

Effects of Immunosuppressive Drugs on Regulatory T Cell Function

서울대학교 의과대학 소아과학교실

강 희 경

동종 이식 면역 반응에 의한 이식 장기의 거부 또는 수용은 세포 독성 T cell과 regulatory T cell간의 balance에 의해 결정된다. 본 연구에서는 대표적인 면역 억제제인 calcineurin inhibitor cyclosporine과 최근 개발된 rapamycin의 CD4+CD25+ regulatory T cell (T_{Reg})에 대한 영향을 연구하였다.

T_{Reg}의 기능을 증강시켜 tolerance를 유도하는 것으로 알려진 donor specific transfusion (DST)과 costimulation 차단 항체인 anti-CD154 mAb (α CD154)의 regimen을 이용하여 실험쥐를 치료하였으며, 면역 억제제 치료군에서는 기본 regimen에 각각 cyclosporine이나 rapamycin, 또는 cyclosporine과 IL-2/Fc fusion protein을 함께 투여하였다. 한달 후 치료받은 실험쥐에서 CD4+CD25+의 T_{Regs}을 분리해내고 naïve 실험쥐에서 CD4+CD25-의 effector T cell (T_{Effs})을 분리해내어 각각 1×10^7 개씩 동종의 recombination activation gene 결여 실험쥐 (RAG)에 투여한 후, donor의 피부를 이식하고 이식 피부의 생존기간을 관찰하였다.

DST와 α CD154로 치료받은 쥐에서 분리한 T_{Regs}이 naïve T_{Effs}에 의한 이식 피부의 거부반응을 늦추는 데에 비해 (평균 생존 일수 37.1일), naïve T_{Effs}과 함께 cyclosporine을 치료받은 쥐의 T_{Regs}을 투여 받은 RAG의 이식 피부의 생존기간 (26일)은 naïve T_{Regs}과 naïve T_{Effs}을 투여 받거나 T_{Effs}만을 투여 받은 쥐에서의 생존기간과 다르지 않았다. 반면, rapamycin 또는 cyclosporine과 IL-2/Fc를 함께 치료받은 쥐에서 분리한 T_{Regs}은 DST와 α CD154만으로 치료받은 쥐의 T_{Regs}와 같거나 더욱 강력한 면역 조절 기능을 보였다.

결론으로, cyclosporine은 DST와 α CD154에 의한 donor specific regulatory T cell의 기능 강화 작용을 방해한 한편, rapamycin은 이러한 작용을 허용하거나 강화하였다. Cyclosporine의 이러한 tolerance 유도 방해 작용은 IL-2를 함께 투여함으로써 방지할 수 있었다.

중심 단어 : 장기 이식, 면역 관용, 조절 T 세포, 면역억제제