

자가면역 질환과 HERV의 병인학적 관계

- 총 설 -

정아람 · 김희수*

부산대학교 생명과학부

The Etiological Relationship between Autoimmune Diseases and HERVs

A Ram Jeong and Heui-Soo Kim*

Division of Biological Sciences, College of Natural Sciences, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Abstract

Human immune system acts to protect the host from infectious agents (bacteria, viruses, fungi, parasites) and from other noxious insults. However, immune diseases are sometimes caused by the impairment of immune system leading to abnormal immune response. Especially, autoimmune diseases are very diverse and often bring serious damage. Although many active investigations to reveal the etiological mechanisms concerning the autoimmune diseases, it still remains unclear. After proposing a HERV (human endogenous retrovirus) as a candidate autoimmune gene in type I diabetes, it is newly attracting our attention for demonstrating that an endogenous human retroviral superantigen can be transactivated by interferon- α (IFN- α) or Epstein-Barr virus (EBV) infection. These might provide us with powerful clues to carry out further studies to overcome autoimmune diseases as the presentation of a relatively clear connection between endogenous superantigens and human diseases.

Key words – autoimmune diseases, HERV elements, superantigen

서 론

인체는 외부의 병원균 등의 침입에 대한 방어 기작으로 복잡한 면역 체계를 갖추고 있다. 대개 선천적인 내재 면역 (innate immunity)과 후천적으로 획득되는 적응 면역 (adaptive immunity)으로 나뉘는데, 이는 모두 백혈구의 활동에 의한 것이다. 내재면역은 주로 과립구 (granulocytes)와 대식세포 (macrophage)가, 적응면역 반응은 림프구 (lymphocytes)가 관장하는데 림프구에 의한 면역은 일단 질병에 노출되거나 백신 접종을 하면 그 후 거의 일

생동안 유지된다. 림프구는 크게 B세포와 T세포로 나뉘며, B 세포는 활성화 되면 항체를 분비하는 형질세포로 분화한다. T세포는 다시 두 가지로 분류되는데, 하나는 활성화되어 분화하면 세포독성 T세포 (cytotoxic T cells)가 되어 바이러스에 감염된 세포를 죽이는 역할을 담당하며, 다른 하나는 분화하여 보조 T세포 (helper T cells)가 되어 B세포나 대식세포 등 다른 세포의 활성화를 돕는다. T세포는 세포매개성 면역 (cell-mediated immunity)을 주도하며, B세포는 항체 생산에 의한 체액성 면역 (humoral immunity)을 담당한다[11].

인간의 면역계는 고도로 발달되고 분화되어 효율적이면서도 강력한 방어 기능을 수행하고 있다. 하지만, 때로 면역계에 이상이 생겨 비정상적인 반응이 유도됨으로써 알레

*To whom all correspondence should be addressed

Tel : 051-510-2259, Fax : 051-581-2962

E-mail : khs307@pusan.ac.kr

르거나 자가면역 질환과 같은 면역성 질환이 야기되기도 하는데, 이에 관한 활발한 연구에도 불구하고 정확한 메커니즘은 아직 밝혀지지 않고 있다. 그런데 최근의 연구에서 인간의 게놈상에 내생하고 있는 HERV의 이상 발현이 자가면역 질환의 원인으로 제기되면서 많은 관심을 끌고 있다[8]. 또한 외부 환경으로부터의 자극에 의해 증가된 HERV의 발현이 면역 체계에 혼란을 초래하여 질병을 야기시킬 수 있다는 것이 새로이 밝혀지면서[21,23] 자가면역 질환의 병인학적 연구에 새로운 이정표를 제시하고 있다.

자가면역 질환과 HERV

자가면역이란 자기 항원 (self antigen)을 인식하여 공격하는 비정상적인 면역반응을 뜻하며, 이로 인해 야기되는 질환은 크게 전신성 (systemic autoimmune disease)과 기관성 (organ-specific autoimmune disease), 그리고 그 외의 경우로 나눌 수 있다. 특히, 인슐린 의존형 당뇨병 (insulin-dependant diabetes mellitus)은 자신의 T세포가 인슐린을 분비하는 췌장의 β 세포를 공격하여 파괴시킴으로 인해 일어나는 기관성 자가면역 질환 중의 하나이다[22,26]. 1997년에 Conrad와 그의 동료들이 이러한 비정상적인 T세포 활동의 원인으로 HERV-K18의 superantigen의 작용을 밝히, 다발성 경화증이나 류마티스 관절염 등의 다른 면역성 질환에 대한 HERV의 병인학적 역할에 무게를 더하고 있다[1,10,13,19,20,25,28].

LINEs (long interspersed elements)와 SINEs (short interspersed elements), 그리고 레트로바이러스 관련 요소 (retrovirus-like elements)와 같은 retroelements는 인간 게놈의 약 50%를 구성하고 있는데, 그 중 HERV를 포함하는 레트로바이러스 관련 요소들은 인간 게놈의 8% 이상을 차지한다[18]. HERV는 인간의 게놈에 내생하고 있는 레트로바이러스로서, 외생 레트로바이러스 (exogenous retrovirus)와 매우 유사한 유전자 구조를 가지고 있다 (Fig. 1). 이들은 영장류의 진화과정에 깊이 관여하며[24], 세포의 분화와 유전자 발현의 조절과 같은 정상적인 기능뿐만 아니라[14] 정신분열증이나 암과 같은 여러가지 질병과도 연관되어 있는 것으로 알려져 있다[9,12,15].

Superantigen으로서의 HERV

Superantigen은 비정상적인 T세포의 활성화를 일으킬

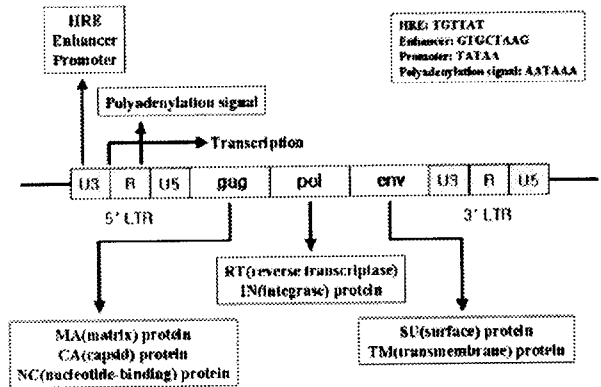


Fig. 1. HERV structure containing gag, pol, env genes with LTR elements (modified from Sverdlov [24]).

수 있는 외독소 (exotoxins)의 하나이다. 병원체에 의해 생성되는 superantigen은 일반적인 항원과는 달리 사전의 항원 처리과정 없이 MHC (major histocompatibility complex) class II 분자와 TCR (T cell receptor)의 $V\beta$ 부위 (β chain의 variable region)의 바깥쪽 표면에 결합한다 (Fig. 2)[16]. 이 때, 각 superantigen은 특정 $V\beta$ 에 결합하는 특이성을 보인다. MHC 분자는 병원체에서 유래한 펩타이드

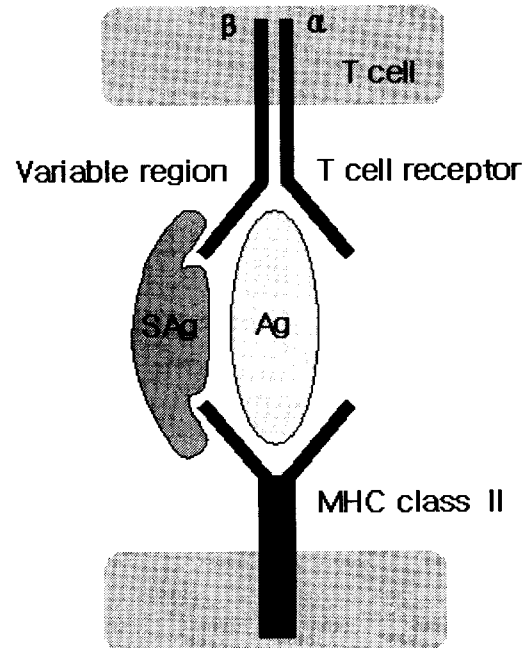


Fig. 2. Mechanism of superantigen presentation (modified from Llewelyn *et al.*[20]).

단편과 결합하여, 적절한 T세포가 이를 인식하도록 세포 표면에 제시하는 기능을 가진다. 이를 발현하는 주 조직적합 복합체는 인간의 경우 200개 이상의 다양한 유전자로 구성되며, 또한 높은 유전자 다형성으로 각각 유전자의 대립형질이 있어 이를 인지하는 T세포는 제한된다. 이러한 효과를 MHC 제한(MHC-restriction)이라고 하며, 이로 인해 정상적인 경우 대개 전체 T세포의 0.01%미만의 극소량만이 활성화된다. 하지만, superantigen의 경우에는 이러한 제한을 받지 않으므로 훨씬 과량의 T세포들의 활성화(최대 25%까지)를 유도하게 되는데[5], 이렇게 비정상적으로 활성화된 T세포들이 대량의 사이토카인을 생산하여 정상적인 면역 체계를 파괴하게 되는 것이다.

HERV의 *env* 유전자는 바이러스의 envelope protein을 암호화하고 있는데, 이 유전자의 전사 및 번역 산물이 superantigen으로서 작용할 것이라는 주장이 설득력을 얻고 있다. 자가면역성 당뇨병 (type I diabetes)에서 HERV-K18의 superantigen으로서의 작용은 이미 잘 알려졌다[2]. HERV-H와 HERV-W 또한 면역계에 영향을 미치는 기능을 가지는 단백질을 발현할 수 있다는 사실이 밝혀져[3,17] 앞으로 이들과 질병간의 정확한 관계를 규명하는 연구가 필요하다.

HERV의 발현과 환경적 요인

몇몇 바이러스들은 superantigen을 이용해 숙주의 정상적인 면역 반응을 방해함으로써 숙주로의 감염을 보다 쉽게 만든다고 알려졌다. 그 예로, MMTV (mouse mammary tumor virus)는 자신이 직접 superantigen을 발현하여 숙주의 면역 체계를 무너뜨림으로써 B세포에 침입하여 유선 조직에 전이될 수 있다[2]. 이러한 사실에 근거하여 human viruses 중에서 superantigen을 발현하는 바이러스를 찾고자 하는 연구가 계속 진행 되어 왔으나 각 바이러스의 V β 특이성을 밝히는데 성공했을 뿐, superantigen에 대한 결정적 증거는 찾지 못하고 있다[29]. 최근에 human lymphotropic herpesvirus인 EBV와 superantigen을 암호화하고 있는 HERV-K18간의 상호활성화 메커니즘이 밝혀짐으로써[23] 이에 대한 새로운 해석이 시도되고 있다. EBV의 감염은 인간 내생 레트로바이러스인 HERV-K18의 *env* 유전자의 발현을 증가시키고, 증가된 *env* 유전자의 발현은 superantigen으로 작용하여 숙주의 면역 기능에 이상을 초

래함으로써 이차적인 EBV의 감염을 쉽게 하고, 나아가 질병을 야기시킬 수도 있다는 것이다. 또한 사이토카인의 변화에 의해 내생 레트로바이러스의 유전자 발현이 조절되어 자가면역 질환으로 이어질 수도 있다[21]. 이는 환경의 영향에 의해 HERV의 발현이 변화될 수 있음을 의미하고, 이러한 감수성을 지닌 개체에서의 비정상적인 HERV의 발현이 질병을 일으킬 수 있다는 사실을 시사한다. 사이토카인은 세포에서 분비되어 다른 세포에 어떠한 영향을 미치도록 하는 물질로 정의할 수 있는데 면역에 관여하는 림프구에서 많이 분비되고 있다. MHC class II 분자를 인지하는 CD4⁺ T세포는 TH₁과 TH₂라 불리는 두 가지 형태의 보조 T세포로 분화할 수 있다. 이들 세포에서 분비되는 사이토카인은 각각 type 1, type 2로 구분하는데, 이들은 길항작용을 통해 서로를 견제하는 기능을 가지고 있다. 몇몇 연구에서 type 1 사이토카인의 발현은 자가면역 질환의 발병 초기에 type 2에 비해 훨씬 우세함이 확인되었다[7,27].

앞으로의 전망

자가면역 질환은 그 종류가 다양하고 때로는 목숨을 위협하는 심각한 문제를 야기시킬 수 있다. 때문에 많은 연구자들에 의해 다양한 각도에서의 연구가 수행되고 있으나, 복잡한 면역계의 이상으로 인해 야기되는 것이므로 그 원인을 찾아내는 것은 매우 어려운 일이다. 이러한 상황에서, 외부로부터의 영향에 의한 HERV의 이상 발현으로 질병이 야기된다는 것을 밝혀 낸 것은 매우 고무적인 일이다. 당뇨병뿐만 아니라 다발성 경화증이나 류마티스 관절염과 같은 다른 자가면역 질환에 있어서도 HERV가 연관되어 있다는 증거가 계속 밝혀지고 있어[4,6] 이들의 병인학적 연구에도 상당한 도움을 줄 것으로 기대된다. 만일 이들 질환에서 발현하고있는 superantigen을 동정해 낸다면, 당뇨병과의 비교 분석을 통해 좀 더 정확한 발병 메커니즘을 찾아낼 수 있다. 더불어 사이토카인의 변화에 따른 HERV의 발현 조절에 대한 연구가 계속 진행된다면, 이들 질병의 극복을 향해 한 걸음 더 가까이 다가갈 수 있을 것이다.

요 약

인간의 면역계는 외부의 병원균 등의 침입에 대하여 때

주 강력한 방어작용을 수행하고 있다. 하지만, 때로 면역계의 손상으로 인해 비정상적인 면역작용이 유발됨으로써 면역적 질환이 야기되기도 한다. 특히, 자가면역 질환은 그 종류가 매우 다양하며 심각한 위협을 초래하기도 한다. 이들 질환에 대한 활발한 병인학적 연구가 진행되고 있으나, 아직 정확한 메커니즘을 밝히지는 못하고 있다. 자가면역성 당뇨병의 원인 유전자로 인간의 계놈에 내생하고 있는 HERV가 거론된 후, 사이토카인의 변화나 외생 레트로바이러스의 감염에 의해 HERV의 발현이 활성화되어 superantigen으로 작용함으로써 비정상적인 면역반응이 유도된다는 새로운 사실이 밝혀져 많은 주목을 끌고 있다. 이는 내생 레트로바이러스 유래의 superantigen과 인간의 질병과의 관련성을 비교적 명확하게 제시함으로써, 자가면역 질환의 극복을 위한 향후 연구에 주요한 실마리를 제공하고 있다.

참 고 문 헌

1. Abraham, G. N. and A. S. Khan. 1990. Human endogenous retroviruses and immune disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **56**, 18.
2. Acha-Crbea, H. and H. R. MacDonald. 1995. Superantigens of mouse mammary tumor virus. *Annu. Rev. Immunol.* **13**, 459-486.
3. An, D.S., Ym. Xie and I. S. Chen. 2001. Envelope gene of the human endogenous retrovirus HERV-W encodes a functional retrovirus envelope. *J. Virol.* **75**, 3488-3489.
4. Brand, A., D. J. Griffiths, C. Herve, E. Mallon and P. J. Venables. 1999. Human retrovirus-5 in rheumatic disease. *J. Autoimmun.* **13**, 149-154.
5. Choi, Y., J. A. Lafferty, J. R. Clements, J. K. Todd, E. W. Gelfand, J. Kappler, P. Marrack and B. L. Kotzin. 1990. Selective expansion of T cells expressing Vβ2 in toxic shock syndrome. *J. Exp. Med.* **172**, 981-984.
6. Christensen, T., P. Dissing Sorensen, H. Riemann, H. J. Hansen, M. Munch, S. Haahr and A. Moller-Larsen. 2000. Molecular characterization of HERV-H variants associated with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* **101**, 229-238.
7. Clerici, M., M. L. Fusi, D. Caputo, F. R. Guerini, D. Trabattini, A. Salvaggio, C. L. Cazzullo, D. Arienti, M. L. Villa, H. B. Urnovitz and P. Ferrante. 1999. Immune responses to antigens of human endogenous retroviruses in patients with acute or stable multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **99**, 173-182.
8. Conrad, B., R. N. Weissmahr, J. Boni, R. Arcari, J. Schupbach and B. Mach. 1997. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. *Cell* **90**, 303-313.
9. Depil, S., C. Roche, P. Dussart and L. Prin. 2002. Expression of a human endogenous retrovirus, HERV-K, in the blood cells of leukemia patients. *Leukemia* **16**, 254-259.
10. Gaudin, P., S. Ijaz, P. W. Tuke, F. Marcel, A. Paraz, J. M. Seigneurin, B. Mandrand, H. Perron and J. A. Garson. 2000. Infrequency of detection of particle-associated MSRV/HERV-W RNA in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **39**, 950-954.
11. Janeway, Jr. and A. Charles. 2001. Immunobiology : the immune system in health and disease. 5th eds. Garland Pub. New York.
12. Karlsson, H., S. Bachmann, J. Schroder, J. McArthur, E. F. Torrey and R. H. Yolken 2001. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **98**, 4634-4639.
13. Krieg, A. M., M. F. Gourley and A. Perl. 1992. Endogenous retroviruses: potential etiologic agents in autoimmunity. *FASEB J.* **6**, 2537-2544
14. Larsson, E. and G. Andersson. 1998. Beneficial role of human endogenous retroviruses: facts and hypotheses. *Scand. J. Immunol.* **48**, 329-338.
15. Liu, B., Y. Wang, S. M. Melana, I. Pelisson, V. Najfeld, J. F. Holland and B. G. Pogo. 2001. Identification of a proviral structure in human breast cancer. *Cancer. Res.* **61**, 1754-1759.
16. Llewelyn, M. and J. Cohen. 2002. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity. *Lancet. Infect. Dis.* **2**, 156-162.
17. Mangeney, M., N. de Parseval, G. Thomas and T. Heidmann. 2001. The full-length envelope of an HERV-H human endogenous retrovirus has immunosuppressive properties. *J. Gen. Virol.* **82**, 2515-2518.
18. Portis, J. L. 2002. Perspectives on the role of endogenous human retroviruses in autoimmune diseases. *Virology.* **296**, 1-5.
19. Ranki, A., P. Kurki, S. Riepponen and E. Stephans-

- son. 1992. Antibodies to retroviral proteins in autoimmune connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* **35**, 1483-1491.
20. Rasmussen, H. B., H. Perron and J. Clausen. 1993. Do endogenous retroviruses have etiological implications in inflammatory and degenerative nervous system diseases? *Acta Neurol. Scand.* **88**, 190-198.
21. Stauffer, Y., S. Marguerat, F. Meylan, C. Ucla, N. Sutkowski, B. Huber, T. Pelet and B. Conrad. 2001. Interferon- α -induced endogenous superantigen: a model linking environment and autoimmunity. *Immunity* **15**, 591-601.
22. Steinman, L. 1995. Escape from "horror autotoxicus": pathogenesis and treatment of autoimmune disease. *Cell* **80**, 7-10.
23. Sutkowski, N., B. Conrad, D. A. Thorley-Lawson and B. T. Huber. 2001. Epstein-Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV-K18 that encodes a superantigen. *Immunity* **15**, 579-589.
24. Sverdlov, E. D. 2000. Retroviruses and primate evolution. *Bioessays* **22**, 161-171.
25. Talal, N., E. Flescher and H. Dang. 1992. Evidence for possible retroviral involvement in autoimmune diseases. *Ann. Allergy* **69**, 221-224.
26. Tisch, R. and H. McDevitt. 1996. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* **85**, 291-297.
27. Trabattoni, D., P. Ferrante, M. L. Fusi, M. Saresella, D. Caputo, H. Urnovitz, C. L. Cazzullo and M. Clerici. 2000. Augmented type 1 cytokines and human endogenous retroviruses specific immune responses in patients with acute multiple sclerosis. *J. Neurovirol.* **2**, S38-41.
28. Venables, P. and S. Brookes. 1992. Retroviruses: potential aetiological agents in autoimmune rheumatic disease. *Br. J. Rheumatol.* **31**, 841-846.
29. Woodland, D. L. 2002. Immunity and retroviral superantigens in humans. *Trends. Immunol.* **23**, 57-58.

(Received March 3, 2003; Accepted April 21, 2003)