

## iNOS 억제에 의한 이종피부이식 거부반응의 지연

김동희\*, 김재영\*, 박정규\*, 이세한, 오국환, 김연수, 한진석, 김성권, 이정상, 안규리  
장기이식연구소\*, 서울대학교 의과대학 내과학교실

저자들은 이전의 피부이식 실험에서 동종에 비해 이종이식시 IFN- $\gamma$  mRNA와 iNOS의 발현이 현저히 증가됨을 관찰하였다. 이에 본 연구에서는 iNOS의 억제에 의한 이종 피부이식에서의 생존율과 사이토카인 및 키모카인 mRNA 발현을 조사하여 이식거부반응에서의 NO의 역할을 확인하고자 하였다. 실험방법으로 iNOS의 효과적인 억제제인 aminoguanidine (AMG, 200mg/kg)과 N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (NAME, 60mg/kg)을 투여한 C57BL/6J 마우스에 Lewis 랫드의 꼬리 피부를 이식하고, 이들의 이식편 생존율을 관찰하였다. 또한, 이식 후 3, 5, 7, 9일차의 이식편을 채취하여 iNOS 발현과 실시간 RT-PCR 분석을 통한 사이토카인 및 키모카인의 mRNA 발현양상을 조사하고 이를 생리식염수만 투여한 대조군과 비교하였다. 그 결과 이종피부이식에서는 IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ 와 TGF- $\beta$ 1 등의 사이토카인들과 MCP-1, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , IP-10과 MIG 같은 키모카인들이 이식후 7일째에 현저히 증가하였다. AMG와 NAME를 처리한 마우스들은 평균 생존일이 8.5 $\pm$ 0.6일인 대조군에 비해서 각각 11.7 $\pm$ 1.2과 12.0 $\pm$ 0.9로 증가하였다 (p<0.01). 억제제 처리시 대조군에서 강하게 발현되었던 IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12와 IFN- $\gamma$  등의 전염증성 사이토카인은 현저히 감소되었고 (p<0.01), Th2 계열의 IL-10과 TGF- $\beta$ 1등은 별 변화가 없었다. 키모카인 mRNA 발현은 CC-키모카인인 RANTES와 MIP-1 $\alpha$  등은 현저히 감소하였고 (p<0.01), CXC-키모카인인 IP-10과 MIG의 발현은 별다른 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과로 미루어 iNOS 억제를 통한 NO 억제는 전염증성 사이토카인 및 키모카인의 선택적 억제에 의해 이종 마우스 피부이식에서 생존율을 증가시킨다고 볼 수 있겠다. 특히 NO는 이종 면역 반응에서 세포 독성 효과기분자 뿐 아니라 Th1/Th2 paradigm 변화를 통한 면역 조절자로서의 역할을 하는 것으로 추정된다.

## P104

IFN- $\gamma$  또는 IFN- $\gamma$  및 IL-4 억제에 의한 이종 피부이식 거부반응의 지연

이은미\*, 김재영\*, 김동희\*, 김세중, 오지은, 김연수, 한진석, 김성권, 이정상, 안규리  
\*장기이식연구소, 서울대학교 의과대학 내과학교실

목적: 저자들은 이전의 연구에서 이종 피부이식시 이식편내 IFN- $\gamma$ 와 림프절내 IL-4 mRNA의 발현이 현저히 증가하는 것을 확인하였다. IFN- $\gamma$ 와 IL-4는 항원전달세포의 MHC분자와 costimulatory 분자를 각각 증가시키는 것으로 알려졌다. 따라서 본 연구자는 IFN- $\gamma$ 와 IL-4를 단클론 항체를 이용해 차단하면 이종 피부이식 거부반응을 억제할 수 있는가를 확인하고자 하였다.

방법: 피부이식 모델은 Lewis 랫드의 꼬리피부를 C57BL6/J 마우스의 흉부에 이식하는 방법을 이용하였다. 실험군을 세 군으로 나누고 첫 번째 군에는 anti-IFN- $\gamma$  mAb를 1회 100 $\mu$ g씩 이식일을 기준으로 -1, 1, 3, 5, 7일에 이를 간격으로 복강투여 하였다 (총 500 $\mu$ g). 두 번째 군에는 anti-IFN- $\gamma$ 와 IL-4 mAb를 동시에 동일 방법으로 투여하였다. 대조군은 랫드 serum을 동일량, 동일방법으로 투여하였다. 이식편의 생존일과 면역조직화학검사를 이용하여 침윤된 면역세포의 종류와 수를 조사하였다.

결과: 대조군의 평균생존일은 8.8 $\pm$ 0.9일인 반면에 anti-IFN- $\gamma$  mAb를 투여한 군은 11.5 $\pm$ 0.9일하였고, anti-IFN- $\gamma$ 와 IL-4 mAb를 모두 투여한 군은 13.6 $\pm$ 1.7일의 생존일을 기록하였다. 이식 7일 후에 이식편을 채취하여 면역조직화학검사를 한 결과 대조군의 이식편내로 침윤된 CD4<sup>+</sup> T 세포는 dermis와 epidermis 부분에서 많은 수가 발견된 반면, 처리군에서는 유사한 침윤양상이 deep dermis에서만 나타났다. 한편 CD8<sup>+</sup> T 세포의 경우는 대조군에 비해 처리군에서 그 수가 현저히 감소하는 것을 볼 수 있었다. 반면, CD11b<sup>+</sup> 세포는 대조군과 처리군 모두에서 많은 수가 침윤되는 것을 확인할 수 있었다. 흥미롭게도 MOMA-2<sup>+</sup> 세포는 대조군에서는 많은 수가 침윤된 반면, 처리군에서는 거의 발견되지 않았다.

결론: 이러한 결과를 미뤄볼 때 anti-IFN- $\gamma$  mAb 혹은 anti-IFN- $\gamma$ 와 IL-4 mAb를 모두 처리한 군에서 이종이식편의 평균생존일이 증가한 것은 아마도 효과기 세포인 CD8<sup>+</sup> 세포 및 대식세포의 수가 현저히 감소하여 얻어진 것이라 추정된다.