

# 류마티스 관절염 병인에서 제2형 콜라겐에 대한 면역반응의 역할

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, <sup>1</sup>경희대학교 의과대학 내과학교실

정 영 옥 · 홍 승 재<sup>1</sup> · 김 호 연

## Role of Immune Response to Type II Collagen in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis

Young Ok Jung, Seung-Jae Hong<sup>1</sup> and Ho-Youn Kim

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, <sup>1</sup>Kyung-Hee University College of Medicine, Seoul, Korea*

### ABSTRACT

Type II collagen (CII), major component of hyaline cartilage, has been considered as an auto-antigen in rheumatoid arthritis (RA). However, the clinical and biological significances with regard to the CII autoimmunity need to be clarified in human RA. The presence of antibodies to CII has been identified in sera, synovial fluid, and cartilage of patients with RA. In our study, the increased titer of IgG anti-CII in sera was well correlated with C-reactive protein, suggesting that this antibody may reflect the inflammatory status of RA. The titer of anti-CII antibodies (anti-CII Abs) tended to be higher in early stages of diseases. In our extending study, among 997 patients with RA, 269 (27.0%) were positive for circulatory IgG antibody to CII, those levels were fluctuated over time. It is hard to assess the significant amount of T cell responses to CII and CII (255~274) in RA. By using a sensitive method of antigen specific mixed lymphocyte culture, we can detect the presence of CII-reactive T cells in peripheral blood mononuclear cells of RA patients. Sixty seven (46.9%) of 143 patients showed positive CII reactive T cell responses to CII or CII (255~274). The frequencies of CII reactive T cells were more prominent in inflamed synovial fluid (SF) than in peripheral blood. These T cells could be clonally expanded after consecutive stimulation of CII with feeding of autologous irradiated antigen presenting cells (APC). Moreover, the production of Th1-related cytokine, such as IFN- $\gamma$ , was strongly up-regulated by CII reactive T cells. These data suggest that T cells responding to CII, which are probably presenting the IFN- $\gamma$  producing cells, may play an important role in the perpetuation of inflammatory process in RA. To evaluate the effector function of CII reactive T cells, we investigated the effect of CII reactive T cells and fibroblasts-like synoviocytes (FLS) interaction on the production of pro-inflammatory cytokines. When the CII reactive T cells were co-cultured with FLS, the production of IL-15 and TNF- $\alpha$  from FLS were significantly increased (2 to 3 fold increase) and this increase was clearly presented in accord to the expansion of CII reactive T cells. In addition, the production of IFN- $\gamma$  and IL-17, T cell derived cytokines, were also increased by the co-incubation of CII reactive T cells with FLS. We also examined the impact of CII reactive T cells on chemokines production. When FLS were co-cultured with CII stimulated T cells, the production of IL-8, MCP-1, and MIP-1 $\alpha$  were significantly enhanced. The increased production of these chemokines was strongly correlated with increase the frequency of CII reactive T cells. Conclusively, immune response to CII was frequently found in RA. Activated T cells in response to CII contributed to increase the production

책임저자 : 김호연, 강남성모병원 류마티스내과, ☎ 137-701, 서울시 서초구 반포동 505

Tel: 02-590-2702, Fax: 02-537-4673, E-mail: ho@catholic.ac.kr

본 논문은 보건복지부의 연구비 지원(HMP-00-CH-08-0007)으로 이루어졌음.

of proinflammatory cytokines and chemokines, which were critical for inflammatory responses in RA. The interaction of CII-reactive T cells with FLS further augmented this phenomenon. Taken together, our recent studies have suggested that autoimmunity to CII could play a crucial role not only in the initiation but amplification/perpetuation of inflammatory process in human RA. (**Immune Network 2003;3(1):1-7**)

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, type II collagen, fibroblast like synoviocytes (FLS), CII reactive T cell

## 서 론

류마티스 관절염의 병인에 있어 제2형 콜라겐(type II collagen, CII)에 대한 자가면역이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔다. 동물 모델에서 CII로 면역반응을 유발하였을 때 감수성 쥐에서 다발성 관절염을 유발시킬 수 있으며 이때 그 병리학적 소견이나 임상양상이 류마티스 관절염과 유사함을 관찰할 수 있다(1). 또한 류마티스 관절염 환자의 혈청과 활막액에서 CII에 대한 항체가 측정되었으나(2,3) 그 임상적 의미에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

콜라겐 유발 관절염(collagen-induced arthritis, CIA) 실험동물 모델은 CII 반응성 T 세포(CII reactive T cells)의 발생, 분화를 관찰할 수 있는 이상적인 시스템이다. 관절염 병인에 있어 CII 반응성 T 세포의 중요성은 CII 반응성 CD4<sup>+</sup> T세포를 면역반응을 유발한 바 없는 쥐에 수동 주입함으로써 CIA를 일으킬 수 있다는 사실로 알 수 있다(4,5). 또한, 1990년대부터 류마티스 관절염 환자의 말초혈액과 활막액에서 CII 반응성 T 세포가 존재한다는 논문들이 발표되었으며(6,7) 환자의 활막 조직에 다수의 활동성 CD4<sup>+</sup> T 세포가 존재한다는 것이 보고되었다(8). 이러한 T 세포는 V $\beta$  수용체군 중 V $\beta$ 3, V $\beta$ 14, V $\beta$ 17 등을 표현하고 있어 활막 내에서 특정 T 세포 클론이 증식을 일으킨다는 현상이 관찰되었다(9). 그러나 이러한 연구결과들은 CII 반응성 T세포의 존재가 류마티스 관절염의 병인에 미치는 영향에 대한 직접적인 연구가 이루어지지 않았다. CII 자가면역 반응에 대한 연구는 류마티스 관절염의 병인을 연구하는 데 매우 중요하며, 앞으로 류마티스 관절염의 새로운 치료법의 개발과도 연결될 수 있을 것으로 생각된다.

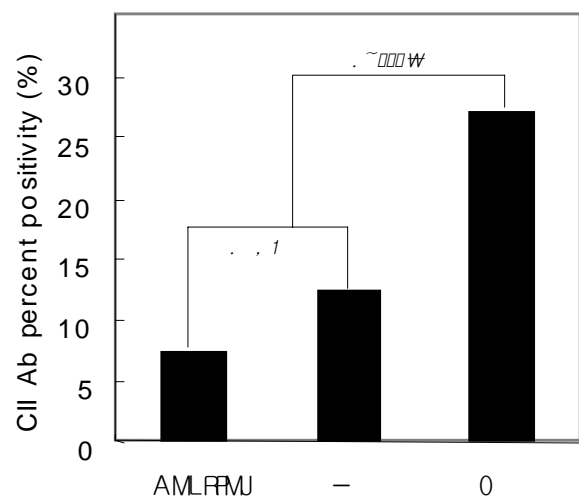
## 본 론

**류마티스 관절염 환자의 항CII 자가항체 발현.** 제2형 콜라겐은 1968년 Steffen 등이 처음 관절염의 주요구성 성분으로 기술되었고(10) 이에 대한 자가 항체가 류마티스 관절염 환자의 혈청과 활막액에 존재한다는 것이 보고되었다(2,3). 항CII 항체가 류마티스 관절염 환자의 혈청에서 발견되는 빈도는 보고자에 따라 다양한 결과를 보여 재발성 다발성 관절염 및 골관절염 등 다른

류마티스 질환에서도 이 항체가 보고되고 있다(11).

최근 저자들은 류마티스 관절염 환자, 골관절염 환자, 정상 대조군에서 대규모 선별검사를 ELISA방법으로 시행하여 각각의 그룹에서 혈청에 존재하는 IgG CII 항체의 유병률을 조사하였다. 총 997명의 류마티스 관절염 환자와 202명의 골관절염 환자, 121명의 정상 대조군을 대상으로 조사했을 때 류마티스 관절염 환자에서 27% 양성률을 보여 정상 대조군, 골관절염 환자보다 의미 있는 차이를 보였다(Fig. 1). 항체 양성률은 류마티스 관절염의 발병 초기에 높아 진단 1년 이내의 환자에서는 53.3%에 달했다(unpublished data). 또한 환자의 혈청과 활막액에서 CII 항체를 동시에 측정하였을 때 활막액에서의 항체 역가가 의미있게 높았다(12). 항CII 항체를 한 환자에서 1년 이상 시간차를 두고 반복하여 측정하였을 때 41명의 항체 양성자의 31.7% (18명)에서 음성으로 전환되었으며 81명의 항체 음성자의 22.2% (18명)에서 양성 전환되어 항CII 항체 역가는 환자에 따라 크게 변동되는 양상을 보였다(data not shown).

류마티스 관절염 환자를 항체 양성자와 음성자 두 군으로 나누어 비교하였을 때 양 군에서 나이, 성별, 스테로이드 사용량, disease modifying anti-rheumatic drug

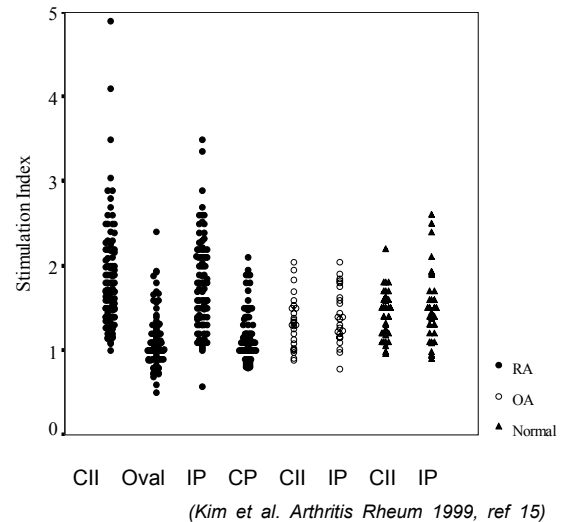


**Figure 1.** The prevalence of IgG anti-CII antibody was significantly high in RA patients compared with OA patients or healthy control.

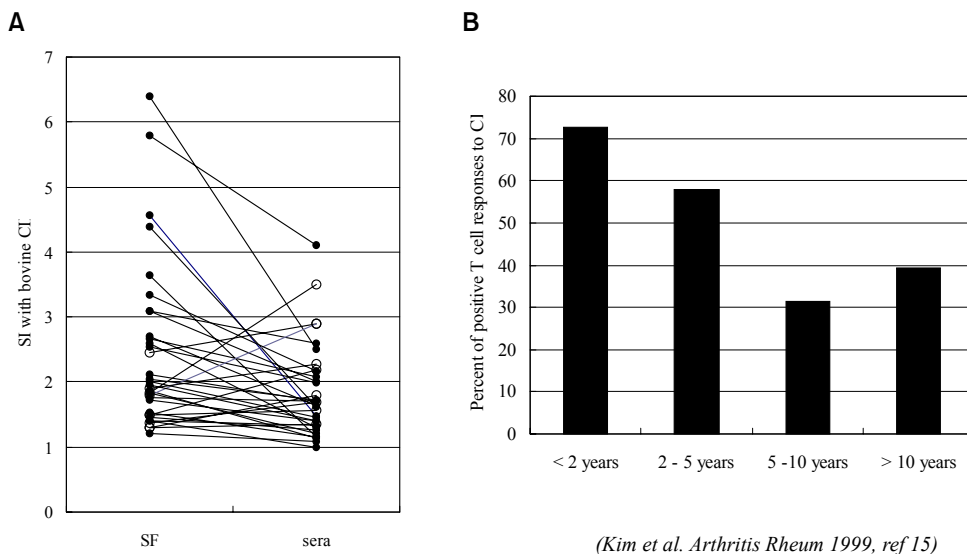
(DMARD)사용여부, 손 엑스선상의 골미란여부, HLA-DR, 관절 외 증상, 류마티스양 인자 양성률 등에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 그러나 CII 항체 양성 군에서 음성 군에 비해 질병 이환 기간이 짧았고 적혈구 침강 속도(ESR)와 CRP는 더 높았다(data not shown). 관절 연골의 주성분인 CII에 대한 항CII 항체 형성은 관절 내에서 시작되며 보체를 활성화시켜 관절 내의 염증 반응을 유발하는 역할을 할 것으로 추정된다. 요약하면 항CII 항체는 류마티스 관절염 환자에서 높은 양성률을 보이며 주로 질병 초기에 나타났다가 시간 경과에 따라 그 역가가 변하는 양상을 보이고 류마티스 관절염의 염증 반응 발현에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

**류마티스 관절염에서의 CII 반응성 T 세포의 역할.** 류마티스 관절염은 T 세포에 의해 매개되는 질병이며 T 세포의 침윤 증가는 류마티스 관절염 활막의 특징적인 소견으로 T 세포는 활막 조직 세포의 약 20~50%를 차지하게 된다(13). 이러한 T 세포 침윤은 관절 연골과 관련된 항원들의 자극과 관련된 것으로 생각되나 실제로 생체 외 실험에서 항원 특이 T 세포 반응을 얻어내는 쉽지 않다. 현재까지 류마티스 관절염 환자에서 항CII 항체의 존재는 많이 보고되었으나(2,3,12), CII 반응성 T 세포에 대한 보고는 많지 않다. 저자들은 CII 항원에 대한 T 세포 반응을 측정하기 위해 환자에게서 분리해 낸 T 세포를 CII, 항원 제공 세포로서 역할 수행을 할 방사선 조사된 단핵구와 함께 5일간 배양 후 T 세포 반응 정도를  $^3\text{H}$ -thymidine 섭취율로 측정하여 CII 특이 T 세포 증식 반응을 관찰하였다. 그 결과를 CII가 첨가되지 않

은 대조군에 대한 T 세포의 CII 반응의 비를 SI (stimulation index)값으로 나타내어 SI값이 2 이상일 때를 T 세포 증식 반응 양성으로 간주하였다. 저자들은 류마티스 관절염 환자에서 골관절염이나 정상 대조군에 비해 CII



**Figure 2.** T cell proliferative responses to bovine type II collagen (CII), ovalbumin (Oval), CII (255~274) (Immunodominant Peptide: IP) and CII (233~252) (Control peptide: CP) of a T cell non-reactive sequence in patients with rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA), and healthy controls. Broken line indicates cut-off value for positive T cell responses. Bars represent the median.



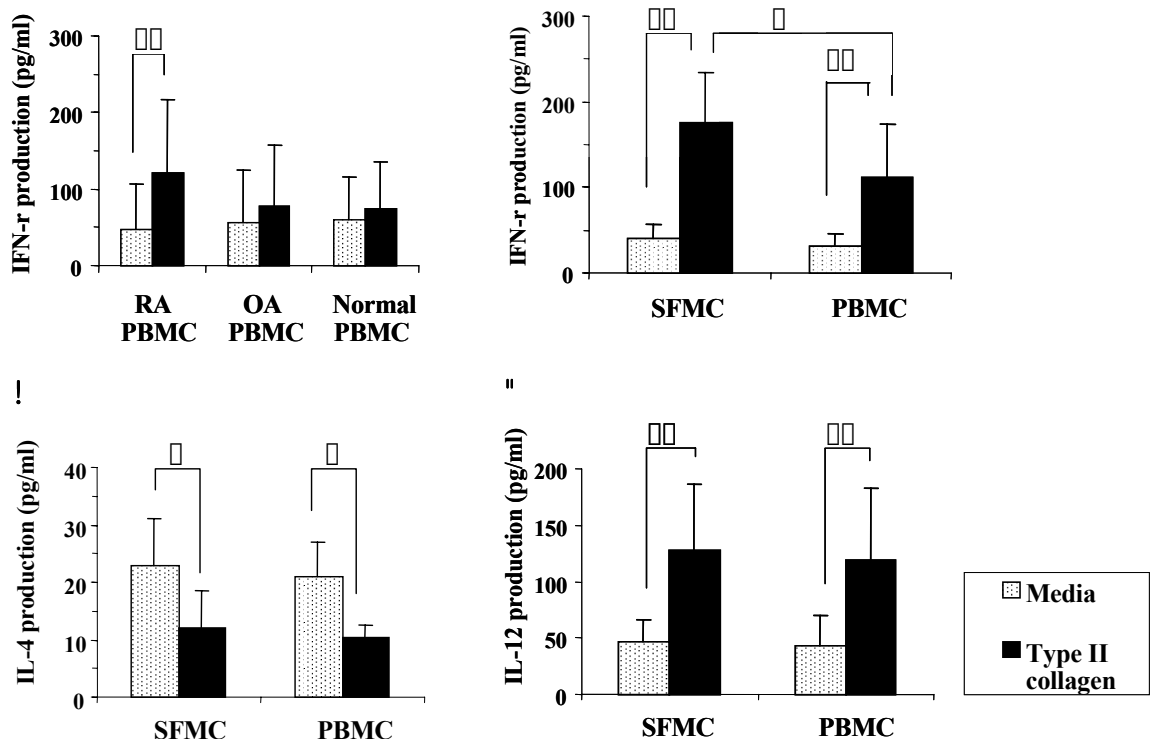
**Figure 3.** A. Comparison of T cell responses in paired SFMC and PBMC (n=34) obtained simultaneously from patients with RA. Black circles denote cases where SI was higher in SFMC than in PBMC ( $P=0.003$ ), and open circles the opposite. B. The frequency of positive T cell responses to CII in PBMC decreased over time.

에 대한 T 세포 반응 정도를 대변하는 SI 값이 높은 것을 확인하였다(Fig. 2)(15). 또한 활막 단핵세포에서 얻어진 T 세포의 CII에 대한 반응 정도나, 양성 반응물은 말초혈액 단핵세포에서 얻어진 T 세포에 비해 높았다(Fig. 3)(15). 또한 질병 유병기간이 짧을수록 CII 양성 반응물이 높은 것을 관찰하였다(Fig. 3)(15). 실험에 사용된 CII 항원은 합성 펩티드 CII (255~274)로서 소연골에서 추출한 CII에 대한 반응과 순상관 관계를 보였다. 이 실험 결과는 CII와 합성 펩티드 CII (255~274) 모두 T 세포 면역 반응을 일으키는 류마티스 관절염 원인 항원으로 작용하였고 류마티스 관절염의 활액막에서 CII 반응성 T 세포가 질병 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다(15). 요약하면 인간과 송아지 연골 CII의 공통된 면역 결정 펩티드인 CII (255~274)에 대한 T 세포의 면역 반응을 류마티스 관절염 환자에서 확인할 수 있었고, 이러한 면역반응은 말초 혈액보다 활막 T 세포에서 더욱 강하게 나타났다.

**CII 반응성 T 세포의 생물학적 특성.** 그렇다면 CII 반응성 T 세포의 생물학적 역할은 무엇인가? 활막으로부터 얻어진 T 세포를 CII와 함께 배양하면 IFN- $\gamma$ 와 IL-12

가 증가하는 것을 관찰할 수 있다(Fig. 4)(16). 이는 CII의 지속적인 자극으로 인해 CII 반응성 T 세포가 Th1으로 편향된 것을 의미한다(16,17). 혈청 항 CII 항체가 양성인 류마티스 관절염 환자로부터 얻은 T 세포를 전술한대로 방사선 조사한 단핵구, CII와 함께 배양하며 10 u/mL의 합성 IL-2를 72시간마다 추가하였을 때 CII 반응성 T 세포의 증식을 확인할 수 있었다. 이렇게 CII 자극에 증식 반응을 일으킨 류마티스 관절염 환자의 T 세포는 정상 대조군 T 세포에 비해 IFN- $\gamma$  분비가 반응시간에 따라 더욱 증가되는 양상을 보였다(Fig. 5). 이러한 결과로 관절 내에서 CII에 의해 T 세포가 증식, 활성화되면서 INF- $\gamma$  producing T 세포로 분화 형성되고, effector T 세포로서 관절 염증과 파괴 반응에 작용할 것으로 추측된다.

최근 항원 특이적 T 세포 수용체 레퍼토리(T cell receptor repertoire, TCR repertoire)의 분석을 위해서 TCR V $\beta$  사슬의 항원 결합 장소인 CDR3 부위 아미노산 배열을 cDNA의 PCR 증폭을 통해 분석하여 특정 T 세포 내 개개의 V $\beta$  수용체의 발현 양상에 대한 분자 생물학적 분석이 가능하게 되었다(18). 그 결과 류마티스 관절염 환자 T 세포 TCR 레퍼토리에 대한 분석이 몇 차례 보고되

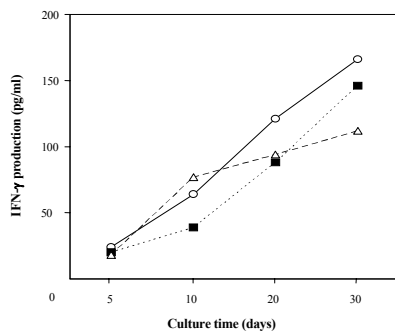


(Park et al. Arthritis Rheum 2001, ref 16)

**Figure 4.** Increased production of Th1 cytokines in culture supernatants of CII-stimulated synovial fluid mononuclear cells (SFMC) of patients with rheumatoid arthritis (RA). SFMC and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of 8 patients with RA were stimulated for 24 hours with bovine CII. Bars show the mean and SD (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ).

었으나 일정한 결론을 얻지 못하였다(7,19). 저자들은 CII 반응성 T 세포의 TCR CDR3 부위를 RT-PCR시행 후 SSCP로 조사하였다. 류마티스 관절염 환자의 활막으로부터 얻은 T 세포를 시험관에서 CII로 자극한 후 mRNA 추출은 시행하였다. Fig. 6에서 볼 수 있듯이 rt-PCR SSCP 분석 결과 류마티스 관절염 환자의 활액에서 얻은 T 세포로부터 CII에 의해 특이적으로 선택되는 수용체들을 대변하는 뚜렷한 밴드들을 확인하였다. 이 결과로 활막 내에서 CII에 특이적으로 반응하는 T 세포가 선택되어 클론 확장을 일으킬 가능성이 있음을 알 수 있었다.

요약하면 CII 반응성 T 세포는 Th1 사이토카인인 INF- $\gamma$ 와 IL-12를 분비하고 CII, 항원제공세포와 같이 배양함으로써 증식시킬 수 있고 이러한 증식이 CII에 의해 선택



**Figure 5.** The concentration of IFN- $\gamma$  according to the clonal expansion of CII (255~274)-reactive T cells in SFMC ( $\circ$ ) and PBMC ( $\blacksquare$ ) from RA patient and PBMC from healthy control subject ( $\triangle$ ).

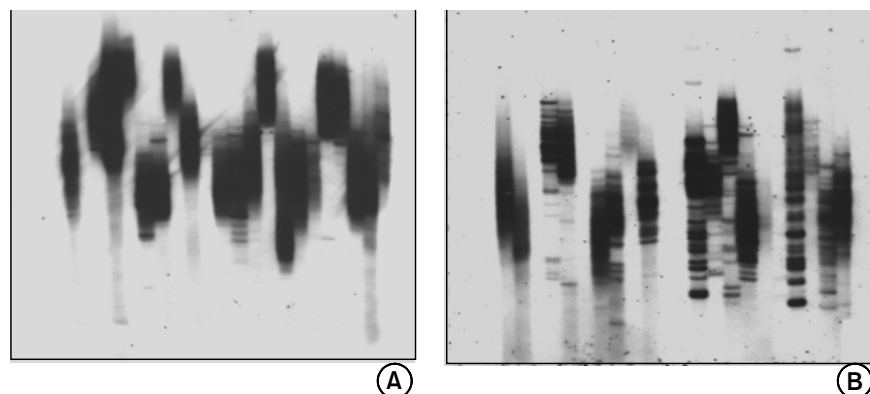
적으로 일어났을 가능성이 있음을 TCR-CDR3 부위 분석으로 추측할 수 있었다.

#### CII 반응성 T 세포의 effector 세포로서의 역할.

**CII 반응성 T 세포에 의한 염증성 사이토카인 분비 증가:** 활막 내에는 A형 활막세포, B형 활막세포, 수지상세포, 단핵세포 등 말초혈액으로부터 유입되어 T 세포와 상호작용 할 수 있는 많은 세포들이 있는데 이런 세포들은 항원제공 세포나 T 세포 활성화의 보조 역할을 하는 세포들로 알려져 있다. 예를 들면 B형 활막세포에는 T 세포의 활성화에 중요한 CD2와 LFA-1의 리간드가 표현되어 T 세포와 직접 상호작용이 가능하다(20).

CII 반응성 T 세포의 effector 세포로서의 역할을 알아보기 위해 저자들은 CII 반응성 T 세포와 섬유아세포양 활막세포(fibroblast-like synoviocytes, FLS)와의 상호작용을 조사하였다. FLS를 류마티스 관절염 환자의 활막에서 분리하여 CII 반응성 T 세포와 같이 배양하였을 때 FLS에서 IL-15, TNF- $\alpha$  분비가 의미 있게 증가하는 것을 관찰하였다(Table I). INF- $\gamma$ 는 T 세포 사이토카인으로서 류마티스 관절염 환자의 활막과 말초혈액 T 세포에서 그 분비가 증가되어 있다는 것을 저자들이 보고한 바 있다(Fig. 5). INF- $\gamma$ 의 분비는 CII 반응성 T 세포에서 휴지기(resting stage) T 세포보다 증가되며 FLS와 함께 배양하였을 때 더욱 증가하였다. 또 다른 T 세포 사이토카인인 IL-17도 같은 양상을 보여주었다(data not shown). 요약하면, 류마티스 관절염 환자에서 INF- $\gamma$  producing CD4+ T 세포가 CII 자극에 의해 클론 증식을 일으켜 effector 세포로서 FLS에 작용하여 염증성 사이토카인의 분비를 유발시키고 FLS와 상호작용을 통해 염증반응을 더욱 증폭시키는 것으로 생각된다.

흥미로운 것은 항CD40 항체를 투여하면 증가된 IL-15과 TNF- $\alpha$ 생성이 부분적으로 감소하며 T 세포와 FLS



**Figure 6.** Comparison of the SSCP configuration of TCR  $\beta$ -chain CDR-3 regions expressed in the peripheral blood T cells and synovial fluid T cells of a RA patient. RT-PCR products spanning the CDR3 region of 22  $V_{\beta}$  genes were analyzed using SSCP method. A: SSCP pattern of RNA sample extracted from PBMC culture shows smear pattern and B: from SFMC cultures of RA patient shows discrete bands.

**Table I.** The production of Th1 and pro-inflammatory cytokines after coculturing of CII-reactive T cells with synovial fibroblasts

	Baseline	After coculture with CII reactive T cells	
		5 days	15 days
IL-15 (pg/ml)	72.5±2.6	106.5±11.2**	124.5±8.6**
TNF-α (pg/ml)	67.5±1.6	90.1±10.2*	95.6±6.7**
IL-18 (pg/ml)	40.5±5.8	44.8±6.4*	58.2±3.3**

CII-reactive T cells were cultured with fibroblasts-like synovocytes (FLS). The levels of IL-15, TNF-α, and IL-18, in the supernatants were determined by ELISA. The levels of IL-15, TNF-α, and IL-18, cytokines produced primarily from FLS. The stimulatory effect of CII-reactive T cells on cytokines production from FLS correlated with culture periods for T cells (\* $p < 0.05$  compared with baseline, \*\* $p < 0.05$  compared with 5days culture by Wilcoxon signed ranks test).

**Table II.** Chemokine production with increased frequency of CII reactive T cells

	Baseline	After coculture with CII reactive T cells	
		5 days	15 days
IL-8 (pg/ml)	79.1±5.3	183.9±51.8*	232.6±73.9**
MCP-1 (pg/ml)	66.8±7.7	180.3±61.5*	212.2±76.8**
MIP-1 (pg/ml)	40.8±5.2	106.7±38.9*	147.1±15.7**

Our recent experiments showed that in FLS co-cultured with CII reactive T cells the production of IL-8, MCP-1α, and MIP-1 were significantly increased, and this increase was more apparent after the prolonged stimulation of T cells with CII (\* $p < 0.05$  compared with baseline, \*\* $p < 0.05$  compared with 5days culture by Wilcoxon signed ranks test).

사이에 막을 삽입하여 세포간 접촉을 차단하면 IL-15과 TNF-α가 현저히 감소된다는 것이다(data not shown). 이는 수용성 매개물질보다 CD40-CD40 리간드 반응을 포함한 세포접촉이 FLS의 활성화에 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다. 그러므로 CD2, LFA-1을 포함한 다른 공동자극 분자들의 역할에 대해서도 앞으로 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**CII 반응성 T 세포에 의한 케모카인 분비 유발:** 활액 막내로의 백혈구 유입은 유착 분자(adhesion molecule)와 케모카인의 복잡한 상호작용으로 이루어진다. 케모카인은 백혈구를 포함한 여러 세포의 이동을 유도하는 저분자량 사이토카인으로(21) 류마티스 관절염의 활액막 내

에는 여러 종류의 케모카인이 존재한다. IL-8을 포함하는 CXC 케모카인과 monocyte chemoattractant protein-1α (MCP-1α), macrophage inflammatory protein 1 (MIP-1)을 포함하는 CC 케모카인이 증가되어 있음이 보고되었다(23,24).

저자들은 최근 류마티스 관절염 환자에서 CII 반응성 T 세포가 케모카인 분비에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. FLS를 CII 반응성 T 세포와 함께 배양하였을 때 IL-8, MCP-1, MIP-1α가 의미 있게 증가하며 배양 시간에 비례하여 증가함을 알 수 있었다(Table II). 이러한 반응은 CD40 차단 항체에 의하여 부분적으로 감소하여, CD40- CD40리간드 반응이 케모카인 생성에 관여함을 보여주었다(data not shown). 따라서 CII 반응성 T세포는 FLS에서 케모카인 생성을 유발하여, 관절 내로 염증 세포의 유입을 촉진하는 역할을 하는 것으로 생각된다.

## 요약 및 결론

류마티스 관절염의 병인에 있어 제2형 콜라겐에 대한 자가 면역 반응의 중요성은 더 강조되어야 한다. 항CII 항체의 존재는 류마티스 인자에 비해서 그 역가가 높지는 않으나 발병 초기에 주로 존재하며 류마티스 관절염의 염증반응을 반영하는 것으로 생각된다. 실험 동물 모델에서는 HLA class II 대립 유전자가 CII의 자가면역 반응과 연관성을 보이거나 사람에서는 항CII 항체 존재 여부나 CII에 대한 T 세포의 면역반응정도와 HLA class II와의 뚜렷한 연관성은 발견할 수 없었다.

류마티스 관절염에서 어떻게 CII 반응성 T 세포가 활성화 되어 관절 내에서 염증 반응을 일으킬까? 저자들이 지금까지의 실험에서 관찰한 사실들에 기초하여 다음과 같은 가설이 가능할 것이다. 미자극 상태의 CD4+ T 세포는 항원(CII) 자극에 의해 Th1 세포로 분화하고, 계속적으로 항원의 자극을 받게되면 항원 특이 T 세포의 클론이 확장된다. 이렇게 분화, 활성화된 CII 반응성 T 세포는 INF-γ를 분비하고 effector 세포로서 FLS와 상호 작용하여 염증성 사이토카인과 케모카인의 분비를 촉진하여 관절내 염증 반응을 촉진시킨다.

지금까지 세균이나, 세균감염에 대한 인체의 방어작용이 결과적으로 관절 구조를 파괴하고 연골 내 CII와 같은 관절염 원인 항원을 노출시켜 면역반응을 일으킨다는 가설이 있어왔다. 이와 같은 현상으로 CII에 대한 자가면역 반응 T 세포 클론이 증폭되면 전술한 세포상호작용을 통해 염증반응이 유발되고 이는 다시 T 세포의 활성화를 더욱 촉진할 것으로 생각된다.

결론적으로 저자들의 실험결과 들은 류마티스 관절염 환자에서 CII 반응성 T 세포의 존재가 관절 내 염증반응의 시작과 유지에 상당히 중요한 역할을 담당할 가능성을 보여주며 이를 치료에 응용하기 위한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

이 논문의 완성에 많은 도움을 주신 김완옥 선생님과 조미라 선생님께 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Trentham DE, Townes AS, Kang AH: Autoimmunity to type II collagen: An experimental model of arthritis. *J Exp Med* 146;857-868, 1997
2. Stuart JM, Huffstutter EH, Townes AS, Kang AH: Incidence and specificity of antibodies to type I, II, III, IV, and V collagen in rheumatoid arthritis and other rheumatic disease as measured by <sup>125</sup>I-radioimmunoassay. *Arthritis Rheum* 26;832-840, 1983
3. Terato K, DeArme DA, Ye XY, Griffiths MM, Cremer MA: The mechanism of autoantibody formation to cartilage in rheumatoid arthritis. Possible cross-reaction of antibodies to dietary collagens with autologous type II collagen. *Clin Immunol Immunopathol* 79;142-154, 1997
4. Holmdahl R, Klareskog L, Rubin K, Larsson E, Wigzell H: T lymphocytes in collagen II-induced arthritis in mice: Characterization of arthritogenic collagen II-specific T-cell lines and clones. *Scand J Immunol* 22;295-306, 1985
5. Seki N, Sudo Y, Yoshioka T, Sugihara S, Fujitsu T, Sakuma S, Ogawa T, Hamaoka T, Senoh H, Fujiwara H: Type II collagen-induced murine arthritis. I. Induction and perpetuation of arthritis require synergy between humoral and cell-mediated immunity. *J Immunol* 140;1477-1484, 1988
6. Ikeda Y, Masuko K, Nakai Y, Kato T, Hasanuma T, Yoshino SI, Mizushima Y, Nishioka Y, Yamamoto K: High frequencies of identical T-cell clonotypes in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients suggest the occurrence of common antigen-driven immune responses. *Arthritis Rheum* 39; 446-453, 1996
7. Jenkins RN, Nikaein A, Zimmermann A, Meek K, Lipsky PE: T-cell receptor V gene bias in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 92;2688-2701, 1993
8. Trentham DE, Dynesius RA, Rocklin RE, David JR: Cellular sensitivity to collagen in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 299;327-332, 1978
9. Stuart JM, Postlethwaite AE, Townes AS, Kang AH: Cell mediated immunity to collagen and collagen alpha chains in rheumatoid arthritis and other rheumatic disease. *Am J Med* 69;13-18, 1980
10. Timpl R, Wolff I, Wick G, Furthmayr H, Steffen C: Immunogenicity and specificity of collagen. VII. Differences between various collagens demonstrated by cross-reaction studies. *J Immunol* 10;725-729, 1968
11. Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, Barnett EV, Lawley TJ, Katz SI: Antibodies to type II collagen in relapsing polycondritis. *N Engl J Med* 299;1203-1207, 1978
12. Kim WU, Yoo WH, Park W, Kang YM, Kim SI, Park JH, Lee SS, Joo YS, Min JK, Hong YS, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY: IgG antibodies to type II collagen reflect inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 27;575-581, 2000
13. Fox DA: The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: new perspectives. *Arthritis Rheum* 40; 598-609, 1997
14. Smith JB, Haynes MK: Rheumatoid arthritis-a molecular understanding. *Ann Intern Med* 136;908-922, 2002
15. Kim HY, Kim WU, Cho ML, Lee SK, Youn J, Kim SI, Yoo WH, Park JH, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS: Enhanced T cell proliferative response to type II collagen and synthetic peptide CII (255~274) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42;2085-2093, 1999
16. Park SH, Min DJ, Cho ML, Kim WU, Youn J, Park W, Cho CS, Kim HY: Shift toward T helper 1 cytokines by type II collagen-reactive T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44;561-569, 2001
17. Kim WU, Min SY, Cho ML, Youn JH, Min DJ, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY: The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 119;175-181, 2000
18. Yamamoto K, Masuko-Hongo K, Tanaka A, Kurokawa M, Hoeger T, Nishioka K, Kato T: Establishment and application of a novel T-cell clonality analysis using single-stranded conformation polymorphism of T-cell receptor messenger signals. *Hum Immunol* 48;23-31, 1996
19. Sottini A, Imberti L, Gorla R, Cattaneo R, Primi D: Restricted expression of T-cell receptor Vβ but not Vα genes in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 21;461-466, 1991
20. Firestein GS: Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 39;1781-1790, 1996
21. Baggiolini M: Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 392;565-568, 1998
22. Endo H, Akahoshi T, Takagishi K, Kashiwazaki S, Matsushima K: Elevation of interleukin-8 (IL-8) levels in joint fluids of patients with rheumatoid arthritis and the induction by IL-8 of leukocyte infiltration and synovitis in rabbit joints. *Lymphokine Cytokine Res* 10;245-252, 1991
23. Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, Johnson B, Evanoff HL, Haines GK, Burdick MD, Pope RM: Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 90;772-779, 1992
24. Hosaka S, Akahoshi T, Wada C, Kondo H: Expression of the chemokine superfamily in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 97;451-457, 1994
25. Morel JC, Park CC, Kumar P, Koch AE: Interleukin-18 Induces Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast CXCL12 Chemokine Production through NF-κB Activation. *Lab Invest* 81;1371-1383, 2001