

小腸의 病態生理에 關한 知見

4. 腸管의 免疫機構

鄭 雲 翼

林昌亨 · 朴應鎭

家畜衛生研究所

서울大學校 獸醫科大學

緒 論

腸管은 營養素 以外에도 細菌, 病毒, 其他 高分子物質(macromolecule) 등이 經口의으로 들어오게 되므로 恒常 抗原刺戟을 받게 마련이다. 그러므로 腸管은 이들 異物을 消化吸收機能에 依하여 處理하기도 하지만 自己 防衛的인 固有의 免疫機構를 備置하여 侵入微生物을 處理하고 있는 것이다.

腸管의 特徵的인 免疫機構의 하나는 腸管의 粘膜固有層과 粘膜下組織에 存在하는 淋巴球 및 plasma 細胞, 回腸의 Payer板, 그리고 腸間膜淋巴節 등의 腸管淋巴系(gut associated lymphoid system, GALS)이고, 다른 하나는 侵入抗原에 對應하여 局所에서 獨立的으로 生産되고 選擇的으로 分泌하는 分泌型免疫系(secretory immunological system SIS)에 依한 局所免疫이다.

腸管에 있어서 局所免疫機構에 關한 研究은 1919년에 이미 Besredka¹⁾ 그리고 1922年 Davies²⁾에 依하여 Cholera 感染患者 糞便에 出現하는 凝集素를 檢出하고 이것을 coproantibody라고 命名한데서 注目하기 始作하였다. 이 coproantibody의 免疫學的인 役割은 血清中的의 抗體보다도 더 重要한 役割을 하고 있다는 것이 Burrow³⁾ 등에 依하여 밝혀졌다. Heremans 등⁴⁾에 依하여 1953年 血清中的의 IgA가 發見되었고 1965年 Tomasi 등이 唾液에서 別個의 IgA를 發見하였는데 이 IgA는 血清型 IgA와는 物理學的 및 免疫學的으로 相違한 것이었다 한다.

그後 이것을 分泌型 IgA (secretory IgA, s-IgA)로 命名되었다. 分泌型 IgA는 IgA dimer와 secretory piece로서 形成되었음이 밝혀졌다. Tomasi 등⁵⁾ (1968), Heremans 등⁷⁾ (1968) 그리고 Brandzaeg 등⁸⁾ (1970)의 研究에 따라, 外分泌液中的의 s-IgA는 局所에 있어서 抗原刺戟에 對應하여 全身과는 獨立的으로 腸粘膜下에 存在

하는 形質細胞에서 生産되어 選擇的으로 分泌되는 事實을 證明하고 局所免疫機構의 概念을 確立하였다.

더우기 Halpern 및 Koshland⁹⁾ (1970)에 依한 J chain 發見으로 polymer型 IgA와 IgM에는 J chain이 存在한다는 事實과 分泌型 IgA에는 s-IgA 以外에도 s-IgM이 存在함을 證明하였다.

이와 反對로 IgA는 血清中的의 major component이고 腸管에서 局所的으로 生産되나 腸管腔內로 分泌되지 않고 있다. 分泌型免疫系가 first line of defence인데 反하여 IgG를 主役으로 하는 免疫反應은 second line of defence라고 한다¹⁰⁾ (圖 1).

여기서는 腸管免疫에 있어 가장 特徵的인 GALS와 s-IgA系를 中心으로 考察하고자 한다.

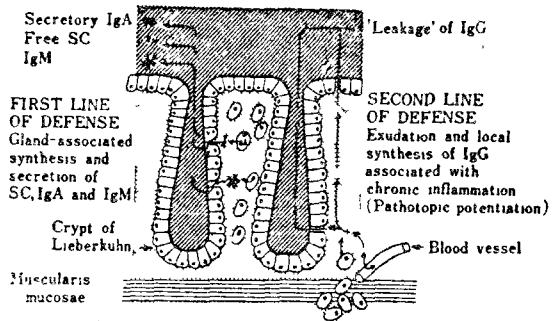


圖 1 局所免疫應答의 schema (Brandzaeg)

腸管淋巴系

腸管淋巴系(gut associated lymphoid system, GALS)는 腸管의 1/4을 占有하고¹¹⁾ 그 크기는 脾臟 크기와 比較되는 程度의 組織이며¹²⁾ 그 中心이 되는 것은 Payer氏板이다. Payer氏板은 回腸末端에 많이 存在하고 있으며 特殊한 上皮細胞에 被覆되어 있는 淋巴球의 集團

으로서 鳥類의 Bursa Fabricius에 該當되는 것으로 생각된다.

Craig 등^{13,14)} (1971, 1975)은 大量의 X線照射를 받은 토끼에 Payer氏板細胞를 注射한 結果 腸管과 脾臟에 IgA 生産細胞가 出現하고 있음을 보고 Payer 氏板內의 細胞에는 IgA 生産前驅細胞가 있다고 發表하였다. 그리고 Rudzika 등⁵⁾ (1975)은 X線照射를 한 토끼에 Payer 氏板淋巴球와 淋巴節細胞를 各各 注入하였더니 前者는 腸粘膜炎에 多數의 IgA 含有淋巴球를 觀察할 수 있었는데 反하여 後者에서는 이런 現象이 觀察되지 않은 事實을 들어 Payer氏板에는 IgA 生産前驅細胞가 存在함을 示唆하고 있다. 또 Guy-Grand 등¹⁶⁾ (1974)은 mouse 實驗으로서 Payer氏板中の 淋巴球가 增加할 때는 IgA를 surface Ig로서 지닌 細胞가 著明하게 增加함을 보았다. Payer氏板 속의 淋巴球에는 IgA 含有細胞數가 觀察되지 않으나 surface Ig를 지닌 淋巴球가 Payer氏板에서 腸間膜淋巴節, 이어서 胸管으로 移動하며 GALS內를 淋巴球가 回遊하게 됨에 따라 이 細胞들이 分化, 增殖, 成熟하는 것으로 생각하고 있다.

McWilliams 등¹⁷⁾ (1975)은 rat의 胸管 및 腸間膜淋巴節의 淋巴球를 ³H-thymidin으로 標識한 後에 同種 rat에 注入한바 이들 細胞는 主로 腸粘膜炎下組織에 migrate한데 反하여 末梢淋巴節에서 일은 淋巴球는 同一한 實驗에서 腸粘膜炎에 migrate하지 않았다. 即 GALS內의 淋巴球만이 이런 migration이 일어난 것이며 腸管淋巴球는 腸粘膜炎에 homing하는 特殊機構가 存在하고 있음을 말해 주는 것이다. Vitteta 등¹⁸⁾ (1974)은 活性化된 T細胞가 IgM에서 다른 Ig로 轉換하는데 必要한 것으로 생각하고 있으며 nud mouse에 있어서 IgA는 거의 存在하지 않는다는 事實과 胸腺剔除 토끼에서 IgA 生産 및 血清 IgA 抗體에 依한 反應이 抑制된다는 事實 등으로서 IgA 生産에는 T細胞가 必要하다고 豫想하고 있다.

이와 같이 骨髓由來幹細胞(stem cell)는 腸管 Payer氏板을 爲始한 bursa equivalent의 GALS를 지나갈때 B淋巴球가 되고 거기서 IgA의 surface Ig를 지니고 腸間膜淋巴節에서 胸管으로 回遊하는 途中에 T細胞나 또 抗原刺戟으로 增殖, 分化, 成熟하여 polymer Ig를 細胞質에 가진 形質細胞로 된 후에야 腸粘膜炎에 homing하는 것으로 생각하고 있다.

腸粘膜炎에 淋巴球가 歸趨하는 homing mechanism은 Guy-Grand 등¹⁹⁾ (1974)에 依하면 "gut-oriented" blast의 細胞表面에는 IgA 2分體가 있는데 이것이 腸上皮細胞에서 만들어지고 있는 secretory component(SC)와 親和性을 가지고 있기 때문이라고 한다. 그러나 이 機構는 IgM에도 該當되어야 한다. 왜 그러나 하면 幼兒期

의 腸粘膜炎에는 IgM 含有細胞數가 IgA와 同程度 乃至 그 以上 存在하고 있다는 事實, 그리고 IgA 缺損症일때 代償으로 IgM 含有細胞가 增加하는 事實, 더우기 IgM은 IgA와 同一하게 SC에 對한 親和性이 있다는 點²⁰⁾을 생각할때 納得하기 어렵다. Brandzaeg 등²¹⁾ (1976)도 사람의 B淋巴球의 膜上에는 J chain을 지닌 IgM도 그리고 SC에 對한 結合基도 갖고 있지 않아 血液中에 循環하고 있는 B淋巴球의 homing에는 SC와는 關係가 없다고 指摘하고 있다.

末梢血中에 있는 大部分의 淋巴芽球는 活性化된 淋巴濾胞의 芽中心(germinal center)에서 clone의 分裂增殖過程(clonal expansion process)이 일어나고 生産된 Ig의 種類와는 關係 없이 J chain을 지니게 된다. 이 J chain 陽性細胞의 持續的供給에 따라 正常動物의 腸粘膜炎에 分布하는 免疫細胞가 存在維持되는 것으로 推定하고 있다. 또한 小腸上皮細胞間에 있는 T細胞²²⁾의 一部는 腸粘膜炎固有層에 돌아가서 適切한 抗原刺戟을 B細胞分化過程에 傳達하고(helper T cell function), 그리고 B細胞를 Ig 生産細胞로 分化시킨다(圖 2).

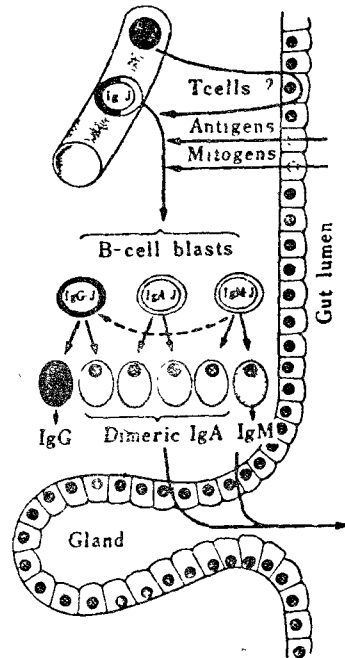


圖 2 免疫細胞의 起源과 分化(Brandzaeg)

Brandzaeg 등²¹⁾ (1976)에 依하면 血中에 循環되고 있는 J chain 陽性細胞는 Ig의 class에 關係 없이 腸粘膜炎에 到達하여 T細胞의 作用, 抗原 및 mitogen에 依해 IgA 2分體를 生産하는 形質細胞로 되는 것으로 想定하였고 動物實驗에서 Ig 生産細胞의 分化過程에 있어서 IgM에서 IgG, 이어서 IgA로 그리고 또 IgM에서 直接 IgA로 轉換하는 事實을 確認한바 있다.

s-IgA의 構造

IgA: Hermans 등⁴⁾(1959)에 의해서 처음으로 發見된 Ig이다. IgA의 抗原性を 決定하는 a-chain의 分子量은 52,000~56,000이며 a-chain에는 2個의 subclass가 있는데 血清 속에는 a₁이 많고 a₂는 적다. 兩者는 抗原性에 따라 區別된다. 사람의 血清 속에는 monomer IgA가 主體이고 monomer와 polymer의 比率는 10:1로 되었다. 血清 IgA의 生産部位에 關해서는 Bazin 등²³⁾(1970)이 mouse 全身 또는 腸管淋巴組織의 X線照射한 實驗에서 볼때 血清 IgA는 顯著하게 減少하고 있으나 腸管淋巴組織을 X線에서 防禦하여 주면 IgA의 減少가 나타나지 않은 事實로서 血清 IgA는 腸管에서 由來한 것이라고 할수 있다.

血清 IgA는 全 IgA量의 10~20%만 占有할 뿐이며 Tomasi 등⁵⁾에 의해 IgA는 外分泌液 속의 主要한 抗體 class임이 明白해졌다. 더우기 分泌液 속의 IgA 分子는 血清 IgA와는 相違하며 secretory component(SC)와 2分子의 IgA가 結合한 것이 밝혀져 局所免疫機構에 關與하는 重要한 抗體로 注目되고 있다. IgA와 s-IgA의 物理化學的性狀은 表 1 과 같다.

表 1 IgA와 s-IgA의 差異

| | IgA | s-IgA |
|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| 構 成 | $\alpha_2L_2(\alpha_2L_2)_n \cdot J$ | $(\alpha_2L_2)_2 \cdot J \cdot SC$ |
| 沈 降 定 數 | 6.5, 9, 15, | 10.9~11.7 |
| 分 子 量 | 160,000 × n | 385,000 |
| 産 生 部 位 | 淋巴節, 脾臟 一部分泌系組織 | 分泌系組織 |
| 酵素에 對한 抵 抗性 | (+) | (+) |

Secretory Component(SC): 分泌液 속의 IgA와 結合되고 있는 糖蛋白으로서 發見되었는데 當初에는 transport piece²⁴⁾ 또는 secretory piece⁶⁾라고 命名하였다. 1969年 WHO에서 secretory component로 統一되었다.

SC는 分子量이 70,000~80,000이며 約 12~15%의 糖蛋白이 含有되었고 抗原構造가 全혀 없다. SC는 Ig 生産과는 關係 없이 腸上皮細胞에서 만들어지고 있다.

Touville 등²⁵⁾(1969)은 goblet 細胞에서 이 SC가 生産되는 것이라고 하였으며 이 事實을 Comoglio 등²⁶⁾(1973)이 追認하였다. 그러나 正常人 腸粘膜에서 SC가 腸上皮細胞에 局限하여 生産하고 있음을 Brandzeag 등¹⁰⁾에 의해 確認되었다.

Brandzeag 등¹⁰⁾(1973)에 의하면 SC에는 2個의 抗原 決定基가 있는데 그 하나는 s-IgA에 結合된 bound SC

에서도 그리고 free SC에서도 볼수 있는 antigenic determinant(A-determinant)이고 다른 하나는 free SC에서는 SC 抗體가 accessible한데 反하여 s-IgA에 結合될 때는 包埋된 狀態가 되어 抗原決定基가 mask됨으로써 SC에 對한 抗體가 inaccessible하는 I-determinant가 있다.

사람의 SC는 IgA 2分體와 S-S 結合으로 되었다. free SC와 血清 IgA는 *in vitro*에서 結合시킬수 있으나 이때의 IgA는 polymer 狀態여야 한다. 이 事實은 J chain이 SC와 血清 IgA 結合에 關與함을 뜻한다. 이런 點에서 J chain을 지니고 있는 polymer型 IgM도 SC와 結合하고 있다.

SC 生産은 Ig 生産細胞의 發達以前부터 即, 胎生期에 이미 始作하고 있으며 또한 重症低 gamma-globulinemia일 때도 腸上皮細胞에서 正常的으로 生産되고 있는 것으로 보아 SC 生産은 B細胞에 依存하지 않고 있다. SC는 細胞膜과 Golgi 裝置에 많이 있다고 한다.

SC는 細胞膜上에서 IgA 2分體와 polymer IgM의 receptor로서, 그리고 上皮細胞內的 polymer IgM, IgA를 輸送하는 役割을 하고 있다고 믿어진다. Brown 등²⁷⁾(1976)은 SC와 IgA가 腸上皮細胞의 basolateral membrane에 一致하여 局在하고 있음을 電子顯微鏡에서 證明하고 SC가 IgA의 外分泌에 對하여 receptor의 役割을 하고 있다고 推論하였다.

SC는 IgA 分子의 蛋白分解酵素에 對하여 抵抗性を 賦與하고²⁸⁾ 또 IgA 生産前驅細胞를 粘膜下에 誘導하는 作用, 分化를 促進하는 作用이 있다고 한다.

J chain(Joining Chain): 1970年 Halpern 및 Koshland⁹⁾는 사람과 토끼의 polymeric IgA에 SC, L chain, H chain과는 다른 peptide를 發見하였다. 이 peptide는 IgG나 IgA의 monomer에는 存在하지 않고 Ig의 polymerization에 重要한 役割을 한다고 하여 J chain이라고 命名하였다. 그後 Mestecky 등³⁰⁾(1972)에 의해 사람의 IgM의 covalent structure의 一部로서 J chain이 存在함을 밝혔다.

J chain의 分子量은 約 15,000이며³¹⁾ Ig와 J chain은 H chain의 Fc 部分과 S-S 結合을 하고 있는데 構造上 J chain 結合樣式에는 두 가지 形態가 있다³²⁾. 하나는 J chain이 S-S 結合으로 H chain을 bracelet 狀으로 結合하고 있는 形態 다른 하나는 J chain이 두 개의 monomer 사이의 S-S 結合이 clasp狀으로 結合되고 있는 形態이다. 따라서 s-IgA에서는 SC의 結合 때문에 J chain이 完全히 被覆되어 있다(圖 3).

J chain의 作用에 關해서는 아직도 確立되지 않고 있으나 J chain은 H 및 L chain을 만들고 있는 形質細胞에

서 生産되고 있으며³³⁾ IgA, IgM monomer 存在와 마찬가지로 free의 J chain도 存在하고 있다.³⁴⁾ 이것이 細胞外로 分泌할 때는 大部分 J chain과 結合한 polymer 狀態가 된다.³⁵⁾ J chain 結合과 polymerization 은 同時에 이어나는 것으로 推論되고 있다. Kowantzky³⁶⁾(1973)는 IgM 은 J chain 存在與否에 不拘하고 重合하나 J chain이 없을 때는 pentamer 以上の 크기의 polymer가 形成되고 J chain이 存在하면 pentamer 以下の 크기로 된다는 것을 觀察하고 Ig의 Polymerization에 對하여 調節的인 作用이 있음을 指摘하였다.

Brandzaeg 등³⁷⁾ 은 J chain을 지니고 있지 않은 IgS IgM에는 SC가 전혀 結合하지 않으며 또한 J chain이

合된다고 한다. 이런 事實로 보아 J chain은 SC에 結合基를 提供하는 것으로 생각된다.

s-Ig A의 機能

polymer IgA는 monomer IgA 보다도 血球凝集價가 높다는 點³⁸⁾, s-IgA는 SC 結合에 依해 蛋白分解酵素에 對하여 抵抗性を 지닌다는 事實로서 腸粘膜表面에 있는 s-IgA는 細菌 및 病毒 또는 食餌蛋白抗原에 對한 抗體活性을 가지고 生體防禦機構에 任하고 있음을 容易하게 理解할 수 있다.

Keller 등³⁹⁾ (1968)은 弱毒 polio living vaccine에 對한 中和抗體가 糞便에서 coproantibody로서 出現하는 네 이것이 s-IgA였음을 證明하였다. Ogra 등^{40,41)}(1970)도 弱毒 polio vaccine를 接種한 腸管에서 IgA coproantibody를 確認하였다. 이와 같이 局所抗體인 s-IgA는 抗原刺戟에 依해 腸粘膜局所에서 生産되어 感染防禦를 하는 것이다. Porter 등⁴²⁾ (1977)은 *E. coli*를 經口的으로 免疫한 돼지 腸液에는 enterotoxin을 凝集하는 抗體가 存在하고 있음을 明白히 하고 宿主와 病原體와의 關係를 圖 4와 같이 說明하였다.

新生兒期 때는 腸上皮細胞에서 高分子物質이 pinocytosis 作用으로 吸收된다는 것은 이미 잘 알려진 事實이다. 그런데 rat에 bovine albumin으로서 免疫한後에 再次 bovine albumin을 經口投與하면 腸管에서 吸收가 低下됨을 Walker⁴³⁾(1974)가 指摘하였다. 이것은 腸管局所에 bovine albumin 抗體가 生産되어 이 抗體와 抗原이 複合體가 된後 腸粘膜表面에 吸着되는 結果

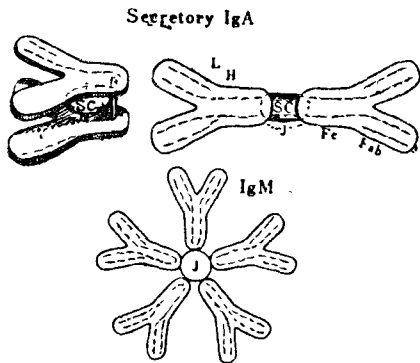


圖 3 s-Ig A와 s-Ig M의 構造

없는 polymeric IgA myeloma에 SC를 加해도 SC는 3~14%밖에 結合되지 않은 것에 比하여 J chain을 가진 IgA나 IgM의 polymer에서는 SC의 60~75%가 結

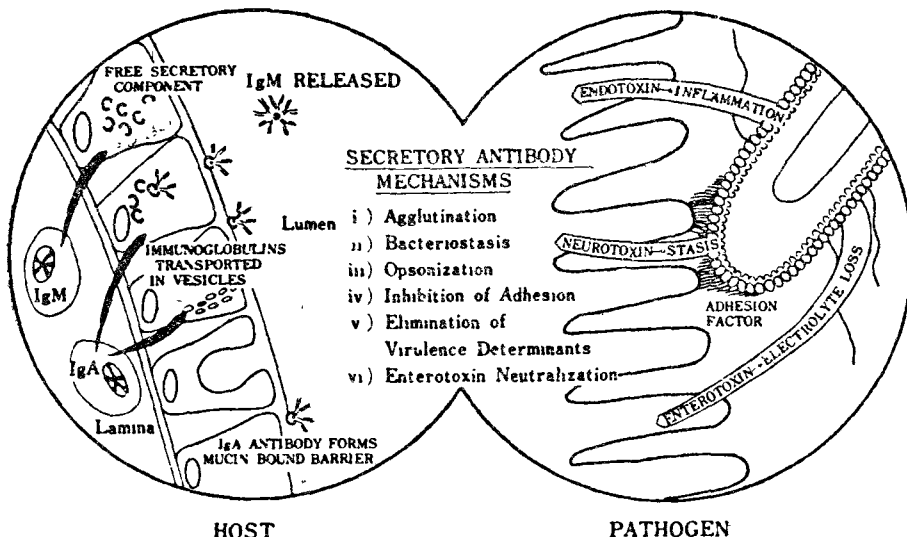


圖 4 宿主와 病原體의 相互作用 (Porter)

macromolecule의 吸收가 阻害되기 때문이다.

初乳 속의 各種細菌 및 病毒抗體의 s-IgA가 豊富하며 新生兒期에는 消化酵素活性도 弱하고 해서 全腸管의 抗體活性을 維持하고 있는데 rat에서 보면 腸上皮細胞의 結合部까지 antiseptic paint樣 被覆하여 腸管感染症을 防禦하고 있다⁴⁴⁾.

IgA에는 補體를 活性化하는 作用이 없다고⁴⁵⁾ 생각하였으나, Götze 등⁴⁵⁾ (1971)이 提唱한 C₃에서 活性化가 進行하는 alternative pathway를 aggregated IgA가 活性化시킨다는 報告가 있다⁴⁷⁾. 그러나 Iida 등⁴⁸⁾ (1976)은 IgA는 alternative pathway보다도 classical pathway를 活性化시키는 事實을 報告하였다.

s-IgA와 補體와의 關係는 Zipursky 등⁴⁹⁾ (1973)은 alternative Pathway를 活性化시키지 않는다고 論述한데 反하여 Boackle 등⁵⁰⁾ (1974)은 aggregated s-IgA가 alternative Pathway를 活性化시킨다고 報告하였다.

s-IgA의 生産과 分泌機構

Ig 含有細胞에는 IgA: IgM: IgG가 81:16:27의 比率로⁵¹⁾ 存在한다고 하는데 이 IgA 含有細胞는 腸粘膜에 가장 많이 分布하고 있어 生産된 IgA는 上皮細胞에서 外分泌液 속으로 選擇적으로 分泌하고 있다.

腸粘膜의 形質細胞에서 生産된 IgA, IgM은 同一한 細胞에서 만들어진 J chain과 S-S 結合으로 Fc 部分에서 結合하여 IgA 2分體 및 Polymer IgM이 된다. 이런 J chain이 結合한 polymer型 Ig는 SC에 對하여 강한 親和性을 지니고 있기 때문에 腸上皮細胞膜에 있는 SC receptor와 結合하여 腸上皮細胞에 붙어 細胞內로 들어가 reverse pinocytosis에 依해 上皮細胞로부터 active transport로 分泌되는 것으로 생각된다. 最近 Brandzaeg 등²¹⁾ (1976)은 圖5에서 圖示하는 바와 같은 s-IgA의 生産 및 分泌樣式을 提示하였다. ① 形質細胞에 있어서 J chain과 Ig 生産 ② J chain에 依한 polymer 形成 ③ polymer의 SC 結合部位의 形成 ④ Ig polymer 腸上皮細胞에 對한 SC 結合 ⑤ SC-Ig 複合體의 pinocytosis 作用으로 腸上皮細胞內 吸引 ⑥ Ig와 SC 사이를 S-S 結合 ⑦ Ig polymer의 腸管腔內으로의 分泌 Hosoda 등⁵²⁾ (1974)은 小腸生檢組織을 가지고 螢光抗體法으로 Ig 含有細胞數와 分泌樣相을 觀察하는 한편 ¹⁴C-leucine에 依한 Ig 合成能을 檢討하여 s-IgA의 生産과 分泌機構를 圖6와 같이 整理하였다. 即, ① 抗原認識細胞에 依한 抗原認識, 다음에 腸粘膜固有層에 있어 precursor cell의 分化 및 增殖 ② IgA 含有細胞數 ③

IgA 合成能 ④ 腸上皮細胞의 SC 生産能 ⑤ IgA와 SC의 結合 ⑥ s-IgA의 輸送 ⑦ s-IgA의 分泌 등의 7段階으로 區分하였다.

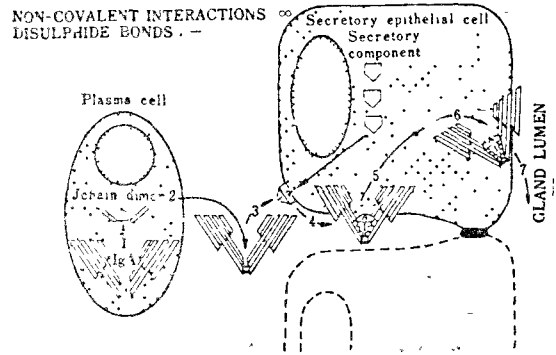


圖5 分泌型 s-IgA의 生産과 輸送 schema (Brandzaeg)

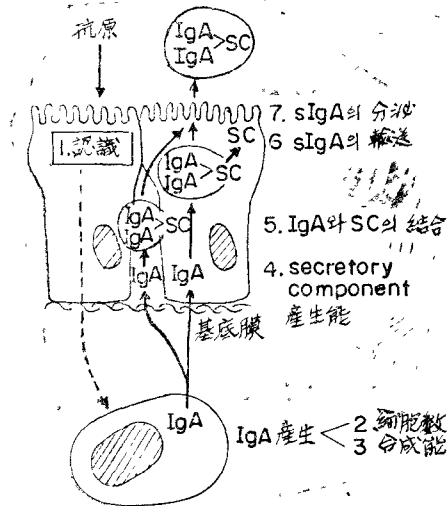


圖6 分泌型 IgA의 生産과 輸送 (Hosoda)

맺 는 말

腸管에 存在하는 特有의 免疫機構로서 s-IgA의 構造와 生産 그리고 이의 分泌過程을 論述하고 이 s-IgA의 感染防禦作用을 解説하였다. IgA의 分化過程에서 T細胞의 關與, 腸粘膜內 B細胞가 局所 Ig의 生産 및 分泌에 關與하고 있는 點을 考慮하여 앞으로 이 兩者에서의 approach가 要望된다.

參 考 文 獻

1. Besredka, A.: De la vaccination contre les états typhoides par la voie buccale. Ann. Inst. Pasteur, 33, 882 (1919)

2. Davies, A.: An investigation into the serological properties of dysentery stools. *Lancet*, 2, 1,009 (1922)
3. Burrows, W., Deccpree, N.G., Moore, D.E.: The effect of X-radiation on fecal and urinary antibody response. *J. Infect Dis.*, 87, 169 (1950)
4. Hermans, J.F., Bazin, H., Becker, A.: Isolation and description of a few properties of the β -2A globulin of human serum. *Clin. Chem. Acta*, 496 (1959)
5. Tomasi, T.B., Solomon, A., Prendergast, R.A.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. Exp. Med.*, 121, 101 (1965)
6. Tomasi, T.B.: Secretory immunoglobulins. *Advances in Immunology*, 9, 1 (1968)
7. Hermans, J. F., Becker, A., Bazin, H., Vaerman, J.P.: Immunoglobulin formation and function in different tissues. *Curr. Top Microbiol.*, 45, 131 (1968)
8. Brandzaeg, P. and Eskeland, T.: Human secretory immunoglobulins, I. salivary secretion from individuals with normal or low levels of serum immunoglobulins. *Scand. J. Haematol. suppl*, 12, 1 (1970)
9. Halpern, M.S. and Koshland, E.: Novel subunit in secretory IgA. *Nature(Lond)*, 228, 1276 (1970)
10. Brandzaeg, P.: Structure, synthesis and external transfer of mucosal immunoglobulins. *Ann. Immunol.*, 124, 417 (1973)
11. Douglas, A.P., Weetman, A.P., Haggith, J. W.: Lymphocytes and the gut. *Digestion*, 13, 344 (1975)
12. Ferguson, A.: Immunological role of the gastrointestinal tract. *Scott. Med. J.*, 17, 111 (1972)
13. Craig, S.W. and Cebra, J.J.: Peyer's patches an enriches source of precursors for IgA-producing immunocytes in the rabbit. *J. Exp. Med.*, 134, 188 (1971)
14. Craig, S.W. and Cebra, J.J.: Rabbit Peyer's patches, appendix and popliteal lymph node B lymphocytes, a comparative analysis of their membrane immunoglobulin components and plasma cell precursor potential. *J. Immunol.*, 114, 492 (1975)
15. Rudzika, R., Clancy, R.L., Perrey, D.Y.E.: Repopulation with IgA-containing cells of bronchial and intestinal lamina propria after transfer of homologous Peyer's patch and bronchial lymphocytes. *J. Immunol.*, 114, 1599 (1975)
16. Guy-Grand, D.: The gut-associated lymphoid system, nature and properties of the large dividing cells. *Eur. J. Immunol.*, 4, 435 (1974)
17. McWilliams, M., Phillips-Quagliato, J.M., Uhr, J.W.: Characteristics of mesenteric lymph node cells homing to gut associated lymphoid tissue in syngenic mice. *J. Immunol.*, 115, 54 (1975)
18. Vitteta, E. S., Grundka-Igbal, I., Holmes, K.V.: Cell surface immunoglobulin, VII. Synthesis, aheading and secretion of immunoglobulin by lymphoid cells of germfree mice. *J. Exp. Med.*, 139, 862 (1974)
19. Guy-Grand, D.: Gut-associated lymphoblasts and intestinal IgA plasma cells. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 45, 41 (1974)
20. Brandzaeg, P.: Characteristics of SC-Ig complexes formed in vitro. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 45, 87 (1974)
21. Brandzaeg, P. and Nielsen, S.: Immunohistochemical studies of the formation and epithelial transport of immunoglobulins in normal and diseased human intestinal mucosa. *Scand. J. Gastroent.*, 11, suppl. 36, 23 (1976)
22. Ferguson, A.: The effect of antigens deprivation on thymus-dependent and thymus-independent lymphocytes in the small intestine of the mouse. *Clin. Exp. Immunol.*, 12, 447 (1972)
23. Bazin, H., Maldaque, P., Hermans, J.F.: The metabolism of different immunoglobulin classes in irradiated mice. *Immunol.*, 18, 361 (1970)
24. South, M.A., Cooper M.D., Wohlhein, F.A., Hong, A., Good, R.A.: Studies on the transport and immunochemistry of IgA in saliva. *J. Exp. Med.*, 123, 615 (1966)
25. Toubille, D.R., Adler, R.H., Bienenstock,

- J., Tomasi, T.B.: The human secretory immunoglobulin system: secretory piece and lactoferrin in normal human tissues. *J. Exp. Med.*, 129, 411 (1969)
26. Comoglio, P.M., Guglielmone, R.: Immunohistochemical study of IgA transepithelial transfer into digestive tract secretions in the mouse. *Immunol.*, 25, 71 (1973)
27. Brown, W.R., Isobe, Y., Nakane, P.K.: Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. II. immunoelectron-microscopic localization of immunoglobulins and secretory component in human intestinal mucosa. *Gastroent.*, 71, 985 (1976)
28. Kobayashi, K. and Hermans, J. F.: Studies on human secretory IgA (II). Comparative studies on a fragment of secretory component derived from secretory IgA and fragments obtained by enzymatic digestion of free secretory component. *Immunochemistry*, 10, 73 (1973)
29. Strober, W., Thomson, T.E., Kenneth, P.C.: Secretory component deficiency: A disorder of the IgA immune system. *N. Engl. J. Med.*, 294, 351 (1976)
30. Mestecky, J. and Stanton, T.H.: Immunoglobulin M and secretory IgA presence of a common polypeptide chain different from light chains. *Science*, 171, 1163 (1971)
31. Schrohenloher, R.E., Mestecky, J., Stanton, T.H.: Molecular weight of human J chain. *Biochim. Biophys. Acta*, 295, 576 (1973)
32. Wilde, C.E. and Koshland, M.E.: Molecular size and shape of the J chain from polymeric immunoglobulins. *Biochemistry*, 12, 3218 (1973)
33. Kaji, H. and Parkhouse, R.M.E.: Intracellular J chain in mouse plasmacytomas secreting IgA, IgM and IgG. *Nature (Lond)*, 249, 45 (1974)
34. Halpern, M.S. and Coffman, R.L.: Polymer formation and J chain synthesis in mouse plasmacytomas. *J. Immunol.*, 109, 674 (1972)
35. Halpern, M.S. and Coffman, R.L.: The stoichiometry of J chain in human secretory IgA. *J. Immunol.*, 111, 1653 (1973)
36. Kowantzki, E.: Reassociation of IgM subunits in the presence and absence of J chain. *Immunol. Commun.*, 2, 105 (1973)
37. Brandzaeg, P.: in "The immunoglobulin A system" (J. Mestecky and A.R. Lawton, III, eds) 87, Plenum, New York.
38. Ishizaka, K., Ishizaka, T., Lee, E.H., Funderberg, H.: Immunochemical properties of human γ A iso-hemagglutinin, I. Comparison with γ G and γ A globulin antibodies. *J. Immunol.*, 95, 197 (1965)
39. Keller, R. and Dwyer, J.E.: Neutritization of poliovirus by IgA coproantibodies. *J. Immunol.*, 101, 192 (1968)
40. Ogra, P.L. and Karzon, D.T.: The role of immunoglobulins in the mechanism of mucosal immunity to virus infection. *Pediatr. Clin. N. Amer.*, 17, 385 (1970)
41. Ogra, P.L., Nieman, P.L., Karzon, D.T.: Formation and function of Poliovirus antibody in different tissues. *Prog. Med. Virol.*, 13, 156 (1971)
42. Porter, P.I. and Allen, W.D.: Significance of immune mechanisms in relation to enteric infections of the gastrointestinal tract in animals. *Immunology of the gut*, 55 Elsevier Excerpta North-Holland (1977)
43. Walker, W.A.: The role of immunization in controlling antigen uptake from the small intestine. *Adv. Exp. Med., Biol.*, 45, 295 (1974)
44. Nagura, H., Nakane, P.K., Brown, W.R.: Breast milk IgA binds to jejunal epithelium in suckling rats. *J. Immunol.*, 120, 1333 (1978)
45. Ishizaka, T., Ishizaka, K., Borsos, T., Rapp, H.: C_1 fixation by human isoagglutinins: Fixation of C_1 by γ G and γ M but not by γ A antibody. *J. Immunol.*, 97, 716 (1966)
46. Götze, O. and Muller-Eberhard, H.J.: The C_3 -activator system and alternate pathway of complement activation. *J. Exp. Med.*, 134, 90s (1971)
47. Spiegelberg, H.L. and Gotze, O.: Conversion of C_3 proactivator and activation of the alternate pathway of complement activation by

- different class and subclasses of human immunoglobulin, Fed. Proc. Fed. Aso. Soc. Exp. Biol., 31, 655 (1972)
48. Iida, K., Fujita, T., Inai, M., Sasaki, T.: Complement fixing abilities of IgA myeloma proteins and their fragments. The activation of complement through the classical pathway. *Immunochemistry*, 13, 747 (1976)
49. Zipursky, A., Brown, E.J., Bienenstock, J.: Lack of opsonization potential of IIs human secretory γ A. *Proc. Soc. Exp. Med.*, 142, 181 (1973)
50. Boackele, R.: The interactions of human complement with interfacially aggregated preparation of human secretory IgA. *Immunochemistry*, 11, 543 (1974)
51. Baklien, K., Wilson, S.F.: Mapping of the immunocyte distribution in human intestinal mucosa. *Scan. J. Gastroenterol. suppl.* 16, 13 (1972)