

## 상피의 $\gamma\delta$ T 세포

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 기도점액연구소  
 김 창 훈

### Epithelial $\gamma\delta$ T cells

Chang-Hoon Kim, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology, The Airway Mucus Institute (TAMI), Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### 서 론

T 세포는 흉선(thymus)과 말초림프조직(peripheral lymphoid tissue)을 순환하는  $\alpha\beta$  T-세포수용체(T-cell receptor, TCR)를 발현하는 대다수의  $\alpha\beta$  T 세포와  $\gamma\delta$  T-세포수용체를 발현하는 소수의  $\gamma\delta$  T 세포로 구성된다.<sup>1)</sup> 상피조직에 상재하는  $\gamma\delta$  T 세포는(tissue-resident  $\gamma\delta$  T cells) 상당히 다른 양상을 보여, 어느 부위에서는  $\gamma\delta$  T 세포가 대부분 또는 전부를 차지하기도 한다.<sup>2)</sup> 이러한 상피조직에 상재하는  $\gamma\delta$  T 세포는 임포조직에 존재하는 T 세포와는 다른 특징인 제한적이거나(limited) 일정한(invariant) T-세포수용체 발현 양상을 보인다.

$\gamma\delta$  T 세포는 주로 피부, 장, 혀, 식도, 기관, 폐, 생식기 상피 등에서 발견된다. 이 중 피부 상피조직 내에 상재하고 있는 resident  $\gamma\delta$  T 세포(dendritic epidermal T cells, DETC) (Fig. 1)와 장에 상재하는 intestinal intraepithelial  $\gamma\delta$  T lymphocyte (IEL)의 역할에 대하여 가장 많은 연구가 진행되었다.<sup>3-5)</sup>

$\gamma\delta$  T 세포는 흉선에서 만들어져 가장 먼저 다른 부위로 이동하는 T 세포로 대부분 피부, 장, 폐와 생식기 상피조직으로 출생 이전에 이동한다.<sup>6)</sup>  $\gamma\delta$  T 세포는 T-세포수용체의 다양성을 가지고 있지는 않지만 상피조직에 가해진 여러 가지의 생물학적 손상을 인지하여 반응하나, 이러한 반응을 유도하는 자가 항원에 대해서는 거의 알려진 것이 없다.

활성화된  $\gamma\delta$  T 세포는 염증을 조절하고, 세포의 형질이 변화한 세포를 파괴하며, 상처의 치유를 향상시키는 것으로 알려져 있다.<sup>6)</sup> 또한 최근의 연구결과에 의하면  $\gamma\delta$  T 세포는 외부환경의 자극에 노출된 조직의 항상성(home-

ostasis)을 유지, 복원하는 조절자 역할을 한다고 알려져 있다.<sup>1)</sup> 이에 이 논문에서는 상피조직에 상재하는  $\gamma\delta$  T 세포의 발생 및 역할에 대한 이해를 기술하고자 한다.

#### 상피 $\gamma\delta$ T 세포의 기원

$\alpha\beta$  T 세포와  $\gamma\delta$  T 세포는 흉선에 존재하는 같은 전구세포(precursor)에서부터 유래되었으며 최근 연구결과에 따르면  $\alpha\beta$  또는  $\gamma\delta$  TCR lineage 결정은 TCR 신호의 강도에 의해 좌우된다고 알려져 있다.<sup>7)</sup> 흉선에서 만들어진  $\gamma\delta$  T 전구세포는 각기 다른 신체부위로 이동하는데, 이 중 invariant V $\gamma$ 3V $\delta$ 1 TCR을 사용하는 T 세포가 가장 먼저 피부로 이동한다.<sup>8)</sup> 이 세포를 dendritic epidermal T cells (DETCs)라고 하고 dendritic process를 가지고 각질세포(keratinocyte)와 서로 접촉한다. TCR  $\delta$  chain이 없는 형질전환 생쥐의 피부에서는 V $\gamma$ 3V $\delta$ 1 T 세포 대신  $\alpha\beta$  T 세포가 존재하지만 손상된 각질세포에 반응하지 않고 그 수가 유지되지 않는 것을 관찰할 수 있다.<sup>9)</sup> 이러한 결과는 피부의 항원을 인식하는  $\gamma\delta$  TCR의 존재가 DETC의 생존 및 유지에 중요한 역할을 함을 알려주는 것이다.

#### 상피 $\gamma\delta$ T 세포의 Localization

흉선에서 발생하는 T 세포의 개체발생(ontogeny)의 특징은 순서가 정해진 재배열(ordered rearrangement)과 특유 T-세포수용체 유전자의 발현이다. 여러 연구자들에 의하면  $\gamma$ 와  $\delta$  T-세포수용체 유전자는  $\alpha\beta$  T-세포수용체의 유전자보다 먼저 재배열되고 발현된다.<sup>2,10)</sup> 특유  $\gamma\delta$  T-

세포수용체는 겹쳐지는 파도모양(overlapping waves)으로 발현된다. 결과적으로 특유  $\gamma\delta$  T 세포군은 특징적인 상피조직으로 순차적으로 이동하게 되는 것이다.<sup>11,12)</sup> 개체 발생의 후기나 출생 이후에 생성된  $\gamma\delta$  T 세포는  $\alpha\beta$  T 세포와 같이 혈액을 돌거나 말단림프기관에 모이게 된다. 이러한 조직적인 발생의 패턴은 조직특이적인  $\gamma\delta$  T 세포의 확립에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Fig. 2).

### $\gamma\delta$ T 세포의 기능

DETC는 피부 상피의 keratinocyte와 contact하면서 keratinocyte growth factor(KGF), insulin-like growth factor-1(IGF-1) 등을 분비한다. IGF-1은 IGFR(+) DETC의 생존 및 apoptosis를 조절하는 것으로 알려져 있으며 KGF는 손상된 조직의 복구 과정에 관여함으로써 피부상피의 선천면역에 중요한 역할을 하고 있다고 알려져 있다(Fig. 3).<sup>13,14)</sup>

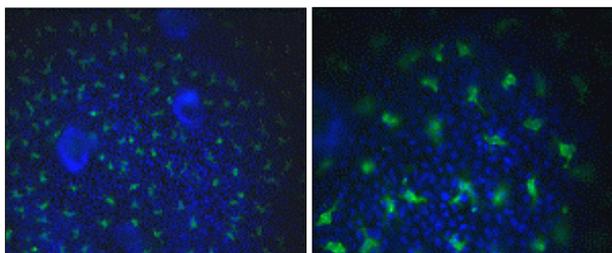


Fig. 1. Immunofluorescence staining of DETC on C57BL6 mouse skin.

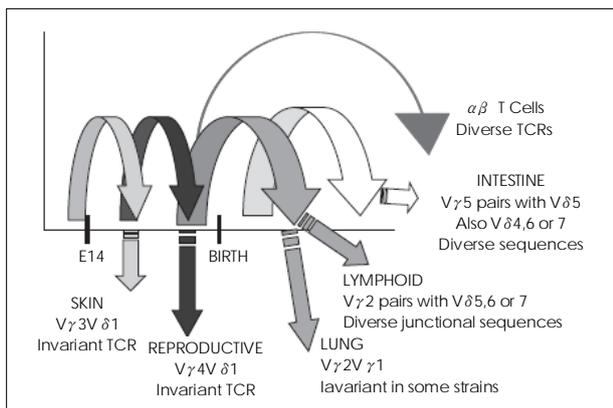


Fig. 2. Expression of  $\gamma\delta$ -T cell antigen receptor (TCR) chains during murine fetal thymic development and subsequent localization of specific subsets in adult epithelial tissues. Individual TCR  $\gamma$ -chains are expressed in a series of overlapping waves in the fetal thymus (Garman nomenclature). Cells bearing specific TCR leave the thymus and migrate to specific epithelial sites in the mouse. They take up residence and persist in those locations. This results in a relatively tissue-specific expression of particular  $\gamma\delta$ -TCRs, which implies that epithelial  $\gamma\delta$ -T cells may recognize tissue-specific antigens. E 14, embryonic day 14 (Adapted from Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;289:G627-30).

DETC는 IL-2, IL-3, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  등과 같은 cytokine과 더불어 macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ ), MIP-1 $\beta$ , RANTES와 같은 chemokine을 방출함으로써 병원균의 감염이나 조직의 손상에 따른 염증 반응시 상피조직 내로 면역세포가 infiltration되는 과정을 조절한다고 보고되어 있다.<sup>15)</sup>

장에 상재하는 intestinal intraepithelial  $\gamma\delta$  T lymphocyte(iIEL)는 C57BL6 생쥐의 경우, 장에 상재하고 있는 iIEL의 50%가  $\gamma\delta$  TCR을 가지는  $\gamma\delta$  T 세포로 알려져 있다. iIEL은 점막상피세포를 보호하는 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이 세포에 이상이 생길 경우, 소화기 점막의 만성 염증 질환인 inflammatory bowel disease(IBD)로 발병됨이 보고되어 있다(Fig. 4).<sup>16)</sup>

그러나 호흡기, 특히 인체 호흡기 내에 상재하고 있는 resident  $\gamma\delta$  T 세포에 대한 연구는 매우 미흡한 수준이며 현재 세계적으로 진행되고 있는 연구 역시 하부 호흡기인 폐에만 국한되어 있다.

1988년 Charles Janeway에 의해  $\gamma\delta$  T 세포의 TCR은 metabolically stressed epithelial 세포를 인식하고 제거하는 기능을 담당할 것이라는 가설이 제안되었다.<sup>17)</sup> 또

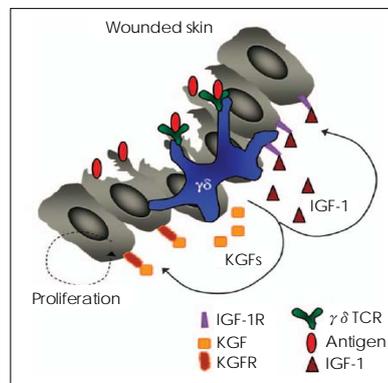


Fig. 3. Tissue homeostasis and wound healing by KGF and IGF-1 secreted by DETC (Adapted from Immunological Review 2007; 215:114-22).

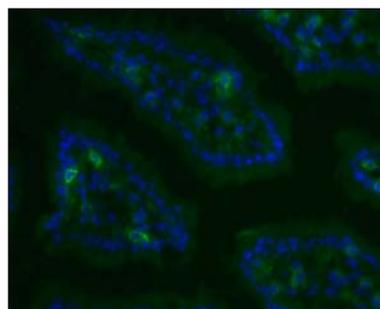
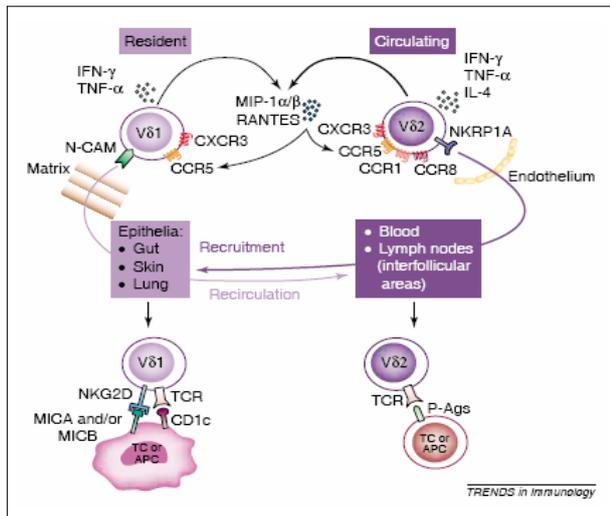


Fig. 4. Immunofluorescence staining of iIEL in intestine of C57BL6 mouse.

한 IEL의 표면에 발현되는 TCR의 diversity가 제한적이라는 사실에 근거하여  $\gamma\delta$  T 세포는  $\alpha\beta$  T 세포와는 다른 물질에 의해 활성화될 것이라 제안되었다. 그러나  $\gamma\delta$  T 세포를 활성화시키는 TCR ligand는 현재까지 잘 알려지지 않고 있다. *Mycobacterium bovis* strain에 의한 intranasal infection시, resident  $V\gamma 2$  T cell subset의 population이 증가하고,  $V\gamma 1$  혹은  $V\delta (+)$  T cell의 influx가 증가한다고 보고되어 있으나,<sup>18)</sup> 박테리아의 어떤 물질이 re-

sident T 세포를 활성화시키는지, 또는 이 과정에 관여하는 신호 전달 물질은 무엇인지 등에 대한 연구는 전혀 진행되고 있지 않다. Circulating T cell 혹은 injured epithelial 세포로부터 방출되는 다양한 inflammatory cytokine과 chemokine에 의해 resident T 세포가 활성화될 것이라 보고되어 있으나 자세한 분자적 기작은 알려져 있지 않다(Fig. 5).<sup>19)</sup>

박테리아의 감염시, 상피층에 존재하는 resident  $\gamma\delta$  T 세포에 의해 방출되는 IL-17를 통하여 감염부위의 중성구의 infiltration이 조절되며,<sup>20)</sup>  $\gamma\delta$  T 세포 knock-out 생쥐 감염모델에서  $\gamma\delta$  T 세포는 조직 손상 및 생존률에 중요한 역할을 하고 있음이 최근 보고되었다.<sup>21)</sup> 또한 알레르기 천식 모델에서  $\gamma\delta$  T 세포는 variable region 사용에 따라 서로 다른 역할을 함이 보고되었다.<sup>22)</sup> 이러한 일련의 선행 연구들은 resident  $\gamma\delta$  T 세포에 의해 호흡기 점막 면역체계가 조절될 것이라는 예측을 가능하게 한다.



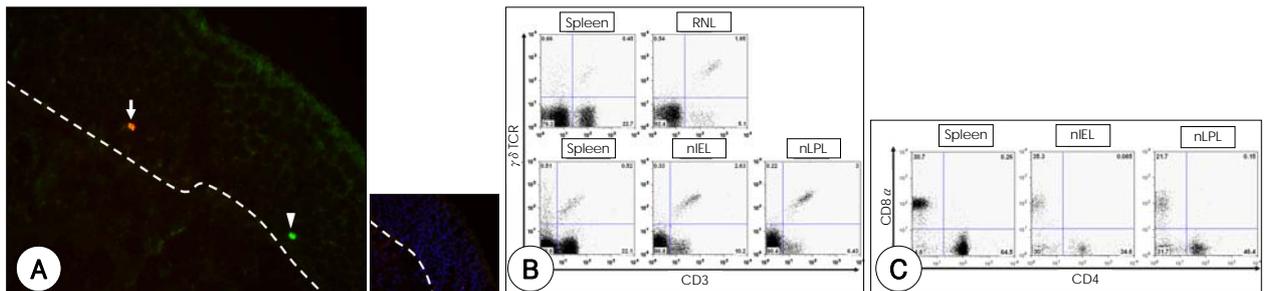
**Fig. 5.** Putative roles of resident and circulating  $\gamma\delta$  T cells in anticancer surveillance.  $\gamma\delta$  T cells are localized mainly in the epithelia, react with MICA and/or MICB and CD1+ tumor or antigen-presenting cells (APCs) and secrete interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). By contrast,  $V\delta 2$  circulating T cells can recognize bacterial or endogenous phosphate antigens (P-Ags), and release IFN- $\gamma$ , interleukin-4 (IL-4) and proinflammatory cytokines (e.g. TNF- $\alpha$ ). The resident population of  $\gamma\delta$  T cells might interact with MICA- and/or MICB-expressing solid tumor cells through the natural-killer cell receptor NKG2D and/or T-cell receptor (TCR), or recognize CD1-restricted molecules, whereas the circulating subset displays specificity for phosphate antigens expressed by hematological malignancies. CCR : CC-chemokine receptor, CXCR : CXC-chemokine receptor, MIP-1 : macrophage inflammatory protein 1, N-CAM : neural-cell adhesion molecule, NKR1A : natural-killer cell receptor protein 1A, RANTES : regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted, TC : tumor cell (Adapted from Trends Immunol. 2002;23:14-8).

### 코점막 상피에 상재하는 $\gamma\delta$ T 세포

#### 생쥐모델 코점막의 $\gamma\delta$ T 세포

생쥐(C57BL6 mouse) 코점막 상피세포의 기저막에 가까이 위치하고 있는 resident  $\gamma\delta$  T 세포 및  $\alpha\beta$  T 세포를 면역형광염색을 통해 국제화할 수 있었다(Fig. 6A).<sup>23)</sup> 코점막 상피에 상재하는  $\gamma\delta$  T 세포는 총 T 세포(CD3+) 중 약 20~30%를 차지하였고, 이는 말초혈액에서 3% 미만인 것에 비해 상당히 많은 숫자이다(Fig. 6B). Resident nasal  $\gamma\delta$  T 세포는 CD4(-), CD8(-)의 double negative 표현형을 보였다(Fig. 6C).

Resident nasal  $\gamma\delta$  T 세포에서 발현되는 TCR의 variable gene usage를 RT-PCR(Fig. 7A)과 FACS(Fig. 7B)를 이용하여 분석하였다. 그 결과 resident nasal  $\gamma\delta$  T 세포는  $V\gamma 4/V\delta 1$  variable region gene을 발현함을 관찰하였다.<sup>23)</sup> 이러한 결과는 sorted cell을 가지고 시행한 RT-PCR에서 확인되었다(Fig. 7C).



**Fig. 6.** Characteristics of mouse nasal resident  $\gamma\delta$  T cells (Adapted from Journal of Leukocyte Biology 2008;84:1259-1263).

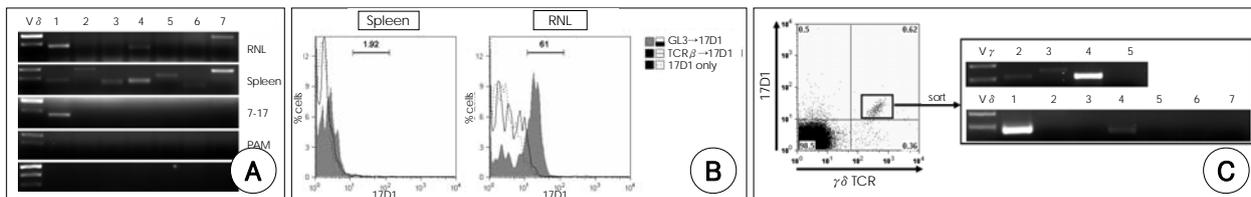


Fig. 7. Variable gene use of mouse resident nasal  $\gamma\delta$  T cells (Adapted from Journal of Leukocyte Biology 2008;84:1259-63).

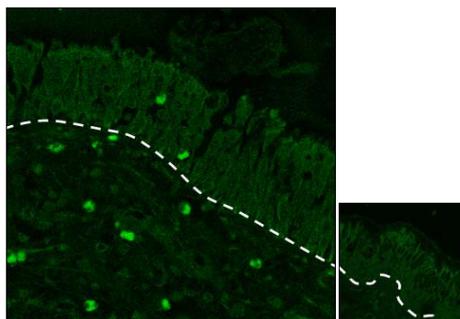


Fig. 8. Immunofluorescent staining of  $\gamma\delta$  T cells in human normal nasal inferior turbinate mucosa (Adapted from Journal of Leukocyte Biology, 2008;84:1259-63).

인체 코점막의  $\gamma\delta$  T 세포

인체 정상 코점막 상피세포 점막 상피 및 lamina propria 에 존재하는 nasal resident  $\gamma\delta$  T 세포의 발현을 면역형 광염색법으로 조사하여 상피 및 lamina propria 에 상재하는 인체 코점막  $\gamma\delta$  T 세포를 발견할 수 있었다(Fig. 8).

결론

상피조직에 상재하는  $\gamma\delta$  T 세포는 발생이나 조직의 국제 및 기능이 말초림파조직에 존재하는 임파구와는 상이하며, 상피 손상의 회복 및 항상성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 아직 잘 알려져 있지 않은 호흡기 상피 세포 내에 존재하는  $\gamma\delta$  T 세포의 특성 및 기능을 이해할 수 있다면 호흡기 선천면역의 연구에 큰 기여가 될 것으로 기대한다.

본 연구는 연세대학교 의과대학 2008년도 장기해외연수교수연구비(6-2008-0089)에 의하여 이루어졌습니다.

REFERENCES

- 1) Jameson J, Havran WL. Skin gammadelta T-cell functions in homeostasis and wound healing. *Immunol Rev* 2007;215:114-22.
- 2) Allison JP, Havran WL. The immunobiology of T cells with invariant gamma delta antigen receptors. *Annu Rev Immunol* 1991;9:679-705.
- 3) Jameson JM, Sharp LL, Witherden DA, Havran WL. Regulation of skin cell homeostasis by gamma delta T cells. *Front Biosci* 2004;9:2640-51.
- 4) Boismenu R, Havran WL. Modulation of epithelial cell growth by

- 5) Boismenu R, Chen Y, Havran WL. The role of intraepithelial gammadelta T cells: A gut-feeling. *Microbes Infect* 1999;1 (3):235-40.
- 6) Komori HK, Meehan TF, Havran WL. Epithelial and mucosal gamma delta T cells. *Curr Opin Immunol* 2006;18 (5):534-8.
- 7) Pennington DJ, Silva-Santos B, Hayday AC.  $\gamma\delta$  T cell development-having the strength to get there. *Curr Opin Immunol* 2005;17 (2):108-15.
- 8) Garman RD, Doherty PJ, Raulet DH. Diversity, rearrangement, and expression of murine T cell g genes. *Cell* 1986;45 (5):733-42.
- 9) Jameson JM, Cauvi G, Witherden DA, Havran WL. A keratinocyte-responsive  $\gamma\delta$  TCR is necessary for dendritic epidermal T cell activation by damaged keratinocytes and maintenance in the epidermis. *J Immunol* 2004;172 (6):3573-9.
- 10) Hayday A, Tigelaar R. Immunoregulation in the tissues by  $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Rev Immunol* 2003;3 (3):233-42.
- 11) Havran WL, Allison JP. Origin of Thy-1 dendritic epidermal cells of adult mice from fetal thymic precursors. *Nature* 1990;344 (6261):68-70.
- 12) Itohara S, Farr AG, Lafaille JJ, Bonneville M, Takagaki Y, Haas W, et al. Homing of a  $\gamma\delta$ -thymocyte subset with homogenous T-cell receptors to mucosal epithelia. *Nature* 1990;343 (6260):754-7.
- 13) Jameson J, Ugarte K, Chen N, Yachi P, Fuchs E, Boismenu R, et al. A role for skin gammadelta T cells in wound repair. *Science* 2002;296 (5568):747-9.
- 14) Sharp LL, Jameson JM, Cauvi G, Havran WL. Dendritic epidermal T cells regulate skin homeostasis through local production of insulin-like growth factor 1. *Nat Immunol* 2005;6 (1):73-9.
- 15) Havran WL, Chen Y, Boismenu R. Innate functions of epithelial gammadelta T cells. *Adv Exp Med Biol* 1998;452:29-35.
- 16) Chen Y, Chou K, Fuchs E, Havran WL, Boismenu R. Protection of the intestinal mucosa by intraepithelial gamma delta T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99 (22):14338-43.
- 17) Janeway CA Jr, Jones B, Hayday A. Specificity and function of T cells bearing gamma delta receptors. *Immunol Today* 1988;9 (3):73-6.
- 18) Dieli F, Ivanyi J, Marsh P, Williams A, Naylor I, Sireci G, et al. Characterization of lung gammadelta T cells following intranasal infection with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin. *J Immunol* 2003;170 (1):463-9.
- 19) Ferrarini M, Ferrero E, Dagna L, Poggi A, Zocchi MR. Human gammadelta T cells: A nonredundant system in the immune-surveillance against cancer. *Trends Immunol* 2002;23 (1):14-8.
- 20) Shibata K, Yamada H, Hara H, Kishihara K, Yoshikai Y. Resident Vdelta1+ gammadelta T cells control early infiltration of neutrophils after *Escherichia coli* infection via IL-17 production. *J Immunol* 2007;178 (7):4466-72.
- 21) Tschöp J, Martignoni A, Goetzman HS, Choi LG, Wang Q, Noel JG, et al. Gammadelta T cells mitigate the organ injury and mortality of sepsis. *J Leukoc Biol* 2008;83 (3):581-8.

상피의  $\gamma\delta$  T 세포

- 22) Born WK, Reardon CL, O'Brien RL. *The function of gammadelta T cells in innate immunity. Curr Opin Immunol* 2006;18 (1):31-8.
- 23) Kim CH, Witherden DA, Havran WL. *Characterization and TCR variable region gene use of mouse resident nasal  $\gamma\delta$  T lymphocytes. J Leukoc Biol* 2008;84 (5):1259-63.