

요로감염에서 활성화되는 분자방어기전의 최신 지견

김정훈, 권종규¹, 장인호¹

한전병원 비뇨기과, ¹중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실

Current Opinions Regarding Defense Mechanisms during Urinary Tract Infection

Jung Hoon Kim, Jong Kyou Kwon¹, In Ho Chang¹

Department of Urology, KEPCO Medical Center, ¹Department of Urology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Mucosal tissues in the gastrointestinal tract are exposed to a significant number of microorganisms, many of which present a danger to the host. In contrast, the urogenital tract is colonized rather infrequently with bacterial organisms and devoid of physical barriers such as a multi-layered mucus or ciliated epithelia, thereby necessitating separate host defense mechanisms. Recurrent urinary tract infection (UTI) represents successful microbial host evasion and poses a major health problem. In recent years, considerable advances have been made in our understanding of the mechanisms underlying the immune homeostasis of the urogenital tract. The system of pathogen-recognition receptors, including the Toll-like receptors, is able to sense danger signaling and thus activate the host immune system of the genitourinary tract. Various soluble antimicrobial molecules, including iron-sequestering proteins, defensins, cathelicidin, and Tamm-Horsfall protein, have been more clearly defined. In addition, involvement of signaling mediators such as cyclic adenosine monophosphate or the circulatory hormone vasopressin in the defense of uropathogenic microbes and maintenance of mucosal integrity has been demonstrated. Beyond this, specific receptors that are hijacked by uropathogenic *Escherichia coli* in order to enable invasion and survival within the urogenital system, paving the way for chronic forms of UTI, have been identified. The majority of these findings offer novel avenues for conduct of basic and translational research for development of effective therapies against the diverse forms of acute and chronic UTI.

Received: 1 March, 2013

Revised: 14 April, 2013

Accepted: 15 April, 2013

Keywords: Defensins; Uromodulin; Toll-like receptors; Urinary tract infections

Copyright © 2013, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.
© 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.

Correspondence to: In Ho Chang
Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, 102, Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: +82-2-6299-1819, Fax: +82-2-6294-1406
E-mail: caucih@cau.ac.kr

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

서론

북미와 유럽 사람들이 병원을 찾는 가장 흔한 이유 중 하나가

바로 요로감염이다.¹ 세계적으로 매년 1억 5천만 건으로 추정되는 요로감염 사례가 발생하며 젊고 건강한 여성에서 요로감염이 연 50-70%의 높은 발생빈도를 보이고, 미국에서는 매년

8백만 건의 진료를 초래한다.^{2,3} 요로감염이 발생한 여성의 약 25-30%에서 요로의 해부학적, 기능적 이상이 없음에도 불구하고 반복적인 감염이 일어난다.³ 일반적으로 요로감염은 항생제 치료로 효과적인 무균상태에 도달하지만, 일부 환자들은 여전히 반복적인 요로감염으로 고통을 받고 있으며 이로 인해 비가역적인 신손상을 초래하기도 한다.^{4,5} 요로감염을 일으키는 원인균은 환자들의 특성에 따라 다르지만, 요로병인성 대장균(uropathogenic *Escherichia coli*, UPEC)은 지역사회 획득성 요로감염의 70-95%를 차지할 정도로 요로감염의 대표적인 원인균이다. *Klebsiella*나 포도상구균은 신이식 환자와 같은 면역억제환자에서 자주 발견되는 특징이 있다.⁶ 최근의 연구에서 UPEC가 단순히 한 종류의 대장균만을 뜻하는 것이 아니라, 39% 정도의 미생물 단백질 공유하는 여러 다른 대장균들을 통틀어 지칭한다는 것이 알려졌다.⁷ 건강한 성인에서 대부분의 요로감염은 직장 내 세균에서 기원하여 요도주위 및 원위 요도에서 집락화를 거쳐 방광으로의 침범을 통해 발생한다.⁸

본 론

1. 요로병인성 대장균의 독성인자

UPEC의 독성은 공생 대장균(commensal *E. coli*)에는 없는 특이 독성 유전자에서 비롯된다. 이는 여러 요로병인성 균 사이에서도 차이가 있다.^{7,9} 이러한 사실을 바탕으로 보면 무증상 세균뇨는 진화의 과정에서 독성 유전자가 결여되어 있는 대장균에 의해 생긴다고 할 수 있다. 이러한 대장균은 독성 UPEC로부터 분화된 것으로 생각된다.¹⁰ 예로서 대장균의 독성 유전체 구성은 미생물에게 중요한 영양소인 격리철을 포획하기 위해 때로 siderophore system에 존재한다. 이로써 대장균은 적혈구와 림프구를 용해시킬 수 있는 능력을 가진다.⁹ 이런 독성 유전자는 박테리아 표면의 다양한 부착성 구조를 표현하는 단백질을 전사한다.⁹ 이 부착 인자들은 미생물과 방광상피세포의 상호작용을 촉진시켜 세균이 상피세포에 정착하여 배뇨 중에 씻겨 나가는 것을 막고, 집락화하여 요로상피에 침투할 수 있게 해준다. 부착 인자들은 UPEC와 흔히 연관되어 있으며, 대표적으로 Afa/Dr 족이나, 섬모 혹은 비섬모성 부착소인 S/FIC, PaP, 1형 섬모, M haemagglutinin 및 non fimbrial adhesins 1-6 등이 있다.¹¹ 미생물의 정착뿐 아니라 숙주세포에 침투하는 과정에도 관여하는 1형 섬모는 짧고 얇은 fibrillum과 붙어있는 실린더 막대로 이루어진 혼성 다발로, 튀어나온 FimH 부착소가 선형 fibrillum의 끝에 위치하고 있다.¹² 임상적으로 동정된 UPEC의 많은 종류에서 이런 1형 섬모가 발현되어 있는 것이 입증되었다. 나아가서 섬모에서의 FimH의 완전한 제거로 대장균의 침투성을 억제할 수 있다는 것이 증명되어 UPEC이 미생물 침투나 이에 따르는 집락화를 이루기 위해

FimH가 반드시 필요하다는 것을 알 수 있다.^{13,14}

2. UPEC의 요로상피 부착과 침입

1형 섬모는 UPEC가 방광상피세포에 침입하는 데 필수적이며, 1형 섬모가 없으면 방광상피세포에 침입할 수 없다고 알려져 있다.^{13,14} 1형 섬모는 CD11, CD18, CD48, CD44, uroplakins Ia 및 Ib, 일부의 세포외매질단백질(extracellular matrix proteins)의 수용체에 부착할 수 있다.¹⁵⁻¹⁷ 예를 들면, 세포-세포간 또는 세포-매질간 상호작용을 관여하는 히알루론산 부착단백질인 CD44는 *E. coli*가 요로상피세포와 상호작용을 하는 것을 도와 숙주를 감염시킨다. 이 때 CD44를 결핍시킨 쥐에서는 세균의 성장이 극적으로 억제되는 경향을 보였다.¹⁸ 방광상피세포의 극표면에 있는 두 당단백인 uroplakins Ia와 Ib은 *E. coli*의 1형 섬모가 부착하는 것을 조절하는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 이런 수용체들이 병원체가 상피세포에 최초 접촉하고 부착하는 과정에서 소변에 의해 씻겨 나가는 것을 방지하는 데 중요한 역할을 할 것으로 생각하지만 UPEC가 방광상피세포 침입하는 것이 이런 수용체들에 의해 조절되는 것이 아니다.

최근 방광상피세포의 표면에서 UPEC의 침입을 조절하는 특이 수용체가 발견되었는데, Springall 등²⁰에 의하면 *E. coli*의 내재화가 최대로 일어나는 것이 병원체가 보체에 함께 식균되는 것과 관련이 있다고 하였다. 뿐만 아니라, 신장상피세포에서 발생하는 내재화는 C3가 없을 때나 C3가 세균에 붙는 것을 방지하는 작용이 있을 때 더 적게 일어난다. 신장감염은 C3-억제 위에서 자연 위에 비해 특히 적게 발생하고, 이것은 UPEC가 신장상피세포에 침입하기 위해 보체계를 강탈하는 것을 의미한다.²⁰ 일련의 연구에서 C3 수용체 CD46은 감염성 *E. coli*의 섬모 부착을 조장하는 것으로 알려졌다.²¹ 효과적인 UPEC의 내재화는 요로감염 방어기전에서 섬모부착과 CD46-리간드 상호작용으로 일어난다.

최근 Eto 등²²은 $\beta 1$ 과 $\beta 3$ integrin이 UPEC 침입에 필수적임을 밝혀냈다. 따라서, 이 integrin에 직접 작용하는 항체 또는 integrin 결핍세포가 UPEC가 방광상피세포를 감염시키는 것을 막아준다. Integrin을 통한 UPEC의 침입은 focal adhesion kinase (FAK)와 Src-kinases와 같은 세포 내 신호전달체계를 활성화시킨다. FAK와 Src-kinase는 세포침입을 가능하게 하는 세포골격의 재배열에 중요하다고 알려져 있다(Fig. 1).²² CD46은 다양한 $\beta 1$ integrins²³와 관련되어 있고, 이것은 보체 및 integrin과 관련된 세균침입전략과 잠재적으로 연관되어 있다는 것이 흥미롭다. Integrins 외에 *E. coli*는 숙주세포침입에 NF1와 Afa/Dr 부착-관련된 과정이라는 두 가지 추가적인 기전을 사용한다.¹¹

선천면역반응(innate immune responses)은 섬모에 의해 유발되지만, toll-like receptor 4 (TLR4) 방어기전이 필요하다

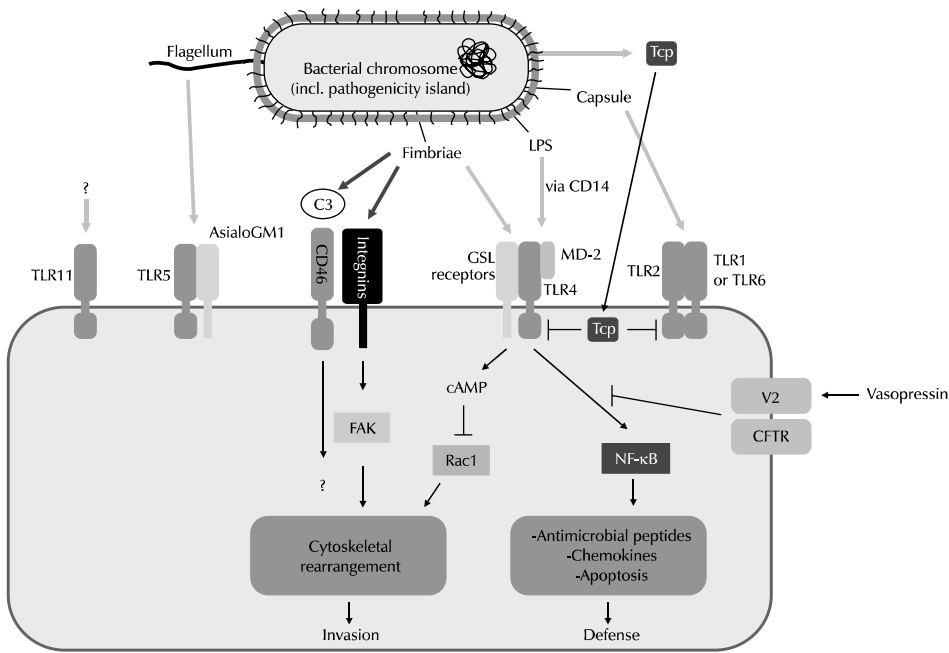


Fig. 1. The diversity of molecular mechanisms of urinary epithelial cells. LPS: lipopolysaccharide, TLR: toll-like receptor, GSL: glycosphingolipid, Tcp: toll/interleukin-1 receptor (TIR)-domain-containing protein, FAK: focal adhesion kinase, CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

는 차이가 있다.^{24,25} 이는 UPEC에 의한 면역반응활성화와 숙주세포침입이 서로 다른 기전으로 일어난다는 것을 뜻한다. 이 과정은 integrin 관련 신호들이 면역세포 운동성을 조절할 수 있다고 알려져 왔는데, 실제로는 알려진 것보다 서로 복잡하게 얽혀 있을 수 있다.²⁶ 또한 이런 인식은 요로감염의 integrin 의존성 침입 억제 등을 통한 새로운 치료방법을 제안하며 재발성 요로감염의 치료에도 도움이 될 수 있다.

3. UPEC의 반복되는 생활주기

Mulvey 등²⁷은 1형 섬모가 있는 UPEC가 방광 내 표면에 덮여있는 상피세포에 침입하고 복제할 수 있다는 것을 발견하였다. 방광상피세포로 침입이 일어나면 숙주면역반응이 유도되고 상피세포의 표면에서 세포 박탈 및 제거가 일어난다(Fig. 2).^{28,29} 감염된 방광세포의 박탈은 세포자멸사와 유사한 기전을 통해 일어나고, 이는 효과적인 숙주방어전략이 된다.³⁰ 이와는 반대로 병원체는 침입과 동시에 복제와 재각성을 통하여 일시적인 방어적 환경을 구축하고 하부 상피세포로 연속적인 침입을 일으켜 요로에 지속적으로 존재하게 된다.²⁷ 요로에 이런 병원균의 저장소가 생긴다는 것이 반복적인 요로감염이나 만성적인 요로감염 양상을 띠는 것을 설명하는 데 도움을 준다.^{6,27}

4. 요로방어체계(Urinary Defense System)의 수용성 조절자

비뇨생식기계통은 표면에 점막이 없기 때문에 요로방어기전을 유지하기 위해 특정 수용성 상피세포에서 유발된 조절자들(Tamm-Horsfall protein [THP], soluble IgA, lactoferrin,

lipocalin) 및 기존에 존재하거나 새롭게 생성된 α -defensins와 β -defensins 및 cathelicidin 같은 세포사멸성 항균 펩타이드들에 의존할 것으로 예상하였다.³¹ 이러한 물질들이 다양한 작용을 유발하여 물리적으로 세포를 제거하거나 침입을 방지하고, 나아가 면역세포 유도 또는 활성화를 유발한다는 것이다.

1) Defensins

요로감염에서 일어나는 선천면역반응은 신장피세포의 β -defensin 분비와 침윤성 호중구의 α -defensin 분비를 포함한다.^{32,33} 모든 defensin은 직접적인 항균능을 갖고 있어 침입한 세균을 죽일 수 있다. 또 defensin은 비만세포의 탈과립을 유발하거나 호중구 주화성을 촉진하는 등의 선천적 면역반응을 향상시킨다. 또 defensin이 잠재적으로 케모카인 또는 TLRs를 통해 미접촉 T 세포와 미성숙한 수지상세포를 감염된 위치로 모아서 선천적, 후천적 면역반응을 증대한다는 보고도 있다.³³

2) Cathelicidins

Chromek 등³⁴은 최근 항균 펩타이드인 cathelicidin이 비뇨기계의 정상 상태를 유지하는 데에 중요한 역할을 하는 것을 밝혔다. Cathelicidin이 결여된 쥐는 실험적 요로감염 상황에서 상피세포에 *E. coli*가 더 부착되었고, 질병의 증세가 심하게 나타났으며 패혈증으로 인한 사망률의 증가를 보였다. 심각한 요로감염을 일으키는 *E. coli* 균주는 cathelicidin의 살균효과에 대하여 상당한 저항성을 보였다. 실험 쥐의 감염률은 요로감염의 특징인 호중구의 소모에 영향을 받지 않으며, 호중구가 생산하는 cathelicidin은 실험적 모델에서 중요도가 떨어진

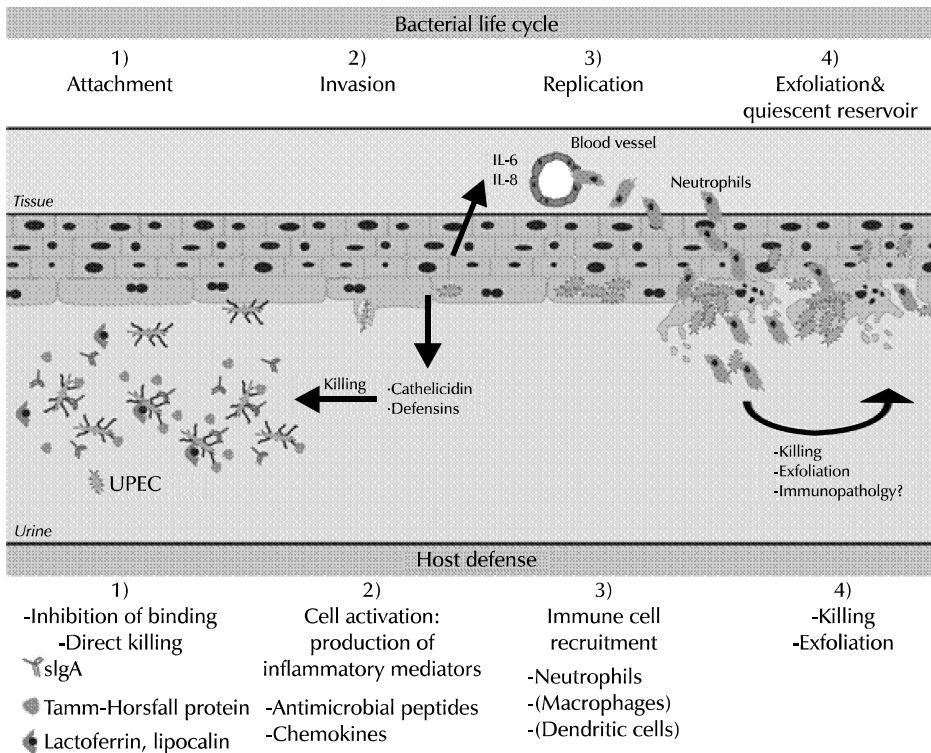


Fig. 2. Multilayered effector mechanisms to combat urinary tract infections. IL: interleukin, UPEC: uropathogenic *Escherichia coli*.

다.³⁴ 오히려 호중구는 요로감염에서 임상적인 심각성에 반응한다.

3) Lactoferrin과 lipocalin

이 두 가지 항균 단백질은 세균에게 필수적인 철의 이용을 제한함으로써 항균기능을 한다.³¹ Lactoferrin은 원위집합관에서 생성되며 집합관 강 내 표면에서 발견된다. Lactoferrin은 철을 킬레이트화시키고 내막을 유지함으로써 세균에 손상을 주며, 내막을 유지하는 것은 lactoferrin의 양친매성양이온시퀀스(amphipathic cationic sequences)에 의한 상호작용의 결과로 발생한다.³⁵ Lipocalin은 세균이 철을 찾기 위해 사용하는 iron-laden organic siderophores를 억제하는 역할을 한다.³⁶ Lipocalin은 철분 제한 배지에서 siderophores를 분비하는 유기체에 대하여 정균효과를 나타낸다.³⁷ Lipocalin이 결여된 쥐는 siderophores를 합성하는 유기체에 의한 전신적 감염에 더 걸리기 쉽다.³⁸

4) Tamm-Horsfall protein

헨레 고리의 두꺼운 상행부에서 선택적으로 생성되며 소변으로 분비되는(-50 mg/day) THP는 소변에서 가장 풍부한 단백질이다. THP가 multilayered defense molecule과 비슷하게 작용한다는 사실이 최근에 발견되었다.^{39,40} THP는 요로병인성 세균 섬모(주로 1형 섬모)의 특정한 맨노실화 잔여물에 부착되어 기계적으로 세균의 제거에 기여하며, 이로써 균의

wash-out을 촉진한다.^{41,42} 게다가, THP는 TLR4 의존성 기전을 통하여 THP 결합 요로병인성 세균에 대한 활성 역치를 낮게 하여 수지상세포와 같은 선천면역세포들을 활성화시키는 면역조절 역할도 갖고 있다.⁴³ TLR4 의존성 기전을 경유하여 만들어진 THP에 대한 항체는 요로감염에서 항상 관찰되며 THP에 결합된 균의 제거에 효율을 더해준다. THP는 적응면역 세포에게 UPEC 항원의 제시를 강화하기 위하여 TLR4를 경유하는 수지상세포에 UPEC를 제시함으로써 적응면역반응(e.g. 항체 생성)을 강화한다.

5. 요로에서 염증반응의 개시

만약 용해성 매개물질이 침윤된 병원체를 완전히 죽이거나 없애는 데 실패했다면, 그 세균은 결국 감염을 일으키고, 위에서 언급한 기전을 통해 상피세포층에 침입한다. 세포 방어전략에 따라 초기의 염증반응은 침입한 세균을 제거함으로써 시작된다. 요로감염의 염증 반응은 세 가지 주요 단계로 이루어진다: (a) 분리된 염증 매개물질의 생산을 초래하는 막관통 신호체계를 통한 요로상피세포의 활성화; (b) 초기 면역 세포의 직접적인 감염 부위 공격; (c) 활성 산소 중간물질 발생 및 그들의 전구 항균 펩타이드의 분비로 매개되는 세균의 국소 파괴 및 제거.⁶ 이후의 신장 손상은 세균의 직접적 영향이라기보다 염증 반응에 의한 결과일 것이다. 면역 활성화 세포의 모집은 세균 청소에 필수적이다.⁴⁴ 주화성 신호와 증대된 케모카인 수용체의 발현에 대한 반응으로, 호중구들이 모이고 요로

상피를 통과하면서 전형적인 임상적 백혈구뇨(leukocyturia) 상태가 된다. 30분 내에 분리된 interleukin (IL)-6와 IL-8 같은 전구염증 사이토카인이 국소적으로 발견되고, 해당 CXCR1 (IL-8RA로 알려짐)과 CXCR2 (IL-8RB과 케모카인의 또 다른 수용체들)의 발현이 각각 동반된다.⁴⁵ 이러한 인자 및 호중구의 주요한 요구는 CXCR1 결핍 생쥐에서 세균 박멸의 결함과 조직 손상의 증가 등 심각한 요로감염 경과를 보임으로써 입증되었다.⁴⁶ 최근 연구에서 방광 상피세포는 진화적으로 보호된 숙주-병원 인식 수용체들을 통해 면역 체계의 골수양 성분의 세균에 의해 전달된 정보를 연결한다는 것이 입증되었다.

6. 적절한 요로 방어에서의 Toll 유사수용체(TLRs)와 그 중요성

TLRs 집합체는 단핵 대식세포가 초기 세균 생성물을 인식하는 데에 중요한 역할을 한다.⁴⁷ 최근 요로계 세포 방어의 첫 단계인 방광과 신장 상피세포에서의 면역 활성화는 TLRs에 의존한다는 것이 밝혀졌다.⁴⁸ TLRs를 통한 요로상피세포의 활성화는 IL-6와 IL-8의 생성을 초래하고 염증 반응 동안 호중구와 수지상세포같은 면역활성세포를 끌어들이며, 이들도 유사하게 TLRs에 통해 활성화된다. TLRs는 제1형 막관통 단백질이며, 세포 바깥에 크고 류신이 풍부한 반복적인 도메인으로 구성되어 있고, 세포질에서 Toll/IL-1 수용체 상동(toll/IL-1 receptor, TIR) 도메인으로 이루어져 있다. 11개의 TLRs는 세균 막지질 혹은 인간과 생쥐에서 병원성 관련 분자 패턴(pathogen-associated molecular patterns)이라 불리는 핵산 같은 다수의 세균 생성물과 반응한다고 알려져 있다.⁴⁹ 크게 보면, TLRs는 세포 이하 분포와 특이성에 따라 2개의 분리된 소집단으로 나눌 수 있다. TLR4, TLR1/TLR2, TLR6/TLR2, TLR5를 포함하여 세포표면 TLRs는 섬모와 편모 외에도 막지질을 인식하며, 반면 TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 등은 세포 내 기관에 존재하며, 세균의 핵산을 먼저 인식한다.⁵⁰ 세포표면 TLRs의 또 다른 특징은 내인성 TIR 리간드를 통한 조직 손상에 대한 반응 능력이 있다는 것이다. TLRs는 다양한 세포 반응을 유도함으로써 면역 반응의 주요 부분이 되며, 특히 주로 적응 면역과 염증 과정의 조절에 관여하는 초기 면역활성세포를 유도한다.⁵¹

세균 구성물질에 의한 TLRs와의 결합은 TLRs 내에서 TIR 도메인 구성 연결 분자에서 TIR의 TIR 도메인의 모집에 필요한 형태변화를 초래한다. 지금까지 4개의 연결 분자들(MyD88, TIRAP/MAL, TRIF, TRAM)이 확인되었다. 각각의 TLR 리간드에 의해 매개된 서로 다른 면역 반응들은 이 연결 분자들의 선택적 사용에 의해 부분적으로 설명될 수 있다.⁴⁹ MyD88과 TRIF는 각각 전구염증 사이토카인과 1형 interferon (IFN)의 생성을 초래하는 별개의 신호체계를 활성화시킨다. MyD88

과 TIRAP은 TRAF6와 interferon regulatory factor (IRF)-5를 포함하는 IRAKs 복합체의 형성을 초래한다.⁴⁹ TRAF6는 E3 ubiquitin ligase로서 역할을 하며, TRAF6 그 자체와 nuclear factor-B essential modifier (NEMO)의 유비퀴틴화를 촉매한다. 이러한 유비퀴틴화는 TGF β activated kinase 1 (TAK1) complex를 활성화시키며, NEMO의 인산화와 IKK 복합체의 활성화를 초래하며, 결국 nuclear factor kappa B (NF- κ B)의 활성화를 초래한다. 그 후 NF- κ B는 핵 안으로 이동하며, 전구염증 사이토카인 유전자의 발현을 개시한다.⁴⁹ TAK1은 mitogen-activated protein kinase 캐스케이드를 활성화시키며, 사이토카인 유전자 유도에 중요한 activator protein-1의 활성화를 야기한다. 반면, TRAM을 통한 MyD88 독립적인, TRIF 의존적인 신호 전달 체계는 NF- κ B의 생성을 통한 전구염증 사이토카인 유전자뿐만 아니라, IRF-3를 통한 1형 IFN 생성을 유도한다.⁴⁹

1) TLR4

TLR4는 요로감염증에 감수성이 있는 조절 능력을 가지고 있음이 분명히 확인되었다. 왜냐하면 TLR4는 UPEC에 대한 점막 반응의 초기 단계를 조절하기 때문이다. 그러므로, TLR4-KO 생쥐는 반응 없는 보균자 상태로 발달하는 반면에 상피 세포에서의 TLR4 활성화는 케모카인과 사이토카인 생성을 초래한다.²⁸ 1980년대 TLR4의 TIR 도메인의 점돌연변이를 운반하는 C3H/HeJ 생쥐는 실험적으로 유도된 UPEC를 소멸하는 데 극히 비효과적이었으며, 특히 TLR4 관련 돌연변이가 그 이후 인식되었다.⁵² Schilling 등⁵³의 비현실적 실험에서는 방광 상피 세포 같은 기질 세포와 초기 면역 세포에서 모두 TLR4의 발현이 UPEC와의 성공적인 전투에 필요하다는 것이 밝혀졌다.

Chassin 등⁵⁴의 최근 연구에서도 요로감염에 미치는 중요한 영향을 입증함으로써 초기 면역 세포와 방광 상피에서의 TLR4 발현의 역할에 대한 이전의 결과를 확장시켰다. 상부 요로감염 모델에서 UPEC는 수질 집합관(medullary collecting ducts, MCD)의 삼입된 세포의 끝 표면에 달라붙는다. TLR4 변이 쥐는 신장 세균을 박멸하지 못할 뿐 아니라, MCD 세포는 보호 전구염증 사이토카인 및 케모카인을 활성화시키지 못한 다.

이후의 MCD 세포에 대한 미세 해부 레벨의 분석에서는 UPEC가 TLR4 의존적, 독립적 상태에서 모두 이 세포들을 자극시키고, MCD 세포에 의한 염증 매개물질의 양극화된 분비를 초래한다.⁵⁴ 이러한 데이터는 신장 실질 구조가 UPEC의 인식에 적극적으로 개입하며, 이후 보호 면역 반응의 개시와 연관되어 있다는 것을 보여준다. 세뇨관 세포에서의 TLR4 분산 및 소멸은 저산소성, 독성 신장 손상 시 일어난 것으로 보이며, 요 중 용해성 TLR4의 발견으로 인해 급성신부전의

강력한 지표가 된다.⁵⁵ 유사한 기전이 요로감염의 세균 침윤 과정에서 나타나는 것으로 보인다.

2) TLR2

관상세포 위에 표현되는 TLR2는 UPEC에 대하여 비뇨기계를 지키는 일을 한다. 시험관에서 TLR2 리간드를 통해 관상세포를 자극하면 양극화된 TNF- α 와 같은 염증 매개체가 분비되는데 이는 TLR이 상부 요로감염을 방지하기 위해 위치하고 있다는 것을 보여준다.⁵⁶ 급성간질성신염과 급성 신부전을 일으킬 수 있는 *Leptospira*는 수질 비후상행각의 세포에서 NF- κ B를 활성화시켜 CCL2 (MCP-1)과 CXCL2 (MIP-2)와 같은 여러 가지 케모카인을 생산시키고, 근위세뇨관 상피세포에 TLR2가 표현되어 TLR2 의존적 기전으로 호중구와 단핵구에 의한 염증반응이 진행된다.^{57,58}

3) TLR5

TLR5는 박테리아의 flagellin에 대항하는 특정한 TLR로 여겨져 왔다.⁵⁹ 비뇨기계 질환을 유발하는 세균은 편모를 표현한다고 알려져 있다.⁶⁰ 이런 이유로, UPEC에 노출된 TLR5-/- 쥐에 대한 실험에서 요도에 세균 노출 직후 감소된 염증반응이 관찰되었고, 그 후에 부수적으로 세균의 양과 염증성 변화가 증가되었다.⁶¹ 이것을 고려해볼 때 편모가 없는 변이 세균은 비뇨기계에서 성공적으로 번식하기 어렵고 신장까지 진행할 수 없다는 점이 흥미롭다.⁶⁰ 이러한 자료는 TLR5가 비뇨기계의 선천적인 면역 반응에서 대단히 중요하면서 대체할 수 없는 역할을 한다는 것을 보여준다. TLR5 다형성은 stop codon이 legionnaire's disease에 감수성을 높여준다는 것과 연관이 있어 TLR5 신호전달에도 연관이 있다.⁶² 이런 이유로, 요로감염에 대한 개개인의 높은 감수성에 관한 TLR5 다형성에 대한 후속 연구는 유익할 것이다.

4) TLR11

최근 쥐의 신장, 방광, 간에 단독으로 표현되는 새로운 TLR이 발견되었다.⁶³ TLR11이 없는 쥐는 UPEC에 의한 신장감염에 높은 감수성을 보였고, 이는 TLR11이 비뇨기계 장기의 감염을 방지하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 암시한다.⁶³ 하지만, 사람에서 TLR11은 사람 TLR11-gene에 stop codon이 풍부해서 중요한 역할을 하지 못할 것이다.

TLR4 후속과 비뇨기계질환을 유발하는 세균에 의해 활성화되는 새로운 신호 전달 체계가 발견되었다. Song 등⁶⁴은 방광의 상피세포에서 TLR4의 활성화가, UPEC의 침입의 중요한 요소인 cytoskeleton의 Rac-1-mediated mobilization을 간접하는 cAMP가 세포 내에서 증가한다는 것을 보여주었다. 쥐에서 forskolin에 의한 세포 내 cAMP 레벨의 약리학적 증가는 UPEC 감염을 막아주었다. 최근의 보고에 따른 이러한 결과는 비뇨기

계에서 cAMP 레벨의 조절은 생체 내에서 UPEC의 감염을 막아준다는 것을 보여준다.⁶⁵

게다가 Ciril 등⁶⁶의 새로운 결과는 비뇨기계질환을 유발하는 박테리아는 요로감염에서 생존에 이점을 얻기 위해 TLR 신호 체계를 와해시킬 수 있다는 것을 보여준다.⁶⁷ 40%의 비뇨기계질환을 유발하는 급성 신우신염에서 동정된 *E. coli* 종은 TIR domain의 억제 동족체를 발현한다. 이러한 단백질을 함유하는 TIR domain은 사람 TLR의 TIR domain의 중요한 삼차 구조 동족체를 가지며, MyD88를 묶어 TLR 신호전달을 지연시킨다. 중요하게도, toll/interleukin-1 receptor (TIR)-domain-containing protein (Tcpl)를 발현하는 UPEC은 미생물 생존과 체내에서 신장 질환을 촉진한다.⁶⁶ Tcpl은 아직 알려지지 않은 분비기관에서 분비되고, 세균이 점막에 접촉하기 전에 멀리서 숙주의 면역을 바꿀 수 있다는 것을 의미한다. 그러므로, Tcpl은 박테리아의 생존을 위해 숙주의 면역을 교란시키는 시간을 벌기 위해 선천적인 면역체계를 억제하는 TLR과 MyD88 특이성 신호전달체계처럼 행동하는 병원성 요인의 새로운 종류에 해당된다.⁶⁶

7. 요로생식기계의 면역 체계는 병원균과 공생균을 어떻게 구분하는가?

비록 비뇨기계가 무균상태라 하여도 여성의 질과 요도 같은 말단은 주로 *Lactobacillus* 종과 같은 공생균이 서식한다.⁶⁸ TLR이 초기에 병원성 분자와 초기 신호 전달을 인지하는 수용체로 인정되었지만, 이는 공생균이 병원균과 비슷하게 lipopolysaccharide (LPS), peptidoglycan 또는 면역반응을 일으키는 DNA를 포함하고 있다는 점처럼 완전히 정확하지는 않다. 공생균에 의한 TLR 신호는 항상성 유지와 조직 재생성을 유도하는 데 가장 중요할지도 모른다.⁶⁹ 유사한 기전이 정상적으로 병원균이 없는 요로에서 이용되는 지는 밝혀져야 한다. 그러나 요로병원성 세균은 LPS 같은 전형적인 TLR 신호와 함께 섬모, 편모와 다른 독성 인자를 통해 숙주의 반응을 유발한다.⁷⁰ 예를 들어, P-섬모는 막관통 신호전달을 개시하는 공동수용체로서 glycosphingolipid 수용체와 TLR4에 의해 직접적으로 인식된다. 확실히 TLR4가 결핍된 동물에서 P-섬모에 의한 면역세포의 활성화는 결함이 있다.⁷¹ TLR4와 더불어 1형 섬모에 결합하는 수용체는 아직 알려지지 않았지만, 만노실화 glycoprotein으로 추정된다.²⁵ TLR5를 통해 신호를 보내는 flagellin은 asialo-GM1을 포함하는 ganglioside에 결합하고, 이 결합은 TLR5 신호전달에 중요하다.⁷² 이런 이유로 flagellin은 TLR 특이 분자패턴과 상피세포의 독성 결정요인으로 작용한다. 게다가 glycosphingolipid나 asialo-GM1같은 특정한 독성 수용체의 존재는 숙주가 두 가지의 다른 면역반응을 나타내는 공생균과 병원균을 결정하는 것을 가능하게 해준다. 그러므로 공생균이 하부요로의 상피세포와 상호작용을 할

때 TLR은 활성화되고 면역학적 무시나 항상성 유지가 된다는 시나리오를 생각할 수 있다. 그러나 병원균의 반응에서 TLR은 병원성 요인에 대한 공동수용체와 공동으로 활성화되고, 궁극적으로 병원균의 침투를 제거하기 위해 만들어진 염증 전 반응을 유발한다. 게다가 TLR4의 실제 활성제인 지방의 절반은 미생물 세포막 안에 묻혀있어 많은 미생물의 TLR 리간드는 건강에 해가 되지 않는 미생물에 접근하지 못한다는 게 중요하다. 유사하게, flagellin은 단지 단량체의 단백질인 TLR5을 활성화시키고 flagellin 인식 부위가 편모 가닥에 파묻히고 TLR 신호전달을 활성화시키지 못하게 한다고 생각된다.⁷³

중중 TLR 신호전달은 초기 TLR 감지가 감소되지만, 물에 녹거나 세포막에 있는 분자 또는 다른 공동수용체는 LPS와 같은 전형적인 활성제로 작용한다. 예를 들어, 효과적인 TLR4 신호전달은 TLR 활성화에 추가적인 신호를 주는 LPS와 결합하는 단백질과 MD-2, CD14의 도움으로 촉진된다.⁷⁴ 비록 논란이 있는 연구 결과가 보고되고 있음에도 불구하고, 방광과 장의 상피세포는 TLR4 공동수용체 CD14를 발현하지 않아 자유로운 LPS에 반응하지 않는 것처럼 보인다.^{75,76} 그러므로 요로에서 공생균에 의한 활동항진을 막을 수 있는 자유 LPS를 감지하지는 못할 지라도 무증상의 보유 균주의 유지는 지속하게 된다.

8. 요로에서 적응면역반응

요로감염에서 적응 면역의 역할에 대해 논란이 있긴 하지만, 많은 연구가 요로감염에 저항하는 T 세포와 B 세포의 역할을 보여주고 있다. 그래서 $\gamma\delta$ -delta T 세포 혹은 IFN- γ 생산을 결핍시킨 생쥐들이 요로감염의 실험에 매우 적합하다.⁷⁷ 반면에 IgG와 IgA의 생산을 증가시키는 국소 및 전신적 체액면역반응은 게잡이(cynomolgus) 원숭이에서 실험한 방광염의 자연 치유와 관련 있다.⁷⁸ 더욱이 점막의 UPEC 감염은 FimH, 1형 섬모의 구성물을 이용한 예방접종으로 막을 수 있다.⁷⁹ 적응면역체계는 특히 젊은 여성에서 관찰되는 자주 재발하는 감염을 설명할 수 있는 요로감염의 예방책과 해결책을 제시하고 설명할 수 있다.

9. 신장의 체액 항상성과 방어

V2 수용체(V2R) 작용제인 deamino-8-D-arginine vasopressin은 신장에서 V2 수용체를 통해 집합관 상피세포에서 TLR4유도 NF- κ B의 활성을 억제하여 국소 선천면역 인식에 영향을 미친다.⁸⁰ 이런 이유로 vasopressin 농도가 높으면 염증 전매개체와 호중구 보충의 저하를 유발하고, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator를 필요로 하는 신장 내 UPEC와 함께 쥐에 접종된 UPEC의 극적인 상승을 유도한다. Vasopressin은 체액의 항상성 유지에 중요한 역할을 한다. 탈수 상태에서는 vasopressin이 증가하여 넵론의 말단에서

염화나트륨과 수분의 재흡수를 자극한다.⁸¹ 직접적인 임상 증거는 존재하지 않음에도 불구하고, 적절한 수분섭취는 요로 감염의 해결과 예방에 도움을 준다고 알려져 있다. 과거 연구에서는 수분 부족이 생쥐에서 *E. coli*에 의한 신우신염의 위험을 증가한다는 것을 입증하였다.⁸¹ 게다가 생쥐에서 *enterococcus*에 의해 발생한 신우신염이 지속적인 수분 섭취와 소변 배출에 의해 치료 가능하다고 알려졌다. Chassin 등⁸⁰은 vasopressin이 면역 반응을 악화시킨다는 결과를 보고하였다. 신장 vasopressin 농도의 지속적 증가는 국소면역반응을 억제할 수 있으며, 요로병인성 세균의 군집화에 좋은 환경을 제공할 수 있다. 이러한 상황은 특별히 탈수가 일어난 고령 인구에서 요로감염의 발생 확률을 높인다.

결론

요로감염 방어체계의 최신 견해: 시사점과 치료적 관점

요로감염에 작용하는 다양한 면역반응의 기전들이 분자단위 수준까지 밝혀짐에 따라 요로 방어의 최신 가설이 세워졌다. 이에 따르면, 배뇨 시 소변의 흐름, 낮은 pH, 1형 섬모를 위한 수용성 수용체로 작용할 수 있는 풍부한 THP와 수용성 IgA와 함께 높은 삼투압, 그리고 lactoferrin 및 lipocalin과 같은 항균성 펩타이드는 UPEC와 숙주표면세포 간의 초기 접촉을 방해할 수 있다(Fig. 2). 만약 UPEC가 이러한 방어체계에 저항해 내성을 얻게 된다면, UPEC는 결국 특수한 독성 인자들을 통해 CD44 혹은 uroplakin Ia와 같은 표면 물질에 붙을 수 있게 된다. 이후 지속적인 접촉이 계속된다면 CD46를 통한 세균 결합 C3와 β 1-/ β 3-integrins를 통한 섬모에 의해 부착된 세균이 세포 안으로 들어오게 되고 순차적으로 세포골격을 재배열시키는 FAK와 Src kinases를 활성화시킨다(Fig. 1). 이후 UPEC은 내재화된 세포들을 높은 수준으로 복제하게 되고 결과적으로 이 세포에서 나와 상피조직보다 깊은 주변 세포들을 감염시키고¹¹ 면역 체계에 발각되지 않을 정도로 유지할 수 있게 된다.⁶ 하지만 부착 및 침입은 TLR4 또는 TLR5 같은 몇몇의 TLRs의 활성화로 이어져 강력한 방어작용 기전을 유발한다. 첫 번째 기전은 잠재적 UPEC의 침입을 억제하는 cAMP에 의한 Rac1의 방지가 세포골격의 변화를 억제하는 것이고, 두 번째 기전은 직접적으로 병원성 세균을 죽이기 위한 α -defensin과 β -defensin, cathelicidin, lactoferrin, lipocalin 등 유인 가능한 항균성 펩타이드를 형성하는 것이다. 세 번째로는 세포 자멸 통로들이 감염된 세포의 제거를 유도하는 facet cell와 함께 활성화된다. 하지만 이 같은 감염된 방광 세포들의 소변을 통한 배출은 UPEC의 확산을 촉진시킬 가능성도 있다.⁶ 네 번째는 TLR 매개 신호가 IL-6와 IL-8 같은 염증전구 케모카인을 유도하여 호중구와 수지상세포의 유입을 일으키고, 침범한 세균을 제거하고 적응 면역

기전을 개시하는 것이다. UPEC에 대한 수지상세포의 유입은 THP에 의해 강화되며, 이 때 THP는 UPEC에 부착이 가능하게 해주며 항체 생산과 적응 면역 유도를 위해 수지상세포를 활성화시키는 역할을 한다.⁴³

이상의 새로운 견해들은 요로감염을 예방하고 치료함에 있어 새로운 방법을 구상할 수 있게 하였다. 예를 들어, 방광에서 CD44와 UPEC의 상호작용의 방해로 통해 UPEC의 부착과 침입을 억제할 수 있다.¹⁸ 게다가 $\beta 1$ -/ $\beta 3$ -integrins에 대한 항체들은 대장균의 침입과 감염을 억제할 것이다.²² 이에 따라, CD46 수용체/C3 리간드 상호작용의 억제는 세포 내 세균에 의한 반복되는 재감염을 방해하는 새로운 전략으로 자리잡았다.²¹ 한편, Song 등⁶⁴은 특정 약물을 이용하여 방광에서 세포 내 cAMP의 수치를 증가시키는 것이 UPEC에 의한 감염을 치료할 수 있는 가능성을 보고하기도 하였다. 섬모단백과 같은 UPEC의 독성인자에 저항하는 체계적 예방 전략은 젊은 여성 혹은 신장 이식환자와 같은 요로감염의 발생가능성이 높은 개인에게 훌륭한 예방 치료가 될 수 있다.⁷⁹ 최근 수년 동안 요로계에 작용하는 방어 체계를 설명하기 위해 수많은 연구와 해석이 있었으며 이는 궁극적으로 중증의 신우신염을 포함하는 급성과 재감염성 요로감염에 대항하는 효과적인 치료 전략의 수립으로 발전할 것이다.

REFERENCES

1. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-34.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):5S-13S.
3. Finer G, Landau D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004;4:631-5.
4. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-81.
5. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:513-29.
6. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8829-35.
7. Welch RA, Burland V, Plunkett G 3rd, Redford P, Roesch P, Rasko D, et al. Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:17020-4.
8. Brumfitt W, Gargan RA, Hamilton-Miller JM. Periurethral enterobacterial carriage preceding urinary infection. *Lancet* 1987;1:824-6.
9. Marrs CF, Zhang L, Foxman B. *Escherichia coli* mediated urinary tract infections: are there distinct uropathogenic *E. coli* (UPEC) pathotypes? *FEMS Microbiol Lett* 2005;252:183-90.
10. Roos V, Schembri MA, Ulett GC, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 carries mutations in the *foc* locus and is unable to express F1C fimbriae. *Microbiology* 2006;152:1799-806.
11. Bower JM, Eto DS, Mulvey MA. Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic* 2005;6:18-31.
12. Jones CH, Pinkner JS, Roth R, Heuser J, Nicholes AV, Abraham SN, et al. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:2081-5.
13. Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J* 2000;19:2803-12.
14. Connell I, Agace W, Klemm P, Schembri M, Mårdal S, Svanborg C. Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:9827-32.
15. Baorto DM, Gao Z, Malaviya R, Dustin ML, van der Merwe A, Lublin DM, et al. Survival of FimH-expressing enterobacteria in macrophages relies on glycolipid traffic. *Nature* 1997;389:636-9.
16. Gbarah A, Gahmberg CG, Ofek I, Jacobi U, Sharon N. Identification of the leukocyte adhesion molecules CD11 and CD18 as receptors for type 1-fimbriated (mannose-specific) *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1991;59:4524-30.
17. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci* 2001;114:4095-103.
18. Rouschop KM, Sylva M, Teske GJ, Hoedemaeker I, Pals ST, Weening JJ, et al. Urothelial CD44 facilitates *Escherichia coli* infection of the murine urinary tract. *J Immunol* 2006;177:7225-32.
19. Wu XR, Sun TT, Medina JJ. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:9630-5.
20. Springall T, Sheerin NS, Abe K, Holers VM, Wan H, Sacks SH. Epithelial secretion of C3 promotes colonization of the upper urinary tract by *Escherichia coli*. *Nat Med* 2001;7:801-6.
21. Li K, Feito MJ, Sacks SH, Sheerin NS. CD46 (membrane cofactor protein) acts as a human epithelial cell receptor for internalization of opsonized uropathogenic *Escherichia coli*. *J Immunol* 2006;177:2543-51.
22. Eto DS, Jones TA, Sundsbak JL, Mulvey MA. Integrin-mediated host cell invasion by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS Pathog* 2007;3:e100.
23. Lozahic S, Christiansen D, Manié S, Gerlier D, Billard M, Boucheix C, et al. CD46 (membrane cofactor protein) associates with multiple beta1 integrins and tetraspans. *Eur J*

- Immunol 2000;30:900-7.
24. Hedlund M, Frendéus B, Wachtler C, Hang L, Fischer H, Svanborg C. Type 1 fimbriae deliver an LPS- and TLR4-dependent activation signal to CD14-negative cells. *Mol Microbiol* 2001;39:542-52.
 25. Fischer H, Yamamoto M, Akira S, Beutler B, Svanborg C. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol* 2006;36:267-77.
 26. Kagan JC, Medzhitov R. Phosphoinositide-mediated adaptor recruitment controls Toll-like receptor signaling. *Cell* 2006;125:943-55.
 27. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;69:4572-9.
 28. Schilling JD, Mulvey MA, Vincent CD, Lorenz RG, Hultgren SJ. Bacterial invasion augments epithelial cytokine responses to *Escherichia coli* through a lipopolysaccharide-dependent mechanism. *J Immunol* 2001;166:1148-55.
 29. Svanborg C, Godaly G, Hedlund M. Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:99-105.
 30. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, et al. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1998;282:1494-7.
 31. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2810-6.
 32. Lehrer RI. Multispecific myeloid defensins. *Curr Opin Hematol* 2007;14:16-21.
 33. Selsted ME, Ouellette AJ. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol* 2005;6:551-7.
 34. Chromek M, Slamová Z, Bergman P, Kovács L, Podracká L, Ehrén I, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006;12:636-41.
 35. Abrink M, Larsson E, Gobl A, Hellman L. Expression of lactoferrin in the kidney: implications for innate immunity and iron metabolism. *Kidney Int* 2000;57:2004-10.
 36. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002;10:1033-43.
 37. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917-21.
 38. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1834-9.
 39. Säemann MD, Weichhart T, Hörl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 2005;35:227-35.
 40. Weichhart T, Zlabinger GJ, Säemann MD. The multiple functions of Tamm-Horsfall protein in human health and disease: a mystery clears up. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:316-22.
 41. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004;65:791-7.
 42. Parkkinen J, Virkola R, Korhonen TK. Identification of factors in human urine that inhibit the binding of *Escherichia coli* adhesins. *Infect Immun* 1988;56:2623-30.
 43. Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005;115:468-75.
 44. Haraoka M, Hang L, Frendéus B, Godaly G, Burdick M, Strieter R, et al. Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999;180:1220-9.
 45. Hedges S, Agace W, Svensson M, Sjögren AC, Ceska M, Svanborg C. Uroepithelial cells are part of a mucosal cytokine network. *Infect Immun* 1994;62:2315-21.
 46. Hang L, Frendéus B, Godaly G, Svanborg C. Interleukin-8 receptor knockout mice have subepithelial neutrophil entrapment and renal scarring following acute pyelonephritis. *J Infect Dis* 2000;182:1738-48.
 47. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:335-76.
 48. Bäckhed F, Söderhäll M, Ekman P, Normark S, Richter-Dahlfors A. Induction of innate immune responses by *Escherichia coli* and purified lipopolysaccharide correlate with organ- and cell-specific expression of Toll-like receptors within the human urinary tract. *Cell Microbiol* 2001;3:153-8.
 49. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783-801.
 50. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Semin Immunol* 2007;19:24-32.
 51. Beutler B, Hoebe K, Du X, Ulevitch RJ. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J Leukoc Biol* 2003;74:479-85.
 52. Shahin RD, Engberg I, Hagberg L, Svanborg Edén C. Neutrophil recruitment and bacterial clearance correlated with LPS responsiveness in local gram-negative infection. *J Immunol* 1987;138:3475-80.
 53. Schilling JD, Martin SM, Hung CS, Lorenz RG, Hultgren SJ. Toll-like receptor 4 on stromal and hematopoietic cells mediates innate resistance to uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:4203-8.
 54. Chassin C, Goujon JM, Darce S, du Merle L, Bens M, Cluzeaud F, et al. Renal collecting duct epithelial cells react to pye-

- lonephritis-associated *Escherichia coli* by activating distinct TLR4-dependent and -independent inflammatory pathways. *J Immunol* 2006;177:4773-84.
55. Zager RA, Johnson AC, Lund S, Randolph-Habecker J. Toll-like receptor (TLR4) shedding and depletion: acute proximal tubular cell responses to hypoxic and toxic injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F304-12.
 56. Tsuboi N, Yoshikai Y, Matsuo S, Kikuchi T, Iwami K, Nagai Y, et al. Roles of toll-like receptors in C-C chemokine production by renal tubular epithelial cells. *J Immunol* 2002;169:2026-33.
 57. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang TH, Kravchenko V, Saint Girons I, et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol* 2001;2:346-52.
 58. Hung CC, Chang CT, Chen KH, Tian YC, Wu MS, Pan MJ, et al. Upregulation of chemokine CXCL1/KC by leptospiral membrane lipoprotein preparation in renal tubule epithelial cells. *Kidney Int* 2006;69:1814-22.
 59. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001;410:1099-103.
 60. Lane MC, Alteri CJ, Smith SN, Mobley HL. Expression of flagella is coincident with uropathogenic *Escherichia coli* ascension to the upper urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16669-74.
 61. Andersen-Nissen E, Hawn TR, Smith KD, Nachman A, Lampano AE, Uematsu S, et al. Cutting edge: Tlr5-/- mice are more susceptible to *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Immunol* 2007;178:4717-20.
 62. Hawn TR, Verbon A, Lettinga KD, Zhao LP, Li SS, Laws RJ, et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease. *J Exp Med* 2003;198:1563-72.
 63. Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA, et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004;303:1522-6.
 64. Song J, Bishop BL, Li G, Duncan MJ, Abraham SN. TLR4-initiated and cAMP-mediated abrogation of bacterial invasion of the bladder. *Cell Host Microbe* 2007;1:287-98.
 65. Bishop BL, Duncan MJ, Song J, Li G, Zaas D, Abraham SN. Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat Med* 2007;13:625-30.
 66. Ciril C, Wieser A, Yadav M, Duerr S, Schubert S, Fischer H, et al. Subversion of Toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins. *Nat Med* 2008;14:399-406.
 67. Newman RM, Salunkhe P, Godzik A, Reed JC. Identification and characterization of a novel bacterial virulence factor that shares homology with mammalian Toll/interleukin-1 receptor family proteins. *Infect Immun* 2006;74:594-601.
 68. Merk K, Borelli C, Korting HC. Lactobacilli - bacteria-host interactions with special regard to the urogenital tract. *Int J Med Microbiol* 2005;295:9-18.
 69. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118:229-41.
 70. Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Gustafsson M, Karpman D, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* as a model of host-parasite interaction. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:33-9.
 71. Frendéus B, Wachtler C, Hedlund M, Fischer H, Samuelsson P, Svensson M, et al. *Escherichia coli* P fimbriae utilize the Toll-like receptor 4 pathway for cell activation. *Mol Microbiol* 2001;40:37-51.
 72. McNamara N, Gallup M, Sucher A, Maltseva I, McKemy D, Basbaum C. AsialoGM1 and TLR5 cooperate in flagellin-induced nucleotide signaling to activate Erk1/2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:653-60.
 73. Smith KD, Andersen-Nissen E, Hayashi F, Strobe K, Bergman MA, Barrett SL, et al. Toll-like receptor 5 recognizes a conserved site on flagellin required for protofilament formation and bacterial motility. *Nat Immunol* 2003;4:1247-53.
 74. Fitzgerald KA, Rowe DC, Golenbock DT. Endotoxin recognition and signal transduction by the TLR4/MD2-complex. *Microbes Infect* 2004;6:1361-7.
 75. Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* 2004;72:3179-86.
 76. Schilling JD, Martin SM, Hunstad DA, Patel KP, Mulvey MA, Justice SS, et al. CD14- and Toll-like receptor-dependent activation of bladder epithelial cells by lipopolysaccharide and type 1 piliated *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2003;71:1470-80.
 77. Jones-Carson J, Balish E, Uehling DT. Susceptibility of immunodeficient gene-knockout mice to urinary tract infection. *J Urol* 1999;161:338-41.
 78. Hopkins WJ, Uehling DT, Balish E. Local and systemic antibody responses accompany spontaneous resolution of experimental cystitis in cynomolgus monkeys. *Infect Immun* 1987;55:1951-6.
 79. Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, Auguste G, Pinkner JS, Burlein J, et al. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science* 1997;276:607-11.
 80. Chassin C, Hornef MW, Bens M, Lotz M, Goujon JM, Vimont S, et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin. *J Exp Med* 2007;204:2837-52.
 81. Bens M, Chassin C, Vandewalle A. Regulation of NaCl transport in the renal collecting duct: lessons from cultured cells. *Pflügers Arch* 2006;453:133-46.