

신이식 후 면역반응의 이해 - 1부. 이식 거부 반응의 기전-

서울대학교 의과대학 소아과학교실

강 희 경

= Abstract =

Allograft Immune Reaction of Kidney Transplantation Part 1. Mechanism of Allograft Rejection

Hee Gyung Kang, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University School of Medicine

Kidney allograft transplantation is the most effective method of renal replacement for end stage renal disease patients. Still, it is another kind of 'disease', requiring immunosuppression to keep the allograft from rejection(allograft immune reaction). Immune system of the allograft recipient recognizes the graft as a 'pathogen(foreign or danger)', and the allograft-recognizing commander-in-chief of adaptive immune system, T cell, recruits all the components of immune system for attacking the graft. Proper activation and proliferation of T cell require signals from recognizing proper epitope(processed antigen by antigen presenting cell) via T cell receptor, costimulatory stimuli, and cytokines(IL-2). Thus, most of the immunosuppressive agents suppress the process of T cell activation and proliferation. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2008;12:23-29**)

Key Words : Allograft immunity, Immune reaction, Renal allograft, Allograft tolerance

서 론

말기 신부전 환자에게 신이식은 가장 효과적인 신대체요법이다. 그러나 이식신을 유지하기 위해서는 평생 면역억제제를 복용하여야 하므로 신이식은 '또 하나의 질병'이라 할 수 있다. 이 '질병'의 병태생리는 무엇인가? 여기에 주된 역할을 하는 면역체계는 어떻게 이루어져 있으며 이 질병을 조절하기 위해서는 면역반응을 어떻게 조절해야 하는가? 이식 전 시행되는 면역검사에는 어떤 것들

이 있으며 왜 시행되는가? 현재 사용되고 있는 면역억제제는 어떤 효과를 위해 사용되는가?

이번 종설 시리즈는 위와 같은 의문에 대한 이해를 돕기 위하여 기획되었다. 1부에서는 신이식 거부반응을 중심으로 면역반응에 대해 살펴보고, 2부에서는 임상에서 사용되는 검사와 약제에 대해 고찰하고자 한다.

1. 이식된 타인의 장기는 왜 수여자의 체내에서 거부반응을 일으키는가? - 이식장기는 'pathogen'

이식된 장기는 이식장기 공여자의 면역체계에 의해 pathogen으로 인식된다. 면역체계는 pathogen을 인지(recognition)하여 이를 체내에서 제거하는 역할을 하므로 pathogen으로 인식된 이식장기는 면역체계의 총공격을 받는데, 이때 면역체계

접수 : 2008년 4월 21일, 승인 : 2008년 4월 22일
책임저자 : 강희경, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교병원 어린이병원 소아인공신설
Tel : 02)2072-3584, Fax : 02)743-3455
E-mail : aurea65@yahoo.com

에 공격 명령을 내리는 총사령관의 역할은 T 림프구가 담당한다(T 림프구에 대해서는 이후에 설명하기로 한다).

2. 면역체계는 어떻게 이루어져 있는가?

- Innate immunity & adaptive immunity

면역체계는 크게 innate immune system과 adaptive immune system으로 이루어져 있다(Table 1). Innate immune system은 외부의 침입에 일차적으로 대응하는 역할을 담당하며 상피세포로 이루어지는 물리적 장벽, phagocytes(식세포, dendritic cell[수지상 세포] 등), complements, natural killer cell과 TNF, IFN- γ 등의 cytokine이 여기에 해당한다. 이들은 pathogen의 침입을 막거나 이미 침입한 pathogen을 공격하여 제거하는데(pathogen 침입 수시간 내), adaptive immunity가 작동되는 경우에는 effector의 역할도 담당한다(Table 1).

Adaptive immune system은 T 림프구(T cell)와 B 림프구(B cell)로 이루어지며 innate immune system이 완전히 제거하지 못하여 체내에 남아있는 pathogen에 대해 면역반응을 일으켜 제거하는 역할을 담당한다(pathogen 침입 수일 내). T cell은 있는 그대로의 pathogen을 인지하지 않고 다른 세포(antigen presenting cell, APC)가 process하여 presenting하는 pathogen(antigen, 항원)만을 인지한다(Fig. 1). Innate immune system의 구성원인 phagocytes, 특히 dendritic cell은 항원을 process하여 세포 표면에 presenting함으로써

이 세포와 만나는 T cell이 항원을 인지하고 활성화되도록 하는 일을 주로 담당하므로 professional APC라고 불린다. 이러한 T cell과 APC의 만남은 '2차 림프조직'이라 불리는 림프절과 비장에서 이루어지는데, 조직에서 APC에 의해 발견되어 process된 항원은 주로 림프절에서, 혈류 내에서 포착된 항원은 주로 비장에서 T cell에 presenting된다(1차 림프조직은 면역조직을 담당하는 세포들이 만들어지는 골수와 흉선을 일컫는다).

3. T 림프구는 pathogen을 어떻게 인지하나?

-TCR - MHC & costimulation

1) TCR을 통한 signal 1

T cell은 그 표면에 항체와 유사한 구조의 T cell receptor(TCR)를 가지고 있다. TCR은 항체와 마찬가지로 항원의 특정한 부위(epitope)만을 인지하며 하나의 T cell은 한가지 specificity를 가진 TCR만을 가지므로 하나의 T cell은 한 종류의 epitope만을 인지한다(Fig. 2). APC는 pathogen을 phagocytosis하여 세포 내에서 process한 후 major histocompatibility complex(MHC, 사람의 경우 human leukocyte antigen, HLA)에 mounting하여 세포 표면에 전시(display)하며 T cell은 세포 표면의 TCR을 통하여 이를 인지하는데, 이때 자신(T cell의 source인 사람)의 MHC(자가

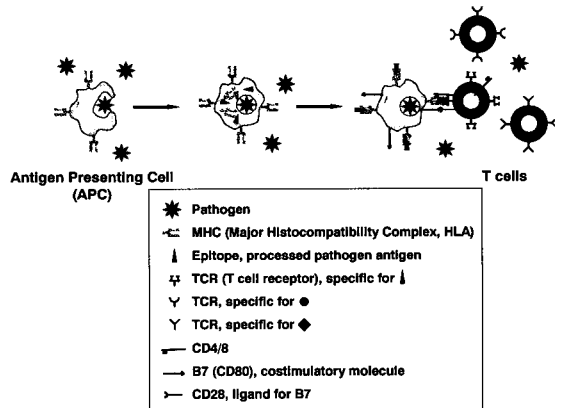


Table 1. Components of Innate and Adaptive Immunity.

Innate immunity	Adaptive immunity
Epithelial cell barrier	T lymphocytes
Phagocytes	Helper T cell (T _H)
Complements	Cytotoxic T cell (T _c)
NK cells	B lymphocytes
Cytokine	Plasma cell
TNF	Antibody
IFN- γ	

Fig. 1. Adaptive immunity of T cell recognition. T cells recognize epitopes of pathogens presented by antigen presenting cells(APC).

MHC)에 mounting된 항원만을 인지한다(이를 자가 MHC restriction이라 한다). T cell은 골수에서 만들어져 thymus에서 교육을 받고 말초로 나오게 되는데(T cell=thymus에서 나오는 cell) 이때 thymus 내에서의 교육과정 중 자가 MHC을 인지하지 못하는 T cell은 제거되기 때문이다.

2) CD4/8 vs. MHC class

T cell은 CD4와 CD8 중 한쪽의 molecule을 갖고 있어 각각 CD4 T cell, CD8 T cell이라 불리는데, CD4/8 molecule은 TCR과 함께 APC의 MHC와 결합하여 T cell-APC의 만남을 주도한다(Fig. 3. CD4는 MHC class II와, CD8는 MHC class I과 각각 결합). MHC class I은 세포가 intracellular pathogen에 감염되면 그 항원을 mounting하여 CD8 T cell에 presenting하는 데에 사용되므로 모든 세포에서 발현되며(세포는 모두 virus에 감염될 수 있다), MHC class II는 APC가 세포 밖에서 항원을 획득, process하여 CD4 T cell에 presenting하는 데에 이용되므로 APC의 기능을 갖는 세포에 주로 발현된다(phagocytes, dendritic cell, B cell 등).

3) Costimulatory signal(signal 2)

T cell이 활성화(activation)되기 위해서는 TCR을 통한 항원의 인지와 함께 costimulatory signal이 필요하다. Costimulatory signal이란 활성화된 APC가 발현하는 CD80/86(B7.1/2), CD40 등의

costimulatory molecule이 그 ligand인 T cell의 CD28, CD40L 등과 결합하여 T cell내에 활성화를 위한 signal을 보내는 것을 말한다. 다른 세포들의 receptor complex와 마찬가지로 TCR 역시 주변의 molecule들과 함께 complex를 이룰 때 세포 내 신호 전달을 통한 T cell의 활성화가 충분히 이루어지는데 이때 costimulatory molecule이 참여하는 것이다(Fig. 3). TCR-MHC/epitope의 signal이 존재하더라도 costimulatory signal이 없으면 이 T cell은 anergy, 즉 반응하지 않는 상태에 빠지게 된다. APC는 pathogen에 대한 innate immunity의 반응으로 활성화되면 costimulatory molecule을 발현하므로 활성화된 APC는 항원을 T cell의 TCR에 presenting하는 동시에 costimulatory signal도 함께 전달한다. 예방접종용 약제에 항원과 함께 adjuvant를 첨가하는 경우가 많

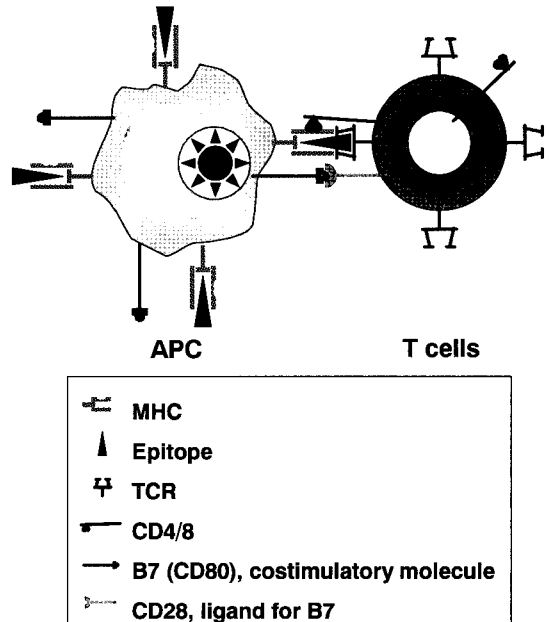


Fig. 3. TCR recognition(signal 1) and costimulation (signal 2). In addition to TCR-epitope interaction, T cell recognition requires interaction between CD4/8 molecule and relevant MHC(CD4 - MHC class II, CD8 - MHC class I). Activation of T cells also requires costimulatory signals of costimulatory molecule on APC - costimulatory ligand on T cell interaction.

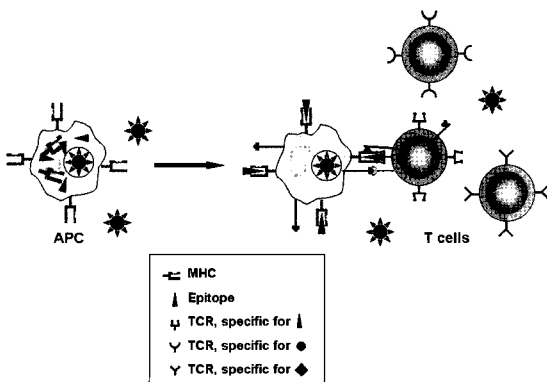


Fig. 2. Specificity of T cell recognition. T cells recognize epitopes of antigen via epitope-specific TCR.

은데, 이는 접종된 항원을 process하는 APC에 costimulatory molecule을 발현시켜(adjuvant의 역할) 반응하는 T cell이 투여된 항원에 대해 충분한 면역반응을 보이도록 하기 위한 것이다. 최근 면역반응억제제로 costimulatory blocker가 시도되고 있다.

4) 이식장기의 인지

이식장기가 수여자에게 이식될 때 장기의 조직 내에 상주하고 있던 공여자의 APC가 함께 이식된다. 수여자의 T cell은 공여자의 APC가 자신과 다른 MHC를 가지고 있으므로 자가 MHC restriction 법칙에 따라 공여자의 APC에 반응하지 않아야 하지만, 타인의 MHC의 구조가 자신의 MHC와 크게 다르지 않으므로 수여자의 T cell은 공여자의 APC에 존재하는 타인의 MHC를 자신의 MHC가 또 다른 항원을 display하고 있는 것으로 인식할 수 있다(Fig. 4). 이것이 '동종이식(allograft)의 direct presentation'이다. 수술에 동반되는 염증반응(면역반응)은 APC를 활성화하여 costimulatory molecule을 발현하도록 하기에 충분하므로 수여자의 면역체계는 이식장기를 pathogen

으로 인식하고 총공격을 개시한다. 한편, 이식장기의 세포사멸 등으로 떨어져 나오는 공여자의 MHC는 그 자체가 항원으로 인식되어 수여자의 APC에 의해 process되어 수여자의 T cell에 presenting 되는데, 이를 '동종이식의 indirect presentation'이라 한다. 이식장기의 인지의 경우에도 APC와 T cell이 만나는 장소는 림프절이므로 면역세포의 림프절로의 통행을 막음으로써 면역반응을 방지하려는 목적의 약제가 개발되기도 하였다(FTY720).

4. T cell이 항원을 만나면 어떤 일이 벌어질까? - Helper와 cytotoxic T cell

1) T cell의 발달 - clonal selection

T cell은 발생과정에서 TCR gene의 random recombination으로 한 종류의(예비) TCR을 합성하여 표현한다. 이후 흉선으로 이동하여 selection 과정을 거쳐 자가 MHC를 인지할 수 있는 TCR을 가진 T cell만이 살아남아(positive selection) 순환계로 돌아온다. 한편, 자가 MHC 등 자신의 항원을 epitope로 인지하는 TCR을 가진 T cell, 즉 자신을 공격할 가능성이 있는 '자가면역' T cell은 흉선에서 제거되고(negative selection), 자신의 MHC를 인지하지 못하는 T cell은 도태된다(death by neglect). T cell은 각각 하나의 epitope를 인지하는 TCR만을 가지며 사람은 체내에 약 10^9 종류의 다른 specificity를 보이는 T cell을 가지고 있다(T cell repertoire). 이들은 아직 항원을 만나지 못한 'naïve' T cell으로써 혈액과 림프계를 순환하면서 2차 림프기관(림프절, 비장)에서 APC가 presenting하는 epitope를 계속적으로 검색하다가, 자신의 TCR이 specificity를 가지는 epitope를 만나면 이를 TCR을 통해 인지하게 된다.

2) Cytokine의 분비와 clonal expansion

T cell이 epitope를 인지할 때(단, 이 epitope는 해당 T cell의 TCR이 specificity를 가지는 epitope로써 적절한 자가 MHC(CD4 T cell의 경우 MHC II, CD8 T cell의 경우 MHC I)에 mounting 되어 presenting되어야 함. Signal 1) 적절한 cos-

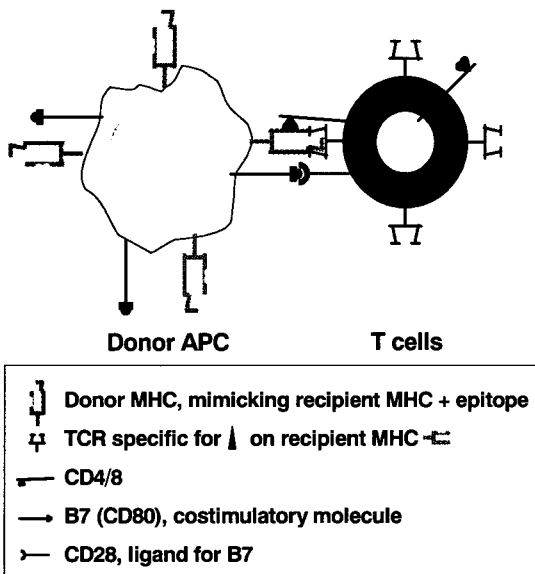


Fig. 4. Direct presentation of allograft. Allograft donor APCs may be mis-recognized by recipient T cells as self APCs presenting pathogen.

stimulatory signal(signal 2)이 있으면 이 T cell은 활성화되어 naïve T cell에서 effector cell로 변화한다. Effector T cell은 IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TGF- β 등의 다양한 cytokine을 분비하여 면역체계의 여러 세포들을 활성화시키고(공격 명령), 동시에 스스로 proliferation 함으로써(이 proliferation은 IL-2가 있어야 가능하다) 특정 epitope를 인지할 수 있는 TCR을 가진 T cell(clone)의 수를 증폭시킨다(clonal expansion). 활성화된 T cell은 adhesion molecule을 발현하여 T cell-APC의 결합을 더욱 공고히 한다(Fig. 5).

3) Helper와 killer

CD4 T cell은 APC의 MHC II에 의해 presenting되는 항원을 인지하므로 CD4 T cell의 활성화에 의한 cytokine의 분비는 주로 APC에 영향을 미친다. CD4 T cell은 phagocytes를 활성화시켜 pathogen의 phagocytosis를 촉진하고 B cell을 활성화시켜 항체를 분비, pathogen의 활동을 방해하고 속히 체내에서 제거되게 하는 'helper'의 역할을 한다(이 과정에서 분비되는 cytokine의 종류

에 따라 CD4 T cell을 T_H1 와 T_H2 로 분류하기도 한다). 한편 CD8 T cell은 주로 intracellular pathogen에 감염된 세포가 MHC I을 이용하여 presenting하는 항원을 인지하고 perforin, granzyme 등의 cytotoxic effector molecule을 분비하여 감염된 세포 자체를 제거한다(cytotoxicity).

4) 이식 면역반응의 억제

현재 사용중인 면역억제제들은 대부분 T cell의 활성화와 이에 따른 clonal expansion 과정을 억제한다. 대표적으로 steroid 제제는 cytokine의 생성을 억제하고 azathioprine과 MMF는 T cell의 proliferation을 억제하며 cyclosporin은 TCR의 세포 내 신호전달을 막음으로써 T cell의 활성화를 억제한다. 고위험 이식장기 수여자의 면역억제 induction을 위해 쓰이는 Basiliximab 등의 항-IL-2 receptor항체는 IL-2의 작용을 막음으로써 clonal expansion을 억제하며, 급성거부반응의 치료제로 쓰이는 polyclonal antibody인 ATG, ALG는 T cell population 자체를 제거한다.

5. B cell의 역할은 무엇일까?

- 항체 production

B cell은 세포 표면에 발현되는 항체를 이용하여 항원을 인지하고 활성화된다(인지된 항원은 세포 내 process를 거쳐 T cell에 presenting됨). 활성화된 B cell은 clonal expansion되고 항체를 분비하는 plasma cell로 분화하는데, 이때 helper T cell의 자극이 필요하므로 B cell에 의한 humoral immunity(항체가 혈장에 존재하므로 humoral immunity라 명명 됨)도 T cell의 control 하에 있다(humoral immunity와 비교하여 cytotoxic T cell 등의 세포를 매개로 하는 면역반응을 cellular immunity라 함). B cell에 의해 분비된 항체는 항원과 결합하여 더 이상의 감염을 막고, 항원을 둘러싸므로써 phagocytes의 Fc receptor(항체의 Fc portion과 결합)를 통한 항원의 phagocytosis를 촉진하거나 complement를 동원한 antibody-dependent cellular cytotoxicity(ADCC)를 유발하

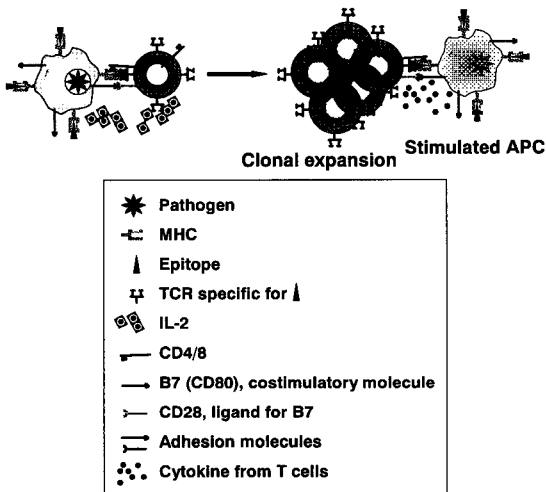


Fig. 5. Clonal expansion and cytokine production of activated T cells. Activation of T cells by TCR recognition(signal 1), costimulation(signal 2) and T cell activating cytokine(IL-2) induces clonal expansion and cytokine production, leading to full-blown immune reaction. Activation of T cells also induces adhesion molecule expression, which stabilizes APC-T cell interaction.

여 항원을 제거한다.

이식장기가 수여자의 체내에 공여될 때 혈장 내에 공여자의 MHC에 반응하는 항체가 있으면 면역체계는 이식장기를 ‘다시 침투한 pathogen’으로 인식하고 총공격, hyper-acute rejection을 일으킨 된다. 근래에는 이식 전에 cross matching 검사를 통하여 항체 보유 유무를 미리 확인한다.

6. 면역체계가 자신(또는 non-pathogenic antigen)을 공격하지 않는 이유는 무엇일까? -Tolerance vs. autoimmunity

T cell이 항원을 인지하는 도구인 TCR은 TCR 유전자의 random recombination으로 만들어지므로 자가 antigen을 인지하는 TCR을 가지는 T cell도 생성 될 수 있다. 이러한 ‘자가면역’ T cell은 흉선에서의 교육 과정에서 대부분 제거되는데 (negative selection) 이를 central tolerance라 한다(Table 2).

Central tolerance로 제거되지 못한 소수의 ‘자가면역’ T cell들은 말초조직에 도달하며 다음과 같은 peripheral tolerance 기전으로 조절된다. 자가면역 T cell은 자가 항원(또는 non-pathogenic antigen)을 인지하더라도(signal 1) 이때 costimulation(signal 2)이 동반되지 않아 활성화되지 않거나(무반응[anergy], Fig. 6) 사멸한다(apoptosis, peripheral deletion). Anergy의 현상은 APC에 의한 costimulatory signal 전달 시도를 해당 T cell이 inhibitory ligand(costimulatory signal을 억제)로 대응하여 기피하는 경우(예: B7이 stimulatory ligand인 CD28 대신 inhibitory ligand인 CTLA4와 결합하는 경우)에도 나타난다. 자가 항원을 인지하는 T cell의 일부가 면역반응

을 억제하는 ‘regulatory T cell’로 분화하여 다른 자가면역 T cell의 면역반응을 억제하는 것으로 여겨지는 ‘suppression’의 기전도 peripheral tolerance의 일종으로 거론되고 있다.

예방접종을 위해 pathogen의 항원을 투여할 때 costimulation을 위한 adjuvant를 함께 투여하지 않으면 면역반응이 일어나지 않을 수 있다. 이와 같이 면역반응의 유발이 가능한 항원에 대해 조건에 따라 T cell이 반응을 보이지 않는 경우를 ignorance라 하는데 ignorance에 의해 유지되는 peripheral tolerance는 상황이 바뀌어 costimulation이 제공되면 면역반응으로 바뀔 수 있다.

B cell(Bone marrow cell)은 골수에서 negative selection 과정을 거치는 것으로 생각되며 말초에서는 T cell의 help가 없으면 반응하지 않으므로 자가면역 T cell이 tolerance 상태에 있는 조건에서 자가 항원에 대한 반응을 일으키지 않는 것으로 생각된다.

자가 항원에 대한 tolerance 기전에 문제가 생기면 자가면역질환이 발생한다. 이식면역학에서는 자가 항원에 대한 tolerance의 기전을 이용하여 이식장기에 대한 donor-specific tolerance (공여자 특이 관용) 상태를 유도하고자 한다. Multiple myeloma 환자가 골수와 신장을 동일한 공여자로부터 이식받은 경우 central tolerance가 유도되어

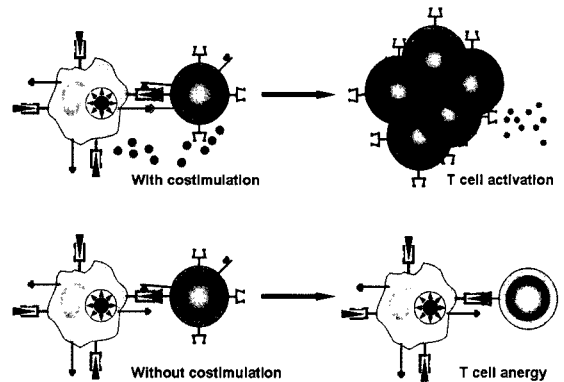


Fig. 6. Anergy of T cell in the absence of costimulation. If costimulation is lacking, T cell recognition via TCR induces anergy or deletion of the T cell.

Table 2. Mechanism of Tolerance

Central Tolerance
Negative Selection
Peripheral tolerance
Anergy
Deletion
Suppression(Ignorance)

면역억제제를 중지할 수 있는 것이 이식장기에 대한 관용이 유도된 경우라 할 수 있겠다. 최근 시도되고 있는 costimulatory blocker 또한 이식관용을 유도하기 위한 또다른 노력이다.

참 고 문 헌

- 1) Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology: functions and disorders of the immune system 2nd ed. Saunders 2006.
- 2) Fehr T, Sykes M. Tolerance induction in clinical transplantation. Transplant immunology 2004;13:117-30.
- 3) Girlanda R, Kirk AD. Frontiers in nephrology: immune tolerance to allografts in humans. J Am Soc Nephrol 2007;18:2242-51.
- 4) Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. Archives of internal medicine 2004;164:1373-88.
- 5) Choo SY. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. Yonsei Med J 2007;48:11-23.
- 6) Lee JS, Kwon B, Cho HR. Prevention of Allograft Rejection by Immune Tolerance. J Korean Soc Transplant 2006;20:1-13.