

# 2014 KISTI 미래유망기술 10선

## 자가면역질환 치료

손은수, 안세정, 구현정

### 머 리 말

지식과 정보가 국가의 경쟁력을 좌우하는 지식기반 산업사회로 접어들면서, 세계는 이미 각 분야에서 최고가 아니면 살아남을 수 없는 무한경쟁의 장소가 되었습니다. 이러한 변화 속에서 선진 각 국가들은 미래 유망기술을 발굴, 선정하여 국가 역량을 집중함으로써 차세대 국가경쟁력을 확보하려는 여러 가지 노력을 기울이고 있습니다.

우리나라에서도 과학기술을 통한 국가경쟁력 확보와 미래 먹거리 창출을 위해 각 분야마다 유망기술을 발굴하여 산업화 하고자 하는 관심과 열망이 어느 때보다 커지고 있는 가운데, 한국과학기술정보연구원에서는 지난 2005년부터 미래 유망기술을 예측하고 발굴하기 위한 일련의 연구를 지속적으로 수행하여 왔습니다. 2012년부터는 미래기술을 총망라한 지식베이스를 구축하여 미래기술 탐색체계의 토대로 활용하고 있습니다.

본 보고서는 KISTI 미래기술 탐색체계를 가동하여 전세계적으로 수집된 8,000여 개의 유망기술 후보군 기반의 미래기술 지식베이스를 정밀 검증하여 압축된 600여 개의 기술 중 트렌드 부합성과 트렌드 변화와 연동된 급부상성, 향후 산업적 파급력 등에 대한 전문가 평가를 거친 「2014 KISTI 미래유망기술 10선」의 R&D 동향보고서입니다. 미래유망기술 10선의 개별 기술에 대한 보다 깊은 이해를 돕고자 집필된 것으로, 모쪼록 본 보고서가 관련 과학기술 정보를 국내에 확산시키고, 미래 유망기술의 전략적 육성을 위한 산·학·연·관 각계각층의 연구개발 활동에 가치 있게 활용되기를 희망합니다.

마지막으로 본 보고서를 집필한 저자들의 노력에 감사드리며, 보고서에 담긴 분석 내용은 저자의 개인 의견이고, 한국과학기술정보연구원의 공식 의견이 아님을 밝혀둡니다.

2014년 12월

한국과학기술정보연구원

원 장

# - 목 차 -

1. 서론 .....	
1-1. 연구의 필요성 .....	
1-2. KISTI 미래기술 탐색체제 .....	
1-3. 2014 KISTI 미래유망기술 10선 .....	
2. 기술의 개요 .....	
2-1. 자가면역질환의 정의 .....	
2-2. 자가면역질환의 발병 기전 .....	
2-3. 자가면역질환의 원인 .....	
2-4. 자가면역질환의 분류 .....	
3. 자가면역질환 치료기술 개발 동향 .....	
3-1. Treg와 Th17세포의 기능을 이용한 치료기술 .....	
3-2. 공동자극인자를 이용한 관용 유도기술 .....	
3-3. 수지상 세포 기반 치료기술 .....	
3-4. 펩타이드 요법 (peptide therapy) .....	
3-5. 염증 치료 이용기술 .....	
4. 주요 자가면역질환에 대한 최근 면역학적 치료기술 개발 동향 .....	
4-1. 전신성 자가면역질환 .....	
4-2. 국소성 자가면역질환 .....	
5. 향후 기술개발 전망 .....	
참고문헌 .....	

## 1. 서론<sup>1)</sup>

### 1-1 연구의 필요성

남이 가지 않은 길을 앞서 나가려고 하면 필연적으로 불확실성과 위험이 따르기 마련이고, 이런 상황에서 합리적인 선택을 뒷받침할 수 있는 '신뢰할 수 있는 정보'의 가치는 매우 크다. 이 때, 관련 정보를 얻기 어렵고, 그러한 정보를 종합하여 판단하기 어려운 상황이라면 공신력 있는 기관에서 이미 일정한 '판정'을 내려준 정보를 활용하는 것이 상당한 유용성을 갖는다고 볼 수 있다. 그러나 정보에 대한 '판정'에는 일정한 관점과 가치가 반영되므로 이러한 정보에 담긴 다양한 '성분'을 유의 깊게 살펴보고 나서, 거기에 담긴 정보를 활용해야 한다.

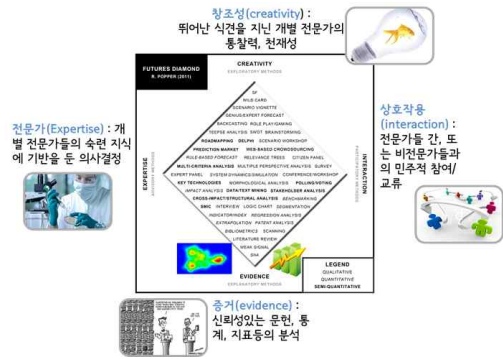
최근 국내외 주요 기관에서 '미래사회전망', '미래기술예측', '유망기술선정' 등의 활동을 경쟁적으로 확산시키고 있다. 이러한 활동의 결과물로 각종 '미래기술정보', '미래기술 아이템', '유망기술 아이템'들이 쏟아져 나오고 있으며, 이들은 대개 사회적 트렌드를 반영하고, 미래 성장성과 파급효과가 높은 것들로 이루어져 있다. 그런데 이러한 '미래기술정보'는 정보 생산 주체의 향후 사업/투자계획의 방향 설정을 위한 일종의 근거 자료로서 산출되는 경우가 많아, 사전기획활동과 관련된 주체의 목표와 가치가 반영되게 마련이다. 따라서 관련 주체에서 제공하는 정보가 생성된 맥락과 이용자의 맥락은 서로 차이를 수 밖에 없으며, 이용자들은 자신이 처한 환경에서 각자의 판단을 위해 '탐색(scanning, monitoring)'한 정보를 더 중요하게 여기게 된다.

그러나 대다수의 이용자들이 미래기술정보를 탐색하여 앞날을 전망하기란 쉬운 일이 아니다. 우선, 이용할 수 있는 정보가 제한적이고, 핵심 정보를 효율적으로 취사선택하여 이를 평가하는 데에는 전문성이 확보되어야 하기 때문이다. 이용자 개개인인 연구자, 연구그룹, 연구기관, 기업, 국가 등 각 주체들이 각기 다른 목적을 가지고 탐색하여 제공한 '미래기술정보' 결과를 무조건

1) 보고서의 서론은 KISTI 기술정보분석센터에서 발간한 '미래기술백서 2014'와 이준영, "KISTI 미래기술 탐색체제", ie메거진 19권 3호 (2012)를 보완·가공하였음.

수용할 수도 없고, 그렇다고 이용자 스스로 '미래기술정보'를 탐색하기도 어려운 실정인 것이다.

이용자 역량의 한계뿐만 아니라, 현재 각 기관에서 생성된 미래기술정보 역시, 정보의 생성 및 생성된 정보의 지속적인 유지·관리 측면에서 보았을 때, 한계가 드러난다. 미래기술을 예측하고 전망할 때에, 각 단계마다 다양한 정보와 이를 해석하기 위한 다양한 방법을 결합할 수 있는데, Popper<sup>2)</sup>는 이를 4개의 예측 원천으로 유형화하여 구분하였다(그림 1-1).



[그림 1-1] 예측의 원천에 따른 미래기술예측 기법의 유형 분류[1]

(1) 전문성(expertise)은 개별 전문가들의 숙련 지식에 기반을 둔 의사결정을 활용하는 방법, (2) 상호작용(interaction)은 전문가들간, 또는 비전문가들과의 민주적 참여와 교류를 활용하는 방법, (3) 창조성(creativity)은 뛰어난 식견을 지닌 개별 전문가의 통찰력, 천재성을 활용하는 방법, (4) 증거(evidence)는

2) Popper, R., 2008, How are foresight methods selected foresight 10, pp. 62-89.

신뢰성 있는 문헌, 통계, 지표 등의 분석 방법들을 가리킨다. 이상적으로는 이러한 방법들이 자료수집/분석→종합/모델링→우선순위/선정→세부전략기획 등의 단계에서 체계적으로 결합(Koivisto<sup>3)</sup>, 2009)되어야 하나, 실제 현실에서는 특정 방법론을 중심으로 진행되거나, 단계가 생략된다는 문제점이 나타나기 마련이다.

한국의 미래기술예측 및 전망 활동을 위의 맥락에서 살펴보면, 광범위한 사전 탐색 활동이 존재하지 않는 점이 두드러지는 것을 알 수 있다. 이는 한국에서 수행되는 일련의 활동이 주로 단기적인 결과를 산출을 위해 구성된 전문가 위원회 중심으로 진행되는 데서 기인하기 때문으로 볼 수 있다. 따라서 미래 예측/전망이 철저한 자료조사/분석 결과보다는 참여한 전문가의 '전문성', '통찰력'에 과도하게 의존하는 경향이 있고, 활용되는 자료나 정보 또한 참여한 전문가들의 정보력에만 국한되어 지나치게 주관적인 견해에 좌우된다. 이는 최근 세계 각국에서 미래기술예측에 광범위한 사전탐색(horizon scanning)개념을 도입하고 있는 추세와 큰 차이를 보인다. 특정 전문가의 시각에만 편중된 미래기술탐색 활동은 시시각각으로 변하는 관련 정보와 괴리될 가능성이 높으며, 많은 비용과 시간, 인력을 동원하여 도출한 아이템의 활용성도 시간에 따라 점차 낮아지게 마련이다.

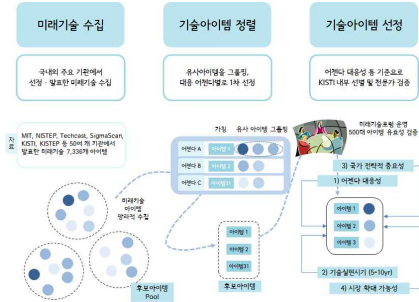
이와 같은 전문가 편향성, 정보 갱신의 어려움 등의 문제를 개선하고자 KISTI의 미래기술탐색활동은 (1)문헌계량분석 기반의 유망기술 영역 탐지, (2) 미래기술 지식베이스 기반 모니터링 시스템을 활용하여 수행되고 있으며, 이변 2014년에 발표한 미래유망기술은 지난 2012년도부터 구축한 「미래기술 지식베이스」기반의 KISTI 미래기술 탐색체제를 본격적으로 가동하여 도출되었다.

## 1-2. KISTI 미래기술 탐색체계

3) Koivisto, R., Wessberg, N., Eerola, A., Ahlqvist, T., Kivisaari, S., Myllyoja, J., Halonen, M., 2009, Integrating future-oriented technology analysis and risk assessment methodologies, Technological Forecasting and Social Change 76, pp.1163-1176.

KISTI는 20년 가까이 전세계 과학기술 동향에 대한 모니터링 정보(글로벌 동향 브리핑, GTB)를 수집·생성해오고 있다. GTB정보는 전세계에 분산된 100여명의 전문리포터 체제를 가동하여 생성되며, 이들은 주요 과학기술동향 정보의 게이트키퍼(gate=keepig) 역할을 통해 전세계 주요 정보를 신속히 선별하고, 이를 우리말로 가공하여 한해 7~8천여 건 (누적 20만여 건) 이상의 정보를 구축한다. 현재 GTB는 한해 신규 정보에 대한 조회건수가 매년 200만 회를 상회할 정도로 인기 콘텐츠이지만, 정보가 지나치게 '시드형(seed)'에 가까운 '날 것(raw data)'라는 지적을 받아왔다.

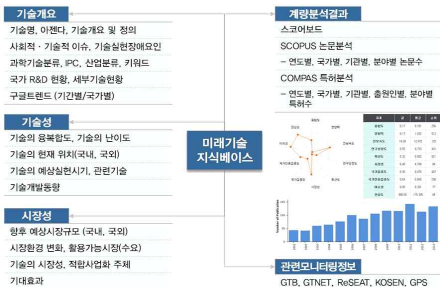
이러한 비판에 직면하여 KISTI 기술정보분석센터는 2007년도부터 내부에 NEST(New Emerging Science and Technology)체제를 시범 구축하고, GTB를 포함한 각종 seed형 동향 정보를 주기적으로 분석하여 주요 시그널을 탐색하고, 여기서 발굴된 정보를 매년 KISTI유망기술 선정 작업에 반영해왔다. 그러나 NEST는 내부 분석체제에 머무르고, GTB는 계속해서 '날 것' 그대로 이용자에게 제공되는 상황이 지속되었다.



[그림 1-2] 「미래기술 지식베이스」 구축 프로세스

이러한 상황을 개선하고자, 2012년 KISTI 기술정보분석센터는 GTB를 포함하여 KISTI에서 생성되는 각종 과학기술 모니터링 정보 1만 5천 건을 국내외 우수 기관에서 이미 선정한 미래기술 아이템들과 매칭하는 작업을 수행하였다. 앞서 말했듯이 현재 국내외 여러 기관들에서 선정·발표한 미래기술아이템은 다양하게 넘쳐난다. 이들 아이템에는 각 기관이 '미래기술' 또는 '유망기술'로서 평가한 고유 기준에 따른 관점과 가치관이 투영되어 있다. 그러나 제반 여건과 관련 상황이 시시각각으로 변화하므로 미래기술 아이템들은 발표 이후에는 계속해서 불확실한 환경 변화에 놓이게 되고, 당연히 선정 당시 적용한 기준과 관련 정보들도 변할 수밖에 없게 된다. 따라서 유망기술로 주목받는 아이템들의 변동 상황에 대해 지속적이고 상시적인 모니터링을 할 필요가 있는 것이다.

이를 위해 KISTI 기술정보분석센터는 지난 2012년, 최근 5년간 미국의 MIT와 테크캐스트(TechCast), 일본의 과학기술 정책연구소(NISTEP), 영국의 시그마스캔(Sigma Scan) 등을 위시한 국내외의 주요 기관에서 발표한 미래기술아이템 약 7,300여 건을 망라적으로 수집하였다. 그리고 유사 아이템들을 압축



[그림 1-3] 「미래기술 지식베이스」 기술정의서 내용

하여 '어젠다 대응성', '기술실현시기(5-10년)', '국가 전략적 중요성', '시장 확대 가능성' 등의 선정 기준에 따라 500대 기술로 선별/압축하는 작업을 수행하였다(그림 1-2). 그 후로 매년 지속적으로 50여 개 기술을 추가하고, 기존 기술을 재검토하여 2014년 현재, 최종적으로 590대 기술에 대해 「미래기술 지식베이스」를 구축하고, 기술의 개요, 기술성, 시장성, 계량분석 결과, 관련 모니터링 정보로 구성된 기술정의서를 각 아이템별로 정리하여 공개하고 있다(그림 1-3).

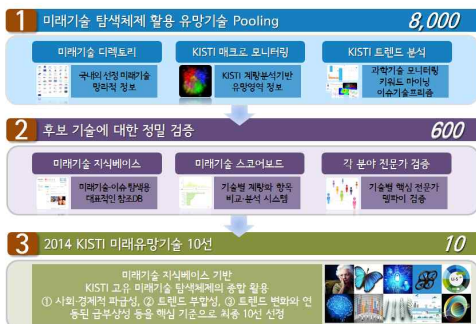
「미래기술 지식베이스」는 국내외 각 기관에서 발표한 최신 미래기술을 선별하여 핵심 정보를 체계적으로 수집·분석하고, 미래기술에 대해 일목요연하게 참조할 수 있는 기능을 제공하며, 해당 미래기술 아이템에 대한 환경변화를 지속적으로 모니터링하는 플랫폼 역할도 한다.



[그림 1-4] KISTI 미래기술 탐색체계

### 1-3. 2014 KISTI 미래기술 유망기술 10선

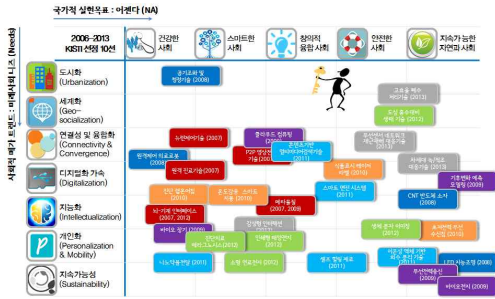
2014년도 미래유망기술 10선은 지난 2012년부터 지속적으로 구축해온 미래기술 지식베이스 기반의 KISTI 미래기술 탐색체제를 본격 가동하여 도출하였다. 먼저 국내외 유수 기관들이 주목하는 미래기술의 망라적 정보(「미래기술 디렉토리」)를 활용하고, KISTI 자체 논문·특허 정보분석시스템을 활용한 유망영역 정보(「매크로 모니터링」), 글로벌 트렌드 및 이슈 기술 분석 결과(「글로벌 동향브리핑」), 「이슈기술프리즘」을 종합하여 약 8,000여 개의 유망기술 후보군을 확보하였다. 이어서 후보 기술군은 해당 기술의 추세 파악을 위한 「미래기술 스코어보드」 및 미래기술 지식베이스의 종합분석 정보를 결합한 정밀 검증 과정을 거쳐 600여 개 기술로 압축하였다. 마지막으로 트렌드 부합성(국가적 미래상, 사회 메가트렌드, 기술 메가트렌드를 결합)과 트렌드 변화와 연동된 급부상성, 향후 사회·경제적 파급력 등에 대한 전문가 평가를 거쳤다.



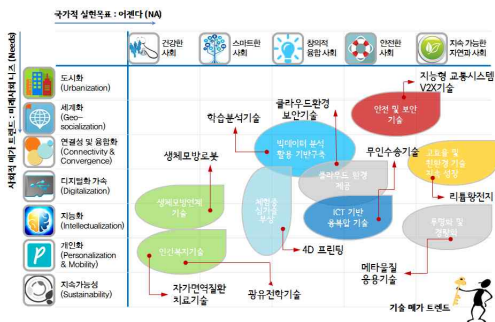
[그림 1-5] 2014 미래유망기술 10선 도출 프로세스

미래유망기술 도출의 핵심 기준 가운데 하나인 트렌드 부합성을 파악하기 위하여 국가적 미래상과 사회 메가트렌드에 부응하는 기술적 변화상(기술 메가트렌드)을 살펴보았다. 이를 위해, 국가적 미래상으로 미래기술 지식베이스에서도 활용된 국가중점과학기술 5대 목표인 '건강한 사회', '스마트한 사회', '창의적 융합사회', '안전한 사회', '지속가능한 자연과 사회'를 설정하였다. 사회적 메가트렌드 측면에서는 미래사회니즈(needs)로서 도시화, 세계화, 연결성 및 융합화, 디지털화 가속, 지능화, 개인화, 지속가능성을 설정하고, KISTI가 지난 9년간 선정·발표한 미래유망기술을 매핑하였다. 그 결과, 기술 메가트렌드로 '생체모방연계기술', '인간복지기술', '체형중심 기술부상', '클라우드 환경 제공', 'ICT기반 융복합기술', '안전 및 보안 기술', '고효율 및 친환경 기술' 지속 성장, '투명화 및 경량화' 등을 도출하였다.

2014년 선정한 미래유망기술 10선은 이러한 기술 메가트렌드를 토대로 후보 기술군 중에서 사회-경제적 파급성, 트렌드 변화와 연동된 급부상성 등을 핵심 기준으로 하여 최종 선정 작업을 진행하였다.



[그림 1-6] 국가적 미래상과 사회 메가트렌드에 일부 투영된 기존 KISTI 선정 미래유망기술 (2007-2013년)



[그림 1-7] 기술 메가트렌드와 2014 KISTI 미래유망기술 10선

[표 1-1] 2014 KISTI 미래유망기술 10선

번호	미래유망기술	기술 정의
1	4D 프린팅 (4D printing)	다중적 3D프린팅을 통해 복합물질을 형성하고 자가 변환(self transformation)이라는 새로운 기능을 삽입하는 기술로, 인간의 개입 없이 가열, 진동 및 중력부터 공기역학까지 각기 다른 에너지 원천에 의해 자극을 받아 자가 조립이 가능한 기술
2	클라우드 환경 보안 기술	클라우드 컴퓨팅 환경에서 해킹, 바이러스 등으로 인해 사용자의 개인정보 누출·훼손(개인적 차원), 서비스 접속 지연·중단(조직적 차원) 등의 문제를 사전에 예방하기 위한 보안 기술

3	광유전학 기술 (Optogenetics)	빛을 이용하여 유전적으로 조작된 신경세포를 선택적으로 흥분 혹은 억제시키는 방법을 이용한 기술
4	리튬-황 전지 (Lithium-Sulfur Battery)	양극(cathode)에 황 나노물질을 이용하여 음극(anode)에서 리튬과 결합해 Li <sub>2</sub> S를 형성하며 고용량 및 안전성이 확보된 전지 기술
5	생체모방로봇 (Biomimetic robot)	인간을 비롯한 동물이나 곤충, 물고기 등의 기본구조, 원리 및 매커니즘을 모방하여 생활에 필요한 도구나 신기술을 만들어 내는 기술로 산업, 군사, 환경 등 전 분야에서 활용됨
6	자가면역질환 치료기술 (Autoimmune Therapeutics)	인체의 면역체계(면역세포)가 이상을 일으켜 자신의 세포나 조직을 적으로 인식하여 공격하는 자가항체를 만들고, 그로 인해 염증이 일어나는 자가면역질환(Autoimmune disease; 류마티스성 관절염, 전신홍반성 루푸스, 강직성 척추염, 다발성 경화증, 건선, 천식, 궤양성 대장염, 아프타구내염, 난치성 갑상선질환, 1형 당뇨병, 원형탈모 등 100여 가지 질병)을 치료하는 기술
7	지능형 교통시스템 V2X 기술	차량이 주행하면서 도로 인프라 및 다른 차량과 지속적으로 상호 통신하며 교통상황 등 각종 유용한 정보를 교환 및 공유하는 기술
8	학습 분석 기술 (Learning analytics)	학습 분석기술은 학생으로부터 발생하는 산발적인 데이터들을 실시간으로 분석하고, 이를 통해 효과적인 학습 모델을 구축하는 기술
9	무인수송기술 (Unmanned Vehicles)	자동차, 비행기, 배 등에 사람이 타지 않고 원격으로 조종하여 운행하는 무인자동차, 무인항공기, 무인선박 기술로 농수산업, 물류 배송 등 실생활에 적용하여 편의성을 증대시키는 기술
10	메타물질 응용 기술 (Meta-material)	음의 굴절률을 가지고 있어서 빛이 물체를 타고 휘돌아나가 마치 물체가 보이지 않게 하는 소재를 활용하여 전자파, 통신, 운송, 위성, 국방 등 다양한 산업에 응용하는 기술

5대 국가 미래상별로 2개 기술이 선정되었는데, 건강한 사회에서는 '자가면역질환 치료기술'과 '광유전학 기술', 스마트한 사회에서는 '생체모방로봇'과 '학습분석기술', 창의적 융합사회에서는 '클라우드 환경 보안기술'과 '4D 프린팅', 안전한 사회에서는 '무인수송기술'과 '지능형 교통시스템 V2X 기술', 지속 가능한 자연과 사회에서는 '리튬황전지'와 '메타물질 응용 기술'이다. 각 기술별 간략한 기술 정의를 [표 1-1]에 나타내었으며, 본 보고서에서는 '자가면역질환 치료 기술'에 대해 자세히 살펴보고자 한다.

## 2. 기술의 개요

- 류마티스 관절염 (rheumatoid arthritis)은 우리에게 잘 알려진 만성적으로 관절 손상을 일으키는 염증성 질환이다. 그러나, 류마티스 관절염이 자가면역질환 (autoimmune disease)의 하나이며, 자기세포가 자기세포를 공격한다는 자가면역질환에 대한 인식은 그리 대중화되어 있지 않다.
- 자가면역질환은 인체의 면역계가 이상을 일으키는 것이다. 정상적인 면역 반응은 병원체와 같은 외부 항원으로부터 우리 몸을 보호하는 작용을 나타내지만, 자가면역반응은 자기 세포를 외부 항원으로 인식하여 우리 면역계가 스스로의 기관이나 조직을 공격하게 되어 인체에 여러 가지 질병을 일으키는 것이다.
- 자가면역질환은 류마티스 관절염, 루푸스가 대표적인 자가면역질환으로 알려져 있으며, 전신성 경피증, 아토피 피부염, 다발성 경화증, 그레이브스 병, 하시모토병 외에도 크론병, 베타트병, 쇼그렌증후군, 굴랑베레중후군 등의 희귀병으로 알려진 질병들이 자가면역질환으로 진단받고 있다. 현재 미국 국립보건원은 자가면역질환의 종류가 80가지라고 보고하고 있으며, 대체로 남성보다는 여성에게서 많이 나타난다고 보고되고 있다.
- 최근 면역계의 T17세포 및 Treg세포가 정상적인 인체 면역반응의 관용성 (tolerance)을 깨고 자가면역반응을 일으키는데 중요한 역할을 나타낸다는 연구가 발표되면서, 자가면역질환에 관한 연구가 더욱 확대되고 활발해졌으며, 이제는 자가면역질환 치료기술이 차세대 유망기술로 등장하게 되었다.
- 이에 본 보고서는 지금까지 연구되어져 왔던 자가면역질환의 병인과 치료 기술 개발 동향을 분석하고, 대표적인 자가면역질환에 속하는 류마티스 질환, 루푸스 등의 질환에 대한 치료 기술에 관하여 알아보고자 하였다.

- 15 -

### 2-1. 자가면역질환의 정의

- 자가면역질환을 이해하기 위해서는 인체의 자기 관용 (self-tolerance) 현상을 이해하여야 한다. 인간의 면역계는 기본적으로 인체에 침입한 미생물 및 암세포 발생 등에 대하여 외부 항원으로 인식하고, 이를 공격하여 제거하는 강력한 힘을 지녔지만 자기 관용성이 있어서 자기 세포에 대해서는 공격하지 않는다.  
그러나 면역계의 자기 관용이 파괴될 경우, 인체는 자기 세포(또는 자기 항원)에 반응하는 자가 반응 T세포가 활성화되고 자기항체 (autoantibody)가 생성되면서 끊임없이 자기세포를 파괴하며 염증 및 면역반응을 일으키게 된다.
- 면역계에서 항원에 특이적으로 반응하는 세포에는 T세포와 B세포가 있다. T세포는 항원제시세포 (antigen presenting cell)에 의해 제시되는 특정 항원을 만났을 때, 그 항원에 따라 반응을 나타내게 되는데, 항원제시세포에서 제시되는 항원이 'non-self'로 인식이 되면 이를 제거하려는 면역반응을 나타내고, 'self'로 인식되면 면역반응이 무시되는 관용성을 보인다고 할 수 있다. T세포가 항원에 대하여 활성화 되었을 경우, 대부분 B세포가 잇달아 활성화되며 B세포는 형질세포 (plasma cell)로 변하여 인식한 특정 항원에 대하여 특이적으로 반응하는 항체 (antibody)를 생성하게 된다.
- 따라서 인체에 관용성이 깨지면서 자가면역이 발생할 경우 T세포가 자기 항원을 비정상적으로 인식하여 활성화되고, B세포도 활성화되면서 자기항원에 반응하는 자가 항체를 생성하게 되고, 우리 몸에서는 자기세포를 공격하는 면역반응이 일어나게 된다. 이와 같이 자가면역이 발생되어 인체의 조직이 파괴되기 시작하고, 한 개 또는 그 이상의 기관이 손상을 입는 복합적인 증상이 나타날 때 이를 자가면역질환이라고 한다.

### 2-2. 자가면역질환의 발생 기전

- 정상적으로 T세포는 골수 (bone marrow)에서부터 생성되어 흉선

- 16 -

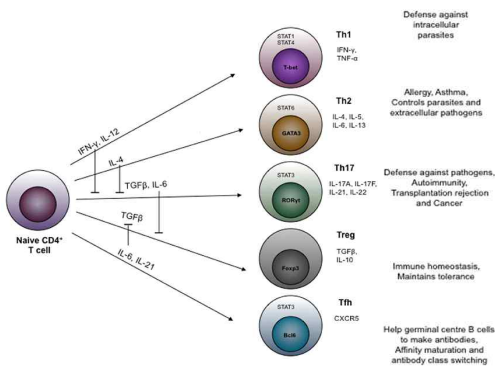


(thymus)으로 이동한 후 분화과정을 거쳐서 성숙된다. 흉선에서 성숙된 T 세포로 분화하는 과정에서 자기 항원에 대한 관용성이 형성되는데 이를 중심성 T세포관용 (central T cell tolerance)이라고 한다. 이 과정에서 미성숙 T세포의 99% 이상이 자기 항원에 대하여 높은 반응성을 나타내기 때문에 사멸하게 된다.

흉선에서 성숙이 완료되고 말초로 나온 T세포는 대부분 자가 항원 반응성은 약하고 외부항원에 대한 반응성이 높다. 그러나 중심성 T세포관용은 완벽하지 않아서 말초로 나온 T세포 중 일부는 자가항원에 대한 반응성을 어느 정도 유지하고 있다. 따라서, 이들은 말초 림프계에서 추가적인 관용을 겪게 되는데 이를 말초성 T세포관용 (peripheral T cell tolerance)이라고 한다. 대부분 중심성 세포관용은 T세포의 발달과정에서 일어나는 현상이고, 성인에서 일어나는 대부분의 자가 면역질환은 말초성 T세포 관용의 파괴와 연관된다고 알려지고 있다.

- 그 동안 흉선에서 일어나는 보조 T세포(Th)의 분화과정은 미세 환경의 사이토카인 (cytokine) 조건에 따라 Th1과 Th2 세포로 분화한다고 알려져 있었다. Th1 세포는 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  등의 염증성 사이토카인을 분비하여 세포내 감염에 대한 방어 작용과 염증 반응에 관여하고, Th2 세포는 IL-4, IL-5 등을 분비하여 알러지, 천식, 세포외 기생충 감염 등에 반응 한다고 알려져 왔다. 그러나 최근 흉선의 T세포 분화과정에서 나타나는 조절 T세포 (regulatory T cell; Treg)와 Th17세포가 인체의 관용 유지와 자가 면역 발생에서 중요한 역할을 나타낸다고 알려지면서, Th의 세포의 분화 과정과 이들 간의 상호작용이 더욱 복잡하게 설명되어지고 있다 <그림 1>.

- 17 -



주) T-bet, GATA3, ROR $\gamma$ , Foxp3, Bcl6는 각각 Th1, Th2, Th17, Treg, Tfh 세포의 생성을 결정하는 주요 전사인자이다. ※출처: Role of miRNAs in CD4 T cell plasticity during inflammation and tolerance. Front Genet. 2013

<그림 1> 미세환경 사이토카인 조건에 따른 보조 T세포의 분화 과정과 조절

- 우리 몸에는 자가면역을 억제하는 Treg가 존재한다고 알려졌는데, Treg는 자기 항원에 대한 반응성이 있을 잠재성의 T세포를 억제한다. Treg는 항 염증성 사이토카인을 분비하거나 세포와의 직접적인 접촉 등에 의하여 Th1 등의 면역반응을 억제하고, 항원제시세포 중 하나인 수지상세포의 기능도 억제하는 것으로 알려지고 있다.

- 18 -

- IL-17와 TNF- $\alpha$ 를 생산하는 Th세포로 Th1 또는 Th2이 아닌 또 다른 Th세포가 보고됨으로써 Th17의 존재가 등장했다. Th17는 IL-17을 분비하는데, IL-17은 IL-6, IL-8, IL-15, TNF- $\alpha$ , VEGF, CSF, MMP 등 다양한 염증성 사이토카인 생산을 유도하며 염증 반응에 관여하며, 조직을 병적인 상태로 만든다. 특히, IL-17에 대한 수용체가 상피세포, 섬유아세포, B세포, T세포, 골수 단핵세포, 골수 기질세포, 혈관내피세포 등 매우 다양한 세포에 존재하고 있기 때문에 IL-17의 작용은 다양한 조직에서의 자가 면역질환 발생에 주요한 원인 요인으로 인식되고 있다.
- 여포 보조 T (follicular helper T, Tfh)세포<sup>4)</sup>는 B세포가 항체를 생성하는데 도움을 주는 세포이다. Tfh세포는 작용하는 장소와 기능이 다른 Th세포와는 조금 다른데, 흉선에서 분화된 Th세포는 감염이나 염증반응이 있는 말초 조직으로 이주하여 그 곳에서 염증 또는 알러지 등의 반응을 매개하는 반면, Tfh세포는 림프조직의 여포로 이동하여 B세포가 활성화되는데 도움을 준다. 최근 Tfh세포 분화의 부적절한 조절로 인한 Tfh세포의 비정상적인 과다생성 등이 전신성 자가 면역질환을 일으킬 수 있다는 연구결과가 보고되면서 Tfh세포의 역할과 기능이 주목 받기 시작했다. 그러나 현재 연구는 매우 초기단계에 있으며, 루푸스 발병에서 Tfh세포 발생과의 상관성 연구와 자가면역질환에서 자가반응적 Tfh세포의 발생과 자가항체 생성에 관여하는 작용기전 및 미세환경 조성에 관한 연구가 주로 이루어지고 있다.

### 2-3. 자가면역질환의 원인

- 자가면역질환의 원인, 즉 자기관용이 깨지는 원인에 대해서는 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나, 복합적인 요소들이 함께 연관되어 있다고 알려져

4) 이 세포는 다른 보조 T세포와는 달리 여포 귀한 수용체인 CXCR5의 발현도가 높아 여포로 들어갈 수 있고 B세포의 활성화를 보조하는 역할을 하기 때문에 여포 보조 T (follicular helper T, Tfh) 세포라고 이름이 붙여지게 되었다.

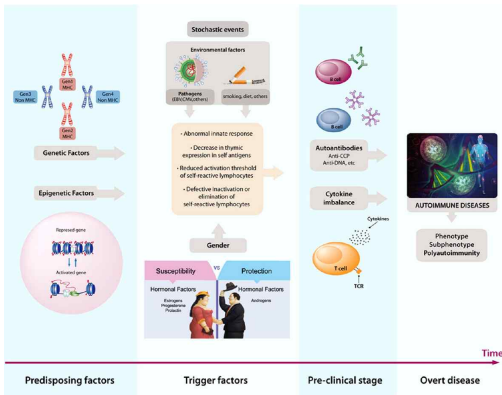
있다. 즉, 유전적 요소, 환경적, 호르몬적, 면역학적 인자 등이 자가면역질환의 발병과 진행에 모두 중요한 요소로 인식되고 있으며, 이러한 요소들이 스트레스와 연결되어 설명되기도 한다 <표 1>.

<표 1> 자가 면역질환에 관여하는 요소들

변화시킬 수 있는 요소들	변화시키기 어려운 요소들
감염(infection)	유전성
백신(vaccination)	호르몬
흡연	면역결핍상태
비만	성(gender)
자외선 노출	
약물	

※출처: Stress and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2010

- 다음은 유전적 감수성이 있는 환자가 환경적인 요인 또는 연령, 약물, 임신 호르몬 등의 영향을 받아 자기 관용이 깨짐으로써, 자가 반응성 T세포의 활성화와 B세포의 자가 항체 생성이 나타나고, 면역관련 병적상태에 의해 자기조직 파괴에 의한 자가 면역질환이 발생하는 과정을 4단계로 나타낸 것이다 <그림 2>.



※출처: Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). Autoimmun Rev. 2012

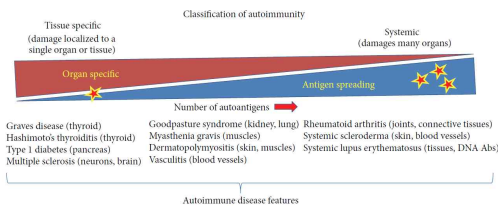
<그림 2> 자가면역질환에 대한 병태생리학적 4단계 모델 (the autoimmune tautology)

### 2-4. 자가면역질환의 분류

○ 자가면역질환은 크게 전신성 홍반 낭창증 (systemic lupus erythematosus) 와 류마티스 관절염 (rheumatoid arthritis) 같이 복합적인 기관을 손상시키는 전신성 질환 (systemic diseases)과 제1형 당뇨병 (type II diabetes mellitus)와 다발성 경화증 (multiple sclerosis)와 같은 특정 하나의 기관에 국한되어 나타나는 조직특이성 (tissue specific) 또는 국소성 질환 (localized diseases)으로 구분되기도 한다.

- 21 -

○ 다음의 <그림 3>은 이를 좀 더 세분화하여 설명한 것이다. 보통 조직특이성 자가면역은 한 기관의 특정조직에서 하나의 자기항원에 의해서 시작된다. 이 특정항원은 항원제시세포에 의해 제시되어 자가반응성 T세포를 활성화시키고, 활성화된 T세포는 자기항원을 생성하는 자기 세포를 죽이면서 항원특이적 면역반응을 더욱 확대시킨다. 세포들의 죽음은 다양한 세포성 항원을 더욱 분비하게 만들고 염증성 반응을 더욱 증가시킨다. 반대로 류마티스 관절염 및 루푸스와 같은 전신성 자가면역 자기항원들은 인체의 다양한 조직이나 기관에서 각기 다르게 생성된다. 따라서, 영향을 받은 기관에 따라 다르게 다른 조직에서 다른 시간대에 생성되게 됨으로써 환자들마다 다른 양상으로 염증 질환의 진행이 나타난다.



※출처: The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity. J Immunol Res. 2014.

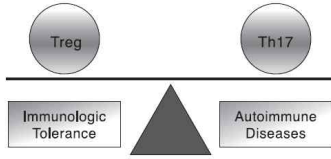
<그림 3> 조직특이성(또는 국소성) 및 전신성 자가면역질환의 특징

## 3. 자가면역질환 치료기술 개발 동향

### 3-1. Treg와 Th17세포의 기능과 이용한 치료기술

- 22 -

- 최근 건강한 상태의 면역 관용의 유지와 관용이 깨지면서 발생하는 자가 면역 발생 사이에서 Treg와 Th17세포의 활성화와 균형이 중요한 요소임이 밝혀졌다. Treg의 활성화는 면역관용을 유지시키면서 자가면역반응이 발생하지 않도록 하는 억제성 면역을 나타내며, Th17세포는 활성화되면 자가 면역과 염증을 일으키는 것으로 인식되고 있다 <그림 4>.



※출처: J Korean Med Assoc. Introduction to Autoimmune Disease. 2009

<그림 4> 면역관용과 자가면역질환에서 Treg와 Th17세포 활성화의 균형 유지

- 자가면역성 근염(myositis) 등의 자가면역질환 환자에서 IL-17 발현이 높게 나타남으로써, IL-17의 생성을 조절하는 Th17의 세포의 활성화가 전신성 자가 면역질환의 주요 원인으로 보고되기 시작했다. 이에 근거하여 자가 면역질환 치료 기술에서는 IL-17의 생성을 억제하거나 IL-17에 대한 단일클론항체 등을 이용한 IL-17 활성을 중화시키려는 시도가 전신성 홍반 낭창증 연구 등에 활용되고 있다. 또한, Th17 세포의 생성에 중요한 인자라고 연구되어진 IL-1, IL-23 또는 IL-6 신호를 차단하여 Th17 세포 생성을 억제하는 방법이 연구되고 있다. 그 밖에도 Th17을 강력하게 억제하는 사이토카인으로 알려진 IL-27의 연구가 진행 중이다.
- Treg (조절 T세포)는 전체 보조 T세포의 5-10%를 차지하는 소수의 세포군으로, 다른 T세포의 활성화를 저해하는 것으로 알려져 있다. Treg가 생체

내에서 자가면역성을 억제한다는 것은 Treg의 분화 및 기능에 결정적으로 중요한 FoxP3의 유전자 발현이 결핍된 쥐나 실험적으로 Treg를 결핍시킨 생쥐에서 자연적으로 자가면역질환이 발생됨을 확인함으로써 증명되었다.

Treg는 IL-10, TGF-β, IL-35 등의 억제성 사이토카인을 분비하며, T세포의 활성화에 매우 중요한 IL-2를 흡착함으로써 IL-2의 활성을 억제 조절하는 것으로 보고되고 있다.

특히 Treg는 자가 면역질환에서 주된 원인으로 인식되는 Th17세포의 활성을 억제한다. 또한, Treg는 CTLA-4와 LFA-1이라는 공동자극인자의 도움으로 직접 수지상세포 (dendritic cell, DC)에 접촉하여 CD80과 CD86의 발현을 감소시켜 DC의 기능을 억제하는 것으로 보고되고 있다. 따라서 Treg의 활성을 증가시켜 Th17 등의 자가면역성을 감소시키는 방법으로 자가 면역질환 치료제 연구가 이루어지고 있다.

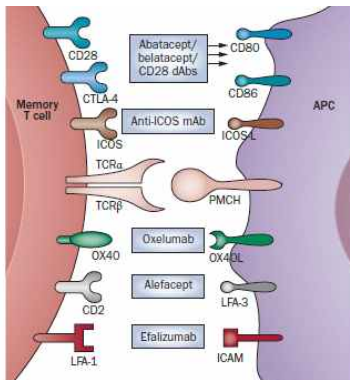
### 3-2. 공동자극인자 조절을 이용한 관용 유도기술

- 정상적으로 T세포가 활성화되기 위해서는 T세포 수용체 (TCR: T cell receptor)가 받는 제 1신호 외에 제 2의 신호가 필요한데 이를 '공동자극인자 (costimulation factor)' 라고 부른다. T세포는 제 1신호와 공동자극의 제 2신호가 동시에 전해지는 경우 활성화되어 대상 항원을 제거하려는 면역반응을 일으킨다. 그러나 공동자극 없이 TCR 신호만 전달되는 경우, T세포는 자기사멸 (apoptosis) 되거나, 비활성화 상태가 되어 자극에는 반응하지 않는 비 반응성상태 (unresponsiveness, T cell anergy)가 된다.
- 제 2신호가 없는 제 1신호는 T세포의 비활성화를 유도하므로 TCR에 대한 작용성 (agonistic) 항체, 즉 anti-CD3 항체 요법이 시도되었다. Anti-CD3 항체로 개발된 teplizumab는 자가 면역성 T세포에 전달되어 그 기능을 비활성화로 억제하고 관용을 유도하는 것이다. 실제 teplizumab는 자가면역성 1형 당뇨병에 적용되어 임상시험 중에 있다. 특히 초기 당뇨병 환자의 경우 teplizumab 치료는 생체에서는 제 1신호에 의한 T세포관용 현상 뿐만 아니라, 그 자체가 Treg의 증식을 촉진함으로써 치료 효과가 예상보다 지속

되었다는 보고가 있다.

- 제 2신호의 억제제를 통해 관용을 유도하는 방법이 있다. 이를 기반으로 하는 약제는 CTLA4-Ig 융합단백질로서<sup>5)</sup>, CTLA4는 CD28과 유사한 모양으로 공동자극인자 B7와 결합할 수 있는 T세포 표면단백질이다. 즉, CTLA4-Ig를 정맥주사하면, CTLA4-Ig는 모양이 유사한 CD28과 경쟁적으로 반응하여 항원제시세포의 B7에 결합함으로써 결국 T세포의 제 2신호를 억제하고 관용을 유도하게 된다. 이 약제는 abatacept (Orencia®, Bristol-Myers-Sqibb)라는 이름으로 2006년부터 시판되어, 주로 류마티스성 관절염 치료제로 사용되고 있다. 또 다른 제 2신호 억제제는 CD28-B7 axis 외에 다른 공동자극으로 알려져 있는 CD2-LFA3 axis를 억제하는 LFA3-Ig (alefacept®, Amervive, Astellas Pharma)로 현재 건선 치료제로 FDA 승인을 받은 상태로, 신장이식 시 면역관용을 유도하는 것으로도 알려져 있으며, 1형 당뇨병에 대한 임상 시험이 시작된 상태이다.
- 다음의 <그림 5>는 공동자극인자들의 기능을 조절하여 T세포 관용 유도 기전을 이용한 자기면역질환 치료기술 개발 전략을 나타낸 것이다.

5) Abatacept and belatacept



공동자극인자의 억제 조절을 이용한 약제들을 나타내었다. Abatacept, belatacept와 anti-CD28 도메인 항체는 CD28-CTLA4 경로를 방해하여 T세포의 활성을 억제한다. ICOS에 대한 단일클론항체 (anti-ICOS mAb)는 ICOS-ICOSL 경로를, OX40L에 대한 oxelumab는 OX40-OX40 경로를, LFA1에 대한 efalizumab는 LFA1-ICAM 경로의 활성을 억제한다. Alefacept는 LFA3-Ig 융합단백질로 LFA3와 CD2의 결합을 완전히 억제한다.

약자: APC, antigen presenting cell; CD2, Tcell surface antigen CD2; CD28, Tcell-specific surface glycoprotein CD28; CD80, Tlymphocyte activation antigen CD80; CD86, Tlymphocyte activation antigen CD86; CTLA4, cytotoxic Tlymphocyte protein 4; dAb, domain antibody; ICAM, intercellular adhesion molecule 3; ICOS, inducible Tcell co-stimulator; ICOS-L, inducible Tcell co-stimulator ligand; Ig, immunoglobulin; LFA1, integrin αL(CD11a)/integrin beta2(CD18); LFA3, lymphocyte function-associated antigen 3; mAb, monoclonal antibody; OX40, tumour necrosis factor receptor superfamily member 4; OX40L, tumour necrosis factor ligand superfamily member 4; PMCH, peptide/major histocompatibility complex; TCRα, Tcell receptor alpha chain.

<그림 5> 자가면역질환에서 T세포의 활성을 조절할 수 있는  
공동자극인자와 이에 관련된 치료제 개발 전략

### 3-3. 수지상 세포 기반 치료기술

- 항원제시세포, 즉 수지상 세포와 T세포의 상호 작용에 있어서 충분히 성숙된 수지상 세포는 이중신호를 잘 보낼 수 있으나, 미성숙된 수지상세포는 이중신호를 잘 보내지 못함으로써 T세포 관용을 유도할 수 있다. 따라서 자가 면역질환 치료기술에 있어서 수지상 세포의 미성숙화를 유도하여 T세포 관용을 유도하는 방법이 연구되고 있다.
- 최근 연구에 의하면 수지상 세포의 생존과 기능이 TNF 수용체 타입 1과 타입 2에 의해서 다르게 영향을 받는다고 보고되었다. 따라서 TNF수용체에 대한 길항제 (antagonist)의 개발이 수지상 세포의 기능을 조절하는 또 다른 치료 전략으로 떠오르고 있다.
- 수지상세포를 매개로 하는 자가면역억제 치료 방법에 indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) 효소가 연구되고 있다. IDO는 트립토판 (tryptophan) 분해 경로를 통해 tryptophan starvation을 일으키거나 T세포의 자기사멸이나 Treg의 증식을 나타내는 kynurenines를 분비하게 하여 수지상 세포의 성숙 (maturation)을 억제한다.  
또한, 트립토판 대사체 3-hydroxyanthranilic acid (3-HAA)도 자가면역억제 방법으로 연구되고 있는데, 3-HAA는 수지상세포의 기능을 억제하고, 염증성 Th1 세포의 기능을 억제한다.

### 3-4. 펩타이드 요법 (peptide therapy)

- 소위 '펩타이드 요법 (peptide therapy)' 라고 불리는 이 기술은 자기항원

- 27 -

펩타이드를 환자에 직접 투여하여 관용을 유도하는 방법이다. 최근에 시도되고 있는 기술로 자가 항원이 일부 알려진 자가 면역질환의 경우 적용할 수 있다.

이 기술은 루푸스 질환과 같은 전신성 자가 면역질환에 적용하여 표현형 (phenotype)이 완전히 발현되지 않도록 예방하거나 지연시킬 수 있는 방법으로 연구되고 있으며, 최근 하버드 대학 연구팀에서 다발성 경화증에 경구로 항원을 투여하여 관용을 유도하려는 시도가 있었으나 치료 효과가 미미하였다. 또한, HLA-B27에 결합하는 펩타이드가 강직성척추염 (ankylosing spondylitis) 환자에 적용하려는 시도가 이루어지고 있다.

이 기술은 질병-특이적 펩타이드를 이용하는 방법으로 일반적인 면역억제제의 부작용을 갖고 있지 않다는 장점이 있다.

### 3-5. 염증 치료 이용기술

- 최근 염증 반응이 자가 면역의 관용을 깨뜨릴 수 있다는 증거가 제시되었다.
- 일반적으로 바이러스, 박테리아 등의 병원체가 항원으로 작용하는 경우에는 염증을 동반하게 되는데, 이러한 염증 반응은 항원제시세포의 활성화를 유도하고 B7와 같은 공동자극인자를 충분히 발현시킨다. 반면에 자가 항원의 경우는 비염증 상태에서 이루어지기 때문에 공동자극인자의 발현이 충분히 이루어지지 않아서 T세포는 제 2신호가 충분치 않은 상태에서 제 1신호만 받게 된다. 이와 같이 비염증 상태에서의 불충분한 신호는 자가 항원 반응성 T세포를 사멸시키게 되거나 비반응성 anergy 상태로 빠지게 하여, 자가 면역 반응이 억제된다는 이론이다.
- 따라서 염증 없는 상태에서의 자가 항원 인식이 자가면역 T세포를 비활성화 시킴이 증명되었고, 염증 반응과 자가면역질환의 연관성이 보고되고 있다. 실제로 많은 임상 연구에서 자가 면역질환의 환자의 염증성 사이토카인 TNF- $\alpha$ 의 농도가 높게 발견되고 있음이 보고되고 있다.

- 28 -

## 4. 주요 자가면역질환에 대한 최근 면역학적 치료기술 개발 동향

### 4-1. 전신성 자가 면역질환 (Systemic Autoimmune Diseases)

- 전신성 자가면역질환은 비정상적으로 활성화된 면역체계가 신체의 다양한 기관을 침범하여 공격하는 질환으로 항체가 여러 조직 및 기관을 자기항원으로 인식하여 자기 세포를 파괴하는 특징을 가진다. 전신성 자가면역질환은 특히 결합조직의 이상을 초래하여 전신에 염증을 일으키는데, 류마티스 관절염 (rheumatoid arthritis), 전신성 홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus), 쇼그렌 증후군 (Sjogren's syndrome), 혼합결합조직병 (mixed connective tissue disease) 등이 여기에 속한다.

#### 4-1-1. 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis)

- 류마티스 관절염은 인구의 1%가 가지고 있는 전세계적으로 가장 흔한 전신성 자가면역질환이다. 여성의 경우 남성의 2.5배에 이르는 유병율을 가지며, 모든 연령대에 발병할 수 있으나, 40대에서 70대 사이에 가장 흔하게 발생한다고 알려져 있다. 초기에는 관절을 싸고 있는 활막에 염증이 발생하지만 점차 주위의 연골과 뼈로 염증이 퍼져 관절의 파괴와 변형을 초래하여 관절의 유동성이 감소하고 경직에 의한 심한 통증을 수반한다. 류마티스 관절염은 관절 활막 (synovium)의 염증을 주된 특징으로 하지만, 관절뿐만 아니라 관절 외 증상으로 빈혈, 건조증후군, 피하 결절, 폐섬유화증, 혈관염, 피부 궤양 등이 동반될 수 있다.
- 류마티스 관절염의 원인은 아직 다른 외부적인 원인이 밝혀지지 않았고, 류마티스 인자 (rheumatoid factor)라는 자가 항체 (autoantibody)가 환자

- 29 -

의 혈액에서 검출되면서 자가 면역 기전으로 인한 염증 반응으로 이해되기 시작했다. 류마티스 인자가 양성일 경우, 심한 질병 경과와 불량한 예후를 시사하지만, 일부 정상인들 및 다른 염증성 질환에서도 류마티스 인자가 존재하기 때문에 이것의 존재만으로 류마티스 관절염의 특이한 증상들을 모두 설명하기는 어렵다.

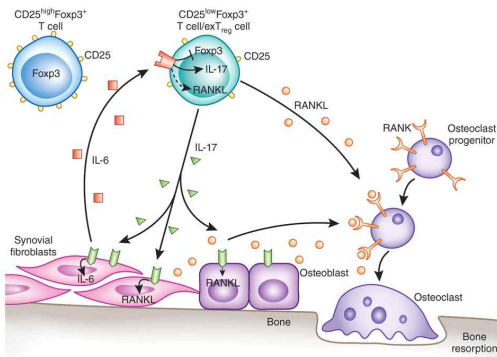
- 발병에는 유전적 소인과 환경적인 요인이 모두 작용할 것으로 추측되고 있다. 유전적 소인을 갖고 있는 개체에서 면역 관용의 이상으로 자가반응 세포가 나타나며 이로 인해 T, B세포의 활성화, 자가항체의 생성, 보체의 활성화, 면역복합체의 침착과 표적 장기에 염증세포의 침윤 등의 다양한 기전에 의해 자가면역반응이 일어난다. 그 밖에도, 세균이나 바이러스 감염 등도 류마티스 관절염의 원인으로 생각되고 있으며, 신체적 또는 정신적 스트레스에 의한 면역체계의 불균형 및 호르몬의 변화에 의해서도 발생할 수 있다고 알려져 있다.
- 류마티스 관절염은 활막에 T세포의 침윤이 뚜렷함을 관찰하면서 T세포가 중요한 역할을 할 것으로 생각하게 되었다. 항원 전달 세포에 의한 항원 전달 단계(자가항원 전달) 또는 보조 T세포에 의한 항원 인식 단계(자가반응 T세포)에 이상이 있음을 의미한다.
- 류마티스 관절염의 활막에서 발현되는 사이토카인은 주로 대식 세포와 활막 세포로부터 분비되며, 주변의 염증 세포들을 활성화/유입시키고 활막 세포의 증식을 촉진하여 활막염을 항진, 지속시킨다. 활막에서 발현되는 여러 가지 사이토카인 중 대식 세포에서 생산되는 TNF- $\alpha$ 와 IL-1은 상위 사이토카인으로서, IL-6, GM-CSF, IL-8, 각종 케모카인 (chemokine) 및 단백질 분해효소와 같은 하위 염증 매개물의 생성을 유발하여 염증을 증폭시키고, 활막 세포의 증식을 항진시켜 관절의 손상을 일으킨다. 최근 개발되어 사용 중인 TNF- $\alpha$  차단제가 류마티스 관절염에 높은 치료 효과를 나타내는 것은 사이토카인이 염증 지속과 활막 증식에 중요한 역할을 함을 보여준다.
- 활막에 침윤한 세포 중 B 세포(또는 형질 세포)의 경우, B세포를 선택적으로

- 30 -

로 제거하는 단일클론 항체 rituximab (키메릭 anti-CD20 단일클론항체)가 류마티스 관절염의 치료에 매우 효과적인 사실이 알려지면서 류마티스 관절염에서 B세포의 역할에 대해 새롭게 인식되었다.

- 류마티스 관절의 관절 파괴 즉, 연골과 골의 파괴 기전은 다음과 같다. 뼈는 끊임없이 조골세포 (osteoblast)에 의해 만들어지는(골형성) 한편, 파골세포 (osteoclast)에 의해 노화된 뼈가 용해되는(골흡수) 재형성 과정 (bone remodeling)을 반복한다. 골파괴의 경우에는 receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK)와 RANK ligand (RANKL) 체계가 중요한 역할을 담당하는데, T세포와 활막 세포에서 발현되는 RANKL과 파골 모세포의 RANK가 상호작용하면서 파골세포로의 분화와 활성이 촉진된다. 이러한 작용은 RANKL의 soluble decoy receptor인 osteoprotegerin (OPG)에 의해 다시 조절되는데, OPG는 RANKL과 결합하여 RANKL과 RANK 간의 상호작용을 방해하게 됨으로써 파골세포의 형성과 분화 및 활성을 억제한다.
- <그림 6>은 2014년 nature지에서 제시된 류마티스 관절염에서 염증성 환경이 Treg를 Th17세포로 전환시키는 기전을 보여주는 것이다. 류마티스 관절염의 염증 상태는 즉, 활막 섬유모세포 (synovial fibroblast)에서 분비하는 IL-6는 불안정한 상태의 Treg (CD25<sup>low</sup>Foxp3<sup>+</sup>)를 Treg의 생성에 결정적으로 필요한 Foxp3의 유전자 발현을 방해하고, Th17세포로 전환시킨다. 이렇게 전환된 Th17세포는 IL-17을 분비하고, IL-17은 활막 섬유모세포가 IL-6를 더욱 생성하게 하여 염증환경을 더 만들고, RANKL의 발현을 증가시킨다. IL-17에 의해 섬유모세포와 조골세포는 RANKL을 대량 생산하게 되고, 이는 파골세포의 RANK와 결합하여 파골세포분화 (osteoclastogenesis)와 활성을 촉진시킴으로써 파골세포의 골파괴 현상을 촉진시킨다.

- 31 -



※출처: Good guys gone bad: exTreg cells promote autoimmune arthritis. Nat Med. 2014

<그림 6> 류마티스 관절염에서 Treg가 Th17세포로 전환되는 염증성 환경

- 류마티스 관절염에 사용되는 약제는 비스테로이드성 항염제와 스테로이드 제제, 항류마티스 약제 등이 있다. 비스테로이드성 항염제와 스테로이드 제제는 염증을 완화하여 질병의 증상을 완화시킬 수 있지만 질병의 진행을 억제하지는 못한다. 항류마티스 약제는 류마티스 관절염의 관해(병의 증상을 발견할 수 없는 상태)를 유도하거나 진행 속도를 늦추는데 사용된다. 이러한 약제로는 메토트렉세이트(methotrexate), 설파살라진(sulfasalazine), 레플루노마이드(leflunomide), 항말라리아제 등이 있다.
- 최근에는 항류마티스 약제에 반응하지 않는 류마티스 관절염에 대하여 TNF 차단제를 이용하는 방법이 사용되고 있다. 현재 가장 많이 사용되는 TNF 차단제는 단일클론항체 (monoclonal antibodies, mAb)와 융합단백

- 32 -



(fusion proteins) 등을 이용하는 생물학적 치료제로 infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab가 사용되고 있다<표 2>.

<표 2> 류마티스 질환에 사용되는 생물학적 제제

Target molecule	Generic name	Brand name	Mode of action
TNF- $\alpha$	Infliximab	Remicade™	Inhibits TNF binding to its receptor
TNF- $\alpha$	Adalimumab	Humira™	Inhibits TNF binding to its receptor
TNF- $\alpha$	Golimumab	Simponi™	Inhibits TNF binding to its receptor
TNF- $\alpha$	Certolizumab pegol	Cimzia™	Inhibits TNF binding to its receptor
IL-1R	Anakinra	Kineret™	Inhibits IL-1 binding to its receptor
IL-6R	Tocilizumab	Actemra™	Inhibits IL-6 binding to its receptor
CD20	Rituzimab	Rituxan™, MabThera™	Depletes B cell
CD22	Epratuzumab	LymphoCide™	Non-depleting B cell immune modulation
CD80,CD86	Abatacept	Orencia™	Inhibits co-stimulation of B cells
TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$	Etanercept	Enbrel™	Inhibits TNF binding to its receptor
BlyS	Belimumab	LymphoStat-B™	Inhibits B cell development

BlyS : lymphocyte stimulator

※출처: Biologic treatments for systemic rheumatic diseases. Oral Dis. 2008

- 그 밖에도 최근 2013년 ACS (Asian Congress of Autoimmunity)에 발표된 자료에 의하면 면역시스템의 항상성 유지를 위한 Treg (CD4<sup>+</sup>,CD25<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>)를, citrullination을 위한 PADI4 효소를, B세포의 관용이 깨짐에 역할이 있는 B세포의 FCRL3 유전자를, 자가 면역반응을 일으키는 Th17을 타겟으로 하는 CCR6 polymorphism을 새로운 타겟으로 제시하고 있다.

#### 4-1-2. 전신성 홍반 루푸스 (Systemic Lupus Erythematosus)

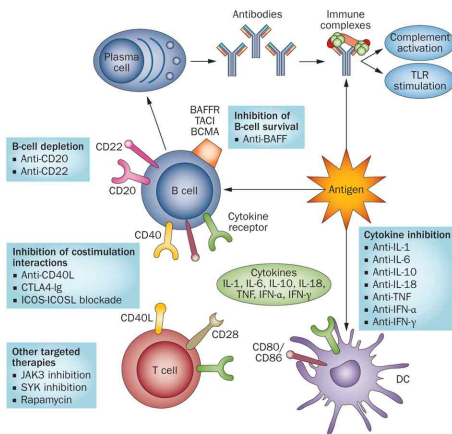
- 전신성 홍반 루푸스 (systemic lupus erythematosus, SLE, 전신홍반 낭창 혹은 루푸스)는 전신을 침범하는 대표적 자가면역 질환으로 자가항체 형성을 특징으로 하며 피부, 신장, 신경계, 근골격계, 심혈관, 폐, 조혈기관 등에 다양한 임상 증상을 나타낸다. 루푸스는 가장 많은 장기를 침범하는 질병 중의 하나로서 신체의 어느 부위나 침범할 수 있지만, 대부분의 환자들은 몇 군데 장기 침범에 따른 증상으로 나타난다.
- 루푸스의 발병 양상은 매우 다양하여 환자 개개인마다 다양한 증상으로 나타나는데, 보통 피부, 관절, 혈액 등 몇 개의 기관에만 병이 생겨서 피부 발진, 탈모, 구강궤양, 관절통이나 관절염, 소량의 녹막염 등의 경미한 질환으로 나타나며, 일부 환자들에서는 면역복합체가 신체의 주요 장기(신장, 뇌, 폐, 심장)를 침범하여 중증 신장염, 심근염, 루푸스폐렴, 폐출혈, 뇌신경계 침범, 심한 혈소판 감소증 등의 증세를 일으키고, 이를 통해 생명이 위독해질 수도 있다.
- 루푸스의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만, 유전적 요인 및 환경적 요인에 원인을 두고 있다. 루푸스와 관련된 환경적 요인으로는 특정 바이러스 감염, 자외선 노출, 과도한 스트레스, 항생제를 비롯한 일부 약제 및 여러 호르몬들이 포함된다.
- 루푸스는 거의 세포가 가지고 있는 2중 가닥의 DNA, 히스톤 (histones), 리보핵산단백질과 같은 핵단백질에 대한 특이적 자가 항체 형성을 특징으로

로 한다. 루푸스에서의 자가항체는 환자의 혈청에서 대부분 발견되지만 항핵항체의 경우 다른 자가면역질환에서도 나타나며, 질환 특이 항체로 알려진 항dsDNA항체, 항Sm항체 등은 모든 환자에서 나타나지는 않고, 항체 역가도 질병 활성도에 따라 달리 나타나기도 한다.

- B세포 관용의 손실은 항체가 매개하는 면역 복합체 (immune complexes)의 축적을 일으키며, 면역복합체의 축적은 기관에 심각한 손상을 주게 되어 루푸스를 발생시키는 것으로 추정하고 있다. 자기 항체를 형성하는 과정은 정상적인 B세포가 외부 항원에 대하여 항체를 형성하는 과정과 유사하다. 자기 항원에 대하여 활성화된 T세포의 도움으로 B세포는 활성화되면서 자기 항체를 생산하고 이를 혈액속으로 분비시킨다. 자기 항체는 루푸스 질환에서 자기항원과 결합하여 면역복합체(immune complex)를 형성하고 과도하게 축적되는 면역복합체는 신장과 같은 기관들의 작은 혈관내에 축적되면서 염증 반응을 유도하고 질환을 일으키는 원인이 된다.
- 그러나 루푸스의 발생에 있어서 B세포가 면역학적 관용의 균형을 잃게 되는 기작은 분명하지 않다. 학계는 루푸스가 성숙한 B세포로 분화되기 전에 자기 반응성 B세포들이 제거되지 못해서 발생된다고 추측하고 있으며, BAFF (B cell-activating factor)와 같은 사이토카인의 과다한 생산이 말초의 자기 반응성 B 세포들을 제거하지 않고 유지시킨다고 보고하고 있다. 실제 루푸스 환자의 혈청에서 BAFF가 높게 발현되고 있고, 유전자 변형 생쥐 실험에서도 BAFF의 발현이 B세포의 분화와 활성이 조절되지 않은 루푸스 관련 질병을 발생시켰다고 보고하였다. BAFF는 항-세포사멸 단백질인 Bcl-2 계열의 발현 증가를 통해 자기 반응적인 말초 B세포들의 세포사멸을 막음으로 루푸스 병리 현상에 관여한다고 설명되고 있으나, 아직 BAFF 발현만으로는 루푸스 발생을 연관 짓기는 충분하지 않은 것으로 보인다.
- 최근에는 루푸스 병리 과정에서의 발생하는 IL-17의 기능에 초점이 맞추어져 있다. 루푸스 환자에게서 IL-17의 농도가 높음이 발견되었고, IL-17을 분비하는 Th17세포가 발견되었으며, 생쥐 동물실험에서도 IL-17이 루푸스

의 발달에 관여되어있음이 나타났다.

- 현재까지 루푸스의 완치 방법은 알려져 있지 않다. 하지만 적절한 치료를 받게 되면 염증이 잘 조절되어 증상이 없어지고, 완치된 것과 같은 상태가 나타나기도 한다. 가벼운 장기 침범의 경우는 항말라리아제, 비스테로이드성 항염증제, 소량의 스테로이드제로 조절될 수 있으며, 심각한 장기 침범이 있는 경우는 장기 손상이 빠르게 진행하여 생명을 위협할 수 있기 때문에 고용량의 스테로이드 및 강력한 면역 억제제가 치료에 이용된다.
- 자가항체를 생산하는 B세포를 제거하거나 활성화를 억제하며, 또한 T세포 활성화를 억제하는 약제들이 루푸스 치료조절의 타겟이 되고 있다. 2014년 Nature지에서는 루푸스 발병에 있어서 B세포의 활성을 여러 단계에서 조절하는 치료 기술을 제시하고 있다 <그림 7>.



B세포는 형질세포 (plasma cell)로 변하여 항체를 생성할 수 있으며, 자가 항체는 면역 복합체를 형성하거나, III형 과민 반응을 일으키거나, II 항체-의존성 세포 독성을 일으키는 방식으로 자가 면역질환을 일으킨다. 또한, B세포는 염증에 관여하는 1차 면역세포에 의한 염증관련 사이토카인인 IFN- $\alpha$  및 TNF의 생성을 촉진한다. 자가항체-비의존성 B세포의 기능은 항원제시기능, T세포의 활성화, 수지상세포의 조절 등이 있다. 이와 같은 기능이 이루어지려면 B세포가 IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$ , lymphotoxin- $\alpha$ 와 같은 물질들을 생산하여야 한다. 이와 같은 작용 경로에서 역할을 나타내는 수많은 분자들이 루푸스 치료에 적당한 약물 작용점이다.

약자: BAFF, B-cell activating factor; BAFFR, BAFF receptor; BCMA, B-cell maturation antigen; CTLA4-Ig, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-immunoglobulin; DC, dendritic cell; ICOS, inducible T-cell co-stimulator; ICOSL, ICOS ligand; IFN, interferon; JAK3, Janus kinase 3; SLE, systemic lupus erythematosus; SYK, spleen tyrosine kinase; TAC1, transmembrane activator and CAML interactor; TLR, Toll-like receptor.

※출처: Rheumatol. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. Nat Rev 2014

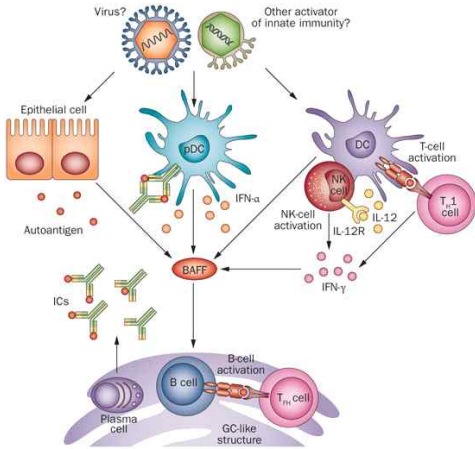
<그림 7> 전신성 홍반 낭창증의 치료 기술개발을 위한 작용기전

#### 4-1-3. 쇼그렌 증후군 (Sjogren's Syndrome)

- 쇼그렌 증후군 (Sjogren's Syndrome)은 외부비선 조직을 파괴하는 전신적인 자가 면역질환으로 T세포의 침윤에 의해 침샘과 눈물샘의 정상 조직이 파괴되어 눈물과 침의 생성이 줄어드는 것을 특징으로 하는 만성 염증성 질환이다. 이 질환은 주로 눈과 침이 마르는 것이 주 증상이지만 침샘과 눈물샘의 침범 외에 피부 및 기관지, 여성의 질의 점막과 폐와 신장도 침범하여 여러 증상을 야기할 수 있다. 환자들 거의 대부분은 신체 표면의 외부비선에 염증이 있고, 25% 정도에서는 내부 장기도 침범할 수 있으며, 염증이 생긴 외부비선에서는 악성 림프종이 발생할 수도 있는 것으로 알려져 있다.
- 이 질환은 특정한 류마티스 질환 없이 쇼그렌 증후군의 여러 증상이 나타

나는 일차성 쇼그렌 증후군과 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 경피증이나 피부근염 같은 다른 류마티스 질환과 동반되어 나타나는 이차성 쇼그렌 증후군으로 나눌 수 있다. 이차성 쇼그렌 증후군을 동반하는 가장 흔한 질환은 류마티스 관절염으로 15% 정도에서 쇼그렌 증후군이 동반된다.

- 2013년에 보고된 쇼그렌 증후군 발병에 관한 연구에 의하면, 바이러스 침입, 면역복합체 (immune complexes) 또는 다른 1차 면역의 활성을 일으키는 환경요인이 상피세포 (epithelial cell)와 수지상 세포 (DC, dendritic cell)를 활성화시킨다. 활성화된 수지상 세포는 IFN type I과 IFN type II 경로의 활성을 촉진시키고, 수지상 세포에 의해 분비된 IL-12는 NK 세포와 Th1세포를 활성화시켜서 IFN- $\gamma$  생성을 증가시키고 이는 조직 손상을 일으킨다. 또, IFN- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ 는 BAFF (B cell-activating factor) 분비를 증가시켜서 B세포와 T세포를 더욱 활성화시킨다. B세포의 활성화는 결국 상피세포에 대한 자가 항체 생성을 유도한다. 상피세포에 대한 자가 항체는 자기항원 (autoantigen)과 함께 면역복합체를 형성하면서 쇼그렌 증후군 증상의 악순환을 지속시킨다 <그림 8>.



※출처: Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. Nat Rev Rheumatol. 2013

<그림 8> 쇼그렌 증후군 발병기전에 대한 가설

- 최근 쇼그렌 증후군 환자의 혈액에서 IL-17, IL-21 및 IL-23의 농도와 발현이 증가되어 있다는 보고가 있었다. 이와 같은 염증성 사이토카인은 쇼그렌 증후군의 진단에 활용될 수 있을 것으로 보인다.

#### 4-2. 국소성 자가 면역질환 (Localized Autoimmune)

- 39 -

##### Diseases )

- 국소성 자가 면역질환 (또는 장기특이성 자가면역질환)은 체내 면역 시스템이 특정 장기를 공격하여 정상 세포를 손상시킴에 따라 발생할 수 있는 질병을 말한다. 장기특이성 자가면역질환은 장기의 특이 항원에 대하여 비정상적인 면역반응이 일어남으로써 생기며 우리 몸의 거의 모든 장기에서 생길 수 있다. 이와 같은 자가 면역질환에 의한 장기손상은 T세포에 의하여 일어날 수도 있고 자가항체 (autoantibodies)에 의하여 일어날 수도 있다.

#### 4-2-1. 다발성 경화증 (Multiple Sclerosis)

- 다발성 경화증은 뇌, 척수, 그리고 시신경을 포함하는 중추신경계에 발생하는 만성 신경면역계 질환 (chronic neuroimmunologic disorder)이다. 이 질환의 기전은 정확하게 알려지지는 않았지만 T세포에 의한 자가면역질환으로 신경을 둘러싸고 있는 수초가 손상되어 뇌로부터 신체의 여러 부분으로 신경전도 전달이 방해되면서 나타나는 다양한 증상으로, 탈수초성 질환 (demyelinating disease; 신경세포의 축삭을 둘러싸고 있는 절연물질인 수초가 탈락되는 질병)에 해당된다.
- 다발성 경화증은 임상적으로 재발과 완화가 반복 (relapsing remitting)되고 병적인 변화가 중추신경계의 여러 곳에 산재되어 나타나는 특성이 있다. 주로 젊은 연령층에서 발생하며 질병 경과 과정은 예측하기가 어렵고, 증상은 개개인에 따라 매우 다양하게 나타난다. 초기에는 재발한 후 장애 없이 증상이 호전되지만 시간이 지나고 재발이 반복되면 완전히 호전되지 않고 장애가 남는다.
- 가장 흔한 증상은 감각증상과 운동장애이다. 감각증상은 무감각, 얼얼한 느낌, 화끈거림 등의 이상 감각의 형태로 나타난다. 운동장애는 병적인 증

6) 수초(myelin sheath)란 신경세포의 축삭(axon)을 둘러싸고 있는 절연물질이며, 수초가 벗겨져 탈락될 경우 신경신호의 전도도 이상이 생기고, 해당 신경세포가 죽게 된다.

- 40 -

상이 나타난 위치에 따라 반신마비, 하반신마비 또는 사지마비 등이 다양하게 나타날 수 있다. 우리나라를 비롯한 아시아에서는 척수 침투에 의한 하지마비가 가장 흔하고 이로 인한 배뇨, 배변, 성기능 장애도 흔하게 나타난다. 한쪽 시각신경염이 다발성 경화증의 초기 증상으로 흔히 발생하고, 질환이 경과되면서 동반되는 경우도 매우 흔하다. 대뇌는 병적인 변화가 가장 잘 생기는 곳이지만 초기에는 이로 인해 나타나는 증상이 대부분 뚜렷하지 않다. 그러나 우울증, 기억력 장애가 나타날 수 있고, 질환이 진행되면 인지 기능장애가 나타난다.

- 지난 10년간, 임상 연구자들은 다음과 같이 다발성 경화증의 유형을 구분했다. 이 유형들은 원래 실험적 계획으로 이용하기 위한 목적이었지만, 치료 선택의 가이드로 이용되어진다.

■ 다발성 경화증의 유형

(a) 재발 완화형 다발성 경화증 (relapsing remitting multiple sclerosis: RRMS)

증상이 악화(재발기)되고 완화(완화기)되는 현상이 반복적으로 나타나며, 재발하는 시기는 예측하기가 어렵다. 재발하는 동안 기존에 나타났던 증상들이 악화될 수 있고, 새로운 증상이 나타날 수도 있다. 그러나 완화되는 동안은 증상이 완전히 또는 부분적으로 사라진다. 이와 같이 재발기와 완화기는 뚜렷하게 구분되며, 계단식으로 진행된다. 다발성 경화증의 초기 진단의 약 70~75%가 이후에 재발 완화형 다발성 경화증으로 분류되어진다.

(b) 2차 진행형 다발성 경화증 (secondary-progressive multiple sclerosis: SPMS)

처음에는 재발 완화형 다발성 경화증 (RRMS)으로 시작되어 2차 진행형 다발성 경화증 (SPMS)으로 진행된다. 재발되는 시기, 증상이 경감되는 시기, 안정되는 시기가 나타나며, 질병이 진행됨에 따라 신경기능도 점차적으로 상실하게 된다. 처음에 재발 완화형 다발성 경화증 (RRMS)으로 진단을 받은 환자 중, 10세 이전에 2차 진행형 다발성 경화증 (SPMS)으로 진행되

는 경우가 약 50% 이상이고, 90% 정도가 25세 이전에 이 질환으로 진행된다.

(c) 원발성 진행형 다발성 경화증 (primary progressive multiple sclerosis: PPMS)

다발성 경화증 환자의 약 15%에게서 나타나며, 느리게 발현되고 서서히 악화된다. 완화기와 재발기는 뚜렷하게 구분되지 않으며, 진행 속도는 차이가 있으나 시간이 흐르면서 점차적으로 기능을 상실하게 된다.

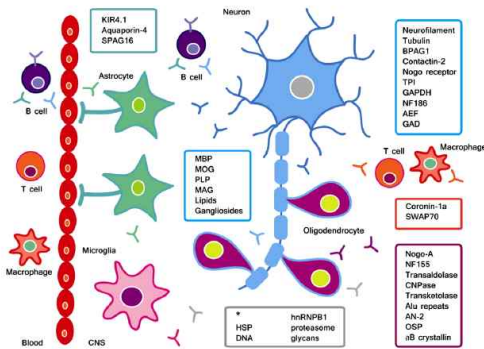
(d) 진행성 재발형 다발성 경화증 (progressive-relapsing multiple sclerosis: PRMS)

다발성 경화증 환자의 약 6-10%에게서 나타나며, 꾸준하게 진행된다. 갑작스러운 재발이 일어난 후 완전히 회복되거나 부분적으로 회복될 수 있다. 재발 완화형 다발성 경화증 (RRMS)과는 달리 재발기와 재발기 사이에도 질병이 진행된다.

- 다발성 경화증의 원인은 아직 밝혀지지 않았지만, 유전적 요인이 있는 환자에게서 주위 환경에 의해 일어나는 자가 면역반응이 다발성 경화증의 발병에 주요하게 작용하는 것으로 추정된다. 유전적 요인은 질병의 감수성을 결정하는 데는 하나의 우성유전자가 아닌 여러 개의 유전자가 관여할 것이라고 생각되고 있으며, 환경적 요인으로는 복유립, 복미, 남호주, 뉴질랜드 등지에서 다발성 경화증의 발생 빈도가 높은 것으로 보고되었다. 다발성 경화증 원인 중 하나로 유년기에 엡스테인바 바이러스 (Epstein Barr virus) 또는 인간 헤르페스 바이러스 (Human Herpes Virus, HHV-6)에 감염된 경험은 성인이 된 후 다발성 경화증의 발병과 관련이 있다는 사실이 보고된 바 있다.
- 재발 완화형 다발성 경화증 (relapsing remitting multiple sclerosis: RRMS)은 1차 요법으로 승인된 3가지 치료기술이 있다. type 1 IFN-β와 glatiramer, fingolimod가 있다. 그러나 이들 약물은 약의 효과에 대하여

환자마다 다양한 약물 반응이 존재한다. 예를 들면, IFN-β와 glatiramer로 치료한 환자의 약 50%가 효과를 보았고, 약 30%가 재발 비율의 감소와 장애 진행속도에 약간의 효과가 있었다. 반면에, fingolimod로 치료한 환자 중에서 약 25%가 장애 진행속도가 감소했을 뿐만 아니라 재발 비율이 감소한 환자가 50%에 이르렀다.

- RRMS에서 2차 치료는 natalizumab (α4 integrin에 대한 단일클론항체)이지만, 다른 면역억제제 약제들과 마찬가지로 이 약제는 진행성 다발초점성 백질뇌증 (progressive multifocal leucoencephalopathy: PML)라는 심각한 부작용을 가지고 있다.
- RRMS의 마지막 임상적 시도에 림프구, 단구세포, 수지상 세포 표면의 CD52를 타겟으로 하는 alemtuzumab 용합 단일클론항체 약제와 경구용 dimethylfumarate, teriflunomide, laquinimod와 같은 몇 가지 새로운 치료제가 있다.



※출처: Autoimmun Rev. Targets of the humoral autoimmune response in multiple sclerosis. 2014

<그림 9> 다발성 경화증 뇌에서의 자가항체의 타겟

- 다발성 경화증의 자기반응성 항체는 수초, 신경세포, 희돌기교세포 (oligodendrocyte), 별아교세포(astrocyte), 면역세포에서 다양한 항원을 타겟으로 한다. <그림 9>에는 타겟세포에 해당하는 항원에 해당하는 단백질들을 표시하였다.

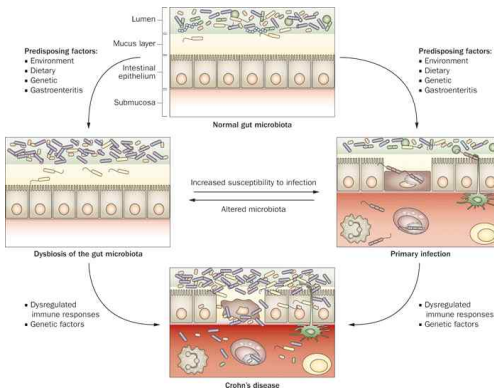
#### 4-2-2. 크론병 (Crohn's Disease)

- 크론병은 입에서 항문까지 소화관 전체에 걸쳐 어느 부위에서든지 발생할 수 있는 만성 염증성 장 질환이다. 궤양성 대장염과 달리 염증이 장의 모

든 증을 침범하며, 병적인 변화가 분포하는 양상이 연속적이지 않고 드문 드문 나타나는 경우가 많다. 대장과 소장이 연결되는 부위인 회맹부에 질환이 발생하는 경우가 가장 흔하며 그 다음으로 대장, 회장 말단부, 소장 등에서 흔히 발생한다.

- 크론병의 원인은 아직 정확히 알려져 있지 않지만, 환경적 요인, 유전적 요인과 함께 소화관 내에 정상적으로 존재하는 세균에 대한 신체의 과도한 면역반응 때문에 발생하는 것으로 생각되고 있다<그림 10>. 또한 크론병과 흡연은 밀접하게 연관되어 있다. 크론병에서 흡연이 질병의 발생을 촉진하며, 흡연자의 경우 수술을 받은 후에도 재발률이 높고 증상이 더욱 악화된다.
- 크론병의 원치에 이르는 치료법은 아직 개발되어 있지 않지만, 크론병의 경과에 미치는 인자에 대해서는 많은 연구가 진척되어 여러 가지의 치료법이 개발되었으며 상당한 효과를 얻고 있다. 약물 치료에는 항염증제 설파살라진 (sulfasalazine), 메살라민 (mesalamine) 부신피질호르몬제 등이 가장 흔히 사용되며, 환자의 상태에 따라 면역억제제, 항생제, 기타 여러 가지 약제들이 사용되고 있다. TNF- $\alpha$  항체인 인플릭시만 (infliximab)을 이용한 치료법이 생물학적 제제의 대표적이다. 대부분의 경우 증상의 악화와 호전이 반복되며, 때로는 상당히 오랜 기간 동안 증상이 나타나지 않을 수 있다.

- 45 -



정상적인 장관이 완벽한 장막층으로 덮여 있고 다양한 장내세균이 살고 있다 (맨위 그림). 환경적 요인, 식이 및 유전적 요소를 포함한 다양한 원인이 장내세균총에 변화를 준다(왼쪽 그림). 이러한 현상은 감염에 대한 장관세포의 감수성을 높인다(오른쪽 그림). 반대로 특정 세균에 의한 장관내 감염은 장내세균총을 또 변화시키거나 장내상피세포에 손상을 준다. 조절되지 않은 면역반응과 관련된 인자들이 장막층을 얇게 만들고 장관벽에 손상을 주고 세균은 장막층으로 이동시키면서 세균을 인식하는 과정이 손상되고 장관내의 만성적인 염증을 유발한다. 이러한 현상들은 크론병으로 특징지어진다(맨아래 그림).

※출처: The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011

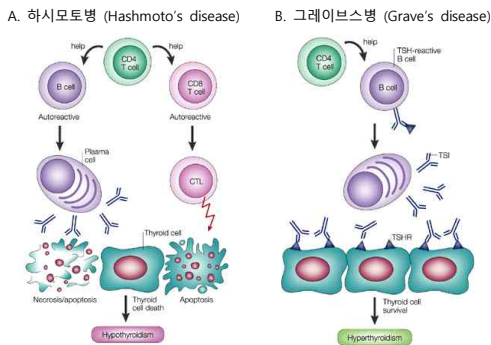
<그림 10> 크론병 발생의 병리적 기전의 가설

#### 4-2-3. 갑상선염의 주요 자가면역질환

- 46 -

- 갑상선염의 두 개의 주요 자가면역질환에는 하시모토병 (Hashimoto's disease)과 그레이브스병 (Grave's disease)이 있다.
- 하시모토병은 자가면역의 원인으로 갑상선에 염증이 발생하여 갑상선 기능저하증이 나타나는 질환이다. 주로 중년 여성에 흔하고 여성이 남성보다 5~10배 많다. 하시모토병은 자가면역의 원인으로 면역세포가 갑상선에 다수 침착하여 염증을 일으켜 갑상선을 파괴하여 갑상선의 섬유화와 조직 변화를 유발한다. 하시모토병의 발생원인은 유전적 요인과 환경적 요인을 들 수 있는데, 자가면역에 관계하는 HLA-DR (염색체 21번, 성염색체 X에 유전인자) 다형성이 가장 잘 알려진 유전적인 위험요소이다.
- 하시모토병은 갑상선종의 크기가 작고 증세가 없으면 특별한 치료는 필요하지 않으나 심한 갑상선종이나 갑상선 기능저하증이 있을 경우에는 갑상선 호르몬 요법이 필요하다. 갑상선 기능저하증 때문에 갑상선 호르몬제를 복용할 경우 일부에서는 갑상선 기능이 정상으로 회복되기도 하나 매우 드문 현상이며 대개의 경우 지속적인 갑상선 호르몬 치료가 필요하다. 갑상선 기능저하증으로 갑상선 호르몬제를 복용할 경우 임의로 복용을 중단하면 점액 수종성 혼수가 발생하여 생명을 잃을 수도 있으며, 또한 갑상선종이 너무 크거나 미관상 좋지 않을 경우 수술적인 치료가 필요하다.

- 47 -



A. 하시모토병의 경우, 자가 반응성 보조 T세포와 세포독성 T세포를 갑상선 부위로 오게 만든다. 병이 진행됨에 따라 갑상선세포 (thyroid cells)는 죽게 되고 갑상선 기능저하증 (hypothyroidism)이 발생한다. 자가 항체와 자가 반응성 T세포는 갑상선을 제거하는 자가 면역반응에 관여한다. B. 그레이브스병의 경우, 활성화된 보조 T세포는 B세포가 갑상선 자극호르몬 수용체 (thyroid-stimulating hormone receptor: TSHR)에 대한 갑상선 자극항체 (thyroid-stimulating immunoglobulins: TSI)를 분비하게 한다. 이 항체는 결국 과잉의 갑상선 호르몬을 분비하게 하여 갑상선 기능항진증 (hyperthyroidism)을 발생시킨다.

※출처: Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. Nat Rev Immunol. 2002

<그림 11> 갑상선 자가 면역질환의 두 개의 상반된 병리기전과 질환 (하시모토병과 그레이브스병)

- 그레이브스병은 갑상선기능 항진증을 일으키는 대표적인 질환이다. 그레이브스병은 전신에 증상을 일으키는 자가 면역질환으로 체중감소, 피곤, 안구돌출, 충혈, 식욕증가, 설사, 근무력증 등의 증상을 나타내고 남성보다

- 48 -



여성에게 많고 20~40대에 많이 발생한다.

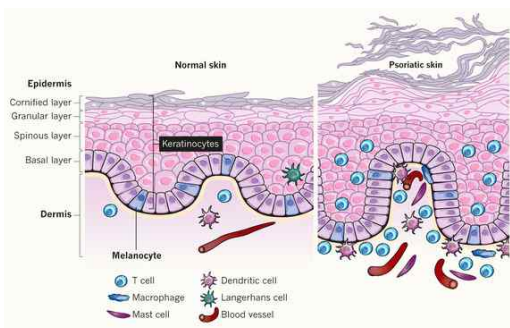
- 그레이브스병의 원인은 갑상선호르몬의 과잉 분비 때문에 발생한다. 건강한 사람에게는 혈액 중 갑상선 호르몬의 농도가 일정하게 유지되는데 그레이브스병 환자는 면역세포가 자신의 갑상선을 자기가 아닌 것으로 생각하여 자가 항체를 만들고 그 자가 항체는 갑상선 자극호르몬과 같이 갑상선 자극호르몬 수용체를 자극하게 됨으로써 갑상선 자극호르몬이 과잉으로 분비하게 되고 결국 갑상선 호르몬 증독 증상이 나타나게 된다.
- 그레이브스병 치료는 갑상선 호르몬의 생산을 억제하는 치료를 하게 된다. 흔히 항갑상선제를 사용한 약물치료를 시행하는데, 항갑상선제 복용을 중단할 경우 재발률이 높은 것이 단점이다. 항갑상선제는 대부분 부작용이 없는 안전한 약물이지만 드물게 무과립구증, 혈관염 및 간기능 장애를 동반할 수 있다. 약물 치료 외에 갑상선을 절제하는 수술 요법이나 동위원소를 이용하여 갑상선을 파괴하는 방사성 동위원소 치료가 사용된다.

#### 4-2-4. 건선 (Psoriasis)

- 건선 (Psoriasis)은 피부 상피 (epidermis)의 많은 부분을 차지하는 형태의 각질형성세포 (keratinocyte)에 영향을 미치는 비전염성 만성 피부질환이다. 질병의 발병동안 각질형성세포의 증식속도가 정상세포보다 10배 정도 증가하고 세포의 성숙이 적절해지지 못하게 되면서 부풀어 오르고, 빨갛게 부어올라 비늘모양으로 변한 붉은 피부 부위 (plaque)가 되는데, 이는 가려움과 통증이 될 수 있다.
- 미국인의 1.5~2%인 5백만 명이 건선 환자이며, 모든 연령층에서 보이고 남성과 여성의 비율은 거의 비슷하다. 개인에 따라 분포나 정도가 다양하지만 만성적으로 진행되며 악화와 호전을 반복하는 피부 질환이다. 보조 T세포가 활성화되면 여러 가지 사이토카인 등의 염증 관련 물질들을 분비하게 되며 이런 물질들이 피부 각질 세포의 증식을 일으키는 것으로 추측하고 있다.

- 49 -

- 건선의 원인은 아직 확실히 알려지지 않았지만 최근의 많은 연구들은 유전적 요인과 개인의 생활과 환경적 요인이 유발인자로 작용하며 면역학적 요인에 의해 각질형성세포의 증식이 일어나는 것으로 해석하고 있다. 보통 일상생활에서의 상처를 통한 피부 자극이 피부에 건선을 일으키는 경로가 된다고 알려져 있으며, 특히, 무릎, 팔꿈치, 머리, 엉덩이 등 일상생활에서 자주 자극을 받는 부위에서 건선이 처음 발생하며 발병한다.



※출처: Psoriasis uncovered. Nature. 2012

<그림 12> 정상적인 피부와 건선피부

## 5. 향후 기술개발 전망

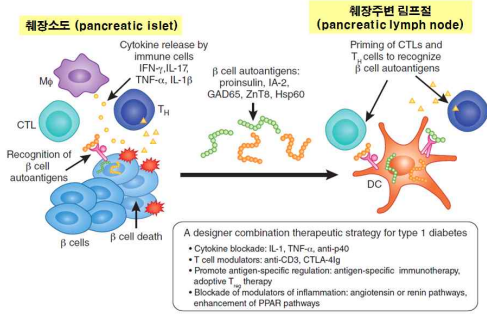
- 유럽과 북미에서 성인의 5%는 자가 면역질환으로 고생하고 있으며 이 중 2/3는 여성이다. 가장 많이 고생하는 자가 면역질환으로는 류마티스 관절염 (rheumatoid arthritis), 자가면역 갑상선염 (autoimmune thyroiditis), 다양한 형태의 건선 (psoriasis), 크론병 (Crohn's disease)과 같은 염증성 장질환 (inflammatory bowel disease), 루푸스 (lupus), 다발성 경화증 (multiple sclerosis) 이다.
- 현재 자가면역질환 치료기술 수준은 항염증제나 스테로이드제제 등으로 증상을 완화시키거나 진행을 늦추는 정도로서 대개 경험적인 효과에 의존하는 접근 방식으로, 발병 원인을 없애는 근본 치료 기술은 없는 실정이다. 자가 면역질환이 심한 경우에는 면역억제제를 투여하여 면역기능을 약화시키는 방법이 선택되기도 하지만, 이와 같은 치료 기술은 건강한 성인이 막아낼 수 있는 세균 등에 대해 방어하는 면역성도 함께 억제되기 때문에 감염성 질환에 치명적인 결과를 가져오는 부작용이 있어 장기간 사용하는 데 문제가 있다.
- 최근 자가 면역질환 병인에 대한 기전 연구가 활발히 이루어졌고, Treg와 Th17세포의 상호작용에 대한 관용과 자가면역발생 사이의 관련성이 깊이 연구되면서 면역학적 접근으로의 원인 치료 기술이 활발히 연구되고 있으며, 그 전망도 밝아지고 있다. 현재 류마티스 관절염, 건선, 다발성 경화증에 대하여 TNF- $\alpha$  차단제 등의 생물학적 제제들의 면역학적 치료 기술이 임상적인 시도로 이루어지고 있다.
- 그러나 분명히 TNF- $\alpha$ 가 자가 면역질환에, 특히 류마티스 관절염의 발병과 진행에 매우 중요한 원인 요소임에도 불구하고, 그리고 TNF- $\alpha$  차단제가 임상적으로 류마티스 관절염 회복에 크게 효과를 보이고 있음에도 불구하고, TNF- $\alpha$  차단제가 다발성 경화증을 더욱 악화시킬 수 있다는 보고가 있다. TNF가 뇌에서 수초 (myelin) 형성에 중요한 희돌기교세포 (oligodendrocyte)의 생존과 turnover에 역할을 나타내기 때문에 류마티스 관절염에 사용되는 TNF 차단제의 사용은 다발성 경화증을 더욱 악화시킬 수 있다고 예측하고 있다. 이와 유사하게 다발성 경화증을 치료하는데 효

- 51 -

과적인 IFN- $\beta$  치료법은, 류마티스 질환에는 효과를 나타내지 않았다.

- 이는 하나의 치료 전략이 모든 자가 면역질환이나 또는 하나의 진단 범주에 있는 환자 개개인들에게 조차도 적합하지 않을지도 모른다는 가능성을 주고 있다. 이는 임상적으로 자가면역 환자들의 발병에는 heterogeneous biology 요소가 존재하기 때문이라고 해석하고 있다. 따라서 자가 면역질환 치료 기술개발을 위해서는 좀 더 각 질병에 대한 기전 연구가 강화되어야 한다는 목소리가 높다. 인간에게 그 치료 방법이 적용되기 전에 type 1 IFNs과 TNF와 같은 강력한 자가 면역질환 조절을 가진 약제 또는 타겟 조절물질은 작용 기전에 대한 이해가 이루어져야 하며, 이에 대한 부작용도 예측되어야 한다.
- 자가 면역질환을 치료하기 위한 또 다른 전략은 잠재성 있는 치료의 조합으로 상승효과를 나타내게 하는 것이다 (recycling combinations of approved drugs). 알려진 작용기전을 바탕으로 자가 면역질환에 대한 과학적인 조합 전략을 설계하고 발병 과정의 다양한 관점을 타겟으로 조절하여 만들어져야 한다. 예를 들어 <그림 13>은 제1형 당뇨병 치료에 대한 효과적인 조합적 치료 전략을 나타낸 것이다. 병의 원인과 진행에 관련된 염증성 사이토카인의 분비를 억제하고, T세포의 기능을 조절하고, 항원-특이적 조절을 증가시키고, 염증반응 매개인자를 억제하는 조합으로 구성하여 치료 전략을 설계할 수 있다.
- 또한, 류마티스 관절염의 예에서도 rituximab, abatacept, tocilizumab 등과 같은 생물학적 제제들은 단독 또는 methotrexate와 같은 기존의 치료제와 함께 병용으로 사용된다. 이러한 관점에서 다발성 경화증을 악화시키는 부작용을 가진 TNF 차단제가 류마티스 관절염 치료에서 긍정적인 효과에 대한 방해 없이 다발성 경화증의 부작용을 악화시키는 다른 약제와 병용 사용에 대하여도 고려되고 있다.

- 52 -



※출처: Optimization of current and future therapy for autoimmune diseases. Nat Med. 2012

<그림 13> Type 1 당뇨병을 예로 들어 디자인한 최선의 복합 전략

- 이론적으로 T세포 관용 유도 기술은 자가 면역질환 치료에서 매우 긍정적으로 평가되고 있다. 일반적인 면역억제제의 경우, 자가 면역 T세포뿐만 아니라 모든 T세포의 활성화를 억제함으로써 감염의 위험성을 증가시키지만, T세포 관용의 유도는 다른 T세포의 활성능은 그대로 유지하면서, 항원 특이적으로 자가 면역 T세포를 억제할 수 있으므로 가장 이상적인 자가면역 치료제가 될 수 있기 때문이다. 또한 면역억제제의 효능은 일시적이어서, 장기적인 투여가 요구되는 반면, T세포 관용이 일단 유도되면, 그 효과가 장기적으로 지속된다는 점에서 치료의 효율 및 경제성도 높다는 장점이 있다.
- 그러나 관용 유도 요법은 현재까지의 자가 면역질환의 초기 치료기술에 집중되어 있으며, 이미 많이 진행된 자가 면역질환의 경우, 그 치료 효과는 검증될 필요가 있다. 또한, 진행된 자가 면역질환의 경우, 초기 자가

면역을 일으켰던 항원이 문제라기보다는 이후 조직파괴에 의한 새로 생성된 많은 항원에 대한 T세포 반응이 이후 질환의 진행에 관여할 것으로 생각되기 때문이다. 최근 진행된 자가 면역질환의 경우, 항염증성 약제인 anti-TNF- $\alpha$ 나 anti-IL-6 등이 효과적이라고도 보고되고 있다. 이와 같이 향후 자가 면역질환의 발병과 진행의 단계별 치료 기술 개발의 접근도 필요한 것으로 보인다.

- 그 밖에도 면역관련 질환의 치료 약제를 개발하기 위해서는 긍정적인 효과를 최대한으로 요구하고, 부작용을 최소화 시킬 수 있는 펩타이드 요법과 수지상 세포를 기반으로 하는 치료 전략이 다양한 자가 면역질환의 치료와 예방에 유용 (effective)하고 안전적 (safer)할 것이라는 전망도 있다.
- 현 시점에서 자가면역질환 치료 기술에 있어서 바이오마커 개발이 매우 중요시 되고 있다. 자가 면역질환 치료에 있어서 예측성 바이오마커의 개발은 임상적으로 적절한 치료법을 선택하고, 안전을 위협하는 위험요소를 줄여 효능을 최적화시키기 위하여 약물농도를 선정하고 guide 하기 위해 매우 필요하다
- Alemtuzumab의 치료는 다발성 경화증의 재발속도를 늦추고 병의 진전을 막았지만, 약 1/3의 환자에서 새로운 자가 면역상태 즉, 갑상선염 (thyroiditis) 등이 나타났다. 이때 새로운 자가 면역상태가 나타난 alemtuzumab로 치료받는 환자는 자가 면역 상태가 나타나지 않은 환자에 비하여 IL-21의 농도가 2배로 나타났다. 이와 같이 다발성 경화증을 치료하기 위한 강력한 약제 alemtuzumab (단클론항체, CD52를 타겟으로 하는)의 독성을 임상적으로 줄이기 위해서 IL-21의 농도를 모니터링하는 것은 매우 유용하다.
- 다발성 경화증의 동물모델인 실험적 자가면역성 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis: EAE)에 관한 연구에서 IFN- $\beta$ 가 Th1-관련 EAE를 임상적으로 회복시켰지만, Th17-관련 EAE는 더욱 악화시켰다. 이때 혈청에 IL-17 농도가 높은 환자는 IFN- $\beta$  치료에 대해 반응이 없었다. 또한 척수액에 IL-17이 높은 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 시신경 척수

염 (neuromyelitis optica: NMO) 환자에서 IFN-β를 시도한 몇몇 연구에서 이는 이 병을 더욱 악화시키는 결과를 나타냈다. 즉, 환자의 IL-17 농도는 환자에게 IFN-β를 치료할 것인가를 결정하는데 아주 유용한 바이오마커로 사용될 수 있다. 이와 같이 바이오마커의 개발은 해당 치료법에 가장 반응성을 나타낼 것 같은 환자들을 선택할 수 있게 함으로써 이러한 새로운 치료법들을 시험하는 것을 더욱 경제적으로 만들 수 있다.

- 자가면역질환에 대한 예측성 바이오마커의 개발은 아직 효능성과 안전성이 검증되지 못한 개발 단계에 있는 자가 면역질환 치료 약제들의 임상적 적용에 있어 약물의 심각한 위험을 줄이는데 이용될 수 있으며, 임상적인 시도 설계 (trial designs)를 개선할 수 있는 중요한 요소로 인식되고 있다.

## 참고문헌

1. Sethi A et al. (2013), "Role of miRNAs in CD4 T cell plasticity during inflammation and tolerance", *Front Genet*, 4(8): 1-13.
2. Stojanovich L. (2010), "Stress and autoimmunity", *Autoimmun Rev*, 9(5): A271-A276.
3. Anaya JM. (2012), "Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology)", *Autoimmun Rev*, 11(11): 781-784.
4. Mbongue J et al. (2014), "The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity", *J Immunol Res*, 2014: 1-17.
5. Kim J et al. (2009), "Introduction to Autoimmune Disease", *J Korean Med Assoc*, 52(7): 638-644.
6. Ford ML et al. (2014), "Targeting co-stimulatory pathways: transplantation and autoimmunity", *Nat Rev Nephrol*, 10(1): 14-24.
7. Joller N et al. (2014), "Good guys gone bad: exTreg cells promote autoimmune arthritis", *Nat Med*, 20(1): 15-7.
8. Shirota Y et al. (2008), "Biologic treatments for systemic rheumatic diseases", *Oral Dis*, 14(3): 206-216.
9. Xiong W et al. (2014), "Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus", *Nat Rev Rheumatol*, 10(2): 97-107.
10. Nocturne G et al. (2013), "Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome", *Nat Rev Rheumatol*, 9(9): 544-556.
11. Fraussen J et al. (2014), "Targets of the humoral autoimmune response in multiple sclerosis", *Autoimmun Rev*, 13(11): 1126-1137.
12. Man SM et al. (2011), "The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease", *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8(3): 152-168.
13. Stassi G et al. (2002), "Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity", *Nat Rev Immunol*, 2(3): 195-204.
14. Crow JM. (2012), "Psoriasis uncovered", *Nature*, 492(7429): S50-S51.
15. Steinman L et al. (2012), "Optimization of current and future therapy for autoimmune diseases", *Nat Med*, 18(1): 59-65.
16. Choi K. (2013), "The Role of T Cell Tolerance in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Diseases", *Journal of Multiple Sclerosis*, 4(1): 13-18.

17. KISTI, 『미래기술백서 2014』 (2014).
18. 이준영, "KISTI 미래기술 탐색체제", ie매거진 19권 3호 (2012).
19. Popper, R., 2008, How are foresight methods selected foresight 10, pp. 62-89.
20. Kolvisto, R., Wessberg, N., Eerola, A., Ahlqvist, T., Kivisaari, S., Myllyoja, J., Halonen, M., 2009, Intergrating future-oriented technology analysis and risk assessment methodologies, Technological Forecasting and Social Change 76, pp.1163-1176.

## 저자소개

- 손 은 수  
KISTI 미래기술분석실 책임연구원
- 안 세 정  
KISTI 미래기술분석실 선임연구원
- 구 현 정  
가천대학교 의과대학 연구교수