

골면역학

정 대 원

영남대학교 의과대학 미생물학교실

Osteoimmunology

Daewon Jeong

*Department of Microbiology and Aging-associated Vascular Disease Research Center,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Bone is the only solid organ and serves as a mechanical support and a reservoir of minerals. Bone homeostasis is achieved by the balance between bone-forming osteoblasts and bone-resorbing osteoclasts. Osteoblasts, which are derived from mesenchymal stem cells, secrete bone matrix proteins and promote mineralization. Otherwise, osteoclasts are derived from hematopoietic stem cells (HSC) that are capable of differentiating into all immune cells and resorb bone matrix by acid decalcification and proteolytic degradation. Osteoblasts and osteoclasts are an important role in the regulation of HSC niche and development, showing that bone remodeling was linked to hematopoietic regulation. Long-lived memory T and B cells and bone cells coexist in the bone marrow reservoir as well as activated T cells that mediate adaptive immune system and osteoclasts that regulate bone turnover share a common molecules that are essential for their development and differentiation. In addition, activated T cell-expressed RANKL directly stimulates osteoclastogenesis. Accumulating evidence indicates that there is the interplay between the immune-related cells and bone remodeling-related cells. This review will discuss the osteoimmunology, an interdisciplinary approach to understanding the cross-talk between bone and the immune cells.

Key Words : Bone, Osteoblast, Osteoclast, Immune cells, Osteoimmunology

서 론

포유동물에서 뼈는 collagen과 같은 단백질과 calcium phosphate (hydroxyapatite) 형태로 존재하는 칼슘화된 단단한 기관이면서 가장 큰 기관이다.¹⁾ 뼈는 미네랄의 저장고이면서 몸을 지탱하는 역할을 수행한다.²⁾ 뼈의 항상성은 뼈를 구성하는 단백질을 생성하고 미네랄 축적을 유도하는 조골세포 (osteoblasts)와 뼈의 표면에 단백질 분해 효소 (예: cathepsin K) 분비 및 산성화에 의한 뼈 구성성분을 파괴하는 파골세포 (osteoclasts)에 의해서 유지된다.^{3, 4)}

조골세포는 골수 내에 존재하는 중간엽 줄기세포 (mesenchymal stem cell)로부터 분화되고, 파골세포는 조혈모세포 (hematopoietic stem cell)로부터 유도된다.⁵⁻⁷⁾ 또한 T, B cell, dendritic cell, 대식세포 (macrophage) 등 면역과 연관된 모든 세포들은 조혈모세포로부터 분화된다. 특히 파골세포는 면역세포들이 이용하

는 다양한 사이토카인, 수용체, 신호전달 매개체들을 공유하는 것으로 알려져 있다. M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) 돌연변이 동물모델은 파골세포의 분화억제로 골화석증 (osteopetrosis)이 유발된다.⁸⁾ 또한 활발한 자가 면역반응이 일어나는 류마티스 관절염에서 파골세포 활성화로 이의 질병이 진행되는 것으로 알려져 있다. 파골세포와 면역세포는 같은 줄기세포로부터 분화되고, 골수라는 공간에 같이 존재하면서 여러 조절물질들을 공유한다. 위에서 언급한 이러한 사실들은 골격계를 유지하기 위한 골세포와 면역반응을 매개하는 세포들은 서로 연루되어 있음을 시사한다.⁹⁾ 본 종설에서는 골격 유지를 위한 골세포와 면역세포 간의 연관성을 언급함으로써 “골면역학”이라는 새로운 학문분야를 소개하고자 한다.

골세포의 유래

배아 줄기세포 (embryonic stem cell)로부터

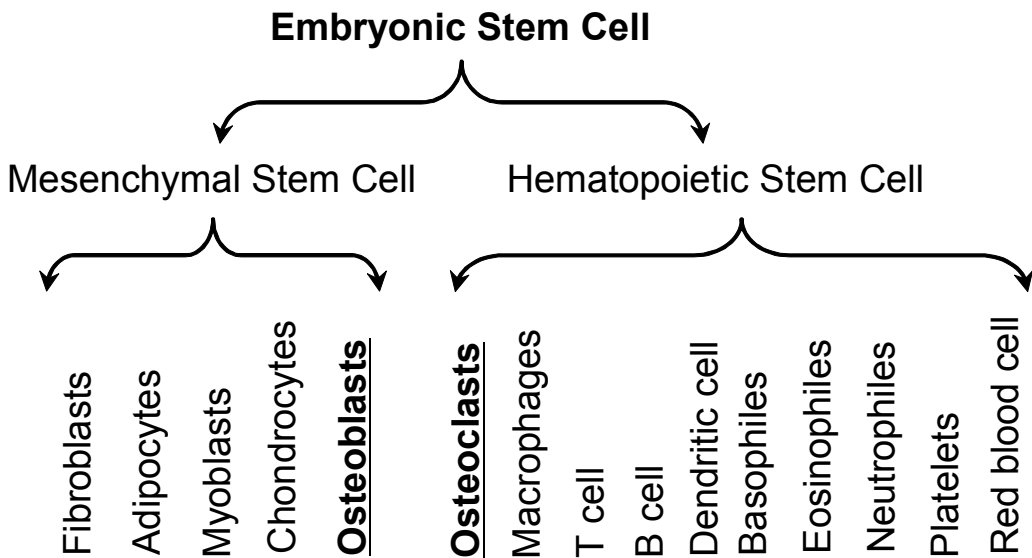


Fig. 1. Origin of bone-related cells, osteoblasts and osteoclasts, from embryonic stem cell.

유래된 중간엽 줄기세포와 조혈모세포는 조골 및 파골세포로 각각 분화된다.⁷⁾ 또한 중간엽 줄기세포는 adipocytes, fibroblasts, myoblasts, chondrocytes 등으로 분화되고, 조혈모세포는 모든 면역관련 세포 (T cell, B cell, Dendritic cell, 대식세포, Basophiles 등등)로 분화된다 (Fig. 1). 하나의 줄기세포 내에서 완전히 분화되기 전의 세포 간에는 어느 정도의 호환성을 가지고 있다. 예를 들어서 중배엽 줄기세포로부터 기원된 근육세포는 조골세포와 유사한 세포로 분화가 가능하고, 조혈모세포로부터 유래된 대식세포는 파골세포로의 분화가 가능하다. 그렇지만 두 줄기세포로 나뉘지고 난 후에는 서로 호환성을 가지지 못한다. 파골세포는 면역세포와 같은 줄기세포로부터 유래되었을 뿐만 아니라 면역세포와 골세포는 골수 내의 같은 공간에 존재하므로 서로의 연계 가능성을

시사하고 있다.

자가 재생, 운동성, 회귀, 분화의 특성을 가진 줄기세포는 다른 세포로 분화되기 전까지 특정 부위에서 머무르며 정체되어 있어야 한다. 최근에 조혈모세포의 머무르는 장소로 조골세포로 보고된 바가 있고,¹⁰⁻¹²⁾ 또한 파골세포에서 생성되는 단백질 분해효소 (cathepsin K)는 조혈모세포의 niche components인 SDF-1, SCF, osteopontin을 분해함으로써 운동성을 조장하는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 면역세포와 파골세포로 분화되는 조혈모세포 자체가 골세포 (조골 및 파골세포)에 의해서 줄기세포의 능력이 조절되므로 조혈모세포/면역세포/골세포 간의 밀접한 연계성이 있음을 보여주고 있다.

골세포의 형성

성인의 경우에 일 년에 약 10% 뼈가 생성되

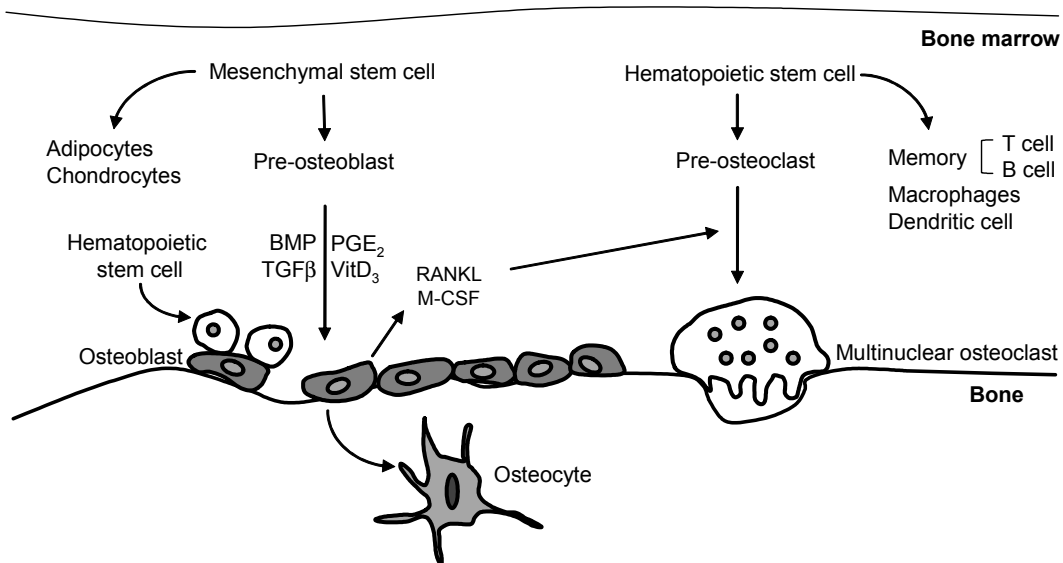


Fig. 2. Schematic diagram for differentiation of bone-related cells, osteoblasts and osteoclasts. RANKL, receptor activator for NF- κ B ligand; M-CSF, macrophage colony stimulating factor, BMP, bone morphogenetic protein; TGF β , transforming growth factor- β ; PGE₂, prostaglandin E₂; VitD₃, 1 α ,25(OH)₂D₃.

고 파괴되는 현상이 반복됨으로써 항상 건강한 뼈를 유지할 수 있다. 뼈의 항상성은 뼈를 생성하는 조골세포와 이를 흡수하는 파골세포의 균형에 의해서 조절된다.^{4, 6)} 골수 내 뼈 표면의 같은 공간에 존재하면서 조골세포에 의해서 파골세포의 분화가 조절된다 (Fig. 2). 조골 전구세포가 다양한 인자 (BMP, TGFβ)들에 의해서 분화된 조골세포는 단백질 및 비단백질 성분을 분비하고, 미네랄화를 유도하여 osteoid를 형성한다.^{14, 15)} 완전 분화된 조골세포는 bone matrix 내에서 osteocyte 형태로 존재한다.^{16, 17)} PGE₂와 VitD₃에 의해서 자극을 받은 조골세포는 파골세포의 분화에 필수적인 RANKL과 M-CSF 사이토카인을 생성한다. 핵을 하나 가진 파골 전구세포는 이들 사이카인에 의해서

자극을 받아서 연속적인 분화과정 (증식, 운동성, 세포융합)으로 거대다핵세포로 진행된다.¹⁸⁾ 분화된 파골세포는 뼈의 표면으로 단백질 분해 효소 (cathepsin K, metalloproteinase)를 분비하고 산성화를 유도함으로써 뼈의 구성성분인 단백질과 미네랄을 분해하여 뼈를 파괴한다.¹⁹⁻²²⁾ 뼈를 생성하는 조골세포의 조절은 이를 파괴하는 파골세포의 분화와 뼈 흡수능을 조절할 수 있다. 뼈의 표면에 공존하는 두 세포 간의 상호작용은 뼈의 생성과 파괴의 균형을 조절하여 뼈의 항상성을 유지한다.

면역세포와 골세포 간의 연계성

뼈 장기는 외부 충격으로부터 다른 장기를 보호하는 역할을 수행한다. 또한 뼈는 적응성

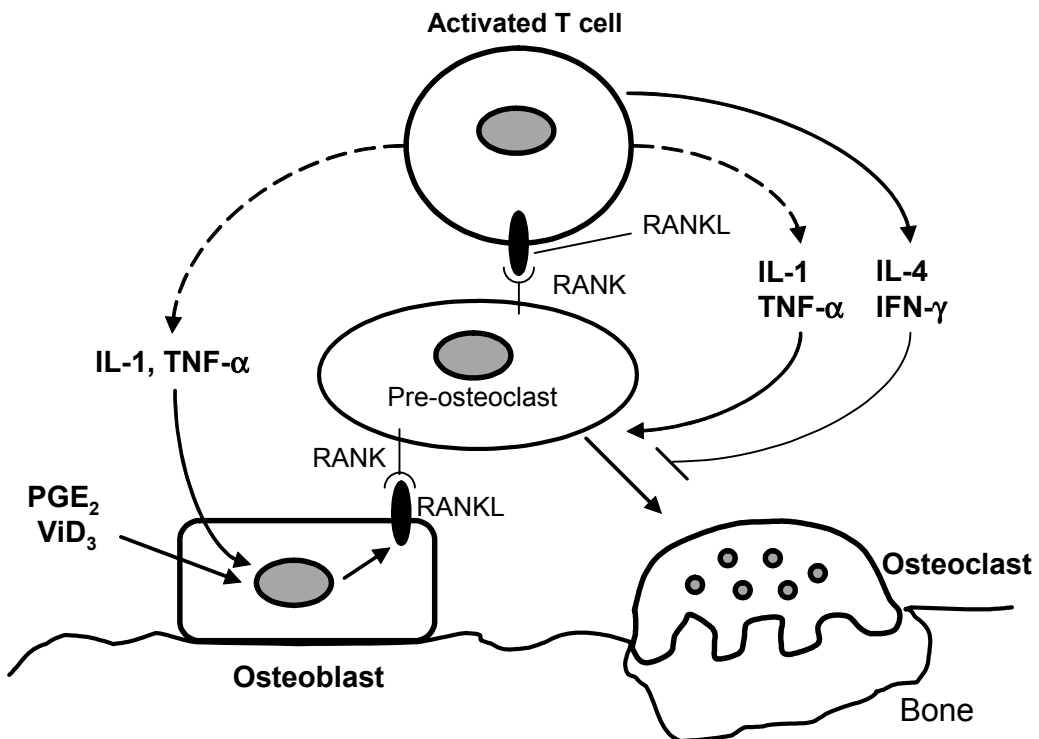


Fig. 3. Osteoimmunological connection between immune cells and bone cells. IL-1, interleukin-1; IL-4, interleukin-4; TNFα, tumor necrosis factor-α; INFγ, interferon-γ.

면역체계 (adaptive immune system)에 중요한 memory T, B 세포를 보관하는 장소로 이용되고 있다. 앞에서 언급하였듯이 조혈모세포, 파골세포, 면역 관련 T 세포는 한 공간에서 공존하고 다양한 사이토카인을 공유한다 (Fig. 3).²³⁻²⁵⁾ 활성화된 T 세포로부터 생성된 IL-1와 TNF α 는 조골세포를 자극하여 파골세포의 분화에 필수적인 RANKL 발현 증가를 유도하여 분화가 촉진된다. 또한 IL-1와 TNF α 가 직접적으로 파골세포의 분화를 매개하기도 한다. 그러나 T 세포에서 생성된 IL-4나 INF γ 는 파골세포의 분화를 억제한다. 활성화된 T 세포막 표면에 발현된 RANKL은 직접적으로 파골세포의 분화를 매개하기도 한다.

골세포는 면역관련 세포들과 같이 분류되어 있을 뿐만 아니라 면역세포의 분화 및 활성화에 연관된 사이토카인 (M-CSF, RANKL, OPG; RANKL decoy receptor, IL-1, TNF α), 수용체 (immunoreceptor, RANK), 신호전달인자 (NIK, IKK β , 전사조절인자 (NF- κ B, MITF, NFATc1) 들을 서로 공유한다. 파골세포의 분화를 촉진하는 M-CSF, RANKL, NF- κ B, MITF, NFATc1 유전자 결핍 모델은 대부분 파골세포의 분화억제로 골화석증으로 유도된다.²⁶⁻²⁹⁾ 면역세포 (활성화된 T cell)와 골세포 (조골 및 파골세포) 간의 연계성은 생체 내 면역작용과 뼈의 리모델링과의 밀접한 관련성을 시사한다.

류마티스 관절염과 치주질환에서 파골세포의 역할

자가 면역질환으로 알려진 류마티스 관절염은 뼈마디 사이에서 활발한 면역반응이 일어나는 것으로 알려져 있다. 이 부위로 많은 면역 관련 세포들이 모여들어 다양한 사이토카인을

분비하고, 이로 인해서 파골세포의 분화와 더불어 활성 증가로 골다공증이 유발된다.^{30, 31)} 현재 류마티스 관절염에 대한 치료제로 TNF α 에 대한 항체를 이용하고 있다.³²⁾ 즉 면역반응을 매개하는 사이토카인을 중화시킴으로써 치료에 응용하고 있다. 또한 치주질환을 유발하는 세균들은 잇몸에서 염증을 유발한다. 특히 그람 음성 박테리아에 내재된 지질 다당체 (lipopolysaccharide, LPS)는 강한 항원으로 제시된다. 이 항원은 면역세포의 세포질 막에 존재하는 Toll-like receptor를 경유해 면역세포를 자극한다. 박테리아의 항원에 의해서 활성화된 면역세포는 사이토카인을 분비하고, 궁극적으로 파골세포 자극으로 치주질환을 유발하는 것으로 알려져 있다.³³⁾ 활발한 면역반응은 결과적으로 파골세포를 자극함으로써 골다공증을 유도한다.

요 약

자가 재생능력이 있는 중배엽 줄기세포와 조혈모세포는 조골세포와 파골세포로 각각 분화된다. 또한 조골세포는 조혈모세포가 머무르는 장소로 제공되고, 파골세포는 조혈모세포의 자가 재생능력을 조절할 수 있다. 조혈모세포/면역세포/골세포는 골수 내 같은 공간에 존재하고, 분자생물학적 관점에서 면역세포와 골세포의 분화와 활성화에 필요한 공통인자들 사이에서 네트워크를 형성하고 있다. 또한 활발한 면역반응은 류마티스 관절염과 치주질환을 유발하고 궁극적으로 골다공증을 야기하는 것으로 알려져 있다. 면역체계의 적절한 조절은 뼈의 생성과 파괴를 조율할 수 있을 것으로 사료된다. 면역관련 세포의 활성화와 골세

포 분화와 활성화의 밀접한 관련성으로 현재 “osteimmunology (골면역학)”이란 새로운 학문분야가 대두되고 있다.

감사의 글

본 종설은 한국과학재단으로부터 영남대학교 노인성혈관질환연구센터에 제공된 기금(R13-2005-005-01004-0)으로 수행되었다.

참 고 문 헌

1. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006 May;354:2250-61.
2. Boisvert CA. The pelvic fin and girdle of Panderichthys and the origin of tetrapod locomotion. *Nature* 2005 Dec;438:1145-7.
3. Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2004 Jan;36:1-8.
4. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000 Sep;289:1504-8.
5. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2002 Jan;108:17-29.
6. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 May;423:337-42.
7. Aubin JE. Regulation of osteoblast formation and function. *Rev Endocr Metab Disord* 2001 Jan;2:81-94.
8. Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, et al. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990 May;345:442-4.
9. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature* 2000 Nov;408:535-6.
10. Arai F, Hirao A, Ohmura M, et al. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 2004 Jul;118:149-61.
11. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003 Oct;425:841-6.
12. Zhang J, Niu C, Ye L, et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature* 2003 Oct;425:836-41.
13. Kollet O, Dar A, Shvitiel S, et al. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. *Nat Med* 2006 Jun;12:657-64.
14. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *OsF2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997 May;89:747-54.
15. Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC, et al. Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990 Dec;87:9843-7.
16. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 1994 Jul;55:287-99.
17. van der Plas A, Aarden EM, Feijen JH, et al. Characteristics and properties of osteocytes in culture. *J Bone Miner Res* 1994 Nov;9:1697-704.
18. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999 Jun;20:345-57.
19. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized

- vacuolar proton pump. *Science* 1989 Aug;245: 855-7.
20. James IE, Lark MW, Zembryki D, et al. Development and characterization of a human in vitro resorption assay: demonstration of utility using novel antiresorptive agents. *J Bone Miner Res* 1999 Sep;14:1562-9.
 21. Vaananen HK, Karhukorpi EK, Sundquist K, et al. Evidence for the presence of a proton pump of the vacuolar H(+)-ATPase type in the ruffled borders of osteoclasts. *J Cell Biol* 1990 Sep;111:1305-11.
 22. Kim JM, Min SK, Kim H, et al. Vacuolar-type H⁺-ATPase-mediated acidosis promotes in vitro osteoclastogenesis via modulation of cell migration. *Int J Mol Med* 2007 Mar;19: 393-400.
 23. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 2007 Apr;7:292-304.
 24. Walsh MC, Kim N, Kadono Y, et al. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu Rev Immunol* 2006;24:33-63.
 25. Rho J, Takami M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the immune and skeletal systems. *Mol Cells* 2004 Feb;17:1-9.
 26. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002;20:795-823.
 27. Franzoso G, Carlson L, Xing L, et al. Requirement for NF- κ B in osteoclast and B-cell development. *Genes Dev* 1997 Dec;11:3482-96.
 28. Asagiri M, Sato K, Usami T, et al. Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis. *J Exp Med* 2005 Nov;202:1261-9.
 29. Hodgkinson CA, Moore KJ, Nakayama A, et al. Mutations at the mouse microphthalmia locus are associated with defects in a gene encoding a novel basic-helix-loop-helix-zipper protein. *Cell* 1993 Jul;74:395-404.
 30. Sato K, Takayanagi H. Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology. *Curr Opin Rheumatol* 2006 Jul;18:419-26.
 31. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodontol Res* 2005 Aug;40:287-93.
 32. Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF- α therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discov* 2003 Sep;2:736-46.
 33. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 2005;32 Suppl 6: 57-71.