

루푸스의 동물 모델

박 효 · 신동혁 · 임미경 · 심승철

을지대학교 의과대학 내과학교실, 을지 의생명과학연구소

Animal Models in Systemic Lupus Erythematosus

Hyo Park, Dong Hyuk Sheen, Mi Kyoung Lim, Seung Cheol Shim

*Department of Internal Medicine, Eulji University College of Medicine,
Eulji Medi-Bio Research Institute, Daejeon, Korea*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder affected by multiple genetic, hormonal and environmental factors, which makes it impossible to identify the exact cause of this ailment by only investigating SLE patients, who are genetically heterogeneous, and live in various environments. Therefore, the study of mouse models of lupus has provided valuable clues to help identify, and to validate, novel molecular pathways and targets implicated in the pathogenesis of the disease. While there is no perfect model to reflect all the disease phenotypes observed in human patients, disease subsets are represented in various animal models, which allows modulation of a particular pathophysiological pathway, resulting in the possibility of dissecting its specific contribution to disease development. Spontaneous mouse models of lupus have led to identification of numerous susceptibility loci, from

which several candidate genes have been found, while induced models of lupus have provided insight into the role of environmental factors, as well as a better understanding of the cellular mechanisms by which SLE develops. Animal models also allow us to screen and evaluate potential preventive and therapeutic agents. Correlation of specific pathways in animal models to subsets of human disease offers the unique possibility of more accurate pre-clinical predictions of efficacy for single or combinatorial therapeutic approaches in the clinic. Here, we introduce various animal models of SLE, and review current data focused on genetic factors that are associated with susceptibility or phenotypes of lupus, leading into the present understanding of the genetic basis in lupus pathogenesis.
Key Words. Systemic lupus erythematosus, Animal models, Genes, Loci, Susceptibility

서 론

기관 비특이적 자가면역 질환인 루푸스의 병인은 면역 내성의 역치를 넘어서는 다양한 유전적 요인과 환경적 요인의 조합이라고 생각된다. 유전적 요인은 개별적으로는 과도한 질병을 발생시킬 만큼 기능이 충분하지 않은 대립 인자 변이(allelic variant)들의 조합이라고 생각된다. 이러

한 질환 감수성과 연관된 유전자좌위의 조합으로 인해 면역 시스템은 보호 기전에 의해 억제되지 못하고 활성화되어 질환을 일으킨다. 그러므로 자가면역을 유도할 수 있는 유전적 변이를 찾아내어 발병기전에 미치는 기능적인 영향을 알 수 있다면 루푸스의 치료는 크게 개선 될 수 있을 것으로 기대된다.

<Received : August 7, 2012, Revised : August 10, 2012, Accepted : August 10, 2012>

Corresponding to : Seung Cheol Shim, Department of Internal Medicine, Eulji University College of Medicine, Eulji Medi-Bio Research Institute, 1306, Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea. E-mail : ssc@eulji.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

최근에 수 백 만개의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism; SNP)과 대량의 유전자 발현 확인 기술의 발전으로 전장 유전체 연관 분석(genome-wide association study; GWAS)이 가능하게 되었다. 현재까지 루푸스의 감수성은 최소한 수 십개의 유전자와 연관이 있음이 전장유전체 연관분석을 통해서 밝혀졌다. 그러나 전장유전체 연관분석은 루푸스의 원인에 대한 새로운 기전을 제시하는 반면 처리규모가 방대하여 분석에 제한점이 있다. 또한 정확한 관련성을 얻기 위해서는 극도로 많은 샘플이 필요하며 민족, 임상적 과거력, 생활스타일과 같은 외적 요인들이 분석에 고려되어야 한다. 또한 전장유전체 연관분석은 유전적 관련성을 발견할 수 있지만 대립유전자의 변이가 가지고 있는 기능을 알아내기 위해서는 추가적인 방법이 필요하다. 따라서 수 많은 동물 모델들이 루푸스의 유전적 기전을 이해하고 세포내 기전을 알아내기 위해 사용되고 있다.

루푸스의 동물모델은 크게 두 군으로 구분되는데, 첫째 군은 자연발생 루푸스 동물모델(models of spontaneous lupus)로 가장 고전적인 모델인 뉴질랜드 흑색종(New Zealand Black, NZB)과 백색종(New Zealand White, NZW) 간의 F1 잡종(hybrid, NZB/W F1)과 그 변형들이 가장 많이

사용되며 그 외에 MRL/lpr, BXSB/Yaa 등이 있다. 또 다른 한 군은 유발성 루푸스 모델(induced lupus models)로 프리스탄(pristane) 유발성 모델과 만성 이식편 숙주질환(chronic graft-versus-host-disease; cGVHD) 모델 등이 있다 (Table 1). 이러한 모델들은 자가항체 생산, 림프구 활성화와 과형성, 루푸스 신장염 등의 루푸스 유사 표현형이 나타난다. 또한 상기 두 군의 동물모델 외에 유전변이 동물 모델들이 있으며, 이는 전장유전체 연관분석에서 발견된 유전자의 기능 확인에 이용되고 있다 (1).

본 논문에서는 루푸스 연구에 사용되는 동물 모델들을 소개하고 이를 사용하여 현재까지 밝혀진 연구결과들과 새로운 루푸스 치료제의 전임상 도구로 이용되는 현황을 살펴보고자 하겠다.

자연발생 루푸스 동물 모델

NZB/W F1

NZB/W F1은 NZB와 NZW간의 교배에 의해 발생하는 잡종으로 루푸스의 가장 오래 된 고전적 모델이다. NZB와 NZW는 각각 제한된 자가면역성을 나타내는 반면 NZB/W F1에서는 루푸스 환자와 유사한 표현형이 나타난다. 이는 림프절병, 비장종대, 항-dsDNA 항체, 항핵항체 등이며 생후

Table 1. Characteristics of various lupus animal models

Strains/models used in analysis	Immunological characteristics	Organ involvement	Severity
Spontaneous lupus models			
NZB/ NZW F1	Anti-dsDNA Ab(+), Antinuclear Ab(+), autoantibodies to RNA containing complex(-)	Lymphadenopathy, splenomegaly, GN	F > M
NZM2410 (NZBxNZW) RI line NZM2328 (NZBxNZW) RI line	Autoantibody specificity similar to NZB/W F1, help to understand genetic mechanism	Arthritis, skin lesion	F = M
MRL- <i>Fas</i> ^{lpr}	Antinuclear Ab(+), Anti-ssDNA Ab(+), Anti-dsDNA Ab(+), Anti-Sm Ab(+), IC(+), Rheumatoid factor(+)		F = M
BXSB BXD2 (DBA/2xC57BL/6) RI line	Antinuclear Ab(+), anti-erythrocyte Ab(+), Serum retroviral glycoprotein gp70(+)	Lymphoid hyperplasia, GN, mononucleosis, hypergammaglobulinemia	F < M
Induced lupus models			
Pristane-Induced lupus model	Anti-ribonucleoprotein Ab(+) (anti-Sm, anti-U1RNP), Anti-DNA Ab(+), Anti-histone Ab(+), Interferon(+)	Various organ involvement including GN, hemorrhagic alveolitis, arthritis	F > M
Chronic Graft-versus-Host disease	Possible to see the effect on host cells and recipient cells Acute onset (autoantibodies found within 10~14 days)		
Mercury-induced autoimmunity (DBA/2, resistance)			
<i>M. bovis</i> -induced systemic autoimmunity in NOD mice			
Gene manipulation lupus model Fc γ RIIb-deficient mice			

Ab: antibodies, GN: glomerulonephritis

5~6개월부터 증상이 나타나서 생후 10~12개월에 신부전으로 이어지는 면역복합체 매개 사구체신염(immune complex-mediated glomerulonephritis)이 발생한다. NZB/W F1이 루푸스환자나 다른 동물 모델들과의 차이점은 NZB/W F1에서는 RNA 포함 복합체에 대한 자가항체가 발생하지 않는다는 것이다. 루푸스 환자와의 유사점은 여성에서 주로 발생하며 에스트로겐이 영향을 미친다는 것이다. 실제로 NZB/W F1에서 난소절제는 자가항체의 생성을 저하시키며 질병의 발생을 지연시킨다. 반면 난소절제된 NZB/W F1에 에스트로겐을 주입하면 DNA 특이 B 세포가 다시 생성되어 여성호르몬이 발병에 기여함을 암시한다 (2).

또한 자가면역 질환에서는 면역세포들간에 신호를 주고받는 사이토카인이 중요한 역할을 하는데 동물 모델에서 인터루킨 10 (interleukin-10; IL-10)의 결핍은 Th1 사이토카인의 증가를 통하여 질환을 악화시킨다 (3). CD19^{-/-} NZB/W F1을 이용한 최근의 연구에서 B10 세포는 면역억제 기능을 가진 조절 T 세포(regulatory T cells)의 생성을 증가시켰다 (4). 그러나 루푸스에서는 IL-10이 루푸스를 악화시키는 반대의 결과를 보였다 (5). 따라서 동물과 인간에서의 차이점을 설명하기 위하여는 IL-10을 생산하는 B 세포의 역할과 IL-10의 기전에 대한 더 많은 이해가 필요하다.

NZM: 형제 자매 교배에 의한 NZB/W F1과 NZW간의 우연한 역교배가 27개의 서로 다른 재조합 근친교배 변종인 NZM 생쥐를 생산하였고 이 중에서 NZM2328과 NZM2410이 현재 루푸스 모델로 많이 이용되고 있다 (6). NZM2410과 NZM2328 변종은 NZB/W F1보다 빨리 발병하며 발병에 있어 성별차이가 뚜렷하지 않으나 NZB/W F1과 유사한 자가항체 특이성을 보인다. NZM 변종의 유전성 동질성과 루푸스 감수성 유전자좌의 확인은 유전적 분석을 용이하게 하여 루푸스 유전적 기전의 이해에 가장 많은 도움을 주고 있다 (1).

생쥐에서 루푸스 감수성의 유전적 기초: 루푸스 유전학의 발

전은 전향적(forward) 및 역방향(reverse) 유전적 접근법을 통하여 이루어졌다. 전향적 접근법(표현형→유전자)은 전적으로 염색체 좌위에 기초하여 유전자를 규명한다. 연구 단계는 첫째, 루푸스 유발 생쥐에서 염색체 부위의 초기 유전자 지도 작성하고, 둘째, 유전자좌위를 포함하는 생쥐의 생성 후, 셋째, 보다 세밀한 간격별로 생쥐를 선별하고, 마지막으로 후보 유전자들을 선별한다. 최근 전신 자가면역 질환을 유발하는 단일유전자 돌연변이들을 규명하기 위한 방법으로 에틸 니트로소요소(ethyl nitrosourea, ENU) 유도 돌연변이(mutagenesis)가 사용되고 있다 (7). 전향적 유전적 접근법의 주된 장점은 유전자에 대한 사전 지식이 없이도 중요한 유전자와 그들의 기능을 규명할 수 있다는 점이다. 특정 유전자에만 제한된 가설 유도 방식 접근법과는 달리, 전향적 유전적 접근법은 제한되지 않아 새로운 유전자들과 경로들을 규명할 수 있는 장점이 있다. 한편 가설유도 방식 접근법에 의한 유전자 규명은 “정확한 추측”을 요구하는 반면, 전향적 유전적 접근법은 기술적으로 어렵다는 단점이 있지만 항상 올바른 해답에 도달할 수 있다. 최근의 분자 유전학과 유전체학의 발전은 전향적 유전적 접근법에 필요한 노력을 현저하게 감소시켰다.

또 다른 방법인 역방향 유전적 접근법(유전자→표현형)은 일반적으로 비자가면역 중에 알려진 유전자의 삽입(transgene) 또는 위치지정 유도돌연변이(site-directed mutagenesis)를 이용한 유전자의 제거(gene knockout) 등의 방법으로 루푸스를 유발하는 특정 유전자를 밝혀냈다. 유사한 방식으로, 특정 유전자가 제거된 생쥐를 루푸스 감수성 종들과 교배시켜 감수성을 감소시키거나 증가시키는 “조절 유전자”들을 규명해냈다. 이러한 조절 유전자들은 그 자체가 감수성 유전자는 아니지만 질병발생에 중요한 영향을 미친다. 따라서 동물모델을 사용한 이와 같은 다양한 접근법들이 루푸스 감수성 및 비자가면역 중에서 유전적 변이들이 감수성을 변화시키는지를 밝혀내었고, 루푸스의 감

Table 2. Loci confirmed in interval-congenic mice

Locus	Chr	Susceptible strain	Major autoimmune trait
<i>Sle1 (a-c)</i>	1	NZM2410 (NZW)	Antinucleosome Ab
<i>FCgnz1</i>	1	NZM2328 (NZW)	Antichromatin Ab, GN
—	1	129	Antinuclear Ab, GN
<i>Nba2</i> (at least two subloci)	1	NZB	B cell hyperactivity, autoAb
<i>Bxs1-4</i>	1	BXSB	Anti-dsDNA Ab, GN (4 overlapping intervals)
<i>Sle2 (a-c)</i>	4	NZM2410 (NZW, NZB)	B cell hyperactivity, increased B1 cells
<i>Adnz1</i>	4	NZM2328	GN
<i>Lbw2</i>	4	NZB	B cell hyperactivity
<i>Sle3/Sle5</i>	7	NZM2420 (NZW)	T cell hyperactivity from hyperstimulatory antigen-presenting cells
<i>Nba5</i>	7	NZB	Anti-gp70 Ab, GN
<i>Sgp3</i>	13	NZW	gp70, antinuclear Ab, weak effect
—	13	NZB	Enhanced B cell activation, increased T cell activation, increased GCs, hyperIgM, antichromatin Ab
<i>Sles1</i>	17	NZW	Suppression of lupus-like disease

GN: Glomerulonephritis, Ab: Antibody

수성에 관여할 수 있는 유전적 변화에 대한 기초적인 지식을 제공했다.

간격 유사유전자형 생쥐(Interval congenic mice): 간격 유사유전자형 생쥐들을 사용하여 많은 유전좌위들이 확인되었다. 이러한 유전좌위들에는 *Sle1*, *Cgzn1*, *Nba2*, *BXSB1-4*, 및 129 유전좌위(염색체 1번에 위치); *Sle2*, *Adnz1*, and *Lbw2* (염색체 4번에 위치); *Sle3/5* and *Nba5* (염색체 7번에 위치); *Sgp3* 및 NZB 유전좌위 (염색체 13번에 위치); *Sles1* (염색체 17번에 위치)이 포함된다(Table 2). 유사유전자형들은 근본적으로 단일 유전좌위가 정상적인 면역과 자가면역 반응에 미치는 영향에 대한 상세한 조사를 할 수 있게 해준다. 이것은 양적 형질 유전좌위(QTLs)의 확인을 위한 가장 결정적이고 민감한 방법일 것이며 기초가 되는 유전자들에 대한 보다 정확한 유전자 지도 작성의 기초를 제공한다. 또한 투여된 양적 형질 유전좌위 간격들과 관련이 있는 특정 세포, 발생, 기능, 자가면역 표현형들의 규명으로 이어졌다.

간격 유사유전자형에 관한 연구들은 또한 유전자 지도작성 연구들에서 추측되었던 것 이외에 루푸스 관련 양적 형질 유전좌위들에 관한 몇 가지 교훈을 제공했다.

(1) 유사유전자형 생쥐들의 양적 형질 유전좌위에 의해 유도된 표현형이 언제나 초기 유전자 지도작성 연구들과 상관관계에 있는 것은 아니며 식별할 수 없는 표현형에서부터 다수의 추가적인 효과들의 존재에 이르기까지 다양

할 수 있다. 이것은 유전좌위 효과를 분석하는데 사용된 단일 유사유전자형 배경들에 의한 것일 가능성이 있으며, 더 나아가 양적 형질 유전좌위 관련 표현형들의 다른 유전자들에 대한 의존성을 증명하는 것이다.

(2) 양적 형질 유전좌위와 루푸스 형질의 연관성은 가산적 및 상위적 상호작용들에 의해 복잡해진다. 이것은 하나 이상의 배경에 대하여 양적 형질 유전좌위를 역교배하는 방식에 의해서뿐만 아니라 이중 및 3중 유사유전자형 생쥐들을 사용하여 제시되고 있다.

(3) 단일 유전좌위가 때로는 유전좌위군이 될 수 있다. 이것은 *Sle1*, *Nba2*, *Sle2*, *Lbw2*, *Sle3*, *Lbw5*의 경우에 증명되었다(Table 3).

(4) 양적 형질 유전좌위는 질병 발생에 대하여 매우 특이적이고 기대하지 않은 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 염색체 4번의 감수성이 없는 C57L *Adnz1* 유전좌위로 감수성이 높은 NZM2328을 대체한 NZM2328.C57Lc4 유사유전자형 생쥐들은 항-DNA 항체가 소실되었으나 사구체신염의 중증도 감소는 일어나지 않았다 (8). 루푸스 양적 형질 유전좌위 중에서, 최소한 3개의 하위유전좌위(*Sle1 a-c*)의 집단으로 구성된 *Sle1* 유전좌위의 유전자 지도작성이 물리적 클론화(physical cloning)를 할 수 있을 정도로 충분히 작은 조각 크기까지 하위유사유전자형 기준으로 작성되었다 (9). 비록 *Sle2*와 *Sle3* 유전좌위와 결합될 때 심각한 사구체신염이 발생되지만, *Sle1b*가 하위유전좌위들 중 가장 유력하다. 24개

Table 3. Susceptibility genes identified in spontaneous lupus-prone strains

Gene	Name	Chr	Susceptible allele	Alteration	Major autoimmune manifestations
<i>FasI</i>	Fas ligand	1	<i>gld</i> (generalized lymphoproliferative disease)	T→C, 847 nt. (Phe→Leu) disrupts signaling	Lymphoproliferation, DN T cells, autoAbs, GN
<i>Ptpn6</i>	Protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 6 (SHP-1, PTP-1C, hemopoietic cell phosphatase)	6	<i>me</i> (motheaten) <i>me^v</i> (viable motheaten)	C deletion, 228 nt.; aberrant RNA splicing T→A 1,076 nt.; disrupts splice donor site	AutoAbs present, but not required for lethal phenotype (both <i>me</i> and <i>me^v</i> mutations); promotes loss of tolerance when combined with certain other susceptibility genes (<i>Cd22</i> , <i>Lyn</i>)
	MHC				
<i>H2</i>	complex (MHC class I and II, <i>Tnf</i> , <i>C2</i> , <i>C4</i> , and other genes)	17	Background-strain dependent	H-2 ^{d/z} (BWF ₁) H-2 ^b (BXSB) H-2 ^{bm12} (NZB)	Modifies severity of autoimmunity: autoAb, lymphoproliferation, GN
<i>Fas</i>	Fas, APO-1, CD95	19	<i>lpr</i> (lymphoproliferation)	ETn insertion causing aberrant RNA splicing; protein levels reduced to ~10%	Lymphoproliferation, DN T cells, autoAbs. GN and arthritis depending on background (both <i>lpr</i> and <i>lpr^{cg}</i>)
			<i>lpr^{cg}</i> (lymphoproliferation complementing <i>gld</i>)	T→A, 786 nt. (Ile→Asn) disrupts Fas/FasL binding	
<i>Yaa</i>	Y accelerated autoimmunity and lymphoproliferation	Y		Duplication of ~4 Mb of the X-chromosome, includes <i>Tlr7</i>	Accelerated autoimmunity, enhanced Ab responses to foreign and self-antigens

Table 4. Candidate genes for lupus susceptibility loci

Name	Chr	Locus	Susceptible strain (background)	Variation
SLAM family	1	<i>Sle1b</i>	NZM2410/NZW (B6); 129, A, AKR, BALB/c, C3H/HeJ, CBA, CE, DBA/2, DDY, Jc1, LP, MRL, NOD, NZB, P, PL, SB/Le, SEA/Gn, SJL, SM, WB/Re, PERA, PERC, SK/Cam, and SF/Cam	Polymorphisms of <i>Usp23</i> , <i>Nit1</i> , <i>Refbp2</i> , <i>Cd229</i> , <i>Cs1</i> , <i>CD48</i> , <i>CD84</i> , <i>Ncstn</i> , <i>Copa</i> , <i>Px</i>
CR1/2, CD35/CD21 (<i>Cr2</i>)	1	<i>Sle1c</i>	NZM2410/NZW (B6); NOD SWR	1342 C→A (His→ASN) new N-linked glycosylation site reduces C3dg binding and likely interferes with required dimerization
Ifi202 (<i>Ifi202</i>)	1	<i>Nba2</i>	NZB (B6); DBA/2, BALB/c, A, MRL, C3H/He, CBA	+95 C (vs T) promoter region SNP associated with ~10-fold increased expression levels
Fc γ RIIB (<i>Fcgr2b</i>)	1	<i>Nba2</i> , <i>Lbw7</i>	NZB; BXSB, MRL, NOD, SB/Le, 129	Deletions within the 5' UT and 3rd intron
CD72 (<i>Cd72</i>)	4	<i>Arvm1</i>	MRL; LG	CD72 ^c allele, 13 amino acid changes vs CD72 ^b (C3H, NZB, NZW, BXSB, B6)
C1q (<i>C1q</i>)	4	<i>Nba1</i>	NZB	~3.5 kb insertion upstream of <i>C1qa</i> associated with lower serum C1q levels
P2X ₇ receptor (<i>P2rx7</i>)	5	<i>Lbw3</i>	NZW; BALB/c, NOD, 129, <i>Mus spretus</i>	P2RX7 P451 allele associated with higher sensitivity to ATP stimulation
CD22 (<i>Cd22</i>)	7	<i>Sle5</i>	NZM2410/NZW (B6); NZB, DBA, PL/J	2nd intronic 794 bp insertion of a cluster of short interspersed nucleotide elements results in aberrantly spliced mRNAs and reduced CD22 expression
TNF α (<i>Tnf</i>)	17	<i>H2</i>	NZW (BWF1); B10.KPA22, SM/J, <i>Mus spretus</i>	3 bp insertion (GAT) within 3' UT AU-rich region associated with reduced TNF production
TLR7 (<i>Tlr7</i>)	Y	<i>Yaa</i>	BXSB, SB/Le	<i>Tlr7</i> gene duplication on Y-chromosome

의 표현된 유전자들과 2개의 유사유전자를 포함하고 있는 900-kb *Sle1b* 유전자 간격의 클론화는 *Usp23*, *Nit1*, *Refbp2*, *Cd229*, *Cs1*, *CD48*, *CD84*, *Ncstn*, *Copa*, *Px*를 포함하여 SLAM/CD2 계통 및 기타 유전자들의 광범한 다형성 및 B6 생쥐의 *Cd224*의 확장을 나타냈다(Table 4).

NZW *Sle1b* 일배체형(haplotype)은 129/Sv, A, AKR, BALB/c, C3H/He, CBA, CE, DBA/2, DDY, Jc1, LP, MRL/Mp, NOD/Lt, NZB/B1, P, PL, SB/Le, SEA/Gn, SJL, SM, WB/Re, PERA/Ei, PERA/Rk, PERC/Ei, SK/CamEi, SF/CamEi을 포함하여 대부분의 동종교배종에서 일반적인 반면에, B6 일배체형은 B6, C57BR, C57L, RF, MOLF/Ei, MOLE/Ei에만 한정된 것이다. 따라서 *Sle1b*는 동일 혈통 기원으로 나타나며 대립유전자의 형태에 따라 대부분의 종에서는 루푸스 감수성 유전자로, B6 관련 종에서는 저항성 유전자로 인식될 수 있다. 최근에 또 하나의 *Sle1b* SLAM 계통 유전자, *Ly108* (또는 *Slamf6*)의 아형 표현 다형성이 미성숙한 B 세포 민감화, 손실, RAG 재표현과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다 (10). 이것은 *Ly108*이 오랫동안 찾고 있던 *Sle1b* 감수성 유전자일 가능성이 있다는 것을 제시한다.

감수성 유전좌위의 확인 및 분류. 1994년 Morel 등은 사구체 신염의 발병과 연관이 있는 3개의 NZM2410 감수성 유전좌위(*Sle1-3*)를 확인하여 처음으로 루푸스 연관성 분석을

발표하였다. 이 연구에서 루푸스가 유전적이며 개인별 질병 발생의 가능성은 보유하는 감수성 대립 형질의 수에 따라 증가하는 것으로 나타났으며 이러한 개념은 다른 유전적 분석에서도 확인되었다. NZM2410 모델로 질병 억제 유전좌위의 존재가 발견되었으며 이 중 가장 연관성이 높은 *Sles1*이 주조직적합복합체(major histocompatibility complex; MHC) class II 유전좌위인 *H-2^L*와 연관된다 (11). 이 결과들은 감수성과 저항성 유전좌위의 통합으로 질환이 발생하며 루푸스 표현형을 나타내는 동물들은 감수성 유전좌위가 저항성 유전좌위보다 우세하다는 것을 보여주었다. 저항성 유전좌위는 다른 모델들에서도 확인되었다(예, *Lmb3*).

각 NZM2410 감수성 유전좌위의 기능은 C57BL/6 (B6)중 개별 유전좌위를 가지고 있는 종의 면역학적 특징에 대한 세세한 분석을 통해서 확인되었다 (12). 이와같은 연구를 통하여 밝혀진 3개의 감수성 유전좌위의 기능을 요약하면, *Sle1*은 자가반응 B 세포와 T 세포의 생산으로 핵항원에 대한 내성의 소실을 매개한다. *Sle2*는 B 세포의 과다활동, B-1 세포의 증가, 활동성 IgM 항체 생성과 연관된다. *Sle3*는 CD4⁺ T 세포의 활성화유발 또는 세포사멸의 감소와 연관되며 이는 T 세포 이외의 세포들이 이와 같은 표현형의 발현에 관련되어 있다는 증거이다. 흥미롭게도 *Sle1*은

주로 1번 염색체에서 NZM2328 *Cgna1* 및 *Agnz1*과 4번 염색체에서 NZM2328 *Adaz1*과 중첩된다. 그러나 NZM2328 유전좌위는 비자가면역 종에서 상승했으며 이는 두 종간의 감수성 유전좌위의 표현형을 직접적으로 비교할 수 없게 만든다.

결론적으로 하나의 *Sle* 좌위가 질환을 발생시키지 못하며 3개의 주요 유전좌위들의 단계적 조합이 루푸스의 발생에 필요조건이라는 것을 보여주었다. NZM2410 변종은 현재까지 질병 발생에 필요한 유전좌위들이 모두 규명된 유일한 자가면역 모델이며 세 유전좌위에 해당하는 유전자의 확인에 매우 중요하다. 그러나 *Sle1* 좌위 내에만 적어도 7개의 독립적 유전좌위가 존재하여 정확한 원인 유전자의 확인까지는 아직도 갈 길이 멀다 (1).

NZM2410 감수성 유전자의 확인: 감수성 유전자에서 발견된 유전적 변이의 대부분은 아직 확인 단계에 있으며 루푸스에서의 기전은 대부분 밝혀지지 않았다. 그러나 이러한 유전자들 중 몇몇가지는 루푸스와 직접적으로 관련이 있는 것으로 확인되었다. 예를 들어 B 세포 신호전달의 억제 조절물질을 발현하는 *Fcgr2b*의 대립인자는 자가면역 표현형에 기여하는 것으로 여러 연구들에서 확인되었다 (13). 그 결과 루푸스 발병에서 *Fcgr2b*의 역할은 동물모델과 루푸스에서 유전적, 기능적으로 타당성이 입증되었다. 또한 B 세포 보조 수용체인 2형 보체 수용체를 발현하는 *Cr2*의 염기다형이 *Sle1c1*의 표현형에 기여한다 (14). 공통의 CR2 일배체형은 정상인보다 루푸스 환자에서 높으며 새로운 CR2 조합 변형체가 루푸스 환자의 모낭수지상세포(follicular dendritic cell)에서 발현된다 (15). *Sle1b*는 4개의 신호전달 림프구 활성화 물질 구성원(signaling lymphocyte activation molecule family member; SLAM) 유전자 다형에 일치하고, B 세포의 내성을 조절하는데 직접적으로 관여하는 *Ly108*이 포함된다 (16). 또한 SLAMF3 (*LY9*)과 SLAMF4 (*CD244*)의 변형들이 루푸스와 관련되어 있다 (17). 마지막으로 *Sle1*내 좌위인 *Sle1a1*은 동물모델과 루푸스 모두에서 CD4⁺T세포의 활성 증가와 관련되는 *Pbx1* 유전자의 새로운 아형의 발현에 관련이 있다. *Sle3* 유전좌위는 골수세포에서 유도된 CD4⁺T 세포 활성화와 경증의 사구체신염을 유도하며 *Sle3*에 위치하는 kallikrein (Klk)의 염기 다형은 동물모델과 루푸스에서 신장염 발생과 관련되어 있다 (18).

자가면역 발생에서 B 세포의 역할: B 세포 이상이 자가면역 질환 발생에 중요한 역할을 한다는 사실이 동물모델을 통하여 밝혀졌다. *Sle1* 유사유전자형 C57Bl6 생쥐를 이용한 연구에서 *Sle1* 유전좌위에 위치한 면역세포 수용체의 SLAM 종의 구성원인 *Ly108* 유전자의 자가면역 연관성 대립인자가 미성숙 B 세포 단계에서 자가반응 B 세포를 제거하지 못해 B 세포의 내성 소실로 이어진다 (19). 반면에, 성숙한 말초 B 세포의 경우 B 세포 신호 증가는 체액성 자가면역의 발생과 관련되어 있다. 생쥐에서 B 세포 수용

체(B-cell receptor; BCR)는 인간과 달리 불완전한 상태인데 신호전달의 억제 분자인 SHP-1, Lyn, FcγRIIb의 결핍은 전신적인 자가면역으로 이어진다. 생쥐에서 CD19와 같이 BCR 신호전달을 강화하는 물질의 과발현 또한 자가면역을 일으킨다 (20).

단핵구/대식세포 이상과 자가면역 발생의 연관성: B6.Sle3 유사 유전자형 생쥐의 대식세포 연구에서 단핵구/대식세포는 염증성 싸이토카인과 케모카인의 작용을 통해 질병 발생에 기여함이 밝혀졌다 (21). 이 연구에서 단핵구/대식세포들이 탐식에 결함이 있어 면역체계의 이상을 가지고 온다고 유추되었다. 한 연구에서 대식세포들이 IL-6와 CD40L을 분비하여 B 세포 내성을 조절하며 MRL/*lpr* 생쥐의 대식세포들은 이러한 억제인자들의 분비가 감소되어 동시에 면역글로불린 분비를 억제하지 않는다고 설명하였다 (22). 결론적으로, 이러한 결과들은 루푸스의 발병에 있어서 단핵구/대식세포들의 중요한 역할을 지적하지만 이를 입증하기 위해서는 향후 루푸스 환자들에서의 연구가 필요하다.

루푸스 동물모델에서 수지상세포의 역할: 면역조절에 주요한 역할을 하는 수지상세포에 대한 관심이 높아지는 가운데 루푸스 동물모델의 수지상 세포에서 이상이 발견되어 이와 같은 표현형에 영향이 있는 유전좌위를 규명하는데 많은 노력이 이루어지고 있다. NZM2410 종으로부터 유래된 *Sle3*가 대표적인 유전좌위로 *Sle3*의 유사유전자형인 C57BL/6 (B6) 생쥐에서는 항핵항체 상승과 함께 중등도의 사구체 신염이 발생한다. B6.Sle3 수지상세포는 세포자멸사에 덜 민감하며 더욱 성숙한 표현형을 가지고 있어 과도한 염증을 유발한다. 이 세포들은 T 세포를 자극하고 정상 B6 생쥐의 수지상세포와 비교하였을 때 자가항체 생성에 더욱 효율적이다 (21). 이러한 연구들은 루푸스에서 비정상 수지상세포 활성화와 관련된 유전적 요소와 면역 기전에 대해 인식하는데 많은 도움을 주었다.

MRL/*lpr*

MRL/*lpr* 제작과 표현형: MRL은 근친간의 여러 교배를 통해 만들어진다. 대부분의 MRL 유전체는 C3H/Di, C57Bl/6, AKR/J로부터 조금씩 영향을 받은 LG/J로부터 유래되었다. MRL의 여러 종류 중 이중음성(CD4⁺CD8⁺)과 B220⁺T 세포의 축적으로 인한 림프질환을 특징으로 하는 루푸스 유사 표현형이 나타나는 MRL/*lpr*이 발견되었다. NZB/W F1과 차이점은 급격히 사망하며 암컷과 수컷 모두에서 나타난다. 또한 MRL/*lpr* 아변종은 항핵항체, 항-ssDNA 항체, 항-dsDNA 항체, 항-Sm 항체, 류마티스인자와 같은 자가항체들이 높게 나타나고 순환 면역글로불린의 농도가 높아 결과적으로 면역 복합체의 양이 증가한다. 이러한 과도한 표현형은 림프증식(lymphoproliferation; *lpr*)이라고 불리는 상염색체 열성 돌연변이에 의한 것으로 추측된다. 19번 염색체에 위치하는 *lpr* 돌연변이는 Fas 수용체의 전사를 변형시킨다 (23).

질병 발생에서 Fas 신호전달 결핍의 영향: Fas는 Fas ligand (FasL)와 결합시 세포자멸사(apoptosis)를 유도하는 종양 괴사인자 수용체(TNF-R)에 속하는 수용체이다. Fas 전사의 결함은 Fas 유전자의 선택적 이어맞추기(alternative splicing)로 인한 이상성 비기능 전사를 일으키는 retro-transposon ETn의 삽입에 의해 일어난다 (24). Fas를 발현하는 MRL/lpr 생쥐에서 B 세포와 T 세포에 관한 연구들에서 기능적 Fas 수용체의 결핍에 의한 세포자멸사의 결함이 확인되었다. 또한 림프증식 질환(generalized lymphoproliferative disease; *gld*)이라 불리는 FasL 유전자의 돌연변이는 *lpr* 돌연변이와 유사한 자가면역 질환을 일으킨다 (25). 1번 염색체에 위치하는 열성 돌연변이는 단일 아미노산 변화(Leu>Phe)를 일으켜 FasL이 수용체와 결합하는 것을 방해한다. 그러므로 Fas 신호전달의 결핍은 세포자멸사를 억제하여 루푸스 유사 증상을 나타낸다. 인간에서 Fas 신호전달 이상은 루푸스 유사 증상이 발생하는 자가면역 림프증식증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS)을 일으키나 사구체신염은 잘 발생하지 않는다.

CD4+T 세포와 B 세포가 없으면 자가면역 질환이 일어나지 않기 때문에 MRL/lpr 생쥐에서 Fas 결핍으로 인한 증상들은 이 두 세포에 의존한다 (26). (C57BL/6 X MRL) F1을 이용한 Fas-결핍 T 림프구에 관한 연구들에서는 활성화된 T 세포가 FasL을 상향조절하기 때문에 림프구감소증이 발생하고 말초 림프구의 세포자멸사가 진행하게 된다 (27). 반면에 *lpr* 돌연변이가 존재하면 비자가면역 C3H/HeJ와 C57BL/6J 변종에서는 림프증식이 발생하며 수명이 단축되며 DNA와 IgG에 대한 자가 항체의 수치가 높게 나타났다. 비자가면역 C57BL/6 생쥐에서의 T 세포 또는 B 세포 또는 두 세포 모두 제거시 자가항체의 수치가 높았으나 림프증식은 관찰되지 않았다. *lpr* 생쥐에서 관찰되는 표현형을 재구성하기 위해서는 림프계 세포와 비림프계 세포 모두에서 Fas 결손이 존재해야 한다 (27). 특히 수지상세포(dendritic cell; DC)에서의 Fas 결손은 항핵항체를 생산하고 비장종대, 성숙수지상세포의 축적을 유도하기 때문에 전신성 자가면역이 발생한다.

질병 발병에서 MRL 유전적 배경의 영향: C3H/HeJ와 C57BL/6J에서 *lpr* 돌연변이의 발현은 신장염을 발생시키지 않았다. 반대로 Fas가 충분한 MRL^{+/+} 생쥐는 비록 MRL/lpr과 비교해 증상이 늦게 시작되나 신장염이 발생하였다. 따라서 MRL 배후 유전자는 질병 발생에서 중요한 역할을 한다. (MRL-Fas^{lpr} X C57BL/6-Fas^{lpr}) F2에서는 항-dsDNA 항체와 사구체신염과 관련되어 있는 Lmb1- Lmb4의 4개의 유전좌위가 발견되었다 (27). 유사유전자형 생쥐에 관한 연구는 7번 염색체의 telomeric region에 위치하는 lmb3가 림프증식 및 T 세포 증식에 중요한 영향을 미치는 반면 T 세포의 세포자멸사는 감소시킨다. 최근 lmb3 유전좌위 내에 위치하는 Coronin-1A 유전자에서의 single nonsense 돌연변이(C>T)가 C57BL/6에서의 Scripp substrain에서 규명되었으며 이

는 MRL/lpr과 교배되었을때 질병이 억제되었다 (28). Coronin-1A는 F-actin과 결합하며 그 조립과 해중합(depolymerization)을 방해한다. lmb3 유전좌위에 있는 비기능성 Coronin-1A는 T 세포 세포자멸사를 증가시키고 T 세포 활성화와 증식을 억제한다. 향후 MRL/lpr에서 자가면역을 촉진시키는 추가적인 유전자들이 규명되어야 하겠다.

MRL/lpr에서 B 세포의 기능: B 세포는 루푸스의 발생에 중요한 기여를 한다. B 세포가 결손된 MRL/lpr 생쥐에서 질환의 발생이 현저하게 감소하며 자가항체와 T 세포 활성화가 나타나지 않는다. 한 연구에서는 루푸스 발병에 있어서 자가항체가 아닌, B 세포 자체의 역할을 암시하였다 (29). 다른 연구에서도 이와 같은 가설이 입증되었는데 분비되지 않는 돌연변이 면역글로불린을 표현하는 MRL/lpr 생쥐를 사용하였으나 T세포를 활성화 시키고 신장염과 혈관염을 발생시켜 B 세포가 자가항체와 무관하게 루푸스 발생에 기여한다는 것을 보여주었다. MRL/lpr 생쥐 연구들에서 B 세포의 결핍이 CD4+와 CD8+T 세포의 활성화를 감소시킨다는 사실로 B 세포, T 세포 활성화를 매개하는 항원 제시 세포(antigen presenting cells)로서의 추가적인 역할을 함이 밝혀졌다 (30).

MRL/lpr에서 T 세포의 기능: T 세포 또한 루푸스의 병인에 주요한 역할을 한다. 다른 연구에서는 CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) Ig를 주입한 NZB/W F1 생쥐는 의미있는 사망률의 감소와 질병의 호전을 보였다. 유전자 변형 동물 모델을 이용한 연구에서 세포독성 T 세포와 보조 T 세포는 사구체신장염에 직접적인 역할을 하였다 (31). 죽세포라 불리는 사구체포피세포의 난백알부민과 달걀 라이소자임의 모델항원을 표현하는 형질전환 생쥐를 사용하였다. 이러한 생쥐에 난백알부민 특이 유전자 변형 세포독성 CD8+ T 세포와 보조 CD4+ 세포 공동주입은 종종 인간의 만성 사구체신염에서 관찰되는 병변과 유사한 사구체주변 단핵구의 침입과 포피 벽세포의 염증을 일으킨다. 난백알부민 특이 세포독성 CD8+ T 세포는 신장 림프절에서 활성화되고 확장되는 것으로 보이며 T 세포의 활성화는 수지상 세포를 제거하면 예방할수 있다. 세뇨관 간질 수지상세포와 보조 T 세포간의 상호작용은 신장내 싸이토카인과 케모카인 생산과 많은 세포독성 T 세포, 단핵구 유래 수지상세포, 그리고 대식세포를 결집시킨다. 사구체의 항원 특이 세포독성 T 세포와 보조 T 세포가 수지상 세포들에 의해서 조절되는 과정에서 사구체신염을 유도할 수 있다는 것으로 보조 T 세포의 기능이 처음으로 밝혀졌다.

BXSB/Yaa

BXSB/Yaa 제작과 표현형: (C57BL/6J X SB/LE) F1 및 SB/Le와의 역교배 수컷에서 림프증식이 관찰되었다. 재조합 근친교배 변종인 BXSB/Mp가 이러한 역교배에서 유래했으며 거의 모든 동물에서 루푸스 유사 표현형이 나타나나 다른 동

물모델 및 루푸스와 차이점은 수컷에서 더 질환이 심하고 조기 발병하는 것이다 (32). 표현형은 이차 림프계 조직 과형성, 면역 복합체 매개 사구체신염, 단백구증가증, 감마글로빈과다증, 항핵 항체와 항적혈구 항체, 혈장 내 retroviral glycoprotein gp70가 높게 발견된다 (33). 평균 생존기간은 수컷에서는 5개월 암컷에서는 14개월이었으며 주요 사망 원인은 증식성 사구체신염이다.

질병 발생에서 Y 염색체의 영향: 질병의 진행이 BXS 수컷에서 급격하게 가속화된다는 사실은 Y 염색체에 존재하는 감수성 유전자의 영향이거나 성호르몬의 영향을 생각해 볼 수 있다. 그러나 고환절제수 수컷에서의 발병을 호전시키지 않으며 난소절제수 암컷에서 질병을 악화시키지 않아 호르몬의 역할은 배제할 수 있다. 반면 역교배 연구에서 BXS-유래 Y 염색체는 NZW 또는 MRL 배후 유전자와 조합되었을 때 질병을 악화시켜 Y-linked autoimmune accelerator (yaa) BXS 수컷에서 급성 질환과 관련되어 있다 (34).

yaa는 X 염색체의 말단소립(telomere)이 Y 염색체로 전위된 것으로 적어도 16개 유전자의 발현이 증가한다 (35). 이들 중에는 B 세포와 항원제시 세포에서 발견되는 방식 인식 수용체(pattern recognition receptor) 중 하나인 Toll-like receptor7 (TLR7)이 포함된다. TLR7은 바이러스 ssRNA에 의해 활성화되고 골수분화 일차 반응 유전자(myeloid differentiation primary response gene 88; MyD88)를 통해 신호를 전달하여 nuclear factor kappa B (NF- κ B) 활성화와 제1형 IFN (IFN I)과 다른 염증성 사이토카인들을 발현한다. TLR 신호는 B 세포 활성화에서 2차 자극신호 역할을 하며 내인성 RNA 리간드들과의 상호작용은 자가반응 B 세포 활성화에 충분하다 (36). 질병의 활성도는 TLR7의 발현에 극도로 민감하며 Yaa에 의해 증가된 다른 감수성 대립인자의 존재시 과도한 질병으로 이어질 뿐만 아니라 다른 루푸스 감수성 유전좌위를 필요로 하지 않은 TLR7 용량 반응 질병이 발생한다. 또한 X 염색체에서 TLR7의 내인성 복제(endogenous copy)의 소실은 Yaa 유도의 단백구증가증(monocytosis), 림프계 활성화, 비장종대, 사구체신염 등으로 인한 사망률이 급격히 감소한다 (37). 따라서 TLR7 유전자 복제는 Yaa 표현형에서 중요한 역할을 한다. 최근에 인간의 TLR7 유전자의 대립인자 및 그와 관련된 남성에서의 루푸스 발병이 보고되었다 (38). 이러한 루푸스의 감수성 대립인자는 단백구의 TLR7과 IFN I 조율 유전자의 발현을 증가시켰다. 따라서 TLR7은 동물모델과 루푸스 모두에서 질환 감수성을 증가시킨다.

또한 내인성 TLR7의 결손시 모든 Yaa의 표현형들이 없어지지 않기 때문에 전위된 Yaa 좌위내의 다른 유전자들로의 기여가 있을 수 있다. 루푸스 감수성의 Yaa⁺·Tlr7 생쥐는 루푸스 감수성의 Yaa⁺·Tlr7⁺ 생쥐와 비교하였을 때에 체액 이상, 자가항체 생성의 증가, 그리고 marginal zone (MZ) B 림프구 분획의 감소를 보인다 (37).

질병 발생에서 BSXB 유전적 영향: Yaa 대립인자는 BSXB 모델의 가장 중요한 특징인 반면 Yaa 돌연변이 만으로는 질병이 발생되지 않는다. 예를 들어 BSXB Y 염색체를 가진 B6, CBA에서는 루푸스가 발생하지 않는다. BSXB.H-2^{dd}는 경증 질환을 보이는 반면 BSXB.H-2^{bd}와 BSXB.H-2^{bb}에서는 중증 질환을 나타내는 것으로 보아 BXS MHC (H-2^{bb}) 유전좌위는 질병 활성에서 중요한 역할을 한다 (39). 그러나 앞서서 언급되었듯이 B6·Yaa (H-2^{bb}) 생쥐에서는 질병이 발생되지 않는다. 그러므로 BSXB 유전체 내에는 질병 발생에 기여하는 non-MHC-linked autosomal element가 있다.

BXS 감수성 유전좌위는 1, 3, 13번 염색체에서 발견되었다(Bxs1-6). 이러한 유전좌위들은 B10으로부터 유도된 대립인자인 3번 염색체에 존재하는 Bxs5를 제외하고는 모두 SB/Le 변종으로부터 유래된다 (32). Bxs1-4는 모두 1번 염색체에 위치하며 유사유전자형 생쥐를 이용한 연구들에서 이러한 유전좌위들이 루푸스 표현형을 나타낸다는 것이 확인되었다 (40). 흥미롭게도 Bxs3은 S1e1과 중첩되며 가장 큰 영향을 미친다. 따라서 Bxs3가 S1e1처럼 여러 감수성 유전좌위를 그 안에 가지고 있을 수도 있다. 1번 염색체에 위치하는 4개의 유전좌위 중에서 단지 Bxs2만이 후보 유전자를 가지고 있다. Bxs2 유사유전자형의 대식세포에서 선천적 scavenger 수용체 Marco (macrophage receptor with collagenous structure)의 RNA와 단백질 양이 감소하여 죽은 세포가 처리되지 못하여 전신성 자가면역 질환이 유발되는 것으로 생각된다 (41).

13번 염색체에 위치하는 Bxs6은 gp70과 그에 대한 자가항체의 증가와 관련된다. Yaa의 존재는 Bxs6을 크게 강화시켜서 신사구체 내의 gp70 면역복합체의 축적으로 신장염이 유발된다. gp70은 간세포에 의해 생성되는 급성기 단백질로 내인성 레트로바이러스(retrovirus)의 env 유전자에 의해 발현되는 glycoprotein subunit이다. 루푸스의 병리에서 내인성 레트로바이러스의 역할에 대한 상당한 증거가 존재한다 (42). Bxs6은 gp70 조절에 관여하는 2개의 다른 유전좌위인 NZW 유래의 Sgp3와 129유래의 Gv1과 중첩한다. 이 세 유전좌위간의 위치 관계와 기능 관계는 동일 유전자에 의한 것으로 유추된다. 게다가 TLR7 활성화는 Sgp3에 의해 gp70을 상승시키며 Yaa가 Bxs6를 통해 gp70의 생성을 증가시키는 현상과 유사하다 (43). Sgp3는 가장 광범위하게 분석되었으며 최근에 heterochromatization viral integration site를 통해 proviral transcription을 억제하는 능력이 있는 Kruppel-associated box zinc-finger protein (KRAB-ZFP)를 발현하는 30개의 유전자 중 21개 내의 5.42Mb 영역으로 좁혀졌다 (42). 따라서 KRAB-ZFP는 Sgp3의 일차 후보이며 Bxs6일 수 있다.

유발성 루푸스 동물 모델

프리스탄(pristane) 유도 동물 모델

유전적 요인이 중요한 역할을 하는 자연발생 루푸스 동물 모델들과는 달리 유발성 루푸스 동물 모델들은 특정한

환경 노출 후에 루푸스가 발생한다. Mineral oil에서 높은 농도로 발견되는 isoprenoid alkane인 프리스탄(2, 6, 10, 14 tetramethylpentadecane; TMPD)의 복강내 주사는 단클론 항체를 획득하는 표준적인 방법이다. 그러나 BALB/c 생쥐에서의 프리스탄 투여는 항-ribonucleoprotein (RNP) 항체(항-Su, 항-Sm, 항-U1RNP), 항-DNA 항체, 항-histone 항체와 같은 루푸스의 자가항체들을 MRL/lpr과 유사한 수준으로 생성한다. 프리스탄으로 처리된 생쥐는 신장에 면역 복합체 침착을 유발하며 심각한 단백뇨와 신장염을 일으킨다 (44). BALB/c 이외에도 거의 모든 종들은 다양한 정도로 항체 생산 및 루푸스 표현형을 나타내며, 이는 루푸스에서 환경이 상당한 중요성을 가지고 있다는 것을 확인시켜 준다. 프리스탄 유도 루푸스는 루푸스 환자와 NZB/W F1 모델처럼 암컷에서 중증도가 더욱 높다 (45).

프리스탄 유도 동물 모델에서의 싸이토카인: 염증성 싸이토카인은 프리스탄 유도 루푸스에서 다양한 영향을 미친다. BALB/c IL-6⁺ 생쥐를 이용한 연구에서 항-ssDNA, dsDNA, chromatin 항체들은 IL-6에 매우 의존적인 반면 항-RNP/Sm과 항-Su 항체는 IL-6과 상관관계가 없는 것이 밝혀졌다 (46). 흥미롭게도 항-dsDNA 항체는 신장침범 이후에 나타나 최소한 이 모델에서는 발병에 직접적으로 기여하지 않는다. 프리스탄을 NZB/W F1에 투여하면 질병이 급격하게 가속화되며 많은 양의 IL-12, 항-Sm, 항-Su, 항-RNP 항체가 생산되어 IL-12와 자가항체들간의 연관성이 있으며 IL-12 결핍이 프리스탄 유도 동물 모델에서 항-RNP/Su 항체 생산 및 신장염을 예방한다는 사실로 확인되었다 (47). 따라서 자가항체의 생산에 다양한 영향을 미치며 말기 기관침범에 서로 다르게 기여한다는 것을 드러냈다. 또한 IFN- γ 결핍은 프리스탄 유도 BALB/c 생쥐에서 자가항체 생산 및 신장질환을 억제한 반면 IL-4 결핍은 아무 영향도 미치지 않았다. 그러므로 프리스탄 유도 루푸스의 원인은 Th1-Th2의 불균형일 가능성도 있다.

최근에 IFN-I과 interferon-stimulated genes (ISGs)의 과발현은 루푸스 환자의 질환 중증도 및 항핵항체 생산과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려졌다 (48). 프리스탄 유도 루푸스는 인터페론의 증가가 관찰되는 유일한 동물 모델이다. 또한 프리스탄 유도 루푸스에 대한 연구들에서는 IFN-I 수용체 결핍(IFNAR^{-/-} 또는 IFNAR2^{-/-})이 인터페론 생성을 완전히 억제하고 항-RNP, 항-Sm, 항-dsDNA 항체가 소실되며 항-ssDNA와 항-histone 항체를 감소시키고 사구체신염을 크게 개선시켰다. IFN-I은 B 세포에서 TLR7/9 발현 및 활성화를 조절함으로써 항체 생산에 기여한 IFNAR^{-/-} 생쥐에서는 프리스탄 처리 후에 IL-12이 증가하지 않았기 때문에 IFN-I이 IL-12 생성을 조절하는 것으로 생각된다 (49).

루푸스에서 IFN-I의 주요 생산자는 수지상세포인 반면, 프리스탄 유도 루푸스에서는 복막 미성숙 Ly6C^{high} 단핵구가 주 생산자이다. 프리스탄 유도 루푸스에서 이 세포군의 결핍은 인터페론과 자가항체 생산을 급격하게 감소시킨다

(50). IFN-I은 CCL2, CCL7, CCL12와 같은 chemokine들을 증가시켜 Ly6C^{high} 미성숙 단핵구가 복막으로 모이도록 한다. IFN-I은 또한 단핵구의 성숙을 억제한다. 첫 번째로 미성숙 단핵구는 IFN-I의 중요한 원천이므로 단핵구 성숙의 차단은 IFN-I 생산, 단핵구 모집, 면역 상태에서의 차단으로 이루어지는 악순환으로 이어진다. 두 번째로 단핵구가 Ly6C^{low} 단핵구/대식세포로 성숙되지 못하면 세포 파편 청소의 장애로 이어지며 염증 및 자가항체 생산을 자극한다. 따라서 Ly6C^{high} 단핵구에 의한 IFN-I 생산이 만성염증과 루푸스의 주된 원인이 될 것이다.

프리스탄은 배타적으로 TLR7/MyD88 경로를 통해 IFN-I 생산을 유도한다. TLR7 결핍은 프리스탄 유도 IFN-I 생산을 억제시킬 뿐만 아니라 자가항체 생산과 신장질환의 발생도 억제시키며 TLR7/MyD88/IFN-I 경로의 핵심적인 역할을 보여준다 (51). Fc γ R은 세포의 IgG의 Fc 부분을 인식하며, TLR7과 같은 endosomal TRL을 활성화시키는 면역 복합체의 흡수를 매개한다고 생각된다. 그러나 IFN-I과 자가항체 생산은 프리스탄 유도 루푸스에서는 Fc γ R과 독립적이므로 (51) 프리스탄에 의한 TLR7의 변조는 면역 복합체에 의존적이지 않다. 프리스탄 매개 TLR 활성화의 정확한 기전은 아직 알려지지 않았다.

프리스탄 유도 루푸스의 다른 특징들: 신장염 이외에도 출혈성 폐모세혈관염과 관절염 같은 다양한 장기 침범이 프리스탄 유도 루푸스에서 확인되었다. 프리스탄의 1회 주사 14일 후에 기관지폐포 세척(bronchoalveolar lavage; BAL)액에 출혈이 관찰되고 중성구 및 IL-6과 IL-10의 수치가 높았다. 프리스탄 유도 루푸스에서 면역 세포의 혈관 침윤 및 내피 손상 또한 관찰되었다 (52). 일부 루푸스 환자들에서 폐모세혈관염이 발생하나 인간의 루푸스 폐질환에 대한 타당한 모델인지는 아직 입증되지 않았다. 프리스탄 유도 루푸스의 관절에는 활막 비대, 골막염, 진행성 변연부 미란이 관찰되며 항-TNF- α 항체 치료로 개선되기 때문에 TNF 의존적이다 (53). 다양한 기관 침범과 IFN I의 주된 역할로 인해 프리스탄 유도 루푸스는 루푸스의 발병기전 연구에 적절한 동물 모델로 생각된다.

유발성 만성이식편숙주질환 모델(chronic graft-versus-host-disease; cGVHD)

Parent into F1 방법의 특징과 장점: 유발성 GVHD의 다양한 모델들이 루푸스 동물 모델로 이용되어 왔다. 프리스탄 유도 모델에서와 마찬가지로 이 모델들은 단 1회의 공여세포 주사로 루푸스 유사증상이 발생한다. 질병의 진행은 재현이 가능하며 중증도는 동종이식된 세포의 수와 연관된다. 이 방법은 시작점으로부터 급격하게 발병시키기 때문에 자연발생 모델에 비해 연구하기가 매우 용이하다. 예를 들어 자가항체는 유도 후 10-14일 이내에 관찰되는 반면 자발적 루푸스 모델에서는 수주에서 수개월이 소요된다. 나아가, 공여 T 림프구에서는 활성화와 분화가 일어나기

때문에 흐름세포측정기(flow cytometer)에 의한 관찰이 용이하여 공여 세포는 물론 숙주 세포에 미치는 영향에 관한 연구를 가능케 한다.

Parent에서 F1 (P→F1) 주입모델에서 림프구는 semiallogenic recipient로 전이되어 공여 세포가 숙주에 반응하고 숙주는 공여 동종이식에 내성을 가지도록 한다 (54). 이용되는 모델에 따라서 급성 또는 만성 GVHD가 발생한다. (B6 X DBA) F1과 같은 P→F1의 모델 대부분에서 급성 GVHD는 공여 CD8+T 세포에 의해 유도되며 이는 숙주 세포의 중증의 림프구감소증은 물론 종에 따라서는 결체조직 질환을 발생시킨다. 숙주 B 세포가 이러한 세포독성 살해반응에 가장 민감하며 2주 후에는 거의 완전히 제거되며 이후에는 숙주 APC, CD4+T 세포, 숙주CD8+T 세포가 차례로 제거된다. 그 반대로 DBA에서 (B6 X DBA) F1 (DBA→BDF1) 주입모델은 만성 GVHD로 이어져 공여자 CD4+매개 반응 및 그에 따른 대량의 숙주 다클론 B 세포 활성화, 분화, 면역글로블린 생산을 유발한다. 이러한 만성적인 진행은 루푸스와 유사성을 보여 항핵항체, 루푸스 특이 항체, 면역 복합체 매개 사구체신염이 관찰된다.

DBA→BDF1의 또 다른 특징은 이 모델에서의 루푸스 병리는 수컷보다 암컷에서 더욱 중증이어서 성별을 기반으로 한 루푸스 병리 연구를 가능하게 한다는 것이다. 여기에 추가적으로 DBA→BDF1은 작용제 항-CD40 항체 및 길항제 항-CD80 항체에서와 마찬가지로 생체내 CTL-promoting 치료의 확인을 가능케 한다 (55).

급성이 아닌 만성 GVHD 반응의 유도는 F1 숙주에 대한 CTL 반응을 일으키는 DBA CD8+T 세포 능력의 감소에 의해 일어난다. 이에 따라, 만일 공여 세포에 CD8+T 세포가 결손되어 있다면 (B6 X DBA) F1은 만성 GVHD로 이어질 것이다. 그 결과로 항핵항체, 항-dsDNA, 항-erythrocyte 항체, 사구체신염이 유발된다. DBA→BDF1 모델에 비해 B6(-CD8)→F1이 가지고 있는 중요한 장점은 knockout과 transgenic B6 mice에 의해 공여 세포의 유전적 변이를 연구할 수 있다는 것이다. 예를 들어 perforin의 결여(B6·Pfp^{-/-}→F1) 또는 Fas/FasL의 결여(B6·gld^{-/-}→F1)로 인한 세포독성 림프구의 부분적 결손은 CD4⁺로 유도된 만성 GVHD를 유도하기에 충분하다는 것이 증명되었다. B6(-CD8)→F1은 또한 각각 급성과 만성 GVHD로 이어지

Table 5. Summary of data from preclinical trials conducted in lupus animal models, and follow up in clinical trials

Targets	Treatment	Mouse model	Main outcomes	Clinical trial
Targeting cytokines				
IL-6	IL-6R mAb	MRL/lpr	Nephritis ↓, anti-dsDNA Ab ↓	<i>Tocilizumab</i>
	IL-6R mAb	NZB/W F1	Survival ↑, IgG ANA ↓, proteinuria ↓	A Phase I trial showed both decreased disease activity and side effects
	IL-6 mAb	NZB/W F1	Nephritis ↓, anti-dsDNA Ab ↓	
IL-10	IL-10 inhibitor (AS101)	NZB/WF1	Delayed onset, anti-DNA Ab ↓, proteinuria ↓, glomerular deposition ↓	Antagonizing anti-IL-10 mAb
	IL-10 mAb	NZB/W F1	Delayed onset, survival ↑, ANA ↓	A small-scale trial showed efficacy
	rIL-10	MRL/lpr	IgG2a anti-dsDNA ↓	
TNF-α	AAV-IL-10 (low exp.)	B6·Sle1·Sle2·Sle3	ANA ↓, GN ↓, T cell activation ↓	
	TNF-α	NZB/WF1	Delayed onset, survival ↑	<i>Infliximab</i>
				A small-scale trial showed both efficacy and side effects
IFN-α				<i>Etanercept</i>
				Phase II trial for discoid lupus in progress
	IFN-α kinoid vaccination	NZB/WF1	Delayed onset, survival ↑, proteinuria ↓	MEDI-545 (<i>sifalimumab</i>) Phase I trial showed positive result
IFN-β				<i>rhuMab IFN-α</i> (<i>Rontalizumab</i>) Phase I trial showed positive result
	IFN-β	MRL/lpr	Survival ↑, proteinuria ↓, skin lesions ↓, ANA ↓, splenomegaly ↓	
	IFN-γ cDNA vaccination	MRL/lpr	Survival ↑, lymphoid hyperplasia ↓, ANA ↓, GN ↓	<i>AMG 811</i>
IFN-γ	IFN-γ mAb	NZB/W F1	Survival ↑, proteinuria ↓, anti-DNA Ab ↓	Phase I trial in progress
	Rock2 inhibitor (Fasudil)	MRL/lpr	Anti-dsDNA Ab ↓, glomerular deposition ↓, proteinuria ↓	
			Total Ig ↓, anti-dsDNA Ab ↓, proteinuria ↓, skin lesions ↓, lymphadenopathy ↓	
IL-17			Survival ↑, GN ↓, IFN-γ ↓	
IL-21	IL-21R·Fc	MRL/lpr		
IL-18	IL-18 cDNA vaccination	MRL/lpr		

Table 5. Continued 1

Targets	Treatment	Mouse model	Main outcomes	Clinical trial
Targeting cytokines				
BAFF and April	Adenovirus-BAFF-R-Ig	NZM2410	Survival ↑, proteinuria ↓, splenomegaly ↓, reverses disease	<i>Belimumab</i>
	Anti-BAFF-Ig	B6 · lyn ^{-/-}	Nephritis ↓	Phase III met primary complex end point
	Human TACI-Ig	NZB/WF1	Survival ↑, proteinuria ↓, no significant change in anti-dsDNA Ab level	<i>Atacicept</i>
	Adenovirus-TACI-Ig (w/ or w/o CTLA4-Ig coadministration)	NZB/WF1	Survival ↑, delayed onset, ANA ↓, proteinuria ↓, nephritis ↓, reverses disease only when CTLA4-Ig coadministered	Phase II terminated
	Adenovirus-TACI-Fc	MRL/lpr, NZB/WF1	MRL/lpr: survival ↑, GN ↓, proteinuria ↓, NZB/WF1: anti-TACI antibodies neutralized	
	Adenovirus-TACI-Ig	NZM2410	TACI-Fc Survival ↑, proteinuria ↓, splenomegaly ↓, reverses disease	
B cell depletion				
CD20	Anti-CD20 mAb	MRL/lpr	Serum Ab and ANA ↓, nephritis ↓, proteinuria ↓, dermatitis ↓	<i>Rituximab</i> Failed to reach primary end point
	Anti-CD20 mAb	NZB/WF1	Treatment on 12-18-wk-old mice ameliorates disease, while treatment on 4-wk old mice hastens disease	<i>Ocrelizumab</i> Phase III terminated
CD22	Anti-CD22 mAb	NZB/W F1	Able to deplete several B cell subsets. No significant effect on improving survival	<i>Epratuzumab</i> Phase IIb trial showed positive result
CD79	Anti-CD79 α and Anti-CD79 β mAb	MRL/lpr	Survival ↑, IgG antichromatin ↓, skin lesions ↓ Inflammatory infiltrates ↓	
Proteasome	Proteasome inhibitor bortezomib	NZB/WF1 and MRL/lpr	Survival ↑, ANA ↓, GN ↓	
Targeting T cell-APC interactions				
	CTLA4-Ig	NZB/WF1	Survival ↑, ANA ↓	<i>Abatacept</i> The ACCESS trial is in progress
CD28-B7	Adenovirus-CTLA4-Ig	NZB/WF1	Survival ↑, ANA ↓, GN ↓	
	CTLA4-Ig transgene	B6 lyn ^{-/-}	Myeloid hyperplasia ↓, splenomegaly ↓ IgG ANA ↓, renal disease unaffected	
	CTLA4-Ig and anti-gp39	NZB/WF1	Survival ↑, ANA ↓, GN ↓, effects are more significant than CTLA4-Ig alone	
Targeting T follicular helper cells				
CD3	Nasal anti-CD3 Ab	NZB/WF1	ANA ↓, GN ↓	
ICOS-B7RP-1	Anti-B7RP-1 Ab	NZB/WF1	Survival ↓, anti-dsDNA Ab ↓, proteinuria ↓	
Targeting other receptors				
FcγRIIB	FcγRIIB expressing retrovirus	NZM2410, BXSB, B6Fcgr2b ^{-/-}	ANA ↓, immune complex deposition ↓, proteinuria ↓, GN ↓, lung pathology ↓	
TLR7/TLR9	Immunoregulatory sequence (IRS) 954	NZB/WF1	Survival ↑, ANA ↓, proteinuria ↓, GN ↓	
Programmed death-1	Neutralizing PD-1Ab	NZB/WF1	Survival ↑, delayed nephritis, IgG ↓, anti-dsDNA IgG ↓	
Targeting cell signaling				
Syk	Syk inhibitor R788	NZB/WF1 MRL/lpr or BAK/BAX ^{-/-}	Survival ↑, proteinuria ↓, renal disease ↓ Skin lesions ↓ lymphadenopathy and splenomegaly ↓, renal disease ↓	
PI3K γ	AS605240 compound	MRL/lpr	Survival ↑, renal infiltrates ↓, GN ↓	
mTOR	Rapamycin	NZB/W F1	Survival ↑, anti-dsDNA Ab ↓, splenomegaly ↓, albuminuria ↓	<i>Rapamycin</i> A small scale trial showed efficacy

Table 5. Continued 2

Targets	Treatment	Mouse model	Main outcomes	Clinical trial
Cellular therapies				
Regulatory B cells	Anti-CD40 injection	MRL/lpr	Survival ↑, anti-dsDNA Ab ↓, proteinuria ↓, skin lesions ↓	
Regulatory T cells	Adoptive transfer of ex vivo expanded Treg	NZB/WF1	Survival ↑, renal IC deposition ↓, proteinuria ↓, GN ↓	
Umbilical cord mesenchymal stem cells		MRL/lpr	Anti-dsDNA Ab ↓, Proteinuria ↓, renal disease ↓	A small-scale trial showed positive result
		NZB/WF1	Survival ↑, anti-dsDNA Ab ↓, proteinuria ↓, renal disease ↓	
Bone marrow derived mesenchymal stem cell		NZB/WF1	Glomerular IC deposition ↓, lymphocytic infiltration ↓, glomerular proliferation ↓, anti-dsDNA Ab and proteinuria unaffected	
Sex hormone modulation				
Estrogen	Nafoxidine	NZB/W F1	Delayed onset, survival ↑, ANA ↓, proteinuria ↓	<i>Tamoxifen</i> A small-scale trial showed no effect
	Tamoxifen	NZB/W F1	Survival ↑, IgG3 ANA ↓, proteinuria ↓, thrombocytopenia ↓, glomerular deposits ↓	<i>Fulvestrant</i> (estrogen receptor downregulator) A small-scale trial showed some efficacy
Androgen	Raloxifene	NZB/W F1	Anti-DNA Ab ↓, kidney damage ↓	
	Indole-3-carbinol	NZB/W F1	Survival ↑, ANA ↓, nephritis ↓	
	Androgen treatment on castrated female	NZB/W F1	Survival ↑, IgG ANA ↓	<i>Dehydroepiandrosterone</i> Little clinical effect
	Androgen treatment	NZB/WF1, MRL/lpr	Survival ↑, anti-DNA Ab ↓	
Peptide-based immunotherapy				
Laminin	Laminin derived peptides	MRL/lpr	Survival ↑, proteinuria ↓, GN ↓	
HSC chaperone protein	U1-70K snRNP derived peptide administered in saline (P140)	MRL/lpr	Survival ↑, proteinuria ↓, anti-dsDNA Ab ↓	<i>P140</i> A phase IIa study showed positive result
Autoreactive B and T cells	Histone peptide H2B ₁₀₋₃₃ , H4 ₁₆₋₃₉ , H4 ₇₁₋₉₄	(SWR/NZB) F1	Survival ↑, proteinuria ↓, ANA ↓	
Suppressive CD8+ T cells	pCONS	NZB/WF1	Survival ↑, nephritis ↓, ANA ↓	
Unclear	CDR1 of human anti-DNA Ab (hCDR1)	NZB/WF1	ANA ↓, nephritis ↓, CNS symptoms ↓	<i>hCDR1</i> A small-scale trial showed positive result
Other therapies				
Histone deacetylase	Histone deacetylase inhibitors TSA and SAHA	MRL/lpr	Splenomegaly ↓, proteinuria ↓, renal disease ↓	
Topoisomerase I	Topoisomerase I Inhibitor irinotecan	NZB/WF1	Survival ↑, proteinuria ↓, subendothelial immune deposit ↓	
ACE	ACE inhibitor Captopril	NZB/WF1 and MRL/lpr	Delayed onset, proteinuria ↓, renal lesion ↓	
HMG-CoA reductase	HMG-CoA reductase inhibitor Statin	NZB/WF1	ANA ↓, serum urea ↓, proteinuria ↓, nephritis ↓	
ACE and HMG-CoA reductase	Coadministration of Statin and ACE inhibitor Imidapril	MRL/lpr	Survival ↑, ANA ↓, proteinuria ↓, glomerular deposits ↓, renal monocyte attractant CCL2/MCP-1 ↓	
CCL2/MCP-1	Spiegelmer mNOX-E36	MRL/lpr	Survival ↑, nephritis ↓, skin lesion ↓, peribronchial inflammation ↓	

는 전체적인 공여 CD8+T 세포와 CD4+T 세포의 반응을 매개하는 기전 연구시(CD8+T 세포가 결손되지 않은) B6→F1의 보충모델로 이용되었다. 일례로 TNF α 차단이 세포독성 살해반응의 초기 유도를 억제하고 IL-4, IL-6, IL-10을 자극하는 항체에 대한 T 세포 사이토카인을 왜곡하여 항체 유도의 만성 GVHD 반응으로 이어진다는 것을 증명했다(56). 이러한 결과는 체액성 자가면역이 시작되는 단계에서 TNF α -차단 치료의 가능성에 관심을 가지게 해주었다.

동물 모델을 이용한 루푸스 치료 연구

루푸스의 동물 모델은 발병 기전 연구만이 아니라 잠재적 치료요법의 실험에도 이용되고 있다. 표적의 타당성 검토 외에도 루푸스의 동물 모델에서의 약물 테스트는 임상 시험 전에 필수적이다(Table 5). 사이토카인, B 세포, T 세포, 호르몬과 같이 면역계의 몇 가지 요소들이 치료의 잠재적 표적으로 확인되었고 루푸스의 동물 모델에서 시험되었으며 그 대부분은 치료보다는 예방 목적이었다. 가장 성공적인 치료제들은 임상 시험으로 이어져 현재 진행 중이다. B 세포 활성화인자(B cell activation factor, BAFF)는 루푸스와 동물모델 모두에서 증가하며 BAFF를 과발현하는 유전자 삽입 생쥐는 루푸스 유사 증상을 보였다. MZM2410과 MRL/lpr 에서 BAFF 수용체(BAFF-R, TACI, 또는 BCMA)를 표적으로 한 치료는 질병의 증상 감소에 효과적이었으며(57) 루푸스 환자의 임상 시험에서 BAFF를 억제하는 인간화 단클론 항체인 벨리무맙(belimumab)이 루푸스 임상 시험의 목표를 충족시킨 최초의 생물학적 치료제로 루푸스 치료에 있어 획기적인 일로 받아들여졌다. 이는 복잡한 인간 질병에 대한 효과적 치료법 개발에서 동물 모델의 중요성을 다시 한번 확인시켜 주었다.

인간을 대상으로 한 약물 실험에서의 중요한 한계는 생리적 변수들이 수집된다고 하더라도 림프 기관, 신장과 같은 내부 기관에서의 변화를 측정하는 것은 어렵다는 점이다. 예를 들어 리툽시맙(항-CD20 항체; rituximab)은 인간에서는 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)와 complement-dependent cytotoxicity (CDC)을 통해 B 세포를 제거하는 약제로 사용시 거의 모든 B세포가 소실된다. 그러나 인간에서 B 세포 중 단지 2%에 해당하는 말초 B 세포를 대상으로 얻은 결과와 달리 동물에서 비장과 골수등 B 세포의 저장소에서 확인한 결과 B 세포가 제거되지 않고 리툽시맙에 저항적이라는 것을 보여주었다(58). 그러므로 인간 혈액에서 관찰되는 효율성이 반드시 전체 B 세포에 대한 반응은 아님을 알 수 있다. 이것은 루푸스 환자를 대상으로 한 두 개의 무작위 이중맹검 II/III 임상 시험에서 위약에 비해 리툽시맙의 우수한 효능이 입증되지 못한 이유일 수도 있다(59). 또한, 약물의 효능은 루푸스 감수성 동물모델과 루푸스 저항성 동물모델에서 차이가 있다. 항-CD20 항체 사용시 MRL/lpr 보다는 BALB/c에서 훨씬 효과적인 것으로 나타났다. 그러므로 루푸스 감수성 동물모

델에서 치료후보 약물을 시험하는 것이 바람직하다.

반면 루푸스 치료제를 동물 모델에서 평가하는 것에는 한계점도 있다. 루푸스는 인간의 피부, 관절, 신장 및 많은 내부 장기를 공격 하는 반면 동물 모델은 주로 신장염 발생만을 특징으로 한다. 이는 아마도 유전적 배경이 동물 모델에서 보다는 루푸스 환자에서 훨씬 더 복잡하기 때문일 것이다. 일부 동물 모델은 신장 질환 이외에 다른 표현형도 나타내는데 MRL/lpr에서는 관절 부종, 피부 발진, 프리스탄 유도 동물에서는 폐 침범 등이 그 것이다. 그러나 어떤 동물 모델도 루푸스의 복잡성을 모방할 수는 없다. 그러므로 동물 모델에서 타당성이 입증된 약물은 환자의 일부 증상에 대해서만 효과적일 수도 있다. 인간에서의 유전적, 병리학적인 이질성을 모방하기 위해서는 치료요법 연구에서 다양한 동물 모델을 이용하는 것이 중요하다. 동일한 치료라고 하더라도 서로 다른 동물 모델에 각기 다른 효과를 가질 수 있다. 예를 들어 BAFF 수용체의 soluble form (BAFF- R-Ig)은 NZM2410에서는 신장염을 관해시키는 반면 NZB/W F1에서는 CTLA4Ig의 soluble form을 동시에 투여해야 신장염이 호전될 수 있다(60). 이러한 차이는 아마도 NZM2410에 비해 NZB/W F1에서 염증 매개물질을 더욱 많이 생산한다는 사실 때문이다. 그러므로 동물 모델을 이용해 치료요법을 시험 할 때에는 유전적 배경이 고려되어야 하며, 다양한 모델들을 이용하여 더욱 복잡한 인간의 유전적 배경에 약물이 적용될 수 있도록 해야 한다.

결론

동물 모델은 루푸스의 병인 연구에 유용한 도구이다. 여러 모델들이 존재하며 각각은 인간에서 관찰되는 루푸스의 여러 특징들의 일부를 공유하고 있다. 그 외에도 이 모델들은 루푸스 병리에 대한 서로 다른 측면의 연구에도 이용될 수 있다. 예를 들어 만성 GVHD와 프리스탄 유도 모델들은 질병 발생에 관여하는 기전에 대한 연구를 가능케 하는 반면 자연발생 모델들은 질병의 유전적 원인 확인을 가능하게 한다. NZB/W F1과 DBA→DBF1은 인간에서와 유사한 성 편향적 배경에서의 표현형 연구에 이용될 수 있다. 모든 모델들은 치료 중재 연구에 유용한 도구들이다. 현재까지 동물 모델을 이용하여 여러 새로운 후보 유전자들이 확인되었으며 그 중 일부는 루푸스와 관련된 것으로 나타났다. 이러한 모델들이 가진 가치는 동물 모델에서 연관성이 발견된 유전자들이 루푸스 연구에서는 미처 발견되지 않았었다는 점에서 찾을 수 있다. 다른 한편으로, 최근의 유전체 연구들에서는 루푸스에서의 기능이 알려지지 않은 많은 유전자 후보들이 확인되었다. 결론적으로 동물 모델은 동물의 후보 유전자 접근방식을 통해 새로운 유전자의 발견을 통해 유전학을 발전시킬 수 있으며 인간 연구에서 확인된 유전자들은 유전적 변이 동물 모델을 사용하여 루푸스 발병기전에서 역할이 규명될 수 있다(Figure 1). 또한 질병에 대한 새로운 치료제 개발을 위한 전임상

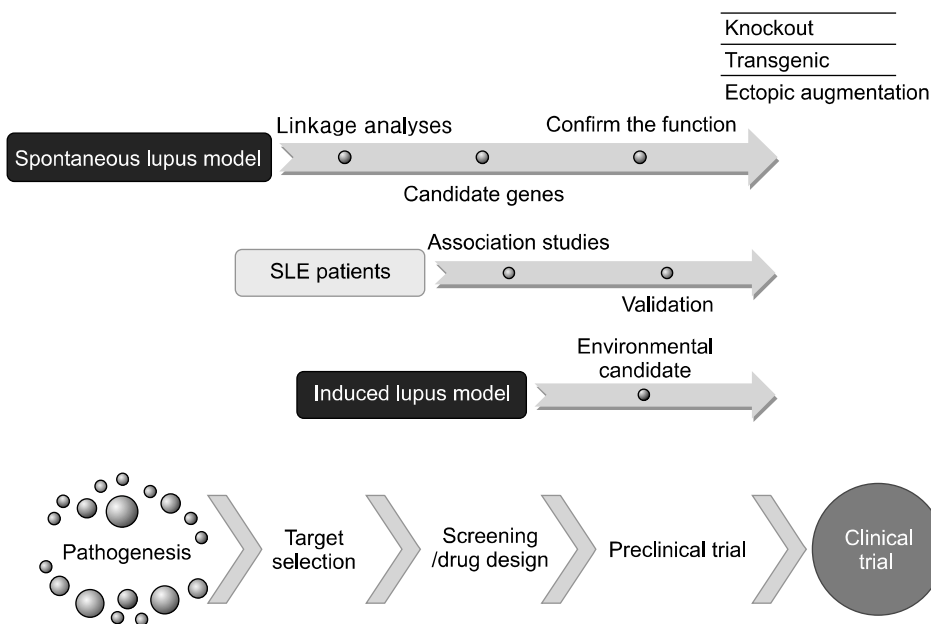


Figure 1. Integration of human and murine studies for new SLE drug discovery.

시험의 유용한 도구로 사용되고 있다. 향후 좀 더 루푸스와 표현형이 유사한 동물 모델이 나오기를 기대한다.

참고문헌

- Morel L. Genetics of SLE: evidence from mouse models. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:348-57.
- Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS, Goodman JR, Siiteri PK. Effect of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice. *J Exp Med* 1978;147:1568-83.
- Yin Z, Bahtiyar G, Zhang N, Liu L, Zhu P, Robert ME, et al. IL-10 regulates murine lupus. *J Immunol* 2002;169:2148-55.
- Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, Kuwano Y, Okochi H, Tamaki K, et al. Regulatory B cells (B10 cells) have a suppressive role in murine lupus: CD19 and B10 cell deficiency exacerbates systemic autoimmunity. *J Immunol* 2010;184:4801-9.
- Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1790-800.
- Waters ST, Fu SM, Gaskin F, Deshmukh US, Sung SS, Kannapell CC, et al. NZM2328: a new mouse model of systemic lupus erythematosus with unique genetic susceptibility loci. *Clin Immunol* 2001;100:372-83.
- Vinuesa CG, Goodnow CC. Illuminating autoimmune regulators through controlled variation of the mouse genome sequence. *Immunity* 2004;20:669-79.
- Waters ST, McDuffie M, Bagavant H, Deshmukh US, Gaskin F, Jiang C, et al. Breaking tolerance to double stranded DNA, nucleosome, and other nuclear antigens is not required for the pathogenesis of lupus glomerulonephritis. *J Exp Med* 2004;199:255-64.
- Crocker BP, Gilkeson G, Morel L. Genetic interactions between susceptibility loci reveal epistatic pathogenic networks in murine lupus. *Genes Immun* 2003;4:575-85.
- Kumar KR, Li L, Yan M, Bhaskarabhatla M, Mobley AB, Nguyen C, et al. Regulation of B cell tolerance by the lupus susceptibility gene Ly108. *Science* 2006;312:1665-9.
- Morel L, Tian XH, Crocker BP, Wakeland EK. Epistatic modifiers of autoimmunity in a murine model of lupus nephritis. *Immunity* 1999;11:131-9.
- Sobel ES, Satoh M, Chen Y, Wakeland EK, Morel L. The major murine systemic lupus erythematosus susceptibility locus Sle1 results in abnormal functions of both B and T cells. *J Immunol* 2002;169:2694-700.
- Lee YH, Ji JD, Song GG. Fcγ receptor IIB and IIIB polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Lupus* 2009;18:727-34.
- Chen Y, Perry D, Boackle SA, Sobel ES, Molina H, Crocker BP, et al. Several genes contribute to the production of autoreactive B and T cells in the murine lupus susceptibility locus Sle1c. *J Immunol* 2005;175:1080-9.
- Douglas KB, Windels DC, Zhao J, Gadeliya AV, Wu H, Kaufman KM, et al. Complement receptor 2 polymorphisms associated with systemic lupus erythematosus modulate alternative splicing. *Genes Immun* 2009;10:457-69.
- Kumar KR, Li L, Yan M, Bhaskarabhatla M, Mobley AB, Nguyen C, et al. Regulation of B cell tolerance by the lupus susceptibility gene Ly108. *Science* 2006;312:1665-9.
- Cunningham Graham DS, Vyse TJ, Fortin PR, Montpetit A, Cai YC, Lim S, et al; CaNIOS GenES Investigators. Association of LY9 in UK and Canadian SLE families. *Genes Immun* 2008;9:93-102.
- Liu K, Li QZ, Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sánchez

- E, Kelly JA, et al; Profile Study Group; Italian Collaborative Group; German Collaborative Group; Spanish Collaborative Group; Argentinian Collaborative Group; SLEGEn Consortium. Kallikrein genes are associated with lupus and glomerular basement membrane-specific antibody-induced nephritis in mice and humans. *J Clin Invest* 2009;119:911-23.
19. Kumar KR, Li L, Yan M, Bhaskarabhatla M, Mobley AB, Nguyen C, et al. Regulation of B cell tolerance by the lupus susceptibility gene *Ly108*. *Science* 2006;312:1665-9.
 20. Taylor DK, Ito E, Thorn M, Sundar K, Tedder T, Spatz LA. Loss of tolerance of anti-dsDNA B cells in mice overexpressing *CD19*. *Mol Immunol* 2006;43:1776-90.
 21. Zhu J, Liu X, Xie C, Yan M, Yu Y, Sobel ES, et al. T cell hyperactivity in lupus as a consequence of hyperstimulatory antigen-presenting cells. *J Clin Invest* 2005;115:1869-78.
 22. Kilmon MA, Wagner NJ, Garland AL, Lin L, Aviszus K, Wysocki LJ, et al. Macrophages prevent the differentiation of autoreactive B cells by secreting *CD40* ligand and interleukin-6. *Blood* 2007;110:1595-602.
 23. Watson ML, Rao JK, Gilkeson GS, Ruiz P, Eicher EM, Pisetsky DS, et al. Genetic analysis of *MRL-lpr* mice: relationship of the *Fas* apoptosis gene to disease manifestations and renal disease-modifying loci. *J Exp Med* 1992;176:1645-56.
 24. Chu JL, Drappa J, Parnassa A, Elkon KB. The defect in *Fas* mRNA expression in *MRL/lpr* mice is associated with insertion of the retrotransposon, *ETn*. *J Exp Med* 1993;178:723-30.
 25. Lynch DH, Watson ML, Alderson MR, Baum PR, Miller RE, Tough T, et al. The mouse *Fas*-ligand gene is mutated in *gld* mice and is part of a *TNF* family gene cluster. *Immunity* 1994;1:131-6.
 26. Shlomchik MJ, Madaio MP, Ni D, Trounstein M, Huszar D. The role of B cells in *lpr/lpr*-induced autoimmunity. *J Exp Med* 1994;180:1295-306.
 27. Vidal S, Kono DH, Theofilopoulos AN. Loci predisposing to autoimmunity in *MRL-Fas lpr* and *C57BL/6-Faslpr* mice. *J Clin Invest* 1998;101:696-702.
 28. Haraldsson MK, Louis-Dit-Sully CA, Lawson BR, Sternik G, Santiago-Raber ML, Gascoigne NR, et al. The lupus-related *Lmb3* locus contains a disease-suppressing *Coronin-1A* gene mutation. *Immunity* 2008;28:40-51.
 29. Shlomchik MJ, Madaio MP, Ni D, Trounstein M, Huszar D. The role of B cells in *lpr/lpr*-induced autoimmunity. *J Exp Med* 1994;180:1295-306.
 30. Chan OT, Shlomchik MJ. Cutting edge: B cells promote *CD8+* T cell activation in *MRL-Fas(lpr)* mice independently of *MHC* class I antigen presentation. *J Immunol* 2000;164:1658-62.
 31. Heymann F, Meyer-Schwesinger C, Hamilton-Williams EE, Hammerich L, Panzer U, Kaden S, et al. Kidney dendritic cell activation is required for progression of renal disease in a mouse model of glomerular injury. *J Clin Invest* 2009;119:1286-97.
 32. Maibaum MA, Haywood ME, Walport MJ, Morley BJ. Lupus susceptibility loci map within regions of *BXSB* derived from the *SB/Le* parental strain. *Immunogenetics* 2000;51:370-2.
 33. Murphy ED, Roths JB. A Y chromosome associated factor in strain *BXSB* producing accelerated autoimmunity and lymphoproliferation. *Arthritis Rheum* 1979;22:1188-94.
 34. Merino R, Shibata T, De Kossodo S, Izui S. Differential effect of the autoimmune *Yaa* and *lpr* genes on the acceleration of lupus-like syndrome in *MRL/MpJ* mice. *Eur J Immunol* 1989;19:2131-7.
 35. Subramanian S, Tus K, Li QZ, Wang A, Tian XH, Zhou J, et al. A *Tlr7* translocation accelerates systemic autoimmunity in murine lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9970-5.
 36. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, et al. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med* 2005;202:1171-7.
 37. Santiago-Raber ML, Kikuchi S, Borel P, Uematsu S, Akira S, Kotzin BL, et al. Evidence for genes in addition to *Tlr7* in the *Yaa* translocation linked with acceleration of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2008;181:1556-62.
 38. Shen N, Fu Q, Deng Y, Qian X, Zhao J, Kaufman KM, et al. Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (*TLR7*) with male systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15838-43.
 39. Merino R, Fossati L, Lacour M, Lemoine R, Higaki M, Izui S. H-2-linked control of the *Yaa* gene-induced acceleration of lupus-like autoimmune disease in *BXSB* mice. *Eur J Immunol* 1992;22:295-9.
 40. Haywood ME, Rogers NJ, Rose SJ, Boyle J, McDermott A, Rankin JM, et al. Dissection of *BXSB* lupus phenotype using mice congenic for chromosome 1 demonstrates that separate intervals direct different aspects of disease. *J Immunol* 2004;173:4277-85.
 41. Muñoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:280-9.
 42. Baudino L, Yoshinobu K, Morito N, Santiago-Raber ML, Izui S. Role of endogenous retroviruses in murine SLE. *Autoimmun Rev* 2010;10:27-34.
 43. Baudino L, Yoshinobu K, Dunand-Sauthier I, Evans LH, Izui S. TLR-mediated up-regulation of serum retroviral gp70 is controlled by the *Sgp* loci of lupus-prone mice. *J Autoimmun* 2010;35:153-9.
 44. Satoh M, Kumar A, Kanwar YS, Reeves WH. Anti-nuclear antibody production and immune-complex glomerulonephritis in *BALB/c* mice treated with pristane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10934-8.
 45. Smith DL, Dong X, Du S, Oh M, Singh RR, Voskuhl RR. A female preponderance for chemically induced lupus in *SJL/J* mice. *Clin Immunol* 2007;122:101-7.
 46. Richards HB, Satoh M, Shaw M, Libert C, Poli V, Reeves WH. Interleukin 6 dependence of anti-DNA antibody production: evidence for two pathways of autoantibody formation in pristane-induced lupus. *J Exp Med* 1998;188:

- 985-90.
47. Calvani N, Satoh M, Croker BP, Reeves WH, Richards HB. Nephritogenic autoantibodies but absence of nephritis in IL-12p35-deficient mice with pristane-induced lupus. *Kidney Int* 2003;64:897-905.
 48. Pascual V, Farkas L, Banchereau J. Systemic lupus erythematosus: all roads lead to type I interferons. *Curr Opin Immunol* 2006;18:676-82.
 49. Thibault DL, Graham KL, Lee LY, Balboni I, Hertzog PJ, Utz PJ. Type I interferon receptor controls B-cell expression of nucleic acid-sensing Toll-like receptors and autoantibody production in a murine model of lupus. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R112.
 50. Lee PY, Weinstein JS, Nacionales DC, Scumpia PO, Li Y, Butfiloski E, et al. A novel type I IFN-producing cell subset in murine lupus. *J Immunol* 2008;180:5101-8.
 51. Lee PY, Kumagai Y, Li Y, Takeuchi O, Yoshida H, Weinstein J, et al. TLR7-dependent and FcγR-in-dependent production of type I interferon in experimental mouse lupus. *J Exp Med* 2008;205:2995-3006.
 52. Chowdhary VR, Grande JP, Luthra HS, David CS. Characterization of haemorrhagic pulmonary capillaritis: another manifestation of Pristane-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1405-10.
 53. Beech JT, Thompson SJ. Anti-tumour necrosis factor therapy ameliorates joint disease in a chronic model of inflammatory arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:1129.
 54. Via CS. Advances in lupus stemming from the parent-in-to-F1 model. *Trends Immunol* 2010;31:236-45.
 55. Lang TJ, Nguyen P, Peach R, Gause WC, Via CS. In vivo CD86 blockade inhibits CD4+ T cell activation, whereas CD80 blockade potentiates CD8+ T cell activation and CTL effector function. *J Immunol* 2002;168:3786-92.
 56. Via CS, Shustov A, Rus V, Lang T, Nguyen P, Finkelman FD. In vivo neutralization of TNF-α promotes humoral autoimmunity by preventing the induction of CTL. *J Immunol* 2001;167:6821-6.
 57. Liu W, Szalai A, Zhao L, Liu D, Martin F, Kimberly RP, et al. Control of spontaneous B lymphocyte autoimmunity with adenovirus-encoded soluble TACI. *Arthritis Rheum* 2004;50:1884-96.
 58. DiLillo DJ, Hamaguchi Y, Ueda Y, Yang K, Uchida J, Haas KM, et al. Maintenance of long-lived plasma cells and serological memory despite mature and memory B cell depletion during CD20 immunotherapy in mice. *J Immunol* 2008;180:361-71.
 59. Sanz I, Lee FE. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:326-37.
 60. Ramanujam M, Wang X, Huang W, Schiffer L, Grimaldi C, Akkerman A, et al. Mechanism of action of transmembrane activator and calcium modulator ligand interactor-Ig in murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2004;173:3524-34.