

Transplantation Immunology

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 성 권

과거 30년간 면역반응의 기전이 점차 밝혀지고, 또 이를 임상에 적용하게 됨으로써, 이식 분야에 있어 커다란 발전을 이룩하게 되었다. 현재 임상에서 사용되고 있는 고전적인 비특이적 면역억제의 발견 및 분리도 이러한 발전에 기여하였다. 간장, 신장, 폐장, 심장, 골수, 췌장 등의 이식수술이 점차 시행 전수가 증가하고 있으며, 그 성적도 무척 양호하다. 그러나 거부반응을 적절히 치료하기 위해서는 면역체계의 각 구성인자 및 각 구성인자가 이식된 조직에 대하여 나타내는 상호작용에 대하여 좀더 밝혀져야 할 부분이 많이 남아있다. 앞으로 거대식세포, T림프구, B림프구, 그리고 cytokine 등 면역반응의 네가지 주요 구성인자 및 이러한 구성인자를 억제하는 면역억제제의 작용기전에 대하여 주로 논의하고자 한다.

I. 면역체계의 기본 구성 인자

숙주방어기제에는 여러 세포들이 관여하지만, 림프구는 특이 반응을 나타내는 세포이다. 근대 면역학에서는 면역반응에 관여되는 림프구는 태아 상태에 이미 외부 항원에 반응하도록 되어있다(preprogrammed)고 생각하고 있다. 항원이 각 세포가 면역반응을 일으키도록 유도하는 것이 아니라 발생단계에서 항원에 적절한 특이도를 갖는 세포표면 수용체를 발현하도록 결정된 세포만이 반응하게 된다. 항원이 결합함으로써 반응세포는 자극을 받아 증식하고 분화하여, 항원특이 반응세포의 특이 클론이 확장된다.

외부 조직에 대한 거부반응을 일으키거나, 침입한 미생물을 제거하기 위해서 완전한 면역 반응을 일으키기 위해서는 조우(encounter), 인지(recognition), 활성화(activation), 배치(deployment), 구별(discrimination), 통제(regulation) 등 6단계의 과정을 거쳐야 한다. 거부반응을 일으키기 위해서는 면역반응을 일으

킬 수 있는 세포가 외부로부터 침입한 조직 및 그 조직내에 분포하는 항원과 만나야 하며 림프구의 표면에 존재하는 항원 특이 수용체와 항체 분자는 궁극적으로 상대되는 항원 분자를 인지하고 특이적으로 결합하여야 한다. 림프구가 항원을 인지하게 되면 활성화되어 반응하게 된다. 림프구는 두가지 형태로 반응하게 되는데, 첫째는 T림프구 매개성 세포 면역 반응으로 염증 반응을 일으키게 되고, 둘째는 B림프구에 의한 항체 생산 반응이다.

항체와 활성화된 림프구는 같이 협력하여 침입한 외부항원 또는 외부 조직을 공격할 수 있는 정교한 배치 반응을 일으킨다(deployment response). 염증반응은 cytokine에 의하여 강화되는데, cytokine은 아직 면역 반응에 참여하지 않고 있던 림프구 및 보체, kinin, 응고인자 등 다른 체액성 매개 물질의 참여를 유도하는 역할을 한다.

진화의 과정을 통하여 자가면역 현상을 피할 수 있도록 자신(self)과 자신 이외(non-self)를 구별할 수 있게 되었다. 자가 항원에 대한 면역관용의 기전은 면역 반응의 통제에 의하여 이루어지는데, 면역반응의 강도는 부여된 항원의 부하양과 관계가 있으며, 그 결과 주위 정상 숙주조직에 손상을 피할 수 있다. 실제로 이러한 기전은 면역체계에 대한 feedback 통제로 작용한다. 자극이 더 이상 존재하지 않으면, 일반적으로 반응도 멈추게 된다.

부수세포(accessory cells)는 항원을 포획하여 림프구에 발현시키는 역할을 하는 세포(scavenger cells)로 거대식세포, 단핵구, 조직구, 수상돌기세포, 랑게르한스 세포 등이 이에 포함된다. 모두 골수에서 생성된 세포로 항원을 항원결정기(epitope)라 불리는 작은 조각으로 분해하여 림프구 표면에 있는 수용체와 상호작용을 원활히 할 수 있도록 한다. 이러한 항원 발현 세포는 항원을 처리하고(precess) 이미 도달해 있는

림프구에 항원을 발현시키기 위하여 항원결정기를 자신의 세포표면과 결합시킨다. 대부분의 항원에 있어 이러한 과정은 림프구 활성화에 매우 중요하다. 실제로 림프구는 거대식세포에 결합된 항원결정기의 형태로 항원을 인식할 뿐이지, 거대식세포에 결합되지 않고 용해된 상태로 존재하는 항원은 인식하지 못한다. 부수세포는 비장, 림프절, 림프조직내에 가장 높은 농도로 존재한다. T림프구 또는 B림프구에 결합하는 항원은 매우 특이적이지만, 거대식세포에 결합하는 항원은 비특이적이다.

1. 면역반응의 태생학적 발생

면역체계는 어떠한 항원과도 반응하고, 그 항원을 제거하기 위하여, 존재하는 거의 모든 항원을 인지할 수 있는 거의 무한히 다양한 항체와 세포수용체를 갖추고 있어야 한다. 어떠한 가능한 항원에 대해서도 반응할 수 있는 능력은 출생전에 이미 갖추게 된다.

면역체계에 관여하는 세포는 골수의 pluripotent stem cell로부터 기원한다. B림프구, T림프구, natural killer(NK) cell, 호중구, 혈소판, 거대식세포, 호염기구, 호산구, 적혈구, 비만세포, 신경교세포(gial cell), 수상돌기세포 등 최소한 9가지 이상의 세포계가 한 세포로부터 기원한다. 가장 먼저 확립되는 세포계는 림프계 및 과립구계이다. 림프계 전구세포가 일차 림프기관(흉선과 골수)에서 분화한 후, 말초혈액을 거쳐 비장, 말초림프절, 피부 등 다양한 2차 말초 림프기관으로 이동한다. 이식 거부반응에 관여하는 림프계 세포는 B림프구와 T림프구 두가지이다. B림프구는 항원에 반응하여 항체를 생산하고, T림프구는 세포매개성 면역반응에 관여한다. 성숙한 T림프구 일부는 이식편 거부반응에서 effector 기능을 매개하고, 일부는 cytokine을 분비하여 면역반응을 항진 또는 억제시키는 조절기능(helper function)을 나타낸다.

1) 거대식세포와 단핵구 : 부수항원 발현세포(Accessory Antigen-presenting Cell)

거대식세포는 항원을 포획하여 림프구에 발현(present)하는 이외에 면역반응을 증폭시키는 cytokine을 분비함으로써 림프구의 기능을 보조하고, 부수세포로서의 역할을 수행한다. 거대식세포는 단핵-식세포계(mononuclear-phagocyte system, 과거에는 망상내피계라 불리웠음)에 속한다. 거대식세포 세포계는 골수내의 동일한 pluripotent stem cell로부터 과립구

와 단핵구/거대식세포 계통의 공통 전구세포를 거쳐 분화된다. colony-stimulating factor(CSF)라 불리는 호르몬이 이러한 전구세포를 monoblast로 분화하도록 유도한다. monoblast는 다시 promonocyte로 분화한다. promonocyte로부터 여러가지 Kupffer세포, 수상돌기세포 등의 fixed tissue macrophage로 분화된다. 발생하고 있는 단핵구의 조직으로의 이동은 무작위적으로 발생한다. 조직으로 이동한 후 단핵구는 fixed tissue macrophage로 분화하고, 자신이 궁극적으로 체류하게 될 조직에 특정한 형태학적 특징을 갖추게 된다. 골수 이식 수여자는 이식후 3개월 이내에 숙주 거대식세포가 공여자의 표현형을 갖는 거대식세포로 교체되게 된다. 단핵식세포계의 발생에 있어서 최후의 성숙단계는 여러가지 항원에 의한 자극으로 거대식세포가 다핵거대세포(multinucleated giant cell)로 변환되는 것이다. 최근 이러한 세포가 후천성 면역결핍증환자에서 HIV reservoir역할을 한다고 밝혀졌다.

거대식세포 및 그로부터 분화된 세포들의 가장 중요한 역할은 숙주의 방어작용이다. 이들 식세포는 식세포 작용을 할 수 있으며 세포내 기생 생명체를 살상할 수 있고, 세포의 병원체를 혈액과 조직으로부터 제거해 낼 수 있다. 이러한 역할은 거대식세포에 의한 직접 세포 공격보다는 거대식세포에서 생산되는 용해성 물질의 매개로 이루어질 가능성이 높다. 거대식세포는 항원을 처리(process)하고, 처리된 항원을 보다 더 반응성이 높은 형태로 림프구에 발현(present)하는 것으로 밝혀졌다. 거대식세포계 세포가 완전히 결핍된 상태가 임상적으로 보고된 바 없는데 이는 아마도 이러한 상태로는 생명유지가 불가능한 때문으로 생각된다.

거대식세포는 매우 왕성한 분비작용을 하는 세포로 100여개 이상의 생산물질이 확인되었다. 이들 여러 물질 중 interleukin-1(IL-1)이 가장 중요한 물질로 생각된다. IL-1은 B림프구 분화를 촉진하여 결과적으로 항체생산을 촉진한다. 그리고 T림프구로부터의 cytokine 생산을 촉진한다. 활성화된 거대식세포는 IL-1의 생산을 촉진함으로써 면역반응을 항진시키고 증폭한다.

2) T림프구 : 발생, 기능 그리고 거부반응에서의 역할
거대식세포와 마찬가지로 T림프구도 골수에 있는 pluripotent stem cell로부터 분화된다. comitted lymphoid precursor는 preT세포로 분화하고, preT세

Clusters of Differentiation

Cluster designation	T designation	Population
CD1	T6	cortical thymocytes
CD2	T1	E rosette-forming cells
CD3	T3	all mature T-cells; T-cell receptor complex
CD4	T4	helper/inducer T-cells
CD5	T1	pan T+subpopulation of B cells
CD6	-	mature T-cells+subpopulation of B-cells
CD7	-	pan T
CD8	T8	cytotoxic suppressor T-cell

포는 흉선으로 이동하는 그곳에서 성숙한다. 모든 T 림프구는 세포막에 T림프구 수용체 복합체(T cell receptor complex, CD3)를 발현하며, 이 복합체에 외부 항원이 결합하면 면역반응을 활성화시킨다. 이러한 T 림프구 수용체 복합체는 흉선에서 획득하고, 이후 T 림프구는 그 이상의 subset 또는 분화 수용체를 획득하게 된다. 이와 같은 분화 항원은 대부분의 림프구에 발현되며, 여러가지 T림프구 subset을 구별할 수 있게 해준다. 가장 흔한 subset은 CD8+cytotoxic/suppressor T림프구인데, 작용세포(effector cell)로서 표적세포를 응해시키고, 바이러스에 감염된 세포를 살상한다.

CD4+helper/inducer 또는 면역반응 조절세포는 cytokine 생산을 통해 T림프구, B림프구, 거대식세포 그리고 다른 세포간의 상호작용을 매개한다. 두가지 형태의 성숙한 T림프구 흉선으로부터 이동하여 2차 또는 말초림프조직에 분포한다. 과거에는 T림프구 분화항체를 여러 종에 따라 각각 다르게 표현되었으나, 1982년 국제 심포지움에서 T림프구 subset을 cluster of differentiation 즉 CD항원으로 명칭을 통일하여, 모든 종에 동일한 용어를 적용할 수 있게 되었다. T 림프구 세포 subset은 기능에 따라 구별한다.

3) T림프구 수용체 복합체(T-cell Receptor Complex)

T림프구 수용체 복합체는 두개의 variable chain과 CD3라 불리는 invariant polypeptide로 구성된 heterodimer이다. T림프구 수용체(T-cell receptor proper, TCR) transmembrane signal이 세포내 반응 기체를 활성화시킬 수 있게 한다. 이러한 과정은 모든 종에서 매우 동일하게 진행된다. 다수의 T림프구는 흉선에서 α , β -TCR heterodimer를 획득하는데, 이

수용체가 helper(CD4)+와 cytotoxic(CD8)+T림프구에 의한 MHC-restricted 항원인지에 관여한다.

T림프구는 T림프구 수용체 복합체, IL-2(과거에 T-cell growth factor라 불리웠음), IL-2수용체 등을 통하여 활성화 된다. 휴지기의 T림프구는 IL-2 수용체를 발현하지 않는다. T림프구 수용체가 항원과 MHC 유전자 생성물에 의하여 자극을 받으면, 수시간 내에 IL-2표면 수용체가 발현된다. 활성화된 후 활성화된 T림프구로부터 IL-1이 생성되고 분비된다. 생산된 IL-2는 같은 세포에 있는 새로운 IL-2수용체에 결합하여 DNA 합성과 세포분열을 유도한다. 항원 자극이 없으면, 세포표면의 IL-2수용체의 수는 줄어들고, 세포표면에 T림프구 CD3항원 수용체 복합체가 다시 발현한다. 이러한 방법으로 억제 feedback 통제를 통하여 외부 항원이 T세포 활성화 및 증식의 정도에 영향을 미치게 된다. T림프구의 주된 기능은 MHC locus와 연관된 이식 항원에 대한 반응에 관여하는 것이기 때문에 거부반응에 있어 매우 중요한 인자가 된다.

4) T림프구 활성화시 나타나는 생화학적 변화

T림프구 활성화에 동반되는 생화학적 반응은 이제 규명되어가고 있는 단계이다. T림프구 수용체는 응해 상태의 항원을 인지하지 못한다. Self-type의 부수세포에 존재하는 MHC분자와 연관되어 있는 항원만 인지할 수 있다. 이를 공동인지(corecognition)라 한다. 부수세포의 MHC분자와 연관되어 있는 항원과 T림프구가 결합할 때 최소한 네가지 반응이 일어나게 된다. 첫째, 세포막 inositol이 inositol triphosphate로 전환되어 내형질세포망으로부터 칼슘이 유리되어, 세포질내 유리 칼슘의 농도가 증가한다. 또한, diacylglycerol이 protein kinase C를 활성화시킨다.

이 두 과정과 활성화된 부수세포로부터 분비된 IL-1이 T림프구를 활성화시킨다. T림프구 수용체가 자극 받았을 경우, MHC 항원수용체의 숫자는 급격히 감소하고, IL-2 표면 수용체가 수시간 이내에 나타나게 된다. 이러한 활성화는 CD4+ helper T림프구가 IL-2를 분비하게 한다. IL-2는 같은 세포 또는 주위 세포 표면의 새로운 IL-2R에 결합한다. CD8+ 세포를 포함하여 IL-2 수용체를 갖고 있으며, 특히 항원과 조우한 세포만이 반응할 수 있다. 일정수 이상의 IL-2 수용체가 IL-2와 결합하면, 세포분열과 DNA 합성이 시작된다. 항원자극이 더 이상 존재하지 않으면, 세포 표면 IL-2 수용체 숫자는 감소하고, 항원수용체 복합체는 다시 세포표면에 발현된다. 항원수용체와 IL-2 수용체와의 관계는 항원이 IL-2 호르몬 수용체 체계의 positive 및 negative feedback 통계를 통하여 T림프구 활성화 및 증식의 정도에 영향을 미친다는 것을 암시한다.

CD8+ 세포는 IL-2를 분비하지는 않으나, 반응을 위해서는 IL-2를 필요로 한다. 따라서 CD8+ 림프구 (effector)는 CD4+ helper/inducer 세포의 반응을 필요로 한다. B림프구도 helper CD4+ 세포에서 분비되는 다른 형태의 cytokine을 필요로 한다.

5) T림프구 Effector 기능

CD8+ T림프구는 주로 외부조직 및 세포를 제거하는 세포매개성 세포독성 반응을 매개하는 effector 세포로 작용한다. 모든 CD8+ T림프구는 세포독성 기능을 갖고 있어서 거대식세포에 결합된 항원을 인지하면, 그 세포를 살상한다. 이러한 반응은 이식편 거부 반응과 바이러스에 감염된 세포의 용해에 매우 필요한 반응이다. CD4+ helper/inducer 세포 역시 항원을 인지하고 항원과 결합한다. 그러나 CD4+ 세포는 IL-2 생산을 통하여 helper 세포의 기능을 수행한다. 이렇게 활성화된 CD4+ 세포는 주위의 다른 세포(CD8+ 항원 감각세포)에 영향을 미쳐 증식하도록 유도한다.

CD4+ 세포는 effector 세포로서 일련의 cytokine을 미세환경(microenvironment)에 분비함으로써, helper 기능 또는 면역조절기능을 나타낸다. 이러한 cytokine(lymphokine이라고도 함)은 거대식세포를 자극하여 자신의 cytokine을 분비하도록 하고, 거대식세포의 세포용해 능력을 향상시킨다. 전체 세포 매개성 및 체액성 반응은 바이러스, 외부조직, 진균, my-

cobacteria 또는 그의 세포내 생명체에 대하여 지연성 과민반응을 일으키게 된다.

수용체 체계를 통한 T림프구 활성화 과정 및 각 림프구 subset의 역할에 대하여 이해함으로써, 거부반응을 예방하기 위한 임상적 시도의 이론적 근거가 될 수 있다.

거부반응에 관여하는 특이 클론에 대한 단클론 항체를 이용한 특이 면역치료를 시도할 수도 있다. 이론적으로는 특이항체는 거부반응에 관여하는 T림프구 subset의 활성화를 변화시킬 수 있다. T림프구 활성화의 기전이 밝혀짐에 따라, 세포막과 핵간의 신호 전달에 관여되는 중요한 중간대사산물에 대한 강력한 길항물질과 작용물질의 제작도 가능하다. T림프구 활성화에 있어 triggering event의 억제제는 이론적으로 강력한 면역억제제로 작용할 수 있다.

6) B림프구 : 발생과 면역 반응에서의 역할

B림프구의 주된 기능은 외부항원에 반응하여 항체를 생산하는 것이다. 아홉가지 종류의 항체 subclass 즉 isotype이 밝혀졌다(IgM, IgD, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂, IgE). 대부분의 항원수용체와 마찬가지로 각 항체도 두개의 동일한 heavy chain과 두개의 동일한 light chain으로 구성되어 있다. heavy chain과 light chain 모두는 각 class에 따라 동일한 동일부위(constant region, Fc)와 매우 다양한 인지부위 또는 결합부위를 갖고 있다. 항체 결합 부위를 heavy chain과 light chain의 변이부위가 결합되어 형성된다. 변이부위의 특이도 형성은 B림프구 발생시에 이루어지며, 각 B림프구는 각각 하나의 특이 항체만을 생산한다. 이러한 미성숙 세포가 골수에서 발생할 때, 세포분열을 하게 되면, 동일한 항체를 생산하는 것으로 예정된 미성숙 B림프구 클론을 형성하게 된다. 각각의 항체의 특이 결합 특징은 변이부위에 기인하며 우리가 갖고 있는 항체 분자의 엄청난 다양성도 이에 기인한다.

모든 면역글로불린은 B림프구에서 생산된 당단백으로 그 기능은 구조를 이해함으로써 가장 잘 알 수 있다. 변이부위는 항원과 결합하고, 동일부위는 보체 고정, 비만세포에서 히스타민 분비 등 항원 항체 결합의 효과를 매개한다. IgG 분자는 두개의 heavy(H) chain과 두개의 light(L) chain 등 네개의 polypeptide chain으로 구성되어 있다. 각 chain은 변이부위(variable region)과 동일부위(constant region)로 구

성되어 있고 항원 결합 부위는 H와 L chain 각각의 변이부위에 있는 초변이 부위(hypervariable region)에 존재한다. papain으로 처리하면 두개의 Fab(antigen binding) 분절과 하나의 Fc(crystallizable) 분절로 분해된다. pepsin으로 처리하면 하나의 F(ab)₂ Gab 부위로 분해된다. 다섯가지 class의 면역글로불린(IgG, IgA, IgM, IgD, IgE)은 H chain의 동일부위의 차이에 따라 분류되는데, IgG와 IgA에는 subclass가 있다. L chain에는 두개(kappa, lambda)의 class가 있고, lambda에는 네개의 subtype이 존재한다. IgA는 dimer 형태로 IgM은 pentamer 형태로 존재한다.

IgM과 IgG와는 달리, IgA 항체는 외부로부터 병원체가 점막을 통하여 침입하는 것을 방어하는 점막 방어의 역할을 한다. 골수에서 기인하는 위장관 림프조직(gut-associated lymphoid tissue, GALT)과 호흡기계 림프조직(respiratory-associated lymphoid tissue, BALT)으로부터 생산되어 점막을 통하여 능동 이동된다. IgE 항체는 비만세포, 호산구, 호염기구를 자극하며, 알러지, 기생충에 대한 방어 등에 주로 작용한다.

B세포는 pluripotent stem cell에서 기인한다. 평생을 지내면서 면역체계가 조우하게 될 어떠한 항원에도 대처할 수 있는 다양한 항체를 생산하는 각각의 B 림프구 클론의 발생은 항원과는 관계없이 이루어진다. 항체 다양성의 "repertoire"는 미리 결정지어져 있는 것이며, B림프구 발생동안에 항체를 coding하는 변이부 유전자에서 발생하는 유전자 돌연변이에 기인한다. 그 후에 세포는 말초혈액을 거쳐 비장, 림프절, 말초 림프조직으로 이동한다. B림프구는 단지 하나의 특이 항체를 생산한다. 이러한 미성숙 세포가 골수에서 분열하면, 동일한 항체를 생산하도록 결정되어 있는 미성숙 B림프구 클론이 형성된다. 항원에 의하여 자극을 받지 못하면, B림프구는 이 단계에서 도태되게 된다.

B림프구가 표면 면역글로불린 수용체에 결합되어 있는 항원을 만나게 되면 감각되어 항체를 분비하는 형질세포와 기억세포로 분화하고 성숙하게 된다. 항체 생산은 B림프구, T-helper세포, 부수세포 등이 여러 단계에서 협동하여야 가능하다. 거대식세포 표면의 MHC-항원 복합체는 적절한 T-helper(CD4+)세포의 수용체에 결합한다. 감각된 부수세포는 IL-1을 생산한다. T-helper세포는 동시에 IL-4, IL-5, IL-6등

lymphokine을 생산하는데, 이들은 B림프구를 증식시킨다. 처음에 생산되는 항체는 대개 IgM이고, 이후에 IgA, IgG, IgE 등으로 전환된다. 이것을 isotype 전환(isotype switch)이라 한다. B림프구는 항체를 생산하는 형질세포로 유도되는데 형질세포는 수일간 생존한다. 기억세포로 분화된 B림프구는 감각된 상태로 향후 같은 항원과 조우하게 될 것을 대비하며 기억세포 pool에 체류하는데, 이 동안 면역글로불린 유전자의 점돌연변이를 일으켜 항체에 대한 친화도가 더욱 높은 항체를 생산하게 될 수도 있다. 생후 처음 2년동안은 항원에 대한 항체 생산 반응은 성인에서와는 다르다. 이는 부분적으로 점진적인 기억세포의 획득에 기인하고, 또 일부는 T림프구 및 B림프구 면역반응의 성숙에 기인한다. 일부 isotype 전환은 출생전에 이루어지며, 모든 면역 글로불린 isotype은 출생전에 존재한다. 비록 IgM, IgG, IgA를 생산하는 형질세포는 출생 이전에 잘 발달되어 있지만, 신생아에서 IgG와 IgA를 생산하는 B림프구는 쉽게 유도되지 않는다. IgA는 사춘기가 되어야 성인의 수준에 도달하게 되고, IgG는 5세가 되어야 plateau를 형성한다.

7) 면역에서 Lymphokine의 역할

cytokine은 면역반응을 증폭시키는 국소적인 작용을 나타내는 용해성 단백질 세포 조절인자이다. 감각된 림프구로부터 생산되는 것을 lymphokine이라하고, 거대식세포에서 분비되는 것을 monokine이라 한다. 모두 항원에 대한 반응으로 분비되며, 세포 매개성 면역반응의 진행과 조절에 주된 역할을 담당한다. 실제로 면역반응에 관계되는 각 세포들의 상호연락을 담당한다. cytokine은 autocrine이나 paracrine으로 작용하는데, 한가지 이상의 작용을 나타내므로 어떤 세포에서는 억제작용을 어떤 세포에서는 촉진작용을 나타낸다. 질병상태가 되면, 용해성 polypeptide가 말초혈액내에 유입되어 전신적인 내분비 작용을 나타내기도 한다. 대부분의 cytokine은 하나 이상의 효과를 나타내기 때문에 분류하는 명칭보다는 interleukin 숫자로 표현되며, 그중 일부는 조직 거부반응에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.

8) T림프구 활성화에 영향을 미치는 Cytokine

항원이 거대식세포 표면에 class II 또는 class I MHC 분자(CD4+ helper T-세포는 class II, CD8+ cytotoxic T-세포는 class I)와 물리적으로 연관되어서 발현될 경우에만 T림프구는 항원으로 인지한다.

모든 T림프구가 CD3 T림프구 수용체 복합체를 갖고 있지만, 두개의 $\alpha\beta$ -TCR peptide는 클론에 따라 다르고, 그 차이가 각 T림프구나 항원을 인지하는 패턴의 차이를 나타낸다. 거대식세포에 의하여 helper T림프구에게 항원이 발현되었을 때, 항원에 결합할 수 있는 클론이 감작된다. 감작된 림프구는 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, gamma interferon, B cell growth factor 등 여러 종류의 단백을 분비하고, IL-2 수용체를 합성하여 세포막에 삽입시킨다.

T림프구가 활성화되는 도중에 IL-1은 IL-2 수용체 발현, IL-2, colony stimulating factor, B cell growth factor, gamma interferon 등을 분비하는 등의 T림프구의 기능을 촉진한다. IL-2의 작용에는 항원 및 class II MHC를 발현하는 부수세포가 필수적이다.

lymphokine은 거부반응에서 반응을 증폭시킨다. gamma interferon은 감작된 T림프구로부터 분비되는데 MHC class II (HLA-DR)분자가 거대식세포에 발현되는 것을 촉진하여 항원에 대한 T림프구의 반응을 증가시킨다. IL-2는 감작된 T림프구 표면의 IL-2 수용체에 결합하여 감작된 클론을 확장시킨다. IL-4와 B cell growth factor는 감작된 B림프구의 증식과 분화를 촉진한다. 이러한 각각의 용해성 구성인자는 세포간의 연락기능을 수행함으로써, 외부항원에 대한 면역반응의 증폭과 조화에 필수적인 기능을 수행한다.

(Interleukin-2(T-cell Growth Factor))

IL-2의 기본적인 역할은 감작된 T림프구의 증식을 유도하는 것이다. 감작되었을 경우 T림프구 구성세포들은 IL-2 수용체를 발현시키는데, 감작되지 않은 상태에서 클론으로 확장시킨다. 항원이 제거되면, IL-2 수용체는 T림프구 표면에서 사라지고, T림프구 클론의 확장은 멈추게 된다.

9) B림프구 활성화에 영향을 미치는 Lymphokine

외부 조직에 대하여 B림프구가 항체를 생산하게 되기까지 세단계를 거쳐야 한다. 우선 기저 상태의 B림프구에 특이 항원이 결합함으로써, B림프구를 감작시킨다. lymphokine의 일종인 B cell growth factor들이 생산되어 B림프구 증식을 촉진한다. 마지막으로 특히 IL-4와 같은 B cell differentiation factor들이 감작된 B림프구나 항체를 생산하는 성숙된 형질세포로 분화하도록 촉진한다. IL-1은 B cell dif-

ferentiation factor의 생산을 촉진하고, IL-2, IL-3, alpha interferon, 그리고 gamma interferon은 B림프구를 항진시키는 lymphokine의 작용을 증진시킨다.

cytokine은 동종이식편의 거부반응에 주된 역할을 담당한다. 부신피질호르몬과 cyclosporine은 cytokine 합성과 cytokine의 세포에 대한 작용을 억제한다.

cytokine은 특히 cytokine 수용체를 갖고 있는 감작된 세포만 항진시키기 때문에 이를 이용하면, 이식편 거부반응을 조절할 수 있는 또 다른 방법을 개발할 수 있을 것으로 생각된다. cytokine의 가장 획기적인 임상적 적용은 IL-2를 암치료에 이용하는 것인데, 암환자로부터 림프구를 추출하여 in vitro에서 IL-2로 처리하여 강력한 종양살상능력을 가진 감작된 killer 세포 즉 LAK(lymphokine-activated killer cells)로 만들어 환자에게 주입하는 것이다.

2. Major Histocompatibility Locus : 이식 항원

major histocompatibility locus(MHC)는 이식 거부반응을 포함한 거의 모든 면역반응에 관계되는 유전자 복합체이다. 이 복합체의 명칭은 각 종에 따라 다르는데, 인체에서는 HLA라 하고, mouse에서는 H-2라 한다. MHC의 유전자는 항원인지와 면역반응의 세포 상호작용에 관여한다.

조직을 다른 수용자에 이식하였을 경우, 이식된 조직의 항원은 수용자에 의하여 이질성을 갖는 것으로 인지된다. 이러한 동질성과 이질성을 구별하는 과정이 거부반응의 시작이며, 고형장기 이식의 현 상황을 이해하는데 중요하다. 한 개체로부터 유전적으로 차이가 있는 같은 종 내의 다른 개체로 이식하였을 경우, 동종이식(allograft, homograft)이라 하고, 서로 다른 두 종간에 이식을 하였을 경우 이종이식(xenograft, heterograft)이라 한다. 이종이식의 경우 동종이식보다 훨씬 강력한 거부반응이 일어나는데, 간혹 이미 형성된 세포독성 항체에 의하여 초급성 거부반응이 일어나기도 한다. 일란성 쌍생아간의 이식수술이나 (syngeneic), 한 개체내에서 시행된 이식수술(auto-graft)는 유전적 차이가 없기 때문에 거부반응이 일어나지 않는다.

1) 조직적합성의 유전학

MHC는 면역반응의 전체에 영향을 미치는 소인을 조절하는 거대한 유전자 복합체이다. 이식거부반응은 이질조직에 발현되는 MHC 항원에 대한 숙주의 반응

중 단 한 측면에 불과하다. 이 유전자는 인체에서 6번 염색체에 위치한다. MHC 유전자는 class I, class II, class III 등 세가지로 분류된다. class I 유전자는 이식 거부반응에서 세포독성 T림프구의 주된 표적이 되는 세포 표면 이식 항원을 coding하는 유전자이다. 인체에서 class I 유전자에는 HLA-A, HLA-B, HLA-C가 있고, 이들은 매우 가까이 link되어 있어 genetic crossover는 거의 일어나지 않는다. 따라서 부모의 HLA-A, HLA-B, HLA-C 쌍은 항상 같이 유전된다. 하나의 염색체로부터 유래된 항원을 HLA-haplotype이라 한다. class II 유전자는 면역반응 유전자로 어떠한 항원에 대한 면역반응의 수준을 조절하고, 림프구에 표현되어 helper T림프구의 표적이 되는 일련의 항원을 coding한다. 그외에 보체계의 일부의 발현을 조절하는 기능도 한다. 인체에서는 HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP 등이 class II에 속한다. class II 항원 발현은 정상적으로 조혈세포에서 기인하는 세포에 국한된다. class III는 보체시스템을 말한다. 기타 이식 항원은 MHC 이외부위의 염색체에 존재하는데, 약한 조직적합성을 coding한다. 이들은 약한 거부반응을 일으키지만, 이식장기의 결과에 중대한 영향을 미칠 수도 있다. 예를 들어 기타 이식항원의 불일치는 이식후 장기 면역억제가 시행되지 않을 경우 거부반응을 초래할 수 있다. 반면, 일란성 쌍생아의 경우, 주이식항원과 기타 이식항원이 일치하기 때문에 거부반응 없이 이식 조직을 받아들일 수 있다.

2) 조직형 판별

조직적합성의 임상적 적용은 대부분 고행장기 이식에 지대한 영향력을 갖는다. 세포표면에 존재하는 HLA 항원은 기능적인 방법과 혈청학적인 방법으로 모두 검출이 가능하다. 기능적 방법은 class II 항원에 가장 특이적이고, 혈청학적 방법은 class I 항원을 검출할 수 있기 때문에 신장이식 전에 두 방법이 모두 흔히 사용된다. 혈청학적 방법은 특이 항원을 발현하는 세포에 결합하는 세포에 결합하는 항원 특이 항혈청을 사용하는 방법이다. 기능적 방법은 공여자에 대한 잠재 수여자 림프구의 반응도를 측정하는 방법이다. 반응하는 림프구는 이식항원을 이질성으로 인지하고, 이식항원에 대한 반응으로 세포 증식을 하게 된다. 기능적 방법으로는 HLA(MHC) 항원의 검출만

가능하다. 이러한 반응을 일으키는데 가장 효과적인 항원은 class II MHC 항원이다. 그러나, 임상분석에 의하면, 이식에 있어 class I 항원도 역시 중요한 역할을 하고 있어, 각각의 class I 항원에 특이한 동종 항혈청을 사용하여 잠재 공여자와 수여자의 혈청학적 조직형을 판별한다.

이식수술에 있어 반드시 수여자의 혈청에 이미 형성된 공여자에 대한 세포독성 항체가 존재하는 지에 대한 검사를 시행하여 초급성 거부반응의 가능성을 배제하여야 한다. 초급성 거부반응은 항체 매개성 동종이식편 파괴로 수분내에 발생한다. 이러한 검사법은 cross-matching 검사라 하며, 일부 이식 센터에서 시행하는 유일한 임상 matching 검사법이다. 초급성 거부반응은 수여자의 체내에 공여자에 대한 항체가 이미 형성되어 있다면, 조직적합성이 매우 적합한 경우에도 발생할 수 있다.

이식편에 대한 거부반응은 수여자의 항원과는 다른 조직적합 항원이 이식된 조직이 발현되어 있어야 시작된다. 많은 수의 항원이 이러한 반응을 일으킬 수 있다. 신장과 같은 일부 조직에 발현되어 있는 ABO 혈액형 항원은 이미 형성된 세포독성 자연 항원을 갖고 있는 수여자에게 급격하고, 강력하며, 즉각적인 항체 매개성 이식편 거부반응을 일으킨다. 이는 항체의 매개에 의한 초급성 거부반응을 나타낸다. 이와 유사한 형태의 거부반응이 일부 이종 이식에서 수여자 체내에 이미 형성된 세포독성 항체가 존재할 경우 나타난다. 동일 종(species)내에서 개체간의 동종이식편의 유전적 차이는 다양하다. 이식된 조직의 거부반응이 일어나는 시기는 두 개체간의 유전적 차이의 정도에 비례하며, 8일에서 100일정도 걸릴 수 있다. 이러한 형태의 거부반응을 급성거부 반응이라 하는데, 거의 대부분 T림프구에 의한다. 임상적으로 가장 많이 관찰되는 형태의 거부반응으로 세포매개성 반응을 유도하는 항원을 이식항원이라 한다. 거부반응 중, MHC 항원에 대한 항체도 생성된다. 만성 거부반응은 고행장기 이식 후 수개월에서 수년 후에 발생하는 것으로 아마도 항 MHC 항체의 형성에 따라 항원-항체 복합체가 서서히 이식장기 내에 축적되어 발생할 것으로 추측된다. 결과적으로 서서히 이식장기 기능의 손실을 초래한다.