

## 免疫成立의 細胞學的機構

金 宇 鎬

江原大學 畜產學科

### 體液性免疫과 細胞性免疫

1959年 Burnet의 免疫理論인 clone 選擇說<sup>16)</sup>(clonal selection theory)의 發表로 拍車가 加해진 免疫應答(immune response)의 細胞 및 分子機構에 관한 研究는 그後 10數年을 거치면서 着實한 發展을 거듭하여 오늘날에는 clone 選擇說에 根據한 免疫理論은 대체로 正當한 것이라는 評價를 받고 있다<sup>32,46)</sup>. 그러나 現實的으로 免疫應答에 關與하는 淋巴細胞 clone의 發生機轉, 特히 그 遺傳機構, 自己抗原에 대한 免疫學的 寬容(immunological tolerance)의 成立機轉, 或은 免疫細胞의 增殖分化過程의 細胞 및 分子機構 등의 詳細한 것에 대해서는 아직도 不明한 點이 많다.

다음은 오늘날 免疫生物學에 있어서 가장 基本的인 몇가지 問題를 包含하여 免疫應答의 細胞學的基底에 관한 一般的인 面을 살펴보고자 한 것이다.

免疫機能을 갖는 個體가 抗原刺戟을 받으면 흔히 그들個體는 相當히 確實히 區分될수 있는 2種類의 免疫應答을 나타낸다. 즉 體液性免疫(humoral immunity)과 細胞性免疫(cell-mediated 또는 cellular immunity)이 그것이다. 體液性免疫의 特徵은 血中抗體의 產生에 있으며, 이 種類의 免疫은 免疫個體로부터 얻어진 血清(免疫血清 또는 抗血清)의 移入에 의해서 正常個體에 讓與될수 있다. 사람에서는 지금까지 적어도, 5가지型의 抗體 즉 免疫 globulin(immunoglobulin, Ig)이 存在한다는 것이 알려졌으며 그들은 각각 IgG, IgA(分泌型 IgA 包含), IgM, IgD 및 IgE이다(鳥類에서는 IgM, IgA 및 IgY가 알려졌으며, IgY<sup>59)</sup>는 多分히 哺乳動物의 IgG와 同等한 機能을 行하는 것으로 보고

表 1. 사람 Ig의 理化學的 및 生物學的 性狀

Class	IgG( $\gamma$ G)	IgA( $\gamma$ A)	IgM( $\gamma$ M)	IgD( $\gamma$ D)	IgE( $\gamma$ E)
全體의 百分比(%)	75~85	5~10	5~10	1	<1
濃度(mg/100 ml 血清)	1, 275±280	225±55	125±45	3	<1
分子量	150, 000	170, 000	890, 000	150, 000	196, 000
沈降定數(S)	7 S	7~14 S	19 S	7 S	8 S
半減期(日)	23	6	5	2.8	1.5
炭水化物 含量(%)	2.5	10	10	—	10.7
H chain 名稱	$\gamma$	$\alpha$	$\mu$	$\delta$	$\epsilon$
L chain 名稱	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$
分式子	$\gamma_2\kappa_2, \gamma_2\lambda_2$	$\alpha_2\kappa_2, \alpha_2\lambda_2$	$(\mu_2\kappa_2)_5, (\mu_2\lambda_2)_5$	$\delta_2\kappa_2, \delta_2\lambda_2$	$\epsilon_2\kappa_2, \epsilon_2\lambda_2$
Subclass 數	4	2	2	—	—
免疫後의 出現	늦음	中間	빨음	—	—
幼兒에서의 合成順序能力의 出現	늦음	中間	빨음	—	—
生物學的 機能	1. 補體結合 2. 胎盤通過 3. 異種感作抗體	1. 分泌性抗體	1. 補體結合 2. 凝集反應効果率大	?	1. Reagin抗體 2. 同種感作抗體

있음). 이들 Ig의 특성은 表 1에 요약되어 있으며<sup>9,11)</sup> 이 表에 關聯하여 興味로운 것은 免疫後 또는 個體發生에 있어서의 Ig의 出現順序가 IgM→IgA→IgG로 되어 있는 것으로, 이것은 系統發生的으로 IgM이 IgG에 先行한다는 事實<sup>4)</sup>을 考慮할때 “個體發生은 系統發生을 反復한다”는 Haeckel의 原則이 이곳에도 살아있는 것으로 보여진다. 抗體는 生體가 抗原刺戟을 받은 후 數種類의 細胞間의 複雜한 相互作用을 거쳐 先驅細胞인 B淋巴球(B細胞)에서 새로히 增殖分化한(芽球化: blast cell formation) 形質細胞(plasma cell)에 의해서 合成分泌된다. 形質細胞는 小胞體(endoplasmic reticulum)와 Golgi 裝置가 매우 잘發達된 細胞質을 가지며 蛋白質合成分泌細胞로서의 特性을 充分히 備置하고 있다. 이것에 反하여 細胞性免疫는 免疫血清의 移入에 의해서 正常個體에 讓與될수 없지만 免疫個體에서 얻어진 淋巴系細胞의 移入에 의해서 讓與될수 있다. 所謂 遲延型過敏症 反應, (tuberculin 反應, 接觸性皮膚過敏症反應 등), 同種移植(拒否)反應, 移植片對宿主(GVH)反應 및 어떤 種類의 細菌, virus에 대한 再感染抵抗性(感染防禦免疫) 등이 細胞性免疫의 例이다. 이 種類의 免疫應答는 胸腺由來의 T淋巴球(T細胞)에 依存한다는 것이 알려져 있다<sup>4,9,11)</sup>.

### 免疫擔當細胞

**免疫擔當細胞**: 免疫生物學이 認識되기 始作한 1950年代初로부터 1960年代前半까지를 소위 免疫應答에 關與하는 細胞의 實體와 그 起源에 關한 模索의 時代였다고 볼수 있다. 그 무렵으로부터 生體의 免疫機能을 도맡는 細胞라는 뜻에서 免疫擔當細胞(immunocompetent 또는 immunologically competent cell)이라는 用語가 使用되게끔 되었다<sup>106,107)</sup>. 또한 抗原에 대해서 感受性이 있는 細胞라는 뜻에서 抗原感受性細胞(antigen sensitive cell)라고 불리울때도 있다<sup>72)</sup>.

1960年代初에 이르러 免疫機能의 發達에는 胸腺이 不可缺의 役割을 지니고 있다는 것이 確認됨과<sup>42)</sup> 더불어 지금까지 免疫機能과의 相關이 推定되면서도 아직껏 수수께끼에 쌓여진 部分이 많았던 小淋巴球(small lymphocyte)가 바로 免疫擔當細胞의 實體일 것이라는 생각이 점차 強化되어왔다<sup>42,106,107)</sup>. 小淋巴球는 形態學的으로 若干의 細胞質을 지닌 아무런 特徵도 없는 單核細胞로 그 數는 생쥐에서도 1個體當 10<sup>9</sup>, 사람에서는 10<sup>12</sup>로 推定되고 있다.

**T細胞와 B細胞**: 1960年代後半에 접어들면서 免疫

細胞學은 새로운 時代를 맞게 되었다. 그것은 1966年 Claman 등<sup>19)</sup>에 의하여 發見되었고 Miller 派<sup>63,66,71,75)</sup>와 그들에 뒤이은 많은 研究者의 一連의 實驗에 의하여 確立된 抗體產生感應에 있어서의 細胞間協同作用에 關한 研究에 의해서 이룩된 것이다<sup>18,25,69,95)</sup>. 여기에서 그 要點만을 추려보면 다음과 같다. 많은 抗原에 對應하는 抗體產生感應에는 적어도 3種類의 細胞가 關與하고 있다. 즉 첫째는 macrophage(Mφ)로서 이 細胞는 抗原을 貪食, 消化(抗原處理)하여 免疫原으로서의 보다 效能있는 形態로 바꾸어 놓는다. 다음 胸腺由來의 T細胞가 Mφ에 의해서 處理된 抗原과 特異的으로 反應하여 第3의 細胞 즉, Fabricius 囊(F囊) 또는 그 相同器官由來의 B細胞를 活性化하는데 必要한 物質(T細胞因子)을 放出, 이것에 의하여 活性化된 B細胞는 增殖分化하여 抗體產生細胞로 된다. 한편 抗原의 種類에 따라서는 B細胞를 活性化하기 위해서 반드시 T細胞의 關與를 必要로 하지 않는 것도 있다. 이와같은 抗原의 例로서는 細菌의 lipo多糖類(LPS), polyvinylpyrrolidone(PVP), 重合flagellin(POL) 등을 들수 있다<sup>6,33)</sup>.

抗體產生感應에 있어서의 T-B細胞間의 協同作用의 發見을 前後하여 소위 免疫擔當細胞(淋巴球)에는 그 起源과 機能을 달리하는 2系列의 細胞群이 있다는 것이 다른 領域의 研究로서도 明白하게 되었다. 그 하나는 닭에 대한 研究<sup>22,23,24,40)</sup>로서 鳥類에는 胸腺(thymus) 외에 파브리키우스囊(bursa of Fabricius)이라 불리우는 淋巴組織이 總排泄腔 背後에 存在하는 것으로 個體發生의 比較의 初期에 이 淋巴組織을 除去해버리면 그 個體의 免疫機能에 興味있는 變化가 보인다. 즉 胸腺摘出(thymectomized)雞에서는 主로 細胞性免疫機能의 缺損이 보이거나 抗體產生能은 반드시 完全히 喪失되지 않으며 淋巴組織의 構築도 胚中心部(主로 B細胞가 分布하는)는 거의 正常的이며 形質細胞도 充分히 確認되고 또한 血清中の Ig水準도 거의 正常的이나, 이것에 反하여 F囊除去(bursectomized) 個體에서는 淋巴組織의 胚中心部 및 形質細胞의 缺損이 確認될 뿐만 아니라 血清中の Ig의 減少가 있게 되며, 또한 抗原刺戟에 反應하여 抗體를 產生하는 能力을 缺如한다. 그러나 이 個體의 細胞性免疫機能은 거의 正常的이다. 따라서 닭에서는 胸腺에 의해서 支配되고 있는 細胞性免疫와 F囊에 의해서 支配되고 있는 抗體產生(Ig合成) 機能이 確實히 分化되어 있다는 것을 알 수 있게 되었다. 哺乳類에 있어서의 胸腺摘出의 効果는 닭에서의 結果와 거의 同等하나<sup>70)</sup> 鳥類의 F囊에 相當하는 特定

의 淋巴組織(器官)은 아직 確認되지 못하고 있으며 또한 異論이 많다. 토끼에서는 消化管附屬의 淋巴組織, 扁桃, 虫垂, Peyer 板(淋巴小節集塊), 圓小囊 등이 F 囊에 相當하다는 것이 거의 確實視되고 있어 腸管依存性 淋巴樣細胞系(gut-dependent lymphoid system)라고도 하며<sup>41, 85</sup> 또 다른 知見에 의하면 F 囊相同器官은 胎生期の 造血中心인 胎兒肝 또는 脾臟 및 骨髓 그 自體일 것이라는 것이다<sup>14</sup>.

닭에서 確認된 免疫系細胞의 2系列로의 分化에 關聯하여 興味로운 것은 사람에게 관해서 얻어진 先天性免疫異常에 관한 知見이다<sup>41</sup>. 즉 ① Ig(抗體)產生能의 缺損, ② 細胞性免疫機能의 缺損, ③ 抗體產生能 및 細胞性免疫機能의 缺損이 그것이다. 이것은 닭에 대해서 實驗的으로 얻어진 免疫缺損과 全然 같은 狀態가 先天性免疫異常으로 사람에게서 볼수 있게된 것이다. 이 事實은 哺乳類에 있어서의 F 囊相同器官(bursa-equivalent organ)이 어디에 있던 間에 이 系列만이 先天的(遺傳的)으로 缺損되는 狀態가 存在할수 있다는 것을 나타내는 것이다.

생쥐에서는 그후 先天的으로 胸腺을 缺如한 突然變異體인 nude mouse(nu/nu)가 發見되었다<sup>36</sup>. 이 생쥐는 細胞性免疫機能 및 T 細胞依存性抗原에 대한 抗體產生能은 缺如하고 있으나<sup>53, 76, 77, 78, 81, 86, 108</sup>, B 細胞依存性抗原에 대한 抗體產生能은 거의 正常的이라는 것이 알려져 있다<sup>61</sup>. 따라서 胸腺 및 F 囊 또는 그 相同器官은 각각 T 및 B 細胞의 分化를 支配하는 淋巴中樞(免疫中樞)器官이라고 보고 있다. 오늘날 一般的으로 T 細胞나 B 細胞는 共通의 先驅細胞 즉 造血幹細胞(he-

matopoietic stem cell)에 由來하는 것으로서, 그들이 胸腺에 들어가면 T 細胞로 F 囊 또는 그 相同器官에 들어가면 B 細胞로 分化하며 그후에 脾臟 或은 淋巴節 등의 末梢淋巴組織에 移動하여 각각 相異한 部分에 分布하는 것으로 생각되고 있다<sup>11, 73</sup>(圖 1). 興味로운 것은 이들 2種類의 淋巴球는 그 細胞表面抗原(cell surface antigen)에 相異點이 있는 것으로 이들 抗原을 標識로 삼아 2種類의 淋巴球가 여러 淋巴組織에 어떻게 分布하고 있는가를 調査하거나<sup>80</sup> 이들 抗原에 對應하는 特異的 抗血清을 利用하여 이들 細胞의 어느 한쪽만을 選擇的으로 除去할 수도 있다. 最近에는 幹細胞보다도 한 발자욱 더 淋巴系로 分化한 소위 淋巴系幹細胞의 存在도 示唆되고 있다<sup>14</sup>.

**T 및 B 細胞의 抗原受容體:** T 및 B 細胞는 그 細胞表面에 抗原을 認識 또는 結合하기 위한 抗原受容體(antigen-combining receptor)를 가지고 있다. B 細胞의 抗原受容體는 Ig(圖 2)임이 알려져 있으며 그 存在는 螢光物質 또는 放射線沃度(<sup>125</sup>I)로 標識된 抗 Ig 抗體에 의해서 容易하게 檢出될수 있으며<sup>7, 79</sup>, 또한 <sup>125</sup>I 標識抗原과 B 細胞와의 結合은 抗 Ig 血清處理에 의하여 遮斷할수 있다<sup>3</sup>.

T 細胞의 抗原受容體가 Ig 일 것인가 아닌가에 대해서는 아직 議論의 餘地가 있으나<sup>43, 62, 82, 83, 84, 96</sup> 萬若 그렇다 하더라도 그것이 抗 Ig 抗體로 檢出되지 못하는 것으로 미루어 그것이 細胞表面에 露出되어 있지 않고 오히려 細胞膜 속에 약간 깊이 파묻혀 있는 形態로 存在하거나 或은 表面이 어떤 物質로 被覆되어 있을 가능성 등이 考慮된다. 이것에 關聯하여 興味로운 것은

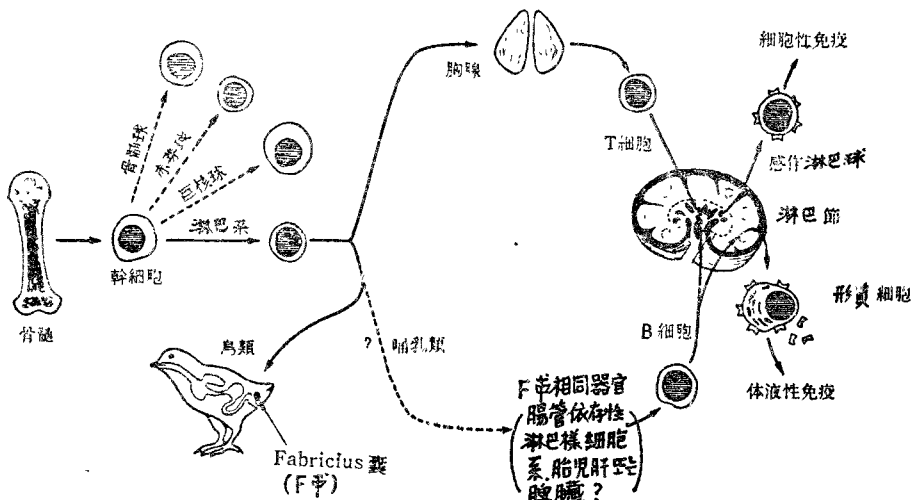


圖 1. 造血系 및 淋巴系細胞分化經路(模式圖)

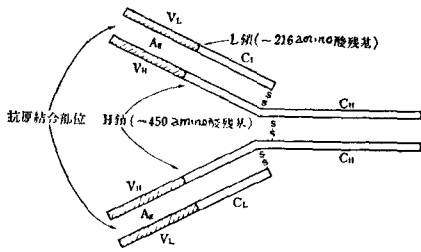


圖. V 部位 (amino 酸殘基數 ~110), □: C 部位

圖 2. Ig 的構造(模式圖)

近年 밝혀지고 있는 免疫感應遺傳子(immune response gene; Ir)와 T細胞와의 關係일 것이다<sup>64-66</sup>. Ir 에 의해서 支配되고 있는 抗原受容體는 주로 T細胞에 發現되고 있으며, 어느 特定の 抗原에 對應하는 反應性を 支配하는 Ir 를 缺如하는 個體에서도 B細胞는 그 抗原에 對應하는 Ig(抗體)를 위한 遺傳情報를 지니고 있는 것 같다는 것이다<sup>66</sup>. 따라서 어느 特定の 抗原에 對應하여 反應할수 없는 系統에서는 T細胞水準으로 抗原受容體(Ig?)의 發現이 特異적으로 變更되어있는지도 모른다. 이 點에 關係서는 最近 Edelman 등<sup>32,37</sup>)이 매우 興味있는 假說을 提唱하고 있다. Ig에 對應하는 遺傳

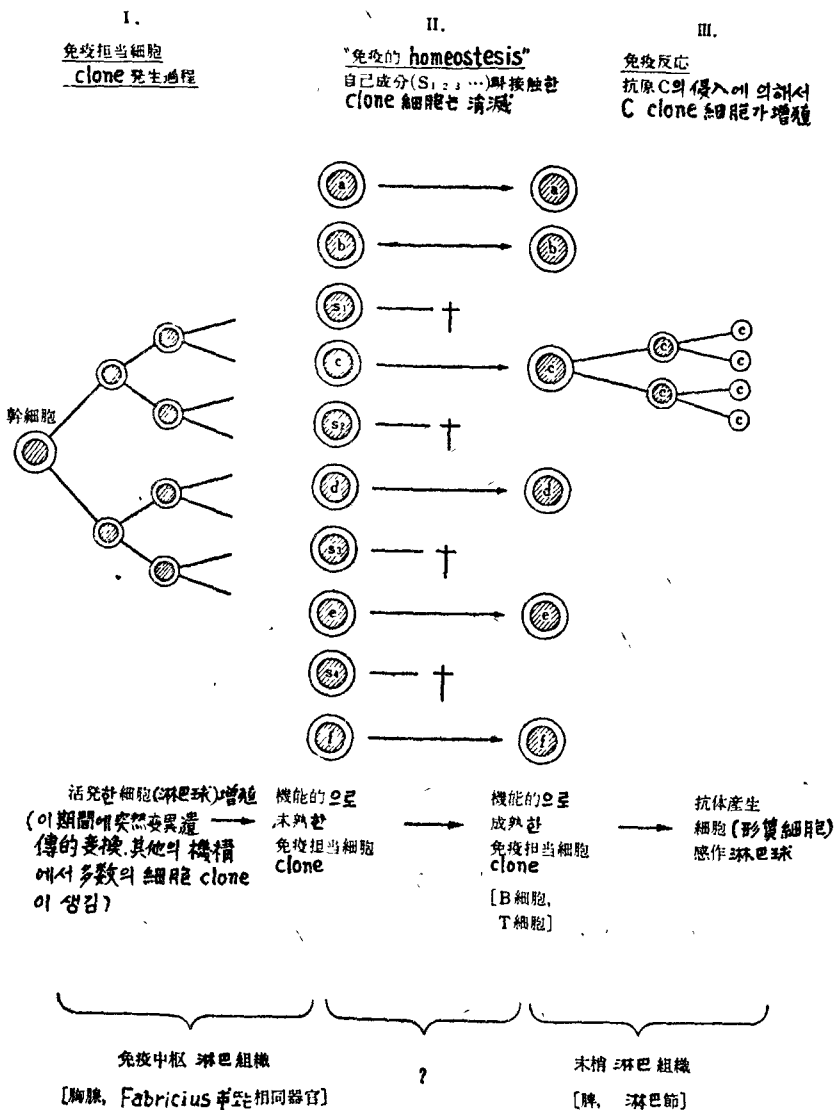


圖 3. Clone 選擇說에 따른 免疫細胞分化過程(模式圖)

情報은 別個의 染色體上에 位置하는 적어도 3種類의 translocon 이라고 불리는 遺傳子叢(gene cluster)으로 構成되어 있으며 그들 遺傳子產物인 Ig 는 B細胞의 表面에 發現되어 있다고 생각되고 있으나 Edelman 등에 의하면 T細胞表面에 發現되는 Ig 樣物質(Igx)은 소위 第4의 假想에서의 translocon 의 遺傳子產物(poly-peptide chain)로서 그것은 다른 Ig 의 L chain 또는 H chain 과는 構造의으로 相異한 V 및 C部位를 지니며, 또한 L chain 과 結合하여 抗原結合部位를 만들 수 있는 것으로 믿어진다는 것이다. 이것은 앞으로의 分子免疫學의 興味로운 研究課題의 하나가 될 것이다.

### 림바球的 多樣性的 起源과 自己寬容性的 機轉

**Clone 選擇說** : 高等動物에서 觀察되는 獲得免疫의 特徵의 한가지는 각각의 個體가 一見 無限하다고 생각되는 莫大한 種類의 抗原에 對應하여 特異的인 免疫應答을 惹起하는 能力을 가지고 있으나 自己自身の 몸속에 들어있는 抗原成分(他個體에 移入하면 抗原으로서 作動하는 物質)에 대해서는 免疫應答을 일으키지 않는다는 事實이다. Clone 選擇說은 사실 이 疑問에 대한 說明으로서 提唱된 것이다. 이 論理에 따르면 免疫擔當細胞인 淋巴系細胞의 分化過程에는 적어도 3가지의 生物學的으로 獨特한 段階가 있다고 믿어진다(圖 3). 즉 ① 造血幹細胞가 免疫中樞淋巴組織(胸腺 및 F囊 또는 相同器官)에 들어가 림바球로 分化되어 未知의 遺傳子 機構에 의해서 多樣한 免疫擔當細胞 clone 을 만들어내는 段階와 ② 이와같이 하여 생겨난 機能的으로 未熟한 免疫擔當細胞 clone 이 自己(self)成分( $S_1, S_2, S_3 \dots$ ) 또는 外部로부터 導入된 非自己(not self)의 抗原成分과 接觸하므로써 그들에 對應하는 細胞 clone 만이 特異的으로 消滅되는 (clone 淘汰) 段階이다. 最近의 研究로는 clone 淘汰의 對象으로 되는 것은 반드시 未熟 淋巴系細胞만으로 限定되는 것은 아닌 것 같이 보이며 clone 淘汰의 對象이 되지 않은 細胞 clone 은 그대로 機能的으로 成熟한 免疫擔當細胞로 되어 末梢淋巴組織(脾, 淋巴節)에 들어간다. ③ 세째번 段階에서는 이들 淋巴組織에 들어간 각각의 免疫擔當細胞 clone 이 각각에 對應하는 抗原과 맞닥트리면 이것과 特異的으로 反應하므로써 增殖分化하여 抗體產生細胞인 形質細胞로 또는 感作림바球(sensitized lymphocyte)로 되면 免疫反應의 最終的인 發現過程에 關與하게 된다는 것이다.

**抗原特異的 Clone 細胞集團(림바球集團)** : 림바球가 抗原反應性이라는 面으로 보아 각각 相異한 特異的인 細胞 clone 의 集團이라는 充分한 證據가, 오늘날 얻어지

고 있다.

(A) 任意的 抗原에 對應하는 特異性을 지닌 抗原結合細胞의 頻度 :  $^{125}I$ 로 標識한 任意的 抗原과 autoradiography(自己放射法)를 併用하면 抗原과 特異的으로 結合하는 림바球의 形態나 그 頻度を 調査할 수 있다<sup>1-3, 73</sup>. 이 調査에서의 抗原結合細胞(antigen binding cell: ABC)의 頻度は 非免疫個體에 由來하는 림바球集團의 경우  $10^{-5} \sim 10^{-3}$ 이다. 이것으로서 림바球중의 극히 一部의 것만이 特定的 抗原을 認識하며 그것과 結合하는 것이라는 것을 알 수 있다.

(B) 放射活性이 높은 放射性抗原에 의한 抗原特異的 細胞 clone 의 不活化 : Ada 등<sup>1, 2</sup>은 림바球集團을 放射活性이 높은  $^{125}I$ 로 標識한 重合 flagellin 과 共存시킨 뒤 細胞移入法에 의하여 그 림바球集團의 抗體產生能을 調査한 結果 그 細胞集團이 flagellin 에 대한 抗體產生能을 特異的으로 消失하고 있는 것을 報告하고 있다. 이것은 放射線抗原과 結合한 림바球가 抗原으로부터 放出된 放射線에 의하여 特異的으로 不活化된 것에 의한다고 解釋되고 있다.

(C) 免疫吸着法에 의한 特異的 免疫細胞 clone 의 除去 : Wigzell 등<sup>101-103</sup>은 事前에 人  $\gamma$ -globulin(HGG)으로 免疫된 個體로부터 얻어진 림바球浮游液을 HGG-結合 glass 粒子 column 에 通過시키므로써 HGG 에 反應하는 免疫擔當細胞 clone 을 特異的으로 除去할 수 있다는 것을 報告하고 있다.

이것들 외에 가장 間接的 證據로서는 抗原에 反應하여 增殖을 開始한 特異的 細胞 clone 을 放射活性이 높은  $^3H$ -thymidine 에 의한 增殖細胞死滅法으로 特異的 除去에 成功한 Dutton 등의 實驗<sup>30</sup>이 있다.

이와같은 事實로 미루어 免疫擔當細胞가 抗原特異性을 갖는 細胞 clone 으로서 存在한다는 것은 오늘날 거이 틀림없는 것으로 생각되고 있다. 따라서 一見 全然 똑같은 것으로 보이는 림바球는 抗原特異性이란 面에서 볼때 극히 異質的인 細胞 clone 의 集團이라고 볼 수 있다. 그러면 그와 같은 細胞 clone 이 도대체 어떻게 하여 생겨나는 것일까 하는 것이 問題의 焦點이 된다.

**Ig 或은 림바球的 抗原受容體多樣性的 發生機轉** : 生體를 構成하고 있는 細胞는 모두 한 個의 受精卵에 由來하는 것이므로 個體發生의 過程에서 어떤 일이 일어나지 않는 限 그들의 遺傳子組成은 同一하여야 할 것이다. 따라서 生體를 構成하고 있는 各種의 組織細胞間에서 普遍的으로 보이는 細胞의 形態學的 및 機能的 分化는 發生의 進行과 더불어 遺傳情報의 選擇의 活性

화가 順序 바르게 일어나는 것에 의거할 것이다. 個體의 發生이 正常的으로 進行되어 生體가 正常的 機能을 繼續하기 위해서는 正確한 時期에 組織 또는 細胞水準의 正確한 場所에서 正確한 遺傳情報가 發現될 必要가 있으며 이것은 매우 巧妙한 調節機構에 의해서 行해지는 것이 틀림없을 것이다.

여기에서 이 문제를 우리들의 關心事인 淋巴系細胞의 多樣性的 起源과 關聯하여 考察해볼 必要가 있을 것이다. 오늘날 많은 免疫學者들에게 一般的으로 認定되고 있는 것에 따르면 抗體의 抗原結合部位의 特異性은 基本的으로는 그 一次構造에 있으며, 이것과 같은 構造를 갖는 Ig 分子(抗體)가 抗原受容體로서 각각의 淋巴球의 細胞膜에 嵌入되어 있는 것으로 생각되고 있다.<sup>32, 47, 67, 92</sup> 따라서 이들 淋巴系細胞 clone의 發生機轉에 관한 論議는 結局 Ig의 多樣성이 어떻게 하여 招來되는가에 集約된다. 그러므로 의당 여기에서 ① Ig의 遺傳情報의 多樣性的 發生機轉과 ② Ig 遺傳子의 構築과 그 發現機轉에 대한 解答이 얻어져야 할 것이다.

이 問題에 관해서는 Burnet<sup>16)</sup> 以來 實로 많은 model과 假說이 提唱되어 왔으며 이들 假說은 크게 體細胞突然變異說과 生殖細胞由來說의 두가지로 나눌 수 있다.

(A) 體細胞突然變異說: Burnet<sup>16)</sup> 및 Lederberg<sup>58)</sup>에 의해서 먼저 처음으로 提唱된 說로 淋巴系細胞의 個體發生 동안에 抗體特異性을 code 하는 遺傳子(antibody gene)에 高頻度로 體細胞突然變異(somatic mutation)가 일어나 淋巴球集團중의 抗體遺傳子에 대하여 多樣한 細胞 clone이 發生한다고 생각하는 것이다. 이 假說에서는 각각의 淋巴球는 한 雙의 抗體遺傳子를 가지고 있으므로 充分하다는 것이다.

(B) 生殖細胞由來說: 體細胞突然變異說에 相對되는 正反對의 생각으로 이 假說(germ line theory)에서는 모든 種類의 抗原에 對應하는 抗體遺傳子가 한 set로 되어 genome 속에 嵌入되어 있어서 그것이 生殖細胞를 通하여 한世代에서 다른世代로 이어져 간다고 보고 있다<sup>28, 87, 89</sup>. 그러므로 이 說에서는 生體가 도대체 몇 種類의 抗體遺傳子를 지니고 있는 것인가, 즉 抗原의 種類는 도대체 얼마나 되는 것인가 그만큼의 遺傳情報를 한 genone 속에 貯藏할수 있는 것인가 그리고 그 set 속에서 어떻게 하여 한 種類의 遺傳情報만 발견되는 것인가 하는 問題들이 未解決로 남아 있다.

(C) Translocon 說: 1960年代를 통하여 Ig의 一次構造의 解明이 顯著히 進展되므로서 Ig의 遺傳支配에

대한 考察도 變하게 되었다. 오늘날 많은 免疫學者들간에 적어도 다음의 두가지 點에 관해서는 大體的인 合意가 이루어진 것으로 보인다.<sup>32, 37, 92, 104)</sup> ① Ig의 構成要素인 L chain과 H chain 어느것에 대해서도 amino 酸配列이 比較的 一定한 constant(C)部位와 amino 酸配列에 큰 變異性이 보이는 variable(V)部位(圖 2 參照)는 각각 相異한 遺傳子에 의해서 code 되어 있을 것이다. ② 적어도 C部位를 code 하고 있는 遺傳子의 數는 Ig의 各 class(表 1 參照)에 있어 多分히 한個씩 存在하는데 지나지 않을 것이다.

Ig의 遺傳支配에 관한 그와같은 생각을 背景으로 하여 Gally 및 Edelman<sup>37)</sup>은 前述한 바와 같이 translocon 假說을 提唱하였다. 그들에 의하면 ① Ig를 構成하고 있는 각각의 polypeptide chain의 一次構造를 code 하는 構造遺傳子는 적어도 세가지의 서로 獨立的인 染色體上에 位置하는 遺傳子叢으로서 存在한다고 생각된다. ② 이들 각각의 遺傳子叢에 있어 V部位와 C部位를 code 하는 遺傳子는 반드시 隣接하여 位置하고 있는 것은 아니다. ③ 그렇다면 각각의 polypeptide chain에 對應하는 mRNA가 轉寫되기 위해서는 V遺傳子와 C遺傳子로부터 VC 構造遺傳子가 생길 必要가 있으며, 그 때문에 特殊한 轉座(translocation)를 行할 機構가 必要하게 된다. 그들은 이들 遺傳子叢을 translocon 이라고 불렀으며, 이것을 Ig 遺傳子의 進化的 基本的 單位라고 생각하는 것이다.

Ig의 一次構造 및 그 遺傳支配에 대해서 現在까지 얻어진 知見에 根據하여 생각한다면 거의 이 假說과 大同小異의 推定을 취하지 않을수 없을 것으로 보인다. 따라서 問題는 각각의 translocon을 構成하는 V遺傳子에 대해서 體細胞突然變異說의 立場을 取하느냐 生殖細胞說의 立場을 取하느냐 하는 것이다. 즉 Ig의 多樣性을 說明하기 위해서는 어느 정도의 V遺傳子가 必要한가 하는 것이다. Edelman 등<sup>32, 37)</sup>의 假說에 의하면 L chain과 H chain의 結合에 의해서 얻어지는 抗原結合部位의 種類는  $10^3 \times 10^3 = 10^6$ 個가 되어 그리 많은 遺傳子의 存在를 考慮하지 않더라도 無限에 가까운 種類의 抗原結合部位를 만들어 낼수 있다는 것이다. 如何間에 V遺傳子水準에서의 體細胞突然變異說이나 또는 生殖細胞由來說이라는 最近의 分子免疫學의 topic의 하나로서 兩者를 區別하고자 하는 것은 오늘날 Ig의 一次構造의 解析에서가 아니고 L chain 또는 H chain에 對應하는 mRNA와 相補的으로 結合(hybridize)하는 DNA가 體細胞중에 어느 程度 含有되어 있는가에 따라 決定하고자 하는 데까지 와있다.<sup>56, 57, 104, 105)</sup>.

現在로서는 研究室에 따라 mRNA의 調製方法에 多少의 技術的인 差異가 있는 것으로 서로 相反되는 結果가 얻어지고 있으나 많지 않은 將來에 이 問題에 대해서도 結末이 있게 될 것이다.

**自己寬容과 獲得免疫性寬容** : 免疫細胞分化의 第2段階 즉 自己成分에 反應할수 있는 細胞 clone이 淘汰되는 過程도 아직 充分히 밝혀져 있지 못하다. 그러나 이 問題는 單純히 學術的인 興味뿐만 아니라 移殖免疫(transplantation immunity) 또는 自己免疫疾患(auto-immune disease)과 같은 臨床面으로의 應用可能性이 극히 높은 경우도 많은 研究者들의 關心을 集中시켜 過去 20餘年間に 걸쳐 着實히 研究가 進歩되어 왔다. 이와 같은 研究는 實驗的으로는 實驗動物에 “非自己”의 抗原을 移入시켜 그 抗原에 對應하는 免疫應答을 特異的으로 喪失시키므로써 達成케 할수 있다. 이 狀態를 獲得免疫性寬容(acquired immunological tolerance)이라고 한다. 예컨대 ① 胎生期 또는 新生兒期에 非自己의 抗原(특히 生細胞)을 移入하므로써 그 個體가 成體로 되었을 때 移入되었던 抗原에 對應하는 免疫學的寬容(免疫耐性)이 獲得된다는 것이 알려져 있으며<sup>12,13</sup>, ② 放射線, 藥劑, 抗淋巴球血清 등에 의한 免疫抑制處置와 抗原移入을 併用하는 것에 의해서<sup>10,12,88,89</sup>, 또는 ③ 過剩 或은 極微量의 抗原(蛋白質, 多糖類, flagellin, hapten 등)을 投與함으로써 그들 抗原에 對應하는 特異的免疫寬容을 成體에 誘導하는 것도 可能하다<sup>5,26,27,28,35,44,50,52,74</sup>. 특히 이 마지막 接近方法은 獲得性免疫寬容의 細胞性機構의 研究에 最近 매우 흔히 利用되고 있는 것으로 보인다. 이들 實驗에서 밝혀진 한가지 重要한 事實은 같은 抗原物質이라 할지라도 그 狀態에 따라 免疫原(immunogen)으로서의 作用이 강한 것과 寬容性誘導能이 강한 것(tolerogen 또는 paralytogen)으로 나눌수 있다는 것이다. 예컨대 HGG에 대해서 말하면 그 凝集性 aHGG는 免疫原성이 매우 높으나 溶解性 sHGG는 寬容性誘導能이 높다는 것이 알려져 있다<sup>52</sup>. 이와같이 抗原이라 할지라도 그 存在樣式에 따라 生體에 있어서의 免疫應答을 일으키기 쉬운 것으로 되며 免疫寬容性을 일으키게끔 作動하기도 하는 것이다. 이 事實은 自己寬容(self tolerance)의 成立機轉을 考慮하는 경우에도 自己抗原의 存在樣式에 關聯하여 重要한 示唆를 던져주는 것이다. 只今까지 免疫寬容 또는 特異的免疫無反應狀態의 成立에 關하여 몇가지 機構가 推定的으로 알려져 있다.<sup>15,28,39,44,45,48,73,97</sup>.

(A) Clone 淘汰 : 免疫寬容의 成立機轉을 說明하기 위한 假說로서 가장 一般的인 생각은 Burnet가 提唱

한 自己抗原 또는 問題의 抗原에 對應하는 淋巴細胞 clone의 消滅에 의한다는 것이다<sup>16</sup>. 그러나 特異的인 淋巴細胞 clone의 消滅機轉은 아직 充分히 解明되어 있지 못하다.

(B) 抗原受容體의 Masking 蛋白質 carrier에 結合된 hapten에 對應하는 抗體產生의 경우에는 hapten으로 淋巴球의 抗原受容體를 masking(覆面)하므로써 特異的 無反應狀態를 誘導할 수 있다<sup>5,35,50,74</sup>. 그러나 이와같이 masking된 細胞가 不可逆的으로 不活化된 것인가 어떤가는 아직 充分히 밝혀져 있는 것 같지 않다. 萬若 이와같은 抑制가 不可逆的이라는 것이 證明된다면 같은 機構가 上述한 淋巴細胞 clone의 消滅機轉으로서 作動할 可能性을 考慮할수 있다. 이 點에 關한 實驗的 解明이 要望되고 있다.

(C) 血清阻止因子 : 免疫寬容의 實驗的인 研究는 歷史的으로 于先 移植免疫으로부터 始作되었던 것이나<sup>12,13</sup>, 最近의 研究에 의하면 同種移植에 대하여 免疫寬容을 獲得한 個體의 淋巴球 中には 移植片과 같은 抗原組成을 갖는 細胞에 대하여 試驗管內에서 細胞傷害作用(cytotoxic action)을 갖는 것이 包含되어 있었고 또한 그 作用은 같은 個體로부터 얻어진 血清에 의해서 阻止된다는 것이 報告되고 있다<sup>8,45</sup>. 따라서 이들 實驗에 關한한 移植片이 지니고 있는 抗原에 對應하는 淋巴系細胞 clone의 消滅에 의해서 免疫寬容이 誘導된 것이 아닌가 하는 示唆도 있다. 마찬가지로 自己寬容의 경우에도 自己抗原에 反應할수 있는 淋巴球와 그 阻止因子가 存在한다는 것이 報告되고 있다<sup>20,21,100</sup>. 이와같이 淋巴球의 作用을 阻止하는 因子의 本體에 關해서는 遮斷抗體(blocking antibody), 可溶性抗原, 或은 可溶性의 抗原-抗體複合體등이 考慮되고 있다.<sup>8,20,21,45,97,100</sup>.

(D) Suppressor T細胞 : 最近에는 T細胞依存性抗原에 對應하는 抗體產生應答의 경우에는 B細胞의 抗體產生을 돕는 helper T細胞뿐만 아니라 또한 反對로 抗體產生을 抑壓하는 T細胞의 存在도 알려졌다<sup>38,94,98</sup>. 더구나 이들 suppressor T細胞는 正常個體에 移入되므로써 免疫寬容을 誘導하는 경우가 있다는 것도 報告되고 있다<sup>39</sup>. 이와같은 事實로서 T細胞는 免疫應答을 바른 方向으로 進行시키거나 反對方向으로 抑壓하는 調節者로서의 作用도 지니고 있음이 示唆되고 있다.<sup>38,39,94,98</sup>. 一旦 免疫應答이 成立하였음에도 不拘하고 이와같은 suppressor T細胞의 作用에 의하여 現象的으로 特異的인 免疫無反應狀態가 誘起될 可能性도 考慮될수 있는 것이다.

또한 T細胞依存性抗原에 對應하는 抗體產生感應의 경우에는 ④ T細胞, ⑤ B細胞 또는 ⑥ 그 兩쪽에 特異的인 免疫抑制(tolerance)가 걸리면 免疫應答이 나타나지 않게 된다. Weigle 등<sup>17, 90)</sup>에 의하면 T細胞는 B細胞에 比하여 寬容이 誘導되기 쉽다는 것이다. 따라서 自己寬容의 경우에는 T細胞水準으로 免疫寬容이 成立하고 있으면 가령 B細胞는 寬容이 되지 않았다 하더라도 個體로서는 自己抗原에 對應하는 抗體를 만들 念慮는 없게 된다. 이와같이 생각하면 個體의 老化和 더불어 免疫機能이 低下하여 가는데 反하여 自己抗體의 出現頻도가 높아진다는 事實은 suppressor T細胞機能의 低下에 의한 自己寬容의 崩壞로 說明할 수 있을 것이다. 사실 個體의 老化和 더불어 T細胞機能은 低下되나 B細胞機能은 顯著한 減少를 나타내지 않는다는 것이 알려져 있다. Suppressor T細胞는 自己寬容 또는 老化和의 關聯에서 今後 漸次 그 重要性이 增加될 것으로 보인다.

### 免疫細胞의 增殖과 分化

免疫擔當細胞分化의 第3段階 즉 抗原刺戟 후에 있어서의 抗體產生細胞의 增殖分化過程에 대해서도 過去 20餘年間に 걸쳐 廣範하게 研究가 이루어졌다<sup>31, 34, 48, 60, 73, 90)</sup>. 最近 이 分野의 研究者의 關心은 特히 그 初期過程 즉 macrophage(大食細胞)와 T-B細胞間의 協同作用의 細胞 및 分子機構의 解明에 모여지고 있다는 것이다<sup>31, 34, 48, 90)</sup>.

最近 널리 받아들여져 있는 思考에 따르면, 抗體의 合成에 關與하는 B細胞의 活性化는 多分히 두가지 信號에 의해서 이룩될 것이라는 것이다<sup>15, 90)</sup>. 즉 그 첫째 信號은 Ig 受容體와 抗原과의 結合에 의하여 附與되는 것이나 이것만으로는 B細胞의 活性化는 일어나지 않는다(예: I價의 hapten 으로서는 抗體產生이 誘導되지 못함). 둘째 信號은 T細胞依存性抗原에 대한 抗體產生感應의 경우 抗原에 의하여 特異적으로 活性化된 T細胞로부터 나가는 T細胞因子에 의해서 附與된다. 이 因子는 첫째 信號을 받은 B細胞에 대해서 非特異적으로 作用하여 이것을 活性化시킨다는 것이 알려졌다. 한편 T細胞非依存性抗原의 대한 抗體產生感應의 경우에는 그 抗原構造, 特히 抗原決定基의 配列의 特異性 때문에 抗原自身에 의해서 첫째 및 둘째 信號가 附與되는 것으로 생각된다.

### 組織適合性抗原과 T-B細胞間 協同作用

組織適合性抗原: 獲得性免疫機構가 確立된 高等動物에서는 同種個體間의 組織移植에 있어 障壁(barrier)으로서 作用하는 組織適合性抗原(histocompatibility antigen)의 存在가 알려져 있다<sup>4, 11, 12)</sup>. 組織適合性抗原과 그 遺傳支配에 관해서는 많은 近交系가 利用될 수 있는 생쥐에서 가장 잘 解析되어 있어서 이 種에서는 同種移植拒否反應에 있어 重要役割을 다하는 H-2抗原과 그것을 支配하는 H-2 遺傳子外에 比較的 弱한 抗移植性을 나타내는(minor) 組織適合性抗原(non H-2)과 그것을 支配하는 數많은 遺傳子座의 存在가 알려졌다. 생쥐 以外에도 지금까지 調査된 것이 모든 哺乳類에서 생쥐의 H-2座에 相當하는 組織適合性遺傳子座의 存在가 알려졌다.

最近 數年間に 組織適合性遺傳子座와 그것에 의해서 支配되고 있는 各가지 遺傳形質에 대한 解析이 急速히 進展되어 오늘날에는 이 遺傳子座가 細胞表面構造에 密接하게 關係된 많은 抗原構造를 支配하는 몇가지 遺傳子로 이루어지는 複合座位(complex loci)라는 것이 알려졌다<sup>65)</sup>. 더욱 興味로운 것은 생쥐를 사용한 解析에서 이 遺傳子複合座位 중에는 特定の 抗原에 對應하는 免疫應答을 支配하는 遺傳子(immune response gene; Ir)가 들어있다는 것이 알려지게 된 事實이다<sup>64-66)</sup>. 이 遺傳子是 特히 T細胞에 發現하는 것으로 보이며 問題의 抗原에 反應할 수 있는 T細胞를 缺如한 個體는, 비록 B細胞에 그 抗原에 對應하는 Ig를 위한 遺傳情報을 가지고 있다손 치더라도 抗體產生은 일어나지 않는다는 것이다.

組織適合성을 달리하는 T-B細胞間의 協同作用: 最近 數年間に 組織適合성을 달리하는 T-B細胞間에서는 協同作用이 圓滑하지 않으며 抗體產生도 進行되지 않는다는 것이 알려졌다<sup>40, 51, 54, 55)</sup>. 遺傳적으로 胸腺을 缺如하는 nude mouse에서는 T細胞依存性抗原인 羊赤血球(SRBC)에 대한 抗體產生能은 缺如하나 이들 생쥐에 組織適合성을 같이하는 생쥐의 胸腺細胞를 移入하면 抗體產生이 있게되나 組織適合성을 달리하는 생쥐의 胎腺細胞의 移入에 의해서는 그와같은 回復이 보이지 않는다<sup>54, 55)</sup>. 다른 한가지는 組織適合성을 달리하는 2系統의 생쥐를 使用하여 한쪽은 DPN-KLH로 免疫, 다른 쪽은 다른 蛋白質(BGG)로 免疫한 一定期間後 BGG 免疫群의 脾臟細胞를 2系統의 F<sub>1</sub> 생쥐에 移入後 24時間되어 600 R 照射하여 T細胞의 helper 機能



(이 機能은 放射線抵抗性)을 남기고 이와같이 處理된 생쥐에 DNP-KLH 免疫群의 脾臟細胞에서 抗 $\theta$  血清處理로 T細胞를 除去한 DNP-KLH로 感作된 B細胞를 移入하여 이것을 DNP-BGG로 免疫하여 이들 組織適合性を 달리하는 T-B細胞間的 協同作用의 有無를 調査한 것이다<sup>49,51</sup>). 이 實驗結果는 T-B細胞間的 協同作用이 順調롭게 行해지기 위해서는 H-2遺傳子座<sup>51</sup>), 特히 그중에서도 I部位가 一致되어 있을 必要가 있음을 나타내었으며 T-B細胞間的 協同作用에 Ir 遺傳子の 生産物(細胞表面抗原)이 關與하고 있다는 것을 示唆하였다.

### 結 言

本稿는 clone 選擇說에 의한 免疫理論에 根底하여 免疫擔當細胞의 分化過程에서 보이는 세가지 段階 중 幹細胞로부터 免疫擔當細胞 clone이 發生하는 段階, 自己抗原에 反應하는 細胞 clone의 消滅(自己寛容의 成立) 段階 및 抗原刺戟에 反應하여 抗體產生細胞가 增殖分化하는 段階의 各々に 대하여 一般의인 思考의 變遷과 最近의 研究動向을 대충 概觀한 것이다. 免疫細胞學 또는 分子免疫學의 最近의 發展 중에서 特히 注目할만한 것은 T細胞에는 B細胞에서 發見되고 있는 Ig受容體와는 若干 그 趣旨를 달리하는 獨特한 構造를 갖는 抗原受容體가 存在한다는 것, 이것과 Ir 遺傳子の 生産物 또는 B細胞의 活性化에 關與하는 T細胞因子가 깊은 聯關을 가지고 있을 것이라는 點이다. 이 分野에 있어서의 今後의 研究의 進展은 組織適合性抗原의 化學構造의 究明과 나란히하여 抗原受容體(Ig)의 分子進化, 組織適合性抗原의 生物學的 或은 進化的意義, 또한 兩者의 分子進化的 關係를 思考하는데 있어 많은 興味는은 知見이 얻어질 것이 期待된다.

### 參 考 文 獻

1. Ada, G.L.: *Transplant. Rev.* (1970) 5 : 105.
2. Ada, G.L. and Byrt, P.: *Nature* (1969) 222 : 1291.
3. Ada, G.L., Byrt, P., Mandel, T. and Warner, N.: *Developmental Aspects of Antibody Formation and Structure*(ed. Strelz, J. & Riha, M.), Academic Press, New York (1970) p. 503.
4. Abramoff, P. and LaVia, M.P. (eds.): *Biology of the Immune Response*, McGraw Hill, New

- York (1970).
5. Aldo-Benson, M. and Borel, Y.: *J. Immunol.* (1974) 112 : 1793.
6. Andersson, B. and Blomgren, H: *Cell. Immunol.* (1971) 2 : 411.
7. Bankhurst, A.D. and Warner, N. L. J. *Immunol.* (1971) 107 : 368.
8. Bansal, S.C., Hellstrom, K.E., Hellstrom, I. and Sjogren, H.O: *J. Exptl. Med.* (1973) 137 : 590.
9. Barret, J.T.: *Textbook of Immunology*, The Mosby Co, Saint Louis (1970).
10. Van Bekkum, D.W. and de Vries, M.J. *Radiation Chimaeras*, Logos Press, London (1967).
11. Bellanti, J.A.: *Immunology*, Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto (1971).
12. Billingham, R. and Silvers, W.: *The Immunobiology of Transplantation*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey (1971).
13. Billingham, R.E., Brent, L. and Medawar, P. B.: *Nature* (1953) 172 : 603.
14. Brent, L. and Holborow, J. (eds.): *Progress in Immunology*, II. Vol. 2, North-Holland Pub. Co., Amsterdam, Oxford (1974) p. 311.
15. Bretscher, P. and Cohn, M.: *Science* (1970) 169 : 1042.
16. Burnet, M.: *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*, Cambridge Univ. Press, London (1959).
17. Chiller, J.M., Habicht, G.S. and Weigle, W. O.: *Science* (1971) 171 : 813.
18. Claman, H.N. and Chaperon, E.A.: *Transplant. Rev.* (1969) 1 : 92.
19. Claman, H.N., Chaperon, E.A. and Triplett, R.F.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* (1966) 127 : 462.
20. Cohn, I.R. and Wekerle, H.: *Science* (1972) 176 : 1324.
21. Cohn, I.R. and Wekerle, H.: *J. Exptl. Med.* (1973) 137 : 224.
22. Cooper, M.D., Gabrielsen, A.E. and Good, R. A.: *Ontogeny of Immunity* (eds. Smith, R.T., Good, R.A. & Miescher, P.A.), Univ. Florida Press, Gainesville (1967).
23. Cooper, M.D., Peterson, R.D.A. and Good, R.

- A.: *Nature* (1965) 205 : 143.
24. Cooper, M.D., Peterson, R.D.A., South, M.A. and Good, R.A.: *J. Exptl. Med.* (1966) 123 : 75.
  25. Davis, A.J.S.: *Transplant. Rev.* (1969) 1 : 43.
  26. Diener, E. and Armstorg, W.D.: *J. Exptl. Med.* (1969) 129 : 591.
  27. Dresser, D.W.: *Immunology* (1961) 4 : 13.
  28. Dresser, D.W. and Mitchison, N.A.: *Advan. Immunol.* (1968) 6 : 253.
  29. Dreyer, W.J. and Bennet, J.C.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1965) 54 : 864.
  30. Dutton, R.W. and Mishell, R.I.: *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* (1967) 32 : 407.
  31. Dutton, R.W., Falkoff, R., Hirst, J.A., Hoffmann, M., Kappler, J.W., Kettman, J.R., Lesley, J.F. and Vann, D.: *Progress in Immunology* (ed. Amos, E.), Academic Press, New York, London (1971) p. 355.
  32. Edelman, G.M.: *Cellular Selection and Regulation in the Immune Response* (ed. Edelman, G.M.), Raven Press, New York (1974) p. 1.
  33. Feldmann, M.G. and Basten, A.: *J. Exptl. Med.* (1971) 134 : 103.
  34. Feldmann, M.G. and Nossal, J.V.: *Quart. Rev. Biol.* (1972) 47 : 269.
  35. Fidler, J.M. and Golub, E.S.: *J. Immunol.* (1974) 112 : 1891.
  36. Flanagan, S.P.: *Genet. Res. (Comb.)* (1966) 8 : 295.
  37. Gally, J.A. and Edelman, G.M.: *Ann. Rev. Genetics* (1972) 6 : 1.
  38. Gershon, R.K.: *Immunological Tolerance* (eds. Katz, D.H. & Benacerraf, B.), Academic Press, New York, London (1974) p. 466.
  39. Gershon, R.K. and Kondo, K.: *Immunology* (1971) 21 : 903.
  40. Glick, B., Chang, T.S. and Jaap, R.G.: *Poult. Sci.* (1956) 35 : 224.
  41. Good, R.A., Finstad, J. and Gatti, R.A.: In "Infectious Agents and Host Reactions", Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto (1970) p. 76.
  42. Good, R.A. and Gabrielsen, A.E. (eds.): *The Thymus in Immunobiology* (1964), Harper & Row, Pub., New York, Evanston, London.
  43. Grey, H.M., Kubo, R.T. and Cerottini, J.C.: *J. Exptl. Med.* (1972) 136 : 1323.
  44. Halliday, W.J.: *Bacteriol. Rev.* (1971) 35 : 267.
  45. Hellstrom, K.E. and Hellstrom, L.: *Advan. Immunol.* (1974) 18 : 209.
  46. Jerne, N.K.: *Aust. Ann. Med.* (1969) 4 : 345.
  47. Jerne, N.K.: *European J. Immunol.* (1971) 1 : 1.
  48. Katz, D.H. and Benacerraf, B. (eds.): *Immunological Tolerance*, Academic Press, New York, London (1974).
  49. Katz, D.H. and Benacerraf, B.: *The Immune System-Genes, Receptors, Signals* (eds. Sercarz, E.E., Williamson, A.R. & Fox, C.F.), Academic Press, New York, London (1974) p. 569.
  50. Katz, D.H., Hamaoka, T. and Benacerraf, B.: *J. Exptl. Med.* (1973) 136 : 1404.
  51. Katz, D.H., Hamaoka, T. and Benacerraf, B.: *J. Exptl. Med.* (1973) 137 : 1405.
  52. Kawaguchi, S.: *Immunology* (1970) 19 : 277.
  53. Kindred, B.: *European J. Immunol.* (1971) 1 : 59.
  54. Kindred, B.: *J. Immunol.* (1971) 107 : 1291.
  55. Kindred, B. and Shreffler, D.C.: *J. Immunol.* (1972) 109 : 940.
  56. Kolata, G.B.: *Science* (1974) 186 : 432.
  57. Leder, P., Honjo, T., Packman, S., Swan, D., Nau, M. and Norman, B.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1974) 71 : 5109.
  58. Lederberg, J.: *Stanford Med. Bull.* (1961) 19 : 53.
  59. Leslie, G.A.: *Am. J. Vet. Res.* (1975) 36 : 482.
  60. Makinodan, T., Sado, T., Groves, D.L. and Price, G.: *Current Topics in Microbiol. and Immunol.* (1969) 49 : 80.
  61. Manning, J.K., Reed, N.D. and Jutila, J. W.: *J. Immunol.* (1972) 108 : 1470.
  62. Marchalonis, J.J. and Cone, R.E.: *Transplant. Rev.* (1973) 14 : 3
  63. Martin, W.J. and Miller, J.F.A.P.: *J. Exptl. Med.* (1968) 128 : 855.
  64. McDevitt, H.O. and Landy, M. (eds.): *Genetic Control of Immune Responsiveness*, Academic Press, New York, London (1973).
  65. McDevitt, H.O., Bechtol, K.B., Hammerling,

- G.J., Lonai P. and Delovitch, T.C.: The Immune System-Genes, Receptors, Signals (eds. Sercarz, E.E., Williamson, A.A. and Fox, C.F.), Academic Press, New York, London (1974) p. 597.
66. McDevitt, H.O., Bechtol, K.B., Grumet, F.C., Mitchell, G.F. and Wegman, T.G.: *Progress in Immunology* (ed. Amos, B.), Academic Press, New York, London (1971) p. 495.
67. Mekela, O. and Cross, A.M.: *Progr. Allergy* (1970) 14 : 145.
68. Miller, J.F.A.P. and Mitchell, G.F.: *J. Exptl. Med.* (1968) 128 : 801.
69. Miller, J.F.A.P. and Mitchell, G.F.: *Transplant. Rev.* (1969) 1 : 3.
70. Miller, J.F.A.P. and Osoba, D.: *Physiol. Rev.* (1967) 47 : 437.
71. Mitchell, G.F. and Miller, J.F.A.P.: *J. Exptl. Med.* (1968) 128 : 821.
72. Moller, G. (ed.): *Transplantation Reviews 1*, Munksgaard, Copenhagen (1969).
73. Nossal, G.J.V. and Ada, G.L.: *Antigens, Lymphoid Cells and the Immune Response*, Academic Press, New York, London (1971).
74. Nossal, G.J.V., Pike, B.L. and Katz, D.H.: *J. Exptl. Med.* (1973) 138 : 312.
75. Nossal, G.J.V., Cunningham, A., Mitchell, G. F. and Miller, J.F.A.P.: *J. Exptl. Med.* (1968) 128 : 839.
76. Pantelouris, E.M.: *Immunology* (1971) 20 : 247.
77. Pantelouris, E.M. and Flisch, P.A.: *Immunology* (1972) 22 : 159.
78. Pennyenik, P.R.: *Transplantation* (1971) 11 : 417.
79. Pernis, B., Fornì, L. and Amante, L.: *J. Exptl. Med.* (1971) 132 : 1001.
80. Raff, M.C.: *Am. J. Pathol.* (1971) 65 : 467.
81. Reed, N. D. and Jutila, J.W.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* (1972) 139 : 1234.
82. Lisowska-Bernstein, B.A., Rinuy, A. and Vassalli, P.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1973) 70 : 2879.
83. Roelants, G.E., Fornì, L. and Pernis, B. J. *Exptl. Med.* (1973) 137 : 1060.
84. Roelants, G.E., Ryden, A., Hagg, L.B. and Loor, F.: *Nature* (1974) 247 : 106.
85. Roitt, I.M., Greaves, M.F., Torrigiant, G., Brostoff, J. and Playfaii, J.H.L.: *Lancet* (1969) 2 : 367.
86. Rygaard, J.: *Acta, Pathol. Microbiol. Scand.* (1969) 77 : 761.
87. Sado, T.: *SABCO J.* (1966) 2 : 78.
88. Schwartz, R.S.: *Progr. Allergy* (1965) 19 : 246.
89. Schwartz, R.S. and Demeshek, W.: *Nature* (1959) 183 : 1682.
90. Sercarz, E.E., Williamson, A.R. and Fox, C. F. (eds.): *The Immune System-Genes, Receptors, Signals*, Academic Press, New York, London (1974).
91. Shreffler, D.C. and David, C.S.: *Advan. Immunol.* (1975) 20 : 125.
92. Smith, G.P., Hood, L. and Fitch, W.M.: *Ann. Rev. Biochem.* (1971) 40 : 969.
93. Szilard, L.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1960) 44 : 293.
94. Tada, T.: *Immunological Tolerance* (eds. Katz, D.H. & Benacerraf, B.), Academic Press, New York, London (1974) p. 471.
95. Taylor, R.B.: *Transplant. Rev.* (1969) 1 : 144.
96. Vitella, E.S. and Uhr, J.W.: *Transplant. Rev.* (1973) 14 : 50.
97. Voisin, G.A.: *Cell. Immunol.* (1971) 2 : 670.
98. Waksman, B.H.: *Immunological Tolerance* (eds. Katz, D.H. & Benacerraf, B.), Academic Press, New York, London (1974) p. 431.
99. Weigle, W.O.: *Clin. Exptl. Immunol.* (1971) 9 : 437.
100. Wekerle, H. Cohen, I.R. and Feldman, M.: *Nature New Biol.* (1973) 241 : 25.
101. Wigzell, H.: *Transplant. Rev.* (1970) 5 : 76.
102. Wigzell, H. and Andersson, B.: *J. Exptl. Med.* (1969) 129 : 23.
103. Wigzell, H. and Mekela, O.: *J. Exptl. Med.* (1970) 132 : 110.
104. Williamson, A.R.: *Nature* (1974) 250 : 532.
105. Williamson, A.R., Premkumar, E. and Shoyab, M.: *Federation Proc.* (1975) 34 : 28.
106. Wolstenholme, G.E.W. and Knight, J. (eds.): *The Immunologically Competent Cells: Its*

nature and origin, Ciba Foundation Study Group No. 16, Little, Brown & Co., Boston (1963).

107. Wolstenholme, G.E.W. and O'Connor M.(eds.):

Cellular Aspects of Immunity, J. & A. Churchill Ltd., London (1960).

108. Wortis, H.H.: Clin. Exptl. Immunol. (1971) 8 : 305.

(著者：教授，獸醫學博士)