

B 임파구의 分化

梁萬表 · 李昌雨* · 權宗國* · 長谷川篤彥

東京大學 農學部 獸醫學科 · 서울大學校 獸醫科大學*

서 론

동물의 생체는 외부에서 침입한 異物質에 대하여 자체적으로 방어하는 기능을 갖고 있다. 알려진 바와 같이 생체내에는 B임파구 또는 B세포라 불리는 세포가 있는데 이 세포는 외부 異物(抗原)에 대해 抗體를 생산하거나 항체생산의 잠재력을 가진 세포로서 생체를 방어하는 중요한 역할을 담당하고 있다. 지금까지 밝혀진 항체는 IgM, IgD, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂ 및 IgE이며 하나의 B세포는 한 종류의 항체만을 생산한다. 항체분자는 항원결합부와 생물활성담당부위로 구성된다. 항원이 항체분자에 결합하여 항원-항체 복합체가 되면 이것은 食細胞, 임파구세포 등의 effector세포 또는 보체 등에 의해 항원이 파괴되거나 배제된다.

항체의 모체가 되는 immunoglobulin(Ig)은 항원의 자극을 받은 B세포가 분화해서 합성분배하는 단백질이며 항원과 특이적으로 결합한다. 또 B세포표면에 존재하는 막결합형 Ig는 항원에 대한 receptor로서 존재하며 이 receptor분자는 생산되는 항체와 동일한 구조적 특이성을 갖는다.^{7,91} 그래서 생산되는 항체의 종류는 이러한 Ig(항원 receptor)에 어떤 항원이 작용하느냐에 따라 달라진다. 이와같이 항체는 B세포의 표면 Ig으로부터 구성되어 생산되지만, B세포자체는 항체를 생산하기까지 발생, 발달, 성숙, 분화과정에 이르기까지 여러가지 복잡한 경로를 밟는다. 또한 B세포가 항체생산세포로 분화되기까지는 T세포 및 單球가 다양한 액성인자(cytokines)를 분비하여 B세포의 항체생산을 조절하고 있다.

本報는 B세포의 분화와 이것을 조절하는 cytokines의 기능에 주목하면서 B세포가 외부항원에 대해 어

떻게 항체생산을 하고 있는지 그 기전을 알아보는데 목적이 있다.

B임파구의 발달

모든 임파구계 세포는 造血幹細胞에서 출발한다. 조혈간세포는 卵黃囊(yolk sac)을 거쳐 肝으로 이동하며, 간에서 일정기간 경과후 골수로 이동한다. 이러한 경로를 따라 발달 분화된 미성숙 B세포는 최종적으로 골수를 거쳐 비장, 임파조직 등의 말초조직으로 이동하여 분포한다. Pre B세포내의 원형질에 I-gM을 미량가진 임파구로서 이것이 표면에 Ig를 가진 B세포로 분화되는 장소는 조류에서는 총배설장 근처의 장관임파조직인 Fabricius낭으로 알려져 있지만 포유류에서는 현재 B세포분화기관에 특별히 존재하지 않는 것으로 알려져 있다. 그래서 포유류의 B세포분화는 조혈기관 즉, 간 또는 특히 골수를 지날 때 분화가 일어나는 것으로 추측하고 있다.^{73,83,92,93}

발생기에 있는 前驅細胞의 분화는 Pro B세포기, Pre B세포기, 미성숙 B세포기, 성숙 B세포기로 크게 나뉘어진다. 전구세포는 Ig의 H chain 유전자가 D→J_H로 재구성되어 Pro B세포로 되며 다시 V→D/J_H로 재구성되어 Pro B세포로 된다. Pre B세포는 세포내에 μ chain을 갖고 있으나 세포표면에 Ig receptor를 갖고 있지 않다.⁸³ 이 세포는 L chain 유전자가 재구성되면서 미성숙 B세포로 분화한다. 이렇게 분화된 미성숙 B세포는 세포표면에 IgM을 가지게 된다.^{13,36}

이와같이 최초로 발생하는 B세포는 표면에 IgM을 가진 세포로서 점차 IgM의 양이 증가됨에 따라 IgM 생산세포로 분화한다.²⁶ 표면 IgM의 양이 적고 아직

미성숙한 B세포에 항원이 작용하면 tolerance(寬容) 상태가 되어 더이상 분화하지 않는다.^{66,69} 다시 말하면 표면에 충분한 IgM을 가진 성숙 B세포가 항원과 반응했을 때 항체를 생산하는 세포로 분화한다.

B세포의 발생으로부터 미성숙 B세포단계까지는 항원의 도움이 필요없는 분화과정이며 이를 抗原非依存性 단계라 한다. 그리고 성숙 B세포로부터 항체 생산까지는 항원의 자극에 의해 분화가 된다고하여 抗原依存性 단계라고 일컬어진다.^{90,94} 또한 항원의 종류에 따라 T세포의 보조를 필요로 하는 것(T세포 또는 胸腺依存性 抗原)과 필요로 하지 않는 것(T세포 또는 胸腺依存性 抗原)이 있다.^{66,70} IgM만 가진 성숙 B세포는 T세포비의존성항원에 반응하며 IgM 및 IgD 모두를 가진 세포는 T세포의존성항원과 반응한다.^{39,68} 이것은 抗-IgD-抗體를 투여하여 표면에 IgD를 가진 B세포를 제거하면 T세포의존성항원에 대한 항체생산이 억제된다는 것으로부터 알 수 있다.^{18,39} 新生兒期에 抗-IgM-抗體를 투여하면 IgM은 물론 IgD, IgG, IgA, IgE의 생산까지 억제되며⁶ 또한 IgM B세포에 표면 IgM을 移入시키면 IgM 및 IgG를 생산하지만 IgG를 이입시켰을때에는 IgG만을 생산한다.⁸⁷ 이러한 결과는 B세포가 어느 경우든 표면에 IgM을 가진 B세포로부터 유래한다는

것을 시사하고 있다.^{2,35,37} 개체발생학적으로 B세포계의 形質發現(expression) 순서를 보아도 처음에는 세포내의 원형질에 IgM을 가진 세포가 나타나고 다음으로 표면에 IgM을 가진 세포가 나타난다. 그 다음은 표면에 IgM 및 IgD를 가진 세포가 출현하며 노령동물에서는 표면 IgG세포가 많이 나타난다.^{37,67} 또 항체생산반응에서 보면 미성숙 세포인 표면 IgM을 가진 B세포는 T세포비의존성항원인 lipopolysaccharide(LPS)에 반응하지만 T세포의존성항원인 bovine albumin에 반응하는 것은 성숙 B세포단계를 지나서 나타난다.^{17,71}

한편 IgD를 항원 receptor로 가진 성숙 B세포에 항원을 자극하면 표면에 IgD를 가진 B세포는 감소하고 반면에 표면에 IgG를 가진 세포(IgG를 항원 receptor로 가진 B세포)가 증가하여 IgG생산 B세포가 나타난다.^{29,32} 이서를 표면 Ig class(Ig의 isotype, 즉 IgM, IgD, IgG, IgE를 의미한다.) switch라 한다. class switch란 일정 clone의 B세포가 IgM이외의 항체를 생산하도록 isotype가 전환되는 것으로 다시 말하면 class switch는 C μ chain에서 유전자의 배열순서에 따라 각각 C δ , C γ , C α , C ϵ chain으로 조합되어 특정군의 형질을 띤 유전자배열로 재구성되는 것을 말한다.^{14,57,59,85} class switch 과정에서 B세포는 다

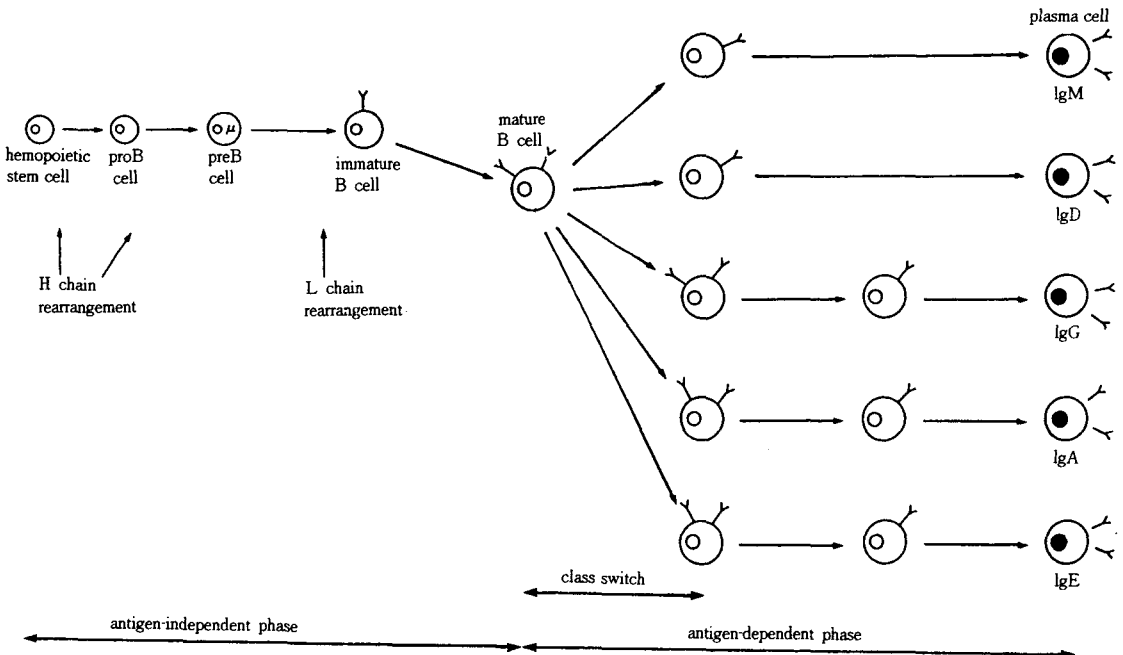


Fig. 1. Scheme of B-cell development and maturation.

양한 표면 receptor를 획득하며 이 receptor를 통하여 항원 혹은 T세포액성인자의 작용을 받아 증식과정을 거쳐 최종적으로 항체생산세포인 형질세포(plasma cell)로 분화한다(Fig. 1).

B림파구의 활성화

B세포의 분화는 항원이 표면 Ig(항원 receptor)에 결합함으로써 시작된다. 휴지기(G_0 期)에 있는 B세포는 항원에 의해 자극되어 활성화되며 또한 표면 Ig receptor에 결합한 항원분자 일부가 B세포내로 들어가 소화분해된다.⁶⁰⁾ 분해된 항원의 fragment는 B세포 표면으로 다시 이동하여 主要組織適合遺傳子複合體 class II (major histocompatibility complex; MHC class II) 또는 Ia(I-region-associated) 항원*이라고도 불리는 분자와 결합하게 된다.^{21,34)} 이렇게 표출된 B세포의 항원 fragment는 Ia항원과 함께 T세포(주로 helper T세포; T_H 세포)의 항원 receptor를 자극하여 T_H 세포로부터 T세포액성인자를 생산하게 한다.^{66,76)} (註* 면역반응의 여부를 결정하는 I region유전자가 생산하는 항원분자로 세포표면에 나타난다.)

T세포액성인자는 B세포의 항체생산세포로의 분화를 촉진한다.^{33,40)} 이러한 T세포액성인자의 영향으로

B세포는 대형화되며, DNA합성 및 RNA합성이 일어난다^{22,81)}(G_1 期). 활성화된 B세포는 증식/분열과정(S期)으로 이행하여 성숙 및 항체생산세포로의 분화 단계를 밟는다^{23,28)}(Fig. 2). 또 일부의 B세포는 기억세포(memory cell)로 남아 2차 면역반응에 관여한다.^{28,44)} 그 밖에 B세포의 활성화에는 F_c receptor, 보체 receptor 등의 세포형질이 출현하여 B세포의 분화에 직·간접적으로 관여한다.^{19,49,86)}

B림파구의 分化機轉

B세포는 항원과 반응하거나 분열유도물질의 작용을 받으면 항체생산세포로 분화한다. 이때 항원은 T세포의 보조작용을 필요로 하는 경우(T세포의존성항원)가 많다. T세포의 보조작용은 크게 T세포와 B세포의 직접접촉에 의한 것(cell to cell cooperation)과 T세포가 생산하는 액성인자에 의한 것이 있다.¹⁶⁾ B세포가 항체생산세포로 분화하기 위한 signal로서는 B세포의 항원 receptor에 항원이 결합하는 것만으로는 충분하지 못하며 T세포보조인자 즉, T세포가 생산하는 액성인자라는 제 2의 signal을 필요로 한다^{65,70)}(Fig. 3a). T세포가 보조인자를 생산하기 위해서는 T세포가 항원과 반응해서 활성화 되어야 하며 이

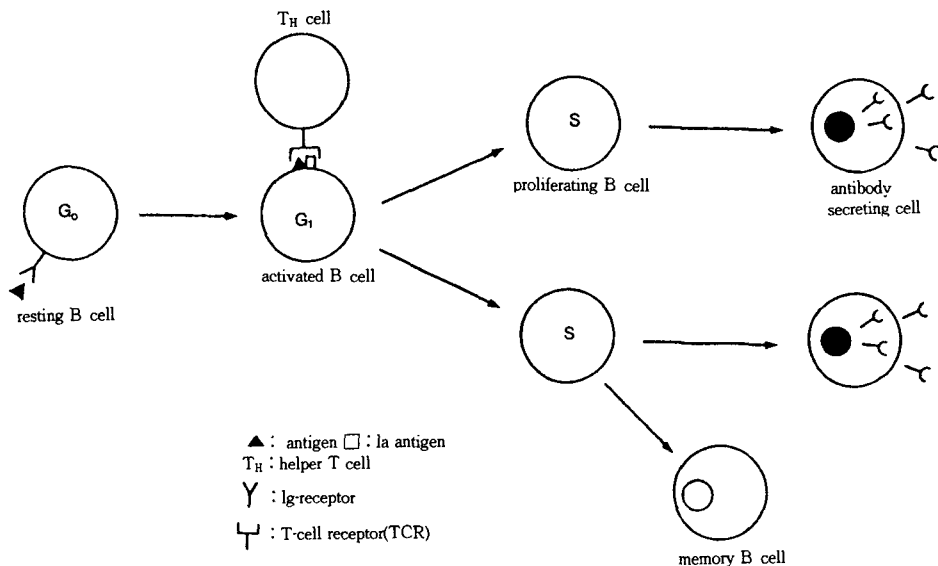


Fig. 2. Schematic sequence of B-cell activation, proliferation and differentiation.

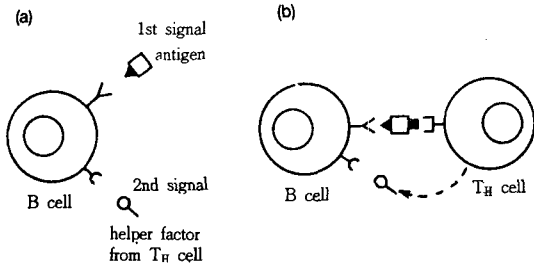


Fig. 3. Proposed model of helper T-cell dependent B-cell activation.

(a) Antigen stimulation (first signal) and helper factors of T cell (second signal) are necessary for B-cell activation.

(b) T-B interactions are required the same antigen and same MHC class II antigen. In the production of helper factor, T cells are not always needed for recognition of the same antigen and MHC class II determinants.

Table 1. Cytokine Secretion Patterns of Helper T Cell Clones (T_H^1 and T_H^2)

Cytokines	T_H^1 type	T_H^2 type
IFN ^a :gamma	+	-
IFN ^b :beta	+	-
IL-2	+	-
IL-3	+	+
IL-4	-	+
IL-5	-	+
IL-6	-	+

a) Interferon, b) Tumor necrosis factor.

경우 B세포가 반응하는 항원과 T세포가 반응하는 항원이 반드시 동일한 항원 또는 동일분자상에 있지 않아도 보조인자생산이 가능하다.

그러나 동일분자상의 항원결정기에 대해 B세포와 T세포가 반응하는 것이 항체생산효율이 좋다^{30,70)}(Fig 3b). 한편 T세포보조인자와 항원이 결합한 형태로 T세포로부터 떨어져나와 항원과 동시에 작용하는 경우 항체생산효율이 높아진다. 또 B세포상의 Ia항원과 T세포상의 Ia항원이 일치할 경우 서로 맞물린 상태로 상호작용이 더욱 증강된다.

최근 T세포의존성항원에 대한 항체생산기전에 새로운 설명이 대두되고 있으므로 함께 언급하고자 한다. 먼저 항체생산에 관련된 주요세포들에 대한 새로운 사실들을 간단히 살펴보면 ① T세포 receptor (T cell receptor; TCR)는 antigen presenting cell (APC; 抗原提示細胞) 및 B세포상의 自己 MHC class II 분자(Ia항원)와 항원유래 peptides가 결합된 형태의

복합체를 ligand로써 인식한다.^{4,8,57,62)} ② helper T (T_H)세포는 T_H^1 및 T_H^2 라는 2종류의 clone이 존재하여 각기 다른 영역에서 cytokines을 생산하는데 항체 생산에 관련된 T_H 세포는 주로 T_H^2 세포이다^{9,42,46,50,51)}(Table 1). ③ APC는 주로 macrophages 및 단구들로 외래항원을 세포내로 탐식, 처리(precessing)하여 항원유래 peptides로서 Ia항원과 결합된 형태로 세포표면으로 이동시킨다. APC표면의 항원유래 peptides 및 Ia항원은 ligand로서 T_H 세포의 TCR에 인식되어 반응한다. 또한 APC는 interleukin(IL)-1 등의 액성인자를 분비하여 T_H 세포를 활성화시킨다.^{45,79,80,88,89)} ④ B세포는 Ig-receptor로 T_H 세포와 직접접촉에 의한 signal전달 이외에 항원을 섭취하여 APC로서 작용함으로써 T_H 세포를 자극, 활성화시킨다.^{10,11,38,63,77)} 이상의 것을 토대로 mouse실험계에서 동일분자상의 haptencarrier에 대한 항체생산 model을 살펴보면 분자량이 수백단위인 hapten은 단독으로는 항체생산을 못하지만 이것에 적당한 異種단백질인 carrier를 결합시키면(hapten-carrier) 항원으로서 작용을 한다. 이 경우 hapten에 대해 특이적인 B세포는 Ig-receptor로 hapten-carrier(항원)을 인식해서 carrier를 peptides까지 처리하여 Ia항원과 결합된 상태로 세포표면에 표출시킨다.

한편 carrier에 대해 특이적인 T_H 세포는 B세포상의 Ia항원과 carrier유래 peptides가 결합된 복합체를 인식하여 반응한후 필요한 cytokines(T세포보조액성인자)을 생산한다.⁷⁰⁾ 이러한 cytokines에 의해 B세포는 활성화된다(Fig. 4). 이와같이 T-B세포간의 작용에

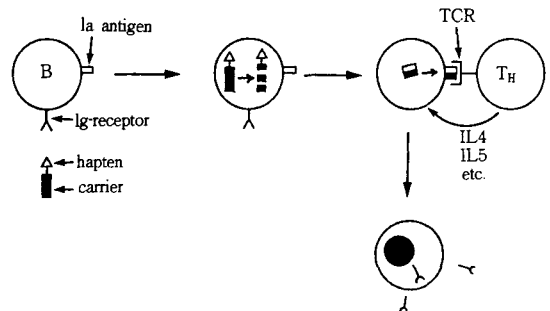


Fig. 4. Mechanism of MHC class II-restricted T-B interaction.

At low antigen concentration in environment, antigen(haptencarrier) is recognized by the specific B cells. B cells digest antigen and present it to helper T cells, which are stimulated to secrete cytokines(IL 4, IL 5, etc.). These cytokines can induce B-cell proliferation and differentiation.

의한 항체생산을 cognate T-B interaction이라 하며 B 세포와 T세포는 동일한 Ia항원을 필요로 하기 때문에 이를 MHC class II 제한성(MHC class II restricted) 항체생산이라 한다.^{1, 77, 78)} 이 반응은 주위 또는 투여된 항원의 농도가 낮은 경우에 유효하며^{31, 41)} 여기서 T_H세포로부터 생산되는 cytokines은 주로 IL-4와 IL-5로서 T_H2세포 유래이다.

한편 항원의 특이성과 관계없이 비특이적으로 항체를 생산하거나 cognate T-B interaction이 MHC class II 제한성이 아닌 경우가 있는데¹⁾ 이것은 주로 주위의 항원농도가 높을 때이며 B세포는 Ig-receptor를 통한 항원획득경로⁸²⁾(Fig. 5a) 및 비특이적으로 endocytosis(또는 pinocytosis)에 의해 항원을 섭취(Fig. 5b)^{11, 27)}해서 처리하여 Ia항원과 함께 세포표면으로 내보낸다. 표면으로 제시된 carrier유래항원 및 Ia항원은 T_H세포를 강하게 자극한다.

이때 항원농도가 높기 때문에 주위의 APC나 B세포까지도 T_H세포를 자극함으로써 T_H세포는 대량의 cytokines을 생산하며 이때의 cytokines은 투여된(또는 주위의) 항원 또는 세포의 MHC class II 분자에 관계없이 작용하게 된다. 그 결과 주위에 있는 B세포(bystander)까지 활성화되어 항체생산세포로 분화한다. 이와같은 경우에는 B세포와 T_H세포가 동일한 Ia 항원을 가질 필요성이 없게되며(MHC class II unrestricted), B세포는 대량생산된 cytokines에 의해서(factor mediated)활성화 된다.^{5, 27, 33, 40, 53)}

T세포의 관여가 없는 항원 즉, T세포비의존성항원에 의해 항체생산세포로 분화되는 B세포가 가끔 존재한다. 첫째 T세포비의존성항원들의 공통된 특징은 동일분자상에 항원결정기가 특이하게 반복해서 배열되어 있다. 이러한 특이한 구조로 미루어 보아 동일분자가 여러곳에서 B세포상의 항원 receptor와 결합하여 receptor 서로간을 교차연결시켜서 분화 signal이 되리라고 추측하고 있다. 둘째 항원분자가 주위의 macrophages 등의 APC와 함께 국소적으로 존재하여 B세포의 분열을 유도하는 것으로 셋째 항원분자는 보체계를 활성화시키는 능력을 갖고 있어 활성화된 보체가 B세포의 보체 receptor와 결합하여 분화 signal로서 작용하는 것으로 추측하고 있으나 어느경우든 아직 정확한 작용기전이 알려져 있지 않다.^{66, 72, 95)}

B세포의 항체생산에의 분화는 suppressor T(T_s)세포의 작용 및 抗-idiotypе-抗體에 의해서도 조절

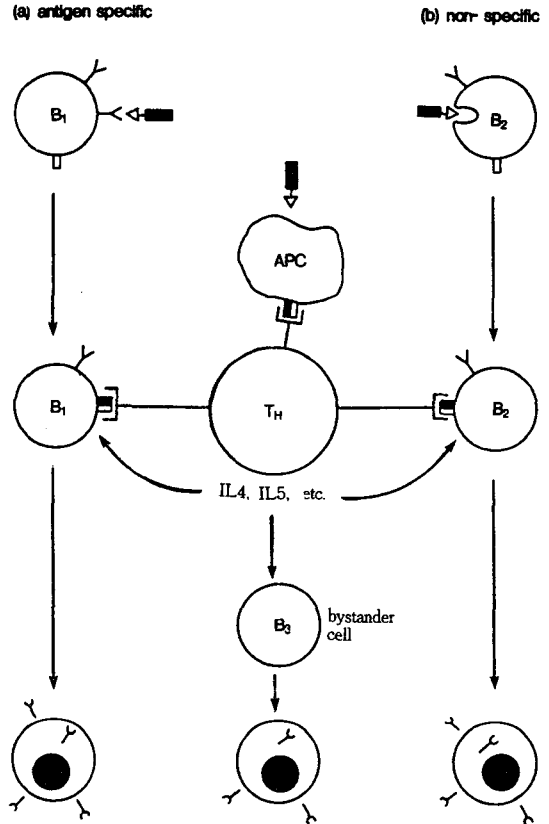


Fig. 5. Mechanism of MHC class II-unrestricted or helper factor-mediated T-B interaction.

At high antigen concentration, many B cells which include antigen-specific B cells(B₁) as well as B cells(B₂) that ingest antigen by endocytosis and antigen presenting cells(APC) present antigens irrespective of binding specificity to helper T cells. Cytokine levels secreted from helper T cells are high and even bystander B cells(B₃) are activated. B cells(B₁, B₂ and B₃) are differentiated into antibody secreting cells. These helper factors from T cells are not specific to antigen or MHC class II antigen.

된다. T_s세포는 항원의 결합 또는 그 항원에 어떤 항체가 결합하여 활성화된다. 활성화된 T_s세포로부터 생산되는 인자는 T_H세포에 억제적으로 작용하여 간접적으로 B세포의 분화를 조절하거나 직접 B세포에 작용하기도 한다.⁸²⁾ 항체는 항체분자자체의 항원결합부(idiotype)의 구조에도 하나의 항원성을 가지고 있는데 생체내에는 이러한 특정 idiotype를 가진 항체에 대한 또 하나의 항체(抗-idiotypе-抗體)가 생산된다. T세포의 항원 receptor에도 idiotype가 존재하는데 이것에 대한 抗-idiotypе-抗體가 T_s세포의 항원 receptor에 결합함으로써 억제인자를 생산하게 한다. 또 抗-idiotypе-抗體는 항원으로써 다른 B세

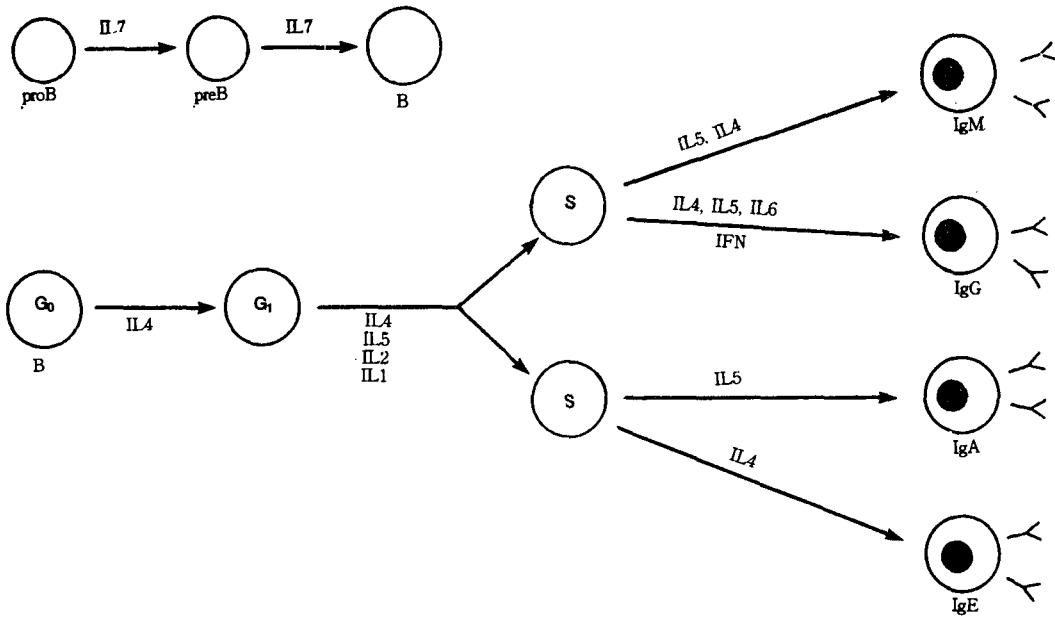


Fig. 6. Cytokines act at the steps in the B-cell differentiation pathway.

포 및 항체생산세포의 항원 receptor에 결합하여 반응을 억제시킴으로써 항체생산에 대하여 negative 작용을 일으킨다. (3, 43, 48, 61, 64, 75)

이와같이 B세포는 항원의 자극으로부터 여러단계의 정보전달 및 T세포의 액성인자의 보조를 받아 항체생산세포로 분화하며 이러한 항체생산반응을 담당하는 여러인자들은 각각 독립적으로 작용하는 것이 아니라 상호간에 다양한 network를 형성하여 항체생산을 조절한다.

B림파구의 분화와 Cytokines

B세포의 분화에는 여러 세포로부터 생산된 액성인자가 밀접하게 관계하고 있다. 여기에서는 B세포의 분화에 있어 주요한 interleukin(IL)계의 작용경로 및 생물학적 활성등 몇 가지를 간단히 알아보고자 한다. (47, 55)

IL-4는 BCGF-I(B cell growth factor-I) 또는 BSF-1(B cell stimulatory factor-1)이라고도 하며 주로 T_H2 세포로부터 분비되는 cytokine이다. IL-4는 항원과 함께 휴지기(G_0 期)의 B세포에 작용하여, 세포를 대형화시키며 세포표면에 Ia항원을 표출시킨다. 항원과 함께 DNA합성을 유도해서 세포를 증식시키며 L-PS자극 B세포에서는 IgE항체생산을 유도한다. (15, 54, 56, 58, 84)

IL-5는 BCGF-II라고도 하며 역시 T_H2 세포로부터 생산되는 cytokine으로써 활성화된 B세포를 증식시켜 IgG₁항체생산을 유도한다. 특히 Ig isotype의 class switch에 관여하여 IgA 생산을 선택적으로 유도시키는 등 주로 B세포의 최종분화에 작용한다. 또한 IL-5는 활성화된 B세포에 작용하여 IL-2 receptor발현을 유도한다. (12, 74)

IL-6는 BCDF(B-cell differentiation factor) 또는 BSF-2라고도 부르며 T_H2 세포 및 macrophages 등에서 분비되는 cytokine이다. IL-6는 myeloma, T세포 등의 증식 및 분화에 관여하며 B세포에서는 활성화된 세포를 항체생산세포로 분화시키는 작용을 한다. (20, 25)

IL-7은 transformed stroma 세포에서 분비되는 cytokine으로 B세포에서는 주로 pro B세포 및 pre B세포의 성장을 촉진시킨다. (24, 52)

이 이외에 B세포의 분화에는 cytokines으로 총칭되는 여러가지 세포액성인자가 관여하고 있으며 세포간에 정보를 cytokine들을 통하여 주고 받음으로써 세포간의 상호작용이 조절되어지는 것으로 여겨진다.

이와같이 B세포의 항체생산은 cytokine들에 의해 조절되어지나 T세포를 비롯한 단구계세포 또는 혈액세포 전반에 걸친 cytokine의 상호관계 및 그 전모를 파악하기에는 아직 많은 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Abbas, A.K. : A reassessment of the mechanisms of antigen-specific T-cell-dependent B-cell activation. *Immunol. Today*, (1988) 9 : 89~94.
2. Abney, E.R., Cooper, M.D., Kearney, J.F., *et al.* : Sequential expression of immunoglobulin on developing mouse B lymphocytes : A systematic survey that suggests a model for the generation of immunoglobulin isotype diversity. *J. Immunol.*, (1978) 120 : 2041~2049.
3. Adachi, M., Yodoi, J., Noro, N., *et al.* : Murine IgA binding factors produced by Fc γ R(+) T cells : Role of Fc γ R(+) cells for the induction FcR and formation of IgA-binding factor in Con A activated cells. *J. Immunol.*, (1984) 133 : 65~71.
4. Anderson, P., Morimoto, C., Breitmeyer, J.B., *et al.* : Regulatory interactions between members of the immunoglobulin. *Immunol. Today*, (1988) 9 : 199~203.
5. Asano, Y., Nakayama, T., Kubo, M., *et al.* : Analysis of two distinct B cell activation pathways mediated by monoclonal T helper cells. II. T helper cell secretion of interleukin 4 selectively inhibits antigen-specific B cell activation by cognate, but not noncognate, interactions with T cells. *J. Immunol.*, (1988) 140 : 419~426.
6. Bazin, H., Platteau, B., Beckers, A., *et al.* : Differential effect of neonatal injects of anti- μ or anti- δ antibodies on the synthesis of IgM, IgD, IgE, IgA, IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2b} and IgG_{2c} immunoglobulin classes. *J. Immunol.*, (1978) 131 : 2083~2087.
7. Blackwell, T.K. and Alt, F.W. : Immunoglobulin genes. In *Molecular immunology*, edited by Hames, B.D., Glover, D.M. Eynsham, Oxford, London : IRL press., (1988) pp. 1~60.
8. Buss, S., Settle, A. and Colon, S.M. : The relation between major histocompatibility complex(MHC) restriction and the capacity of I_a to bind immunogenic peptides. *Science*, (1987) 235 : 1353~1358.
9. Cherwinski, H.M., Schumacher, J.H., Brown, K.D., *et al.* : Two types of mouse helper T cell clone. III. Further differences in lymphokine synthesis between Th₁ and Th₂ clones revealed by RNA hybridization, functionally monospecific bioassays, and monoclonal antibodies. *J. Exp. Med.*, (1987) 166 : 1229~1244.
10. Chestnut, R.W., Colon, S.M. and Grey, H.M. : Requirements for the processing of antigens by antigen-presenting B cells. I. Functional comparison of B cell tumors and macrophages. *J. Immunol.*, (1982) 129 : 2382~2388.
11. Chesnut, R.W. and Grey, H.M. : Antigen presentation by B cells and its significance in T-B interactions. *Adv. Immunol.*, (1986) 39 : 51~94.
12. Coffman, R.L., Shrader, B., Carty, J., *et al.* : A mouse T cell product that preferentially enhances IgA production. I. Biologic characterization. *J. Immunol.*, (1987) 139 : 3685~3690.
13. Coleclough, C., Perry, R.P., Karjalainen, K., *et al.* : Aberrant rearrangements contribute significantly to the allelic exclusion of immunoglobulin gene expression. *Nature*, (1981) 290 : 372~378.
14. Cooper, M.D. : B lymphocytes : Normal development and function. *New Engl. J. Med.*, (1987) 23 : 1452~1456.
15. Defrance, T., Vanbervliet, B., Aubry, J.P., *et al.* : B cell growth-promoting activity of recombinant human interleukin 4. *J. Immunol.*, (1987) 139 : 1135~1141.
16. Defranco, A.L., Ashwell, J.D., Schwartz, R.H., *et al.* : Polyclonal stimulation of resting B lymphocytes by antigen-specific T lymphocytes. *J. Exp. Med.*, (1984) 159 : 861~880.
17. Diaz-Espada, F., Martinez-Alonso, C. and Bernase, R.R. : Development of B cell subsets : Effect of priming on *In vitro* TNP-LPS responsiveness. *J. Immunol.*, (1978) 121 : 13~18.
18. Dresser, D.W. and Parkhouse, R.M.E. : The effect of the parenteral administration of a rabbit anti-(mouse)-IgD-serum on the immune response of mice to sheep erythrocytes. *Immunology*, (1978) 35 : 1027~1036.
19. Fearon, D.T. and Wong, W.W. : Complement ligand-receptor interactions that mediate biological responses. *Ann. Rev. Immunol.*, (1983) 1 : 243~271.
20. Garman, R.D., Jacobs, K.A., Clark, S.C., *et al.* : B-cell-stimulatory factor 2(β ₂ interferon) functions as a second signal for interleukin 2 production by mature murine T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1987) 84 : 7629~7633.
21. Glimcher, L.H. and Griffith, I.J. : Mutations of class II MHC molecules. *Immunol. Today*, (1987) 8 : 274~279.
22. Golay, J.T., Clark, E.A. and Beverley, P.C.L. : The CD20(Bp35) antigen is involved in activation of B cells from the G₀ th the G₁ phase of the cell cycle. *J. Immunol.*, (1985) 135 : 3795~3801.
23. Gordon, J. and Guy, G.R. : The molecules controlling B lymphocytes. *Immunol. Today*, (1987) 8 : 339~344.
24. Henney, C.S. : Interleukin 7 : Effects on early events in lymphopoiesis. *Immunol. Today*, (1989) 10 : 170~173.
25. Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., *et al.* : Complementary DNA for a novel human interleukin(BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*, (1986) 324 : 73~76.
26. Homback, J., Leclercq, L., Radbrush, A., *et al.* : A novel 34-kd protein co-isolated with IgM molecule in surface IgM-expressing cells. *EMBO J.*, (1988) 7 : 3451~3456.
27. Howard, M. and Paul, W.E. : Regulation of B-cell growth and differentiation by soluble factors. *Ann. Rev. Immunol.*, (1983) 1 : 307~333.
28. Jelinek, D.F. and Lipsky, P.E. : Regulation of human B lymphocyte activation, proliferation and differentiation. *Adv. Immunol.*, (1987) 40 : 1~59.
29. Kanowith-Klein, S., Vitetta, E.S., Korn, E.L., *et al.* : Anti-

- gen-induced changes in the proportion of antigen-binding cells expressing IgM, IgG and IgD receptors. *J. Immunol.*, (1979) 122 : 2349~2355.
30. Katz, D.H., Hamaoka, T. and Benacerraf, B. : Cell interactions between histoincompatible T and B lymphocytes. II. Failure of physiologic cooperative interactions between T and B lymphocytes from allogeneic donor strains in humoral response to hapten-protein conjugates. *J. Exp. Med.*, (1973) 137 : 1405~1418.
 31. Kawamura, H. and Berzofsky, J.A. : Enhancement of antigenic potency *In vitro* and immunogenicity *In vivo* by coupling the activation to anti-immunoglobulin. *J. Immunol.*, (1986) 136 : 58~65.
 32. Kenny, J.J., Kessler, S.W., Ahmed, A., *et al.* : Changes in surface immunoglobulin isotypes on purified antigen-binding cells after antigenic stimulation. *J. Immunol.*, (1979) 122 : 2037~2044.
 33. Kishimoto, T. : Factors affecting B-cell growth and differentiation. *Ann. Rev. Immunol.*, (1985) 3 : 133~157.
 34. Kourilsky, P. and Claverie, J.M. : MHC-antigen interaction : What does the T cell receptor see? *Adv. Immunol.*, (1989) 45 : 107~193.
 35. Krueger, R.G., Fair, D.S. and Kyle, R.A. : Monoclonal IgM, IgA and IgG in the serum of a single individual : Immunofluorescence identification of cells producing the immunoglobulin. *Eur. J. Immunol.*, (1979) 9 : 602~606.
 36. Kudo, A. and Melchers, F. : A second gene, V_{preB} in the λ_5 locus of the mouse, which appears to be selectively expressed in pre-B lymphocytes. *EMBO J.*, (1987) 6 : 2267~2272.
 37. Lala, P.K., Layton, J.E. and Nossal, G.J.V. : Maturation of B lymphocytes. II. Sequential appearance of increasing IgM and IgD in the adult bone marrow. *Eur. J. Immunol.*, (1979) 9 : 39~44.
 38. Lanzavecchia, A. : Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature*, (1985) 314 : 537~539.
 39. Layton, J.E., Johnson, G.R., Scott, D.W., *et al.* : The anti-delta suppressed mouse. *Eur. J. Immunol.*, (1978) 8 : 325~330.
 40. Leclercq, L., Cambier, J.C., Mishal, Z., *et al.* : Supernatant from a cloned helper T cell stimulates most small resting B cells to undergo increased I-A expression, blastogenesis and progression through cell cycle. *J. Immunol.*, (1986) 136 : 539~545.
 41. Lichtman, A.H., Tony H.P., Parker, D.C., *et al.* : Antigen presentation by hapten-specific B lymphocytes. IV. Comparative ability of B cells to present specific antigen and anti-immunoglobulin antibody. *J. Immunol.*, (1987) 138 : 2822~2825.
 42. Lohoff, M., Dirks, M., Rohwer, P., *et al.* : Studies on the mechanism of polyclonal B cell stimulation by T_H2 cells. *Eur. J. Immunol.*, (1989) 19 : 77~81.
 43. Lynch, R.G. : Immunoglobulin-specific suppressor T cells. *Adv. Immunol.*, (1987) 40 : 135~151.
 44. Manca, F., Fenoglio, D., Kunkl, A., *et al.* : B cells on the podium : Regulatory roles of surface and secreted immunoglobulins. *Immunol. Today*, (1988) 9 : 300~303.
 45. Marrack, P. and Kappler, J. : The role of H-2-linked genes in helper T cell function. VII. Expression of I region and immune response genes by B cells in bystander help assays. *J. Exp. Med.*, (1980) 152 : 1274~1288.
 46. Miyajima, A., Miyatake, S., Schreurs, J., *et al.* : Coordinate regulation of immune and inflammatory responses by T cell-derived lymphokines. *FASEB J.*, (1988) 2 : 2462~2473.
 47. Mizel, S.B. : The interleukins. *FASEB J.*, (1989) 3 : 2379~2388.
 48. Moretta, L., Mingari, M.C., Moretta, A., *et al.* : Human T lymphocyte subpopulations : Studies on the mechanism by which T cells bearing Fc receptors for IgG suppress T-dependent B cell differentiation induced by pokeweed mitogen. *J. Immunol.*, (1979) 122 : 984~990.
 49. Morgan, E.L. and Weigle, W.O. : Biological activities residing in the fc region of immunoglobulin. *Adv. Immunol.*, (1987) 40 : 61~134.
 50. Mosmann, T.R. and Coffman, R.L. : Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv. Immunol.*, (1989) 46 : 111~147.
 51. Mosmann, T.R. and Coffman, R.L. : T_H1 and T_H2 cells : Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.*, (1989) 7 : 145~173.
 52. Namen, A.E., Schmierer, A.E., March, C.J., *et al.* : B cell precursor growth-promoting activity : Purification and characterization of a growth factor active on lymphocyte precursors. *J. Exp. Med.*, (1988) 167 : 988~1002.
 53. Noelle, R.J., Snow, E.C., Uhr, J.W., *et al.* : Activation of antigen-specific B cells. Role of T cells, cytokines and antigen in induction of growth and differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1983) 80 : 6628~6631.
 54. Noelle, R., Krammer, P.H., Ohara, J., *et al.* : Increased expression of I_a antigens on resting B cells : An additional role for B-cell growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1984) 81 : 6149~6153.
 55. O'Garra, A., Umland, S., Defrance, T. and Christiansen, J. : B-cell factors are pleiotropic. *Immunol. Today*, (1988) 9 : 45~58.
 56. Oliver, K., Noelle, R.J., Uhr, J.W., *et al.* : B-cell growth factor (B-cell growth factor I or B-cell-stimulating factor, provisional 1) is a differentiation factor for resting B cells and may not induce cell growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1985) 82 : 2465~2467.
 57. Paul, W.E. : Pleiotropy and redundancy : T cell-derived lymphokines in the immune response. *Cell*, (1989) 57 : 521~524.
 58. Paul, W.E. and Ohara, J. : B-cell stimulatory factor-1/interleukin 4. *Ann. Rev. Immunol.*, (1987) 5 : 429~459.
 59. Perlmutter, A.P. and Gilbert, W. : Antibodies of the second

- dary response can be expressed without switch recombination in normal mouse B cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1984) 81 : 7189~7193.
60. Rabin, E.M., Mond, J.J., Ohara, J., *et al.* : B cell stimulatory factor 1(BSF-1) prepares resting B cells to enter S phase in response to anti-IgM and lipopolysaccharide. J. Exp. Med., (1986) 164 : 517~531.
 61. Rajewsky, K. and Takemori, T. : Genetics, expression and function of idiotypes. Ann. Rev. Immunol., (1983) 1 : 569~607.
 62. Robertson, M. : T-cell antigen receptor. The capture of the snark. Nature., (1984) 312 : 16~17.
 63. Rock, K.L., Benacerraf, B. and Abbas, A.K. : Antigen presentation by hapten-specific B lymphocytes. I. Role of Surface immunoglobulin receptor. J. Exp. Med., (1984) 160 : 1102~1113.
 64. Rodkey, L.S. : Studies of idiotypic antibodies. Production and characterization of autoanti-idiotypic antisera. J. Exp. Med., (1974) 139 : 712~720.
 65. Roehm, N.W., Marrack, P. and Kappler, J.W. : Helper signals in the plaque-forming cell response to protein-bound haptens. J. Exp. Med., (1983) 158 : 317~333.
 66. Roitt, I.M. : The acquired immune response. In Essential immunology. 6rd. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London., (1988) pp. 85~100.
 67. Roux, M.E., McWilliams, M., Phillips-Quagliata, J.M., *et al.* : Origin of IgA-secreting plasma cells in the mammary gland. J. Exp. Med., (1977) 146 : 1311~1322.
 68. Scott, D.W. : Role of IgD in the murine response and tolerance. II. Precursor analysis of murine B cells separated on the basis of surface IgD or treated with anti-serum. Eur. J. Immunol., (1978) 8 : 13~16.
 69. Scott, D.W., Layton, J.E. and Nossal, G.J.V. : Role of IgD in the immune response and tolerance. I. Anti- δ pretreatment facilitates tolerance induction in adult B cells *In vitro*. J. Exp. Med., (1977) 146 : 1473~1483.
 70. Singer, A. and Hodes, R.J. : Mechanisms of T cell-B cell interaction. Ann. Rev. Immunol., (1983) 1 : 211~241.
 71. Snow, E.C., Noelle, R.J., Uhr, J.W., *et al.* : Activation of antigen-enriched B cells. II. Role of linked recognition in B cell proliferation to thymus-dependent antigens. J. Immunol., (1989) 130 : 614~618.
 72. Snow, E.C., Vitetta, E.S. and Uhr, J.W. : Activation of antigen-enriched B cells. I. Purification and response to thymus-independent antigens. J. Immunol., (1983) 130 : 607~613.
 73. Sorvari, T., Sorvari, R., Ruotsalainen, P., *et al.* : Uptake of environmental antigens by the bursa fabricius. Nature, (1975) 253 : 217~219.
 74. Swain, S.L. : Role of BCGF-II in the differentiation to antibody secretion of normal and tumor cells. J. Immunol., (1985) 134 : 3934~3943.
 75. Tesch, H., Takemori, T. and Rajewsky, K. : The immune response against anti-idiotypic antibodies. II. The induction of antibodies bearing the target idiotope(ab3 β) depends on the frequency of corresponding B cells. Eur. J. Immunol., (1983) 13 : 726~732.
 76. Tite, J.P., Kaye, J. and Jones, B. : The role of B cell surface I_a antigen recognition by T cells in B cell triggering : Analysis of the interaction of cloned helper T cells with normal B cells in differing states of activation and with B cells expressing the *xid* defect. Eur. J. Immunol., (1984) 14 : 553~561.
 77. Tony, H.P. and Parker, D.C. : Major histocompatibility complex-restricted, polyclonal B cell responses resulting from helper T cell recognition of anti-immunoglobulin presented by small B lymphocytes. J. Exp. Med., (1985) 161 : 223~241.
 78. Tony, H.P., Phillips, N.E. and Parker, D.C. : Role of membrane immunoglobulin(Ig) crosslinking in membrane Ig-mediated, major histocompatibility-restricted T cell-B cell cooperation. J. Exp. Med., (1985) 162 : 1695~1708.
 79. Unau, E.R. : Antigen-presenting function of the macrophage. Ann. Rev. Immunol., (1984) 2 : 396~428.
 80. Unau, E.R. : The regulatory role of macrophages in antigenic stimulation. Adv. Immunol., (1981) 31 : 1~136.
 81. Walker, L., Guy, G., Brown, G., *et al.* : Control of human B-lymphocyte replication. I. Characterization of novel activation states that precede the entry of Go B cells into cycle. Immunology, (1986) 58 : 583~589.
 82. Webb, D.R. : The biochemistry of antigen-specific T-cell factors. Ann. Rev. Immunol., (1983) 1 : 423~428.
 83. Whitlock, C., Denis, K., Roberston, D., *et al.* : *In vitro* analysis of murine B-cell development. Ann. Rev. Immunol., (1985) 3 : 213~235.
 84. Yang, X.D., De-Weck, A.L. and Staddler, B.M. : Effect of recombinant human interleukin 4 on spontaneous *in vitro* human IgE synthesis. Eur. J. Immunol., (1988) 18 : 1699~1704.
 85. Yaoita, Y., Kumagai, Y., Okumura, K., *et al.* : Expression of lymphocyte surface IgE does not require switch recombination. Nature, (1982) 297 : 697~699.
 86. Yodoi, J., Takabayashi, A. and Masuda, T. : Immunological properties of Fc receptor on lymphocytes. 4. Fc receptor of Con A induced suppressor and helper T cells. Cell Immunol., (1978) 39 : 225~237.
 87. Zan-Bar, I., Vitetta, E.S., Assisi, F., *et al.* : The relationship between surface immunoglobulin isotype and immune function of murine B lymphocytes. III. Expression of a single predominant isotype primed and unprimed B cells. J. Immunol., (1978) 147 : 1374~1394.
 88. Ziegler, H.K. and Unau, E.R. : Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation T cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1982) 79 : 175~178.
 89. Ziegler, H.K. and Unau, E.R. : Identification of a macrophage antigen-presenting event required for I region-restricted antigen presentation to T lymphocytes. J. Immunol.,

- (1981) 127 : 1869~1875.
90. Zola, H. : The surface antigens of human B lymphocytes. *Immunol. Today*, (1987) 8 : 308~315.
91. 野村純, 坂口薫雄 : 膜結合形免疫 クロフリン. *日本臨床 : 臨床免疫(上巻)*, 日本臨床社, (1990) 48 : 239~244.
92. 垣生圓子 : 免疫系の 個體發生. 免疫細胞分化との 關聯性. *日本臨床 : 臨床免疫(上巻)*, 日本臨床社, (1990) 48 : 71~77.
93. 平野俊夫 : B細胞増殖分化と T細胞因子. 免役の研究. 山村雄一編集, 同文書院, 東京, (1987) : 203~219.
94. 佐伯行彦, 根菜茂 : 免疫 クロフリン生産とその 調節機構. *日本臨床 : 臨床免疫(上巻)*, 日本臨床社, (1990) 48 : 211~220.
95. 狩野恭一 : 抗原とその 免疫原性. *現代免疫學*. 東京, 文光堂, (1988) : 37~40.

B-cell Differentiation

Mhan-Pyo Yang, D.V.M., Ph.D., **Chang-Woo Lee**,* D.V.M., Ph.D., **Jong-Kuk Kwun**,*
D.V.M., Ph.D., and **Atsuhiko Hasegawa**

Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture,
The University of Tokyo, Tokyo, Japan
College of Veterinary Medicine, Seoul National University*

Abstract

The B-lymphocyte differentiation from committed B-cell progenitors to antibody-secreting cells was discussed. B-cell progenitors derived from hematopoietic stem cells undergo the rearrangement of immunoglobulin(Ig) gene. The earliest cells as B-cell precursors have cytoplasmic Ig(μ chain). The entire Ig molecule is expressed on the surface after synthesis of L chain. The resting B cells(Go stage) stimulated by binding antigen via Ig-receptors are activated(G₁ stage) and followed by proliferation(S stage), coupled with further selection(affinity maturation. class switch).

The production of antibody against a particular antigen depends on the activation of B cells with surface Ig capable of reacting with that antigen. This process does not occur in isolation but is controlled by helper and suppressor T cells and antigen presenting cells(APC). The mechanism of T cell-dependent B-cell response for production of antibody is largely explained by the cell to cell cooperation and soluble helper factors of T cells. 1) The antigen-specific B cells and helper T cells are linked by Ig-receptors, leading to the delivery of helper signals to the B cells. 2) Helper T cells recognize the processed antigen-derived peptides with the MHC class II molecules(Ia antigen) and is stimulated to secrete B-cell proliferation and differentiation factors which activate B cells of different antigenic specificity. The two models are shown currently. 1) At low antigen concentration, only the antigen-specific B cell binds antigen and presents antigen-derived peptides with Ia molecules to helper T cells, which are stimulated to secrete cytokines(IL-4, IL-5, etc.) and 2) At high antigen concentration, antigen-derived peptides are presented by specific B cells, by B cells that endocytose the antigens, as well as by APC. Cytokines secreted from helper T cells also lead to the activation of B cells and even bystander B cells in the environment and differentiate them into antibody-secreting plasma cells.