

면역

Adria R Sherman · Nora A Hallquist

영양과 면역(immunity)에 관한 연구는 시작된 지 얼마 안되지만 현재 급속하게 진전이 되어가고 있다. 제 55 장에서는 이 분야에 관한 최신의 정보를 선택해서 그것을 소개하기로 한다.

면역계(immune system)는 흉선(thymus), 림프절(lymph node), 비장, 골수등의 장기가 주이며 구성되어 있는데 생체내에서는 신경계에 다음 가는 복잡한 계통(system)이다. 면역계는 중추적 역할을 하는 기관(organ)을 갖고 있지 않으나 면역계내에서 또는 생체내의 다른 계통과 상호작용을 하고 있다. 이 복잡한 상호작용때문에 면역계는 외래성분(非자기(non-self))를 인식하여 그것을 공격하고 자기(self) 성분을 인식하여 그것을 지키는 것이 가능하게 된다. 면역계는 외래성분(foreign) 또는 림프관과 순환계를 사용해서 생체내를 신속하게 이동한다. 즉, 면역세포에 의한 항원(antigen)에 특이적(specific) 또는 비특이적(nonspecific)인 패트롤(patrol, 순찰)은 이 림프관과 순환계를 통해서 일어난다. 외래항원(foreign substance)에 대해서 특이적인 패트롤은 이전에 그 항원과 만나서 감작(sensitized)된 경험을 필요로 하는데 그 항원에 대해서 특이적으로 생체를 방어한다. 이에 대해서 항원에 비특이적인 패트롤은 비자기(nonself) 성분과 인식된 모든 외래항원으로부터 생체를 지키게 된다.

생체(숙주)가 박테리아, 바이러스 또는 화학항원(chemical antigen)과 만났을 때 방어(defense)의 최전선이 되는 것은 피부(skin)가 된다. 피부가 심하게 손상된 화상(burn) 환자가 감염증(infection)을 일으키기 쉽다는 것으로 보아 분명하듯이 피부는

외부로부터 이물이 들어오는 것을 막는 대단히 우수한 장벽(barrier)이 된다. 소화기계(gastrointestinal tract), 비뇨생식기계(genitourinary tract) 그리고 호흡기계(respiratory tract)와 같은 생체의 열려 있는 구멍에서는 외래항원의 침입은 점막(mucosa)에 의해서 보호되고 있다. 점막중의 강력한 단백질분해효소(proteolytic enzyme)와 분비형항체(secretory antibody)는 외래항원을 고정화(immobilize) 또는 파괴할 수 있다. 소화기계는 또한 음식물로부터 유래되는 항원으로부터도 생체를 방어하게 된다. 파이에르씨판(Peyer's patches) 이라고 부르는 림프절은 소화계에 부착되어 있는 면역기관이고 면역글로불린 A(immunoglobulin A, IgA)를 분비하고 B세포(B cell, B lymphocyte)를 대량 함유하고 있다. IgA는 기생충과 세균의 침입을 방어하는 항체이다. 파이에르씨판은 또한 이밖에도 대식세포(macrophage, 역자주석: 식작용기능을 갖고 있는 RES로부터 유래되는 세포), T세포(T cell, T lymphocyte) 그리고 자연살해세포(natural killer cell, NK cell, 역자주석: 각종 포유동물의 정상개체에 존재하는 작은 림프구와 유사한 세포이고 종양세포와 바이러스 감염세포를 자발적으로 죽이며 인터페론에 의해서 그 활성이 높아진다)와 같은 면역세포를 갖고 있다.

박테리아가 생체내에 무사히 침입하게 되면 숙주(host)로부터 공급되는 영양소를 이용해서 급속하게 증식, 성장하게 된다. 숙주(host)의 면역계는 즉시 이 침입자의 존재를 식별하게 된다. 즉 호중구(neutrophil) 또는 다형핵백혈구(polymorphonuclear leukocyte)라고 불리는 항원에 대해서 비특이적인, 혈액으로부터 유래된 림프구(lymphocyte)가 그 박테리아를 공격하고 탐식(phagocytize 또는 engulf) 하게 된다. 이 식작용(phagocytosis)은 세

Chapter 55 Immunity, Present Knowledge in Nutrition, Sixth Edition(1990). International Life Sciences Institute, Nutrition Foundation, Washington, D.C.

포호흡(cellular respiration)의 에너지폭발(energetic burst)로 시작되고 이때 산소 소비량의 증대, 핵소 오스일인산경로(hexose-monophosphate shunt) 활성의 증가, 그리고 살균작용이 있는 과산화수소(hydrogen peroxide)와 같은 활성산소(oxygen radicals)를 만들어 박테리아를 죽이게 된다. 이들의 세포 대사의 변화는 면역세포의 식균과 살균능력을 결정하는 지표가 될 수 있다. 호중구는 화학주성(chemotaxis)이라고 부르는 과정에 의해서 그밖의 면역세포를 동원하게 신호를 낸다. 다음에는 림프구가 화학친화성(chemoattraction)이라는 과정에 의해서 현장에 도착하는 것은 대식세포이다. 대식세포는 세균을 탐식(cugulf)하고 살균하며 동시에 면역계를 활성화시키는 수 많은 인자를 분비한다. 이들의 인자로는 특이적인 대식세포 활성화인자(macrophage activating factor), 인터류킨(interleukin) 그리고 프로스타글란딘(prostaglandin)이 포함된다. 또한 대식세포는 세포내로 들어간 박테리아의 세포 표면에 있는 항원을 처리하고 그리고 T세포와 B세포에 대한 항원을 제공하고 그 항원을 인식해서 그 박테리아에 대한 특이적인 공격을 개시하게 된다.

B세포가 활성화되면 형질세포(plasma cell)로 분화, 성숙되고 형질세포는 여러가지 항체를 생산하며 대식세포로부터 제공된 박테리아 항원의 고차구조의 거울상(mirror image)이 되는 항체를 대량으로 생산하게 된다. 일반적으로 항원(antigen)이란 항체의 생산을 촉진시키는 유해한 외래성물질을 말하며, 항체(antibody)란 특이항원의 침입에 대해서 B세포에 의해서 생산된 항원과 결합해서 복합체를 형성하는 것이며, 면역글로불린(immunoglobulin)이라고도 불린다. 이 항원항체복합체(antigen-antibody complex)는 면역세포에 의해서 생체로부터 제거된다. 체액성면역(humoral immunity)이란 세포 유래의 순환성분인 이 항체분자에 의해서 박테리아나 독소로부터 생체를 방어하기 위한 면역방어(immunologic defense)가 된다. 즉, 항체는 혈관을 통해서 생체내로 이동하고 증식하는 박테리아의 항원분자와 자물통과 열쇠와 같은 양식으로 결합한다. 세균에 항체가 결합하면 대식세포에 의한

옵소닌작용(opsonization)과 식균작용(phagocytosis)을 받기 쉽게 된다. 또한 항원항체복합체는 별도의 세균 파괴과정, 즉 연속적으로 활성화된 혈청단백질의 증폭(cascade) 반응인 보체계(complement system)를 촉진시킨다. B세포의 일부는 형질세포로는 분화되지 않는 기억 B세포(memory B cell)라는 것이 존재해서 동일한 세균에 의한 재차의 침입에 대응하게 된다. 이 기억B세포는 동일한 세균이 재차 생체내로 침입하게 되면 특이적으로 그리고 신속하게 활성화된다. 숙주가 감염의 임상 증상을 나타내기 전에 수 많은 세균이 기억 B세포로부터 유래되는 항체에 의해서 죽게 된다.

체액성면역(humoral immunity)의 능력은 플라크형성검사법(plaque formation assay)을 사용해서 B세포의 항체생산량을 측정하여 평가할 수 있다. 일반적으로 2종류의 항체가 이 방법에 의해서 측정된다. 면역글로블린 M(IgM)은 숙주에 대한 항원의 최초의 자극에 의해서 생산되는 것이며 이 반응은 일차응답(primary response)이라고 불리운다. 이에 대해서 면역글로블린 G(IgG)는 재차 또는 연속되는 항원자극에 의해서 생성되는 것이며 이 반응은 이차응답(secondary response)이라고 불리운다. 면역글로블린에는 이밖에도 IgA, IgE, IgD가 존재한다. IgA는 타액과 기관지액 등의 분비액에 풍부하게 존재하는 것인데 외래항원의 침입에 대해서 그 최전선에서 방어를 한다. IgE는 호염기구(basophil)와 비만세포(mast cell)에 있는 것으로 기생충에 대한 방어와 알레르기반응에 관여한다고 생각된다. IgD의 생물학적인 역할은 밝혀지지 않고 있으나 항원에 의한 림프구의 분화에 관여하는 것 일런지 모른다. 체액성면역의 제 2의 평가법으로는 리포폴리삭카리드(lipopolysaccharide, LPS)와 같은 식물성마이토겐(plant mitogen)으로 자극할 때의 B세포의 증식 도는 아구화(blast transform)를 측정하는 방법을 들 수 있다.

세포성면역(cell-mediated immunity)이란 항체라기 보다는 오히려 면역세포 자신이 직접 매개하는 면역방어가 된다. 즉 T세포 또는 자연살해 세포(natural killer cell, NK cell) 등의 림프 세포가 비루스나 세균의 감염 또는 종양성장(tumor growth)으로부터

생체를 보호한다. T세포와 NK 세포는 비루스에 감염된 세포나 암화된 숙주세포를 변화된 자기(self)로서 인식한다. 그 자극된 응답은 이때까지의 경험의 유무에 따라서 특이적인 반응에도, 비특이적인 반응으로도 된다. 이 세포성면역에 있어서는 면역계는 직접적인 세포-세포간 접촉(cell-to-cell contact)에 의해서 상대를 죽인다. 즉 면역세포는 그 자신이 생성하는 화학물질에 의해서 비루스, 감염세포나 암화세포에 구멍을 뚫어서 그 결과 그들을 파괴한다고 추측된다. 그와 동시에 림프구는 림포카인(lymphokine, 역자주석: 항원과의 접촉으로 자극된 후에 보조 T세포에 의해서 분비되는 불균일의 물질군이다. 항체는 아니고 세포성면역의 중개자이다)을 분비하고 그 림프구 자신 또는 그 밖의 림프구, 그리고 또 면역계 전체를 활성화한다. 이 림포카인에는 인터페론(interferon), 인터류킨(interleukin), 종양괴사인자(tumor necrosis factor) 등이 포함된다. T세포는 흉선에서 특이한 T세포 기능과 관련이 있는 표면표식자에 의해서 식별이 가능한 각 아형(subset)으로 분화, 성숙하게 된다. 그중에서 보조 T세포(T cell, 역자주석: 항원에 응답하는 특이적인 T세포 또는 B세포를 도와주며 대식세포와 같이 어떤 종류의 비림프구 세포를 활성화할 수 있는 T세포의 일군이다)는 감염에 대한 싸움에서 조정자(coordinator)가 되는 것이며 대식세포, B세포, T세포를 활성화한다. 일부의 항원은 보조T세포의존성(T helper-cell dependent)이며, 즉 B세포가 그 항원에 대한 항체를 생산할 때 보조 T세포의 도움이 필요한 것이다. 세포상해성 T세포(T cytotoxic cell)는 세포상해(cytotoxicity)라고 부르는 과정에 의해서 감염세포를 죽인다. 이 응답이 과잉으로 되지 않게 하기 위해서 억제 T세포(T suppressor cell)는 불활성화인자(deactivation factor) 또는 억제인자(suppressor factor)를 분비해서 그 응답을 저하시킨다. 피부의 알레르기반응을 위시한 지연형 과민반응(delayed hypersensitivity response)에는 특정의 T세포 아형(TD세포)이 관여하고 있다. 이 피부반응(skin reaction)은 검사하기가 용이하므로 세포성면역의 임상적인 측정방법으로서 널리 사용되고 있다. 세포성면역의 측정방법은

T세포를 자극하여 아구화(blast transform)시키는 또는 그 기능을 발현시키는 방법이다. 콘카나발린 A(concanavalin A, Con A, 역자주석: 적혈구를 응집시키고, T세포의 분열을 유발시키는 jack bean 으로부터 정제된 렉틴이다)와 식물성혈구응집소(phytohemagglutinin, PHA)는 T세포의 아구화를 촉진시키는 식물성 마이토겐이다.

수많은 물질이 면역세포에 의해서 합성, 분비된다. 이들의 물질은 면역세포의 기능의 발현을 촉진 또는 억제함으로써 면역응답을 조정하고 있다. 이들 인자의 생체내에 있어서의 농도와 그 활성은 숙주의 영양상태가 이상이 있으면 변화된다. NK 세포를 활성화하는 인터페론과 인터류킨 2(IL-2), T세포를 활성화시키는 IL-2의 생산을 촉진시키는 인터류킨 1(IL-1), 면역세포를 화학적으로 어떤 특정의 장소에 부착시키는 화학주성인자(chemotactic factor), 세포막의 지방질로부터 유래되는 물질로 호르몬과 유사한 방법으로 국소면역응답을 조정하는 프로스타글란딘(PG)이 그 예가 된다.

면역반응은 세포증식, 세포분화, 면역조절, 물질의 합성 및 분비, 수용체(receptor)에 의한 인식과 결합, 각 세포의 특이적인 기능의 발현 등의 대사 과정을 포함하고 있다. 그러기 때문에 영양상태가 나빠지면 그 영양소가 관여하는 대사과정을 포함한 면역기능은 저하된다고 생각하고 있다. 이 장(제 55 장)에서는 일반적인 영양불량과 철, 아연, 구리, 셀렌, 비타민 E, 비타민 A, β -카로틴, 비타민 C의 섭취불량에 관한 연구로부터 영양과 면역간의 관련성을 밝힌 연구를 선택해서 소개하고자 한다.

영양불량

영양불량(malnutrition)의 사람들은 감염증에 걸리기 쉽다는 것은 오래전부터 알려진 사실이다. 단백질-칼로리영양불량(protein-caloric malnutrition, PCM, 역자주석: 최근에는 protein-energy malnutrition, PEM이라고 부른다)에 의한 발병과 사망은 면역응답에 대한 PCM의 유해한 작용때문에 야기되는 것인데 그 작용의 정도는 PCM의 강도와 기간에 의해서 영향을 받는다.

PCM에 이환된 어린이에서 림프구수의 감소와 B세포와 T세포 아형의 비율의 이상이 Chandra¹⁾에 의해서 보고되었다. 즉, 영양불량의 어린이에서는 총 T세포의 수가 감소되고 또한 세포상해성T세포에 대한 보조T세포의 비율이 감소되었다. 이 총 T세포수의 감소는 T세포의 성숙의 저하를 의미하는 것이라고 생각된다. 또한 IgA를 생산하는 B세포와 세포상해활성을 갖고 있으면서 T세포의 표면표식자도 B세포의 표면표식자도 아닌 널세포(null cell, 역자 주석; B세포와 T세포에 특유의 표면 마커를 결여한 림프구)의 수는 영양불량의 어린이에서는 영양상태가 좋은 대조군과 비교해서 증가되었다¹⁾. 그러나 성인의 마라스머스(marasmus)환자에서는 이들 어린이와는 달리 림프구의 수와 그 비율에 이상을 찾아 볼 수 없었다²⁾.

단백질결핍식을 미리 3주간 섭취시킨후, 글리코겐의 복강내 투여에 의해서 실험적으로 자극된 랫트에서는 인공적인 화학주성인자(artificial chemotactic factor)에 대한 대식세포의 화학주성반응(chemotactic response)은 상승되었으나 천연의 화학성인자를 함유하고 있다고 생각되는 복수에 대해서는 대식세포에 대한 화학주성반응은 저하되었다³⁾. 이들의 결과로부터 단백질결핍식을 섭취한 랫트로부터의 대식세포는 화학주성인자에 대한 반응성을 유지하는데 복강내에서 새로운 화학주성인자의 합성능력을 저해한다고 생각된다. 그러나 단백질을 1주간 충분히 주면 양반응은 모두 정상치로 회복되었다. Paswell등⁴⁾은 단백질결핍 마우스에서는 대식세포의 카본클리어런스(clearance of carbon) 능력이 저하되는 것을 볼 수 있었는데 그 식작용능력도 저하되었다고 보고하였다. 또한 단백질결핍의 랫트에서는 대식세포의 살균능력(bacteriocidal activity)과 관련된 대사의 변화, 즉 산소 소비량과 핵소오스일인산경로활성의 저하도 관찰되었는데 이들의 변화는 전체적으로 살균능력에는 영향을 주지 않았다³⁾. 이에 대해서 어린이의 PCM 환자에서는 핵소오스일인산경로의 활성은 상승되었는데 대식세포의 세균으로부터 유래되는 화학주성인자에 대한 반응성과 살균능력의 저하를 볼 수 있었다⁵⁾.

PCM 환자에서 백신항원에 대한 항체생산응답의 저하는 충분히 입증되었다. 그러나 항체의 종류와 응답의 종류에 따라서 그 저하의 정도는 다르다. 이유후에 단백질결핍식을 준 마우스에서는 파상풍균독소(tetanus toxoid)에 대한 IgG의 생산은 저하되었으나, IgM의 생산은 저하되지 않았다⁶⁾. 이 감염증에 대한 이차항체응답의 저하는 최초의 면역시에 정상식으로 되돌려도 관찰되었다⁷⁾. 단백질결핍식을 준 2~3월령의 Ajax 마우스를 사람의 혈청트랜스페린(human serum transferrin)으로 반복해서 면역시켰더니 특이 항체의 생산량과 그 친화성의 저하를 볼 수 있었다⁴⁾. 영양불량의 인도 어린이에 있어서도 파상풍균독소에 대한 항체의 친화성이 특히 첫번째 투여후에 저하되었다⁸⁾. 그러나 영양섭취가 충분치는 않으나 그렇게 심한 영양불량을 일으키지 않은 나이제리아의 어린이에서는 어린이를 위한 정상적인 예방접종방법(routine infant immunization)을 시행했더니 파상풍균독소에 대한 정상의 항체응답이 관찰되었다⁹⁾. 이들의 결과로부터 PCM의 정도는 체액성면역을 좌우하는 중요한 요인이 되는데 그렇게 심하지 않은 영양불량의 경우에 백신의 투여는 유효하다는 것이 제시되었다.

Filtcau등¹⁰⁾은 자유섭취군과 비교해서 그 체중이 14일간에 30% 정도 감소하게끔 먹이를 제한한 CBA/J 마우스에서는 T세포 비의존성항원인 unritrophenylated Brucella abortus(TNP-BA)와 T세포의 의존성항원인 양의 적혈구(sheep red blood cell, sRBC)에 대한 일차항체반응이 저하되는 것을 볼 수 있었다. 또한 이들 연구자는 대사를 활발하게 하는 갑상선호르몬의 일종인 트리요오드티로닌(triiodothyronine)을 이들의 마우스에 투여하면, 두가지 항원에 대한 항체응답이 개선되는 것을 관찰하였다. 그러나 먹이를 제한한 마우스에 있어서 sRBC 항원에 대한 지연형과민반응의 저하는 트리요오드티로닌을 투여해도 개선되지 않기 때문에, 트리요오드티로닌은 B세포가 관여하는 체액성면역을 높이지만 T세포가 관여하는 세포성 면역을 향상시키지는 않는다고 추측되었다. 그들은 이들의 결과로부터 호르몬을 치료의 목적으로 투여하면

영양불량의 사람들에서는 백신접종과 그후에 일어나는 항원에 대한 노출로 항체반응을 향상시키는데 유효하다는 결론을 내렸다.

위에서 기술한 것 이외에 세포성면역반응은 PCM에 의해서 변화되었다. 혈청단백질이 30g/l 이하로 저하되지 않고 그 체중이 표준체중-신장비의 85% 이하로 감소된 120명의 환자를 피하지연형과민반응과 말초혈림프구수와 B와 T세포의 아구화반응을 지표로 해서 조사했더니 불과 얼마 안되는 세포성면역의 손상 밖에 관찰되지 않았다²⁾. 이에 대해서 체중의 감소도 혈청단백질의 저하도 없는 18예의 환자에서는 피하지연형과민반응과 T세포의 아구화반응의 저하를 지표로 했을때 세포성면역은 심하게 손상되었다. 그러나 정맥주사로 이들 환자에게 18일 간에 걸쳐서 영양을 재보급(nutritional repletion)하면 T세포의 응답이 회복되었다¹¹⁾.

내인성림프구조절인자라고도 불리는 인터류킨 1(IL-1)은 고도의 단백질결핍 환자에서는 저하되었다¹²⁾. 랫트를 사용한 바이오에세이(bioassay method)에 의해서 측정했더니 입원환자의 IL-1의 합성능력의 저하와 그 사망률간에 상관관계를 찾아볼 수 있었다. 그러나 정맥주사에 의해서 단백질과 칼로리를 보급하면 환자의 IL-1 합성능력은 회복되었다. 또한 비경구적으로 단백질과 칼로리의 보급을 받은 중증의 환자에서는 그 생존율이 상승되었다. 이들의 연구로부터 입원환자의 IL-1을 생산하는 능력은 그 생존율을 나타내는 지표가 될 수 있다고 생각하였다¹²⁾.

이상의 결과를 요약하면 PCM은 그 정도에 따라서 체액성면역과 세포성면역반응을 저하시키지만 영양상태를 개선하면 그 면역능력이 회복되는 것은 분명하게 되었다.

아 연

아연결핍증(zinc deficiency)은 영양불량, 위장질환, 신장병, 당뇨병, 알코올중독증, 암, 만성감염증에서 생길 수 있다. 이와같이 아연결핍증은 식사중의 아연(zinc, Zn)의 부족으로 여러가지 질병에서

생기기 때문에 폭넓게 사람들에서 발생한다. 사람에서 아연결핍증은 성장저해, 빈혈, 성기능부전(hypogonadism), 간비종대, 피부의 건조증, 정신적기면증(mental lethargy) 그리고 토식증(geophagia)을 일으킨다¹³⁾. 영양소로서의 아연과 면역의 관계는 상세하게 연구되었으며 면역응답은 식이성 아연필요량의 지표가 될 수 있다고 한다.

여러가지 생리반응과 면역응답에 대한 아연의 필요량은 동일하지가 않다. 이유후 28일간에 걸쳐서 아연의 섭취량을 0.9~40.4μg Zn/g식이의 범위에서 변화시킨 마우스에서는 3.4μg Zn/g식이의 아연섭취시에 그 혈청농도는 최대가 되고 또한 최대성장을 위해서는 5.4μg Zn/g식이의 아연섭취가 필요로 한다고 한다¹⁴⁾. 그러나 종양에 대한 자연살해세포의 면역방어(immunologic defense)를 최대로 하기 위해서는 그이상의 아연섭취가 필요하였다(40 μg Zn/g식이).

B세포에 의한 항체생산물응답은 아연이 결핍되면 저하된다. 항체생산의 저하는 장성말단피부염(acrodermatitis enteropathica)에 이환된 환자에서는 폐염, 결막염, 그리고 *Candida albicans*에 의한 감염증의 합병이 있게 된다¹⁵⁾.

새끼를 낳은후 5~17일간에 걸쳐서 어미랫트에게 아연결핍식(1.6 μg Zn/g식이)을 주었더니 그 새끼랫트에 있어서 T세포의존성, 비의존성항원의 구별 없이 1gM과 1gG 항체생산물응답이 저하되었다¹⁶⁾. 그러나 그후 2주간에 걸쳐서 아연을 충분히 주었더니 항체가(antibody titer)는 정상으로 회복되었기 때문에 젖을 먹는 기간중의 경미한 아연결핍(marginal zinc deficiency)은 항체응답을 영구히 손상시키는 것이 아니라고 생각된다. 이유후 6주간 아연결핍식(0.6~1.6μg Zn/g식이)을 섭취한 마우스에서는 T세포의존성항원에 대한 항체생산물응답은 저하되었으나 T세포비의존성항원에 대한 응답은 변화되지 않았으므로 B세포에 의한 항체생산을 돕는 보조 T세포의 능력이 아연결핍에 의해서 손상된다고 말하고 있다¹⁷⁻¹⁹⁾.

Fraker등¹⁹⁾은 또한 성숙한 아연결핍 마우스에 영양 재보급을 하면 T세포의존성 항원에 대한 항체응답이 회복될 수 있다는 것을 보고하였다.

또한 아연결핍시에는 세포성면역응답이 변화된다는 것은 잘 정정보고 되었다. 아연결핍식을 1개월간 준 7주령의 마우스에서는 디니트로플루오르벤젠(dinitrofluorobenzene) 항원을 피부 또는 피내로 투여하면 지연형과민응답이 저하되었다²⁰⁾. 그러나 3주간의 아연재보급으로 지연형과민응답의 이상은 정상으로 회복되었다.

PHA자극에 대한 T세포의 증식(proliferation)은 아연결핍 마우스에서 저하되었다²¹⁾. 그러나 아연결핍 마우스의 T세포에 아연을 충분히 준 마우스로부터 유래된 대식세포를 첨가해서 배양하였더니 T세포응답은 정상으로 회복되었다. 이들의 결과로부터 아연결핍에 의한 T세포응답의 저하는 대식세포의 조정기능이 결손되기 때문이라고 생각된다.

세포의 기능도 아연결핍에 의해서 저하되는 것 같다. 아연결핍식(0.5 µg Zn/g식이)을 4주간 섭취한 마우스에서는 흉선(thymus)의 중량이 감소되는 것이 관찰되었다¹⁷⁾. T세포는 흉선에서 성숙하기 때문에 흉선의 위축은 T세포의 기능의 저하와 관련이 있다고 생각된다. 아연결핍에 의한 장성말피부염이 있는 어린이에서는 PHA자극에 대한 T세포의 응답이 저하되었다¹⁵⁾. 또한 지연형과민반응의 측정법인 피부시험(delayed-hypersensitivity skin test)이 혈청아연농도가 낮은 10예의 어린이중 7예에서 음성 이 되었다. 그러나 황아연(zinc sulfate)의 투여(5~10mg/kg체중)로 혈청아연농도는 정상치로 회복되었으며, 또한 T세포의 응답성도 개선되었으며, 10예의 어린이 중에서 지연형과민반응의 피부시험이 양성으로 되었다. 아연결핍증의 성인에서는 림프구수의 감소, PHA에 대한 T세포의 응답성의 저하, 보조T세포에 대한 억제T세포의 비율의 증가, NK세포에 의한 세포상해활성의 저하, 대식세포에 의한 세포상해활성의 상승을 볼 수 있었다. 그러나 이들 면역응답의 이상은 1일 12mg의 염화아연(zinc chloride)을 정맥으로 주사해주면 개선되었다²²⁾.

아연결핍식을 준 여러가지 계통의 마우스에서 살해T세포(killer T cell)와 NK세포의 활성이 저하되는 것을 관찰하였다²³⁾. 이 NK 세포의 활성이 저하되는 것은 아연 결핍증의 환자에서도 볼 수 있었다²²⁾. 살해T세포와 NK세포는 종양에 대한 세

포성 면역에 관여하고 있기 때문에 아연의 영양상태는 암을 억제하는데 있어서 중요한 요인이 될 수 있을런지 모른다.

기생충에 대한 면역응답도 또한 아연결핍에 의해서 영향을 받는 면역방어기구의 하나이다. 마우스에서 아연결핍식을 8일간 섭취시킨 후 사가스병(Chagas' disease)의 원인이 되는 남아메리카산의 기생충인 *Trypanosoma cruzi*로 감염시키면 감염 15일째에 그 혈액중의 기생충의 양이 대조군의 20배로 증대되었다²⁴⁾. 그리고 감염후 22일까지 그의 약 80%가 죽었다. *Trypanosoma cruzi*에 감염된 아연결핍 마우스에서는 또한 그 대식세포에 의한 활성산소(oxygen radical)의 생성이 억제되었다. 활성산소의 생성은 병원체를 제거하기 위해서 필요 불가결한 식작용의 초기반응이다²⁵⁾. 그러나 *in vitro*에서 30분간 생리적인 농도의 아연을 투여하면 아연결핍 마우스로부터 유래된 대식세포는 정상적으로 기생충을 죽일 수 있었다²⁴⁾. 이들의 결과로부터 아연은 활성산소의 생성에 필요 불가결한 것이라고 말할 수 있다.

면역응답의 또 다른 중요한 측면은 면역세포의 기억능력(memory function)이다. DePasquale-Jardieu와 Fraker²⁶⁾는 면역후(postimmunization)에 아연결핍식을 28일간 투여한 마우스에서 sRBC항원에 대한 이차응답(secondary response)이 대조군과 비교해서 43%로 저하되는 것을 볼 수 있었다²⁶⁾. 방사선 조사를 한 대조군 마우스에 아연결핍마우스로부터 유래된 비장세포를 옮겨넣어주어도 그 기억응답은 회복되지 않았으며 또한 그후 4주간에 걸쳐서 충분한 아연을 재보급해줘도 기억능력은 부분적으로 밖에 회복되지 않았으므로, 기억세포(memory cell)는 아연결핍으로 파괴된다고 확인하였다²⁶⁾. 일차백신 투여(primary vaccination)후 숙주를 방어하기 위해서 생기는 이차응답은 기억세포를 통해서 일어난다. 이때문에 아연의 영양상태가 개선되기까지 아연결핍증의 어린이에 대해서는 백신투여를 해서도 안된다고 생각된다.

아연결핍으로 인해서 생기는 면역능력(immunocompetence)의 손상은 숙주의 체중이 회복되기 이전에도 원 상태로 되돌릴 수 있다¹⁵⁾¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾. 그러나

임신시에 그 어머니가 중등도의 아연결핍(5mg/kg 식이)을 일으킨 새끼 마우스에 대해서 충분한 양의 아연을 재보충해 줘도 2.6~10주령에 있어서 sRBC항원에 대한 IgM 항체응답은 완전히 회복되지 않으며 그러나 이 항체반응의 저하는 그의 2세대 때와 3세대에서 찾아볼수 있었다²⁷⁾.

*in vitro*에서 아연의 첨가는 면역응답을 향상시킨다. IL-2에 대한 T세포의 증식반응은 배지에 아연을 첨가(0.10~0.015mmol/l)하면 증대되었다²⁸⁾. 또한 아연 첨가는 처음부터 *in vitro*의 조건이 최적이지 아닌 농도에서의 PHA자극을 받은 T세포의 IL-1에 대한 야구화반응을 증대시키는 것을 알 수 있었다.

최근에 늙은 동물의 면역계가 저하된 것을 아연의 보충보급으로 개선된다는 것이 보고되었다. *in vitro*에서 24월령의 마우스 비장세포에 아연을 보충 첨가(200 μ mol/l)하면 T세포의존성 항원이 sRBC에 대한 항체 생산반응이 증가되었다²⁹⁾. 이때 IL-1의 생산량은 증가되었으나 IL-2의 생산량은 증가되지 않았다. 또한 아연을 배지에 보충첨가(200 μ mol/l)하면 Con A에 의한 T세포의 B세포자극인자(B세포의 항체생산을 촉진시키는 인자)의 생성도 증대되었다³⁰⁾. 이와같이 *in vitro*에서의 아연의 보충첨가는 세포가 자극을 받은 후 24시간 이내에 가장 효과적이고, 첨가가 늦어지면 역으로 저해적으로 작용한다. 그러나 *in vivo*에서의 실험에는 한계가 있으며 이것이 그대로 *in vitro*의 경우에 적용되지 않을 가능성도 있다.

Bogden³¹⁾은 아연의 보충보급을 받고 있지 않은 노인환자에 있어서 아연과 면역상태를 측정하였다. 식사중 아연의 양은 검사한 100명중 90%에서 RDA이하였다. 7종류의 항원에 대한 지연형과민반응은 환자의 41%에서 음성이고 이 결과는 혈청 아연농도와 밀접한 상관관계가 있었다. 체액성 및 세포성면역반응은 아연결핍으로 저하되기 때문에 아연의 영양상태는 노인에서 면역능력의 저하와 감염증의 증가와 관련이 있다고 생각된다.

철

철결핍(iron deficiency)과 면역응답에 관한 연구

는 최근에 많이 알려지고 있으나 반드시 동일한 결론을 얻었다고 말할수 없다. 이들 모순의 일부는 방법론이나 연구대상의 차이와 건강과 영양에 관한 그밖의 문제점이 있기때문에 생긴 것이라고 설명하고 있다.

남아프리카에 거주하는 철결핍성빈혈의 어린이 20명을 조사한 바에 의하면 이들의 혈청면역글로불린농도와 타액중의 IgA항체농도는 정상이고 파상풍균독소자극(tetanus toxoid stimulation)에 대해서 항체생산반응이 일어난다는 것이 밝혀지게 되었다³²⁾. 또한 혈청중의 보체(serum complement) 농도도 정상치의 범위에 있었다. 그러나 총림프구수와 피내의 지연형과민반응은 저하되었으며 옅소닌작용(opsonization)은 정상이었다.

철결핍증의 어린이로부터 얻은 호중구는 그 살균능력과 화학주성은 저하되었으나 니트로블루 테트라졸리움(nitroblue tetrazolium, NBT)시험으로 측정했더니 그 살균작용의 에너지 대사에는 이상을 찾아볼 수 없었다³²⁾. NBT색소의 환원은 살균작용에 필요 불가결한 철을 함유하는 시토크롬 b에 의한 식세포의 호흡폭발에 의해서 생기는 것이다. 그러나 Chandra³³⁾는 이 결과와는 달리 혈청비타민 B₁₂와 엽산의 농도는 정상인데 철결핍증의 증세를 갖는 1~8세의 12예의 인도 어린이의 호중구에서는 그 NBT색소의 환원능력이 저하된다는 것을 알아내었다. 또한 그 살균능력도 저하되어 있었다. 그러나 옅소닌작용과 식작용능력은 연령이 동일한 대조군과 비교해보면 이상을 찾아볼 수 없었다. 이들 환자에 4~7일간 철을 비경구적으로 투여하면 그 식세포의 세포호흡은 정상치로 회복되었다³³⁾. 또 다른 연구자는 영양불량이나 감염증을 일으키지 않고 철결핍성빈혈의 증세를 갖고있는 50세의 어린이를 조사하여 그 식세포의 세포호흡은 NBT시험에서는 이상을 찾아볼 수 없었으나 NBT시험보다 정량성이 있는 핵소오스일인산경로활성을 지표로 한 방법에서는 저하된다는 것을 밝혔다³⁴⁾. 또한 살균능력도 저하되어 있었다³⁴⁾. Kochanowski와 Sherman³⁵⁾은 철결핍의 갓난 랫트에서는 그 살균능력은 NBT시험에 의하면 저하되었으나 말초혈중의 식세포의 비율은 역으로 증가된 것을 밝혔다.

이때문에 철결핍에 있어서는 정상으로 작용하지 않는 식세포의 비율이 증가되는 것이라고 추측된다. 감염증과 PCM의 증세가 없는 철결핍으로 빈혈상태에 있는 6~23개월의 어린이 10예를 조사한 바에 의하면 그 식작용에는 변화가 없으나 살균작용은 저하된다는 것을 밝혔다³⁶⁾. 이들의 어린이에게 황산철, 아스코르브산 제제를 경구적으로 3~4일간 투여해도 그 살균능력은 회복되지 않았다. 그러나 15일간 투여하면 살균능력은 정상치까지 회복되었다. 이들의 결과로부터 철은 호중구의 성숙에 필요한 것이라고 생각된다.

호중구의 살균능력은 철결핍에 의해서 저하되는데 그것은 철을 충분히 투여하면 회복된다. 철함유 효소인 미엘로퍼옥시다아제(myeloperoxidase)는 그 산화반응에 의해서 세균을 파괴하는데, 철결핍에 의해서 그 활성은 변화되지 않는다³⁴⁾, 저하된다³⁷⁾라는 등의 보고가 있다. 이 미엘로퍼옥시다아제활성의 저하는 철결핍의 의한 식세포의 살균능력의 저하의 원인이 될 수 있다고 생각하고 있다.

철결핍의 어린이에서 디프테리아균이나 과상풍균 독소항원에 대한 항체반응은 그 B세포의 수의 증가는 없으며, 변화되지 않든지 항진시킨다는 보고가 있기 때문에³⁸⁾, 항원에 대한 특이항체 생산능력은 철결핍에 의해서 상실되지 않는다고 생각했다. 그러나 철투여량만을 변동시킨 갓난 랫트를 모델동물로 하고 또한 고감도의 플라크 시험에 의해서 sRBC 투여에 대한 항체생산량을 측정했더니 그 어미랫트가 임신기 및 젖을 주는 기간을 통해서 철결핍식을 섭취했을때 그 새끼에 있어서 항체생산응답의 저하를 볼 수 있었다³⁹⁾. 그 새끼 랫트에 철을 충분히 투여했더니, 철결핍 자체는 해소되었는데 IgM과 IgG 항체생산량은 회복되지 않았다. 즉 어미로부터 유래되는 철결핍은 그것을 완전히 해소될때까지 철을 단기간 섭취시켜도 회복되지 않는 체액성면역의 손상을 일으킨다. 위에서 말한 2가지 결과의 상이점은 사람과 랫트의 종이 다르기 때문에, 또는 sRBC에 대한 B세포반응이 보조 T세포의존성인데 대해서 과상풍균독소에 대한 것은 비의존성이기 때문에 생긴 것이라고 추측하고 있다. 즉 철결핍은 보조 T 세포의 기능에

유해한 작용을 주는 것 같다.

세포성면역은 동물과 사람에서 철결핍으로 떨어지게 된다. 철결핍의 갓난 랫트에서는 비장과 흉선과 같은 면역조직의 구성세포의 수가 현저하게 감소되어 있으며⁴⁰⁾ 또한 이들은 철의 투여로 용이하게 회복되지 않는다는 것을 찾아볼 수 있었다³⁹⁾. 이와같은 사실은 철결핍에 있어서 볼 수 있는 세포성면역의 손상의 이유가 될수 있다. 철결핍으로 빈혈을 일으킨 마우스의 비장림프구에서는 ConA와 PHA에 대한 T세포아구화반응과 LPS에 대한 B세포아구화반응이 저하되었다⁴¹⁾. 그러나 이들의 아구화반응은 철을 충분히 주면 10일 이내에 정상으로 되돌아 왔다. 또한 철결핍에 의한 빈혈⁴²⁾ 또는 빈혈과 류마티스양관절염(rheumatoid arthritis)을 병발하고 있는 환자의 림프구를 조사한 즉 그 식물성마이토겐 자극에 대한 아구화반응의 저하가 관찰되었다⁴³⁾. 또한 철결핍증의 어린이에 있어서 PHA와 Candida에 대한 아구화반응도 정상치 이하가 되었다³²⁾⁴⁴⁾. Joyson등⁴⁵⁾은 철결핍성빈혈의 성인 환자 12예를 조사하여 그 림프구의 아구화반응과 지연형과민반응이 저하되어 있다는 것을 밝혔다. 그러나 빈혈이 있는 일부에서는 그 B세포와 T세포의 비율은 감소되어 있으나 PHA자극에 대한 T세포아구화반응은 저하되지 않고 또한 형성 IgG 항체농도는 역으로 유의하게 상승되었다⁴⁶⁾. 이들의 어린이와 임신부에 있어서 PHA에 대한 T세포아구화반응이 다른 것은 임신부는 원래 T세포의 반응성이 저하되어 있기 때문이라고 생각된다. 즉 임신기에 철결핍성빈혈이 발생해도 그 T세포의 아구화반응이 좀더 저하되는 일은 없을 것이다. 철은 DNA활성에 필요한 리보뉴클레오티드 환원효소(ribonucleotide reductase)의 보조효소로서 불가결한 성분이다. 따라서 위에서 말한 림프구의 증식반응의 저하는, DNA합성의 저하로 초래되는 리보뉴클레오티드 환원효소활성의 저하로 설명될 수 있을런지 모른다. 그러나 철은 일반적으로 여러가지의 전구세포가 분화하는데도 필요한 것이라고 말하고 있다. 철결핍이 어떤 메카니즘으로 T세포와 B세포의 아구화반응을 약화시키는지를 해명하기 위해서는 말할것도 없이 좀더 연구가 필요할

것이다.

어미랫트를 임신기와 젖을먹이는 기간에 철결핍 식이로 사육했더니 그 21일령의 새끼랫트의 NK세포의 종양세포주 YAC-1에 대한 세포상해 활성이 저하되는 것을 관찰하였다⁴⁷⁾. 미리 *in vivo*에 있어서 종양세포에 의해서 자극된 61일령의 철결핍마우스에서는 그 비장세포와 복강세포의 *in vitro*에 있어서 종양세포 상해활성이 저하되었다⁴⁸⁾. 이들의 결과로부터 철결핍은 세포상해활성을 발현하기 이전의 효과세포(effector cell)에 대해서는 그 감수성과 수의 저하, 그리고 어미 세포상해활성을 발현하고 있는 효과세포에 대해서는 그 기능의 저하를 초래한다고 추측된다.

면역조절인자(immune mediator)의 변동은 체액성 및 세포성면역 모두를 저하시킬 수 있다. 대식세포 저해인자(macrophage inhibitory factor)의 생산저하는 성인의 철결핍성 빈혈환자에서 관찰되었다⁴⁵⁾.

인터페론은 대식세포에 의해서 생산되는 사이토카인(cytokine)이고 NK세포의 종양세포와 비루스 감염세포에 대한 세포상해반응을 촉진한다. 임신기와 젖을주는 기간에 철결핍식으로 사육된 랫트의 새끼를 우두비루스(vaccina virus)로 자극시킨후 그 NK세포를 *in vitro*에서 인터페론 존재하에서 배양하였더니, NK세포의 세포상해활성이 대조군보다도 저하된다는 것이 밝혀졌다⁴⁹⁾. 이유후 6주간에 걸쳐서 철결핍식으로 사육한 랫트의 NK세포는 동시에 첨가한 같은 종류의 대식세포로부터 생산된 인터페론에 대해서는 반응을 했으나 그 세포상해활성을 찾아볼 수 없었다⁵⁰⁾. 이들의 결과로부터 세포성면역의 조절인자인 인터페론의 기능은 철결핍의 영향을 받는다고 생각된다.

철결핍에 의해서 복강세포(peritoneal cell)의 IL-1생산능력은 저해된다⁵¹⁾. IL-1은 활성화대식세포에 의해서 생산되며 발열반응(febrile response)을 일으키고 보조T세포 활성을 강화하여 IL-2를 생산하게 된다. 이 IL-2는 마이토겐 자극과 함께 T세포 표면의 트랜스페린 수용체(transferrin receptor)의 표현량을 증가시키고 또한 T세포의 아구화반응을 증대시킨다⁵²⁾. 이와같이 IL-1은 T세포의 IL-2생산을

촉진시킨다고 생각하기 때문에 만일에 철결핍으로 IL-1이 감소되면 아마도 IL-2의 생산량도 저하되고 그 결과 세포성면역에 이상이 생길 수 있게 된다.

트랜스페린(transferrin)은 혈청중에서 철의 운반에 관여하는 단백질이다. 트랜스페린 수용체는 여러가지 활성화단계의 대식세포에서 발현된다⁵³⁾. 만일에, 면역에서 트랜스페린 수용체의 역할이 해명된다면 면역응답에 대한 철결핍의 영향도 현재 이상으로 밝혀지게 될 것이다.

철의 과잉섭취(iron overload)도 면역계에 악영향을 준다고 하지만 현재까지는 이 분야에 대한 연구는 많지 않다. 철의 보충보급이 감염증과 영양불량에 의한 어린이의 사망과 관련된다는 보고가 있을 뿐이다. 1970년에 1~5세의 어린이 40명중에서 13명이 철과 단백질의 보충보급으로 사망했다는 보고가 있다⁵⁴⁾. 또한 소말리족 유목민(Somali nomad)의 철결핍증 성인 71명이 1개월간 매일 900 mg의 황산철을 경구적으로 섭취하였더니 말라리아(malaria), 브루셀라병(brucellosis) 그리고 결핵등의 감염증의 발생빈도가 대조군(placebo)의 67명과 비교해서 증대되었다⁵⁵⁾. 그러나 특발성혈색소증(idiopathic hemochromatosis), 겸상적혈구빈혈(sickle cell anemia) 그리고 탈라세미아(thalassemia)와 같은 철과잉에 의한 질병에서의 철의 과잉섭취가 직접 그 환자의 감염증의 발생빈도를 증대시키는 것은 아니다⁵⁶⁾.

인공투석을 받고 있는 철과잉증 환자를 대상으로 한 최근의 연구에 의하면 그 환자의 혈중호중구의 식균능력과 살균능력이 저하된 것이 분명하게 되었다⁵⁷⁾. 철과잉에 의한 호중구의 기능저하와 *Yersinia enterocolitica*의 독성상승이 그 균에 의한 감염빈도의 증가의 원인이 된다고 생각된다.

암환자를 화학요법으로 치료할 때 치료후 1~15일에서 과립구감소증(granulocytopenia)와 발열과 함께 포화 트랜스페린(transferrin saturation)의 증가된 과철혈증(hyperferremia)을 볼 수 있었다⁵⁸⁾. 95% 철포화트랜스페린(iron-saturated transferrin)을 포함한 신선한 사람혈청을 배지에 첨가하면 포화트랜스페린의 증가는 시험관내에 있어서 *Escherichia coli*와 *Streptococcus aureus*의 증식을 촉진

시켰다⁵⁸⁾.

수혈요법의 결과 철과잉이 된 중증의 탈라세미아 환자에서는 자연살해세포의 표적세포 K562에 대한 세포상해활성이 저하되었다⁵⁹⁾. 따라서 종양에 대한 자연면역(natural immunity)은 철과잉으로 변화된다고 생각된다.

철결핍이 체액성 및 세포성면역을 저하시키고 그 결과 감염증이 증가된다는 것은 많은 사실로부터 증명되었다. 이 면역기능의 저하는 철의 투여로 그 상태를 개선하면 회복되기도 한다. 그러나 철의 과잉섭취로 면역기능을 저하시키고 어떤 종류의 질병의 발생원인이 된다. 현재로서는 이 역설(파라독스 paradox)은 해명되지 않고 있다. 면역응답에 있어서 철의 특수한 역할을 규명하기 위해서는 좀더 연구가 필요하다.

구 리

구리결핍증(copper deficiency)은 일반적으로 면역계를 저하시킨다고 알려져 있으나 면역계에 있어서 구리의 생화학적 역할에 관해서는 현재로서는 밝혀지지 않고 있다. Koller등⁶⁰⁾은 구리결핍시의 여러가지 면역반응의 변화를 측정하였다. 출생후 8주에 걸쳐서 구리결핍식을 섭취한 랫트에서는 흉선 중량의 감소나 패류해 모시아닌(keyhole limpet hemocyanin, KLH)항원에 대한 IgG항체 생산응답의 저하와 NK 세포의 세포상해활성의 저하가 관찰되었다⁶⁰⁾. 그러나 지연형과민반응이나 면역조절(immunoregulation)의 역할을 하는 프로스타글란딘(PGE₂)의 농도에는 식사중의 구리의 양에 의해서 영향받지 않았다. 즉, 흉선 중량의 감소는 T세포 기능의 측정방법의 하나인 지연형 과민반응에 영향을 주지 않았다는 것이 된다. KLH는 T세포 의존성 항원이기 때문에 B세포 또는 헬퍼T세포의 기능의 저하, 특히 항체가의 감소를 초래한다고 추측된다. 구리결핍식(1mg Cu/kg식사) 섭취후 발암물질인 아세틸아미노플루오렌(acetylaminofluorene)과 디메틸니트로소아민(dimethylnitrosamine)을 투여한 랫트에서는 그 간의 종양의 발생률이 구리과잉식(800mg Cu/kg식사) 섭취군보다

상승되었으나 그 원인의 하나는 구리결핍 랫트의 NK세포 활성의 저하에 의한다고 생각된다⁶¹⁾. 그러나 이 NK세포 활성의 저하는 PGE₂의 면역억제 효과(immunosuppressive effect)에 의한 것은 아니다.

마우스에 있어서 구리의 필요량을 결정하기 위해서 어미 마우스를 구리 함량을 변동시킨 식사(0.5, 1.2, 6mg Cu/kg 식사)로 사육한 후 그 새끼 마우스에 어미와 동일한 식이를 그 4주령 때부터 8주령 때까지 투여하였다⁶²⁾. 그 결과 결과 $\leq 1\text{mg Cu/kg}$ 이하의 구리결핍식 섭취군에서는 흉선위축증(thymic atrophy)과 거비증(splenomegaly)과 심장비대(cardiomegaly)가 관찰되었다. 그 영향은 암컷보다 수컷에서 현저하였다. 또한 이 구리결핍식의 섭취군에서는 그 비장세포의 LPS에 대한 반응성이 대조군보다 저하되었다. 또한 0.5~1.0mg 구리/kg 식사 섭취군에서는 그 등의 결핍의 정도에 따라서 비장 T세포 각 아형의 감소를 볼 수가 있었다.

구리결핍의 위험성이 있는 동물종(species)에 있어서 구리의 보충투여(supplementation)는 면역능력(immunocompetence)을 높이는 것과 같다. 스코틀랜드 블랙 페이스(Scottish Blackface lamb)는 일반적으로 생체내에서의 구리의 농도가 낮은데, 살균에 의한 감염증을 일으키기 쉽고 그 때문에 사망률이 높다⁶³⁾. 그러나 그 6주령이 된 때에 구리를 투여하면 그 생존률이 상승되었다. 또한 구리결핍을 합병한 마라스머스(marasmus)의 어린이가 회복될 때 구리의 보충 투여에 의해서 호흡기 감염증의 발생률이 현저하게 감소되었다⁶⁴⁾. 그러나 이 구리의 보충 투여는 마라스머스로부터의 회복기에 있는 어린이에게 젖을 주체로 한 식사를 다시 섭취할 때에 해야된다.

셀 렌

셀렌(selenium, Se)은 세포의 항산화에 관여하는 글루타티온퍼옥시다아제(glutathione peroxidase, GPx)의 기능을 하기 때문에 셀렌결핍은 체액성 및 세포성 면역의 저하를 초래한다. 셀렌은 또한 지방질 산소화효소(lipoxygenase)에 의한 류코트리엔

(leukotriene)과 같은 에이코사노이드(eicosanoid) 유도체의 합성에도 필요하게 된다⁶⁵⁾.

GPx는 호중구를 과산화물의 상해로부터 보호하게 된다. 셀렌 결핍은 GPx활성의 저하를 초래하고 이것에 의해서 과립구(granulocyte)가 과산화수소를 대사할 수 없기 때문에 과립구중에 과산화수소가 축적되게 된다⁶⁶⁾. 또한 그 과산화수소의 대사가 불가능하며 슈퍼옥시(superoxide) 생성장치가 파괴되기 때문에 핵소스일인산경로계가 작동하지 않게 된다⁶⁷⁾.

12내지 15주간에 걸친 셀렌결핍식을 섭취한 랫트에서는 그 호중구의 세포 상해활성이 나타나는데 필요불가결한 호흡폭발과 슈퍼옥시드 형성계가 저하 되어 있다는 것이 분명하게 되었다⁶⁷⁾. 또한 셀렌결핍식을 5주간 섭취한 랫트의 호중구에서는 그 효모에 대한 식균작용은 변화되지 않았으나 살균작용은 저하되어 있다는 것이 밝혀졌다⁶⁸⁾.

셀렌결핍은 항체생산계에 대해서도 악영향을 끼친다. 셀렌결핍식을 4주간 섭취한 마우스에서는 sRBC 항원에 대한 IgM 항체가는 변화되지 않았으나 IgG 항체가는 저하되었다. 임신기와 필유기에 셀렌 결핍식을 섭취한 마우스의 새끼에 또 다시 이유후 4주간에 걸쳐서 셀렌결핍식을 주었더니 sRBC 항원에 특이적인 IgM과 IgG 항체가의 저하가 관찰되었다⁶⁹⁾. 이들의 결과로부터 셀렌의 결핍은 그 세대의 이차 항체응답을 저하시키고 더 나아가서 다음 세대에 있어서는 일차 및 이차 항체응답을 저하시킨다는 것이 분명하게 되었다.

셀렌의 보충 투여에 의해서 면역계가 활성화된다는 것이 밝혀지게 되었다. 예를들면 미러서 말라리아 백신의 접종을 받은 마우스에 음료수와 함께 셀렌을 보충하면(2.5mg/L 자유롭게 섭취) Plasmodium berghei 감염에 대한 저항성이 유의하게 상승되었다⁷⁰⁾. 셀렌을 충분히 주어서 키운 마우스에서는 sRBC 항원에 대한 IgG 항체 반응은 상승되지 않았으나 IgM 항체 반응은 증대되었다⁷¹⁾. 그러나 그 효과는 247일령의 늙은 마우스에서는 거의 찾아볼 수 없었다⁷²⁾. 10주간에 걸쳐서 충분한 셀렌의 공급을 받은 마우스에서는 그 항체 생산세포수의 증가가 관찰되었는데 이것은 항체가

의 상승을 불러 일으켰기 때문인지도 모른다⁷³⁾. 셀렌을 저농도로 투여했을때 살모넬라 백신에 대한 항체가 상승은 찾아볼 수 없었으나 고농도로 투여하면 그것이 약간 상승되었다⁷⁴⁾. 셀렌결핍증의 양에 피하주사로 셀렌을 투여하면 저농도(5mg)에 있어서도 고농도(50mg)에 있어서도 GPx 활성의 상승을 찾아볼 수가 있었다⁷⁴⁾.

저농도의 셀렌을 실험동물에 주면 그 항종양활성이 증대 되는 것이 분명하게 되었다. 즉, 주간에 걸쳐서 음료수로의 고농도의 셀렌의 첨가(5.0 μ g/L)는 랫트 NK세포의 세포상해 활성에 영향을 주지 않았으나 저농도의 첨가(2.0 μ g/L)는 그것을 항진시켰다⁷⁵⁾⁷⁶⁾.

셀렌의 보충보급은 면역응답의 액성인자(soluble mediator)의 생산에도 영향을 준다. *in vitro*에 있어서 저농도의 셀렌의 첨가(0.1~10 μ mol/L)는 사람의 말초 림프구에 의한 인터페론의 생산을 촉진시켰으나 고농도의 첨가(0.1mmol/L)는 역으로 그 생산을 억제하였다⁷⁷⁾. 10주간에 걸쳐서 랫트의 음료수에 여러가지 농도의 셀렌을 첨가한 즉(0.5, 2.0, 5.0 μ g/L), *in vitro*에서는 랫트 말초대식세포의 IL 1 생성능력은 변화되지 않았으나 PGE₂의 생산능력은 저하되었다⁷⁵⁾. 셀렌의 보충보급이 면역자극효과에 대한 영향은 GPx의 항산화제로서의 기능을 보호함으로써 면역세포를 강화하기 때문이라고 생각된다.

GPx와 비타민 E는 항산화제로서 작용하기 때문에 셀렌-비타민E결핍은 면역반응에 악영향을 준다. 셀렌-비타민 E결핍식을 5주간 섭취한 랫트에서는 세균감염에 대한 사망률이 상승되고 그 GPx 활성이 저하되기 때문에 세균감염에 대한 저항성이 저하되었다고 생각된다⁷⁸⁾. 그리고 셀렌결핍식을 4~6주간 섭취한 랫트에서는 말초 호중구와 말초 대식세포나 폐포(alveolar) 대식세포의 GPx활성의 저하가 관찰되었다⁷⁹⁾. 또한 이들의 랫트에 셀렌 α 토포콜로 결핍식을 주면 말초 호중구와 말초 대식세포의 GPx는 상승되었으나 그 상승은 폐포 대식세포에서는 관찰되지 않았다.

셀렌-비타민E 결핍은 세포성면역에 대해서도 영향을 준다. Con A, PHA, 미국자리롱(pokeweed)

마이토젠, 스트렙토리신 0(streptolysin 0) 그리고 LPS 등의 여러가지 B세포 또는 T세포마이토젠에 대한 림프구의 아구화응답의 저하가 셀렌비타민 E결핍식을 섭취한 개, 마우스, 랫트에서 관찰되었다(80)81).

또한 셀렌-비타민 E결핍식을 8주간 섭취한 마우스에서는 종양세포에 대한 NK세포의 세포상의 활성이 저하되었으나 항체의존성 세포상해반응은 셀렌 또는 비타민E 어느 한쪽 또는 양자의 결핍 시에도 저하되지 않았다⁸³⁾.

비타민 E

비타민 E 결핍증은 호흡을 항진시키기 위해서 산화적 환경에 놓여진 미숙아를 제외하고는 사람에서는 보고되지 않았다. 비타민E의 보충 첨가(50~200mg 토코페롤/kg 식사)는 면역자극의 효과가 있으며 그것은 비타민 E의 세포막의 강도를 높이는 항산화제로서의 효과에 의한 것이라고 알려져 있다.

T세포와 B세포의 아구화반응을 최대로 하기 위해서 필요로 하는 식사중의 비타민 E의 양은 생체나 기관의 중량 증가와 근육 질환의 방지나 적혈구의 용해억제라는 그막의 반응에 의한 것이 비교적 많다⁸⁴⁾. 이유 직후의 자발성고혈압증 랫트에 8~10주간 여러가지 다른 농도의 α토코페롤을 포함하는 식이를 준 즉 (0, 7.5, 15, 50, 200, 1000mg/kg 식이) 식이 중의 토코페롤 함량이 증가함에 따라서 혈청과 정소(testes)중의 농도가 상승되었다. 혈청 피루브산키나아제(pyruvate kinase)의 농도의 상승은 근육의 질환을 의미하는 것인데 15mg 토코페롤/kg 식이섭취에 의해서 억제되었다. 또한 적혈구의 과산화물에 의한 용해는 50mg 토코페롤/kg 식이섭취에 의해서, 혈소판 수의 증가는 200mmg 토코페롤/kg 식이섭취에 의해서 억제되었다. 또한 B세포 마이토젠인 LPS자극 또는 T세포 마이토젠인 Con A 자극에 의한 비장 림프구의 증식 반응은 50~200 mg 토코페롤/kg 식이섭취 시에 최저로 되었다. 그러나 1000mg 토코페롤/kg식이의 토코페롤을 섭취해도 그 증식반응(proliferative response)은 그 이상

증대되지 않았다⁸⁴⁾. 7~10주령의 마우스에 매일 토코페롤을 복강 내로 투여한 실험에서는 그 투여량의 증가와 함께 Con A나 LPS에 대한 B세포와 T세포의 반응성이 증대되었다. 그러나 그 투여량이 280~560mg 토코페롤/kg 식이 상당량으로 되면 그 증식 반응은 역으로 저해되었다⁸⁵⁾.

비타민 E의 보충보급에 의한 체액성면역의 변화는 가축의 질병의 발증 원인을 알아내는 것을 목적으로 해서 새끼양에서 연구되었다. α아세트산 토코페롤(all-rac-α-tocopheryl acetate)이 33, 121, 276, 396, 496 mg/kg 식이의 농도에서 KLH 항원의 최초 면역 3주간 전부터 투여되고 초회 면역후 3주간 재에 2회제의 면역을 시켰다. 그 결과 토코페롤 투여량이 최대의 경우에는 특이항체는 이차면역 후에는 상승되지 않았으나 일차면역 후에는 증가되었다.

혈액투석요법을 받고 있는 10예의 환자의 말초혈단핵백혈구(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)는 비타민 E가 부족되어 있고 그 세포막 지방질의 과산화가 증대되었다⁸⁷⁾. 이들의 환자에게 300mg의 α 아세트산 토코페롤을 15일간 비경구적인 방법으로 투여한 즉 PBMC의 비타민 E 농도에 한계선은 찾아볼 수 없었으나 그 세포막 지방질의 과산화의 정도는 저하되었다. 그러나 자연살해세포의 세포상의 활성과 PBMC의 PHA에 대한 아구화반응은 비타민 E 투여에 의해서 회복되지 않았다. 세포상의 활성과 아구화 반응은 세포막의 강도에 좌우되기 때문에 이들의 결과는 이해하기가 어려운 것이다. 또한 비타민 E의 투여에 의해서 보조 T세포의 수는 변화되지 않았으나 억제 T세포수와 세포상해성 T세포수는 감소되었다⁸⁷⁾. 살균작용과 세포성면역에 대한 비타민 E의 효과를 검토하기 위해서 3주간에 걸쳐서 매일 300mg의 아세트산 토코페롤을 성인과 어린이에게 투여하였다⁸⁸⁾. 그 결과 백혈구의 살균 능력과 림프구의 마이토젠 자극에 대한 증식반응은 저하되는 것이 분명하였으나 지연형 과민반응은 비타민 E를 대량으로 투여해도 저하되지 않았다. 비타민 E의 면역계에 대한 작용기구를 설명할 수 있는 하나의 가설은 비타민 E가 프로스타글란딘의 합성을 저해한다는 것이다.

프로스타글란딘은 특히 T세포활성에 대해서 억제적으로 작용한다. 식이중의 비타민 E 함량을 증가시키면 프로스타글란딘 합성이 저해되기 때문에 T세포에 대한 정상적인 억제반응이 저하된다⁸⁹⁾. 예를들면 성숙(24월령)과 어린(3월령) 마우스에게 식이 1kg당 30mg 또는 500mg의 아세트산 토크페놀을 포함하는 식이를 6주간 투여하였더니 니트르플루어로 벤젠에 대한 지연형 과민 반응과 Con A과 LPS 자극에 의한 아구화반응이 증대하는 것이 성숙 마우스에서 관찰되었다. 그때 성숙 마우스에 있어서 PGE₂의 농도는 어린 마우스가 대조군과 비교해서 저하되어 있기 때문에⁸⁹⁾ 비타민 E에 의한 면역응답의 증강효과는 PGE₂ 합성저해가 원인이라고 생각된다. 또한 비타민 E의 보충 투여는 성숙 마우스에서는 그 IL-2 활성을 증대시켰다.

이상의 결과로부터 비타민 E의 보충투여에 의해서 수 많은 면역반응이 증강된다는 것이 분명하게 되었다. 면역계에 대한 항산화제로서의 비타민 E의 역할과 에이코사노이드(eicosanoid) 및 림포카인에 의한 면역반응의 조절에 대한 비타민 E의 효과에 대해서는 좀더 해명이 필요하다. 또한 비타민 E를 약제로서 사용(pharmacologic use)하기 위해서는 좀더 많은 연구가 필요하다.

비타민 A와 카로테노이드

암의 발생과 그 진행에 대한 β-카로텐(β-carotene), 비타민 A(vitamin A)의 작용과 면역지표에 대한 연구가 진행되고, 또한 식이성 비타민 A의 면역기능에 대한 효과에 대해서도 연구가 되고 있다.

카로테노이드(carotenoid)는 면역계에 대해서 비타민 A와는 다른 작용을 나타내는 것 같다. β-카로텐 또는 카로테노이드의 일종인 칸타크산틴(canthaxanthin)을 20mg/g식이를 66주간에 걸쳐서 투여한 랫트에서, Con A, PHA, LPS에 대한 T세포와 B세포의 아구화반응이 증대되었다⁹⁰⁾. 칸타크산틴은 생체내에서 비타민 A로 전환되지 않으므로 이 면역응답의 증강효과는 카로테노이드에 의한 것이라고 생각된다.

β-카로텐 또는 그 레티놀 유도체는 항종양면역 반응에도 영향을 미치게 된다. 타액선에 디메틸벤즈안트라센(dimethylanthracene)을 투여한 후에 22주간에 걸쳐서 100mg/kg의 β-카로텐을 함유하는 먹이를 섭취한 수컷의 랫트에서는 종양의 발생률(tumor incidence)이 β-카로텐을 섭취하지 않은 대조군과 비교해서 저하되었다⁹¹⁾. 이때 같은 농도의 레티노산(retinoic acid)을 투여해도 종양의 발생률은 저하되지 않았다⁹¹⁾. 또한 처음부터 일단 120μg의 β-카로텐을 9일간 먹인 BALB/c마우스의 피하에 107개의 BALB/c Meth A fibrosarcoma세포를 이식한 즉 그 종양은 거부의 정도가 β-카로텐 무첨가의 대조군보다 좋다는 것이 분명하게 되었다⁹²⁾. 그러나 BALB/c Meth 1 fibrosarcoma 세포를 동일한 조건에서 피하로 이식한 실험에서는 β-카로텐 섭취군과 미섭취군간에서 유의한 차이를 찾아볼 수 없었기 때문에 이 β-카로텐의 종양거부 효과는 그 종양항원에 특이적인 것이라고 생각하게 되었다.

Smith와 Hayes⁹³⁾은 체액성면역에 대한 비타민 A 결핍증의 영향에 대해서 검토하였다. 즉 이유후 6주령 또는 8주령이 되기까지에 비타민 A 결핍식을 먹인 마우스의 KLH 항원에 대한 면역응답이 연구되었다. 그 결과 6주 및 8주령의 비타민 A 결핍 마우스에서는 IgM항체생산량이 그 대조군보다 30% 저하되었는데 6주령의 마우스에서는 그 저하를 볼 수 없었다. 1세포당의 항체생산량은 식이성 비타민 A의 결핍으로 변동되지 않기때문에 항체역가(antibody titer)의 저하는 항체생산 세포수의 감소 때문이라고 생각된다. 즉 비타민 A의 결핍이 보조 T세포 응답의 저하를 초래하고 그 결과 B세포주(clone)의 확대반응과 면역반응을 증가시키는 인터류킨의 생산량이 저하되고 그 때문에 항체가 저하가 생긴다고 이들 연구자는 가정하고 있다.

세포성면역과 항종양에 대한 저항성은 레티닐팔미테트(retinyl palmitate)의 섭취로 증강된다⁹¹⁾. 레티닐팔미테트를 150일간 투여한 마우스에서는 그 투여량의 증가와 함께 Con A와 LPS에 대한 증식반응이 증대되었다. 또한 Con A 자극에 의한 IL-2 및 인터페론 생산량의 상승도 볼 수 있으며 또한 75일째로부터 150일체에 이식된 3종류의 종양에

대한 거부반응도 증강되었다. 이들의 결과로부터 비타민 A는 항종양 효과(antitumorigenic effect)를 갖고 있다고 생각된다.

세포가 암화하면 그 세포표면의 구조가 변화된다고 생각되는데 그것은 렉틴(lectin)의 응집반응으로 검출할 수 있다. 비타민 A와 그 유사물질은 세포막에 직접작용하여 *in vitro*에서 Con A 자극에 의한 사람 적혈구의 응집반응을 저하시켰다⁹⁵).

비타민 A가 종양세포의 증식과 성장을 저해한다는 것이 확인되었으므로 식이성비타민 A의 NK 세포 활성화에 대한 효과가 현재 활발하게 연구되고 있다. 1인당 20 μ g의 레티닐팔미테트를 경구적으로 투여한 BALB/c 마우스에서는 그 NK 세포 활성이 상승되었으나 흉선이 없는 BALB/c nu/nu(누드, nude) 마우스에서는 그 상승을 찾아 볼 수 없었다⁹⁶). 누드마우스에는 T세포가 없기 때문에 비타민 A는 보조 T세포의 기능을 높이고 그 결과 NK세포 활성이 상승된다고 추측된다. 식이중에 레티닐팔미테트를 첨가(0, 200, 500, 1,000 IU/일) 하면 첨가 50일째의 NK세포 활성은 그 첨가량에 따라서 증대되었다⁹⁷). 또한 비장의 대과립상림프구(large granular lymphocyte)성의 수 즉, NK 세포의 비율이 증가되는 것도 찾아볼 수 있었다⁹⁷).

대식세포는 그 세포상해 활성화에 의해서 종양세포를 파괴한다. Watson 등⁹⁸은 종양의 성장기에서 성숙 BALB/c마우스의 레티닐팔미테트 처리가 대식세포의 수와 세포상해활성을 증대시키고 그 결과 디메틸벤즈안트라센(dimethylbenzanthracene)에 의한 유선 종양의 발생과 테트라데카노일 포볼 아세트산(tetradecanoyl phorbol acetate)에 의한 종양의 진행이 저해된다는 것을 알아내었다.

비타민 A 결핍증이 항체응답을 저하시키는 것과 비타민 A의 투여로 T세포나 자연살해 세포와 대식세포의 세포상해활성을 증대시킨다는 것이 현재로는 분명하게 되었다. 비타민 A의 면역계에 대한 증강 메커니즘을 해명하는 것은 금후의 과제가 된다.

비타민 C

아스코르브산(ascorbic acid)은 항산화제(antioxidant) 또는 프리라디칼 포획제(free radical scavenger)로서 작용하는데 면역기능에 대해서는 셀렌과 비타민 E와 같은 효과를 나타낸다. 그러나 면역계에 대한 항산화제로서의 비타민 C의 효과에 관해서는 현재로서는 연구되어 있지 않다.

비타민 C 결핍증은 PHA에 대한 T세포의 아구화반응에 아무런 영향을 주지 않으며 또한 헬파 T세포와 서프레써 T세포의 비율을 변동시키지도 않는다⁹⁹). 또한 0.2g/kg 또는 10.0g/g의 아스코르브산을 함유하는 먹이를 준 기니피그를 비교검토한 바에 의하면 비타민 C 결핍증이 LPS에 대한 B세포의 아구화반응과 Con A에 대한 T세포의 아구화반응을 저해하지 않는다는 것이 분명하게 되었다¹⁰⁰).

혈청중의 보체(complement), 특히 C'3 존재하에서 아스코르브산의 능동운반이 저해된다는 것이 밝혀졌다¹⁰¹). 이 저해를 억제하므로 해서 그 대사에 어떤 영향이 나타나는가에 관해서는 현재로는 해명되어 있지 않으나 보체계의 활성화 메커니즘이 손상되면 세포는 아스코르브산을 요구하지 않게 된다.

비타민 C의 보충투여는 체액성면역에 대해서 영향을 주지 않으나 세포성 면역을 증대시킨다. 아스코르브산을 9~67일간 준 성숙한 마우스를 sRBC항원으로 면역시킨후 그 항sRBC항체 생산량(anti-sRBC antibody production)을 대조군과 비교했더니 양자간에서 유의한 차이를 찾아볼 수 없었다¹⁰²). 그러나 동일한 마우스의 아구화 반응을 측정하였더니 B세포 마이토젠이 LPS에 대한 아구화반응에는 유의한 차이를 찾아볼 수 없었으나 T세포 마이토젠인 Con A에 대한 아구화반응은 비타민 C를 투여한 마우스에서는 증대되었다¹⁰²). 아스코르브산을 대량으로 섭취한 사람에서는 그 혈청중의

IgG, IgM, IgA, C'3, C'4의 농도는 변화되지 않았으나¹⁰³⁾ 그 림프구의 Con A와 PHA에 대한 아구화반응은 증대되었다.

그러나 사람의 말초림프구를 *in vitro*에서 비타민 C 존재하에서 PHA 또는 Con A로 자극하면 그 첨가량에 따라서 저해효과가 관찰되었다¹⁰⁴⁾. 아스코르브산 또는 데히드로아스코르브산(dehydroascorbic acid)의 첨가 농도가 0.5~5.0mmol/L의 범위에서는 강한 저해를 찾아볼 수 있었다. 또한 백혈구에서 아스코르브산의 생리농도는 1~3mmol/L 된다.

아스코르브산이 인플렌자 비루스(influenza virus)에 노출된 사람세포의 면역기능을 항진시키는 것을 해명하기 위해서 말초단핵백혈구와 대식세포의 PHA에 대한 응답성을 조사하였다. 인플렌자 비루스는 단핵백혈구와 대식세포의 아구화반응을 저하시키는데¹⁰⁵⁾, *in vitro*에서 아스코르브산의 첨가는 이 단핵백혈구와 대식세포 PHA에 대한 아구화반응을 증대시키고, 즉 인플렌자 비루스에 의한 아구화반응의 저하를 상쇄하였다. 비타민 C에 의한 이와같은 세포성 면역응답의 증강작용을 비타민 C 섭취에 의한 감기의 증상과 정도의 완화와 관련이 있을런지도 모른다.

비타민 C가 히스타민(histamine)을 해독한다는 것은 주지의 사실이다. 히스타민은 서프레서 T세포를 활성화시키므로 해서 면역계에 대해서 면역억제효과를 나타내기 때문에 아스코르브산의 첨가는 면역응답을 높일 가능성이 있다. Oh와 Nakano¹⁰⁶⁾는 *in vitro*에서 저농도의 아스코르브산의 첨가가 히스티딘 탈탈산효소(histidine decarboxylase)를 억제하므로 해서 히스타민의 생산량을 저하시키고 그 결과 Con A 의존성 림프구의 아구화반응을 높인다는 것을 발견하였다.

비타민 C는 감기의 예방을 목적으로 오늘날 널리 사용되고 있는데 면역기능에 대한 비타민 C의 효과의 완전한 해명이 기대된다.

결 론

영양과 면역에 관한 연구는 개시된지 얼마되지

않으며 양자를 묶는 메카니즘은 거의 해명되지 않고 있다. 즉 여기서 거론한 영양소 하나하나가 면역, 감염, 발암에 대해서 영향을 준다는 것은 확인되었으나 이들의 영양소가 어떻게 면역계에 작용하는가에 관해서는 분명하게 되어있지 않다. 분자생화학적 레벨에서의 영양소의 미지의 역할을 해명하고 그것의 면역계의 영향을 주는지 여부를 검토하는 것이 급후의 과제가 된다.

Literature cited

- 1) Chandra RK. T and B lymphocytes and leukocyte terminal deoxynucleotide-transferase in energy-protein malnutrition. *Acta Paediatr Scand* 68 : 841-845, 1979
- 2) Bristrian BR, Sherman M, Blackburn GL, Marshall R and Shaw C. Cellular immunity in adult marasmus. *Arch Intern Med* 137 : 1408-1411, 1977
- 3) Keush GT, Douglas SD, Hammer G and Braden K. Antibacterial function of macrophages in experimental protein-calorie malnutrition. II. Cellular and humoral factors for chemotaxis, phagocytosis, and intracellular bactericidal activity. *J Infect Dis* 138 : 134-142, 1978
- 4) Paswell JH, Steward MW and Soothill JF. The effects of protein malnutrition on macrophage function and the amount and affinity of antibody response. *Clin Exp Immunol* 17 : 491-495, 1974
- 5) Shopfer K and Douglas SD. Neutrophil function in children with kwashiorkor. *J Lab Clin Med* 88 : 450-461, 1976
- 6) Price P and Bell RG. The response of protein-deficient mice to tetanus toxoid : effects of antigen dose, adjuvants, period of deprivation and age on antibody production. *Immunology* 31 : 953-956, 1976
- 7) Price P and Bell RG. The effects of nutritional rehabilitation on antibody production in protein-deficient mice. *Immunology* 31 : 65-74, 1977
- 8) Chandra RK, Chandra S and Gupta S. Antibody affinity and immune complexes after immunization with tetanus toxoid in protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 40 : 131-134, 1984

- 9) Kirkwood BR and Gilles HM. The immune response to vaccination in undernourished and well-nourished Nigerian children. *Ann Trop Med Parasitol* 80 : 537-544, 1986
- 10) Filteau SM, Berdusco E, Perry KJ and Woodward B. The effect of triiodothyronine on evanescent delayed hypersensitivity to sheep red blood cells and on the primary antibody response to trinitrophenylated *Brucella abortus* in severely undernourished weanling mice. *Int J Immunopharmacol* 9 : 811-816, 1987
- 11) Law DK, Dudrick SJ and Abdou NI. Effect of nutrition repletion. *Ann Intern Med* 79 : 545-550, 1973
- 12) Keenan RA, Moldawer LL, Yang RD, Kawamura I, Blackburn GL and Bistrain BR. An altered response by peritoneal leukocytes to synthesize or release leukocyte endogenous mediator in critically ill, protein-malnourished patients. *J Lab Clin Med* 100 : 844-857, 1982
- 13) Prasad AS. Discovery and importance of zinc in human nutrition. *Fed Proc* 48 : 2829-2834, 1984
- 14) Bunk MJ, Galvin JE, Young Y, Dnistrian AM and Blaner WS. Relationship of cytotoxic activity of natural killer cells to growth rates and serum zinc levels of female RIII mice fed zinc. *Nutr Cancer* 10 : 79-87, 1987
- 15) Chandra RK. Acrodermatitis enteropathica : zinc levels and cell-mediated immunity. *Pediatrics* 66 : 789-791, 1980
- 16) Fraker PJ, Hildebrandt K and Luecke RW. Alteration of antibody mediated responses of suckling mice to T-cell-dependent and independent antigens by maternal marginal zinc deficiency : restoration of responsivity by nutritional repletion. *J Nutr* 114 : 179-179, 1984
- 17) Fraker PJ, Haas SM and Luecke RW. Effect of zinc deficiency on the immune response of the young adult A/J mouse. *J Nutr* 107 : 1889-1895, 1977
- 18) Fraker PJ, Gershwin ME, Good RA and Prasad A. Interrelationships between zinc and immune function. *Fed Proc* 45 : 1474-1479, 1986
- 19) Fraker PJ, DePasquale-Jardieu P, Zwickl CM and Luecke RW. Regeneration of T-helper cell function in zinc-deficient adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 75 : 5660-5664, 1978
- 20) Fraker PJ, Zwickl CM and Luecke RW. Delayed type hypersensitivity in zinc deficient adult mice : impairment and restoration of responsivity to dinitrofluorobenzene. *J Nutr* 112 : 309-313, 1982
- 21) James SJ, Swendseid M and Makinodan T. Macrophage-mediated depression of T-cell proliferation in zinc-deficient mice. *J Nutr* 117 : 1982-1988, 1987
- 22) Allen JI, Perri RT, McClain CJ and Kay NE. Alterations in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicity induced by zinc deficiency. *J Lab Clin Med* 102 : 577-589, 1983
- 23) Fernandes G, Nair M, Onoe K, Tanaka T, Floyed R and Good RA. Impairment of cell-mediated immunity functions by dietary zinc deficiency in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 : 457-461, 1979
- 24) Fraker PJ, Caruso R and Kierszenbaum F. Alteration of the immune and nutritional status of mice by synergy between zinc deficiency and infection with *Trypanosoma cruzi*. *J Nutr* 112 : 1224-1229, 1982
- 25) Weiss SJ and Lobuglio AF. Biology of disease : phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest* 47 : 5-17, 1982
- 26) DePasquale-Jardieu P and Fraker PJ. Interference in the development of a secondary immune response in mice by zinc deprivation : persistence of effect. *J Nutr* 114 : 1762-1769, 1984
- 27) Beach RS, Gershwin ME and Hurley LS. Gestational zinc deprivation in mice : persistence of immunodeficiency for three generations. *Science* 218 : 469-471, 1982
- 28) Winchurch RA. Activation of thymocyte responses to interleukin 1 by zinc. *Clin Immunol Immunopathol* 47 : 174-180, 1988
- 29) Winchurch RA, Togo J and Alder WH. Supplemental zinc(Zn^{+2}) restores antibody formation in cultures of aged spleen cells. II. Effect on

- mediator production. *Eur J Immunol* 17 : 127-132, 1987
- 30) Reardon CL and Lucas DO. Heavy-metal mitogenesis : Zn⁺⁺ and Hg⁺⁺ induce cellular cytotoxicity and interferon production in murine T lymphocytes. *Immunobiology* 175 : 455-469, 1987
 - 31) Bogden LD, Oleske JM, Munves EM, et al. Zinc and immunocompetence in the elderly : baseline data on zinc nutriture and immunity in unsupplemented subjects. *Am J Clin Nutr* 46 : 101-109, 1987
 - 32) MacDougall LG, Anderson R, McNab GM and Katz J. The immune response in iron-deficient children : impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *J Pediatr* 86 : 833-843, 1975
 - 33) Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child* 48 : 864-866, 1973
 - 34) Yetgin S, Altay C, Ciliv G and Laleli Y. Myeloperoxidase activity and bactericidal function of PMN in iron deficiency. *Acta Haematol* 61 : 10-14, 1979
 - 35) Kochanowski BA and Sherman AR. Phagocytosis and lysozyme activity in granulocytes from iron-deficient rat dams and pups. *Nutr Res* 4 : 511-520, 1984
 - 36) Walter T, Arredondo S, Arevalo M and Stekel A. Effect of iron therapy on phagocytosis and bactericidal activity in neutrophils of iron-deficient infants. *Am J Clin Nutr* 44 : 877-882, 1986
 - 37) Prasad JS. Leucocyte function in iron-deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 32 : 550-552, 1979
 - 38) Bagchi K, Mohanram M and Reddy V. Humoral immune response in children with iron-deficiency anaemia. *Br Med J* 280 : 1249-1251, 1980
 - 39) Kochanowski BA and Sherman AR. Decreased antibody formation in iron-deficient rat pups-effect of iron repletion. *Am J Clin Nutr* 41 : 278-284, 1985
 - 40) Kochanowski BA and Sherman AR. Cellular growth in iron-deficient rat pups. *Growth* 46 : 126-134, 1982
 - 41) Kubividila S, Nauss KM, Baliga S and Suskind RM. Impairment of blastogenic response of splenic lymphocytes from iron-deficient mice : in vivo repletion. *Am J Clin Nutr* 37 : 15-25, 1983
 - 42) Sawitsky B, Kanter R and Sawitsky A. Lymphocyte response to phytomitogens in iron deficiency. *Am J Med Sci* 272 : 153-160, 1976
 - 43) Polson RJ, Bombford A, Berry H and Williams R. Phytohemagglutinin induced proliferation of lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis and iron deficiency. *Ann Rheum Dis* 47 : 570-575, 1988
 - 44) Chandra RK and Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr* 86 : 899-902, 1975
 - 45) Joynson DHM, Walker DM, Jacobs A and Dolby AE. Defect of cell-mediated immunity in patients with iron deficiency anaemia. *Lancet* 2 : 1058-1059, 1972
 - 46) Prema K, Ramalakshmi BA, Madhavapeddi E and Babu S. Immune status of anaemic pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 89 : 222-225, 1982
 - 47) Sherman AR and Lockwood JF. Impaired natural killer cell activity in iron-deficient rat pups. *J Nutr* 117 : 567-571, 1987
 - 48) Kuvibidila SR, Baliga BS and Suskind RM. The effect of iron-deficiency anemia in cytolytic activity of mice spleen and peritoneal cells against allogenic tumor cells. *Am J Clin Nutr* 38 : 238-244, 1983
 - 49) Lockwood JF and Sherman AR. Spleen natural killer cells from iron-deficient rat pups manifest and altered ability to be stimulated by interferon. *J Nutr* 118 : 1558-1563, 1988
 - 50) Hallquist NA and Sherman AR. Effect of iron deficiency on the stimulation of natural killer cells by macrophage-produced interferon. *Nutr Res* 9 : 283-292, 1989
 - 51) Helyar L and Sherman AR. Iron deficiency and interleukin 1 production by rat leukocytes. *Am J Clin Nutr* 46 : 346-352, 1987
 - 52) Pelosi-Testa E, Samoggia P, Giannella G, et al. Mechanisms underlying T-lymphocyte activation : mitogen initiates and IL-2 amplifies the expression of receptors via intracellular iron le-

- vel. *Immunology* 64 : 273-279, 1988
- 53) Hamilton TA, Weiel JE and Adams DO. Expression of the transferrin receptor in murine peritoneal macrophages is modulated in the different stages of activation. *J Immunol* 132 : 2285-2290, 1984
 - 54) McFarlane H, Reddy S, Adcock KJ, Adeshina H, Cooke AR and Akene J. Immunity, transferrin and survival in kwashiorkor. *Br Med J* 4 : 268-270, 1970
 - 55) Murray MJ, Murray AB, Murray MB and Murray CJ. The adverse effects of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 2 : 1113-1115, 1978
 - 56) Hershko C, Peto TEA and Weatherall DJ. Iron and infection. *Br Med J* 296 : 660-664, 1988
 - 57) Cantinieux B, Boelaert J, Hariga C and Fondu P. Impaired neutrophil defense against *Yersinia enterocolitica* in patients with iron overload who are undergoing dialysis. *J Lab Clin Med* 111 : 524-528, 1988
 - 58) Gordeuk VR, Brittenham GM, McLaren GD and Spagnulo PJ. Hyperferremia in immunosuppressed patients with acute nonlymphocytic leukemia and the risk of infection. *J Lab Clin Med* 108 : 466-472, 1986
 - 59) Akbar AN, Fitzgerald-Bocarsly PA, deSusa M, Gardina PH, Hilgartner MW and Grady RW. Decreased natural killer cell activity in thalassemia major : a possible consequence of iron overload. *J Immunol* 136 : 1635-1640, 1986
 - 60) Koller LD, Mulhern SA, Frankel NC, Stevens MG and Williams JR. Immune dysfunction in rats fed a diet deficient in copper. *Am J Clin Nutr* 45 : 997-1006, 1987
 - 61) Carelton WW and Price PS. Dietary copper and the induction of neoplasms in the rat by acetylaminofluorene and dimethylnitrosamine. *Food Cosmet Toxicol* 11 : 827-840
 - 62) Mulhern SA and Koller LD. Severe or marginal copper deficiency results in a graded reduction in immune status in mice. *J Nutr* 118 : 1041-1047, 1988
 - 63) Suttle NF and Jones DG. Copper and disease resistance in sheep : a rare natural confirmation of interaction between a specific nutrient and infection. *Proc Nutr Soc* 45 : 317-325, 1986
 - 64) Castollo-Duran C, Fisberg M, Vanlenuzela A, Egana JI and Uauay R. Controlled trial of copper supplementation during the recovery from marasmus. *Am J Clin Nutr* 37 : 898-902, 1983
 - 65) Bryant RW and Barley JM. Altered lipoxygenase metabolism and decreased glutathione peroxidase activity in platelets from selenium deficient rats. *Biochem Biophys Res Commun* 92 : 268-276, 1980
 - 66) Baker SS and Cohen HJ. Increased sensitivity to H₂O₂ in glutathione peroxidase-deficient rat granulocytes. *J Nutr* 114 : 2003-2009, 1984
 - 67) Baker SS and Cohen HJ. Altered oxidative metabolism in selenium-deficient rat granulocytes. *J Immunol* 130 : 2856-2860, 1983
 - 68) Serfass RE and Ganther HE. Defective microbicidal activity in glutathione peroxidase-deficient neutrophils of selenium-deficient rats. *Nature* 255 : 640-641, 1975
 - 69) Mulhern SA, Taylor GL, Magruder LE and Vessey AR. Deficient levels of dietary selenium suppress the antibody response in first and second generation mice. *Nutr Res* 5 : 201-210, 1985
 - 70) Desowitz RS and Barnwell JW. Effect of selenium and dimethyl dioctadecyl ammonium bromide on the vaccine-induced immunity of Swiss-Webster mice against malaria (*Plasmodium berghei*). *Infect Immunol* 27 : 87-89, 1980
 - 71) Spallholz JE, Martin JL, Gerlach ML and Heinzelring RH. Immunologic response of mice fed diets supplemented with selenite selenium. *Proc Soc Exp Biol Med* 143 : 685, 1973
 - 72) Shackelford J and Martin JL. Antibody response of mature male mice after drinking water supplemented with selenium. *Fed Proc* 39 : 339, 1980
 - 73) Koller LD, Isaacson-Kerkvliet N, Exon JH, Baurner JA and Patton NM. Synergism of methylmercury and selenium producing enhanced antibody formation in mice. *Arch Environ Health* 34 : 248-252, 1979
 - 74) Finch JM and Turnes RJ. Selenium supplement-

- tation in lambs : effects on antibody responses to salmonella vaccine. *Vet Rec* 199 : 430-431, 1986
- 75) Koller LD, Exon JH, Talcott PA, Osborne CA and Henningsen GM. Immune responses in rats supplemented with selenium. *Clin Exp Immunol* 63 : 570-576, 1986
- 76) Talcott PA, Exon JH and Koller LD. Alteration of natural killer cell-mediated cytotoxicity in rats treated with selenium, diethylnitrosamine and ethylnitrosourea. *Cancer Lett* 23 : 313-322, 1985
- 77) Watson RR, Moriguchi S, McRae B, Tobin L, Mayberry JC and Lucas D. Effects of selenium in vitro on human T-lymphocyte functions and K-562 tumor cell growth. *J Leukocyte Biol* 39 : 447-457, 1986
- 78) Serfass RE, Hinsdill RD and Ganther HE. Protective effect of selenium on salmonella infection : relation to glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities of phagocytes. *Fed Proc* 33 : 694(abstr), 1974
- 79) Serfass RE and Ganther HE. Effects of dietary selenium and tocopherol on glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in rat phagocytes. *Life Sci* 19 : 1139-1144, 1976
- 80) Sheffy BE and Schultz RD. III. Nutrition and the immune response. *Cornell Vet* 68(suppl 7) : 48-61, 1978
- 81) Eskew ML, Scholz RW, Reddy CC, Todhunter DA and Zarkower A. Effects of vitamin E and selenium deficiencies on rat immune function. *Immunology* 54 : 173-180, 1985
- 82) Parnham MJ, Winkelman J and Leyck S. Macrophage, lymphocyte and chronic inflammatory responses in selenium deficient rodents. Association with decreased glutathione peroxidase activity. *Int J Immunopharmacol* 5 : 455-461, 1983
- 83) Meeker HC, Eskew ML, Scheuchenzuber W, Scholz RW and Zarkower A. Antioxidant effects on cell-mediated immunity. *J Leukocyte Biol* 38 : 451-458, 1985
- 84) Bendich A, Gabriel E and Machlin LJ. Dietary vitamin E requirement for optimum immune responses in the rat. *J Nutr* 116 : 675-681, 1986
- 85) Yasunaga T, Kato H, Ohgaki K, Inamoto T and Hikasa Y. Effect of vitamin E as an immunopotentiating agent for mice at optimal dosage and its toxicity at high dosage. *J Nutr* 112 : 1075-1084, 1982
- 86) Ritacco KA, Nockles CF and Ellis RP. The influence of supplemental vitamins A and E on ovine humoral immune response. *Proc Soc Exp Biol Med* 182 : 393-398, 1986
- 87) Taccone-Gallucci M, Giardini O, Ausiello C, et al. Vitamin E supplementation in hemodialysis patients : effects on peripheral blood mononuclear cells lipid peroxidation and immune response. *Clin Nephrol* 25 : 81-86, 1986
- 88) Prasad JS. Effect of vitamin E supplementation on leukocyte function. *Am J Clin Nutr* 33 : 606-608, 1980
- 89) Meydani SN, Meydani M, Verdon CP, Shapiro AA, Blumberg JB and Hayes KC. Vitamin E supplementation suppresses prostaglandin E₂ synthesis and enhances the immune response of aged mice. *Mech Ageing Dev* 34 : 191-201, 1986
- 90) Bendich A and Shapiro SS. Effect of beta-carotene and canthaxanthin on the immune response of the rat. *J Nutr* 116 : 2254-2262, 1986
- 91) Alam BS, Alam SQ, Weir JC and Gibson WA. Chemoprotective effects of beta-carotene and 13-cis-retinoic acid on salivary gland tumors. *Nutr Cancer* 6 : 4-12, 1984
- 92) Tomita Y, Humeno K, Nomoto K, Endo H and Hirohata T. Augmentation of tumor immunity against syngeneic tumors in mice by beta-carotene. *JNCI* 78 : 679-681, 1987
- 93) Smith SM and Hayes CE. Contrasting impairment in IgM and IgG responses of vitamin A-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 5878-5882, 1987
- 94) Forni G, Sola SC, Giovarelli M, Santoni A, Martinetto P and Vietti D. Effect of prolonged administration of low doses on dietary retinoids on cell-mediated immunity in the growth of transplantable tumors in mice. *JNCI* 76 : 527-533, 1986
- 95) Rao BS. Effect of vitamin A analogues on concanavalin-induced agglutination of erythrocytes.

- Biochem Int* 13 : 721-727, 1986
- 96) Fraker LD, Halter SA and Forbes JT. Effects of orally administered retinol on natural killer cell activity in wild type BALB/c and congenitally athymic BALB/c mice. *Cancer Immunol Immunother* 21 : 114-118, 1986
- 97) Santoni A, Sola AC, Giovarelli S, Martinetto P, Vietti D and Forni G. Modulation of natural killer cell activity in mice by prolonged administration of various doses of dietary retinoids. *Nat Immun Cell growth Regul* 5 : 259-266, 1986
- 98) Watson RR, Moriguchi S and Genster HL. Effects of dietary retinyl palmitate and selenium on tumoricidal capacity of macrophages in mice undergoing tumor promotion. *Cancer Lett* 36 : 181-187, 1987
- 99) Kay NE, Holloway DE, Hutton SW, Bone ND and Duane WC. Human T-cell function in experimental ascorbic acid deficiency and spontaneous scurvy. *Am J Clin Nutr* 36 : 127-130, 1982
- 100) Bendich A, D'Apolito P, Gabriel E and Machin LJ. Interaction of dietary vitamin C and vitamin E on guinea pig immune responses to mitogens. *J Nutr* 114 : 1588-1593, 1984
- 101) Padh H and Aleo JJ. Activation of serum complement leads to inhibition of ascorbic acid transport. *Proc Soc Exp Biol Med* 185 : 153-157, 1987
- 102) Siegel BV and Morton JI. Vitamin C and the immune response. *Experimentia* 33 : 393-395, 1979
- 103) Anderson R, Oosthuizen R, Maritz R, Theron A and Van Rensburg AJ. The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers. *Am J Clin Nutr* 33 : 71-76, 1980
- 104) Ramirez I, Richie E, Wang Y and Van Eys J. Effect of ascorbic acid in vitro on lymphocyte reactivity to mitogens. *J Nutr* 110 : 2207-2215, 1980
- 105) Manzella JP and Roberts NJ. Human macrophage and lymphocyte responses to mitogen stimulation after exposure to influenza virus, ascorbic acid and hyperthermia. *J Immunol* 123 : 1940-1944, 1979
- 106) Oh C and Nakano K. Reversal by ascorbic acid of suppression by endogenous histamine of rat lymphocyte blastogenesis. *J Nutr* 118 : 639-644, 1988