

Mycobacterium 감염에 있어서 억제T세포의 역할

전북대학교 의학전문대학원 면역학교실

하 대 유

- Abstract -

The Role of Suppressor T Cells in Mycobacterial Infection

Tai-You Ha, M.D, Ph.D.

Department of Immunology, Chonbuk National University Medical School
Jeonju, Chonbuk, Korea.

Suppressor T cells (Ts cells) once became probably the most controversial topic in the field of immunology. However, recently the picture has changed dramatically. Suppressor T cells, now less provocatively renamed regulatory T cells (Treg cells) are isolated and can be expanded in vitro and in vivo and their role is the subject of intensive investigation. It is now well recognized that Treg cell is central components of fundamental immune functions such as self-tolerance, anti-tumor response, T cell homeostasis, allergic and autoimmune diseases, allograft transplantation and control of infection. Although regulatory T cells play a crucial role in the control of immune responses to bacteria, fungus, virus and parasites, little is known about the role of Treg cells in mycobacterial infections. Here, I briefly describe 1)the biology of Treg cells, 2)induction and expansion of pathogen-specific Treg cells, 3)beneficial and detrimental roles of Treg cells in infection and 4)“Old Friends” mechanism of hygiene hypothesis. This article also explores observations on Treg or Ts cells in mycobacterial infectious diseases such as leprosy and tuberculosis. I finally summarize the potential for Treg-targeted immunotherapy in infectious diseases allergic and autoimmune diseases as well as transplantation and anti-tumor immunity.

The correct balance of effector/pathogenic and regulatory T cells for successful immunotherapeutic approach is also emphasized.

Key Words : Hygiene hypothesis, Leprosy, Superantigen, Suppressor T cells, Tuberculosis.

서 론

면역학의 발달과정을 보면 오랫동안 항체와 항체 매개성 면역에 관한 연구가 대부분이었다. 세포 성 면역반응은 약 80년 동안 소외되었고 항체를 생산하는 세포를 알지 못하고 항체 그 자체의 연구만 즉 혈청학(serology) 연구에만 몰두하였다. 그러나 1961년 Waksman, Miller, Good 등이 각기 독립적으로 흉선(thymus)이 면역반응에 관여함을 증명하고 그 후 림프구가 항체를 생산한다는 것이 증명되었다.^{1,2)} 그 후 면역학은 눈부시게 발전을 시작하여 현대 면역학을 “제3의 의학”이라고 일컫게 되었으며 면역학을 이해하지 못하고는 현대의 학 및 생명과학을 도저히 이해할 수 없을 정도로 발전하였고, 분자생물학의 발달과 더불어 더욱 현저하게 발전하고 있다.

현대면역학의 눈부신 발전은 흉선학(thymology)의 발달로 인한 것이라고 해도 지나친 말이 아닐 것이다. 흉선이 면역반응에 관여한다는 발견은 흉선학의 제1황

금기를 이룰 수 있게 하였고 흉선학의 제2황금기는 흉선유래림프구(T림프구)가 자기 자신은 항체를 생산하지 않으나 골수유래림프구(B림프구)의 항체형성을 도와주는 역할을 가지고 있는 협조T세포(helper T cell, Th세포)라는 사실을 발견함으로써 시작되었다고 볼 수 있으며, 제3황금기는 림프구에 적어도 2종의 아군 즉 Th1과 Th2세포가 있다는 발견으로 비롯되었다고 볼 수 있다. 제4황금기는 면역반응을 억제하는 억제T세포(suppressor T cells, Ts 세포)의 발견으로 시작되었다고 생각된다.²⁻⁴⁾

현재 Ts세포는 자기면역관용(self-tolerance) 유지, 자가면역질환, 종양면역, 알레르기, 이식면역 그리고 감염면역에 있어서 중요한 조절작용을 하고 있다고 잘 알려져 있다.⁵⁻¹⁴⁾ 특히 최근 미생물감염감염으로 인한 병원체-특이성T조절세포(pathogen-specific regulatory T cell)가 여러 가지 바이러스, 진균, 또는

* 교신저자 : 하대유

전자우편 : tyha77@yahoo.com

주 소 : 전북 전주시 덕진구 인후동1가 1029

인후 한신 휴플러스아파트 110-1101

전 화 : 011-9453-6812

팩 스 :

기생충 감염으로 인해 유도되기도 하지만, 백일해균^{15,16)}, 대장균¹⁷⁾, 결핵균¹⁸⁻²⁸⁾, 나균²⁹⁻³⁵⁾, Helicobacter pylori³⁶⁻³⁹⁾, Helicobacter hepaticus⁹⁾, Listeria monocytogenes⁴⁰⁾ 등의 세균에 의해서도 유도된다고 한다.

이 논문에서 저자는 협조T세포의 상호면역조절반응과 억제T세포에 관한 생물학적 특성을 간단히 설명하고, 감염에 있어서 억제T세포의 보호역할과 해로운 역할 그리고 보호역할과 면역병리, 억제T세포와 작동T세포(effector T cells)간의 균형을 기술하고, 특히 결핵균 감염 또는 나균감염 때 유도되는 억제T세포의 역할에 관하여 구체적으로 논의하고, 또한 위생가설(hygiene hypothesis)와 억제T세포치료에 관하여 설명하고자 한다.

협조T세포간의 교차면역조절

Table. 1.에서 보는 바와 같이 협조 T세포에는 Th1, Th2, 및, Th17 등 여러 가지 형이 있고 각기 특유한 사이토카인 분비 패턴을 나타내며, 기능도 다르다. 특히 Th1세포는 IFN- γ 를 분비하여 Th2세포를 억제하고, Th2세포는 IL-10를 분비하여 Th1반응을 억제한다.⁴¹⁾ 또한 Th17세포는 최근 새로 동정된 CD4+협조T세포인 바 많은 주목을 받고 있고 Th17세포는 피부와 장관벽에 존재하며, 장관 내 표면에 존재하는 세균을 공격하는가 하면, 자가면역 질환도 야기한다.⁴¹⁻⁴³⁾

Table. 1. Types of helper T cells, their functions and secretion patterns of cytokines.

Type	Master transcription factor	Major lymphokines secreted	Effector functions	Pathological effects
Th1*	T-bet	IL-2, IFN- γ , IL-12, TNF- β	Intracellular pathogens, e.g. M.tuberculosis and M.leprae	Autoimmunity; Cell-mediated allergies
Th2*	GATA-3	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	Extracellular pathogens	Asthma and IgE-mediated allergies
Th0		Th1/Th2 cytokines		
Th3		TGF- β , IL-10	Oral tolerance	Immunosuppression
Th17	ROR γ	IL-17, IL-21	Extracellular bacteria; Mediates inflammation	Autoimmune diseases
Treg	Foxp3	TGF- β , IL-10	Immunosuppression; Anti-inflammatory	Down-regulation of protective immunity and anti-tumor immunity

- Reciprocal inhibition of Th1 and Th2 cells: Th1 response inhibits the Th2 and Th2 response suppresses the Th1. Treg: regulatory Tcells

억제T세포/조절T세포의 생물학

흉선학의 발달로 면역학은 눈부시게 발달하고 있다. 흉선(thymus)은 면역반응조절의 conductor로서 잘 알려져 있다. 억제T세포(suppressor T lymphocytes, Ts세포)는 1970년대 미국 예일대학의 Richard Gershon^{44,45)}에 의해서 감염성 면역관용(infectious tolerance)을 연구하던 중 처음 발견된 이래 면역학의 중심개념이 되었으며, 그 후 다소 Ts세포의 존재에 관해서 논쟁이 있었지만^{2,3,46)}, 이제 “제2의 Ts세포 황금시대”가 전개되고 생명과학적응용 및 임상의학적응용에 관한 연구가 활발하다. Ha⁴⁷⁻⁴⁹⁾은 1974년에 처음으로 흉선억제세포가 있다는 증거를 제시하였고 Waksman^{2,50)}은 흉선과 면역관용의 관계를 종설하였다.

Sakaguchi⁵¹⁾은 출산후 3일에 흉선 적출된 마우스에 다 장기 자가면역질환(multiorgan autoimmune disease)이 발생되고, 또한 CD4+CD25+T세포를 제거하면 마우스에서 전신성 자가면역질환이 발생되고, 이 세포를 CD4+CD25-세포와 함께 전가(cotransfer)하면 대장염, 위장염, 인슐린-의존성 자가면역 당뇨병 그리고 갑상선염과 같은 실험적으로 유도한 자가면역질환의 발생이 저지됨을 관찰하고, 이와 같은 CD4+CD25+T세포를 조절 T세포(regulatory T cell, Treg세포)라고 명명하였다. 마우스의 CD4+CD25+T세포핵에는 Forkhead 전사인자(transcription factor)인 Foxp3가 발현되어있고, 사람의 Treg에는 FOXP3가 발현되었으며, 사람에 있어서도 억제세포결핍

마우스에서 볼 수 있는 유사한 염증성질환인 IPEX(immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy and X-linked inheritance)는 FOXP3에 돌연변이가 있음을 알게 되었다.⁵²⁾

Ts세포를 요즘 조절T세포(regulatory T cell, Treg세포)라고도 부른다. Treg세포는 자연조절T세포(natural regulatory T cell, nTreg 세포)와 유도조절T세포(inducible regulatory T cell, iTreg 세포)로 크게 분류하며, nTreg세포는 구성조절세포(constitutive regulatory T cell)라고도 하며, 이 nTreg세포는 흉선에서 성숙된 뒤 흉선으로부터 말초로 이동하여 말초혈액림프구의 5-10%를 이룬다.⁵³⁻⁵⁶⁾ iTreg세포는 적응성 조절T세포(adaptive regulatory T cell)라고도 하며, 여러 가지 사이토카인(cytokine)의 영향을 받아 여러 가지 조절세포로 분화하며, 이들 세포에는 IFN- γ 와 IL-10을 주로 분비하는 CD8+조절세포, IL-10을 주로 분비하는 T조절세포1(Tregulatory 1, Tr1 세포), TGF- β 를 주로 분비하는 Th3세포가 있을 뿐만 아니라 그 외 조절 T세포에는 자연살해T세포(natural killer T cell, NKT 세포), CD4+CD25-Treg세포, 그리고 CD4+CD28-Treg세포 등도 있다.⁵⁷⁾

조절T세포의 마커(markers)

조절T세포의 표면마커는 Fig. 1.에서 보는 바와 같이 IL-2수용체의 알파쇄인 CD25를 비롯하여, CD4, CTLA-4(cytotoxic

T-lymphocyte associated antigen-4), GITR(glucocorticoid-induced TNFR-related gene)등이 있고, 이 외에도 CD103 (LE- integrin), OX40(CD134), CD45RO, neruopillin-1등이 있다.⁵⁸⁾ 조절세포 마커

중 가장 유용하게 사용되고 있는 정확한 마커는 세포핵 내에 있는 Treg세포기능의 “master regulator”, 즉 전사인자인 forkhead box p3(Foxp3)이다.^{4,59,60)}

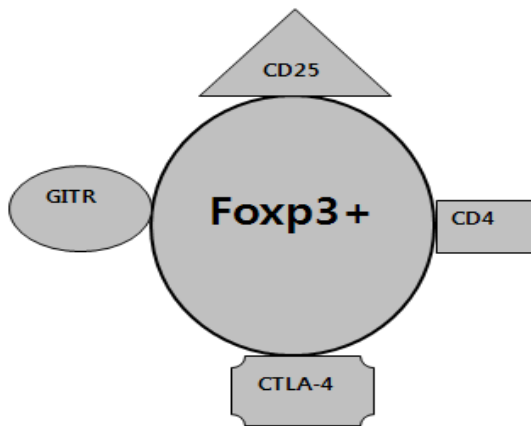


Figure. 1. Phenotypical expression of natural regulatory T cell. Natural regulatory T cells express CD4, CD25, GITR (glucocorticoid-induced TNFR-related gene) and CTLA (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4) in the membrane and Foxp3 (forkhead transcription factor) in the nucleus.

조절 T세포의 감염에 있어서 숙주 보호역할

조절T세포는 Table. 2.에서 보는 바와 같이면역학적 항상성을 유지하고^{4,8)} 종양면역반응¹⁴⁾과 감염에 대한 면역반응⁵⁵⁾을 하향조절하여 숙주에 해로운 작용을 나타내기도 하지만 Th1세포, Th2세포, Th17세포, 및 세포독성 T세포와 같은 작동세포에 의

한 병원성 면역반응, 즉 염증성 장관 질환⁷⁾, 자가면역질환^{5,6)}, 알레르기^{8,9)}, 과민성 반응⁶¹⁾, 동종이식거부반응^{11,12,62-63)}등을 억제 할 뿐만 아니라 감염으로 인해서 나타나는 조직손상을 예방^{10,55,56)}하는 이로운 역할도 한다. Herpes simplex virus 감염마우스의 각막에 나타나는 T세포 매개성 상처가 CD4+CD25+Treg세포를 제거하면 증가한다거나⁶⁴⁾ Theiler's virus 감염마우

스에서 CD4+T세포에 의해서 유도되는 탈수초성 질환(demyelinating disease)이 바이러스 특이성 CD8+조절T세포를 전가하면 염증이 감소되며 CD4+T세포의 병원성효과를 예방한다.⁶⁵⁾ 세균감염에 있어서도 조절T세포가 숙주보호작용을 나타낸다. Helicobacterpylori 감염마우스의 림프절로부터 CD25+T세포를 제거하면 세균부하는 감소되나 위염증상은 심해졌으며CD4+조절T세포가 H. pylori 감염으로 유도된 대장염을 억제한다.^{66,67)} 세균감염으로 유도된 면역 매개성 병리에 대한 숙주방어에 있어서 IL-10생산 조절T세포의 보호역할에 관한 간접적 증거는 IL-10결핍마우스에서 관찰되는 질병증상의 심도가 증가한다는 것이다. IL-10결핍마우스에서는 대조군 마우스에 비하여 Listeria monocytogenes에

제 1차 및 제2차 감염이 쉽게 되며 뇌 손상도 심하다.⁶⁸⁾ 또한 IL-10결핍마우스에서 대장균감염으로 인한 사망률도 높고 다 장기부전(multiple organ failure)도 관찰된다.⁶⁹⁾

따라서 세균감염 때 조절T세포는 Th1세포, Th2세포, Th17세포 및 세포독성 T세포 등에 의한 조직손상을 야기하여 숙주 방어 역할을 이롭게 하지만, 조절T세포가 항-병원체면역을 하향 조절하여 숙주방어에 해로운 작용을 하며, 보호면역과 면역병리는 조절T세포와 작동세포의 균형에 따라 나타나며, 면역치료의 성공적 관건은 작동세포, 병원성T세포 그리고 조절T세포의 올바른 균형을 유지하는데 달려 있다고 생각된다.

Table. 2. Beneficial and detrimental effects of regulatory T cells.

Beneficial effects	
Regulation of	T cell homeostasis
Prevention of	inflammatory bowel diseases
Prevention of	autoimmune diseases
Prevention of	graft-versus host reaction
Prevention of	allergy
Prevention of	hypersensitivity
Prevention of	collateral tissue damage in infection
Prevention of	allograft rejection

Detrimental effects	
Down-regulation	of tumor immunity
Down-regulation	of anti-pathogen immunity

결핵에 있어서 Ts의 역할

Haugardy등¹⁸⁾은 결핵 잠복감염 환자(latent TB infection)는 보호항원인 heparin-binding hemagglutinin(HBHA)에 대한 IFN- γ 반응을 나타내지만, 활성결핵환자에서는 낮은 HBHA T세포반응을 일으키는 바 특히 CD4+CD25high FOXP3+ T세포가 사람에 있어 활성결핵감염기간에 마이코박테리아 보호항원인 HBHA에 대한 T세포 매개성 면역반응을 억제한다고 보고하였다. Guyot-Reval등¹⁹⁾은 T세포가 결핵감염 때 결핵균에 대한 방어 역할을 하지만 숙주조직에 부수적인 손상(collateral damage)도 야기하고, 면역조절기전은 면역병리(immunopathology)를 제한하며, Treg세포는 결핵환자에서 증식확대(expansion)되어 Th1형 면역반응을 억제한다고 보고하였다. Kursar등²⁰⁾은 결핵균은 매년 전세계 인구의 약200만 명을 죽이는 top microbial killer중의 하나이고, 결핵균에 감염된 20억명 중 90%는 활동성 질환으로 진전되지 않는 바 이는 면역계가 감염을 통제하는 기전을 일으킬 수 있음을 시사하며, Treg는 숙주로부터 결핵균을 효과적으로 제거하는 능력을 방해한다고 보고하였다.

Scott-Browne등²¹⁾은마우스에 결핵균을 비말 감염시키고 결핵에 대한 면역반응에 있어서 Treg세포의 역할을 실험하고 Treg세포가 폐 림프절에서 증식하고, 그들의 세포표면 표현형(phenotype)이 변화되며, 비말감염 전에 마우스를 Thy1.1항체로 처리하면 폐장에서 결핵균수가 감소되었다고 보고하였다. 폐 림프절과 폐장에 효과세포

가 모이는 비율로 Treg세포도 모이며 결핵균 감염폐장에는 Treg세포가 폐장의 혈관주위 및 기관지주위 그리고 폐 결핵 육아종의 림프양세포의 집합부위 등 CD4+T세포가 모이는 모든 부위에 많은 수가 모이며, 이 Foxp3+ Treg세포는 감염부위에 모여 증식하고 결핵균을 통제하는 면역반응을 억제하는 능력을 가지고 있었음을 관찰하고, 결핵균감염 때 Treg세포의 증식확대와 그들의 기능을 실험동물에서 증명하였다.

Hougardy등²²⁾은 결핵환자의 말초혈액에서 CD4+CD25highFOXP3+Treg세포의 수준이 결핵균이 잠복 감염된(latent TB infection) 건강한 사람과 비-감염대조군에 비하여 높다고 보고하였다. 잠복 감염개체의 말초혈액단핵구로부터 얻은 Treg세포를 TGF- β 존재 하에서 BCG와 함께 배양하면 시험관내에서 증식확대가 가능하지만, 비 감염 균의 Treg세포는 증식확대가 불가능하였다고 보고하였다. 잠복감염된 사람으로부터 얻어 증식확대된 세포는 CD127low를재외한 CTLA-4, GITR 그리고 OX-40 등 Treg세포의 표현형이 발현하지만 이 세포들은 용량 의존성 양식으로 금방 분리된 신선한 단구세포의 다 클론 자극에 대한 반응을 억제하였다. 또한 저자들은 결핵잠복자의 말초혈액으로부터 분리한 CD4+CD25+highFOXP3+CD127low Treg세포를 시험관내에서 증식 확대 하였다.

Temmerman등²³⁾은 결핵균에 감염된 대부분의 사람들이 결핵으로 발병되지 않는다는 것과 고도로 보호능력을 나타내는 HBHA가 결핵잠복기에는 활성결핵 때와는 반대로 강한 IFN- γ 생산반응을 나타낸다는 것에 착

안하여 항-결핵면역에 있어서 중요한 역할을 담당하는 CD8+T 림프구의 잠복결핵개체에 있어서의 HBHA에 대한 반응을 실험하고, 잠복결핵기간에는 HBHA-특이성 CD8+T세포가 기억세포표지를 발현하고 HBHA-특이성 IFN- γ 를 합성하며, 이 세포들은 결핵균증식을 제한하고 과립의존성 기전(granule-dependent mechanisms)에 의하여 세포독성을 나타내고, 이 활성화는 HBHA로 유도한 perforin의 세포 내 발현을 수반하며, 놀랍게도, perforin을 생산하는 CD8+T세포는 IFN- γ 를 생산하는 CD8+T세포와 달랐다고 보고하였다. 또한 HBHA는 사람에게 있어서 매우 방어력이 강하기 때문에 HBHA-특이성CD8+T림프구 반응의 마커는 보호를 monitoring하는데 매우 유용하리라고 가정하였다. Rebeiro-Rodrigues등²⁴⁾은 활성 결핵환자는 결핵균-특이성 면역반응이 장기간 억제되나 그 억제기전에 관해서 불완전하게 이해되고 있는 바 이들은 CD4+CD25+T 세포가 결핵환자에서는 PPD-양성의 건강한 대조 군에 비하여 2.9배 증가하였고, 결핵균자극에 의한 IFN- γ 생산은 감소되었음을 보고하였다. 또한 결핵환자를 치료하면 IFN- γ 생산도 정상적으로 회복되고, 결핵으로 인하여 증가된 CD4+CD25+ Treg세포의 수도 결핵치료에 반응하여 정상수준으로 감소되었다고 보고하였으며 활성결핵기간의 Treg세포의 증식확대는 T세포의 IFN- γ 생산감소에 중요한 역할을 할 것이라고 고안하였다.

Quinn등²⁵⁾은 Mycobacterium bovis BCG(BCG)로 마우스에 폐 감염을 일으키면 폐장에 CD25+Foxp3+Treg세포의 수

가 비 감염대조마우스에 비하여 2.8배 증가하였고, CD25에 대한 단 클론항체(PC61)를 BCG 또는 결핵균감염 3일 전에 마우스에 투여하면 적어도 23일간 혈액, 비장, 폐장에 있어서 CD4+T세포의 CD25발현이 대조군에 비하여 유의하게 감소되었다고 보고하였다. 또한 Treg세포 비활성화가 항결핵보호면역반응을 알아보기 위하여 PC61가 투여된 BCG감염마우스의 폐장과 비장의 IFN- γ 및 IL-2 생산 CD4+세포는 대조 군에 비하여 소량이지만 유의하게 증가되었으나 PC61처리마우스와 대조군 간에는 폐장내의 세균 수에는 차이가 없었으며, nTreg세포의 감염초기의 부재는 사이토카인생산은 증가시키나 BCG 또는 결핵균의 감염경과는 변경시키지 않는 것 같다고 보고하였다. Li등²⁶⁾은 결핵환자 혈액에 있어서 CD4+CD25+T세포 및 CD4+CD25high T세포의 빈도가 정상인에 비하여 유의하게 높았으며 이 Treg세포는 BCG로 자극된 배양세포의 CD4+CD25+T세포로 유도된 IFN- γ 생산을 유의하게 억제할 수 있었고, 이는 Treg세포가 결핵감염에 있어서 면역반응을 통제함에 있어 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다고 보고하였다. Pillemer등⁷⁰⁾은 suppressor of cytokine signaling(SOCS3)이 IL-2와 IL-6에 대한 반응을 억제적으로 조절하며, 흥미롭게도, Th세포와는 달리 Treg세포는 SOCS3 단백질 발현에 결핍이 있었고, Treg에 있어서 SOCS3의 과잉발현은 Treg세포의 증식과 Foxp3와 CTLA-4 발현을 감소시키고 그 억제기능도 감소시켰다고 보고하고, 따라서 SOCS3 발현의 상향조절은 Treg세포의 억제작용이 바람직한

질병의 치료접근에 유용하다고 고안하였다.

Burl등²⁷⁾은 아프리카 서부의 나라 감비아의 1272명의 건강한 결핵접촉자 128 명의 결핵환자를 대상으로 FOXP3 발현에 관하여 실험하고 결핵 비-감염접촉 군에 비하여 결핵환자혈액에서 고농도의 FOXP3 mRNA를 관찰한 결과 IL-10발현은 다소 낮은 수준이었으나, 반대로 최근에 감염된 접촉군에 있어서는 FOXP3 발현 수준은 유의하게 낮으나 IL-10농도에 있어서는 차이가 없었다고 보고하였다. 그리고 저자들은 초기 또는 불 현성 결핵감염 기간에는 FOXP3+Treg가 폐장에 격리되나 결핵이 진행됨에 따라 FOXP3가 말초에 높은 수준으로 다시 나타난 것 같다고 보고하였다. Chen등²⁸⁾은 결핵환자의 혈액과 감염부위에서 CD4+CD25+FOXP3+Treg가증가하고, 혈액과 흉수에서 분리한 CD4+CD25+FOXP3+Treg는 결핵균-특이성 IFN- γ 와 IL-10생산을 억제할 수 있었으며, 따라서 결핵환자에서 증식확대 된 Treg세포는 결핵면역을 억제하고 또한 사람의 결핵의 발병기전에 기여할 것이라고 보고하였다.

Collins등^{71,72)}은 BCG 감염마우스에서 Ts세포가 출현한다고 보고하고 BCG 감염 마우스에서 유도되던 Ts세포가 감염 후 7일에 100ml 음료수에 isoniazid(10mg)와 rifampin(10mg)을 첨가하여 30일간 먹이면 Ts세포의 출현이 억제되었다고 보고하였다. Cunningham 등⁷³⁾은 Mycobacterium kansasii 감염마우스에서 Ts세포가 출현하였다고 보고하였고, Turcotte⁷⁴⁾는 Mycobacterium bovis BCG 감염마우스에서 BCG접종 후 마우스비장에 Ts세포가 출현하고 감염 후

적어도 40일간 Ts가 지속적으로 검출되었다고 보고하였다. Watson등⁷⁵⁾은 Mycobacterium avium 감염마우스에서도 Ts가 유도되었다고 보고하였으며, Nakamura등⁷⁶⁾은 Mycobacterium intracellulare 감염마우스 비장에 2가지형의 Ts세포 즉 감염초기에 나타나는 afferent type(Ts-Aff)와 감염말기에 나타나는 efferent type(Ts-Eff)이 나타난다고 보고하였다. 또한 특이항원에 대한 지연성 과민반응은 cyclophosphamide 처리에 의해 항진되었다고 보고하였다. Watson등⁷⁷⁾은 Mycobacterium habana 감염마우스에서도 Ts가 유도되었고, Ts가 M. habana 감염마우스 비장에 출현하는 시기는 특이항원에 대한 footpad swelling reaction이 소실되는 시기와 일치하였다고 보고하였다. 또한 Mycobacterium vaccae가 알레르기 항원-특이성 조절 T세포를 유도한다는 보고도 있다.⁷⁸⁾

Roy등⁷⁹⁾은 최근 매우 흥미 있는 중요한 실험결과를 처음으로 보가하였는데, 그들은 결핵균에 의해서 자극된 NK세포가 결핵균으로 증식확대 된 CD4+CD25+Foxp3+Treg세포를 죽인다는 증거를 제시하고, 면역반응의 effector arms과 regulatory arms이 교묘한 균형을 유지하는데 있어 NK세포의 잠재적인 새로운 역할을 증명하였다. Boussiotis등⁸⁰⁾은 결핵환자에서 나타나는 아네르기(anergy)는 IL-10을 생산하는 T세포가 면역반응을 억제하기 때문에 나타나며, 결핵균이 면역감시를 회피하는 기전이라고 보고하였다. Lockhart등⁸¹⁾은 결핵균 감염기간에 IL-17이 많이 생산되는데, IL-17생산은 CD4T세포가 아닌 $\gamma\delta$ T세

포에 의해서 주로 생산되며, IL-17생산은 결핵균에 감염된 수상세포에 의해서 생산된 IL-23만에 의해서 자극되고, IL-23는 결핵균감염 초기에 폐장에 나타나며 $\gamma\delta$ T세포와 같은 IL-17생산세포는 폐 감염에 대한 중추적 선천성 보호면역을 대표한다고 보고하였다.

나병에 있어서 Ts세포의 역할

WHO Leprosy Today는 나병의 진단과 multidrug therapy(MDT)로 치료하는 것은 공중보건문제로서 나병퇴치의 전략에 중요한 요소이며, 109개국과 영토로부터 받은 공식보고에 따르면⁸²⁾, 2007년이 시작한 세계나병등록 발생빈도는 224,717명 증례이고, 2006년에 검색된 신환자는 유럽 국가의 소수를 제외하고 259,017명이며. 2005년에 비하면 2006년에 세계적으로 신환 발생수는 40,019명(13.4%감소)이다. 지난 5년 동안 세계적으로 신환 발생 수는 극적으로 계속 감소하며 년 평균 거의 20%가 감소하고 있다. 그러나 앙고라, 브라질, 중앙아프리카공화국, 네팔 그리고 탄자니아에서는 아직도 고빈도로 유행하고 있다. 나병 전염의 가장 유효한 예방법은 조기 진단과 MDT로 치료하는 방법이다.

말하기 서운하지만, 나병에 있어서 Ts세포의 연구는 결핵분야에 비하여 부진한 것 같으며 조절T세포의 Foxp3표지가 발견된 이전의 연구가 활발한 편인 것 같다. Mehra등²⁹⁾은 나중나 환자에서 억제세포인 Ia+, TH2+/OKT8+T세포의 수가 증가

되고 BCG와 사멸된 나균으로 예방접종 받은 나중나환자는 임상증상이 개선되고 피부 반응이 양성으로 전환되었다고 보고하였다. Tom등³⁰⁾은 중간군 나환자로부터 Ts세포를 cloning하는데 성공하고, 이 클론된 Ts세포는 나균과 반응하는 협조T세포를 완전히 억제하였다고 보고하였다. Modulin등³¹⁾은 나중나환자의 피부생검물로부터 분리한 림프구를 사용하여 Ts세포를 cloning하였고, 이 T8클론은 lepromin존재 하에서 말초혈액단구세포와 T4클론을 HLA-D 제한적으로 ConA반응을 억제하였고, 더욱이 이 T8클론은 HLA-D적합 T4클론의 나균항원에 대한 반응을 억제하였으나 HLA-D 비적합 T4클론에 대한 반응은 억제하지 못함을 관찰하고 사람에게 있어서 이와 같은 실험결과 는 T세포억제는 어느 정도 주 조직적합복합체(MHC)- 제한적임을 시사한다고 보고하였다.

Salgame등⁸³⁾은 나병에 있어서 면역 억제기전에 관하여 연구하고 나중나의 감염 초기에는 대식세포로부터 유래한 억제인자에 의하여 면역반응이 억제되나 감염후반기에는 T림프구에 의한 비특이적 억제가 이루어진다고 보고하였다.

Modulin등³⁴⁾은 나중나환자의 피부생검물로부터 Ts(T8)세포를 분리배양하는데 성공하고, Ts세포의 유도는 나중나환자에 있어서의 나균에 대한 무반응(unresponsiveness)의 적어도 부분적인 원인이 될 것이라고 설명하였다. Mehra등³²⁾은 Dharmendra lepromin을 사용하여 나중나와 중간군 나환자의 림프구로부터 시험관내에서 ConA 반응을 억제하는 억제세포생산을 유도할 수

있었으나 결핵양 나환자의 림프구로부터는 억제세포생산을 유도할 수 없었다고 보고하였다. Mehra등³³⁾은 나종나환자의 T세포를 항-흉선세포를 사용하여 TH2+와 TH2-아형으로 구분하고 총 T세포의 20%를 차지하는 TH2+세포가 나종나 및 중간군나에 있어서 정상인의 림프구 반응을 억제하는 억제세포였다고 보고하였다. Kaplan등⁸⁴⁾은 나균항원으로 나종나와 결핵양나환자의 말초혈액 세포뿐만아니라 나균에 전연 노출되지 않은 대조군의 말초혈액세포를 억제하는 억제세포 T8+세포를 시험관내생산을 유도하였고, 나균항원 중 lipoarabinomannan-B (LAM-B)가 억제항원이었다고 보고하였다.

Belgaumkar등⁸⁵⁾은 나병환자에 있어서 사이토카인 IFN- γ 와 IL-6의 평균농도는 정상대조 군에 비하여 유의하게 높았고 사이토카인이 아마도 나병의 분류, 예후 그리고 치료에 유의한 역할을 하는 잠재력을 가지고 있다고 보고하였다. Bochud등⁸⁶⁾은 Toll-like receptor (TLR)2가 나균에 대한 반응에 필요하며, ARG677Trp 돌연변이는, TLR2가 나균과 결핵균에 대한 반응 증개능력을 없애 버렸다고 보고하였다. Murray등⁸⁷⁾은 나균 이수지세포의 성숙과 활성화를 억제하나 결핵균과 BCG는 수지세포를 자극하였고 결핵양나에 있어서는 강한 Th1면역을 나타내고 피부병소에는 소수의 나균이 있으나 나종나에서는 많은 Th2 사이토카인이 있고 많은 수의 나균이 존재한다고 보고하였다. Yamamura등⁸⁸⁾은 나병의 스펙트럼에따라 나병환자 피부병소의 피부 생검으로부터 추출한 재료로부터 cytokine profile을 조사하고 결핵양 나환자의 병소

에서는 주로 IL-4, IL-5 및 IL-10에 대한 mRNA가 검출되었으며, 따라서 나병의 저항성과 감수성은 확실한 사이토카인 생산패턴과 관계가 있다고 보고하였다. Sieling등⁸⁹⁾은 나종나환자의 피부병소에서 IL-10 mRNA 와 IL-4 mRNA가 발현되어있음을 관찰하고, IL-10과 IL-4가 나병감염에 있어서 면역억제에 기여하며, 내 인성(endogenous) IL-4생산이 IL-10분비를 억제하고 동시에 TNF- α 및 GM-CSF유리를 증가시킨다고 보고하였다.

Duthie등⁹⁰⁾은 나병환자 혈청내의 IgG항체가 나균으로부터 추출한 단백질항원에 결합하는 능력을 이용하여 나병의 조기 혈청학적 진단을 고안하고 초기 나병의 진단과 치료를 할 수 있어 나병의 전파를 감소시키고, 신체장애 와 기형을 예방할 수 있고 나병박멸에 도움이 될 것이라고 제안하였다.

Walker등³⁵⁾은 세포내병원체(intracellular pathogen)은 선천성 면역시스템에 의해서 인지되며, 단구 및 대식세포에 있는 TLRs가 mycobacterial lipoprotein을 인지하고 나균의 경우 주로 TLR2/1 heterodimer에 의해서 인지되고 단구가 대식세포와 수지세포로 분화되며, TLR자극은 많은 면역반응 유전자의 전사를 조절하는 NF- κ B를 활성화한다고 보고하였다. 또 이 저자들은 CD4+ 세포는 주로 육아종에 모이며, CD8+ 세포는 육아종 주위의 mantle area에 모이고, 결핵양육아종에 존재하는 T 세포는 항균작용을 나타내는 granulysin을 생산하지만 나종나에서는 육아종형성이 빈약하며, mRNA생산은 주로 IL-4, IL-5 및 IL-10에 관한 것이며 나종나 병소에 있는 CD8+세포가

IL-10을 생산하며, IL-4는 당구의 TLR2를 하향조절하고 IL-10은 IL-12 생산을 억제한다고 보고하였다.

Bloom등⁹¹⁾은 Ts세포와 나병에 관한 종설에서 나환자로부터 유래한 T세포클론을 이용하여 사람의 T세포를 그 기능과 림포카인(lymphokine) 생산패턴에 따라 CD4와 CD8를 각각 2종의 아형으로 구분하였다. 즉 그들은 CD4세포를 lepromin과 PPD에 반응하는 제1형 CD4세포와 과상풍 병독소(tetanus toxoid)와 특이적으로 반응하는 제2형 CD4세포아형으로 구분하고, 제1형 CD4아형은 IFN- γ 와 IL-2를 현저하게 생산하였으며, 제2형 CD4아형은 IL-2와 IL-5를 현저하게 생산하였다고 보고하였다. 또한 그들은 CD8도 제1형과 제2형 아형으로 구분하였는데, 제1형 CD8세포독성 T 림프구는 IFN- γ 와 IL-2를 현저하게 생산하였고, 면역학적으로 무반응성 나환자로부터 유래한 Ts세포를 클론인하였고, 제2형 CD8세포는 항원특이성 CD8세포이고, HLA-DQ제한성이며 IL-4를 현저하게 생산하였다고 보고하였다. 그리고 그들은 지난날에 관찰되었으나 논쟁이 많았던 여러 가지 면역학적 현상을 T세포아형, 림포카인의 교차조절작용 그리고 여러 가지 항원제시세포(APC)의 여러 가지 항원제공양식 등 실험적 근거를 제시하며 최근의 발전에 비추어 다시 설명을 시도하였다. 그러나 16년 전의 그들의 종설은 학문이 눈부시게 발전한 2008년 현재 고찰해보면 아직도 미해결의 많은 것들을 남겨놓고 있다.

Birch등⁹²⁾은 Treg세포가 사람 피부 내에도 있으며, 피부에 있어서 Treg세포의

면역조절작용을 증명하고, Treg가 여러 가지 피부질환에 관여함을 보고하였다. Mendonca등⁹³⁾은 ELISA로 나환자혈장내의 chemokine CCL11을 측정하여 나환자와 나병 비 감염환자를 구별할 수 있다고 보고하였다.

Treg 세포 치료 (suppressor / regulatory T cell therapy)

Treg세포치료를 논하기 전에 숙주에 대하여 Treg세포의 이로운 효과와 해로운 점들을 정리하면 다음과 같다(Table. 2. 참조) 즉, Treg의 이로운 점은 억제세포와 작동세포 (effector cell) 간의 절묘한 균형을 유지하는 T세포 항상성(homeostasis) 유지에 기여하고^{6,94)}, 자기면역질환을 예방^{16,18)}, 이식편대 숙주질환(GVHD) 예방¹¹⁻¹³⁾, 알레르기 예방^{4,8)}, 과민반응 예방⁸⁾, 감염으로 인한 면역병리 예방^{55,95)} 동종이식거부반응 예방¹¹⁻¹³⁾등이며, 해로운 점은 중앙면역의 하향조절¹⁴⁾과 감염에 대한 면역의 하향조절⁵⁵⁾이라고 할 수 있다. 따라서 억제세포치료는 숙주의 면역상태에 따라 “맞춤 의학”(individual medicine)의 견지에서 가능하다고 말할 수 있다. 이런 목적을 달성하기 위해서 상황에 따라 Treg세포작용을 상향조절하는 방법을 강구하거나 Treg세포작용을 하향 조절하는 방법을 강구하지 않으면 안 된다. 따라서 Treg세포를 증식확대하거나 Treg세포의 면역억제력을 억제하여 Treg세포치료를 시도하고 있다. 즉, Battaglia등⁹⁶⁾은 *Streptomyces hygroscopicus*에

서 분리한 macrolide항생제이며 면역억제로 잘 알려진 라파마이신(rapamycin)을 이용하여 CD4+CD25+FoxP3+Treg를 시험관내에서 선택적으로 증식확대에 성공하고, 라파마이신으로 Treg세포를 시험관내에서 증식확대 하여 T세포-중개 성 면역 질환의 세포요법(cellular therapy)으로 사용할 수 있는 가능성을 보고하였다. 또한 Kang등⁹⁷⁾은 요즈음 라파마이신으로 mTOR을 차단하면 마우스체내에서 항원특이성 CD4+CD25+Foxp3+Treg의 발생이 증가되었고 이와 같은 실험결과는 면역반응을 일으키는데 있어 실제적으로 임상에 응용할 수 있는 중요한 근거를 제시한 것이다.

종양면역에 있어서 Treg세포의 역할에 관하여 치료면에서 간단히 살펴보면, Beyer등¹⁴⁾은 암을 가지고 있는 마우스뿐만 아니라 고체 암(solid tumor) 환자 그리고 혈액 암 환자에서도, Treg세포수가 증가되어 있었으며, Treg세포를 제거하면 항 종면역이 회복되었다고 보고하였다. Piconese등⁹⁸⁾은 요즈음 T세포표면 단백질의 하나이며 TNFR-superfamily의 하나인 OX40(CD134)를 종양을 가지고 있는 마우스에 투여하면 Treg세포에 의한 면역억제능력이 차단되고, 종양거부반응이 항진되었다고 보고하였다. Zhou등⁹⁹⁾은 치료용 암백신을 주사하면 종양특이성 Treg세포가 증식확대 되었으며 암 백신 주사는 종양항원에 대한 숙주면역관용을 실제로 약화시킬 수 있기 때문에 암 면역치료를 실시하고자 할 때 종양특이-작동T세포의 발생빈도를 증가시킬 뿐만 아니라 Treg세포의 활성을 약화시키거나 또는 Treg세포를 제거하는

전략이 아울러 필요하다고 고안하였다. Ebert등¹⁰⁰⁾도 최근 전사인자 FoxP3+가 종양에 침윤된 T세포뿐만 아니라 종양세포 즉 사람의 흑색종(melanoma)세포자체에서도 발현됨을 보고하였다.

이식면역에 있어서의 Treg세포의 역할에 관한 치료면에서의 연구가 최근에 매우 활발한편인바 간단히 고찰해보면, Shevach¹²⁾는 이식면역관용(transplantation tolerance)에 있어서 Treg세포의 역할에 관하여 기술하였고, Wood등¹³⁾은 동종항원-특이성 Treg세포는 CD8+ T세포에 의한 거부반응을 억제하며, 이식조직수용자(recipient)의 조직이식부위에 Treg세포가 국부적으로 모여 있었다고 보고하였다. Jiang등¹⁰¹⁾은 시험관내에서 유도한 사람의 Treg세포를 이용하여 이식조직공여자-특이성 이식면역관용을 항진시키기 위해서 임상세포 전달요법의 토대를 닦았으며, Jiang등¹⁰²⁾은 임상적으로 이식조직 공여자의 조직항원-특이성 이식조직 면역관용을 유도하는데 “맞춤의학”으로서 환자-특이성 조절T세포를 이용하여 임상면역세포전달 요법(adoptive cell transfer therapy)이 유망하다고 보고하였고. Kingsley 등¹¹⁾은 CD4+CD25+Treg가 이식거부반응을 방지하였다고 보고하였다.

흥미롭게도, Superantigen(SAg)에 의한 Treg세포의 억제작용을 차단한다는 보고가 축적 되고 있다. 즉, SAg은 보통항원(conventional antigen)과는 달리 항원제공세포에 의한 처리 없이 항원결합부위의 바깥부분에 결합하거나 또는 주조직적합체(MHC) 클래스 II분자와 직접 결합하며,

SAG/MHC 클래스 II가 T세포상에 있는 T세포수용체(TCR)의 V β 사슬과 직접 작용하여 대대적으로 T세포를 활성화하며, SAg은 “bad” 및 “ugly” 효과를 나타내지만 항-종양 면역항진과 항체생산물항진 등 바람직스런 면역반응을 항진시키는 “good” 효과도 나타낸다.¹⁰³⁾ Ou등¹⁰⁴⁾은 아토피 피부염 환자에서는 놀랍게도 Treg세포가 증가 되어 있었는데 SAg인 포도상구균장 독소B(SEB)로 Treg세포를 자극하면 면역억제작용이 상실되었음을 관찰하고, 이와 같은 실험결과는 SAg이 아토피피부염환자에 있어서 T세포활성을 촉진함을 시사한다고 보고하였다. Goleva등¹⁰⁵⁾은 포도상구균의 SAg이 nTreg세포의 억제작용을 폐기시켰다고 보고하였다. 리파마이신, OX40 그리고 SAg등에 의해서 Treg세포의 작용이 조절되지만, 혈관 내 면역글로불린¹⁰⁶⁾ 또는 세균내독소(lipopolysaccharide, LPS)에 의해서도 Treg세포가 증식 확대된다.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ 흥미롭게도, Roy등⁵⁷⁾은 NK세포가 결핵균에 의해서 증식 확대된 Treg세포를 죽인다는 보고를 하였다.

위생가설(hygiene hypothesis)과 조절T세포

위생상태가 양호한 선진국 또는 매우 산업화된 나라에서는 더 많은 알레르기 질환과 케양 성 대장염과 크론병(Crohn's disease)과 같은 염증성 장관질환(inflammatory bowel disease, IBD), 그리고 제1형 당

뇨병과 다발성경화증과 같은 자가면역질환의 발생빈도가 비교적 높다.¹⁰⁹⁾ 반대로, 위생상태가 수준 이하인 후진국 또는 개발도상국에서는 위와 같은 질환의 발생빈도가 비교적 낮다. 이 원인을 한 때 Th1세포/Th2세포 균형이 Th2쪽으로 이동하여 생긴 것으로 해석 하였으나, 최근 Treg/Teffector 균형을 중요시 하는 위생가설 또는 “Old Friends” 기전으로 해석한다.¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾ 즉, 우리 주위환경에는 많은 비-병원성미생물 특히 유산균, 집균 성 Mycobacteria, 윤충(helminthes)등이 존재하는 바 이들 미생물을 “Old Friends”라고 일컬으며, 이 “Old Friends”에 유아 때 노출되면 조절 T세포가 유아에 유도 되어 항원-특이성 면역관용이 성립될 뿐만 아니라 항원-비-특이성 bystander suppression기전에 의해서 작동 T세포에 의한 병원성 면역반응을 억제하여 알레르기질환과 위에서 기술한 질병을 예방하나, 매우 지나치게 위생적인 환경에서 태어난 유아는 “Old Friends”에 노출되지 않기 때문에 조절 T세포가 유아에서 충분히 발생되지 않았기 때문에 작동T세포의 병원성 면역반응을 억제하지 못하여 위와 같은 질환을 일으킨다고 한다.¹⁰⁸⁻¹¹²⁾ 이런 위생가설을 “Old Friends”가설이라고도 한다.¹⁰⁹⁾

결론

본 논문에서 저자는 조절T세포의 생물학적 특성, 감염에 있어서 조절T세포의 숙주의 보호역할과 해로운 역할, 그리고 보호역

할과 면역병리, 조절T세포와 작동세포간의 균형을 논하고, 특히 결핵균감염과 나균감염 때 발현하는 조절T세포의 역할에 관하여 기술하였으며, "Old Friends" 가설과 조절T세포치료 가능성에 관하여 간단히 논하였다.

참 고 문 헌

1. 하대유 : Suppressor T-lymphocytes. 녹십자의보 1976; 4:214-218.
2. Waksman BH: Tolerance, the thymus, and suppressor T cells. Clin. Exp Immunol 1977; 28:363-374.
3. Moeller G (Ed): Suppressor T lymphocytes. Transplantation Rev 1965 :3-205
4. Bacchetta R, Gambineri E, Roncrlol, M-G: Role f regulatory T cells and FOXP3 in huan diseases. J Allergy Clin Immunol 2007;120: 227-235.
5. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M: Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): Breakdown of a single mechanisms of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol 1995; 155:1151-1164.
6. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T: Fox3+CD25+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. Immunol Rev 2006; 212: 8-27.
7. Saruta M, Yu QT, Fleshner PR, et al: Characterization of FOXP3+CD4+ regulatory T cells in Crohn's disease. Clin Immunol 2007; 125: 281-290.
8. Chatila TA: Role of regulatory T cells in human diseases. J Allergy Clin Immunol 2005; 116:949-959.
9. Rouse BT, Suvas S: Regulatory cells and infectious agents: De'tentes cordiale and contraire. J Immunol 2004; 173: 2211-2215.
10. 하 대유, 박영민, 박윤규, 이현구, 박종욱: *Cryptococcus neoformans* 감염에 있어서 세포면역조절. III. *Cryptococcus* 면역 특이 억제 T세포의 유도 및 hybridoma 생산. 대한면역학회지 1992; 14:15-23.
11. Shevach EM: Certified professionals: CD4+CD25+ suppressor T cells. J Exp Med 2001; 193: F41-F45.
12. Bluestone JA, Tang Q: Therapeutic vaccination using CD4+CD25+ antigen-specific regulatory T cells. PNAS 2004; 101: suppl. 214622-14626.
13. Wood KJ, Sakaguchi S: Regulatory T cells in transplantation tolerance. Nature Rev Immunol 2003; 3: 199-210.

14. Beyer M, Schultze JL: Regulatory T cells in cancer. *Blood* 2006; 1108:804-811.
15. McGuirk P, McCann C, Mills KHG: Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells: a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by *Bordetella pertussis*. *J Exp* 2002;195: 221-231.
16. Ross PJ, Lavelle EC, Mills KHG, Boyd AP: Adenylate cyclase toxin from *Bordetella pertussis* synergizes with lipopolysaccharide to promote innate interleukin-10 production and enhances the induction of Th2 and regulatory T cells. *Infect Immun* 2004;72:1568-1579..
17. Sewnath ME, Olszyna DP, Birjmohun R, ten Kate FJW, Gouma DJ et al: IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increase mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J Immunol* 2001;166:6323-6331..
18. Hougardy JM, Place SP, Hildebrand M, Drowart A, Debie AS, Locht C, Mascart F: Regulatory T cells depress immune responses to protective antigens in active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:409-416.
19. Guyot-Revol V, Innes JA, Hackforth S, Hinks T, Lalvani A: Regulatory T cells are expanded in blood and disease sites in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 803-810.
20. Kursar M, Koch M, Mittrucker HW, Nouailles G, Bohagen K, Kamadt T, Kaufmann HE: Regulatory T cells prevent efficient clearance of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2007;178:2661-2665.
21. Scott-Browne JP, Shafiani S, Tucker-Heard G, Ishida-Tsubota K, Fontenot JD, et al. : Expansion and function of Foxp3-expressing T regulatory cells during tuberculosis. *J Exp Med* 2007; 204: 2159-2169.
22. Hougardy JM, Verscheure V, Locht C, Mascart F: In vitro expansion of CD4+CD25^{high}FOXP3+CD127^{low} regulatory T cells from peripheral blood lymphocytes of healthy *Mycobacterium tuberculosis*-infected humans. *Microbes Infect* 2007; 9:1325-1332.
23. Temmerman ST, Place S, Debie AS, Locht C Mascart F: Effector functions of heparin-binding hemagglutinin-specific CD8+ T lymphocytes in latent human tuberculosis: *J infect Dis* 2005; 192:226-232.

24. Riberio-Rodrigues R, Resende Co T, Rojas R, Toossi Z, Dietze R et al: A role for CD4+CD25+ T cells in regulation of the immune response during human tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 25-34.
25. Quinn KM, McHugh RS, Rich FJ, Goldsack LM, de Lisie et al: Inactivation of CD4+CD25+ regulatory T cells during early mycobacterial infection increases cytokine production but does not affect pathogen load. *Immunol Cell Biol* 2006; 84: 467-474.
26. Li L, Lao SH, Wu CY: Increased frequency of CD4(+)CD(high) Treg cells inhibit BCG-specific induction of IFN-gamma by CD4(+) T cells from TB patients. *Tuberculosis (Edinb)* 2007;87: 526-534.
27. Burl S, Hill PC, Jeffries DJ, Holland MJ, Fox A, Lugos MD et al: FOXP3 gene expression in a tuberculosis case contact study. *Clin Exp Immunol* 2007; 149:117-122.
28. Chen X, Zhou, B, Li M, Deng Q, Wu X, et al: CD4(+)CD25(+) FoxP3(+) regulatory T cells suppress *Mycobacterium tuberculosis* immunity in patients with active disease. *Clin Immunol* 2007;123: 50-59.
29. Mehra V, Convit J, Rubinsein A, Bloom BR: Activated suppressor T cells in leprosy. *J Immunol* 1982;129: 1946-1951.
30. Ottenhoff THM, Elferink DG, Klaster PR, De Vries RRP. Cloned suppressor T cells from a lepromatous leprosy patient suppress *Mycobacterium leprae* reactive helper T cells. *Nature* 1986;322:462-464.
31. Modlin RL, Kato H, Mehra V, Nelson EE, Xue-Dong F et al: Genetically restricted suppressor T-cell clones derived from lepromatous leprosy lesions. *Nature* 1986; 322: 459-461.
32. Mehra V, Mason LH, Fields JP, Bloom BR: Lepromin-induced suppressor cells in patients with leprosy. *J Immunol* 1979; 123: 1813-1817.
33. Mehra, V., Mason LH, Rothan W, Erinherz E, Scholssman SF, Bloom BR: Delineation of a human T cell subset responsible for lepromin-induced suppression in leprosy patients. *J Immunol* 1980; 125: 1183-1188.
34. Modlin RL, Mehra V, Wong L, Fujimiya Y, Chang WC et al: Suppressor T lymphocytes from lepromatous leprosy skin lesions. *J Immunol* 1986; 137: 283 1-2834
35. Walker SL, Lockwood DNJ: The clinical and immunological features of leprosy. *Br Med Bulletin* 2006:1-16.

36. O'Keefe J, Moran AP: Conventional, regulatory, and unconventional T cells in the immunologic response to Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2008; 13: 1-19.
37. Lundgren A, Suri-Payer E, Enarsson K, Svennerholm AM, Lundin BS: Helicobacter pylori-specific CD4+ CD25^{high} regulatory T cells suppress memory T-cell response to H.pylori in infected individuals. *Infect Immun* 2003;71:1755-1762.
38. Beswick EJ, Pinchuk IV, Das S, Powell DW, Reyes VE: Expression of the programmed death ligand 1, B7-H1, on gastric epithelial cells after Helicobacter pylori exposure promotes development of CD4+CD25+FoxP3+regulatory T cells. *Infect Immun* 2007;75: 4334-4341.
39. Kullberg MC, Jankovic D, Gorelick PL, Capar P, Leterio JJ et al: Bacteria-triggered CD4+ T regulatory cells suppress Helicobacter hepaticus-induced colitis. *J Exp Med* 2002; 196:505-515.
40. Kursar M, Kohler A, Kaufmann SHF, Mittucker HW: Depletion of CD4+ T cells during immunization with nonviable *Listeria monocytogenes* caused enhanced CD8+T cell-mediated protection against Listeriosis. *J Immunol* 2004;171:3167-3172.
41. Couper KN, Blunt DG, Riley EM: IL-10: The master regulator of immunity to infection. *J Immunol* 2008; 180: 5771-5777.
42. Kurts C: Th17 cells: a third subset of CD4+ T effector cells involved in organ-specific autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 816-819.
43. Iwakura Y, Ishigame H: The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116:1218-1222.
44. Gershon RK, Kondo K: Infectious immunological tolerance. *Immunology* 1971; 21:903-914.
45. Gershon RK, Cohen P, Hencin R, Liebhaver SA: Suppressor T cells. *J Immunol* 1972; 586-590.
46. Durkin HG, Waksman BH: Thymus and tolerance. Is regulation the major function of the thymus? *Immunol Rev* 2001; 182: 33-57.
47. Ha TY, Waksman BH: Role of the thymus in tolerance .X. "Suppressor" activity of antigen-stimulated rat thymocytes transferred to normal recipients. *J Immunol* 1973; 110: 1290-1299.
48. Ha TY, Waksman BH, Treffers HP: Thymic suppressor cell. I. Separation of subpopulation with suppressor activity. *J Exp Med* 1974; 139: 13-23.

49. Ha TY, Waksman BH, Treffers HP: The thymic suppressor cell. II. Metabolic requirement of suppressor activity. *Immunol Commun* 1974; 3: 351-359.
50. Ha TY, Waksman BH, Treffers HP: The thymic suppressor cell. II. Metabolic requirement of suppressor activity. *Immunol Commun* 1974; 3: 351-359.
51. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M: Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): Breakdown of a single mechanisms of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155:1151-1164.
52. Gambinen E, Torgenson T, Ochs HD: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 430-435.
53. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, et al: Foxp3+D25+ D4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2006;212: 8-27.
54. Shevach EM: Certified professionals: CD4+ CD25+ suppressor T cells. *J Exp Med* 2001; 193:F41-F46.
55. Mills KHG: Regulatory T cells: Friend or foe in immunity to infection? *Nature Rev Immunol* 4: 1-15.
56. Coleman CA, Muller-Trutwin MC, Apetrei C, Pandrea I: T regulatory cells: aid or hindrance in the clearance of disease? *J Cell Mol Med* 2007; 11:1291-1325.
57. Collins FM, Watson SR: Suppressor T-cells in BCG-infected mice. *Infect Immun*1979; 25:491-496.
58. Wakkach A, Augier S, Breittmayer J-P, et al: Characterization of IL-10-secreting T cells derived from regulatory CD4+CD25+ cells by the TIRC7 surface marker. *J Immunol* 2008; 180: 6054-6063.
59. Ziegler SE: FOXP3: of mice and men. *Ann* 6; 209-226.
60. Tang Q, Bluestone JA: The Foxp3+ regulatory T cells: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol* 2008;9: 239-244.
61. 하대유, 김형일, 임선영: Dexamethasone 이 마우스의 여러 가지 suppressor T cells에 미치는 영향. *대한면역학회지* 1987; 9:1-15.
62. Bestard O, Cruzado JM, Mestre M, et al: Achieving donor-specific hyporesponsiveness is associated with FOXP3+ regulatory T cell recruitment in human renal allograft infiltrates. *J Immunol* 2007; 179: 4901-4909.

63. Wood KJ, Sakaguchi S: Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nature Rev Immunol* 2003; 3: 199-210.
64. Suvas S, Azkur AK, Kim BS, Kumarguru U, Rouse BT: CD4+CD25+regulatory T cells control the severity of viral immunoinflammatory lesions. *J Immunol* 2004;172:4123-4132.
65. Haynes LM, Vanderlugt CL, Canto MCD, Melvold RW, Miller SD: CD8+ T cells from Theiler's virus-resistant BALB/cByJ mice downregulated pathogenic virus-specific CD4+ T cells. *J Neuroimmunol* 2000; 106: 43-52.
66. O'Keefe J, Moran AP: Conventional, regulatory, and unconventional T cells in the immunologic response to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2008;13: 1-19.
67. Kullberg MC, Jankovic D, Gorelick PL, Capar P, Leterio JJ et al: Bacteria-triggered CD4+T regulatory cells suppress *Helicobacter hepaticus*-induced colitis. *J Exp Med* 2002; 196:505-515.
68. Deckert M, Soltek S, Geginat F, Lutjen S, Montesinos-Rongen M et al: Endogenous interleukin-10 is required for prevention of a hyperinflammatory intracerebral immune response in *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis. *Infect Immun* 2001;69:4561-4571.
69. Sewnath ME, Olszyna DP, Birjmohun R, ten Kate FJW, Gouma DJ et al: IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increase mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J Immunol* 2001; 166:6323-6331.
70. Pillemer, BB, Xu H, Oriss TB, Qi Z, Ray A: Deficient SOCS3 expression in CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells and SOCS3-mediated suppression of Treg function. *Eur J Immunol* 2007;37:2082-2089.
71. Collins FM, Watson SR: Suppressor T-cells in BCG-infected mice. *Infect Immun*1979; 25:491-496.
72. Collins FM, Watson SR: Effect of chemotherapy on suppressor T cells in BCG-infected mice. *Immunol* 1980;40: 529-537.
73. Cunningham DS, Collins FM: Suppressor and helper T-cell population in *Mycobacterium kansasii*-infected spleens. *Immunology* 1981;44:473-480.
74. Turcotts R: Evidence for two distinct populations of suppressor cells in the spleens of *Mycobacterium bovis* BCG-sensitized mice. *Infect Immun* 1981;34:315-322.
75. Watson SR, Collins FM: The specificity of suppressor T cells induced by chronic *Mycobacterium avium* infection in mice. *Clin Exp Immunol* 1981; 43:10-19.

76. Nakamura RM, Goto Y, Kitamura K, Tokunaga T: Two types of suppressor T cells that inhibit delayed-type hypersensitivity to *Mycobacterium intracellulare* in mice. *Infect Immun* 1989; 57:779-784.
77. Watson SR, Collins FM: Development of suppressor T- cells in *Mycobacterium habana*-infected mice. *Infect Immun* 1979;25:497-506.
78. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, et al: Suppression of airway eosinophilia killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Immunol* 2002;8:625-629.
79. Roy S, Barnes PF, Garg A, Wu S, Cosman D et al: NK cells lyse T regulatory cells that expand in response to an intracellular pathogen. *J Immunol* 2008; 180: 1729-1736.
80. Bendelac A, Savage PB, Teyton L: The biology of NKT cells. *Ann Rev Immunol* 2007; 25:297-336.
81. Lockhart E, Green AM, Flynn JL: IL-17 production is dominated by $\gamma\delta$ T cells rather than CD4 T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Immunol* 2006;177: 4662-4669.
82. World Health Organization 2007. Leprosy today. In *Leprosy Elimination*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
83. Salgame PR, Mahadevan PR, Antia NH: Mechanism of immunosuppression in leprosy: Presence of suppressor factor(s) from macrophage of lepromatous patients. *Infect Immun* 1983;40:1119-1126.
84. Kaplan G, Gandhi RR, Weinstein DE, Levis WR, Patarroyo ME et al: *Mycobacterium leprae* antigen-induced suppression of T cell proliferation in vitro. *J Immunol* 1987;138:3028-3034.
85. Belgaumkar Va, Gokhale NR, Mahajan PM, et al: Circulating cytokine profiles in leprosy patients. *Lepr Rev* 2007;78:223-230.
86. Bochud, PY, HawnTR, Aderem A: A Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol* 2003; 170: 3451-3454.
87. Murray RA, Siddiqui MR, Mendillo M, Krahembuhl J, Kaplan G: *Mycobacterium leprae* inhibits dendritic cell activation and maturation. *J Immunol* 2007;178:338-344.
88. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, Modulin RL: Defining protective responses to pathogen: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1991;254: 277-279.

89. Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M, Salgame P, Bloom B, et al: Immunosuppressive role for IL-10 and IL-4 in human infection: in vitro modulation of T cell responses in leprosy. *J Immunol* 1993;150: 5501-5510.
90. Duthie MS, Goto W, Ireton GC, Reece ST, Cardoso LPV et al: Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14: 1400-1408.
91. Bloom BR, Modlin RL, Salgame P: Stigma variations: observations on suppressor T cells and leprosy. *Ann Rev Immunol* 1992; 10:453-488.
92. Birch KE, Vukmanovic-Stejić M, Reed JR, Akbar AN, Rusin MHA: The immunomodulatory effects of regulatory T cells: implications for immune regulation in the skin. *Br J Dermatol* 2005; 152:409-417.
93. DeJaco, C, Duftner C, Grubeck-Loebenstein B, Schirmer M: Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Immunol* 2006; 117: 289-300.
94. Beyer M, Schultze JL: Regulatory T cells in cancer. *Blood* 2006; 1108: 804-811
95. Maloy K, Salaun L, Cahill R, et al: CD4+CD25+T_R cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003;197:111-119.
96. Battaglia M, Stabilini A, Roncarolo M-G: Rapamycin selectively expands CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells. *Blood* 2005; 105:4743-4748.
97. Kang J, Huddlestone SJ, Fraser JM, et al: De novo induction of antigen-specific CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in vivo following systemic antigen administration accompanied by blockade of mTOR. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 1230-1239.
98. Piconese S, Valzasina B, Colombo MP: OX40 triggering blocks suppression by regulatory T cells and facilitates tumor rejection. *J Exp Med* 2008; 205: 825-839.
99. Zhou G, Drake CG, Levisky HI: Amplification of tumor - specific regulatory T cells following therapeutic cancer vaccines. *Blood* 2006; 107: 628-636.
100. Ebert LM, Tan BS, Browning J, et al: The regulatory T cell-associated transcription factor FoxP3 is expressed by tumor cells. *Cancer Research* 2008; 68:3001-3009.
101. Kingsley CI, Kari M, Bushell AR, et al: CD25+CD4+ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4-and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J Immunol* 2002;168:1080-1086.

102. Jiang S, Lechler RI, He XS, et al: CD4+CD25+ regulatory T cell therapy for the induction of donor-specific clinical transplantation tolerance. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:1003-1009.
103. Torres BA, Kominsky S, Perrin GQ, et al: Superantigens: The good, the bad, and the ugly. *Exp Biol Med* 2001; 226:164-176.
104. Ou L-S, Goleva E, Hall C, Leung DTM: T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:756-763.
105. Goleva E, Cardona ID, Ou L-S, et al: Factors that regulate naturally occurring T regulatory cell-mediated suppression. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1094-1000.
106. Ephrem A, Chamat S, Miquel C, Fission S, Mouthon L et al: Expansion of CD4+CD25+ regulatory T cell by intravenous immunoglobulin: a critical factor in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood* 2008; 111: 715-722.
107. Bryn T, Yaqub S, Mahic M, Henjum K, Aandahl EM, Tasken K: LPS-activated monocytes suppress T-cell immune responses and induce FOXP3+T cells through a COX-2-PGE2-dependent mechanisms. *Int Immunol* 2008;20:235-245.
108. den Haann JMM, Kraal G, Bevan MJ: Lipopolysaccharide induces IL-10-producing regulatory CD4+T cells that suppress the CD8+T cell response. *J Immunol* 2007; 178: 5429-5433.
109. Rook GAW, Burnet LR: Old friends for breakfast. *Clin Exp Allergy* 2005;35:841-842.
110. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, et al: Suppression of airway eosinophilia killed Mycobacterium vaccae-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Immunol* 2002;8:625-629.
111. Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, et al: Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002; 3:715-720.
112. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al: Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004; 199: 1567-1575.