

동종피부이식모델을 이용한 CD1d-dependent NKT 세포의 면역조절능 평가와 그 작용기전

서울대학교 의과대학 내과학교실, 해부학교실*

양승희 · 오근희* · 이정은 · 성은영 · 임춘수 · 이동섭* · 김연수

목적과 방법 : NKT 세포는 T 세포 수용체와 NK 세포 수용체를 모두 지닌 면역세포로 활성화되었을 때 다량의 IL-4와 IFN- γ 를 분비한다. 이 중 많은 부분이 CD1d 분자에 의해 항원제공을 받으며 T 세포 수용체가 Val4으로 제한되는 CD1d-dependent NKT 세포이다. 이 세포는 바이러스감염이나 암 세포의 증식을 억제하며 자가면역질환의 억제에 관여하는 것으로 알려져 있으나 동종이식장기에 대한 면역반응에서의 역할과 작용기전은 잘 알려져 있지 않다. 연구자들은 동종피부이식모델을 이용하여 CD1d-dependent NKT 세포의 면역조절능력과 이의 작용기전을 알아보려고 하였다.

결과 : C57BL/6 (이하 B6) male의 피부를 wild type B6 female에 이식하였을 때 이식피부 평균 생존 기간은 30일이었으나 B6.CD1d^{-/-} female 수혜자에서의 생존기간은 24일로 감소하였다. 이러한 생존 기간의 감소는 B6.CD1d^{-/-} female 수혜자에게 wild type B6의 비장세포나 hepatic mononuclear cell 을 adoptive transfer하였을 때 이식피부의 생존이 wild type 수혜자의 경우 정도로 회복되었다. CD1d-dependent NKT 세포의 특이 활성화물질인 α -galactosylceramide (이하 α -GalCer)로 wild type 수혜자를 이식 전후 처리하였을 때 이식피부의 평균 생존기간은 40일로 증가하였으나 B6.CD1d^{-/-} female 수혜자에서는 α -GalCer 치료 후에도 이식피부의 생존기간 증가가 나타나지 않아 CD1d-dependent NKT 세포의 면역조절능 특이성을 확인하였다. 이러한 CD1d dependent NKT 세포의 면역조절능은 MHC mismatch (BALB.B to BALB/c)와 total minor antigen mismatch (B10.D2 to BALB/c)의 경우를 극복하지는 못하였다. 그러나 항원성의 차이가 크지 않은 congenic mice를 이용하여 각각의 minor antigen에 대한 면역조절능을 평가하였을 때 CD1d-dependent NKT 세포는 H-Y antigen과 H13 antigen의 항원성에는 직접적인 면역조절기능을 가지고 있었다. 연구자들은 공여자 CD1d-dependent NKT 세포가 이식 후 draining lymphnode로 이행함을 flow cytometry로 확인하였으며 B6.CD1d^{-/-} 피부를 이식 한 후 Val4을 RT-PCR로 확인함으로써 면역조절능에 NKT 세포의 직접 이행이 관여함을 확인하였다. 또한 α -GalCer 치료 후 이식피부에서 IL-10의 발현이 증가하고 IFN- γ 의 발현이 감소하였으며 wild type 수혜자에서 IL-10 신호전달을 차단하였을 때 α -GalCer 투여에 의한 이식장기의 생존증가가 소멸됨을 관찰하였다.

결론 : 연구자들은 CD1d-dependent NKT 세포가 동종이식장기에 대한 직접적인 면역조절능력을 가지고 있으며 이러한 조절능력은 IL-10 의존성임을 확인하였다. 향후 항원제공세포와 동종항원반응성 T 림프구의 상호작용에 NKT 세포가 일정한 역할을 하리라는 가설에 대한 검증이 필수적인 것으로 사료된다.