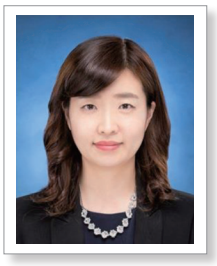
질병의 관점에서 본 선천성 림프구 세포의 역할



김 혜 영

서울대학교 의과대학 의학과
E-mail: Hykim11@snu.ac.kr

서 론

우리 몸은 외부에서 감염될 수 있는 다양한 종류의 병원균으로부터 스스로를 방어하는 방향으로 진화되어 왔다. 우리 몸의 방어기전을 담당하는 면역반응은 크게 선천성 면역반응과 적응 면역 반응으로 나눌 수 있다. 먼저, 적응 면역반응은 주로 T 세포나 B 세포와 같은 림프구들에 의해 매개되는 반응으로서 항원 특이적인 반응이며, 특정 항원을 기억할 수 있다는 특징이 있다. 반면에 선천성 면역 반응은 진화적 관점에서 보았을 때 적응 면역 반응보다 오래되었으며, 병원균에 대한 일차적인 방어를 담당하기 때문에 즉각적인 반응으로 나타난다는 특징이 있다. 최근 들어 선천성 림프구 세포(Innate lymphoid cells :ILCs)가 신체의 여러 조직에 존재하며 감염, 조직의 손상 및 염증 반응을 매개하는데 중요한 역할을 담당하고 있음이 밝혀졌다. 선천성 림프구 세포는 정상적인 상태에서는 조직의 항상성 유지에 중요한 사이토카인을 분비하지만, 감염 등의 외부 자극에 의해 과도하게 활성화 되었을 경우에는 염증 반응을 유발하여 조직의 손상을 초래할 수 있다. 따라서 선천성 림프구 세포의 활성화를 조절할 수 있는 기전을 확립하는 것은 우리 몸에서 일어날 수 있는 과도한 염증반응을 조절하거나, 조직의 항상성을 유지하는데 중요할 것이다. 본 논단에서는 선천성 림프구 세포의 기능에 대해 고찰하고 특히 질병의 발병 측면에서 이들이 어떠한 기능을 담당하는지 살펴보도록 하겠다.

본 론

1. 선천성 림프구 세포 (Innate lymphoid cells)

최근 면역학 분야에서 가장 흥미로운 발견 중 하나를 꼽으라면 바로 선천성 림프구 세포(이후 ILC)의 발견을 들수 있을 것이다. ILC는 2010년도에 새롭게 발견된 세포군으로 T세포 수용체(TCR)나 B 세포 수용체(BCR)와 같은 수용체를 발현하지 않지만, 형태학적으로 림프구 계열 세포와 유사한 외형을 가진 세포이다. 적응 면역 반응을 담당하고 있는 T 세포와는 달리 ILC는 항원 특이성을 가지고 있지 않아 선천성 면역 세포에 가깝지만, T helper 세포에 상응하는 역할을 담당하는 또다른 면역 세포라는 특징을 가지고 있다(표 1). ILC는 주로 선천성 사이토카인(IL-1, IL-33, IL-25)에 빠르게 반응하며, 조직의 항상성 유지, 손상조직의 복구 및 병원체로부터의 방어반응 등을 담당하고 있다. 현재까지도 ILC의 특성과 기능에 대한 연구는 계속 진행되고 있는 상태이지만, ILC는 크게 3개의 그룹으로 분류할 수 있다. 첫번째로, ILC1는 자연 살해 세포(NK cells)와 상당히 유사한 표현형을 보인다. 최근까지도 자연 살해 세포가 ILC의 원시형으로 생각되었고, 넓은 의미에서 ILC1에 포함

표 1. ILC와 T 세포에서 분비되는 사이토카인의 비교

Innate lymphoid cells (ILCs)	T helper cells	Cytokine produced
ILC1	Th1	IFN-γ
ILC2	Th2	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13
ILC3 (including Lti, ILC17, ILC22)	Th17/22	IL-17, IL-22

되었지만, 2013년에 크론씨병을 가지고 있는 환자의 대장에서 ILC1이 발견되었기 때문에 이제는 이 둘을 구분하여 생각해야 할 것이다(1). 자연 살해 세포와 ILC1 모두 분화과정에서 전사인자인 T-bet을 필요로 하고, IFN-γ를 분비한다는 공통점을 가지고 있다. 하지만, ILC1은 자연 살해 세포가 분비하는 granzyme이나 perforin과 같은 세포 독성을 나타내는 물질을 분비하지 못하는 반면에 더 많은 양의 IFN-γ를 분비한다는 차이점을 가지고 있다. 다음으로, ILC2는 ILC 중 가장 먼저 연구가 시작된 세포군이면서 또한 가장 활발하게 연구되고 있는 세포군이다. 비록 ILC2라고 명명되지는 않았지만 이로 추정되는 세포가 처음으로 규명된 시점은 2001년으로 거슬러 올라간다. Helminth 감염 후에 다량의 IL-5, IL-9, IL-13를 분비하는 non-T, non-B 세포들이 처음으로 발견되었고, 또한 IL-25 단백질을 처리해 주었을 때 non-T, non-B 세포들에서 type 2 사이토카인 분비가 증가되고 그 결과로 IgE 레벨과 호산구(eosinophil)가 증가되는 현상이 폐와 소화기관에서 관찰된 것이다(2, 3). 이러한 IL-5와 IL-13을 분비하는 non-T, non-B 림프구들은 천식 환자에서도 발견되었는데, IL-33이나 TSLP와 같은 사이토카인을 처리하였을때, CD34를 발현하는 세포에서의 type2 사이토카인이 증가되는 현상이 관찰된 것이다. 하지만, 그 당시 연구자들은 이들 세포를 hemopoietic progenitor로 생각하였으며 ILC와 같은 개념으로 이해하지는 못했다(4). 지금과 같은 정확한 의미의 ILC가 정의되고 연구되기 시작한 것은 2010년도에 이르러서이다. 3개의 다른 그룹에서 T세포와 B 세포의 특성을 가지고 있지 않지만, IL-33과 IL-25에 반응하여 다량의 IL-5와 IL-13을 분비하는 세포군을 발견한 것이 그 시초이다(5-7). 초기에 ILC2는 각각 natural helper cells, nuocytes, multipotent progenitor cell 등으로 불렸으나, 이들이 공통적으로 type 2 사이토카인을 분비하는 특성을 따서 현재는 이 모든 세포들을 ILC2로 명명하고 있다(8). 마지막으로 ILC3는 IL-17, IL-22 등의 type3 사이토카인을 분비하는 세포로, 사이토카인의 분비 능력에 따라 크게 3개의 하위 그룹으로 나눌 수 있다. 1)림프 조직 형성에 중요한 역할을 담당하며, IL-17과 IL-22를 분비하는 림프 조직 유도 세포(LTi cells)(9); 2) IL-22를 분비하는 ILC3(10); 3)IL-17을 분비하는 ILC3(11)가 그것이다. ILC3는 주로 점막 기관인 폐, 내장, 피부등에서 발견되었으며, 사이토카인을분비함으로서 천식, 대장염, 건선 등의 질병을 유도하는데 중요한 역할을 담당하고 있다.

2. ILC1에 의해 조절되는 면역반응과 질병

지금까지는 IFN-γ를 분비하고 T-bet을 전사인자로 필요로 한다는 특성으로 인해 자연 살해 세포가 넓은 의미에서 ILC1으로 분류되어 왔다. 하지만, 자연 살해 세포가 분화되기 위해서는 Eomesodermin(Eomes:T-bet과 연관된 T-box 전사인자)이 필요한 반면 T-bet은 필요로 하지 않으며, 다른 ILC들이 주로 사이토카인을 분비하는 것과 비교하였을 때, 자연 살해 세포는 granzyme이나 perforin 과 같은 세포 독성을 나타내는 물질을 분비한다는 차이를 보이고 있다(12, 13). 따라서, ILC1, ILC2, ILC3가 각각 Th1, Th2, Th3에 대응하는 세포군으로 생각해본다면 자연 살해 세포는 CD4 세포보다는 세포 독성을 가지고 있는 CD8 세포에 상응하는 선천성 세포로 생각하는 편이 더 정확할 것이다.

최근 밝혀진 ILC1은 NK1.1을 표면에 발현하고 있으며 자연 살해 세포와 동일하게 IL-15에 의해 활성화되지만, 자연 살해 세포와는 반대로 분화시 Eomes가 아닌 T-bet을 필요로 한다는 차이를 보인다. 이러한 ILC1은 다량의 IFN-γ와 TNF-α를 분비함으로서 Toxoplasma gondii와 같은 기생충의 감염으로부터 숙주를 보호하는 역할을 담당한다(13). 또한 사람과 쥐의 장 상피세포(intestinal epithelium:ie)에서도 ieILC1이라는 ILC1과 유사한 세포가 존재하고 있다(12). ieILC1은 자연 살해 세포의 마커인 CD94를 발현하고 perforin을 분비하는 특성을 가지고 있어 Klose 등이 밝힌 ILC1에 비해 자연 살해 세포에 더 가까운 특징을 나타낸다고 할 수 있지만, 실험 쥐에서 동일한 세포군을 확인하였을 때, 이들 세포는 IL-15에 의존적이지 않는 등 자연 살해 세포와는 또 다른 특성을 가지고 있었다. ieILC1은 주로 크론씨병(Crohn's disease)을 앓고 있는 환자에서 그 숫자가 증가되어 있으며, 동물 실험을 통해서도 이들 세포가 대장염(colitis)을 더욱 악화시킴을 확인할 수 있었다(1, 12). 현재까지는 ILC1의 표현형이나 특성에 관한 명확한 정의가 내려져 있지 않지만, 자연 살해 세포와는 다른 계열의 ILC1이 존재한다는 결과들이 밝혀지고 있으므로 이들이 어떻게 면역반응을 조절하고 질병을 유도하는가에 대한 추가적인 실험들이 진행되어야 할 것이다.

3. ILC2에 의한 기생충 감염조절

ILC2 세포는 helminth 감염에 대항하여 숙주를 보호하는 기능을 가진 세포로서 처음 알려졌다(3). ILC2를 활성화시킬 수 있는 사이토카인으로는 IL-25와 IL-33를 들 수 있다. IL-25(IL-17E)는 IL-17 family에 속하는 사이토카인으로서 Th2 세포와 관련된 염증반응과 질병을 유발하는 것으로 알려져 있으며(2, 14), 주로 Th2 세포, 비만 세포(mast cell), 호산구(eosinophils), 호중구(basophils), 폐포 대식세포(alveolar macrophage), 기도 상피세포 등에서 분비되어 type 2 면역 반응을 매개한다(15-17). 다음으로 IL-33(IL-1F11)는 IL-1 family에 속하는 사이토카인으로 상피세포, 내피세포(endothelial cells), 폐의 섬유아세포(fibroblast), 수지상세포(DC), 폐포 대식세포(alveolar macrophage)등의 다양한 세포에서 발현되며(18), 섬유증(fibrosis), 천식, 관절염과 같은 다양한 질병의 발병과 관련되어 있다(19-22). 특히 IL-33의 수용체인 ST는 비만세포, Th2 세포, ILC2세포에서 발현되고 있어, 이들 세포의 활성을 조절하는데 IL-33이 중요한 역할을 담당하고 있음을 알 수 있다(7, 23, 24). 실제로 N. brasiliensis와 같은 기생충이 체내에 감염되었을 때, 폐와 장막의 상피세포들이 손상을 받게 되고, Trefoil factor 2(TFF2)와 다른 알려지지 않은 신호들에 의해 IL-25와 IL-33과 같은 선천성 사이토카인의 분비가 증가되게 된다(25). 분비된 IL-25와 IL-33는 ILC2를 자극하고, 이를 통해 활성화된 ILC2가 type2 사이토카인을 분비함으로서 N. brasiliensis를 숙주로부터 제거할 수 있다. IL-25와 IL-33에 결합할 수 있는 수용체가 결손된 쥐에서는 ILC2 세포의 수가 크게 감소되어 있어 감염된 기생충이 효과적으로 제거되지 못하는 반면, 활성화된 ILC2를 다시 이들 쥐에 넣어주었을 때 기생충이 효율적으로 제거되는 현상을 확인함으로서 ILC2는 감염 후 숙주를 보호하는 역할을 담당하고 있음을 알수 있다(7). 또한 rIL-25(재조합 단백질)를 처리해준 실험쥐의 혈액에서 ILC2 세포의 숫자가 증가되는데, 감염 후 IL-25의 분비가 증가되고, 이를 통해 증식된 ILC2는 혈액을 통해 순환하면서 전체적인 type 2 면역 반응을 증가시키거나 감염된 부위로 이동하여 감염된 병원균에 대한 방어 기전을 담당할 것이다(26).

비록 ILC2에서 유래한 사이토카인이 초기 감염을 제거하는데 충분하기는 하지만, 효과적인 기생충 감염의 조절에는 Th2 세포도 필요하다(27). T세포와 B세포가 결손된 쥐인 $Rag2^{-/-}$쥐에 기생충이 감염되었을 경우 초기에는 ILC2에 의해 기생충이 제거되지만, 후기에는 전체적인 ILC2 숫자가 감소되고 기생충이 효율적으로 제거되지 않는다(7). 이러한 결과는 T 세포가 ILC2 세포의 적정 숫자를 유지하고 type 2 사이토카인을 분비하는 기능을 증폭시키는 역할을 담당하고 있음을 보여준다. 따라서 ILC2 와 적응 면역 세포들이 어떻게 연관되어 있고 조절되는지에 대한 지속적인 연구가 필요할 것이다.

4. ILC2와 알레르기성 질환

ILC2의 발견과 유사한 시기에 실시된 GWAS(Genome-wide association studies) 연구를 통해서도 IL1LR1 (IL-33R), RORA, IL2RB, IL13 과 같은 유전자가 천식 환자군에서 증가되어 있음이 확인되어 천식과 ILC2의 연관성을 찾을 수 있었다(28). ILC2는 Th2세포보다 많은 양의 사이토카인을 빠른 시간내에 분비하기 때문에 천식 유도에 있어서도 중요한 역할을 담당한다(29, 30). ILC2는 다양한 형태의 천식과 관련되어 있는데 먼저 인플루엔자 바이러스를 쥐에 감염시켰을 경우, 폐의 상피세포와 대식세포에서 IL-33의 분비가 증가되게 되고, 그 결과 ILC2가 활성화 되어 IL-13을 분비함으로서 천식이 유도될 수 있다(31). 또한 Papain, Aleternaria alternate와 같이 protease 활성을 가지고 있는 항원에 의해서도 ILC2가 활성화됨으로서 천식이 유도되기도 한다(32, 33).이러한 항원들은 기도 상피 세포에 손상을 줌으로써 IL-25, IL-33, TSLP의 분비를 유도하고 그 결과 IL-9을 분비하는 ILC2(papain) 혹은 IL-13을 분비하는 ILC2(Alternaria aleternate)가 활성화되어 천식이 유도되는 것이다. ILC가 결손되어있는 쥐($Rag2^{-/-}Il2rg^{-/-}$)에 천식을 유도하였을 경우 천식이 유도되지 않았지만, ILC2를 $Rag2^{-/-}Il2rg^{-/-}$ 실험쥐에 넣어주었을 경우에 천식의 증상들이 다시 나타나는 것이 관찰됨으로써, protease를 포함한 다양한 항원이 ILC2 세포를 특이적으로 활성화시켜 천식을 유도하는 기전을 확인할 수 있었다(34). 뿐만 아니라, OVA(ovalbumin)를 통해 천식을 유도하였을 때에도 ILC2 세포가 OVA에 의해 활성화되어 IL-13의 분비가 폐에서 증가됨을 확인할 수 있었다(35).

대부분의 새로 밝혀진 면역 세포들이 그러하듯이 ILC 세포도 사람의 시료보다는 주로 동물 실험을 통해 그 기능에 대한 연구가 먼저 진행되었다. 하지만, ILC2가 실험 동물 뿐만아니라 사람에서도 존재하고 있음을 뒷받침해주는 연구 결과들이 계속 등장하고 있다. Allakhverdi 등은 천식 환자로부터 객담을 얻어 세포를 분리하였고, 이들이 CD34, TSLPR와 IL-33R등을 발현하며 TSLP와 IL-33에 의한 자극에 의해 많은 양의 IL-5와 IL-13을 분비함을 보여주었다(4). 또한 Mjosberg 등은 만성적인 비부비동염(rhinosinusitis) 환자의 비용종(nasal polyp)으로부터 시료를 얻어 비부비동염 환자의 조직에서의 ILC2가 증가되어 있음을 확인하였고, 또한 IL-5와 IL-13과 같은 사이토카인 역시 증가된 것을 확인하였다(36).

천식뿐만아니라 아토피 피부염을 유발하는 경로에도 ILC2가 관여하고 있다. 아토피 피부염은 가려움증을 특징으로 하는 피부의 염증상태로, Th2 세포의 증가, IL-4, IL-13과 같은 type 2 사이토카인의 증가 등 천식과 매우 유사한 병인을 보이고 있어 ILC2가 알레르기성 질환인 아토피 피부염의 유발과도 관련되어 있음을 쉽게 추측할 수 있다(37). 실제로, 아토피 피부염이 유도된 쥐의 피부 조직은 물론 아토피 피부염 환자의 피부 조직에서 ILC2가 증가되어 있음을 확인하였고, 손상된 피부 조직에서 분비되는 IL-33과 TSLP이 ILC2를 활성화시켜 염증 반응을 유도함을 알 수 있었다(38). 아직까지 충분한 연구가 진행되지는 않았지만, ILC2에 의해 매개되는 염증 반응은 폐나 피부 등에만 국한되지 않을 것이다. Camelo 등은 ILC2가 활성화되어 IL-13을 과발현됨으로서 만성적인 염증반응과 궤양성 대장염(ulcerative colitis)에 관여할 것이라는 결과를 발표한바 있다(39). 이러한 결과들을 종합해 보았을 때, 다양한 염증반응과 질병을 유도하는 과정에서 ILC2 가 중요하게 작용할 가능성이 매우 높으므로 효율적인 ILC2의 제어 기전이 연구되어야 할 것이다(그림1).

5. ILC3에 의한 조직항상성 유지와 면역반응

ILC3는 통상적으로 RoRγT를 발현하는 ILC의 한 그룹으로, 그중에서도 LTi(Lymphoid tissue inducer) 세포가 ILC3 중 가장 먼저 밝혀져서 연구되었다(40, 41).LTi는 표면에 LTα1β2와 CCR6를 발현하고 있으며, 기질세포(stromal cell)에서 발현되는 LTβ 수용체를 통한 신호를 통해 림프절이나 Peyer's patch로 분화될 수 있는 세포이다(42, 43). 이렇듯 LTi 세포는 특정 면역 기관으로 분화되기도 하지만 감염에 대항하여 숙주를 보호하는 역할도 담당한다. 예를 들어, Citrobacter rodentium 이 감염되었을때, Lti는 LTα1β2 신호를 통하여 장의 상피세포를 활성화시키고, 활성화된 상피세포로부터 CXCL1, CXCL2와 같은 케모

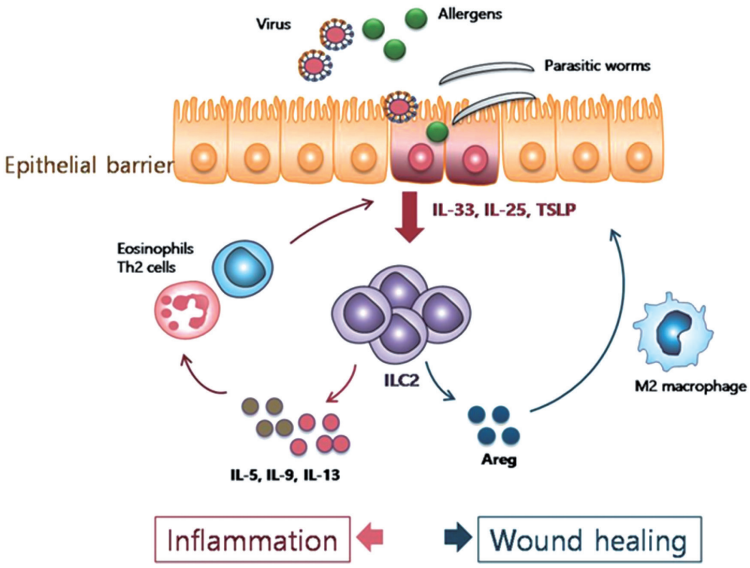


그림 1. Allergen, virus, parasite 의 감염은 상피세포로부터 ILC2를 활성화시킬 수 있는 사이토카인들의 분비를 촉진시키고, 이를 통해 활성화된 ILC2가 type 2 사이토카인을 분비하여 염증 세포들이 감염 부위로 이동하여 염증 반응을 일으키도록 한다. 반면에, ILC2는 Amphiregulin(Areg)을 분비함으로서 손상된 상피세포가 회복되는 것을 돕기도 한다.

카인리간드의 분비를 촉진시킴으로서 감염된 박테리아를 제거할 수 있는 면역 세포들이 감염 부위로 이동할 수 있도록 돕는다.

이뿐만 아니라 LTα1β2 경로는 점막 면역 반응에 중요한 역할을 담당하는 IL-22의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다. LTi 세포와 CCR6-NKp46+ ILC3 모두는 IL-22를 분비함으로서 점막 면역반응을 조절하는데 중요한 역할을 담당하는데(45-47), ILC3에 의해 분비된 IL-22는 점막 상피세포를 자극하여 RegIIIβ이나 RegIIIγ와 같은 항균성 단백질(antimicrobial protein)을 분비하도록 유도함으로서 감염된 미생물들을 제거할 수 있다(49). 반면에 IL-22가 결손되었을 경우 Citrobacter rodentium 감염이나(48) DSS(dextran sodium sulfite)에 의해 유도된 대장염(50)이 더욱 악화되었기 때문에, ILC3는 점막 기관에서 IL-22와 같은 사이토카인을 분비함으로서 숙주와 미생물간의 균형 및 조직 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 담당하고 있음을 알 수 있다.

6. ILC3와 염증성 질환

앞서 살펴보았듯 ILC3는 IL-22를 분비하여 숙주를 보호하는 역할을 담당하기도 하지만, 반대로 질병을 악화시킬 수도 있다(그림2). 우선 IL-22는 Helicobacter hepaticus에 감염된 129SvEv.*Rag*$^{-/-}$ 쥐에서 대장암을 증가시키는 방향으로 작용한다(51). 뿐만 아니라 결직장암(Colorectal carcinoma) 환자의 조직에서도 IL-22를 분비하는 CD3- 세포가 발견되어 IL-22를 분비하는 ILC3가 암의 유발된 환경에서는 암을 악화시키는 역효과를 가질 수 있다.

또한, ILC3는 건선(Psoriasis)을 악화시키는 방향으로 작용하기도 한다. 건선 환자의 피부 및 혈액에서 ILC3가 증가되어 있으며(52, 53), 반대로 TNF를 억제하는 치료법에 의해 건선의 증상이 호전된 환자의 혈액에서는 NCR+ILC3가 감소되는 현상을 확인할 수 있었다(53). 건선과 유사한 피부질환을 유도한 쥐에서도 IL-17과 IL-22를 분비하는 NCR+ILC3가 증가되어 피부 질환이 유도됨을 확인하였고, IL-17과 IL-22를 통한 신호 전달을 억제하였을 때 그러한 증상이 감소됨을 확인할 수 있었다(54).

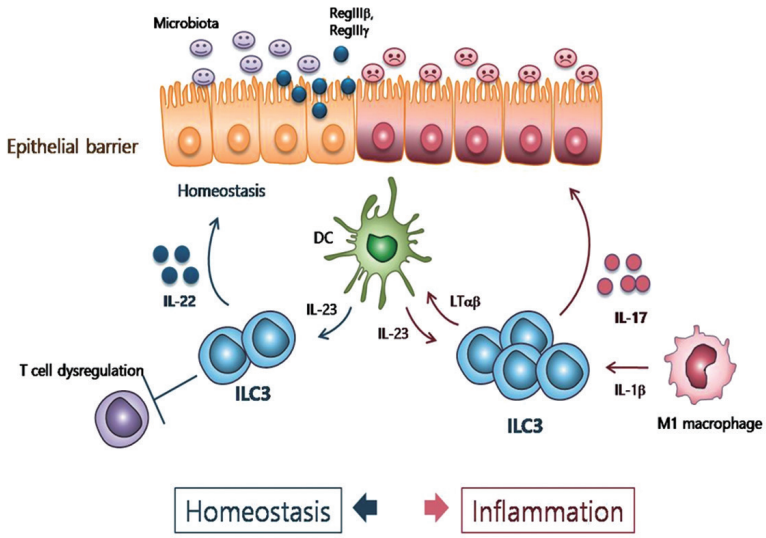


그림 2. 장내 정상 세균총이 존재할 경우 ILC3는 주로 IL-22를 분비함으로서 상피세포에서 RegIII와 같은 방어 물질을 분비하도록 유도하여 항상성을 유지하고 있다. 반면에, 감염등의 원인으로 인해 과도하게 활성화된 ILC3는 IL-17과 같은 사이토카인을 분비함으로서 오히려 염증을 유발하기도 한다.

이와 더불어서 비만에 의해 유도되는 천식에서도 ILC3가 천식을 일으키는 원인으로 작용한다(11). 고지방식을 통해 비만을 유도한 쥐의 경우 정상 쥐보다 천식의 주요 지표인 기도과민성이 증가되게 되는데, 이러한 현상은 고지방식에 의해 활성화된 M1형의 대식 세포가 IL-1β를 분비하고, 이에 의해 활성화된 ILC3가 IL-17을 분비함으로서 나타나게 된다. 또한 IL-22를 분비하는 ILC3는 장내 세균총에 영향을 줌으로서 비만이 더욱 유도되는 쪽으로 작용할 수 있다(55). 비만은 Type 1과 Type 2 사이토카인의 비율에 의해 조절된다고 생각되므로, 비만 상태에서 ILC1, ILC2, ILC3의 분포 및 기능 변화가 비만에 의해 유도되는 여러 질병들과 연관되어 있는지를 보는 것은 중요할 것이다.

마지막으로 ILC3는 다발성 경화증(multiple sclerosis)과도 관련되어 있음이 최근 보고된 바 있다(56). 즉, 다발성 경화증 환자에서 ILC3의 숫자가 증가되었으며 CD25를 억제하는 항체인 daclizumab을 치료제로 처리하였을 경우 혈액에서의 ILC3 숫자가 감소되고 척추 강내의 염증도 감소된 것을 볼수 있었다. 이러한 결과들은 ILC3가 다발성 경화증을 유도하는데 중요한 역할을 담당할 수 있음을 시사하지만, daclizumab을 처리하였을 경우 ILC3 뿐만 아니라 활성화된 T 세포에도 영향을 미칠 수 있고, 다발성 경화증의 동물 모델인 EAE를 유도한 쥐에서는 ILC3가 EAE와 관련되지 않음을 보여준 연구 결과가 있기 때문에(57), 다발성 경화증에서의 ILC3의 역할에 대해서는 추가적인 연구를 통해 확인해 보아야 할 것이다.

결 론

최근의 수많은 연구 결과들은 ILC 세포군의 다양성과 기능을 이해하는데 많은 도움을 주었다. ILC의 연구 초기에는 ILC가 선천성 면역 세포로서 감염과 관련된 급성 면역 반응에 국한되어 연구되는 측면이 있었으나, 지속적인 연구를 통해 ILC는 적응면역반응, 만성 염증, 대사질환 등 생각했던 것보다 훨씬 다양한 측면에서 그 역할을 담당하고 있음을 알수 있다. 비록 절대적인 ILC의 숫자는 적을지 몰라도 ILC는 정상 조직에서 면역 항상성을 유지하며 손상된 조직을 복구하는 등 중요한 역할을 담당하고 있다. 하지만 ILC의 과도한 활성화는 알러지, 천식, 자가면역질환, 염증반응 등의 만성적인 질병의 원인이 되기도 한다. 따라서, 앞으로는 질병의 관점에서 ILC 세포의 기능을 연구하고 ILC의 기

능을 조절할 수 있는 방법을 찾아내는 연구들이 진행되어야 할 것이며, 이러한 노력들을 통해 ILC를 기반으로 하는 새로운 치료법이 발견될 수 있기를 기대해본다

[참고문헌]

1. Bernink JH, Peters CP, Munneke M, te Velde AA, Meijer SL, Weijer K, Hreggvidsdottir HS, Heinsbroek SE, Legrand N, Buskens CJ, Bemelman WA, Mjosberg JM, Spits H. 2013. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. Nat Immunol 14: 221–9
2. Fort MC, J; Yen, D; Li, J; Zurawski, SM; Lo, S; Menon S, Clifford; T, Hunte; B, Lesley; R, Muchamuel; T, Hurst, SD; Zurawski, G; Leach, MW; Gorman, DM; Rennick, DM. 2001. IL–25 induces IL–4, IL–5, and IL–13 and Th2–associated pathologies in vivo. Immunity 15: 985–95.
3. Fallon PB, SJ; Mangan, NE; Barlow, JL; Dasvarma, A; Hewett, DR; McIlgorm, A; Jolin, HE; McKenzie, AN. 2006. 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 203: 1105–16
4. Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, Liu YJ, Howie KJ, Denburg JA, Gauvreau GM, Delespesse G. 2009. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 123: 472–8
5. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa J, Ohtani M, Fujii H, Koyasu S. 2010. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue–associated c–Kit(+) Sca–1(+) lymphoid cells. Nature 463: 540–4
6. Saenz SS, MC; Perrigoue, JG; Spencer, SP; Urban, JF Jr; Tocker, JE; Budelsky, AL; Kleinschek, MA; Kastelein, RA; Kambayash,i T; Bhandoola, A; Artis, D. 2010 IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. Nature. 464: 1362–6
7. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, Bucks C, Kane CM, Fallon PG, Pannell R, Jolin HE, McKenzie AN. 2010. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type–2 immunity. Nature 464: 1367–70
8. Spits H, Cupedo T. 2012. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. Annu Rev Immunol 30: 647–75
9. Sonnenberg GF, Monticelli LA, Elloso MM, Fouser LA, Artis D. 2011. CD4(+) lymphoid tissue–inducer cells promote innate immunity in the gut. Immunity 34: 122–34
10. Tumanov AV, Koroleva EP, Guo X, Wang Y, Kruglov A, Nedospasov S, Fu YX. 2011. Lymphotoxin controls the IL–22 protection pathway in gut innate lymphoid cells during mucosal pathogen challenge. Cell Host Microbe 10: 44–53
11. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, Iwakura Y, Israel E, Bolger K, Faul J, DeKruyff RH, Umetsu DT. 2014. Interleukin–17–producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity–associated airway hyperreactivity. Nat Med 20: 54–61
12. Fuchs A, Vermi W, Lee JS, Lonardi S, Gilfillan S, Newberry RD, Cella M, Colonna M. 2013. Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL–12– and IL–15–responsive IFN–gamma–producing cells. Immunity 38: 769–

81

13. Klose CS, Flach M, Mohle L, Rogell L, Hoyler T, Ebert K, Fabiunke C, Pfeifer D, Sexl V, Fonseca-Pereira D, Domingues RG, Veiga-Fernandes H, Arnold SJ, Busslinger M, Dunay IR, Tanriver Y, Diefenbach A. 2014. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. Cell 157: 340-56
14. Saadoun D, Terrier B, Cacoub P. 2011. Interleukin-25: key regulator of inflammatory and autoimmune diseases. Curr Pharm Des 17: 3781-5
15. Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, Wang YH, Chang SH, Corry DB, Liu YJ, Zhu Z, Dong C. 2007. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. J Exp Med 204: 1509-17
16. Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K, Kagami S, Hirose K, Suto A, Saito Y, Iwamoto I. 2003. Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation. Blood 101: 3594-6
17. Kang CM, Jang AS, Ahn MH, Shin JA, Kim JH, Choi YS, Rhim TY, Park CS. 2005. Interleukin-25 and interleukin-13 production by alveolar macrophages in response to particles. Am J Respir Cell Mol Biol 33: 290-6
18. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. 2005. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity 23: 479-90
19. Hong YS, Moon SJ, Joo YB, Jeon CH, Cho ML, Ju JH, Oh HJ, Heo YJ, Park SH, Kim HY, Min JK. 2011. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci 26: 1132-9
20. Kearley J, Buckland KF, Mathie SA, Lloyd CM. 2009. Resolution of allergic inflammation and airway hyperreactivity is dependent upon disruption of the T1/ST2-IL-33 pathway. Am J Respir Crit Care Med 179: 772-81
21. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, Hoshino T, Fujimoto J, Nakanishi K. 2008. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. Int Immunol 20: 791-800
22. Marvie P, Lisbonne M, L'Helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, Bourd-Boittin K, Theret N, Gascan H, Piquet-Pellorce C, Samson M. 2010. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. J Cell Mol Med 14: 1726-39
23. Lohning M, Stroehmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutierrez-Ramos JC, Levinson D, Radbruch A, Kamradt T. 1998. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. Proc Natl Acad Sci U S A 95: 6930-5
24. Yanagisawa K, Naito Y, Kuroiwa K, Arai T, Furukawa Y, Tomizuka H, Miura Y, Kasahara T, Tetsuka T, Tominaga S. 1997. The expression of ST2 gene in helper T cells and the binding of ST2 protein to myeloma-derived RPMI8226 cells. J Biochem 121: 95-103
25. Wills-Karp M, Rani R, Dienger K, Lewkowich I, Fox JG, Perkins C, Lewis L, Finkelman FD, Smith DE, Bryce PJ, Kurt-Jones EA, Wang TC, Sivaprasad U, Hershey GK, Herbert DR. 2012.

Trefoil factor 2 rapidly induces interleukin 33 to promote type 2 immunity during allergic asthma and hookworm infection. J Exp Med 209: 607-22

26. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eisley CJ, Erle DJ, Locksley RM. 2010. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. Proc Natl Acad Sci U S A 107: 11489-94
27. Voehringer D, Reese TA, Huang X, Shinkai K, Locksley RM. 2006. Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. J Exp Med 203: 1435-46
28. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WO, Consortium G. 2010. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. N Engl J Med 363: 1211-21
29. Gorski SA, Hahn YS, Braciale TJ. 2013. Group 2 innate lymphoid cell production of IL-5 is regulated by NKT cells during influenza virus infection. PLoS Pathog 9: e1003615
30. Gregory LG, Jones CP, Walker SA, Sawant D, Gowers KH, Campbell GA, McKenzie AN, Lloyd CM. 2013. IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. Thorax 68: 82-90
31. Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie AN, Smith DE, Dekruyff RH, Umetsu DT. 2011. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. Nat Immunol 12: 631-8
32. Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van Snick J, Tolaini M, Lahl K, Sparwasser T, Helmby H, Stockinger B. 2011. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. Nat Immunol 12: 1071-7
33. Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. 2012. IL-33-responsive lineage- CD25+ CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. J Immunol 188: 1503-13
34. Halim TY, Krauss RH, Sun AC, Takei F. 2012. Lung natural helper cells are a critical source of th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. Immunity 36: 451-63
35. Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, Drynan LF, Wong SH, Cruickshank JP, McKenzie AN. 2012. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. J Allergy Clin Immunol 129: 191-8 e1-4
36. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, Fokkens WJ, Cupedo T, Spits H. 2011. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. Nat Immunol 12: 1055-62
37. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. 2004. New insights into atopic dermatitis. J Clin Invest 113: 651-7
38. Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, Noti M, Monticelli LA, Sonnenberg GF, Hepworth MR, Van Voorhees AS, Comeau MR, Artis D. 2013. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. Sci Transl Med 5: 170ra16
39. Camelo A, Barlow JL, Drynan LF, Neill DR, Ballantyne SJ, Wong SH, Pannell R, Gao W, Wrigley K, Sprenkle J, McKenzie AN. 2012.

Blocking IL-25 signalling protects against gut inflammation in a type-2 model of colitis by suppressing nuocyte and NKT derived IL-13. J Gastroenterol 47: 1198-211

40. Adachi S, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa S. 1997. Three distinctive steps in Peyer's patch formation of murine embryo. Int Immunol 9: 507-14
41. Mebius RE, Rennert P, Weissman IL. 1997. Developing lymph nodes collect CD4+CD3-LTbeta+ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. Immunity 7: 493-504
42. De Togni P, Goellner J, Ruddle NH, Streeter PR, Fick A, Mariathasan S, Smith SC, Carlson R, Shornick LP, Strauss-Schoenberger J, et al. 1994. Abnormal development of peripheral lymphoid organs in mice deficient in lymphotoxin. Science 264: 703-7
43. Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, Rennert PD, Choi Y, Littman DR. 2004. An essential function for the nuclear receptor RORgamma(t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. Nat Immunol 5: 64-73
44. Bouskra D, Brezillon C, Berard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. 2008. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. Nature 456: 507-10
45. Cella M, Fuchs A, Vermi W, Facchetti F, Otero K, Lennerz JK, Doherty JM, Mills JC, Colonna M. 2009. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. Nature 457: 722-5
46. Cupedo T, Crellin NK, Papazian N, Rombouts EJ, Weijer K, Grogan JL, Fibbe WE, Cornelissen JJ, Spits H. 2009. Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+ CD127+ natural killer-like cells. Nat Immunol 10: 66-74
47. Satoh-Takayama N, Vosshenrich CA, Lesjean-Pottier S, Sawa S, Lochner M, Rattis F, Mention JJ, Thiam K, Cerf-Bensussan N, Mandelboim O, Eberl G, Di Santo JP. 2008. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. Immunity 29: 958-70
48. Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, Hu Y, Sa SM, Gong Q, Abbas AR, Modrusan Z, Ghilardi N, de Sauvage FJ, Ouyang W. 2008. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. Nat Med 14: 282-9
49. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. 2006. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. J Exp Med 203: 2271-9
50. Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Stevens S, Flavell RA. 2008. Innate and adaptive interleukin-22 protects mice from inflammatory bowel disease. Immunity 29: 947-57
51. Kirchberger S, Royston DJ, Boulard O, Thornton E, Franchini F, Szabady RL, Harrison O, Powrie F. 2013. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. J Exp Med 210: 917-31
52. Teunissen MB, Munneke JM, Bernink JH, Spuls PI, Res PC, Te Velde A, Cheuk S, Brouwer MW, Menting SP, Eidsmo L, Spits H, Hazenberg MD, Mjosberg J. 2014. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of

NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. J Invest Dermatol 134: 2351–60

53. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera GK, Chapman A, Smith CH, Di Meglio P, Nestle FO. 2014. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. J Invest Dermatol 134: 984–91
54. Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, Kulig P, Heppner FL, Navarini AA, Becher B. 2012. Rorgammat+ innate lymphocytes and gammadelta T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. J Clin Invest 122: 2252–6
55. Upadhyay V, Poroyko V, Kim TJ, Devkota S, Fu S, Liu D, Tumanov AV, Koroleva EP, Deng L, Nagler C, Chang EB, Tang H, Fu YX. 2012. Lymphotoxin regulates commensal responses to enable diet-induced obesity. Nat Immunol 13: 947–53
56. Perry JS, Han S, Xu Q, Herman ML, Kennedy LB, Csako G, Bielekova B. 2012. Inhibition of LTi cell development by CD25 blockade is associated with decreased intrathecal inflammation in multiple sclerosis. Sci Transl Med 4: 145ra06
57. Mair F, Becher B. 2014. Thy1+ Sca1+ innate lymphoid cells infiltrate the CNS during autoimmune inflammation, but do not contribute to disease development. Eur J Immunol 44: 37–45

저 | 자 | 약 | 력

김 혜 영

1997-2001	이화여자대학교 자연과학대학, 학사
2001-2003	서울대학교 자연과학대학, 석사
2003-2006	서울대학교 의과대학, 박사
2006-2011	Harvard medical school/Boston Children's Hospital, Post.Doc
2011-2013	Harvard medical school/Boston Children's Hospital, Instructor
2014-현재	서울대학교 의과대학, 부교수