

기억 T 세포 매개 이식장기 손상의 치료방안

연세대학교 의과대학 내과학교실 신장내과

김 범 석

Strategies to Overcome Memory T Cells Mediated Allograft Injury

Beom Seok Kim, M.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

During the last few decades our knowledge of transplantation has been remarkably expanded to the point where transplants are a standard treatment modality. However, despite the fact that certain tolerogenic protocols seemed to be very successful in small animal models, researchers anticipated the same outcomes in humans, which has mostly not been true yet. Immunological memory is known to be one of the reasons for such discrepancies. Donor-specific memory T cells are thought to be a crucial barrier in transplant success due to their unique properties. Recently, efforts to overcome this issue have been made, and several protocols showed the inhibition of memory T cell functions both in vitro and in vivo. In this review, we discuss the role of memory T cells in transplant rejection and the rising strategies to overcome this barrier.

Key Words: Transplants, Rejection, Immune tolerance, Memory T cell

중심 단어: 이식, 거부반응, 면역 관용, 기억 T 세포

서 론

지난 수십년간 면역학 지식의 발전과 효과적인 면역억제제의 등장으로 이식 분야는 많은 발전을 이루어 왔다. 하지만 동물 실험 성공에 바탕을 둔 연구자들의 기대와는 달리 완전한 면역 관용상태의 획득 및 유지는 여전히 임상적으로 해결해야 할 과제이며, 이를 방해하는 여러 원인 중 면역기억으로 인한 거부반응이 중요한 문제 중 하나로 알려져 있다. 제공자 특이 기억 T 세포(memory T cell)는 생존성, 신속한 재활성화 및 기능적 다양성 등의 특징으로 인해 이식성공의 심각한 위협이 되고 있다. 많은 환자에서 이식 이전에 이미 동종이식편 반응성(alloreactive) 기억 T 세포가 존재하며, 이 경우 naïve T 세포에 비해 일반적인 면역억제제 치료에 대해

반응이 좋지 못하며, 급성 및 만성 거부반응의 발생과 밀접한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다. 본 고찰에서는 이러한 기억 T 세포의 이식에서의 역할을 확인해 보고, 최근 시도되고 있는 기억 T세포 억제 치료들을 통해 향후 치료 방안에 대해 생각해 보고자 한다.

기억 T 세포 이해하기

기억 T 세포는 naïve T 세포와 비교하여 몇 가지 뚜렷한 특징을 갖고 있다. 먼저, 면역 활성화 문턱(threshold)이 훨씬 낮으며, 활성화에 CD28 및 CD154의 공동자극(co-stimulation)에 덜 의존적이다(1). 다음으로, naïve T 세포에 비해 생존기간이 길다(2). 즉, 세포자멸사(apoptosis) 및 항체유도 고갈치료(antibody induced depletion therapy)에 대해 강한 저항성을 갖는다. 셋째, 항원을 알아보는 면역회상 반응(recall reaction)은 naïve T 세포에 비해 훨씬 심하게 나타나며, 각 세포별로 훨씬 많은 수의 효과기 T 세포(T effector)를 만들어 낸다(3). 넷째, 기억 T 세포는 림프 조직뿐 아니라 비림프 조직에도 광범위하게 존재한다(4,5). 마지막으로, 기억 T 세포의 활성화는 이차 림프 기관에 의존적이지 않다(6). 이와 같이 기억 T

책임저자 : 김범석, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실 304호, 120-752
Tel: 02-2228-1969, Fax: 02-393-6884
E-mail: docbsk@yuhs.ac

접수일 : 2012년 5월 24일, 게재승인일 : 2012년 5월 29일

본 주제에 대해 대한이식학회 Winter Symposium에서 발표하였음.

세포는 체내에 침입한 외부 병원체에 대해 매우 효과적인 면역회상 반응을 갖고 즉각적인 대처가 가능하다. 그러나, 이러한 특징이 이식에서는 심각한 문제를 야기할 수 있다.

기억 T 세포는 기능적으로나 형태적으로 대단히 다양하며, 이렇게 다양한 기억 T 세포들이 모두 이식 거부반응 유발이나 면역관용 저항에 동일한 역할을 하는지는 잘 알려져 있지 않다.

기억 T 세포의 분류

표면 표지자의 구성에 따라 기억 T 세포를 좀더 세분할 수 있다. CD44, CD62L (L-selectin), CD45 isoforms, CCR5, CCR7 및 interleukin (IL-2) receptor subunit (예: CD122)의 표현형에 따라 기억 T 세포의 구별되는 아종들이 다양한 모델에서 보고되었다(3). 이 중 가장 중요한 것은 중심(central) 기억 T 세포(TcM)와 효과기(effector) 기억 T 세포(TeM)라고 할 수 있다(7). 표현형적으로, TcM은 CD44^{hi}CD45RO^{hi}CCR7⁺CD62L⁺이며, 주로 비장과 림프절과 같은 이차성 림프 기관에 존재한다. 반면, TeM은 CD44^{hi}CD45RO^{hi}CCR7⁻CD62L⁻를 나타내며, 주로 비림프 조직에 위치한다. 이들 사이에는 기능적으로도 큰 차이를 보인다. 예로서, TeM은 공격대상 세포에 대해 강한 독성을 나타내지만, TcM은 그러한 독성이 결여되어 있다. 이에 더해, TcM은 많은 양의 IL-2를 즉시 생성하지만 interferon (IFN)- γ 는 거의 만들지 않는데 반해 TeM은 다량의 IFN- γ 와 perforin을 만들지만 IL-2는 거의 만들지 않는다. 또한 TcM과 달리 TeM은 항원 자극에 대해 즉각 강력한 효과기 반응을 나타낼 수 있다(3). 하지만 이 두 세포형 사이의 정확한 관계는 아직 명확하지 않은 실정이다. TcM이 TeM의 전구세포라는 추측은 오래 전부터 있어 왔으나, 이러한 구분이 모든 경우에 들어 맞지는 않는다.

몇 가지 기전들이 면역계의 기억세포군을 생성하고 유지하는데 기여한다(8). 특정 항원에 의한 면역획득 이외에, 이종 면역(heterologous immunity)과 항상성 증식(homeostatic proliferation)과 같은 기전들도 중요한 역할을 한다(9). 특정 항원에 의한 면역획득으로 생성된 기억 T 세포가 이와 관련이 없는 다른 항원에 반응할 수 있고, 결국 상이한 항원들에 광범위하게 반응한다는 사실이 알려졌는데, 이를 이종 면역이라고 한다(3). 이식을 한 경우 병원체에 특이적인 기억 T 세포가 특정 이식항원 집합에 반응할 수 있다(10). HF의 주요 시사점은 예방 접종이나 감염의 과거력이 있는 사람은 이식항원에

반응할 수 있는 기억 T 세포들이 다수 있을 수도 있다는 점이다. 실제로 사람에서는 말초혈액 내 동종항원 반응성 T 세포의 약 50% 정도가 기억 표현형을 나타낸다(11). 이에 더해 T 세포는 림프구감소 상태에서 자발적으로 심한 증식을 보일 수 있다. 이러한 세포 증식은 외부 항원 자극이 없이도 나타나며, 이를 항상성 증식이라 부른다(12). 항상성 증식은 이용할 수 있는 시토카인 및 T 세포 수용체가 관여하여 나타나는 것으로 생각된다. 항상성 증식의 중요한 특징 중 하나는 기억 T 세포의 표현형과 기능적 특성을 획득한다는 점이다. 실험 모델들에서 항상성 증식 후에 나타나는 기억 T 세포는 강력한 동종항원 반응성 세포들로 즉각적인 이식편거부반응을 야기한다(13).

기억 T 세포의 항상성은 주로 γ c-cytokine인 IL-7과 IL-15에 의해 조절된다(14,15). 4-1BB 및 OX40와 같은 일부 공동자극 분자도 기억 T 세포의 생성과 생존에 관여한다(16). 비록 IL-7과 IL-15의 기능이 일부 중복되지만, IL-7은 특히 세포 생존에 중요한 것으로 보이며, IL-15는 기억 T 세포의 HF에 필요하다(17).

기억 T 세포의 이식 면역과 거부반응에서의 역할

임상적으로 제공자 특이 기억세포들은 수혈, 임신 또는 1차 이식 실패 후 자주 나타난다. 동물 모델에서, 제공자 특이 기억 T 세포를 가장 효과적으로 생성시킬 수 있는 방법은 피이식자를 제공자 항원으로 priming하는 것이다(18). 제공자 특이 기억 T 세포는 2차 이식 거부반응을 일으키는 것으로 알려져 있고 억제하기가 매우 어렵다(19). 기억 T 세포는 naïve T 세포와 달리 이차성 림프조직으로 이동 없이도 이식편거부반응을 일으키고, 이는 CD28 및 CD154 공동자극을 차단하는 약제로는 억제되지 않는다는 사실이 보고된 바 있다(19). 더욱이, TcM과 TeM은 모두 강한 거부반응을 일으키는 것으로 생각된다.

항상성 증식 혹은 이종 면역에 의해 생성된 기억 T 세포유사 세포도 면역관용에 저항성을 보인다(8). 실제 항상성 증식 이후 생성되는 기억 T 세포는 일부 관용유도 치료에 심한 저항성을 보이며, 이종 면역의 경우도 이식 모델에서 동종이식편반응성(alloreactive) 기억 T 세포를 만들어 낸다.

아직까지 기억 T 세포가 naïve T 세포처럼 관용유도를 위한 조절이 가능한가는 불분명하다. 여러 연구들의 결과 기억 T 세포는 관용 유도에 심한 저항성을 보이는 것으로 알려져 있다. 대부분의 실험모델들을 살펴보면, na-

ive 동물모델에서 성공적인 이식편 관용을 보여준 많은 관용치료법들이 기억세포를 갖고 있는 동물에서는 실패로 돌아갔다. 일례로, 제공자 특이 수혈(donor specific transfusion, DST)과 항CD154 (MR1) 복합요법은 마우스 심장 및 췌도 이식에서 이식관용을 잘 유도하지만, 제공자 피부 이식편으로 미리 감각시킨 마우스에서 이 방법을 사용할 경우 거부반응을 나타낸다(19). 다른 공동자극 억제 기반 관용 치료법들도 병원체 특이 기억 T 세포를 갖고 있는 마우스에서는 관용유도에 실패하였다(10,20).

항 CD4 및 항 CD8 항체로 T 세포 고갈 치료를 한 naïve B6 마우스에서 일부 T 세포는 사멸하지 않고 심한 항상성 증식을 일으킨다. 항상성 증식에 의해 만들어진 기억 T 세포는 DST+CD154 억제 요법에 의한 이식편 관용 유발에 심한 저항성을 갖는다(13).

이상을 종합하면, 면역관용 유도에 대한 저항성은 동종항원 반응성 기억 T 세포의 공통적인 특징으로 보인다.

기억 T 세포에 대한 면역억제제의 효과

기억 T 세포가 이식편 관용을 방해하는 것은 분명해 보인다. 따라서 동종 항원 반응성 기억 T 세포에 대한 효과적 치료법의 개발이 임상적으로 반드시 필요하다.

문제는, 현재 naïve T 세포 억제에 효과적인 면역억제제가 기억 T 세포 매개 거부반응 방지에는 대부분 효과가 없다는 점이며, 이는 거부반응에서 기억 T 세포 활성화의 필요조건이 naïve T 세포와 매우 다르다는 것을 보여준다(21).

실제로, 이식전 동종항원 반응성 기억 T 세포가 있을 경우 tacrolimus 및 sirolimus 기반으로 치료한 경우에도 급성 거부반응의 발생의 빈도가 증가한다. 더욱이, 항 흉선세포 글로불린(anti-thymocyte globulin)인 alemtuzumab이나 항 CD52 단클론항체를 이용한 백혈구 고갈치료가 기억 T 세포제거에는 효과적이지 않다(22). 실제로, 백혈구 고갈치료 후에는 CD4+ TeM이 주로 남으며 거부반응이 개시되도록 하는 것으로 보인다.

기억 T 세포에 의한 이식장기 손상의 치료 방안

1) Alternative costimulation molecules

잘 알려진 CD28과 CD154로 이루어진 공동자극 분자 외에도 여러 공동자극 분자가 최근 보고되고 있다(Fig. 1)(21). 이들은 대부분 T 세포가 활성화된 경우에만 표현되는 특징이 있는데, 아마도 효과기/기억 단계의 T 세포

반응에 중요한 것으로 보인다. 실제 기억 T 세포는 활성화와 생존에 있어 naïve T 세포와는 상이한 공동자극 분자를 필요로 할 것으로 생각된다. 예로서, T 세포의 inducible co-stimulator (ICOS)와 항원전달 세포(antigen presenting cells, APC)의 B7h (B7RP-1) 간의 상호작용이 기억 T 세포를 포함한 선감작 T 세포의 활성화에 중요하다. ICOS 공동자극 경로를 이식 후 지연 차단하면 마우스 이식편의 생존기간이 증가되며, 이는 감각된 T 세포의 면역회상 반응이 억제된다는 점을 보여준다(23).

또한 4-1BB/4-1BB 상호작용도 CD8+ 세포의 면역회상 반응에 중요하다는 것이 알려져 있다(24,25). 기억 T 세포의 면역회상 반응에 중요한 것으로 생각되는 또 다른 공동자극 경로는 OX40/OX40L 경로다. 일부 모델의 경우 OX40/OX40L 및 B7/CD28 경로를 동시에 차단할 경우 감각된 T 세포가 투여된 피이식자에서 심장 이식편의 생존이 증가되었다. CD27/CD70 공동자극 경로 차단은 CD8+ T 세포가 존재하더라도 이식편 생존기간을 무기한 늘리는 것으로 보고되었으며, 이는 CD27/CD70 공동자극이 항원을 경험한 CD8+ T 세포의 활성화에 기여한다는 보고와 일치한다(26). 따라서, 기억 T 세포는 올바른 기능을 위해 별개의 공동자극 분자를 필요로 하는 것으로 생각된다. 만일 이와 같은 별도의 경로를 조절 할 수 있다면, 새로운 치료로서 도입을 기대해 볼 수 있을 것이다.

2) 성장 인자 제한(growth factor limitation)

기억 T 세포의 항상성은 주로 common γ c-dependent cytokines인 IL-7과 IL-15에 의해 조절되는 것으로 생각된다. IL-7과 IL-15가 common γ c-family의 일원이기 때문에 다른 γ c cytokines도 유사한 기능을 가질 수도 있다. 기억 T 세포 생성 및 유지에 있어 IL-2의 역할은 논란의 소지가 있다. 일차 면역반응의 마지막에 IL-2를

	APC	T cell
Co-stimulatory	CD30L	CD30
	4-1BBL	4-1BB
	CD70	CD27
	OX40L	OX40
	L-ICOS	ICOS
	B7-1/2	CD28
	CD40	CD40L
Co-inhibitory	B7-1/2	CTLA-4
	PDL1/PDL2	PD-1
	HVEM	BTLA

Fig. 1. Co-stimulatory molecules.

주사하면 CD122^{hi} CD8 효과기 세포의 사멸을 막을 수 있으나, 다른 한편으로 중화성 항 IL-2 단클론항체를 주사하면, CD8 기억 T 세포의 현저한 증식을 유발한다(27).

기억 T 세포의 항상성에 성장인자가 관여한다는 사실은, 피이식자에 대한 치료 중재에 있어 새로운 돌파구가 될 수 있을 것으로 생각된다. 실제로, common γ c cytokines 수용체를 차단하면 췌도 동종이식에서 기억 T 세포에 의한 파괴가 억제된다(28). 하지만 이 방법의 단점은 이식편을 파괴하는 기억 T 세포를 목표로 해도 동시에 면역 유지에 필요한 T 세포 기억도 잃게 된다는 점이다.

이와 같이, 성장인자 억제의 타이밍과 기간은 이식 모델에서 기억 T 세포 차단에 있어 중요한 부분이다.

3) 기억 세포 trafficking 변경

또 다른 방법은 기억 T 세포가 이식편 내로 침윤되는 것을 방지하는 것이다. 이론적으로, 이 방법은 CCR5나 CXCR3와 같이 T 세포의 염증조직 내 이동을 유발하는 chemokine 수용체를 억제함으로써 실현될 수 있으나, 아직까지 이들 수용체가 기억 T 세포에서 어떠한 역할을 하는지는 분명하지 않다(29). 최근의 연구들을 살펴보면, 마우스 모델에서 sphingosine 1-phosphate 수용체 작용제인 FTY720이 말초 림프절에서 제공자 특이 CD4+ 기억 T 세포를 격리하는 효과를 보였고 이식된 심장의 거부반응 발생을 늦췄다(30). 하지만, 이러한 새로운 시도들은 아직 더 많은 추가적 연구가 필요한 상태이다.

향후 과제

기억 T 세포는 성공적 장기 이식에 있어 심각한 장애요인이 될 수 있다. 이러한 기억 T 세포의 상태는 환자 개인의 과거 면역 경험에 따라 다양하게 나타난다. 기억 T 세포의 동종항원 반응성도 이종 면역이나 동종 항원에 노출된 경험 등에 따라 다양할 수 있다. 그러나, 기억 T 세포의 이식 거부반응에서의 중요성을 고려할 때, 제공자 특이 기억 T 세포의 생성기전에 대한 철저한 이해가 수반되어야 하며, 이를 통해 새로운 면역학적 치료 방안이 모색되어야 한다. 향후 어떻게 항원 특이적으로 기억 T 세포 관용을 얻을 수 있는가에 대해 많은 연구가 필요하며, 다양한 방안이 나올 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Neujahr DC, Chen C, Huang X, Markmann JF, Cobbold S, Waldmann H, et al. Accelerated memory cell homeostasis during T cell depletion and approaches to overcome it. *J Immunol* 2006;176:4632-9.
- 2) Minamimura K, Gao W, Maki T. CD4+ regulatory T cells are spared from deletion by antilymphocyte serum, a polyclonal anti-T cell antibody. *J Immunol* 2006;176:4125-32.
- 3) Seder RA, Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nat Immunol* 2003;4:835-42.
- 4) Cush JJ, Pietschmann P, Oppenheimer-Marks N, Lipsky PE. The intrinsic migratory capacity of memory T cells contributes to their accumulation in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1992;35:1434-44.
- 5) Masopust D, Vezys V, Marzo AL, Lefrancois L. Preferential localization of effector memory cells in non-lymphoid tissue. *Science* 2001;291:2413-7.
- 6) Chalasani G, Dai Z, Konieczny BT, Baddoura FK, Lakkis FG. Recall and propagation of allospecific memory T cells independent of secondary lymphoid organs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:6175-80.
- 7) Sallusto F, Lenig D, Forster R, Lipp M, Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 1999;401:708-12.
- 8) Selin LK, Brehm MA. Frontiers in nephrology: heterologous immunity, T cell cross-reactivity, and alloreactivity. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2268-77.
- 9) Wu Z, Bensinger SJ, Zhang J, Chen C, Yuan X, Huang X, et al. Homeostatic proliferation is a barrier to transplantation tolerance. *Nat Med* 2004;10:87-92.
- 10) Pantenburg B, Heinzl F, Das L, Heeger PS, Valujskikh A. T cells primed by Leishmania major infection cross-react with alloantigens and alter the course of allograft rejection. *J Immunol* 2002;169:3686-93.
- 11) Lombardi G, Sidhu S, Daly M, Batchelor JR, Makgoba W, Lechler RI. Are primary alloresponses truly primary? *Int Immunol* 1990;2:9-13.
- 12) Prlic M, Blazar BR, Khoruts A, Zell T, Jameson SC. Homeostatic expansion occurs independently of costimulatory signals. *J Immunol* 2001;167:5664-8.
- 13) Vu MD, Clarkson MR, Yagita H, Turka LA, Sayegh MH, Li XC. Critical, but conditional, role of OX40 in memory T cell-mediated rejection. *J Immunol* 2006;176:1394-401.
- 14) Sprent J. Turnover of memory-phenotype CD8+ T cells. *Microbes Infect* 2003;5:227-31.
- 15) Sprent J, Surh CD. Generation and maintenance of memory T cells. *Curr Opin Immunol* 2001;13:248-54.
- 16) Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? *Nat Rev Immunol* 2003;3:609-20.
- 17) Kieper WC, Tan JT, Bondi-Boyd B, Gapin L, Sprent J,

- Ceredig R, et al. Overexpression of interleukin (IL)-7 leads to IL-15-independent generation of memory phenotype CD8⁺ T cells. *J Exp Med* 2002;195:1533-9.
- 18) Lakkis FG, Sayegh MH. Memory T cells: a hurdle to immunologic tolerance. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2402-10.
 - 19) Valujskikh A, Pantenburg B, Heeger PS. Primed allo-specific T cells prevent the effects of co-stimulatory blockade on prolonged cardiac allograft survival in mice. *Am J Transplant* 2002;2:501-9.
 - 20) Adams AB, Williams MA, Jones TR, Shirasugi N, Durham MM, Kaech SM, et al. Heterologous immunity provides a potent barrier to transplantation tolerance. *J Clin Invest* 2003;111:1887-95.
 - 21) Valujskikh A, Li XC. Frontiers in nephrology: T cell memory as a barrier to transplant tolerance. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2252-61.
 - 22) Pearl JP, Parris J, Hale DA, Hoffmann SC, Bernstein WB, McCoy KL, et al. Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion. *Am J Transplant* 2005;5:465-74.
 - 23) Harada H, Salama AD, Sho M, Izawa A, Sandner SE, Ito T, et al. The role of the ICOS-B7h T cell co-stimulatory pathway in transplantation immunity. *J Clin Invest* 2003;112:234-43.
 - 24) Dawicki W, Bertram EM, Sharpe AH, Watts TH. 4-1BB and OX40 act independently to facilitate robust CD8 and CD4 recall responses. *J Immunol* 2004;173:5944-51.
 - 25) Prell RA, Evans DE, Thalhofer C, Shi T, Funatake C, Weinberg AD. OX40-mediated memory T cell generation is TNF receptor-associated factor 2 dependent. *J Immunol* 2003;171:5997-6005.
 - 26) Rothstein DM, Sayegh MH. T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. *Immunol Rev* 2003;196:85-108.
 - 27) Murakami M, Sakamoto A, Bender J, Kappler J, Marrack P. CD25⁺CD4⁺ T cells contribute to the control of memory CD8⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8832-7.
 - 28) Demirci G, Strom TB, Li XC. Islet allograft rejection in nonobese diabetic mice involves the common gamma-chain and CD28/CD154-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 2003;171:3878-85.
 - 29) el-Sawy T, Fahmy NM, Fairchild RL. Chemokines: directing leukocyte infiltration into allografts. *Curr Opin Immunol* 2002;14:562-8.
 - 30) Zhang Q, Chen Y, Fairchild RL, Heeger PS, Valujskikh A. Lymphoid sequestration of alloreactive memory CD4 T cells promotes cardiac allograft survival. *J Immunol* 2006;176:770-7.