

Mouse의 심폐이식에서 IL-2 Receptor의 역할에 관한 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 외과학교실, 임상병리학교실*, 해부병리학교실**
한 덕 중·김 대 원*·조 정 희**·이 인 칠**

= Abstract =

Analysis of IL-2 Receptor Expression in Heart-Lung Transplanted Mice.

Duck-Jong Han, Dae-Won Kim*, Jeong-Hi Cho**, In-Chul Lee**
Department of General Surgery, Clinical Pathology*, Pathology**
University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center

Improved graft survival after organ transplantation is relied upon the innumerable studies concerning the immunologic reactions following antigen exposure and the accompanying strategies against rejection response. Cellular immunity is known to act as a major role in organ transplantation. We performed heart-lung transplantation in mice in order to define cellular immune reactions. For that purpose we analysed the functional role of the immune cells by the cellular cytotoxicity and phenotypic reactions by the IL-2 receptor(R) positive immune cells in the spleen as well as in the graft.

- Mean graft survival after the allogenic heart-lung transplantation in mice(BALB/C to CBA) was 8.5 ± 2.5 days.
- Splenocyte cytotoxicity was the highest on the postoperative day 6 and then decreased abruptly to even lower than that of control mouse.
- Immunohistochemical analysis of spleen harvested consecutively during the postoperative period showed that proportion of IL-2R positive lymphocyte was around 20% in white pulp and scarce in red pulp illustrating nonspecific pattern regardless of rejection.
- Quantitative assay of IL-2R positive splenocyte showed the peak level on the postoperative day 6.
- IL-2R analysis of transplanted heart showed that IL-2R positive lymphocyte infiltrated the heart progressively from the epicardium toward the endocardium with the maximal cellular infiltrate on the postoperative day 4.

These results illustrate that cellular cytotoxicity and expression of IL-2R positive cells have the consistent finding in terms of roles and diagnostic aid prior to graft rejection following heart-lung transplantation in mice.

Key Word: Heart-lung transplantation, mice, IL-2 receptor, cell cytotoxicity

I. 서 론

장기이식의 놀라운 성과는 이식에 따른 면역기전에 관한 부단한 연구와 이식후 발생하는 거부반응에 대응하는 예방 혹은 치료 방법의 개선에 기인한다. 이식후 체내에서의 면역반응은 항원에 대한 인체에서의 정상적인 면역반응으로 이에 대처하는 면역억제제의 사용은 전반적인 저항감소에 따라 많은 부작용을 감수해야하는 문제점이 야기된다. 이에 대응하는 전략에는 거부반응을 가능한 예방하거나 발생하더라도 경미하게 나타나도록 유도하며 거부반응의 초기에 진단하여 장기손상을 극소화하려는 시도가 있다. 이식후 발생하는 거부반응을 조기에 발견하려는 시도로 장기기능의 감소를 나타내는 검사지표를 사용하거나 이식장기 혹은, 혈액내 면역관여세포의 변화를 관찰한다. 이러한 면역관여 세포에 대한 연구는 이식에 따른 면역작용의 기전을 밝힘과 아울러 그에 따른 적절한 대처방안을 제시해 주는 필수적인 과정이라 사료된다.

Interleukin-2 receptor(IL-2R)는 임파구나 Natural Killer(NK) 세포, 기타 단핵구 세포의 표면항원으로서 IL-2와의 상호작용에 의해 allospecific effector세포의 유발이나, 기타 lymphokine의 생성 그리고 세포독성에 결정적인 역할을 하는것으로 알려져 있다.¹

이러한 IL-2R이 장기이식분야에서 갖는 임상적 의의는 거부반응의 지표로서 그리고 거부반응의 치료에 이용됨이 보고되었다.² 그러나 Ippoliti³는 인체에서의 심장이식후 거부반응과 IL-2R와는 관련이 없음을 보고하였다.

따라서 저자들은 이식면역반응 중 세포면역반응을 연구함에 있어서 mouse에서의 심폐이식을 model로 수술후 T 임파구의 세포독성변화를 관찰하고 T 임파구 활성화에 관여하는 IL-2에 대한 T 임파구 receptor변화를 관찰하며 상기의 변화들간의 상관관계를 조사하여 이식 면역반응에 있어서 IL-2R의 역할과 아울러 거부반응에 대한 조기지표로서의 의의를 밝혀 보고자 한다.

II. 실험 재료 및 방법

1) 실험동물

실험동물은 Inbred strain의 mouse인 BALB/C(H-2d), CBA(H-2k)를 아산재단 생명과학연구소 동물 실험실에서 사육중인 SPF(Specific Pathogen Free) mouse로 구입하였다. 상기 mouse를 동연구소 실험실에서 플라스틱 쥐장에 5-6마리씩 넣어 사육하였고 사료와 식수는 자유로이 먹도록 하였으며, 실험은 생후 10-12주 전후의 20-25g 수컷을 사용하였다.(Tab 1)

Table 1. Graft survival in heart-lung transplanted mice.

Strain	No	Days of rejection	Mean
BALB/C-CBA (H-2d) (H-2k)	6	4, 8, 8, 10, 10, 11	8.5±2.5

2) 심폐이식

수술기법은 Lee⁴ 등에서의 rat 심폐이식술과 근본적으로 동일하며 이미 저자들이 실험 model로 보고된 바 있다.⁵ 에텔마취하에 공여생쥐의 흉곽을 열고 흉선을 제거한후 대동맥을 통하여 heparin 함유된 4℃생리식염수를 0.5ml관류한 후 대동맥을 우측 무명동맥기시부 상부에서 절단하고, 하공정맥을 통하여 4℃생리식염수를 0.5ml관류한 후 양측의 상공정맥을 결찰 절단하고 좌측 폐첨부를 결찰후 절단하고 하공정맥을 결찰 절단한후 심장과 우측 폐를 흉곽내에서 적출한다. 이때 기관지를 가능한 한 짧게 절단한다. 적출된 장기를 4℃생리식염수에 넣어 보관한다. 수여생쥐의 복강을 종절개한 후 소장 및 대장을 좌측 복강외로 제치고 신동맥 기시부 하부의 복부동맥을 주위조직과 고환동맥에서 분리시킨후 miniature Satinsky clamp로 1cm 정도의 복부동맥을 차단한 후 microsurgical knife(Sharp point No. 92-1501)를 이용 절개한 후 수술현미경하에서 미세 수술기법을 이용 10-0(Ethicon 10-0, BV 75-3)봉합사로 상하의 모봉합(corner stitch)후 이식될 심폐를 옮겨와 측단문합법으로 연속봉합(continuous stitch)을 하였다. 10개 전후 각기 4-5stitch후 가볍게 누르면서 clamp를 제거하였다. 심폐의 관류후 대개 심실의 세동이 나타나고 연이어 규칙적인 심방 및 심실의 수축을 관찰할 수 있었다. 장을 복강내로 원위치시킨후 3-0면 봉합사로 복벽을 연속봉합하였다.

3) 거부시기 및 결정

이식수술후 술자에 의해 복벽을 통해 심장박동을 매일 촉진하였다. 심장박동의 정도에 따라 강하고 쉽게 촉진될 수 있는 ++++에서 촉진않되는 0등급까지 5등분하였다. 거부반응은 최소 연속 2회 이상 심장박동이 촉진되지 않을때 거부의 시기로 정하였고 심장박동 정지가 불확실한 경우에는 심전도나 실험적 개복술로 확진하였다.

4) 비장세포의 분리 및 세포독성 측정

비장을 mouse의 좌측상복벽 절개로 무균적으로 적출하고 4°C의 RPMI1640 배지하에 capsule에서 조직을 분리시킨후 nylon filter에서 걸른다. Tris-buffered ammonium chloride(Tris)용액으로 적혈구를 용액시킨후 4% fetal calf serum(FCS)을 함유한 RPMI1640 배지에 옮겨 사용하였다.

Brunner의 임파독성 측정을 변형한 방법⁶으로 비장임파구의 세포독성을 측정하였다. 표적세포로서 복강내 제대배양된 종양세포와 Con A에 의한 blast 형태의 BALB/C임파구를 51Cr(sodium chromate: Amersham International Plc, Buckinghamshire, England)에 37°C에서 1시간 배양하였다. 배양후 MEM-FCS에서 세척후 5×10⁵세포/ml의 농도로 하여 원형 buttom microfilter plate(Linbro Chemical Co, New Heaven, Connecticut)에 옮겼다. 37°C, 5%-CO₂에서 3일간 혹은 5일간 감작세포와 배양한 독성 세포를 표적세포와 100:1, 50:1, 10:1등의 비율로 배양 plate에 혼합한 후 37°C에 4시간 배양하였다. 4시간 배양후 2,000g 속도로 10분간 원심분리후 각 배양 well에서 100ul 상층액을 뽑아 12×75mm 유리 튜브에 옮겨 Beckman well type r-counter를 이용 세포독성을 다음과 같이 측정하였다.(실험 CPM-자연유리된 CPM/총 CPM-자연유리된 CPM)×100

5) Abidin-Biotin 염색

심폐이식후 시간 간격에 따라 mouse의 비장과 심장을 적출하고 dissecting microscope하에서 bisection한 한쪽은 paraffin 포매로 H & E 및 Masson's trichome 염색을 시행하고 비장표본에는 PAS 및 reticulin 염색을 추가하였다. 다른 한쪽은 동결조직편으로 한 후 microtome으로 slide조직을 만들고 조직

위에 acetone을 5분간 고정시킨다. PBS용액으로 세척하고 여과지로 조심스럽게 물기를 제거하였다. 3% H₂O₂를 2방울 조직위에 떨어뜨리고 10분후에 PBS용액으로 처리하였다. Rabbit혈청에 20분 처리후 여과지로 닦고 비결합 단일항체인 anti IL-2R Ab (Boehringer Mannheim)를 조직위에 떨어뜨리고 4°C에서 18-24시간 두었다. PBS용액에 5-10분간 담그고 biotinylated rabbit anti-rat 항체에 20분간 처리한후 PBS용액으로 씻었다. Enzyme(horseradish peroxidase나 βgalactosidase) labelled streptavidin에 처리하고 PBS용액으로 씻은후 AEC(3-amino-9-ethylcabazol)에 1-3시간 접촉시켜 적색이 나타나는 정도에 따라 조절하였다. 끝으로 hematoxylin으로 counter염색한 후 glycerol jelly로 mounting하였다.

6) 조직검사의 분석

이상의 염색된 조직편을 비장내의 white pulp 및 red pulp내 침윤된 임파구 세포중 IL-2R 양성세포를 광학현미경하에서 전 임파구중 차지하는 비율로 계산하였고 심장에 침윤된 임파구 및 IL-2R 양성세포는 광학현미경하에서 그 비율로 계산하였다.

7) Immuno flowcytometry

상기에 의거 비장임파구를 rat에서 추출한 mouse IL-2R에 대한 단일항체를 수여쥐의 비장세포와 1차 배양하고 FITC conjugate된 2차항체와 혼합배양한 후 최종 0.5ml(2×10⁶cell/ml)되게 배양액을 추가하고 분석전까지 저온에서 은박지에 포장하여 보관하였다. 비장임파구내 IL-2R 양성세포의 분리를 FACS analyzer(FACS-Becton Dickinson)에 의거 대조군과 실험군간에 비교조사하였다.

8) 통계 및 분석

모든 실험은 최소 3회 반복하였고 통계분석은 Student T-test를 이용하여 실험치의 유의성을 밝혔다.

III. 결 과

BALB/C mouse에서 CBA mouse로의 심폐이식후 이식된 심장의 장기생존은 6마리에서 시행한 결과 4일에서 11일로 평균 8.5±2.5일이었다.(Tab 1)

BALB/C mouse에서 CBA mouse로 심폐이식후 CBA mouse에서의 세포독성 변화는 이식을 받지 않은 대조 생쥐에서 effector 세포 및 target세포간의 비율이 100:1에서 10.50%, 50:1에서 9.43%, 그리고 10:1에서 2.96%이었다. 수술후 2일에 11.48%, 13.80%, 4.80%, 수술후 4일에 21.30%, 21.20%, 11.67%, 수술후 6일에 30.60%, 28.90%, 20.0%로 최대치를 보였고 수술후 8일에 4.94%, 5.60%, 5.35%로 급격히 감소되어 그 이후는 같은 양상으로 대조생쥐에 비해 더 감소된 양상을 보여 주었다.(Tab 2)

Table 2. Splenocyte cytotoxicity in heart-lung transplanted mice.

POD	Effector cell/Target cell(Con A)	Cytotoxicity(%)
Control	100:1	10.50
	50:1	9.43
	10:1	2.96
2	100:1	11.48
	50:1	13.80
	10:1	4.80
4	100:1	21.30
	50:1	21.20
	10:1	11.67
6	100:1	30.60
	50:1	28.90
	10:1	20.00
8	100:1	4.94
	50:1	5.60
	10:1	5.35
10	100:1	4.03
	50:1	5.20
	10:1	5.90
12	100:1	6.00
	50:1	5.60
	10:1	4.20
14	100:1	2.90
	50:1	6.60
	10:1	6.60

*POD: postoperative day

비장에서 IL-2R 양성 임파구를 immunohistochemical 분석을 시행한 결과 red pulp에서는 IL-2R 양성 histioid 세포가 10-15% 정도로 5%이하의 IL-2R 양성 임파구에 비해 많았으며 8일경 높은 수치를 보였다. white pulp에서는 수술후 2일경 IL-2R 양성 임파구가 가장 많았으나 15-36% 유지됨이 관찰되었고 IL-2R 양성 histioid세포가 5% 전후로 관찰되었다.(Tab 3 & Fig. 1, 2)

Table 3. Immunohistochemical analysis of IL-2R positive splenocyte

POD	White pulp		Red pulp	
	Lymphocyte	Histioid cell	Lymphocyte	Histioid cell
Control	22%	3%	2%	15%
2	36%	4%	1%	9%
4	33%	3%	1%	9%
6	12%	5%	1%	9%
8	16%	4%	2%	18%
10	24%	6%	1%	9%
14	28%	7%	2%	8%



Fig. 1. Immunohistochemical staining of spleen after heart-lung transplantation in mouse-POD 2nd day(X 200)



Fig. 2. Immunohistochemical staining of spleen after heart-lung transplantation in mouse - POD 10th day(X 200)

비장에서 IL-2R 양성 비장임파구에 대한 양적 변화를 관찰하기 위해 flowcytometer를 이용한 분석을 시행한 결과 대조생쥐에 비해 수술후 3일에 증가되어 있었고 6일경 제일 큰 수치를 보였고 14일에도 증가되어 있었다.(Tab 4,5)

Table 4. Flowcytometric analysis of IL-2R positive splenocyte(I).

POD	IL-2R(+)cells/Total cells(%)	Mean(%)
Control	1.4, 1.9, 2.2	1.83±0.40
3	2.1, 2.7, 3.4	2.73±0.65
6	3.1, 3.3, 3.5	3.30±0.20
10	2.0, 3.6, 3.9	3.16±1.02
11	2.0, 3.3, 4.0	3.10±1.01

*6 vs control:0.05<P< 0.1

Table 5. Flowcytometric analysis of IL-2R positive splenocyte(II).

POD	IL-2R(+)cells/Total cells(%)	Mean(%)
Control	2.6, 3.1, 3.4	3.03±0.40
2	3.2, 3.4, 4.1	3.57±0.47
4	5.6, 6.8, 7.4	6.60±0.91
6	9.4, 9.5, 9.9	9.60±0.26
8	3.4, 6.7, 7.5	5.87±2.17
10	6.0, 6.2, 7.8	6.67±0.98
14	5.2, 5.8, 5.9	5.63±0.38

*6 vs control:P<0.001

*6 vs 2:P<0.01

*6 vs 4:0.05<P<0.1(NS)

*6 vs 8:0.05<P(NS)

*6 vs 14:P<0.01

심장내 침윤된 임파구의 면역조직학적 분석결과는 수술후 2일부터 epicardium에서 임파구 침윤이 시작되어 점차 myocardium과 endocardium으로 진행되는 양상을 보이나 IL-2R 양성세포는 4일에 50-60%로 최대치를 보이고 그후 감소되었다.(Tab 6 & Fig. 3, 4)

Table 6. Immunohistochemical analysis of IL-2R positive cells in transplanted heart.

POD	Pericardium	Myocardium	Endocardium
Control	-	-	-
2	30~40%	-	-
4	50~60%	50~60%	-
6	40%	20~30%	5% ↓
8	10% ↓	10%	5% ↓
10	10~20%	5% ↓	5% ↓
14	10% ↓	30~40%	10%



Fig. 3. Immunohistochemical staining of transplanted heart at POD 4 (X 400)



Fig. 4. Immunohistochemical staining of transplanted heart at POD 14 day(X 200)

IV. 고 찰

저자들이 이미 관찰한 실험 동물에서의 세포면역에 관한 연구결과는 면역항원에 의해 전신면역 관련 장기에서 표적장기로 Tc 세포가 이동되고 표적

장기내에서 이식항원에 반응하는 Tc 세포의 기능이 현저히 증가되었음을 보여 주었다.⁶ 또한 시행중인 BALB/C의 심폐를 CBA mouse에 이식한 경우 평균 10일 이내에 거부반응이 관찰되었다. 이 실험군에서의 세포면역 반응을 조사함에 있어서 세포독성 변화와 아울러 T임파구에서 IL-2 receptor 발현의 변화를 관찰하여 장기이식 후 초기에 관여하는 임파구의 시간적 변화를 연구함은 이식면역에 관한 기전을 밝히고 나아가 이식장기에 선택적인 면역억제방법을 찾아서 현재까지의 전반적인 면역억제제의 부작용을 줄이고 이식장기에 대한 관용을 유도하는 방법이 강구되리라 생각된다.

조직항원이 모두 다른 allograft로서 BALB/C 생쥐의 심폐를 CBA생쥐에 이식한 경우 수여생쥐에서의 비장세포 독성변화를 관찰한 바 이식을 받지 않은 대조생쥐에서 세포독성이 10.5% (effector:target = 100:1)인 반면 수술후 점차 증가되어 수술후 6일경에 30.6%로 최대치를 보였고 수술후 8일에 4.94%로 세포독성의 급격한 감소가 관찰되었다. 이식장기의 거부반응이 나타난 8.5일 이전에 이미 세포독성 감소가 나타남을 시사하였다. 이러한 세포독성의 기능적 검사와 아울러 세포표면 항원으로 나타난 IL-2R의 표면변화를 immunohistochemical분석으로 비장세포에 대해 조사한 바 비장의 red pulp에서는 IL-2R 양성 histoid세포가 10~15% 정도로 나타나고 IL-2R 양성 임파구는 50% 미만이었으며 수술후 8일경 높은 수치를 보여 주었다.

White pulp에서는 수술후 IL-2R 양성 임파구가 15~30%를 차지하였고 IL-2R 양성 histoid세포가 5% 전후로 관찰되어 red pulp와는 다른 양상이었으나 이식수술이나 수술후 거부반응과의 관련성을 찾을 수 없었다. 반면에 비장에서의 IL-2R 양성 비장임파구에 대한 양적 분석결과는 수술후 증가되어 6일경 제일 큰 수치를 보여주어 세포독성검사와 같은 양상으로 1~2일 앞서는 것이 관찰되었다.

심장내 침윤된 임파구의 면역조직학적 분석결과는 수술후 2일부터 epicardium에 임파구 침윤이 관찰되어 점차 myocardium과 endocardium으로 진행되는 양상을 보였다. IL-2R 양성세포는 4일에 최대치(50~60%)를 보였고 그 이후 점차 감소되었다. 이식장기내 침윤된 IL-2R 양성 세포의 분포는 비장

세포의 독성변화나 IL-2R 양성 비장세포 변화에 비해 수일 앞서서 나타남이 관찰되었다.

저자들이 연구하고자 하는 IL-2R은 면역세포 활성화에 작용하는 IL-2와 반응하는 임파구 표현 수용체로서 IL-2에 관해서는 이미 많은 연구가 있다.⁷⁻¹⁰

쥐 임파구의 혼합 배양검사상 IL-2가 Th세포에서 분비됨이 알려졌으며¹¹ 이 IL-2는 15,000 dalton의 분자량으로서 체내에서의 반감기가 수분에 불과하나^{12,13} T세포에서 분비되어 항원에 비특이적으로 작용하되 면역반응에서 매우 중요한 작용을 함이 밝혀지고 있다. 활성화된 T임파구의 증식에 관여하고¹⁴⁻¹⁶ lymphokine에 활성화된 killer(LAK) 세포의 generation에 관여하며 mouse에서의 실험결과 임파구의 세포독성 기능을 항진시켜 결과적으로 alloreactivity를 증가시키는 보고되었다.^{13,15,18} 또한, 인체에서의 신장이식에서 거부반응에 따라 혈청이나 말초 임파구에서 IL-2생성이 증가되어 IL-2가 거부반응의 조기지표로 사용될 수 있음을 보고하게 되었다.^{19,20}

한편, rat에서의 신장이식에서 IL-2에 대한 항체 주입으로 이식장기의 생존이 증가되고 임파구 혼합 배양에서도 임파구 증식이 억제됨이 관찰되었으며,²¹ mouse에서 면역억제제인 cyclosporine 주입으로 임파구에서의 IL-2생성이 억제됨이 보고되어 이식에서 IL-2에 의한 면역반응의 역할이 규명되었다.²² 이러한 IL-2의 임파구에 대한 작용은 임파구의 IL-2 receptor와의 상호작용에 의해 좌우된다.

임파구의 IL-2R는 55KD의 subunit와 70KD의 subunit가 있고, 이러한 IL-2R는 resting T 임파구에는 없으나, 항원이나 lectin에 의해 활성화된 임파구에서는 나타나서 이식후 면역 반응이 활성화된 경우 IL-2R 출현의 의의는 거부반응의 진단이나 치료에 중요한 연구과제가 된다. Rat에서 추출한 mouse IL-2R에 대한 단일항체는 IL-2에 의존하는 CTLL-2 세포의 증식을 억제하고 mitogen에 활성화된 T 임파구에 선택적으로 결합하나 활성화된 B 임파구에서의 결합정도는 경미함이 보고 되었다.² 동물실험으로 이종이식 후 말초임파구나 이식장기내 임파구의 IL-2R발현 세포가 증가되고, rat의 신장이식 후 거부반응에서 이식장기내 IL-2R에 대한 항체 결합이 증가되어 IL-2R이 갖는 진단의 의의를 시사하였

고,²³ 인체에서의 신장이식후 거부반응이 나타난 경우 혈액내 임파구나 이식장기 내에서의 임파구에서 IL-2R 표현의 증가됨이 갖는 진단의 중요성이 보고되었다.^{1, 24}

한편, IL-2R에 대한 항체주입으로 mouse의 심이식이나²⁵ 피부이식후²⁶ 장기생존이 증가되고 rat에서와 monkey에서도 같은 결과를 보여 주었으며,^{27, 28} 인체에서의 신장이식시 IL-2R에 대한 항체주입으로 급성 거부반응의 빈도를 줄이나 치료에는 효과가 없음이 보고 되었다.^{29, 30}

이러한 T세포 IL-2R의 표현은 임파구 혼합 배양시 Ts세포 주입으로 억제됨이 관찰되었고,³¹ 전 임파구 방사선 조사후 mitogen에 의해 활성화된 비장세포의 IL-2합성이나 IL-2R표현이 감소됨이 보고 되었다. 이러한 IL-2R은 장기이식 이외에 HIV 양성환자에서 CD4세포 감소와는 달리 증가됨이 관찰되어 많은 연구의 대상이 되고 있다.¹ 그러나, 인체에서의 심장이식후 혈청내 soluble IL-2R 발현이 거부반응과 반드시 일치하지 않음이 보고 되며, 신장이식에서 IL-2R에 대한 항체 사용시 개인에 따라 IL-2R의 발현이 다름이 관찰되기도 하였다.³²

이러한 상치된 연구결과를 규명키 위한 저자들의 연구결과는 mouse를 이용한 allograft간의 심페이식 model에서 평균 8.5일에 심장의 거부반응이 나타났고 이에 앞서서 6일에 비장세포의 세포독성이 최대치를 이루고 그 이후 급격히 감소되며 비장세포내 IL-2R 양성세포의 분포도 6일에 가장 큰 수치를 보여 일치하였다. 심장내 면역세포의 침윤은 epicardium에서 수술후 2일부터 관찰되어 점차 endocardium으로 진행되며 IL-2R 양성세포는 수술후 4일에 최대치를 보이고 그 이후는 감소되어 비장세포의 세포독성이나 IL-2R 양성세포보다는 먼저 나타남이 관찰되었다.

V. 결 론

저자들은 mouse에서 심페이식을 시행한 후 세포독성의 변화와 IL-2R 표면양성 세포의 변화를 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. BALB/C 생쥐의 심폐를 CBA 생쥐에 이식한 경우 평균 이식심장의 생존기간은 8.5 ± 2.5 일이었

다.

2. 이식수술후 비장세포의 세포독성은 수술후 6일에 최대치를 보이고 그 이후는 급격히 감소되었다.
3. IL-2R 양성세포는 비장의 white pulp에서는 20%전후로 임파구가 주이고 red pulp에서는 histoid cell이 15%전후로 주이었으나 특이소견을 볼 수 없었다.
4. IL-2R 양성세포의 양적변화는 수술후 6일에 최대치를 보였다.
5. IL-2R 양성세포는 이식심장의 epicardium에서 endocardium으로 진행되는 양상을 보이고 수술후 4일에 침윤세포의 정도가 가장 심하였다.

이상의 결과는 mouse의 심페이식후 거부시기 이전에 비장 세포독성의 증가와 아울러 IL-2R 양성세포의 증가가 시기적으로 일치하여 나타나고 이에 앞서 이식심장내 면역세포의 침윤과 일치하여 IL-2R 양성세포의 침윤이 나타나 거부반응에 관여하는 IL-2R항원 표면의 역할과 장기이식후 나타나는 거부반응의 조기 지표로서의 의의를 나타낸다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. Prince HE, Kleinman S, Williams AE: Soluble IL-2 receptor levels in serum from blood donors seropositive for HIV. *J Immunol* 1988;140:1139-1141.
2. Kirkman RL, Barrett LV, Gaulton GN, et al: The effect of anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody on allograft rejection. *Transplantation* 1985;40:719-722.
3. Ippoliti G, Vinante F, Rovati B, et al: Serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) fail to correlate with the occurrence and degree of rejection in heart transplant patients. *Clin Transplant* 1990;4:1-4.
4. Lee S, Macedo AR, Curtis GP, Lee D, Orloff MJ: A simplified model for heterotopic rat heart transplantation. *Transplantation* 1982;33:438-442.
5. Han DJ, Khang SK, Pai ST, Yoon DW: Compar-

- tive study of mouse heart and heart-lung transplantation. *Microsurgery* 1990;11:127-132.
6. Han DJ, Yoon DW, Cho HC: Effect of suppressor cell in heart-lung transplantation in mice. *J Kor Surg Soc* 1989;37:591-599.
 7. Smith KA, Favata MF, Oroszlan S: Production and characterization of monoclonal antibodies to human interleukin 2: Strategy and tactics. *J Immunol* 1983;131:1808-1815.
 8. Stadler BM, Dougherty SF, Farrar JJ, Oppenheim JJ: Relationship of cell cycle to recovery of IL-2 activity from human mononuclear cells, human and mouse T cell lines. *J Immunol* 1981;127:936-940.
 9. Abbud-Filho M, Kupiec-Weglinski JW, Araujo JL, et al: Cyclosporine therapy of rat heart allograft recipients and release of interleukins (IL1, IL2, IL3): A role for IL3 in graft tolerance? *J Immunology* 1984;133:2582-2586.
 10. Isakov N, Fox RI, Dixon FJ, et al: Staining and fluorescence-activated cell sorter analysis of human lymphocytes using antibodies to a short chemically synthesized human IL-2 peptide. *Cellular immunology* 1985;94:491-499.
 11. Salomon DR, Cohen DJ, Williams JM, Carpenter CB: T cell synergy in the primary MLR: Proliferative kinetics, effector cell generation, and IL-2 production. *J Immunol* 1984;133:3075-3083.
 12. Donohue JH, Rosenberg SA: The fate of interleukin-2 after in vivo administration. *J Immunol* 1983;130:2203-2208.
 13. Reed MH, Shapiro ME, Milford EL, Carpenter CB, Kirkman RL: Interleukin 2 receptor expression on peripheral blood lymphocytes in association with renal allograft rejection. *Transplantation* 1989;48:361-366.
 14. Maraskovsky E, Chen W, Shortman K: IL-2 and IFN- γ are two necessary lymphokines in the development of cytolytic T cells. *J Immunology* 1989;143:1210-1214.
 15. Kim B, Franceschi D, Helman S, Cleveland RP, et al: Interferon inhibition of IL-2 mediated lymphocyte proliferation. *Surgery* 1988;104:390-397.
 16. Palacios R, Leu T: Both cloned interleukin 2 and purified interleukin 1 are required for optimal growth of purified L3T4 and Lyt 2 lymphocytes initiated by concanavalin A. *Cellular Immunology* 1985;94:369-382.
 17. Widmer MB, Voice RF, Conlon PJ, Grabstein KH: Precursor frequency and lytic specificity of interleukin 2 and interleukin 4-responsive murine lymphocytes. *Transplantation* 1990;49:743-748.
 18. Rosenberg SA, Spiess PJ, Schwarz S: In vivo administration of interleukin-2 enhances specific alloimmune responses. *Transplantation* 1983;35:631-634.
 19. Sunder-Plassmann G, Stockenhuber F, Balcke P: Serum interleukin 2 activity in renal graft recipients. *Transplant Proc* 1988;20:387-389.
 20. Vie H, Bonneville M, Cariou R, et al: Interleukin 2 production by peripheral blood lymphocytes in allograft recipients during acute rejection episodes. *Kidney International* 1985;28:553-557.
 21. Sakagami K, Osaki T, Matsuoka J, Sone Y: Effects of anti-interleukin-2 antiserum on the survival of rat cardiac allografts. *Transplant Proc* 1985;27:1405-1408.
 22. Yoshimura N, Matsui S, Hamashima T, Oka T: Alloreactive suppressor T cells and cytokine production in cyclosporine-treated mice. *Transplant Proc* 1988;20:1016-1024.
 23. Field EH, Becker GC: The immunosuppressive mechanism of total lymphoid irradiation. *Transplantation* 1989;48:499-505.
 24. Jacques Y, Paineau J, Chevalier PS, Le Mauff B, Souillou JP: Interaction between OX39, a mouse monoclonal antibody, and rat interleukin-2 receptors in vitro and in vivo. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 6):38-40.
 25. Thedrez P, Paineau J, Jacques Y, Chatal JF, et al: Biodistribution of an anti-interleukin 2 receptor

- monoclonal antibody in rat recipients of a heart allograft, and its use as a rejection marker in gamma scintigraphy. *Transplantation* 1989;48:367-371.
26. Seron D, Alexopoulos E, Raftery MJ, et al: Diagnosis of rejection in renal allograft biopsies using the presence of activated and proliferating cells. *Transplantation* 1989;47:811-816.
27. Souillou JP, Peyronnet P, Le Mauff B, et al: Prevention of rejection of kidney transplants by monoclonal antibody directed against interleukin 2 *Lancet* 1987;1:1339-1342.
28. Gaulton GN, Bangs J, Maddok S, Springer T, et al: Characterization of a monoclonal rat anti-mouse interleukin(IL-2) receptor antibody and its use in the biochemical characterization of the murine IL-2 receptor. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;36:18-29.
29. Souillou JP, Le Mauff B, Cantarovich D, Hourmant M, et al: Use of monoclonal antibody directed against interleukin 2 receptor in recipients of kidney allografts. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 6):84-86.
30. Loertscher R: Dissociated expression of receptors for interleukin 2 and transferrin in the presence of preformed suppressor T cells and interleukin 2. *Transplant Proc* 1988;20:1258-1259.
31. Kirkman RL, Barrett LV, Gaulton GN, et al: Administration of an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody prolongs cardiac allograft survival in mice. *J Exp Med* 1985;162:358-362.
32. Ramos EL, Milford EL, Kirkman RL, Tilney NL, et al: Differential IL-2 receptor expression in renal allograft recipients treated with anti-IL-2-receptor antibody. *Transplantation* 1989;48:415-420.