

VII Innate Immunity in Asthma

김병근

고려대학교 안암병원 호흡기알레르기내과

The immune system consists of innate and adaptive immunity. Conventional immunological mechanisms of asthma have been explained by adaptive immunity, especially type 2 immune response. However, recent studies have shown that innate immunity also contributes to the development and exacerbation of asthma. Innate lymphoid cells (ILCs) which have been actively studied recently are immune cells with characteristics of both innate and adaptive immunity. Among them, the relationship between group 2 ILC and asthma has already been elucidated in many studies. Bronchial epithelial cell and innate cytokines also contribute to the mechanism of asthma. Asthma is a heterogeneous disease which various mechanisms are involved in. These studies concerning innate immunity in asthma can provide comprehensive understanding and contribution to new treatment strategy of asthma.

Key Words: Innate immunity, Asthma, Innate lymphoid cell

Corresponding author: Byung-Keun Kim, M.D.

Division of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, 72, Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

TEL: +82-2-920-6249, FAX: +82-2-929-2045, E-mail: htgskbk@gmail.com

1. Immunologic mechanism of asthma and recent changes

인체는 세균의 침입 등과 같은 해로운 상황에 대하여 면역 반응을 일으킨다. 전통적인 면역 반응은 크게 선천 면역 반응(Innate immunity)과 적응 면역 반응(Adaptive immunity)으로 나눌 수 있다. 전통적인 선천 면역 반응은 상피 장벽(epithelial barrier), 포식세포(phagocyte), 수지상세포(dendritic cell), 비만세포(mast cell), 자연살해세포(natural-killer cell), 보체(complement system) 등에 의해 이루어지며 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor, PRR)에 미생물 또는 유전체에 존재하는 반복적인 구조인 병원체-관련 분자 패턴(pathogen associated molecular pattern, PAMP)에 결합하면서 시작된다. 반면 적응 면역 반응은 선천 면역 반응이 시작된 후 항원 특이적 면역반응에 의하여 림프구가 활성화되면서 시작되며 각종 효과 T 세포(effector T cell) 및 항체 등을 통하여 각종 염증 반응을 일으키게 된다. 즉 선천 면역 반응은 항원 특이성이 없고 기억을 할 수 없는 대신 외부 자극에 빠르게 반응하는 반면 적응 면역 반응은 항원 특이성이 있고, 특정 항원에 대한 기억(memory)을 가진다. 최근까지 천식의 기전에 관한 연구는 대부분 적응 면역반응에 초점이 맞추어져 있었다¹.

1980년대 후반 Th2 세포가 존재한다는 보고 이후, 많은 연구에서 Th1 면역 반응과 Th2 면역 반응은 서로 길항작용을 하면서 균형을 유지한다고 보았다. 천식의 면역학적 병인은 Th1/Th2 면역 반응의 불균형, 즉 우세한 Th2 면역 반응으로 이해되었다². 적응 면역 반응의 시작에는 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)가 필요하며 수지상세포는 천식에서 항원에 대한 Th2 반응의 유도에 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 수지상

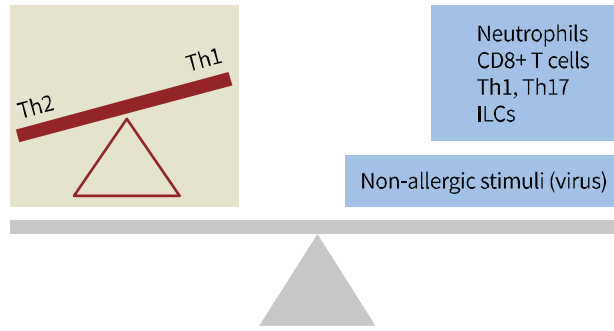


Figure 1. Pathogenesis of asthma.

세포와 Th2세포의 상호작용은 IL-4, IL-5, IL-13 등의 사이토카인을 통하여 비만 세포의 발현, IgE 생산, 호산구 (eosinophil) 및 호염구(basophil)의 축적, 기관지 과민성 등을 일으킨다는 것이 전통적인 천식의 패러다임이었고 이러한 모델은 천식의 알레르기 염증 반응에 대한 이해를 크게 증진시켰다. 하지만 이러한 설명은 산화 스트레스(oxidative stress), 바이러스 감염, 비만, 흡연 등을 비롯한 다른 인자와 관련된 천식을 모두 설명하지 못하며 Th2 관련 사이토카인을 억제하는 방법들이 모든 천식 환자에서 효과를 보이지는 않는다는 한계를 가지고 있다³. 최근의 연구들은 천식의 기전에 있어 적응 면역 반응을 제외한 선천 면역 반응 및 이에 관련된 세포 및 구조들 역시 중요한 역할을 보인다는 것을 밝혀내고 있다(Figure 1).

2. Players of innate immunity in asthma

1) Innate lymphoid cell

2006년 Fallon 등은 B세포수용체(B cell receptor, BCR) 또는 T세포수용체(T cell receptor, TCR) 등이 없는 선천 면역 세포가 림프구 계열의 특징을 지니고 있고, 이러한 세포는 기생충 감염과 관련하여 IL-25를 통하여 발현되어 IL-4, IL-5, IL-13 등을 발현한다는 보고를 하였다⁴. 이러한 세포는 처음에는 Natural helper cell, nuocyte, multipotent progenitor cell 등으로 불려졌으나⁵⁻⁷ 이후 후속 연구를 통하여 선천성 림프구(innate lymphoid cell, ILC)로 명명되었다. 이들은 골수나 태아의 간 등의 림프구간세포(lymphoid progenitor cell)에서 분화한다. 항원 특이 수용체(antigen-specific receptor)가 없으나 조직에서 발현된 사이토카인과 알라민(alarmin) 등에 즉각적으로 반응하여 각종 면역을 조절하고(immunoregulatory) 염증을 유발하는(pro-inflammatory) 사이토카인을 생산한다. 즉 이 세포들은 기본적으로 항원 특이성이 없고 기억을 할 수 없다는 점에서 선천 면역 반응의 특징을 가지고 있지만 이들의 면역 반응을 조절하는 역할을 하고, 형태적으로도 T 세포와 비슷하다는 점에서 큰 흥미를 불러일으켰다. 현재 선천성 림프구 세포는 3개의 그룹으로 분류할 수 있다(Table 1)⁸.

Group 1 ILC (ILC1)는 Th1 세포처럼 IFN- γ 를 분비하고 T-bet을 발현하는 세포로 정의된다. ILC1은 바이러스 등의 세포내 병원체(intracellular pathogen)에 대한 면역 반응을 담당한다. ILC1은 IL-12, IL-15, IL-18 등에 반응하여 IFN- γ 를 생산한다. Group 2 ILC (ILC2)는 Th2 세포와 비슷한 표현형을 지니며 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13을 생산하고 GATA-3를 발현하는 세포로 정의된다. ILC2는 IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-1 β , prostaglandin D₂ (PGD₂), leukotriene D₄ (LTD₄) 등에 의하여 활성화된다. 따라서 ILC2는 기생충에 대한 면역반응, 알레르기질환, 조직 복구 등에 관여한다. Group 3 ILC (ILC3)는 Th17 세포와 비슷한 기능을 하며 IL-17A와 IL-22를 생산하고 ROR γ t를 발현하는 세포로 정의된다. 이들은 대부분의 세균(extracellular bacteria)에 대한 면역과 자가면역질환에 관여한다. 이들은 IL-1 β , IL-23에 반응하여 IL-17A, IL-22 등을 생산한다⁸. 이들 중 ILC2는 천식을 비롯한 알레르기질환과 가장 관련이 깊다. Bartemes 등은 Papain을 이용한 천식 모델에

Table 1. Effector subsets of innate lymphoid cells⁸

Group	Subset	Transcription factor	Inducible cytokine	Cytokine expression	Function
Group 1 ILC	cNK	T-bet, Eomes	IL-12, IL-15, IL-18	Perforin, granzyme, IFN- γ	Virus infection Chronic inflammation
	CD103 ⁺ ILC1	T-bet	IL-12, IL-15, IL-18	IFN- γ	
	CD127 ⁺ ILC1	T-bet	IL-12, IL-18	IFN- γ	
Group 2 ILC	ILC2	GATA-3	IL-1 β , IL-25, IL-33, TSLP, PGD ₂ , LTD ₄	IL-4, ILL-5, IL-9, IL-13, Areg	Helminth infection Allergic diseases
Group 3 ILC	LTI	ROR γ t	IL-1 β , IL-23	IL-17A, IL-22, GM-CSF	Bacterial infection Chronic inflammation
	NCR ⁻ ILC3	ROR γ t	IL-1 β , IL-23	IL-17A, IL-22, IFN- γ , GM-CSF	
	NCR ⁺ ILC3	ROR γ t	IL-1 β , IL-23	IL-22, IFN- γ , GM-CSF	

ILC: innate lymphoid cell; cNK: classical natural killer; LTI: lymphoid tissue inducer; NCR: natural cytotoxicity receptor; Eomes: eomesodermin; Areg: Amphiregulin.

서 T 세포와 무관하게 ILC2 자체가 천식 유도에 중요하다는 보고를 하였다⁹. 또한 Chang 등은 인플루엔자 바이러스에 의한 천식의 악화에 ILC2가 중요한 역할을 한다는 것을 확인하였다¹⁰. 이러한 보고들은 ILC가 적응 면역 반응과 무관하게 천식의 면역학적 기전에 관여함을 시사한다.

2) Airway epithelium and innate cytokines

기도상피세포는 과거에는 기도에서의 단순한 물리적인 장벽 역할을 하는 것으로 생각되었지만 최근에는 외부 변화나 자극에 대해 다양한 사이토카인, 염증매개체, 항균성 물질, 점액질 등을 능동적으로 생산 및 분비하여 면역학적, 화학적으로 인체를 최전선에서 방어하는 선천면역의 구성 요소로 이해되고 있다. 기도상피세포는 세균, 바이러스, 곰팡이 등 외부병원균을 인식하여 초기 선천면역반응을 유도함으로써 인체를 보호하며 여러가지 Toll-like receptors (TLRs), RIG-like receptor, protease-activated receptors, C-type lectins, NOD-like receptors 등을 발현하여 병원균, 바이러스의 분자적 패턴을 인식하고, 이에 대한 반응으로 여러가지 사이토카인을 생산, 분비하여 염증반응을 발생시킨다. 이 과정에서 면역반응이 비정상적으로 발생하거나, 적절히 제어되지 않고 지속될 경우 천식과 같은 만성 염증성 질환으로 진행하게 되며, 손상을 복구하고 대응하는 과정에서 기도 개형과 같은 조직의 구조적인 변화가 나타날 수도 있다¹¹. 또한 IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 등 상피세포 유래의 사이토카인이 type 2 면역반응의 초기 발생에 매우 중요한 것으로 밝혀지고 있다. 이러한 사이토카인은 수지상세포에 작용하여 OX40L 발현을 유도하여 T 세포가 Th2 세포로 분화하는 것을 촉진하고, Th2 세포로부터 IL-4, IL-13과 같은 사이토카인 분비를 통해 type 2 면역반응 환경을 조성하여 알레르기 감각과 염증반응의 발생에 관여한다¹². IL-33과 TSLP는 집먼지진드기 등의 항원에 의하여 기도상피세포가 자극을 받을 때 생산된다. 이들은 호염구와 비만세포, ILC2 등을 자극하여 여러 Th2 사이토카인을 생산하여 Th2 염증반응을 일으킨다¹³. 바이러스 감염 역시 IL-33 분비를 증가시킴으로써 invariant NKT (iNKT) 세포와 M2 대식세포(macrophage)를 활성화시키고 IL-13의 분비를 증가시킴으로써 천식의 악화를 초래할 수 있다¹⁴.

3. Conclusion

이상에서 볼 수 있듯이 최근 천식의 면역학적 기전은 단일한 기전보다는 여러 복합적인 원인에 의하여 여러가지 기전이 작용하는 것으로 이해되고 있다. 특히 천식은 여러 표현형의 집합으로 이루어진 질환으로 각 표현형을 이해하기 위해서는 그 기전에 대한 이해가 필요하다. 선천성 림프구, 선천성 사이토카인 등 선천 면역 반응은 천식의 발생에 관여할 수 있으며 여러 요인에 의한 악화에 기여한다. 해당 기전의 각 단계에 대한 길항 작용을 하는 약물들이 지속적으로 개발되고 있으며 이들은 기존 약물에 잘 듣지 않는 천식의 치료에 사용할 수 있을 것으로 기대되고 있다¹⁵⁻¹⁷. 비록 그 상호작용과 조절에 대한 자세한 내용은 알려져 있지 않아 아직까지 더 연구가

필요한 부분이나 이러한 연구는 궁극적으로 천식의 치료에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

References

1. Kim HY. Innate immunity in asthma. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:317-25.
2. Kim YK. The Role of innate immunity on the asthma immunopathogenesis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:169-75.
3. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010;11:577-84.
4. Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, Barlow JL, Dasvarma A, Hewett DR, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* 2006;203:1105-16.
5. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 2010;463:540-4.
6. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367-70.
7. Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG, Spencer SP, Urban JF Jr, Tocker JE, et al. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. *Nature* 2010;464:1362-6.
8. Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1253-64.
9. Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage- CD25+ CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol* 2012;188:1503-13.
10. Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie AN, Smith DE, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol* 2011;12:631-8.
11. Chen K, Xiang Y, Yao X, Liu Y, Gong W, Yoshimura T, et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. *Int Immunopharmacol* 2011;11:1391-8.
12. Gandhi VD, Vliagoftis H. Airway epithelium interactions with aeroallergens: role of secreted cytokines and chemokines in innate immunity. *Front Immunol* 2015;6:147.
13. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev* 2017;278:162-72.
14. Holtzman MJ, Byers DE, Alexander-Brett J, Wang X. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:686-98.
15. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017;377:936-46.
16. Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;386:181-5.
17. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, Nath P, Williams AS, Chung KF, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1324-31.