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor alpha chain gene. *Cell* 75: 969-76, 1993
- 40) Takai T, Li M, Sylvestre D, Clynes R, Ravetch JV: FcR gamma chain deletion results in pleiotropic effector cell defects. *Cell* 76: 519-29, 1994
- 41) Bochner BS, McKelvey AA, Schleimer RP, Hildreth JE, MacGlashan DW Jr: Flow cytometric methods for the analysis of human basophil surface antigens and viability. *J Immunol Methods* 25: 265-71, 1989
- 42) Oettgen HC, Martin TR, Wynshaw-Boris A, Deng C, Drazen JM, Leder P: Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature* 370: 367-70, 1994
- 43) Dombrowicz D, Flamand V, Miyajima I, Ravetch JV, Galli SJ, Kinet JP: Absence of Fc epsilonRI alpha chain results in upregulation of Fc gammaRIII-dependent mast cell degranulation and anaphylaxis. Evidence of competition between Fc epsilonRI and Fc gammaRIII for limiting amounts of FcR beta and gamma chains. *J Clin Invest* 99: 915-25, 1997
- 44) Miyajima I, Dombrowicz D, Martin TR, Ravetch JV, Kinet JP, Galli SJ: Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG1 and Fc gammaRIII. Assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated. *J Clin Invest* 99: 901-14, 1997
- 45) Mattoli S, Ackerman V, Vittori E, Marini M: Mast cell chemotactic activity of RANTES. *Biochem Biophys Res Commun* 209: 316-21, 1995
- 46) Shimizu Y, Irani AM, Brown EJ, Ashman LK, Schwartz LB: Human mast cells derived from fetal liver cells cultured with stem cell factor express a functional CD51/CD61 (alpha v beta 3) integrin. *Blood* 86: 930-9, 1995
- 47) Kambe N, Kambe M, Chang HW, Matsui A, Min HK, Irani A-MA et al: An improvement procedure for the development of human mast cells from dispersed fetal liver cells in serum-free culture medium. *J Immunol Methods* 204: 101-10, 2000
- 48) Moon TC, Lee EK, Murakami M, Kudo I, Kim NS, Lee JM et al: Activation of human cord blood-derived mast cells developed with stem cell factor in serum-free medium by immunological and non-immunological stimuli. *Int Arch Allergy Immunol* (submitted, 2002)
- 49) Gauvreau GM, Lee JM, Watson RM, Irani A-MA, Schwartz LB, O'Byrne PM: Increased numbers of both airway basophils and mast cells in sputum after allergen inhalation challenge of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1473-8, 2000