

장기이식 거부반응의 기전

계명대학교 의과대학 면역학교실 및 의과학연구소

최 병 길 · 박 종 육 · 윤 수 정

서 론

역사적 배경

가장 오래된 장기이식의 기록으로서 2700년 전 인도의 Sushrut라는 의사가 코의 상처를 이마의 피부를 이식하여 고쳤다고 하는 예가 있다 그 이후 15세기경 이탈리아에서는 코의 상처를 팔의 피부로서 덮는 이식수술 등을 시행하고 있었다고 한다. 그리고 allograft 이식 수술도 18세기 후반기 유럽에서는 시행하고 있었다고 하나, 아무런 생명 과학적 지식 없이 시행한 것이므로 그 성공률이 어떤 것이었는지는 상상해 볼 수밖에 없다 아마 이식조직의 생존과 상처 그 자체의 치유과정과의 구분이 확실히 서지 않았던 시절인 것으로 추측할 수 있으며 이러한 사정 때문에 2 세기 초까지 이식외과학에 대한 불신이 오래도록 존속하고 있었다.

이식학 발전에 초석적인 공헌을 하게 된 업적들은 조작이식거부반응에 관여하는 유전자의 발견과 이식거부반응이 별다른 신비스러운 새로운 생명 현상이 아니고 면역반응에 불과하다는 사실의 발견이라고 할 수 있다 그러나 강조해둘 점은 이식학은 의학이며 이식면역학은 이식현상의 설명에 불과하다는 점이다 이 종설에서는 이식거부반응의 면역학적 기전을 요약하기로 한다.

20세기 초두에 쥐의 종양이식을 중심으로 이식유전학이 탄생하였으며 이 연구들의 결과로서 처음으로 조작이식을 지배하는 유전자의 존재가 확립되었다 이 연구들을 가능하게 한 큰 열쇠는 brother-sister mating program을 통하여 순계동물을 얻고, 이식거부반응을 지표 삼아 congenic line들을 만드는 작업이었다.

이 시기의 방대하고도 복잡한 종양이식과 육종 연구결과를 요약함에 있어서, C.C.Little(1941)은 co

-dominant multiple histocompatibility loci가 있다고 하고, 이들 유전자산물이 graft donor에서 표현될 때만 이식거부반응을 일으키는 것이라는 가정을 인정한다면 이들 이식실험의 결과들은 설명이 가능하다고 하였다.

Little의 이 가설(1941)은 그날 이후 이식생물학의 원리가 되었다 제 2차 세계대전에서 화상을 입은 군인들의 치료에서 이식문제에 관심을 가지게 된 Medawar는 조직이식거부반응의 연구들을 계속하고 드디어 1945년 논문에서 이식거부반응이 본질적으로는 면역현상을 밝혔다(Medawar, 1945) 그리고 사람의 MHC의 발견은 1950년대 수혈담당 내과의사들에 의하여 이루어졌는데, multiple blood transfusion환자나 multipara에서 얻은 혈청에는 다른 사람들의 백혈구를 용해할 수 있는 항체가 산생되어 있는 것을 관찰하고, 이들 혈청의 항원특이성의 연구결과로서 human leukocyte antigen(HLA)의 개념이 확립되었다 그리고 1970년대에 이르러서는 MHC와 면역반응조절기능의 상관관계가 밝혀지고 생쥐의 H2계와 사람의 HLA계 유전자물질의 생화학적 정체 분석에 성공하게 되었다 그리고 유전 공학적 연구방법론의 발달에 따라 MHC 유전자, T세포 수용체 유전자, 많은 면역반응조절에 관여하는 유전자들의 염기서열이 알려지고, recombinant protein technology의 발달에 따라 MHC의 3차원구조의 해명(Bjorkman et al, 1987)에 이르렀다.

장기이식 거부반응의 중심은 HLA 항원이겠지만 이 면역반응의 주연은 흥선 임파구들이다 HLA class I 과 class II 분자들을 모두 표현하지 못하게 만든 recombinant mouse계에서는 MHC이외의 작은 allogeneic difference(아마도 minor histocompatibility?)에 의하여 graft rejection이 정상적으로 일어난다(Grusby et al, 1993) 그리고 아래에서 서술한 바와 같이 graft rejection의 첫단계는 T cell activation이다.

본 론

1. 주요 조직적합성 항원

모든 단백질 항원들에 대한 면역반응에서는 이를 항원들이 항원제시 세포(antigen presenting cell; APC)에 의하여 분해된 후 세포막단백질과 결합하여 T세포에게 제공되는 것이 필수적인 첫단계가 된다. 이 막단백이 바로 major histocompatibility antigen (MHC)이며 사람에 있어서는 HLA(Human Leukocyte Antigen)라고 부르고 있는 것이다. MHC class I(HLA class I)과 MHC class II(HLA class II)들이 항원제시 기능을 가진 단백질들이다. APC에 의한 항원제시기능이 T세포 면역반응의 필수 조건이 되는 이유는, T세포는 항원이 peptide 수준 까지 분해되어 MHC class I 또는 class II 분자들과 결합한 상태에서만 항원식별/결합이 가능하기 때문이다. Table 1에 요약한 바 같이 class I antigen은 모든 조직세포표면에 표현되는 단백질로서 자기(self)를 자기이외의 타자(nonsense)와 식별하는 유전자표식(genetic marker)이지만, class II 분자들은 주로 면역제세포들에서만 표현되고 있다. Class MHC 항원은 개체식별 유전자 marker로서 적합하게도, 수 많은 allotype로서 구성되어 있고, 예컨대 HLA 항원계에서는 여섯 개의 유전자 좌(loci)에 161개의 alloantigenic type이 coding되어 있고, 유전자 염기서열을 기본으로 삼으면 270개 이상의 allele들이 알려져 있다. HLA 항원의 genetic polymorphism은 이를 유전자에 의하여 coding되고 있는 아미노산 배열의 차이에 의하여 성립하고 있고, 다양성을 나타내는 영역은 class I 항원에서는 α_1 , α_2 domain이며, N-terminal 측에는 각각 하나의 공통적인 hypervariable region들과 각 유전자 좌에 따라 약간 틀리는 몇 개의 hypervariable region들을 가지고 있는 것이 특색이다(Fig. 1A). 또 한편 class II 항원의 경우 그 다양성 영역은 DQ α chain의 α_1 domain과 DR β , DQ β , DP β chain의 β_1 domain에 존재하고, 각 domain 중 특정 3개 영역에 그 다형성이 집중하고 있다. 이들은 N-terminal로부터 1st, 2nd, 3rd hypervariable region이라고 불리는 기능적으로 중요한 부분이다. 즉 이를 genetic polymorphism에 관여하고 있는 아미노산들은 주로 HLA 분자의 α -helix와 β -pleated sheet의 pocket을 보고 있는 부분과 α -helix 윗면에 분포하고, 특정 항원 peptide anchor residue들이 결합할 수 있는 pocket을 형성하고 있

을 뿐 아니라, T 세포 수용체(TCR)와의 결합에도 관여하고 있다 (Fig. 1B).

Table 1 Summary of the MHC

Class I antigens :

Single polymorphic chain
Three domains α_1 , α_2 , α_3
MW : 45,000
Associated with β_2 -microglobulin
A, B, and C loci in humans
Expressed on all tissues and cells

Class II antigens :

Two polymorphic chains : α and β
Each with two domains : α_1 and α_2 ; β_1 and β_2
MW : 33,000 and 28,000
DP, DQ and DR loci in humans
Expressed on macrophages, dendritic cells and B cells ; vascular endothelium ; activated

human T cells

따라서 이를 아미노산들이 달라지면 항원 peptide에 대한 HLA 분자의 친화성에 영향을 미치고, 특정 HLA분자와 결합할 수 있는 항원 peptide의 종류뿐만 아니라, TCR에 대한 항원제시능력조차 변하게 되는 것이다. 그 결과 HLA의 allotype에 따라서 면역 응답기능이나 질환들에 대한 감수성의 차이조차 생기게 되는 것이라고 생각하고 있다. Table 2에 MHC와 관련한 면역 현상들을 열거하였으나, 이들 중에서 주로 graft rejection에 관여하는 T cell response의 특이성에 대하여 서술하기로 한다.

장기이식은 이종 MHC(allotypic MHC) 항원을 가진 세포들을 이식하는 과정이라 graft rejection에 관여하는 숙주 T세포들을 alloreactive T cell들이라고 부르고, MHC class II에 결합한 항원 peptide를 인식하는 세포들은 CD4 T cell, 그리고 MHC class I에 결합한 항원 peptide를 인식하는 세포들은 CD8 T cell이라 하며, graft rejection에는 이 두 세포들이 모두 관여하고 있음이 알려져 있다(Fig. 2). 일반적으로 T 세포는 서두에서 언급한 바와 같이 MHC 제한(restriction)이라는 특이한 성격을 가지고 있다. MHC 제한(restriction)현상은 T cell이 항원을 인식하는데 있어서는 그 항원이 숙주 T cell MHC(self MHC)와 결합한 상태에 있어야만 되고, 만약에 이종 MHC(nonself MHC)를 표현하는 APC에 의하여 제시되는 경우에는 그 항원을 인식할 수 없다는 현상이다(Zinkernagel & Doherty, 1974).

이 현상은 흥선에서 T cell이 선택될 때(소위 clonal selection 단계에서 positive selection을 받을 때), 자기

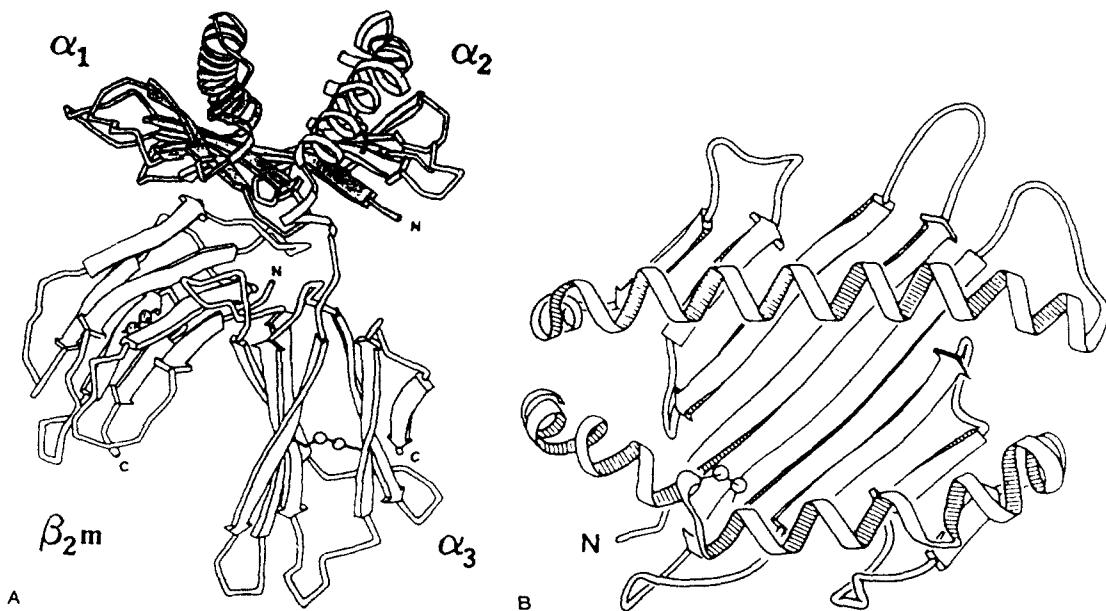


Fig 1 A. Diagrammatic structure of a class I HLA molecule(side view) The peptide-binding site is a cleft(or groove) formed by 8 strands of β -pleated sheet and a pair of α -helices from the α_1 and α_2 domains The β -sheet structure forms the floor and the two α helices the walls of the cleft, β -strands are depicted as broad arrows and α -helices as narrow coils

B Peptide-binding site of a class I HLA molecule, viewed along an axis perpendicular to the cell surface Eight strands of β -pleated sheet contributed by the α_1 and α_2 domains forms the floor of the site, and 2 α -helices, one from each of the 2 domains, form the walls The groove accommodates peptides 8-9 amino acid residues long, leaving them partially accessible for interaction with the T cell antigen receptor (Modified from Bjorkman PJ et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2 Nature 1987; 329: 506)

MHC를 인식하되 autoreactive하지 않은 clone들이 선택된다는 사실에서 유래한다 즉 우리의 TCR repertoire는 self MHC preference라는 bias를 가지고 있는 셈이다

Graft rejection에 참여하는 alloreactive T cell들의 특이한 점은, 첫째 alloreactive T cell precursor의 빈도가 엄청나게 높다는 점과, 둘째 alloreactive T cell들의 항원인식 양식에 두 가지(direct and indirect recognition)가 있다는 점이다 이종 단백질 항원에 대한 T cell precursor clonal frequency는 대개 10^4 내지 10^5 에 하나 정도라고 생각되고 있다 그런데 이종 MHC에 특이한 alloreactive T cell clonal frequency는 적어도 1~10%에 이른다고 보고되고 있다(Paul, 1993) 우선 보통 항원들에 비하여 적어도 100배이상의 alloreactive T cell들이 있다는 점이, graft rejection이 면역반응 중에도 가장 빠르고도 강하게 일어나는 반응이라는 것을 설명해 주고 있다 그러나 그 precursor frequency 이외에 중요한 점은

T cell antigen recognition과 APC의 MHC의 관계이다 즉 Alloreactive T cell clone들은 allo-MHC antigen을 self-MHC + X(altered self)로 직접 인식하는(direct recognition) 방식을 취하기도 하고(Herber-Katz et al, 1982; Hunig & Bevan, 1981), 다른 단백질 항원의 경우처럼 donor MHC molecules가 recipient APC의 MHC와 결합하여 막표면에 세시될 때, 비로소 숙주 alloreactive T cell clone들이 인식하는(indirect recognition) 방식(Auchincloss et al, 1993; Benichou et al, 1994)을 취하기도 한다

Alloreactive T cell clone들이 일반적인 T cell clone들과 근본적으로 다른 점이 있는 것은 아니고, alloreactive T cell clone들의 direct MHC recognition 현상은 흥선에서 일어나고 있는 positive selection이 MHC-TCR interaction과 MHC-CD4/CD8 interaction에 기초를 두고 있다는 사실 때문이다 근년 MHC와 결합하는 항원 peptide들을 분석해 보는 연구들이 성행하고 있는데, 이러한 연구결과들에 의

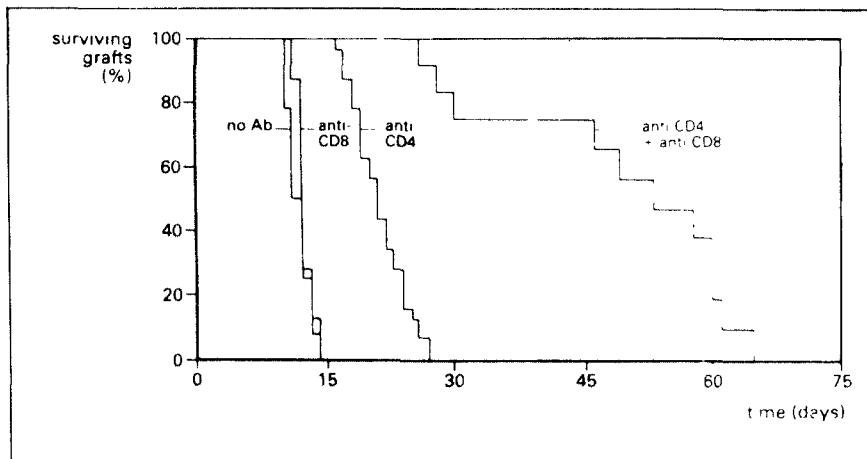


Fig 2 Role of CD4⁺ and CD8⁺ cells in graft rejection. CDA mice were grafted with BALB/c skin differing at the MHC and minor loci. Graft survival in animals treated for 30 days with anti-CD8⁺ or a combination of both antibodies is shown. Anti-CD8⁺ alone had no effect on graft survival, while anti-CD4⁺ enhanced it, but treatment with both antibodies was most effective. Based on data of Waldmann, 1989.

Table 2 Properties of class I and II MHC molecules

Property	Class I		Class II
	K and D regions	A and E regions	
Vigorous rejection	++++	+	
Antibody production	++++	++++	
MLR stimulation	+	++++	
GVH reaction	++	++++	
CML	++++	+	
Level of restriction	Target cell lysis		Antigen-presenting cell
Antigen presentation			
To CD8 ⁺ T cells	+++	-	
To CD4 ⁺ T cells	-	+++	
Tissue distribution	Ubiquitous	Predominantly B cells and macrophages	
Chemical composition	45-kD glycoprotein + β2-microglobulin	35- and 28-kD glycoproteins	

하면 한 개의 MHC 분자가 Bjorkman groove라고도 부르고 있는 peptide-binding pocket에 결합할 수 있는 수는 엄청난 수이며, 예컨대 HLA-A 2.1 분자의 경우에는 2000종이 넘는 다른 peptides가 결합할 수 있다고 보고 있다(Henderson et al, 1993) 따라서 alloreactive T cell clone의 수가 높은 이유는 MHC와 결합하는 endogenous peptide의 다양성이 반영되고 있을 뿐만 아니라 peptide-MHC의 발현 밀도의 정도를 반영하고 있을지도 모른다. 그리고

alloreactive T cell들이 indirect recognition의 양식으로 반응할 수 있는 점은 거듭 설명할 필요도 없을 것이다

여기서 흥미스러운 한 연구는 self MHC 분자의 어떤 부위의 두 개의 아미노산 치환만으로(Bjorkman groove 이외의 α1 domain에), alloreactive T cell들이 self peptide를 이종 peptide로 간주하고 심한 allogeneic response를 유발할 수 있었다는 것이다(Grandea & Bevan, 1992). Self peptides도 foreign

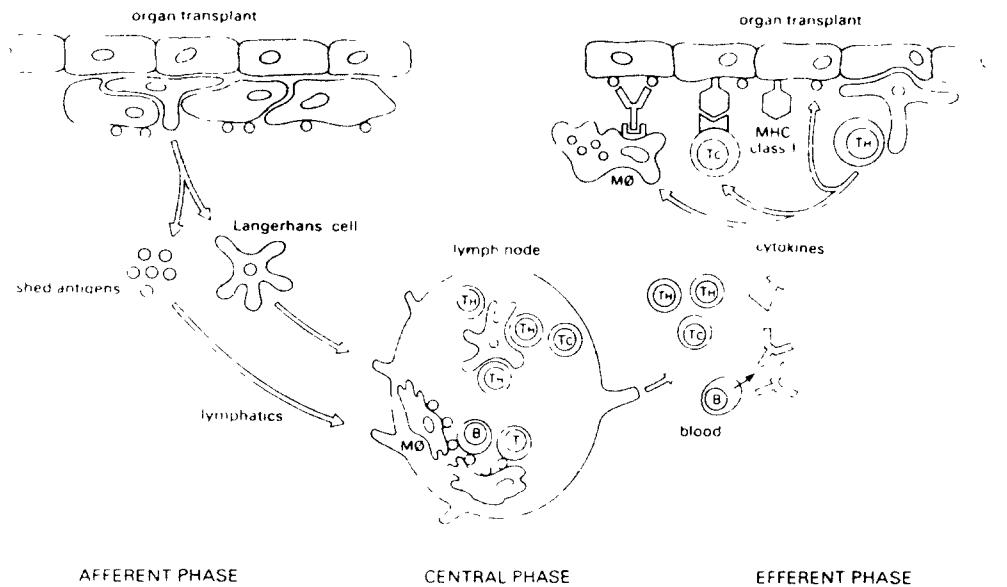


Fig 3 Phases of solid organ graft rejection Transplanted organs can shed antigens, while skin grafts may release Langerhans' cells(dendritic cells) which move to the local lymphoid tissues The antigens may be taken up by macrophages and B cells for presentation to T cells, while allogeneic dendritic cells are potent stimulators of CD4⁺ TH cells In the efferent phase, sensitized lymphocytes migrate to the graft TH cells are stimulated to release cytokines that activate cytotoxic macrophages and TC cells, which can then engage the targets via specific antibody and allogeneic class I MHC molecules, respectively

MHC와 결합하여 제시되면 이종단백질로 간주될 것은 당연한 논리이겠지만, 중요한 점은 장기이식에 있어서 MHC가 다른 donor의 APC가 많이 도입된다면 강렬한 graft rejection을 기대할 수 있다는 것이다

2. 조직 이식 거부에 관여하는 구성원

조직이식물에 대한 거부반응 과정은 항원제공세포(antigen presenting cell, APC)가 항원을 임파구에 전달하는 afferent phase와, 항원을 전달받은 임파구가 활성화되는 central phase, 및 활성화된 임파구와 이들의 산물 즉 항체나 사이토카인 또는 사이토카인에 의해 무장된 각종 작동세포들 또는 보체계에 의해 이식 조직에 손상을 초래하는 efferent phase로 나눌 수 있다(Fig 3)

Effector phase에 작용하는 각종 면역기전들의 활성화에 가장 중요한 세포는 협조(helper) T 세포이다 T 세포는 이식물에서 이동해 온 passenger leukocyte(interstitial dendritic cell, Langerhans' cell)에 의해 직접 활성화되거나, 또는 shedding된 항원을

탐식후 소화 가공하여 전달하는 self APC에 의해 간접적으로 활성화될 수 있다 활성화된 협조 T 세포는 각종 사이토카인을 분비하여 면역세포를 활성화시키며 이중 IFN 등은 이식조직의 혈관 상피세포나 MHC 표현이 적은 parenchymal cell의 표면에 MHC molecule표현을 증가시킴으로서 면역반응을 증폭시키게 한다 각 작동세포의 역할을 보면, 이식 항원 및 IL-2에 의해 활성화된 cytotoxic T cell은 이식 조직의 혈관 상피세포나 parenchymal cell에 직접 세포독성을 나타낸다. 탐식세포는 IFN- γ 와 TNF에 의해 활성화되면 지연성과민반응 기전에 의하여 이식 조직에 손상을 주며, large granular lymphocyte는 이식 항원에 대한 항체를 매개로 하는 ADCC를 나타내게 된다. 협조 T 세포가 산생하는 사이토카인 중 IL-4, IL-5, IL-6은 B 세포의 활성화와 plasma세포로의 분화를 촉진시켜 이식항원에 대한 항체를 산생케한다 생산된 항체가 이식항원에 결합하면 보체계가 활성화되어 이식조직의 혈관 상피세포를 파괴함으로써 출혈 및 thrombosis에 의한 조직손상을 초래하며, 보체 활성화 과정 중에 산

Immunological components of rejection

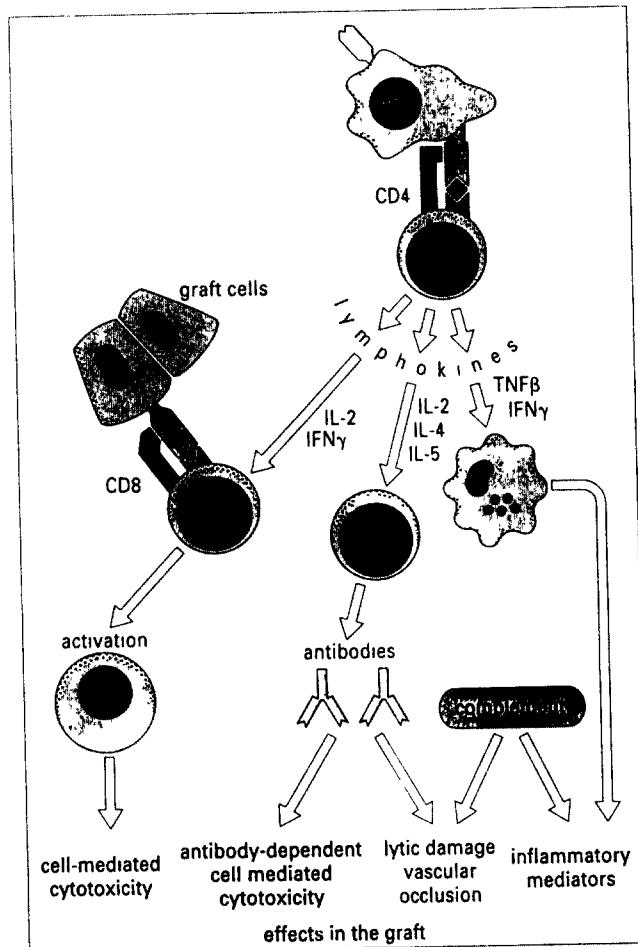


Fig 4 TH cells are activated by APCs to release lymphokines IL-2 and IFN γ are required for Tc-cell activation; IL-2, IL-4 and IL-5 are involved in B-cell activation; a mixture of TNF β (lymphotoxin) and IFN γ acts as macrophage-activating factor(MAF). These cells reject the graft by specific cell-mediated and antibody-mediated immune pathways, or by non-specific inflammatory reactions.

생되는 anaphylatoxin(C3a 및 C5a)에 의해 염증반응이 더욱 심화된다(Fig. 4).

이식후 거부반응이 나타나는 시기에 따라 hyperacute, accelerated, acute 및 chronic rejection으로 나눌 수 있다 각각의 거부반응이 나타나는 시기와 거부반응을 나타내는 중요원인을 Fig.5에 정리하였다. 수혜자가 이식 전에 공여자의 조직항원에 전혀 노출되지 않았다면 acute rejection이 일어나게 된다. 이 반응이 일어나기까지 수일 또는 수주일이 걸리는 이유는 이식항원에 특이성을 가지는 T 세포가

먼저 활성화되고 이들이 산생하는 사이토카인에 의해 여러 작동세포들의 활성화가 유도되는데까지 시간이 걸리기 때문이다. 그러나 만약 수혜자가 장기를 이식받기전에 수혈 등의 방법에 의하여 공여자의 조직항원에 노출된 적이 있거나, 동일한 공여자의 장기를 2번째 이식 받는 경우에는 hyperacute 또는 accelerated rejection이 일어나게 된다. 이 경우 수혜자에게 이미 이식된 장기에 반응하는 항체나 또는 감작된 T 세포가 있기 때문에 거부반응이 빨리 일어나게 되며, hyperacute rejection 때는 항원-

항체 복합체 형성에 의한 보체계의 활성화가 조직을 손상시키는 주 기전이다

3 이식거부반응 억제요법

이식 조직에 대한 거부반응을 방지하거나 줄이는 방법에는 크게 donor와 recipient의 조직 적합성을 matching 시키는 법, 각종 약물을 이용한 비특이적 면역 억제법 및 donor-specific transfusion (DST) 등을 이용한 특이적 면역 억제법이 있다

공여자와 수혜자의 조직 적합성을 matching 하기 위하여 MHC 항원에 대한 항체를 이용하는 방법과 mixed lymphocyte reaction 등의 방법들이 이용되어 왔으며, 최근에는 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction)을 이용하여 보다 정확히 조직의 MHC 형을 분별하게 되었다

비특이적 면역억제법에 쓰이는 약물로는 corticosteroid, cyclosporin A(CSA), FK506 및 azathioprine 등이 있다 Corticosteroid는 탐식세포의 사이토카인 즉 IL-1, IL-6, TNF의 산생을 억제하며, APC 기능 및 MHC 표현을 저해하는 작용을 나타내어 염증반응을 억제시킨다. CSA는 비특이적 면역억제제로 가장 널리 쓰이고 있다 CSA의 주작용은 T 세포의 IL-2산생을 억제하는 것이다 CSA는 세포내 cyclophilin과 복합체를 이룬 뒤 calcium/calmodulin-activated protein phosphatase인 calcineurin을 방해함으로써 NFAT의 활성화를 차단하여 IL-2를 비롯한 여러 사이토카인 유진자의 전사가 일어나지 않게 한다 FK506은 CSA와 구조적인 유사점은 없으나 세포질 내에 FK506 binding protein(FKBP) 단백질과 복합체를 이루게 되면 CSA-cyclophilin과 같이 calcineurin의 효소작용을 방해함으로서 사이

토카인 생산을 억제한다(Fig 6) Rapamycin은 최근에 소개된 면역억제제로서 FKBP와 복합체를 이루나 calcineurin의 작용은 방해치 않으며 대신 IL-2에 의한 T 세포 증식을 차단하는 작용을 가지고 있다. Azathioprine은 활성화된 임파구의 증식을 차단하는 작용을 가지고 있다 항체를 이용한 면역억제법으로서는 T 세포표면에 있는 CD3, CD4 및 CD8에 대한 단크론 항체(monoclonal antibody)를 이용하거나 이 항체에 각종 독성을 물질을 붙여만든 immunotoxin을 이용하여 T 세포를 제거하는 방법들이 개발되고 있다 이러한 비특이적 면역억제법들을 combination하여 사용함으로써 억제효과를 증대시킬 수도 있으나 약물의 side effect가 나타나거나 전반적인 면역억제에 따른 기회감염의 기회가 높아지는 단점이 있다

특이적 면역억제법으로서 neonatal tolerance 유도법이 있으나 인간에게는 쓸 수가 없다 DST 법은 이식전에 공여자의 blood를 수혜자에 수혈하는 방법으로 면역억제에 의한 기회감염의 위협이 없다는 장점이 있다 DST를 이용한 신장이식의 경우에 전체 이식의 80%에서 95-100%의 이식 성공률을 보이고 있다 그러나 이 방법은 20%의 경우에 있어서는 anti-donor 항체가 생성되어 hyperacute rejection이 생길 가능성이 있으므로 DST에 의한 tolerance 유도기전은 더 연구되어야 할 것으로 생각된다

결 론

장기이식학은 MHC의 발견 및 흥선 임파구 면역 조절기능의 해명 등의 면역학의 기본원리의 발견에 직접 기여한 역사적 배경을 가지고 있다 그러나 더

Tempo of rejection reactions

type of rejection	time taken	cause
hyperacute	minutes-hours	pre-formed anti-donor antibodies and complement
accelerated	days	reactivation of sensitized T cells
acute	days-weeks	primary activation of T cells
chronic	months-years	causes are unclear antibodies, immune complexes, slow cellular reaction, recurrence of disease

Fig 5 Much can be determined about the mechanisms of rejection by observing the speed of graft damage Pre-formed antibodies and presensitized lymphocytes cause rapid rejection compared with primary and slowly evolving responses

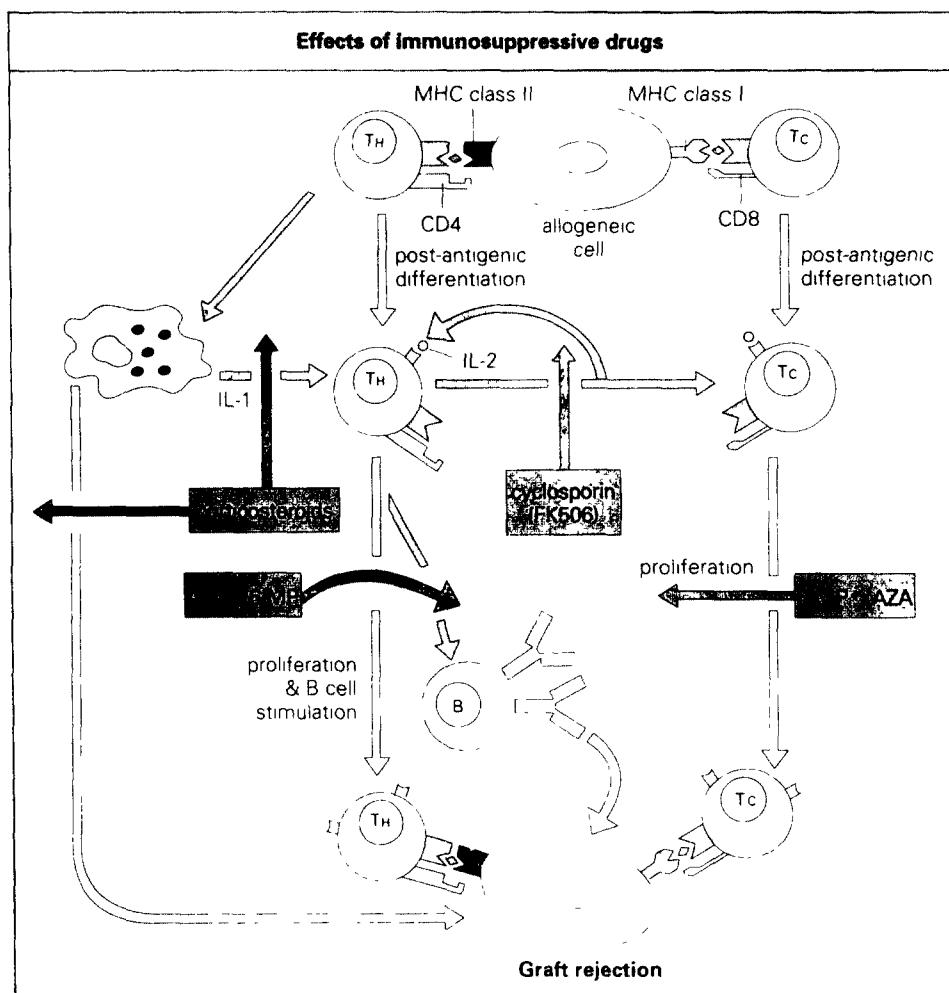


Fig 6 The effects of pharmacological immunosuppressants in the process of rejection Allogeneic cells stimulate CD4⁺ MHC class II restricted TH cells and CD8⁺ Tc cells. These differentiate into mature cells, which interact by cytokines (including IL-2) and develop further into effector cells capable of graft rejection. Cyclosporin blocks release of IL-2 by TH cells. Corticosteroids interfere with mononuclear phagocyte and APC function causing reduced TH stimulation (e.g. by IL-1). Azathioprine (AZA) and its derivative, 6-mercaptopurine (6-MP) interfere with effector cell development.

중요한 점은 장기이식학의 임상적 성공은 외과수술 기법의 발달, immunosuppressant의 개발, 이식 환자의 medical management의 기술발달 등에 있다. 각 영역의 장기이식 경험은 쌓이고 있고 그 성공률도 나날이 높아지고 있다. 한 시기에는 다만 응급적인 처치에 불과하였던 과거에서 출발하여, 이제 장기이식은 어떤 환자들에게는 재생을 의미하고, 어떤 환자들에게는 생명의 연장을 의미하는 의학의 분야가 되었다.

T cell specific monoclonal antibodies, 부작용이 적은 새로운 immunosuppressant, T cell 면역조절기전에 대한 더 깊은 이해, MHC/TCR interaction 수준에서 경쟁적으로 저해 기능을 발휘할 수 있는 analogue peptide 사용의 가능성 등의 여러 분야의 연구개발들은 장기이식학을 한 걸음 더 발전시킬 것으로 믿어진다.

参考文献

- Auchincloss H Jr, Lee R, Shea S, Markowitz JS, Grusby MJ, Glimcher LH : The role of "indirect" recognition in initiating rejection of skin grafts from major histocompatibility complex class II deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 3373~3377
- Benichon G, Fedoseyeva E, Lehmann PV, Olson CA, Geysen HM, McMillan M, Sercary EE Limited T cell response to donor MHC peptides during allograft rejection *J Immunol* 1994 ; 153 : 938~945
- Bjorkman PJ, Shaper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2 *Nature* 1987 ; 329 : 506~512
- Grandea AG, Bevan MJ Single-residue changes in class I major histocompatibility complex molecules stimulate responses to self peptides *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 2794~2798
- Grusby MJ, Auchincloss H Jr, Lee R, Johnson RS, Spencer JP, Zulstra M, Jaenisch R, Papaioannou VE, Glimcher LH Mice lacking major histocompatibility complex class I and class II molecules *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 3913~3917
- Heber-Katz E, Schwartz RH, Matis LA, Hannum C, Fairwell T, Appella E, Hansburg D . Contribution of antigen-presenting cell major histocompatibility complex gene products to the specificity of antigen-induced T cell activation *J Exp Med* 1982 ; 155 : 1086~1099.
- Henderson RA, Cox AL, Sakaguchi K, Appella E, Shabonowitz J, Hunt DF, Engelhard VH : Direct identification of an endogenous peptide recognized by multiple HLA-A2 1-specific cytotoxic T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 10275~10279
- Hunig T, Bevan MJ Specificity of T-cell clones illustrates altered self hypothesis *Nature* 1981 ; 294 : 460~462.
- Little CC : The genetics of tumor transplantation In Snell, GD ed *Biology of the laboratory mouse* 1st ed New York : Dover Publications, 1941 ; 279~309
- Medawar PR . Second study of behavior and fate of skin homografts in rabbits *J Anat* 1945 ; 79 : 157~170
- Paul WE(ed) *Fundamental Immunology* 3rd ed. New York : Raven Press 1993 : p 1105
- Thomson AW . FK506—How much potential ? *Immunology Today* 1989 ; 10 : 6
- Waldmann H : Manipulation of T-cell responses with monoclonal antibodies. *Ann Rev Immunol* 1989 ; 7 : 407~427
- Zinkelnagel RM, Doherty PC . Restriction of in vitro T cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system *Nature* 1974 ; 248 : 701~702.