

공여자 골수 유래 미성숙 항원전달세포를 이용한 이식장기의 장기 생존 유도

서울대학교 의과대학 내과학교실

이정은 · 양승희 · 성은영 · 임춘수 · 채동완 · 안규리 · 한진석 · 김성권 · 이정삼 · 김연수

목적 : 미성숙 항원전달 세포 (DC)의 성숙화는 획득성 면역반응의 시작에 가장 중요한 단계이며 특히 다양한 항원전달방식이 존재하는 동종이식장기에 대한 면역반응에서는 이 단계의 조절이 가장 중요한 것으로 여겨지고 있다. 공여자 유래 DC의 성숙화를 막아 이식장기의 장기 생존을 유도하기 위한 다양한 방법이 시도되었으나 현재까지 뚜렷한 성과를 거두지 못하고 있다. 연구자들은 공여자 골수 유래 항원전달세포를 수혜자 체내에서 미성숙 상태로 유지시킴으로써 동종항원에 반응하는 T 림프구의 비활성화가 유도되고 동종이식장기의 장기 생존을 유도할 수 있다는 가정하에 본 연구를 수행하였다.

방법 : CB6F1 (H-2b,d) 생쥐의 골수세포를 배양하여 DC를 얻고 이를 여러 활성화 표지자 (MHC class II, CD80, CD86)의 표현정도로 성숙도를 평가하였으며, 이 세포들을 미성숙 상태에서 화학적으로 고정하였다. 이러한 세포를 이용하여 in-vitro와 in-vivo MLR에서의 동종항원 반응성 T 림프구의 활성화와 동종 췌장도세포 모델에서 미성숙 DC의 전처치 후 이식장기의 장기 생존을 평가하였다.

결과 : 화학적으로 고정된 DC는 여러 자극에도 항원성 및 성숙도를 유지하였다. 미성숙상태로 고정된 DC (CB6F1; H-2b,d)로 T 림프구 (C3H; H-2k)를 자극하였을 때 T 림프구의 반응성은 고정하지 않은 DC와 성숙상태로 고정된 DC로 인한 반응성에 비하여 유의하게 감소하였다. CFSE 표지 세포를 이용한 in-vivo MLR에서 (C3H a; irradiated CB6F1) 미성숙 DC의 전처치로 동종항원반응성 T 림프구의 증식을 현저하게 억제할 수 있었다. Streptozocin으로 당뇨병을 유발한 췌장 도세포이식 모델에서 (CB6F1 islets a; C3H; H-2k a; H-2b,d), 고정한 미성숙 DC로 수혜자를 전처치 하였을 때 이식장기의 장기 생존이 유도되었으며 (58, 90, >120, >120, >120일), 이는 대조군 (MST 14일; n=4)이나 고정하지 않은 미성숙 DC를 전처치한 경우의 생존기간에 (MST=12일, n=4) 비해 증가하였다. 이러한 이식장기 장기생존유도의 기전을 알아보기 위해 Tea TCR 유전자 조작 생쥐 (I-Ab에 의해 제공되는 I-Ed 인식)에서 T 림프구를 분리하여 고정된 미성숙 DC (CB6F1; H-2b,d)와 반응시켰을 때 T 림프구의 세포사멸이 적게 일어나며 naive phenotype (CD62Lhigh)를 유지하는 것을 확인하였다.

결론 : 미성숙상태로 유지시킨 공여자 골수유래 항원전달세포의 전처치는 동종 이식장기의 장기생존을 유도하였으며 이의 기전으로는 동종항원 반응성 T 림프구의 clonal deletion/anergy가 관여함을 제시하였다.