

Non-Immunologic Mechanism of Chronic Allograft Nephropathy

가톨릭대학교 의과대학 신장내과

양 철 우

서 론

만성이식신 기능저하증은 신이식 일년 후 이식신 기능 소실의 가장 흔한 원인이다. 현재까지 가장 보편적으로 알려져 있는 기전은 Tullius 등¹⁾이 1995년에 제시한 alloantigen-dependent와 alloantigen-independent factor에 의한 만성이식신 기능저하증이다 (Table 1). 본 글에서는 alloantigen-independent factor에 의한 innate immunity (내재면역)의 활성화를 중심으로 언급하고자 한다.

Innate immunity (내재면역)와 tissue injury (조직손상)와의 연관성

내재면역은 미생물의 침입으로부터 숙주를 보호하는 가장 기본적인 방어기전으로 toll-like receptor (TLR)와 그에 반응하는 특이적인 ligand의 결합으로 시작된다 (Table 2). 최근 들어 TLR의 기능이 다양하다는 것이 알려지게 되었는데 이전에 알았던 pathogen-associated molecular patterns (PAMP)에 대한 인식 뿐 아니라^{2,3)} 손상된 세포나 조직에서 생성되

는 내인성 TLR ligands을 인식한다는 것이 알려지게 되었다 (damage-associated molecular patterns, DAMP, Table 3)²⁾. 이러한 소견은 세포나 조직의 손상이 내재면역을 활성화시킬 수 있다는 것을 의미한다⁴⁻⁶⁾.

Innate immunity의 signal pathway⁷⁾

TLRs의 extracellular domains은 다른 미생물의 PAMP를 인식하는 역할을 한다. Intracellular domains은 IL-1 receptor와 비슷하여 Toll/IL-1 receptor (TIR) domains이라 명명한다. 일단 TLR이 활성화되면 TLR4 adaptor protein MyD88을 끌어들이어 최종적으로 transcriptional factors인 NF- κ B and AP-1를 활성화시킨다. 따라서 증가된 cytokine과 염증유도 매개물은 면역반응을 일으키는 주요한 매개체로 작용하게 된다. 최근에는 MyD88 비의존성 신호전달체계도 보고되고 있다.

Innate immunity와 ischemia/reperfusion injury

Innate immunity가 adaptive immunity에 영향을 줄 수 있다는 근거는 장기이식에의 임상경험에 근거한다. 공여자의 신장이 허혈성/재관류 신손상을 받을 경우 이로 인하여 급성거부반응이 증가하고 이식신의 장기생존율이 감소하기 때문이다. 따라서 free radical scavenger인 superoxide dismutase를 이식수술 시 투여하게 되면 허혈성/재관류 신손상이 감소하게 되는데 이러한 신손상의 감소는 급성거부반응 및 만성거부반응을 감소시킨다⁸⁾. 재관류 시기에 허혈성손상을 받은 장기에서 CD4⁺ T cells과 monocytes/macrophages의 침윤이 발생하며 이러한 세포들은 cyto-

Table 1. 만성이식신기능저하증의 위험인자

Alloantigen-Dependent	Alloantigen-independent
Acute rejection	Nephron dose :
Suboptimal immunosuppression	Marginal Donor
Poor HLA mismatch	Ischemia/reperfusion injury
Prior sensitization	CMV infection
Noncompliance	Hyperlipidemia
	Immunosuppressive medication
	Hypertension
	Delayed graft function

Table 2. Toll-like Receptor와 Ligand

TLR	TLR+immune cells	Ligand	Source of the ligand
TLR1	M, DC, B, MC, NK	Soluble factors Triacetylated lipoproteins	Neisseria meningitides Mycobacteria
TLR2	M, B, NK, DC	Lipoproteins, peptidoglycan Modulin Glycolipids, lipoproteins LPS Lipoara binomannan Lipoproteins/peptides Zymosan GPI anchors Outer membrane protein A Soluble factors Mannuronic acid polymers	Gram-positive bacteria Staphylococcus Spirochetes Spirochetes, H. pylori Mycobacteria Other bacteria Yeast Trypanosoma cruzi Klebsiella Neisseria meningitides Pseudomonas aerug.
TLR3	DC	dsRNA, ssRNA	Viruses
TLR4	M, N	LPS Lipoteichoic acids Taxol F protein	Gram negative bacteria Gram positive bacteria Plants RS virus
TLR5	M, DC	Mannuronic acid polymers	Pseudomonas aerug.
TLR6	M	Flagellin Modulin Zymosan Outer surface protein A Diacylated lipopeptides	Bacteria with flagella Staphylococcus Yeast Borrelia burgdorferi Mycobacteria
TLR7	M, DC	Imidazoquinolines Guanosin analogs	Antiviral compounds
TLR8	TLR8	Imidazoquinolines	Antiviral compounds
TLR9	DC, B	Unmethylated CpG DNA	Bacteria, viruses
TLR10	B	?	?

M: monocytes, NK: NK cells, B: B cells, T: T cells, MC: mast cells, DC: dendritic cells, N: Neutrophils

Table 3. Potential Endogenous TLRs and TLR Ligands

TLR	Ligand
TLR2	Oxygen radicals Necrotic cells
TLR4	HSP60(?), HSP70; GP96 Fibronectin EDA domain Fibrinogen Heparan sulfate Hyaluronan Lung surfactant protein A β -defensin 2
TLR9	CpG chromatin-IgG complexes

kines, chemoattractants과 기타 염증성매개물질을 분비한다. 이러한 염증반응은 내재면역에서 TLR을 통한 PAMP에 의해 활성화기전과 비슷한 소견을 보인다. Andrade 등은 quantitative real-time RT-PCR technique을 이용하여 인체 폐이식시 허혈성/재관류 손상을 받은 폐조직에서 TLR의 mRNA level을 측정하여 저온에서 보관된 공여자의 폐조직에서 TLR의 발현과 cytokine (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and IFN γ)의 mRNA level과 비례함을 보고하였다⁹⁾. 이러한 소견은 공여자 장기예의 염증반응이 TLR 유전자의 발현에 영향을 주거나 반대로 TLR의 발현이 cytokine의 발현에 영향을 주는 것을 의미한다.

TLR이 허혈성/재관류 신손상에 관여한다는 증거는 여러 연구에서 증명되었다. 예를 들면, 심장에서 허혈

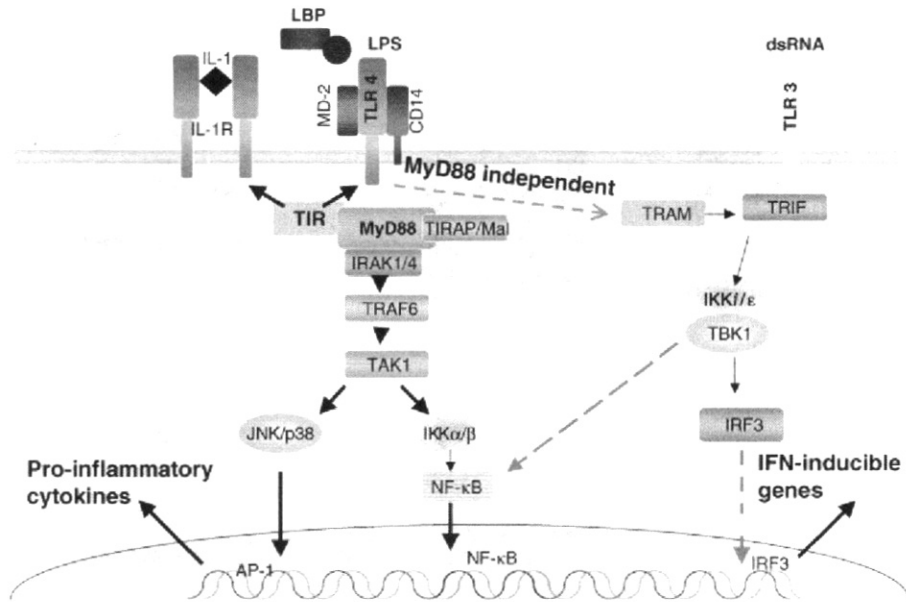


Fig. 1. Toll-like receptors and intracellular signal transduction pathways.

성/재관류 신손상시, TLR4 deficient mice (C57/BL10 ScCr and C3H/HeJ)는 대조군 (C57/BL10 ScSn and C3H/OuJ)에 비하여 심근경색정도가 약하게 왔으며, TLR4 deficient animals은 호중구침윤, 지질의 산화정도, 보체의 침윤이 대조군에 비하여 감소하였다¹⁰⁾. 쥐신장에서서 허혈성/재관류 신손상시 TLR2와 TLR4 mRNA 발현이 주로 신세뇨관에서 증가됨이 확인되었고¹¹⁾, 쥐의 간에서의 허혈성/재관류 신손상에서, 세포손상이 TLR4를 통하여 이루어지면 아울러 염증성 cytokine (TNF α , IL-6, IFN-inducible protein 10)이 증가함이 보고되었다¹²⁾. 저자의 연구실에서는 쥐의 허혈성/재관류 신손상모델을 이용하여 쥐의 허혈성/재관류 신손상시 TLR2와 TLR4 mRNA와 protein이 주로 신세뇨관세포에서 증가함을 확인하였으며 endogenous TLR ligand로서 heat shock protein70가 증가하며 수지상세포의 증가와 성숙을 확인하였다¹³⁾. 이러한 소견은 TLRs이 허혈성/재관류 신손상시 염증을 유발하는데 관여함을 시사해주는 소견이라 하겠다.

만성사이클로스포린 신독성에 의한 TLR의 유도과 dendritic cell maturation

사이클로스포린을 장기간 투여하는 경우 신장에 특

정적인 striped interstitial fibrosis, arteriopathy 및 염증세포의 침윤을 관찰할 수 있다. 이러한 소견은 사이클로스포린에 의한 혈동학적 손상과 기타 관련된 매개물질의 활성화 (angiotensin II, transforming growth factor 등)가 관여하는 것으로 보고되고 있다. 저자들은 cyclosporine에 의한 신손상시 조직손상이 innate immunity의 활성화를 유발하는 가를 확인하기 위하여 만성사이클로스포린성 모델을 이용하여 cyclosporine에 의한 신독성시 TLR의 발현과 dendritic cell의 maturation을 연구하였다. 연구결과 사이클로스포린 투여쥐 신장에서 TLR2와 TLR4의 mRNA와 protein의 생성이 증가되었으며 endogenous TLR ligand로 알려져 있는 heat shock protein70의 증가를 확인하였으며 또한 signal pathway의 NF- κ B와 AP-1의 활성화를 확인하였으며 (Fig. 2) 손상받은 간질조직에 dendritic cell의 증가를 확인하였다¹⁴⁾. 이러한 소견은 사이클로스포린 신손상에 의해 innate immunity가 활성화됨을 시사한다고 하겠다.

Innate immunity와 다른 alloimmune independent factor와의 관련성

허혈성/재관류 신손상과 사이클로스포린이외에 고혈압, 고혈당, 고지질혈증 alloimmune independent

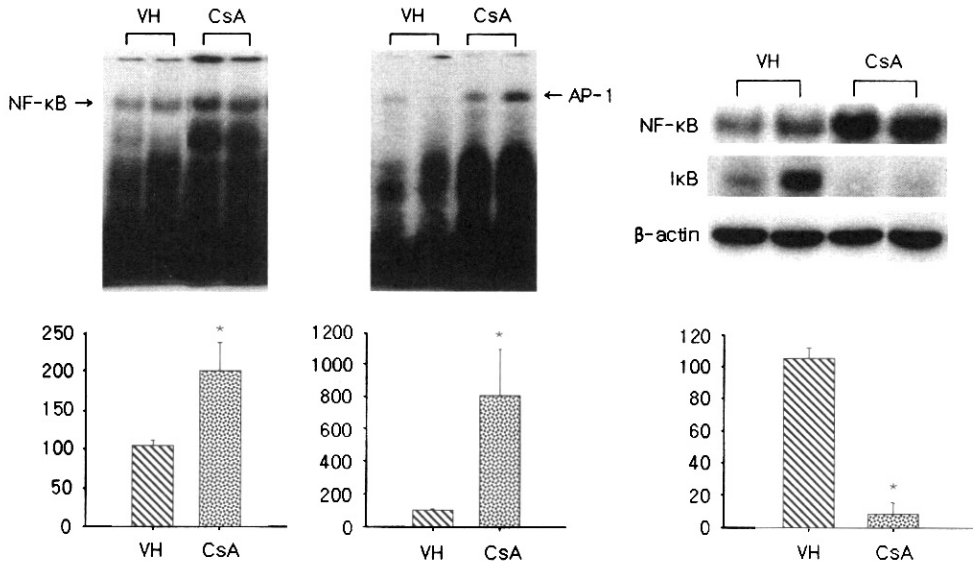


Fig. 2. Activation of NF-κB and AP-1 in chronic cyclosporine nephropathy.

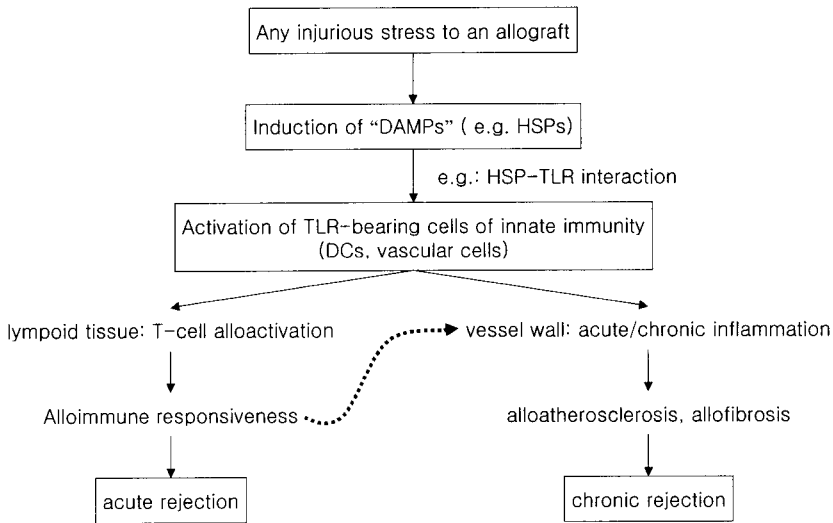


Fig. 3. Schematic presentation of injury-induced acute and chronic rejection.

factor들이 innate immunity를 활성화 시키는가에 대하여서는 연구가 필요할 것으로 여겨지나 일련의 연구결과를 보면 고혈압에 의하여 신장에 MHC class II 항원의 발현이 증가되며, 고혈당 및 고지질혈증에 의하여 heat shock protein70가 증가된다는 보고는 이러한 요소들이 내재면역을 활성화 시킬 수 있다는 것을 시사해주는 것으로 이해된다.

Innate immunity에 의한 만성이식신 기능저하증기전

이상의 결과를 요약하면 만성이식신 기능저하증에 관여하는 여러 alloimmune independent factor들은 신장내 innate immunity의 활성화에 관여하는 것으로 이해되며 이러한 소견은 비면역학적 요인과 면역

학적인 요인과의 cross talking이 존재한다는 것을 시사한다.

결 론

저자들은 만성이식신 기능저하증의 기전으로 내재 면역의 활성화를 제시하였다. 향후 이러한 내재면역활성화가 이식영역에서 임상적으로 적용될 수 있는지에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Tullinus SG, Tilney NL: Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* **59**:313-318, 1995
- 2) Janeway CA Jr, Medzhitov R: Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* **20**:197-216, 2002
- 3) Akira S, Takeda K, Kaisho T: Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* **2**:675-680, 2001
- 4) Beg AA: Endogenous ligands of Toll-like receptors: implications for regulating inflammatory and immune responses. *Trends Immunol* **23**:509-512, 2002
- 5) Matzinger P: The danger model: a renewed sense of self. *Science* **296**:301-305, 2002
- 6) Medzhitov R, Janeway CA Jr: Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* **296**:298-300, 2002
- 7) Takeda K, Akira S: TLR signaling pathways. *Semin Immunol* **16**:3-9, 2004
- 8) Land W: Postischemic reperfusion injury to allografts - a case for 'innate immunity'? *Eur Surg Res* **34**:160-169, 2002
- 9) Andrade C, Kaneda H, Der S, et al.: Effects of ischemia/reperfusion on gene expression of toll-like receptors and cytokines during human lung transplantation [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* **169**:203, 2004
- 10) Oyama J, Blais C, Jr., Liu X, et al.: Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4-deficient mice. *Circulation* **109**:784-789, 2004
- 11) Wolfs TG, Buurman WA, van Schadewijk A, et al.: In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation. *J Immunol* **168**:1286-1293, 2002
- 12) Zhai Y, Shen XD, O'Connell R, et al.: Cutting edge: TLR4 activation mediates liver ischemia/reperfusion inflammatory response via IFN regulatory factor 3-dependent MyD88-independent pathway. *J Immunol* **173**:7115-7119, 2004
- 13) Kim BS, Lim SW, Li C, Kim JS, Sun BK, Ahn KO, Han SW, Kim J, Yang CW: Ischemia-reperfusion injury activates innate immunity in rat kidneys. *Transplantation* **79**:1370-1377, 2005
- 14) Lim SW, Li C, Ahn KO, Kim J, Moon IS, Ahn C, Lee JR, Yang CW: Cyclosporine-induced renal injury induces toll-like receptor and maturation of dendritic cells. *Transplantation*, 2005, in press