

장기 생존 형질세포

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 소아청소년과

이 주 석

Long-Lived Plasma Cell

Ju Suk Lee

Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Plasma cells are usually considered short-lived plasma cells. This view is changing because plasma cells can survive for a long time in bone marrow. Long-lived plasma cells may be important in allergy because of the persistence of immunoglobulin E in allergic animal models after immune suppression. Allergic therapies efficiently control allergic symptoms but do not provide a cure, especially in adults.

Elimination of long-lived plasma cells that secrete specific immunoglobulin E may provide a cure in allergic patients. The purpose of this review is to describe the creation of long-lived plasma cells and their importance in allergic diseases. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2012; 32:203-206)

Key words: Long-lived plasma cell; Plasma cells; Autoimmunity; Hypersensitivity

서 론

면역글로불린은 인체 내의 선천, 후천면역을 구성하는 중요한 요소이며 이는 면역글로불린을 생성하는 형질아세포(plasmoblast)와 형질세포(plasma cell)에 의해 조절된다. 형질세포는 생존 기간에 따라 단기 생존(short lived)과 장기 생존(long lived)으로 구분되며 단기 생존 형질세포는 면역반응 이후 일차적으로 비장, 림프절 등에서 생성되어 면역글로불린을 분비하는 형질세포이고 평균 생존 기간은 3주 미만으로 알려져 있으며 장기 생존 형질세포는 골수에서 발견되고 생존기간은 수년 이상으로 추정된다.¹⁾ 예전에는 예방접종 후 체내에 존재하는 특정 균주에 대한 면역글로불린이 기억 B 세포(memory B cell)의 단기 생존 형질세포로의 지속적 분화에 의한다고 설명하였으나 기억 B세포의 숫자와 혈중 내 면역글로불린의 양의 비율이 일정하게 유지되지 않는 것이 발견되어 새로운 가설이 제안되었다.^{2,3)} 즉 골수 내 존재하는 장기 생존 형질세포가 지속적으로 면역글로불린을 분비함으

로써 혈중 내 면역글로불린 양이 일정하게 유지된다고 생각된다. 인체 내 총 면역글로불린의 양이 지속적인 감염 후 면역획득 과정에서도 일정하게 유지되는 이유로 골수 내 장기 생존 형질세포가 차지할 수 있는 공간이 한정되어 있어 새로운 장기 생존 형질세포가 골수 내 자리를 잡기 위해서는 기존의 장기 생존 형질세포의 일부가 자리 경쟁 후 자리에서 분리되어 사멸한다고 추론된다.⁴⁾

B 세포의 종류

인체 내에는 몇 가지 종류의 B 세포가 존재하는데 각각의 B 세포는 항체를 생성하는 세포로 분화하는 데 차이가 있다. B 세포가 형질세포로 분화하는 과정에는 B 세포의 종류 아니라 접촉항원과 B 세포의 위치가 주요한 역할을 한다. 먼저 항원이 인체 내 들어오게 되면 B1 세포와 접촉하게 되며 단기 생존 형질세포로 분화된다.⁵⁾ 이 과정은 T 세포의 도움 없이 일어나며 이때 생성되는 형질세포는 항원에 낮은 친화력을 나타내는 immunoglobulin (Ig)M, IgA, IgG₃를 분비한다. B1

Correspondence: Ju Suk Lee, Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University, 158, Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 630-723, Korea. Tel: +82-55-290-6045, Fax: +82-55-290-6044, E-mail: ljs8952194@lycos.co.kr
Received August 30, 2012, Revised September 21, 2012, Accepted September 27, 2012

Copyright © 2012 The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

세포의 반응은 즉각적으로 일어나는데 비해 T 세포의 도움이 필요한 B2 세포의 경우 항원 침입 후 1~2주가 필요하다. B2 세포에 의한 면역 반응을 통해 기억 B 세포, 단기 생존 형질세포, 장기 생존 형질세포가 생성되는데 B2 세포에 의해 형성된 단기 생존 형질세포가 골수로의 이동을 통해 장기 생존 형질세포가 된다(Table 1, Fig. 1).⁶⁾

형질세포의 골수로의 이동

인체 내 면역반응의 결과로 림프절의 배중심(germinal center)에서 형질세포가 만들어지게 되고 이 형질세포는 골수, 비장으로 이동하게 된다. 이러한 과정에 chemokine 수용체, integrin, 탄수화물 등이 관여하게 되는데 이 중 CXC-chemokine receptor 4 (CXCR4)가 주요한 역할을 한다.⁷⁾ 골수, 비장에는 CXCR4의 ligand인 CXC-chemokine ligand 12 (CXCL12)를 발현한다. 이외에도 CXC-chemokine receptor 3 (CXCR3)와 이에 대응하는 CXC-chemokine ligand 9 (CXCL9), CXC-chemokine receptor 6 (CXCR6)와 이에 대응하는 CXC-chemokine ligand 16 (CXCL16)도 형질세포가 골수로 이동하는 데 주요한 역할을 하는 chemokine이다.^{8,9)} 형질세포는 $\alpha 4 \beta 1$ -integrin을 발현하는데 이는 골수의 상피세포에서 표현되는 vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1)과 결합하여 형질세포의 골수이동에 도움을 준다.⁹⁾ 골수세포의 상피세포에서 발현되는 endothelial cell selectin (E-selectin)은 형질세포에서 표현되는 다당류와 결합하여 형질세포가 골수 이동 후 골수에 머물 수 있게 도움

을 준다.¹⁰⁾ 골수로 이동하는 형질세포는 B lymphocyte induced maturation protein 1 (BLIMP1)의 유전자를 발현하게 되는데 BLIMP1은 림프절에서 형질세포의 이동을 억제하는 CXCR5의 발현을 억제하고¹¹⁾ 골수로의 이동을 촉진하는 CXCR4와 $\alpha 4$ -integrin의 발현을 촉진한다(Fig. 2).¹²⁾

형질세포의 골수 내 생존

형질세포의 골수 내 생존은 형질세포 자체보다는 주위 환경에 의해 결정된다. 골수 내 산재되어 있는 생존 적소(survival niche)라고 부르는 공간에서 형질세포의 생존에 관여하는 신호를 제공한다.¹³⁾ 골수 내 생존 적소는 제한되어 있기 때문에 연령, 종족에 상관없이 골수 내 형질세포는 전체 세포의 대략 0.5%의 빈도를 차지한다.¹⁴⁾ 만일 새로이 생성된 형질세포가 골수로 이동하게 되면 생존 적소를 차지하기 위해 기존의 형질세포와 경쟁하게 되고 생존 적소에서 탈락된 형질세포는 사멸하게 되는데 이러한 결과로 골수 내 형질세포의 숫자는 일정하게 유지된다. 형질세포의 골수 내 생존과 관계되는 요소들은 정확하게 밝혀지지 않았지만 형질세포의 생존에 골수의 기질세포(stromal cell)가 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 형질세포의 생존에 관계되는 인자로 interleukin-6, CXCL-12, CD44 ligands, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, transforming growth factor- β , tumor necrosis factor- α 가 있다.^{15,16)}

장기 생존 형질세포와 자가면역질환

자가면역질환에서 형질세포에 의해 생성되는 자가항체는 자가면역질환에서 흔히 보는 현상이며 이때 관여하는 형질세포는 장기 생존 형질세포로 추정된다.¹⁷⁾ 자가면역질환에서 지속적 면역억제치료에도 불구하고 혈청에서 자가항체가 떨어지지 않는데 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus) 환자에서 면역억제 치료에도 불구하고 anti-ds DNA 항체가 지속된다.¹⁸⁾ 세균에 대한 항체를 생성하는 장기 생존 형

Table 1. B1 and B2 cell

Characteristics	B1 cells	B2 cells
Stimulation by	Microbial antigens	Antigen
T cell dependence	Independent	Independent and dependent
Antibody classes	IgM, IgA	IgG
Plasma cell	Short lived	Short and long lived

Ig = immunoglobulin.

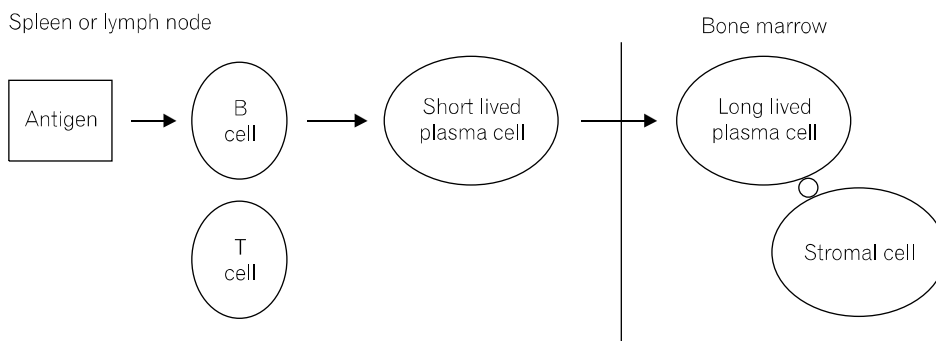


Fig. 1. Development of long-lived plasma cells.

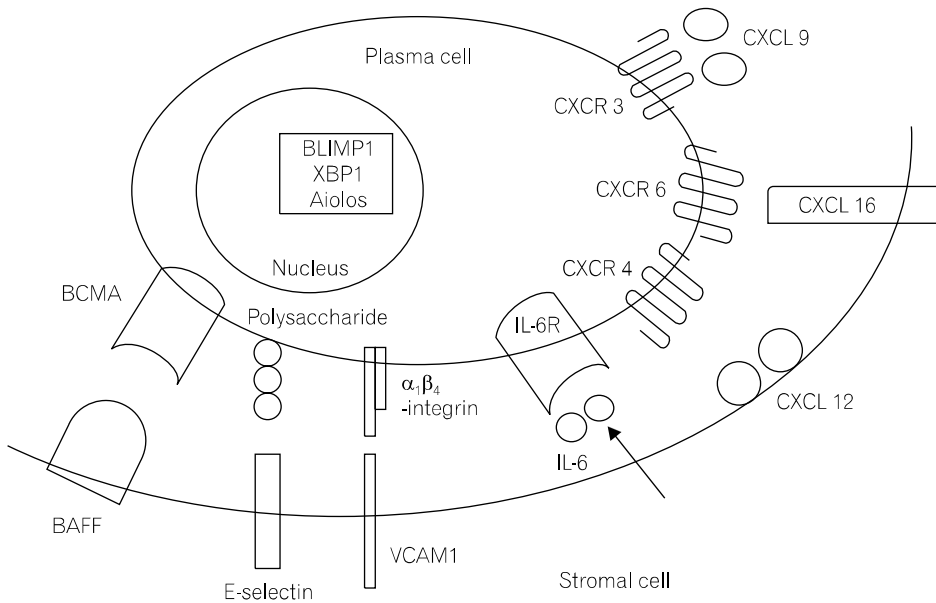


Fig. 2. Long-lived plasma cells in the bone marrow increase chemokines, which helps them to migrate to the bone marrow. Chemokine ligands, E-selectin, VCAM1 expressed at bone marrow stromal cells are important for the retention of plasma cells in the bone marrow. E-selectin = endothelial cell selectin; VCAM1 = vascular cell adhesion molecule 1; BAFF = B-cell-activating factor; BCMA = B-cell maturation antigen; BLIMP1 = B-lymphocyte-induced maturation protein 1; XBP1 = X-box-binding protein 1; IL = interleukin; CXCR = CXC-chemokine receptor; CXCL = CXC-chemokine ligand.

질세포의 기능은 자가면역질환에서도 유지되고 있는데 자가면역질환 환자에서 항암치료와 골수이식을 같이하는 경우에도 소아마비, 파상풍, 헤모필루스에 대한 항체는 유지된다.¹⁹⁾

장기 생존 형질세포와 알레르기질환

알레르기 환자에서 비록 알레르기 원인물질이 없는 경우에도 높은 농도의 특이 IgE 농도가 지속적으로 유지되며²⁰⁾ 알레르기 환자의 골수를 비 알레르기 환자에게 이식하는 경우에도 비 알레르기 환자에서 알레르기 환자가 보였던 특이 IgE가 생성되는 것으로²¹⁾ 장기 생존 형질세포가 알레르기와 관계 있다는 사실이 추론되고 있다. 또한 쥐를 사용한 동물 실험에서 IgE를 분비하는 세포가 방사선 조사 후에도 생존한다고 보고하였고 기억 B 세포는 방사선 조사에서 파괴되므로 장기 생존 형질세포가 지속적 IgE 분비에 관여한다고 알려지고 있다.²²⁾ 최근에는 동물실험에서 알레르겐 흡입 후 폐, 골수, 비장에서 특이 IgE를 생성하는 형질세포가 유도되고 흡입 중단 후 폐 조직에서는 특이 IgE를 생성하는 형질세포가 사라지나 골수, 비장에서 지속적으로 유지되는 것이 관찰되었고²³⁾ 면역억제치료 후에도 항원 특이 IgE가 감소되지 않는다²⁴⁾ 이는 장기 생존 형질세포가 면역억제에 저항성을 지니기 때문에²⁵⁾ 생존 형질세포가 알레르기반응에 상당부분 관여하는 것을 의미한다.

결론

알레르기질환을 가지고 있는 환자의 경우 높은 수치의 특

이 IgE 농도가 관찰되며 이러한 수치는 주위 원인 항원을 제거하고 증상이 조절된 이후에도 잘 바뀌지 않는다. 따라서 알레르기질환에 장기 생존 형질세포가 일정부분 관여하리라 추정되며 장기 생존 형질세포에 대한 현재의 특별한 치료법은 없지만 향후 이에 대한 관심이 필요하리라 생각한다.

참고 문헌

- 1) Ho F, Lortan JE, MacLennan IC, Khan M. Distinct short-lived and long-lived antibody-producing cell populations. *Eur J Immunol.* 1986;16:1297-301.
- 2) Leyendeckers H, Odendahl M, Löhndorf A, Irsch J, Spangfort M, Miltenyi S, et al. Correlation analysis between frequencies of circulating antigen-specific IgG-bearing memory B cells and serum titers of antigen-specific IgG. *Eur J Immunol.* 1999;29:1406-17.
- 3) Nanan R, Heinrich D, Frosch M, Kreth HW. Acute and long-term effects of booster immunisation on frequencies of antigen-specific memory B-lymphocytes. *Vaccine.* 2001;20:498-504.
- 4) Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med.* 2007;357:1903-15.
- 5) Haas KM, Poe JC, Steeber DA, Tedder TF. B-1a and B-1b cells exhibit distinct developmental requirements and have unique functional roles in innate and adaptive immunity to *S. pneumoniae*. *Immunity.* 2005;23:7-18.
- 6) Schitteck B, Rajewsky K. Maintenance of B-cell memory by long-lived cells generated from proliferating precursors. *Nature.* 1990;346:749-51.
- 7) Hargreaves DC, Hyman PL, Lu TT, Ngo VN, Bidgol A, Suzuki

- G, et al. A coordinated change in chemokine responsiveness guides plasma cell movements. *J Exp Med.* 2001;194:45-56.
- 8) Hauser AE, Debes GF, Arce S, Cassese G, Hamann A, Radbruch A, et al. Chemotactic responsiveness toward ligands for CXCR3 and CXCR4 is regulated on plasma blasts during the time course of a memory immune response. *J Immunol.* 2002;169:1277-82.
- 9) Kunkel EJ, Butcher EC. Plasma-cell homing. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:822-9.
- 10) Underhill GH, Minges Wols HA, Fornek JL, Witte PL, Kansas GS. IgG plasma cells display a unique spectrum of leukocyte adhesion and homing molecules. *Blood.* 2002;99:2905-12.
- 11) Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC, Yu X, Hurt EM, Rosenwald A, et al. Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity.* 2002;17:51-62.
- 12) Sciammas R, Davis MM. Modular nature of Blimp-1 in the regulation of gene expression during B cell maturation. *J Immunol.* 2004;172:5427-40.
- 13) Tokoyoda K, Egawa T, Sugiyama T, Choi BI, Nagasawa T. Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development. *Immunity.* 2004;20:707-18.
- 14) Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:367-86.
- 15) Cassese G, Arce S, Hauser AE, Lehnert K, Moewes B, Mostarac M, et al. Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. *J Immunol.* 2003;171:1684-90.
- 16) Minges Wols HA, Underhill GH, Kansas GS, Witte PL. The role of bone marrow-derived stromal cells in the maintenance of plasma cell longevity. *J Immunol.* 2002;169:4213-21.
- 17) Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001;345:340-50.
- 18) Hoyer BF, Manz RA, Radbruch A, Hiepe F. Long-lived plasma cells and their contribution to autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1050:124-33.
- 19) Storek J, Viganego F, Dawson MA, Herremans MM, Boeckh M, Flowers ME, et al. Factors affecting antibody levels after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2003;101:3319-24.
- 20) Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Sobotka AK, Hill BM. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest.* 1973;52:472-82.
- 21) Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, Longton GM, Witherspoon RP, Henderson WR Jr. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood.* 2004;104:3086-90.
- 22) Holt PG, Sedgwick JD, O'Leary C, Krska K, Leivers S. Long-lived IgE- and IgG-secreting cells in rodents manifesting persistent antibody responses. *Cell Immunol.* 1984;89:281-9.
- 23) Luger EO, Fokuhl V, Wegmann M, Abram M, Tillack K, Achatz G, et al. Induction of long-lived allergen-specific plasma cells by mucosal allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:819-26.
- 24) Brunette MG, Bonny Y, Spiegelblatt L, Barrette G. Long-term immunosuppressive treatment of a child with Takayasu's arteritis and high IgE immunoglobulins. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:67-9.
- 25) Hoyer BF, Moser K, Hauser AE, Peddinghaus A, Voigt C, Eilat D, et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med.* 2004;199:1577-84.