

## 콜라겐유도관절염에서 Marginal Zone B 세포의 항체 생산능 증가

가톨릭대학교 의과대학 연구원 류마티스 연구센터

우윤주 · 민준기 · 조미라 · 김영주 · 전주연 · 박민정 · 문영미 · 박미경 · 김호연

= Abstract =

### The Marginal Zone B Cells have an Increased Antibody Expression in Mice with Collagen-induced Arthritis

Yun Ju Woo, Jun Ki Min, Mi-La Cho, Young Joo Kim, Joo Yeon Jhun, Min Jung Park,  
Young Mi Moon, Mi Kyung Park, Ho Youn Kim

*The Rheumatism Research Center, Catholic Research Institute of Medical Science,  
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

**Objective:** Mature B cells in the spleen of mouse can be divide into two main subsets: the follicular (FO) B cells and the marginal zone (MZ) B cells. In this study, we investigated which subtype of B cells is involved in the production of costimulatory molecules, cytokine and antibody during the induction of autoimmune arthritis.

**Methods:** The MZB and FOB cells isolated from DBA/1J induced- and collagen-induced arthritis (CIA) mice were stimulated with LPS or CpG. The costimulatory molecules were measured by flow cytometry (FACs). The cytokines were measured by ELISA. Production of antibodies by the MZB cells or FOB cells was measured by ELISA and the results were observed by confocal microscopy.

**Results:** The expression of co-stimulatory molecules was stronger in the MZB cells than that in the FOB cells. The production of cytokines (IL-10, IL-6) and antibodies was higher in the MZB cells. The IgG expression of the MZB cells, which is known to be associated with the acceleration of autoimmunity, was higher in the CIA mice than that in the DBA/1J mice.

**Conclusion:** We observed that the MZB cells were increased in the CIA mice. The

---

< 접수일 : 2009년 2월 24일, 심사통과일 : 2009년 3월 11일 >

※통신저자 : 민 준 기

경기도 부천시 원미구 소사동 2번지

가톨릭대학교 의과대학 성가병원 류마티스내과

Tel : 032) 340-7016, Fax : 032) 340-2669, E-mail : rmin6403@hanmail.net

이 논문은 2008년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. R11-2002-098-08003-0).

costimulatory molecules, cytokine and auto-antibodies were increased in the MZB cells compared to that of the FOB cells. Our results suggest that MZB cells mainly produce autoantibodies, and they play a key role in development of autoimmune arthritis.

**Key Words:** MZB, FOB, Autoimmune arthritis, Autoantibody, IgG

## 서 론

사람이나 마우스의 비장의 말초성숙 B세포는 marginal zone B (MZB) 세포와 follicular B (FOB) 세포 두 그룹으로 나눌 수 있다. 이 그룹은 표현형, 위치, 활성화 정도, 면역반응에서의 기능이 서로 다르다 (1-3). MZB 세포는 백색수질과 적색수질 사이에 존재하여 이름 붙여진 세포이며 비장 B 세포 중 5~10%를 차지한다. FOB 세포는 비장 B세포의 80~90%를 차지하며 백색수질에서 follicle을 형성하고 있다 (4).

MZB 세포는  $\text{IgM}^{\text{high}}$   $\text{CD21}^{\text{high}}$   $\text{CD22}^{\text{high}}$   $\text{CD23}^{\text{low}}$   $\text{IgD}^{\text{low}}$  표현형을 가지며 항원에 대한 특히 혈류에서 유래된 미생물에 대해 첫 번째 방어시스템을 형성한다. MZB 세포는 T 세포에 독립적으로 반응이 일어나므로 그 반응성이 매우 빠르며 T 세포를 직접적으로 활성화시킬 수 있고 다른 항원제시세포와도 반응할 수 있다. 그에 반해 FOB 세포는  $\text{IgM}^{\text{low}}$   $\text{CD21}^{\text{int}}$   $\text{CD22}^{\text{high}}$   $\text{CD23}^{\text{high}}$   $\text{IgD}^{\text{high}}$  표현형을 가지며 T 세포 구역 주변에 follicle을 이루고 이러한 follicle들은 germinal center (GC)를 이룰 수 있고 T 세포와 상호작용이 쉬운 곳에 위치하여 T 세포의 도움을 받아 후기 면역반응에 관여하고 기억 B 세포를 형성한다 (2,5,6-8).

MZB 세포는 항원을 빠르게 인지하고 제시하여 T 세포의 공동신호분자에 이를 전달하는 능력이 FOB 세포보다 빠르며 이는 in vitro와 in vivo상에서 모두 일어난다고 보고되어 있지만 (9) MZB 세포가 자가면역 질환에서는 어떠한 역할을 하는지 아직까지 확실히 밝혀진 바가 없다. 하지만 에스트라디올로 루푸스를 유도한 마우스 동물모델에서는 다른 B 세포와는 다르게 MZB 세포의 발달과 활성이 증가되어 있었고 이러한 세포에서 항 dsDNA 항체 역시 증가되어 있음을 확인하였다. MZB 세포는 위와 같은 연구처럼 외부항원에 대해 빠른 반응성을 가지며 이러한 세포군에서 자가 항원에 대한 항체 생성에 관여

할 것을 시사한다 (10).

본 연구에서는 자가면역질환인 류마티스관절염 전 임상동물모델에서 MZB 세포와 FOB 세포의 면역반응에 대한 반응성과 역할을 조사하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 관절염 유도

Type II collagen-induced arthritis (CIA) 유도는 CII 100 g을 Complete Freund's Adjuvant (CFA; Arthrogen-CIA, Redmond, WA)와 1 : 1 (w/v) 비율로 혼합하여 꼬리에 피하주사 하였다. 2주 후에 CII 100 g을 Adjuvant incomplete Freund (IFA; DIFCO, Detroit, Michigan)와 1 : 1 (v/v) 비율로 혼합하여 뒷다리 족근골에 피하주사하였다 (11).

### 2. MZB 세포와 FOB 세포의 분리

마우스의 비장을 적출하고 phosphate buffered saline (PBS) 용액으로 2회 세척 후 가위로 자르고 이를 Cell strainer (BD Falcon, Bedford, MA)에 통과시켰다. 4°C에서 1,300 rpm으로 5분간 원심분리 후 상층액을 제거한 비장 세포들 중에서, 적혈구는 적혈구 용액(2.06% Tris와 0.83%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 1 : 9로 섞음)과 실온에서 5분간 반응시킨 후 제거하였다. 제거 후 세포층을 PBS에 재부유 시켰다. B 세포를 분리하기 위해 B cell isolation kit (Miltenyi Biotec, Auburn, CA)와 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. 그것을 column (Miltenyi Biotec, Auburn, CA)에 통과시켜  $\text{CD19}^+$  B 세포를 얻었다. 여기서 MZB와 FOB세포를 얻기 위해서 anti-mouse  $\text{CD21/CD35}$  fluorescein isothiocyanate (FITC) 항체(eBioscience, USA), anti-mouse  $\text{CD23}$  biotinated 항체(Biolegend, USA), streptavidin perCP항체와 반응시키고 PBS로 씻어준 다음 FACs Vantage (Becton Dickinson, San Diego, CA)로 분리하였다.

### 3. MZB 세포와 FOB 세포의 자극 및 유세포 분석

위의 방법대로 분리한 MZB 세포와 FOB 세포를 각각 LPS (10  $\mu$ g/mL), CpG1826 (6  $\mu$ M), CpG1982 (6  $\mu$ M) (CpG1826 control)로 24시간 동안 자극시키거나 CD19+ B 세포를 동일한 조건으로 6시간 동안 자극한 뒤 anti-mouse CD19, CD40, CD80, CD86 (BD Pharmingen), I-A/I-E (Biolegend, San Diego, CA)를 각각 넣고 4°C에서 30분간 반응시켰다. PBS로 씻어준 후 유세포 분석기(FACs Calibur; Becton Dickinson, San Diego, CA)로 측정하였다.

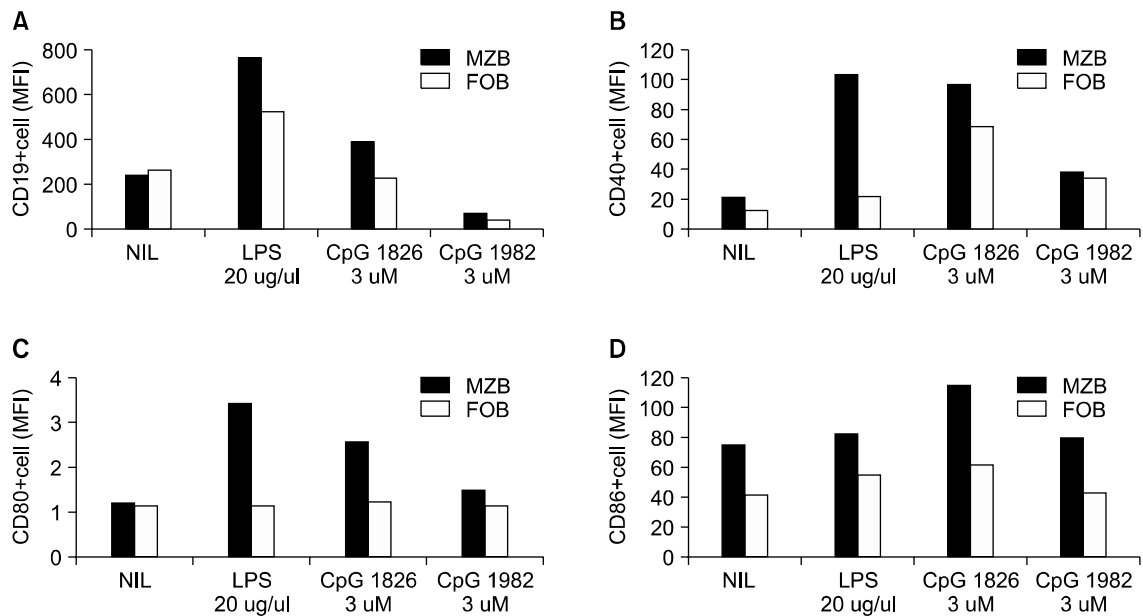
### 4. 사이토카인 및 항체 측정

마우스 비장에서 분리한 세포를 배양한 상층액을 모아 IL-10, IL-6를 sandwich ELISA를 이용하여 농도를 측정하였다. Sandwich ELISA용 96 well plate (NUNC, Denmark)에 단클론성 IL-10 항체, IL-6 항체 (R&D, USA)를 각각 4  $\mu$ g/mL로 50  $\mu$ l/well씩 넣고 4°C에서 밤새 반응시킨 다음 차단용액(1% BSA/PBST)을 200  $\mu$ l/well씩 넣고 실온에서 2시간 반응시켰다. Standard로는 재조합 IL-10, IL-6 (R&D, USA)를 이용

하여 각각 5 ng/mL~78 pg/mL 농도를 사용하였다. 표준시료와 함께 측정할 세포배양 상층액을 50  $\mu$ l/well씩 넣고 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응용기를 세척용액(0.05% Tween 20/PBS)으로 4번 세척하고 biotinylated goat-anti-human IL-10 항체(R&D, USA)를 200 ng/mL로 biotinylated goat anti-human IL-6 항체 (R&D, USA)를 400 ng/mL로 희석하여 50  $\mu$ l/well씩 넣어 실온에서 2시간 반응시킨 후 세척용액으로 4번 세척하였다. 마지막으로 Extravidin-Alkaline phosphatase conjugate (SIGMA, USA)를 1 : 2,000으로 희석하여 50  $\mu$ l/well씩 넣고 실온에서 2시간 반응시키고 세척 후 phosphate disodium salt hexahydrate (PNPP, Fluka)/Diethanolamine 용액(DEA, 97mL, NaN<sub>3</sub> 0.2 g, MgCl<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O 0.1 g, 1차 증류수 800 mL)을 1 mg/mL 농도로 녹여 50  $\mu$ l/well씩 넣어 30분 후 0.2 M NaOH로 반응을 멈추고 405 nm 파장에서 흡광도를 측정하였다.

### 5. 공초점 현미경

비장 조직을 OCT compound (Sakura Finetech USA.)에 포매 시킨 뒤 액체질소로 동결하였다. Cryostat



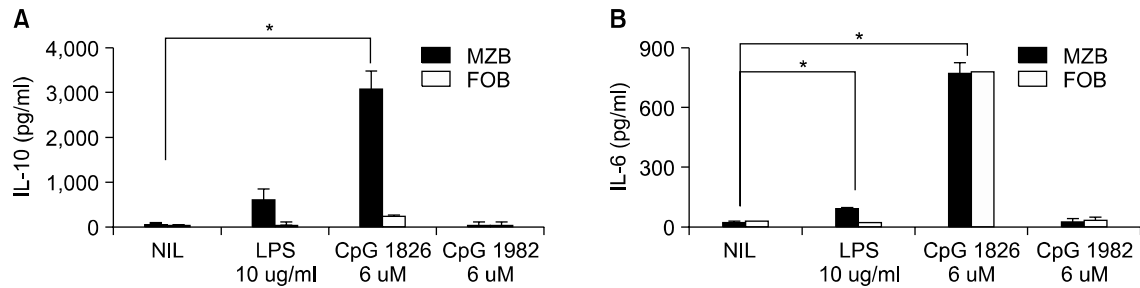
**Fig. 1.** The expressions of the CD19 and costimulatory molecules (CD40, CD80, CD86) in the MZB cells and FOB cells. The freshly isolated MZB cells (black bar) and FOB cells (white bar) that were cultured for 24 hours in vitro from the DBA/1J mice were analyzed by flowcytometry. (A) CD19, (B) CD40, (C) CD80 and (D) CD86.

(Lecia, Germany)을 이용하여 6~7  $\mu$ m 두께의 연속적인 조직 절편을 coated slide에 부착하였다. 이것을 30분간 건조시킨 후 4% paraformaldehyde solution (Sigma)에 넣어 실온에서 15분간 고정시킨 뒤 PBS로 15분간 씻어주었다. 불특정 결합을 억제하기 위해 10% normal goat serum을 넣고 상온에서 30분간 반응시킨 뒤 anti-IgM 항체와 anti-IgD FITC 항체를 넣고 anti-IgG APC는 넣거나 혹은 넣지 않은 조건을 만든 뒤 4°C에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후 streptavidin Cy3 항체를 넣고 실온에서 2시

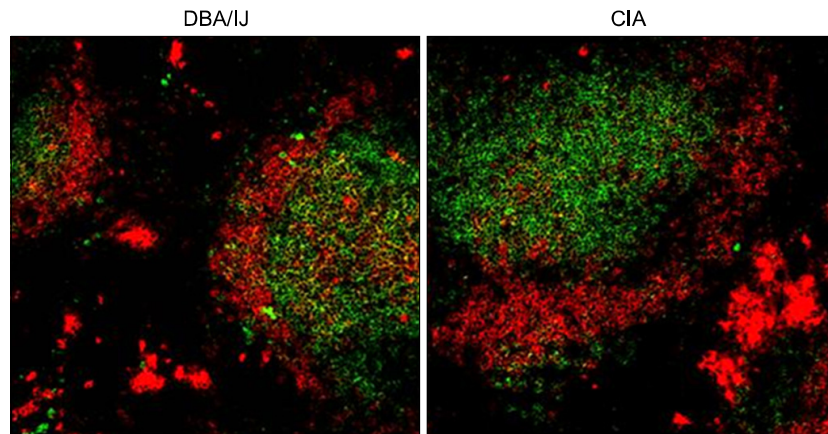
간 동안 반응시킨 후 PBS로 30분간 씻어주었다. Cover-slip 위에 수용성 봉입제(Dako cytation, Denmark)를 한 방울 떨어뜨린 뒤 조직 부위에 살포시 덮는다. 그리고 공초점 현미경(Zeiss, LSM 510 Meta, Germany)으로 관찰하였다.

## 6. 통계적 유의성의 검증

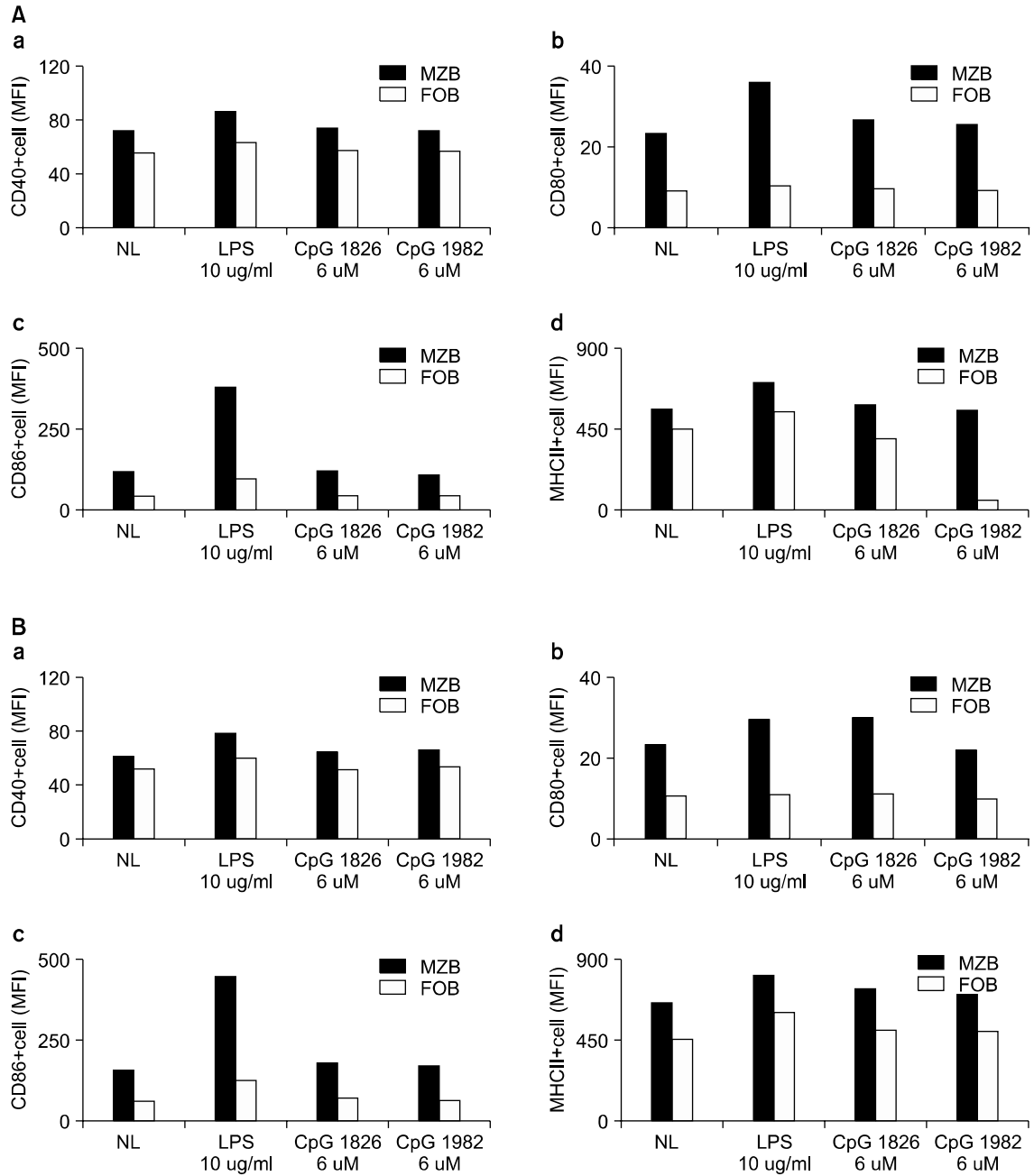
실험 결과는 평균 $\pm$ 표준 오차로 나타냈으며, 통계적 유의성은 Student's t-test를 실시하였고 p값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 분석하였다.



**Fig. 2.** Evaluation of the cytokine production in the culture supernatants from the MZB and FOB cells. Freshly isolated MZB (black bar) and FOB cells (white bar) from DBA/1J mice were cultured for 24 hours in vitro. The IL-10 (A) and IL-6 (B) production was measured by ELISA. The Values are the mean $\pm$ standard deviation from three independent experiments. \* $p < 0.01$ .



**Fig. 3.** Confocal microscopy analysis of the MZB cells and FOB cells in the DBA/1J and CIA mice spleens. Cryo-sections of the spleens from the DBA/1J mice and CIA mice were stained by anti-mouse IgD (FITC conjugated, green), anti-mouse IgM (Biotin) and streptavidin-Cy3 (red) antibodies. We analyzed this on confocal microscopy ( $\times 200$ ).



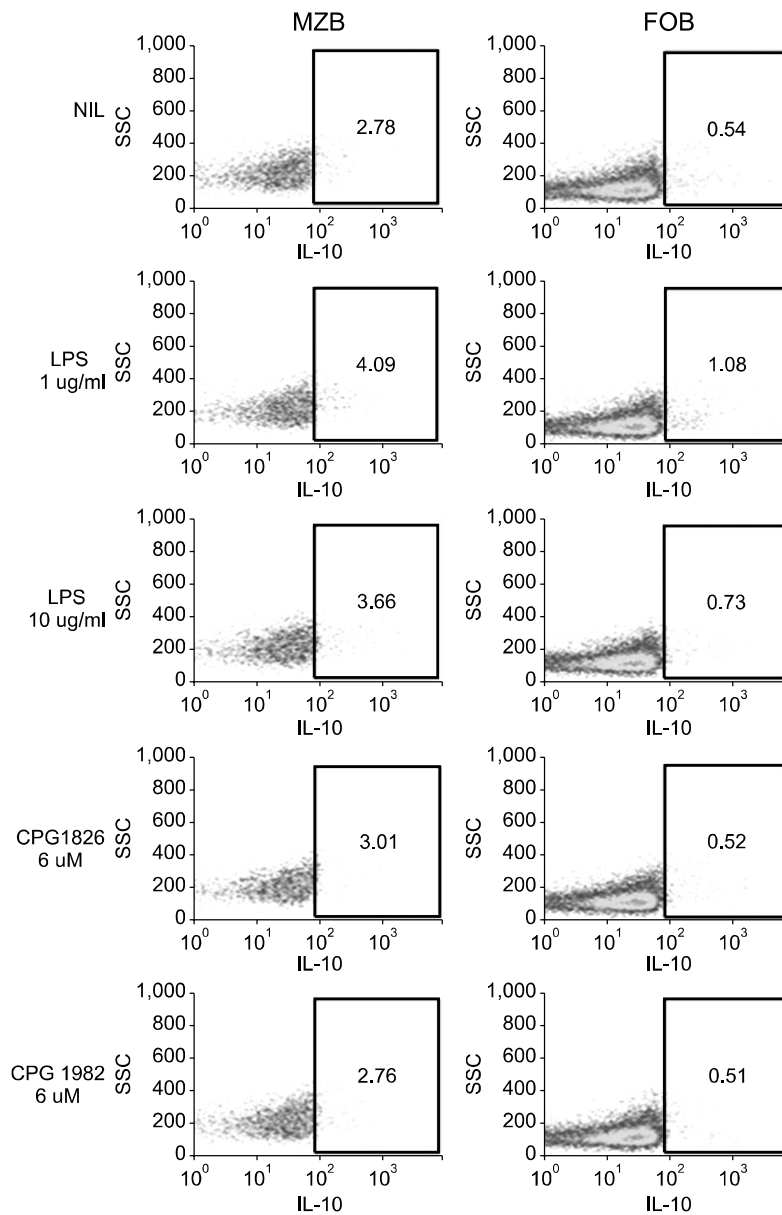
**Fig. 4.** The expression of costimulatory molecules (CD40, CD80, CD86, MHCII) in the MZB and FOB cells from the DBA/1J and CIA mice. Freshly isolated splenocytes from the DBA/1J mice (A) and CIA mice (B) were cultured with LPS, CpG1826 or CpG1982 for 6 hours. The proportions of MZB cells and FOB cells were determined using FACS. (a) CD40, (b) CD80, (c) CD86 and (d) MHCII.

## 결 과

### 1. LPS와 CpG 자극에 따른 MZB 세포와 FOB 세포의 공동신호분자의 발현변화 및 사이토카인 분비 변화(DBA/1J)

MZB 세포와 FOB 세포의 반응성을 비교해 보기 위해서 DBA/1J 마우스의 MZB 세포와 FOB 세포를

분리하여 LPS와 CpG로 24시간 동안 자극시키고 나서 각 세포의 CD19와 공동신호분자의 발현변화를 살펴보았다. 그 결과 MZB 세포에서 CD19와 공동신호분자인 CD40, CD80, CD86의 증가가 FOB 세포에서보다 더 높게 나타났다(그림 1). 그리고 위의 세포를 키운 배양액에서 사이토카인을 측정해 본 결과 IL-6의 분비는 두 세포에서 크게 차이가 나지 않았지만 MZB 세포에서 IL-10의 분비는 FOB 세포에 비



**Fig. 5.** FACS analysis of IL-10 in MZB and FOB cells from CIA mice. Freshly isolated MZB and FOB cells cultured for 6 hours in vitro from CIA mice. IL-10 production was measured by flowcytometry.

해 높은 것으로 조사되었다(그림 2).

## 2. DBA/1J 마우스와 CIA 마우스에서의 MZB 세포와 FOB 세포 비교

DBA/1J 마우스와 CIA 마우스에서 MZB 세포와 FOB 세포의 분포 정도를 조직학적으로 확인해보기 위해서 각 마우스의 비장 조직을 냉동 절편 한 후 MZB 세포를 표지 하기 위한 anti-IgM Cy3 항체와 FOB 세포를 표지 하기 위한 anti-IgD FITC 항체로 면역형광염색법을 시행하고 공초점 현미경으로 관찰하였다. DBA/1J 마우스보다 CIA 마우스에서 붉은색 형광을 띄는 anti-IgM Cy3가 더 많이 관찰되었다. 이를 통해 CIA 마우스가 DBA/1J 마우스보다 더 많은 양의 MZB 세포를 가지고 있음을 확인하였다(그림 3). 비장에서 B 세포를 분리하여 LPS, CpG로 6시간 동안 자극한 뒤 MZB 세포와 FOB 세포에서의 공동 신호분자를 조사해보았다. 그 결과 짧은 자극시간에도 MZB 세포에서는 공동신호분자의 발현이 FOB세포에서보다 높게 나타났으며 이러한 결과는 DBA/1J 마우스(그림 4A)와 CIA 마우스(그림 4B)에서 동일하게 나타났다.

## 3. CIA 마우스에서의 IL-10 분비

CIA 마우스의 비장에서 분리한 MZB 세포와 FOB 세포를 LPS, CpG로 6시간 동안 자극한 뒤 각 세포에서의 IL-10 분비를 FACs로 확인해본 결과 MZB 세포에서 더 많은 양의 IL-10이 분비됨을 확인하였

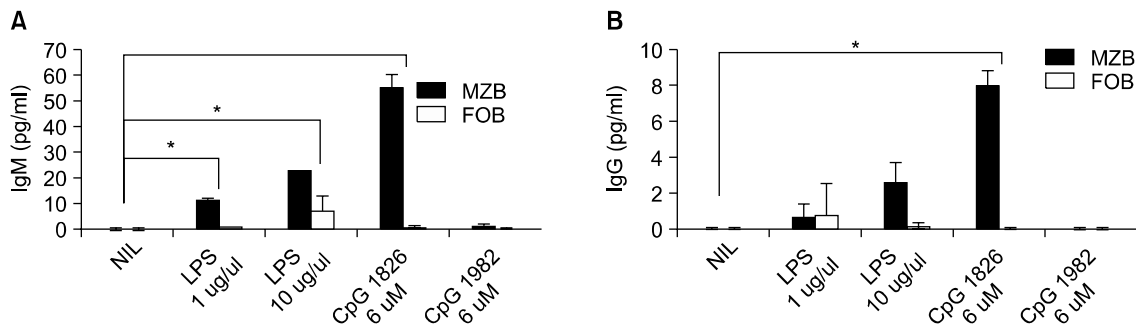
다. 그리고 CpG에 의한 IL-10의 변화는 크지 않지만 LPS 자극에 의한 IL-10 분비는 MZB 세포가 FOB 세포보다 더 증가 하는 것을 관찰하였다(그림 5). 이와 같은 현상은 DBA/1J 마우스에서도 동일하게 나타났다(Data not shown).

## 4. DBA/1J 마우스의 MZB 세포와 FOB 세포에서의 항체 분비 조사

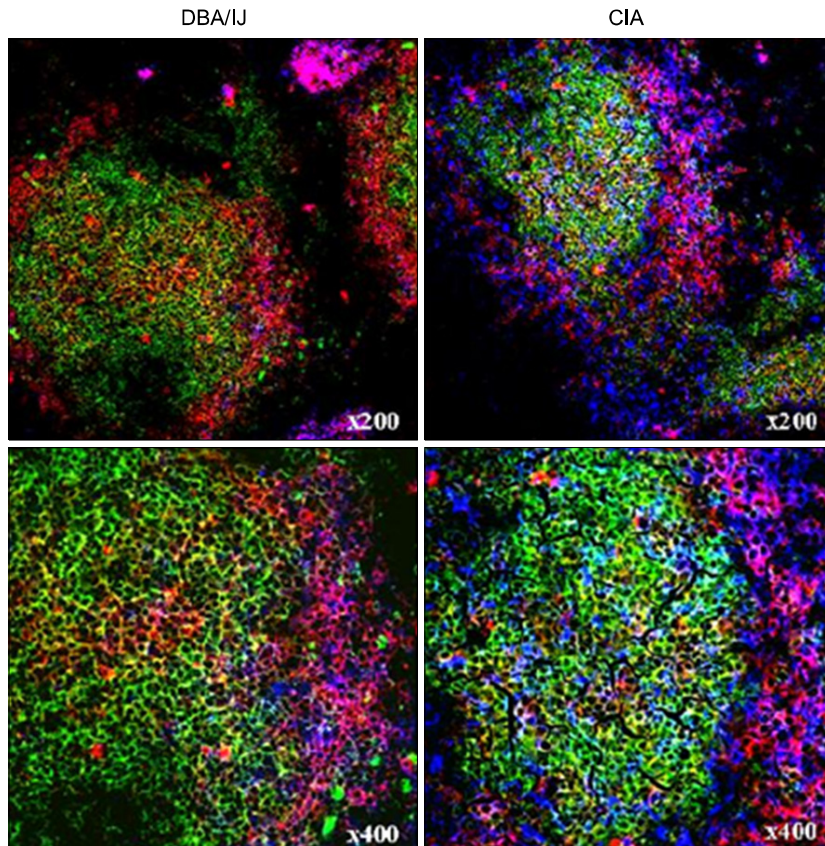
MZB 세포와 FOB 세포에서의 항체 분비를 비교해 보기 위해서 DBA/1J 마우스의 MZB 세포와 FOB 세포를 분리하여 LPS와 CpG로 24시간 동안 자극시키고 나서 그 상층액에서 IgM과 IgG의 양을 측정해보았다. 그 결과 MZB 세포에서는 24시간의 자극만으로도 IgM과 IgG가 증가되었지만 FOB 세포에서는 자극에 대한 반응성이 거의 없는 것으로 나타났다(그림 6).

## 5. DBA/1J 마우스와 CIA 마우스에서의 IgG 발현 비교

DBA/1J 마우스와 CIA 마우스에서의 IgG의 발현을 조직학적으로 확인해 보기 위해서 각 마우스의 냉동 절편 한 조직을 anti-IgM Cy3 항체, anti-IgD FITC 항체와 anti-IgG APC로 면역형광염색을 한 결과 그림 3에서와 같이 MZB 세포가 CIA 마우스 비장에서 더 많이 표지 되었다. 그리고 IgG 발현이 MZB 세포 영역에서 많이 발현되었고 이러한 경향은 CIA 마우스에서 뚜렷했다(그림 7).



**Fig. 6.** IgG and IgM production was measured in culture supernatants from MZB and FOB cells. Freshly isolated MZB (black bar) and FOB cells (white bar) cultured for 24 hours in vitro from DBA/1J mice. IgM (A) and IgG (B) production were measured by ELISA. Values are the mean±standard deviation from three independent experiments. \*p<0.01.



**Fig. 7.** The IgG expression of the MZB cells and FOB cells in the DBA/1J and CIA mice spleens. Cryo-sections of the spleen from the DBA/1J mice and CIA mice were stained by anti-mouse IgD (FITC conjugated, green), anti-mouse IgM (Biotin), streptavidin-Cy3 (red) and anti-mouse IgG (APC conjugated, blue) antibodies. We analyzed the results on confocal microscopy. The merged  $\text{IgM}^+ \text{IgG}^+$  cells were increased in the CIA mice.

## 고 찰

B 세포는 여러 발달 단계를 거쳐 성숙되는데 그 중 B1 세포와 MZB 세포는 T 세포의 도움 없이 면역반응을 할 수 있으며 FOB 세포는 T 세포의 도움을 받아야 한다 (6,12). 그렇기 때문에 MZB 세포는 LPS와 반응하면 빠르게 증식, 분화하게 되고 이때의 속도는 FOB 세포보다 빠르다. LPS로 두 세포를 자극하게 되면 MZB 세포는 6시간에서 8시간 내에 강한 APC로써 작용할 수 있도록 분화되고 12시간 내에 항체를 분비할 수 있다. 그에 반해 FOB 세포는 LPS에 대해 반응을 하기는 하지만 MZB 세포에 비해서 반응성과 속도가 낮고 2~3일 정도 후에 항체를 분비할 수 있도록 분화된다 (7,8). MZB 세포가 비장에서 차지하는 비율이 낮음에도 불구하고 항원에 대한 반응성이 빠르고 강한 이유는 이미 활성화

된 표현형을 가지고 있다는 것이 알려져 있다. 본 실험에서도 DBA/1J 마우스의 MZB 세포와 FOB 세포를 분리하여서 LPS와 CpG로 24시간 동안 자극한 뒤 FACs로 CD19와 공동신호분자를 분석해본 결과 FOB 세포에 비해 MZB 세포에서의 CD19, CD40, CD80, CD86의 발현이 높은 것을 확인하였다(그림 1). 그리고 무엇보다 MZB 세포는 내재 면역 반응 수용기인 TLR family의 member인 RP105가 세포 표면에 높게 발현되어 있는 것으로 나타났다 (7). TLR 복합체인 TLR4/MD-2와 RP105/MD-2는 B 세포가 LPS에 반응하기 위해 꼭 필요한 요소들이며 이들이 결실되었을 경우 B 세포는 LPS에 대한 반응성이 감소한다. 이런 이유로 MZB 세포는 FOB 세포보다 낮은 농도의 LPS에 대해서도 반응성이 높아 항체를 분비할 수 있는 형질세포로 분화될 수 있는 것이다 (7).

같은 조건에서 MZB 세포와 FOB 세포가 분비하는 IL-10과 IL-6를 측정, 비교해보았다. 그 결과



MZB 세포는 LPS로 자극 시에 FOB 세포에 비해 많은 양의 IL-6를 분비하는 것을 확인하였고 CpG에 대해서는 비슷한 양이 분비되는 것을 확인하였다. 항체생성 세포와 germinal center (GC) 반응에 중요한 역할을 하는 IL-10 역시 LPS에 의해서 MZB 세포에서 더 많은 양이 분비되었으며 CpG에 의해서도 FOB 세포보다 MZB 세포에서 더 많은 양의 IL-10이 분비되는 것을 알 수 있다. 이를 통해 MZB 세포는 초기 면역반응의 항체생산에 있어서 빠른 시간에 높은 반응성을 가짐을 확인하였다(그림 2).

자가 면역질환에서의 MZB 세포의 역할은 아직까지 정확히 밝혀진 바는 없지만 루푸스 동물모델에서 그 수가 증가되어 있고 항 dsDNA 항체가 많이 분비된다고 알려져 있다 (10,13). 그래서 우리는 또 다른 자가 면역질환의 일종인 CIA 동물모델에서의 MZB 세포는 어떠한 특징을 가지고 있는지 조직학적으로 확인해 보았다. 그 결과 MZB 세포가 CIA 마우스에서 DBA/1J 마우스보다 많이 분포되어있음을 확인하였다(그림 3). 그리고 DBA/1J 마우스와 CIA 마우스의 비장을 단일세포로 분리하여 6시간 동안 LPS, CpG로 자극하고 MZB 세포와 FOB 세포를 염색하고 각 공동신호분자(CD40, CD80, CD86, MHCII)를 염색하여 FACs로 분석해 보았다. 그 결과 짧은 시간의 자극에도 MZB 세포는 FOB 세포에 비해서 공동신호분자 발현이 증가되어 있었고 이러한 현상은 DBA/1J 마우스와 CIA 마우스에서 같은 경향으로 나타났다(그림 4). 이때의 CIA 마우스의 각 세포에서 분비되는 IL-10을 FACs로 분석한 결과 역시 FOB 세포보다 MZB 세포에서 더 높게 생성하는 것을 확인하였으며(그림 5) 이러한 결과는 DBA/1J 마우스에서 역시 마찬가지로 확인되었다(data not shown). 이를 통해서 우리는 관절염에서 MZB 세포가 증가되어 있고 이러한 세포 군은 빠른 항체생산 반응성을 가지고 있음을 확인하였다.

증가된 MZB 세포가 직접항체생산 반응을 하는지 조사하기 위해서 DBA/1J 마우스의 MZB 세포와 FOB 세포를 분리해 LPS와 CpG로 24시간 동안 자극한 뒤 그 배양액에서 IgM과 IgG를 측정해 보았다. 그 결과 MZB 세포에서 많은 양의 IgM, IgG가 분비되는 것을 확인하였다(그림 6). 이 역시 MZB 세포가 FOB 세포에 비해서 초기에 강한 항체생산 면역

반응을 유도하고 있음을 나타낸다. LPS나 CpG가 MZB 세포와 FOB 세포에 세포독성을 가지는 것은 아닌지 확인해 보기 위해서 LDH 의 농도를 측정해 보았지만 각 자극조건이 세포에 세포독성 효과를 주지는 않았다(data not shown).

CIA 마우스에서 분비되는 항체에도 차이가 있는지를 조직학적으로 알아보기 위해 냉동절편 된 DBA/1J 마우스와 CIA 마우스의 비장을 anti-IgM Cy3 항체, anti-IgD FITC 항체 그리고 anti-IgG APC 항체로 면역형광염색을 해보았다(그림 7). 그림 3에서처럼 CIA 마우스에서 MZB 세포가 FOB 세포보다 더 많이 표지 되었으며 IgG는 두 조직에서 모두 MZB 세포 구역에 주로 존재하고 그 양은 CIA 마우스에서 의미 있게 증가되어 있음을 확인하였다.

## 결 론

우리는 MZB 세포가 자가면역질환의 일종인 류마티스관절염 전임상동물모델(CIA)에서 MZB 세포의 수가 의미 있게 증가되어 있고 이러한 세포 군에서 공동신호분자, 사이토카인 그리고 자가항체 생산반응이 증폭되어 있음을 조사하였다. 이러한 결과를 통해 류마티스관절염 질환 발달 시 자가항체 생산반응에 MZB세포의 역할이 중요함을 시사한다.

## 참고 문헌

- 1) Wang Y, Zhang P, Li W, Hou L, Wang J, Liang Y, et al. Mouse follicular and marginal zone B cells show differential expression of Dnmt3a and sensitivity to 5'-azacytidine. *Immunol Lett* 2006;105:174-9.
- 2) Oliver AM, Martin F, Gartland GL, Carter RH, Kearney JF. Marginal zone B cells exhibit unique activation, proliferative and immunoglobulin secretory responses. *Eur J Immunol* 1997;27:2366-74.
- 3) Martin F, Kearney JF. B-cell subsets and the mature preimmune repertoire. Marginal zone and B1 B cells as part of a "natural immune memory". *Immunol Rev* 2000;175:70-9.
- 4) Martin F, Kearney JF. Marginal-zone B cells. *Nat Rev Immunol* 2002;2:323-35.
- 5) Pillai S, Cariappa A, Moran ST. Marginal zone B cells. *Annu Rev Immunol* 2005;23:161-96.

- 6) McHeyzer-Williams MG. B cells as effectors. *Curr Opin Immunol* 2003;15:354-61.
- 7) Gunn KE, Brewer JW. Evidence that marginal zone B cells possess an enhanced secretory apparatus and exhibit superior secretory activity. *J Immunol* 2006; 177:3791-8.
- 8) Cinamon G, Zachariah MA, Lam OM, Foss FW Jr, Cyster JG. Follicular shuttling of marginal zone B cells facilitates antigen transport. *Nat Immunol* 2008; 9:54-62.
- 9) Oliver AM, Martin F, Kearney JF. IgM<sup>high</sup>CD21<sup>high</sup> lymphocytes enriched in the splenic marginal zone generate effector cells more rapidly than the bulk of follicular B cells. *J Immunol* 1999;162:7198-207.
- 10) Grimaldi CM, Michael DJ, Diamond B. Cutting edge: expansion and activation of a population of autoreactive marginal zone B cells in a model of estrogen-induced lupus. *J Immunol* 2001;167:1886-90.
- 11) Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1998;41:290-7.
- 12) Srivastava B, Lindsley RC, Nikbakht N, Allman D. Models for peripheral B cell development and homeostasis. *Semin Immunol* 2005;17:175-82.
- 13) Zeng D, Lee MK, Tung J, Brendolan A, Strober S. Cutting edge: a role for CD1 in the pathogenesis of lupus in NZB/NZW mice. *J Immunol* 2000;164: 5000-4.