

동물 천식모형에서 선택적 면역 조절요법

전남대학교 의과대학 내과학교실

최 인 선

천식은 알레르기성이든 내인성이든 관계없이 Th2 cytokine들과 관련된 면역반응에 의해 기관지에 염증이 발생되어 나타나는 질환으로 보고 있다¹⁾. 이전에는 알레르겐 특이 IgE가 붙어 있는 비만세포에 알레르겐이 부착되어 자극이 전달될 때 비만세포에서 히스타민 등 여러 가지 매개물이 분비되어 천식 발작이 일어나고, 또한 호산구 등 염증세포가 침투되어서 이로 인한 만성 염증반응으로 만성 천식이 생긴다고 하여 비만세포를 중심으로 생각하였는데, 지금은 Th2 림프구에서 생산된 interleukin(IL)-4가 B 림프구에서 알레르겐 특이 IgE를 생산하도록 촉진시키고, IL-5는 호산구의 성장, 분화 촉진, 그리고 활성화시켜서 천식이 생기도록 하는 것이며, 근본적으로 천식 및 알레르기는 Th2 기능이 항진되어 있는 상태라는 것이다. 이 논문에서는 천식의 병인에 대한 이러한 개념 변화를 간략히 논하고, 난치병인 천식의 효과적 치료방법을 개발하기 위해 발병기전과 관련하여 진행되어 온 여러 연구 결과들을 동물 천식모형을 중심으로 개괄해 보고자 한다.

I. 천식과 Th2 반응

Th2 림프구가 천식과 관련된다는 증거들은 풍부하게 있다. 천식환자의 말초혈액에서 T 림프구 활성화 증거로 표면에 IL-2 수용체(CD 25+) 표현이 된 세포가 증가된 것을 볼 수 있으며, T 림프구의 IL-5 mRNA 수가 증가되어 있고, IL-5의 혈청내 농도가 증가되어 있다. 기관지폐포세척액과 기관지 생검 조직 표본에서

IL-5 mRNA를 나타내는 세포수가 증가되어 있고, 그 정도는 천식 증상 및 기도과민성 정도와 상관관계가 있다²⁾. IL-5는 천식 증상과 관계가 있고, IL-4는 아토피와 관계된다고 보인다.

내인성 천식은 흔한 흡입성 알레르겐에 대한 피부단자시험에서 음성반응을 보일 뿐 아니라 나이가 들어서 나타나고, IL-4 증가 없이 IL-5와 IL-2만 증가하는 차이가 있는 등 알레르기성 천식과는 다른 점들이 보고되었으나 지금은 다른 점보다는 비슷한 점들이 더 강조되고 있다³⁾. 내인성 천식에서도 기관지 점막에 IL-4와 IL-5 mRNA, 그리고 고친화성 IgE 수용체 표현이 증가되어 있어서 혈중 IgE 증가 없이 기관지 점막에서만 IL-4 매개성 IgE 생산으로 반응이 나타날 수 있다고 본다²⁾. 또한 감염 등에 의해 유발되는 자가면역반응, autoallergy, 혹은 아직 밝히지 못한 원인 알레르겐에 의한 반응일 수 있다.

명백한 알레르겐에 의한 것이라 할지라도 IgE가 없이 Th2 림프구를 통한 경로만으로 천식 유발이 가능하다. IgE나 B 림프구가 없는 생쥐에서 알레르겐 노출 때도 천식의 특성이라고 보는 기도점막의 호산구 침투와 기도과민성이 발생된다. Th2 cytokine들을 생산하도록 만들어진 난황 특이적 CD4+ 림프구들을 naive 생쥐에 입양 이식 후 아직 IgE가 생산되기 전인 1일 째에 난황 흡입 유발시키면 천식반응이 일어나며, 또한 recombinase-activating gene(RAG) 결핍으로 B 림프구와 T 림프구

통신저자 : 전남의대 내과 최인선
광주광역시 동구 학1동 8 (☎ 501-757)
e-mail : ischoi@chonnam.chonnam.ac.kr

가 모두 없어 알레르겐에 대한 반응이 일어나지 않는 생쥐에 B 림프구 없이 CD4+ T 림프구만 다시 넣어주어도 천식 반응이 나타난다. 알레르겐 흡입 유발 전에 항CD3항체로 처리하여 T 림프구를 없애버리면 염증반응이 일어나지 않는다⁴⁾.

알레르겐 자극에 의해 비만세포에서 분비된 IL-4에 의해 Th0 림프구로부터 Th2 림프구로 분화되며, 세균이나 바이러스가 단핵구 세포 안으로 감염되었을 때 interferon(IFN)- α 와 IL-12가 분비되어 Th0 림프구가 Th1 림프구로 분화된다. Th1에서는 IFN- γ 등 cytokine들이 분비되어 세포매개성 면역 반응 혹은 지연형 과민반응을 일으키고, Th2에서는 IL-4와 IL-5 등 cytokine들이 분비되어 알레르기 반응을 일으키며, Th1에서 나오는 IFN- γ 는 Th2를 억제하고 Th2의 IL-4와 IL-13은 Th1을 억제하는 상호 견제 작용이 있다고 보고 있다²⁾. 최근에는 Th 림프구 뿐 아니라 CD8+ T 림프구도 Tc2 형태가 있어서 IL-4와 IL-5를 분비하여 알레르기를 일으킨다고 보고되었다.

II. Th2 면역 조절요법

천식은 Th2 림프구가 중심적 역할을 하는 면역 반응에 의해 생기는 병이기 때문에 이 면역 반응을 조절해 주는 것이 천식 치료에 대단히 효과적일 것이라고 생각된다⁵⁾. 면역 반응이라는 용어를 좁은 의미로 T 림프구에 의한 적응면역에만 쓰는 학자도 있으나 염증 세포들에 의해 주로 이루어지는 자연면역도 넓은 의미의 면역이기 때문에 여기에서는 함께 면역이라 표현한다. 따라서 최신 지식을 바탕으로 한 천식의 치료는 원인 알레르겐을 회피하는 환경요법과 기도 염증을 일으키는 면역반응을 조절해주는 면역 조절요법, 천식 증상에 대한 치료의 세 가지로 대별해 볼 수 있으며, 다른 면역 반응에 영향이 없이 천식을 일으키는 데 관여하는 Th2 면

역 반응만 조절해주는 선택적 면역 조절 방법을 개발하는 것이 가장 바람직하겠다. 천식의 면역 조절요법을 비선택적 면역 조절요법과 선택적 면역 조절요법의 두 가지로 크게 나누어 볼 수 있다(Table 1)⁶⁾.

1. 비선택적 면역 조절요법(nonselective immunomodulators)

비선택적 면역 조절요법제로는 glucocorticoids, cromolyns, theophylline, cyclo-

Table 1. Immunomodulators

1. Nonselective Immunomodulators
Glucocorticoids
Cromolyn sodium, Nedocromil sodium
Theophylline, Phosphodiesterase IV inhibitors
Cyclosporin A
Methotrexate
Immunoglobulins
2. Selective Immunomodulators
Mediator(histamine, leukotrienes, thromboxane A ₂) modifier
Protease inhibitors
Effector T cells depletion/ incapacitation
Interruption of costimulatory signals
IL-4/IL-5 synthesis inhibitor/ effector suppression
Th2 cell recruitment inhibition
Th2 cell suppression
BCG
Immunostimulatory sequence-oligodeoxynucleotides(ISS-ODNs)
IFN- γ
IFN- α
IL-10
IL-12
IL-18
Th2 cytokine release inhibition
Allergen-specific Th cell suppression
Allergen immunotherapy
DNA vaccine
Peptide immunotherapy
Anti-IgE

porin A, methotrexate, immunoglobulins, gold 등을 들 수 있다. 현재까지 가장 효과적인 약물로 알려진 glucocorticoids는 기도 염증에 관여하는 호산구, T 림프구, 대식세포, 기도 상피세포 등 여러 세포들의 활성화 혹은 성장, 침투에 관여하는 매개물이나 cytokine을 억제함으로써 효과적으로 작용하나 부작용이 항상 문제이다. 또한 천식 환자에서 약을 중단하면 곧 재발하기 때문에 오래 효과가 지속되는 면역 조절제가 되지 못하고 일시적으로 눌러놓고만 있는 상태라고 할 수 있으며, 스테로이드 저항성이 있는 경우도 알려져 있어서 더 효과적인 다른 면역 조절요법제 개발이 필요하다. Cromolyn sodium과 nedocromil sodium은 비만세포에서 매개물 유리를 억제할 뿐 아니라 여러 다른 세포에서 cytokine 분비를 억제하는 등 다양한 효과가 있고, 스테로이드 보다 부작용이 적은 장점이 있으나 치료효과는 많이 떨어진다. Theophylline은 phosphodiesterase 억제로 기관지확장 효과가 있을 뿐만 아니라 최근에는 항염증효과도 어느 정도 있는 것으로 알려져서 다시 관심을 많이 끌고 임상에서 사용되고 있으며, 특히 phosphodiesterase 제 IV형 억제제가 항염증효과가 큰 것으로 보여서 이 효소 억제제 개발 연구가 많이 진행되고 있다. Cyclosporin A는 T 림프구의 활성화를 억제하며, methotrexate, immunoglobulins, gold도 스테로이드 절약 효과가 있다고 보고 있으나 그 기전과 치료효과가 불분명하고, 부작용으로 인해 많이 이용되고 있지는 못하다.

2. 선택적 면역 조절요법(selective Immunomodulators)

선택적 면역 조절요법에는 염증반응에 직접 관여하는 매개물이나 cytokine의 생산 혹은 수용체를 통한 효과를 선택적으로 차단시키는 방법, 알레르기성 염증이 잘 생기도록 하는 Th2

를 변화시키는 방법, 알레르겐 특이적 Th 세포를 선택적으로 조절하는 방법을 들 수 있다.

1) 화학매개물 조절

알레르기 반응에 관계되는 화학매개물이 여러 가지가 한꺼번에 관계되기 때문에 히스타민 등 어느 한가지 매개물을 억제하는 약제는 비교적 효과가 크지 않으나 leukotriene 조절제는 효과가 커서 이미 임상에서 많이 이용하고 있다.

2) Protease 억제

비만세포 tryptase가 기저막 손상 등의 역할을 하기 때문에 이것의 억제로 후기 반응과 기도 과민성 발생을 억제할 수 있었다. 세포의 기질은 matrix metalloprotease(MMP)와 tissue inhibitor of metalloprotease(TIMP)의 평형에 따라 생성과 파괴가 반복된다고 보며, TDI 유발성 생쥐 천식모형에서 MMP 억제로 천식 반응을 억제할 수 있었다⁷⁾.

3) 작용세포 T 림프구의 무력화

CD4+ T 림프구가 천식 발생과 관련이 있으므로 단클론 항체를 이용하여 이것을 무력화시키는 방법이 keliximab 상품으로 임상시험까지 되었으며, Th2 림프구가 IL-1 수용체군에 속하는 T1/ST2 표현을 잘 하므로 생쥐에서 이것을 차단시켰을 때 Th2 cytokine들 생산과 호산구 반응이 억제되었다.

4) 보조 자극 신호 차단

항원 인식과정에서 T 림프구 활성화를 위해 필요한 CD28:CD80/CD86를 통한 보조 자극 신호가 CTLA-4 혹은 CD86 단클론 항체에 의해 차단되면 Th2 반응, IgE치, 호산구성 기도 염증이 현저히 저하되었다. 알레르겐 처음 노출 때 CD28 차단으로 알레르겐 특이적 무반응(anergy)을 일으키고, ICOS 신호 차단은 작용세포 T 림프구의 기능 저하로 치료효과가 있을 것으로 본다.

5) IL-4/IL-5 생산 또는 작용의 억제

IL-4 중화 항체, 수용성 수용체, 수용체 차단제가 알레르겐 유발성 호산구증과 기도과민성

을 억제할 수 있었다. 수용성 IL-4 수용체는 임상시험도 되었으며, IL-4와 같은 수용체(IL-4Ra)를 통해서 일부 작용하여 효과도 유사한 IL-13은 수용체 차단제로 같이 억제될 수 있었다. 수용체 자극은 Jak-1과 Jak-3를 활성화시키고, tyrosine phosphorylation, STAT-6 활성화, 핵에서 전사인자 GATA-3와 c-Maf 활성화의 복잡한 단계의 신호 전달과정을 거친다. 각각 모두 치료 표적이 될 수 있고, 동물실험에서 GATA-3 차단으로 천식반응을 억제할 수 있었다.

IL-5도 동물 모형에서 중화항체 사용으로 기도 호산구증과 기도과민성 발생을 억제할 수 있었으나 임상시험에서의 효과는 좋지 않았다. 수용성 IL-5 수용체 α chain이 호산구 분화를 억제할 수 있었다.

6) Th2 림프구 동원 억제

(1) 유착분자

Th2 림프구 동원에 유착분자가 관련되므로 동물에서 VLA-4를 차단시켰을 때 알레르기 반응을 억제할 수 있었다. 그러나 수지상세포와 naive T 림프구 사이에서 LFA-1/ ICAM 작용을 차단시켰을 때는 Th2 기능이 강화되었다.

(2) Chemokine

Chemokine은 cytokine에 비해 특이성이 떨어지는 것이 문제이나 동물모형에서 RANTES 중화로 림프구와 호산구 침투가 저하되고, 단핵구 chemoattractant 단백 1 중화 때 염증과 기도과민성이 현저히 저하되었다⁸⁾

7) Th2 림프구 억제

(1) BCG

쥐와 생쥐에서 IL-4와 IL-5 저하, IFN- γ 상승, 호산구성 기도 염증 감소, 기도과민성 저하를 관찰할 수 있었고, 임상시험에서도 천식환자에서 특이한 부작용 없이 치료효과가 있었다⁹⁾. *Mycobacterium vaccae*를 이용한 동물 실험에서도 마찬가지로 효과가 있었다. 천식의 발병 기전의 중심이 되는 Th2 림프구에 선택적으

로 직접 작용하여 병을 근본 치료할 수 있는 이상적인 방법이면서 동시에 부작용이 별로 없이 임상효과가 증명된 대단히 좋은 치료라고 할 수 있겠다.

(2) Immunostimulatory sequence-oligodeoxynucleotides(ISS-ODNs)

세균 DNA에 들어 있는 Th1 반응을 강력하게 일으킬 수 있는 물질로서 BCG에 의한 효과도 이것과 관련될 것이다. 동물실험에서 IL-12와 IFN- γ 를 분비시키고, 천식반응을 억제함이 증명되어 있다¹⁰⁾. 그러나 아직 임상시험에 들어가지는 못하고 있으며, 다량 반복 투여하면 B 림프구와 NK 세포 성장, 골수외 조혈작용으로 비장비대를 일으킬 수 있다.

(3) IFN- γ

IFN- γ 치료는 천식환자에서 말초혈액 호산구 수 저하는 있으나 폐기능 호전이나 스테로이드 감량 효과는 없었다. 이것은 IFN- γ 가 전염증성 효과도 가지고 있기 때문으로 보인다.

(4) IFN- α

IFN- α 는 IFN- γ 생성 CD4+ T 림프구를 증가시키고 IFN- γ 에 대한 IL-4의 효과를 억제하는 등 Th1 유도효과가 있으며, 임상에서도 IL-5 생산을 억제하여 아토피성 피부염 치료에 효과가 있는 것이 증명되어 있다. 그러나 천식에 효과가 있다는 보고는 없다.

(5) IL-10

여러 가지 억제 기능이 있으며, 특히 Th2 림프구의 IL-5 생산을 억제하고, 호산구 생존에 필요한 인자 IL-3와 GM-CSF 생산 억제, 호산구 사멸 촉진 효과가 있다.

(6) IL-12

IL-12는 Th1 유도효과가 강하여 천식치료에 IFN- γ 보다 더 효과적일 것으로 보인다. Th1 혹은 Th2 반응의 결정은 주로 IL-12와 IL-4의 평형에 의해 결정되며, 동물실험에서 IL-12가 Th2 cytokine 생산과 호산구성 염증, 기도과민성 발생을 억제한다고 밝혀졌으나

이미 Th2 림프구반응이 일어난 상태에서는 Th2 림프구가 IL-12R β_2 subunit가 없어서 반응이 떨어진다. 임상시험에서는 여러 가지 부작용이 문제가 되었다.

(7) IL-18

T 림프구에서 IFN- γ 생성을 유도하며, IL-12에 의한 Th1 유도효과를 강화시킨다. 생쥐에서 알레르겐과 IL-18 융합 DNA vaccine 투여로 알레르겐에 의한 Th2 반응 유발을 억제할 수 있었을 뿐 아니라 이미 생긴 기도과민성을 억제할 수 있었다.

(8) Th2 cytokine 유리 억제

Suplatast tosilate(IPD-1151T)를 스테로이드 의존성 천식환자에 임상 적용하여 효과가 있었다.

8) 알레르겐 특이 Th 림프구 억제

(1) 알레르겐 면역치료

알레르겐 면역치료는 조절 T 림프구(Tr)를 생성하여 무반응(내성)을 유도하거나 알레르겐 특이적으로 Th2에서 Th1으로 변화시킨다고 보고 있으나 모든 환자에서 다 안전하고 효과적이지는 않다.

(2) DNA vaccine

단백질이나 peptide를 이용하는 대신 알레르겐 단백질 부호가 있는 DNA로 직접 면역하는 방법이다. ISS-ODNs(CpG motifs)와 함께 투여했을 때 알레르겐에 특이한 Th1 반응을 일으킬 수 있다. 생쥐에서 Der p 5에 대한 특이 IgE치를 90% 이상 저하시킬 수 있었고, 쥐에서 집먼지진드기 특이 IgE 생성과 기도과민성 발생을 억제할 수 있었다.

(3) Peptide 면역치료

생쥐에서 고양이 알레르겐 Fel d 1의 peptide를 주사 때 말초 T세포 내성이 유도되었다. 생쥐에 Der p 1의 peptide를 비강내 투여 때 감작을 억제할 수 있었다. 임상시험에서 효과가 증명되었으나 일부에서 부작용이 많다고 보고되었다¹¹⁾. 투여 경로가 중요한 영향을 끼치는 것

으로 보이며, peptide를 비강내 투여하면 T세포 내성을 유도하나 주사로 하면 생산적 면역반응을 일으킨다. Tr세포 유도로 비강내 내성이 생길 때 IL-10이 역할을 한다고 보이며, 경구 내성발생에 IL-4, IL-10, TGF- β_1 을 많이 분비하는 Th3 림프구가 관련되는 것과 마찬가지로 이런 Tr세포가 작용하여 내성을 유도하리라 추정된다¹²⁾.

(4) Anti-IgE

알레르기성 천식 항체 환자에서 단클론 항 IgE항체(rhu MAb-E 25)를 투여하여 혈중 유리 IgE치를 떨어뜨리고, 알레르겐에 대한 초기 및 후기반응과 기도과민성을 저하시킬 뿐 아니라 별 부작용이 없이 스테로이드를 감량할 수 있었다¹³⁾.

결론

천식의 면역학적 병인 기전에 대한 지식이 쌓이면서 이러한 과정을 조절해주는 방법에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있고, 동물 천식모형을 이용한 실험들에서부터 시작한 연구 결과들이 이미 임상에 응용되고 있는 것도 있다. 가능한 부작용이 적으면서도 오랫동안 좋은 효과를 나타내는 방법을 개발할 필요가 있어서 동물 천식모형을 이용한 선택적 면역조절요법에 관한 연구들이 앞으로도 활발하게 계속되어야 할 것이다.

참고 문헌

- 1) Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2002 NHLBI Report, NIH Publication No. 02-3659, 2002
- 2) Corrigan CJ: Biology of lymphocytes. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW(eds.): Allergy Principles & Practice, 5th ed, p 228-36, Mosby, Toronto, 1998
- 3) Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR et al.: The immunopa-

- thology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 20:528-33, 1999
- 4) Oettgen HC, Geha RS: IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 107:429-40, 2001
- 5) Dakhama A, Gelfand EW: Development and inhibition of Th2 responses. Realization of therapeutic targets. In Agosti JM, Sheffer AL(eds.): *Biotherapeutic Approaches to Asthma*, p 247-91, Marcel Dekker Inc., Basel, 2002
- 6) Walker C: Immunomodulators. In Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ(eds.): *Asthma*, p 1785-803, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
- 7) Lee YC, Song CH, Lee HB, Oh JL, Rhee YK, Park HS et al.: A murine model of toluene diisocyanate-induced asthma can be treated with matrix metalloproteinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 108:1021-6, 2001
- 8) Frew AJ, Plummerridge MJ: Alternative agents in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108:3-10, 2001
- 9) Choi IS, Koh YI: Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 88:584-91, 2002
- 10) Park Y, Chang YS, Lee SW, Cho SY, Kim YK, Min KU et al.: The enhanced effect of a hexameric deoxyriboguanosine run conjugation to CpG oligodeoxynucleotides on protection against allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108: 570-6, 2001
- 11) Kay AB, Larche M: Allergen-specific immunotherapy. In Agosti JM, Sheffer AL(eds.): *Biotherapeutic Approaches to Asthma*, p 305-26, Marcel Dekker Inc., Basel, 2002
- 12) Hoyne GF, Tan K, Corsin-Jimenez M, Wahl K, Stewart M, Howie SEM et al.: Immunologic tolerance to inhaled antigen. *Am J Respir Crit Care Med* 162:s169-74, 2000
- 13) Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML et al.: Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 341:1966-73, 1999