

Immunologic Mechanisms of Injury and Repair in Acute Kidney Injury (AKI)

고려대학교 의과대학 내과학교실

조 상 경

허혈/재관류 손상에 의한 급성 신손상에서 내재 면역반응 (innate immunity, 선천성 면역반응)과 적응 면역반응 (acquired immunity, 후천성 면역반응)은 신 손상 및 재생과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 내재성 면역반응의 경우 특히 신 손상 초기에 혈관 내피세포 손상 및 세뇨관 상피세포 손상과 더불어 신장 조직 내로 침윤 혹은 신장 내에서의 활성화 기전을 통하여 다양한 종류의 염증 매개 물질을 유리함으로써 신장 조직 손상을 일으키며 따라서 신손상 초기에 신장기능 감소에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 내재 면역 반응에 관여하는 대표적인 면역세포인 중성구 (neutrophil), 대식세포 (macrophage)는 물론, T 임파구, NK 세포, NKT 세포 및 신장상주 수지상 세포 (resident dendritic cell) 등이 각각 다양한 기전을 통하여 신장손상에 관여함이 유전자 조작을 포함하는 다양한 기법을 통하여 증명되었다. 한편 내재 면역반응에 비하여 적응 면역반응이 신장 손상 및 재생과정에 어떠한 역할을 하는지에 관한 지에 대해서는 많이 알려져 있지 않으나 최근 연구결과에 따르면 수지상 세포 및 조절 T 임파구 등이 특히 신장손상 후의 신장조직 재생과정에 관여하는 것으로 생각된다.

신장손상 초기 (early phase of AKI: innate immunity)

신장의 허혈/재관류에 의한 혈관 내피세포의 손상은 내피세포의 통합성 (integrity)의 소실 및 접착분자 (adhesion molecule)의 발현증가를 초래하여 다양한 종류의 백혈구가 신장 조직내로 침착 하는 것을 매개함으로써 신장손상 초기에 매우 중요한 역할을 하게 된다.

1. 중성구 (neutrophil)

다양한 종류의 단백질분해효소 (protease) 및 반응성 산소종을 발생시키는 granule등을 유리 시킴으로써 조직손상에 관여하는 것으로 생각된다. 허혈/재관류 손상 후 신장조직에 다수의 중성구의 침착이 확인되며 손상전 중성구를 고갈시켰을 때 신손상이 감소되는 현상은 중성구가 신장손상 초기에 중요한 역할을 담당하는 증거이다.

2. 대식세포 (macrophage)

대식세포는 TNF- α , IL-6 등의 염증성 사이토카인을 생성함으로써 조직손상에 기여하는 것으로 생각되며, 대식세포를 고갈시키는 liposome clodronate로 전처리 하였을 때 신장으로의 대식세포의 침착의 감소와 함께 신손상이 감소되며, 이러한 신호 호 효과가 대식세포의 adoptive transfer 후에 부분적으로 소실되는 현상이 신손상에서 대식세포의 중요한 역할을 설명한다.

3. T 임파구 (T lymphocyte)

신손상 초기의 T 임파구의 역할은 CD4+, CD8+ T 임파구가 없는 nu/nu mice, 혹은 B, T 세포가 없는 Rag-1 KO mice 에서 신손상의 정도가 악화되며 CD4+ 임파구를 이용한 복원 (reconstitution)으로 신손상이 다시 악화되는 것을 관찰하는 것

을 통하여 잘 정립되어 있다.

4. NKT 세포 (Invariant Natural Killer cells)

NKT세포는 전통적인 T 임파구의 TCR와 함께 NK 세포의 표지자인 NK1.1을 같이 표현하고 있는 세포로 endogenous glycolipid에 의해 재빨리 활성화되어 다량의 사이토카인을 분비하는 것을 특징으로 한다. 신손상 초기 IFN- γ 를 생성하는 NKT 세포의 신장으로의 침착이 관찰되며 anti-CD1d mAb, NKT 고갈 혹은 Anti-NK1.1 Ab 등에 의한 NKT세포의 억제가 신손상을 감소시키는 것이 NKT세포의 중요한 역할을 설명한다.

이외에도 상주 수지상 세포 (resident dendritic cells)와 NK세포 등도 재관류 초기 신장기능 감소 및 신손상에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

신장손상 후기 (late phase of AKI: adaptive immunity)

신 손상의 후기에 여러 종류의 immune competent cell의 활성화 및 신장으로의 침착이 보고되고 있으며 이는 신 손상 후 즉시 시작되어 신 손상에 관여하는 내재 면역반응에 대비되어 신 손상 후 수일 후부터 시작되는 일종의 적응 면역반응의 결과로 생각되며 신장조직의 재생 및 회복과정에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 나아가 이들 세포들은 지연성 ischemic preconditioning 의 중요기전으로도 생각된다.

1. 수지상 세포 (dendritic cell)

수지상 세포는 정상상태의 신장에 존재하는 백혈구 혹은 immune competent 세포 중 가장 많은 수를 차지한다. 초기에 염증성 사이토카인 분비 등을 통하여 신손상에 기여함이 보고된 바 있으나 최근 연구에 의하면 재관류 후기에는 여러 자극의 결과 이들 수지상 세포의 면역학적 성질 (immunophenotype)이 변화하는 것이 보고된 바 있다. 즉 CD80, CD86 등의 성숙 표지자를 표현하는 성숙된 수지상 세포 (mature dendritic cell)가 증가하며 또한 손상 초기 발견되는 신장 내 수지상 세포에 비해 IL-10의 생성이 증가되어 있는, 즉 면역관용성의 수지상세포로의 변화가 관찰되어 이들 세포가 신장손상 후 일어나는 일련의 재생과정에 중요한 역할을 할 것으로 예측할 수 있다. Liposome clodronate를 신장손상 후기에 투여하였을 때 주로 CD11c+ F4/80+ double positive 수지상 세포가 고갈되고, 이러한 수지상 세포의 고갈이 신장 재생과정의 장애와 동반되며 나아가 수지상 세포의 재투여가 신장재생과정의 장애를 부분적으로 회복시켰음을 보여주는 연구결과는 신 손상후 재생과정에서 이들 수지상 세포의 중요한 역할을 설명하여 준다.

2. 조절 T 임파구 (Treg)

원래 CD4+ CD25+ Foxp3+ T 임파구는 면역반응을 억제하고 면역관용을 유지함으로써 다양한 종류의 자가면역질환 혹은 장기이식에서 그 중요성이 주로 연구되어 왔으나 최근 연구에 의하면 신 손상 후 회복기에 신장에서의 이들 세포가 확인이 되었으며 Anti-CD25 depleting Ab를 통해 이들 조절 T 임파구를 고갈시켰을때 신장 재생 과정에 장애가 나타남이 보고 됨으로서 이들 조절 임파구가 신장재생 및 회복과정에 중요한 역할을 담당 하는 것으로 생각된다. 앞서서도 언급하였듯이 이들 조절 임파구를 고갈시키는 것은 신장 재생의 장애뿐 아니라 신장의 ischemic preconditioning 효과를 부분적으로 상쇄시키는 것이 보고된 바 있어 조절 임파구가 ischemic preconditioning의 중요한 기전으로도 생각되고 있다.

위에서 살펴본 바와 같이 허혈/재관류에 의한 급성 신손상의 손상/회복기에는 내재 면역반응 및 적응 면역반응 모두가 일어나며 다양한 종류의 면역세포들이 활성화 되고 각기 다른 기전으로 신장의 손상 및 회복과정에 관여 한다. 내재 면역반응의 경우 일종의 maladaptive inflammatory response에 의해 주로 신장손상에 관여하여 신장기능의 감소에 직접적으로 기여하는 것

으로 생각되나, 손상 후기에 전신적 혹은 신장내에서 활성화되는 여러 종류의 면역세포들은 초기 손상 후 조직을 재생시키려는 우리몸의 일종의 보상작용의 결과로 나타나는 필요한 염증반응으로 생각될 수 있다. 급성 신손상은 매우 다양한 병인 기전이 복합적으로 작용함으로써 발생하며 신손상의 원인 및 환자가 임상적으로 나타나는 양식(clinical presentation)도 매우 다양하다. 실험동물모델에서 신손상을 줄일 수 있다고 보고된 수많은 약제가 사람의 급성 신손상에서 효과를 보인 예가 없었다. 위에서 살펴본 것처럼 염증반응을 반드시 감소시키는 것이 급성 신손상에서 궁극적으로 어떤 효과를 가져올 지 아직 확실하지 않다. 보다 더 체계적이고 지속적인 translational research가 필요하겠다.

REFERENCES

- 1) Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, Bonventre JV. J Clin Invest. 1996 Feb 15;97(4):1056-63
- 2) The chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 mediate monocyte/macrophage trafficking in kidney ischemia-reperfusion injury. Li L, Huang L, Sung SS, Vergis AL, Rosin DL, Rose CE Jr, Lobo PI, Okusa MD. Kidney Int 2008 Dec;74(12):1526-37
- 3) NKT cell activation mediates neutrophil IFN-gamma production and renal ischemia-reperfusion injury. Li L, Huang L, Sung SS, Lobo PI, Brown MG, Gregg RK, Engelhard VH, Okusa MD. J Immunol 2007 May 1;178(9):5899-911.
- 4) Macrophages contribute to the initiation of ischaemic acute renal failure in rats. Jo SK, Sung SA, Cho WY, Go KJ, Kim HK. Nephrol Dial Transplant 2006 May;21(5):1231-9.
- 5) Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: the role of CD4+ T cells and IFN-gamma. Day YJ, Huang L, Ye H, Li L, Linden J, Okusa MD. J Immunol 2006 Mar 1;176(5):3108-14.
- 6) Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury. Kinsey GR, Sharma R, Huang L, Li L, Vergis AL, Ye H, Ju ST, Okusa MD. J Am Soc Nephrol 2009 Aug;20(8):1744-53.
- 7) Foxp3+ regulatory T cells participate in repair of ischemic acute kidney injury. Gandolfo MT, Jang HR, Bagnasco SM, Ko GJ, Agreda P, Satpute SR, Crow MT, King LS, Rabb H. Kidney Int 2009 Oct;76(7):717-29.
- 8) Depletion of kidney CD11c+ F4/80+ cells impairs the recovery process in ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury. Kim MG, Su Boo C, Sook Ko Y, Young Lee H, Yong Cho W, Kyu Kim H, Jo SK. Nephrol Dial Transplant 2010 Apr 12.