

이식면역학의 역사적 고찰

서울대학교 의과대학 미생물학교실, 중앙면역의과학센터, 의학연구원 장기이식연구소, 바이오이종장기이식연구센터

박정규

Transplantation Immunology from the Historical Perspective

Chung-Gyu Park

Department of Microbiology and Immunology, Tumor Immunity Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, The Transplantation Research Institute and Xenotransplantation Research Center, SNUMRC, Seoul, Korea

ABSTRACT

Transplantation would be the only way to cure the end-stage organ failure involving heart, lung, liver, kidney and pancreas. The replacement of the parts of the body damaged to lose its function or lost to trauma must be a dream of human-being. Human history is replete with chimeras, from sphinxes to mermaids, making one wonder if the ancients might actually have dreamed of what now is called 'xenotransplantation'. In the 20th century, the transplantation of organs and tissues to cure disease has become a clinical reality. The development in the fields of surgical techniques, physiology and immunology attributed to the successful transplantation in human. In the center of the successful transplantation lies the progress in understanding the cellular and molecular biology of immune system which led to the development of immunosuppressive drugs and the invention of the concept of immunological tolerance. The mandatory side effects of immunosuppressive drugs including infection and cancer forced us to search alternative approaches along with the development of new immunosuppressive agents. Among the alternative approaches, the induction of a state of immunologic tolerance would be the most promising and the most generic applicability as a future therapy. Recent reports documenting long-term graft survival without immunosuppression suggest that tolerance-based therapies may become a clinical reality. Last year, we saw the epoch making success of overcoming hyperacute rejection in porcine to primate xenotransplantation which will lead porcine to human xenotransplantation to clinical reality. In this review, I dare to summarize the development of transplantation immunology from the perspective of history. (**Immune Network 2004;4(1):1-6**)

Key Words: Transplantation immunology, tolerance, immunosuppression, history

서 론

장기이식은 기존의 치료법에 의해 회복되기 힘든 각종 말기 질환자에게 시행할 수 있는 최선의 시술책으로 기능을 할 수 없는 환자의 장기를 건강한 장기로 대체하는 수술로 정의할 수 있다.

책임저자 : 박정규, 서울대학교 의과대학 미생물학교실, 중앙면역의과학센터, 바이오이종장기이식연구센터, 의학연구원 장기이식연구소
☎ 110-799, 서울시 종로구 연건동 28
Tel: 02-740-8308, Fax: 02-743-0881
E-mail: chgpark@plaza.snu.ac.kr

기록을 살펴보면 최초의 장기이식은 BC 700년경에 힌두의 외과의사인 Sushruta가 행했는데 환자의 이마 (forehead)에 있는 피부 절편을 박리하여 잘려나간 코를 재건한 것으로 기록되어 있다. 이는 엄밀한 의미에서 장기이식이라기보다는 조직이식이라고 할 수 있다. 실제 내부 장기의 이식은 1900년대 초 혈관문합술 (vascular anastomosis)이 가능하게 된 후에야 시행되었다. 현재는 이식 기술 및 세포 배양 등의 생물학적 기술이 발달하여 각막, 골수, 뼈, 인대, 연골, 심장판막, 철타 등의 조직이식뿐 아니라 신장, 간, 췌장, 심장, 폐 등의 고형 장기 이식이 시행되고 있다.

비가역적인 질병 상태를 회복시킬 수 있는 유일한 수단인 장기이식술이 성공적인 치료법으로 확립되기 위해서 극복되어야 할 난관은 크게 3가지로 볼 수 있다. 첫째는 공여 장기의 확보이다. 공여 장기는 뇌사자 및 생체에서 공여받을 수 있다. 뇌사자에서 장기를 확보할 수 있는 경우의 수는 매우 제한되어 있으며 생체 장기의 경우 하나밖에 존재하지 않는 장기는 공여받을 수 없다. 따라서 국가적으로 조직적인 ‘장기 수급 체계’를 가지고 있는 스페인을 제외한 대부분의 나라는 공여 장기가 턱없이 부족한 상태다. 유교 영향을 받는 우리나라는 장기 공여에 인색하여 공여 장기 확보에 더 많은 어려움을 겪고 있다. 이를 대체할 수 있는 방법으로 줄기세포의 개발과 돼지로부터 이종 장기를 이식하는 방법이 전 세계적으로 활발히 연구되고 있다. 우리나라에서는 Biotechnology (BT) 분야의 10대 성장동력산업으로 선정하여 국가적으로 지원하고 있다. 두 번째는 이식 기술의 확보다. 1900년 초 혈관 문합술이 처음 시행된 이후 고형장기 혹은 조직이식 기술은 계속 발전하여 심장, 폐, 간뿐 아니라 최근에는 췌장에서 인슐린을 분비하는 췌도만을 분리하여 이식하는 췌도이식술이 성공적으로 행해지고 있다. 우리나라의 경우 1969년 신장이식이 처음 성공한 이래 신장, 각막, 골수이식 등이 시행되어 왔으며, 1988년 뇌사자로부터 간이식이 이루어진 후 1992년 췌장이식, 심장이식에 성공하였고 1996년 폐이식을 실시하는 등 이식 기술은 선진국 수준에 이르고 있다. 세 번째는 이식된 장기의 생착(engraftment)을 유도하여 제 기능을 할 수 있게 하는 것이다. 이식된 장기의 생착을 유도하기 위해서는 장기 수여자의 몸에서 일어나는 이식 거부 반응을 극복해야만 한다. 이식 거부 반응의 실체에 대한 고찰은 20세기에 이르러 이루어졌으며 일종의 면역반응이라는 것을 알게 되었다. 그 후 면역거부 반응에 대한 연구가 활발히 이루어지면서 이식면역학이 태동하게 되었고 이식면역학의 발전과 더불어 장기이식이 급속도로 발전하게 되어 현재에 이르르게 되었다. 장기이식의 역사적 발전은 이식면역학의 발전과 그 궤를 같이한다고 할 수 있다. 장기이식 후 면역거부 반응의 극복은 성공적인 장기이식을 위해서 반드시 넘어야 할 가장 큰 관문이다.

본 론

이식면역학의 태동. 장기이식 거부 반응은 면역반응이다. 장기이식의 역사를 살펴보면 초기에는 주로 피부 이식을 시도한 것으로 보인다. 전술한 바와 같이 B.C. 7세기경 힌두에서는 피부이식이 널리 시술된 것으로 보인다. 15세기경 이탈리아의 외과의사들도 피부절편을 이용하여 코재건술(rhinoplasty)을 시도하였

다는 기록이 있는데 주로 환자 자신의 피부를 이용하였으며(*autologous transplantation*) 이마뿐 아니라 팔의 피부도 이용하였다고 전해진다. 1503년 이탈리아의 한 외과의사가 노예의 피부절편을 이용해 주인의 코를 만들었다는 기록이 있는데 이는 아마도 최초의 동종이형이식(*allogeneic transplantation*)의 시도라고 볼 수 있을 것이다(1).

1800년대 후반에는 피부이식이 하나의 치료 방법으로 받아들여져 많이 시도되었다. 공여피부는 환자 자신의 것(*autograft*, 동종동형)을 사용하거나 다른 사람의 것(*allograft*, 동종이형, 같은 종 내의 다른 개체 간 이식 절편), 혹은 동물의 것(*xenograft*, 이종, 다른 종의 이식 절편)을 무분별하게 사용하였으며 피부 이식 후의 결과가 이식된 피부가 생착되어 결손된 피부를 대신한 것인지 아니면 피부이식이 단지 상처가 빨리 아물도록 도와준 것인지에 대한 고찰이 없이 시행되었다. 당시에는 이렇듯 조직을 이식하였을 때 이식된 조직의 운명이 어떻게 될지, 조직에 대해서 어떤 반응이 일어날지에 대한 이해 없이 여러 종류의 이식술이 행해졌다. 유럽의 Dr. Serge Voronoff는 원숭이의 고환을 사람에게 이식하면 젊음과 정력을 가질 수 있다고 하여 이 시술을 통하여 당시 유럽에서 상당한 명성과 부를 얻었다는 기록도 전해온다. 현재 우리가 알고 있는 이식면역학에 대한 지식으로 견주어 볼 때 당연히 많은 경우에서 실패할 수밖에 없었을 것이다(2).

내부장기 이식은 혈관문합술(*vascular anastomosis*)이 가능하게 된 후에야 시도되었다. 1908년 혈관외과 분야 선구자의 한 사람인 Alexis Carrel은 고양이에서 양쪽 신장의 전장기 이식술(*en bloc allotransplantation of both kidney*)을 시도하였다. 몇 마리의 고양이에서는 25일 동안 신장 기능이 회복되었으나 결국 모두 실패하였다(3). 그 후 다른 연구자들은 Carrel의 실험을 변형하여 반복 시도하였으나 모두 실패하였고 실패의 원인이 이식된 *allograft*에 대한 면역거부 반응이라는 사실은 30년이 지난 이후에 밝혀지게 되었다.

같은 시기에 종양이식학 분야에도 많은 연구가 진행되었는데 1902년 Jensen은 생쥐에 종양세포를 주사하여 종양이 성장할 수 있음을 관찰하였다. 그는 종양세포를 주사한 생쥐의 약 50%에서 종양이 생성되었고 일단 종양이 초기에 성장하다가 *regression*된 경우는 재차 같은 종양세포를 주입하여도 종양이 성장하지 않았으며 종양을 주사하기 전 정상적인 조직을 이식하면 같은 생쥐 유래의 종양세포의 성장이 억제된다는 사실을 관찰하였다(4). 이러한 관찰들은 이식면역학의 기전으로 모두 설명 가능하지만 당시에는 그 기전을 이해하지 못하였다. 당시의 많은 연구자들은 1906년 Paul Erlich가 주창한 ‘*Athrepi Theory*’를 신봉

하고 있었는데 그 이론에 따르면 조직들이 살기 위해서는 그 중에 특이한 ‘활력물질(vital substance)’이 존재해야 하고 그 활력물질은 살아 있는 개체에서 공급 받는 것으로 알려져 있었다. 따라서 이식된 종양은 활력물질이 존재하는 기간에는 성장할 수 있지만 다른 개체로 옮겨져서 활력 물질을 공급받지 못하는 상태로 일정한 시간이 지나 활력물질이 고갈되면 죽게 된다는 것이다. 그러나 당시에도 면역 이론을 받아들이는 학자들은 종양에서 관찰한 사실들이 종양 조직에 특이한 어떤 현상을 관찰하는 것으로 믿고 있었다. 이식면역학을 태동시킨 Sir Peter Medawar는 이러한 혼동 상태를 대부분 이식을 이용하여 종양을 연구하고 있다고 생각하는 사람들은 사실은 종양을 이용하여 이식을 연구하고 있는 것이라고 정리하였다.

사람에 있어서 피부 같은 조직이 아닌 내부장기 이식은 1936년 러시아 외과의사인 Voronoy가 최초로 시행하였다. 그는 동종이형 신장이식을 시도하였는데 혈액형도 맞지 않은 경우여서 결국 환자는 사망하였다. 그 이후 여러 번의 시도가 있었지만 모두 실패하였고 1952년 보스턴에서 일란성 쌍생아 사이에 신장이식을 시도하여 최초로 성공을 거두었다(5).

장기이식 거부 반응이 면역 반응의 일환으로 나타난다는 사실은 최초의 피부이식술이 행해진 후 2,500여 년이나 지나서야 Sir Peter Medawar에 의해서 비로소 알려졌다. 1943년 Gibson과 Medawar는 3도 화상을 입은 환자를 치료하기 위해 환자 자신의 피부 혹은 다른 사람의 피부를 이식하였으며 그 과정에서 관찰한 결과를 보고하였다. 동종이형(allograft, 여기서는 친척의 피부를 사용) 피부 이식의 경우 임상적인 이유로 일주일 간격으로 2회에 걸쳐 이식하였는데 저자들은 2번째 이식절편이 더 빨리 거부되는 것을 관찰하였다. 이러한 관찰 결과를 중요하게 여긴 Medawar는 토끼와 생쥐에서 유사한 실험을 시행하였으며(6) 동종이형 피부 절편에 대한 거부 반응은 능동적으로 획득되는 면역 반응의 한 형태라는 사실을 발견하였다(7). Sir Peter Medawar의 관찰 결과는 피부의 allograft에 대한 Host-versus-Graft (HVG) response이며 세포 매개성 면역반응이라는 사실은 10년 후 Mitchison에 의해 밝혀졌다(8). Medawar의 발견은 현재의 이식면역학을 태어나게 한, 역사의 한 획을 긋는 위대한 발견으로 평가되고 있으며 면역억제제의 사용으로 이식거부 반응을 막을 수 있다는 인식을 갖게 했다.

이식면역학의 발전: 이식거부 반응의 극복. 1945년 사이언스(Science)지에 Ray Owen은 한 실험 관찰결과를 발표하였다. 태반에서 혈관문합(vascular anastomosis)이 이루어진 이란성 쌍둥이 송아지(이란성 쌍둥이는 유전자가 서로 다름)는 태어난 뒤 각자의 몸에서

로의 혈액세포를 공유(blood cell chimerism)하고 있었으며 서로의 항원에 대한 면역반응이 일어나지 않는다는 것이었다(9). 이는 다른 개체의 혈액세포는 거부된다는 사실에 반하는 결과로 호주 출신의 의학자 Macfarlane Burnet은 그의 저서인 ‘The production of Antibodies’에서 이러한 Owen의 관찰 사실을 바탕으로 self와 non-self 개념을 논하면서 면역관용(Immunological tolerance, 면역 거부 반응이 일어나지 않는 상태)이 존재할 것이라는 가설을 세웠다(10). 그는 면역계가 완전 성숙되기 이전에 면역 세포가 어떤 항원을 접촉하면 그 항원(면역세포 특히 항체가 인지할 수 있는 물질 단위)을 자신의 것으로 표시(self-marker)하여 이것에 대해 관용(tolerance)을 보이고 완전 성숙 후에도 그것에 대한 면역반응을 나타내지 않을 것이라고 예견하였다. 이식 거부 반응이 면역반응이라는 사실을 밝힌 Peter Medawar는 그의 제자인 Billingham, Brent 등과 함께 이것을 실험으로 증명하였는데 Owen의 관찰 사실을 순계 생쥐(inbred mouse)에 적용하였다. 면역계가 완전 성숙하기 전의 신생 생쥐(neonatal mouse) A품종 생쥐(당시 CBA strain)에 B품종 생쥐(당시 A/Jax strain)의 비장세포 및 골수세포(동종이형 항원을 가진 세포)를 주입한 결과 A품종 생쥐의 몸에는 B품종 생쥐의 비장세포와 골수세포가 거부되지 않고 돌아다니고 있었으며(mixed chimerism) A품종 생쥐에 B품종 생쥐의 피부를 이식한 결과 피부가 거부되지 않고 생착되었으며 C품종 생쥐(당시 C57BL strain)의 피부를 이식할 경우 거부 반응이 나타남을 관찰하였다(11). 즉 A품종 생쥐는 B품종 생쥐 특이 항원에 대하여 관용을 보인다는 사실을 확인하여 이를 ‘acquired immunological tolerance’라고 명명하였다. 이 업적으로 Burnet과 Medawar은 1960년 노벨의 학상을 수상하였다.

Burnet과 Medawar의 업적은 신생 생쥐와 같이 면역계가 미성숙된 개체에 비장세포 혹은 골수세포를 주입하면 세포들은 거부되지 않고 관용을 유도할 수 있으며 이러한 관용은 공여생쥐와 같은 strain의 다른 조직인 피부에 대한 관용도 유도될 수 있다는 중요한 사실을 알려주는 것이었다. 1956년에는 면역계가 완전 성숙된 성체 생쥐에서도 전신방사선조사(Total Body Irradiation, TBI)를 이용함으로써 면역관용을 유도할 수 있다는 실험결과가 발표되었다(12). 이것은 면역결핍질환이 있는 환자에 골수세포를 이식하는 것과 같은 원리이며 1968년 Gatti 등은 sex-linked lymphopenic immunological deficiency가 있는 환자에서 골수세포를 이식하여 면역기능을 회복시켰다는 결과를 발표하였다(13). 면역기능이 성숙된 생쥐에 supralethal irradiation을 한 후 동종이형 골수세포와 피부이

식을 동시에 시행하는 방법을 응용하여 1950년대 John Mannick과 David Hume은 방사선을 조사한 개에서 피부 대신 신장을 이식하는 kidney/BM (Bone marrow) 이식을 시행하였으나 단지 한 마리에서 73일간 생존율을 보이는 좋지 않은 결과를 얻었다. 개 실험을 통해서 골수이식 없이 신장만 이식하는 것의 성적이 더 좋지 않다는 사실을 알았지만 사람에서 sublethal dose total body irradiation (TBI, 4.5 Gy)만으로 신장이식을 시행하여 1년 이상 생존율을 보였다. 그러나 이 방법은 장기 수여자를 전신방사선조사(TBI)를 함으로써 이에 따른 심각한 후유증이 문제로 제기되었다.

장기 이식분야에서 또 하나의 중대한 발전은 면역억제제의 발견이다. 1959년 네이처(Nature)지에 Schwartz와 Dameshek은 백혈병에 사용하는 항암제인

6-mercaptopurine이 토끼에서 면역세포를 억제하고 면역관용을 유도한다고 발표하여 바야흐로 면역억제제의 시대를 열었다(14). 그 후 Calne와 Zukoski는 개에서 신장을 이식한 후 6-mercaptopurine 혹은 유사체인 azathioprine을 사용하여 이식편의 생존을 100일 이상 연장하였고 Murray 등은 사람에서 unrelated donor의 신장을 이식한 후 azathioprine 단독 요법으로 17개월 이상 이식된 신장(kidney)의 생존을 연장하였다(15). 처음에는 면역억제제가 전신방사선조사보다 효과가 좋지 않은 것으로 평가되었으나 대용량의 prednisone 과 병용 사용하면서 임상적으로 이미 면역거부 반응을 보이는 환자에서 거부 반응을 중단시키고 관용을 유도하였고 시간에 따라 면역억제제의 양을 점점 줄여 나중에는 완전히 끊어도 거부 반응이 일어나지 않는 부분적 관용도 유도하였다.

Table I. Major discoveries and developments in transplantation

| Year | Investigator | Discoveries and developments |
|-----------|--|---|
| 1884~1895 | Metchnikoff, von Behring, Kitasato, Bordet | Discover components of the immune system |
| 1901 | Landsteiner | Discovers ABO blood group, the first histocompatibility antigens |
| 1943 | Gibson, Medawar | Rejection is an immune reaction |
| 1945 | Owen | Discovers natural blood-cell chimerism in freemartin cattle |
| 1948 | Goer, Snell | Discover mouse MHC |
| 1951 | French Surgeon | Renal transplantation to the pelvic location |
| 1953 | Billingham, Brent, Medawar | Neonatal tolerance in mice |
| 1954 | Mitchison | Rejection is cell mediated |
| 1955 | Main, Prehn | Demonstrate acquired adult tolerance in mice, presaging BMT |
| 1957 | Simonsen, Billingham, Brent | Recognize graft-versus-host disease in chickens and mice |
| 1958 | Dausset, van Rood | Discover first human MHC antigens-human leukocyte antigen (HLA) |
| 1959 | Murray | The first example of prolonged kidney allograft survival in the human |
| 1959 | Schwartz, Dameshek | Discover drug immunosuppression and postulate drug-associated deletional tolerance |
| 1962 | Murray | Carries out the first successful kidney transplantation (17 months) under drug immunosuppression only |
| 1963 | Mathe | The first long survival (2 years) after BM transplantation |
| 1967 | | First clinical use of anti-lymphoid antibodies in transplantation |
| 1967 | | The first successful transplantation of an external human organ (the liver) |
| 1968 | Barnard | The first successful human heart transplantation |
| 1968 | Gatti, Good, Bach, Terasaki | First lifetime tolerance in human BM recipients aided by serologic HLA typing-matching |
| 1968 | Barker, Billingham | Definitive demonstration of immune ignorance of allografts |
| 1974 | Zinkernagel | Biologic role of MHC discovered in infection immunity and extrapolated to transplantation immunology |
| 1976 | Borel and Sandoz scientists | Discover cyclosporine immunosuppression; clinical introduction (Calne) 3 years later |
| 1986 | Goto | Discovers tacrolimus; clinical introduction 3 years later |
| 1996 | Bluestone | Blocking of 'second signals' shown to enhance experimental graft survival |
| 1999~2001 | Sakaguchi | Discovers naturally occurring regulatory T cell and its suppressive effect on alloreactive T cells |

면역거부 반응의 기전에 대한 연구: MHC 항원과 세포매개성 면역반응의 발견. 면역억제제를 사용하여 사람에서 신장이식을 성공하는 동안 이식거부 면역반응에 대한 연구도 활발히 이루어졌는데 Gorer와 Snell이 1948년 생쥐에서 이식거부 반응에 관계하는 항원인 주조직적합항원(Major Histocompatibility Antigen, MHC Ag)을 발견하였고(16) 10년 뒤인 1958년 Dausset과 van Rood가 사람에서의 MHC 항원인 Human Leukocyte Antigen (HLA)을 발견하였다(17). 1954년 Mitchison은 이식거부 반응이 면역계 구성성분 림프구에 의해서 매개된다는 사실을 밝혀 면역거부 반응에 있어서 표적물질과 그 표적물질을 공격하는 면역계의 구성 성분을 알게 되었다. 이 사실로부터 의학자들은 거부 반응을 막기 위해서는 공여자와 수용자가 같은 MHC 항원을 가져야 한다는 사실을 알게 되었고 면역억제 시 면역세포 중 림프구를 무력화시키는 것이 효과적이라는 사실도 알게 되었다. 이 사실을 토대로 1967년 면역억제제와 함께 항림프구 항체(anti-lymphoid globulin, ALG)를 이용하여(18) 림프구를 제거하는 방법을 사용하여 사람에서 간이식을 성공하였고(19) 1968년 심장이식을 성공하였다. 같은 해 Gatti 등은 혈청학적 방법으로 공여자와 수용자의 HLA를 유사하게 맞추으로써 골수이식 후 면역관용을 성공적으로 유도하였다. 이후 면역억제제의 개발은 림프구, 특히 거부 반응에 중심적 역할을 하는 T 림프구를 표적하여 개발되었다. 1970년대 말에는 cyclosporine이(20), 1980년대 말에는 tacrolimus가 개발되었다(21). 현재는 HLA typing (주조직적합항원이 유사하도록 공여자와 수용자를 선택함)과 면역억제제의 사용으로 거의 모든 장기이식에서 급성 거부반응의 조절이 가능하게 되었다. Table I에서는 장기이식에서의 주요 발견과 연구 업적을 정리하였다.

장기이식 거부 반응의 극복을 위한 가장 이상적인 방법: 면역관용. 면역관용이란 어떤 특정항원에 대한 면역학적 무반응을 뜻한다. 이는 그 특정항원 외의 항원에 대한 면역반응은 정상이라는 사실을 내포한다. 장기이식에서 면역관용이란 '이식된 장기나 조직이 거부 반응을 나타내지 않고 생착되어 있는 상태로 정의 될 수 있다. 실제 임상적으로 일부의 환자 혹은 많은 환자에서 이와 같은 면역관용이 일어날 수도 있지만 현재 이식받은 모든 환자는 면역억제제를 사용하므로 정의상 특정 항원에 대한 면역학적 무반응이라고 보기 어렵다. 따라서 임상적인 관점에서 면역관용이란 '면역억제제를 사용하지 않고 이식된 장기가 거부 반응을 나타내지 않고 생착된 상태'로 정의할 수 있다. 이는 장기 이식 분야에서는 가장 이상적인 Holy Grail이라고 할 수 있을 것이다.

Table II. Categories of tolerance-inducing mechanism

| Category | Mechanism |
|--------------------------|--|
| Central deletional | Clonal deletion |
| Peripheral deletional | Veto cells |
| | Fas-mediated |
| | IL-2 dependent |
| | Others? |
| | Suppressor-mediated |
| Peripheral nondeletional | Non-suppressor: anergy, immune-deviation, others |

1953년 Sir Peter Medawar가 최초로 transplantation tolerance를 보여준 이후 50년 동안 면역관용을 유도하는 여러 가지 방법들이 특히 소동물 모델에서 알려졌다(Table II).

이식거부반응에는 세포매개성 면역반응이 중요하고 그 중 T 림프구가 가장 중심적인 역할을 한다는 사실이 알려지면서 T 림프구 활성화를 조절하여 면역관용을 유도하는 방법들이 많이 시도되었다. T 림프구가 활성화되기 위해서는 항원과 결합을 통하여 전달되는 신호1과 CD28-B7 등을 통해서 전달되는 보조자극 신호가 모두 필요하다. CTLA4Ig나 antiCD40L 항체 등은 T 림프구의 보조자극 신호 전달을 차단하는데 이렇게 보조자극 신호 없이 항원에 의한 신호1만 전달받은 T 림프구는 클론아네르기(clonal anergy) 상태가 되며 일단 anergy가 되면 재차 완전한 신호전달이 오더라도 더 이상 반응하지 못하는 상태를 유지하게 된다. T 림프구에 항원을 제시하는 중요한 역할을 하는 수지상세포(dendritic cell)를 이용한 방법, 항원에 의한 신호 전달을 조절할 수 있는 항CD3 항체를 이용하는 방법 등이 동물 실험에서 좋은 성적을 보이고 있다.

하지만 여전히 임상에서는 면역억제제에 의존하고 있으며 실험동물에서 증명된 방법들을 임상에 적용하는 데는 여러 가지 제약점이 있다. Dr. Hugh Auchincloss는 면역관용 유도법이 임상적으로 사용할 수 있게 되려면 아래와 같은 5가지 조건을 만족하여야 한다고 말한다(22). 1) Clinically applicable: 현재 사용하고 있는 면역억제제보다 더 위험하지 않아야 한다 오랜 기간 관찰했을 때 면역관용 유도법의 morbidity가 면역억제제 사용보다 높아서는 안 된다는 것이다 2) Robust: 동물 실험은 여러 가지 조건을 제한시켜서 시행할 수 있지만 사람의 경우는 그렇지 못하다. 따라서 비제한적인 조건에서도 효과가 나타날 수 있을 정도로 강력해야 한다는 것이다. 3) Stable: 사람은 다양하게 면역학적으로 자극을 받을 수 있는 환경에 노출되

어 있다. 따라서 면역관용 유도법이 이러한 환경의 자극에 따라서 효과가 변하지 않아야 한다. 4) **compatible**: 현재 사용하고 있는 면역억제제와 같이 사용할 수 있어야 한다. 5) **measurable**: 면역관용 유도법의 성공 여부를 측정할 수 있어야 한다. 이러한 조건을 만족할 수 있는 방법은 면역관용 유도 기전 중 **thymic deletional mechanism**을 반드시 포함해야 하며 이는 **mixed bone marrow chimerism**을 통해서 성취할 수 있다.

결 론

면역관용을 이용한 이식거부 반응의 극복. 이식 거부반응을 극복하기 위해 여러 가지 면역관용 유도법을 복합적으로 사용하는 방법이 시도되고 있다

Thymic deletion이 면역관용 유도에서 반드시 필요하고 **mixed bone marrow chimerism**로 성취 가능하다는 보고가 있으며 **bone marrow chimerism**을 만들기 위해 다른 말초관용 기전을 이용하는 방법도 시도되고 있다. Blaha 등은 동물실험에서 위험한 **sublethal total body irradiation**을 사용하지 않고 **low dose TBI**를 보조자극 신호 차단제와 병용 사용하여 **chimerism**을 만들었으며(23) Dr. Megan Sykes는 대동물 실험을 진행 중이다. 또한 이식된 장기 자체가 말초관용을 유도한다는 사실이 알려지고 있으며 따라서 **mismatched bone marrow transplantation** 단독보다는 장기이식과 병행함으로써 더 쉽게 면역관용을 유도할 수 있다는 보고도 있다.

Sir Peter Medawar가 이식거부 반응이 면역반응에 의해 생긴다는 사실을 알린 후 60년이 지나면서 이식 면역학 분야는 엄청난 발전을 하였고 그 속도가 점점 빨라지고 있다. 역사적인 발전 속도를 고려할 때 앞으로 머지않아 이식된 장기의 수명이 이식받은 사람의 수명을 능가하는 그 날이 오기를 기대해 본다.

참 고 문 헌

- Brent L: A History of Transplantation Immunology. San Diego, Academic Press, 1997
- Auchincloss HS, Sachs, DH: Transplantation Immunology, in Fundamental Immunology, vol 5th. Edited by William P. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2003
- Carrel A: Landmark article, Nov 14, 1908: Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. By Alexis Carrel. *Jama* 250;944-953, 1983
- Billingham RE: Transplantation: Past, Present and Future. *J Invest Dermatol* 41;165-180, 1963
- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW: Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 34;327-382, 1955
- Billingham RE, Brent L, Medawar PB, Sparrow EM: Quantitative studies on tissue transplantation immunity. I. The survival times of skin homografts exchanged between members of different inbred strains of mice. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 143;43-58, 1954
- Medawar P: Second study of behaviour and fate of skin homografts in rabbits. *J Anat* 79;157, 1945
- Mitchison NA: Passive transfer of transplantation immunity. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 142;72-87, 1954
- Owen R: Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 102;400-401, 1945
- Burnet FF, F: The production of antibodies. London, Macmillan & Co. Ltd, 1949
- Billingham RE, Brent L, Medawar PB: Activity acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 172;603-606, 1953
- Main JM, Prehn RT: Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst* 15;1023-1029, 1955
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA: Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 2;1366-1369, 1968
- Schwartz R, Dameshek W: Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 183;1682-1683, 1959
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ: Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med* 268;1315-1323, 1963
- Snell G: Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet* 49;87-108, 1948
- Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A: Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 181;1735-1736, 1958
- Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ: The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 124;301-308, 1967
- Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L: Homotransplantation of the liver. *Transplantation* 5;Suppl:790-803, 1967
- Hiestand PC, Gunn HC, Gale JM, Ryffel B, Borel JF: Comparison of the pharmacological profiles of cyclosporine, (Nva2)-cyclosporine and (Val2) dihydro-cyclosporine. *Immunology* 55;249-255, 1985
- Goto Y, Tanabe K, Tokumoto T, Kondo T, Ishikawa N, Toma H: Outcome of tacrolimus-treated renal transplantation from elderly donors. *Transplant Proc* 32;1723-1725, 2000
- Auchincloss H, Jr.: In search of the elusive Holy Grail: the mechanisms and prospects for achieving clinical transplantation tolerance. *Am J Transplant* 1;6-12, 2001
- Blaha P, Bigenzahn S, Koporc Z, Schmid M, Langer F, Selzer E, Bergmeister H, Wrba F, Kurtz J, Kiss C, Roth E, Muehlbacher F, Sykes M, Wekerle T: The influence of immunosuppressive drugs on tolerance induction through bone marrow transplantation with costimulation blockade. *Blood* 101;2886-2893, 2003