

전신성홍반성루프스 환자에서의 항Heat-Shock Protein 70 (HSP 70) 항체의 임상적 의의

임종백 · 김현숙 · 박규은 · 이수곤* · 박용범* · 한징택**

연세대학교 의과대학 임상병리학과교실, 내과학교실*, 서강대학교 생명과학과**

Clinical Significance of Anti-HSP 70 Antibody in the Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Jong Baek Lim, M.D., Hyon-Suk Kim, M.D., Quehn Park, M.D., Soo-Kon Lee, M.D.*, Yong Beom Park, M.D.*,
and Ching-Tack Han, Ph.D.**

Departments of Clinical Pathology and Internal Medicine*, Yonsei University College of Medicine;
Department of Life Science**, Sogang University, Seoul, Korea

Background : Heat shock proteins (HSPs), or stress proteins, are immunodominant antigens of many microorganisms. In this study, we have detected the anti-HSP 70 antibody and tried to explain the role of the antibody with respect to the pathogenesis of SLE. Furthermore, we have attempted to find out the possibility to link the presence of the autoantibody with the monitoring and diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods : A total of 80 samples from 55 SLE patients were screened for the presence of anti-HSP 70 antibodies. Simultaneously 59 healthy people were tested as a control group. The anti-HSP 70 antibodies were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and confirmed by western blot in anti-HSP 70 antibody ELISA positive samples. The activity of disease state was confirmed by the patients' medical record and systemic lupus activity measure (SLAM).

Results : The mean optical density (O.D.₄₅₀) of ELISA in healthy controls and SLE patients were 0.15 ± 0.18 (mean \pm S.D.) and 0.13 ± 0.14 . The correlation of SLAM Score and ELISA O.D. was $r^2 = 0.19$, $P = 0.014$. And, the mean O.D. value of ELISA was 0.18 ± 0.02 and 0.11 ± 0.01 before and after treatment ($P < 0.05$). We compared samples with SLAM Score. The O.D. of anti-HSP 70 ELISA in these patients were 0.20 ± 0.02 and 0.08 ± 0.002 before and after treatment respectively ($n=10$, mean \pm S.D., $P < 0.01$).

Conclusions : Anti-HSP 70 antibody was not a clinically useful diagnostic marker in SLE patients. However, the titer of anti-HSP 70 antibody can be used for the monitoring of the therapeutic effectiveness in these patients. (*Korean J Clin Pathol* 1999; 19: 548-53)

Key words : SLE, HSP 70, Anti-HSP 70 antibody, ELISA, Western blot, Sytemic luspus activity measure (SLAM)

서 론

접 수 : 1999년 7월 6일

접수번호 : KJCP1311

수정본접수 : 1999년 7월 20일

교신저자 : 김 현 숙

우 135-270 서울시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 임상병리과
전화 : 02-3497-3531, Fax : 02-3462-9493

Heat shock proteins (HSPs)은 스트레스 단백질이라고도 불리는 일종의 molecular chaperone으로서 세포가 고온으로 자극되었을 때 다량으로 생성되는 세포질 내 단백질군으로 세포의 대

사장애, 독성물질, 또는 물리적인 자극 등에 의해서도 생성이 증가된다. HSPs은 세포질 내 단백질의 형태와 구조를 완전하게 유지하는데 중요한 기능을 담당하며[1], 세포질내 단백질을 세포표면으로 이동시켜 면역반응을 유발하는 항원 전달체 기능도 있다고 한다[2] 또한, HSPs은 암세포 내의 특정한 항원과 결합하여 암세포에 대한 세포성 면역반응을 유발하기도 하므로 암세포의 특정 항원과 결합한 HSPs를 사용하여 암에 대한 예방접종도 가능할 것으로 생각되고 있다[3]. 사람의 혈액중양세포를 이용한 연구에서 HSPs은 세포의 분화를 촉진시키며 apoptosis를 억제할 뿐만 아니라 apoptosis를 유발하는 약제에 대해서도 세포가 내성을 갖도록 한다는 보고도 있다[4].

HSPs은 분자량에 따라서 크게 4가지 군으로 분류되는데 HSP 70, HSP 90, HSP 60군과 저분자량의 HSPs군으로 나눌 수 있으며, 그 중에서도 HSP 70군이 가장 많이 알려져 있다[5, 6]. HSP 70은 원시핵 세포에서 인간에 이르기까지 거의 모든 종의 세포질 내에 흔히 존재하는 단백질 군으로서 종에 관계없이 일부 동일한 아미노산 배열을 갖는다. 같은 진핵세포의 HSP 70군간에는 아미노산 서열의 60-78%가 동일하며, 인간과 *E. coli*간에도 아미노산 서열의 47%가 동일하다[7]. 따라서 HSP 70군은 여러 종류의 세균성 질환에서 면역기전을 유발하는 주요한 항원으로 작용한다고 하며[8], 세균의 세포질 내에 존재하는 HSP 70항원에 대해 반응하는 림프구가 사람의 세포질 내에 존재하는 HSP 70항원에 대해서도 면역반응을 일으켜 여러 종류의 자가면역 질환을 일으킬 수 있다고 보고되었지만 지금까지 그 정확한 기전은 밝혀지지 않았다[9]. 자가면역 질환에 대한 동물실험과 인간의 자가면역성 관절염에 대한 연구에서 주로 HSP 70군에 대한 T 세포성 면역반응이 관련되었다고 알려진 반면, HSP 70군에 대한 B 세포성 면역반응에 대해서는 몇몇 자가면역질환의 환자에서 HSP 70군에 대한 자가항체가 검출됨이 보고된 이외에는 그 정확한 병인 및 임상적 의의는 잘 알려져 있지 않다[10].

따라서, 본 연구에서는 전신성홍반성루프스(systemic lupus erythematosus, SLE)로 확진된 환자군과 정상 대조군의 혈청에서 항HSP 70항체를 검출하여 질병과의 관련성에 대해서 알아보 고자 하였다. 또, 이 결과를 전신성홍반성루프스 환자들의 질병활성도(Systemic Lupus Activity Measure, SLAM)와 비교하여 치료효과 판정에 의의가 있는지 살펴보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상군

1) 정상 대조군

혈청내 항HSP 70항체의 정상 참고범위를 결정하기 위하여, 세브란스 건강증진센터에 내원한 사람 중 건강한 사람을 대상으로 무작위로 59명을 선택하여 대조군으로 하였다.

2) 전신성홍반성루프스 환자군

1996년 7월부터 1999년 4월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 류마티스내과에 내원한 전신성홍반성루프스 환자 55명으로부터 채혈한 80개의 혈청을 대상으로 총 90검사를 시행하였다. 25명의 환자에서는 steroid나 cytoxan 등의 약제로 치료 전과 치료 후에 채혈한 짝검체 혈청을 분석하였으며 그 중, 10검체는 반복 측정하였다.

2. 방법

1) 효소면역법 검사(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

*E. coli*에서 유전자재조합법으로 생산 시판되는 human HSP 70항원(Stressgen Biotechnologies Corp., Victoria, BC, Canada)과 시판되는 단클론성 항HSP 70항체(Stressgen Biotechnologies Corp., Victoria, BC, Canada)를 이용한 checkerboard titration을 시행하여 항원과 항체의 적절한 희석배수를 결정하였다. 그리고 human HSP 70항원과 환자의 혈청을 이용한 ELISA를 실시하여 환자 혈청내의 항HSP 70항체의 농도를 구하였다. ELISA는 아래와 같은 방법으로 시행하였다.

Microplate (Immulon, Dynatech, USA)에 carbonate 완충 용액(15 mM Na₂CO₃, 36 mM NaHCO₃, pH 9.6)을 사용하여 HSP 70항원을 well당 각각 0.5 μg씩 넣고 4°C에 16시간동안 두어 부착시켰다. 그 후 1:2로 희석한 환자의 혈청을 각 well당 100 μL씩 넣고 37°C에서 1시간동안 반응시켰다. 이차항체로는 효소(horseradish peroxidase)가 결합된 항human IgG (Dade-Behring, Marburg, Germany)를 이용하여 각 well당 100 μL씩 분주하고 37°C에서 1시간동안 반응시켰다. Behring ELISA Processor III (Behringwerke AG, Marburg, Germany)를 이용하여 450 nm에서 흡광도(optical density, O.D.)를 측정하였다. 정상 대조군과 환자군에서 흡광도의 평균±표준편차(standard deviation, SD)를 구하여 비교하였고, 정상 대조군의 평균±2SD치를 양성 기준치(cut-off value)로 하였다.

2) SDS-PAGE와 Western blot (Immunoblot)

ELISA 흡광도가 양성 기준치 이상으로 나온 검체를 포함한 각기 다른 흡광도를 보이는 23검체를 임의 선택한 후 western blot을 시행하여 항HSP 70항체를 재확인하였다. 그리고 western blot의 결과와 ELISA 흡광도를 비교하여 western blot에서 band를 보인 검체들의 흡광도를 정량적으로 조사하였다. 실험과정은 다음과 같이 하였다.

Gel은 10% 분리 gel과 4% 누적 gel을 이용하였고 유전자재조합법으로 생산되어 시판되는 human HSP 70항원(Stressgen Biotechnologies Corp., Victoria, BC, Canada)을 단백질농도 0.1 mg/mL이 되도록 시료 완충액(0.2 M Tris-HCl, pH 6.8에 녹인 10% SDS, 5% 2-mercaptoethanol, 15% glycerol, 0.024% bromophenol blue)으로 희석하여 각 well당 2.5 μg씩 loading하

었다. 그리고 300 V에서 약 2시간동안 전기영동을 실시하였다.

Gel과 nitrocellulose membrane은 전이되는 방향을 고려하여 밀착되게 부착시킨 후 immunoblotting 기구에 수직으로 넣은 다음 transfer buffer로 채우고 500 mA에서 30분간 전이를 시행하였다. 전이가 끝난 다음 nitrocellulose membrane을 세척하고 blocking 한 후 환자의 혈청 20 μ L를 첨가한 다음 실온에서 2시간동안 진탕하면서 반응시켰다. 이차항체(horseradish peroxidase-conjugated 항human immunoglobulin IgG, Dade-Behring, Marburg, Germany)를 넣은 후 다시 30분간 진탕하면서 반응시켰다. 5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) 기질용액을 넣고 30분 후 발색 결과 나타난 band를 관찰하였다.

3) 병력 조사

SLE 환자군의 질병활성도를 알아보기 위하여 의무기록지를 조사하여 검체 채혈시기와 동시 또는 비슷한 시기에 측정된 systemic lupus activity measure (SLAM) 점수를 확인하였다. 채혈당시의 SLAM 점수가 있는 검체는 30검체이었고 이 중 20검체는 짝검체였다. 정상 대조군의 의무기록지를 후향적인 방법으로 조사하여 과거 및 현재의 병력을 알아보고, 항HSP 70항체 생성과 관계가 있을 것으로 생각되는 요인이 있는지 확인하였다.

4) 통계적 분석

ELISA 방법으로 측정된 항HSP 70항체에 대한 흡광도의 통계학적 분석은 Student's t-test를 사용하였고 25명의 짝검체는 paired t-test를 이용하였다. 유의 수준은 P value 0.05를 기준으로 판단하였다.

결 과

1. 정상 대조군의 항HSP 70항체 검출결과

정상 대조군 59명은 남자 36명, 여자 23명이었고 연령평균은 46세(연령범위 28-71세)였다. 흡광도는 0.15 ± 0.18 (평균 \pm SD, 범위: 0.007-1.064)이었다. 평균 \pm 2SD를 양성 기준으로 판단할 때 cut-off 흡광도 기준치는 0.51이었고 양성인 사람은 4명(7%)이었으며(Table 1, Fig. 1). 이들 모두에서 western blot을 시행하여 band를 관찰할 수 있었다.

2. 전신성홍반성루프스 환자군의 항HSP 70항체 검출 결과

SLE 환자군 55명 중 남자는 4명, 여자는 51명이었으며 평균 연령은 32세(범위: 16-57세)이었다. 환자 55명의 80검체로 90검사를 시행한 결과 흡광도의 평균은 0.13 ± 0.14 (범위: 0.011-0.945)이었다. 흡광도 0.51 이상으로서 양성으로 판단된 경우는 2예로 전체의 2.2%였다. 정상 대조군의 흡광도와 비교하였을 때

Table 1. Optical density (OD₄₅₀) of anti-HSP 70 ELISA of healthy control group and SLE patients

	Healthy control	SLE
No. of specimen	59	90
Mean	0.15	0.13
SD	0.18	0.14
Range	0.007-1.064	0.011-0.945

Abbreviations: SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus.

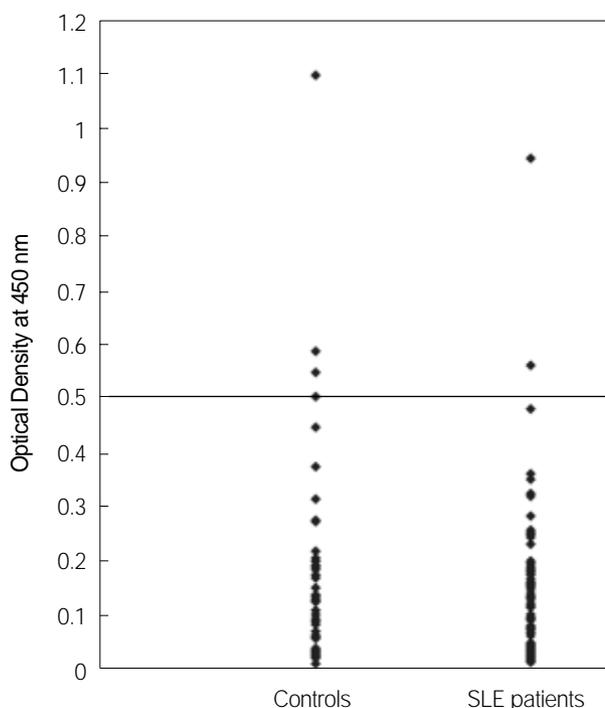


Fig. 1. Scattergram showing optical densities for anti-HSP 70 antibodies of SLE patients and healthy individuals.

두 군 간의 흡광도의 평균에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$, Fig. 1). 흡광도 0.51 이상의 2검체를 대상으로 western blot을 시행한 결과 모두 band가 나타나서 항체를 확인할 수 있었다.

전신성홍반성루프스 환자군과 정상 대조군의 검체 중 각각 다른 흡광도를 보인 23검체를 대상으로 western blot을 실시하여 western blot의 민감도를 알아보았다. 흡광도 0.36 이상인 환자는 9명이었고 이들 중 western blot에서 band가 나타난 환자는 7명(78%)이었다. 따라서 본 실험 조건에서는 well당 0.5 μ g의 HSP 70항원을 사용한 경우에 ELISA 흡광도가 0.36 이상이면 본 실험 조건의 western blot에서 band가 나타나는 것을 알 수 있었다.

3. 전신성홍반성루프스 환자의 질병활성도(SLAM)와 항HSP 70항체의 상관성

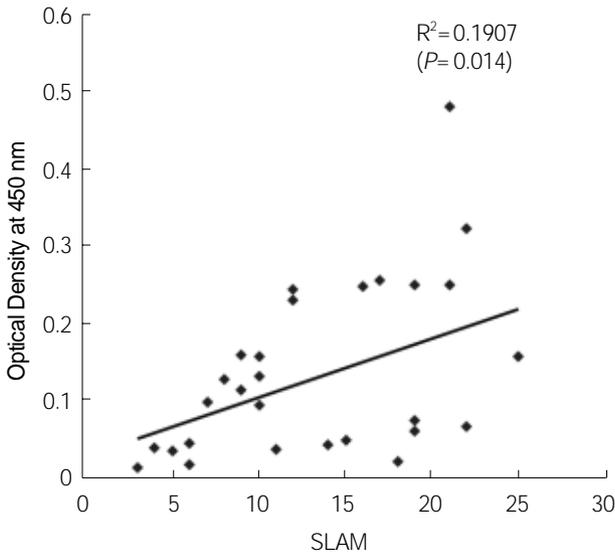


Fig. 2. The relationship between optical density of anti-HSP 70 antibodies measured by ELISA and Systemic Lupus Activity Measure of 30 SLE patients.

전신성홍반성루프스 환자들의 질병활성도를 나타내는 지표인 SLAM 점수와 항HSP 70항체의 상관성을 알아보기 위하여 SLAM 점수 조사가 가능하였던 30예에서 항HSP 70항체 측정용 혈액 채취 당시의 두 지표간의 상관 관계를 조사한 결과, 결정계수(r^2)는 0.19였지만, P value는 0.014로 통계적으로 유의하게 나타났다(Fig. 2).

4. 짝검체를 이용한 치료 전후의 항HSP 70항체 발현

부신피질호르몬이나 cytoxan 등의 면역억제제로 치료하기 전

Table 2. Comparison of the amount of antibodies measured by ELISA and Systemic Lupus Activity Measurement (SLAM) of the 10 paired samples

	Before Treatment		After Treatment	
	O.D.	SLAM	O.D.	SLAM
Mean	0.20	19.8	0.08	9.5
SD	0.02	19.7	0.002	14
Range	0.06-0.48	9-25	0.02-0.19	5-15

Abbreviations: O.D., optical density; SD, standard deviation.

과 치료 후에 채혈한 25개의 짝검체의 항HSP 70항체를 측정하여 비교한 결과, 치료하기 전 검체들의 흡광도는 0.18 ± 0.02 (평균 \pm SD)였고 치료한 후는 0.11 ± 0.01 으로서, 치료 후 항HSP 70항체가 감소하였다($P < 0.05$). 짝검체 25쌍 중 채혈당시 SLAM 점수를 측정할 10명의 20검체를 대상으로 치료 전후의 SLAM 점수와 흡광도 차이를 비교한 결과, SLAM 점수의 평균은 치료 전 19.8에서 치료 후 9.5로 감소하였으며($P < 0.01$), 흡광도는 치료 전 0.20 ± 0.02 에서 치료 후 0.08 ± 0.002 로 통계적으로 유의하게 감소하였다($P < 0.01$, Table 2, Fig. 3). 그리고 치료 전 SLAM 점수를 치료 후 SLAM 점수로 나눈 비와 치료 전 HSP 70의 흡광도를 치료 후 흡광도로 나눈 비 사이의 상관 관계를 조사한 결과 $r^2 = 0.66$ 이었다($P = 0.004$, Fig. 4).

고 찰

일명 스트레스 단백질이라고도 불리는 heat shock protein군 중 HSP 70은 그 특성에 대한 연구가 비교적 폭넓게 진행된 단백질로서, 세포의 내적 혹은 외적인 여러 종류의 자극에 의해서 세포내 합성이 증가되며 세포의 정상적인 형태 및 기능 유지에 중요

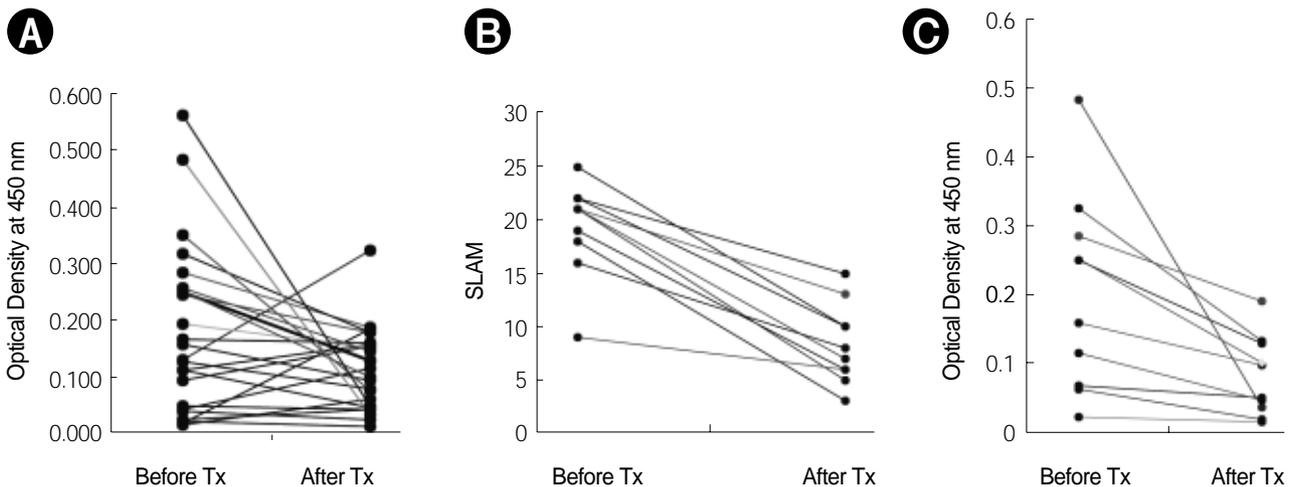


Fig. 3. The change of each parameters with treatment. (A) the change of optical density after treatment in 25 patients with SLE (B) the change of SLAM, and (C) optical density after treatment in 10 patients with SLE.

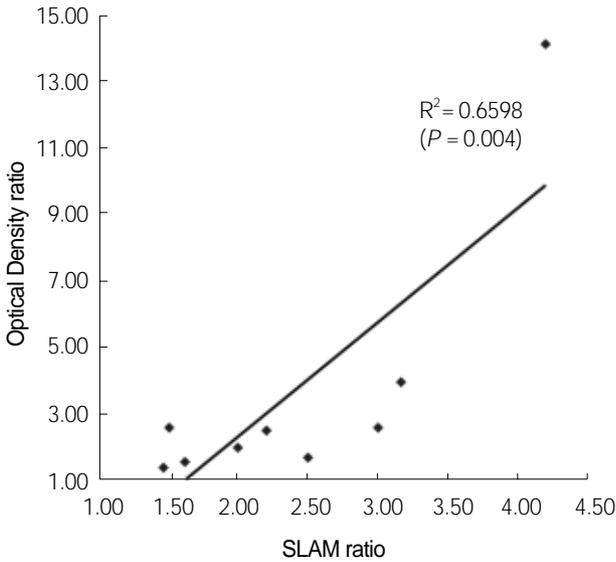


Fig. 4. Correlation between the ratios of SLAM and optical density of ELISA for anti-HSP 70 antibodies.

한 역할을 한다고 밝혀져 있다. 사람에게 있어 HSP 70 단백질을 발현하는 유전자는 6, 14, 21번 염색체 등 여러 염색체에 걸쳐 존재하는데 특히 6번 염색체의 단완에 존재하는 유전자가 HSP 70 발현에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있으며, MHC III 구역 내 보체 C2 유전자와 tumor necrosis factor (TNF) 유전자 사이에 존재한다[11]. HSP 70은 세포내 단백질을 세포표면으로 이동시켜 세포내 단백질에 대한 면역 반응을 유발하는 기능이 있으며 생물의 중간에 매우 유사한 아미노산 배열을 나타내어 자가면역 질환의 병인에 관련이 되는 것으로 추정되고 있다.

본 연구에서는 자가면역질환 중 전신성홍반성루프스 환자를 대상으로 환자의 혈청내 항HSP 70항체를 검출하고자 하였다. 또한 검출된 항HSP 70항체와 전신성홍반성루프스의 질병활성도의 관계를 조사하여 자가면역질환의 발병에 항HSP 70항체가 관여하는지 밝힘과 동시에 전신성홍반성루프스의 진단과 치료의 추적관찰에 있어서 임상적 유용성이 있는지 알고자 하였다.

본 연구에서 정상 대조군과 전신성홍반성루프스 환자군의 ELISA 흡광도 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$). 정상 대조군의 흡광도 평균 \pm 2SD인 0.51을 양성기준으로 판단할 때 전신성홍반성루프스 환자의 2.2%에서 항HSP 70항체가 양성인 반면 정상 대조군에서는 오히려 이보다 높은 7%가 양성으로 나타났다. 그리고 이들 양성 검체를 western blot으로 확인하였을 때 모두 band를 보였다. Pockley 등[12]은 정상인의 혈청에서 매우 높은 비율의 항HSP 70항체 양성률을 보고하였으며 남녀의 차이는 없다고 하였다. 또한 Arora 등[13]은 인도인을 대상으로 항HSP 70항체를 측정된 결과 전신성홍반성루프스 환자군에서 85%, 정상 대조군에서 60%가 양성이었다고 보고하면서, HSP 70항원 자체가 여러 생물체에 흔히 존재하는 항원이며, 불

결한 환경으로 인한 잦은 감염으로 인해 정상인에서도 높은 양성률을 나타낸다고 하였다. 본 연구에서도 정상 대조군에서 양성인 사람이 더 많았는데, 이들 양성인 사람을 대상으로 채혈당시 세균감염 등 항HSP 70항체의 생성을 자극할만한 급성 조건이 있었는지 병력을 조사하였으나 특별한 사항은 없었다. 그러나 우리나라의 경우 전체 인구에서의 결핵 유병률이 높으며 또 세균 감염증의 과거력이 매우 흔하기 때문에 정상 대조군에서 항HSP 70항체가 높게 검출된 것으로 생각되며, 따라서 항HSP 70항체는 전신성홍반성루프스 환자의 초기 진단 목적으로는 유용하지 않은 것으로 생각된다.

항HSP 70항체에 대한 ELISA 흡광도와 전신성홍반성루프스의 질병활성도를 나타내는 객관적인 지표인 SLAM 점수간의 연관성을 조사한 결과 결정계수는 0.19이었지만 P value는 0.014로 통계학적으로 유의하였다. 치료에 따른 흡광도의 변화를 조사하기 위해 치료 전후의 25쌍의 짝검체를 가지고 흡광도의 변화를 살펴본 결과 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 그리고 치료에 따른 흡광도의 변화를 보다 구체적으로 알아보기 위해 짝검체 중 채혈 시기와 동일한 시기의 SLAM 점수가 있는 10쌍의 짝검체를 대상으로 치료 전후의 SLAM 점수의 변화와 흡광도의 변화를 조사한 결과 치료 전 SLAM 점수의 평균은 19.8에서 치료 후 9.5로 감소하였으며 치료 전후의 ELISA 흡광도도 0.20에서 0.08로 감소하였다($P < 0.01$). 또한, SLAM 점수의 감소에 따른 흡광도의 감소를 직접 비교하기 위해서 치료 전후의 SLAM 점수의 비와 흡광도의 비를 구하여 상관성을 측정된 결과 $r^2 = 0.66$ 으로 비교적 우수하였다($P = 0.004$). 따라서 항HSP 70항체가 전신성홍반성루프스 환자에서 치료에 대한 반응을 평가하기 위해서는 유용한 지표로 판단되었다. 그리고 정량적 검사가 가능한 ELISA법이 western blot법보다 더 유용한 것으로 생각되었다.

정상 대조군과 전신성홍반성루프스 환자군간의 항HSP 70항체 양성율이나 흡광도의 차이는 없으면서 전신성홍반성루프스 환자군에서 치료 전후의 항HSP 70항체 흡광도에는 통계학적으로 유의한 차이가 있는 까닭이 밝혀져야 할 것으로 생각되는데, 아마도 항HSP 70항체가 세균감염 등에 의해 비특이적으로 생성되고 각 환자마다 기본 생성량에 차이가 있기 때문일 것으로 생각되며 이는 유전자의 다형성에 의한 것으로 추정된다. 따라서 앞으로 정상대조군을 대상으로 한 비특이적 항HSP 70항체 생성에 대한 연구와 기본적인 항HSP 70항체 생성에 관여하는 유전자의 다형성에 관한 연구가 필요할 것으로 생각되며, 항체가와의 상관성에 대한 연구도 이루어져야 할 것으로 사료된다.

이상의 결과에서 항HSP 70항체는 정상 대조군과 전신성홍반성루프스 환자군 모두에서 비교적 간편하게 ELISA법으로 검출할 수 있었으며 따라서 전신성홍반성루프스 환자의 진단 목적으로 항HSP 70항체의 검출은 유용하지 않은 것으로 생각되었으나, 전신성홍반성루프스 환자의 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 지표로서는 유용할 것으로 사료되었다.

요 약

배경 : Heat shock protein (HSPs), 또는 스트레스 단백질은 많은 생물의 종에서 면역매개단백질로 작용한다. 본 연구에서는 정상대조군 및 전신성홍반성루프스 환자의 혈청에서 항 HSP 70 항체를 검출하여 전신성홍반성루프스의 진단과 치료효과 판정에서의 그 임상적 유용성을 알아보려고 하였다.

방법 : 55명의 환자로부터 80개의 혈청과 59명의 정상대조군의 혈청을 대상으로 동시에 항HSP 70항체를 검출하였다. ELISA를 이용하여 항HSP 70항체를 검출하여서 양성인 검체는 다시 western blot으로 항HSP 70항체의 존재를 확인하였다. 환자들의 질병활성도는 병력기록지의 systemic lupus activity measure (SLAM)로 결정하였다.

결과 : 정상대조군과 환자군의 ELISA 흡광도는 0.15 ± 0.18 (평균 \pm S.D.)와 0.13 ± 0.14 이었다. SLAM 점수와 ELISA 흡광도의 상관성은 결정계수(r^2)가 0.19이었고 P value는 0.014로 통계학적으로 유의하였다. 그리고 25쌍의 짝검체의 치료 전후의 ELISA 흡광도는 0.18 ± 0.02 와 0.11 ± 0.01 로 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 25쌍의 짝검체 중 채혈 당시 SLAM 점수를 동시에 측정할 수 있었던 10쌍의 짝검체에서 치료 전후의 흡광도는 0.20 ± 0.02 와 0.08 ± 0.002 로 통계적으로 유의하게 감소하였다($P < 0.01$).

결론 : 항HSP 70항체는 전신성홍반성루프스 환자에서 진단적 유용성은 없었지만 환자의 치료관찰에는 유용한 지표로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Parsell DA and Lindquist S. *The function of heat shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins. Ann Rev Genet* 1993; 27: 437-96.
2. Pelham HR. *Heat shock proteins: coming in from cold. Nature* 1988; 332: 776-7.
3. Udono H and Srivastava PK. *Comparison of tumor specific immunogenicities of stress-induced protein gp96, hsp 90 and hsp 70. J Immunol* 1999; 152: 5398-403.
4. Kwak HI, Jun CD, Pae HO, Yoo JC, Park YC, Choi BM, et al. *The role of inducible 70-kDa heat shock protein in cell cycle control, differentiation, and apoptotic cell death of the human myeloid leukemic HL-60 cell. Cell Immunol* 1998; 187: 1-12.
5. Hendricks JP and Hartl FU. *Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. Ann Rev Biochem* 1993; 62: 349-84.
6. Jakob U and Buchner J. *Assisting spontaneity: the role of HSP 90 and small HSPs as molecular chaperones. Trends Biochem Sci* 1994; 19: 205-11.
7. Hunt C and Morimoto RI. *Conserved features of eukaryotic HSP 70 genes revealed by comparison with the nucleotide sequence of human HSP 70. Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6455-9.
8. Young D, Lathigra R, Handrix R, Sweetsa D, Young RA. *Stress proteins are immune targets in leprosy and tuberculosis. Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4267-70.
9. Kaufmann SH. *Heat shock protein and the immune response. Immunol Today* 1990; 11: 129-36.
10. Holoshitz J, Matitau A, Cohen IR. *Arthritis induced in rats by cloned T lymphocytes response to mycobacteria but not to collagen type II. J Clin Invest* 1984; 73: 211-5.
11. Milner CM and Campbell RD. *Structure and expression of the three MHC-linked HSP 70 genes. Immunogenetics* 1990; 32: 242-51.
12. Pockley AG, Shepherd J, Corton JM. *Detection of heat shock protein 70 (Hsp 70) and anti-Hsp 70 antibodies in the serum of normal individuals. Immunol Invest* 1998; 27: 367-77.
13. Arora SK, Singh G, Sehgal S. *Comparative evaluation of anti-heat shock protein antibodies in SLE and healthy controls. Scand J Rheumatol* 1995; 524: 160-3.