

# 장기이식에 있어서 면역학적 개념 (Basic Immunologic Concepts in Organ Transplantation)

가톨릭의대 내과학교실

## 방 병 기

### 1. 머리말

우리몸에 감염성 생물이나 이물질이 침입하면 인체의 면역기구에서 이들을 감지하여 적절한 면역반응을 일으켜 이들을 제거하게 된다. 이러한 면역반응의 가장 중요한 기능은 자기항원(self antigen)과 비자기항원(non-self antigen)을 감별하는 기능이라고 하겠다. 이러한 기능은 태생기때 일어나는 면역학적 내성(immunological tolerance)에 의하여 자기항원에 대하여는 반응하지 않도록 설계되어 있다. 즉 태생기에 자기항원에 대하여 강력히 반응하는 T-세포 클론은 모두 제거되었기 때문이다. 이것을 음성도태(negative selection)라고 한다. 그러나 어느 질환에서는 자기항원을 비자기항원으로 인식하여 면역반응을 일으켜서 여러가지 자가면역 질환을 일으키는 경우가 있다. 예를 들면 당뇨병, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 낭창, 류마치스 등이 여기에 속한다.

이러한 자가면역 질환이나 장기이식후에 발생하는 면역반응은 T-세포와 자기항원 및 이식항원 사이의 상호작용에 의하여 발생하게 된다.

본란에서는 장기이식, 특히 신장이식후의 면역반응을 중심으로 이식항원의 분포 및 특성, 이식항원의 표현기전, T-세포의 활성화기전 및 거부반응의 기전에 관하여 간략하게 설명하고자 한다.

### 2. 동종이식항원

이식항원은 거부반응을 일으키는 정도에 따라서 주항원(major antigen)과 부항원(minor antigen)으로 구분

하게 되는데 주항원은 주조직적합체(major histocompatibility complex, MHC)의 유전자에 부착되어 있는 항원으로서 사람에서는 HLA 항원, 쥐에서는 H-2항원이 대표적인 것이다. 사람의 HLA 항원의 유전자는 염색체 6번의 단완(short arm)에 부착되어 있다. HLA 항원에는 class I 항원과 class II 항원이 있는데 class I 항원은 적혈구를 제외한 T-세포, B-세포 및 모든 유핵세포(nucleated cell)의 표면에 존재하고 있으며 이들의 구성은 45,000daltons의  $\alpha$ heavy chain과 12,000 daltons의 light chain( $\beta_2$ -microglobulin)으로 구성되어 있다. class I 항원에 속하는 것으로는 HLA-A,B,C 등이 있다. Class II 항원은 일부세포에 제한되어 표현되는데 즉, B-세포, 대식세포(macrophage), 수상돌기 세포(dendritic cell), 일부의 혈관내피세포 등에 분포되어 있다. Class II 항원은 정지 T-세포(resting T-cell)에는 표현되지 않으나 활성화된 T-세포의 표면에는 출현된다. Class II 항원은 구성은  $\alpha$ -chain(34,000 daltons)과  $\beta$ -chain(28,000 daltons)으로 구성된 glycosylated polypeptide로서 여기에 속하는 것으로는 HLA-DR, DQ, DP 등이 있다.

### 3. 동종 이식항원의 제시(presentation)

일반적으로 soluble antigen이 우리몸속에 유입되면 항원제시 세포(antigen presenting cell, APC)에 의하여 흡수되어 분해된후 작은 항원성 peptide 절편이 되어 APC의 세포표면에 출현하게 된다. 이때 항원성 peptide 절편은 APC의 MHC 항원의 홈(groove)속에 결합되어 표현된다.

그러면 helper T-세포( $CD_4^+$ )는 APC에 표현된 항원을 인지하게 되는데 이때 두 세포는 똑같은 class II 항원을 가지고 있어야 항원으로서 인지하여 면역반응을 일으키게 된다. 따라서 항원 절편이 class II 항원이 없는 적혈구나 혈소판 표면에 부착되어 있다면  $CD_4^+$  세포는 이를 항원으로서 인지할 수 없게 된다.

그러나 장기이식의 동종이식 항원은 soluble 항원과 달라서 숙주(host)의 HLA-항원과 다른 HLA-항원을 가진 조직이 인공적으로 이식됨으로 인하여 HLA-항원 자체가 동종이식 항원으로 작용하게 된다. 장기이식에 있어서 동종이식 항원(class I 또는 class II)이 APC에 인지되는 과정은 크게 두가지로 나눌 수 있다.

첫째는 이식된 장기에서 동종이식 항원이 혈액내로 유리되어 림프관을 통하여 수여자의 소속림프절(regional lymphnode)에 유입하게 되면 여기서 수여자의 APC에 의하여 동종이식항원이 인지되어 면역반응이 일어나는 것이다. 이것은 혈관 분포가 적은 피부이식의 경우에 발생하는 면역 발생기전이다.

둘째는 이식된 장기내에 존재하는 공여자의 동종이식 항원이 직접  $CD_4^+$ 세포에 인지되어 면역반응을 일으키는 경우이다.

즉 신장이식의 경우 이식된 신장의 간질조직에 존재하는 "passenger leucocyte"인 간질성 수상돌기 세포(interstitial dendritic cell)에는 class I 또는 class II 항원이 표현되어 있어서 수여자(recipient)의  $CD_4^+$  세포가 이식된 신장내로 들어가서 직접 passenger leucocyte에 표현되어 있는 Class II 항원을 인지하여 면역반응을 일으키게 된다. 이러한 면역반응은 신장과 같이 혈관 분포가 많은 장기이식 때 일어나는 현상인데 신장이식의 경우에도 전자와 후자 모두 일어날 수 있으나 후자의 경우가 더 강력한 형태의 면역반응으로써 동종 이식항원 제시의 기본적인 방법으로 생각되고 있다. 또한 신장이식의 경우 passenger leucocyte 이외에 혈관 내피세포에도 class II 항원이 표현되어 있어서 이들도  $CD_4^+$ 세포에 인지되어 비슷한 면역반응을 일으킬 수 있을 것으로 생각하고 있으나 passenger leucocyte를 통한 면역반응이 더 중요한 것으로 생각되고 있다. 한편 쥐의 심장이식의 경우 이식된 심장내에 존재하는 수상돌기 세포가 이식후 48시간 이내에 급격히 사라지고  $CD_4^+$  세포와 함께 수여자의 비장에서 발견되는 것으로 보아 혈관분포가 좋은 장기 이식의 경우에도 공여자의 수상돌기 세포가 수여자의 소속림프절이나 비장으로 이동되어 수여자의  $CD_4^+$ 세포에 이식항원이 인지되어

면역반응을 일으킬 수 있다고 생각되고 있다.

#### 4. T-세포의 활성화

앞서 말한바와 같이 신장이식후 면역반응은 수여자의 helper T-세포가 직접 이식된 신장내에 있는 부적합 HLA 항원을 인지하여 면역반응이 시작된다고 말한바 있다.

수여자와 공여자간에 Class I 항원 또는 Class II 항원이 부적합할때 모두 거부 반응을 일으킬 수 있다. 그러나 Class I 항원은 Class II 항원에 비하여 면역항원성이 훨씬 떨어진다. T-세포는 그표면에 T-세포 수용체(TCR)를 가지고 있어서 항원을 인지하게 되는데 TCR은  $CD_3$  protein과 결합하여 Complex를 형성하고 있어서 TCR/ $CD_3$  Complex에 의하여 APC에 제시된 항원을 인지하게 된다. 이때  $CD_4$  세포는 Class II 항원을,  $CD_8^+$  세포는 Class I 항원을 인지하여 각 세포의 활성화가 시작되는 것이다. 그러나 T-세포가 완전히 활성화되어 세포증식이 일어나기 위하여서는 TCR/ $CD_3$  - 항원간의 일차 면역반응에 의한 일차신호 이외에 T-세포와 APC간의 물리적 접촉에 의하여 일어나는 costimulatory signal과 활성화된 대식세포의 도움이 필요하다. Costimulatory signal은 T-세포와 APC간의  $CD_2$ 와 LFA-3(leucocyte function associated antigen-3), LFA-1(leucocyte function associated antigen-1)과 ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1),  $CD_4/CD_8$ 과 Class II/Class I 등의 결합에 의하여 일어나는데 이들 결합은 T-세포와 APC를 오랫동안 접촉할 수 있는 접착제 역할을 할 뿐 아니라 TCR/ $CD_3$ 와 항원간의 초기 면역 반응의 강도를 높여주는 역할을 한다. 이와 같은 도움으로 cytosolic tyrosine kinase가 활성화되고 phospholipase가 활성화 되면 second messenger인  $IP_3$ (inositol triphosphate), DAG(diacyl glycerol)가 형성되어 세포질의 칼슘이 증가되고 protein kinase C를 활성화 시킨다. 이러한 신호는 세포핵으로 전달되어 T-세포 성장을 촉진하는 인자(IL-2)의 transcription을 활성화 시킨다. 또한 대식세포는 T-세포와의 물리적 접촉에 의하거나 T-세포에서 분비되는 자극제에 의하여 활성화 되는데 대식세포가 활성화되면 IL-1을 분비하게 되고 IL-1은 대식세포를 자극하여 IL-6을 분비하게 된다. IL-6은 T-세포를 자극하여 IL-2를 생성하게 된다.

즉 T-세포는 이식항원에 의한 자극과 IL-1, IL-6의 도움으로 IL-2를 분비하게 되는 것이다.

IL-2는 helper T-세포뿐 아니라 세포독성 T-세포(CD<sub>8</sub><sup>+</sup>)세포의 표면에 IL-2 수용체를 증가시키게 되며, IL-2가 이들 수용체에 결합하면 T-세포를 활성화시켜 증식을 일으키게 된다.

활성화된 helper T-세포에서는 여러가지 lymphokine이 분비되어 여러가지 면역반응을 일으키게 된다. 즉, IL-4, 5, 6를 분비하여 B-세포를 활성화시켜 항체를 형성하는 형질세포로 전환되게 한다. 또한  $\gamma$ -interferon (INF $\gamma$ )을 분비하여 대식세포의 세포 파괴능력을 증폭시켜줄뿐 아니라 이식장기의 세포표면에 class II 항원의 표현을 증가시켜 계속적으로 면역반응이 이루어지도록 한다.

또한 IL-2는 세포독성 T-세포 전구물질(cytotoxic T-cell precursor)의 증식을 자극하고 이들을 성숙된 세포독성 세포로 전환시킨다.

## 5. 면역 반응의 효과

장기 이식후 면역반응의 결과로 나타나는 효과를 크게 체액성 면역반응과 세포성 면역반응으로 구분할수 있으며 이들이 손상을 일으키는 표적이 되는 기관은 주로 혈관 내피 기관이라고 할 수 있다. 혈관 내피세포에는 Class I 항원과 Class II 항원이 모두 표현되어 있을 뿐 아니라 adhesion molecule이 있어서 T-세포와 잘 접촉하여 손상을 받기 쉽다. 체액성 면역반응은 B-세포에 의하여 항체가 형성되면 이들이 이식된 장기의

혈관 내피에 부착되어 보체를 활성화 시켜 세포를 파괴하게 된다. 세포성 면역반응은 세포독성 T-세포에 의한 손상, 활성화된 대식세포, 자연살해 세포, ADCC 등의 작용에 의하여 이식된 장기의 혈관 내피세포에 손상을 주게 된다.

## 6. 맺음말

신이식의 경우 1960년도 azathioprine과 steroid를 면역억제제로 사용하던 시기에 이식신의 일년 생존율은 약 70%였으나 1980년도 cycloporine이 장기이식에 이용된 후에는 1년 생존율은 90%이상으로 증가하였다. 그러나 아직도 장기적인 이식신 생존율에는 큰 변화가 없어서 10년 이식신 생존율은 50%에 그치고 있다. 현재 cyclosporine 이외에 FK 506, rapamycin 등 새로운 면역억제제가 개발되어 임상에 이용되고 있지만 아직 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다. 또한 이러한 면역억제제의 장기간 사용으로 인하여 감염, 종양, 기타 약물에 의한 부작용의 합병이 이식환자들의 생활 및 생존율에 큰 영향을 미치고 있다. 따라서 가장 이상적인 치료 방법은 면역억제제를 단기간 사용하고 영구적인 allograft tolerance를 일으킨 후 면역억제제 투여는 중지하는 것이 가장 바람직한 방법이라 하겠다. 현재 면역학적 내성에 관하여 많은 연구가 이루어지고 있지만 아직도 만족할 만한 결과는 얻지 못하고 있다.