

FTY720이 이식 장기의 생존과 면역 조절 T 림프구 기능에 미치는 영향

부산의료원, 건국대학교 의과대학 내과학교실*, 서울대학교 의과대학 내과학교실†

성은영 · 황중호 · 최정문 · 이성주 · 박정환* · 김길철† · 김성권† · 이정상† · 김연수†

목적: FTY720은 최근 개발된 면역억제제로서 림프구가 림프기관에서 말초 혈액으로 유출되는 것을 막음으로써 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 동물 모델에서 이식 장기의 생존 기간을 증가시키며 현재 신장 이식에서의 3상 임상 시험이 진행 중에 있다. 최근 면역 조절 T 림프구가 능동적으로 동종면역 반응의 조절에 참여하며 면역조절 T 림프구의 활성화에 기존의 면역억제제가 미치는 영향에 대한 평가가 활발히 이루어지고 있다. 연구자들은 FTY720이 이식 장기의 생존과 면역 조절 T 림프구 활성화에 미치는 영향에 대해 확인하고자 하였다.

방법: DBA/2 생쥐에서 C57BL/6 (이하 B6)로 피부 이식 (major MHC mismatch)을 한 후 FTY720 치료군은 이식 당일부터 1주간 1 mg/kg/일 복강내 주사하였고 대조군은 아무런 처치 없이 이식 후 1주째 수혜자의 draining과 non-draining lymph node를 분리하여 FoxP3의 발현 정도를 real-time PCR로 측정하였고 CD4+CD25+T세포를 유세포분석하여 각각의 군을 비교하였다. B6 수컷에서 암컷 생쥐로 피부 이식 (X-Y difference)을 하여 2주간 FTY720을 투여한 후 이식편의 거부 반응 여부를 관찰하였고, 2주와 3주째 림프절을 각각 분리하여 FoxP3의 발현 정도를 측정하여 각 군을 비교하였다.

결과: In-vitro MLR (B6+irradiated DBA/2)에서 FTY720의 처치로 림프구의 증식이 현저히 억제되었으며 이는 용량 의존적인 형태를 보였다. DBA/2의 피부 이식을 받은 B6의 draining node에서 CD4+CD25+T세포는 대조군에 비해 FTY720 치료군에서 증가하였으며 (16.7% vs. 3.6%), non-draining node에서도 유사한 결과를 보였다 (10.1% vs. 6.5%). FoxP3의 발현 정도 역시 대조군에 비해 FTY720 치료군에서 증가함을 확인할 수 있었다. X-Y difference 모델에서의 피부 이식편의 평균 생존 기간은 대조군 (n=6)에서 41 ± 6.6 일이었으나 FTY720군 (n=7)에서는 72 ± 19 일로 증가하였다. Draining node에서의 FoxP3 발현은 대조군에 비해 FTY720군에서 증가하였으나 non-draining node에서는 두 군간의 큰 차이는 없었다.

결론: FTY720이 동종 이식 장기의 생존 기간을 증가시켰으며 이는 항원성의 크기에 비례하였다. 이러한 동종면역 반응 억제 기전으로 림프구의 림프절내 고립 뿐 아니라 면역 조절 T 림프구의 이동/활성화에도 영향을 미침을 확인하였다.