

Immunogenicity of Bovine α 1-Casein and Its Peptides

손 동 화

한국식품개발연구원, 식품화학연구소

서 론

1. 항원성과 B cell epitope

면역계는 이물을 비자기로 인식하여 그것을 제거하므로써 생체의 항상성을 유지하는 생체방어기구이다. 이 면역계에 의하여 이물로 인식되어, 생체내에서 면역응답을 유기가능한 물질을 항원이라고 부르는데, 항원에는 항원성 및 면역원성의 두 성질이 존재하는 것으로 이해되고 있다. 통상, 전자는 특이항체와의 결합능을 나타내고, 후자는 생체내에서 면역응답을 유기하여 특이항체를 생산시키는 능력을 뜻한다(1).

예를 들면, 항원성의 해명은 특이항체가 항원을 어떻게 인식하고 있는가? 바꾸어 말하면 항원의 어떤 부위가 인식되는가를 중심과제로 연구가 진행되어 왔다. Attassi 등, Berzofsky 등, Sercarz 등에 의하여 이 문제에 대한 어느 정도의 이해가 가능하게 되었다(1-4). 근년의 펩타이드의 화학합성기술의 확립, HPLC를 비롯한 분리 및 정제법의 진보, NMR 또는 X-선에 의한 단백질의 입체구조나 단백질간의 상호작용에 대한 해석기술의 발달, 나아가서 Köhler나 Milstein에 의한 단클론항체의 생산 등이 그러한 연구의 기반이 되고 있음은 주지의 사실이다. 즉, 항원의 단편을 이용한 접근이 특이항체에 의한 항원인식기구의 해명에 강력한 도구가 되었던 것이다. 그 결과, 현재 lysozyme, myoglobin, serum albumin, cytochrome C 등에 대한 특이항체의 인식 부위(B cell antigenic determinant site, B cell determinant, 혹은 clone level에서는 B cell epitope)가 밝혀졌다(1,5). 더욱이 이러한 정보를 기반으로하여 B cell epitope에 공통적인 성질을 연구하였는데 예를 들면 항원의 hydrophobicity(6-8), mobility(9), surface accessibility(10), degree of protrusion(11)

등의 성질(12-14)이 거론되고 있다.

2. 면역원성과 액성면역

한편, 항원의 면역원성에 관하여는 비교적 연구가 덜 진전되었다. 복잡다단한 면역계, 특히 액성 면역계의 전체상을 명확히 파악하지 않으면 안되었기 때문이다.

이 액성면역계를 간단히 설명하면, macrophage (M Φ)(15)나 dendritic cell(DC)(16-19)을 일컫는 antigen presenting cell(APC, 항원제시세포), 면역계를 조절하고 있는 T세포(3,20-23), 특이항체를 생산하는 B세포(24-29), 이 세가지 세포의 상호작용으로 말할 수 있다. Fig. 1에 현재 이해되고 있는 액성면역의 전체상을 간단히 나타내었다. 즉, 생체내에 침입한 항원은 먼저 APC의 탐식작용(phagocytosis)에 의하여 세포내로 들어가게 되고 lysosome에서 산성pH에 의한 변성 및 protease에 의한 가수분해 등의 처리(antigen processing)(15,16)를 받은 후, APC세포표면으로 재방출되어 그곳에서 T세포에 제시된다(antigen presenting)(30-32). 이 현상은 Unanue 등, Grey 등의 일련의 연구에 의하여 밝혀졌는데(22, 33-35), 특히 항원이 어떤 처리를 받는가에 대하여는 최근에 더욱 자세히 밝혀지고 있다.

다음으로, T세포는 이 APC 세포표면상의 항원을 인식하므로써 그 자신이 활성화·증식된다. 이 T세포에 의한 항원인식 기구에 관하여는 근년 여러 그룹에 의한 연구의 결과로 그 전체상이 상당히 밝혀지게 되었다. 예를 들면, Tonegawa 등(36), Mak 등(37), Davis 등(38,39)은 T세포에 의한 항원인식기구의 실체인 T cell receptor(TcR)의 유전자구조를 해명하여, 그것이 특이항체와 유사한 구조의 단백질임을 밝혔다. 또한, Rosenthal 등(40)은 T세포가 항원을 인식할 때, T세포 및 APC간에 MHC(major histocompatibility complex) 구축성이 존재함을 증

명하여 T세포가 항원뿐만 아니라 MHC유전자산물도 인식하고 있음을 제시하였다. Babbit 등(41)은 항원인 ovalumin의 단편과 MHC유전자산물이 실제로 결합가능함을, Marrack와 Kappler(42)는 하나의 T cell receptor(TcR)가 APC세포표면상의 항원 및 MHC유전자산물을 동시에 인식함을 보였다. Schwartz 등(43,44)은 이런 실험사실을 토대로 삼분자 복합모델을 제창하였다. 즉, 그들은 T세포의 항원 인식기구를 T cell receptor, APC세포표면상의 MHC유전자산물 및 항원의 삼자간 상호작용으로 설명하였으며 현재 T세포 및 APC간의 상호작용을 이해하는 기초가 되고 있다(20-23,45).

한편, B세포도 MHC유전자산물을 세포표면에 갖고 있어 항원제시가 가능할 뿐아니라(26), 표면항체(surface antibody)를 통하여 항원을 선택적으로 섭취하여 효율적인 항원제시가 가능하다(30-33). 따라서, 앞에서 활성화, 증식된 T세포는 이미 항원의 자극을 받은 B세포에 작용하므로써 B세포가 항체생산세포로 분화, 성숙되도록 한다. 그 결과, 생산된 특이항체는 생체내에 침입한 항원을 붙잡아 보체계(complement) 및 식세포(phagocytes) 등의 협력에 의하여 항원을 신속히 처리한다. 여기에서 T세포 및 B세포의 상호작용(T.B interaction)은 액성면역에 있어서 key point라고 할 수 있는 매우 중요한 process이다.

3. T cell epitope

B cell epitope가 밝혀진 동종의 여러 항원에 있어서 T 세포인식부위(T cell antigenic determinant site, T cell determinant, 혹은 clone level에서는 T cell epitope)가 동정되었으며(46-50), 이를 해석하므로써 T cell epitope에 관하여도 공통성을 밝히고자 하였다. 예를 들면, Berzofsky 등(3,51)은 항원의 T cell epitope가 양친매성 α -헬릭스(amphiphatic α -helix)구조를 필요로 함을, 그리고 Rothbard와 Taylor(52,53)는 기지의 T cell epitope의 아미노산 서열을 지적하므로써 T cell epitope의 공통의 구조가 존재한다고 보고하였다.

4. 연구의 목적

본 일련의 연구는, 항원의 면역원성은 과연 무엇에 기인하는가? 또는 T.B세포간 상호작용의 실체는 어떠한 것인가라는 면역학에서의 중요한 문제를 해

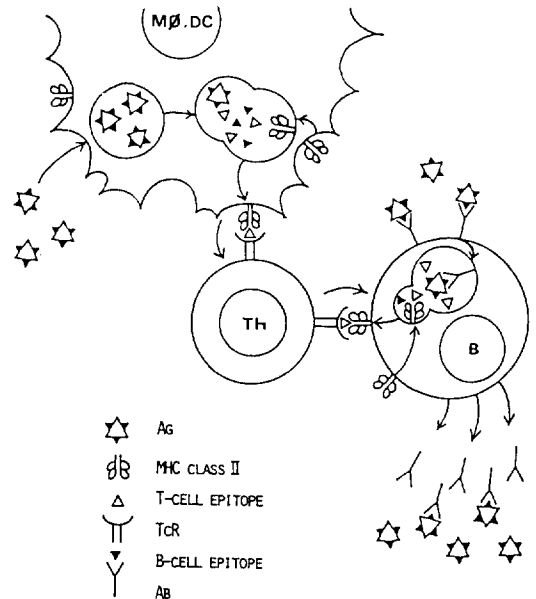


Fig. 1. Schematic representation of the immune system to produce antibodies, including the cognate T-B interaction. See text for details.

명하는데 공헌할 수 있는 기초적인 data를 얻고자 하였다. 또한, 항원으로서 bovine α 1-casein(α 1-CN)을 모델단백질로 선택하였다. 이는 α 1-casein이 우유단백질의 36%를 차지하므로써 쉽게 구할 수 있고, 그 1차구조가 이미 밝혀져 있으며(54), 분자내에 S-S결합은 없이 proline residue(잔기)의 비율이 높아 용액중에서 특징의 고차구조를 갖지 않는 random coil상의 단백질로 알려져 있기 때문이다(55). 따라서 α 1-casein의 T.B epitope는 1차구조상의 연속적인(sequential, continuous) 것으로 추측된다(56). 그리고 효소에 의한 분해가 쉬운 특징을 갖고 있다(57).

즉, 다음과 같이 α 1-casein 및 그 부분펩타이드의 면역원성을 여러 각도에서 해석하였다. 첫번째로 *in vitro*에서의 항체생산제를 확립하고 이를 이용한 α 1-casein 및 부분펩타이드의 면역원성을 해석하였다. 두번째로 *in vivo*에서 그들의 면역원성을 검토하였으며, 마지막으로 단백질과 그 부분펩타이드에 대한 면역응답(immune response)이 어떤 차이가 있는지를 α 1-casein을 항원으로 하여 해석하였다.

본 론

1. *in vitro* 항체생산계를 이용한 α 1-casein 및 그 부분펩타이드의 면역원성의 해석(58,59)

우선 α 1-casein 및 그 부분펩타이드의 면역원성을 *in vitro* 항체생산계에 의하여 검토하였다. 즉, α 1-casein에 대하여 high responder인 C3H/He생쥐의 양 뒷발바닥(foot pad) 및 꼬리의 안쪽부위(base of tail)에 α 1-casein을 Freund's complete adjuvant (CFA)와 함께 피하주사하였다. 면역 14일후 국소 임파절(lymph nodes)을 적출하여, 임파절세포의 단세포현탁액을 얻었다. 이를 항원의 존재하에 동일계생쥐의 정상혈청(NMS)을 1% 함유한 RPMI배지에서 배양하였다. 배양개시후 11일째 그 상정액을 회수하여 특이항체를 효소면역측정법(ELISA)에 의하여 측정하였다.

α 1-casein의 첨가에 의하여 명확한 항체생산을 확인한 다음, α 1-casein의 각종 분해물을 첨가하였다. 그 결과, 분해도가 낮은 pepsin이나 CNBr분해물에서는 분해도가 높은 trypsin이나 chymotrypsin 분해물과 비교시, 항체생산능이 높았다(Table 1). 다음으로, 이 분해물들을 Bio Gel P-10을 이용하여 분획하여 첨가하였을 때, 분자량이 큰획분에서는 충분한 항체생산능이 인정되었으나, 분자량 5 kDa 이하의 획분에서는 거의 관찰되지 않았다. 종래의 면역학에서 펩타이드의 면역원성은 일반적으로 항원의 크기 즉 분자량에 좌우된다는 가설을 지지하는 현상을 나타내었다.

여기서, 위의 겔투과획분을 역상계의 HPLC에 의하여 각 펩타이드 조각을 분리·정제하고 *in vitro* 실험계에 첨가하여 보다 상세한 해석을 시도하였다. 그 결과, 위의 가설과 반드시 일치하지는 않았다. 즉, 펩타이드의 면역원성이 그 분자량만으로 결정되는 것이 아님이 밝혀졌다. 예를 들면 펩타이드 164-199 (36 잔기)나 153-193 (42 잔기)를 첨가하여도 거의 항체생산이 관찰되지 않았으나, 104-119 (16 잔기)는 저분자량임에도 불구하고 약하지만 항체생산능을 갖고 있음을 확인하였다(data 생략).

그러나, 이러한 효소분해 조각을 이용한 해석에는 1) 극미량의 불순물이 혼입될 수 있는 가능성을 배제할 수 없으며, 2) 원하는 조각을 임의로 얻을 수 없고, 3) 펩타이드의 크기도 균일하지 않다는 단점이

Table 1. Summary of the *in vitro* secondary anti α 1-casein antibody production of the lymph node cells induced by the fractions of α 1-casein digests with reference to the molecular weights

Fraction	SDS-PAGE >3 kDa	Gel-filtration >5 kDa	Antibody Production
α 1-CN	+	+	+++
P-1	++	+	++
2	++	±	+
3	+	-	-
4	+	-	-
5	+	-	-
C-1	+	+	++
2	--	-	+
3	--	-	-
α _{s1} 24-199	+	+	++
T-1	++	+	+
2	--	-	+
3	--	-	+
4	--	-	-
XT-1	--	+	+
2	--	-	-
3	--	-	-

Digests of α _{s1}-casein(α _{s1}-CN) by pepsin, CNBr, trypsin, or chymotrypsin were applied onto Bio Gel P-10 column, and were fractionated to P-1/5, C-1/3, T-1/4, or XT-1/3, respectively.

있어, 보다 상세한 해석을 위하여 합성 펩타이드를 준비하였다. 즉, 펩타이드합성기(peptide synthesizer-430A, A.B.I.)에 의하여 13종의 부분펩타이드(중복잔기 5, 잔기수 20)를 합성하여 실험에 사용하였다(Fig. 2). 각각 45-65, 61-80, 91-110, 106-125의 첨가에서는 항체생산이 관찰되었다. 또한, 151-170도 약하긴 하나 항체생산능을 가지는 것으로 나타났다. 그러나, 다른 펩타이드에서는 전혀 나타나지 않았다(Table 2).

한편, 합성펩타이드를 이용하여 C3H/He생쥐에 있어서 동정한 α 1-casein의 T 및 B cell determinant를 상기의 결과와 비교하였을 때, 상기의 펩타이드는 일반적으로 T cell determinant를 갖고 있는 영역으로 나타났다(Table 2). 그러나, 그 펩타이드들의 B cell determinant와의 관련성은 인정되지

Table 2. Summary of the synthetic peptides which induce antibody production with preference to the epitopes of α s1-casein in C3H/HE mice

Peptide:	1-20	16-35	31-50	46-65	61-80	76-95	91-110	106-125	121-140	136-155	151-170	166-185	181-199
Determinant													
T cell	-	-	-	++	++	-	++	+	-	+	+	-	-
B cell	-	-	-	++	-	++	+	++	+	+	+	-	++
Antibody response													
<i>In vitro</i>													
anti- α s1-CN	-	-	-	+	+	-	++	+	-	-	+	-	-
<i>In vivo</i>													
anti- α s1-CN	-	-	-	+	-	-	++	++	-	++	-	-	-
anti-peptide	-	-	-	+	-	++	++	++	-	++	-	±	±

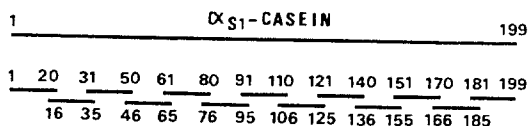


Fig. 2. The overlapping synthetic peptides of bovine α s1-casein used in this study. Thirteen 20-residue-long peptides(except for the C-terminal region 181-199)were synthesized in order to overlap each two adjacent neighbors by five residues according to the primary sequence of bovine α s1-casein(54).

않았다. 여기서 *in vitro*계에서의 면역원성과 T cell epitope와의 연관성을 재확인하기 위하여 각 효소 분해 조각 및 합성펩타이드의 T세포증식활성(T cell epitope의 분석방법임)과 항체생산능을 동시에 측정하였다. 그 결과, 일반적으로 강한 T세포증식활성을 갖는 펩타이드일수록 항체생산능이 높음이 명확하게 나타났다(data 생략). 즉, *in vitro*계에서 부분펩타이드의 면역원성은 T cell epitope의 존재유무에 의하여 결정되어지며, 그 크기는 부차적인 것으로 추측되었다. 또한, 이러한 발견은 부분펩타이드의 면역응답을 고려할 때, 원래의 단백질에서 얻어지는 정보가 어느 정도 유효함을 시사하였다.

2. *in vivo* 항체생산계를 이용한 α s1-casein 및 그 부분펩타이드의 면역원성의 해석(58,60)

앞에서 나타난 현상이, 실제로 각 펩타이드들을 생체내에 면역하였을 때에도 같게 나타나는지를 *in vivo*항체생산계를 이용하여 검토하였다. 즉, c3H/He생쥐에 α s1-casein 또는 각 합성펩타이드(carrier

protein없이)를 adjuvant와 함께 각각 2주간격으로 복강면역하고, 각 면역 7일 후에 개체별로 채혈하였다. 얻어진 항혈청의 항체를 앞에서도 같이 ELISA에 의하여 검토하였다.

우선 α s1-casein을 생쥐에 면역하였을 때, 그 항혈청중의 특이항체의 존재는 2차면역이후 명확히 인정되었다. 다음으로, 그 항혈청의 항원특이성(B cell determinant)을 측정된 결과, α s1-casein상의 펩타이드 46-65, 76-95, 106-125, 181-199가 강하게, 91-110, 121-140, 136-155, 151-170이 약하게 인식되었다(Table 2). 이는 이전의 결과(56)와 일치하지 않는 부분도 있어 반복실험을 행한 결과, α s1-casein의 B cell determinant는 T cell determinant와는 달리 개체나 환경 또는 면역조건에 따라 다소 변하기 쉬운 것으로 나타났다.

다음으로, 각각의 합성 펩타이드를 생쥐에 면역하였을 때, 일반적으로는 그 항체가 α s1-casein의 경우와 비교시 매우 낮았다. 그럼에도 불구하고, 특이항체의 존재가 확인된 것은 펩타이드 46-65, 76-95, 91-110, 106-125, 136-155를 면역한 경우였다. 이 펩타이드들은 앞의 *in vitro*계에서 검토한 항체생산능의 결과와 완전히 일치하지는 않았으나(앞의 경우는 α s1-casein을, 여기에서는 펩타이드를 최후에 면역하므로서 양자간에 유도되는 면역세포가 완전히 동일하지는 않다고 생각됨), 앞의 경우와 마찬가지로 T cell determinant를 함유한 영역은 거의 모두 포함되므로서 *in vivo*계에서도 T cell epitope가 중요함을 시사하였다.

Table 3. Cross-reactive bining of the antibodies induced by the synthetic peptides, with α s1-casein, CNBr-fragments, or the peptides

Antiserum	Synthetic Peptide Immunized	CNBr fragment			α s1-CN
		1-54	61-123	136-196	
Anti 46-65	+	-			+
Anti 76-95	++		-		-
Anti 91-110	++		+		++
Anti 106-125	++		++		++
Anti 136-155	++			++	++
Anti 166-185	\pm			-	-
Anti 181-199	\pm			-	-

또한, 76-95 이외의 상기 펩타이드에 의하여 생성된 항혈청이 native α s1-casein(또는 α s1-casein의 CNBr 조각)과도 반응가능하였으나, 항76-95항혈청은 α s1-casein과는 교차반응을 나타내지 않았다(Table 2, 3). 76-95 이외의 상기 펩타이드들은 α s1-casein의 T 및 B cell determinant를 함유하고 있었다. 그러므로, 면역한 펩타이드 자신뿐 아니라 원래의 단백질도 인식하는 항체를 생산하기 위하여는 그 펩타이드가 원래의 단백질에서의 T cell determinant뿐 아니라 B cell determinant도 갖고 있을 필요가 있는 것으로 추정되었다. 이는 새로운 합성백신(synthetic peptide vaccine)의 개발에 매우 유용한 정보를 제공하고 있다.

3. α s1-casein과 그 부분펩타이드에 대한 면역응답의 비교(61,62)

α s1-casein의 부분펩타이드의 면역원성을 생각할 때, 원래의 native 단백질의 정보를 무시할 수 없음을 앞의 *in vivo* 및 *in vitro*의 실험에서 알 수 있었다. 여기에서는 T세포증식활성(T cell determinant) 및 B cell determinant를 동시에 가지면서 *in vivo*계에서의 항체생산능이 높게 나타난 펩타이드 91-110(및 61-110)을 면역원으로 선택하여(Fig. 3), 그 면역계에 의하여 인식되는 원래의 단백질과 비교하여 어느 정도 유사한지를 검토하였다. 그 결과, 91-110(및 61-110)을 면역하였을 때의 T cell determinant는 이 펩타이드 91-110의 N-말단측(91-100), B cell determinant는 C-말단측(101-110)에 존재하였음에 대하여, α s1-casein에 의하여 유도된 T 및 B

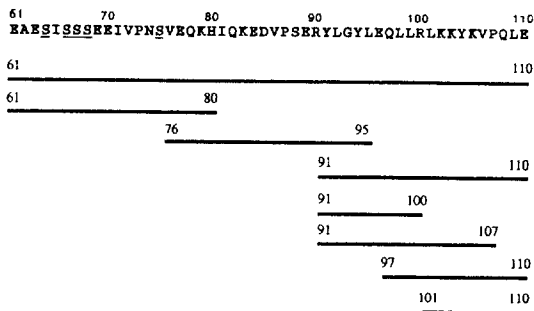


Fig. 3. Peptide fragments of boving α s1-CN used in this study, Peptides 61-80, 76-95, 91-110 and 61-110 were synthesized according to the amino acid sequence of bovine α s1-CN by Eigel et al. Peptides 91-100, 91-100, 91-107, 97-110 an 101-110 were prepared and purified from proteolytic digests of synthetic peptide 91-110. The underlined residues indicate five phosphoserine(64,66,67,68 and 75) of native α s1-CN which were not phosphorylated in peptides 61-80 and 61-110.

Table 4. Comparision of T and B cell determinants on α s1-casein when immunized with α s1-casein, its synthetic peptides 91-110, or 61-110

Peptide:	61-80	76-95	91-100	101-110
T cells primed with				
α _{s1} -casein	++	-	++	-
Peptide 61-110	+	-	+	-
Peptide 91-110			+	-
Antibodies against				
α s1-casein	-	++	+	-
Peptide 61-110	++	+	-	++
Peptide 91-110			-	++

세포는 둘다 이 펩타이드의 N-말단측(T.B cell determinant)을 인식하고 있음이 밝혀졌다(Table 4). 또한, 펩타이드 61-110을 면역하였을 때 T cell determinant는 α s1-casein의 경우와 같이 61-80, 91-100로 나타났으나, B cell determinant는 61-80, 76-95 및 101-110로서 α s1-casein의 경우(76-95, 91-100)와는 상당히 다르게 나타났다. 이상과 같이 부분펩타이드의 면역응답은 원래의 단백질의 면역응답과 반드시 동일하지는 않음이 명백하였다.

α 1-casein의 부분펩타이드(91-110 또는 61-110)의 면역에 의한 특이항체의 생산시, 한정된 범위내의 서로 다른 부위를 인식하는 T 및 B세포가 효과적으로 상호작용하는 것으로 생각된다. 그리고, B cell epitope는 면역조건이나 개체에 따라라도 변화하기 쉬운 성질을 갖고 있음을 알 수 있었다. 그러나, 항원의 T cell epitope는 T cell receptor뿐 아니라 APC상의 MHC유전자 산물과도 작용할 수 있어야 하므로 한정된 구조상의 특징을 갖게 된다. 따라서 T cell determinant가 될 수 있는 부위는 크게 변화될 수 없는 것으로 생각되며, 실제로 α 1-casein의 T cell determinant는 Berzofsky 등(51)이 주장한 양친매성 α -helix구조가 필요조건임을 확인하였다 (data 생략).

또한, 항원상의 거의 동일부위를 인식하는 T 및 B세포는 native α 1-casein의 면역에 의하여 유도될 수 있었던 위의 현상은 효과적인 특이항체의 생산 기구와 관련하여 볼 때, 불합리한 것으로 생각된다. 그러나, 이는 다음의 설명으로 이해가 가능하다. 즉, α 1-casein을 면역하였을 때, 91-110의 N-말단을 인식하는 T세포는 다른 부위를 인식하는 B세포와 상호작용하는 한편, 91-110의 N-말단을 인식하는 B세포도 91-110 이외의 다른 부위를 인식하는 T세포와 상호작용하므로서 상호작용의 폭이 훨씬 커져, 더욱 효과적인 특이항체의 생산이 가능하다. 하지만 부분펩타이드의 면역시는 한정된 크기때문에, B cell determinant가 91-110의 C-말단부위(이 부위는 α 1-casein의 면역시 B cell determinant로 될 가능성은 있으나 minor epitope로 존재할 것으로 추정)로 이동되어(shift) 효과적으로 특이항체가 생산되는 것으로 설명이 가능하다.

더우기, 이러한 해석은 Berzofsky 등이 T.B interaction에 관하여 제시한 'negative selection'과 모순되지 않는 것이다(63,64). 즉, B세포가 표면항체를 통하여 항원을 특이적으로 포획하고 항원항체복합체로서 세포내에 섭취한 다음 antigen processing이 일어나는데, 여기서 항체와 결합하는 항원의 부위(B cell epitope)는 효소분해를 받기 힘들기 때문에 항원제시가 어렵다는 가설이다. 역으로 항원의 B cell epitope로부터 떨어진 부위는 항원제시가 쉬워진다는 것이다. 이 모델에 따르면 어떤 T세포와 어떤 B세포가 상호작용을 하기 위하여는, 동일 항원상의

T.B epitope간에 제약이 다르게 된다. 그 외의 T.B interaction에 관한 여러 보고에서도 T.B세포간 상호작용은 자유로이 일어날 수 있는 것이 아니고, 한 종류의 T세포는 한정된 B세포집단만을 활성화시킬 수 있다는 가능성이 도출되었다(65-68). 결국 위의 결과는 T 및 B세포의 클론간에는 서로 다른 부위를 인식하는 세포간에 상호작용함을 강력하게 뒷받침하여 주는 현상이다.

종합적으로 앞에서 본 일련의 연구에서 거의 동일한 크기의 펩타이드 항원의 panel에 대한 면역원성을 체계적으로 검토한 최초의 시도였다. 또한, α 1-casein 및 그 부분펩타이드는 매우 유용한 모델항원으로 이용하였는데, 이는 통상 구형단백질이 conformational (discontinuous) epitope를 많이 가지나, α 1-casein은 sequential (continuous) epitope를 가지므로서 epitope의 분석이 용이하였기 때문이다. 이점에서 α 1-casein은, 특이항체 생산시의 T.B세포간 상호작용 및 단백질 항원의 면역원성을 연구하는데 훌륭한 재료인 것으로 생각한다.

결론

1. *in vitro*계에서 2차적인 항체생산을 유도하기 위하여(면역원성을 갖기 위하여), 부분펩타이드는 원래의 단백질상의 T cell epitope를 함유하고 있어야 한다.

2. *in vivo*계에서 부분펩타이드를 면역하여 생산되는 항체가 원래의 단백질에도 반응하기 위하여는, 그 부분펩타이드가 단백질의 T 및 B cell epitope를 함께 갖고 있어야 한다.

3. B cell epitope는 T cell epitope와는 달리 항원(면역원)의 크기가 변함에 따라 변화되기 쉬우며, 동일한 유전형질을 갖는 개체간에도 차이가 있다.

4. 효과적인 항체생산을 위하여, 서로 다른 부위를 인식하는 T 및 B세포가 상호 작용함이 강력히 시사되었다.

5. 항원의 T cell epitope는 액성면역에서(위에서 얻은 직접적인 결과는 아니지만 세포성 면역에서도) 가장 중요한 역할을 하는 항원의 요소이다.

참고문헌

1. Benjamin, D.C., et al. (1984) Annu. Rev. Im-

- munol. **2**, -67.
2. Attassi, M.Z. (1984) *Eur. J. Biochem.* **145**, 1.
 3. Schwartz, R.H. (1983) *Fundamental Immunology*, Paul, W.E. ed., Raven Press, New York, p.379.
 4. Sera, M., et al. (1967) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **32**, 537
 5. Geysen, H.M., et al. (1987) *Science* **235**, 1184.
 6. Hopp, T.P. (1986) *J. Immunol. Methods* **88**, 1.
 7. Kyte, J., et al. (1982) *J. Mol. Biol.* **157**, 105.
 8. Rose, G.D., et al. (1985) *Adv. Protein Chem.* **37**, 1.
 9. Westhof, E., et al. (1984) *Nature* **311**, 123.
 10. Lee, B., et al. (1971) *J. Mol. Biol.* **55**, 379.
 11. Thornton, J.M., et al. (1986) *EMBO J.* **5**, 409.
 12. Welling, G.W., et al. (1985) *FEBS Letter* **188**, 215.
 13. Thornton, J.M., et al. (1983) *J. Mol. Biol.* **176**, 443.
 14. Jemmerson, R., et al. (1985) *Nature*, **317**, 89.
 15. Rosental, A.S. (1978) *Immunol. Rev.* **40**, 136.
 16. Steinman, R.M., et al. (1979) *J. Exp. Med.* **149**, 1.
 17. Sunshine, G.H., et al. (1980) *J. Exp. Med.* **152**, 1817.
 18. Inaba, K., et al. (1985) *Science* **229**, 475.
 19. Austyn, J.M. (1987) *Immunol.* **62**, 161.
 20. DeLisi, C., et al. (1985) *PNAS* **82**, 7048.
 21. Schwartz, R.H. (1985) *Ann. Rev. Immunol.* **3**, 237.
 22. Unanue, E.R. (1984) *Ann. Rev. Immunol.* **2**, 395.
 23. Benacerraf, B. (1978) *J. Immunol.* **120**, 1809.
 24. Parker, D.C., et al. (1986) *The molecular basis of B-cell differentiation and function*, Ferrarini, M., et al. eds., Plenum Prass, New York, p.109.
 25. Isekutz, T., et al. (1982) *J. Immunol.* **129**, 1446.
 26. Ashwell, J.D., et al. (1984) *J. Exp. Med.* **159**, 881.
 27. Malynn, B.A., et al. (1984) *J. Immunol.* **132**, 2253.
 28. Tony, H.P., et al. (1985) *J. Exp. Med.* **161**, 223.
 29. Kawamura, H., et al. (1986) *J. Immunol.* **136**, 58.
 30. Chestnut, R.W. (1986) *Adv. in Immunol.* **39**, 51.
 31. Lanzavecchia, A. (1988) *Nature* **314**, 537.
 32. Manca, F., et al. (1988) *Immunol. Today* **9**, 300.
 33. Grey, H.M., et al. (1984) *Immunol.* **168**, 202.
 34. Allen, P.M., et al. (1984) *J. Immunol.* **132**, 323.
 35. Ziegler, K., et al. (1982) *PNAS* **79**, 175.
 36. Saito, H., et al. (1984) *Nature* **312**, 36.
 37. Yanagi, Y., et al. (1984) *Nature* **308**, 145.
 38. Herick, S.M., et al. (1984) *Nature* **308**, 149.
 39. Chien, Y., et al. (1984) *Nature* **312**, 31.
 40. Rosenthal, A.S. (1978) *Immunol. Rev.* **40**, 134.
 41. Babbit, B.P., et al. (1985) *Nature* **317**, 359.
 42. Marrack, P., et al. (1986) *Adv. Immunol.* **38**, 1.
 43. Ashwell, J.D., et al. (1986) *Nature* **320**, 176.
 44. Heber-Katz, E., et al. (1983) *J. Mol. Cell Immunol.* **1**, 3.
 45. Buus, S., et al. (1987) *Immunol. Rev.* **98**, 115.
 46. Corradin, G.P., et al. (1983) *Mol. Immunol.* **20**, 763.
 47. Francis, M.J., et al. (1985) *J. Gen. Virol.* **66**, 2347.
 48. Shastri, N., et al. (1985) *J. Exp. Med.* **162**, 332.
 49. Milich, D.R., et al. (1985) *J. Immunol.* **134**, 4203.
 50. Guillet, J.G., et al. (1986) *Nature* **324**, 260.
 51. Spouge, J.L., et al. (1986) *J. Immunol.* **138**, 204.
 52. Rothbard, J.B., et al. (1988) *EMBO J.* **7**, 93.
 53. Rothbard, J.B. (1987) *Nature* **330**, 106.
 54. Eigel, W.N. (1984) *J. Dairy Sci.* **67**, 1599.
 55. Swaisgood, H.E. (1982) *Developments in Dairy Chemistry*, Atomic Press, New York, p.1.
 56. Ametani, A., et al. (1988) *Biochem. Biophys. Research Commun.* **154**, 876.
 57. Hill, R.D., et al. (1974) *J. Dairy Sci.* **41**, 147.
 58. Enomoto, A., et al. (1987) *Proc. Jap. Soc. Immunol.* 17th, p.171.
 59. Shon, D. H., et al. (1988) *J. Jap. Agric. Chem. Soc.* **62**, 238.
 60. Enomoto, A., et al. (1990) *Mol. Immunol.* **27**, 581.
 61. Shon, D. H., et al. (1989) *Proc. Jap. Soc. Immunol.* 19th, p.256.
 62. Shon, D.H., et al. (1991) *Eur. J. Immunol.* **21**,

-
- 1475.
63. Berzofsky, J.A. (1987) *J. Immunol.* **138**, 4133.
64. Ozaki, S., et al. (1987) *J. Immunol.* **138**, 4133.
65. Cecka, J.M., et al. (1976) *Eur. J. Immunol.* **6**, 639.
66. Scrcarz, E., et al. (1977) *Ann. Immunol.* 128C 599.
67. Berzofsky, J.A., et al. (1977) *J. Exp. Med.* **145**, 123.
68. Milich, D.R. (1988) *Immunol. Today* **9**, 380.