

이식 거부반응에서의 대식세포의 역할

서울대학교 의과대학 장기이식연구소¹, 내과학교실², 서울대학교병원 장기이식센터³

염혜정¹ · 안규리^{1,2} · 양재석^{1,3}

The Role of Macrophages in Transplant Rejection

Hye-Jung Yeom, Ph.D.¹, Curie Ahn, M.D.^{1,2} and Jaeseok Yang, M.D.^{1,3}

Transplantation Research Institute¹, Department of Internal Medicine², Seoul National University College of Medicine, Transplantation Center, Seoul National University Hospital³, Seoul, Korea

Macrophage accumulation has been recognized as a feature of allograft rejection, however, the role of macrophages in rejection remains underappreciated. Macrophages are present within graft tissues throughout the lifespan of the graft, including acute rejection episodes. Recent advances in macrophage biology have demonstrated that different types of macrophages in grafts serve a range of functions, including promotion or attenuation of inflammation, participation in innate and adaptive immune responses, and mediation of tissue injury, fibrosis, and tissue repair. Macrophages contribute to both the innate and acquired arms of the alloimmune response, and, thus, may be involved in all aspects of acute and chronic allograft rejection. Macrophages are also involved in hyperacute and acute vascular rejection of xenografts. A deeper understanding of how macrophages accumulate within grafts and of the factors that control differentiation and function of these cells could lead to identification of novel therapeutic targets in transplantation.

Key Words: Homologous transplantation, Macrophages, Graft rejection, Transplantation, Heterologous transplantation

중심 단어: 동종이식, 대식세포, 이식거부, 이식, 이종이식

서 론

대식세포(macrophage) 축적은 이식 거부반응의 특징으로 오랫동안 알려져 왔으나, 대식세포가 거부반응에서 어떤 역할을 하는 지에 대해서는 아직 정확히 알려져 있지 않다. 대식세포는 선천성, 후천성 면역반응에 관여하여 급성 및 만성 거부반응을 일으킨다. 최근 대식세포 생물학의 발전에 따라 동종 및 이종이식 거부반응에서 대식세포의 활성화와 pluripotent 역할과 관련된 대식세포의 축적 경로가 보다 뚜렷이 밝혀지게 되었다. 대식세포에 대한 치료 기술 발전은 T세포 치료분야와 함께 장기

이식 성적 개선에 크게 기여할 것으로 기대된다.

1958년 대식세포와 T세포는 동종이식 급성 거부반응(acute rejection)에서 침윤되는 주요 세포들로서, 이때 나타나는 거부반응은 지연형 과민성반응(delayed-type hyper-sensitivity)과 유사하다고 알려졌다(1). 이후 오랫동안, 이식면역학 분야에서는 T세포를 중심으로 많은 연구들이 이루어졌지만, 대식세포에 관한 연구는 상대적으로 주목 받지 못하였다. 그 결과, 아직까지 대식세포의 역할에 대한 이해는 뒤쳐져 있지만, 본 논문에서 동종이식 거부반응을 중심으로 이식 후 대식세포 축적경로에 대해 살펴 보고, 급성 거부반응에서의 다양한 역할을 논하고자 한다. 또한, 대식세포의 이종이식 거부반응에서의 역할에 대해서도 살펴 보고자 한다.

본 론

1) 단핵구와 대식세포의 기원과 역할

면역 방어 역할을 하는 단핵구 식세포계(mononuclear phagocytic system)는 골수에서 기원하고, 거대세포, 혈

책임저자 : 양재석, 서울시 종로구 대학로 103
서울대학교병원 장기이식센터, 110-744
Tel: 02-2072-4128, Fax: 02-2072-4129
E-mail: jcyjs@dreamwiz.com

접수일 : 2012년 8월 27일, 심사일 : 2012년 8월 27일
게재승인일 : 2012년 8월 27일

본 논문은 서울대학교병원 집중육성연구비 지원(0420110810)에 의해 이루어짐.

액내 단핵구들(monocytes) 및 그들의 전구체들로 구성되어 있다. 대식세포의 생물학적 분류는 대식세포 아군간의 이질성(heterogenicity)과 가소성(plasticity)에 따라 이루어진다. 조직 대식세포들은 혈액의 단핵구들로부터 기원하는데 그 조직의 상태에 따라 분화한다(2). 이들은 쿠퍼세포(Kupffer cells), 파골세포(osteoclasts), 수지상세포(dendritic cells), 신경아교세포(glial cells) 등으로 분류될 수 있다.

휴지기 대식세포는 신장, 간, 폐, 심장, 골수 등 대부분의 장기들에서 발견되고 그들의 위치에 따라서 역할은 달라진다. 일반적인 대식세포는 식균작용(phagocytosis), 활성화된 T세포에 대한 항원제시(antigen presentation), 싸이토카인(cytokine) 생산 및 분비, 세포 재생을 포함한 다양한 활동들을 할 뿐만 아니라, 각 조직에서 국소 감시 활동을 한다. 싸이토카인, 면역글로블린(immunoglobulin)과 보체와 같은 용해성 분자, 그리고 세포표면 혹은 matrix에 결합되는 리간드는 특이적인 대식세포 수용체와 결합하여 분화 촉진 등 다양한 작용을 하게 된다. 수지상세포는 식세포 능력, MHC class II 발현과 싸이토카인 생산 등 대식세포와 많은 성질들을 공유하지만, 동종이식 거부반응에서 중요한 다른 점이 있다. 즉, 수지상세포들은 대식세포와 다르게, 활성화된 T세포뿐만 아니라, 활성화되지 않은(naïve) T세포에 대한 항원제시 능력이 있기 때문에(3), 후천성 동종 면역반응과 급성 거부반응의 개시에 보다 중요한 역할을 수행한다.

대식세포들은 보통 조직에서는 낮은 숫자로 존재하고, 면역반응이 일어난 곳에서는 그 반응정도에 따라서 숫자가 증가하며, 면역반응 존재에 따라서 대식세포들의 표현형과 기능은 확연한 차이를 보인다. MCP-1 (monocytes expressing monocyte-chemotactic protein-1)과 CCR2가 발현된 단핵구는 손상 조직으로 빠르게 침윤되지만, 휴지기 대식세포(resident macrophages)에서는 CCR2발현이 낮아 선택적으로 유입된다.

2) 대식세포의 활성화

대식세포의 활성화는 크게 M1 (고전적 활성화, classical activation)과 M2 (대체적 활성화, alternative activation)로 나누어 볼 수 있지만, 여전히 논쟁이 되고 있다(4).

대식세포의 고전적 활성화는 두 가지 자극이 필요하다. 첫째는 활성화된 T세포와 NK 세포가 생산하는 INF- γ 이고(5), 둘째는 외인성 병원체-관련 분자 구조(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)에 의한 TLRs (toll-like receptors)의 자극이다. 선천면역 자극에 의해 활성화된 대식세포는 효과기(effector) 세포로서 역할을

하게 되는데, MHC class II 항원의 발현 상승과 함께 항원제시, IL-12의 생산을 통한 Th1 면역반응 촉진 및 iNOS (inducible nitric oxide)와 TNF- α 의 대량 생산을 통한 세포독성 작용 등을 통해 침투한 병원체를 처리하는 역할을 수행한다. 이러한 반응들은 후천성 면역반응의 형성과 촉진에도 영향을 미친다. 이식 거부반응에서는, TLRs에 의해 내인성 리간드로 인식되는 heat shock protein과 허혈-재관류 손상(ischemia reperfusion injury, IRI)에서 손상된 세포로부터 유리되는 지질단백질이 대식세포를 활성화시킬 수 있다(6). IRI에 의해 생성된 내인성 선천면역계 자극원, 또는 위험신호(danger signal)들은 대식세포 활성화와 염증반응을 유도할 수 있고, 이 과정이 동종이식 거부반응의 초기단계에서 일어나는 선천면역반응에 중요하다(7).

대체적 활성화된 대식세포(M2, alternatively activated macrophages)는 IL-4(8) 혹은 IL-13(9)이 많거나, NO (nitric oxide) 생산이 낮은 상황에서 생긴다. 이들은 mannose 수용체나 MHC class II의 발현을 증가시키고 세포이물질을 흡수(endocytosis)하며 동종이식된 생존율을 연장시키는데 관련된 면역조절, 재생(repair) 및 섬유화(fibrosis)에도 중요한 역할을 한다.

대식세포의 체액성 활성화는 대식세포의 Fc 수용체와 항체 또는 면역 복합체의 결합을 통해서 일어난다(7). 대식세포의 Fc γ RIII 수용기에 결합하면 대식세포의 활성화가 일어나는 반면, Fc γ RIIB와의 결합은 일반적으로 면역반응이 하향조절된다고 알려졌으나(10), Fc γ RIIB가 항원제시의 효율을 높여 준다는 것이 보고되기도 하였다(11).

세포자멸사(apoptosis) 산물의 식균작용은 대식세포를 비활성화시킬 수 있는데, 염증반응을 억제하고, TGF- β 의 발현이나, prostaglandin E2 생산을 촉진하며, T세포의 증식을 억제한다. 이 조건 하에서 NO와 IL-10을 생산하고, 만성 염증과 면역반응을 조절하고, 조직의 재생을 촉진한다. 반대로 괴사된(necrotic) 세포들에 대한 식균작용은 염증(proinflammatory) 반응을 일으킨다(12,13).

이와 같은 다양한 대식세포들의 기능을 보다 명확히 규명하기 위해서는 생체 내에서 각각의 활성화된 표현형을 구별할 수 있는 특이적 표지자가 필요하다.

3) 대식세포의 선천면역과 후천면역에서의 역할

선천면역(innate immunity)은 미생물의 침투 또는 조직손상 결과 방출되는 위험신호들(danger signals)이 TLR 같은 선천면역 수용체를 통하여 대식세포, 호중구(neutrophils)와 NK세포들을 활성화시킴으로써 발생하는 일차적인 면역반응이다(14). 이식 직후 발생할 수 있는

IRI가 선천면역반응을 자극하는 좋은 예이다(15). 한편, 후천면역(adaptive immunity)은 항원이 항원특이적인 림프구에 의해서 인지되어, 항원특이적인 효과기 세포와 항체가 생산되는 조직적인 반응이다. 동종이식에서 후천면역반응은 타인의 HLA 분자에 존재하는 동종항원에 대해 항원-특이적인 T세포가 반응하면서 유도된다.

대식세포는 상호작용하는 선천면역계와 후천면역계에 모두 관여하고 있는데, 선천면역반응에서 대식세포는 $\text{TNF-}\alpha$ 와 IL-1을 포함한 여러 사이토카인이나 ROS (reactive oxygen species) 분비를 통해 염증반응을 촉진한다. 또한, 대식세포는 활성화된 T세포에 대해 항원을 제시하거나, 활성화된 T세포의 효과기 세포로서 활동함으로써 후천면역반응에도 관여한다(Fig. 1).

4) 대식세포의 이식편 축적

동종이식에서 이식 초기에 활성화되는 세포들은 IRI 등 동종항원에 비의존적인 선천면역반응과 관련이 많고, 시간이 지난 후 활성화되는 세포들은 대부분 후천면역계와 관련이 깊다. 즉, 단핵구/대식세포는 호중구(neutrophil)와 NK 세포 등 다른 선천면역세포들과 함께 동종이식 후 초기에 이식편(graft) 조직에서 현저하게 관찰된다(16).

이식편에서의 대식세포 축적은 IRI 직후 나타나고, 동계이식(syngeneic transplantation)과 동종이식(allogeneic transplantation)에서도 관찰된다. 고형장기 이식에서, 공여자의 조직 대식세포는 수술 과정 중 이식장기로 이동한다. 이식편에서의 제공자 대식세포는 국소적으로 증식

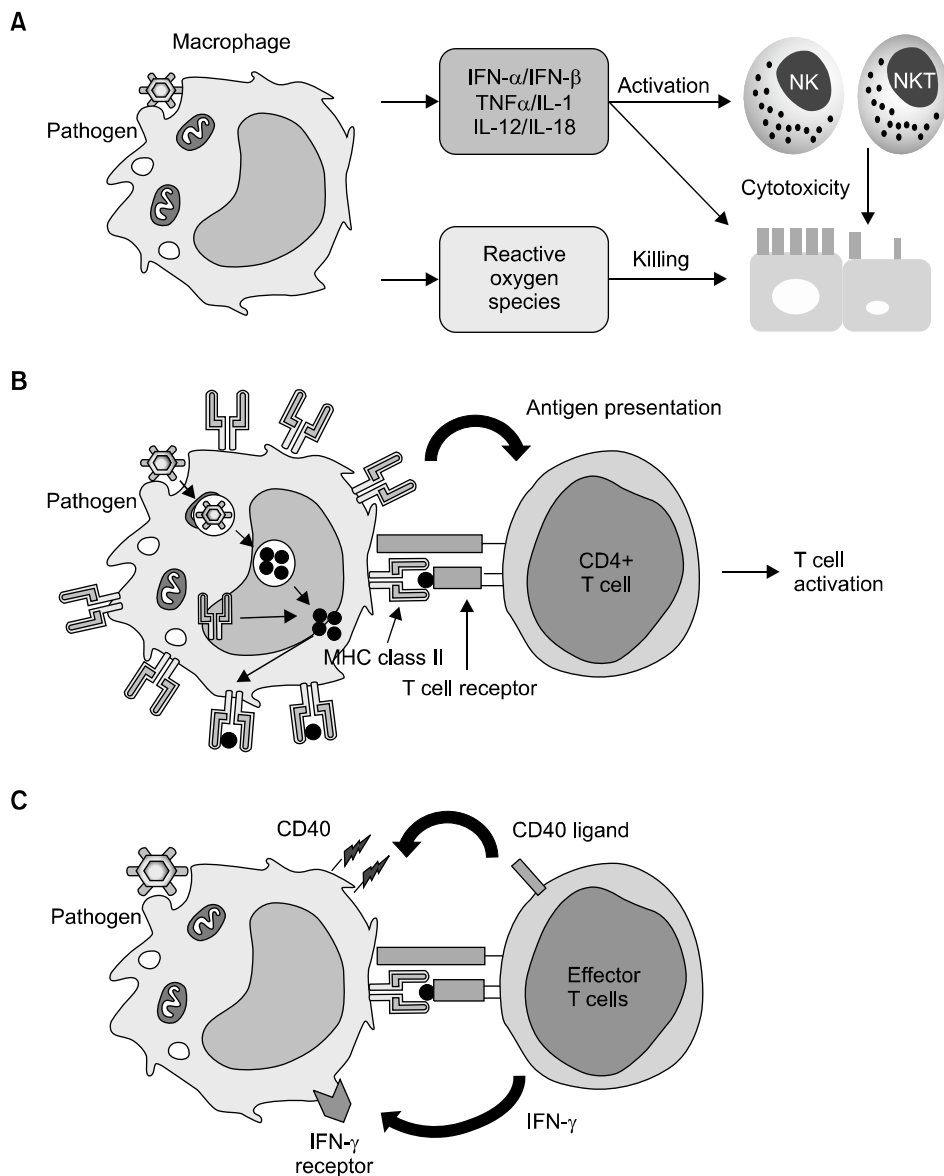


Fig. 1. Roles of macrophages in innate and adaptive immunity. (A) Macrophages induce innate immune response. (B) Macrophages activate adaptive immune response by presenting antigens to CD4^+ T cells. (C) Macrophages augment adaptive immune response by their action as effector cells under the guide of T cells.

함으로써, 이식 후 증가하고(17), 적어도 4주 동안 유지되다가 거부반응이 없을 경우에는 점차 줄어든다(18). 한편, 수용자 대식세포는(ED1⁺, O×62) 수술 후 24시간 안에 이식편으로 침윤되는데(19), 거부반응이 없을 때에는 대식세포 수가 감소되지만 적은 수의 대식세포는 여전히 남아 있다(20). 거부반응은 대식세포의 침윤 증가를 동반하는데, 인간의 장기이식 후 시행한 조직검사의 38~60%에서 대식세포의 침윤 증가가 관찰되었다(21). 이와 같은 대식세포들의 증가는 혈액 단핵구들의 유입과 이식편에서 증식에 의한 결과이다. 신장 동종이식 후 만성 거부반응과 이식편 소실 과정에서도 대식세포의 축적이 관찰된다(22).

(1) 순환 단핵구의 유입: 혈중의 단핵구는 거부반응에서 생산되는 MCP-1(23), RANTES(24), MIP-1(25)과 MIF(26)와 같은 케모카인(chemokine)과 싸이토카인에 의해서 이식편으로 유입되는데, 이와 같은 케모카인과 싸이토카인은 이식편의 실질세포와 침윤된 대식세포나 림프구에서 생산된다. 관류하거나 거부반응이 일어난 신장 동종이식편에서 분리한 단핵구는 CD161, CD80과 MHC class II 발현이 증가되었다(27). 이식 전 단핵구 활성이 그 표현형과 기능을 결정하는데, *ex vivo* 상태에서의 단핵구 자극은 사구체신염의 면역반응에 영향을 준다는 것이 실험적으로 증명되었다(28). 거부반응 시기 단핵구들은 부착분자(ICAM-1, LFA-1, VCAM)에 의해 내피세포에 부착되고, 이후 PECAM-1과 CD99의 작용에 의해 내피세포를 넘어 실질조직으로 침투한다(29).

(2) 이식편에서의 대식세포의 증식: PCNA (proliferating cell-nuclear antigen)(30)나 BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine) 염색을 통해 증명되었듯이(31), 거부반응에서 대식세포의 증식은 대식세포 축적에 중요한 역할을 한다. M-CSF (Monocyte-colony stimulating factor)의 c-fms 수용체를 통한 신호전달은 급성 거부반응시 대식세포 증식의 중요한 조절인자이다. M-CSF는 실질세포, 특히 세뇨관 상피세포(tubular epithelial)와 침윤한 백혈구에 의해 생산되고, 대식세포 증식에 의해 대량 생산된다(32). M-CSF 수용체인 c-fms를 차단할 경우, 대식세포의 국소 증식을 82% 감소시켰고, 그 결과 대식세포 축적이 50% 이상 감소하였으며, 거부반응의 중증도도 감소하였다(33).

(3) 동종이식편에서의 대식세포 분포: 신장 동종이식 거부반응에서 대식세포는 혈관 주위, 세뇨관질부위(tubulointerstitial region)와 사구체 내에서 발견된다. 림프구와 달리 대식세포는 세뇨관 기저막을 침투하고, 세포 간의 직접적 접촉보다 싸이토카인 분비에 의해 세뇨관 상피세포 손상을 일으킨다. CAMPATH-1H 처리 모델에서,

tubulitis의 발생에 T세포뿐만 아니라 대식세포가 중요한 역할을 함을 알 수 있었다(34). 사구체 내 대식세포 축적은 심한 동종이식 거부반응에서 볼 수 있고, 좋지 않은 예후를 시사해 준다(35).

5) 동종 급성 거부반응에서 대식세포의 역할

대식세포는 식균작용, 활성화된 CD4⁺ T세포에 대한 항원 제시, 염증성 싸이토카인 생산, 조직손상 단계에서 효과기 세포 기능, 면역조절과 조직 재생 촉진을 포함한 다양한 역할을 수행한다.

(1) 식균작용 및 감염된 CD4⁺ T세포에 대한 항원제시 작용: 식균작용은 Metchnikoff에 의해서 일찍이 밝혀진 대식세포의 기능이다(36). 많은 세포가 식균작용이 가능하지만 소위 전문적인 식균작용은 대식세포, 미성숙된 수지상세포와 호중구에서 일어난다(37). 바이러스에 감염된 세포를 피사시키는데 있어 대식세포는 미성숙 수지상세포보다 효과적인 식균작용을 보여준다(38).

이식에서 항원제시와 관련된 대식세포의 직접적인 역할은 크지 않고, 수지상세포보다 효과적이지 않더라도 그 역할을 간과할 수는 없다. Underhill 등(39)은 항원제시 세포로서 대식세포와 T세포의 활발한 상호작용을 생체 외 실험을 통해 보여 주었다. 또한 인간의 신장 동종이식 거부반응에서 발현 증가가 보고 되어 있는(40) HSP60 존재 하에서는, T세포에 의한 IFN- γ 유도로 평가하였을 때 대식세포의 항원제시능이 수지상세포보다 더 효과적이었다(41). 그러나, 거부반응에서 세포피사로부터 기인하는 항원이 class I-restricted CD8⁺ 세포독성 T세포를 자극하는 교차항원제시(cross-presentation)는 대식세포에서는 일어나지 않고, 수지상세포에서만 일어난다(42).

(2) 면역반응 촉진 작용: 활성화된 대식세포는 IL-1, IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ 와 같은 염증성 싸이토카인을 다량 분비함으로써, 면역반응을 촉진한다. 신장 동종이식 거부반응에서 IL-1가 증가하고, 수여자에서 본래 많이 존재하는 IL-1 합성 조절인자(IL-1 receptor-antagonist)는 감소된다(43). TNF- α 역시 거부반응에서 혈청 내나 이식편 내에서 모두 증가된다(44). 또한, 신장 동종이식 거부반응에서 IL-18를 유발하면 대식세포가 증가하고 대식세포를 제거한 동물에서는 이식편 손상에서도 IL-18의 발현이 낮았다(45). IFN- γ 는 MHC class II 발현을 촉진하고 대식세포에 의한 생산을 조절한다(46).

(3) 조직 손상에서 효과기 세포 기능: 대식세포는 reactive nitrogen과 ROS를 생산함으로써, 급성 거부반응의 조직손상을 일으킬 수 있다(47). NO의 혈청 내 농도 역시 급성 거부반응에서 상승된다(48). 랫트(rat) 심장이식

거부반응에서 iNOS를 억제하였을 때, 심장 수축기능이 증가하였고, 조직학적 거부반응이 감소하였으며, 이식편 생존율이 연장되었다(49). 대식세포에 의한 조직 특이적인 인지나 파괴와 관련된 정확한 기전은 많이 알려져 있지 않지만, 생체 외 실험에서 활성화된 대식세포가 신장 상피세포에 직접적인 독성을 보였다(50). 뿐만 아니라, liposomal clodronate를 처리하여 대식세포를 제거하였을 때, 이식 후 대식세포의 축적이 감소하였고, 그 효과기 분자인 NO의 생산도 90% 이상 감소되었으며, 이식 거부반응도 약해졌다(51). 이 결과들은 대식세포가 이식편 손상에서 효과기 세포로 역할을 한다는 것을 제시해 준다.

6) 동종 만성 거부반응에서 대식세포의 역할

만성 거부반응 또는 만성 동종이식편 기능이상(chronic allograft dysfunction)의 발병원인은 아직 불명확하지만, 특이적인 동종면역반응뿐만 아니라 약물독성이나 허혈 손상 등 비특이적인 비면역성 손상이 모두 포함되어 있다(52). 대식세포의 침윤은 동종면역반응에서 잘 나타나지만, 허혈 손상처럼 비면역성 자극에 의해 심화되는데(53), 만성 거부반응에서도 대식세포의 침윤이 중요한 역할을 한다(54). 미니 돼지에서 급성 거부반응의 50%가 만성 거부반응으로 진행되었는데, 대식세포의 침윤의 지속과 만성 거부반응으로의 진행이 관련되었다(55). 대식세포 저해제를 처리하였을 때, 랫트 모델에서의 만성 거부반응의 임상적 및 조직학적 발달이 억제되었다(56,57). 인간 이식편 연구에서는 이식 초기 생검 조직에서의 대식세포 침윤의 정도와 이후 만성 거부반응 발생이 관련되었다(22). 대식세포의 만성 거부반응 촉진 작용은 그 기전이 잘 알려져 있지 않지만, PDGF 분비를 통한 평활근세포 증식 촉진, TNF- α 와 IL-1 분비를 통한 염증반응 유도, ROS 생산을 통한 세포괴사, matrix metalloprotease와 TGF- β 를 통한 섬유화 촉진 등의 작용이 관여할 가능성이 있다(57).

7) 이종이식에서의 대식세포의 역할

대식세포는 동종이식 거부반응뿐만 아니라, 이종이식 거부반응에서도 흔히 발견되는데, 그 중에서도 초급성 거부반응(hyperacute rejection)과 급성 혈관성 거부반응(acute vascular rejection)에서 중요한 역할을 한다. 이종 고형장기이식에서의 거부반응이 이종 세포이식에서보다 더 심한데, 혈관에 존재하는 내피세포가 그 중요한 원인이다. 초급성 거부반응에서 이종이식편에 대식세포와 NK세포의 심한 침윤이 관찰된다. 또한, 급성 혈관성 거

부반응에서도 대식세포는 T세포나 B세포와 독립적으로 이종이식편에 침윤하고 거부반응을 유도할 수 있다(58).

한편, 인간 대식세포가 이종항체나 보체가 없는 상태에서도 돼지 적혈구에 대해 식균작용을 하고, 돼지 세포에서 α -Gal 항원을 제거한 후에도 식균작용이 가능하였다(59). 실제, baboon에 α -Gal 항원을 제거한 돼지의 심장을 이식하였을 때, 심장이식편의 생존율이 연장되었지만, 여전히 거부반응은 발생하였다.

8) 이종이식 거부반응에서 대식세포의 작용기전

대식세포는 이종이식 거부반응에서 두 방향으로 관여할 수 있다.

첫째, 대식세포는 T세포를 매개로 한 세포성 거부반응에 관여한다. 이것은 대식세포에 의한 선천면역반응과 T세포에 의한 후천면역반응의 연계로 이루어지는데, T세포는 대식세포를 활성화하여 이종이식편으로 침윤을 유도하고, 대식세포는 T세포의 활성화를 유도한다. 대식세포 결핍은 이종항체를 통한 상호작용을 감소시켜 CD4⁺ T세포의 활성화를 감소시킨다. 또한, T세포는 MCP-1과 같은 케모카인을 분비함으로써 순환 단핵구의 이종이식편으로 유입을 유도하고, IFN- γ 와 같은 싸이토카인을 통해서 대식세포를 활성화시킬 수 있다. 대식세포는 T세포의 인도 하에 그 효과기 세포로서 직접적으로 이식 파괴 매개체 역할을 하는데, CD4⁺ T세포에 의해 활성화된 대식세포가 이종체도이식편 거부반응을 일으켰다(60). 이와 같이 T세포는 대식세포의 활성화를 통해서 거부반응을 유발할 수 있다.

둘째, 이종항원의 대식세포 수용체에 대한 직접 자극에 의해, 대식세포는 T세포와 독립적으로 직접 독성작용을 나타내어 이종이식편을 파괴하는데 참여할 수 있다. 그 한 예로 후천면역계가 없는 상태에서 대식세포는 이종골수이식 거부반응을 일으켰다(61). 대식세포는 TNF- α 와 IL-1 같은 싸이토카인을 분비함으로써 이종이식편에 직접적인 독성작용을 나타낼 수 있다. 이와 같은 매개물들은 면역세포 침윤을 유도하고, 내피세포 활성화를 촉진함으로써 이종이식 거부반응에 기여한다. 랫트의 이종체도이식 모델에서, 대식세포가 없을 경우, TNF- α 와 IL-1의 혈청 농도는 감소한다(62). 또한 대식세포는 NO 분비를 통해 그 직접 독성작용을 나타낸다.

9) 대식세포 조절 기전

(1) 대식세포-매개성 거부반응에서 CD47의 역할(Fig. 2A): CD47은 대식세포 활성화를 억제하는 대표적인 리간드로서 대식세포에 존재하는 면역 억제 수용체인 signal

regulatory protein α (SIRP α)의 리간드로 작용하며 대식세포에 의한 식균작용의 억제에 관여한다. 최근 인간의 CD47을 돼지 세포에 도입하였을 때, 인간의 대식세포에 의한 식균작용을 억제할 수 있었다(63). 돼지 내피세포에 인간 CD47을 유전적으로 도입하였을 때, 인간 대식세포의 SIRP에 억제신호를 주고, 대식세포-매개성 이종이식 거부반응을 약화시켰다(64). 현재, 대식세포 억제를 통해 이종이식 거부반응을 조절하기 위하여 인간 CD47을 도입한 형질전환 돼지를 만드려는 시도가 진행 중이다.

(2) 대식세포-매개성 거부반응에서 CD200의 역할(Fig. 2B): CD200은 1형 막단백으로서 마우스, 랫트와 인간의 다양한 세포에서 발현되고 있는데, 이식 거부반응, 자가면역질환, 자연성 유산과 종양 등에 관여하고 있다(65). CD200 수용체는 골수양 계열의 세포에서 주로 발현되고, 마우스와 인간의 대식세포, 수지상세포, B세포 및 T세포에서 그 발현이 관찰된다. CD200과 CD200 수용체가 결합하면, CD200 수용체를 가진 골수양 계열 세포의 MAPK 활성화 등이 억제되고, 대식세포의 싸이토카인 분비와 세포 사멸유도능이 억제되어 대식세포 활성화 기능이 억제된다(65). 또한 Foxp3⁺ 면역조절 T세포(regulatory T cell) 유도 작용을 보이기도 한다(66). 그리고, CD200R 차단항체 투여 결과 동종이식 거부반응이나 자가면역반응을 억제되었다(67). 따라서 돼지세포에 대한 인간 대식세포의 활성화를 억제할 목적으로, 인간 CD200 유전자를 도입한 형질전환돼지를 생산하거나, CD200-Fc를 투여하는 방법은 대식세포를 목표로 한 새로운 치료 기술로서 유망하다.

결론

대식세포는 이식편에 초기부터 침윤하여, 선천면역반응을 주도적으로 일으키고, 나아가 후천면역계와의 상호작용을 통해 후천면역세포를 활성화시키거나, 후천면역반응의 효과기 세포로 작용함으로써 급성 및 만성 거부반응을 유도한다. 다른 한편으로는 급성 손상으로부터 이식편의 회복과 재생에도 관여할 수 있다. 대식세포의 다양한 작용을 보다 정확히 이해하기 위해서는 서로 다른 작용을 하는 대식세포들의 여러 아군들의 표현형을 규명하는 것이 필요하다. 동종 및 이종이식에서 대식세포의 중요한 역할을 고려해 볼 때, 향후 대식세포를 목표

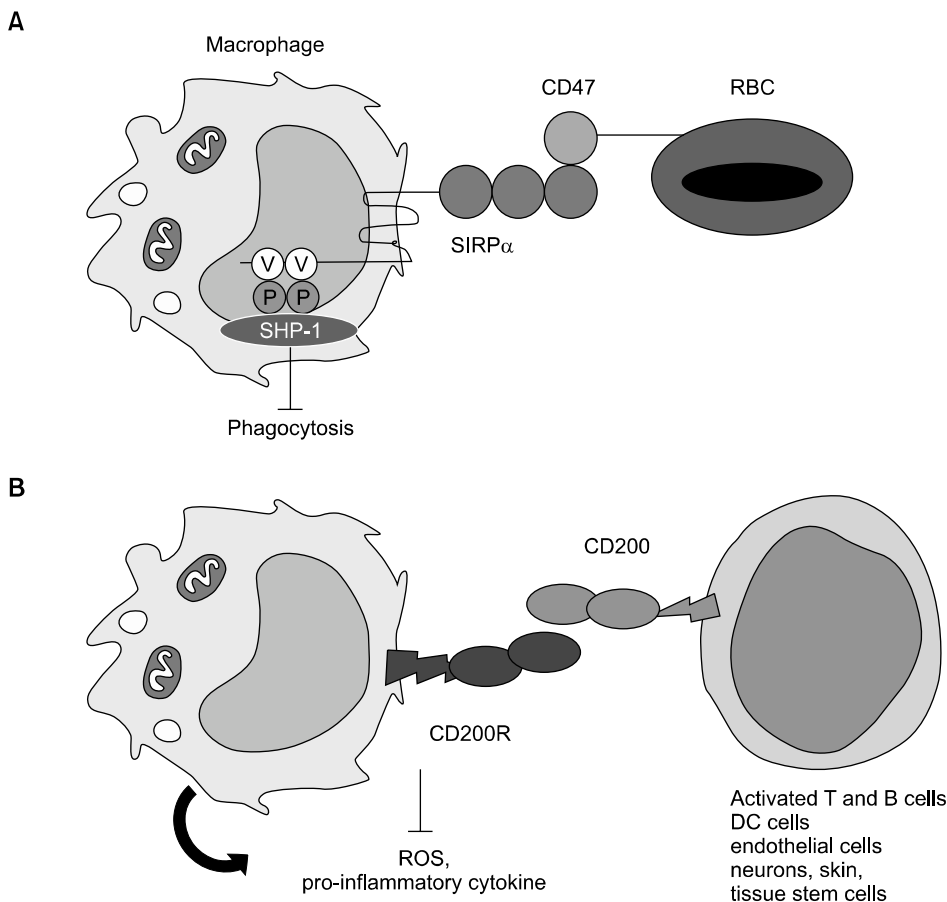


Fig. 2. Regulatory actions of CD47 and CD200 for macrophages. (A) Interaction of CD47 and SIRP α suppresses phagocytotic activity of macrophages. (B) Interaction of CD200 and CD200 receptor suppresses production of proinflammatory cytokines and reactive oxygen species by macrophages.

로 하는 새로운 치료제의 개발이 요청된다.

REFERENCES

- 1) Brent L, Brown J, Medawar PB. Skin transplantation immunity in relation to hypersensitivity. *Lancet* 1958;2:561-4.
- 2) van Furth R. Origin and turnover of monocytes and macrophages. *Curr Top Pathol* 1989;79:125-50.
- 3) Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767-811.
- 4) Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:23-35.
- 5) Dalton DK, Pitts-Meek S, Keshav S, Figari IS, Bradley A, Stewart TA. Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon-gamma genes. *Science* 1993;259:1739-42.
- 6) Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, Ghose S, Kirschning CJ, Issels RD, Wagner H. HSP70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin-1 receptor signal pathway. *J Biol Chem* 2002;277:15107-12.
- 7) Fernández N, Renedo M, García-Rodríguez C, Sánchez Crespo M. Activation of monocytic cells through Fc gamma receptors induces the expression of macrophage-inflammatory protein (MIP)-1 alpha, MIP-1 beta, and RANTES. *J Immunol* 2002;169:3321-8.
- 8) Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med* 1992;176:287-92.
- 9) Doyle AG, Herbein G, Montaner LJ, Minty AJ, Caput D, Ferrara P, et al. Interleukin-13 alters the activation state of murine macrophages in vitro: comparison with interleukin-4 and interferon-gamma. *Eur J Immunol* 1994;24:1441-5.
- 10) Tridandapani S, Siefker K, Teillaud JL, Carter JE, Wewers MD, Anderson CL. Regulated expression and inhibitory function of Fc gamma RIIB in human monocytic cells. *J Biol Chem* 2002;277:5082-9.
- 11) Yada A, Ebihara S, Matsumura K, Endo S, Maeda T, Nakamura A, et al. Accelerated antigen presentation and elicitation of humoral response in vivo by Fc gamma RIIB- and Fc gamma RI/III-mediated immune complex uptake. *Cell Immunol* 2003;225:21-32.
- 12) Barker RN, Erwig LP, Hill KS, Devine A, Pearce WP, Rees AJ. Antigen presentation by macrophages is enhanced by the uptake of necrotic, but not apoptotic, cells. *Clin Exp Immunol* 2002;127:220-5.
- 13) Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest* 1998;101:890-8.
- 14) Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002;296:301-5.
- 15) Zhai Y, Shen XD, O'Connell R, Gao F, Lassman C, Busuttil RW, et al. Cutting edge: TLR4 activation mediates liver ischemia/reperfusion inflammatory response via IFN regulatory factor 3-dependent MyD88-independent pathway. *J Immunol* 2004;173:7115-9.
- 16) He H, Stone JR, Perkins DL. Analysis of robust innate immune response after transplantation in the absence of adaptive immunity. *Transplantation* 2002;73:853-61.
- 17) Grau V, Herbst B, Steiniger B. Dynamics of monocytes/macrophages and T lymphocytes in acutely rejecting rat renal allografts. *Cell Tissue Res* 1998;291:117-26.
- 18) Paradis IL, Marrari M, Zeevi A, Duquesnoy RJ, Griffith BP, Hardesty RL, et al. HLA phenotype of lung lavage cells following heart-lung transplantation. *J Heart Transplant* 1985;4:422-5.
- 19) Penfield JG, Wang Y, Li S, Kielar MA, Sicher SC, Jeyarajah DR, et al. Transplant surgery injury recruits recipient MHC class II-positive leukocytes into the kidney. *Kidney Int* 1999;56:1759-69.
- 20) Grimm PC, McKenna R, Nickerson P, Russell ME, Gough J, Gospodarek E, et al. Clinical rejection is distinguished from subclinical rejection by increased infiltration by a population of activated macrophages. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1582-9.
- 21) Hancock WW, Thomson NM, Atkins RC. Composition of interstitial cellular infiltrate identified by monoclonal antibodies in renal biopsies of rejecting human renal allografts. *Transplantation* 1983;35:458-63.
- 22) Pilmore HL, Painter DM, Bishop GA, McCaughan GW, Eris JM. Early up-regulation of macrophages and myofibroblasts: a new marker for development of chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 2000;69:2658-62.
- 23) Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, Monno R, Stallone G, Schena FP. Monocyte chemotactic peptide-1 expression and monocyte infiltration in acute renal transplant rejection. *Transplantation* 1997;63:414-20.
- 24) Pattison J, Nelson PJ, Huie P, von Leutichau I, Farshid G, Sibley RK, et al. RANTES chemokine expression in cell-mediated transplant rejection of the kidney. *Lancet* 1994;343:209-11.
- 25) Grau V, Gerns D, Steiniger B, Garn H. Chemokine expression during acute rejection of rat kidneys. *Scand J Immunol* 2000;51:435-40.
- 26) Lan HY, Yang N, Brown FG, Isabel NM, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, et al. Macrophage migration inhibitory factor expression in human renal allograft rejection. *Transplantation* 1998;66:1465-71.
- 27) Scriba A, Grau V, Steiniger B. Phenotype of rat monocytes during acute kidney allograft rejection: increased expression of NKR-P1 and reduction of CD43. *Scand J Immunol* 1998;47:332-42.
- 28) Erwig LP, Rees AJ. Macrophage activation and programming and its role for macrophage function in glomerular inflammation. *Kidney Blood Press Res* 1999;22:21-5.

- 29) Schenkel AR, Mamdouh Z, Chen X, Liebman RM, Muller WA. CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions. *Nat Immunol* 2002;3:143-50.
- 30) Kerr PG, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY, Tesch G, Rainone S, Atkins RC. Deoxyspergualin suppresses local macrophage proliferation in rat renal allograft rejection. *Transplantation* 1994;58:596-601.
- 31) Lee I, Wang L, Wells AD, Ye Q, Han R, Dorf ME, et al. Blocking the monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 chemokine pathway induces permanent survival of islet allografts through a programmed death-1 ligand-1-dependent mechanism. *J Immunol* 2003;171:6929-35.
- 32) Le Meur Y, Jose MD, Mu W, Atkins RC, Chadban SJ. Macrophage colony-stimulating factor expression and macrophage accumulation in renal allograft rejection. *Transplantation* 2002;73:1318-24.
- 33) Jose MD, Le Meur Y, Atkins RC, Chadban SJ. Blockade of macrophage colony-stimulating factor reduces macrophage proliferation and accumulation in renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:294-300.
- 34) Kirk AD, Hale DA, Mannon RB, Kleiner DE, Hoffmann SC, Kampen RL, et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation* 2003;76:120-9.
- 35) Ozdemir BH, Demirhan B, Gungen Y. The presence and prognostic importance of glomerular macrophage infiltration in renal allografts. *Nephron* 2002;90:442-6.
- 36) Karnovsky ML. Metchnikoff in Messina: a century of studies on phagocytosis. *N Engl J Med* 1981;304:1178-80.
- 37) Rabinovitch M. Professional and non-professional phagocytes: an introduction. *Trends Cell Biol* 1995;5:85-7.
- 38) Albert ML, Pearce SF, Francisco LM, Sauter B, Roy P, Silverstein RL, et al. Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via alphavbeta5 and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1998;188:1359-68.
- 39) Underhill DM, Bassetti M, Rudensky A, Aderem A. Dynamic interactions of macrophages with T cells during antigen presentation. *J Exp Med* 1999;190:1909-14.
- 40) Trieb K, Dirnhofer S, Krumbock N, Blahovec H, Sgonc R, Margreiter R, et al. Heat shock protein expression in the transplanted human kidney. *Transpl Int* 2001;14:281-6.
- 41) Breloer M, Moré SH, Osterloh A, Stelter F, Jack RS, Bonin Av A. Macrophages as main inducers of IFN-gamma in T cells following administration of human and mouse heat shock protein 60. *Int Immunol* 2002;14:1247-53.
- 42) Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature* 1998;392:86-9.
- 43) Teppo AM, Honkanen E, Ahonen J, Grönhagen-Riska C. Does increased urinary interleukin-1 receptor antagonist/interleukin-1beta ratio indicate good prognosis in renal transplant recipients? *Transplantation* 1998;66:1009-14.
- 44) Kutukculer N, Shenton BK, Clark K, Rigg KM, Forsythe JL, Kirby JA, et al. Renal allograft rejection: the temporal relationship and predictive value of plasma TNF (alpha and beta), IFN-gamma and soluble ICAM-1. *Transpl Int* 1995;8:45-50.
- 45) Wyburn K, Wu H, Yin J, Jose M, Eris J, Chadban S. Macrophage-derived interleukin-18 in experimental renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:699-706.
- 46) Halloran PF, Autenried P, Ramassar V, Urmson J, Cockfield S. Local T cell responses induce widespread MHC expression. Evidence that IFN-gamma induces its own expression in remote sites. *J Immunol* 1992;148:3837-46.
- 47) Ioannidis I, Hellinger A, Dehmlow C, Rauen U, Erhard J, Eigler FW, et al. Evidence for increased nitric oxide production after liver transplantation in humans. *Transplantation* 1995;59:1293-7.
- 48) Holán V, Krulová M, Zajíčková A, Pindjácová J. Nitric oxide as a regulatory and effector molecule in the immune system. *Mol Immunol* 2002;38:989-95.
- 49) Roza AM, Cooper M, Pieper G, Hilton G, Dembny K, Lai CS, et al. NOX 100, a nitric oxide scavenger, enhances cardiac allograft survival and promotes long-term graft acceptance. *Transplantation* 2000;69:227-31.
- 50) Ikezumi Y, Hurst LA, Masaki T, Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ. Adoptive transfer studies demonstrate that macrophages can induce proteinuria and mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 2003;63:83-95.
- 51) Jose MD, Ikezumi Y, van Rooijen N, Atkins RC, Chadban SJ. Macrophages act as effectors of tissue damage in acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2003;76:1015-22.
- 52) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
- 53) Herrero-Fresneda I, Torras J, Cruzado JM, Condom E, Vidal A, Riera M, et al. Do alloreactivity and prolonged cold ischemia cause different elementary lesions in chronic allograft nephropathy? *Am J Pathol* 2003;162:127-37.
- 54) Joosten SA, van Kooten C, Paul LC. Pathogenesis of chronic allograft rejection. *Transpl Int* 2003;16:137-45.
- 55) Shimizu A, Yamada K, Sachs DH, Colvin RB. Mechanisms of chronic renal allograft rejection. II. Progressive allograft glomerulopathy in miniature swine. *Lab Invest* 2002;82:673-86.
- 56) Azuma H, Nadeau KC, Ishibashi M, Tilney NL. Prevention of functional, structural, and molecular changes of chronic rejection of rat renal allografts by a specific macrophage inhibitor. *Transplantation* 1995;60:1577-82.
- 57) Yang J, Reutzel-Selke A, Steier C, Jurisch A, Tullius SG, Sawitzki B, et al. Targeting of macrophage activity by ad-

- enovirus-mediated intragraft overexpression of TNFRp 55-Ig, IL-12p40, and vIL-10 ameliorates adenovirus-mediated chronic graft injury, whereas stimulation of macrophages by overexpression of IFN-gamma accelerates chronic graft injury in a rat renal allograft model. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:214-25.
- 58) Lin Y, Vandeputte M, Waer M. Natural killer cell- and macrophage-mediated rejection of concordant xenografts in the absence of T and B cell responses. *J Immunol* 1997;158:5658-67.
- 59) Ide K, Ohdan H, Kobayashi T, Hara H, Ishiyama K, Asahara T. Antibody- and complement-independent phagocytotic and cytolytic activities of human macrophages toward porcine cells. *Xenotransplantation* 2005; 12:181-8.
- 60) Yi S, Hawthorne WJ, Lehnert AM, Ha H, Wong JK, van Rooijen N, et al. T cell-activated macrophages are capable of both recognition and rejection of pancreatic islet xenografts. *J Immunol* 2003;170:2750-8.
- 61) Abe M, Cheng J, Qi J, Glaser RM, Thall AD, Sykes M, et al. Elimination of porcine hemopoietic cells by macrophages in mice. *J Immunol* 2002;168:621-8.
- 62) Bottino R, Fernandez LA, Ricordi C, Lehmann R, Tsan MF, Oliver R, et al. Transplantation of allogeneic islets of Langerhans in the rat liver: effects of macrophage depletion on graft survival and microenvironment activation. *Diabetes* 1998;47:316-23.
- 63) Wang H, VerHalen J, Madariaga ML, Xiang S, Wang S, Lan P, et al. Attenuation of phagocytosis of xenogeneic cells by manipulating CD47. *Blood* 2007;109:836-42.
- 64) Ide K, Wang H, Tahara H, Liu J, Wang X, Asahara T, et al. Role for CD47-SIRPalpha signaling in xenograft rejection by macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:5062-6.
- 65) Minas K, Liversidge J. Is the CD200/CD200 receptor interaction more than just a myeloid cell inhibitory signal? *Crit Rev Immunol* 2006;26:213-30.
- 66) Gorczynski RM, Lee L, Boudakov I. Augmented Induction of CD4+CD25+ Treg using monoclonal antibodies to CD200R. *Transplantation* 2005;79:1180-3.
- 67) Wright GJ, Puklavec MJ, Willis AC, Hoek RM, Sedgwick JD, Brown MH, et al. Lymphoid/neuronal cell surface OX2 glycoprotein recognizes a novel receptor on macrophages implicated in the control of their function. *Immunity* 2000;13:233-42.