

Varicella zoster 바이러스에 대한 루푸스 T세포의 면역 반응에 관한 연구

한양대 내과, 류마티스병원 김기찬*, 박형배, 박재홍, 김태관, 진재범, 배상철, 유내현, 김성윤, 정성수

목적: Varicella zoster virus (VZV) 감염이 정상 노년층에서 흔히 발생하는 반면에 면역 기능 저하 상태인 루푸스 환자에서는 젊은층에서도 고빈도로 관찰되고 있다. 그러나 일반적으로 면역 기능 저하 상태에서 호발하는 것으로 알려진 HCMV (human cytomegalovirus) 감염은 루푸스에서 VZV 감염보다 상대적으로 빈도가 낮다. 또한 자가면역 질환인 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)에서도 VZV 감염은 루푸스 환자에서보다 적다. 그럼에도 불구하고 루푸스 환자에서 VZV 감염이 많이 생기는 정확한 원인과 기전에 대한 연구가 미진한 실정이다. 따라서 이번 연구에서는 루푸스에서 VZV 감염에 대한 비정상적인 면역반응과 면역 억제제 투여에 따른 면역반응의 변화를 대조군과 비교 분석하였다. **방법:** 한양 루푸스 코호트에 등록된 환자 중 무작위로 선택된 루푸스 환자 20명과 RA 환자 10명, 정상인 10명을 대상으로 하였다. 모든 대상환자들과 대조군의 말초 혈액을 VZV 또는 HCMV 항원으로 자극하여서 VZV 혹은 HCMV 특이성 CD4+/CD8+ T 세포의 분포를 확인하였고 대표적인 Th1 사이토카인인 IFN- γ , TNF- α 와 Th2 사이토카인을 대표하는 IL-4, IL-10을 세포내 사이토카인 염색방법과 FACS (유세포 분석기)를 이용해서 측정하였다. **결과:** 루푸스 환자에서는 VZV 특이성 CD4+ T 세포에서 분비되는 IFN- γ 가 대조군에 비해서 충분하지 못하였다 (Lupus 1.69 ± 0.30 , RA 3.83 ± 0.72 , Normal 4.41 ± 1.05 $p < 0.05$). TNF- α 를 분비하는 CD4+ T 세포의 분포도 비슷한 양상을 나타냈다 (Lupus 1.86 ± 0.32 , RA 3.99 ± 0.94 , Normal 4.07 ± 1.18 $p < 0.05$). 루푸스 환자의 VZV와 HCMV의 비교에서는 HCMV 특이성 CD4+ T 세포에서 충분한 양의 IFN- γ 와 TNF- α 를 생산한 반면에 (IFN- γ 37.52 ± 17.41 , TNF- α 30.04 ± 8.79) Th1 사이토카인을 분비하는 VZV 특이성 CD4+ T 세포의 상대적인 비율은 낮았다. **결론:** 루푸스에서 VZV 재활성화에 의한 대상포진이 자주 생기는 원인은 Th1 사이토카인을 분비하는 VZV 특이성 memory CD4/CD8 T 세포의 분포가 정상인에서 보나 적기 때문일 것으로 사료되며 향후 이것이 루푸스 T 세포의 본질적인 이상과 연관이 있는지는 추사가 필요하겠다.

IMPLICATION OF INTERLEUKIN-15 IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME BY UPREGULATION OF TISSUE FACTOR EXPRESSION IN MONOCYTES

The Catholic University of Korea, Center for Rheumatic Diseases: So-Youn Min*, Mi-La Cho, Jin-Jung Choi, Kyung-Soo Park, Jong-Hyun Yoon, Do-June Min, Wan-Uk Kim, Jun-Ki Min, Youn-Sik Hong, Sue-Yun Hwang, Sung-Hwan Park, Chul-Soo Cho and Ho-Youn Kim.

OBJECTIVE: Pro-inflammatory cytokines play a key role in tissue factor (TF) expression on monocytes and on endothelial cells and may contribute to regulation of hemostatic balance in antiphospholipid syndrome (APS). In this study, we examined the possible association of interleukin-15 (IL-15) in patients with APS, and investigated the influence of IL-15 on TF activity in peripheral blood monocytes. **METHODS:** Circulating IL-15 levels in 76 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) were measured by ELISA. Procoagulant activity (PCA) was determined by a single stage clotting assay. TF expression was analyzed by flow cytometer and RT-PCR. **RESULTS:** Circulating levels of IL-15 were higher in SLE patients than in healthy controls. In particular, the serum levels of IL-15 correlated well with IgG anti-cardiolipin antibodies ($r=0.502$, $P<0.01$), and was significantly higher in patients with history of thrombosis ($n=32$) than those without (155 ± 79 versus 109 ± 49 pg/ml, $P<0.01$). To further analyze the prothrombotic potential of IL-15, its effect on TF generation in monocytes was investigated. IL-15 treatment increased PCA in a dose-dependent manner, and exhibited a maximal response at 6 hr of stimulation. The induction of PCA by IL-15 (10 ng/ml) was comparable to that by lipopolysaccharide (10 mg/ml). In flow cytometric analysis, TF expression was low in unstimulated monocytes, but markedly increased upon IL-15 treatment (12% versus 67%). The induction of TF by IL-15 was also observed in mRNA level. **CONCLUSIONS:** Our data provide evidence that IL-15 may play an important role in thrombogenic process of APS by upregulation of TF expression in monocytes.