

## 동종 췌장도세포 이식 모델에서 CD40/CD40L 경로와 CD134/CD134L 경로 제어를 이용한 공여자 특이 면역 관용의 유도

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교병원 임상의학연구소\*

성은영 · 이정은 · 주권욱 · 안규리 · 한진석 · 김성권 · 이정상 · 김연수

**목적** : CD134 (OX40)는 최근 밝혀진 T 세포의 co-stimulation 분자로 CD40L와 같이 TNF 수용체 그룹에 속한다. CD134와 CD40L는 휴지기 T 세포 (resting T cell)에서는 발현되지 않지만 T 세포가 활성화되면 신속히 유도된다. CD134/CD134L와 CD40/CD40L 경로 활성화는 T 세포 활성화에 중요한 역할을 하지만, 각 경로의 제어만으로는 동종 면역 반응을 효과적으로 제어하기는 어렵다. 특히 동종 췌장도세포 이식 거부 반응에서 두 경로가 서로 어떤 상호작용을 하는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

**방법** : 연자들은 생쥐의 동종 췌장도세포 이식 모델을 이용하여 이식 장기의 장기 생존과 공여자 특이 면역 관용의 유도에 CD40/CD40L 경로와 CD134/CD134L 경로 제어가 미치는 영향과 각 경로의 상호작용에 관하여 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

**결과** : 비장에서 분리한 T 림프구를 anti-CD3와 anti-CD28으로 자극하였을 때 CD40L는 자극 후 1일째 CD4 T 림프구에 현저하게 발현이 증가하였으며 자극 3일 후부터는 발현이 감소하였다. 그러나 CD134는 CD4와 CD8 T 림프구 모두에서 나타나며 자극 후 5일째에도 발현이 지속되었다. CFSE 표지 세포를 이용한 in-vivo MLR에서 (C57BL/6 ? irradiated DBA/2) 차단 항체를 이용하여 CD40/CD40L나 CD134/CD134L 경로 중 하나만을 차단하였을 경우 동종항원반응성 T 림프구의 증식을 억제하는 효과는 제한적이었으나, 두 경로를 동시에 제어한 경우 동종항원반응성 T 림프구의 증식이 현저하게 억제되었다. Streptozocin으로 당뇨병을 유발한 췌장도세포 이식 모델에서 (DBA/2 islets ? C57BL/6; H-2d to H-2b), 각각의 경로만을 차단하였을 경우 (CD134/CD134L 경로 차단; 36.5일, CD40/CD40L 경로 차단; 51.5일) 대조군 (13.5일)에 비해 중등도의 생존 기간 연장이 있었으나, 두 경로를 모두 차단한 경우에는 모든 수혜자에서 이식 장기의 장기간 생존 (>120일)이 유도되었다. 또한 신절제 후 췌장도세포 이식을 다시 시행하였을 때 아무런 치료 없이 이식 장기의 기능이 유지되는 공여자 특이 면역 관용이 유도됨을 확인하였다

**결론** : 연구자들은 동종이식 면역반응에 관여하는 co-stimulation 분자들의 상호작용을 확인하였으며 공여자 특이 면역 관용의 유도를 위한 현실적인 기반을 제시할 수 있었다.