

Novel Target Cells for Therapy in Glomerulonephritis: T Cell and B Cell Revisited as a Potential Therapeutic Target

고려대학교 의과대학 신장내과

차 대 룡

사구체 신염은 만성신부전의 중요 원인으로 최근 면역학의 발달과 유전자 조작을 이용한 새로운 실험동물 모델의 개발에 따라 사구체 질환에서 새로운 면역학적 병태생리가 밝혀지고 있으며, 이에 따른 새로운 치료약제의 개발은 본 질환의 치료에 새로운 시대를 맞이하고 있다. 현재 사구체 질환에 의한 말기신부전의 빈도가 증가하지는 않는 이유로는 각 질환에 대한 면역치료제의 적극적인 사용이 주된 원인으로 추정되나, 아직 확실한 치료기법은 제시되지 못하는 실정으로 여전히 비 특이적인 면역억제제인 steroid와 cytotoxic drug가 주된 치료제로 사용되고 있다.

사구체의 염증반응은 antigen-specific immune response와 이에 따른 inflammation의 effector stage에 작동하는 세포 매개체 및 이들에 의해 분비되는 각종 cytokine, chemokine, adhesion molecule 등이 대단히 복잡하게 상호 작용하여 사구체의 손상을 유발한다. 그러나 초기 사구체 손상의 원인과 상관없이 사구체 질환에서 관찰되는 특징적인 병리소견으로 호중구, 단핵구, 임파구 등의 세포가 관찰되어 본 질환의 병인에서 세포 매개체는 중요한 역할을 하리라 추정된다. 특히 최근의 연구에서 B cell 및 T cell 등 림프구의 새로운 면역학적 역할이 보고 되어, 이에 근거한 새로운 치료제의 개발이 동물실험 및 임상에 적용되고 있다. 따라서 최근의 치료동향을 파악하기 위해서는 새롭게 제시되는 사구체 손상의 면역학적 기전에 대한 이해가 필요하며 여기서는 간단한 면역학적 기전과 이에 따른 새로운 치료기법을 소개하고 향후 개발 가능한 치료제에 대해 소개하고자 한다.

체내 면역반응은 크게 innate (non-specific, natural) immunity와 adaptive immunity (acquired, specific) immunity로 구분되며, innate immunity는 adaptive immunity의 전 단계에서 작용하는 면역기전으로 APC (antigen presenting cell; monocyte, macrophage, dendritic cell)과 NK cell에 의해 이루어 진다. Adaptive immunity는 주로 T helper cell에 의해 inciting stimuli에 따라 Th1 cell 혹은 Th2 cell로 분화하는데, Th1 cell은 IL-12, IL-27, IFN γ 등의 자극에 의해 IFN γ , IL-2, TNF α 등의 cytokine과 CXCR3, CCR5, CCR1 등의 chemokine을 분비하여 inflammatory cell-mediated immunity, antibody-mediated cellular cytotoxicity 및 macrophage activation 등을 유발한다. 반면 Th2 cell은 주로 IL-4 자극에 의해 IL-4, IL-5, IL-10 (mice), IL-13 등의 cytokine과 CCR3, CCR4, CCR8 등의 chemokine을 분비하여 IgE의 합성을 증가시켜 allergy 반응과 macrophage의 기능을 억제하는 anti-inflammatory 기능을 지닌다. 따라서 조직에서 T helper cell의 분화 정도와 Th1/Th2 balance는 조직의 손상을 결정짓는 중요한 요소로서 임상에서 사용되는 glucocorticoid는 APC에서 분비하는 IL-12를 억제함으로써 Th2 dominant pathway로 면역체계를 개선시키는 작용을 한다. 그러나 이러한 T helper cell의 분화는 조직 내 cytokine 환경뿐만이 아니라 최근에는 co-stimulatory signal도 T helper cell의 분화에 역할을 하는데, T cell surface에 존재하는 CD28/CD80-CD86 signal과 OX40/ICOS signal은Th2 cell 기능유지에 중요하며, CD40/CD154 signal은 Th1 cell에 의한 IFN γ 생성을 증가 시킨다고 보고 되었다. 최근의 또 다른 보고로는 T helper cell이 Th1 cell로 분화되는 과정에는 macrophage와 dendritic cell에 존재하는 Toll-like receptor의 활성화가 중요한 역할을 하리라 추정되고 있으며, 이를 간략히 도식화 하면 다음 Fig. 1과 같다.

T cell, B cell과 함께 조직 내 염증반응에 관여하는 다른 세포로서 중요한 dendritic cell은 T cell에 antigen presentation을 하는 중요한 역할을 하고 있으며 지속적인 조직 내 항체 생성과정에서 T cell과 co-stimulation pathway를 통해 T cell 활성화에 기여한다. 그러나 dendritic cell과 T cell 상호작용을 억제하는 CD80 antibody 혹은 CD86 antibody는 실험동물 모델에 따라 서로 다른 결과를 보여주고 있어 이에 대한 추후의 연구가 필요한 실정이다.

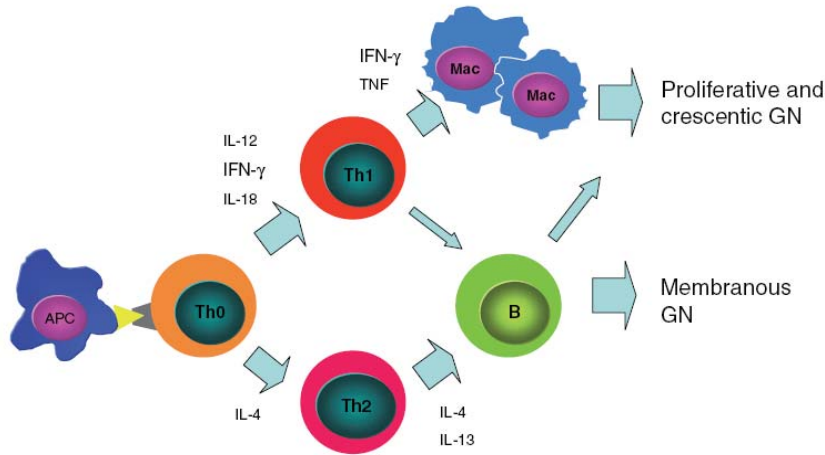


Fig. 1. 사구체 신염에서 Th1, Th2 활성화 및 대표적인 사구체 질환.

최근 들어 T cell 중 regulatory T cell (Treg)의 역할이 새롭게 조명되는데, Treg은 peripheral immune tolerance에서 중요한 역할을 한다. Treg의 특징은 세포 표면에 CD25와 FoxP3를 발현하고 있으며 IL-10 및 TGFβ와 같은 면역억제 기능을 지니는 cytokine을 분비한다. Treg의 중요성은 SLE의 동물모델에서 출생 후 thymectomy에 의해 SLE의 악화가 발생하였다가, Treg의 adaptive transfer에 의해 신장조직 내에 CD4+, CD8+ T cell 및 macrophage 침윤이 감소됨이 보고되어 사구체 내 염증반응을 억제하리라 추정되고 있다. 또한 Goodpasture's syndrome에서 회복되는 환자의 혈액에서 CD25+ Treg의 농도가 증가하고 세포배양 실험을 통해 Treg의 T cell 억제 기능이 보고된 바 있다. 또한 Treg은 HLA-DR mismatched transplanation 후의 immunologic tolerance 과정에도 관여하는 것으로 알려졌으며, 최근에는 혈액 내에 소량으로 존재하는 Treg을 증폭시켜 임상에 적용하고자 하는 시도가 있다. 또한 흥미로운 최근의 보고로서 B cell depletion 목적으로 사용하는 Rituximab 을 사용하여 임상증세가 호전되는 환자들에서 혈액 내에 자가항체의 농도는 변화가 없지만 임상적인 호전을 보인 경우, 환자의 혈액에서 Treg의 상승이 관찰된다는 보고 등이 있어 Treg의 조절이 향후 사구체 신염의 새로운 치료제로서의 가능성이 제시된 바 있다.

사구체질환에서 B cell은 antigen-specific immune response 에서 가장 중추적인 역할을 하는데, 이는 B cell이 단순히 항체를 형성하는 역할 뿐만이 아니라 antigen uptake 및 transport, T cell에 대한 antigen presentation, cytokine과 chemokine 합성 및 염증부위로의 이동에 따른 조직의 염증 반응의 악화 등 최근 새로운 B cell의 역할이 제시되고 있다. 이 과정을 간단히 요약하면 plasmacytoid dendritic cell에서 분비되는 IFNα는 myeloid dendritic cell을 통해 adaptive immune system을 활성화하여 T cell을 통해 autoreactive B cell을 통해 항체생성을 증가시키고 (loop 1), 조직 내에 증가된 B cell activating factor (BAFF)는 T cell의 도움이 없이 직접적으로 autoreactive B cell을 활성화하여 항체 생성을 증가시킬 수 있다 (loop 2). 또한 조직 내에 증가된 항체는 dendritic cell 과 B cell 표면에 있는 FcR와 B cell receptor를 통해 Toll-like receptor (TLR)를 발현하는 세포로 전환되고, dendritic cell 로 부터 IFNα의 형성과 B cell에서 BCR signalling을 증가시키게 되어, 더 많은 항체 생성을 유발한다. 따라서 조직 내에 활성화된 plasma cell의 증식이 유발되고, 일단 plasma cell 형성이 증가되면 T cell independent pathway에 의해 지속적인 항체 생성이 이루어 진다. 한편 조직 내에 침윤된 활성화된 effector cell 들은 다양한 cytokine을 분비하여 BAFF와 함께 memory B cell을 활성화시킴으로써 조직 손상을 유발하게 된다 (loop 3). 반면 활성화된 memory B cell은 주변 naïve T cell을 활성화시켜 B7-CD28 independent 양상으로 T cell의 활성화를 유발하게 된다 (loop 4). 결국 여러 다양한 경로에 의해 B cell의 활성화가 일어나고 일단 조직 내에 effector cell의 침윤이 일어나게 되면, 어느 하나의 pathway를 차단함으로써 질병을 치료하기 어려운 상태에 도달하게 된다 (Fig. 2 참조).

B cell을 겨냥한 대표적인 연구로서 SLE의 동물모델을 들 수 있는데, B cell을 고갈시킬 경우 SLE의 예방에 효과가 있으나, soluble antibody를 완전히 제거하더라도 질환을 예방할 수 없으며, SLE 환자에서도 질병의 활성도와 비례하여 plasma cell의 수가 증가하고 memory B cell이 증가한다고 보고 되었다. B cell의 중요성에 착안하여 B cell을 고갈시키는 CD20

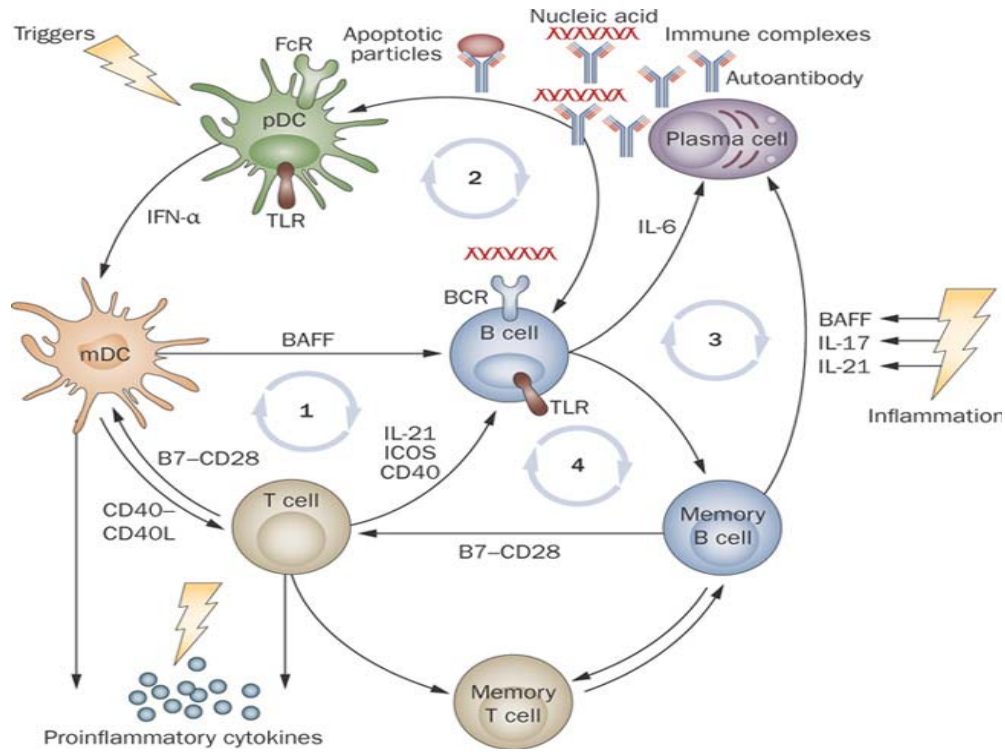


Fig. 2. 면역조절 장애에서 B cell의 역할.

antibody (Rituximab)을 사용한 임상연구는 불행히도 부정적인 결과를 보였는데 이는 CD20 antibody가 활성화 된 plasma cell의 완벽한 제거는 할 수 없으며, 활성화된 상태에서 지속적으로 분비되는 B cell activating factor (BAFF) 역시 잔존하는 plasma cell 증식을 유발하기 때문으로 추정되고 있다. 그러나 흥미로운 사실은 rheumatoid arthritis, multiple sclerosis 등의 자가면역 질환에서는 CD20 antibody의 사용이 환자의 임상경과를 호전시킨다는 상반되는 결과를 보이는데, 이러한 사실은 류마티스 질환의 경우 effector B cell이 전신에 있지 않고 주로 조직에 국한된다는 사실로 SLE 처럼 전신적인 B cell activation 이 일어나지 않기 때문으로 추정된다.

따라서 secondary lymphoid tissue에 존재하는 B cell의 제거는 CD20 antibody에 의한 제거가 어려우며 최근 신장 내에도 secondary lymphoid structure가 존재함이 보고되었다. 상기 언급한 innate immunity 과정에서 B cell을 겨냥한 치료로서 IFN α antibody, TLR oligonucleotid, anti-BAFF antibody (Belimumab), BAFF-APRIL을 겨냥한 TACI-Ig (atacept) 등이 현재 임상실험을 진행 중에 있다.

반면 T cell을 겨냥한 치료로는 B7-CD28 costimulation을 억제하는 CTLA1-Ig (abatacept), CD40-CD154 costimulation을 억제하는 anti-CD154 (BG9588, IDEC-131) 등이 현재 임상실험 중에 있다. 그러나 abatacept는 질병이 발현되기 전에 투여할 경우 실험모델에서 예방효과는 있으나 질병이 발현된 후에는 TLR mediated T cell activation pathway와 BAFF, IL-21, IL-17 등의 cytokine에 의한 co-stimulation independent pathway가 질병이 유발된 후에 효과를 없게 만드는 문제점이 있으며 현재는 abatacept와 cyclophosphamide 병합 투여 효과에 대한 임상 연구가 진행되고 있다. B cell을 겨냥한 치료제의 가장 큰 문제점으로 plasma cell의 완벽한 제거가 이루어 지지 않는다는 점인데, 이러한 문제점을 극복할 가능성을 지닌 새로운 약제로서 proteasome inhibitor인 bortezomib (BTZM)이 최근 SLE 동물모델에서 성공적인 결과를 얻었다. BTZM은 비장 및 골수에 존재하는 plasma cell에서 anti-apoptotic 역할을 하는 NF-kB를 억제함으로써 다발성 골수종환자의 치료에 사용되던 추후 환자를 대상으로 한 임상 연구가 필요한 상태이다.

결론적으로 사구체의 염증반응은 antigen-specific immune response와 이에 따른 조직 내 inflammation의 effector stage에 작동하는 여러 세포 매개체와 이들에 의해 분비되는 각종 cytokine, chemokine, adhesion molecule 등이 대단히 복잡하게 상호 작용하여 사구체의 손상을 유발한다. 따라서 질병이 진행된 상태에서 effector stage에 이미 도달한 경우 특정

pathway를 겨냥한 치료는 커다란 효과를 기대할 수 없으리라 추정된다. 그러나 최근 들어 새로운 면역학적 기전의 발견은 각 질병의 초기에 이에 대한 억제제 들이 개발되어 현재 임상에 사용 중에 있으며 추후 특정 질환에서 다수의 환자들을 대상으로 한 임상연구가 시행되어야 하리라 사료된다. 마지막으로 현재 질병의 작용 기전에 따라 임상연구가 시도되거나 향후 시도 가능한 약제들을 소개하면 다음과 같다.

Immune response	
Antigen	LJP 394 (abetimus)
B lymphocytes	Anti-CD20 (rituximab)
Costimulation	
CD40-CD154	Anti-CD154 (IDEC-131 and BG9588)
CD28-CD80/CD86	CTLA4 (CTLA4-Ig, LEA29Y)
	Anti-CD80 (h1F1) and anti-CD86 (h3D1)
Antibody	Anti-idotype (3E10)
Immune complexes	DNAse
Immune effectors	
Complement	Anti-C5 (eculizumab)
Cytokines/chemokines	
PDGF	STI571 (gleevec, imatinib)
TNF- α	Anti-TNF (infliximab)
	TNFR2-Ig (rtanercept)
IL-1	IL-1ra (snakinra)
IL-10	Anti-IL-10
	rIL-10
MCP	Bindarit
Adhesion molecules	
β_1 integrins	Anti- α_4 integrin (natalizumab)
β_2 integrins	Anti-CD11a (efalizumab)
	Anti-CD18
ICAM-1	Anti-ICAM-1 (enlimomab)
	ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide (ISIS 2302, alicaforsen)
Cell cycle	All trans retinoic acid
	R-roscovitine (CYC202)
Fibrosis/EMT	Hepatocyte growth factor
	Bone morphogenic protein-7
	Mutant plasminogen activator inhibitor-1

Table 1. 사구체 손상의 기전에 따른 새로운 치료기법의 소개