

The Niche of Follicular Helper T Cells in Systemic Autoimmune Diseases

Eunkeyeong Jang¹, Jeehee Youn²

¹Institute of Biomedical Science; ²Department of Anatomy and Cell Biology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Production of thymus-dependent antibodies by autoreactive B cells requires help from T cells. Follicular helper T (Tfh) cells are a unique lineage of CD4⁺ T subsets present in the follicles of peripheral lymphoid tissues which functions primarily to provide help to cognate B cells. Within germinal centers Tfh cells stimulate germinal center B cells to undergo affinity maturation, Ig class switching, and differentiation to memory B cells and plasma cells. Proposals that activity of Tfh cells is crucial for long-lived humoral autoimmunity are supported by the correlation of numbers and/or functions of Tfh cells with disease activity in many autoimmune disorders. In this review, we discuss recent findings regarding Tfh cell development and function. In addition, we discuss putative roles of Tfh cells in the pathogenesis and highlight the potential of Tfh cells as therapeutic targets in autoimmune diseases.

Key Words: T-Lymphocytes, Helper; Autoimmune Diseases; Immunity, Humoral; Germinal Center

Correspondence to: Jeehee Youn
우133-791 서울시 성동구 왕십리로 222,
한양대학교 의과대학 해부·세포생물학
교실
Department of Anatomy and Cell Biology,
Hanyang University College of Medicine,
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu,
Seoul 133-791, Korea
Tel: +82-2-2220-0604
Fax: +82-2-2281-7841
E-mail: jhyoun@hanyang.ac.kr

Received 21 November 2012
Revised 6 January 2013
Accepted 14 January 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

우리 몸에는 외부 감염원으로부터 우리 몸을 보호하는 방어 체계, 즉 면역계통(immune system)이 발달되어 있다. 면역계통 구성 요소 중 하나인 항체는 병원체에 감염되었을 때 이들을 중화하거나 옵소닌화(opsonization)하거나 보체계를 동원해 용해하는 방식으로 제거하여 우리 몸을 방어하는 아주 중요한 체액성 효과 물질이다. 하지만 대부분의 면역 요소가 양면성을 갖고 있듯이, 때로는 항체가 우리 몸의 조직이나 장기를 파손하는 작용을 하기도 한다. 항체에 의한 이런 과민반응은 미생물이나 알레르겐 이외에도 자기 몸의 구성 성분에 의해 유발되기도 한다. 후자와 같은 경우를 자가항원(autoantigen)에 반응하는 자가항체(autoantibody) 의존적인

“자가면역(autoimmunity)” 상태라 할 수 있으며, 많은 전신 자가면역질환(systemic autoimmune disease)에서 그런 현상을 찾아볼 수 있다. 자가항체는 표적 자가항원이 분포한 조직에 침윤되어 보체 및 Fc 수용체(FcR)를 가진 선천면역세포를 활성화하여 염증 반응을 유발한다(제2형 과민반응). 또는 혈액 속에서 항원과 면역복합체(immune complex)를 구성하여 혈관벽 등에 침윤되어 제3형 과민성 염증반응을 일으킨다. 그러므로 자가항체의 생성 기전을 파악하는 것이 이런 체액성 자가면역질환의 발병기전을 이해하고 조절하는데 필요하다.

우리 면역계통은 자기 몸의 구성요소에는 반응을 하지 않도록 고안되어 있다. 이런 면역적 자가관용(immunologic self-tolerance) 현상을 유지하기 위해 정상인에서는 다양한 기전이 작동되고 있다.

하지만 여러 유전적 또는 환경적 요인에 의해 이런 기전이 와해되어 자가반응적 림프구가 과다 발생하거나 아니면 비정상적인 수준으로 활성화되어 적응 면역반응이 시작되면 결국 자가항체의 과다 생성을 초래하는 최종단계로 이어진다. 항체 생성 경로는 T-비의존적(T-independent, TI) 경로와 T-의존적(T-dependent, TD) 경로로 나눌 수 있다. 전자와는 달리, 후자는 단백질 항원에 대한 항체가 친화도 성숙과 클래스 전환(class switch)을 겪으며 생성되는 경로일 뿐 아니라 장기 기억 기전을 동반하는데, 이 과정에 항원 특이성을 공유하는 T세포의 도움이 절대적으로 필요하다. 따라서 TI 항체보다는 TD 항체가 만성적 전신 자가면역질환의 발병에 좀 더 중요한 역할을 한다고 할 수 있다.

TD 항체의 생성 과정에서 B세포 도우미로 작용하는 세포 중 가장 대표적인 니치(niche)를 구성하는 세포가 바로 여포 보조 T (follicular helper T, Tfh) 세포이다. 이 세포는 2000년에 처음으로 사람 편도에서 동정되었는데, 다른 보조 T세포와는 달리 여포 귀환 수용체인 CXCR5의 발현도가 높아 여포로 들어갈 수 있고 B세포의 활성화를 보조하는 역할을 하기 때문에 그리 이름이 붙여지게 되었다[1,2]. 그러나 흥미롭게도 이 세포는 체액성 면역반응의 초기 관문(checkpoint)으로서 아주 중요한 세포임에도 불구하고, 그 기원 및 분화 기전이 다른 효과기 보조 T (effector Th)세포에 비해 비교적 덜 알려진 편이다. 특히 대부분의 연구가 마우스모델에서 수행되어 사람에서는 더욱이 연구가 미흡하다. 이런 맥락에서 향후 Tfh세포에 대한 연구가 일종의 블루오션급이라 할 수 있고 이를 반영해서인지 실제로 최근에 Tfh세포에 대한 논문이 폭발적으로 급증한 추세이다. 본 종설에서는 Tfh의 분화 기전, 기능적 특성, 다른 Th세포와의 관계, 전신자가면역질환에서의 병적 역할에 대한 최신 지견을 소개하고자 한다. 본 저자는 이 종설이 자가면역질환을 포함한 체액성 병증 상태에 대한 면역학적 발병기전을 이해하는데 일조를 하기를 희망한다.

본 론

1. 체액성 면역반응에서 여포밖 경로(extrafollicular pathway) 및 여포 경로(follicular pathway)

TD 항원인 단백질 항원이 적응 면역계를 작동시키는 양상은 그 항원이 외부 유래인지 또는 자가물질인지에 따라 크게 다르지 않으며, 간략하면 다음과 같다(Fig. 1). 미감작(naïve) B, T세포는 중추면역기관인 골수와 흉선에서 각각 발생하여 말초의 면역 repertoire를 구성하게 된다. 정상인일지라도 중추자가관용을 회피해서 발생된 자가반응적 림프구를 소수 포함하고 있는 듯 하다. 말초 림프조직 내에서 보통 B세포는 주로 구형의 여포(follicle)를 형성하고 T세포는 여포 주변에 산재하게 분포하여 B세포와는 다른 구획 속에 위치한다. 항원성 자극이 가해진 경우 T세포 영역에 있는 수지상 세

포(dendritic cell, DC)에 의해 자극을 받은 naïve CD4⁺ T세포는 활성화 되어 각 운명에 따라 효과기(effector) T세포로 분화한다. 이들 중 일부 세포군은 CCR7과 P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL1) 발현이 감소하고 CXCR5 발현이 증가하여 여포 쪽으로 이동이 가능해진다. 한편 여포 속에서도 동일 항원을 제시하는 특정 B세포가 활성화되고 CCR7 발현이 증가하여 T세포 구역으로 이주한다. 이 두 종류의 세포는 T-B 사이구역(interface)에서 만나 상호작용하여 활성화되고 그 결과 여포밖 초점(extrafollicular focus)을 형성한다[3]. 이 속에서 B세포는 T세포에 항원을 제시하며, B세포는 T세포의 도움으로 증식하고 형질세포(plasma cell)로 분화하여 항체를 생성한다. 이런 여포밖 경로(extrafollicular pathway)에 관여하는 T세포를 여포밖 보조 T (extrafollicular helper T, Tefh)세포라 부른다. 아직 명확하게 밝혀진 바는 아니지만 이 세포는 나중에 생기는 Tfh세포의 전 단계 세포라 생각되어 “초기 Tfh” 또는 “pre-Tfh” 세포라고도 불린다. 이 과정에서 생긴 형질 세포는 클래스 전환이나 친화도 성숙이 미미한 항체를 분비하고 약 2-3일 이내에 죽는 것으로 알려져 있다.

이 초기 반응 이후 약 4-7일 사이에 더 강력한 체액성 면역반응이 여포 안에서 일어난다. 여포밖 초점 내에서 활성화된 T세포와 B세포 중 일부는 CXCR5 발현이 더 증가하여 CCL19와 CCL21 농도 기울기(gradient)를 제공하는 여포로 이동할 수 있게 된다. 여포 내에서 이런 T세포의 도움으로 B세포는 재빨리 증식하고 활성화되어 조직학적으로 염색성이 흐린 구형의 구조체를 형성하는데 이를 종자중심(germinal center)이라 부른다. 이렇게 종자중심 내에서 동일 항원을 공유할 수 있는 B세포의 활성화를 도와 주는 특이 CD4⁺ T세포가 바로 Tfh세포이다[1,2,4]. Tfh 도움으로 종자중심 B세포는 체세포 과돌연변이(somatic hypermutation) 및 친화도 성숙(affinity maturation) 과정을 거치게 되며 또한 IgG, IgA, IgE 타입으로의 Ig 클래스 전환이 가능해진다. 이런 종자중심 반응의 결과로 기억 B세포와 형질세포가 발생하며 이 세포들은 다시 여포 바깥 부위 즉, 림프절의 경우에는 속질끈(medullary cord), 비장의 경우에는 적색수질(red pulp)로 이주한다. 거기에서 대부분의 형질세포는 약 2-3일 내에 죽지만 일부는 생존 환경을 제공하는 골수로 이동하고 더 성숙하여 수개월-수십 년간 생존하는 장수형질세포(long-lived plasma cell)가 되어 체액성 면역반응이 장기적으로 지속케한다[5]. 그러므로 Tfh세포에 의해 유도되는 종자중심 반응은 고친화도의 항체에 의한 만성적인 면역반응이 가능케 하는 필수적인 요소라 할 수 있다.

2. Tfh세포의 정의 및 기능적 특성

위에서 언급한 바대로 림프조직 내 여포의 종자중심에서 종자중심 B세포의 활성을 도와주는 특수한 CD4⁺ Th 아형(subset)을 Tfh세포라 정의한다. 이 세포는 CCR7^{lo} PSGL1^{lo} CXCR5^{hi} ICOS⁺

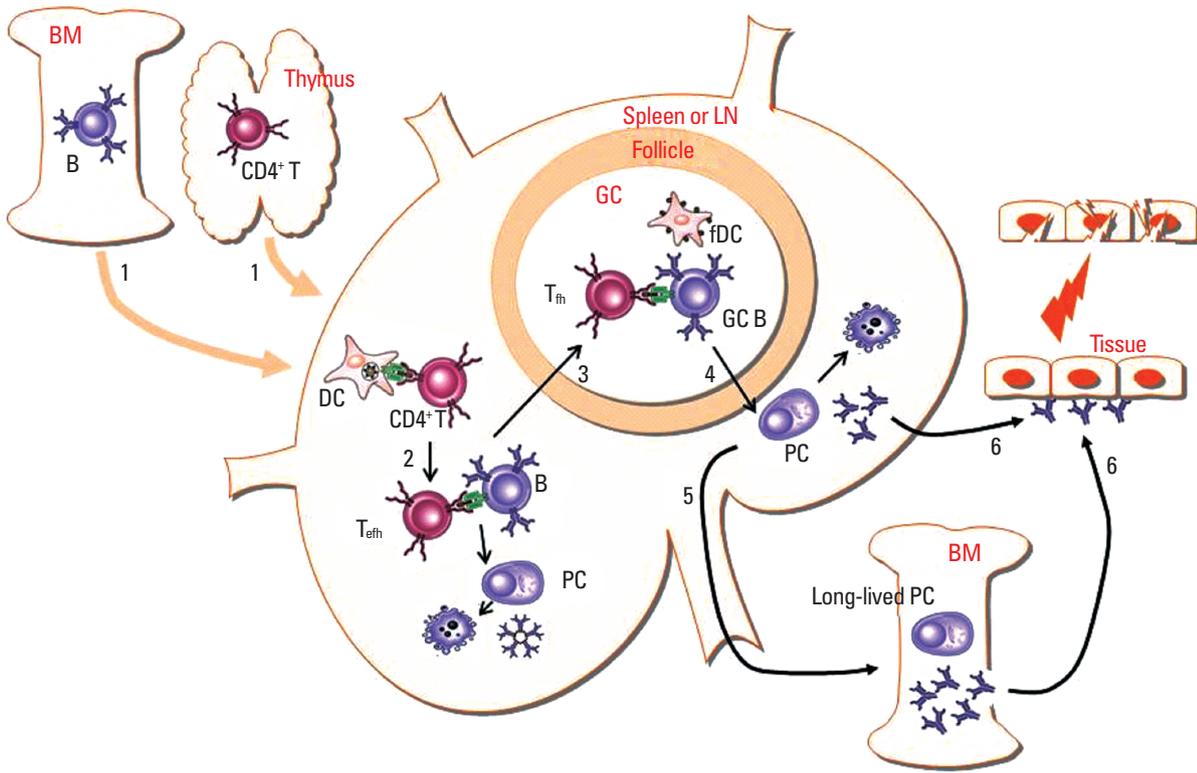


Fig. 1. Pathways of TD autoantibody production. Autoreactive T and B cells develop in the thymus and bone marrow (BM) and populate in the peripheral lymphoid organs, such as spleen and lymph nodes (LN) (1). In these sites, autoantigen-pulsed dendritic cells license CD4⁺ T cells to differentiate to extrafollicular helper T (T_{fh}) cells, which in turn activate their cognate B cells to differentiate to antibody-secreting cells (2). In addition to this extra-follicular pathway, more intensive activation and maturation of B cells take place in the germinal center (GC) within the follicle (3). As a result of the GC reaction, affinity matured and isotype switched memory B cells and plasma cells (PC) develop, and exit to extra-follicular area (4). Some plasma cells migrate to bone marrow in search of survival niche (5). Autoantibodies infiltrate to target tissues and trigger inflammatory cascades, finally leading to tissue damage (6).

PD-1⁺의 표현형을 보이며 상당량의 IL-21을 생성한다[3]. 이 표현형의 일부는 세포의 이동성에, 또 다른 일부는 이 세포 고유의 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다.

여포밖 초점이건 종자중심이건 간에 T, B세포의 상호작용이 있기 위해서는 서로 다른 구역에 자리한 두 세포 간 이동이 있어야 한다. 이 이동을 좌우하는 대표적인 물질로 CCR7과 CXCR5을 들 수 있다[6]. CCR7은 T세포 영역에서 분비되는 케모카인인 CCL19, CCL21에 반응하므로, CCR7을 발현하는 세포는 T세포 구역으로 이주할 수 있다. 세포부착분자인 PSGL1도 CCR7과 비슷한 역할을 한다. 반면에 CXCR5는 여포로 들어갈 수 있는 티켓이라 할 수 있는데, 주로 여포에서 분비되는 CXCL13 농도 기울기를 따라 가기 때문이다. 그러므로 CXCR5^{hi} 표현형은 T세포 중 T_{fh}세포에만 국한된 특성이라 할 수 있다.

종자중심에서 T_{fh}세포는 어떻게 B세포의 활성화를 도울 수 있을까? B세포와 시냅스를 형성하고 있는 T_{fh}세포의 표면에서 발견되는 신호물질에서 이에 대한 해답을 일부 찾을 수 있다. 그런 물질

에는 CD40 리간드(CD40L), ICOS, PD-1, OX40, BTLA, CD84와 그 어댑터인 SLAM-associated protein (SAP) 등이 포함된다. 이들 중 가장 중추적인 물질인 CD40L은 B세포의 CD40에 작용하여 B세포의 생존과 증식을 촉진한다[7]. 또한 B세포의 Ig 클래스 전환과 체세포 과돌연변이에 필수적인 효소인 activation-induced deaminase (AID) 발현을 유도하여 B세포의 분화와 성숙을 촉진한다. B세포의 ICOS 리간드(ICOSL)에서 T_{fh}세포로 전달된 ICOS 신호는 IL-21 생성을 촉진하고, IL-21은 CD40L로 자극된 B세포의 형질세포로의 분화를 촉진한다[8]. 한편 IL-21은 T_{fh}세포의 발생도 촉진하기 때문에 이 시토카인은 T_{fh}-B세포 간 상호작용을 더 증폭시키는 양성 feedback 역할을 한다고 볼 수 있다[9]. CD84-SAP 축은 T_{fh}-B 시냅스를 안정화 시키는데 필요한 것으로 알려져 있다[10].

3. T_{fh}세포의 분화 과정

자가적응면역이 일어나도록 유전적으로 프로그램이 되어 있는 동물모델에서 T_{fh}세포가 자연 발생함을 관찰할 수 있다. 또는 마우

스를 TD 항원/보강제(adjuvant)로 감작하거나 lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)와 같은 병원체로 감염시켜 항원 특이적 Tfh세포의 발생을 유도할 수 있다. 한편으로는 *in vitro*에서 다른 Th 아형의 분화를 유도하듯 여러 조건을 조성해 주면 *in vivo* Tfh 유사 세포가 발생되기도 한다. 이런 “Tfh 분화 조건”은 필히 B cell lymphoma 6 (Bcl-6)의 발현을 유도하며 다른 Th 아형의 분화를 억제해주는 물질(anti-IL12, anti-IFN- γ , anti-IL-4, anti-TGF- β , IL-6와 IL-21)을 포함해야 한다. 하지만 아직까지 Tfh세포 분화에 중요한 인자 및 그 경로는 극히 일부만 알려진 상태이고 아직 많은 부분이 베일에 싸여져 있는 상태이다. 특히 Bcl-6가 실제로 필요 충분한 마스터인지에 대한 재고와 *in vivo*에서 초기 Bcl-6의 발현을 유도하는 물질에 대한 광범위한 탐색이 필요하다. 지금까지 잘 알려진 Tfh세포 분자 조절 인자를 소개하면 다음과 같다.

1) Bcl-6

Bcl-6는 zinc finger motif를 포함하는 전사 억제자로 원래는 종자중심 B세포에서 중요한 분화 조절자로 먼저 알려진 물질이다 [11,12]. 그런데 최근에 세 그룹에서 동시에 Bcl-6가 Tfh세포 분화에도 결정적인 조절자임을 보고하였다[13-15]. 즉, Bcl-6가 결핍된 마우스에서는 Tfh세포의 분화가 억제되었고 TD 항체면역 반응과 종자중심 반응이 일어나지 않았다. 반면에 Bcl-6를 과발현시킨 경우 CXCR5, PD-1, ICOS와 같은 Tfh 관련 인자들의 발현이 증가하고 Tfh세포로의 분화가 가속화되었다[13-15]. 이런 결과는 CD4⁺ T세포가 Tfh세포로 분화되는데 Bcl-6가 필수적이고 충분한 “마스터(master)”인자임을 증명해 준다. Bcl-6가 어떻게 Tfh세포 분화를 조절하는지에 대해서는 아직까지 완전히 밝혀져 있지 않으나, 다음과 같은 기전이 관여하리라 가정된다. 우선 Bcl-6는 CD4⁺ T세포에서 다른 Th 아형 마스터 전사인자의 발현을 억제하여 다른 Th세포로 분화되는 경로를 차단한다. 즉, Bcl-6는 T-bet 유전자에 결합하여 Th1세포로의 분화를 억제하며, GATA3 발현을 전사 후 단계에서 억제하여 Th2 분화를 억제한다[14-16]. Bcl-6의 Th17세포로의 분화를 통제하는 기전은 마우스와 사람 세포에서 다른데, 마우스에서는 Bcl-6가 ROR γ t의 발현을 조절하지 않고 기능만 억제하는 반면, 사람에서는 Bcl-6가 ROR γ t 유전자의 프로모터에 결합하여 ROR γ t 발현을 억제하는 것으로 보고되어 있다[14,15,17]. 다른 기전으로 Bcl-6와 Blimp1 간의 길항성이 관여하기도 한다. 즉, Bcl-6는 다른 CD4⁺ T세포 아형에서 높게 발현되는 Blimp1과 서로 길항작용을 하는 것으로 알려져 있는데 이는 Bcl-6가 Blimp1의 발현을 억제하여 다른 CD4⁺ T세포로의 분화를 전반적으로 억제할 수 있음을 가설케 한다[13,18]. 실제로 Blimp1을 항상 발현하게 만든 CD4⁺ T세포는 다른 아형으로의 분화에는 영향을 미치지 않았으나 Tfh세포로의 분화를 억제하였다. 반대로 Blimp1을 결핍시킨 경우 LCMV 감염 시 Tfh세포의 발생이 증가하였다[13]. 따라서 Bcl-6

와 Blimp1, 이 두 유전자 발현이 어느 쪽이 우세해지느냐에 따라 CD4⁺ T세포가 Tfh세포로 분화될지 non-Tfh세포로 분화될지 운명이 결정된다고 할 수 있다. 마지막으로 Bcl-6가 Tfh세포 분화 조절 기능을 가진 microRNA 발현을 억제하는 기전도 관여하는 듯하다. 실제로 Bcl-6에 의해 발현이 억제되는 microRNA cluster를 과발현 시킨 경우 CXCR5 발현이 억제됨이 보고[15]되어 이런 견해를 뒷받침해준다.

2) IL-21과 IL-6

Tfh세포의 마스터 인자인 Bcl-6의 발현을 유도하는 인자로는 IL-21과 IL-6가 알려져 있다. IL-21은 Tfh세포에서 주로 생성되어, Bcl-6가 그렇듯이 종자중심 B세포와 Tfh세포 모두의 분화와 생존에 영향을 미친다[19,20]. 수지상 세포에서 생성되는 IL-6도 역시 naïve T세포에서 Bcl-6의 발현을 유도할 수 있어 Tfh세포로의 분화에 관여할 수 있다. 하지만 이들 시토카인이 단독으로 결핍된 마우스에서 Tfh세포의 발생이 완전히 억제되는 않으며 심지어 전혀 영향을 미치지 못한다는 보고도 있다[10,21-23]. 반면에 IL-21이 결핍된 마우스에 IL-6 중화항체를 주사하여 두 가지 시토카인을 모두 억제시킨 후 LCMV 바이러스로 감염시키면 Bcl-6의 발현이 감소되고 Tfh 분화가 억제되는 결과를 보였다[22]. *In vitro* 실험에서도 naïve CD4⁺ T세포를 T세포 수용체(T cell receptor, TCR) 자극과 함께 IL-6를 단독으로 처리한 경우 Tfh 표현형을 가지는 세포로 분화가 일어나지 않았다. IL-21과 IL-6는 gp130/STAT3 신호 경로를 공유하므로[21] Tfh세포 발달에 있어서 서로 중복되는 기능을 할 것으로 생각된다.

3) ICOS

ICOS는 CD28과 유사하며 TCR 자극 후 발현이 증가하여 T세포 활성화 신호를 전달하는 공동자극 분자로 TD 항체 반응에서 중요한 역할을 한다[24]. ICOS 또는 ICOSL가 결핍된 마우스와 항-ICOSL-항체를 주사한 마우스에서 Tfh세포 발생이 억제됨이 보고되어 있다[21,25-27]. Tfh세포 발생에는 ICOS를 통한 phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) 신호가 중요하며, 특히 PI3K 아형인 p110 δ 가 ICOS 하위 신호전달과 IL-21 생성에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다[28,29]. ICOS 발현의 음성 조절자인 roquin 유전자에 돌연변이를 일으킨 sanroque 마우스는 ICOS 발현이 증가되고 Tfh세포와 종자중심 형성이 과도하게 증가하며 그 결과 자가면역질환인 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, 이하 루푸스라함)가 일어난다[30]. 이는 ICOS 신호가 Tfh세포 발생에 결정적임을 단적으로 제시하는 좋은 예이다. ICOSL가 B세포 이외에도 수지상 세포를 비롯한 다양한 세포에서 발현되기 때문에[31], B세포 이외에 Tfh세포 발생 및 유지에 관여하는 다른 세포에 대한 연구가 추가되어야 할 것이다.

4) c-Maf

Tfh세포는 다른 T세포에 비해 c-Maf의 발현이 증가되어 있는데, Tfh세포에서 c-Maf는 IL-21 생성을 유도하고 IL-6와 같이 CXCR5 발현을 유도하는 것으로 알려져 있다[25,32]. c-Maf 발현이 결손된 마우스는 IL-21 생성이 감소하고 그 결과 Tfh세포 분화가 감소된다. 또한 IL-21R이 결핍된 T세포는 c-Maf 발현이 억제되는데, 이는 IL-21이 양성 feedback 작용을 통해 c-Maf 발현을 유도한다는 것을 의미한다[33]. c-Maf 발현은 IL-6에 의해 유도된다고 알려져 있다[34]. 또한 ICOS가 결핍된 T세포는 자극 후에도 c-Maf 발현이 유도되지 않아 Tfh세포에서 c-Maf 발현은 ICOS 신호에 의존적인 것으로 보인다[8].

5) Batf

Batf는 AP-1 계열의 전사인자로 원래 Th17세포와 B세포 활성화에 중요한 것으로 알려져 있었는데, 최근 몇몇 연구팀에 의해 Tfh세포에서 Batf의 역할이 매우 중요하다는 것이 밝혀졌다[35-37]. 즉, Batf가 결핍된 마우스는 *in vivo*에서 Tfh세포 생성 및 종자중심 형성이 감소하였고 이와 같은 결과는 활성화된 Batf가 직접적으로 Bcl-6와 c-Maf 유전자 조절 부위에 결합하여 이들의 발현을 유도하기 때문이었다[36]. 흥미로운 점은 Batf가 결핍된 T세포에 Bcl-6와 c-Maf를 보충해줘도 Batf 결핍으로 인한 Tfh세포의 감소를 완전히 극복하지 못했다[37]. 따라서 Batf는 Tfh세포 분화 체계의 뒷단계에서 작용하며 Bcl-6와 c-Maf 이외의 다른 Batf의 표적이 존재하리라 짐작된다.

6) SAP

SAP은 SH2 영역(domain)을 가지며 SLAM, CD84, Ly108과 같은 SLAM 수용체의 세포질 꼬리에 결합하여 세포 간 부착에 관여하는 세포 내 단백질이다[38,39]. T세포에서 SAP의 결핍은 수지상 세포와의 결합에는 영향을 주지 않으나 B세포와의 안정적인 결합에 이상이 생기고 그 결과 *in vivo*에서 Tfh 생성과 종자중심 형성이 감소되는 결과를 보인다[38-40]. SAP이 결핍된 pre-Tfh세포는 여포 밖 B세포 활성화에 지장이 없으나 종자중심으로 들어가지 못하였다[39]. 따라서 SAP을 통한 pre-Tfh세포와 B세포 간 상호작용은 pre-Tfh세포가 발달되는 초기 과정에 관여하기보다 pre-Tfh가 여포 내로 들어가서 완전한 Tfh세포로 완성되고 유지되는 후기 과정에 관여할 것으로 생각된다. 다양한 SLAM 수용체 중 CD84, Ly108이 Tfh세포에서 증가되어 있는 것으로 알려져 있다[41]. 이 중 CD84가 결핍된 마우스는 TI 항원으로 면역반응을 유도했을 때 Tfh세포 발달과 종자중심 형성 및 항체생성 반응에 있어서 SAP 결핍 마우스와 비슷한 결과를 보여 Tfh세포 분화에서 CD84의 역할을 시사해 주고 있다[42]. 하지만 CD84만 결핍된 경우 SAP이 결핍된 마우스보다 상대적으로 Tfh세포 결핍이 적기 때문에, CD84 이외의 다

른 SLAM 수용체들이 관여할 것임을 암시한다.

7) 여포 Treg (follicular Treg, Tfr)세포와 형질세포

지금까지 우리는 Tfh 분화 촉진 인자를 살펴보았다. 그러나 신기하게도 우리 몸에는 Tfh세포 분화를 억제하는 기전도 존재한다. 대표적인 예를 Tfr세포에서 찾아볼 수 있다[43]. 흉선에서 유래된 이 세포는 여포에 분포하는 Tfh세포의 약 10-15%를 차지하며, Foxp3를 포함한 Treg 표지와 Bcl-6, CXCR5와 같은 Tfh세포 표지를 동시에 발현한다. 중요하게도 이 세포는 통상적 Tfh세포와 B세포의 작용을 억제하는 기능을 갖고 있어, 체액성 면역계의 항성성을 유지하는 주요 요소로 간주된다. 또한 다른 보고에서 형질세포도 Tfh세포의 발생을 제한하는 음성 feedback 작용을 한다고 알려졌다[44]. 즉, 체액성 면역반응의 최종 산물인 형질세포는 naïve CD4⁺ T세포에 항원제시세포로 작용하여 Tfh세포로의 분화를 억제한다. 실제로 형질세포가 결핍된 마우스에서 Tfh세포 수가 증가함도 보여 이런 가능성에 힘을 실어 주고 있다.

4. Tfh세포와 다른 Th세포 아형과의 관계

Tfh세포를 포함한 모든 Th세포 아형들은 모두 naïve CD4⁺ T세포로부터 기원한다. 즉, naïve CD4⁺ T세포는 항원성 자극을 받으면 Th 효과기 세포로 분화하는데, 이때 항원 신호의 성격, 주변 시토카인의 종류에 따라 각기 다른 특성과 기능을 가진 아형이 발생하여 서로 다른 면역반응을 매개한다. Th세포 아형의 분류는 1986년 Coffman 박사 등이 Th세포군을 제1형(Th1)과 제2형(Th2)으로 나누면서 처음 시작되었다[45]. 하지만 그 이후 더 많은 아형이 있음이 알려져서 현재는 Th세포 아형을 Th1, Th2, Th17, regulatory T (Treg), Tfh 세포로 나누는 추세이다(Fig. 2).

Th1세포는 IL-12, IFN- γ 가 풍부한 환경 속에서 naïve CD4⁺ T세포가 자극될 때 잘 발생하여 세포 내 세균에 대한 면역과 자가면역성을 유발하는 반면, Th2세포는 IL-4에 의해 발생이 유도되며 세포 밖 요인에 대한 방어 및 알레르기와 밀접한 관련이 있다. Th17세포는 TGF- β 가 친염증 시토카인인 IL-6나 IL-1, IL-21 등과 공존할 때 잘 발생되며 말초조직에 세균이나 곰팡이에 대한 염증상태와 자가면역질환을 매개하는 주범으로 간주된다[46]. Treg은 흉선에서 고유 계통으로 자연 발생되기도 하지만 말초에서 다른 아형처럼 naïve CD4⁺ T세포에서 분화하기도 하므로 Th 아형에 속한다고 할 수 있다.

그렇다면 Tfh세포는 기존에 잘 알려진 다른 Th세포와 기원 및 기능적인 면에서 어떤 관계에 있을까? 이들은 모두 공통적으로 모두 naïve CD4⁺ T세포에서 항원성 자극에 의해 발생이 유도되고, 각 아형 특이적 마스터 전사인자의 통제를 받는다. “마스터”라는 표현은 어떤 특정 세포군이 발생될 때 필요하고도 충분한 인자를 말하는 것으로, Th1, Th2, Th17, Treg 아형에 각각 T-bet, GATA-3,

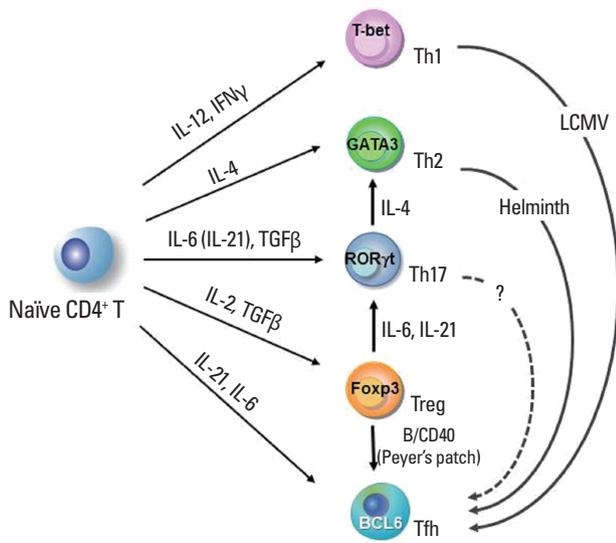


Fig. 2. Development and plasticity of Th subsets. Naïve CD4⁺ T cells differentiate to distinct subsets of effector cells upon priming with antigens. The cytokine milieu during priming is important for selective expression of lineage-specific master transcription factors. Each subset is prone to be converted to others under certain conditions. Th17 conversion to Tfh is speculative to date, so indicated as a broken line.

RORγt, Foxp3가 있는 것처럼, Tfh 아형에는 Bcl-6가 있다(Fig. 2) [13-15]. Tfh세포가 다른 통상적인 Th세포와 다른 점은 여러 가지가 있는데, 우선 작용하는 장소와 기능이 다르다. 림프조직에서 분화된 통상적 Th세포는 그 림프조직을 떠나 감염이나 염증반응이 있는 말초조직으로 이주하여 그곳에서 세포성 면역반응이나, 알레르기 반응, 또는 염증반응을 매개하는 반면, Tfh세포는 그 림프조직의 여포로 이동하여 B세포에 도움을 제공한다. 둘째로, 통상적 Th세포는 주로 각자 생성하는 시토카인을 통해 효과를 보이는 세포에 비해, Tfh세포의 주된 기능은 시토카인 분비라 보기 어렵다. 물론 Tfh세포도 IFN-γ, IL-4, IL-17을 분비하지만 그 생성량이 통상 Th세포에 비해 현저히 낮다.

하지만 우리는 Tfh세포에서 비록 소량이긴 하지만 Th1, Th2, Th17 아형의 대표 시토카인인 IFN-γ, IL-4, IL-17을 생성함[25]에 주목할 필요가 있다. 이는 Tfh세포의 기원을 추적하는데 중요한 단서가 될 수 있기 때문이다. Tfh세포가 Th1세포와 여러 면에서 유사점이 많음도 유용한 정보가 될 수 있다. 예를 들면, 두 세포군 모두 IL-21을 생성하며, 분화에 필요한 물질로 c-Maf, IRF4, STAT3 등을 공유하고, B세포 활성화를 직접 도울 수 있다[8]. 그렇다면 Tfh세포는 다른 통상적인 Th세포와 기원이 다른 독립적인 계통인가, 아니면 T세포 영역 속에서 분화된 Th세포가 여포로 이동하고 더 분화되어 Tfh세포가 되는 것인가? 이는 오래 전부터 논쟁거리였는데, Tfh세포의 마스터 전사인자인 Bcl-6가 다른 Th세포의 발생을 억제함과, in vitro와 in vivo 모두에서 통상적 Th세포의 발생이

억제되는 조건에서 Tfh세포의 발생이 더 촉진됨이 밝혀지면서 Tfh세포가 그들과 다른 경로로 발생하는 하나의 독립적인 계통으로 인정되었다[14]. 하지만 보다 최근의 다른 논문들에서 LCMV에 감염되었을 때 Th1세포로부터 Tfh세포가 분화하거나, 장내 기생충 등에 감염되었을 때 Th2세포로부터 Tfh세포가 분화함이 보고되어, Tfh세포는 독립된 계통이기보다는 통상적 Th세포가 더 분화 및 성숙된 최종 단계로 보는 견해도 있다[3,47,48]. 하지만 이런 보고가 고유 Tfh세포의 존재를 부정하는 것은 아니다. 아직까지는 Tfh세포가 Th17에서 유래한다는 보고는 없지만 Th17세포와 Tfh세포는 여러 면에서 유사점이 많음을 감안한다면, Th17세포가 Tfh세포로 분화될 가능성도 많아 보인다. 심지어는 Treg세포가 B세포와 CD40가 제공되면 쉽게 Tfh세포로 전환됨이 보고된 바 있다[49]. 이 현상은 소장 파이어판(Peyer's patch, PP)에만 국한된 현상이었는데, 아마도 다른 장기보다는 장내 세균총에 의해 만성적 면역반응 상태에 있는 장연관림프조직(gut-associated lymphoid tissue, GALT)에서는 Tfh세포로의 전환이 좀 더 용이한 것 같다. 이와 일맥상통하게 LCMV에 의한 만성적 감염 상태에서는 Th1세포보다는 Tfh세포가, 급성적 감염 상태에서는 Tfh세포보다는 Th1세포가 더 잘 발생된다고 알려졌다[47]. 그러므로 종자중심에서 발견되는 Tfh세포 중에는 오로지 고유의 프로그램대로 발생한 고유 Tfh세포도 있고, 다른 Th 아형로부터 유래한 Tfh세포도 섞여 있을 가능성이 크다. 하지만 전자와 후자가 표현형이나 기능적인 면에서 동일한지 다른지에 대해서는 아직 미지수이다. 또한 최종 분화된 Tfh세포가 얼마나 오래 생존하며 얼마나 안정적인지, 또한 다른 아형으로 다시 전환될 수 있는지에 대해서도 더 연구해야 할 것이다.

5. 자가면역질환에서 Tfh세포에 대한 연구 현황

Tfh세포 분화의 부적절한 조절이 전신 자가면역질환을 초래한다는 것은 많은 동물모델에서 익히 잘 알려져 있다. 여러 모델 중 Tfh세포의 발병에의 역할이 가장 선명히 드러난 모델은 아마도 sanroque 마우스일 것이다. 이 마우스는 자가 항핵 항체와 자가 항-dsDNA 항체가 면역복합체를 형성하여 사구체신염을 유발하는 등 여러 면에서 사람의 루푸스와 유사하다[30]. 이 마우스는 앞에서 설명한 것처럼 ICOS 과다 발현으로 인해 Tfh세포가 비정상적으로 과다 발생하므로, Tfh세포 발생과 루푸스 발병은 상관성이 커 보인다. 그러나 보다 최근에 roquin 유전자가 아예 제거된 마우스에서 ICOS의 발현이 증가되긴 하지만 루푸스 소견을 보이지 않았기 때문에[50], Tfh세포만이 루푸스 발병을 책임지고 있는 것은 아닌 것 같다. 이외에도 다른 Tfh세포 분화에 중요한 인자가 결핍 또는 억제된 모델을 활용하여 Tfh세포가 질환 발병에 관여함을 보인 경우도 많다. 예를 들면 우리 연구실을 포함하여 여러 그룹에서 IL-21R 결핍 마우스에서 Tfh세포 발생과 자가면역질환이 동반 감소함을 보였다[9]. CD40L 또는 ICOS 신호 차단제를 투여하면 Tfh세포

와 종자중심의 발달이 저하되고 질환이 조절됨도 Tfh세포의 역할을 보여 줄 뿐만 아니라 치료 표적을 제시하고 있는 점에서 중요한 의의를 가진다[47].

사람에서는 림프조직에서 직접 Tfh세포를 조사하기 어려운 점이 있으나, 대신 환자의 혈액에 분포하는 Ig 클래스 전환된 CD38^{hi} 형질세포가 종자중심 반응을 입증하는 중요한 단초로 활용된다. 실제로 질환 활성도가 높은 루푸스 환자에서 이 세포의 수가 증가되어 있다[51]. 또한 최근에 혈액 속에서 Tfh세포와 유사한 표현형 (CXCR5⁺ ICOS^{hi} PD-1^{hi})을 가진 세포를 동정하여 순환 Tfh (circulating Tfh, cTfh)세포라 명명하였는데[52], 이는 Tfh세포의 전구세포로 생각된다. 중요하게도 cTfh 세포 수는 루푸스, 쇼그렌 증후군, 류마티스관절염, 소아피부근육염(juvenile dermatomyositis)과 같은 자가면역질환 환자에서 증가되어 있어, 이 세포가 여포에 있는 Tfh세포와 상관성이 커 보인다[53,54]. 또 한가지 주목할 현상은 림프조직이 아닌 환자의 병소(예를 들면 루푸스 환자의 콩팥과 류마티스관절염 환자의 활막)에서 판곳종자중심(ectopic germinal center)이 관찰되기도 한다는 점이다[55,56]. 이런 조직은 말초 병소에서 필요한 대량의 자가항체에 대한 수요를 국지적으로 해결하는 전략이라 생각되며, 여기에서도 Tfh세포가 필수적인 역할을 할 것임은 의심의 여지가 없다.

결론

Tfh 세포학은 21세기에 새로이 정립된 학문이다. 지난 십여 년 동안의 연구는 Tfh세포를 하나의 독립적 계통으로 자리매김했으며, 아울러 다른 아형과의 유기적 연관성도 제시하였다. Tfh세포란 정의 상 여포 속에 분포하는 Th세포 무리를 통칭하는 용어이기 때문에, 분포와 기능에 필요한 공통의 속성을 공유하면서도 시토카인 분비능이나 활성화 정도가 다양한 여러 세포군이 섞여 있게 마련이다. 실제로 최근에 종자중심에 Tfr 이외에도 invariant natural killer T (iNKT)세포가 분포함은 Tfh세포라 불리는 세포들의 정체가 다양함을 대변해 준다.

Tfh세포는 TD 항체 반응에 결정적으로 필요한 관문의 역할을 한다. 우리는 이 종설에서 자가항체 생성에 관여하는 자가반응적 Tfh세포의 발생과 작용기전 및 자가면역질환에서의 Tfh세포의 niche에 초점을 맞춰 기술하였다. 하지만 Tfh세포의 병적 위상은 자가면역에만 국한된 것이 아니고 알레르기 및 장기 이식 거부반응에서도 유사하게 적용될 수 있다. 반면 미생물에 대한 항체는 우리 몸을 감염으로부터 보호하는 역할을 하기 때문에 그런 경우 Tfh세포는 우리 몸에 이로운 역할을 한다. 그러므로 감염이나 면역 결핍 상황에서는 Tfh세포의 발생 및 분화를 촉진하는 방향으로, 반대로 자가면역질환, 알레르기, 장기이식 시에는 Tfh세포의 발생을 억제하는 방향으로의 면역조절이 필요하다. 이런 맥락에서 Tfh세포의 분

화경로 및 작용 기전을 선명하게 규명하고 이를 바탕으로 Tfh세포의 발생 및 기능을 선택적으로 촉진하거나 억제하는 기술의 개발은 상기한 바와 같은 면역질환을 극복하는데 큰 도움이 될 전망이다.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a National Research Foundation grant funded by the Korean Government (MEST; 2009-0081790).

REFERENCES

- Schaerli P, Willmann K, Lang AB, Lipp M, Loetscher P, Moser B. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 2000;192:1553-62.
- Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, Ellwart J, Sallusto F, Lipp M, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000;192:1545-52.
- Odegard JM, Marks BR, DiPlacido LD, Poholek AC, Kono DH, Dong C, et al. ICOS-dependent extrafollicular helper T cells elicit IgG production via IL-21 in systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2008;205:2873-86.
- King C. New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells. *Nat Rev Immunol* 2009;9:757-66.
- Hiepe F, Dorner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:170-8.
- Craft JE. Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:337-47.
- Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med* 2012;209:1241-53.
- Bauquet AT, Jin H, Paterson AM, Mitsdoerffer M, Ho IC, Sharpe AH, et al. The costimulatory molecule ICOS regulates the expression of c-Maf and IL-21 in the development of follicular T helper cells and TH-17 cells. *Nat Immunol* 2009;10:167-75.
- Jang E, Cho SH, Park H, Paik DJ, Kim JM, Youn J. A positive feedback loop of IL-21 signaling provoked by homeostatic CD4+CD25- T cell expansion is essential for the development of arthritis in autoimmune K/BxN mice. *J Immunol* 2009;182:4649-56.
- Vogelzang A, McGuire HM, Yu D, Sprent J, Mackay CR, King C. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells. *Immunity* 2008;29:127-37.
- Dent AL, Shaffer AL, Yu X, Allman D, Staudt LM. Control of inflammation, cytokine expression, and germinal center formation by BCL-6. *Science* 1997;276:589-92.
- Fukuda T, Yoshida T, Okada S, Hatano M, Miki T, Ishibashi K, et al. Disruption of the Bcl-6 gene results in an impaired germinal center formation. *J Exp Med* 1997;186:439-48.
- Johnston RJ, Poholek AC, DiToro D, Yusuf I, Eto D, Barnett B, et al. Bcl-6 and Blimp1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science* 2009;325:1006-10.
- Nurieva RI, Chung Y, Martinez GJ, Yang XO, Tanaka S, Matskevitch TD, et al. Bcl-6 mediates the development of T follicular helper cells. *Science* 2009;325:1001-5.
- Yu D, Rao S, Tsai LM, Lee SK, He Y, Sutcliffe EL, et al. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment. *Im-*

- munity 2009;31:457-68.
16. Kusam S, Toney LM, Sato H, Dent AL. Inhibition of Th2 differentiation and GATA-3 expression by BCL-6. *J Immunol* 2003;170:2435-41.
 17. Mondal A, Sawant D, Dent AL. Transcriptional repressor BCL-6 controls Th17 responses by controlling gene expression in both T cells and macrophages. *J Immunol* 2010;184:4123-32.
 18. Fazilleau N, McHeyzer-Williams LJ, Rosen H, McHeyzer-Williams MG. The function of follicular helper T cells is regulated by the strength of T cell antigen receptor binding. *Nat Immunol* 2009;10:375-84.
 19. Linterman MA, Beaton L, Yu D, Ramiscal RR, Srivastava M, Hogan JJ, et al. IL-21 acts directly on B cells to regulate Bcl-6 expression and germinal center responses. *J Exp Med* 2010;207:353-63.
 20. Zotos D, Coquet JM, Zhang Y, Light A, D'Costa K, Kallies A, et al. IL-21 regulates germinal center B cell differentiation and proliferation through a B cell-intrinsic mechanism. *J Exp Med* 2010;207:365-78.
 21. Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, Yang XO, Kang HS, Ma L, et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. *Immunity* 2008;29:138-49.
 22. Eto D, Lao C, DiToro D, Barnett B, Escobar TC, Kageyama R, et al. IL-21 and IL-6 are critical for different aspects of B cell immunity and redundantly induce optimal follicular helper CD4 T cell (T_{fh}) differentiation. *PLoS One* 2011;6:e17739.
 23. Harker JA, Lewis GM, Mack L, Zuniga EI. Late interleukin-6 escalates T follicular helper cell responses and controls a chronic viral infection. *Science* 2011;334:825-9.
 24. McAdam AJ, Chang TT, Lumelsky AE, Greenfield EA, Boussiotis VA, Duke-Cohan JS, et al. Mouse inducible costimulatory molecule (ICOS) expression is enhanced by CD28 costimulation and regulates differentiation of CD4+ T cells. *J Immunol* 2000;165:5035-40.
 25. Reinhardt RL, Liang HE, Locksley RM. Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire. *Nat Immunol* 2009;10:385-93.
 26. Akiba H, Takeda K, Kojima Y, Usui Y, Harada N, Yamazaki T, et al. The role of ICOS in the CXCR5+ follicular B helper T cell maintenance in vivo. *J Immunol* 2005;175:2340-8.
 27. Choi YS, Kageyama R, Eto D, Escobar TC, Johnston RJ, Monticelli L, et al. ICOS receptor instructs T follicular helper cell versus effector cell differentiation via induction of the transcriptional repressor Bcl-6. *Immunity* 2011;34:932-46.
 28. Gigoux M, Shang J, Pak Y, Xu M, Choe J, Mak TW, et al. Inducible costimulator promotes helper T-cell differentiation through phosphoinositide 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20371-6.
 29. Rolf J, Bell SE, Kovacs D, Janas ML, Soond DR, Webb LM, et al. Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction. *J Immunol* 2010;185:4042-52.
 30. Vinuesa CG, Cook MC, Angelucci C, Athanasopoulos V, Rui L, Hill KM, et al. A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity. *Nature* 2005;435:452-8.
 31. Mages HW, Hutloff A, Heuck C, Buchner K, Himmelbauer H, Oliveri F, et al. Molecular cloning and characterization of murine ICOS and identification of B7h as ICOS ligand. *Eur J Immunol* 2000;30:1040-7.
 32. Kroenke MA, Eto D, Locci M, Cho M, Davidson T, Haddad EK, et al. Bcl-6 and Maf cooperate to instruct human follicular helper CD4 T cell differentiation. *J Immunol* 2012;188:3734-44.
 33. Pot C, Jin H, Awasthi A, Liu SM, Lai CY, Madan R, et al. Cutting edge: IL-27 induces the transcription factor c-Maf, cytokine IL-21, and the costimulatory receptor ICOS that coordinately act together to promote differentiation of IL-10-producing Tr1 cells. *J Immunol* 2009;183:797-801.
 34. Hiramatsu Y, Suto A, Kashiwakuma D, Kanari H, Kagami S, Ikeda K, et al. c-Maf activates the promoter and enhancer of the IL-21 gene, and TGF-beta inhibits c-Maf-induced IL-21 production in CD4+ T cells. *J Leukoc Biol* 2010;87:703-12.
 35. Schraml BU, Hildner K, Ise W, Lee WL, Smith WA, Solomon B, et al. The AP-1 transcription factor Batf controls T(H)17 differentiation. *Nature* 2009;460:405-9.
 36. Betz BC, Jordan-Williams KL, Wang C, Kang SG, Liao J, Logan MR, et al. Batf coordinates multiple aspects of B and T cell function required for normal antibody responses. *J Exp Med* 2010;207:933-42.
 37. Ise W, Kohyama M, Schraml BU, Zhang T, Schwer B, Basu U, et al. The transcription factor BATF controls the global regulators of class-switch recombination in both B cells and T cells. *Nat Immunol* 2011;12:536-43.
 38. Crotty S, Kersh EN, Cannons J, Schwartzberg PL, Ahmed R. SAP is required for generating long-term humoral immunity. *Nature* 2003;421:282-7.
 39. Qi H, Cannons JL, Klauschen F, Schwartzberg PL, Germain RN. SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal centre formation. *Nature* 2008;455:764-9.
 40. Linterman MA, Rigby RJ, Wong RK, Yu D, Brink R, Cannons JL, et al. Follicular helper T cells are required for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2009;206:561-76.
 41. Ma CS, Nichols KE, Tangye SG. Regulation of cellular and humoral immune responses by the SLAM and SAP families of molecules. *Annu Rev Immunol* 2007;25:337-79.
 42. Cannons JL, Qi H, Lu KT, Dutta M, Gomez-Rodriguez J, Cheng J, et al. Optimal germinal center responses require a multistage T cell:B cell adhesion process involving integrins, SLAM-associated protein, and CD84. *Immunity* 2010;32:253-65.
 43. Linterman MA, Pierson W, Lee SK, Kallies A, Kawamoto S, Rayner TF, et al. Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat Med* 2011;17:975-82.
 44. Pelletier N, McHeyzer-Williams LJ, Wong KA, Urich E, Fazilleau N, McHeyzer-Williams MG. Plasma cells negatively regulate the follicular helper T cell program. *Nat Immunol* 2010;11:1110-8.
 45. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
 46. Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. *Immunity* 2009;30:646-55.
 47. Fahey LM, Wilson EB, Elsaesser H, Fistonich CD, McGavern DB, Brooks DG. Viral persistence redirects CD4 T cell differentiation toward T follicular helper cells. *J Exp Med* 2011;208:987-99.
 48. King IL, Mohrs M. IL-4-producing CD4+ T cells in reactive lymph nodes during helminth infection are T follicular helper cells. *J Exp Med* 2009;206:1001-7.
 49. Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S, Suzuki K, Kanagawa O, Honjo T, et al. Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3+ T cells in gut Peyer's patches. *Science* 2009;323:1488-92.
 50. Bertossi A, Aichinger M, Sansonetti P, Lech M, Neff F, Pal M, et al. Loss of Roquin induces early death and immune deregulation but not autoimmunity. *J Exp Med* 2011;208:1749-56.
 51. Grammer AC, Slota R, Fischer R, Gur H, Girschick H, Yarboro C, et al. Abnormal germinal center reactions in systemic lupus erythematosus demonstrated by blockade of CD154-CD40 interactions. *J Clin Invest* 2003;112:1506-20.
 52. Morita R, Schmitt N, Benteib SE, Ranganathan R, Bourdery L, Zurawski G, et al. Human blood CXCR5(+)CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity* 2011;34:108-21.

53. Ma J, Zhu C, Ma B, Tian J, Baidoo SE, Mao C, et al. Increased frequency of circulating follicular helper T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:827480.
54. Simpson N, Gatenby PA, Wilson A, Malik S, Fulcher DA, Tangye SG, et al. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:234-44.
55. Chang A, Henderson SG, Brandt D, Liu N, Guttikonda R, Hsieh C, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011;186:1849-60.
56. Weyand CM, Kang YM, Kurtin PJ, Goronzy JJ. The power of the third dimension: tissue architecture and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:259-66.