II. Lymphocyte maturation and activation and regulation

생식 면역학 연구회

2007-9-15

Lymphocyte maturation

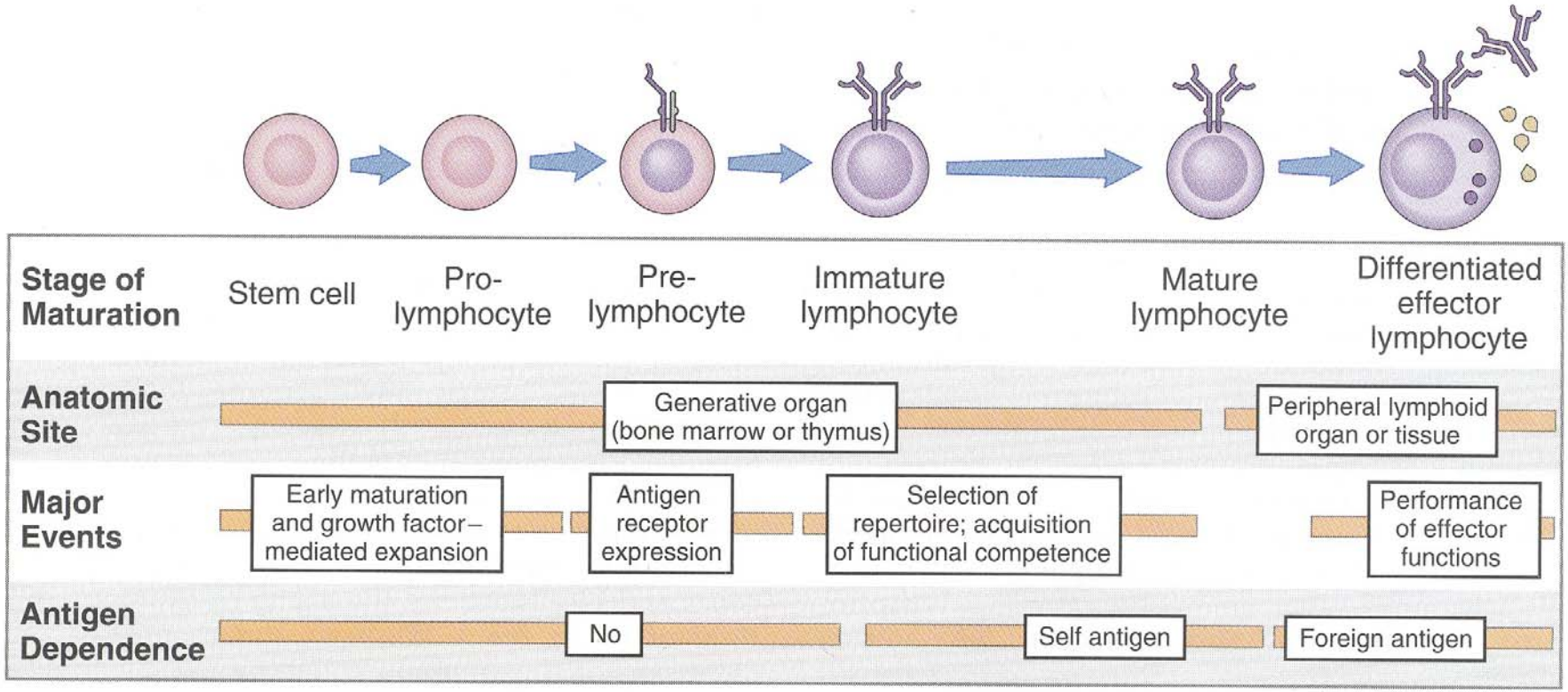


그림 7-1. 림프구 성숙 단계

- 림프구 성숙의 특징
  - 일련의 단계로 구성

    1) 초기 성숙 : 계통 결정과 증식
      - 골수의 다능성 줄기세포→ 모든 계통의 혈구세포
      - B 세포 : 골수에서 성숙
      - T 림프구 전구세포: 골수→ 가슴샘으로 이동, 성숙

    2) 항원 수용체 유전자의 발현
      - 체세포 재조합 (somatic recombination)
      - 기능을 가진 항원 수용체 유전자 만들어짐
      - <u>항원 수용체</u>는 분화 발달 중 림프구의 생존과 증식 및 계속되는 성숙에 필요한 신호를 전달

        → 항원 수용체의 발현이 없으면 세포 사멸

        (# 단계별 체크포인트)

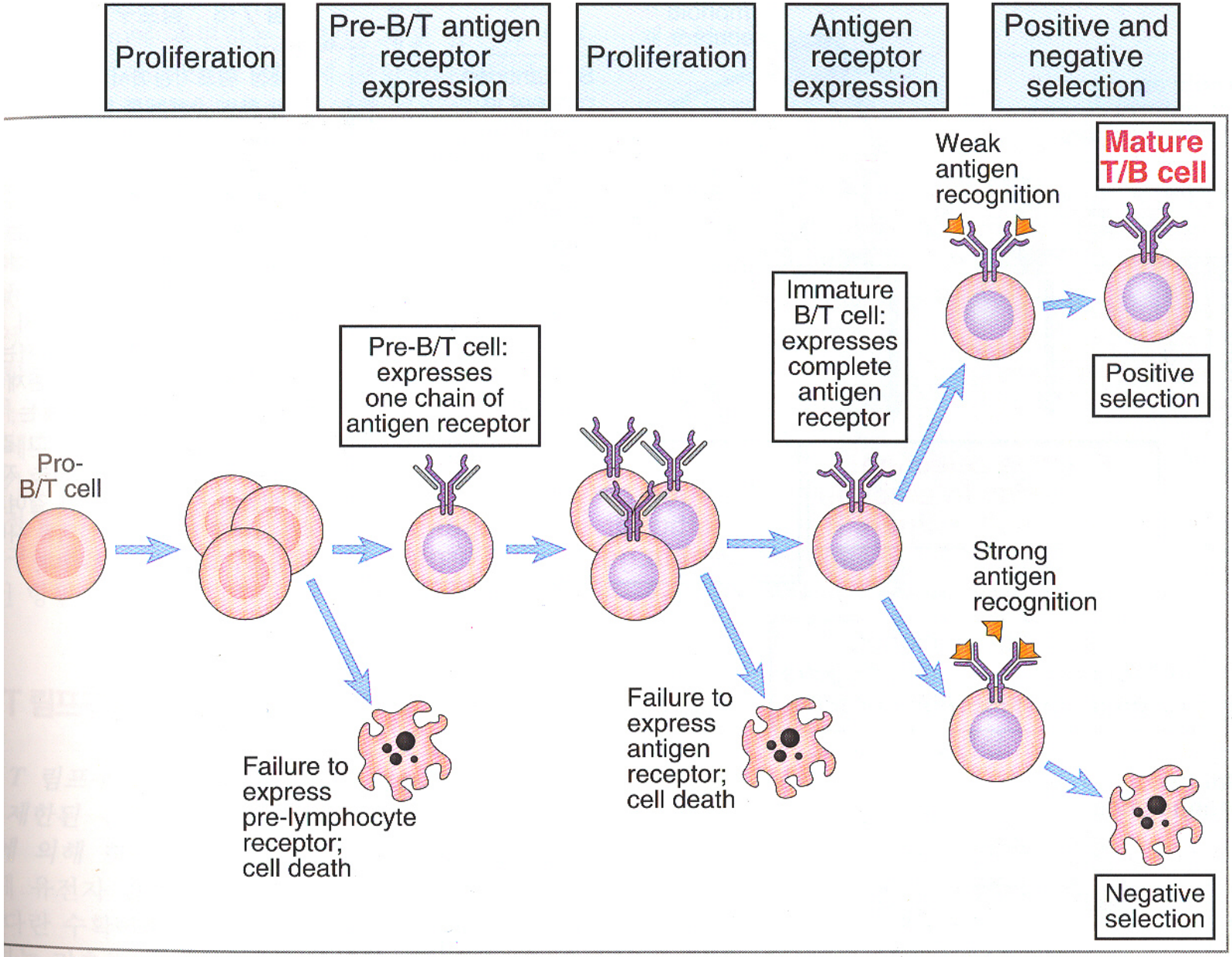


그림 7-2. 림프구 성숙에서 단계별 체크포인트.

3) 성숙한 레퍼토리의 선택단계

- 긍정선택 (positive selection)
  - 수용체가 self-MHC 분자에 낮은 친화력으로 결합하는 T 세포를 성숙시킴
  - 유용한 특이성의 보존
- 부정선택 (negative selection)
  - 수용체가 자기항원과 강하게 결합하는 분화중의 림프구를 제거
  - 자기 항원에 대한 관용을 유지

4) 기능적 능력의 획득

- 항원에 반응하는 능력 획득
- 작동기전 생성→ 항원 제거
  - B 세포 : 항체분비 능력
  - T 세포 : CD4+CD8+ 전구세포 →

    CD4+ class II MHC 제한적 T 세포 or

    CD8+ class I MHC 제한적 T 세포로 성숙

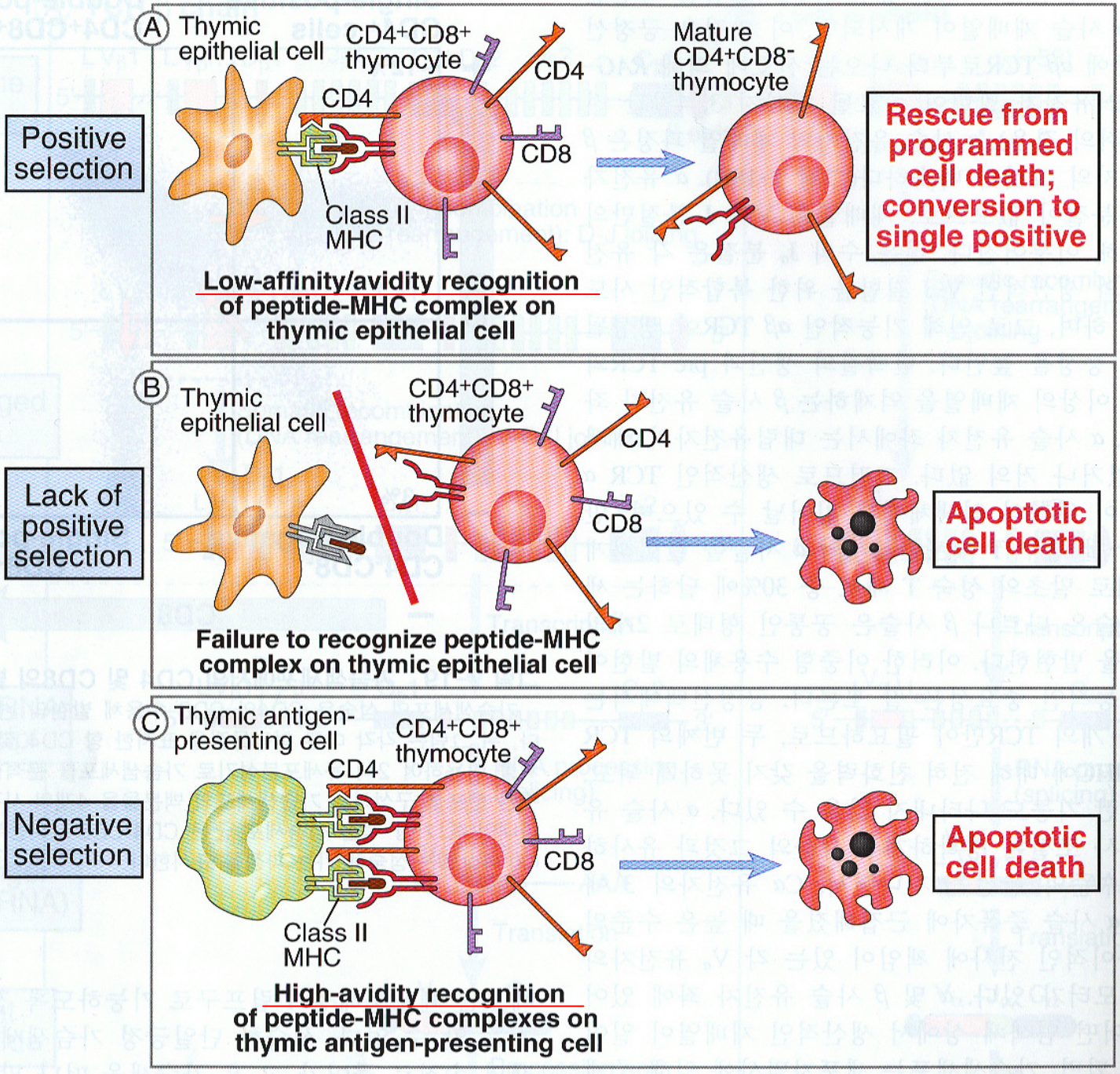
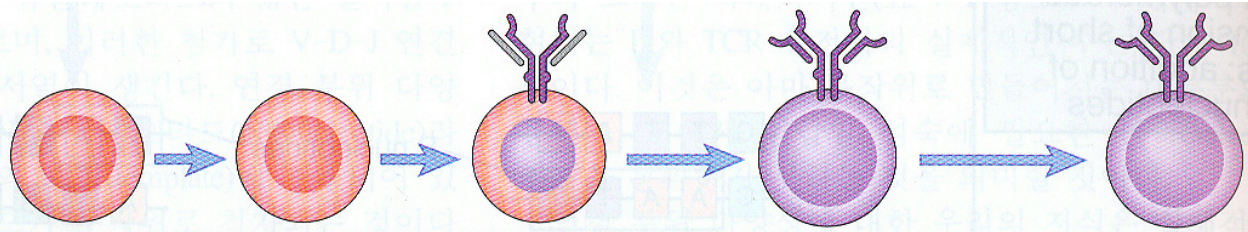


그림 7-20. 가슴샘에서의 선택과정.

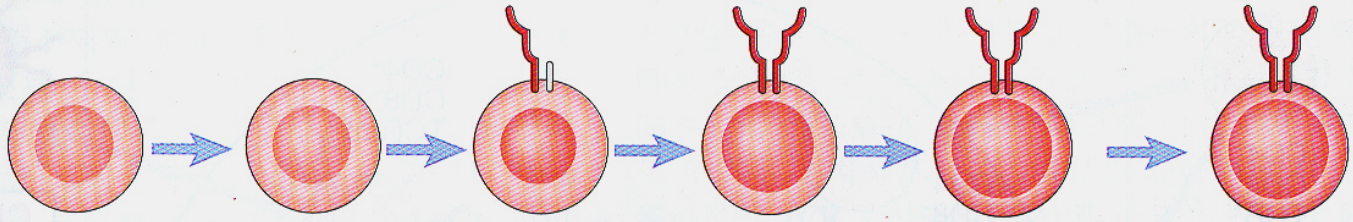
B 림프구 성숙단계



Stage of maturation	Stem cell	Pro-B	Pre-B	Immature B	Mature B
Proliferation					
RAG expression					
TdT expression					
Ig DNA, RNA	Unrecombined (germline) DNA	Unrecombined (germline) DNA	Recombined H chain gene (VDJ); μ mRNA	Recombined H chain gene (VDJ), κ or λ genes (VJ); μ or κ or λ mRNA	Alternative splicing of VDJ-C RNA (primary transcript) to form C_μ and C_δ mRNA
Ig expression	None	None	Cytoplasmic μ and pre-B receptor–associated μ	Membrane IgM (μ + κ or λ light chain)	Membrane IgM and IgD
Surface markers	$CD43^+$	$CD43^+$ $CD19^+$ $CD10^+$	$B220^{lo}$ $CD43^+$	IgM^{lo} $CD43^-$	IgM^{hi}
Anatomic site	Bone marrow				Periphery
Response to antigen	None	None	None	Negative selection (deletion), receptor editing	Activation (proliferation and differentiation)

그림 7-12. B 세포의 성숙단계.

T 세포 성숙의 단계



Stage of maturation	Stem cell	Pro-T	Pre-T	Double positive	Single positive (immature T cell)	Naive mature T cell
Proliferation						
RAG expression						
TdT expression						
TCR DNA, RNA	Unrecombined (germline) DNA	Unrecombined (germline) DNA	Recombined β chain gene [V(D)J-C]; β chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA
TCR expression	None	None	Pre-T receptor (β chain/pre-T α)	Membrane αβ TCR	Membrane αβ TCR	Membrane αβ TCR
Surface markers	c-*kit*$^+$ CD44$^+$ CD25$^-$	c-*kit*$^+$ CD44$^+$ CD25$^+$	c-*kit*$^+$ CD44$^+$ CD25$^+$	CD4$^+$CD8$^+$ TCR/CD3^{lo}	CD4$^+$CD8$^-$ or CD4$^-$CD8$^+$ TCR/CD3^{hi}	CD4$^+$CD8$^-$ or CD4$^-$CD8$^+$ TCR/CD3^{hi}
Anatomic site	Bone marrow	Thymus				Periphery
Response to antigen	None	None	None	Positive and negative selection	Negative selection	Activation (proliferation and differentiation)

그림 7-16. T 세포 성숙의 단계.

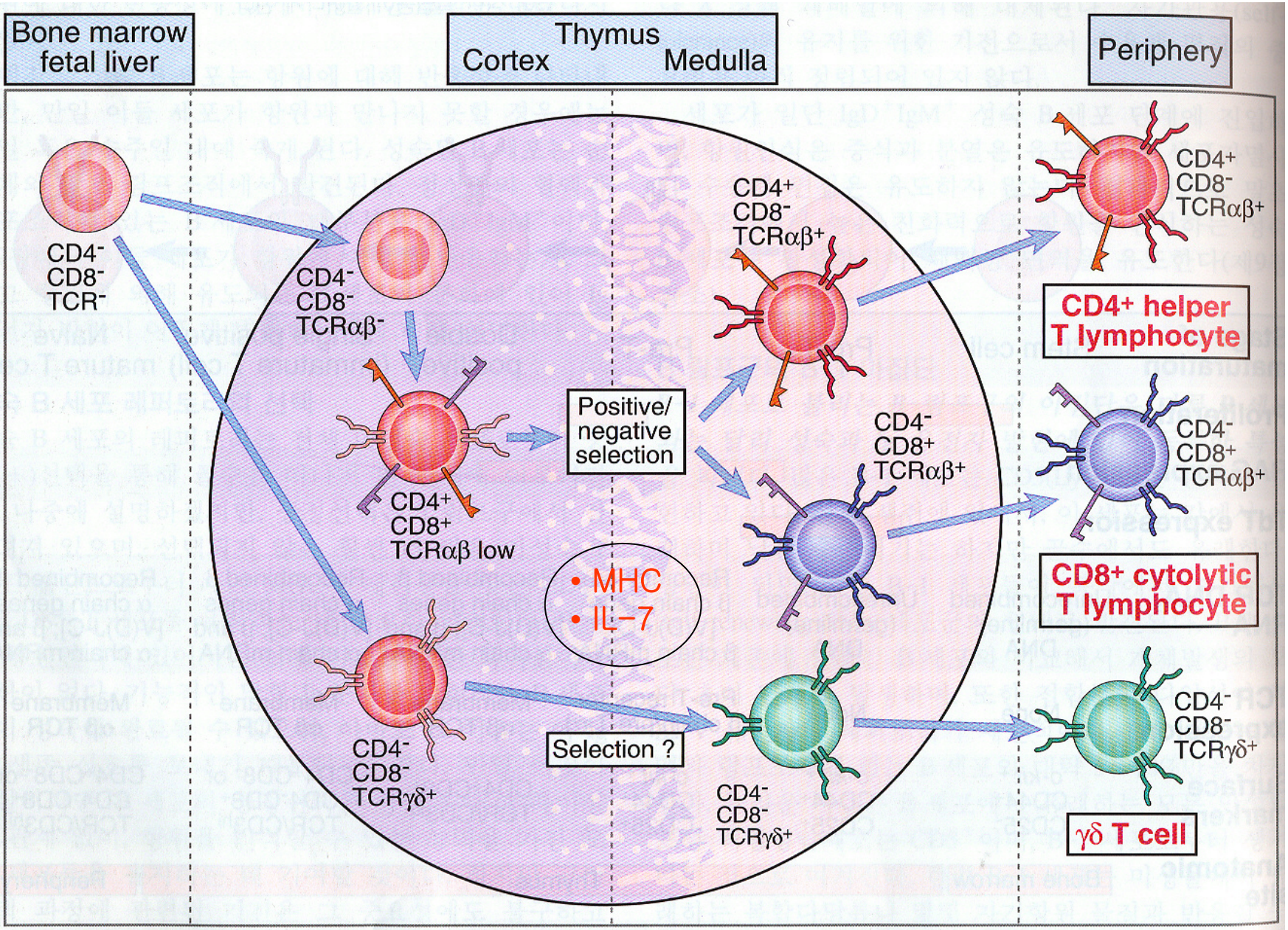


그림 7-17. 가슴샘에서 T 세포의 성숙.

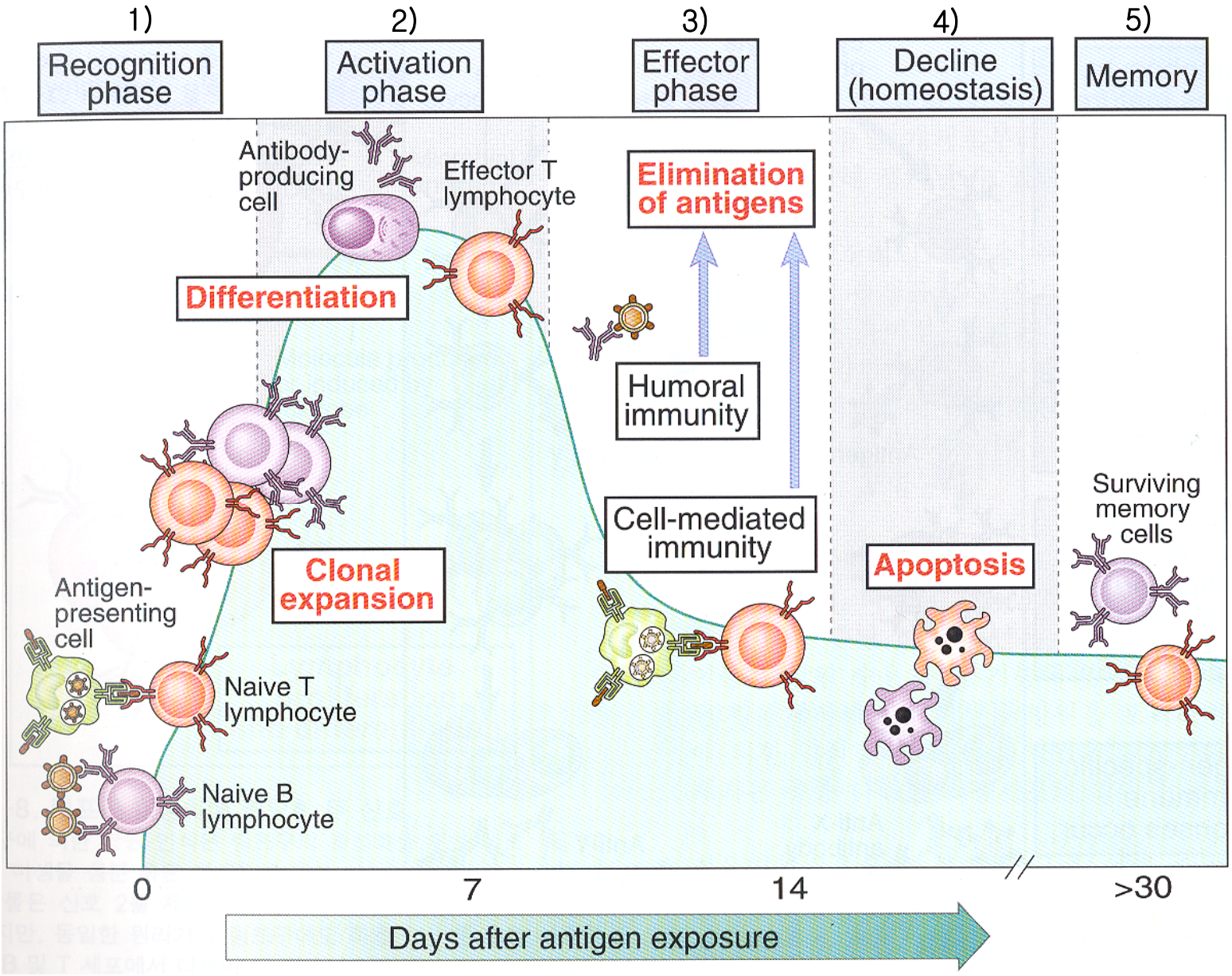
Lymphocyte Activation

- Adaptive Immune Response
  - Ag-specific
  - Humoral Immune Response
    - B lymphocyte → Ab
  - Cell-mediated Immune Response
    - T lymphocyte → Th/Tc

→ 'Lymphocyte activation'

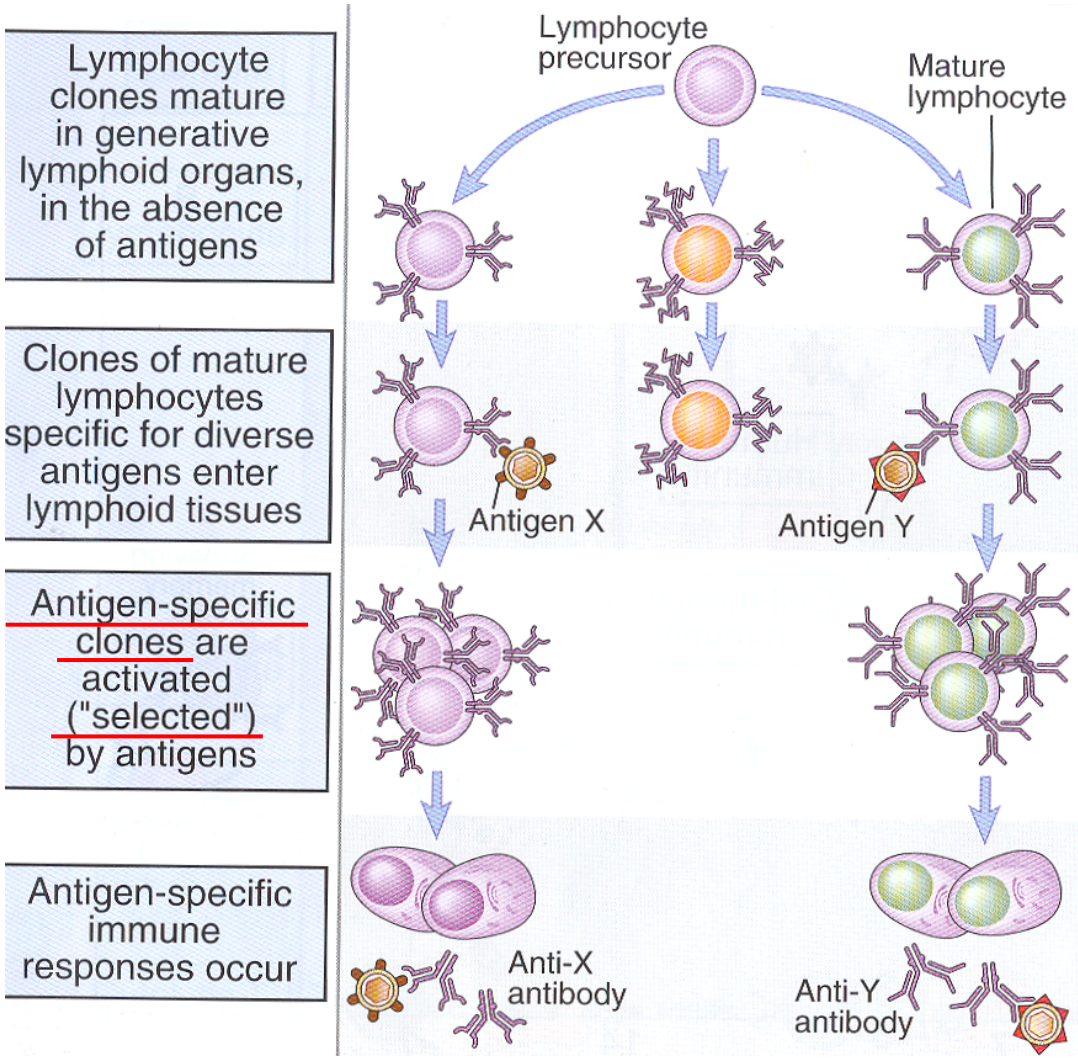
→ Elimination of Ag

* Adaptive Immune Response*

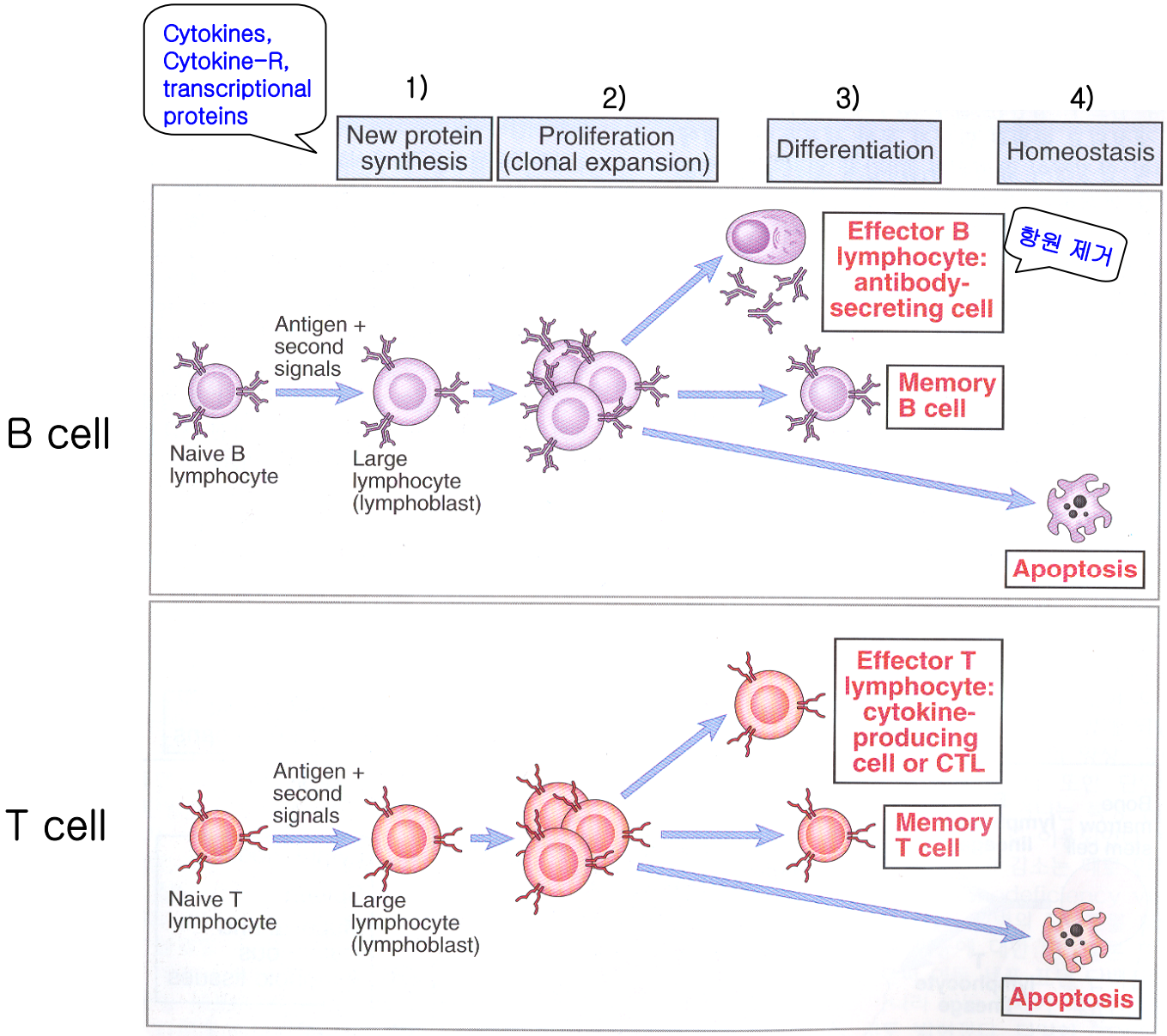


1) 항원의 인식

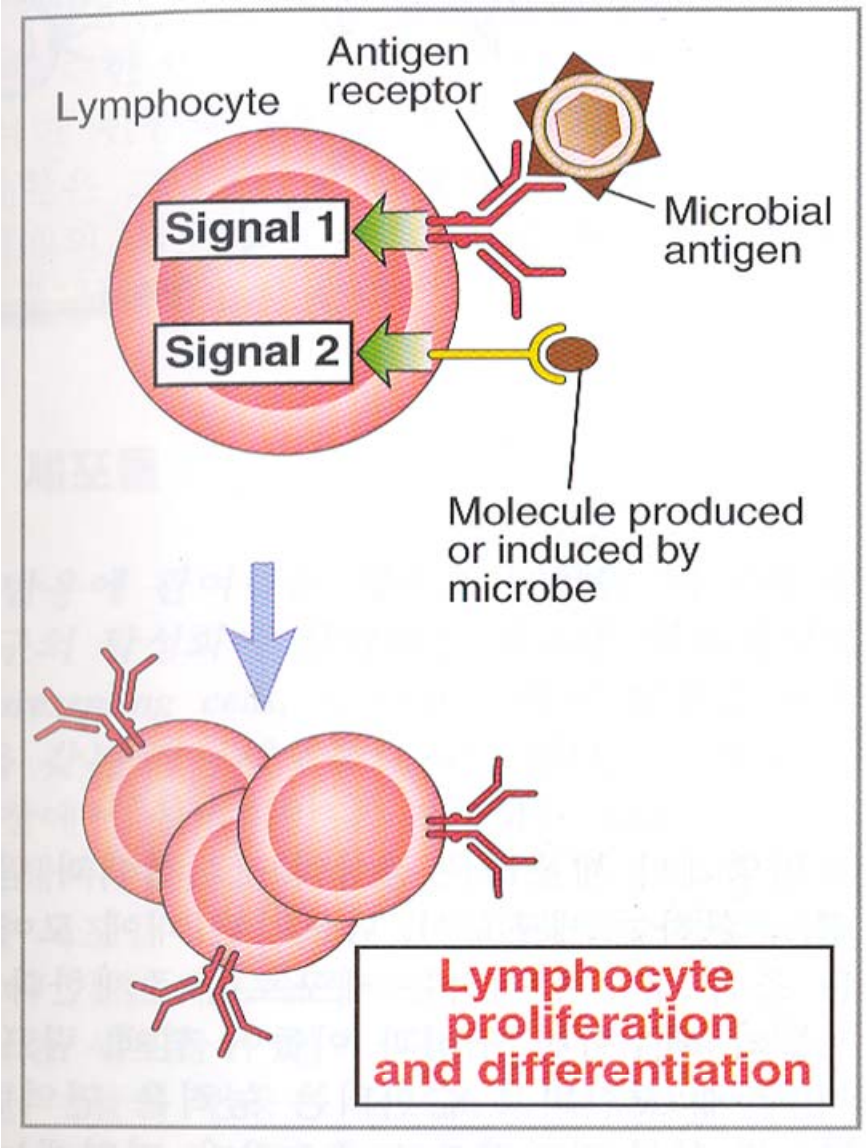
“ Clonal Selection Hypothesis”



2) 림프구 활성화


Cytokines, Cytokine-R, transcriptional proteins
1)
New protein synthesis
2)
Proliferation (clonal expansion)
3)
Differentiation
4)
Homeostasis
B cell
Antigen + second signals
Naive B lymphocyte
Large lymphocyte (lymphoblast)
Effector B lymphocyte: antibody-secreting cell
항원 제거
Memory B cell
Apoptosis
T cell
Antigen + second signals
Naive T lymphocyte
Large lymphocyte (lymphoblast)
Effector T lymphocyte: cytokine-producing cell or CTL
Memory T cell
Apoptosis

“ Two-signal hypothesis”



“Two Signals”

1. 항원
2. 미생물의 산물 혹은 미생물에 대한 선천면역 반응의 성분

T cell Activation

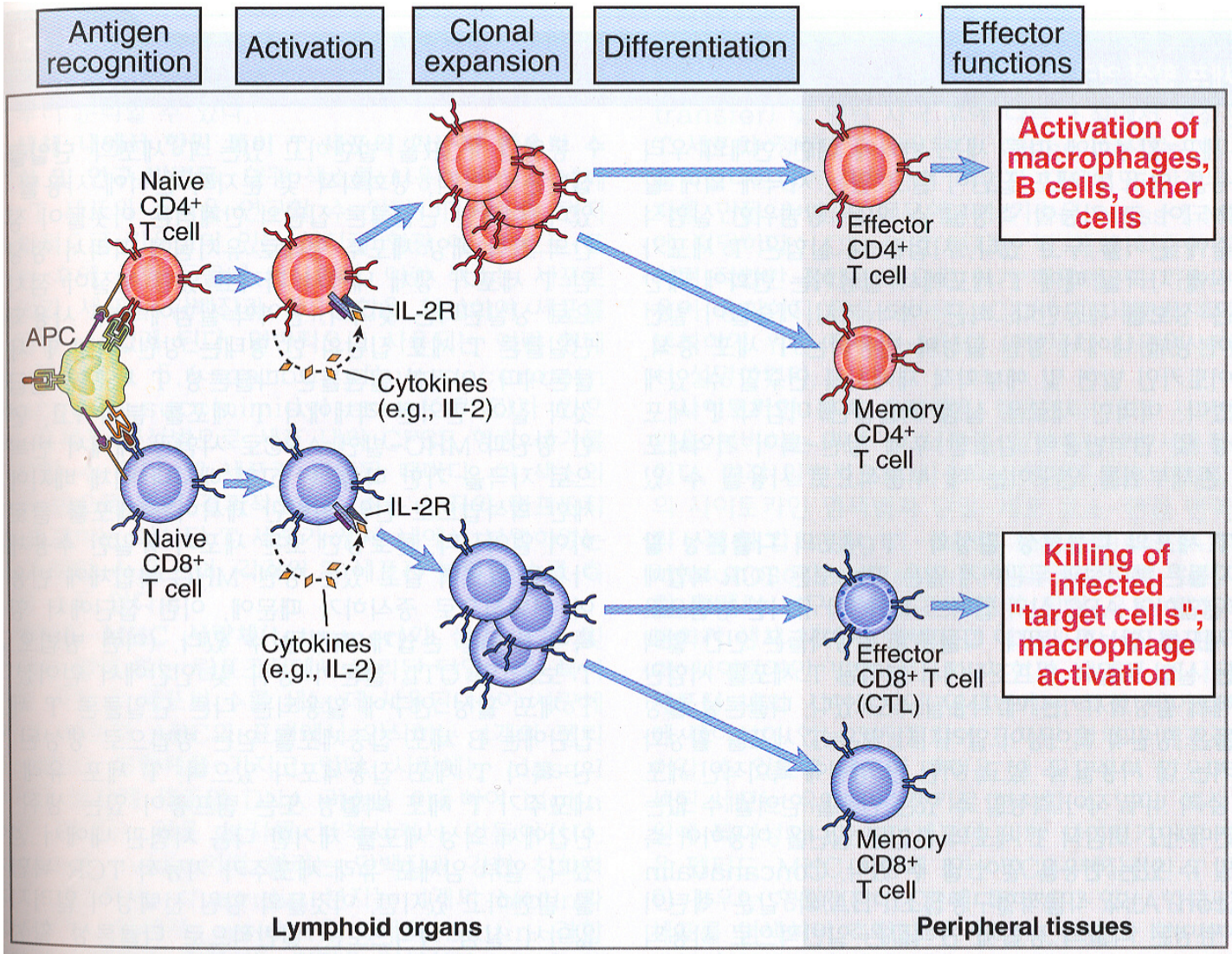


그림 8-2. T 세포 반응의 단계.

❖ The role of co-stimulators in T cell activation

- B7 on APC + CD28 on T cell → T cell activation

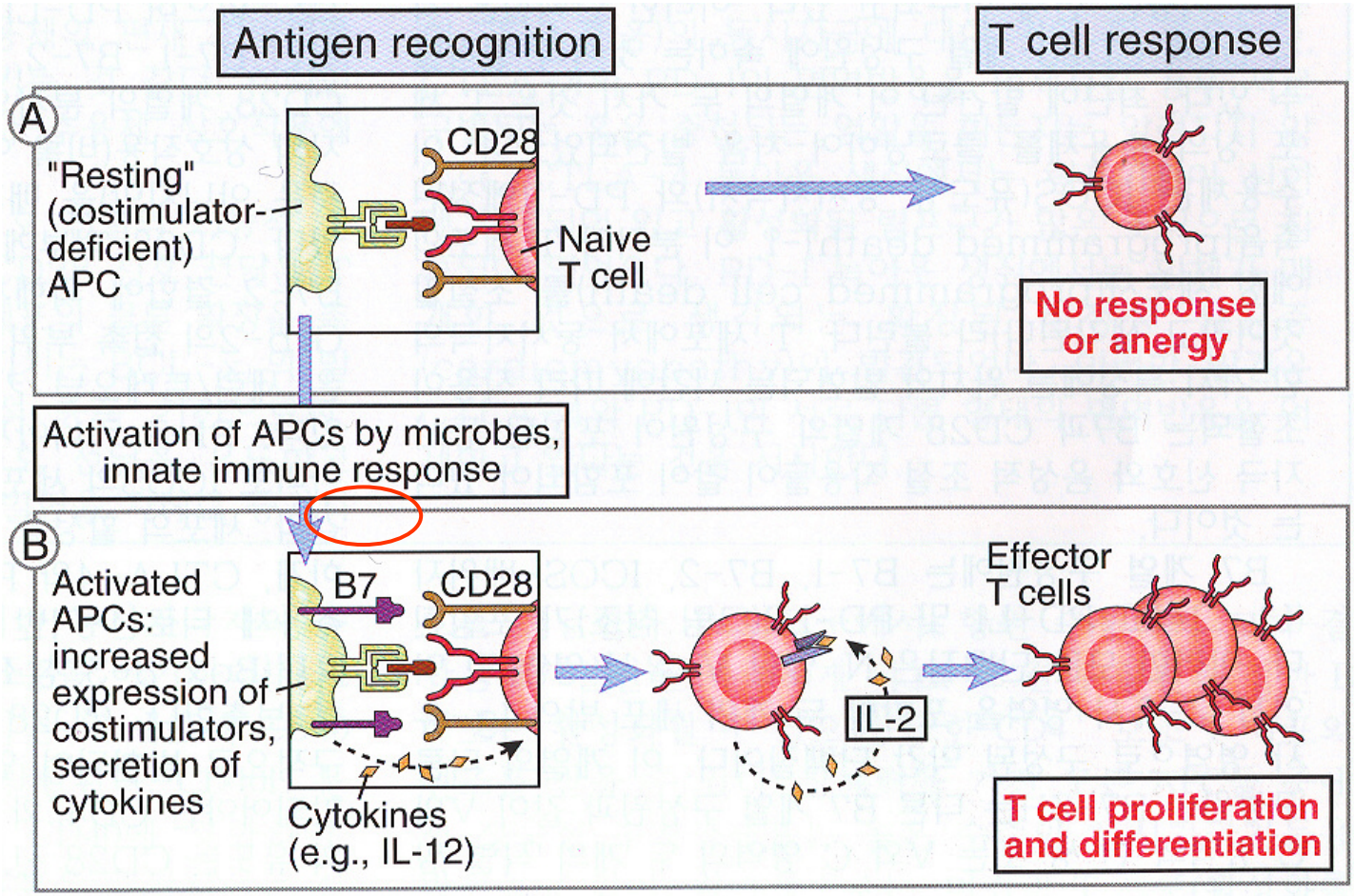


그림 8-3. T 세포 활성에서 동시자극자의 기능

❖ The role of CD40/CD40L in T cell Activation

- Ag recognition by T cell (TCR) → induce CD40L expression
  → CD40 on APC + CD40L on T cell → induce B7 expression on APC
  → B7 (APC) + CD28 (T cell) → T cell activation

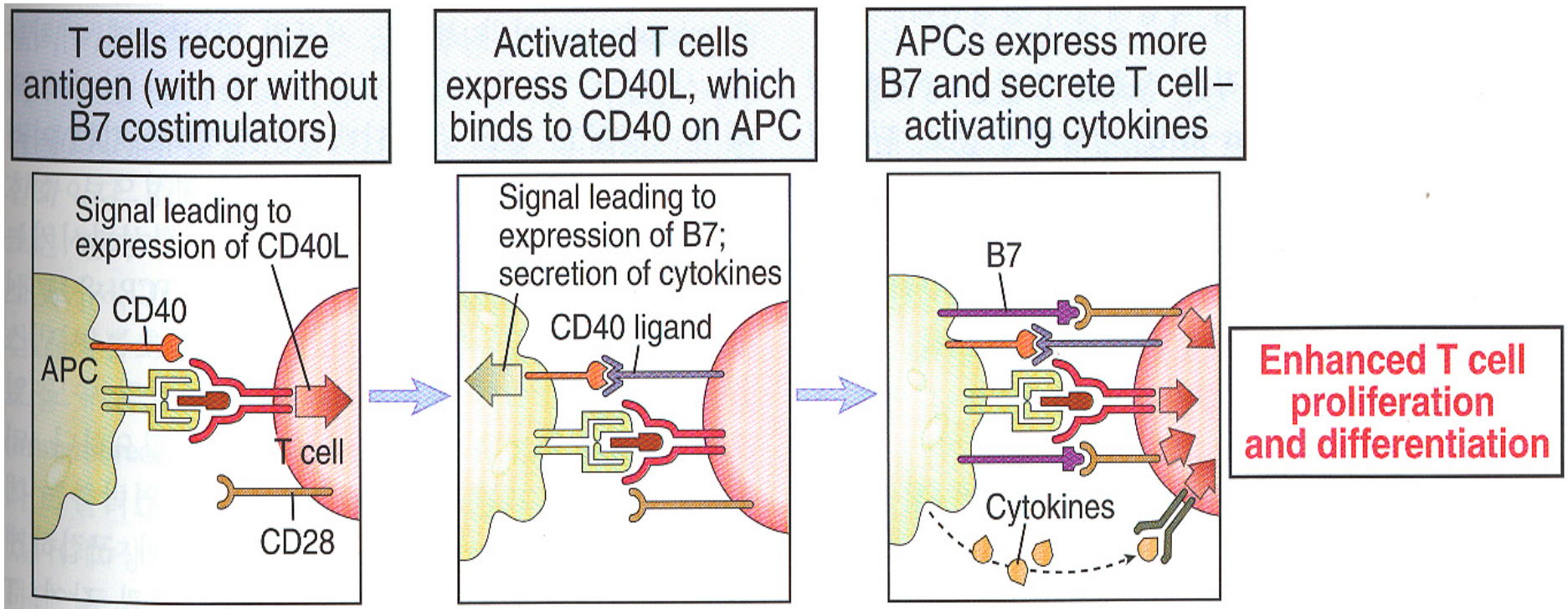


그림 8-5. T 세포 활성화에서 CD40의 역할.

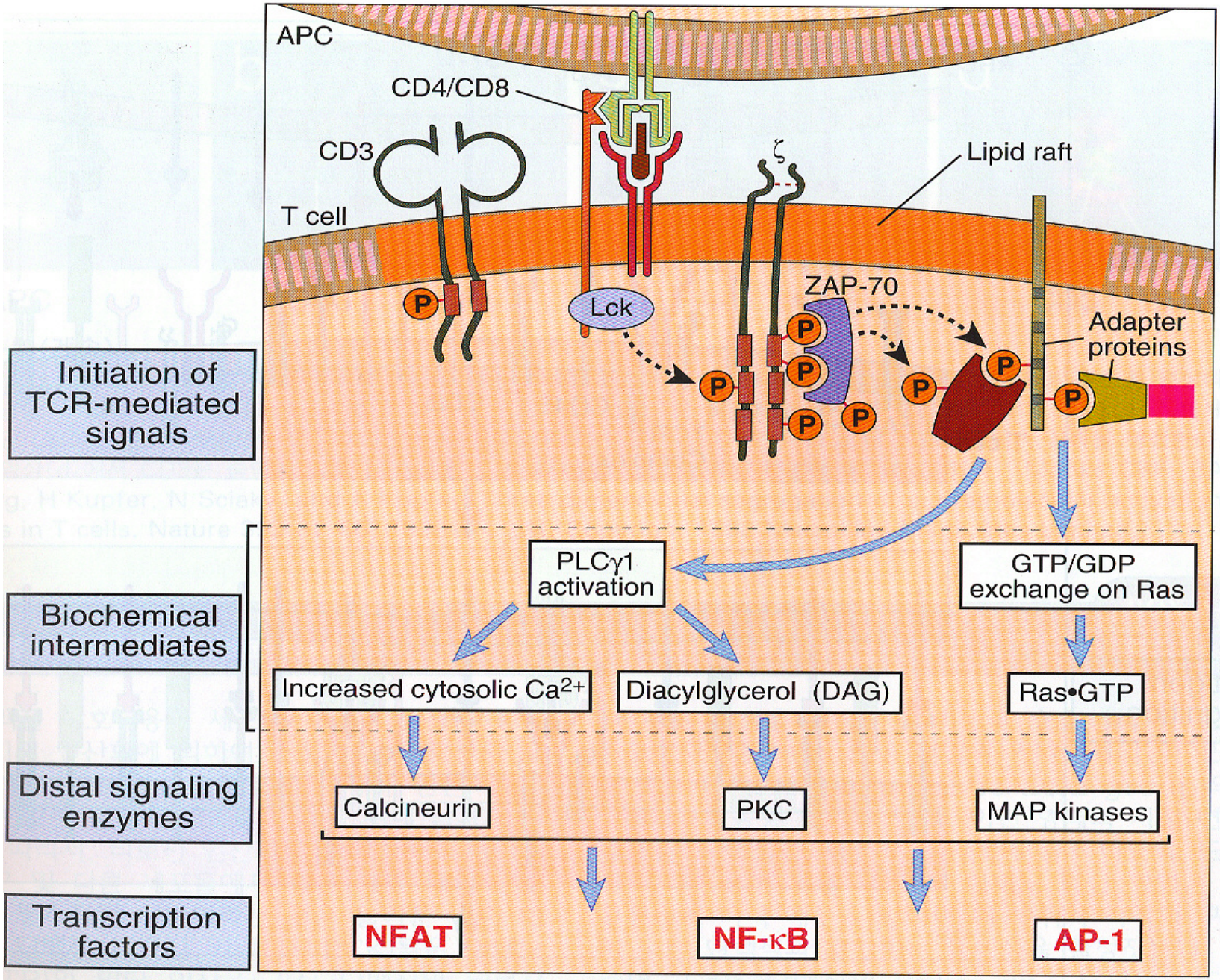


그림 8-7. T 세포 활성화 동안의 세포 내 신호전달 현상.

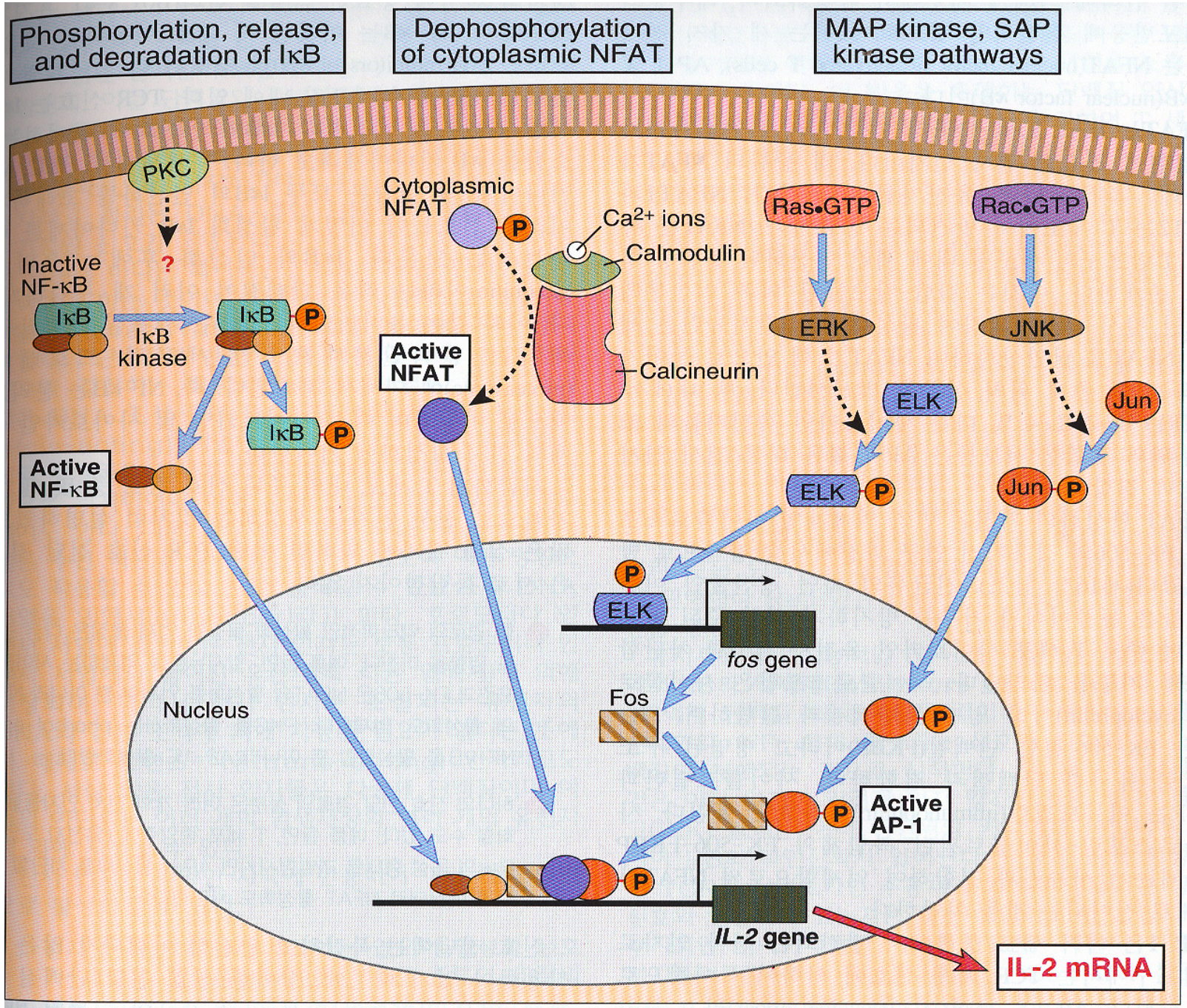


그림 8-12. T 세포 내 전사인자의 활성화.

B cell Activation

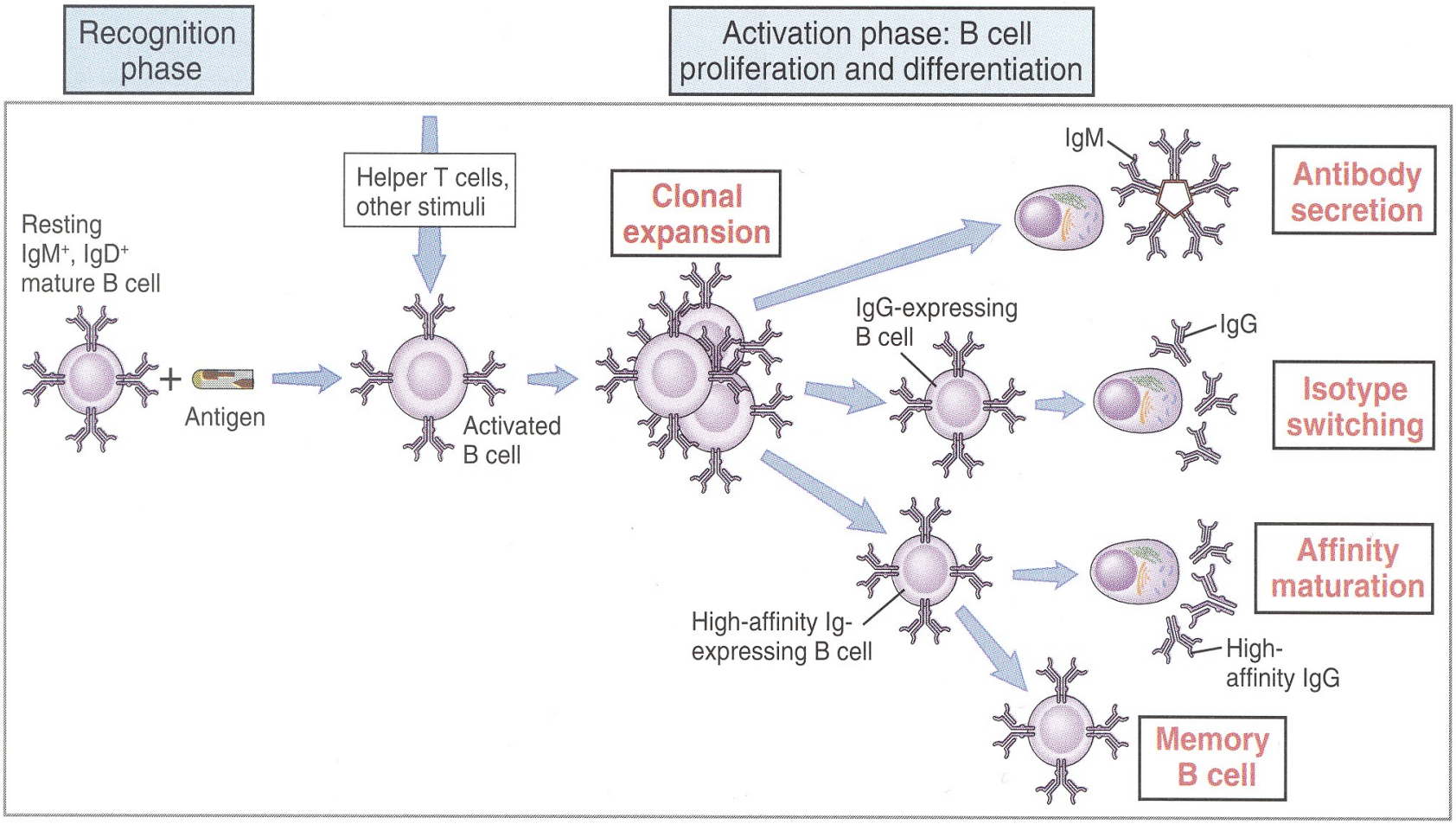


그림 9-1. 체액성 면역 반응의 단계

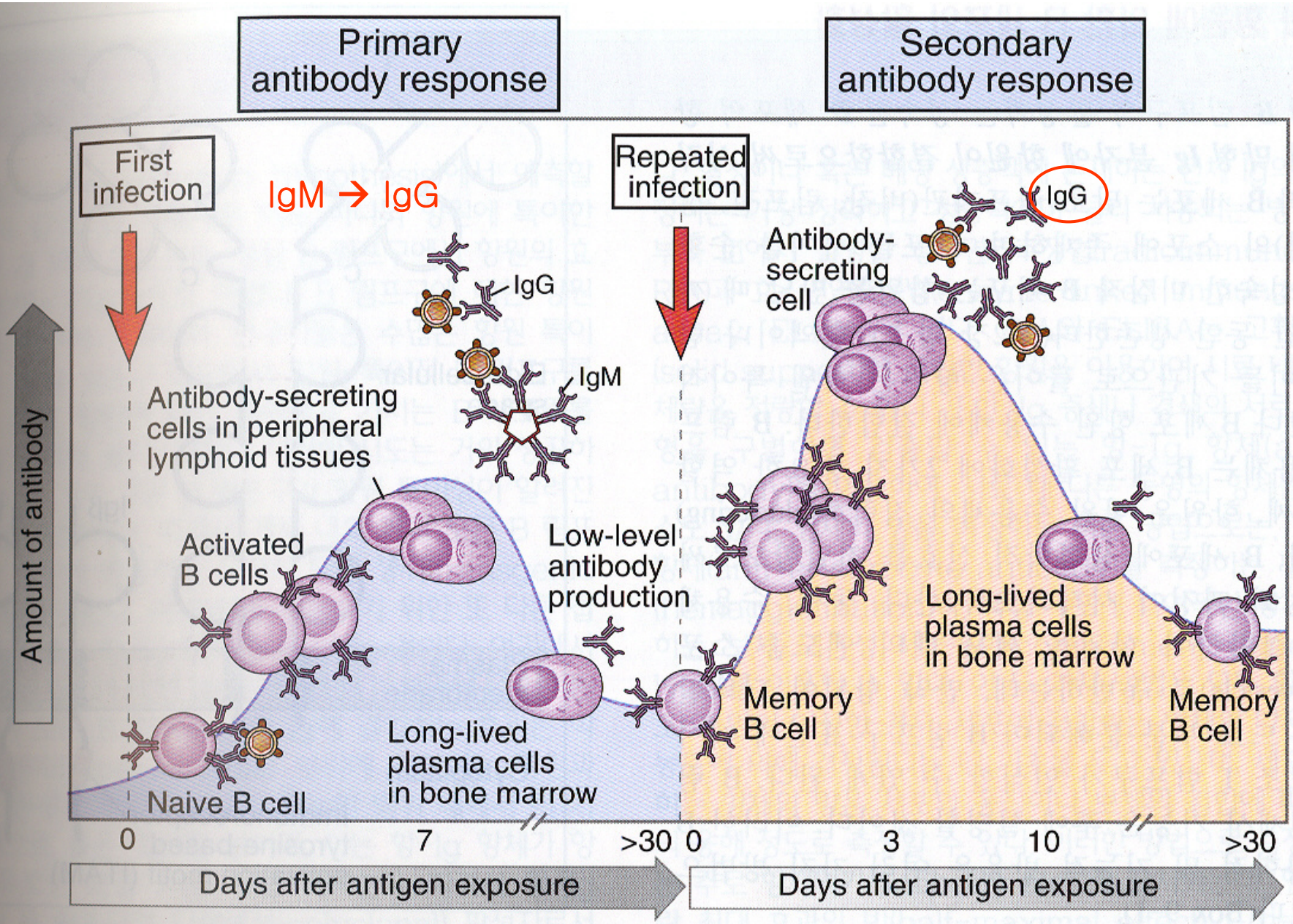


그림 9-2. 일차 및 이차 체액성 면역반응의 역동학.

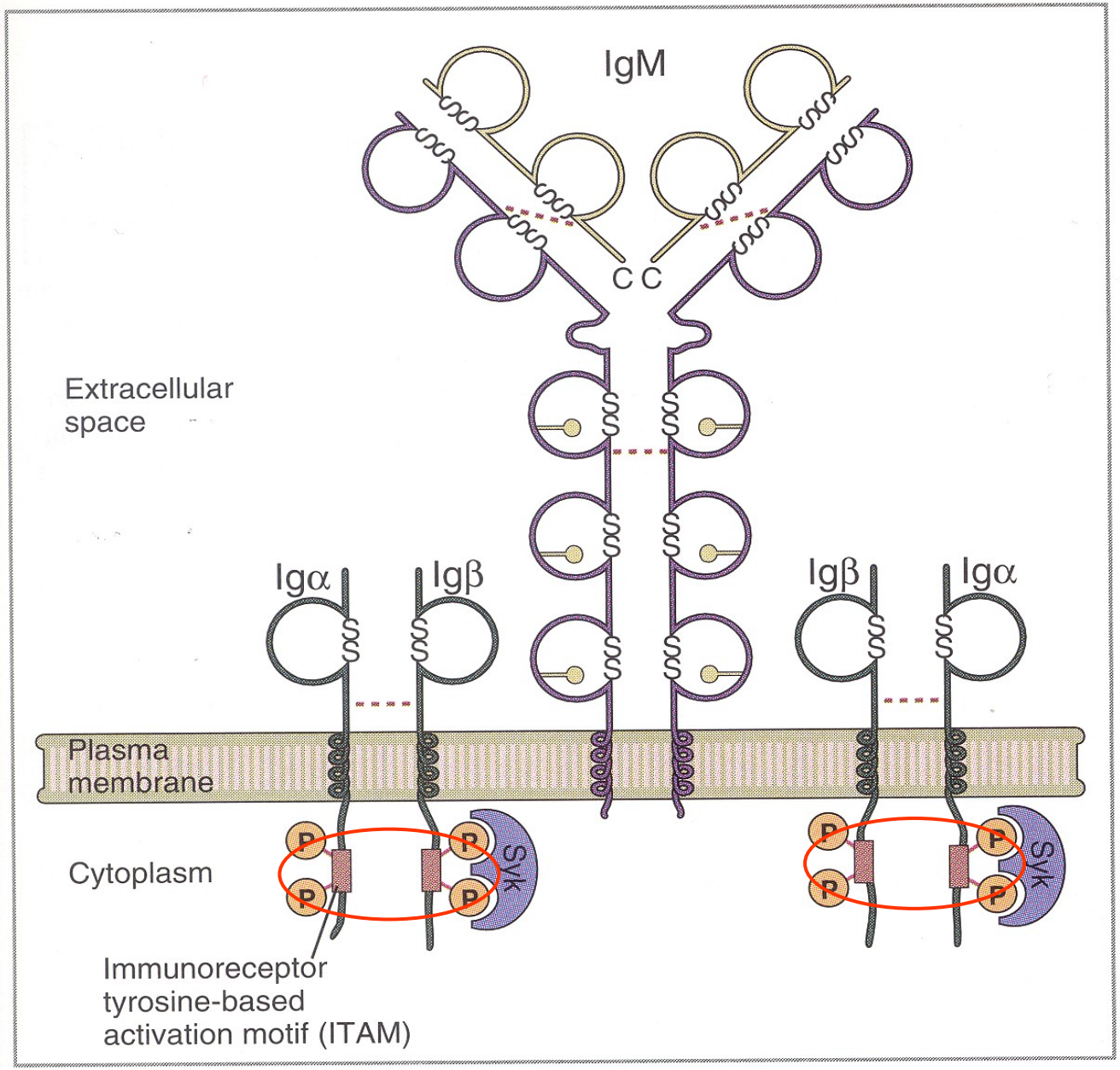


그림 9-3. B 세포 항원 수용체 복합체 (BCR complex)

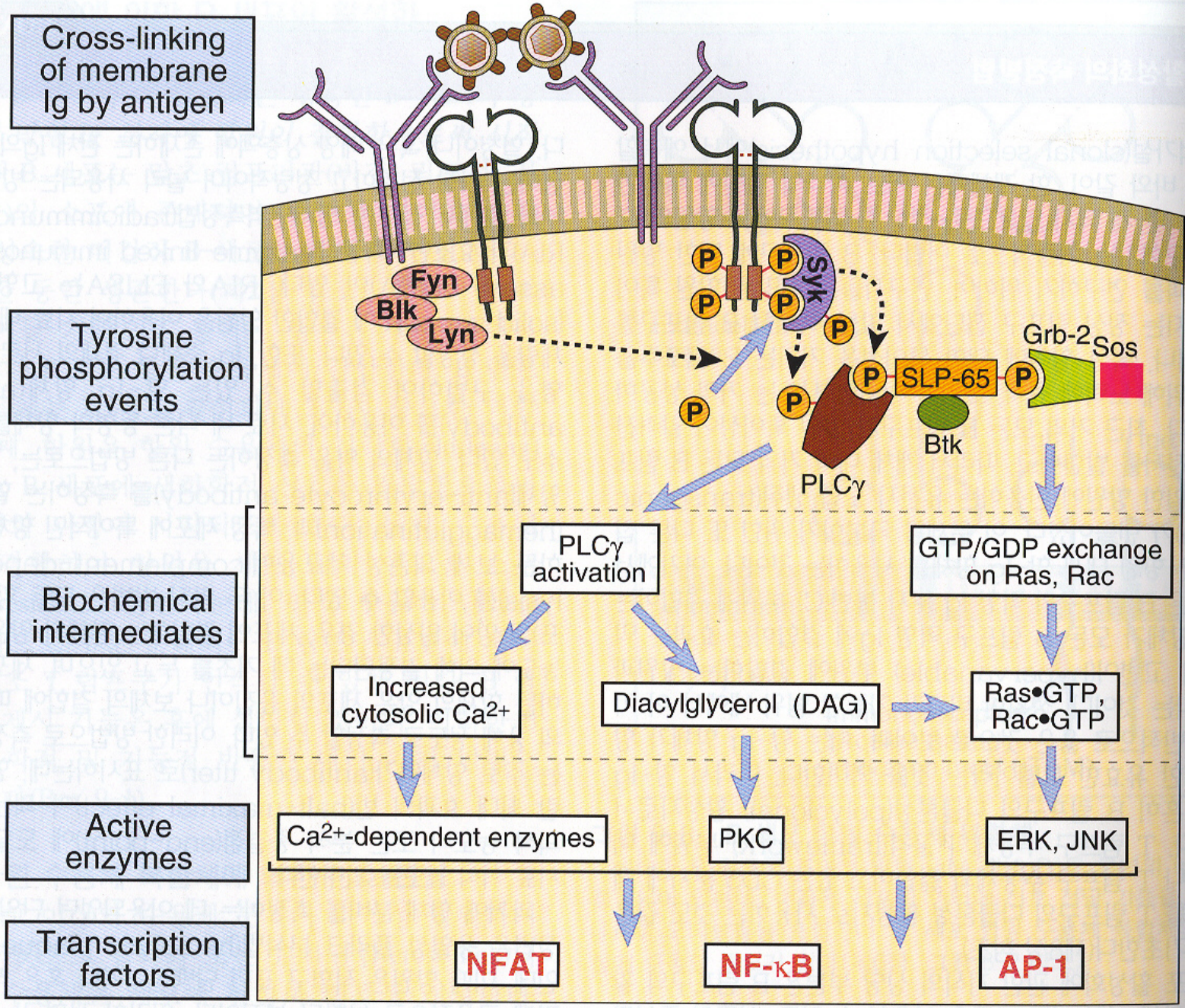


그림 9-4. BCR 복합체에 의한 신호 전달.

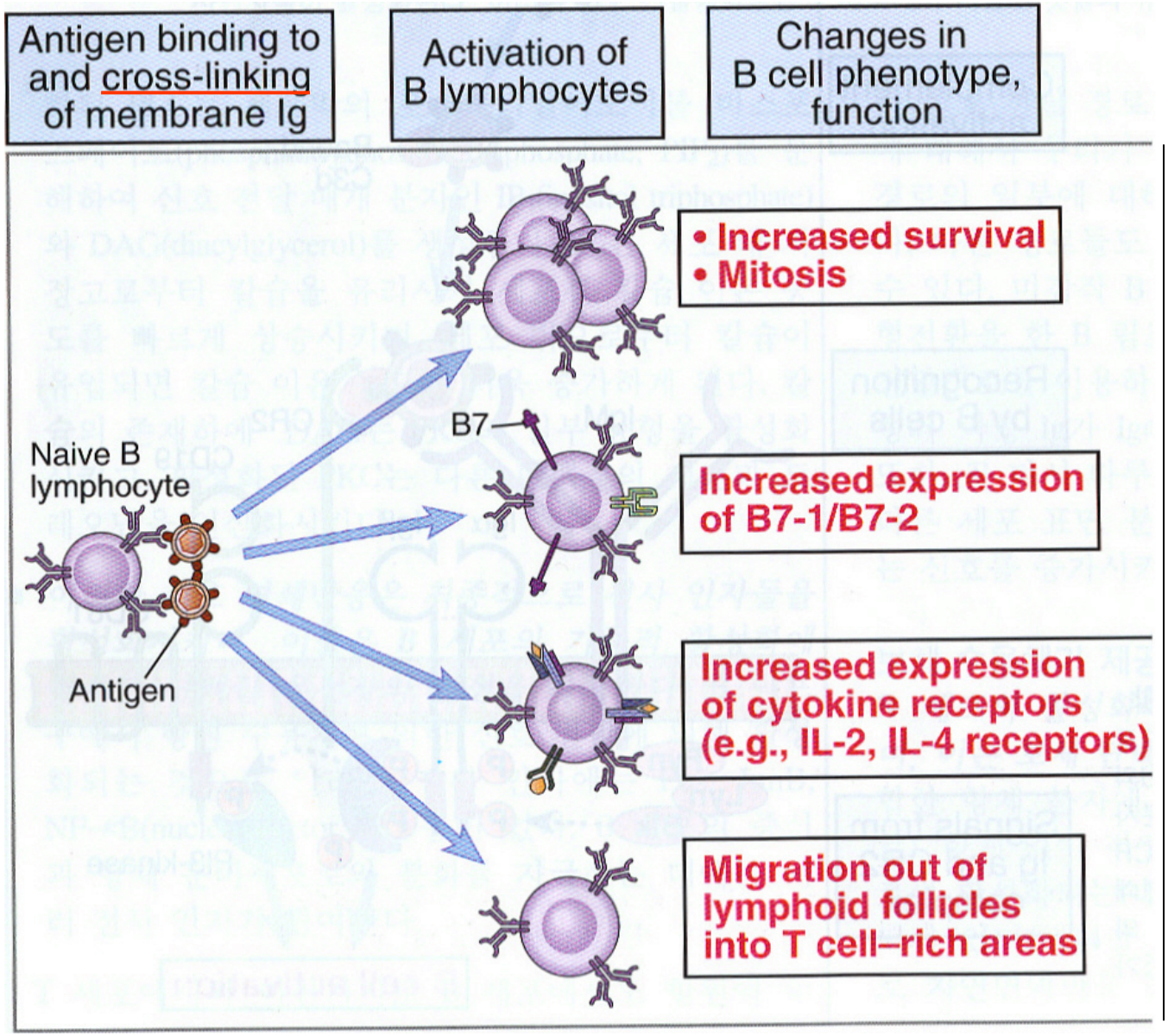


그림 9-6. 항원에 의한 BCR 복합체의 교차결합에 의해 유도되는 세포반응

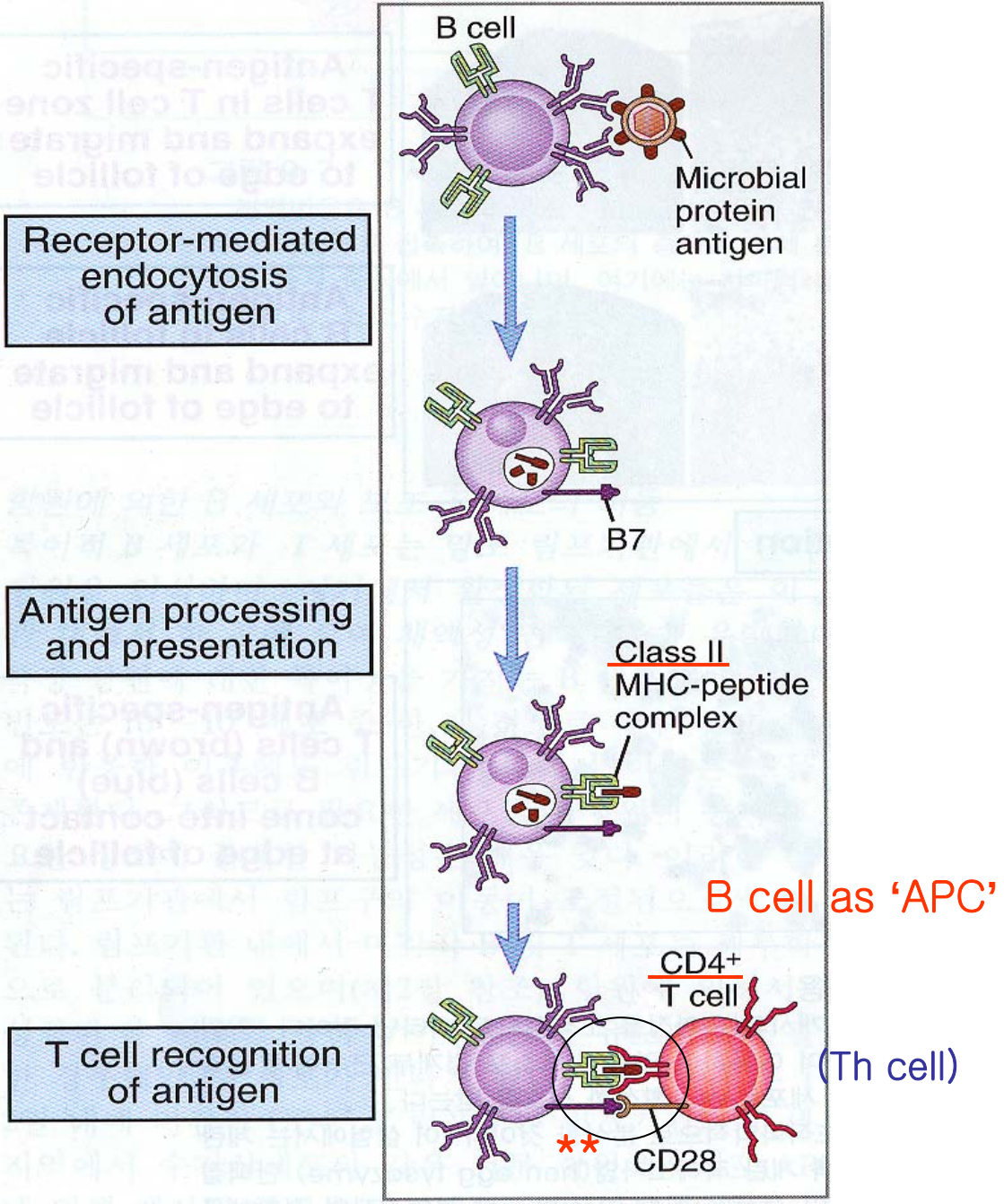


그림 9-9. 보조 T 세포에 대한 B 림프구의 항원제시.

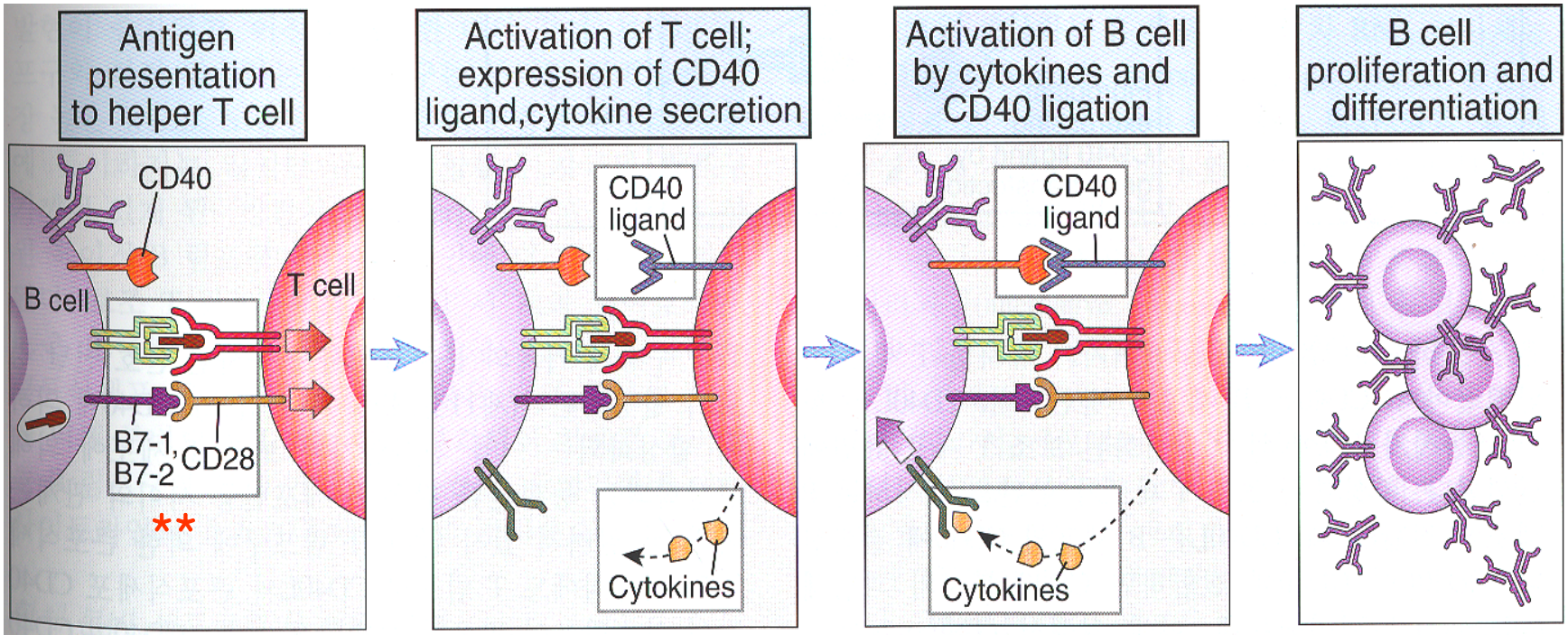
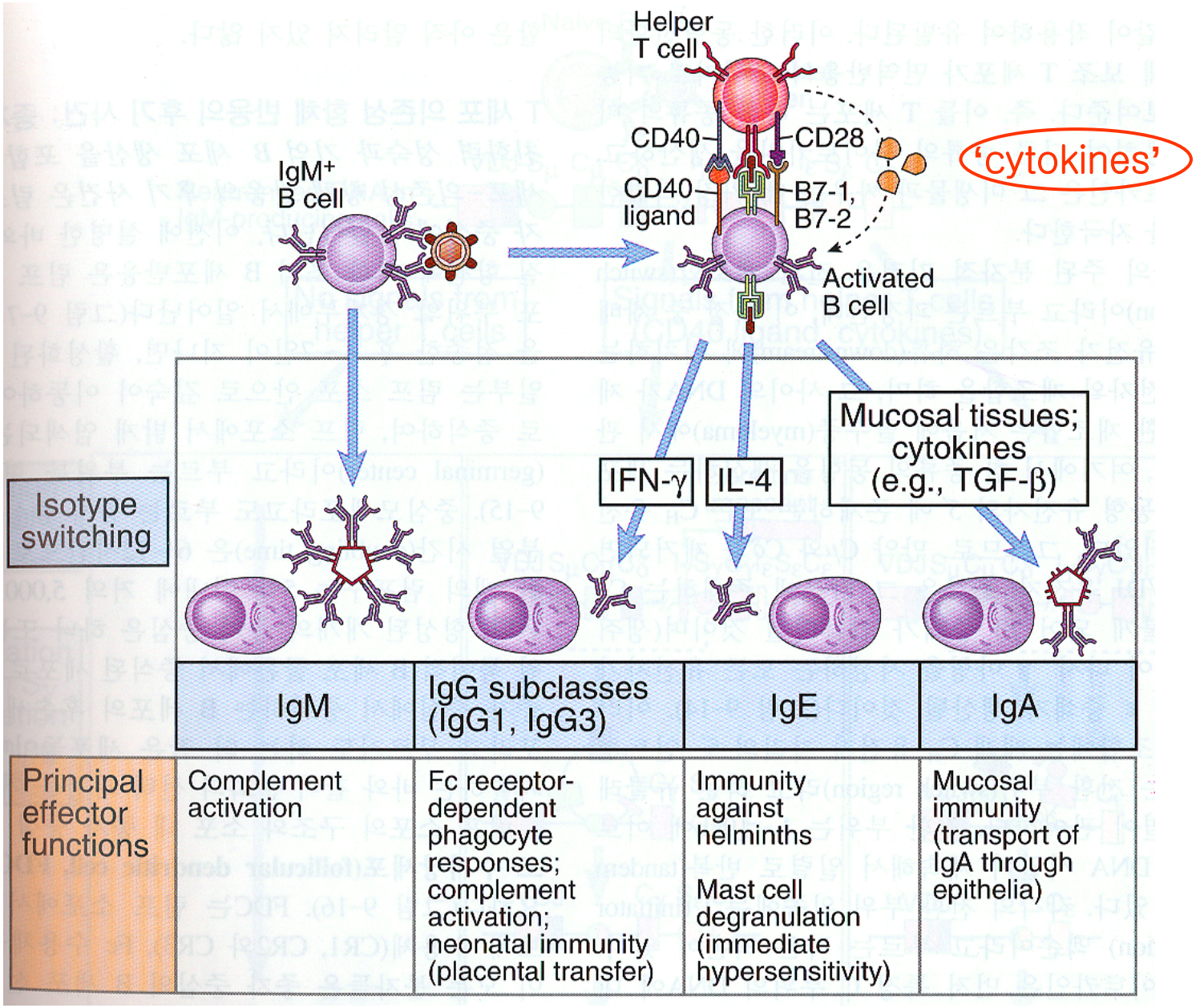


그림 9-10. 보조 T 세포에 의해서 매개되는 B 세포 활성화 기전.

- Endocytosis of Ag by BCR→ Ag processing in B cells
  → Ag presentation by B cells to Th cells
  → activation of Th cells : CD40L↑ cytokines ↑
  → activation of B cells
  → B cell proliferation & differentiation

<Isotype switching of H chain>



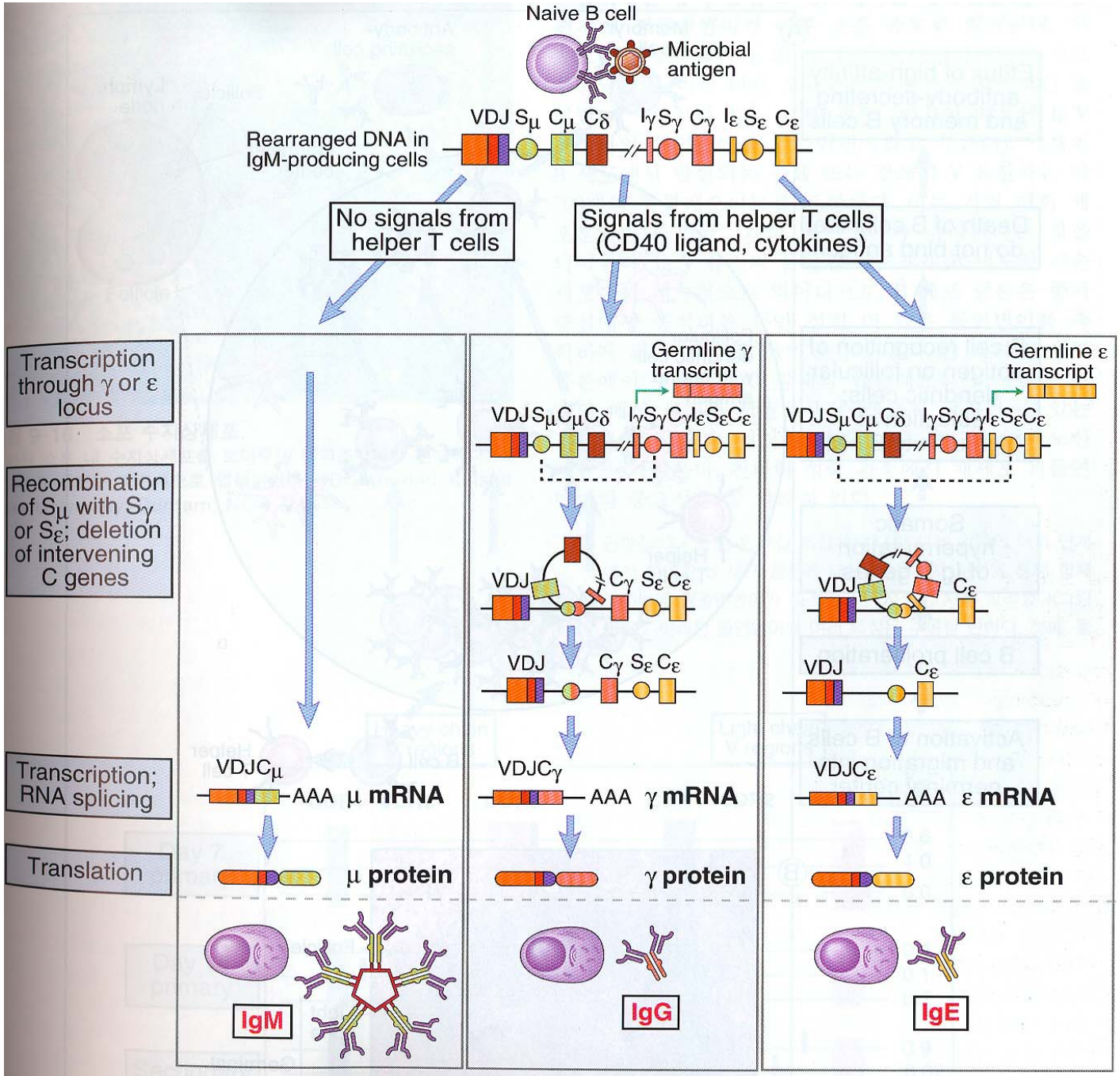


그림 9-14. 중쇄 동형전환의 분자적 기전.

Immunologic Tolerance

- 면역관용 (Tolerance)
  - 한번 노출되었던 항원에 다시 노출되었을 때 면역반응이 일어나지 않는 현상

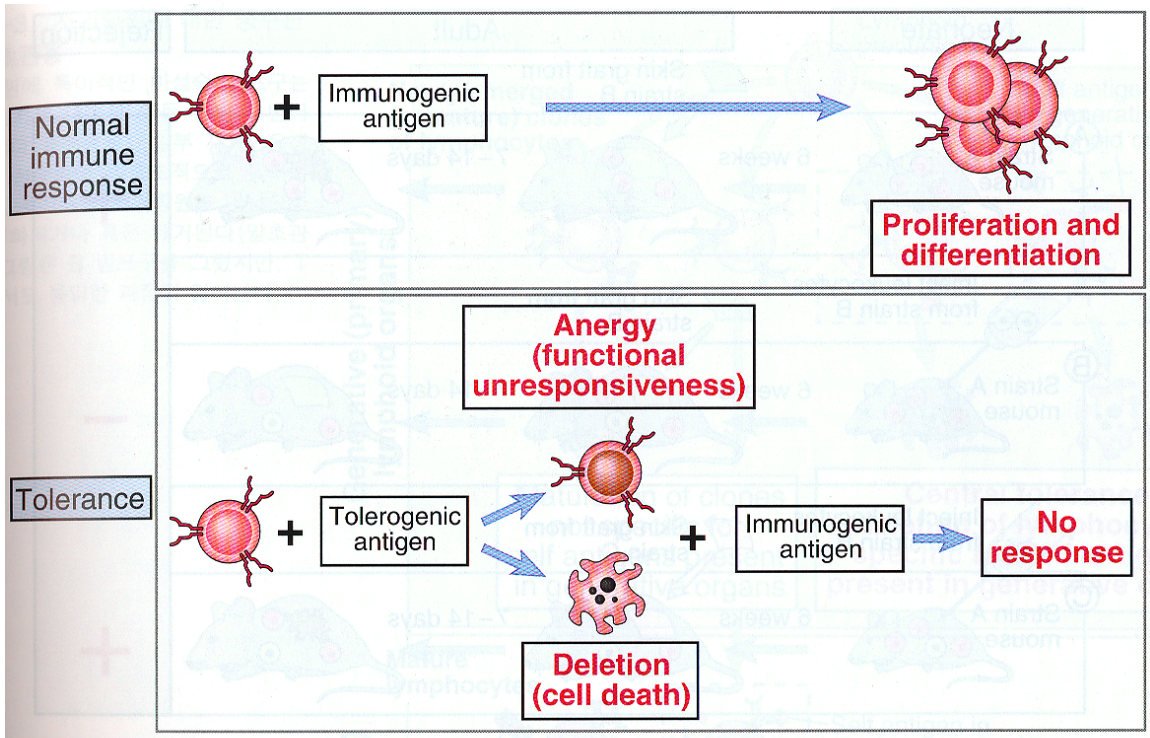


그림 10-1. 항원과 접촉한 이후의 림프구 운명.

- T 및 B 림프구 관용의 특징

1) 면역학적 특이성 : 특정 림프구의 항원인식

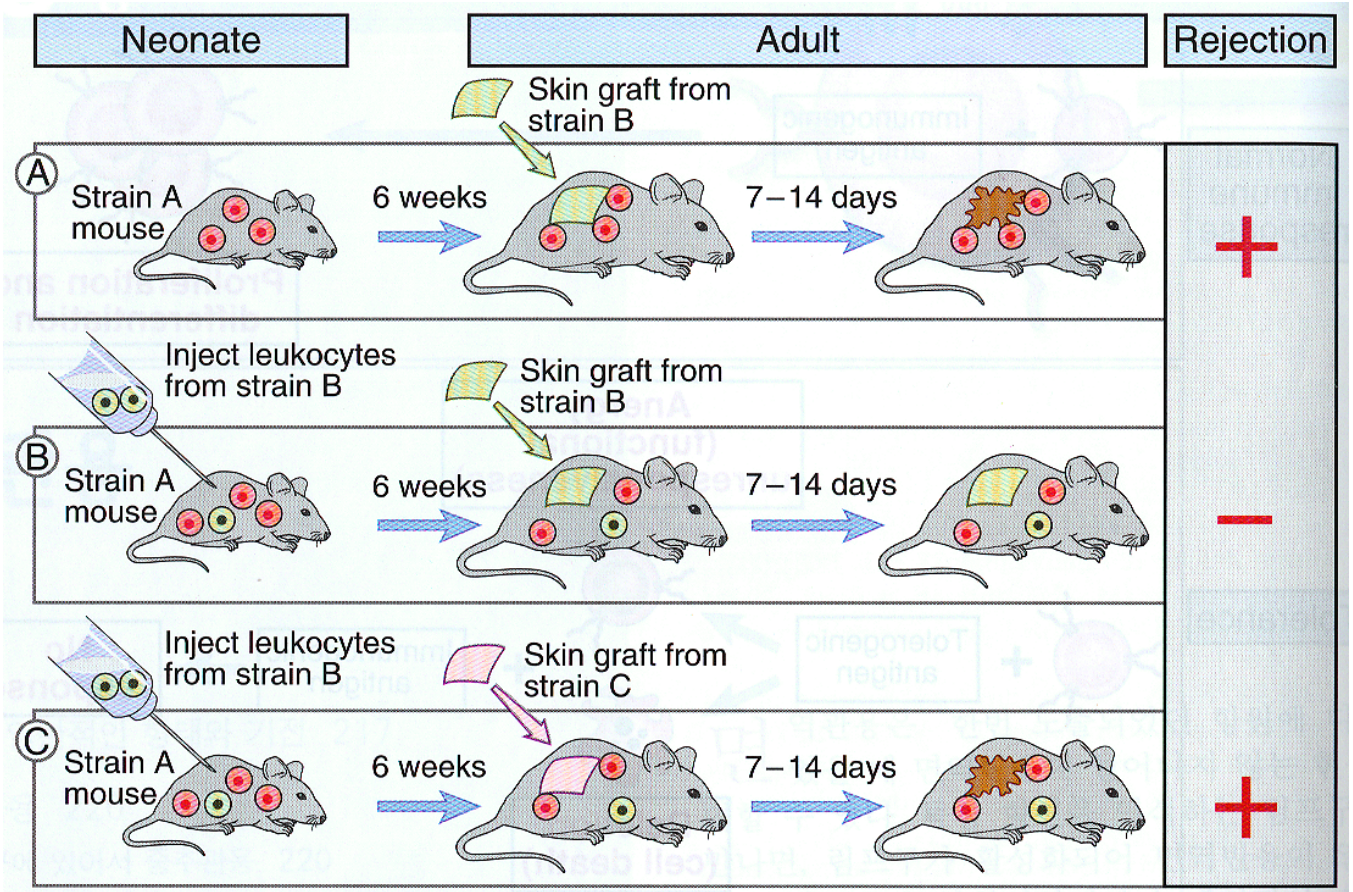


그림 10-2. 조직 이식편에 대한 관용의 유도.

2) 자가관용의 두가지 기전

I. 중추관용
(central tolerance)
- Deletion
- T reg

II. 말초관용
(peripheral tolerance)
- Anergy
- Deletion
- T reg

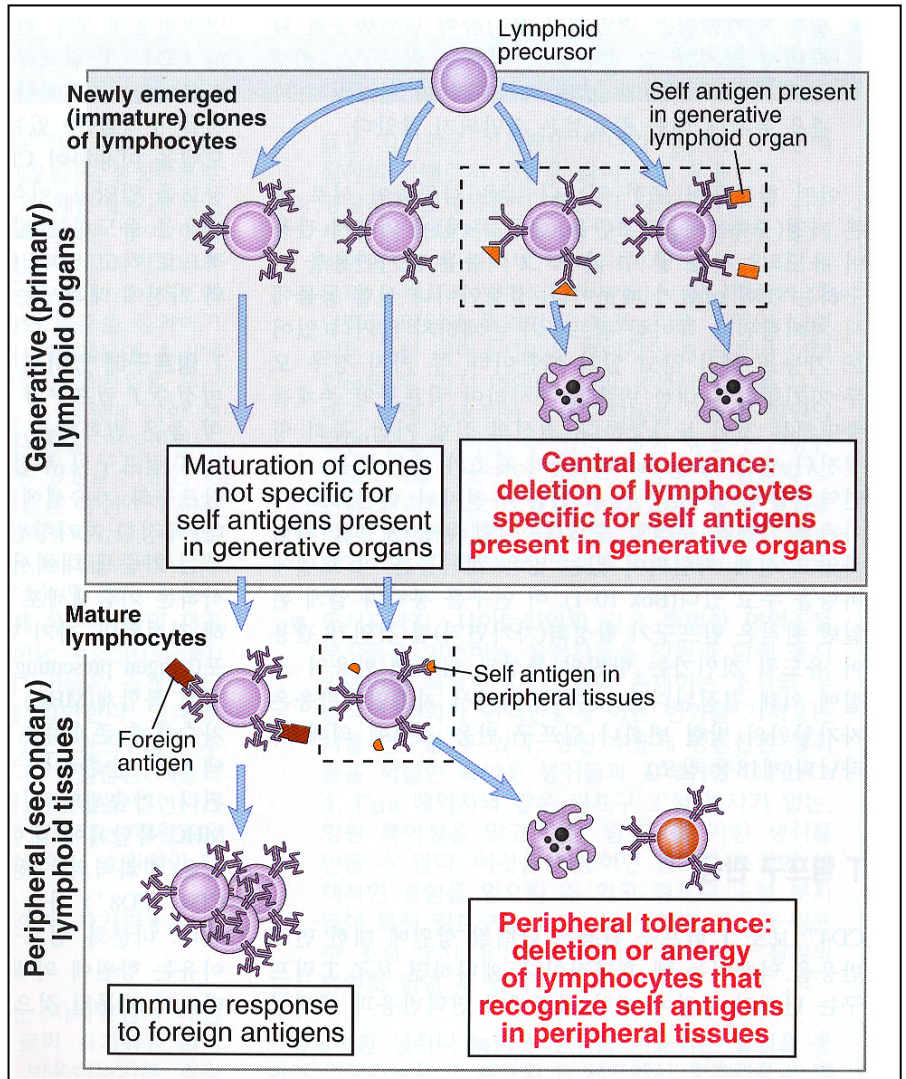


그림 10-3. 자기항원에 대한 중추관용과 말초관용

3) 면역관용의 기본적인 기전

1) 세포자멸사 (apoptosis)에 의한 세포자멸 (클론제거)
2) 기능불능 (클론무반응)
3) 조절림프구에 의한 림프구 활성화 및 작동기전의 억제

4) 일부 자기항원은 면역계가 무시하여 면역반응을 나타내지 않지만 그 항원을 인식하는 림프구는 존재하고 기능도 가지고 있음

T 림프구 관용

- CD4+ 보조 T 림프구 관용

1. 중추 T 림프구 관용

그림 10-4

① T 림프구 부정선택
→ 제거 (deletion)

① 조절(regulatory) T 세포로 분화 → 이동

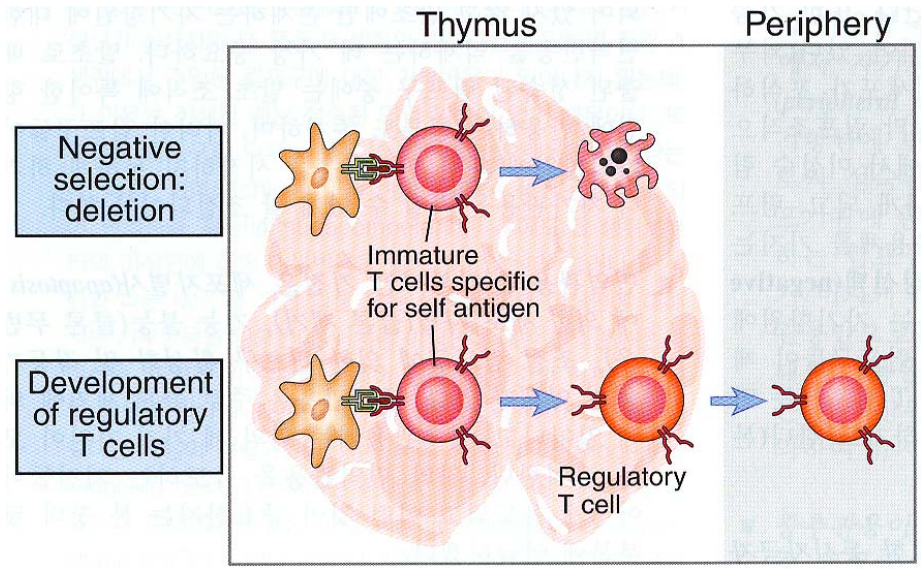


그림 10-4. T 세포 중추관용

2. 말초 T 림프구 관용

– 기전 : 무반응, 클론제거, 억제 T 림프구

1) 적합한 동시자극이 없는 항원인식에 의한 무반응

– 클론무반응 (Clonal anergy)

<u>그림 10-5</u>

① B7-1과 B7-2 (신호2)의 결합

② CTLA-4 : B7결합

- 조직내 APC의 성질이 중요

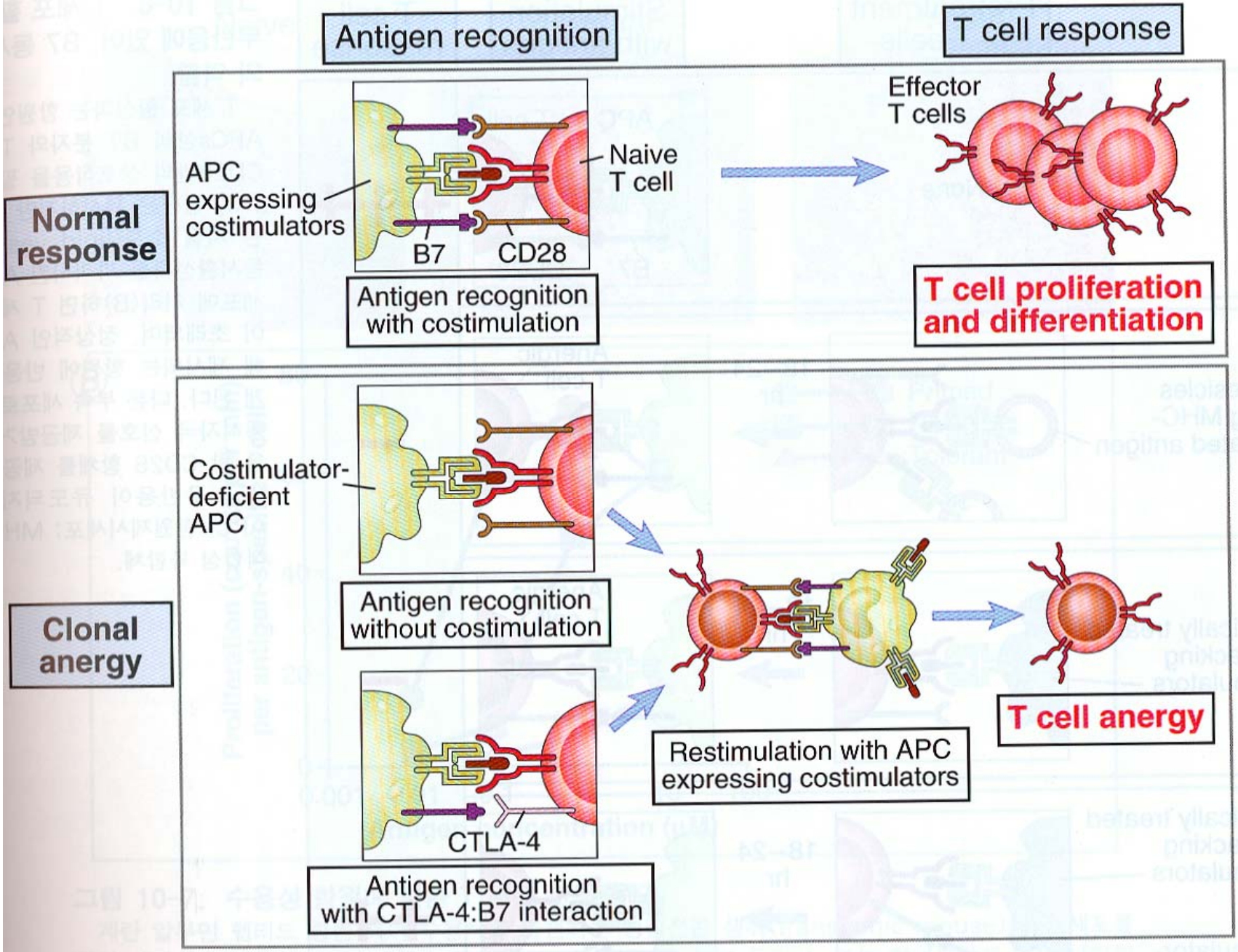


그림 10-5. T 세포 무반응.(Anergy)

2) 활성화 유도 세포 자멸사에 의한 T 세포의 제거

- 계속 존재하는 항원에 의해 반복적인 T 세포 자극이 일어날 경우 그 항원에 반응하는 T 세포는 세포자멸사에 의해 죽게 됨 (activation-induced cell death)
- 사멸수용체 (death receptor) 매개
  - Fas-Fas L 결합 → 카스파아제 연쇄반응 활성화 → 세포자멸화 유도 → 사멸세포는 포식세포에 의해 제거 : 말초 자기항원에 대한 T 세포 클론의 제거

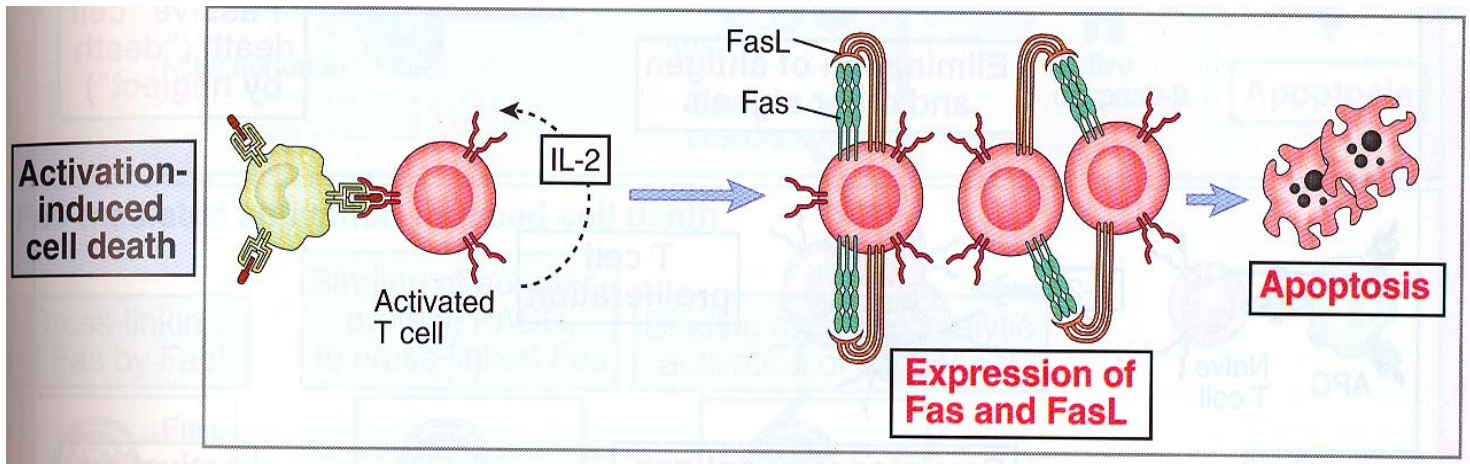


그림 10-9. T 세포의 Fas-매개적 활성화-유도 사멸.

3) 조절 T 림프구 (T reg)에 의한 관용

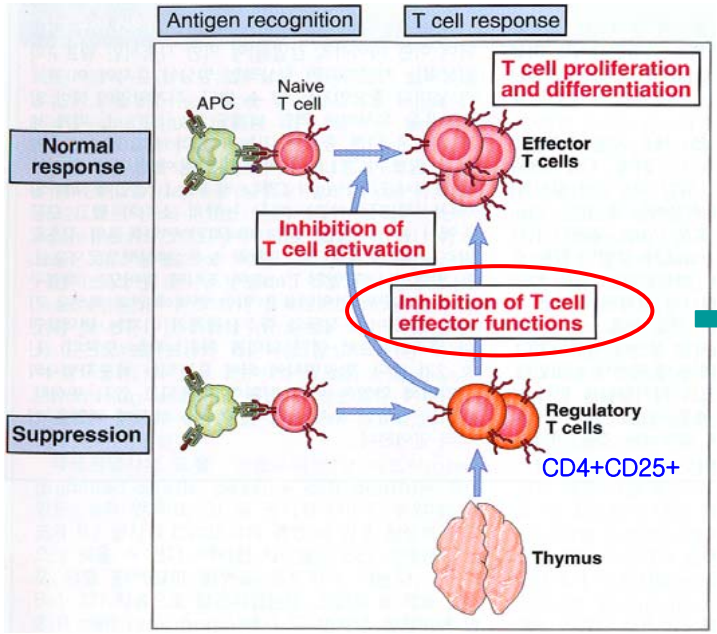


그림 10-10. T 세포 매개적 억제

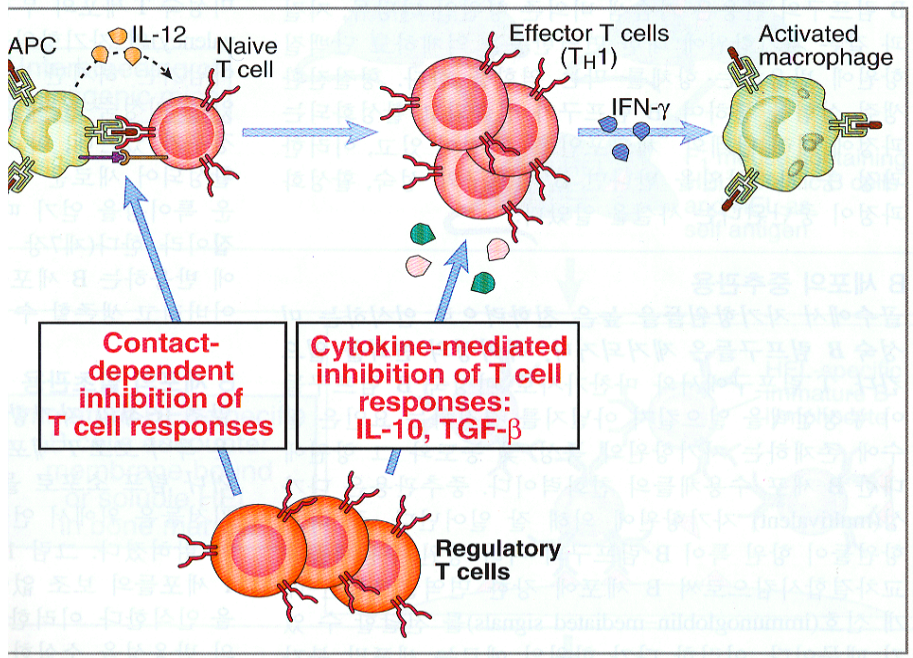


그림 10-11. 조절 T 세포의 작용기전

표 10-1. 단백질 항원의 면역원성과 관용원성을 결정하는 요인들

요인	면역반응을 자극하기 쉬운 요인	관용을 일으키기 쉬운 요인들
양	각기 다른 항원에 따라 다양한 적정 농도	고농도
저항성	짧은 생존 기간 (면역반응에 의해 제거됨)	지속성(반복적인 T 세포 자극은 세포자멸사 유도)
침입 부위	피하, 표피 아래, 생성기관에 없음	혈관 내, 구강, 생성기관 내 존재
항원보강제의 존재	항원보강제와 함께하는 항원: 보조 T 세포 자극	항원보강제 없는 항원: 면역원성 혹은 관용원성이 없음
항원제시세포의 특성	다량의 동시자극자, 사이토카인의 분비 (예, IL-12)	소량의 동시자극자 및 사이토카인

B 림프구 관용

1. B세포의 중추관용

- 골수에서 자기항원들을 높은 친화력으로 인식하는 미성숙 B 림프구들은 제거되거나 특이성의 변화를 일으킴
  - 다가성 (multivalent) 자기항원에 의해 잘 일어남 – B 림프구의 여러 항원수용체와 교차 결합 → 면역글로불린-매개 신호 전달
  - 세포막 분자, 이중 나선 DNA 와 같은 중합 분자들

그림 10-12

- 미성숙 T 세포의 부정선택과 유사한 기전
- 수용체 편집 (receptor editing)
  - 골수에 있는 미성숙 B 림프구가 자기항원을 만나도 죽지 않는 경우
  - *RAG-1*과 *RAG-2* 유전자가 재활성화 되어 새로운 면역글로불린 경쇄를 발현하여 새로운 특이성을 얻기 때문

2. B 세포의 말초관용

- 말초조직의 자기항원을 인식하는 성숙 B 림프구는 보조 T 세포의 도움이 없으면 반응성을 소실하거나 림프소포로 들어갈 수 없음

  그림 10-13

- 무반응 B 세포가 항원 특이 보조 T 세포를 만나면 B 세포의 Fas와 T 세포의 FasL 의 반응으로 무반응 B 세포는 사멸하게 됨 → Fas나 FasL에 변이 있으면 자가항체 생성
- 소포배제 (follicular exculsion) 기전에는 B세포를 완전히 활성화 시키지는 못하지만 케모카인 수용체 (CXCR5)의 발현을 억제할 정도의 항원자극 필요

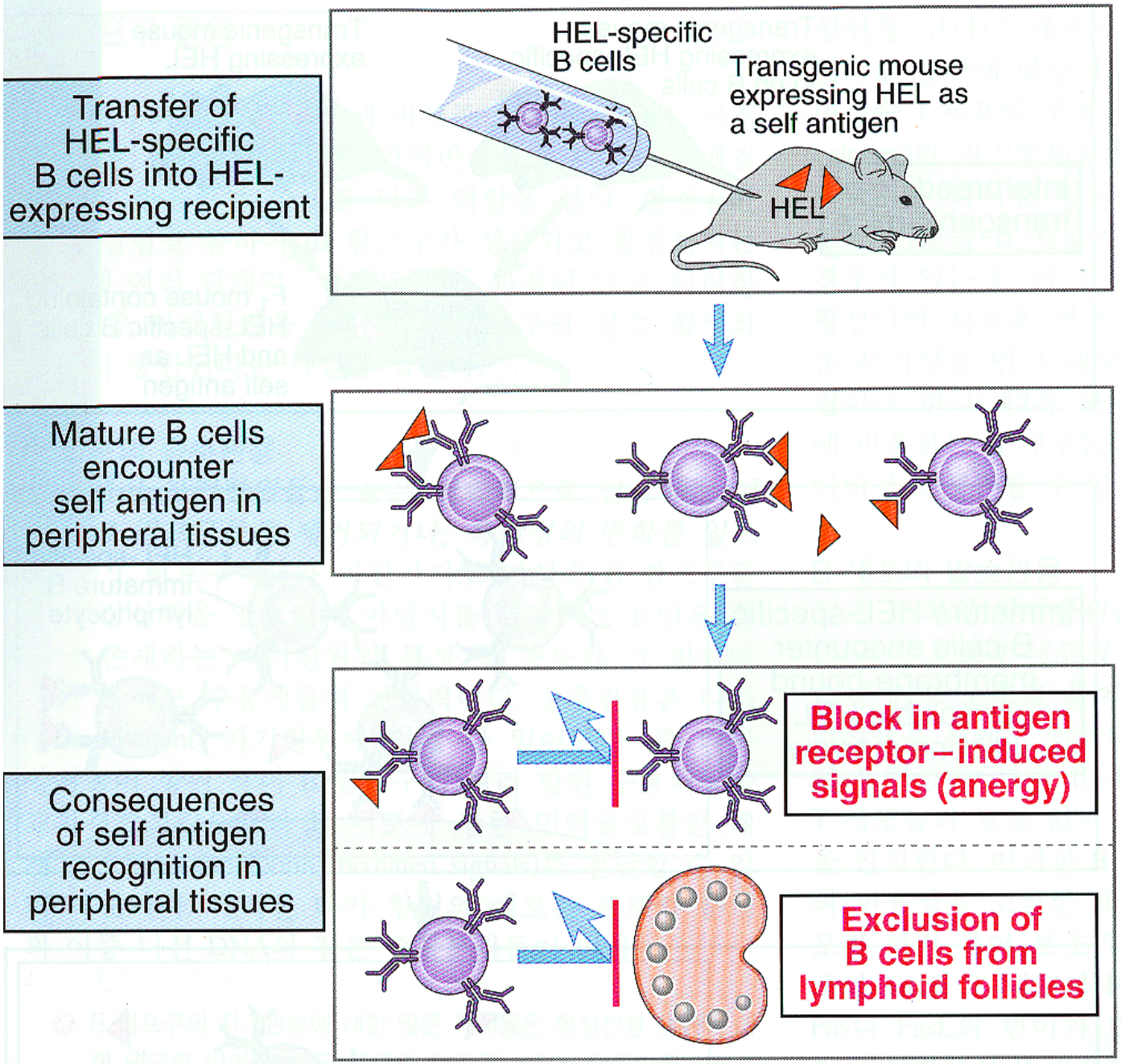


그림 10-13. 형질전환 생쥐에서 유도되는 B 세포 말초 관용

❖ 경구관용 (oral tolerance)

- 단백질 항원을 경구투여 할 경우 같은 항원에 대한 체액성 또는 세포매개 면역반응이 현저히 저하됨

① 항원 특이 T 세포의 무반응 유도

② 억제 사이토카인 생산 촉진 : TGF-β

③ 자가면역항원이 있는 경우 자가면역질환 치료에 이용