

# 제1형 당뇨병의 병인

## Pathogenesis of Type 1 Diabetes

김경아<sup>1</sup> · 이명식<sup>2</sup>

동국의대 내분비내과<sup>1</sup>, 성균관의대 내분비내과<sup>2</sup>

Kyoung-Ah Kim<sup>1</sup> · Myung-Shik Lee<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University School of Medicine, Goyang, Korea

<sup>2</sup>Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 이명식, 135-710 서울시 강남구 일원동 50  
성균관대학교 삼성서울병원 내분비내과사내과

Tel: 02-3410-3436

Fax: 02-3410-0388

E-mail: mslee0923@skku.edu

### Abstract

**Type 1 diabetes mellitus (T1D) is a chronic autoimmune disease characterized by selective destruction of pancreatic islet  $\beta$ -cells causing insulin deficiency. T1D has been shown to be a polygenic trait, associated with several loci, among which the human leukocyte antigen (HLA) region accounts for 40% of the genetic risk to develop T1D. The  $\beta$ -cell autoimmune response is triggered by environmental or unknown events in the predisposing genetic background. The triggers of autoimmunity can lead to a localized imbalance between regulatory T cells and autoimmune effector T cells. The macrophages and autoreactive lymphocytes infiltrate the islets and the interaction of  $\beta$ -cells and immune cells leads to induction-amplification of insulinitis and loss of  $\beta$ -cells. T cells destroy  $\beta$ -cells in a direct cytotoxic manner or**

**influence the induction of  $\beta$ -cell apoptosis through the release of cytotoxic molecules, such as cytokines. The autoimmune process progresses subclinically for many years in the majority of patients, and clinical symptom do not appear until more than 80% of  $\beta$ -cells have been destroyed.**

**Although no current "cure" exists, there is a major effort to develop immunotherapies to prevent or halt the disorder that still requires much research to fully understand exact triggering events leading to autoimmune activation. Other strategies involve  $\beta$ -cell replacement by islet transplantation, but researchs to enhance the islet mass transplanted and preserve  $\beta$ -cell function are necessary.**

**Key Words:** Pancreatic  $\beta$ -cell, Type 1 diabetes mellitus, Autoimmunity, Apoptosis, Preventive trial

### 서론

Type 1 diabetes (T1D)은 면역시스템의 이상으로 췌장의 소도(islet)에서 인슐린을 생성하는  $\beta$ -cell이 선택적으로 파괴되어 생기는 만성 자가면역성 질환이다. T1D은 오랜 기간의 전구기간을 거쳐  $\beta$ -cell이 다양한 스텝을 거치면서 상호보완적인 기전에 의해 파괴되며 대부분의  $\beta$ -cell이 파괴된 이후에야 고혈당이 발생하여 진단 당시부터 평생 인슐린에 의존해야 한다.  $\beta$ -cell이 소실되는 과정을 병인에 따라 5단계에 걸쳐 분류할 수 있다(Table 1).<sup>1</sup>

T1D는 주로 유전적으로 소인이 있는 사람에게서 발병하므로 감수성유전자와(susceptibility gene) 보호유전자간의(protective gene) 상호작용이 있는 상태에서 바이러스, toxic chemical agents같은 환경적 요인이  $\beta$ -cell에 대한 자가면역성을 자극하게(triggering) 된다.<sup>2</sup> 자가면역이 활성화되면서 소도에 점차적으로 대식세포(macrophages), 활

**Table 1.** A Modern model of the natural history of type 1 diabetes and intervention trials according to the stage

Triggers		S <sup>§</sup>	Pathogenesis/ Clinical characteristics	$\beta$ -cell mass	Ab*	Prevention trials (target/aims)	Immunotherapy or interventions (1) Antigen-specific approaches (2) Antigen-nonspecific approaches
Immune Dysregulation ↓	Environmental Triggers & Regulators ↓	1	Interactions between genes imparting susceptibility and resistance (Genetically at risk)	Normal	-	1° (Block autoimmunity)	(1) TRIGR (Cow's milk), NIP (Omega-3 fatty acid), Pre-Point (Oral insulin)
		2	Variable insulinitis Autoimmunity, Antibody positive	Slowly decline	+	2° (Block beta cell destruction)	(1) DPT-1 (Oral Insulin), GAD immunization (2) ENDIT (Nicotinamide)
		3	$\beta$ -cell sensitivity to injury Loss of FPIR(IVGTT)** $\beta$ -cell destruction	Decline (pre-diabetes)	+	2° (Block hyperglycemia)	
	?	4	Complete loss of $\beta$ -cells Glucose intolerance Early in clinical disease	Overt diabetes (<20%)	+/-	3° (Preserve $\beta$ -cell function)	(1) GAD in new onset T1D, (2) anti-CD3, CTLA-4-Ig, Anti-hymocyte globulin (ATG), [MMF <sup>†</sup> +Daclizumab], [IL-2+Rapamycin], [anti-CD3+GLP-1 <sup>‡</sup> ]
?	?	5	C-peptide below detection	"	+/-	3° (Stop complications)	Islet transplantation

<sup>§</sup>S, Stage; \*Ab, Autoantibody; \*\*First phase insulin release (IV glucose tolerance test); <sup>†</sup>MMF, Mycophenolate mofetil; <sup>‡</sup>GLP-1, glucagon like peptide-1

성화된 자가반응 임파구(activated, self-reactive lymphocytes)가 침윤하여, 소도염(insulinitis)이 관찰되고 면역세포들이  $\beta$ -cell를 선택적으로 인식하여 death effector molecules을 분비하여  $\beta$ -cell를 파괴한다.<sup>3</sup> 그러나 이런 소도염이 진행되어  $\beta$ -cell이 파괴되는 과정은 임상 증세가 없어 몇 년에 걸쳐 진행될 수 있고 아직까지 임상에서 이 소도염의 진행 또는 반전(reversal) 유무를 탐지할 수 있는 방법이 없다. 이 시기에 T1D의 특징인 소도의 자가항원(auto-antigen)에 대한 자가항체(autoantibody)를 측정할 수 있어(예, insulin, glutamic acid decarboxylase-65 (GAD-65), islet-cell antigen-2 (IA-2)), 향후 T1D 발생 가능성을 예측할 수 있다.<sup>4</sup>  $\beta$ -cell 사멸이 진행되면서 인슐린 분비능이 떨어지고 고혈당이 발생한다. 진단 시점에는 이미 대부분의  $\beta$ -cell이 파괴된 상태라 환자들은 평생 인슐린 주입을 해야 된다.

따라서 T1D 진단 시에 더 이상의  $\beta$ -cell 손실을 중지시키려는 임상연구가 다양한 프로토콜로 진행되고 있다. 또한 T1D는 유전적 감수성 검사와 자가항체 측정으로 질병

으로의 진행 가능성을 예측할 수 있는 질환이므로 질병 발생 자체를 예방하려는 연구도 진행 중이다. 본 종설에서는 T1D의 병인과 이에 기반을 둔 최근 진행되고 있는 임상연구에 대한 소개를 하겠다.

## 본 론

### 1. Stage 1: Genetic predisposition

T1D은 단일 유전자 이상인 monogenic inheritance를 하는 경우는 매우 드물고(예, IPEX syndrome, APS-1 syndrome, X-linked polyendocrinopathy) 대개 다양한 유전자의 효과들이 가중되어 당뇨병 감수성 유전자 또는 보호 유전자간의 상호작용에 의해 질병 감수성에 기여하는 다유전자 질환이다. 유전적 경향은 자가면역이 유도되기 전 단계서부터, 자가면역이 진행되는 동안 영향을 미친다.<sup>2</sup> T1D에 감수성을 주는 유전자로 HLA (Human leukocyte antigen complex) (Insulin dependent diabetes mellitus

1, *IDDM1*), *insulin-VNTR* (variable number tandem repeat) (*IDDM2*)이 중요하고, 이 2 loci가 유전에 기여하는 정도는 각각 42%, 10%이다. 그 외에 *CTLA4* (*IDDM12*) (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein),<sup>4</sup> *IFIH1* (interferon induced with helicase C domain 1), *ITPR3* (inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor 3), IL-2 receptor, *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22)같은 나머지 minor *IDDM* 유전자가 병인에 기여한다.<sup>5</sup>

비교적 기전이 연구된 T1D 감수성 유전자는 HLA cluster로 MHC complex의 polymorphic regions에 의해 결정되는데 HLA DR/DQ alleles이 대표적이다. DQ $\beta$  chain의 position 57이 neutral amino acid (non-Asp-57; alanine, valine, 또는 serine)이면 T1D과 강한 연관이 있고, 반면 DQ $\beta$  chain의 position 57이 aspartic acid (Asp-57)이면 T1D에 잘 걸리지 않는다. DQ molecule의 position 57의 amino acid residue에 따라 항원-결합 위치에 구조적 변화를 일으켜 diabetogenic peptide(s)에 대한 class II molecule 친화력을 변형시키고, DQ $\alpha$ 와 DQ $\beta$  chains의 regulatory genes의 전사(transcription) 정도에 따라 항원 결합양에 영향을 미칠 수 있기 때문이다.<sup>6</sup> T1D의 위험도가 높은 대표적인 유전자형은 DR3/4 heterozygote이며 따라서 가족력이 있는 경우 출생 당시 HLA 유전자형을 검사하여 소도에 대한 자가면역이 없는 단계라도 고위험군을 감별하여 중재연구에 참여시킬 수 있다.

그러나 유전학에 관한 연구가 많이 진전 되면서 과거에 설명됐던 단순한 유전적 감수성으로(대개는 HLA) 모든 유전적 배경을 설명할 수 없고, 매우 다양한 유전자의 상호작용이 있으며(> 20 loci), 또한 인종적인 차이가 많다는 문제가 있다.

## 2. Stage 2: Triggering of autoimmunity/Activation of autoimmunity and insulinitis (Fig. 1)

T1D 감수성 유전자를 보유한 경우라도 자가면역을 자극하는 인자가 있어야 하는데 이중 하나가 환경요인으로  $\beta$ -cell에 대한 자가면역을 개시한다. Dietary compounds (cow's milk, cereals, wheat gluten, soy products fats, 또는 omega-3 fatty acids), 비타민 결핍, N-nitroso compounds, 다양한 toxins, Coxsackie B, rotavirus, rubella 바이러스 감염이 자가면역을 trigger할 수 있다.<sup>5</sup>

바이러스는 호스트의 세포를 변화시켜 면역시스템이 이를 표적으로 인식하게 만들고, 분비된 self peptides는 항원 제시세포에(antigen-presenting cell, APC) 의해 가공된 후 임파구에 제시된다. T1D에서 대표적인 자가항원인 GAD peptides는 Coxsackie B virus의 P2-C viral sequence, rotavirus의 major outer capsid protein과 molecular mimicry가 있다. 마우스에 homologous coxsackie viral sequences를 이용한 immunization를 하면 GAD peptides와 교차 반응하는 T 세포 면역 반응을 유발할 수 있어, viral homology가 self proteins에 대한 반응을 유도할 수 있다는 것을 보인다.<sup>7</sup>

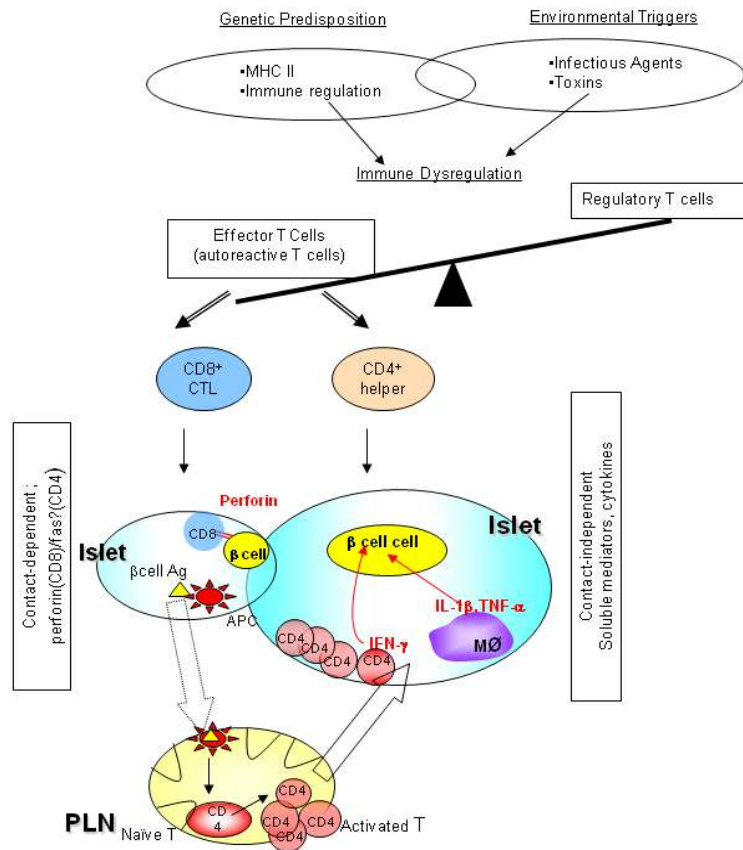
그러나 당뇨병 발병 전까지 하나의 촉발 환경인자가 작동한다기 보다는 환경인자의 자극과 질병발생 조절인자가 함께 작동하며, 단 한번의 바이러스 감염이 아닌 환경의 양적 또는 질적인 영향이 T1D 발생에 기여를 한다.<sup>2</sup>

한편 T1D에선 환경인자의 자극에 대응한, 적절치 못한 면역 조절이(immune deregulation) 자가반응 T 세포의 활성화, 조절 T세포(regulatory T cell, Treg)의 억제를 유발해 자가면역에 기여한다.

$\beta$  cells 파괴는 크게 2단계로 나눌 수 있다.

① Phase 1, 무증상 소도염 초기(early induction): T1D 발병 초기에 면역세포가 소도 병변/손상부위에 침윤해서 소도염을 유발한다. NOD 마우스의(자가면역 당뇨병 마우스 모델) 당뇨병 진행 시 소도에 처음 침윤하는 세포는 대식세포이고 무증상의 염증을 유발한다.<sup>8</sup> 대식세포가 활성화 되면 주위 microenvironment에 nitrogen, oxygen free radicals, 염증성 사이토카인을 분비하여 주변 세포를 직접 손상시키거나 다른 세포타입을 활성화시켜 세포손상을 개시한다.<sup>9</sup> NOD 마우스에서 대식세포가 없으면  $\beta$ -cell-cytotoxic T 세포로의 분화가 일어나지 않는다.<sup>10</sup> 흥미롭게도 apoptotic  $\beta$ -cell이 축적되면 이차적인 necrosis로 진행되어 대식세포에서 Toll-like receptor 2 (TLR2)을 통해 감지되어 TNF 생성을 trigger해 autoreactive T 세포를 더욱더 활성화시켜 자가면역 반응을 더 악화시켜 자가면역 당뇨병 발생에 기여하게 된다.<sup>11</sup> 그러나 이 단계에서 초기 염증 반응이 치유되면 소도를 보존할 수 있다. 이러한 초기 반응의 강도는 유전적 배경에도 영향을 받는다.

② Phase 2, 소도의 자가면역성 파괴과정(amplification): Adaptive immune response로 진행하면서 지속적인 자가면역 반응을 일으킨다. T1D 진행에는 대식세포,



**Fig. 1.** Pathogenesis of type 1 diabetes. In a genetically susceptible individual, the environmental or other triggers can lead to immunologic imbalance between pathogenic effector T cells and suppressive regulatory T cells which provoke autoimmune responses to  $\beta$ -cell antigens. The cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells cause  $\beta$  cell damage via the perforin/granzyme system. The liberated  $\beta$ -cell antigens taken up by APC are delivered to pancreatic lymph nodes where CD4<sup>+</sup> naive T cells are activated by APC. The autoreactive CD4<sup>+</sup> T cells migrate to the insulinitis lesion where they induce  $\beta$ -cell apoptosis via collaboration with macrophages through multiple cytokine synergism. Abbreviations: Ag, antigen; APC, antigen presenting cell; CTL, cytotoxic T lymphocyte; IFN- $\gamma$ , interferon  $\gamma$ ; IL-1 $\beta$ , interleukin 1 $\beta$ ; M $\Phi$ , macrophage; PLN, pancreatic lymph node; T, T cell; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ .

CD8<sup>+</sup> (MHC class I restricted)과 CD4<sup>+</sup> (MHC class II restricted) T세포가 관여한다.<sup>6</sup> T 임파구와 B 임파구가 소도 병변에 축적돼 있다가, 자가항원에 대한 면역 반응이 자극 되면  $\beta$ -cell 파괴를 개시한다. T1D 병변이 진행하면, 표적 항원 숫자도 늘어나고, 특정항원의 항원결정기(epitope) 인식도 늘어나 자가면역이 증가한다. T 세포 자가면역성을 유발하는 일차적인 소도 자가항원으로 NOD 마우스에서는 인슐린에 대한 면역반응이 가장 중요하다. 인슐린에 대한 면역반응을 제거하면 소도염, 당뇨병 발생을 막고 추가적

인 자가항원의 epitope spreading을 막아 허부 자가항원에 대한 면역반응도 막을 수 있다(예, islet specific glucose-6-phosphatase-related protein, GAD, IA-2, pancreatic  $\beta$ -cell-specific zinc transporter (ZnT-8)).<sup>12</sup>

한편 CD4<sup>+</sup> effector T세포는 B 세포를 활성화시킨다.<sup>13</sup> 활성화된(diabetogenic) B 임파구가  $\beta$ -cell 파괴과정에 직접 작용하는지는 아직 논란이 있으나 APC의 기능이 있어 diabetogenic CD4<sup>+</sup> T 세포를 증식할 수 있다고 알려져 있다.<sup>14</sup> 반면 활성화된 B 임파구는 소도 항원에 대한 자가

항체를 형성한다. 임상에서 이를 이용해 T1D로 진행하는 것을 예측할 수 있다. 자가항체 생성은 고혈당 발생 전 5년 이상 관찰된다.<sup>12</sup> 새로이 시작된 T1D의 90%에서 1가지 이상의 자가항체가 관찰되며 2가지 이상의 자가항체가 나오면 질병으로의 진행을 예측할 수 있다.<sup>15</sup> 하지만 T1D이 위약 발병률이 낮은 질환이라 예방 또는 중재적 치료를 위한 자가항체 스크리닝을 모든 사람에게 적용할 수 있을지, 윤리적 문제, 비용, 언제 얼마나 자주 스크리닝 해야 할지 하는 문제가 있다. 또한 자가항체가 유용하지만 이는 실제로 만성염증이 진행되고 있는 소도 주변의 기전을 반영하지 못하는 단지 말초혈액에서 측정되는 표지자이다. 따라서 항원 인식과 연관된 분자적 기전과 상응하는, 세포면역성을 측정할 수 있는 새로운 기법이 개발되어야 한다.<sup>2</sup>

### Regulation via T cells

T1D에선 Treg의(CD25 molecule<sup>+</sup>) 이상 때문에 self-reactive 면역반응이 활성화되고 self-protective 면역 반응은 감소하는 불균형이 초래되어  $\beta$ -cell 파괴가 진행된다.<sup>16</sup> Treg는 T1D, 자가면역 질환 진행에 중요한 조절자로 작용하는 T 세포 아형이다. 활성화된 effector T 세포의 IL-2 activation pathways를 막아 증식을 억제하는 면역조절자로, T1D환자에선 Treg 숫자는 정상 건강인과 비슷하나 억제 기능이 적다.<sup>17</sup> NOD 마우스에 Treg로 adoptive transfer 실험을 하면 T1D의 개시, 진행을 방지한다. 그러나 사람에서의 효과는 아직 연구가 덜 되어있다. 따라서 최근에 Treg를 상승시킬 수 있는 방법과 이를 이용한 예방중재치료가 연구 중이다.

한편 natural killer T (NKT) cells은 활성화되면 IL-4를 생성해 T helper 1 type responses (inflammatory)를 억제하고 T helper 2 type responses (inhibitory)를 촉진한다. T1D환자에서 NKT cells의 숫자가 감소돼 있고, IL-4 생성, 분비능이 떨어진다. Treg처럼 NKT cells은 NOD 마우스에 adoptive transfer 실험을 하면 T1D 개시, 진행을 억제한다.<sup>18</sup>

### 3. Stage 3: Progressive $\beta$ -cell destruction

T1D trigger는 아직 확실히 밝혀지지 않았지만  $\beta$ -cell이 파괴되는 기전은 주로 활성화된 면역세포 매개로 인한  $\beta$ -cell apoptosis에 기인한다.<sup>3</sup> 소도염 병변에서 대식세포는 APC의 역할을 하며,  $\beta$ -cell 항원을 직접 픽업해서 제시하

여 이 결과로  $\beta$ -cell-cytotoxic CD8<sup>+</sup>T세포를 활성화하고 autoreactive CD4<sup>+</sup>effector T세포를 생성한다.<sup>13</sup> T 세포는 두가지 기전으로  $\beta$ -cell을 파괴한다. 1) Contact-dependent cytotoxicity; cytotoxic T 세포가  $\beta$ -cell를 직접 손상시킨다(CD4<sup>+</sup> T임파구; Fas/FasL, CD8<sup>+</sup>T임파구; perforin/granzyme),<sup>6</sup> 2) Contact-independent cell death; cytotoxic molecules을 분비해(reactive oxygen and nitrogen species, pro-inflammatory cytokines)  $\beta$ -cell 파괴를 유도한다. 이때 대식세포가 APC로서의 기능 외에 oxygen radicals과 용해성 세포독성 중개물질(soluble cytotoxic mediators)을 분비하여 소도염의 microenvironment를 조성한다.<sup>19</sup> 활성화된 CD4<sup>+</sup>T 세포에서 분비되는 사이토카인들은 interleukin 1 (IL-1), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )가 있고, 이들 단독 또는 시너지즘으로 세포독성을 유발한다. 사이토카인은  $\beta$ -Cell 베타세포 수용체에 결합후 기능적인 장애와 endoplasmic reticulum stress, apoptosis를 유발한다.<sup>20</sup>

$\beta$ -cell 사멸에 IFN- $\gamma$ 과 TNF- $\alpha$ 의 시너지즘 또는 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ 의 시너지즘이 강력한 death effectors로 작용하는데 이들의 death signal에 대한 signal transduction의 분자적 기전이 동일하지 않다. Apoptosis의 조절인자로, nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)가 cytokine-induced  $\beta$ -cell death의 마스터 스위치로 알려졌다.  $\beta$ -cell apoptosis를 일으키는 TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  시너지즘 모델에서는, TNF- $\alpha$ 에 대응한 anti-apoptotic process로 NF- $\kappa$ B가 활성화되어 antiapoptotic X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)이 up-regulation 되지만, 이런 XIAP induction은 IFN- $\gamma$ 에 의한 signal transducer and activator of transcription-1 (STAT1) 활성화에 의해 억제되어, TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  synergism에 의한  $\beta$ -cell death 기전에서 NF- $\kappa$ B는 anti-apoptosis로 작용한다.<sup>21</sup> 그러나 소도에서 IL-1 $\beta$ 에 의해 활성화된 NF- $\kappa$ B는 apoptosis를 증가시킨다.<sup>20</sup> 이러한 상반된 보고는 death effectors, 세포 종류, 세포 사멸 방식 차이에 기인할 수 있다. 따라서 NF- $\kappa$ B가 당뇨병의 발생에 미치는 영향은 *in vivo* 모델에서는 질병 단계, 세포 종류, 소도주변의 microenvironment에 의해 T1D을 보호 또는 가속화시키는 역할을 할 수 있으므로 NF- $\kappa$ B 활성을 조절하는 항당뇨병 약제를 개발하는데 있어서 중요한 이슈가 될 수 있다.

#### 4. Stage 4 & 5: Overt diabetes/Insulin dependence with loss of almost all islet $\beta$ cells

$\beta$ -cell mass 가 20% 이하로 남아있는 상태로 인슐린 분비가 없으므로 합병증 예방을 위해서는 철저한 인슐린 치료가 필요하다. 이 시기엔 소도 이식(islet transplantation) 고려해 볼 수 있으나, 기대가 되었던 “Edmonton 면역억제 프로토콜(daclizumab+sirolimus+ tacrolimus/스테로이드 배제)”의 소도 이식의 5년 성공률이 20%이다.<sup>22</sup> 향후 이식되는 소도를 보존하는 방법으로 소도 분리 단계에서 혈관신생을 강화하는 방법, 분리된 소도의 apoptosis 방지, islet encapsulation으로 면역억제제를 피하는 방법, 소도 이식 후 glucagon like peptide-1 (GLP-1)으로 소도 부피를(islet mass) 증식시키는 방법 등 다양한 각도로 연구가 진행 중이다.<sup>23</sup>

#### 5. Prevention trials

이미 고혈당이 발생한 T1D에서는 현재 치료법으로 완치가 불가능하므로 발병 자체를 예방하려는 면역-기반 중재가(immune-based intervention) 3단계로 시도되고 있다. ① 1차 예방: 자가면역 발생 예방, ② 2차 예방: 이미 자가면역성이 생겨 소도 자가항체가 생겼으나 당뇨병 발병을 예방, ③ 3차 예방: 진단직후 질병을 역전시키거나 c-peptide를 보존하려는 시도이다. 하지만 1차 또는 2차 예방책은 당뇨병이 발병하기 전인 일반인에서 at-risk 환자를 감별해서 효과나 안정성이 확립되지 않은 약제로 중재하므로 윤리적인 문제가 있어 아직까지 임상시험은 새로이 발병한 군에 대한 치료에 집중되는 경향이 있다. New-onset stage에서  $\beta$ -cell mass는 20% 가 남아있으므로, 이 시기에서의 중재의 목표는 남아있는  $\beta$ -cell 기능을 연장 또는 증가시키려는 시도이다. 예방을 위한 시도로는 항원-특이적 면역억제와(antigen-specific approaches) 항원-비특이적 면역억제(non-antigen-specific immunosuppressive) 또는 면역조절제로(immunoregulatory therapies) 나눈다. 그러나 면역중재 치료 중 단일요법으로 효과를 보였던 것은 없었다. 따라서 자가항원-특이적인 면역 조절을 유발하고, 장기간 tolerance를 유도할 수 있는 Treg를 유도하여 시너지즘을 유발할 수 있는 병합요법도 시도되고 있다 (Table 1).<sup>24</sup>

#### 결론

1920년대 인슐린이 개발된 이후에 T1D에서 근본적인 원 인규명과, 완치를 위한 치료와 예방법의 발전이 없었다.

T1D가 베타세포 기능이 서서히 감소하다가 갑작스레 고혈당이 발현되는 특징이 있으므로 당뇨병 발생 전 소도염의 진단을 위해서는  $\beta$ -cell을 파괴하는 자가반응 T 임파구를(anti-islet T-cell autoimmunity) 직접 측정하는 법이 검증되어야 하며 현재까지는 T 임파구 검사가 질병 예측에 유용한지는 아직 검증이 되지 않았으므로 이에 대한 연구도 필요하다.

아직 조기진단법, 완치법이 없으므로 예방적인 중재도 중요한데 고위험군을 선별하기 위해 자가면역 발생 여부를 자가항체를 병합해서 이용하면 T1D 진행으로의 예측 가치를 높일 수 있다. T1D의 여러 단계에서 innate immunity, pattern-recognition receptors (PRRs), 염증의 역할이 명확히 규명되면 자가면역에 대한 이해가 증진돼 T1D에서  $\beta$ -cell 파괴에 대한 기전을 밝힐 수 있어 소도염, T1D을 예방 또는 복귀 할 수 있는(revert) 이론적인 근거를 제시해 줄 수 있다.

최근 다국가 컨소시엄이 구축돼 T1D에 대한 지식을 넓히고 효율적인 면역치료를 개발하기 위해 노력 중이다 (Trialnet, Immune Tolerance Network).<sup>25, 26</sup> 현재까지의 면역치료로  $\beta$ -cell 파괴를 지연시키기가까진 했으나 진행을 완벽히 방지하는 치료법은 없었다. 그러나 예방 연구가 다양한 프로토콜로 진행되면서 임상연구의 기반을 구축하고 있으며, 항원-특이적 방법과 병용하면 효율적인 면역치료가 될 것으로 기대하고 있다. 이러한 중재치료의 효과 판정을 위해 당뇨병 진단 시에 남아있는  $\beta$ -cell mass를 정량화 또는 영상화하는 방법이 필요하다. 또한 치료효과를 모니터링 하기 위해서는 candidate antigen과 T cell assay epitope에 대한 연구가 필요하다.<sup>12</sup>

이미 T1D이 발병한 환자들에서는 pancreatic duct에서 재생되어 나오는  $\beta$ -cell이 관찰되므로 이러한 재생능력을 강화시킬 수 있는 연구가 필요하고 stem cell 연구를 통한 인슐린-생성 세포를 대량 얻을 수 있는 방법이 강구 되어야 한다.

## References

1. Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1A diabetes: 2005. *Immunol Rev* 2005;204:232-49.
2. Atkinson MA. Thirty Years of Investigating the Auto-immune Basis for Type 1 Diabetes: Why Can't We Prevent or Reverse This Disease? *Diabetes* 2005;54: 1253-63.
3. Donath MY, Storling J, Berchtold LA, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. Cytokines and beta-cell biology: from concept to clinical translation. *Endocr Rev* 2008; 29:334-50.
4. Gianani R, Putnam A, Still T, et al. Initial results of screening of nondiabetic organ donors for expression of islet autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1855-61.
5. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367:847-58.
6. Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mt Sinai J Med* 2008;75:314-27.
7. von Herrath M. Can we learn from viruses how to prevent type 1 diabetes?: the role of viral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes and the development of novel combination therapies. *Diabetes* 2009; 58:2-11.
8. Jansen A, Homo-Delarche F, Hooijkaas H, Leenen PJ, Dardenne M, Drexhage HA. Immunohistochemical characterization of monocytes-macrophages and dendritic cells involved in the initiation of the insulinitis and beta-cell destruction in NOD mice. *Diabetes* 1994;43: 667-75.
9. Beyan H, Buckley LR, Yousaf N, Londei M, Leslie RD. A role for innate immunity in type 1 diabetes? *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:89-100.
10. Jun HS, Yoon CS, Zbytniuk L, van Rooijen N, Yoon JW. The role of macrophages in T cell-mediated autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Exp Med* 1999;189:347-58.
11. 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; 27:321-33.
12. von Herrath M, Sanda S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? *Nat Rev Immunol* 2007; 7:988-94.
13. Yoon JW, Jun HS. Cellular and molecular pathogenic mechanisms of insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2001;928: 200-11.
14. Silveira PA, Grey ST. B cells in the spotlight: innocent bystanders or major players in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17: 128-35.
15. Wang J, Miao D, Babu S, Yu J, Barker J, Klingensmith G, Rewers M, Eisenbarth GS, Yu L. Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:88-92.
16. Chatenoud L, Bach JF. Regulatory T cells in the control of autoimmune diabetes: the case of the NOD mouse. *Int Rev Immunol* 2005;24:247-67.
17. Putnam AL, Vendrame F, Dotta F, Gottlieb PA. CD4+ CD25high regulatory T cells in human autoimmune diabetes. *J Autoimmun* 2005;24: 55-62.
18. Singh N, Hong S, Scherer DC, Serizawa I, Burdin N, Kronenberg M, Koezuka Y, Van Kaer L. Cutting edge: activation of NK T cells by CD1d and alpha-galactosylceramide directs conventional T cells to the acquisition of a Th2 phenotype. *J Immunol* 1999;163: 2373-7.
19. Appels B, Brukart V, Kantwerk-Funke G, Funda J, Kolb-Bachofen V, Kolb H. Spontaneous cytotoxicity of macrophages against pancreatic islet cells. *J Immunol* 1989;142:3803-8.
20. Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:156-

- 65.
21. 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 U S A* 2007;104:1913-8.
22. 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 B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbitt 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;355:1318-30.
23. Vaithilingam V, Sundaram G, Tuch BE. Islet cell transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:633-8.
24. Staeva-Vieira T, Peakman M, von Herrath M. Translational mini-review series on type 1 diabetes: Immune-based therapeutic approaches for type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2007;148:17-31.
25. <http://www.immunetolerance.org>.
26. <http://www.diabetestrialnet.org>.