



# 제1형 당뇨병

## Type 1 Diabetes Mellitus

이명식 | 성균관의대 내분비대사내과 | Myung-Shik Lee, MD

Department of Medicine, Sungkyunkwan University College of Medicine

E-mail : mslee0923@skku.edu

김경아 | 동국의대 내분비대사내과 | Kyoung-Ah Kim, MD

Department of Medicine, Dongguk University College of Medicine

E-mail : kyoung-ah.kim@duih.org

J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 677 - 687

### Abstract

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disease characterized by selective autoimmune-mediated destruction of pancreatic islet beta-cells leading gradually to absolute insulin deficiency. T1D is under polygenic control. The HLA complex attributes 50% of the genetic risk for T1D while as many as 20 genes influence susceptibility to T1D. The autoimmune beta-cell destruction could be triggered by environmental factors. While the exact trigger of anti-islet autoimmunity remains elusive, it can lead to an imbalance between regulatory T cells and autoimmune effector T cells. During the initiation of insulitis, emerging evidences suggest that the infiltrating macrophages via toll-like receptor 2 (TLR2) activation lead to induction and amplification of insulitis. Following the priming of diabetogenic T-cells, autoreactive T effector cells destroy the beta cells by direct contact-dependent cytosis or by soluble mediators secreted from macrophages or CD4 T effector cells. The hyperglycemia occurs late in its course after 80% of the beta cells have been destroyed. Although no current cure exists, refinement of genetic studies and islet autoantibodies has improved the ability to predict the risk of T1D and aid the establishment of rationally designed preventive therapies. Other strategies involve beta-cell replacement by islet transplantation. Extensive and long-term research on the efficacy of islet transplantation and preservation of beta-cell function is keenly needed.

**Keywords:** Pancreatic beta-cell; Type 1 diabetes mellitus; Innate and adaptive immunity; Insulitis; Apoptosis; Preventive trial

**핵심 용어:** 췌장 베타세포; 제1형 당뇨병; 선천면역, 적응면역; 아포토시스; 예방임상시험

**당**뇨병은 인슐린 결핍 또는 인슐린 저항성에 의한 고혈당을 특징으로 하는 만성 대사성 질환이다. 병인에 따라 제1형 당뇨병(Type 1 diabetes, T1D), 제2형 당뇨병, 기타 당뇨병, 임신성 당뇨병으로 분류한다.

췌장 소도는(islet) 4개의 세포로 구성되어 있는데 인슐린

을 분비하는 베타세포( $\beta$ -세포), 글루카곤을 분비하는 알파세포, 소마토스타틴을 분비하는 델타세포, pancreatic polypeptide를 분비하는 PP세포로 이루어진다. T1D는 소도의 베타세포의 자가항원에 대한 특이적인 자가면역성 파괴가 진행되어 인슐린만 선택적으로 결핍되는 질환이며 임상적

으로 인슐린 분비능이 고갈돼 고혈당이 발현해서 진단받게 된다. 하지만 T1D 환자의 당뇨병이 없는 친척을 장기간 추적관찰을 해보면 T1D의 고위험군 유전자형을 가지면서 베타세포에 대한 소도염(insulitis)이 발생했다는 표지자인 소도자가항체가 혈청에서 검출돼도 5년 이상의 전구기간을 거치면서 베타세포가 서서히 파괴되어 베타세포 매스 (mass)가 20% 이하로 감소할 때 고혈당이 발생하게 된다. 흥미로운 것은 동물모델에서도 증명되었지만 혈청 자가항체가 양성이고 조직학적으로도 소도염이 있지만 재발과 완화를 반복하면서 소도염이 진행되지 않아 당뇨병이 발생하지 않는 환자군도 있다. 오랜 기간의 전구기간 동안 소도가 점차적으로 파괴되는 반면, 이에 대응한 소도 재생과 면역 조절의 변화가 관찰되므로 그 기전에 대한 연구가 활발히 진행되고 있고 각각의 기전에 대한 예방 또는 중재 치료가 시도되고 있다.

## 제1형 당뇨병의 자연 경과

T1D은 임상에서 일단 진단이 되고 나면 남아있는 베타세포 매스로 고혈당을 역전시키기가 어렵다. 따라서 조기 진단이 필요하나 고혈당 발생 이전에 영상학적으로 베타세포 파괴 과정을 인식하려는 시도는 아직 초기단계이다.

T1D이 자가면역질환이라는 증거는 환자의 혈청에서 islet cell cytoplasm에 반응하는 자가항체(ICA)가 발견되는데 이들은 베타세포에 있는 glutamic acid decarboxylase 65 (GAD), IA-2 (insulinoma-antigen 2), zinc cation efflux transporter ZnT8 (ZnT8) 등의 자가항원에 대한 항체이다. T1D 환자의 90% 이상에서 한가지 이상의 자가항체가 발견되고 이는 진단 목적, 고위험군 선별같은 질병의 예측, 당뇨전단계 환자의 자연 경과 규명연구에 유용하게 쓰인다. 반면 T1D 환자에서 베타세포 파괴에 직접 관여하는 소도의 자가항원에 대해 활성화된 T 세포를 검출하는 검사를 개발하고자 많은 노력이 있었으나 T 세포 증식, 싸이토카인 생성, surface activation markers 기술을 이용한 판독 등의 어떠한 검사도 정상인과 T1D에 감수성이 있는 군을 신뢰성 있게 구별하지 못하였다. 따라서 아-

직은 소도 자가항체 검사가 T1D의 위험군을 식별하는 데 주요한 표준검사이다. 베타세포 파괴과정과 질병 활성도를 직접 반영하며 특정 치료에 반응을 정확히 예측할 수 있는 Biomarkers가 있다면 치료의 효율을 높일 수 있을 것이다.

T1D은 유전적 위험이 있는 군에서 발생한다. 일반 인구에서 T1D의 발병률은 0.3%이지만 가족내 T1D 환자가 있는 경우 3~5%, monozygotic twin에선 위험도가 30~50%로 증가한다. 현재까지 20가지 이상의 T1D 감수성 유전자가 규명되었다. 이 중 class II MHC alleles (human leukocyte antigen, HLA)은 항원-제시에 연관되므로 가장 큰 영향을 미쳐 질병 예측 odds ratio가 6.8이다. 반면 non-HLA loci가 20여가지 규명되고 있는데 영향은 미미해 odds ratios가 1.3 이하이다. 이들은 대개 면역시스템에 영향을 미치며, 특히 자가면역에 이르는 세포반응 조절에 관련되며 T-세포 활성화와 싸이토카인 시그널 등에 영향을 미친다.

그러나 감수성 유전자만으로 T1D 발생에 필요-충분하지는 않다. 소도에 특이적인 자가면역성의 발생은 환경적 인자에 의해 trigger될 것으로 추정된다. 소도염이 발생하면 소도-특이적 자가항체인 ICA, IAA (insulin autoantibody), GADA (GAD antibody), IA-2A (IA-2 antibody)가 당뇨병 진단 전에 장기간에 걸쳐 발견되며, 이러한 사실은 베타세포 파괴가 진행되고 있으나 아직 충분히 인슐린이 있어 정상 혈당을 유지할 수 있는 전구기간이 있음을 시사한다. 또한 자가항체 양성인 모든 사람이 당뇨병으로 진행하는 것은 아니어서 자가면역질환의 특징인 재발-완화 과정이 있음을 시사한다. 임상적으로 T1D의 진행은 환자마다 변동성이 심한데 소아에선 빠르게 진행하는 특징이 있다.

새로이 진단된 T1D 환자에서 ICA, GADA는 70~80%, IA-2A는 50~60%에서, IAA는 40%에서 양성이다. 자가항체가 한가지만이 양성이면 향후 T1D 발생의 예측력은 낮지만 2가지 이상이 양성이면 발병 위험이 높음을 시사한다. 베타세포 파괴가 더욱 진행되면 정맥당부하 검사상 인슐린 분비능 감소가 감지되고, 더욱 진행되면 경구당부하 검사에서 당뇨병을 진단할 수 있다.

## T1D 동물모델에서의 면역조절 결핍

사람의 T1D과 유사한 동물모델에는 Diabetes-prone BioBreeding (DP-BB) 랫, nonobese diabetic (NOD) 마우스가 있다. NOD 마우스의 자가면역 당뇨병은 자발적 발생, 다유전자 유전성(MHC가 주된 역할), (pro) insulin에 대한 자가면역, 당뇨병 발병전 전임상단계가 장기간에 걸쳐 진행되고, 자가항체가 양성인 특징이 있다.

NOD 마우스는 생후 3~4주때 소도염이 시작되고 10~15주 때는 심한 소도염으로 발전한다. 이 때 특징적으로 성별의 차이가 있어 수컷 마우스는 암컷과 유사한 소도염을 보이지만 자가면역 당뇨병으로의 발생은 20~30%으로, 암컷 마우스의 60~80%보다 적다. 이는 소도염이 반드시 베타세포 파괴로 가지는 않음을 시사한다. 따라서 소도염이 있더라도 조절기전이 있어 아직 알려지지 않은 trigger에 의해 면역조절이 실패하거나 또는 베타세포 방어가 안되는 경우 베타세포의 파괴가 진행되는 것으로 생각된다.

## T1D의 유전학

T1D은 유전적 영향이 있는 질환으로 단일유전자 결합에 의한 경우는 드물고, 다양한 유전자와 환경 인자가 상호작용을 하여 병인에 기여한다. 환자의 일차친척은(1st-degree relatives) T1D에 걸릴 확률이 일반인에 비해 15배 증가한다. 그러나 T1D 환자의 90%에서 가족내 T1D 환자는 없다. 일란성쌍생아에서 일치율은 30~50%로 T1D 감수성 유전자가 다양하며 침투도가 낮음을 시사한다. T1D에서 유전적 인자에 대한 이해가 진전되면서 질병 예측, 위험도에 따른 환자 분류, 중재치료에 대한 새로운 접근법에 기여하고 있다. 사람의 T1D 유전적 감수성에는 20 종류 이상의 genetic loci가 기여하며 MHC class II loci (human IDDM1, Insulin dependent diabetes mellitus 1)가 가장 큰 영향을 미치며 HLA에 있는 특이한 유전자들은 항원을 면역시스템에 제시하는 기능이 있다. 그 외 Non-HLA 감수성 유전자로는 IDDM2 locus(인슐린 유전자 variable number of tandem repeats (VNTR)), IDDM12 locus

(CTLA4 유전자, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4: T 세포 관련), PTPN22 (lymphoid protein tyrosine phosphatase (LYP); T-cell receptor에서의 시그널을 down-regulation), IFIH1 (interferon induced with helicase C domain 1), ITPR3 (inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor 3), Interleukin (IL)-2 receptor 등이 있다. 그러나 이런 non-HLA loci가 각각이 미치는 영향은 미미하므로, 임상적으로 의의있는 연관성이나 질병 진행에 영향을 미치는지는 더 많은 연구가 필요하다(1). T1D에서 다양한 후보 유전자들이 세세히 규명되면서 T1D 예측이 발전하고 있고 따라서 좀 더 적극적인 예방 치료가 가능해졌다. 또한 이런 loci의 변동에 의한 표현형의 효과를 연구함으로써 T1D의 발병전 면역체계 변화 기전에 대한 새로운 연구가 가능해서 중재치료 디자인을 좀 더 합리적으로 도와줄 수 있다.

T1D의 예측은 HLA-DR, HLA-DQ loci 유전자형과 가족력 유무, 자가항체 스크리닝으로 이루어지고 있다. 가장 위험도가 높은 HLA haplotype (DR3-DQ2 & DR4-DQ8)인 경우 15세 전까지 T1D 을 진단받을 확률이 1/15이다. 만약 형제 중 T1D 환자가 있고 같은 haplotype을 가지면 위험도가 55%로 증가한다. 따라서 이런 위험군에서는 자가항체, 당부하검사로 T1D을 조기 진단할 수 있다.

## 베타세포 자가면역성과 파괴 기전

### 1. 환경인자

유전적 감수성이 있더라도 면역학적 이벤트를 유발하는 trigger가 있어야 자가면역이 개시되는데 이 때 대두되는 후보로는 바이러스 감염, 독소, 음식물(cow's milk insulin), omega 3 fatty acids 결핍 등이 있다. 환경인자와 병인을 규명하기는 쉽지 않은데 대개 역학적 관찰에 근거하거나 아니면 동물실험으로 증명이 가능한 경우가 있다.

음식물, 바이러스, 박테리아 항원에 대한 면역반응과 자가-항원에 대한 면역반응이 교차 반응할 수 있는 molecular mimicry 기전으로 인한 자가-관용 소실로 자가면역이 발생할 수 있다. 미생물 감염은 antigen mimicry 기전 외에

microbial ligands에 의한 toll-like receptor (TLR) 자극이 antigen presenting cells (APCs) 활성화를 일으켜 자가-항원에 대한 반응을 촉진할 수 있다.

반면 위생가설(hygiene hypothesis)에 의하면 최근 T1D 발생률이 증가하는 이유로 깨끗해진 환경을 원인으로 지목하고 있다. 실험실적으로 어린 NOD 마우스에서 미생물 항원이 자가면역을 촉발하지 않고 오히려 자가면역을 억제하여 당뇨병의 발생이 감소한다.

## 2. 베타세포 자가면역성 파괴 모델

### (1) 소도염 유도: 선천면역의 역할

유전적 감수성이 있는 사람에서 환경인자 trigger에 의해 자가면역이 생겨서 소도염이 유도되는 첫 단계로 소도의 자가 항원이 말초에서 APC에 제시되어 활성화되는 기전은 다양하다. 정상적인 마우스에서 생후 14~17일째 생리적인  $\beta$ -세포 아포토시스(apoptosis)가 최고점을 이루는데 이 때 항-소도 면역 반응을 trigger하는 초기자극이 될 수 있다  
(2). 병적 상태로 대표적인 것은 환경 trigger가 베타세포 손상을 일으켜 변형된 자가-항원이 과다 분비되는 환경이다.

만약 NOD 마우스 또는 T1D 환자의 대식세포처럼 아포토시스에 빠진 세포를 제거하는데 결함이 있어 적절한 시기에 식세포에(phagocytes) 처리되지 않으면, 자가면역질환 발생에 기여할 수 있다. apoptotic  $\beta$ -세포가 2차 고사에 진행하면서 내생적 자극으로(endogenous stimuli) 작용을 해 TLR2-의존적 경로로 대식세포 활성화와 dendritic cell (DC) maturation을 유발해, 베타세포 항원을 소도 주변 임프절로(pancreatic lymph nodes, PLNs) 이동한다. 이후 PLNs에서 자가반응 T세포의 초기 감작화를(initial sensitization) 유발하여 자가반응 T 세포를 활성화시킨다. 또한 APC에서 염증성 싸이토카인과 케모카인을 생성해 소도염을 더욱 진행시킬 수 있는 환경을 조성한다(3). 이러한 결과는 T1D에서 apoptotic cells이 축적되면 TLR2 시그널을 통해 자가면역의 개시를 연결할 가능성을 제시한다. 본 연구실에서는 *in vivo* 모델로 NOD.Tlr2<sup>-/-</sup> mice에서 자가면역 당뇨병의 발생이 감소함을 보고한 바 있다(3).

T1D 환자 또는 동물모델에서 발견되는 선천면역(innate

immune) 시스템의 조절 이상이 직접적으로 T1D의 소인으로 작용하는지는 연구가 더 되어야 하나, TLR 경로가 소도 염증의 조정에 관련돼 있으므로 질병 발생의 고위험군에서 선천면역 공정을 특이적으로 조정하는 중재치료가 자가면역 과정을 억제해 T1D를 예방 또는 약화시킬 수 있다. 또한 T1D 예방에 있어서 선천면역 결핍을 교정하면 다양한 자가-항원에 대한 관용을 유도할 수 있어 항원-특이적 면역치료보다 더 효율적일 수 있다.

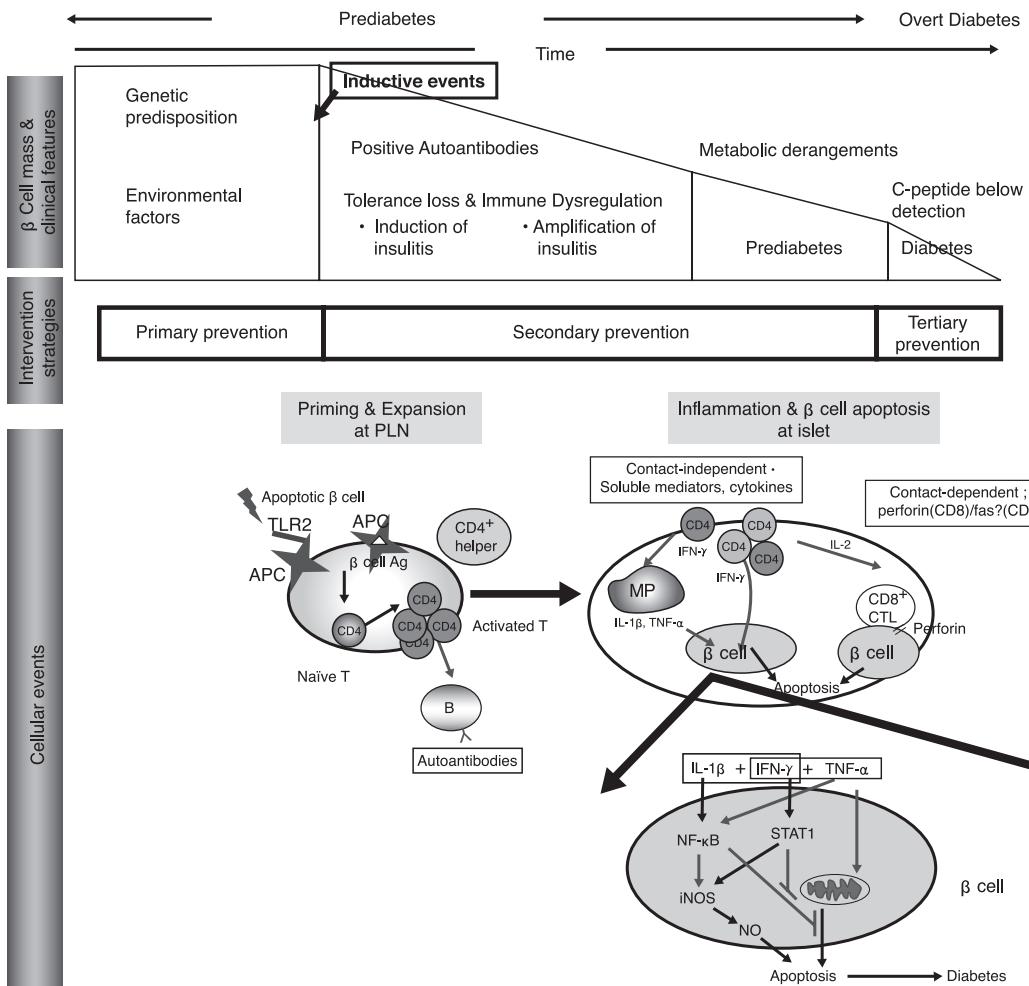
### (2) 소도염 증폭

베타세포 항원에 대한 자가면역이 개시되면 소도 환경은 점차적인 CD8, CD4, 대식세포 침투에 의해 소도염이 증폭되고 궁극적으로 베타세포가 아포토시스에 빠진다. 아포토시스 과정도 soluble mediators, effector molecules, 수용체 시그널, 전사인자의 복잡한 상호작용에 의해 결정된다.

APCs(대식세포 또는 DC)는 소도염의 발생 개시에 작용하여 자가-항원을 처리 후 PLNs에서 자가항원 웨პ티드를 naïve CD4 T 세포에(Th0) 제시한다.

Th1 cells로 분화한 CD4는 IL-2를 통해 naïve CD8 T 세포를 활성화시켜 contact-dependent 방법으로 granzyme/perforin 시스템을 통해 베타세포 세포막에 손상을 일으켜 caspase 경로를 활성화시켜 사멸시킨다. 활성화된 자가반응 T 세포에 표현된 Fas ligand가 베타세포에 있는 Fas death receptor를 통해 사멸을 촉진한다는 보고가 있으나 (4) 이는 실험 조건에 따라 다른 결과를 보이며 본 연구실에서는 Fas Ligand/Fas 시스템이 베타세포 아포토시스에 중요한 역할을 하지 않음을 보인 바 있다(5).

Contact-independent cytotoxicity로는 Th1 cells은 IFN- $\gamma$  분비를 통해 대식세포를 활성화시켜 독성 싸이토카인과(IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) 케모카인, free radicals (nitric oxide; NO, reactive oxygen species, ROS)을 생성해 베타세포 손상에 직접 관여한다(6). 활성화된 CD4 $^{+}$  T 세포에서 분비되는 싸이토카인들은 interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )가 있고, 이들 단독 또는 시너지즘으로 세포독성을 유발한다. 싸이토카인은 베타세포 수용체에 결합 후 기능적인 장애와 endoplasmic reticulum stress, 아포토시스를 유발한다(7).



APC = antigen presenting cells, B = B cell, CTC = cytotoxic T cell, IFN = interferon, IL = interleukin, iNOS = inducible nitric oxide synthase, MP = macrophage, NO = nitric oxide, PLN = pancreatic lymph nodes, STAT1 = signal transducer and activator of transcription-1, T = T cells, TLR = toll-like receptor, TNF = tumor necrosis factor, T1D = type 1 diabetes, XIAP = X-linked inhibitor of apoptosis protein

**Figure 1.** Overview of the natural history of T1D and intervention trials according to the disease stage. Also shown are the proposed roles for innate immunity in triggering of autoimmune diabetes. Accumulation of damaged β-cells can stimulate APCs via TLR2, thus allowing them to prime diabetogenic T cells in pancreatic lymph nodes (PLN). Once sensitized, autoreactive T cells may migrate to the PLNs and induce β-cell apoptosis by direct cytolysis or indirectly via soluble mediators such as IFN-γ, TNF-α or IL-1β. In IFN-γ/TNF-α synergism model for β-cell apoptosis, CD4+ T cells act in collaboration with macrophages to induce β-cell death. NF-κB is activated by IL-1β or TNF-α. When activated by IL-1β, NF-κB plays a proapoptotic role by producing nitric oxide. In contrast, NF-κB activation by TNF-α plays an antiapoptotic role by inducing antiapoptotic molecules such as XIAP that inhibits caspases. STAT1 activated by IFN-γ inhibits translation of antiapoptotic proteins.

반면 활성화된 Th2 cells는 B 세포를 활성화시켜 소도 자가항체를 생성한다. 임상에서는 이러한 자가항체를 이용해 항후 T1D로 병행할 고위험군 환자를 선별할 수 있다. 자가항체가 3가지 이상 양성이면 T1D로 진행할 확률이 95%이다. B 세포는 자가면역 현상의 표지자로 쓰이는 기능 외에

APC로써의 기능이 있어서 최근에는 중재치료의 타깃이 되고 있다(8).

### (3) 베타세포 아포토시스의 최종 경로

베타세포가 싸이토카인에 의해 신호를 받으면 아포토시스를 촉진 또는 방지하려는 복잡한 시그널 과정을 거치는데, 이

때 염증시그널을 조절하는 주요한 전사인자로 NF- $\kappa$ B와 STAT-1가 있다(9, 10). NF- $\kappa$ B는 다른 세포에선 아포토시스를 일으키지만 베타세포에서는 실험 배경과 각각의 특이한 싸이토카인의 콤비네이션에 따라 상반된 결과가 보고되고 있다. CD4 $^{+}$  T cell이 IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$ 를 분비하고, 대식세포는 TNF- $\alpha$ 를 분비하며 delayed-type hypersensitivity (DTH)-like reaction으로 베타세포 사멸을 일으킨다(11). 또한 IL-1 $\beta$ 와 IFN- $\gamma$ 의 시너지즘이 강력한 death effectors로 작용한다. NF- $\kappa$ B는 IL-1 $\beta$  또는 TNF- $\alpha$ 에 의해 활성화되는 데, 이 두가지 싸이토카인에 의한 세포사멸 경로가 동일하지 않다. IL- $\beta$  또는 IL-1 $\beta$  와 IFN- $\gamma$  시너지즘에 의해 활성화된 NF- $\kappa$ B는 NO 생성을 하고 아포토시스를 증가시킨다(7). 반면, TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  시너지즘 모델에서는, TNF- $\alpha$ 에 의해 활성화되는 NF- $\kappa$ B는 antiapoptotic X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)를 유도하여 항-아포토시스 역할을 하지만 XIAP는 IFN- $\gamma$ 에 의해 활성화된 signal transducer and activator of transcription-1 (STAT1)에 의해 억제된다(12). 이러한 상반된 보고는 death effectors, 세포 종류, 세포 사멸 방식 차이에 기인할 수 있다. 따라서 향후 항당뇨병 약제를 개발하는 데 있어서 베타세포 사멸의 다양한 경로에 대한 연구가 명확해져야 베타세포 파괴와 T1D를 완벽히 예방할 수 있다.

## T1D과 연관된 자가면역질환: Celiac disease

T1D은 다른 자가면역 질환과 동반되는 경우가 있으며 아디슨병(Addison's disease), 자가면역 갑상선 질환, celiac disease가 있다. 이 중 celiac disease는 일반인에서 유병률이 0.9%인 반면 T1D 환자에서는 1~16%에서 동반되는데, 설명되지 않는 설사, 체중 감소, 소아에서 체중 증가가 없을 때 의심해야 한다. Wheat gluten와 연관된 성분이 자가면역을 유도하며 소장의 villi에 병변을 일으켜 임상 양상을 일으킨다. 식사에서 gluten과 이와 연관된 단백질을 제거하면 병리소견과 임상양성이 호전된다. 진단으로는 endomysial (EMA), transglutaminase (TTG) 자가항체를 측정한다. T1D 환자의 5~10%에서 자가항체가 양성이며 미국 당뇨병 학회에서는 T1D 진단시 자가항체를 측정하는 것을 권고하-

고 있다(13). 만약 양성으로 나오면 확진을 위해 소장 조직 검사를 고려한다.

T1D와 celiac disease의 환경적 공통 위험인자는 아직 명확하지 않다. 유전적으로는 두 가지 질환 모두 HLA class II genes과 연관이 있고 또한 non-HLA loci에서도 celiac disease loci와 동일한 T1D loci가 밝혀졌다(14).

## T1D의 관리

### 1. 혈당 관리

1920년대 인슐린이 처음 사람에게 쓰이면서 T1D에 의한 급성 합병증에 의한 사망률은 줄었지만 만성 합병증은 아직도 큰 문제가 되고 있다. 1993년 Diabetes Control and Complications Trial 연구로 철저한 혈당관리가 미세혈관 합병증을 줄일 수 있다는 결과 이후(15) 다회인슐린주입과 인슐린 펌프의 사용이 증가하고 있다. 또한 지속형혈당측정기(continuous glucose monitoring)에 의한 혈당 감지와 이에 상응한 자율적인 인슐린 펌프 주입(closed-loop insulin pumps)이 상용화되면 향후 더욱 생리적인 혈당 관리를 할 수 있게 될 것이다.

### 2. T1D 치료 중재: 예방 또는 역전

최근 T1D의 예방연구에 대한 다양한 프로토콜이 나오면서 새로인 진단받은 T1D 신환과 환자 가족 중 고위험군 (high risk HLA genetics + positive autoantibody)을 모집하고 있기 때문에 다양한 임상연구에 대한 결과가 기대되고 있다.

#### (1) 면역시스템에 의한 베타세포 파괴 억제

T1D이 진단받을 당시에는 베타세포 매스가 20%는 있을 것으로 예상되며 이 때 자가면역 파괴과정을 역전시키면 남아있는 베타세포를 보존시킬 수는 있다. T1D이 오랜 전구기간에 걸쳐 서서히 베타세포가 파괴되는 자연경과가 증명되고 있으므로 각 단계에 맞는 맞춤치료를 위한 다국가 공동연구가 진행중이고(8, 16), NIH가 2가지 대규모 임상시험 네트워크를 지원하고 있다(ITN; [www.immunetolerance.org/](http://www.immunetolerance.org/); Diabetes TrialNet ).

**Table 1.** Representative clinical trials for prevention of T1D

Agent/ Route	Study design	Results	Ref.
<b>Primary Prevention :</b>	To block autoimmunity	(at genetic risk)	
TRIGR (Hydrolysed cow's milk)/Oral	- Test whether delayed exposure to intact food proteins will reduce the chances of developing T1D	Ongoing	(44) (45)
Oral insulin/Oral, Pre-POINT/Intranasal insulin	- Dose finding in children with high genetic risk for T1D (Based on the beneficial effect of oral insulin (22))	Ongoing	(19, 20)
<b>Secondary Prevention :</b>	To block $\beta$ -cell destruction	(in prediabetes)	
Insulin (DPT-1)/Parenteral (s.c.& i.v.)	- Low dose insulin injections in high-risk (50% over 5 years) 1 <sup>st</sup> -degree relatives of T1D patients - Screened 84,228 relatives for ICA - 3,152 ICA-positive - 372 relatives: risk projection for T1D > 50% (parenteral insulin group) - 388 relatives: risk projection for T1D of 26~50% over 5 years (oral insulin group)	- No effect seen on disease prevention or delay the onset of disease	(21)
Insulin (DPT-1)/Oral insulin capsule	- In relatives at intermediate risk of T1D (ICA-and IAA-positive relatives with 25~50% 5-year risk). - Based on the concept of oral tolerance	- No beneficial effect seen on disease progression - Post-hoc analysis ; subgroup with confirmed IAA $\geq$ 80 nU/mL showed a delay of diabetes of more than 4 years	(22)
The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT)/Oral	- ICA-positive, 1 <sup>st</sup> -degree relatives of individuals with T1D (projected 5-year risk of T1D was 40%). - Screened 35,000 1 <sup>st</sup> -degree relatives to identify eligible subjects. - Randomized 552 subjects	- No effect - 4 years of follow-up, 159 subjects developed T1D (82 in the nicotinamide group and 77 in the placebo group: P = 0.97).	(23)
Insulin (INIT I)/Intranasal	- Older antibody-positive relatives	- No acceleration of loss of beta cell function - Show a skewing of the immune response consistent with tolerance induction	(46)
GAD-Alum Prevention Study	- Nondiabetic relatives of patients with T1D, age 3~45, who are positive for GADA but not IAA	Ongoing	(20)
<b>Tertiary Prevention :</b>	To preserve $\beta$ -cell function	(in overt T1D)	
Insulin (DPT-1)/Oral	- Recent diabetes	- No difference in HbA1c, C peptide, insulin requirements	(47, 48)
Anti-CD3 mAb* (hOKT3 $\gamma$ 1 (Ala-Ala))/i.v.	- At onset of type 1 diabetes (within 6 weeks of T1D diagnosis) - Age 8~30, n= 24 or 42	- Significant preservation of C-peptide secretion for at least 1 year - Reduced insulin requirement & HbA1c	(17, 49)
Anti-CD3 mAb (ChAglyCD3 (TRX4))/i.v.	- Newly diagnosed T1D - Age 12~39, n=80	- Reduced insulin requirement out to 18 months (strongest effects in those with the greatest residual $\beta$ -cell function at study entry)	(50)
rhGAD65 (alum)/s.c	- T1D and positive GADA (within 18 months of T1D diagnosis) - Age 10~18, n=70	- After 15 months, preservation of residual insulin secretion, but did not change the insulin requirement	(18)

\*mAb: monoclonal antibody, i.v.: intravenous, s.c.: subcutaneous

### 1) 3차 예방(Tertiary prevention)

만약 환자가 새로이 T1D를 진단받았다면 면역억제제로 T effector 세포를 억제하면서 T regulatory 세포를(Treg) 증가시켜 더 이상의 베타세포 파괴를 막으면서 남아 있던 베타세포로 인슐린 없이 또는 인슐린을 저용량으로 혈당 관

리가 가능하다. anti-CD3 monoclonal antibody 연구에 선 치료군에서 인슐린을 끊지는 못하였다(17). 최근에 발표된 중재치료로는 새로 진단된 T1D에서(10~18세) GAD-alum 백신치료후 30개월 추적 관찰 동안 인슐린 요구량은 대조군과 비슷하였으나 남아있는 인슐린 분비능을 보존하

는 효과를 보였고 안정성이 입증되었다(18). 이런 효과는 진단 후 6개월 이후에 치료가 들어간 환자에겐 효과가 없었다. 치료군에서 GAD-특이적인 면역반응이 관찰되었다.

### 2) 2차 예방(Secondary prevention)

만약 T1D 환자의 친척 중 고위험 HLA 유전자형을 보이며 자가항체가 생겼다면 T1D으로의 진행을 막고자 하는 2차 예방에 참여시킬 수 있다. 역학관찰에서 소도 자가항체가 3가지 이상 양성이라도 명백한 당뇨병으로 가는 시기까지 5년 이상 소요되므로 만일 소도염이 미미한 상태에서 베타세포 파괴로 진행하는 것을 막을 수 있다면 적어도 베타세포 매스를 보존할 수 있다. 이 때는 자가 항원에 특이적인 관용을 유도할(tolerance induction) 목적으로 경구 또는 비강 인슐린을 시도할 수 있다(19, 20). 이 외에 여러 가지 병합요법(자가항원 관용 유도 + T세포 억제제)이 시도되고 있으며 다른 자가면역 질환에서 쓰이는 면역요법을 T1D에 적용하려는 연구가 있다.

초기에 시도된 대규모 다기관 임상연구의 결과가 실패하였지만 T1D 임상연구의 인프라를 구축하는 데 많은 역할을 하였다. 2002년에 발표된 Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes (DPT-1) 연구는 미국과 캐나다에서 T1D 환자의 1차, 2차 친척 84,248명을 스크리닝하여 이 중 ICA 양성인 3,152명을 발견할 수 있었다. 이 중 2,103명에게 유전자형 분석과 당부하 검사를 실시하여 발병 리스크를 분류하였으며 5년내 T1D 예측발생률 50%인 372명 중 339명(연령 중앙값 11.2세)을 인슐린 피하주입그룹에, 5년 내 T1D 예측발생률 26~50%인 388명은 경구 인슐린 그룹에 참여시켰으나 2가지 연구 모두 T1D를 예방하는 데 실패하였다(21, 22). 유럽에서 진행됐던 European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT)에서는 T1D의 1차 친척 35,000명을 스크리닝하여 ICA 양성인 552명을 참여시켰으며 이 때 5년 후 발생률을 40%로 예측하였다. 4년간의 추적관찰에서 대조군과 니코티아마이드군의 T1D 발병은 차이가 없어 총 159명에서 T1D이 발생하였다(23).

### 3) 1차 예방(Primary prevention)

만약 T1D 환자의 친척 중 고위험군 HLA 유전자형을 갖

지만 자가항체가 생기기 전이라면 1차 예방에 참여를 시킬 수 있다. Docosahexanoic acid capsules, Bovine protein (cow's milk) 또는 hydrolyzed casein formula, gluten, 경구 인슐린과 비강 인슐린에 대한 연구가 진행중이다(19).

### (2) 훼장 소도 이식(Islet transplantation)

인슐린 주입 외에 생체 내에서 인슐린 생성 세포를 얻는 방법으로 훼장 소도 이식술이 있으며 이는 훼장에서 소도를 분리하여 간문맥에 주입하여 간에 생착한 소도가 인슐린을 분비하게 한다. 여러명의 공여자에게 받은 소도를 1명의 수여자에게 다회 주입하고 스테로이드를 배제한 면역억제제로 치료한 Edmonton 프로토콜이 소도 이식으로 각광을 받았으나(24) 처음 기대와는 달리 5년 안에 많은 환자가 이식된 소도의 기능을 잃어 인슐린 치료가 필요하게 되었다(25). 향후 공여자의 소도 분리 또는 이식 과정에서 손상을 적게 하거나 아니면 유전적 조작으로 소도생존율을 높일 수 있는 방법이 강구되어야 할 것이다. 소도 발생과 재생에 대한 연구와(26) 인슐린-생산 세포의 확장도 시도되고 있다(27). 제2형 당뇨병 치료제로 쓰이고 있는 glucagon-like peptide 1 (GLP-1)은 *in vivo*에서 베타세포 매스를 증가시킬 수 있으므로 GLP-1 agonist를 소도 이식 전후로 적용할 수 있다(28, 29). NOD 마우스에서 GLP-1 agonist를 처리하면 당뇨병 발생을 지연시키고 insulitis score도 줄이는 효과가 있고(30), Treg를 자극할 수 있다(31). 당뇨병이 발생한 NOD 마우스에서 anti-CD3 monoclonal antibody와 GLP-1 agonist를 병합요법으로 처리시 당뇨병을 역전시켰다(32). 또한 이식 후 발생하는 거부반응과 T1D 자체에 의한 소도에 대한 자가면역을 억제할 수 있는 면역억제제의 선택도 중요한 이슈가 되고 있다(33).

### (3) 비골수파괴 자가조혈모세포 이식

기존의 면역조절치료법과 다른 개념의 면역기능을 리셋하는 autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) 치료가 새로인 진단받은 13~31세의 GADA 양성인 T1D에게 시도되었다. 평균 29.8개월 동안 인슐린을 투여하지 않을 수 있었고 베타세포 기능도 호전되었다. 20명 중 12명은 인슐린 투여가 필요 없

었고 8명이 재발하였으나 이들에게도 인슐린 요구량은 상대적으로 적고 C-peptide도 호전이 있었다. 그러나 부작용으로 정자 감소증이 있었다(34).

#### (4) 당뇨병에서의 줄기세포 연구 현황

T1D에서 파괴된 베타세포를 대신할 수 있는 완치법으로 인슐린 생성 세포가 필요하다. 이러한 세포 치료(cell-based therapies) 방법 중 소도 이식은 공여자의 부족으로 제한점이 많으므로 다른 소스의 베타세포가 필요한데 현재 까지는 실험실적으로 3가지 방법이 제시되고 있다.

- 1) Direct the differentiation of embryonic stem cells toward endocrine cell fates

배아줄기세포(embryonic stem cells, ESC)를 인슐린 생성 세포로 분화시키는 방법이다. 사람의 ESC에서 pancreatic hormone-expressing endocrine cells로의 분화가 보고되었으나(27) 포도당-반응 인슐린 분비가 결핍되었다. 배아줄기세포 연구는 기술적 문제 외에도 윤리적인 제한점이 있으므로 이를 극복하는 방법으로 사람의 체세포(somatic cells)를 pluripotent stem cell로 reprogramming하는 방법이 있다(induced pluripotent stem, iPS)(35, 36). 이 기술을 발전시켜 향후 체세포-유래의 인슐린-생성 세포를 얻을 수 있을 것이다(37).

- 2) Transdifferentiation of nonbeta cells into an insulin-secreting phenotype

Nonislet cell을 유전자전달(gene transfer) 또는 성장인자(growth factor)를 처리함으로써 인슐린을 생성하게 하는 방법이다. 이에는 간세포 또는 췌장 외분비세포(exocrine cell)를 이용하는 방법이 있다. 췌장과 간은 태생 기에 foregut의 endoderm cells에서 유래하므로 간세포를 인슐린 생성세포로 transdifferentiation시킬 수 있다. 간에 PDX1 expression을 시키거나 또는 betacellulin과 NeuroD를 처리시 간에 islet like cluster가 생성돼 스트렙토조토신(streptozotocin)에 의한 고혈당을 회복할 수 있다(38, 39). 또는 성숙한 췌장 외분비세포에 베타세포 분화에 필수적인 Ngn3, Pdx1, MafA을 re-expressing하여 베타세포로 transdifferentiation을 시키고 스트렙토조토신에 의한 고혈당을 교정할 수 있다(40).

#### 3) Beta cell regeneration

오랜 기간 T1D을 앓은 환자에게도 베타세포가 존재하고, 비만한 사람에서 제2형 당뇨병이 발생하기 전 베타세포를 관찰하면 부피가 50% 증가되어 있으므로 선천적으로 베타세포의 재생능력이 있음을 시사한다. 성숙한 마우스 췌장에서 새로운 베타세포의 형성과 유자는 이미 존재하는 베타세포의 self-replication에 의하며 이는 분화가 끝난 베타세포도 증식능이 있음을 제시한다(41). 그러나 성숙한 마우스 췌장을 손상시키는 모델에서는 이미 존재하는 베타세포의 self-replication보다 endogenous progenitor가 분화/증식을 거쳐 베타세포를 생성할 수 있어 베타세포 재생에 다양한 기전이 존재함을 시사한다(42).

#### 참고문헌

1. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 1646-1654.
2. Turley S, Poirier L, Hattori M, Benoist C, Mathis D. Physiological beta cell death triggers priming of self-reactive T cells by dendritic cells in a type-1 diabetes model. *J Exp Med* 2003; 198: 1527-1537.
3. Kim HS, Han MS, Chung KW, Kim S, Kim E, Kim MJ, Jang E, Lee HA, Youn J, Akira S, Lee MS. Toll-like receptor 2 senses beta-cell death and contributes to the initiation of autoimmune diabetes. *Immunity* 2007; 27: 321-333.
4. Suarez-Pinzon WL, Power RF, Rabinovitch A. Fas ligand-mediated mechanisms are involved in autoimmune destruction of islet beta cells in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2000; 43: 1149-1156.
5. Kim S, Kim K-A, Hwang D-Y, Lee TH, Kayagaki N, Yagita H, Lee M-S. Inhibition of autoimmune diabetes by Fas ligand: the paradox is solved. *Journal of Immunology* 2000; 164: 2931-2936.
6. Yoon JW, Jun HS, Santamaria P. Cellular and molecular mechanisms for the initiation and progression of beta cell destruction resulting from the collaboration between macrophages and T cells. *Autoimmunity* 1998; 27: 109-122.
7. Donath MY, Storling J, Berchtold LA, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. Cytokines and beta-cell biology: from concept to clinical translation. *Endocr Rev* 2008; 29: 334-350.
8. <http://www.immunetolerance.org>.
9. Callewaert HI, Gysemans CA, Ladrière L, D’Hertog W, Hagenbroek J, Overbergh L, Eizirik DL, Mathieu C. Deletion of STAT-1 pancreatic islets protects against streptozotocin-induced diabetes and early graft failure but not against late rejection. *Diabetes* 2007; 56: 2169-2173.
10. Eldor R, Yeffet A, Baum K, Doviner V, Amar D, Ben-Neriah Y,



- Christofori G, Peled A, Carel JC, Boitard C, Klein T, Serup P, Eizirik DL, Melloul D. Conditional and specific NF-kappaB blockade protects pancreatic beta cells from diabetogenic agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5072-5077.
11. Suk K, Kim S, Kim Y-H, Kim K-A, Chang I, Yagita H, Shong M, Lee M-S. IFNg/TNF $\alpha$  Synergism as the Final Effector in Autoimmune Diabetes: A key role for STAT1/IRF-1 in pancreatic b-cell death. *Journal of Immunology* 2001; 166: 4481-4489.
12. Kim S, Millet I, Kim HS, Kim JY, Han MS, Lee MK, Kim KW, Sherwin RS, Karin M, Lee MS. NF-kappa B prevents beta cell death and autoimmune diabetes in NOD mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 1913-1918.
13. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl 1): 13-61.
14. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, Howson JM, Stevens H, McManus R, Wijmenga C, Heap GA, Dubois PC, Clayton DG, Hunt KA, van Heel DA, Todd JA. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2767-2777.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
16. <http://www.diabetestrialnet.org>.
17. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, Rother K, Diamond B, Harlan DM, Bluestone JA. A Single Course of Anti-CD3 Mono-clonal Antibody hOKT3(gamma)1 (Ala-Ala) Results in Improvement in C-Peptide Responses and Clinical Parameters for at Least 2 Years after Onset of Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 354: 1763-1769.
18. Ludvigsson J, Faresjo M, Hjorth M, Axelsson S, Cheramy M, Pihl M, Vaarala O, Forsander G, Ivarsson S, Johansson C, Lindh A, Nilsson NO, Aman J, Ortvist E, Zerhouni P, Cases R. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1909-1920.
19. Bollyky J, Sanda S, Greenbaum CJ. Type 1 diabetes mellitus: primary, secondary, and tertiary prevention. *Mt Sinai J Med* 2008; 75: 385-397.
20. Skyler JS. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 190-196.
21. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685-1691.
22. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Raffkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068-1076.
23. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925-931.
24. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
25. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio E, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbutt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.
26. Madsen OD. Stem cells and diabetes treatment. *APMIS*. 2005; 113: 858-875.
27. D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1392-1401.
28. Faradj RN, Tharavani T, Messinger S, Froud T, Pileggi A, Monroy K, Mineo D, Baidal DA, Cure P, Ponte G, Mendez AJ, Selvaggi G, Ricordi C, Alejandro R. Long-term insulin independence and improvement in insulin secretion after supplemental islet infusion under exenatide and etanercept. *Transplantation* 2008; 86: 1658-1665.
29. Froud T, Faradj RN, Pileggi A, Messinger S, Baidal DA, Ponte GM, Cure PE, Monroy K, Mendez A, Selvaggi G, Ricordi C, Alejandro R. The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy, and metabolic effects. *Transplantation* 2008; 86: 36-45.
30. Hadjiyanni I, Baggio LL, Poussier P, Drucker DJ. Exendin-4 modulates diabetes onset in nonobese diabetic mice. *Endocrinology* 2008; 149: 1338-1349.
31. Xue S, Wasserfall CH, Parker M, Brusko TM, McGrail S, McGrail K, Moore M, Campbell-Thompson M, Schatz DA, Atkinson MA, Haller MJ. Exendin-4 therapy in NOD mice with new-onset diabetes increases regulatory T cell frequency. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 152-156.
32. Sherry NA, Chen W, Kushner JA, Glandt M, Tang Q, Tsai S, Santamaria P, Bluestone JA, Brillantes AM, Herold KC. Exendin-4 improves reversal of diabetes in NOD mice treated with anti-CD3 monoclonal antibody by enhancing recovery of beta-cells. *Endocrinology* 2007; 148: 5136-5144.
33. Monti P, Scirpoli M, Maffi P, Ghidoli N, De Taddeo F, Bertuzzi F, Piemonti L, Ealcone M, Secchi A, Bonifacio E. Islet transplantation in patients with autoimmune diabetes induces homeostatic cytokines that expand auto-reactive memory T cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1806-1814.
34. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM, Madeira MI, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simoes BP, Martinez EZ, Foss MC, Burt RK, Voltarelli JC. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1573-1579.
35. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells

- from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872.
36. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-1920.
37. Tateishi K, He J, Taranova O, Liang G, D'Alessio AC, Zhang Y. Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts. *J Biol Chem* 2008; 283: 31601-31607.
38. Ferber S, Halkin A, Cohen H, Ber I, Einav Y, Goldberg I, Barshack I, Seijffers R, Kopolovic J, Kaiser N, Karasik A. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat Med* 2000; 6: 568-572.
39. Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Younan P, Imaeda H, Maeda M, Chan L. NeuroD-beta-cellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. *Nat Med* 2003; 9: 596-603.
40. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008; 455: 627-632.
41. Dor Y, Brown J, Martinez Ol, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004; 429: 41-46.
42. Xu X, D'Hoker J, Stange G, Bonne S, De Leu N, Xiao X, Van de Castele M, Mellitzer G, Ling Z, Pipeleers D, Bouwens L, Scharfmann R, Gradwohl G, Heimberg H. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell* 2008; 132: 197-207.
43. von Herrath M, Sanda S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 988-994.
44. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanan A, Teramo K, Hamalainen AM, Paronen J, Riikjarv MA, Ormison A, Ludvigsson J, Dosch HM, Hakulinen T, Knip M. Dietary manipulation of beta cell auto-immunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48: 829-837.
45. TRIGR Study Group. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 117-137.
46. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, Stone NL, Sarugeri E, Bonifacio E, Couper JJ, Colman PG. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2348-2355.
47. Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, Cavallo MG, Buzzetti R, Crino A, Spera S, Suraci C, Multari G, Cervoni M, Manca Bitti ML, Matteoli MC, Marietti G, Ferrazzoli F, Cassone Falderata MR, Giordano C, Sbriglia M, Sarugeri E, Ghirlanda G. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VII). IMDIAB Group. *Diabetologia* 2000; 43: 1000-1004.
48. Chaillous L, Lefevre H, Thivolet C, Boitard C, Lahou N, Atlan-Gepner C, Bouhanick B, Mogenet A, Nicolino M, Carel JC, Lecomte P, Marechaud R, Bougnères P, Charbonnel B, Sai P. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Diabète Insuline Orale group*. *Lancet* 2000; 356: 545-549.
49. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, Getelman SE, Harlan DM, Xu D, Zivin RA, Bluestone JA. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1692-1698.
50. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, Goris F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin JM, De Pauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann H, Bach JF, Pioeleers D, Chatenoud L. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2598-2608.



### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 제1형 당뇨병의 병태생리 및 진단, 치료, 예방에 대해 간단 명료하게 설명하고 있다. 특히 자가면역성 당뇨병의 발병에 선천성 면역이 중요하고, final effector가 무엇인지 잘 설명하고 있으며, 최근의 당뇨병 발병 예방 시도들을 1차, 2차, 그리고 3차 예방 측면으로 나누어 immune tolerance network과 trialnet을 통한 국제협력 예방 시도들을 자세히 소개하고 있다. 필자들이 기술한 바와 같이 우리가 보고 있는 제1형 당뇨병 환자들이 이미 베타세포량의 최소량 만이 남은 상태에서 더 이상 면역원이 남아 있지 않고 적극적인 혈당 조절을 통해 합병증 발생의 최소화만 기대할 수 있는 상태라면, 제1형 당뇨병 발병 고위험군에 대한 진단 및 치료가 자가면역질환을 연구하는 사람 입장에서는 훨씬 중요하다. 그러므로 이런 관점에서 감작된 T 림프구에 대한 소개 이외에도 조절 T 림프구에 대한 소개와 이를 유도하는 방법 등이 생략된 점은 약간 유감스럽다. 그리고 전체적으로 제1형 당뇨병 병태생리에 대한 균형잡힌 시각에서 원고가 작성된 점은 높이 평가할 수 있으나, 유전적 감수성에 대한 기술에서 서구인 자료만을 그대로 옮긴 점은 조금 아쉬운 점이 남는다.

[정리: 편집위원회]