

## NKT 세포의 동종면역 조절기전과 TGF- $\beta$ 매개성 반응의 상관관계

서울대학교 의과대학 내과학교실

양승희 · 신재현 · Jin Ji Zhe · Odongua Sangidorj · 김선문 · 이세한 · 김성권 · 김연수

**목적** : NKT 세포는 자가 면역질환과 감염성 질환의 발생억제에 관여하는 면역조절능을 가진세포이며 동종면역반응의 반응도 조절에 관여하여 이식장기의 장기생존에 기여할 것으로 추정되고 있으나 면역조절기능의 작동기전은 잘 알려져 있지 않다. 연구자들은 생쥐의 췌장도세포이식 모델 (DBA/2; H-2d to C57BL/6; H-2b)을 이용하여 CD1d 의존성 NKT 세포의 동종면역반응 조절기전을 평가하고자 하였다.

**방법** : 공여자 (DBA/2) 생쥐의 췌장도세포를 당뇨병이 유발된 동종의 수혜자 생쥐 (C57BL/6; wild type 또는 CD1d deficient type)에 이식한 후 생존기간을 비교하였으며 NKT 세포의 면역조절기능에 관여하는 분자/기전을 확인하였다.

**결과** : 이식 후 췌장도세포의 생존은 CD1d<sup>-/-</sup> 수혜자에서 정상수혜자에 비해 감소하였다 (MST 17 vs. 22 days, n=5 in each group). 또한 정상수혜자와는 달리 CD1d<sup>-/-</sup> 수혜자의 경우 co-stimulatory signal 중 하나인 CD40/CD40L 경로를 차단하였을 경우 (anti-CD40L Ab)에도 췌장도세포 생존기간의 현저한 증가와 면역관용의 유도는 관찰되지 않았다 (MST 42 vs. >120 days, n=5 in each group). 정상수혜자에  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer)를 처리하여 NKT 세포를 활성화시킨 경우 이식 췌장도세포의 생존기간이 증가되었다. CD1d<sup>-/-</sup> 수혜자에 hepatic mononuclear cell을 adoptive transfer하여 NKT 세포의 분포를 정상화한 후에는 정상수혜자와 같은 이식장기의 생존 변화 양상을 보였다. 정상수혜자에 비해 CD1d<sup>-/-</sup> 수혜자에서 이식장기내 TGF- $\beta$  발현이 억제되었으며 연구자들은 NKT 세포의 면역조절 기전에 TGF- $\beta$ 의 기능적 역할을 분석하였다.  $\alpha$ -GalCer로 NKT 세포주인 DN32.D3와 간조직에서 분리해낸 NKT 세포를 활성화할 경우 세포막내 TGF- $\beta$  발현이 증가되었다. 또한 활성화된 NKT 세포는 동종항원 인식에 따른 반응세포의 증식을 억제하였다. In vitro 실험 결과들과 마찬가지로 CD40/CD40L 경로를 차단하였을 때 관찰되던 정상수혜자에서의 증가된 췌장도세포 생존은 TGF- $\beta$ 에 대한 단클론 항체로 TGF- $\beta$  작동기전을 차단하였을 때 감소되었다 (MST 25 days). 또한 제조함 TGF- $\beta$ 를 수혜자생쥐에 주입하였을 때 정상수혜자와 CD1d<sup>-/-</sup> 수혜자에서 이식장기의 장기 생존이 유도되었다.

**결론** : 이상의 연구 결과는 CD1d 의존성 NKT 세포가 동종면역 조절에도 중요한 역할을 하며 CD1d 의존성 NKT 세포의 동종면역 조절 기전에 TGF- $\beta$  경로의 활성화가 관여함을 확인하였다.