

## NKT세포가 실험적 루푸스신염 모델에서 IL-17을 통해 신손상의 발생과 경과에 미치는 영향

동국대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 신장연구소<sup>2</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>

신성준<sup>1</sup> · 양승희<sup>2</sup> · 차란희<sup>3</sup> · 이정표<sup>3</sup> · 이정길<sup>3</sup> · 김낙경<sup>3</sup> · 김연수<sup>3</sup>

### The Effect of NKT Cells via IL-17 on the Progression of Renal Injury in Experimental Lupus Nephritis Model

Sung Joon Shin<sup>1</sup>, Seung Hee Yang<sup>2</sup>, Ran-hui Cha<sup>3</sup>  
Jung Pyo Lee<sup>3</sup>, Jung Gil Lee<sup>3</sup>, Nakkyung Kim<sup>3</sup>, Yon Su Kim<sup>3</sup>

Department of Internal Medicine<sup>1</sup> Dongguk University College of Medicine  
Seoul National University Kidney Research Institute<sup>2</sup>  
Department of Internal Medicine<sup>3</sup> Seoul National University College of Medicine

**Purpose :** 루푸스신염은 다양한 면역학적 세포가 관여하는 대표적인 Th1 질환으로 자가면역성 반월상 사구체 신염은 잘 알려진 동물 모델이다. CD1d-restrictive invariant natural killer T (iNKT)세포는 Th1/Th2 세포간의 균형 조절에 중요하며 다양한 면역학적 질병과 연관이 있다. 최근 연구에 따르면 Th1/Th2 이론만으로 설명하기 어려운 자가면역성 질환의 문제에 있어 IL-17이 중요한 역할을 함이 밝혀졌다. 이에 본 연구에서는 루푸스신염 모델에서 iNKT 세포의 조절세포로서의 역할과, 이러한 면역조절에 있어 IL-17과의 상호작용을 밝히고자 한다.

**Methods :** 루푸스신염 모델은 (C57BL/6 × DBA/2J) F1 hybrid 생쥐의 림프구를 B6생쥐 및 B6.Jα18-/- 생쥐와 B6.CD1d-/- 생쥐에 정맥주사하여 유도하였다. 루푸스신염에서 iNKT 세포의 역할을 확인하기 위해 B6.Jα18-/- 군과 B6.CD1d-/- 군에서의 신손상 정도를 B6군과 비교하였다. 또한, 각각의 신장 및 비장조직에서 IL-17을 포함한 다양한 싸이토카인 및 STAT3의 발현 여부와 정량적 분석을 시행하였다.

**Results :** 1. 형광표시한 (DBA/2 × C57BL/6) F1 림프구를 투여한 후, 루푸스신염이 유도된 사구체 내에서 위치를 확인하여 투여한 림프구가 사구체 병소에 위치함을 확인하였다. 2. 루푸스 신염 유도 후 B6군에서 9주째 BUN 및 creatinine의 증가가 최고에 달하였고 신장조직 소견도 심한 병변을 보였다. 그러나, iNKT 세포가 결핍된 B6.CD1d-/- 군에서는 신손상 정도의 지표가 유의하게 낮았다. 3. iNKT 세포와 IL-17의 영향을 확인하기 위해 루푸스신염이 유도된 생쥐의 비장내 림프구를 분리하여 CD3로 배양하여 분석하였다. iNKT 세포가 결핍된 군에서는 B6군에 비해 활성화된 T세포가 감소되어 있었다. iNKT 세포가 T 세포의 활성화 및 IL-17의 분비를 조절하는 세포 중 하나로 알려져 있어 이러한 소견은 iNKT 세포가 IL-17과 연관되어 루푸스신염의 발생에 관여함을 시사한다. 4. 루푸스신염이 유도된 B6군의 신장조직에서 IL-17을 발현하는 세포가 가장 많이 관찰되었다. Real time-PCR을 이용하여 비장내 림프구의 정량적 검사에서도 B6군에서 IL-17의 발현이 유의하게 증가되어 있었다 (B6 vs. B6.CD1d-/-,  $1.16 \pm 0.25$  vs.  $0.69 \pm 0.07$ ,  $p < 0.05$ ). 이외에도 IL-23 및 IL-27도 B6군과 B6.CD1d-/- 군간에 유의한 차이를 보였다 (IL-23, B6 vs. B6.CD1d-/-,  $1.50 \pm 0.56$  vs.  $0.42 \pm 0.30$ ,  $p < 0.05$ ; IL-27, B6 vs. B6.CD1d-/-  $0.19 \pm 0.01$  vs.  $0.26 \pm 0.03$ ,  $p < 0.05$ ). 5. 루푸스신염이 유도된 신장조직에서 STAT3는 IL-17 발현 부위와 동일한 부위에서 양성 반응을 보여 IL-17과 STAT3가 동시에 발현됨을 확인하였다. Real time-PCR을 이용한 정량적 검사에서 STAT3는 B6군에서 높은 경향을 보였다.

**Conclusion :** 루푸스신염에서 iNKT 세포는 IL-17를 매개로 하여 신손상의 발생과 진행에 있어 중요한 역할을 함을 실험적 동물 모델을 통해 밝혔다. 아울러 IL-17의 발현에는 IL-23, IL-27 및 STAT3가 관여함을 밝혔다.

**Key Words :** 루푸스신염, NKT 세포, Interleukin-17  
Lupus nephritis, NKT cell, Interleukin-17