

반복유산을 경험한 환자에서 임신중 태반항원과 동종항원에 노출된 모체 림프구면역반응은 언제부터 소실되나?

성균관대학교 의과대학 삼성 제일병원 산부인과
하버드대학교 산부인과 브리햄여성병원¹, 습관성 유산 클리닉

최범채 · Joseph A. Hill¹

When Dose Losses of Maternal Lymphocytes Response to Trophoblast Antigen or Alloantigen Occur in Women with a History of Recurrent Spontaneous Abortion?

Bum Chae Choi and Joseph A. Hill¹

*Recurrent Pregnancy Loss Clinic, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility,
Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Cheil Hospital & Women's Health
Care Center, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea;*

¹Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

= Abstract =

The maintenance of a viable pregnancy has long been viewed as an immunological paradox. The developing embryo and trophoblast are immunologically foreign to the maternal immune system due to their maternally inherited genes products and tissue-specific differentiation antigens (Hill & Anderson, 1988). Therefore, speculation has arisen that spontaneous abortion may be caused by impaired maternal immune tolerance to the semiallogenic conceptus (Hill, 1990). Loss of recall antigen has been reported in immunosuppressed transplant recipients and is associated with graft survival (Muluk *et al.*, 1991; Schulik *et al.*, 1994).

Progesterone (10^{-5} M) has immunosuppressive capabilities (Szekeres-Bartho *et al.*, 1985). Previous study showed that fertile women, but not women with unexplained recurrent abortion (URA), lose their immune response to recall antigens when pregnant (Bermas & Hill, 1997). Therefore, we hypothesized that immunosuppressive doses of progesterone may affect proliferative response of lymphocytes to trophoblast antigen and alloantigen.

Proliferative responses using ³H-thymidine (³H-TdR) incorporation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) to the irradiated allogeneic peripheral blood mononuclear cells as alloantigen, trophoblast extract and Flu as recall antigen, and PHA as mitogen were serially checked in 9 women who had experienced unexplained recurrent miscarriage. Progesterone vaginal suppositories (100mg b.i.d; Utrogestan, Organon) beginning 3 days after ovulation were given to 9 women with unexplained RSA who had prior evidence of Th1 immunity to trophoblast. We checked proliferation responses to conception cycle before and after progesterone supplementation once a week through the first 7 weeks of pregnancy. All patients of alloantigen and PHA had a positive proliferation response that occurred in the baseline phase. But 4 out of 9 patients (44.4%) of trophoblast antigen and Flu antigen had a positive proliferative response. The

suppression of proliferation response to each antigen were started after proliferative phase and during pregnancy cycles. Our data demonstrated that since in vivo progesterone treated PBMCs suppressed more T-lymphocyte activation and $^3\text{H-TdR}$ incorporation compare to PBMCs, which are not influenced by progesterone. This data suggested that it might be influenced by immunosuppressive effect of progesterone. In conclusion, progesterone may play an important immunological role in regulating local immune response in the fetal-placental unit. Furthermore, in the 9 women given progesterone during a conception cycle, Only two (22%) repeat pregnancy losses occurred in these 9 women despite loss of antigen responsiveness (one chemical pregnancy loss and one loss at 8 weeks of growth which was karyotyped as a Trisomy 4). These finding suggested that pregnancy loss due to fetal aneuploidy is not associated with immunological phenomena.

Key Words: T-cell proliferation assay, Recall antigen, Progesterone, Recurrent spontaneous abortion

서 론

임신기간 동안의 모체 면역기전은 복잡하고 다양하게 간주되어 왔지만 실제로는 비교적 체계적인 면역기전이 동원되어 비 자기조직의 노출로부터 개체를 보호한다고 이해되고 있다. 임신의 성립은 부계와 모계로부터 얻은 서로 다른 반수체의 결합에 의해 수정이 이루어지고 궁극적으로 태아와 태반의 형태를 구성하여 소위 말하는 반동종이식 (semiallogeneic graft) 상태를 유지한다. 이때 모체의 면역체계는 수많은 도전을 받을 뿐 아니라 모체 자신으로부터 유래된 많은 양의 자기 항원에 의해서도 자가면역반응을 일으키기도 한다 (Gleicher, 1992). 모체와 태아는 그 항원성은 다르나 모체의 면역체계는 정상적으로 태아에게 불리하게 작용하지는 않는다. 그럼에도 불구하고 상당수의 자연유산은 인지된 임신중 5~15%에서 임신소실을 초래하고 이들 대부분은 임신 제1삼분기에 일어난다고 보고되었다 (Alberman, 1989).

Hill 등 (1990)의 보고에 의하면 태아는 세포매개성 면역 뿐 아니라 체액성 면역의 국소적인 조절에 의해 모체의 면역세포들의 면역관용을 유발하므로써 임신기간 동안 별탈없이 유지된다고 하였다. 이러한 가설을 증명하기 위한 실험에서 임신중 정상 여성의 경우에는 인위불명의 유산 환자에 비하여 모체 말초혈액 림프구가 태반항원 및 추상항원 (recall antigen)에 대한 그들 면역반응의 감작이 감소된다는 보고가 있었다 (Hill et al., 1997). 이는 아마도 임신중 체내의 성 호르몬의 변화가 모체의 면역반응에 영향을 줄 수 있다는 것

(Lahita, 1993)을 암시하며 이러한 이론을 뒷받침하는 임상적 증거로는 임신 중에 피부 동종이식 후 생존률 (Andersen et al., 1965; Watnick & Russo, 1968)과 류마티스 관절염 (Cecere & Persellin, 1981), 그리고 전신성 홍반낭창 (Peri et al., 1991)을 호전시킨다는 것과 관련이 있겠다.

체외실험에서 프로게스테론은 말초혈액 림프구에 대하여 glucocorticoid와 비슷한 면역억제효과를 나타낸다는 보고도 있었으며 (Stites, 1983) 고농도의 프로게스테론 (1에서 20 $\mu\text{g/mL}$ 사이) 사용시에는 mitogen에 의해 자극된 말초혈액 림프구가 $^3\text{H-TdR}$ incorporation 검사에서 억제효과를 보인다고 하였다 (Szekeres-Bartho et al., 1986). 즉 프로게스테론은 임신기간 동안에 자연적인 면역억제효과를 가지고 있다고 볼 수 있겠다.

그러므로 본 연구에서는 체외실험상 면역억제용량 (10^{-5}M) 프로게스테론의 사용이 동종항원 (allo-antigen) 그리고 태반항원에 대한 말초혈액 림프구의 증식 효과를 억제할 수 있다는 가설을 세웠으며 궁극적으로 태아와 모체사이의 서로 다른 면역체계에서 면역조절효과를 유발할 것으로 예측하였으며 임신중 얻은 모체 말초혈액 림프구세포들이 이종항원 (혹은, 추상항원)인 태반항원과 동종항원 (면역학적 태아를 의미)으로 선택되었던 방사선 (5000rad)을 조사받은 제 삼자의 림프구와 반응하였을 때 과연 어느 시기에 모체에서 면역관용이 유발되어 정상적인 임신 유지와 관련있는지를 규명하는 것이 본 연구의 목적이다.

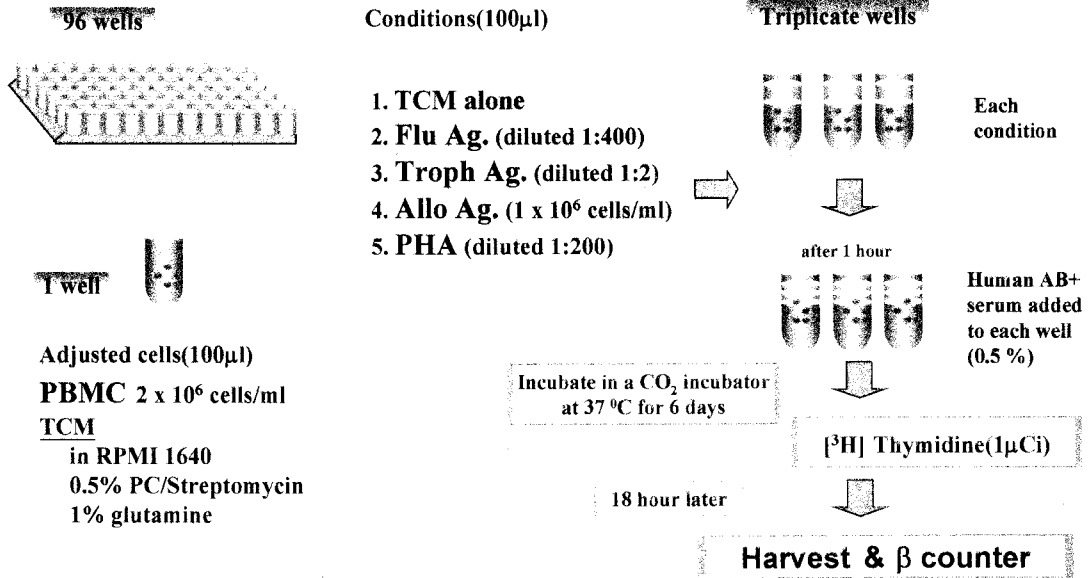


Fig. 1. Proliferative responses to conception cycle before and after progesterone supplementation once a week through the first 7 weeks of pregnancy by using ^3H -Thymidine incorporation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) to the irradiated allogeneic PBMCs, trophoblast antigen, FLU and PHA were determined in 9 women who had experienced unexplained recurrent miscarriage.

대상 및 방법

1. 연구대상

1996년 1월부터 1997년 3월까지 하버드의대 부속 브리햄여성병원 산부인과 습관성유산클리닉에 내원한 습관성 유산환자 중 원인불명으로 진단받은 9명의 유산환자를 대상으로 말초 정맥혈액 30mL씩을 채취하여 말초혈액 단핵구를 분리하였다. 혈액 채취기간은 월경주기의 증식기, 분비기로 나누었으며, 배란 후 12일째 혈청 β -hCG 검사를 통해 임신으로 확인된 경우(임신 4주) 일주일 간격으로 임신 7주까지의 혈액을 얻었다. 그리고 동종항원의 준비는 건강하고 비 임신 시기의 여성으로부터 혈액을 채취하여 말초혈액 단핵구를 얻은 다음 방사선조사(5000rad)를 시행하였다. 이 연구 대상환자들은 비흡연자이면서 건강상태가 양호하고 아토피성 피부염, 알레르기 혹은 최근 염증 증상이 없었으며, 혈액을 채취하는 기간동안에는 약물 복용력이 없었으며, 영양제나 비타민 계통의 약제도 금하였다.

2. 연구방법

1) T 림프구 기능 평가를 위한 체외실험 (Fig. 1)

a. 림프구의 분리

환자 개개인으로부터 1,000U/mL 농도의 헤파린 0.2mL 첨가된 10mL vacutainer 튜브 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 3개에 말초 정맥혈액을 채취하였다. 혈액을 배양액인 RPMI 1640 medium (Cellgro, Mediatech., VA)로 1:1로 희석한 후 분리용액인 Ficoll (Pharmacia Biotech., Sweden)을 처리하여 림프구를 1차 분리한 후 RPMI 1640을 이용하여 2회 세척 후 준비된 조직배양액을 사용하여 림프구의 숫자를 2×10^6 cells/mL로 조정하였다. 이때 림프구 수는 별도로 trypan blue 염색을 처리한 세포에서 청색으로 염색이 된 세포는 죽은 세포로 간주하고 림프구의 최종 숫자에 포함하지 않았다. 본 실험에 사용된 조직배양액은 RPMI 1640에 50U/mL 페니실린, 50mg/mL 스트렙토마이신 (Cellgro, Mediatech., VA), 100U/ml antibiotic-antimycotic과 L-글루타민 (Cellgro, Mediatech., VA)을 첨가하여 조성하였다.

b. 항원과 림프구의 공동배양

본 실험에서 사용하고자 하는 각각의 항원을

100 μ L씩 Micropipett를 사용하여 바닥이 원형인 96-well microtiter plates (Becton Dickinson, Falcon 3077)에 먼저 분주한 다음, 말초혈액 림프구를 100 μ L (2×10^5 cells) 첨가하여 배양하였다. 음성 대조군의 실험은 항원이 포함되어 있지 않은 상태에서 조직배양액만을 사용하였고 추상항원 (recall antigen)으로서 Jeg-3 choriocarcinoma cell line (American Tissue Type Collection, Bethesda, MD)에서 얻은 trophoblast extract (30 μ g/mL)와 Flu 항원 (influenza A/Bangkok RX73)을 1:400농도로 조성하였고 동종항원은 정상 여성 공여자로부터 얻은 혈액에서 림프구를 분리하여 5000rad의 방사선을 조사하여 세포를 살생한 다음 세포의 수가 1×10^5 cells/well (alloantigen)되도록 조성하였으며, 양성 대조군으로서 미토겐인 phytohemagglutinin (PHA; GIBCO)를 1:200농도로 조성하였다. 말초혈액 림프구를 각각의 항원과 감작 1시간 후에 5% 농도의 Human AB⁺ serum를 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 5% CO₂와 95%의 대기가스 상태의 인큐베이터내에서 6일 동안 배양하였다.

c. 세포내 Thymidine (³H-TdR)분포의 결정

각각의 항원과 미토겐을 말초혈액 단핵구와 배양 후 세포내 thymidine분포의 결정은 6일간 배양 후 방사선 동위원소 ³H-TdR (1 μ Ci/well) (Dupont NEN, Boston, MA)를 조직배양액과 혼합하여 20 μ L 씩 triplicate well에 첨가 후 18시간 추가 배양 후 Harvester에 Glass fiber filter용지를 올려놓고 3회 반복해서 세척한 다음 1450 Microbeta (Wallac, Finland)를 사용하여 liquid scintillation counting에 의해 방사성 활성 (c.p.m; count per minutes)을 측정하였다.

3. 결과 분석

림프구 증식을 평가하는 방법으로 방사선 동위원소 ³H-TdR를 이용하여 세포에 흡수된 정도를 다음과 같은 공식에 의해 계산 하였다.

$$\text{자극지수 (Stimulation Index; S.I)} = \frac{\text{c.p.m in presence of antigen}}{\text{c.p.m. in absence of antigen}}$$

자극지수가 3이거나 3 이상인 경우는 그 값을 양성으로 간주하였으며 자극항원에 대한 림프구 증식이 현저하다는 것을 의미한다. 여기에서 인용된 수치는 triplicate 배양에서 얻은 수치에서 평균자극지수 \pm 표준편차 오차를 의미한다.

결 과

1. 자궁내막 증식기동안의 모체 말초혈액 림프구가 태반항원과 동종항원 노출에 따른 면역반응의 변화

많은 보고에 의하면 정상 인간의 임신에서 림프구의 활성은 비 임신시보다 림프구 활성이 현저하게 감소된다고 하였는데 (Clemens *et al.*, 1979) 본 연구의 결과에서 자궁내막 증식기동안에는 원인불명의 반복유산환자의 림프구는 동종항원에 반응하였을때 9명 모두에서 림프구 증식반응의 활성이 증가하였고 태반항원의 반응 후에는 9명의 환자 중 4명 (44.4%)에서 모체 림프구 증식반응의 활성이 증가하였다 (Fig. 2).

2. 태반항원과 동종항원에 반응하는 모체 말초혈액 림프구의 면역반응에 프로게스테론 (자궁내막 분비기)이 림프구 증식반응에 미치는 영향

제1형 보조T림프구 (Th1) 면역반응에 양성을 나타냈던 원인불명 반복유산환자 9명에서 배란 후 3일째 되는날부터 프로게스테론 질정 (100mg b.i.d; Utrogestan Organon)을 사용하였다. 실험은 환자들에서 얻은 말초혈액 단핵구와 각각의 항원을 제외배양 후 증식반응을 관찰하기 위해서 ³H-TdR incorporation 방법을 시행하였다. 림프구핵에 흡수된 ³H-TdR 활성의 측정은 다음과 같은 공식에 의해서 구하였다. 판정은 자극지수가 3 이상인 경우를 양성으로 간주하였다 (즉, 항원에 대한 반응에서 림프구 증식반응이 있었다). 각각의 항원에 대한 thymidine incorporation반응 후 자극지수의 변화는 동종항원을 사용한 경우에는 9명의 환자 중 8명에서 (88.9%), 태반항원을 사용한 경우에는 9명의 환자 중 6명에서 (66.7%)에서 자극지수가 감소하였다.

3. 배란주기와 임신주수에 따른 각각의 항원과 모체의 림프구 공동배양에서 프로게스테론의 면역억제 활성의 변화 (Fig. 2)

인간에서는 프로게스테론의 생산이 난소에서 태반으로 이행되는 시기는 임신 5~6주 사이이다. 태반의 프로게스테론의 생산은 만삭까지 1일 200에서 300mg/mL씩 점진적으로 증가한다. 그래서, 태아와 모체의 자궁은 비교적 고농도의 프로게스테론에 노출되어 있다. 반면에 말초혈액의 프

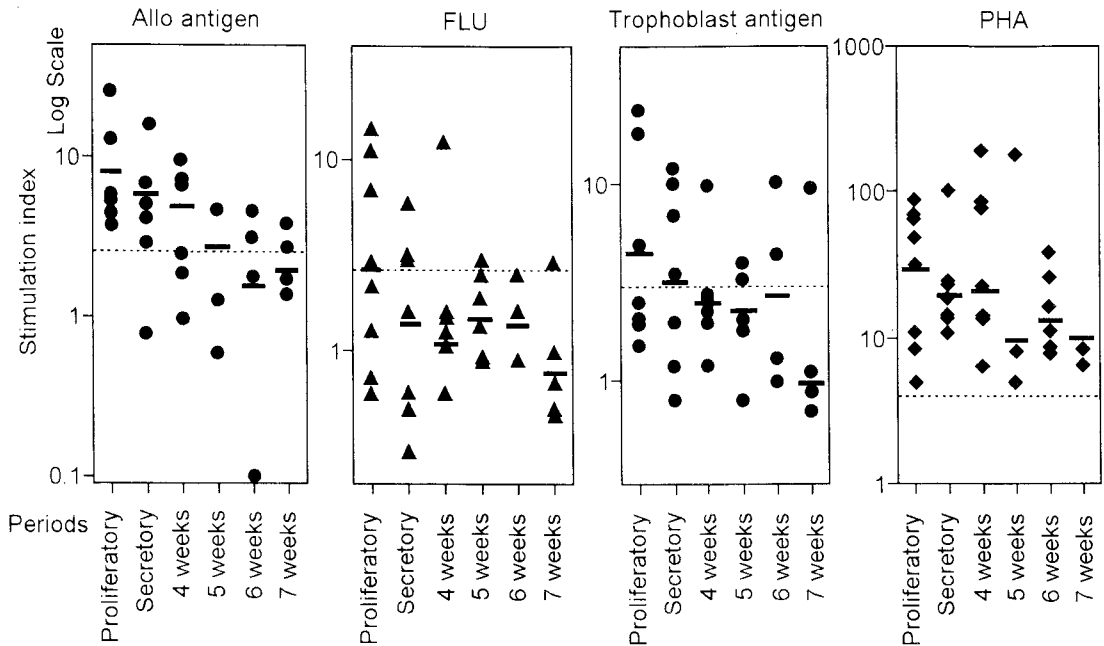


Fig. 2. Median and individual values for proliferative responses by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of all subject to recall antigen, FLU, alloantigen and PHA by ^3H -Thymidine incorporation assay (c.p.m).

로게스테론은 이보다 낮은 농도를 유지하므로 전신적인 면역을 억제하기에는 부적절하다. 그러나 과거 체외실험에서 프로게스테론이 태반항원과 세포매개성 면역을 조절한다는 보고가 있었다 (Szekeres *et al.*, 1986). 본 실험에서 임상적으로 프로게스테론을 질경으로 사용 후 (분비기 이후부터 임신 7주까지) 얻은 말초혈액 단핵구는 프로게스테론의 영향을 받지않은 (증식기) 말초혈액 단핵구보다 각각의 항원에 대한 림프구 활성화와 ^3H -TdR incorporation 반응이 억제되었다.

4. 임신 성적

원인불명으로 판명된 9명의 반복유산환자에서 프로게스테론질정 (100mg b.i.d Utrogestan, Organon)을 배란이후 3일째 되는날로부터 사용 후 7명 (78%)의 환자에서는 대부분 추상항원과 동종항원에 대한 모체림프구의 면역반응이 약화된 소견을 보였다. 비록 어떤 임신주기에서는 특이항원에 대해 반응하는 모체 림프구 반응에 프로게스테론이 비의존성으로 반응하였음에도 궁극적으로는 정상적인 임신이 수행되었다. 그러나 2명 (22%)의 환자에서는 항원에 대한 모체의 림프구 면역반응이 약화되었음에도 재차 임신소실이 유

발되었다 (1예; 생물화학적 임신으로 인한 소실, 1예; Trisomy 4를 동반한 염색체 이상으로 임신 8주에 임신소실). 이러한 소견은 임신중 모체와 태아간의 접촉에서 촉발되는 모체 림프구 증식반응이 프로게스테론의 노출에 의한 특이면역조절의 영향을 받는다는 것을 암시하며 그렇지만 태아의 유전학적 이상으로 인한 임신소실은 면역학적 현상과 관련이 적다는 것을 시사한다.

고 찰

임신기간 동안에 모체의 면역체계는 이물질로 간주되는 태아의 조직적합항원에 의해 면역학적으로 도전을 받아 체액성 면역 및 세포매개성 면역이 발생함에도 불구하고 태아는 임신 전기간을 통하여 생존하게 된다. 인간에서 면역반응의 발생은 6번 상염색체 단위에 있는 주조직복합체의 유전자에 의해 조절되는데 특히, 이식항원이라 불리는 HLA (human leukocyte antigen) 유전자에 의해 면역반응이 향상된다고 알려져 있다. 그렇지만 임신 중에는 일반적인 이식면역과는 달리 고전적인 HLA antigen은 모체-태아간 (maternal-fetal interface)에 위치하는 영양막세포 (trophoblast

cells)에서는 표현되지 않으며 단지 classical HLA molecules에 관계되어 다형성 (polymorphism)을 보이는 HLA-G gene만이 표현된다고 알려져 있다 (Kovats *et al.*, 1990).

임신 중의 태아와 태반은 엄밀히 말하자면 반동종이형이식 (semiallogeneic graft)상태로 모체의 자궁내에서는 자기 (self)와 비자기 (non-self)상태로 모체의 면역체계의 감시에 노출되어 있는 상태이다. 이때 동원되는 세포매개성 면역반응에 대한 억제반응은 아마도 수태물이 모체내에서 거부반응이 일어나지 않도록 하는 것과 관련된다는 보고가 있었다 (Hill, 1990). 사실 임신유지에 관한 면역학적 이해로는 오래전부터 태아를 동종이식의 한 예로 간주되어 왔지만 (Choi & Hill *et al.*, 1997), 그 타당성을 지지할만한 이론이 부족하였고 최근에는 태반침습의 새로운 개념을 종양이 침습하는 과정으로 설명하고 있다 (Medawar, 1953). 실제로 임상에서 임신의 면역학적 개념을 적절하게 규명하기 위한 연구는 다각적으로 시도되었으나 도덕적 윤리적인 한계점이 있었던게 사실이다. 본 연구에서는 체외실험을 통하여 태반항원 (추상항원)과 동종항원 (태아)에 대해 모체 말초혈액 단핵구를 반응시켜 임신모델을 제시하였고 프로게스테론에 노출된 모체 림프구 증식의 변화를 조사 분석하였다.

이전의 연구결과에 의하면 반복유산환자와 정상환자를 대상으로 추상항원과 말초혈액 단핵구의 체외반응에서 나타난 림프구 증식 정도에 따라 임신의 예후가 차이가 있었다 (Hill *et al.*, 1997). 이는 아마도 태아가 면역학적으로 소실되는 기전과 정상적인 임신을 유지하는 데는 추상항원에 대한 면역학적 인식소실이 중요한 기전이라는 것을 암시한다. 임신부에서 추상항원에 대한 모체의 면역반응이 감소되는 현상은 아마도 억제항체, 호르몬, 그리고 혈장-단백질, hCG (Rickettes & Jones, 1985), 스테로이드 (Cupp & Fauci, 1982), 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (Tsoukas *et al.*, 1984), 에스트로젠 (Ansar & Talal, 1990), 프로게스테론 (Siiteri *et al.*, 1977)과 같이 면역억제와 관련된 성질의 물질들이 관여한다고 추측할 수 있으며 임상적으로는 이식 조직의 거부반응이 감소하거나, 미토젠인 PHA의 반응이 억제된 예도 보고된 바 있다. 체외실험에서도 성선 스테로이드 호르몬은 국소적인 면역억제효과를 보였으며 (Van Vlasselaer & Vandeputte, 1985), 실제로 프로게스테론이 임신중

모체와 태아간에 국소적인 면역억제인자로서 간주되어 왔다.

본 실험에서는 프로게스테론이 이물질항원에 의해 활성화된 T 림프구의 인식을 방해하여 항원에 대한 림프구 반응을 억제할 수 있을 것을 가정하여 연구를 시행하였다. 본 연구의 결과에서 체외실험에서 추상항원 (태반항원)과 동종항원에 대한 모체의 말초혈액 단핵구와의 반응에서 프로게스테론이 증식반응을 억제하는 결과를 얻었다. 결과적으로 각각의 이물질항원에 대한 모체의 면역반응은 프로게스테론이 분비되고 프로게스테론을 외부에서 질식 방법에 의해 투여하기 시작한 황체기이후부터 림프구 증식반응이 억제되었다. 그러나 본 실험에서는 미토젠인 PHA에 대한 림프구의 면역증식반응은 노출된 프로게스테론의 영향에 무관하였다. PHA에 의한 모체 림프구 면역반응에서 보다 많은 림프구응집이 관찰되었는데 이는 면역학적 인식과 증식의 과정에서 림프구의 응집이 면역학적 정보를 국소적으로 교환하는 것을 허락한다는 제시와 무관할 수 없겠다 (Hamann *et al.*, 1984). 따라서 본 연구 결과에서 추상항원에 반응하는 모체 림프구의 면역증식반응에서 프로게스테론의 억제반응의 역할은 아마도 모체의 림프구응집의 억제에 의한 면역반응의 기전이라고 예측할 수 있겠다 (Van Vlasselaer *et al.*, 1986).

결 론

본 연구에서는 체외임신모델을 통하여 추상항원과 동종항원에 대한 모체 말초혈액 림프구의 면역반응에서 면역조절인자로 사료되는 프로게스테론의 역할에서 세포매개성 세포독성반응을 억제할 수 있는 비-특이성 면역억제인자 역할을 증거하였으며 실제로 프로게스테론에 노출된 황체기이후부터 임신초기에 면역반응이 약화된다는 것이 관찰되었다. 비록 적은 빈도에서 각각의 항원에 반응하는 모체 말초혈액 림프구가 프로게스테론에 대해 비의존성으로 반응하는 것을 보여주었지만 성공적인 임신의 결과는 모체의 면역세포가 이물질항원에 대해 세포매개성 세포독성반응이 억제된 경우와 관련이 있었다. 추후 연구의 방향은 정상임신을 경험한 여성과 원인불명의 반복유산을 경험한 여성을 대상으로 프로게스테론을 사용한 군과 프로게스테론을 사용하지 않은

군으로 대별하여 모체의 면역억제반응을 비교할 필요가 있으며 말초혈액 림프구의 조성의 비교와 추상항원이나 동종항원과의 말초혈액 림프구의 면역반응에 수반되는 사이토카인의 역동학에 대한 조사가 이루어진다면 보다 구체적인 태아와 태반에 대한 모체면역기전의 이해에 근접할 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

- Alberman E: The epidemiology of repeated abortion. In: Early Pregnancy Loss: Mechanisms and treatment. New York: Springer-Verlag, 1989, 9-17.
- Andersen RH, Monroe CW, Swartzbaugh S, Madden DA: Influence of the pregnancy uterus upon the rejection of adult homograft; a preliminary study. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 93, 693-701.
- Ansar AS, Talal N: Sex hormones and the immune system-part 2. Animal data. In: Parke AL, ed. Ballieres clinical rheumatology: pregnancy and the rheumatic diseases. London: Balliere Tindall 1990, 4, 13-31.
- Cecere FA, Persellin: The interaction of pregnancy and the rheumatic diseases. *Clin Rheum Dis* 1981, 7, 747-768.
- Choi BC, Hill JA: The effects of progesterone on cell mediated immunity to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Kor J Fert Steril* 1997, 24(3), 399-405.
- Clemens LE, Siiteri PK, Stites DP: Mechanism of immunosuppression of progesterone on maternal lymphocyte activation during pregnancy. *J Immunol* 1979, 122, 1978-1985.
- Cupps TR, Fauci AS: Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 1982, 65, 133-155.
- Gleicher N: Autoimmunity. In: Gleicher N, Gall SA, Sibai BM, Elkayam U, Galgrath RM, Sarto GE, eds. Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. Norwalk, Conn. Appleton and Lange, 1992, 413-421.
- Hamann A, Jablonski-Westrich D, Raedler A, Thiele H: Lymphocytes express specific antigen-independent contact interaction sites upon activation. *Cell Immunol* 1984, 86, 14-32.
- Hill JA, Anderson DJ: The embryo as an immunologic target in infertility and recurrent abortion. In: Mathur S, Fredericks CM, eds. Perspectives in immunoreproduction: conception and contraception. New York: Hemisphere, 1988, 261-277.
- Hill JA: Immunological mechanisms of pregnancy maintenance and failure: a critique of theories and therapy. *Am J reprod Immunol* 1990, 22, 31-43.
- Hill JA, Choi BC, Bermas BL: Proliferative responses to recall antigens are associated with pregnancy outcome in women with a history of recurrent spontaneous abortion and may be modified by immunosuppressive dose of progesterone. Abstracts of the 53th annual meeting of ASRM 1997, S17.
- Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R: A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblast. *Science* 1990, 248, 220-223.
- Lahita R: Sex hormones as immunomodulators of disease. *Ann N Y Acad Sci* 1993, 658, 278-287.
- Medawar PB: Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. In: Evolution 7. Society for Experimental Biology, Academic press, New York, 1953, 320-338.
- Muluk SC, Clerici M, Via CS, Weir MR, Kimmel PL, Shearer GM: Correlation of in vitro CD4+ T helper cell function with clinical graft status in immunosuppressed kidney transplantation recipients. *Transplantation* 1991, 52, 284-291.
- Peri MD, Howard D, Repke J: Frequency of lupus flare in pregnancy: The Hopkins Lupus pregnancy Center Experience. *Arthritis Rheum* 1991, 34, 191-194.
- Rickettes RM, Jones DB: Differential effect of human chorionadotrophin on lymphocyte proliferation induced by mitogens. *J Reprod Immunol* 1985, 7, 225-228.
- Schulik RD, Muluk SC, Clerici M, Bermas BL, Via CS, Weir MR, Shearer GM: Value of in vitro CD4+ T helper cell function test for predicting

- long term loss of human renal allografts. *Transplantation* 1994, 57, 480-482.
- Siiteri PK, Febers F, Clemens LE, Chang RJ, Gondos B, Stites DP: Progesterone and the maintenance of pregnancy: is progesterone nature immunosuppressant? *Ann N Y Acad Sci* 1977, 286, 384-397.
- Stites DP, Bugbee S and Siiteri PK: Differential actions of progesterone and cortisol on lymphocyte and monocyte interaction during lymphocyte activation-relevance to immunosuppression in pregnancy. *J Reprod Immunol* 1983, 5, 215-228.
- Szekeres-Bartho J, Hadnagy J and Pacsa AS: The suppressive effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: unique progesterone sensitivity of pregnancy lymphocytes. *J Reprod Immunol* 1985, 7, 121-128.
- Szekeres-Bartho J, Varga p, Pacsa AS: Immunological factors contributing to the inhibition of labour-lymphocyte reactivity in term labour and threatened preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155, 108-133.
- Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC: 1,25-Dihydroxy vitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984, 224, 1438-1440.
- Van Vlasselaer P and Vandeputte M: Local immune suppression by progesterone. In Early Pregnancy Factors (Ellendorf F and Koch E, eds) Perinatology Press Ithaca N Y, 1985, 89-92.
- Van Vlasselaer P, Goebels J, Vandeputte M: Inhibition of lymphocyte aggregation by progesterone. *J Reprod Immunol* 1986, 9, 111-121.
- Watnick AS and Russo KA: Survival of skin homografts in uteri of pregnant and progesterone-estrogen treated rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968, 128, 1-4.
-