

호산구와 조직침습 기생연충

Eosinophil and Tissue-invasive Parasitic Helminth

신명헌

연세대학교 의과대학 환경의생물학교실 및 열대의학연구소

Myeong Heon Shin, M.D., Ph.D.

Department of Environmental Medical Biology and Institute of Tropical Medicine, and Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소 : 120-752 서울시 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 환경의생물학교실

Tel: 02)2228-1844, Fax: 02)363-8676

E-mail: myeong@yuhs.ac

투고일자: 2010년 7월 20일, 심사일자: 2010년 7월 26일, 게재확정일자: 2010년 8월 10일

Abstract

Eosinophils are primarily tissue resident cells, and play important roles in host's immune responses and maintenance of chronic infection during infection with tissue-invasive parasitic helminth. Such parasite secretes particular molecules to evade eosinophil-mediated helminthotoxicity. Continuous competition between eosinophil and parasite leads to stable equilibria between them. Recent evidence provides a concept that not only eosinophils contribute to parasite's survival but also parasite modulates host's immune response. Therefore, it is important to know complex interrelationship between eosinophil and parasite to understand how gently parasite talk to eosinophils and how carefully eosinophils listen to parasite's voice. In this regard, this review examines papers about eosinophil-mediated tissue inflam-

matory responses in response to helminthic parasite.

Key Words: Eosinophils, Parasitic helminth, Host-parasite interrelationship

서 론

조직침습 기생연충(tissue-invasive parasitic helminth)은 고유숙주(definitive host)에 감염시 유충의 조직이행시기를 거쳐 자신만이 선호하는 특정조직에 도착한 후 성충으로 성장하며 삶을 숙주와 관계하며 오랜기간 동안 살아가게 된다. 기생충의 조직이행시기에 또는 조직에 기생시 여러가지 면역세포들과 밀접한 신호관계성을 맺으면서 숙주와 타협하게 된다. 이러한 기생충은 진화적인 입장에서 볼 때, 오랜 기간 동안 숙주(host)와 경쟁하며 자신의 삶을 숙주에 잘 적응하는 기생생활을 영위해 왔으며, 숙주도 다세포 및 다기관으로 구성되어 있는 고도로 발달된 개체인 기생충과의 적절한 상호관계를 통해 잘 조절된 면역반응을 유지 발달시켜왔다. 즉 기생충은 숙주체내에서 오랜 기간 동안 삶을 유지하기 위해 숙주 면역반응을 자신의 생존을 위해 유리한 방향으로 조절할 수 있는 능력을 가지고 있으며, 또한 숙주도 기생충이 지니고 있는 다양한 자원(단백질, 당, 지질 등)에 대해 체계적인 신호과정을 통해 적절히 반응하여 조직손상을 최대한 줄일 수 있는 잘 계획된 염증반응을 유도함으로써 숙주와 기생충이 함께 살 수 있는 터전을 제공하여 준다. 특히 호산구와 기생충간에 서로 적인가? 또는 친구인가? 라는 주제를 가지고 많은 연구자들이 연구를 진행해 왔으나, 최근에는 서로의 삶을 위해 반드시 서로를 제거 해야만 하는 단순한 관계가 아님이 실험적으로 밝혀지고 있다. 예를 들면, 호산구를 제거한 실험동물에 근육기생 선모충(*Trichinella spiralis*)을 감염시켰을 때, 기생충의 생존이 증가하기는커녕 오히려 충체의 성장이 방해된다는 연구결과가 있어¹ 호산구가 오히려 만성적인 감염

을 유지함으로써 기생충체의 삶을 보장할 수 있음을 보여 주고 있어 호산구와 기생충간에 일어나는 밀접한 상호관계성의 기전을 밝힐 필요가 있다.

호산구는 골수에서 완전히 분화가 된 상태로 말초혈액으로 이동되며, 호산구 특이 chemokine인 eotaxin이 원천적으로 높게 발현되어 있는 점막조직 등에 많이 분포되어 있으면서 기생충 감염 또는 기관지 천식 같은 알레르기 질환시 조직염증반응에 중요한 역할을 한다.² 또한 조직거주세포인 호산구의 운명은 림프구와 달리 오직 삶과 죽음이라는 단순한 일생을 살게 된다. 특별히 조직침습 기생연충 감염시 Th2 cytokine인 interleukin 5 (IL-5), IL-3 및 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) 등의 영향으로 인해 말초혈액내 호산구수가 크게 증가하고 eotaxin 자극에 의해 말초혈의 호산구가 조직내로 빠르게 이동된다.³ 이렇게 염증조직내로 이동된 호산구는 조직을 구성하고 있는 세포의 기질단백질들인 laminin 및 fibronectin 등에 자신의 integrin을 통해 부착되면 다양한 수용체를 통한 신호들이 세포내로 들어가 완전히 활성화되어 기생충체 및 조직에 해를 줄 수 있는 활성산소 및 과립단백질들을 세포외로 방출하게 된다.⁴ 또한 호산구는 면역반응을 조절할 수 있는 다양한 종류의 cytokine과 chemokine을 생산분비 할 수 있어 적극적으로 면역반응의 조절에 참여하게 된다.⁵ 또한 그밖에 호산구는 항원제시세포로서의 역할도 직접 수행할 수 있음이 보고되어 있어⁶ 호산구와 T 세포간의 상호밀접한 상호관계성이 있음을 알 수 있다. 그러나 아직까지 기생충 감염시 호산구의 정확한 면역학적 역할에 대한 정보는 완전히 밝혀져 있지 않다. 이 논문에서는 호산구의 면역학적 위치와 기능을 조직침습 기생연충 감염과 연관된 문헌들을 살펴봄으로써 기생연충과 호산구간에 일어나는 상호관계의 비밀을 좀 더 자세히 이해하고자 한다.

본 론

1. 호산구 구조

호산구는 말발굽 모양의 핵과 과립들이 세포질내 다량 있는 것이 매우 특징적이다.⁷ 일차 과립내에는 현재 galectin-10 이라고 불리우는 Charcot-Leyden Crystal (CLC) 단백질이 존재하며,⁸ 이러한 galectin-10은 호산구 표면에 발

현되어 있거나 분비되는데, 이는 기생충 표피를 둘러싸고 있는 다양하고 풍부한 당구조를 인식하고 결합하는데 사용된다.⁹ 그러나 아직까지 호산구의 galectin-10에 결합하는 기생충 유래 당(sugar) 구조에 대한 연구는 극히 드물어 이에 대한 연구가 향후 필요할 것으로 생각한다. 또한 2차 과립내에는 세포독성이 있는 과립단백질들인 major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil peroxidase (EPO), 및 eosinophil neurotoxin (EDN) 등이 cytokines들과 함께 있다가 탈과립 신호자극시 이들 단백질들이 세포외로 방출된다. 또한 이들 과립외에 전자현미경상에서 아주 진하게 염색되는 구형의 지방체 (lipid body)는 지질매개체(lipid mediators)의 생산에 관여하는 여러가지 다양한 효소들인 5-lipoxygenase, cyclooxygenase, 및 leukotriene C₄ (LTC₄) synthase 그리고 이러한 지질매개체의 생산을 위한 원재료인 arachidonic acid (AA) 등을 지니고 있다.

2. 기생연충과 혈액내 호산구 증가 및 조직이동

호산구는 IL-5 자극으로 인해 골수에서 생산되어, eotaxin이 구조적으로 많이 발현되어 있는 조직인 소화기계, 흉선, 유선 등에 선천적으로 다량 분포되어 있다.⁵ 이러한 이유로 인해 중성구와 달리 호산구는 말초혈액내 차지하는 비율이 극히 적은 것이다. 특별히 조직이행 기생충 감염시 더 많은 수의 호산구가 골수에서 생산 되어 혈액내 그 수가 지속적으로 증가되는 경우가 많은데, 특히 조직을 이행할 수 있는 능력을 지닌 조직침습 기생충의 조직이행시기에 가장 잘 나타난다. 대표적인 조직침습 기생충인 폐장기생충류인 폐흡충(*Paragonimus westermani*)이 감염된 실험동물에서 조직이행기에 증가된 말초혈액내 호산구수를 잘 볼 수 있다.¹⁰ 그러나 조직 밖에 살게 되는 장강거주 기생연충인 조충의 성충 기생시기, 또는 낭을 형성하며 기생하는 단방조충 및 다방조충 감염시에는 말초혈액 및 조직내 호산구증가 소견이 잘 보이지 않는다.¹¹ 이러한 결과들은 조직이행을 하는 기생충의 특별한 신호자극으로 인해 호산구 성 면역반응이 초래된 것으로 설명할 수 있으나 이에 대한 정보는 아직도 부족하여 연구할 가치가 많이 있다. 실제 근육기생 선충류(*Trichinella spiralis*)인 선모충 감염시 호산구가 조직내로 많이 이동되어 있으며, 이러한 결과는 eotaxin-1 및 -2의 생산의 증가와 밀접한 관련이 있다.¹² 이러한 조직기생충의 감염에 의해서 조직내로 이동된 호산구

는 여러가지 염증자극물질들의 신호를 받은 후에 완전히 활성화되면 호산구 매개성 조직염증반응이 촉발되게 된다. 인체분선충증에 있어서 혈청내 eotaxin의 양이 증가된다는 최근 보고가 있다.¹³ 또한 기생연충 감염시 eotaxin에 대한 특이 수용체인 CCR3 양성세포수가 많이 증가된다.¹⁴ 더욱이 기생연충들은 자신들 스스로 호산구를 유인할 수 있는 인체 galectin과 유사한 활성을 지니는 물질들을 분비할 수 있다.¹⁵ 최근 보고에 의하면 포유동물 유래 galectin-9이 아주 강력한 호산구 화학주성 인자가 되고, galectin-3도 호산구의 조직이동에 보조적인 역할을 할 수 있음이 밝혀져 있다.^{16, 17} 이러한 결과들은 숙주유래 galectin과 유사한 성질을 지닌 물질들을 기생충도 분비할 가능성이 매우 높다.

3. 기생연충과 호산구 탈과립

조직 기생충 감염시 호산구가 감염조직 부위로 이동되게 되면 세포표면에 잘 발달되어 있는 부착수용체인 integrin을 통해 조직을 구성하고 있는 여러가지 세포의 기질단백질들에 잘 부착된다. 이러한 호산구의 부착과정은 활성을 위한 준비과정이다. 여러가지 자극물질들의 신호자극에 의해 세포내 과립단백질들인 MBP, ECP, EPO 및 EDN의 세포외 방출이라는 탈과립 과정이 일어나 기생충체에 손상을 입힌다.¹⁸ 실험적으로 호산구의 탈과립을 유도할 수 있는 자극물질들은 sIgA, IgG, C5a, PAF, IL-5, IL-3, 및 GM-CSF 등이 잘 알려져 있다.⁴ 그러나 기생충 감염시 특징적으로 잘 증가되는 IgE 항체의 호산구 탈과립에 대한 역할은 아직도 논란이 있지만,^{19, 20} 최근의 연구결과를 종합하면 IgE 항체는 호산구의 탈과립에 직접적으로 관여하지 않음을 알 수 있다. 예를 들면, 앨러지 환자로부터 얻은 호산구 중 0.5% 세포만이 고친화성 IgE 수용체인 FcεRI를 발현하고 있으며, 이러한 수준은 호염구의 것과 비슷하다. 또한 인체 호산구를 IgE 항체나 항 IgE로 자극시 탈과립, superoxide 생산 및 leukotriene C₄ (LTC₄)의 분비가 유도되지 않는다.²⁰ 이와 같은 결과는 비록 기생충 주변조직에 탈과립되어 있는 호산구가 흔히 발견되긴 하지만, 기생충 감염시 유도되는 IgE 항체의 생산이 호산구 탈과립을 직접적으로 유도할 수 없음을 보여준다. 이러한 결과는 기생충 감염시 유도되는 IgE 항체의 증가가 호산구성 조직손상에 기여할 가능성은 극히 적을 것이라는 것을 나타낸다.

호산구의 탈과립은 자극물질의 종류에 따라 보통 3가지 방식, 즉 exocytosis, piecemeal degranulation 및 cytoly-

sis를 통해 일어날 수 있다.⁷ Exocytosis를 통한 탈과립은 여러 개의 과립들이 서로 융합되면서 세포막쪽으로 이동되어 plasma membrane과 연결되어 과립단백질들이 세포외로 분비되는 것을 지칭한다(Fig. 1). 이때 세포막은 정상적인 상태이다. platelet activating factor (PAF)에 의한 탈과립이 exocytosis의 대표적인 예이다. 한편 IL-5 같은 cytokine 자극에 의한 탈과립은 과립내 존재하는 단백질들이 눈물 흘리듯이 세포외로 빠져 나가게 되는데 이를 piecemeal degranulation이라 한다. 마지막으로 세포괴사를 통한 세포막의 손상을 통해 과립들이 통째로 빠져 나가는 cytolytic degranulation이 있다. 최근보고에 의하면, 폐흡충 유래 분비배설물(excretory-secretory product; ESP)의 자극은 호산구의 cytolysis를 통한 탈과립을 직접 유도할 수 있다고 한다.²¹ 특히 27-kDa 크기의 시스테인 단백질 분해효소는 인체 말초혈액에서 분리한 호산구의 탈과립을 유도하였으나, 28-kDa 시스테인 단백질 분해효소는 탈과립을 유도하지 않았다.²² 이러한 과립단백질은 단순히 기생충체 및 조직손상만을 유도하는 것이 아니라, 여러가지 염증세포의 활성을 유도함으로써 조직염증반응에 참여할 수 있다. 즉, MBP는 비만세포를 IgE 항체 비의존적 경로를 통해 활성화시키며, 또한 호산구, 중성구 및 상피세포 등에 작용하여 superoxide 생산, 지질매개체분비, 그리고 IL-8 생산 반응에 관여한다.²³ 이러한 결과들은 기생충 유래 특정 단

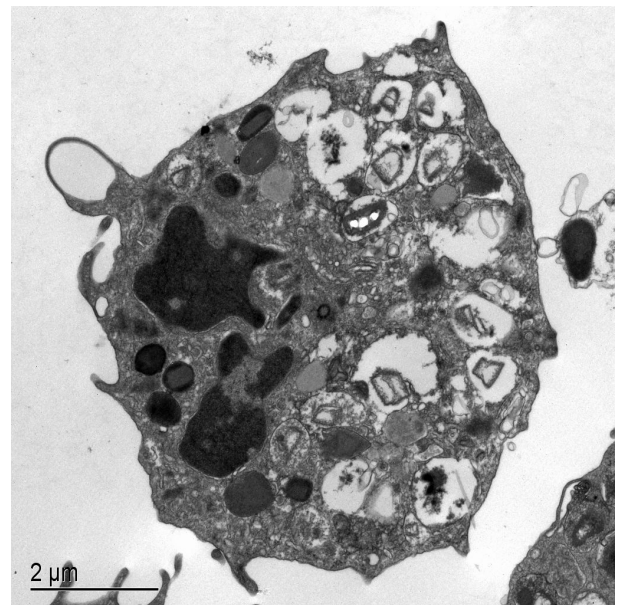


Fig. 1. Degranulation of human eosinophil via exocytosis.

백분해효소에 의해 유도된 호산구의 탈과립은 호산구 매개성 염증반응에 중요한 역할을 보여주고 있다.

4. 기생연충과 호산구 superoxide anion 생산

호산구는 과립단백질들의 방출이라는 탈과립과 함께, 다양한 자극원의 자극에 의해 superoxide 생산 기구인 NADPH oxidase (NOX)의 효소 활성을 통해 ROS를 세포외로 방출한다. 현재까지 호산구에 존재하는 알려진 NOX는 중성구와 같은 식세포에서 전형적으로 발현되어 있는 NOX2 (gp91^{phox})이다. 호산구는 PMA, IL-3, IL-5, GM-CSF, eotaxin, C5a, 및 PAF 등과 같은 자극물질의 자극을 받게 되면, 세포외로 superoxide anion을 생산하여 세포외 기생하는 조직기생충 뿐 만 아니라 주변조직에도 손상을 주어 호산구 매개성 염증반응을 일으키게 된다.⁴ 특히 재미있는 사실은 세포외로 방출되는 superoxide의 양은 중성구에 비해 많은 것으로 보고되어 있는데,²⁴ 이는 호산구가 지니고 있는 NOX2의 양적인 우세와 세포외 기생충 및 병원체 등에 손상을 주는 기능과 밀접한 관련이 있는 것으로 이해되고 있다. 최근 기생충 분비배설물질의 직접적인 자극에 의해서도 호산구가 활성화되어 superoxide anion을 생산할 수 있다는 보고가 있다. 즉 폐흡충 유충 유래 27-kDa 시스템인 단백질분해효소가 호산구의 superoxide anion의 생산을 유도할 수 있다.²² 이러한 결과는 호산구가 조직침습 기생충 감염시 숙주 방어면역차원에서 세포외로 ROS를 생산하여 기생충체에 손상을 줄 뿐 만 아니라 호산구 매개성 조직염증반응을 촉발함으로써 충체의 성공적인 조직이행을 방해할 수 있을 것이라고 추측된다.

5. 기생연충과 호산구 지질매개체(lipid mediator) 생산

호산구는 인지질 분해산물인 arachidonic acid를 재료로 하여 5-lipoxygenase (5-LO)의 작용에 의해 다양한 지질매개체들을 생산 분비할 수 있다. 특히 생산되는 지질매개체는 leukotriene C₄ (LTC₄)로서 세포내에서 생산된 후 분비시 매우 빠른 속도로 LTD₄와 LTE₄의 형태로 전환된다.²⁵ 이러한 LTC₄, LTD₄, 및 LTE₄를 총칭하여 cysteinyl leukotrienes 이라 부른다. 이들 물질들은 기관지 수축, 혈관투과성 증가 및 점액분비 등을 촉진함으로써 기관지 천식 환자의 병인에 매우 중요한 역할을 한다.

기생충 감염시 지질매개체의 양적증가와 호산구의 숫적

증가와 밀접한 관련이 있다는 보고가 있다. 예를 들면, *Nippostrongylus brasiliensis* 감염마우스에 있어 PAF의 증가와 감염조직인 공장에서 보이는 호산구의 숫적 증가와 잘 일치하였다.²⁶ 또한 실험적으로 호산구는 IgG 또는 IgE 항체로 도포되어 있는 만손주혈흡충(*Schistosoma mansoni*)에 부착되었을 때 LTC₄를 분비할 수 있다.²⁷ 이러한 leukotriene같은 지질매개체는 분선충 감염 생쥐에 있어 충체수의 감소와 밀접한 관련이 있다.²⁸ 그러나 아직까지 기생충 유래 물질의 직접적인 자극으로 인해 호산구가 지질매개체를 분비할 수 있다는 보고는 극히 드물다. 그러나 최근 기생충 자신이 숙주세포와 유사한 지질매개체를 분비할 수 있다는 보고가 있고,²⁹ 또한 호산구는 이러한 지질매개체들에 대해 반응할 수 있는 여러가지 수용체들이 존재함이 밝혀져 있어,³⁰ 앞으로의 연구에서 기생충 유래 지질매개체와 호산구의 수용체간에 일어나는 신호전달기전에 대한 연구가 필요할 것이다.

6. 기생연충과 호산구 cytokine/chemokine 생산

기생연충 감염이 숙주의 cytokine 생산을 조절할 수 있다는 보고들이 있다. 간질(*Fasciola hepatica*) 감염은 숙주의 TGF- β 생산을 통한 Th17 및 Th1 면역반응을 억제함으로써 자가면역을 감소시킬 수 있다.³¹ 또한 *N. brasiliensis* 감염에서 보이는 Th2 면역반응은 IL-4의 생산과 관련이 있으며,³² 분선충 감염은 eotaxin과 IL-5 생산을 증가시킨다.¹³ 그러나 기생충과 호산구의 cytokine/chemokine 생산에 대한 보고는 드물다. 최근 저자는 폐흡충 유래 분비배설물 자극이 호산구의 활성을 유도하여 GM-CSF 및 IL-8의 생산을 유도할 수 있음을 보고하였다.^{33, 34} 이러한 cytokine 및 chemokine의 생산은 자극원으로 사용된 폐흡충 유충 유래 분비배설물의 자극량이 많게 되면 오히려 생산능이 억제되었다. GM-CSF는 호산구의 생존을 증가시켜주는 역할과 함께 탈과립 등과 같은 면역반응에도 매우 중요한 역할을 한다.^{4, 35} 또한 IL-8은 다양한 염증세포에 대해 화학주성을 보일 수 있으며, 특히 호산구의 조직이동에도 관여한다.³⁶ 이러한 결과는 중감염이 아닌, 적은 수의 기생충이 숙주에 도입시 호산구 매개성 조직염증반응이 잘 유도되어 기생충체의 성공적인 조직이행을 방해할 수 있을 것이라고 추측된다. 그러나 아직까지 어떠한 기생충 인자가 호산구의 활성을 어떠한 기전을 통해 이끌어 낼 수 있는지에 대해서는 알려진 정보가 거의 없어 이에 대한 깊은 연구가 더욱 필요하다.

7. 기생연충과 호산구 세포사멸

말초혈액에서 분리한 호산구는 생존유도 인자들이 없는 상태에서 실험실내에서 배양하게 되면 4일안에 대부분의 세포가 세포자멸사를 통해 죽게 된다. 반면, IL-5, GM-CSF와 IL-3,³⁵ 그리고 IL-9,³⁷ IL-13,³⁸ IL-33,³⁹ PGE₂ 같은 지질매개체⁴⁰ 및 세균유래 LPS 자극시 세포의 생존기간이 연장된다. 반면 기생충 감염시 호산구의 생존에 미치는 영향은 폐흡충과 간질 유래 분비배설물을 이용하여 얻어진 연구결과들이 있다. 즉 폐흡충과 간질(*Fasciola hepatica*)의 분비배설물 자극은 호산구의 caspase-3 활성을 유도함으로써 세포자멸사를 빠르게 유도하였다.^{42, 43} 호산구는 상대적으로 적은 수의 미토콘드리아를 가지고 있지만, caspase 활성을 통한 세포자멸사에 중요한 역할을 한다. 간질의 분비배설물은 호산구의 미토콘드리아 손상에 의한 cytochrome c의 방출과 활성산소의 생산을 유도함으로써 세포자멸사를 유도한다.⁴⁴ 더욱이 호산구 생존인자 존재하에서 배양한 호산구도 폐흡충 유충 분비배설물의 자극에 의해 쉽게 세포사멸에 이른다.⁴² 이러한 결과들을 종합하면 조직침습 기생충유래 분비배설물은 충체의 조직이행을 방해할 수 있는 호산구를 세포자멸사를 통해 사멸시킴으로써 호산구 매개성 염증반응을 억제할 수 있을 것이라고 생각된다. 그러나, 생체내에서는 많은 수의 호산구가 빠른 시간내에 고사하게 되면 곧 이어서 이차적인 세포괴사를 통한 죽음이 따라오기 때문에 오히려, 기생충의 자극에 대한 다수의 호산구 세포자멸사는 호산구 매개성 조직염증반응을 촉발 또는 악화시킴으로써 기생충의 조직이행을 방해하는 효과로 나타날 수 있다고 생각한다.

8. 기생연충의 호산구 매개성 염증반응 억제 효과

기생연충은 호산구와 비만세포에 의한 알러지반응을 약화시킬 수 있는 성분들을 지니고 있는데, 이는 기생충의 면역회피와 밀접한 관련이 있다. 사자회충(*Toxocara leonine*) 성충 단백질로 면역시킨 실험동물에서 Th2 면역반응이 억제되며, 또한 고래회충(*Anisakis simplex*) 유래 peptide가 기관지 천식마우스에서 보이는 호산구 매개성 조직염증반응을 강하게 억제할 수 있다는 연구결과들이 최근 보고되어 있다.^{45, 46} 또한 *Heligmosomoides polygyrus* 감염은 알러지 마우스의 폐장조직에 존재하는 호산구의 CCR3 수용체의 발현과 eotaxin의 농도를 억제시킨

다.⁴⁷ 이러한 기생연충의 호산구성 조직염증반응의 억제 효과는 기생연충에서 분비되는 분비배설물내에 함유되어 있는 단백질분해효소와 밀접한 관계가 있다. 즉, 개회충 유충의 분비배설물은 *N. brasiliensis* 감염마우스에서 호산구 매개성 방어기전을 약화시킨다.⁴⁸ 간질 또는 폐흡충 분비 단백질분해효소는 항체 의존성 호산구 매개성 세포부착 및 세포독성을 억제할 수 있다.^{49, 50} 더욱이 선택적인 호산구 화학주성인자인 eotaxin을 구충 유래 단백질분해효소는 절단할 수 있어 호산구성 조직염증반응의 시작을 차단하는 효과가 있다.⁵¹ 이러한 결과들은 조직침습 기생연충이 조직이행시에 만나게 될 호산구에 의한 세포독성과 조직염증반응을 억제하는 면역회피 물질들을 풍부히 가지고 있음을 알 수 있다.

결론

숙주에 잘 적응된 기생충이 적합한 숙주에 감염되면 만성적인 감염 상태에 이르게 된다. 특별히 기생연충의 조직이행시기인 감염초기에 조직 거주 호산구와의 만남이 방어 면역차원에서 매우 중요하다. 조직내로 침투한 기생충체의 다양한 자원을 다양한 방식으로 체계적으로 인식할 수 있는 여러가지 수용체와 신호전달기구들을 선천적으로 지니고 있는 호산구는 다양한 면역반응을 통해 조직염증반응에 기여하게 된다. 한편 기생충은 이러한 호산구에 조직염증반응 및 자체적인 공격을 피할 수 있는 다양한 면역회피물질들을 지니고 있다. 따라서 이러한 호산구의 기생충간의 끊임없는 경쟁이 기생생활의 실체를 잘 보여주는 것이라고 생각한다. 따라서 기생충에 대한 미래의 연구는 기생충과 숙주간에 만나게 되는 접점에서 어떠한 일이 어떻게 일어나는지를 세밀하게 밝히는 것이 매우 중요할 것이다. 즉 호산구와 신호통화를 할 수 있는 기생충의 신호통화물질의 성분규명과 정확한 구조파악 그리고 신호통화 방식의 미세 조절기전을 연구하는 것이 중요하다. 또한 기생충의 신호 자극과 연결되어 있는 호산구 특이 수용체와 관련신호전달기구들의 정확한 규명을 통해 호산구와 기생충간에 일어나는 복잡하고 역동적인 신호관계 기전을 밝히는 것이 미래의 연구자가 관심을 가져야 할 영역으로 생각한다. 이러한 연구는 기생충과 숙주라는 두 가지 다른 개체간에 이루어지는 조화로운 신호관계성을 학문적으로 설명할 수 있는

"signaling hetero- interactom" 라는 새로운 연구 주제와 방향성을 제시할 수 있어 새로운 개념의 숙주-기생충 상호 관계를 밝힐 수 있을 것이다.

References

1. Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, Gebreselassie NG, Gagliardo LF, Lee NA, Lee JJ, Appleton JA. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol* 2009;182:1577-83.
2. Wynn TA, Thompson RW, Cheever AW, Mentink-Kane MM. Immunopathogenesis of schistosomiasis. *Immunol Rev* 2004; 201:156-67.
3. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1303-10.
4. Horie S, Gleich GJ, Kita H. Cytokines directly induce degranulation and superoxide production from human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:371-81.
5. Kita H. The eosinophils: a cytokine-producing cells? *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:889-92.
6. Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol* 2004;76:520-7.
7. Dvorak AM, Weller PF. Ultrastructural analysis of human eosinophils. *Chem Immunol* 2000;76:1-28.
8. Ackerman SJ, Liu L, Kwatia MA, Savage MP, Leonidas DD, Swaminthan GJ, Acharya KR. Charcot-Leyden crystal protein (galectin-10) is not a dual function galectin with lysophospholipase activity but binds a lysophospholipase inhibitor in a novel structural fashion. *J Biol Chem* 2002;277:14859-68.
9. Young AR, Barcham GJ, Kemp JM, Dunphu JL, Nash A, Meeusen EN. Functional characterization of an eosinophil-specific galectin, ovine galectin-14. *Glycoconj J* 2009;26:423-32.
10. Min DY, Ryu JS, Shin MH. Changes of IgE production, splenic helper and suppressor T lymphocytes in mice infected with *Paragonimus westermani*. *Korean J Parasitol* 1993;31:231-8.
11. Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:529-49.
12. Bruschi F, Korenaga M, Watanabe N. Eosinophils and *Trichinella* infection: toxic for the parasite and the host. *Trend Parasitol* 2008;24:462-7.
13. Mir A, Benahmed D, Igual R, Borrás R, O'Connor JE, Moreno MJ, Rull S. Eosinophil-selective mediators in human strongyloidiasis. *Parasite Immunol* 2006;28: 397-400.
14. Litvinova LS, Riazantseva NV, Novitskii VV. Dysregulation of cooperative interactions of immunocytes and eosinophils in the mechanism of development of eosinophilia in *Opisthorchis felineus* invasion. *Med Parazitol (Mosk)* 2008;3:13-7.
15. Tuner DG, Wildblood LA, Inglis NF, Jones DG. Characterization of a galectin-like activity from the parasitic nematode, *Haemonchus contortus*, which modulates ovine eosinophil migration in vitro. *Vet Immunol Immunopathol* 2008;122:138-45.
16. Matsushita N, Nishi N, Seki M, Matsumoto R, Kuwavara I, Liu FT, Hata Y, Nakamura T, Hirashima M. Requirement of divalent galactoside-binding activity of ecalectin/galectin-9 for eosinophil chemoattraction. *J Biol Chem* 2000;275:8355-60.
17. Rao SP, Wang Z, Zuberi RI, Sikora L, Bahaie NS, Zuraw BL, Liu FT, Sriramarao P. Galectin-3 functions as an adhesion molecules to support eosinophil rolling and adhesion under conditions of flow. *J Immunol* 2007;179:7800-7.
18. Ramos AL, Discipio RG, Ferreira AM. Eosinophil cationic protein damages protozoa in vitro and is present in the hydatid cyst. *Parasite Immunol* 2006;28: 347-55.
19. Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, Kinet JP, Capron M. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defense against parasites. *Nature* 1994;367:183-6.
20. Kita H, Kaneko M, Bartemes KR, Weiler DA, Schimming AW, Reed CE, Gleich GJ. Does IgE bind to and

- activate eosinophils from patients with allergy? J Immunol 1999;162:6901-11.
21. Shin MH, Chung YB, and Kita H. Degranulation of human eosinophils induced by *Paragonimus westermani*-secreted protease. Korean J Parasitol 2005;43:33-7.
 22. Chung YB, Kita H, Shin MH. A 27 kDa cysteine protease secreted by newly excysted *Paragonimus westermani* metacercariae induces superoxide anion production and degranulation of human eosinophils. Korean J Parasitol 2008;46:95-9.
 23. Thomas LL, Page SM. Inflammatory cell activation by eosinophil granule proteins. Chem Immunol 2000;76:99-117.
 24. Someya A, Nishijima K, Nunoi H, Irie S, Nagoaka I. Study on the superoxide-producing enzymes of eosinophils and neutrophils: Comparison of the NADPH oxidase components. Arch Biochem Biophys 1997; 345:207-13.
 25. Triggiani M, Calabrese C, Granata F, Gentile M, Marone G. Metabolism of lipid mediators in human eosinophils. Chem Immunol 2000;76:77-98.
 26. Hogaboam CM, Befus AD, Wallace JL. Intestinal platelet-activation factor synthesis during *Nippostrongylus brasiliensis* infection in the rat. J Lipid Mediat 1991;4:211-24.
 27. Moqbel R, Macdonald AJ, Cromwell O, Kay AB. Release of leukotriene C4 (LTC4) from human eosinophils following adherence to IgE- and IgG-coated schistosomula of *Schistosoma mansoni*. Immunology 1990;69:435-42.
 28. Machado ER, Veta MT, Lourenco EV, Anibal FF, Sorgi CA, Soares EG, Roque-Barreira MC, Medeiros AI, Faccioli LH. Leukotrienes play a role in the control of parasite burden in murine strongyloidiasis. J Immunol 2005;175:3892-9.
 29. Kubata BK, Duszenko M, Martin KS, Urade Y. Molecular basis for prostaglandin production in hosts and parasites. Trend Parasitol 2007;23:325-31.
 30. Mita H, Hasegawa M, Higashi N, Akiyama K. Characterization of PGE2 receptor subtypes in human eosinophils. J Allergy Clin Immunol 2002;110:457-9.
 31. Walsh KP, Brady MT, Finlay CM, Boon L, Mills KH. Infection with a helminth parasite attenuates autoimmunity through TGF- β -mediated immune suppression of Th17 and Th1 responses. J Immunol 2009; 183:1577-86.
 32. Mearns S, Horsnell WG, Hoving JC, Dewals B, Cutler AJ, Kirstein F, Myburgh E, Arendse B, Brombacher F. Interleukin-4-promoted T helper 2 responses enhance *Nippostrongylus brasiliensis*-induced pulmonary pathology. Infect Immun 2008;76:5535-42.
 33. Shin MH, Seoh JY, Park HY, Kita H. Excretory-secretory products secreted by *Paragonimus westermani* delay the spontaneous cell death of human eosinophils through autocrine production of GM-CSF. Int Arch Allergy Immunol 2003;132:48-57.
 34. Shin MH, Lee SY. Proteolytic activity of cysteine protease in excretory-secretory product of *Paragonimus westermani* newly excysted metacercariae pivotally regulates IL-8 production of human eosinophils. Parasite Immunol 2000;22:529-33.
 35. Tai PC, Sun L, Spry CJ. Effects of IL-5, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and IL-3 on the survival of human blood eosinophils in vitro. Clin Exp Immunol 1991;85:312-26.
 36. Lampinen M, Rak S, Venge P. The role of interleukin-5, interleukin-8 and RANTES in the chemotactic attraction of eosinophils to the allergic lung. Clin Exp Allergy 1999;29:314-22.
 37. Gounni AA, Gregory B, Nutku E, Aris F, Latifa K, Minshall E, North J, Tavernier J, Levit R, Nicolaides N, Robinson D, Hamid Q. Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, and survival of human eosinophils. Blood 2000;96:2163-71.
 38. Horie S, Okubo Y, Hossain M, Sato E, Nomura H, Koyama S, Suzuki J, Isobe M, Sekiguchi M. Interleukin-13 but not interleukin-4 prolongs eosinophil survival and induces eosinophil chemotaxis. Intern Med 1997; 36:179-85.
 39. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto

- K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008;88:1245-53.
40. Peacock CD, Misso NL, Watkins DN, Thompson PJ. PGE2 and dibutyl cyclic adenosine monophosphate prolong eosinophil survival in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:153-62.
41. Meerschaert J, Busse WW, Bertics PJ, Mosher DF. CD14+ cells are necessary for increased survival of eosinophils in response to lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:780-7.
42. Min DY, Lee YA, Ryu JS, Ahn MH, Chung YB, Sim S, Shin MH. Caspase-3-mediated apoptosis of human eosinophils by the tissue-invading helminth *Paragonimus westermani*. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:357-64.
43. Serradell MC, Guasconi L, Cervi L, Chiapello LS, Masih DT. Excretory-secretory products from *Fasciola hepatica* induce eosinophil apoptosis by a caspase-dependent mechanism. *Vet Immunol Immunopathol* 2007;117:197-208.
44. Serradell MC, Guasconi L, Masih DT. Involvement of mitochondrial pathway and key role of hydrogen peroxide during eosinophil apoptosis induced by excretory-secretory products from *Fasciola hepatica*. *Mol Biochem Parasitol* 2009;163:96-106.
45. Lee KH, Park HK, Jeong HJ, Park SK, Lee SJ, Choi SH, Cho MK, Ock MS, Hong YC, Yu HS. Immunization of proteins from *Toxascaris leonine* adult worms inhibits allergic Th2 responses. *Vet Parasitol* 2008;156:216-25.
46. Park SK, Cho MK, Park HK, Lee KH, Lee SJ, Choi SH, Ock MS, Jeong HJ, Lee MH, Yu HS. Macrophage migration inhibitory factor homologues of *Anisakis simplex* suppress Th2 responses in allergic airway inflammation model via CD4+CD25+Foxp3+ T cell recruitment. *J Immunol* 2009;182:6907-14.
47. Rzepecka J, Donskow-Schmelter K, Doligalska M. *Heligmosmoides polygyrus* infection down-regulates eotaxin concentration and CCR3 expression on lung eosinophils in murine allergic pulmonary inflammation. *Parasite Immunol* 2007;29:405-13.
48. Giacomini PR, Cava M, Tumes DJ, Gauld AD, Iddawela DR, McColl SR, Parsons JC, Gordon DL, Dent LA. *Toxocara canis* larval excretory-secretory proteins impair eosinophil-dependent resistance of mice to *Nippostrongylus brasiliensis*. *Parasite Immunol* 2008; 30:5
49. Shin MH, Kita H, Park HY, Seoh JY. Cysteine protease secreted by *Paragonimus westermani* attenuates effector functions of human eosinophils stimulated with immunoglobulin G. *Infect Immun* 2001;69:1599-604.
50. Carmona C, Dowd AJ, Smith AM, Dalton JP. Cathepsin L proteinase secreted by *Fasciola hepatica* in vitro prevents antibody-mediated eosinophil attachment to newly excysted juveniles. *Mol Biochem Parasitol* 1993; 62:9-17.
51. Culley FJ, Brown A, Conroy DM, Sabroe I, Pritchard DI, Williams TJ. Eotaxin is specifically cleaved by hookworm metalloproteases preventing its action in vitro and in vivo. *J Immunol* 2000;165:6447-53.