

착상과 임신 초기 면역반응에서 T 림프구의 역할

관동대학교 의과대학¹, 제일병원 산부인과², 불임 및 생식 분과³, 습관성 유산 클리닉⁴

양 광 문

Roles of T Lymphocytes in Early Human Reproduction

Kwang Moon Yang

⁴Recurrent Miscarriage Clinic, ³Reproductive Endocrinology and Infertility,

²Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center,

¹Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

[Korean. J. Reprod. Med. 2009; 36(3): 151-162.]

수정, 착상부터 임신 후반기 까지 영장류의 생식 활동은 모체와 태아간 면역계의 관용과 거부의 균형에 의존하게 되며 이런 면역반응은 부성의 major histocompatibility complex (MHC)를 가진 배아 또는 태아에 의한 면역계의 자극을 모체가 인지함으로써 시작된다. 하지만 태아에 대한 모체의 면역반응은 "면역관용, immune tolerance"이라는 자궁 특유의 면역학적 특징을 보인다. 1950년대 Medawar 등은 태아가 모체 내에서 면역계의 공격을 이기고 안전하게 성장할 수 있는 기전으로 i) 모체 면역세포가 태아항원에 대한 무반응 (anergy) 또는 면역관용을 획득한다는 가설, ii) 태아와 모체간 해부학적 장벽에 의해 모체 면역세포가 태아세포에 접근할 수 없다는 가설, 그리고 iii) 태아세포 스스로 동종 항체의 발현을 억제한다는 가설 등을 제기하였다.¹ 하지만 Medawar의 가설은 초창기 생식면역학의 기본 개념을 제시하였지만 태아항원과 모체 면역계 사이에 이루어지는 면역관용 현상을 설명하는 데는 부족함이 많았다. 이후, 자연살해세포 (natural

killer, NK cell), 자연살해 T 세포 (natural killer T, NKT cell), 면역조절 T 세포 (regulatory T, Treg cell), 단핵세포 (monocyte), 수지상세포 (dendritic cell), 대식세포 (Macrophage) 등 다양한 종류의 모체 면역세포들이 면역관용에 관여한다는 연구들이 보고되었다.² 이들 면역세포들은 자궁 내의 태아와 모체가 접촉하는 "태아-모체 접촉면, feto-maternal interface"에 decidual associated lymphoid tissue (DALT)라는 임신 특이의 조직학적 구조물 내에 존재하며 태아에 대한 모체의 면역관용을 획득하는데 중요한 역할을 하고, 착상 및 임신 유지에 수반되는 혈관생성 및 영양막 (trophoblast)의 발달에 필수적인 무균성 염증반응 (sterile inflammation)을 유발하는 것으로 알려졌다.³ DALT에서 모체의 면역세포들과 여러 전달물질간의 복잡하고 다양한 연결망의 형성에 의한 적절한 염증반응은 배아의 착상 및 임신의 유지에 필수적인 혈관생성 및 영양막의 발달에 중요한 역할을 하는 반면 적절하지 않거나 과도하게 오랜기간 지속되는 염증반응은 급성 혹은 만성 이식거부 반응과 유사한 작용을 일으켜 태반의 성장, 태아의 성장 및 발달에 심각한 장애를 초래하며 착상부전 (repeated implantation failure), 습

주관책임자: 양광문, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19, 관동대학교 의과대학, 제일병원 산부인과
Tel: (02) 2000-7545, Fax: (02) 2000-7790
e-mail: kml1yang@naver.com

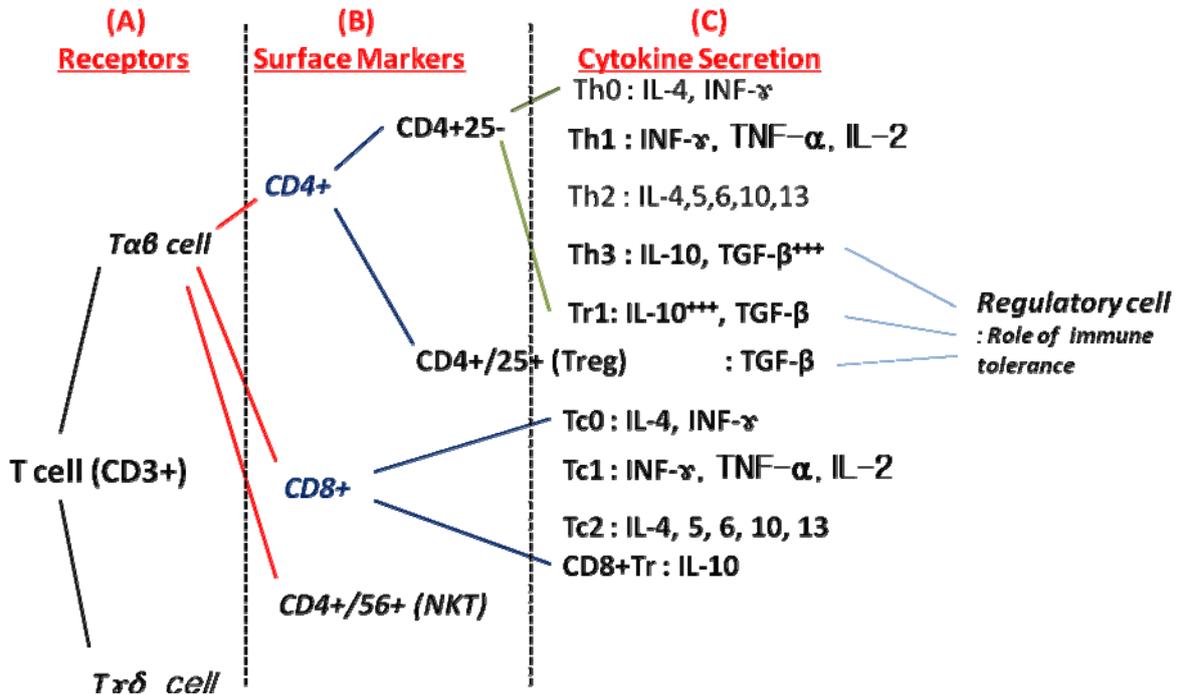


Figure 1. Classifications of T lymphocytes. T lymphocytes are classified to Tαβ and Tαδ lymphocyte by cell surface receptor (A), CD4⁺/25⁻ T, CD4⁺/25⁺ T, CD8⁺, and Natural Killer T cell (NKT) cell by surface marker expression (B), and Th0, Th1, Th2, Th3, Tr1, Tc0, Tc1, Tc2, and CD8⁺Tr by cytokine secretion (C). Th: helper T lymphocyte, Tc: cytotoxic T lymphocyte, Tr: T regulatory cell. Kwang Moon Yang. Roles of T Lymphocytes in Early Human Reproduction.

Kwang Moon Yang. Roles of T Lymphocytes in Early Human Reproduction. Korean J Reprod Med 2009.

관성 유산 (recurrent spontaneous abortion), 임신 자간증 (preeclampsia) 등 그 병인이 유사한 생식능력장애 (defect of reproductive performance)의 원인이 될 수 있다.⁴ 인간 탈락막 또는 자궁내막에 존재하는 면역세포는 극소수의 백혈구만 존재하며 주로 세 가지 유형의 면역세포 즉, T 림프구, 대식세포, 자궁 내 자연살해세포 등이 주를 이루고 B 림프구가 거의 없는 점 등에서 말초혈액의 면역세포의 구성과 많은 차이가 있다.⁵ 이 중 T 림프구는 증식기 자궁내막에서 면역세포의 약 45%를 차지하고 착상 시기에는 약 32%를 차지하지만 임신 초기에는 자궁 내 자연살해세포 (uterine NK cell)의 급격한 증가에 따라 상대적으로 약 20%로 감소하게 된다.^{6,7} 하지만 T 림프구는 착상 및 태아에 대한 모체의 면역관용 등 생식과정 전반에 있어 면역반응의 중추적인 역할을 하고 있으며, 이는 임신 중 T 림

프구를 제거한 경우 태아의 유산의 증가와 태반의 성장 결여 등을 보고한 초기 동물실험에서 입증되었다.^{8,9}

한편 HLA-G, 억제성 T 림프구 자극물질 (inhibitory T cells co-stimulatory molecules), trophoblast에서 분비되는 보체 (complement) 조절물질 등 여러 가지 면역조절 분자들과 indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) 등의 면역억제 효소들도 semi-allogenic fetus가 면역관용을 획득하는데 관여하는 것으로 보고되었다.¹⁰⁻¹⁴

본 고찰에서는 착상과 임신 유지에 관련된 면역세포 가운데 T 림프구의 종류 및 각각의 기능에 대해 정리해 보고자 한다.

T 림프구는, i) 림프구 수용체의 단백질 구성 성분, ii) 세포표면의 표식자, iii) 생성되는 사이토카인에 따라 그 기능 및 역할이 구분된다 (Figure 1).

수용체에 따른 T 림프구의 분류

T 림프구는 세포표면에 발현되는 수용체의 단백질 구성 성분, 즉, α , β , γ 및 δ polypeptide 사슬에 의해 $T\alpha\beta$ 림프구 및 $T\gamma\delta$ 림프구로 분류되고, 이 중 $T\alpha\beta$ 림프구가 말초혈액 및 림프조직에서 T 림프구의 약 90~95%를 차지하며 $T\gamma\delta$ 림프구는 5~10%를 차지한다.¹⁵ 생식과정 전반부터 $T\alpha\beta$ 와 $T\gamma\delta$ 림프구는 두 아형 모두가 중요한 역할을 하지만 그 작용 시기 및 기전은 서로 상이하다. 즉 $T\alpha\beta$ 림프구는 착상 시기에 중요한 작용을 하는 반면, $T\gamma\delta$ 림프구는 착상 후 유산을 방지하는 역할을 하며 $T\gamma\delta$ 림프구가 유산을 방지하는 기전에는 V γ 1.1 δ 66.3 T 림프구에서 IL-10 및 TGF- β 2를 생산함에 기인함이 동물실험을 모델로 보고되었다.^{16,17} 한편, 인간에서도 말초혈액 $T\gamma\delta$ 림프구 아형 (V γ 1V δ 1 부터 V γ 9V δ 9)의 비율이 습관성 유산의 과거력이 있는 군과 대조군 간에 차이가 있다는 보고가 있으며,¹⁸ 탈락막에서의 $T\gamma\delta$ 림프구의 역할을 강조하는 보고가 있었으나,¹⁹ $T\gamma\delta$ 림프구의 인간 생식면역에서의 역할에 관한 증거를 증명하는 연구 결과에 대한 보고는 많지 않은 상태이다. 현재까지 인간 여성의 탈락막 내에서 생식과정에 관여하는 T 림프구의 아형은 절대적으로 수적 우위를 가진 $T\alpha\beta$ 림프구로 인식되고 있다.

표식자의 발현에 따른 T 림프구의 분류

T helper (CD3⁺/4⁺, Th cell) 림프구와 cytotoxic T (CD3⁺/8⁺, Tc cell) 림프구

T 림프구는 CD 3 (cluster differentiation 3) 항원을 세포표면에 공통적으로 발현하며 기타 다른 세포 표면 표식자의 발현 여부에 따라 크게 CD3⁺/4⁺ 림프구와 CD3⁺/8⁺ 림프구로 분류되는데, CD4⁺ 림프구는 helper T (Th) 세포로 칭하며 CD8⁺ 림프구는 cytotoxic T (Tc) 세포로 칭한다. Lachapelle 등은 임신 전 습관성 유산 환자의 자궁내막조직의 T 림프구

의 아형을 관찰한 결과 CD4⁺/CD8⁺ 림프구의 비율이 정상 여성에 비해 유의하게 증가됨을 볼 수 있었으며, 이는 CD4⁺ 세포의 증가 혹은 CD8⁺ 세포의 감소가 습관성 유산의 원인이 될 수 있다고 보고하였다.²⁰ 한편 CD4⁺ 세포는 α -사슬 IL-2 수용체인 CD25 표식자의 발현 정도에 따라 활성화된 CD4⁺ 세포 (CD25^{high}CD4⁺)와 조절 T 림프구 (regulatory T cell, Treg cell, CD4⁺25^{high})로 세분되며 활성화된 CD4⁺ 세포는 자연유산 및 습관성 유산을 경험한 여성의 탈락막에서 염색체 이상에 의한 유산 또는 계획적 유산을 시행한 대조군의 탈락막과 비교하여 높게 발현되는 현상을 보여, 탈락막 내의 CD4⁺ T 세포의 활성이 자연유산 및 반복유산의 원인으로 제시되기도 하였다.²¹

조절 T 림프구 (Regulatory T, Treg cells, CD4⁺/25⁺)

말초혈액 CD4⁺ $\alpha\beta$ T 림프구의 아형 중 CD4 표식자와 CD25 표식자를 공동 발현하는 세포를 조절 T 림프구 (Treg, CD4⁺25⁺)라 칭하며 T 림프구 면역관용 (antigen-specific T-cell tolerance)에 관여한다. 조절 T 림프구 (CD4⁺25⁺)는 임신 초기에 에스트라디올 (estradiol)과 TGF- β 의 자극에 의해 전구세포 (CD4⁺25⁻)로부터 유도된 후,^{22,23} 면역억제 및 면역관용에 핵심적인 역할을 수행한다.²⁴ 조절 T 림프구는 크게 두 가지의 종류 즉, 자연성 조절 T 림프구 (natural T reg cell)와 적응성 조절 T 림프구 (adaptive T reg cell)로 분류된다.²⁵ 자연성 조절 T 림프구는 흉선에서 유래하며 TGF- β , IL-10 등을 분비함으로써 고유의 면역조절능과 항염증작용을 수행한다.²⁶ 반면, 적응성 조절 T 림프구는 말초조직에서 생성되며 미성숙한 수지상세포와 결합하여 tryptophan 대사에 필수적이고 모체-태아 간 극에서 강력한 항염증작용을 하는 것으로 잘 알려진 indoleamine 2,3-deoxygenase (IDO)라는 효소를 생산한다 (Figure 2).^{27,28} IDO는 tryptophan 대사 과정 중 kynurenine pathway의 rate-limiting 효소로서 IDO 효소가 증가 시 tryptophan의 대사가 증가하며 결

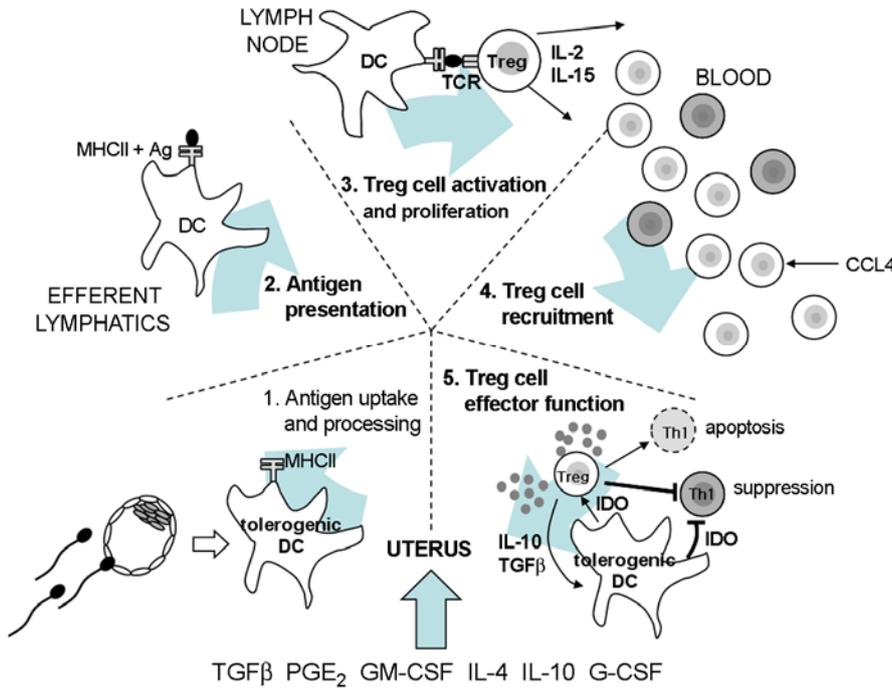


Figure 2. A working model of the key steps in the induction and effector pathways of Treg cell activation, expansion and suppressive function to mediate maternal-fetal tolerance (Modified from Guerin et al., 2009).⁶⁵

Kwang Moon Yang. Roles of T Lymphocytes in Early Human Reproduction. Korean J Reprod Med 2009.

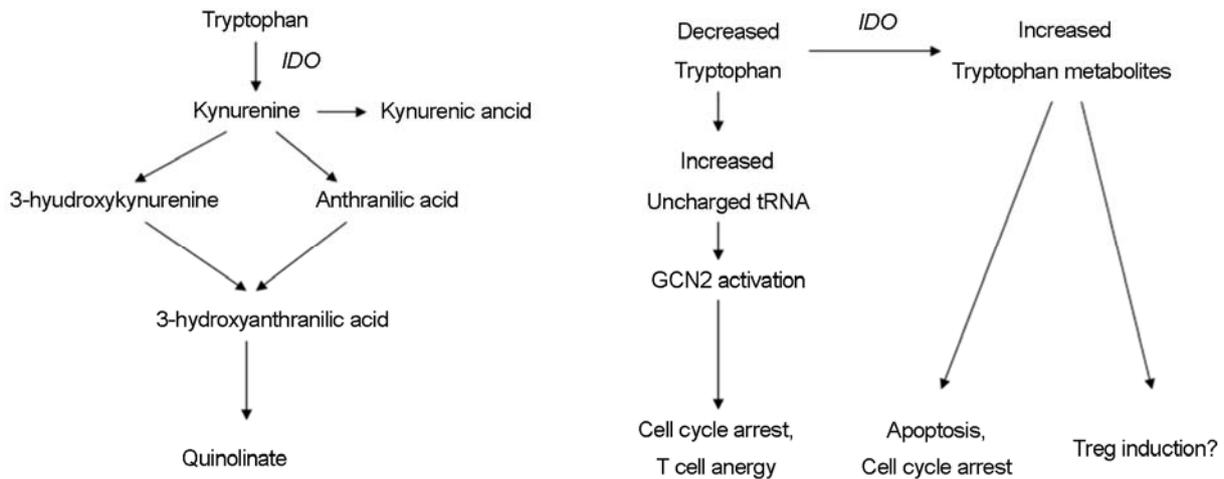


Figure 3. Molecular mechanisms of IDO-induced immunosuppression. IDO catalyzes the initial and rate-limiting step in the degradation of tryptophan along the kynurenine pathway. Tryptophan metabolites have been shown to have immunomodulatory activity, alone or in combination with the GCN2 signaling pathway. IDO enzymatic activity results in the local depletion of tryptophan and a local increase in the concentration of downstream metabolites. The decrease in tryptophan can cause a rise in the level of uncharged transfer RNA (tRNA) in neighboring T cells, resulting in activation of the amino acid-sensitive GCN2 stress-kinase pathway. In turn, GCN2 signaling can cause cell cycle arrest and anergy induction in responding T cells. The local increase in tryptophan metabolites can cause cell cycle arrest, apoptosis, and (in conjunction with GCN2 signaling) differentiation of new Tregs from uncommitted CD4⁺ T cells (Modified from Mellor et al., Mellor et al., 2004).²⁹

Kwang Moon Yang. Roles of T Lymphocytes in Early Human Reproduction. Korean J Reprod Med 2009.

국 tryptophan의 감소와 대사물질이 증가를 유도하여 T 림프구의 세포성장을 억제하고 세포자멸사 (apoptosis)를 촉진시켜 강력한 면역억제의 효과를 유발한다 (Figure 3).^{28,29}

정상 여성에서 FoxP3⁺인 Treg 세포는 생리주기의 난포기에 그 수가 증가하며 그 증가 양상은 혈청 에스트라디올의 농도와 비례하는 반면, 습관성 유산 과거력이 있는 여성에서는 난포기와 황체기에 걸쳐 그 수가 감소하여 폐경기 여성과 비슷하게 감소되어 있으며 그 기능 또한 현저히 저하된 것을 알 수 있다.³⁰ Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES)는 모체의 면역조절 T 림프구와 T effector 세포 사이의 균형을 조절하여 모체의 면역관용을 유발하는데 습관성 유산의 과거력이 있는 환자의 말초혈액에서 단핵구를 추출 후 Swan 세포와 공 배양 시 RANTES의 기능이 발휘하지 못하였으며, Treg 세포 및 CD3⁺annexin-V⁺ 세포의 감소 및 apoptotic trophoblast 세포의 증가를 볼 수 있다.³¹ 한편, 임신 초기에 조절 T 림프구는 탈락막 내의 CD4⁺ T 림프구의 약 20%를 차지하는 반면 자연유산을 경험한 환자의 탈락막에서는 6% 정도로 감소되어 있다는 보고도 있었다.³²

최근의 논문들에 의하면 조절 T 림프구는 임신 제 1 삼분기의 착상부위에 그 수가 확실히 증가하는 것으로 일관되게 보고되고 있어 배아의 착상과 임신 초기에 혈관신생 및 태반의 발달에 중요한 역할을 한다는데 이는 이론의 여지가 없다. 하지만, 정확한 작용기전에 대해서는 확실한 실험적 증거가 없는 상태이며 조절 T 림프구 및 그와 관련이 언급된 면역세포들 그리고 사이토카인,IDO, toll like receptor (TLR) ligands, chemokine signals 등의 분자학적인 기전에 대한 연구가 요구된다.

자연살해 T 림프구 (Natural Killer T, NKT cells)

최근의 보고에 의하면 자궁내막과 탈락막에서 발견되는 T α β 림프구의 아주 적은 일부에서 CD56 세포표면 항원이 발현되며 이를 자연살해 T 림프구라 칭하는데 인간 탈락막에서 전체 T 림프구의

약 0.48%를 차지한다.^{33,34} 이 림프구는 비교적 흔히 낮은 T 림프구의 한 종류로 Th1과 Th2 사이토카인을 분비할 수 있는 능력을 가지고 있으며 일반적인 $\alpha\beta$ T 림프구가 MHC class-1 like molecule인 펩티드를 인지하는 것과는 달리 glycolipid를 인지하는 특징을 가지고 있다.³⁵ NKT 세포는 수용체 및 표면인식자의 발현에 따라 1형 (고전형), 2형, 및 NKT-유사형의 세 가지로 구분된다.³⁵ NKT 세포의 기능은 명확하게 밝혀지지 않았으나 탈락막에서 innate와 adaptive 면역반응을 모두 수행하는 것으로 보고되었고 다양한 종류의 사이토카인을 분비하여 면역세포를 활성화 시키는 능력이 있다고 알려졌다.³⁴ 즉, NKT 세포는 수지상세포의 α GalCer를 인지 후 CD40 ligand가 활성화 되고 이 활성화된 CD-40 ligand와 수지상세포의 CD40이 결합하여 IL-12 (interleukin-12) 분비를 증가시키는 기능이 있으며 그 외 B 림프구 뿐아니라 자연살해세포의 활성화에도 관여한다.³⁶

활성화된 NKT 세포는 임신에 관여하는 것으로 보고되고 있는데, 생쥐실험에서 NKT 세포의 자극은 유산 및 조기진통과 밀접한 관계가 있다고 보고되기도 하였다.³⁷ 즉, C57BL/6J 생쥐모델을 이용한 실험에서 CD1d ligand α GalCer의 유사체를 투여하여 NKT 림프구를 자극 시 임신주수에 상관없이 유산을 유발하며, 유산과 관련된 NKT 림프구의 역할은 임신 초기의 perforin, 임신 중기 이후의 TNF- α , INF- γ 등을 분비하는 기능에 밀접한 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.^{37,38} 한편, 이전의 연구 결과와는 상반된 보고도 있었는데, 임신 중 말초혈액 NKT 림프구는 비 임신 시와 비교하여 현저하게 증가되어 있는 반면 INF- γ 생산 능력은 감소하고 정상 임신과 비교하여 반복유산 환자의 말초혈액에서 NKT 림프구가 현저하게 감소함을 보고하였다.^{39,40} NKT 세포는 trophoblast에 대한 공격과 연관된다는 보고가 있는 반면,³⁷ α GalCer를 통한 NKT 세포의 활성화가 비장의 자연살해세포의 활성화를 초래하는 연구 결과와 연관하여 NKT 세포와 관련된 자연임신은 자궁 내 자연살해세포

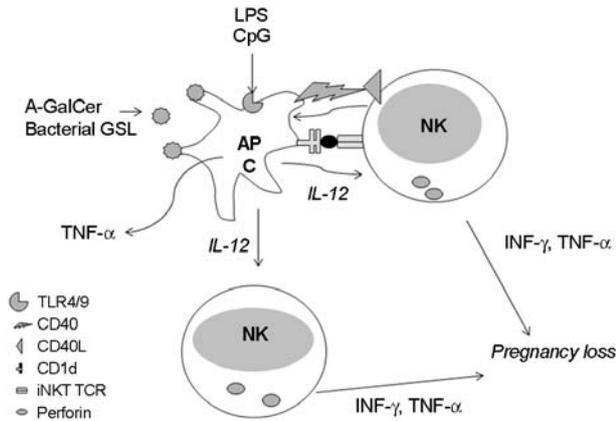


Figure 4. Hypothetical model of NKT cells in immune-mediated pregnancy loss. NKT cells are activated directly by bacterial wall glycolipids, or they can be activated indirectly via LPS or CpG-stimulated APCs. Pathogen derived cell wall glycolipids are endocytosed by an APC and loaded onto CD1d. Pathogen-derived TLR ligands such as LPS trigger TLR4 signaling on as APC (DC and/or macrophage) which induces loading of endogenous CD1d agonist ligands onto CD1d. Activation of NKT cells through TCR recognition of CD1d and agonist ligand leads to cytokine production and upregulation of CD40L (CD154). Cross-linking of CD40 expressed on the APC by CD40L in turn leads to APC activation and results in secretion of IL-12. IL-12 production leads to NK cell activation and subsequent production of INF- γ and TNF. (Modified from Boyson et al.)³⁵

Kwang Moon Yang, Roles of T Lymphocytes in Early Human Reproduction. Korean J Reprod Med 2009.

(uNK cell)의 활성화와 관련된 transactivation 과정과 연관된다는 가설도 제기되었다.⁴¹ 한편, NKT가 knock-out된 생쥐에서 Lipopolysaccharide (LPS)를 이용하여 면역계를 자극 시 혈청 TNF- α 뿐 아니라 자연살해세포의 INF- γ 의 생산이 현저하게 줄어드는 것에 근거하여 NKT 세포가 Toll like receptor (TLR)와 LPS 또는 CpG와의 교차반응 후 나타나는 면역반응에 중요한 작용을 한다는 새로운 기전이 제시되기도 하였다 (Figure 4).⁴²

사이토카인 분비에 따른 T 림프구의 분류

CD4⁺ T 림프구는 사이토카인을 생산하는 주된 면역세포로 분비하는 사이토카인의 종류에 따라

Th0, Th1, Th2, Th3, 그리고 Th17 림프구로 분류된다.

Th0 림프구는 naïve T 세포로부터 분화되어 Th1 또는 Th2 세포로 분화할 수 있는 능력을 가진 세포로 프로게스테론은 Th0 세포를 Th2 세포로 분화시키는 가장 강력한 물질로서 임신 중 고농도의 프로게스테론에 의해 IL-4, IL-5 등 Th2 사이토카인 분비를 촉진시켜 면역관용 환경을 조장한다.⁴³ 반면 배란 후 황체와 탈락막 등에서 분비되는 relaxin은 IL-4의 생성을 저하시키지 않으며 동시에 주된 Th1 사이토카인이며 혈관신생 등에 필수적인 INF- γ 의 생성을 촉진시키는 작용을 한다.⁴⁴ 결국 착상 및 임신 중 호르몬의 분비는 태아-모체 간 극에서 T0 림프구의 분화 및 사이토카인 분비 패턴의 결정에 매우 중요한 역할을 하고 있다.

Th1 림프구는 INF- γ , IL-2, TNF α 및 β 를 생산, 분비하며 대식세포 매개에 의한 숙주방어에 주된 역할을 한다.⁴⁵ 이 중 TNF- α 는 Th2 림프구와 CD8⁺ cytotoxic T 림프구에서도 생성이 되지만 대부분이 Th1 세포에서 생성되므로 세포매개면역 기전에서의 TNF- α 의 세포용해작용은 일반적으로 Th1-형 사이토카인에 의한다고 인식되고 있다.⁴⁶ Th2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13을 생산하며, IL-4는 B 림프구에서 IgE, IgG1 항체의 생산을 자극하고, IL-5는 호산구세포의 성장과 분화를 촉진하며, IL-13, IL-10 등은 IL-4와 함께 대식세포의 기능을 억제하는 작용을 한다. 한편, Th2 림프구는 Th1 세포와는 달리 숙주의 방어기전이 대식세포와는 독립적인 기전으로 작용한다.⁴⁵

비교적 최근 CD4⁺ T 림프구 중 IL-10과 TGF- β 를 주로 분비하는 세포군이 발견되었는데 이들은 억제/조절의 공통적인 특징을 가지고 있어 T 림프구의 증식과 기능을 억제하며 항원-특이적 T 림프구 관용 (antigen-specific T-cell tolerance)에 관여한다.^{47,48} 이들 "조절성 림프구, regulatory T cells", 들은 각각의 표현형 및 사이토카인 분비 능력, 그리고 조직기원 등에 따라 제 1 형 조절성 T 림프구 (type 1 regulatory T-cells, Tr 1), T helper 3 (Th3), CD4⁺CD25⁺ 면역조절 T 림프구 (Treg cell)로 구분된다.⁴⁹ Tr 1

림프구는 염증성장질환 생쥐실험에서 IL-10 분비를 통해 항원 특이적인 면역억제 기능이 있는 세포로 특징 지어졌고, 제 3 형 Th 림프구는 TGF- β 의 분비를 통해 면역억제 기능을 발휘하는 세포로 특징지어졌다.^{48,50} 하지만 IL-10 null mutant 생쥐를 이용한 실험에서 동종면역에 의한 생식부전의 결과를 증명할 수 없었고,⁵¹ TGF- β null mutant 생쥐를 통한 실험에서 난자 성숙 및 배란과정에서의 TGF- β 의 역할과 생식 면역계와의 관계가 명확히 특징지어지지 않아,⁵² 생식분야에서의 Tr1 림프구와 제 3 형 Th3 림프구의 역할에 대한 더 많은 연구가 필요한 상태이다. 반면, CD4⁺25⁻ T 림프구의 변형으로 여겨지는 제 3 형 림프구인 Tr 1 림프구와는 달리 독특한 세포 lineage를 갖는 CD4⁺25⁺ 면역조절 T 림프구는 면역계에서 가장 강력하고 광범위하게 작용하는 억제성 면역 림프구로 인정 받고 있으며,⁵⁰ 생식과정에 필수적인 태아에 대한 모체의 면역관용에도 적극 관여한다는 것에 대해 반론이 없다.

CD4⁺ T림프구와 사이토카인 네트워크 (T helper cells and cytokine network)

Th1 형 면역반응과 Th2 형 면역반응은 각자의 사이토카인을 통해 임신 시 태아와 태반의 성장에 필요한 Th2 형 면역반응이 우세한 환경을 유지하며,⁵³ 반면 Th1 형 면역반응의 우세현상은 태아와 태반의 성장을 저해하며 태아의 생존을 위해서는 Th1 형 면역반응과 Th2형 면역반응의 균형이 중요하다. 결국 Th1/Th2 면역반응의 균형에는 사이토카인이 관여하고 사이토카인과 T 림프구들간의 긴밀하고 복잡한 network이 형성되어 배아의 착상 및 성장과 발달에 필수적인 역할을 한다.

T 림프구-사이토카인 network은 착상과정에서부터 이루어 지게 되는데, 착상이 일어난 직후 tolerogenic factor인 regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES)의 자극에 의해 국소적인 Th1 면역반응이 일어나게 되고 그 반

응은 점차 Th2 면역반응으로 이행되게 된다.³¹ 실제로 임신 첫 삼분기의 trophoblast는 IL-1 α , IL-1 β , TNF- α mRNA가 감소하고 IL-6, IL-10에 대한 mRNA 양은 증가하며 INF- γ , IL-2 등에 관한 mRNA의 발현은 극히 미미한 현상을 발견할 수 있다. 이런 현상들은 임신 제 1 삼분기에 chorionic villous 조직이 대식세포와 연관된 사이토카인 유전자를 발현하는 양상을 보이며 이런 유전자 발현이 태아의 생존에 매우 중요한 요소라는 것을 암시한다.⁵⁴ 모체-태아 간 접촉면의 Th2 형 사이토카인 반응은 융모막과 탈락막에 존재하는 백혈구들에 의해 조절된다. 즉, 임신 제 1 삼분기에 chorionic villi에서 IL-4가 발현되고 IL-10과 TNF- α 등은 cytotrophoblast가 아닌 탈락막 내 백혈구에서 발현된다.⁵⁵ 융모막이 제 1 형 사이토카인을 분비하는 자연살해세포 (NK cell)와 T 림프구를 억제한다는 것은 실험적으로 증명되었는데 TNF- α 를 분비하는 자연살해세포를 JEG-3 세포와 공 배양 시 융모막 세포주와 자연살해세포와의 세포 대 세포의 직접접촉에 의해 TNF- α 를 분비하는 자연살해세포가 현저하게 감소하는 반면, INF- γ , IL-4, IL-10 등을 분비하는 자연살해세포의 숫자에는 변화가 없음을 발견할 수 있었다. 한편, human leukocyte antigen (HLA)-G가 발현된 trophoblast 세포주와 공 배양 시 TNF- α 를 분비하는 자연살해세포를 감소시키지는 않았다.⁵⁶

TNF- α 와 INF- γ 는 자연유산의 병인에 중요한 역할을 하는 대표적인 염증성 사이토카인으로,^{57,58} 생체 외 실험에서 융모막의 세포자멸사를 유발하고 융모막에서 FAS의 발현 및 부착능을 증가시킨다. 반면, IL-6과 IL-10은 융모막의 FAS-mediated apoptosis에 대한 저항력을 증가시킨다.⁵⁹ Fas/Fas 리간드 (Fas/Fas-L) system은 세포의 증식과 재생에 관련하여 세포자멸사 과정에 주된 역할을 하므로 융모막에서 Th1 형 사이토카인의 Fas의 발현 및 부착능의 증가는 융모막세포 자멸사를 촉진하여 태아의 손실을 초래한다.⁵⁹

한편, 원인불명의 습관성 유산 환자에서 말초혈액 단핵구 (peripheral blood monocyte, PBMC)와 탈

락막 림프구의 Th1 사이토카인 분비에 대한 많은 연구가 시행되었다. Raghupathy 등은 태반세포와 말초혈액 단핵구를 공 배양 시 상청 (supernatant) 에서 INF- γ 등 Th1 형 사이토카인의 농도가 습관성 유산의 과거력을 가진 여성에서 대조군에 비해 유의하게 높은 반면, IL-6, IL-10 등의 사이토카인은 대조군에 비해 유의하게 낮음을 보고하였고⁶⁰

습관성 유산 환자의 말초혈액에서 Th1 사이토카인 (TNF- α)을 분비하는 CD4⁺ 형 T 림프구의 비율이 Th2 사이토카인 (IL-10)을 분비하는 CD4⁺ 형 T 림프구에 비해 유의하게 높으며 혈청 내 TNF- α , TNF- β , IL-2 등의 농도도 유의하게 높다는 보고들도 있다.^{61~64} 또한, 반복유산의 과거력을 가진 여성들 가운데 출산에 성공한 여성은 혈청 내 IL-6의

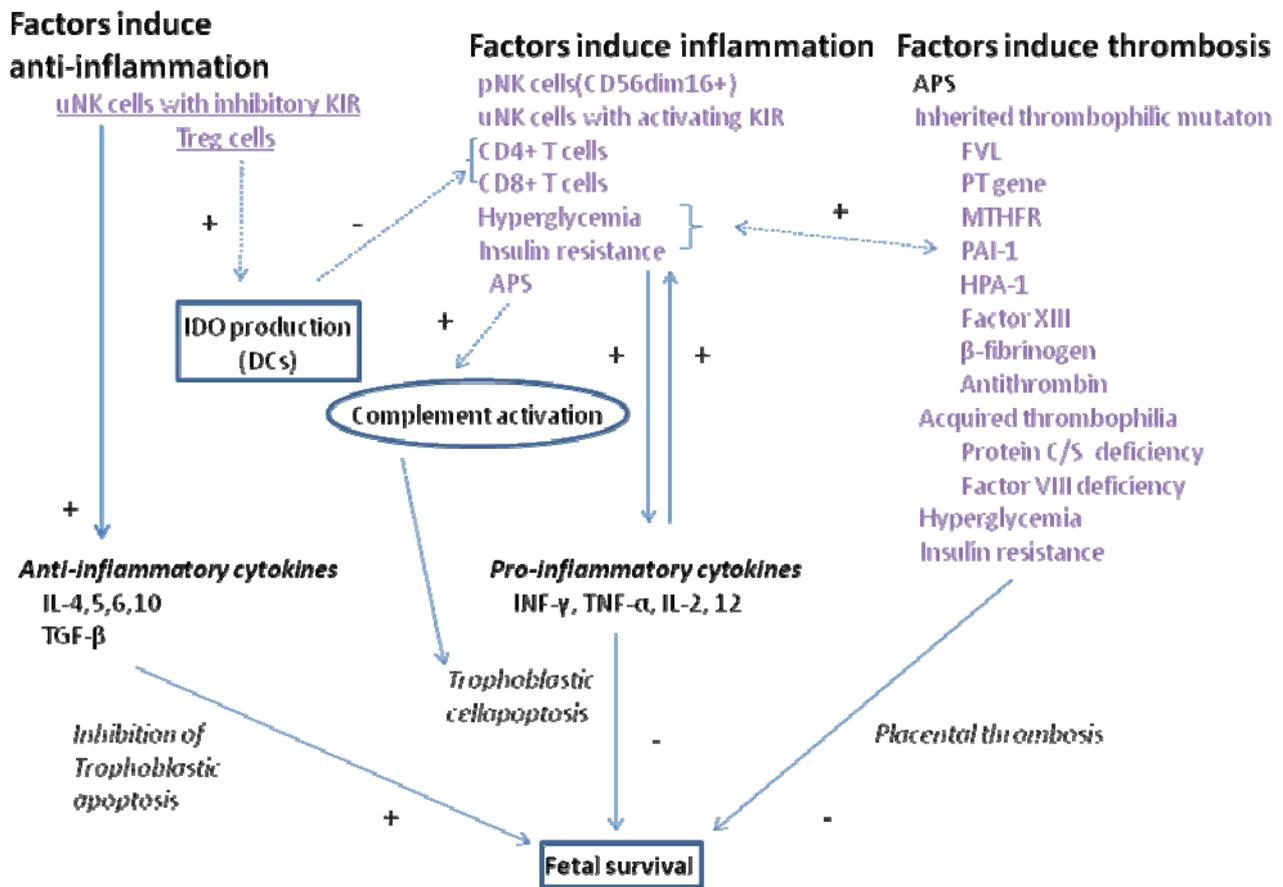


Figure 5. Inflammatory/thrombotic process at maternal-fetal junction determines fetal outcome. Pro-inflammatory cytokines secreted by Th1 and type 1 NK cells enhance placental implantation by stimulating angiogenesis and trophoblast invasion. In contrast, excessive pro-inflammatory cytokines induce increased apoptosis of trophoblast cells. Inflammatory responses at the maternal-fetal junction can be induced by thrombophilic conditions (acquired or inherited), systemic autoimmune (antiphospholipid antibody syndrome) or metabolic diseases (hyperglycemia). In addition, autoimmune abnormalities enhance complement activation on trophoblast cells, which leads to trophoblast cell apoptosis. Treg cells and type 2 NK cells counteract inflammatory cytokines through production of anti-inflammatory cytokines and stimulating indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) production. (—) positive effect; (- - -) negative effect. ANA, antinuclear antibody; APA, antiphospholipid antibody; APS, antiphospholipid syndrome; pNK, peripheral blood NK cells; Th1, T helper 1 cells; Tc1, T cytotoxic cells; Treg, T regulatory cells; uNK, uterine NK cells. (Modified from Kwak-Kim et al.)⁶⁶

Kwang Moon Yang. Roles of T Lymphocytes in Early Human Reproduction. Korean J Reprod Med 2009.

농도가 유의하게 증가된 반면 유산이 된 여성에서는 TNF- α 의 농도가 유의하게 높다는 결과가 보고되기도 하였다.⁶³

요 약

착상, 태반생성 및 임신 유지 등 생식과정에서 semi-allograft인 배아 및 태아가 생존하기 위해서는 모체 면역계의 면역관용이 요구된다. 면역관용은 분자 생물학적으로 염증반응과 항염증반응의 적절한 균형을 유지하는 인식되고 있으며, 생식과정에서 모체 면역계의 T 림프구, 자연살해세포, 수지상세포, 대식세포 등 여러 면역세포의 유기적인 협조하에 이루어진다.

면역세포들은 특정 항원 및 사이토카인의 자극에 따라 정반대의 성질을 가진 사이토카인을 생산, 분비할 수 있는 특성을 가지고 있어 각각을 염증성 또는 항염증성 면역세포로 명확히 구분할 수 없으며 면역세포의 이러한 특성에 의해 생산 및 분비되는 사이토카인의 종류에 따라 Th0 형 (Th 0 cell, Tc 0 cell, NK 0 cell), Th1형 (Th 1 cell, Tc 1 cell, NK 1 cell), Th2 형 (Th 2 cell, Tc 2 cell, NK 2 cell), Th 3 형 세포 (Th 3 cell, Tc 3 cell, NK 3 cell)로 분류하기도 한다. 즉, 착상 시기에 혈관신생 및 영양막의 자궁 내 침투를 위한 적절한 염증성 사이토카인 (inflammatory cytokine)의 분비 및 임신의 지속을 위한 항염증성 (anti-inflammatory) 사이토카인의 분비 등 생식과정에서 수반되는 염증성과 항염증성 면역반응의 적절한 균형을 유지하는 기전은 특정 면역세포만의 작용으로 결론 지을 수 없으며 면역세포간 network의 산물이라 할 수 있다 (Figure 5).

면역세포 중 최근 그 존재가 알려진 면역조절 T 림프구 (T reg cell)는 여러 연구자들에 의해 면역관용에 관여함이 일관되게 보고되고 있어 자궁 내 모체-태아간 접촉면에서 면역세포들 간의 network에 중추적인 역할을 할 것으로 인식되고 있으나 작용기전으로 제시되고 있는 가설들을 뒷받침 할 만한 객관적인 연구가 필요한 실정이다.

본 고찰에서는 착상과 임신 유지 등 생식과정에 수반되는 면역세포 및 그 세포들의 작용기전 중 T 림프구의 역할에 중점을 두고 그 분류 및 기능에 대해 정리해 보았다. 결론적으로 착상과 임신의 유지 등 생식과정에서 T 림프구는 면역관용과 거부에 적극적으로 작용하며 착상부전, 습관성 유산 등 면역학적 병인이 유사한 생식장애 (poor reproductive performance)들의 발병에 중요한 역할을 하는 것은 의심할 여지가 없다. 하지만 향후 T 림프구 및 그와 연관된 면역세포들의 작용에 대한 확실한 분자학적 규명이 요구된다.

참 고 문 헌

1. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953; 172: 603-6.
2. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004; 5: 266-71.
3. Piccini MP. T-cell cytokines in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47: 289-94.
4. Wilczynski JR. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and pre-eclampsia - the same basic mechanism? *Hum Immunol* 2006; 67: 492-511.
5. Johnson PM, Christmas SE, Vince GS. Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum Reprod* 1999; 14 Suppl 2: 26-36.
6. Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson A, Pace D. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Reprod* 1991; 6: 791-8.
7. Vassilidou N, Bulmer JN. Quantitative analysis of T lymphocyte subsets in pregnant and nonpregnant human endometrium. *Biol Reprod* 1996; 55: 1017-22.
8. Athanassakis I, Bleackley RC, Paetkau V, Guilbert L, Barr PJ, Wegmann TG. The immunostimulatory effect of T cells and T cell lymphokines on murine fetally derived placental cells. *J Immunol* 1987; 138: 37-44.
9. Chaouat G, Menu E, Athanassakis I, Wegmann TG. Maternal T cells regulate placental size and fetal survival. *Reg Immunol* 1988; 1: 143-8.

10. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 2005; 19: 681-93.
11. Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med* 2005; 202: 231-7.
12. Xu C, Mao D, Holers VM, Palanca B, Cheng AM, Molina H. A critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance. *Science* 2000; 287: 498-501.
13. Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, et al. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nat Immunol* 2001; 2: 64-8.
14. Dong M, Ding G, Zhou J, Wang H, Zhao Y, Huang H. The effect of trophoblasts on T lymphocytes: possible regulatory effector molecules--a proteomic analysis. *Cell Physiol Biochem* 2008; 21: 463-72.
15. Chaplin DD. 1. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S442-59.
16. Clark DA, Merali FS, Hoskin DW, et al. Decidua-associated suppressor cells in abortion-prone DBA/2-mated CBA/J mice that release bioactive transforming growth factor beta2-related immunosuppressive molecules express a bone marrow-derived natural suppressor cell marker and gamma delta T-cell receptor. *Biol Reprod* 1997; 56: 1351-60.
17. Arck PC, Ferrick DA, Steele-Norwood D, et al. Murine T cell determination of pregnancy outcome. *Cell Immunol* 1999; 196: 71-9.
18. Barakonyi A, Polgar B, Szekeres-Bartho J. The role of gamma/delta T-cell receptor-positive cells in pregnancy: part II. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 83-7.
19. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Miko E, Polgar B, Palkovics T. The role of gamma/delta T cells in the feto-maternal relationship. *Semin Immunol* 2001; 13: 229-33.
20. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996; 156: 4027-34.
21. Quack KC, Vassiliadou N, Pudney J, Anderson DJ, Hill JA. Leukocyte activation in the decidua of chromosomally normal and abnormal fetuses from women with recurrent abortion. *Hum Reprod* 2001; 16: 949-55.
22. Wu L, Wu Y, Gathings B, et al. Smad4 as a transcription corepressor for estrogen receptor alpha. *J Biol Chem* 2003; 278: 15192-200.
23. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007; 28: 521-74.
24. Groux H. An overview of regulatory T cells. *Microbes Infect* 2001; 3: 883-9.
25. Bustos D, Moret A, Tambutti M, et al. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 201-7.
26. Piccirillo CA, Shevach EM. Naturally-occurring CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: central players in the arena of peripheral tolerance. *Semin Immunol* 2004; 16: 81-8.
27. Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 253-7.
28. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 1206-12.
29. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 762-74.
30. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007; 178: 2572-8.
31. Fraccaroli L, Alfieri J, Larocca L, et al. A potential tolerogenic immune mechanism in a trophoblast cell line through the activation of chemokine-induced T cell death and regulatory T cell modulation. *Hum Reprod* 2009; 24(1):166-75.
32. Saito S, Sasaki Y, Sakai M. CD4(+)/CD25high regulatory T cells in human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2005; 65: 111-20.
33. Yamamoto T, Takahashi Y, Kase N, Mori H. Role of decidual natural killer (NK) cells in patients with missed abortion: differences between cases with normal and abnormal chromosome. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 449-52.
34. Boyson JE, Rybalov B, Koopman LA, et al. CD1d and invariant NKT cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13741-6.
35. Boyson JE, Aktan I, Barkhuff DA, Chant A. NKT cells at the maternal-fetal interface. *Immunol Invest* 2008; 37: 565-82.
36. Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997; 278: 1626-9.
37. Ito K, Karasawa M, Kawano T, et al. Involvement of decidual

- Valpha14 NKT cells in abortion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 740-4.
38. Boyson JE, Nagarkatti N, Nizam L, Exley MA, Strominger JL. Gestation stage-dependent mechanisms of invariant natural killer T cell-mediated pregnancy loss. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 4580-5.
 39. Shi Y, Ling B, Zhou Y, et al. Interferon-gamma expression in natural killer cells and natural killer T cells is suppressed in early pregnancy. *Cell Mol Immunol* 2007; 4: 389-94.
 40. Yahata T, Kurabayashi T, Honda A, Takakuwa K, Tanaka K, Abo T. Decrease in the proportion of granulated CD56+ T-cells in patients with a history of recurrent abortion. *J Reprod Immunol* 1998; 38: 63-73.
 41. Eberl G, MacDonald HR. Selective induction of NK cell proliferation and cytotoxicity by activated NKT cells. *Eur J Immunol* 2000; 30: 985-92.
 42. Nagarajan NA, Kronenberg M. Invariant NKT cells amplify the innate immune response to lipopolysaccharide. *J Immunol* 2007; 178: 2706-13.
 43. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995; 155: 128-33.
 44. Piccinni MP, Bani D, Beloni L, et al. Relaxin favors the development of activated human T cells into Th1-like effectors. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2241-7.
 45. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
 46. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001; 13: 219-27.
 47. Fukaura H, Kent SC, Pietrusewicz MJ, Khoury SJ, Weiner HL, Hafler DA. Induction of circulating myelin basic protein and proteolipid protein-specific transforming growth factor-beta1-secreting Th3 T cells by oral administration of myelin in multiple sclerosis patients. *J Clin Invest* 1996; 98: 70-7.
 48. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389: 737-42.
 49. Jonuleit H, Schmitt E. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations. *J Immunol* 2003; 171: 6323-7.
 50. Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 207-14.
 51. White CA, Johansson M, Roberts CT, Ramsay AJ, Robertson SA. Effect of interleukin-10 null mutation on maternal immune response and reproductive outcome in mice. *Biol Reprod* 2004; 70: 123-31.
 52. Ingman WV, Robker RL, Woittiez K, Robertson SA. Null mutation in transforming growth factor beta1 disrupts ovarian function and causes oocyte incompetence and early embryo arrest. *Endocrinology* 2006; 147: 835-45.
 53. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-6.
 54. Bennett WA, Lagoo-Deenadayan S, Whitorth NS, et al. First-trimester human chorionic villi express both immunoregulatory and inflammatory cytokines: a role for interleukin-10 in regulating the cytokine network of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 70-8.
 55. Sacks GP, Clover LM, Bainbridge DR, Redman CW, Sargent IL. Flow cytometric measurement of intracellular Th1 and Th2 cytokine production by human villous and extravillous cytotrophoblast. *Placenta* 2001; 22: 550-9.
 56. Ntrivalas E, Kwak-Kim J, Beaman K, Mantouvalos H, Gilman-Sachs A. An in vitro coculture model to study cytokine profiles of natural killer cells during maternal immune cell-trophoblast interactions. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 196-202.
 57. Chaouat G, Menu E, Clark DA, Dy M, Minkowski M, Wegmann TG. Control of fetal survival in CBA × DBA/2 mice by lymphokine therapy. *J Reprod Fertil* 1990; 89: 447-58.
 58. Clark DA. Controversies in reproductive immunology. *Crit Rev Immunol* 1991; 11: 215-47.
 59. Aschkenazi S, Straszewski S, Verwer KMA, Foellmer H, Rutherford T, Mor G. Differential Regulation and Function of the Fas/Fas Ligand System in Human Trophoblast Cells. *Biol Reprod* 2002; 66: 1853-1861.
 60. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Hassan N, Al-Azemi M, Al-Shamali E. Maternal Th1- and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol* 1999; 196: 122-30.

61. Rezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR607-10.
 62. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 767-73.
 63. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Farhat R, Hassan N, Bandar A. Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2000; 15: 2011-7.
 64. Arslan E, Colakoglu M, Celik C, et al. Serum TNF-alpha, IL-6, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with and without a past history of recurrent miscarriage. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 227-9.
 65. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update* 2009; 15: 517-35.
 66. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: A disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 609-22.
-