

마우스 동계골수이식 후 면역체계의 재생: I. 말초혈액 및 림프장기 세포의 숫적 변화와 림프구아군의 분포

김성호¹, 오현¹, 이송은¹, 김순태², 조성기³, 현병화⁴,
류시윤⁵, Raymond A. Daynes⁶

¹전남대 수의과대학, ²경상북도 가축위생시험소, ³한국원자력연구소,
⁴생명공학연구소, ⁵충남대학교 수의과대학, ⁶Utah대학교 의과대학

Regeneration of Immune System after Syngeneic Bone Marrow Transplantation in Irradiated Mice: I. The Changes of Cell Number in Peripheral blood and Lymphatic Organs and Composition of Lymphocyte Subsets.

Sung-Ho Kim¹, Heon Oh¹, Song-Eun Lee¹, Soon-Tae Kim², Sung-Kee Jo³,
Byung-Hwa Hyun⁴, Si-Yun Ryu⁵ and Raymond A. Daynes⁶

¹College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, ²Kyungpook Veterinary Service Laboratory,
³Korea Atomic Energy Research Institute, ⁴Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology,
⁵College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, ⁶School of Medicine, University of Utah

Abstract. The cellularity and composition of the spleen, lymph node, thymus and peripheral blood, and tempo of regeneration were studied at various time points after syngeneic bone marrow transplantation(BMT) in C3H/HeN mice. Significant depression of absolute lymphocyte count was noted on week 1 after lethal whole-body irradiation and BMT. In comparison to the lymph node, thymus and spleen had a rapid regeneration of cellularity. The distinct cell populations(CD4⁺, CD8⁺, CD28⁺, B220⁺) have determined in the lymphoid tissue of mice subjected to irradiation. The relative representation of these subpopulations was significantly different from that in nonirradiated control. CD4⁺ and CD8⁺ cells were present in very low numbers whereas the B220⁺ cells reached more than normal range at 2 weeks after BMT. The number of CD4⁺ cells returned to normal relatively soon than CD8⁺ cell. At week 4 after BMT, the cellularity and composition of spleen, lymph node, and peripheral blood lymphocyte reached about 50% of the normal range, therefore we can choose this time point for the other tests of immune function after BMT.

Keywords: Lymphocyte subsets; mouse; regeneration of immune cell; syngeneic bone marrow transplantation.

서 론

골수이식은 Jacobson et al¹과 Lorenz et al²에 의해 치사량의 방사선조사 마우스에서 최초 시행되었으며 초기 방사선에 대한 골수이식의 방호효과는 체액성요인에 기인한 것으로 생각되었으나³ 1956년 이후 여러 연구자에 의해 공여체유래 세포가 수체의 골수에서 집락을 형성하므로써 생존한다는 결과가 보고되었다.^{4,6} 이후 골수이식은 면역부전, 재생불량성빈혈, 악성혈액종양, 방사선 사고 등에 대한 치료대책으로 시행되고 있다.⁷⁻¹⁰ 공여골수가 수체에 정착하는데 용이한 환경을 조성하

고 이식을 위한 면역능 억제를 위하여 화학요법 및 방사선요법이 시행된다. 비록 이러한 면역능의 저하상황이 주변환경을 조심스럽게 조절한 상태에서 시행되지만 수체의 생명유지에 치명적인 영향을 줄 수 있고 각종 병원성 세균, 바이러스, 곰팡이에 매우 민감한 상태가 된다.¹¹⁻¹³ 따라서 골수이식을 수행하기 위하여 불가피한 수체의 이차적인 생리상태의 변화와 이에 수반되는 질병의 발생 등이 필수적으로 고려되어야 한다.

골수이식은 동계골수이식(syngeneic BMT), 동종골수이식(allogeneic BMT) 및 자가골수이식(autologous BMT)으로 구별할 수 있으며 난치성 혈액질환의 치료에

는 동종골수이식이 주종을 이룬다. 골수이식 성공에는 공여체와 수체 사이의 조직적합성이 가장 중요한 요인으로 생각된다. 과거 20년간 조직적합성이 일치하는 이식은 100회 이상 시행되어 1977년 Kinney와 Hitzig의 종설¹⁴에 의하면 약 48%의 수체에서 면역재생이 되어 오랜기간 생존하였고 유럽의 경우 약 68%의 성공율을 나타냈다. 미국의 Memorial Sloan Kettering 단일연구소 시행 예에서는 75%의 성공적 결과가 보고되었다.¹⁵ 이와 같은 개선의 결과는 이식 필요성의 조기진단, 이식조직 분리기술의 발달, 항세균제 및 항바이러스 제제의 개발이 병행되었기에 가능하였다.¹⁶⁻¹⁸

조직적합성이 일치하는 골수의 이식을 비롯하여 골수세포에서의 암세포 선별 및 선택적 중앙세포사멸방법 등의 개선으로 인하여 자가골수이식에 대한 연구가 증가하고 있다.¹⁹⁻²³ 본 연구에서는 마우스의 동계골수이식을 자가골수이식의 실험모델²⁰로 하여 말초혈액 및 림프장기세포의 숫적변화와 림프구아군의 분포 등을 보다 종합적으로 관찰하여 앞으로의 동계골수이식과 관련된 각종 면역기능의 연구에 기초자료로 제공하고 자 한다.

실험동물

12주령의 C3H/HeN 암컷 마우스를 군당 6마리씩 사용하였으며 치사량의 방사선조사 후 실험종료까지 외부 오염원을 차단하기 위하여 양압의 clean animal rack(대종기기상사, 한국)에서 유지, 사육하였다.

방사선조사

수체의 면역세포 및 조혈세포를 사멸하기 위하여 실험용방사선조사기(Gammacell 3000 Elan, Nordion International Co.)를 이용하여 공여체유래세포로 완전 전환되는 용량²⁴인 감마선 8.5Gy를 1회 전신조사하였으며 방사선조사 후 수체의 병원 미생물감염 및 장내 미생물의 번식을 억제하기 위하여 방사선조사전 2일 동안 매일 0.5mg의 gentamycin sulfate를 복강내 주사하고 이와 동시에 neomycin (35mg/ 200ml)과 polymixin B(2500unit/ 200ml)를 포함하는 음수를 방사선조사 후 30일까지 자유로이 공급하였다.

골수세포 채취 및 이식

공여체의 양측 대퇴골을 채취하고 25게이지 바늘이 부착된 주사기로 RPMI1640배양액을 관류시켜 골수세포 및 골수조직 덩어리를 petridish에 수집하였으며 이를

19게이지 주사바늘이 부착된 주사기로 흡입, 배출을 반복하여 단일세포로 만들었다. 세포부유액을 나일론 그물에 통과시켜 부유액내 대형조직편을 제거하고 그물 통과 세포를 이식용 골수세포로 선택하였다. 방사선 조사 후 4-6시간에 1.2×10^7 개의 세포를 수체에 정맥주사하였다. 이식 실패 마우스는 조작 후 수일내 자연폐사되어 본 실험에서 배제되었다.

혈액 및 림프장기유래세포의 채취

말초혈액은 안와부에서 채취하였으며 동물을 경부탈구로 희생시킨 후 비장 및 가슴샘을 채취하였고 림프절은 거드랑림프절, 외측겨드랑림프절 및 앞은살림프절을 양측에서 채취하였으며 채취된 장기는 RPMI1640배양액이 든 petridish내에서 세분하여 부유세포를 얻었다.

채취된 세포의 숫적변화 및 림프구아군의 분포측정

말초혈액내 적혈구는 저장액을 혼합하여 파괴시킨 후 총백혈구 수를 혈구측정기로 측정하고 혈액도말표본을 제작하여 Wright 염색 후 림프구의 비율을 측정하였다. 비장, 림프절 및 가슴샘 유래세포 부유액에 각각 저장액을 혼합하여 적혈구를 제거하고 혈구측정기로 수를 산출하였으며, 림프구아군의 분포는 Wiedmeier et al²⁵의 방법에 따라 FITC 또는 phycoerythrin-conjugated antimouse CD4, CD8, CD28 또는 B220(PharMingen)으로 염색하여 flow cytometry (Becton-Dickinson)를 실시하였다. 이를 간단히 설명하면, 1×10^6 개 세포를 cold sorter buffer(0.1% sodium azide in PBS)로 수세하고 50ul 완충액에 ml 당 10ug의 항체로 염색한 후 1% paraform aldehyde에 고정하여 사용시까지 4°C에 보관하였으며 각 시료당 5000개의 세포를 측정하였다. 정상대조군의 평균과 표준편차는 골수이식 후 1-7주간의 평균으로 산출하였다.

결 과

정상대조군에 대한 골수이식 마우스 유래 말초혈액 백혈구와 림프구, 비장, 림프절 및 가슴샘 세포 총수의 상대비는 Fig. 1과 같다. 말초혈액백혈구의 총수(평균± 표준편차)는 정상대조군에서 혈액 ml당 $(1.57 \pm 0.34) \times 10^7$ 개였으며 골수이식군에서는 2주에 증가하기 시작하여 4주에 정상치에 도달하였다. 림프구는 정상대조군에서 혈액 ml당 $(1.15 \pm 0.31) \times 10^7$ 개였으며 골수이식군에서는 4주에 증가하여 7주에 정상대조군의 93.4%에 도달하였다.

마우스 마리당 비장림프구는 2주부터 증가하여 7주

에 정상치 $(10.00 \pm 1.30) \times 10^7$ 의 107%수준을 보였고 림프절[정상치 $(2.21 \pm 0.33) \times 10^7$]에서는 3주에서 증가하기 시작하여 7주에 89.5%의 재생을 보였고 가슴샘[정상치 $(3.13 \pm 0.40) \times 10^7$]은 급격히 재생이 진행되어 3주에 102%를 나타냈다. 비장림프구 중 $CD4^+$ 세포는 이식 후 7주에 정상치 $(3.13 \pm 0.40) \times 10^7$ 의 76.6%, $CD8^+$ 세포는 7주에 정상치 $(1.64 \pm 0.26) \times 10^7$ 의 41.2%, $CD28^+$ 세포는 7주에 정상치 $(4.24 \pm 1.05) \times 10^7$ 의 57.3%를 보였으나 $B220^+$ 세포는 2주에 정상치 $(2.06 \pm 0.21) \times 10^7$ 의 136.4%로 급속히 증가되었다(Fig. 2). 림프절 유래세포에서 $CD4^+$ 세포는 4주에 정상치 $(1.41 \pm 0.29) \times 10^7$ 의 67.9%였으며 7주에 89.5%를 나타냈고 $CD8^+$ 세포는 4주에 정상치 $(0.54 \pm 0.05) \times 10^7$ 의 46.6%, 7주에 82.9%였으며 $CD28^+$ 세포는 7주에 정상치 $(1.55 \pm 0.37) \times 10^7$ 의 68.4%였고 $B220^+$ 세포는 4주에 정상치 $(0.84 \pm 0.21) \times 10^6$ 의 118.5%에 해당되었다(Fig. 3). 흉선세포에서는 $CD4^+$ 세포가 4주에 정상치 $(7.35 \pm 1.65) \times 10^6$ 의 84.5%, 7주에 82.5%를 나타냈다. $CD8^+$ 세포는 4주에 정상치 $(2.01 \pm 0.37) \times 10^6$ 의 74.9%, 7주에 93.4%에 해당되었으며 $CD4$ 와 $CD8$ 이중 양성세포는 2주에 정상치 $(3.78 \pm 0.47) \times 10^7$ 의 92%에 도달되었으며 이후 계속 정상치 이상의 수치를 나타냈고 $CD28^+$ 세포는 2주에 정상치 $(4.90 \pm 0.53) \times 10^7$ 의 77.7%, 3주 이후 정상치를 유지하였다(Fig. 4).

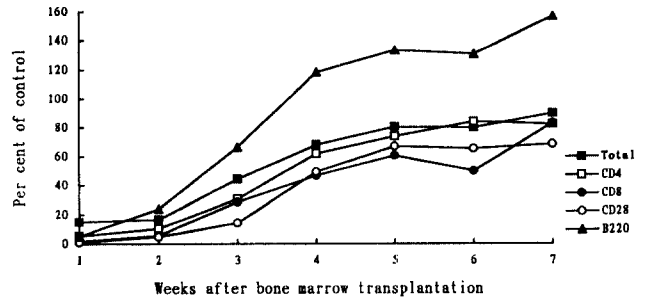


Fig.3. The cellularity and composition of lymph node lymphocyte in bone marrow transplanted mice.

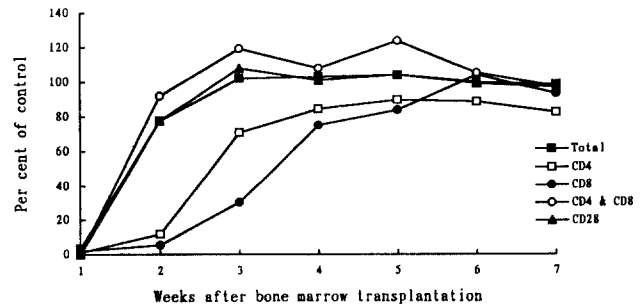


Fig.4. The cellularity and composition of thymus lymphocyte in bone marrow transplanted mice.

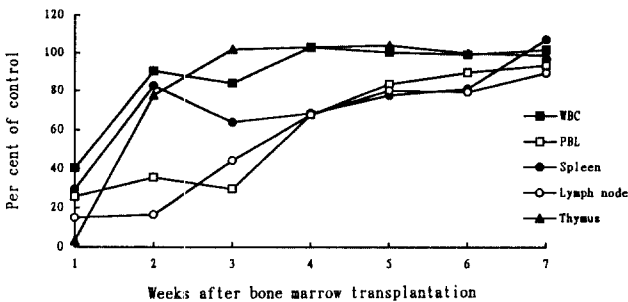


Fig.1. The changes of cellularity in bone marrow transplanted mice.

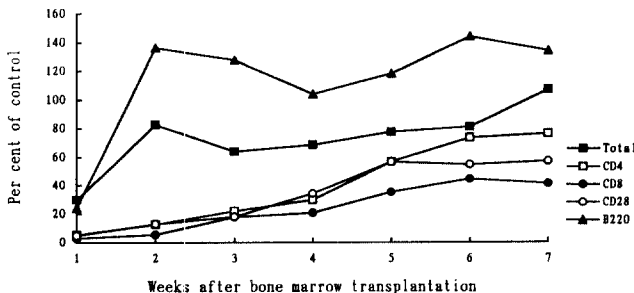


Fig.2. The cellularity and composition of spleen lymphocyte in bone marrow transplanted mice.

고 찰

본 연구는 동종골수이식 마우스에서의 면역체계 재생의 기초자료로서 말초혈액 및 림프장기 별 세포수의 변화와 림프구아군의 분포를 조사하였다.

동종골수이식은 severe combined immune deficiency (SCID)상태의 신생아에 대한 치료책의 일환으로 발전되어 왔다. 최초의 동종골수이식 성공은 1967년 SCID환자에 시행된 경우였으며 태아 간세포이식은 1975년에 성공하였고 조직적합성이 일치하지 않는 공여자 유래 세포 이식은 1977년 최초로 성공하였다. 이외 조직부적합 골수에서 T림프구를 제거한 이식이 1982년 실시되었다.²⁶⁻³¹ 이와 같이 골수이식의 방법은 계속 발전되어 왔으나 현재까지도 원줄기세포(stem cell)의 이식 비율, 이식편 대 숙주병(GVHD), 이식 후 면역부전 등의 문제 해결을 위하여 계속적인 연구 및 시도가 행하여지고 있다. 골수이식 후 면역재형성의 관점에서 볼 때 골수이식은 여러 가지 요인이 결부된다. 이는 급성 및 만성 이식편 대 숙주병을 비롯하여 점막방어기구, 과립구를 비롯한 부수적 세포의 회복, 림프구의 세포독성능 회복, 급성 및 만성 T림프구 매개성 면역능, B림프구 매개성 면역능, 면역능 재생 조절물질의 사용, 이식숙주의 재면역

(reimmunization) 등의 매우 복잡한 상황들이 상호 관련되고³² 이러한 관점에서 많은 연구가 진행되어야 한다.

한편 방사선사고의 측면에서 골수이식술은 1950년대 유고슬라비아에서 시작되었고 이 후 미국의 테네시 오 크릿지의 사고에서도 적용되었으나 그 결과는 만족스럽지 못하였다. 최근의 상황은 골수이식술이 발달되어 백혈병의 치료나 장기이식을 위해 치사량의 방사선을 조사한 환자의 유일한 구명방법으로 사용된다. 또한 1986년 구 소련의 체르노빌 원자력 발전소의 핵사고에서 골수이식의 역할에 대한 새로운 경험을 얻게 되었다.^{9,10}

세포동결보관기술의 발달에 연관하여 자기 자신의 골수세포를 미리 저장, 배양 후 불의의 사고발생시 재사용하는 방법이 고안되고 있으며 조직적합성이 일치하는 공여체의 골수사용 및 쌍둥이의 골수세포를 이식하는 등의 선례에서 좋은 결과를 나타내고 있다.³³

본 연구의 결과를 기타 연구자의 성적과 비교하면 말초혈액백혈구 수의 변화는 BALB/c를 사용한 Givon et al³⁴의 결과에 비하여 이식 2주에 총수에서 약 2배의 증가치를 보였으나 BDF1 마우스를 사용한 Jones et al²⁰, Tanaka et al³⁵ 및 C57BL/6를 사용한 Maestroni et al¹⁹의 연구와 일치하였다. 비장림프구는 CAF1 마우스를 사용한 Adler³⁶의 결과와 비교하면 총세포수는 적게 관찰되었으나 정상대조군에 대한 상대비는 일치하였으며 BALB/c를 사용한 Jardieu et al³⁷의 결과와 비교하면 다소 적은 수가 관찰되었다. PVG 랫트에서는 2주-3주에 급속한 증가를 보였으나³⁸ 본 연구의 결과 3주에서도 약 64%의 상대비를 나타내어 랫트에 비하여 재생은 다소 지연되었다. 비장유래 B세포는 Jardieu et al³⁷의 결과에서 이식 후 1주에 정상치에 접근하였으나 본 연구에서 1주에 24%를 나타냈고 2주에 정상치 이상이었다. 랫트의 결과³⁸에서는 T세포의 재생은 본 연구의 결과와 일치하였으나 B세포 수의 증가는 5주에 정상치를 나타내어 본 연구결과에 비하여 다소 지연되었다. 림프절의 세포 분포는 랫트의 보고³⁸와 비교하면 총수에서 정상대조군에 대한 상대비는 이식 2-3주에는 본 연구와 일치하였으나 4주에도 낮은 수치를 나타내어 본 연구의 결과가 빠른 재생율을 나타냈다. 림프절세포 중 T세포는 본 연구와 일치하였으며 B세포의 증가는 4주에 약 18%, 5주에 약 55%로써 3주에 66%, 4주에 정상치 이상을 보인 본 연구의 결과에 비하여 느린 증가치를 나타냈다. 가슴샘의 세포수는 본 연구의 결과가 랫트에 비하여 빠른 증가치를 나타내어 2주에 정상치 이상이었으며 이는 조직학적으로 이식 후 2주에 정상구조를 형성한다는 Muller- Hermelink et al의 결과³⁹와 유사 하였고

이는 Boersma et al⁴⁰의 가설과 같이 이식된 골수세포의 직접적인 정착에 기인 한다고 사료된다.

말초혈액 백혈구는 4주에 정상치에 도달하였고 말초혈액 림프구는 3-4주 사이에 급격히 증가하였다. 따라서 6주까지는 백혈구 중 림프구가 중성호성백혈구에 비하여 상대적으로 적게 나타났다. 비장에서는 B220⁺ 세포가 이식 1-2주 사이에 CD4⁺ 또는 CD8⁺ 세포에 비하여 급속한 재생이 일어났으며 CD8⁺에 비하여 CD4⁺ 세포의 증가 비율이 높았다. 림프절에서 B220⁺ 세포는 비장 및 가슴샘의 경우와 비교하여 4주까지 재생의 진행이 완만하였으며 4주에 정상치 이상을 나타냈다. 림프절에서도 CD4⁺ 세포의 증가비가 CD8⁺에 비하여 빠르게 진행되었다. 가슴샘의 경우 대부분의 세포는 CD4⁺와 CD8⁺ 이중양성의 미성숙 림프구였으며 CD4⁺ 세포의 증가가 초기 CD8⁺에 비하여 빠르게 진행되었으나 5주 후 CD8⁺ 세포의 증가비율이 높게 나타났다. 대부분의 CD4⁺CD8⁺ 흉선세포와 일부 말초혈액 CD4⁺ 또는 CD8⁺가 포함되며, T세포 증식과 T세포의 면역반응을 유지시키는 작용을 하는 CD28⁺ 세포⁴¹는 비장과 림프절에서는 4주부터 증가하기 시작하여 7주에 정상치의 60-70%를 나타냈으며 반면에 흉선에서는 2주부터 급격히 증가하여 3주 이후 계속 높은 수치를 유지하였다.

전체적으로 면역세포의 재생은 림프절에 비하여 가슴샘 및 비장에서 빠르게 진행 되었으며 특히 가슴샘에서는 이식 후 2-3주에 정상치에 도달되었다. 림프구아군의 재생비는 B220⁺ 세포가 각 장기 공히 초기에 증가되어 B세포의 재생 또는 림프장기로의 정착이 빠른 것을 알 수 있었으며 CD4⁺ 세포가 CD8⁺ 세포에 비하여 빠르게 재생하는 것으로 사료된다. 이상의 결과에서 B림프구의 기능을 조사할 수 있는 시간은 골수이식군의 각종 세포 수치가 정상대조군의 50%에 해당되는 이식 4주 이후가 적절할 것으로 사료되었다.

본 연구의 결과는 동계골수이식 마우스를 이용한 각종 면역능을 비롯한 생물학적 연구에 기초자료가 될 수 있을 것이다.

감사의 글

이 연구는 95년도 한국과학재단 연구비 지원에 의한 결과의 일부임.

참고문헌

- 1 Jacobson LO, Simmons EL, et al. The role of the spleen in radiation injury and recovery. J Lab Clin Med 35:746-770, 1950.

- 2 Lorenz E, Uphoff D, et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* **12**:197-201, 1951.
- 3 Jacobson LO. Evidence for a humoral factor (or factors) concerned in recovery from radiation injury: a review. *Cancer Res* **12**:315-325, 1952.
- 4 Nowell PC, Cole LJ, et al. Growth and continued function of rat marrow cells in X-radiated mice. *Cancer Res* **16**:258-261, 1956.
- 5 Ford CE, Hamerton JL, et al. Cytological identification of radiation-chimaeras. *Nature* **177**:452-454, 1956.
- 6 Mitchison NA. The colonization of irradiated tissue by transplanted spleen cells. *Br J Exp Pathol* **37**:239-247, 1956.
- 7 Hashino S, Imamura M, et al. Bone marrow transplantation for hematological diseases in Hokkaido--June 1985 to December 1991. *Jpn J Clin Oncol* **23**:166-172, 1993.
- 8 Aitchison RG, Marsh JC, et al. Pregnancy associated aplastic anemia: A report of five cases and review of current management. *Br J Haematol* **73**:541-545, 1989.
- 9 Baronov A, Gale RP, et al. Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. *N Engl J Med* **321**:205-212, 1989.
- 10 Champlin RE, Kastenberg WE, et al. Radiation accidents and nuclear energy: medical consequences and therapy. *Ann Intern Med* **109**:730-744, 1988.
- 11 Klastersky J. Prevention and therapy of fungal infections in cancer patients. A review of recently published information. *Support Care Cancer* **3**:393-401, 1995.
- 12 Classen DC, Burke JP, et al. Streptococcus mitis sepsis in bone marrow transplant patients receiving oral antimicrobial prophylaxis. *Am J Med* **89**:441-446, 1990.
- 13 Locasciulli A, Bacigalupo A, et al. Hepatitis C virus infection and liver failure in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **16**:407-411, 1995.
- 14 Kinney AB, Hitzgaig WH. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *Eur J Pediatr* **131**:155-177, 1979.
- 15 O'Reilly RJ, Kapoor N, et al. Trans-plantation of hematopoietic cells for lethal congenital immunodeficiencies. *Birth Defects Orig Artic Ser* **19**:129-137, 1983.
- 16 Durandy A, Dumez Y, et al. Prenatal diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* **101**:995-997, 1982.
- 17 Goodship J, Lau YL, et al. Use of X chromosome inactivation to establish carrier status for X-linked severe combined immunodeficiency. *Lancet* **1**:729-732, 1988.
- 18 Emanuel D, Cunningham I, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow trans-plantation successfully treated with the combination of gancyclovir and high dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* **109**:777-782, 1988.
- 19 Maestroni GJM, Conti A, et al. Effect of adrenergic agents on hematopoiesis after syngeneic bone marrow transplantation in mice. *Blood* **80**:1178-1182, 1992.
- 20 Jones RJ, Sharkis SJ, et al. Progenitor cell assays predict hematopoietic reconstitution after syngeneic transplantation in mice. *Blood* **70**:1186-1192, 1987.
- 21 Piersma AH, Brockbank KG, et al. Recovery of hematopoietic stromal progenitor cells after lethal total-body irradiation and bone marrow transplantation in mice. *Transplantation* **40**:198-201, 1985.
- 22 Visser JW, Bauman JG, et al. Isolation of murine pluripotent hemopoietic stem cells. *J Exp Med* **159**:1576-1590, 1984.
- 23 Saxe DF, Boggs SS, et al. Transplantataion of chromosomally marked syngeneic marrow cells into mice not subjected to hematopoietic stem cell depletion. *Exp Hematol* **12**:277-283, 1984.
- 24 Down JD, Tarbell NJ, et al. Syngeneic and allogeneic bone marrow engraftment after total body irradiation: Dependence on dose, dose rate, and fractionation. *Blood* **77**:661-669, 1991.
- 25 Wiedmeier SE, Araneo BA, et al. Thymic modulation of IL-2 and IL-4 synthesis by peripheral T cells. *Cellular Immunology* **135**:501-518, 1991.
- 26 Keightley RG, Lawton AA, et al. Successful fetal liver transplantation in a child severe combined immunodeficiency. *Lancet* **2**:850-853, 1975.
- 27 Gati RA, Meeuwissen HJ, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* **2**:1366-1369, 1968.
- 28 O'Reilly RJ, Dupont B, et al. Reconstitution in severe combined immunodeficiency by trans-plantation of bone marrow from an unrelated donor. *N Engl J Med* **297**:1311-1318, 1977.
- 29 Reinherz E, Geha R, et al. Reconstitution after transplantation with T-lymphocyte developed HLA heplotype-mismatched bone marrow for severe combined immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci* **79**:6047-6051, 1982.
- 30 Resner Y, Kapoor N, et al. Transplantation for severe combined immunodeficiency with HAL-A,B, D,Dr in compatible parental marrow fractionated by

- soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Blood* **61**:341-348, 1983.
- 31 Parkman R. The biology of bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *Adv Immunol* **49**: 381-410, 1990.
- 32 Lum LG. The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood* **69**:369-380, 1987.
- 33 Thomas ED, Storb R, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* **292**:832-843, 1975.
- 34 Givon T, Revel M, et al. Potential use of interleukin-6 in bone marrow transplantation : Effects of recombinant human interleukin-6 after syngeneic and semiallogeneic bone marrow transplantation in mice. *Blood* **83**:1690-1697, 1994.
- 35 Tanaka T, Suda T, et al. Stimulatory effects of granulocyte colony-stimulating factor on colony-forming units-spleen (CFU-S) differentiation and pre-CFU-S proliferation in mice. *Blood* **77**:2597-2602, 1991.
- 36 Adler SS. Hemopoietic reconstitution of marrow and spleens in mice after whole-body irradiation and marrow transplantation. *Transplantation* **37**:517-520, 1984.
- 37 Jardieu P, Clark R, et al. In vivo administration of insulin-like growth factor-1 stimulates primary B lymphopoiesis and enhances lymphocyte recovery after bone marrow transplantation. *J Immunol* **152**:4320-4327, 1994.
- 38 Farnsworth A, Wotherspoon JS, et al. Postirradiation recovery of lymphoid cells in the rat. *Transplantation* **46**:418-425, 1988.
- 39 Muller-Hermelink HK, Gulden M, et al. Restitution of the thymus in lethally irradiated mice after transplantation of syngeneic or allogeneic bone marrow. *Immunobiology* **167**:462-482, 1984.
- 40 Boersma W, Betel I, et al. Post- irradiation thymocyte regeneration after bone marrow transplantation. I. regeneration and quantification of thymocyte progenitor cells in the bone marrow. *Cell Tissue Kinet* **14**:179-196, 1981.
- 41 Lynsley PS, Ledbetter JA. The role of the CD28 receptor during T cell responses to antigen. *Annu Rev Immunol* **11**:191-212, 1993.