

## 점막면역계 (mucosal immune system)의 기본개념 —경구투여(oral administration) vaccine의 개발과 관련하여—

김 우 호\*

주요 액성(液性)방어인자로서 분비 IgA(S-IgA)로 특징지어지는 점막면역계는 특성화된 lymph양조직을 지니고 있으면서, 그곳에서 환경으로부의 항원물질을 취입하므로써 B 및 T세포응답을 야기한다는 것이 실험동물 및 사람을 통한 근래의 연구로서 밝혀지고 있다. 즉, 이 상황은 점막의 고유층(固有層: lamina propria)영역 및 선(gland)조직과 같은 갖가지 effector site(效果部位)에 돌아오는 특이 lymph구의 탈출로 뒤어진다. 이들 응답은 T세포 및 cytokine에 의해서 조절되며 형질세포(plasma cell)의 분화 및 뒤이은 외부분비물(external secretion)에서의 S-IgA의 산생으로 유도된다. 이와같은 지식은 실제로 감염이 성립되는 점막표면에서의 숙주방어를 야기시키기 위한 vaccine 작성의 실질적 접근방법과 점막의 inductive site(誘導部位)로의 전달에 관한 것을 다루게 하고 있다.

바이러스(virus), 세균(bacteria)등 병원체에 의한 감염병(infectious disease)의 약 80~90%는 위장관(gastrointestinal tract), 호흡도(respiratory tract) 및 비뇨생식관(genitourinary tract)의 점막조직으로의 침입을 통해서 야기된다. 최근의 사람이나 기타 동물을 통한 연구에서는 다수의 virus 및 세균의 면역원(immunogen:antigen)으로서의 경구적 면역조작(oral immunization)은 호흡도, 장관 혹은 생식기 염에 대한 강력한 방어면역응답을 야기하는데 있어 고도로 유효하다는 것이 밝혀지고 있다. 실제로 현재 이용되고 있는 많은 주사용(全身用)vaccine에 비하면 경구적

면역조작을 이룰 vaccine은 많이 활용되지 못하고 있다. 감염병을 일으키는 병원체의 대부분이 점막표면의 넓은 부위를 통해서 침입된다는 사실의 관점에서 볼 때 이것은 매우 역설적이며, 따라서 감염병원체의 침입문호에서 방어항체를 분비하거나 세포성면역을 야기시키는 것이 가장 바람직스러운 것이다. 이것은 현재의 비경구적(전신) 면역조작(parenteral 또는 systemic immunization)방법에 의해서는 보편적으로 성취될 수 없기 때문에 이 목적을 달성하기 위해서는 다른 접근방법이 고려되어야 한다.

본 종설은 정상적 점막면역계의 기본개념을 요약하고 각종 감염병원체의 전파에 있어서의 그 역할을 조명하므로써, 점막부위에서의 갖가지 병원체를 방어하기 위한 vaccine 특히 경구투여 vaccine을 디자인하는데 도움이 되었으면 하고 기대하는 데에서 비롯된 것이다.

### 1. 점막면역계(The mucosal immune system)

고등 포유동물을 포함한 척추동물에 있어서의 면역계의 가장 큰 구성분은 점막면역계라고 칭하는 구획인 점막을 방어하는 조직, 세포 및 effector분자이다. 점막면역계는 그 상대되는 전신적(systemic) lymph 양체와는 몇몇 기본적인 점에서 상이하며, 이들의 독특한 속성은 환경으로부터의 위험물에 노출되는 점막의 >400m<sup>2</sup>를 유효하게 방어하는데 공헌하고 있다. 첫째, 점막 분비물에서의 주요항체의 isotype는 IgA이며, 그것은 보통 2량체(dimer)이다. 대조적으로 IgG는 전신적 면역계에서 가장 보편적인 Ig isotype

\* 강원대학교 축산대학 수의학과

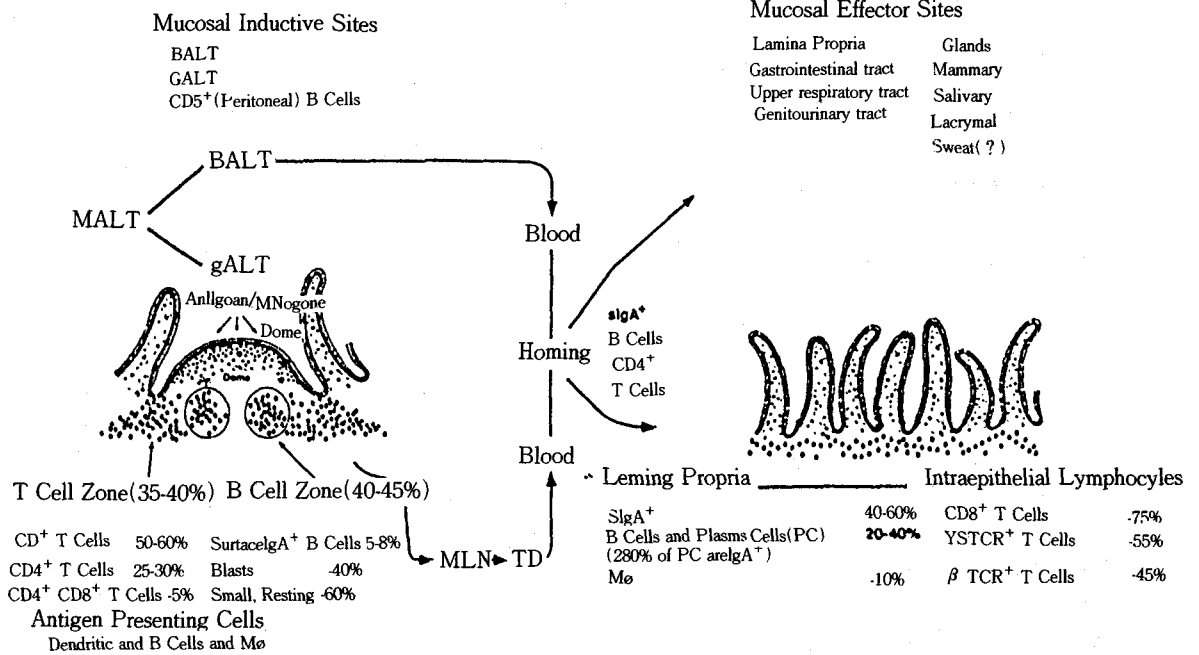


그림 1. 점막면역계의 개관.

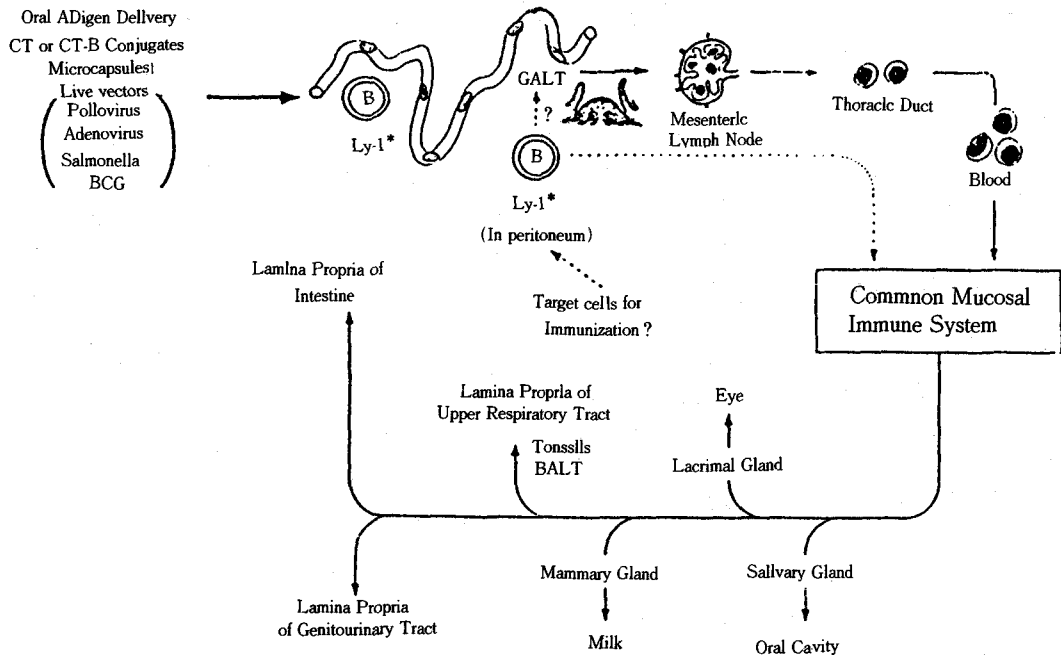


그림 2. 일반점막면역계(common mucosal immune system)에 의한 항원특이적 점막면역응답의 유도.

표 1. IgA Inductive 및 Effective tissue에서의 면역세포의 특성

조 직	세포 Subset	특 성
Peyer관	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup> T세포	선택적으로 IgA응답용 지지, T <sub>H</sub> 1과 T <sub>H</sub> 2형 세포의 동등한 빈도. 약 65%의 CD3 <sup>+</sup> T세포.
	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>+</sup> T세포	Tc세포의 전구세포. 면역응답의 억제. 약 25%의 CD3 <sup>+</sup> T세포.
	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>-</sup> T세포	Oral tolerance의 전환, $\gamma\delta$ TcR를 지니는 세포. 약 5%의 CD3 <sup>+</sup> T세포.
	sIgA <sup>+</sup> B세포	IgA수행 B세포의 고빈도(5~10% B세포). 기억 및 처녀(배중심)세포의 존재.
	부수세포(M $\phi$ 및 DC)	유효한 APC. CD-T세포집단은 IgA합성지방. 5%이하의 PP세포.
장관의 고유층	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup> T세포	IgA응답지방. T <sub>H</sub> 2형 세포의 고빈도. 약 50%의 CD3 <sup>+</sup> T세포.
	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>+</sup> T세포	IgA합성 감약조절? Effector Tc세포. 약 30%의 CD3 <sup>+</sup> T세포
	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>-</sup> T세포	미지(T <sub>H</sub> 세포의 보호?). 약 10%의 CD3 <sup>+</sup> T세포.
	IgA형질세포	약 90%의 형질세포는 IgA산생세포.
	부수세포	M $\phi$ 는 이 부위에서 APC주요집단 구성.

이다. 둘째로, 생체에서의 항체산생 형질세포(plasma cell)의 대부분은 전신성 lymph 양조직에서 아니고 MALT(mucosal-associated lymphoid tissue)에서 생성된다. 사람이나 동물의 장관의 고유층(lamina propria)에서 장의 m당 약  $1 \times 10^{10}$ 의 형질세포가 존재하는 것으로 추정되고 있다. 그러나 IgA 형질세포의 분포는 점막부위에 따라 상이하며, 점막표면과 관련된 모든 형질세포의 65~90%(평균 80%)는 IgA를 산생한다. 골수(bone marrow) 또한 성숙 IgA 형질세포의 주요 부위이며, 혈청 IgA의 대부분은 골수 IgA 분비 형질세포로부터 유래되는 것이다.

**A. 점막의 inductive(유도) 및 effector(효과) 부위(site)**

점막면역계를 두 부위로 나눌 수 있다. 즉, 항원과 조우(遭遇)하여 최초의 응답이 유도(誘導)되고 IgA 형질세포 및 세포상해성 T세포(Tc; CTLs)가 발견되는 더 큰 표면부위(inductive site)와 분비 IgA(S-IgA)항체의 산생으로 국소면역에 의한 방어가 이루어지는 부위(effector site)가 그것이다(그림 1). 주위환경으로 부터 흡

입(吸入) 혹은 섭취(攝取)로서 가장 흔히 만나는 항원은 각각 BALT(bronchus-associated lymphoid tissue) 및 GALT(gut-associated lymphoid tissue)라고 하는 상부호흡기도(upper respiratory tract; URT) 및 위장관(gastrointestinal tract; GI)의 특수화된 lymph 양조직 속으로 취입(取入)될 수 있다.

면역응답은 소위 MALT에 속하는 BALT와 GALT 그리고 다분히 복강내(Lyl+ CD5<sup>+</sup> B세포)와 같은 점막의 inductive site에서 시작된다. 이것은 아직도 그 기전이 충분히 이해되어 있지 않은 방도에 의해서 MALT로 부터 점막의 effector site로의 항원특이적 B 및 T세포의 탈출로 뒤이어진다. 이 전반적인 과정을 "일반 점막면역계"라고 한다. Effector site에서 항원과 더불어 B-T<sub>H</sub>세포의 상호작용은 IgA 형질세포의 유도가 이루어지며 그리고 다량체(흔히 2량체)IgA 항체는 국소적 외부분비물 속으로 수송된다. 상피세포내 T lymph 구는 상피세포층에 존재하면서 세포상해성과 다분히 다른 effector 기능을 나타낼 것이다.

경구적으로 투여된 항원과 더불어 GALT에 있는 helper T세포( $T_H$ ) 및 IgA 전구 B세포의 유도는 G1 및 URT의 고유층과 같은 점막효과조직에서와 뒤이은 항원특이적 S-IgA 응답을 위해서 분비선에 B 및  $T_H$ 세포가 퍼지게끔 인도되는 것이다. 이들 점막효과조직은 두가지의 넓은 특성을 지니고 있다. 즉, a) 그들은 풍부한 수의 IgA 형질세포와 더불어 수많은  $T_H$ 세포와 B세포를 함유하고 있으며, b) 그들은 분비성분(secretory component; SC)의 주요부분을 보유함으로써 S-IgA로서 방출하는 외부분비물 속으로의 다량체 IgA 즉, S-IgA의 수송에 필요한 다량체 Ig 수용체 SC를 산생하는 상피세포로 덮혀져 있는 것이다(그림 1 참조).

항원의 경구투여에 의해서 발생하는 면역 B 및 T세포는 장관, 호흡도, 비뇨생식관 및 각종 분비선의 점막효과조직에 퍼지게 된다. 이들 세포는 항원특이적 면역응답을 야기시킬 수 있다. 이들 세포의 특이적 이주(移住)는 일반점막면역계(common mucosal immune system)의 기본인 것이다. 일반점막면역계(그림 2)의 개념은, 한 점막표면에서 기원(起源)된 한 면역응답은 멀리 떨어져 있는 점막표면에도 강력한 면역응답을 야기하는 것으로, 이와같은 응답은 강력한 전신적 액성면역(항체)응답과 결부될 필요가 없음을 시사하는 것이다(표 3 참조).

1) 점막유도부위(粘膜誘導部位: mucosal inductive site): IgA inductive site) 에 관한 대부분의 연구는 Peyer관(PP), 충수(蟲垂) 및 작은 lymph양 고형결절(固形結節)로 이루어지는 GALT로 수행되었다. BALT는 GALT와 해부학적으로 많은 유사점을 지니며, 다분히 URT에서 같은 기능을 행하는 것으로 보고있다. PP는 lymph구, 대식세포(大食細胞:  $M\phi$ ) 및 형질세포가 풍부히 분포되어 있는 dome 영역을 지니고 있다(그림 1 참조). 이 dome영역은 virus, 세균 및 작은 기생충과 같은 단백질이나 입자를 포함하는 내강성(內腔性) 항원의 취입과 수송에 숙달되어 있는 여포(濾胞: follicle) 관련 상피세포나 M(microfold)세포를 함유하는 독특한 상피를 지닌다. M세포에 의해서 취입된 항원은 분해되지 않은채 그대로 상피세포 아래에 있는 lymph 양

조직 속으로 전달되는 것이다. B세포영역에 뚜렷한 여포가 PP의 dome 밑에서 생겨난다. 이 여포는 배중심(germinal center)을 함유하고 있어 상당한 B세포분열과 IgA isotype로의 빈번한 B세포의 switching 및 IgA의 친화성 성숙이 야기되는 것으로 생각되고 있다. 이들 배중심은 표면 IgA 양성( $sIgA^+$ ) B세포의 대부분을 함유한다.

IgA 응답의 유도를 위한 IgA inductive site(예: GALT) 및 다른 표적세포( $Ly-1^+$  B세포: IgA 형질세포의 전구세포로 생각되고 있음)에서의 IgA 위임 B세포의 priming을 위한 가능성이 있는 항원전달계(antigen delivery system)를 나타낸 것이다.

그러나 전신성 lymph절이나 비장과는 달리 PP의 B세포영역은 형질세포를 상당수 생기게 하지 않는다. 대신 형질세포는 원격(遠隔)의 effector site에서 생겨난다. B세포영역이 바로 이웃하여 있는 PP의 parafollicle영역은 T세포가 풍부하다. T세포부위는 많은 맥관내피성 세정맥(venule)을 함유하고 있으며, 그것은 PP에 지속적으로 존재하는 lymph구의 입구부위이다. 더구나 T세포영역은  $T_H$ 세포의 유도를 위해 GALT에서 항원제시세포(antigen presenting cell: APC)의 중요한 type인 수상세포(樹狀細胞: dendritic cell)를 함유하고 있다. PP 및 장관의 고유층에서의 면역세포의 특성은 표 1과 같다.

취의 GI에 있는 상당수의 IgA 형질세포는 복강내에 존재하는  $Ly-1^+(CD5^+)$  B세포로부터 유래된다.  $Ly-1^+$  B세포계통은 골수에서 생겨나는 B세포와 상이하며, 태아의 omentum으로부터 유래되는 것으로 독특한 현형적(顯形的)이며 국재성(局在性)의 특성을 나타내는 것이다. 이들  $Ly-1^+$  B세포는 외래 및 자기항원에 대해서 특이성을 갖는 혈청 IgM을 생기게 하는 것이 확실하다. 점막표면에서 최대의 항원 특이적 IgA 응답을 유도하기 위해서 복강내  $Ly-1^+$  B세포는 면역조직을 위한 복강내 표적세포로 고려될 수 있다(그림 1 참조).

## 2) 점막효과부위(粘膜效果部位)

PP에 있는 B 및 T세포에 항원이 제시된 후 활성화된 B 및 T세포는 수출 lymph액을 통해서

PP를 떠나며 흉관(TD)을 통해서 전신순환계에 도달한다. 그리하여 이들 lymph구는 호흡도, 위장관 및 비호생식관의 고유층과 같은 effector site로 들어간다. 이들 활성화된 lymph양세포는 모세혈관 후소정맥(postcapillary venule)의 내피세포상의 점착분자(粘着分子)인 addressin에 특이적으로 결합함으로써 점막조직으로 들어간다. 아직 알 수 없는 기전으로 이 세포는 점막에서 선택적으로 유지된다. B세포는 항원, T세포 및 cytokine의 영향하에 clone성으로 확장되며 성숙 IgA 형질세포로 된다(그림 1 참조).

위장관 및 상부호흡도의 고유층은 주요 점막 effector site로서 위장관에서의 주된 세포형은 20~40%의 B세포(형질세포 포함)와 40~60%의 T세포로 이루어지는 lymph구들이다. 다른 주요 세포형은  $m\phi$ (~10%), 호산구(~5%) 및 점막비반세포(1~3%)들이 effector site에 존재한다. 대부분 IgA isotype인 다수의 형질세포가 보이지만 T세포는 이들 영역에서 가장 흔히 분리되는 세포형이다. T세포의 대부분은  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^-$ 이며 helper기능을 나타낸다. 이들 effector site에서의 T세포의 약  $\frac{1}{2}$ 은  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ 이며 Tc기능(다분히 억제기능도)을 나타낸다. 경구적으로 면역조작되거나 면역되지 않은 순수한 개체에서도 이들 두 효과 T세포 subset의 명확한 기능을 결정짓기 위해서는 아직 많은 연구가 필요하다. 고유층에서 상당수로 발견되는  $M\phi$ 는 점막장벽의 붕괴에 의거하여 이 부위에 도달하는 항원의 처리 및 제시에 관여할 것으로 본다. 현재로서는 effector 조직에서의 항원특이적  $CD4^+$  T<sub>H</sub>세포 및 sIgA<sup>+</sup> B세포의 상호작용에 관한 정보는 제한적이다. Vaccine 항원에 대해서 국소적 2차 면역응답으로 인도되는 이들 세포간의 세포적이거나 분자적인 상호관계를 이해하는 것이 중요하다. 더구나 effector site에서의 기능적  $CD8^+$  Tc세포의 유도는 더욱 상세히 연구되어야 할 것이다.

많은 수의 T세포는 또한 장관의 단순원주상피세(simple columnar epithelium)내에 위치한다. 상피세포내 lymph구(IEL)의 이 집단은 고유층에서의 T세포와 매우 상이하며, 이 부위는 점막 면역계의 구분된 면역학적 구획을 나타내는 것

으로 보인다. IEL의 대부분(70~90%)은  $CD8^+$ 이며 이들 세포의 약 10~20%는  $\gamma^{\delta}$  TcR을 발현한다. 이들 세포집단은 현재로서는 불분명하나 이 문제에 관한 종설논문이 최근 출간되었다.

### B. S-IgA 항체의 기능

외부분비물 중의 S-IgA는 주로 2량체와 4량체의 형태(각각 4개 혹은 8개의 항원결합부위를 지님)로 합성되며 단량체 Ig보다 더 큰 친화력(親和力)을 나타낸다. 다량체 IgA는 단량체 IgA보다 더 효과적으로 virus를 중화하며, 또한 그 다가(多價)는 Ig중합체가 당해(當該) 단성체(單性體)보다 더 훌륭하게 세균을 응집시킬 수 있는 것이다. Virus 뿐만 아니라 S-IgA 항체는 또한 세균성 독소나 효소와 같은 생물학적으로 활성적인 항원을 중화시킨다. 환경에서의 IgA기능은 단백질분해효소에서 풍부하다. 단백질분해에 대한 그 고유의 저항성은 분비성분(SC)과의 연관으로 더욱 강화되며 완전한 Ig분자의 많은 생물학적 기능을 보존시키며 점막표면에서 또한 발견될 수 있는 다른 isotype의 항체와 비교할 때 IgA에 대한 기능적 이점을 제공하는 것이다.

1) S-IgA에 의한 virus 중화반응: 점막표면에서의 virus 중화항체는 국소적 감염 및 질병을 방지하는데 중요하다. 몇몇 virus에 대한 IgA, IgG 및 IgM isotype의 중화항체가 알려져 있지만 virus의 불활화(不活化) 혹은 중화작용에 관여하는 명확한 기전에 관해서는 실제로 거의 알려져 있지 못하다. 한 virus입자로서의 단일의 항체분자의 결합('single-hit')은 불활화에 이르게 한다. S-IgA항체는 특히 virus의 중화작용에 유효하며, 다분히 부분적으로 4개(혹은 8개)항원 결합부위의 존재에 의거할 것이다. 더구나 S-IgA 항체는 항virus 면역에 중요한 역할을 하는 것으로, 그들은 숙주세포와 virus 입자의 최초의 접촉부위에 존재하기 때문이다. 점막층에서의 S-IgA는 상피세포로의 virus의 흡착을 방지할 수 있음으로써 그들의 뒤이은 침입을 방해하는 것이다. 그러나 이 생각은 너무나 단순한 것으로 보인다. Virus들은 흡착과 감염에 중요한 특이적 구조단백 subunit를 지니고 있다. 예컨대, influenza virus의 표면은 두가지 상이한 단백질 subun-

it인 HA(hemagglutinin)와 NA(neuraminidase)를 함유하나, 다만 HA만이 세포흡착에 관여하며, 당해 항체는 influenza virus 감염을 유효하게 방지한다. Influenza virus 입자상에는 700~1200개의 HA spike가 존재하며 virus에 대한 monoclonal Ig 항체의 약 50개 분자 ID의 50%(ID<sub>50</sub>)를 중화시킬 수 있다. 이와같은 조건하에서 많은 수의 HA spike는 결합하지 않은 채 남아있으며, A형 influenza virus는 중화 후에도 각종 숙주세포에 흡착, 침입할 수 있다. 중화된 influenza virus나 처리되지 않은 influenza virus 입자 모두 원형질막을 통해서 세포에 침입하여 핵에 도달하나, 중화된 virus 입자로 부터는 virus 특이적 mRNA가 전사되지 못한다. 이 전사방해기전은 virus 입자 내부의 전사효소복합체(transcriptase complex)에 대한 signal의 전달로 일어나는 항체 결합에 뒤이은 HA의 모양새의 변화가 관련된다고 생각되고 있다. 상부호흡기도에서 virus에 감염된 상피세포는 IgA 수송에 관련하며, 따라서 virus nucleotide 전사의 방해가 이루어지는 항원-IgA 중화작용의 부위이다.

그 다량체적 성상, 점막에 대한 친화력 그리고 단백질해성 효소에 대한 저항성을 지니는 S-IgA의 독특한 특성 등은 모두 virus 중화작용에 있어 이 항체 isotype의 분명한 효능에 기여한다. virus 중화에 있어서의 IgA의 분자적 형태의 중요성은 A형 influenza의 연구에서 강조되고 있다. 담즙에서 수집한 쥐의 S-IgA는 중화작용의 효능에 대한 완전한 S-IgA(및 혈청 IgG)와 직접 비교하기 위해서 특이성이나 역가(力價)의 상실없이 IgA 단성체로 분리되었다. S-IgA 항 HA 항체는 virus의 흡착을 방지하였으나 반대로 단성체 IgA 및 IgG는 흡착, 침입 및 세포핵에서의 virus genome 축적을 허용하였다. 이와같은 결과들은 S-IgA가 A형 influenza virus상의 HA를 완전히 봉쇄할 수 있으며 세포로의 침입을 방지하는 것으로 믿어진다. S-IgA 항체가 HIV를 중화하는 활성을 갖는 가에 대한 가능성은 아직 밝혀지지 못하고 있다. 질(腔)의 분비물에서의 HIV-1 중화항체의 존재가 이 virus의 성접촉에 의한 전파를 방지할 수 있는가의 여부는 아직 미지수이다.

2) 항세균기능(antibacterial function): 점막항체는 미생물의 점착(adherence)을 방지하며 점막표면으로 부터 항원의 흡착을 방해하는 것으로 밝혀졌다. 숙주점막세포로의 미생물의 부착에 있어서의 S-IgA의 직접적인 저지효과는 여러 실험계에서 입증되었다.

세균의 표면 adhesin과 숙주상피세포의 상보적인 표면수용체간의 경합(競合)의 특이적 저지와 그리고 비특이적 소수성(疏水性) 상호작용 양쪽이 이 과정에 관여한다. 이 관점에서 IgA 특히 S-IgA는 그들의 독특한 전하(電荷), 광범위한 glycosyl화 및 단백질해에 대한 저항성때문에 같은 특이성의 IgG 항체보다도 더욱 유효하다. IgA는 특이적 항체활성과는 무관한 기전에 의해서 장내세균과의 member들의 상피세포로의 점착(粘着)을 저지한다. H쇄의 말단 mannose함유 oligosaccharide 측쇄(특히 IgA<sub>2</sub> 분자에 존재)는 type 1 fimbriae상에 존재하는 mannose 특이 lectin에 의해서 인식된다. 그리하여 이들 탄수화물-특이적 상호작용은 IgA 분자의 특이성에 관계없이 광범위한 세균종에 대해서 S-IgA의 중요한 방어적 항점착기능을 나타내는 것이다. 생체내에서의 S-IgA의 효능은 선천적 면역성분, 당단백, 흡착된 세균에 의한 상피세포의 지속적 박리(剝離) 등과의 상호작용과 또한 동물에서의 c-holera균(*V. cholerae*)으로의 면역조작에 의해서 시현(示顯)되는 것과 같은 다른 국제화(colonizing) 세균에 의한 강한 경쟁과 같은 약간의 다른 인자에 의해서 더욱 증폭된다. 명백히 특이적 S-IgA에 의해서 선택적으로 불리하게된 세균은 이 경쟁적 환경에서 다른 세균에 의해 더욱 효과적으로 대치(代置)된다.

### C. Tc세포와 점막면역

세포성면역은 두가지 주요 세포형 즉, CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>세포와 CD8<sup>+</sup> Tc세포를 필요로 한다. Mφ활성화를 위한 cytokine 산생과 세포내 기생충의 효과적인 사멸은 활성화된 CD4<sup>+</sup>(다분히 CD8<sup>+</sup>도) T세포가 가장 중요하다. T<sub>H</sub>1형 세포는 세포성 면역의 성취를 위한 중요한 lymphokine인 I-FN-γ, IL-2 및 TNF-β를 선택적으로 산생한다. 일반적으로 virus 감염세포는 표적세포의 표면에 발현되는 virus 유래 peptide 복합체와

MHC-I 분자를 인식하는 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup> Tc세포에 의해서 용해된다. Tc세포는 virus 감염세포의 제거에 유효한 것으로 밝혀졌음으로 적절한 면역조작 후에 점막관련조직에서의 유효한 Tc세포응답을 평가해야 한다. 사람과 실험동물 모두에서 Tc활성, ADCC 및 NK활성은 점막조직과 관련될 수 있다. 기능적 Tc 세포활성은 IEL subset에서와 고유층 lymph 구에서 시현된 바 있다. 항원특이적 Tc세포에 더하여 IEL은 자연적인 세포상해성활성을 나타내는 NK subset를 함유한다. 항원특이적 Tc세포는 PP와 같은 IgA 유도부위에서의 경구적 항원투여에 의해서 발생될 수 있다.

그와 같은 잘못 맞추어진 MHC에 향해진 Tc 세포기능은 경구적 경로를 통해서 동종(同種)의 종양세포가 투여된 mouse의 PP에서 야기된 바 있다. 더욱 중요한 것은 동종항원특이적 Tc세포는 동종종양세포로 경구면역된 mouse로부터 분리된 IEL에서 야기되었다는 것이다. Tc세포 clone이 동종항원을 경구적으로 면역한 mouse의 IEL로부터 확립되었을 때 이들 clone은 두 subset로 구분될 수 있는 것이다. Cloning된 Tc세포의 한 집단은 증식과 세포용해활성에 관해서 CD8<sup>+</sup> Tc세포의 고전적 특성을 나타내었다. 고농도의 IL-2를 지닌 독특한 성질을 갖는 Tc세포의 두번째 subset는 비특이적 NK활성을 나타내게 하기위해서 이들 세포를 활성화 시킬 수 있다. 이와같은 발견은 S-IgA항체에 더하여 점막조직이 Tc세포, ADCC 및 NK세포를 포함하는 세포용해기전에 의해서 방어된다는것을 확실히 추정하게 한다.

Virus와 같은 적절한 항원의 경구투여는 GAL-T에서와 그리고 다른 점막관련조직에서와 마찬가지로 virus 특이적 Tc세포를 생겨나게 할 수 있다. 쥐에 vaccinia virus를 경구투여하면 PP 및 장간막 lymph절에서 virus 특이적 Tc세포의 발생을 이루게 할 수 있다. Vaccinia virus 특이적 CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>, Tc세포는 경구면역조작후 1주일 이내에 장간막 lymph절에서 발견된다. 이것은 장관면역조작 후에 항원자극 Tc세포가 lymph액 배출을 통하여 PP로부터 장간막 lymph절 속으로 퍼지는 것이다. Virus특이적 Tc세포는 또한

reovirus와 rotavirus의 경구투여에 의해서 점막관련조직에서 발생되었다. Virus특이적 Tc세포가 고빈도로 경구면역조작후 6일째에 IgA inductive site에 존재한다고 한다. 경구면역조작은 점막관련조직에 더하여 전신적조직(예:비장)에서도 항원특이적 Tc세포를 유발하였다. 이들 발견에 근거하여 virus항원으로의 경구면역조작은 점막응답과 다분히 마찬가지로 전신성 lymph조직을 위한 IgA 유도 및 effector site 양쪽에서 항원특이적 Tc세포를 유발하는 것이다. 생약독화(生弱毒化) HSV(單純疱疹 virus)를 질내(腔內)면역조작후 mouse는 강독(強毒) HSV의 생식기전과를 방어하였다. 이 방어는 질로 통행하는 성기 lymph절에서 생겨난 HSV특이적 Tc세포에 의해서 매개된 것이다. 침입 virus의 점막에서의 제거는 차후의 전신적 감염을 방지하기 위한 면역학적 방어의 제 1선이므로 virus에 대한 유효한 점막 Tc세포응답의 유발은 명백히 숙주에 대해서 유익한 것이다.

## 2. 경구투여면역조작의 과거와 현재

미생물 및 식품 유래의 다양한 환경적 항원은 항상 생체의 전체 면역계를 자극한다. 환경과 접촉하는 넓은 면적의 점막은 매일같이 항원물질에 노출됨으로써 자극되는 곳은 MALT뿐만 아니라 lymph절, 비장 및 골수에서도 세포성 면역응답과 더불어 특이적인 액성면역을 야기한다. 따라서 점막관련기관 특히 장은 B 및 T 세포와 형질세포 그리고 부수적인 항원처리 및 항원제시세포를 포함하는 lymph양세포의 가장 많은 축적부위이다. 양적으로도 장관은 Ig산생, 특히 IgA isotype가 선택적으로 장관강에 이송(移送)되는데 관여하는 가장 능동적인 기관이다.

점막표면은 흔히 virus, 세균 및 기생충성 감염병과 환경으로부터의 잠재적으로 유해한 항원물질의 가장 빈도 높은 침입문호인 것이다. 분비성 항체는 점막을 통한 단백질항원의 흡수를 제한할 수 있으며, 세균의 상피세포로의 흡착을 저지하고, 상피세포에 감염하는 많은 종류의 virus를 중화하는 것이다.

현재 흔히 이용되고 있는 전신적 면역조작은

표 2. 사람 및 동물에서의 갖가지 경구투여 면역조작연구에 사용된 미생물, 식품 및 환경유래의 주요 항원\*

항 원	비 고
닭 cholera <i>V. cholera</i> (Cholera균)	방어 야기(Pasteur, 1880) 중등도의 방어(Klemperer, 1892 ; Metchnikoff, 1903), 현재 사람용 경구 vaccine이용 가능(Holmgren, 1989)
<i>M. tuberculosis</i> (결핵균)	
<i>Y. pestis</i> (pest균)	혈청항체 유발(Calmette & Guerin, 1906~1932)
<i>C. diphtheriae</i> (diphtheria균)	
<i>S. dysenteriae</i> (이질균)	분비 및 혈청항체, 약간의 방어(besredka, 1919~1927)
<i>S. typhi</i> (장티푸스균)	전신적면역보다 경구면역조작 선호 (Vaillant, 1992), 현재 경구용vaccine 이용 가능(Levine, 1987)
<i>S. pneumoniae</i> (폐렴구균)	비강내면역조작으로 방어성취(Bull & Mckee, 1929)
<i>E. coli</i> (대장균)	젖에 항체분비(Goldblum 등, 1975)
<i>S. mutans</i>	침과눈물에 S-IgA항체분비(Mestecy 등, 1987)
<i>H. influenzae</i> (influenza간균)	침에 IgA항체분비(Clancy, 1989)
기타 세균 :	
<i>S. aureus</i> ; <i>S. typhimurium</i> ; <i>P. multocida</i> ; <i>B. pertussis</i> ; <i>B. suis</i> ; <i>C. jejuni</i> 등.	
Virus 들 :	
Polio ; adeno ; influenza ; rota ; 광견병(rabies) ; Newcastle병(ND) ; 계두(FP) ; 전염성후두기관염 (ILT) ; 조뇌척수염(AE) ; Marek병(MD) ; Sendai 등.	
Allergen (과민증반응원) :	
Type I (즉시형 ; anaphylaxis) 및 Type IV(지연형)	과민증
Abrin( <i>Abrus</i> 속식물종자의 독), ricin(피마자종자의 독)	피부 및 점막의 감수성 감소(Ehrlich, 1891)
밀가루유래 단백질, 쌀, 옥수수, 귀리 소젖, 숫소혈액, 난백, 귀리, 옥수수단백 질(Zein)	혈청항체 형성(Magnus, 1908) 전신성반응성 감소(Wells & Osborne, 1911)
Dinitrochlorobenzene 자작나무꽃가루, 돼지풀 (ragweed), 기타 풀꽃가루	피부반응성 저지(Chase, 1946) 혈청 및 분비항체 형성, 임상증상의 양호(Bjorksten 등, 1986 ; Taudorf 등, 1987 ; Wheeler 등, 1987 ; Waldman & Bergmann, 1987)
Poison ivy(독담쟁이)	영향없음, 부분적 또는 완전한 방어가 관찰됨(Dakin, 1822 ; Schamberg, 1925 ; Shelmire, 1941 ; Zissermann, 1941 ; Gold & Masucci, 1942)

\* Mestecy, J. 및 J.R. McGee : Current Topics in Microbiology and Immunology Vol. 146 : 3-11, 1989의 논문에 발취함.



표 3. 경구면역조작에 의한 원격 외분비선 및 조직의 분비물에서의 S-IgA의 유발 예(사람)

항 원	전달형태	분비물	비 고
<i>E. Coli</i> (대장균)	생균	젖	혈청응답의 증거 없음.
<i>Str. mutans</i> (연쇄구균)	Formalin으로 죽인 것, g- elatin교감내에서 동결건 조된 균 위와 같음, enteric coating 인산aluminum으로 glucos- yl transferase	타액, 눈물, 젖	특이항체를 산생하는 IgA세포는 말 초혈에서 일시적으로 검출됨.
<i>Haemophilus influenza</i> (influenza 간 균)	죽인 세균 (Buccaline vaccine) Enteric coating된 죽인 세 균	타액	S-IgA 및 IgG의 증가: 혈청수준 변 화없음.
Poliovirus (소아마비)	생vaccine	코 분비물	콧물IgA 및 혈청IgG, IgA, IgM 증 가.
Influenza virus(독감)	3가 사멸 subunit vaccine, enteric 2가 enteric coating vaccine	타액, 코 분 비물 눈물, 타액, 코분비물	타액 및 콧물 IgA항체 증가. 외부 분비물에서의 특이적 IgA 항체 증가
Ragweed (돼지풀)	돼지풀항원을 enteric coat- ing한 것	코 분비물	S-IgA항체 증가(2명에서 확인).
Birch 화분 (자작나무)	동결건조된 표준 자작 나무화분 추출물 (enteric coating된 것)		임상증상 회소, 피부검사에서 양성 감소, 혈청에서 특이적 IgE항체 증 가 없음.

점막을 통해서 일정 미생물이나 혹은 환경적 항원에 대해서 사전에 노출되지 않은 개체에서 특히 외부분비물에서의 항체산생이 효과적이지 못하므로 이와같은 외부분비물에서 면역응답을 야기하고자 하는 수많은 시도가 이루어졌다(표 2, 3).

그와 같이 상부호흡도, 결막, 질 혹은 장관의 점막표면은 죽이거나 또는 약독화된 virus나 세균 혹은 vaccine에 노출되는 많은 시도에서 국소 면역응답(local immune response) 및 항원적용부위에 한정된 점막부위의 방어에 때로 성공적이었다. IgA산생 형질세포의 기원 및 면역조작의 유효결과에 관한 의문을 풀기위한 광범위한 연구는 원격(遠隔)의 점막조직과 선(gland)에 존재

하는 항원감작 및 IgA 형질전구세포의 원천으로서 GALT 및 BALT의 기능을 밝혀냈으며, 일 반점막면역계의 개념의 성립으로 유도되었다.

분비성항체에 의해서 발견되는 액성면역응답에 더하여 항원흡착은 근본적으로 전신성면역에 영향을 미친다. 환경으로 부터의 allergen에 의한 감작의 방지를 위한 흥미로운 문제는 T세포 subset와 그 산물에 의해서 주로 매개되는 것으로 보이는 경구적관용(oral tolerance) 상태인 것이다. 간결하게 요약하면, 결합시킨 haptens의 흡수 혹은 식품이나 미생물 기원의 항원은 일정의 실험적 model에서 같은 항원의 뒤이은 전신적 공격에 대한 면역응답을 억압한다. 이 원래의 경험적인 관찰은 식물유래의 allergen으로 급세

기초 전반(全半)에서 주로 수행된 광범위의 연구를 유발시켰다.

### A. 경구적(經口的) 면역조작과 과민성반응(過敏性反應)의 저지(沮止)

과민증 환자의 탈감작(脫感作)을 위한 경구적 면역조작(oral immunization)의 응용 또한 놀랄 만치 긴 역사를 지니고 있다. 독이 있는 oak나무 잎의 섭취에 의한 탈감작이 성공하지는 못하였으나 잘 꾸며진 첫 시도는 1829년으로 거슬러 올라간다.

식물추출물에 의한 탈감작의 흥미는 19세기 말엽부터 2차 세계대전말까지 미국에서 재시도되었다. 여러 연구에서 피부학자들은 poison ivy 잎새의 alcohol, ether 또는 acetone 추출액을 옥수수기름으로 희석하여 용액상태로 또는 장관(腸管)용 coating capsule의 형태로 그들의 환자를 치료하였으나 그 결과는 일정하지 않았다. 과거로 부터 현재에 이르기까지 사람이라 동물에게 사용되었던 미생물, 식품, 식물 등 환경유래의 항원으로의 갖가지 경구투여 면역조작 연구를 표 2에 묶어보았다.

### 3. 점막항원전달계(mucosal antigen delivery system)

담체(擔體 : carrier)와 더불어 단백질, 당단백, 다당체 혹은 hapten을 함유하는 가용성 항원과 입자상 항원의 섭취는 몇몇 실험 model에서 체액성 및 세포성 면역응답(혹은 경구적관용)을 유도하나 항원요구량은 전신성 면역조작(주로 주사)의 그것에 비하면 상당히 많은 것이다. 분리된 미생물산물(virus 당단백, 세균성 효소)과 같은 고도로 순화된 항원의 위산이나 단백질분해에 의한 소화 그리고 그들의 제한된 흡수 등에 의한 변성은 점막표면의 비특이적 인자 혹은 미리 존재하는 특이적 항체와의 상호작용은 원하는 면역응답의 결과를 부정적으로 영향받게 하는 것이다.

위(胃)에서의 분해를 피하기 위해서 항원을 NaHCO<sub>3</sub>액 혹은 산성조건 하에서 불가용성인 물질을 gelatin capsule로 coating한 다음 packaging 하여 경구투여를 시도한 예도 있다. 항원 packaging, 경구용 면역보강제(adjunct)로서의 면역

응답의 증가(boosting) 및 미생물의 유전공학에 있어서의 최근의 기술적 진전은 경구적으로 투여된 vaccine의 효능을 가장 높게 될 것이 거의 틀림없는 것이다.

### A. Cholera toxin(CT) 및 그 subunit의 경구용 면역보강제의 가능성

CT의 A subunit는 분자량 28,000 kDa으로서 ADP ribosyl화 효소활성을 지니며, B(binding) subunit는 분자량 115,000 kDa의 holotoxin(완전독소)으로서 pentamer로 존재한다. CT의 receptor 분자는 유핵세포 표면막의 구성분인 Gml ganglioside이다. CT는 비생물적 경구용 면역원으로서는 가장 강력한 것으로 알려져 있으며, 경구적 면역원(oral immunogen)으로서의 특성을 들면 다음과 같다. 1) 특이적 S-IgA 및 혈청 IgG분비를 자극하며, 2) oral tolerance(經口的寬容)를 야기하지 않으며, 3) mouse에서 I-A구속성 반응을 일으키고, 4) 응답의 분역화(分域化 : regionalization)와, 5) 오래 지속되는 면역학적 기억이 그것들이다.

CT이외의 다른 단백질 항원으로서의 경구투여 면역조작은 곤란하며 거의 비성공적인 것이다. KHL(keyhole limpet haemocyanin)와 같은 항원의 경구적 투여의 경우 강한 면역원임에도 불구하고 경구투여시 S-IgA 응답을 자극하지 못할 뿐만 아니라 oral tolerance를 야기하는 것이다. KHL과 CT를 모두 장에 투여하였을 때는 KHL에 대한 S-IgA 응답을 야기하며 동시에 oral tolerance의 배제가 이루어졌다고 한다. 따라서 항원투여의 시간과 경로가 중요한 것으로, CT와 항원을 같은 경로로 동시에 투여하였을 때만 면역보강성이 야기되었다는 것이다. CT 혹은 그 subunit의 경구적 면역보강효과는 KHL로서 뿐만 아니라 HRP(horse-radish peroxidase) conjugate, Sendai virus 및 influenza virus로서도 시현되었다. 이와같은 실험은 모두 mouse를 사용하여 행해졌지만 면역원으로서 CT에 대한 응답은 mouse나 사람에서 동일하다는 것이다.

CT의 특성으로서의 subunit의 역할 : CT의 면역원성에 있어서의 두 subunit의 비교 중요성은 불명하나, B subunit는 holotoxin의 많은 특성을 지닌다. 즉, S-IgA 응답능 및 먹인 후의 oral t-

olerance의 야가결여 그러나 holotoxin에 대한 면역응답이 동량의 B subunit의 그것보다 훨씬 양호함으로써 이것은 toxin의 면역원성에 있어서의 A subunit의 역할을 추정케하는 것이다. 만약 A subunit가 toxin의 면역원성에 있어서의 중요 요소라면 이 효과가 adenyl화 cyclase를 활성화하기 위한 A subunit의 능력에 의거한다는 것에 따르지 않을 것이며, CT의 가열집괴형태("procholeraegenoid")는 거의 독성이 없으나 강력한 경구적 면역원이라는 것을 이해할 필요가 있다.

**CT의 adjuvant(면역보강제)효능의 기전:** CT보다 강하지 않으나 순화된 B subunit는 *in vitro*에서 lymph구의 활성화에 저지적이었으며, 적어도 CT의 adjuvant 특성은 GALT에서의 Ts세포를 저지하는 능력에 의하는 것으로 믿어지고 있다. CT에 대해서 고도로 반응하는 mouse 등에서 주로 adjuvant 효과가 일어나는 것은 GALT에서의 CT에 대한 강력한 조력자응답이 다른 항원 즉, KLH를 돕는 것으로("bystander help")로 추정되었다. 현재로서는 Ts세포의 저지와 "bystander help"의 조합이 이 toxin의 adjuvant 효과에 관여하는 것으로 보인다.

**재조합 CT chimera 단백질의 산생:** CT 및 그 B subunit가 경구용 adjuvant로서 유효한 것으로 여겨지는 이상, 원하는 항원에 대한 toxin 유전자의 결합은 각 분자마다 항원과 adjuvant 양쪽을 함유하는 chimera 항원의 산생에 대한 유효한 전략을 제공하게 될 것으로 믿어진다. 그와 같은 접근방법의 가능성은 근래 Dertzbaugh 및 Macrina(1987)에 의해서 시현되었다. 이들은 promoter가 없는 B subunit 유전자의 상류(upstream)에 3가지 상이한 oligonucleotide linker를 삽입한 일련의 cloning vector를 작성하였다. 3개 linker는 어떤 유전자라도 삽입된 상류에 있게끔 허용하고 B subunit 유전자가 정확한 reading frame에 있게끔 개발하였다. 이들 linker를 사용하여 *Str. mutans*에 의해서 생긴 glycosyltransferase B효소의 일부분을 함유하게끔 chimera 단백을 산생시켰다. Chimera 단백질은 GM1 ganglioside에 결합하고 glycosyltransferase B와 CT B subunit 양쪽에 대한 항혈청으로의 Western blot법에서 반응하였다. 이 경구적 면역원으로서의 chimera의 효

능은 아직 잘 알려져 있지 않다.

유사한 조직이 CTA subunit를 사용하여서도 수행될 수 있다. 이 접근방법은 장차 대량의 유효한 경구용 vaccine을 산생하는데 이용될 수 있는 잠재적 기술임을 나타내는 것이다.

결론적으로 CT는 다수의 상이한 system에서 adjuvant 효능을 나타내고 있다. 량, 시간 그리고 모든 받는 자(recipient)의 유전적 배경이 중요한 변수로 되고 있다. 이 분자의 면역원성과 면역보강성의 양쪽에 있어서 두 subunit의 역할은 아직 불명하다. 면역보강효능의 기전은 Ts세포에 대한 영향이 관여하는 것으로 보이며, 원하는 항원에 결합된 CT subunit들로 이루어진 chimera neoantigen의 유전공학은 기술적으로 가능함을 나타내었으며, 유효한 경구용 vaccine의 생산을 위한 장차의 매력있는 접근방법이 될 것이다.

#### B. Liposome 및 microcapsule(microsphere)

가용성 항원의 취입을 촉진시키기 위해서 liposome 혹은 microcapsule 속으로 항원을 수용케 하여 장에서의 면역응답을 촉진하고자 또다른 접근방법이 시도되고 있으며, *Str. mutans* 유래항원을 함유한 이들 liposome 혹은 microcapsule의 경구적 투여는 희망적이었던 것이다. 즉, 각종 항원이 경구적 또는 전신적 면역조작에 사용되게끔 화학적 수식없이 생물학적 분해가능(biogradable)의 microsphere 속으로 취입시키고 있다. Microsphere 산물은 직경이 1 $\mu$ m에서 3mm 크기 정도의 범위로서 자유로이 이동되는 구형 입자이다. Vaccine 연구에 흥미를 끄는 입자계는 poly(DL-lactide-co-glycolide)(DL-PLG) copolymer이다. 생체내에서 분해되어 항원이 유리되는 비율은 copolymer에 존재하는 lactide가 glycolide로 되는 비율에 의해서 결정되며, 수일에서 부터 2년에 이른다. 중합화(重合化)된 lactide 및 glycolide의 같은 량의 mole비(50:50 DL-PLG)로 구성되는 1~10 $\mu$ m 크기 microsphere의 형태로 주사된 vaccine(예: 포도구균 enterotoxin B 항원)은 그대로의 항원(vaccine)만으로 야기되는 것보다 500배나 더 높은 혈장항체응답을 자극한다는 것이다. 특히 흥미로운 것은 Peyer판에 의해서 취입되는 다당체, 단백질 혹은 virus항원으

로 이루어진 최근의 실험들이다. 그들의 크기나 가용성의 비율에 의거하여 주로 점막이나 혹은 전신적으로 오래 지속되는 면역응답이 야기될 수 있다. 적절한 담체에 취입된 합성 peptide의 사용가능성을 포함한 기술적 증진은 이와같은 면역조작경로의 더 많은 수용을 허용토록 하게 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Bienenstock, J. : Bronchus-associated lymphoid tissue. In "Immunology of the Lung and Upper Respiratory Tract.(ed. Bienenstock, J.). McGraw-Hill, NY. 1980. p.96~118.
2. Bienenstock, J. et al. : A common mucosal immune system. In "Immunology of Breast Milk.(ed. Orga, F.L. & Dayton, D.H.). Raven Press, 1979. p.91~104.
3. Brandtzaeg, P. : Overview of the mucosal immune system. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1989. p.146 : 12~25.
4. Curtiss III, R. et al. : Selective delivery of antigens by recombinant bacteria. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1989. p.146 : 35~49.
5. Dertzbaugh, M.T. & Macrina, F.L. : Construction of novel cloning vectors for creating translational fusions with the B subunit of cholera toxin. *Plasmid.* 1987. p.18 : 256A.
6. Elson, C.O. : Cholera toxin(CT) as a mucosal adjuvant the effect of H-2 genes. *Fed. Proc.* 1987. p.46 : 621A.
7. Elson, C.O. : Cholera toxin and its subunits as potential oral adjuvants *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1989. p.146 : 29~33.
8. Elson, C.O. & Ealding, W. : Cholera toxin feeding did not induce oral tolerance in mice and abrogated oral tolerance to an unrelated protein antigen. *J. Immunol.* 1984. p.133 : 2892~2898.
9. Eldridge, J.H. et al. : Biogradable microsphere : vaccine delivery system for oral immunization. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1989. p.146 : 59~66.
10. Eldridge, J.H. et al. : Biogradable microspheres as a vaccine delivery system. *Mol. Immunol.* 1991. p.28 : 287~294.
11. Holmgren, J. et al. : Oral immunization against cholera. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1989. p.146 : 197~203.
12. International Symposium on Vaccination of Man and Animals by the Nonparenteral Route. *Dev. Biol. stand.* 1976. p.33 : 3~432.
13. McGhee, J.R. : Mucosal-associated lymphoid tissue(MALT). *Encyclopedia of Immunology*(ed. Roitt, I.M. & Delves, P.J.), Academic Press, NY. 1992. p.1110~1113.
14. McGhee, J.R. et al. : The mucosal immune system : from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine.* 1992. p.10 : 75~88.
15. McKenzie, S.J. & Halsey, J.F. : Cholera toxin B subunit as a carrier protein to stimulate a mucosal immune response. *J. Immune response. J. Immunol.* 1984. p.133 : 1818~1824.
16. Mestecky, J. : The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J. Clin. Immunol.* 1987. p.7 : 265~276.
17. Mestecky, J. & McKhee, J.R. *Immunoglobulin A(IgA) : Molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response.* *Adv. Immunol.* 1987. p.40 : 153~245.
18. Mestecky, J. & McKhee, J.R. : Oral immunization : past and present. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1989. p.146 : 3~11.
19. Mestecky, J. & McKhee, J.R. : New strategies for oral immunization. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1989. p.46 : 1~2.
20. Mestecky, J. et al. : Concept of the local and common mucosal immune response. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1978. p.107 : 185~192.
21. Mestecky, J. et al. : Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukines. *J. Clin. Immunol.* 1989. p.9 : 175~199.
22. Miller, C.J, et al. : Biology of disease : Mucosal immunity, HIV transmissions and AIDS. *Laboratory Invest.* 1992. p.68 : 129~145.
23. Nashar, T.O. et al. : Current progress in the development of the B subunits of cholera toxin and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin as carriers for the oral delivery of heterologous antigens and epitopes. *Vaccine* 1992. p.10 : 235~240.
24. O'Hagen, D.T. et al. : Biogradable microparticles as controlled release antigen delivery systems. *Immunol.* 1991. p.73 : 239~242.

25. Orga, P.L. et al. : Oral immunization and secretory immunity to viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1987. p.146 : 197~203.
26. Scicchitano, R. et al. : A common mucosal immune system revisited.(Chapter 10), In "Migration and Homing of Lymphoid Cells(ed. Husband, A.J.), Vol. II. CRC Prss, Boca Raton, FL, 1988. p.1~

33.

27. Tomasi, Jr.T.B. : Oral tolerance. *Transplantation.* 1980. p.29 : 353~356.
28. Underdown, B.J. & Schiff, J.M. : Immunoglobulin A : Strategic defense initiative at the mucosal surface. *Ann. Rev. Immunol.* 1986. p.4 : 389~417.

## "Veterinarian Oath"



"따뜻한 가슴을 가진 수의사"

살아있음을 느낍니다  
따뜻한 체온으로,  
힘찬 심장의 박동으로...

그리고 나는 쓰러진 가축을 일으켜 세우는  
수의사임으로 서칼세를 처방합니다.  
함께 일어서서 푸른 미래를 향하고자...



수의사의 권위와 품위를 존중하는  
주식회사 과학축산  
수신저부담  
전화서비스 080-023-2361

