

## 식이 지방이 면역반응과 Cytokine생성에 미치는 영향

- 총 설 -

김 우 경

단국대학교 식품영양학과

### The Effect of Dietary Fat on Immune Response and Cytokine Production

Woo-Kyung Kim

Dep. of Food and Nutrition, Dankook University, Seoul 140-714, Korea

#### Abstract

The nutritional status of host has a profound effect on immune response and its ability to defend against invading pathogen. Almost all nutrient deficiencies impaired host defence, and more than recommended levels of certain nutrient enhance immune response beyond that observed with 'adequate'. But high-fat diets have been associated with various types of immune dysfunction in experimental animal models and humans. Also, high linoleic acid suppressed immune function and growth and metastasis of tumor than saturated fatty acids. The present review focused on the effect of dietary lipid on immune function, cytokine production and clinical conditions like infection, auto-immune disease and cancer.

**Key words:** dietary fat, immune response, cytokine, eicosanoids

#### 서 론

면역능력은 영양상태에 의해 영향을 받아 영양불량 상태에서는 숙주의 면역능력이 감소되고, 적절한 영양 섭취시에는 면역능력이 증가된다는 것은 잘 알려져 있다(1,2). 또한 영양소는 면역능력이 저하된 경우에는 상승시키고, 이상적으로 상승된 상태에서는 감소시켜 일정한 상태를 유지시켜 주는 면역중재자(immunomodulator)로서의(3) 작용을 할 수 있으므로 영양과 면역과의 관계를 이해한다면 질병을 예방하고 치료하는데 많은 도움이 될 것이다.

요즘 들어 우리 나라는 경제발전과 함께 식생활이 서구화되면서 영양결핍 보다는 영양과잉이 문제되고 있다. 특히 지방섭취는 국민영양조사보고서에 의하면, 1982년에 전국 평균 1인 1일 21.1g이던 것이 1993년에는 36.9g으로 증가하였으며(4) 이러한 지방섭취의 증가는 여러 질병의 원인으로 논의되고 있다.

사람이나 동물에서 식이 지방이 면역능력에 영향을 미친다는 연구는 활발히 보고되고 있다. 일반적으로 고지방식은 면역능력을 감소시키며, 식이 지방의 반 이상을 섭취하는 불포화지방산은 포화지방산 보다 면역능력을 감소시킨다고 한다(5,6). 그러나 필수지방산

이 결핍되지 않을 정도의 불포화지방산섭취는 면역능력을 증진시키며, eskimo인에게서 염증으로 인한 질병발생이 낮다는 역학조사가 보고된 이래로(7), 염증이나 자기면역질환에서 어유 섭취가 질병의 심각성을 감소시킨다고 하여 관심이 모아지고 있다(8). 그러나 아직까지도 면역능력을 높이기 위해 불포화지방산의 섭취를 제한해야한다거나, 포화지방산의 섭취를 증가시킨다거나 n-3계 지방산의 섭취를 제한 혹은 증가시켜야 하는지에 대해서는 단정하기 어려운 일이다(9). 그러므로 본고는 다음과 같은 4부분으로 나누어 식이 지방이 면역능력에 미치는 영향과 바람직한 지방섭취를 최근의 참고 문헌을 통하여 알아보았다.

첫째, 식이 지방에 의해 면역능력이 어떻게, 어떤 기전으로 변화하는가?

둘째, 식이 지방은 cytokine생성에 어떤 영향을 주는가?

셋째, 식이 지방에 의해 면역능력이 변화한다면 감염이나 암과 같은 임상적인 증세에 직접적인 영향을 미치는가?

마지막으로, 그러면 바람직한 지방의 섭취는 어떠해야 하는가?

## 면역능력에 미치는 영향

식이 지방이 면역능력에 미치는 영향을 면역기관 및 면역세포수, 체액성면역능력, 세포매개성면역능력, 비특이적 면역능력 순으로 정리하였고 가능한 조절과정을 살펴보았다.

### 면역기관 및 면역세포수

지방섭취에 따른 면역기관의 변화를 보면, Sprague-Dawley종 흰쥐에서 체중에 대한 흉선의 무게로 계산한 thymus index가 지방을 식이 무게의 30%로 섭취한 고지방군이 6%로 섭취한 저지방군보다 낮았으며(10-12), Locnisker 등(13)과 Chang 등(14)도 고지방을 섭취한 실험동물에서 흉선과 비장의 퇴화를 관찰하였다. 그리고 김과 김(5)은 지방을 식이 무게의 7%, 15%, 30%로 증가시키면서 각 수준에서 참기름, 들기름, 우지의 세 가지 지방으로 만든 식이를 흰쥐에게 섭취시켰을 때, thymus index는 지방수준이 증가할수록 낮아졌으며, 참기름이나 들기름을 섭취한 군이 우지를 섭취한 군에 비해 낮아 면역기관을 대표하는 흉선은 지방섭취가 많고, 불포화지방을 섭취할 때 퇴화가 많이 일어나는 것을 관찰하였다. 한편 콩기름과 어유를 식이 무게의 20%로 주어 불포화지방산의 종류를 비교하여 보면, 흰쥐의 흉선 무게는 식이에 따른 차이가 없었으나 비장무게는 어유군에서 높아 같은 불포화지방산이지만 n-3계 지방산 섭취시 면역기관의 무게 감소가 적다는 것을 알 수 있다(15).

면역세포수의 실험결과들을 보면, Erickson 등(16)은 필수지방산을 부족하게 또는 충족하게 섭취하였을 때, n-6계 지방산 섭취가 많을 때나 포화지방산 섭취가 많을 때 비장 B 세포수에 차이가 없었다고 보고하였다. 그리고 지방을 에너지의 18.6%로 섭취한 사람들과 40.7%로 섭취한 사람들 사이에 혈액내 T, B 세포수, 분획 T 세포수(subset T cell)에 차이가 없었으며(17), 지방을 에너지의 25%로 고정하고 불포화지방산/포화지방산(P/S)비율을 0.85와 1.5로 달리한 식이를 21~37세의 남자에게 126일 동안 섭취시켰을 때에도 혈액내 T, B 세포수, 보조 T 세포, 억제 T 세포수에 차이가 나타나지 않았다(18).

그리고 Olson과 Visek(19)은 열량은 동일하게 하고 콩기름을 식이 무게의 5%, 20%로 조절하여 쥐에게 주었을 때 비장세포나 림프세포가 표적세포(P815)와 결합하는 속도에는 차이가 없었으나 표적세포의 분해속도는 20% 콩기름군이 5%군에 비해 20% 정도 떨어진 것을 관찰하였다. 이것은 cytotoxic cell 수 자체가 감

소하였다기 보다는 동원(recruitment)이 감소되었기 때문이라고 보고하여 식이 지방은 세포수 자체를 변화 시키기보다는 세포작용에 영향을 주는 것으로 보인다.

### 체액성 면역능력

박과 천(9)은 쥐에게 식이무게의 0.7%로 safflower oil (linoleic acid)을 주어 최저 필수지방산만을 충족시킨 군과 여기에 4.3% 우지를 혼합하여 지방을 5%로 증가시킨 군의 plaque forming(PF)반응에서 나타난 B 세포의 항체생산활성을 비교하였다. 4주간 사육한 후에는 0.7%군에서 반응성이 높아 소량의 필수지방산공급이 체액성 면역능력에 유리하다고 생각했으나 10주를 사육한 후에는 0.7%군은 체액성면역반응에서만 제한된 효과를 보이지만 5%군은 세포매개성 면역이나 체액성면역 등 전반적인 면역능력이 높아, 소량의 필수지방산 섭취는 세포분열 초기에는 도움이 될 수 있으나 시간이 길어지면 포화지방산 첨가가 더욱 긍정적인 영향을 준다고 하였다.

그러나 박 등(20)은 5%, 20% safflower oil과 20% 우지를 생쥐에게 10주간 주었을 때 PF반응이 식이 간에 차이가 없었다고 하였으며, Kelly 등(18)은 불포화지방산/포화지방산(P/S)비율을 0.89와 1.5로 달리한 식이를 126일 동안 섭취한 남자의 혈액내 면역글로블린(Immunoglobulin, Ig) 농도에 차이가 없었다고 하였고, Erickson 등(21)도 식이불포화도가 혈청의 Ig 농도나 B 세포의 mitogen반응에 차이를 보이지 않아 식이 지방 함량이나 식이내 불포화지방산 비율이 체액성면역에는 많은 영향을 주지 않는다고 한다. 또한 파상풍독소(Baensch tetanus toxoid)를 쥐에게 면역시킨 후에 항체형성은 식이 지방을 에너지의 4%까지 섭취할 때는 증가했으나 4~10% 사이에는 변화하지 않았다(22).

### 세포매개성 면역능력

식이 조건은 체액성 면역능력 보다는 세포매개성 면역능력에 더 많은 영향을 주는 것으로 보고되고 있다(20).

#### *In vitro*

*In vitro* 실험결과를 보면, 지방산을 0.1~1.0 $\mu$ g/ml의 아주 낮은 농도로 배양액에 첨가하였을 때는 linoleic acid(LA),  $\gamma$ -linolenic acid(GLA), arachidonic acid(AA)같은 불포화지방산은 쥐에서 분리한 면역세포의 T 세포에 반응하는 mitogen에 대한 반응성을 높였으나 포화지방산은 그런 효과가 없었다(23). Deci와 Das(24)는 불포화지방산을 1 $\mu$ g/ml, 5 $\mu$ g/ml, 10 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$

g/ml 수준으로 배양액에 넣었을 때 T 세포에 반응하는 mitogen에 대한 사람 림프구의 증식능력은 첨가한 지방산량이 많을수록 감소하였고, 지방산의 종류로는 GLA,  $\alpha$ -linolenic acid(ALA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid(DHA), LA 순으로 증식능력이 감소하였다(Fig. 1). 그리고 Calder 등(25,26)은 oleic acid(OA), LA, ALA, GLA, AA, EPA, DHA, myristic acid(MA), palmitic acid(PA)를 쥐에서 분리한 림프구에 넣고 ConA, PHA에 대한 증식능력을 실험하였을 때 불포화지방산은 EPA, AA, DHA, ALA, LA의 순으로 증식감소 정도가 낮으며, 포화지방산을 배양액에 첨가시키면 이러한 증식능력 감소가 회복되었다고 하였다. 반면에 Meydani 등(27)은 림프구의 PHA, Con A에 대한 증식능력이 LA, ALA, AA첨가시에는 억제되었으나 어유첨가시에서는 증가되었다고 보고하였다. 이렇게 실험마다 불포화지방산의 억제 정도에는 차이가 있었고, 이러한 차이는 실험에 사용한 세포종류, 지방산의 첨가 농도, 배양시간 등의 실험조건에 의한 것이라고 볼 수 있다. 그러나 Calder 등(25)은 50 $\mu$ M 이상의 높은 농도로 첨가하였을 때는 지방산은 종류에 상관없이 농도 의존적(dose dependent)으로 면역반응을 억제시킨다고 하였다.

즉, 낮은 농도에서는 불포화지방산이 필수지방산으로 작용하여 세포 분화를 도와주어 포화지방산 보다 증식에 도움을 주나, 이보다 높은 농도에서는 실험마다 정도의 차이는 있지만 불포화지방산이 면역능력을 억제한다. 그러나 아주 높은 농도에서는 지방산의 종류와는 관계없이 지방산의 첨가는 면역능력을 감소시킨다고 볼 수 있다.

동물실험

Sprague-Dawley종 흰쥐를 이용한 실험에서, T 세포 mitogen인 PHA, ConA에 대한 비장세포의 증식능

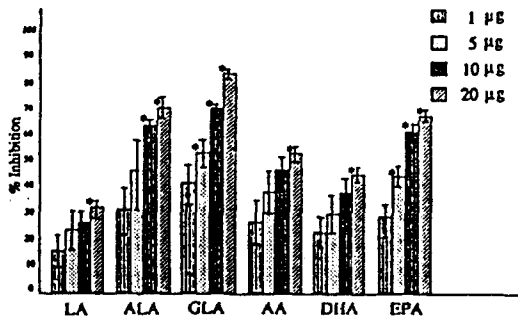


Fig. 1. Cytotoxic effects of different concentrations of PUFAs on human lymphocyte cell proliferation.

\* : p<0.05(24)

력은 식이 무게의 6%로 지방을 섭취한 저지방군이 30%로 섭취한 고지방군에 비해 높았다(10-12). 또한 같은 종을 이용한 김과 김(5)의 실험에서도 지방을 식이 무게의 7%, 15%, 30% 수준으로 들기름, 참기름, 우지등 세 가지 지방을 (3 $\times$ 3) 8주 동안 주었을 때, 비장세포의 Con A와 PHA에 대한 증식능력은 지방종류에 관계없이 지방 함량이 증가할수록 감소하였다. 또한 Olson과 Visek(19)은 C3H/OUJ 암컷 생쥐를 5%와 20% 콩기름식이로 사육한 후에 비장세포를 분리하여 P815 세포에 대한 cytotoxicity를 측정하였을 때  $K_{1/2}$ 는 식이 간에 차이가 없었으나 20% 콩기름군에서  $V_{max}$ 가 유의적으로 감소하여 표적세포의 lysis rate가 감소하는 것을 관찰하여(Fig. 2) 고지방식을 섭취할 때 동물에서 면역능력이 감소하는 것을 알 수 있다.

Crevel 등(28)은 흰쥐에게 포화지방산과 불포화지방산을 식이 무게의 20%로 섭취시켰을 때 불포화지방산 섭취군이 tuberculin에 대한 skin challenge에서 더 많은 감소를 가져왔다고 하였다. 박 등(20)은 식이 무게의 5%, 20% safflower oil(linoleic acid)과 20% 우지를 생쥐에서 주고 비교하였을 때, 지연성 과민반응이 20% safflower, 5% safflower, 20% 우지군 순으로 나타나 지방함량 보다는 지방 종류의 영향이 더 큰 것으로 보고하였다. 그리고 이유 직후 흰쥐에서 식이 무게의 20%로 어유, 경화코코넛유(포화지방산), 올리브유(oleic acid), safflower oil, evening promrose oil(EPO, GLA)을 10주간 섭취시켰을 때 임파선 림프구의 mitogen에 대한 증식이 올리브유, 어유, EPO순으로 감소하였다(29). Bjerve 등(30)은  $\alpha$ -linolenic acid를 4주간 섭취한 흰쥐 비장세포의 Con A와 PHA에 대한 반응이 감소되는 것을 관찰하여  $\alpha$ -linolenic acid도 면역능력을 감소시킨다고 하였다.

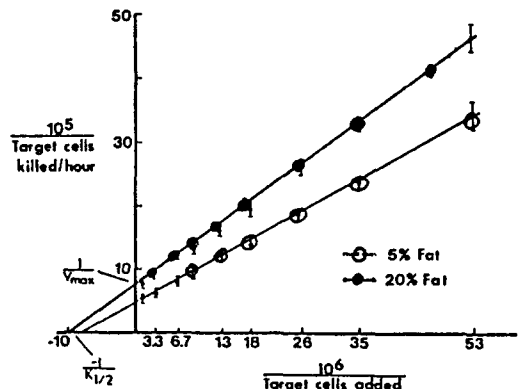


Fig. 2. Initial velocities(target cells killed/h) vs substrate concentrations for splenocyte from mice fed 5 or 20% soybean oil for 12 week(19).

그러나 경화콩기름, safflower oil(linoleic acid), linseed oil( $\alpha$ -linolenic acid), 어유를 에너지의 23%로 토끼에게 5개월간 섭취시켰을 때 linseed oil, 경화콩기름, safflower oil, 어유순으로 mitogen에 대한 증식능력이 감소하였는데 safflower oil과 어유 사이에는 유의적인 차이가 없었고 linseed oil과 경화콩기름에서 증식이 증가되었으므로 불포화지방산과 포화지방산간이나, n-6계 지방산과 n-3계 지방산간에 면역능력의 차이가 관찰되지 않았다(31).

또한 이유기의 흰쥐에게 필수지방산만 충족시킨 대조식과 에너지의 30%로 linoleic acid와  $\alpha$ -linolenic acid를 각각 섭취시킨 후에 streptococcus균으로 감염시키고 PHA, ConA, LPS에 대한 비장세포의 증식반응을 관찰한 결과, 대조식, linoleic acid,  $\alpha$ -linolenic acid순으로 증식능력이 증가하였는데 이는 급성질병이나 stress를 받는 경우는 식이 지방이 정상상태와는 다른 조절을 하는 것으로 보고하였다(32).

#### 인체실험

19~22세의 여대생을 대상으로 영양평가 후 면역능력을 측정하였을 때 에너지와 지방의 섭취가 피부과민성반응 및 항원반응과 음의 상관관계를 나타내었고(33), Kelley 등(34)은 지방섭취를 에너지의 41%에서 25% 정도로 줄였을 때 PBMC(peripheral blood mononuclear cell)의 mitogen에 대한 증식능력이 증가하였다고 보고하였다. 그리고 정상인과 당뇨병환자에서 2.0g EPA + 1g DHA/day을 7주간 섭취시켰을 때, 정상인과 당뇨병환자 모두에서 PBMC에서 PHA에 대한 증식능력이 감소하였다(35). Meydani 등(36)은 1.6g EPA + 0.7g DHA/day을 8주와 12주간 섭취시켰을 때 PBMC의 PHA에 대한 증식능력이 젊은이에서 감소되지 않았으나 노인에서는 많이 감소하여, 노인은 n-3계 지방산 섭취 후 면역능력이 많이 감소된다고 하였다.

#### NK 세포활성

NK 세포는 성숙한 T 세포와 B 세포와는 달리 미생물이나 종양세포를 선택적으로 죽이며 종양세포의 전이(metastasis)에 대한 저항에 중요한 역할을 하므로 종양의 최초 방어체계이다(37,38).

In vitro 실험으로, 동물과 사람세포에 EPA, DHA의 첨가량을 증가시킬수록 농도 의존적으로 NK 세포활성이 감소하였으며 EPA가 DHA 보다 더욱 억제시켰다(39,40). 동물실험에서, Leung와 Ip(41)은 생쥐에게 식이 무게의 20%와 0.5%를 콩기름으로 주었을 때 0.5% 섭취군에서 NK 세포 활성이 높았다고 하였고,

콩기름과 어유를 주고 비타민 E를 식이무게당 30~500mg으로 주었을 때 젊은 생쥐에서는 영향이 없었으나 늙은 생쥐에서 어유섭취시에 NK 세포활성감소가 심하였다(15). 또한 사람실험에서, Barone 등(37)은 지방을 에너지의 30%로 감소하여 섭취시킨 젊은이에서 지방섭취를 감소시키기 전에 비해 NK 세포활성이 증가하였다고 보고하였으며, Rasmussen 등(42)은 65~81세 노인에서 총 n-6계 지방산과 linoleic acid 섭취와 NK 세포활성간에 음의 상관관계가 나타났다고 보고하였다. 그러므로 불포화지방산의 섭취가 높을 때, n-3계 지방산 섭취시, 나이가 많을 때 비특이적면역을 나타내는 NK 세포활성이 손상되는 것으로 보인다. 그러나 Erickson 등(38)은 무지방식이, 식이 무게의 5%, 20% safflower oil, 5%, 20% 팜유를 쥐에게 섭취시켰을 때 NK 세포활성의 식이지방에 따른 차이가 없었다고 보고하였다.

#### 면역조절 기전

식이 지방은 에너지원으로서의 기능만이 강조되어 왔으나 세포막의 구성성분으로 여러 eicosanoid들의 전구체로 작용하고, 세포막의 안정성과 유동성에 영향을 미치며, 특정 단백질과 결합하여 그 단백질의 기능을 도와주거나 secondary messenger로써 여러 생리적인 작용에 관여하는 등 지방의 역할이 새롭게 인식되고 있으며 이러한 여러 가지 생리적 기능이 면역능력을 조절하는 것으로 보인다(43).

#### Eicosanoids

지방이 면역능력을 조절하는 기전은 특정 지방산에서 합성되는 eicosanoids들과 관련이 있다는 보고들이 많이 있다(44-48). Eicosanoids는 지방산으로부터 합성되는 탄소 20개로 이루어진 화합물로 국소 호르몬처럼 빠르게 세포대사에 관여한다(49). Eicosanoid 대사는 세포막의 인지질 구성성분의 다양성과 여러 가지 효소 기전에 의해 영향을 받는데 주요 전구체인 arachidonic acid가 세포막으로부터 분비되는 단계에 의해 생산이 조절된다. Arachidonic acid의 분비는 arachidonic acid를 주요 지방산으로 가지고 있는 인지방인 phosphoinositol (PI)이 세포막의 많은 수용체를 활성화시켜 세포내 Ca를 방출시키고, protein kinase C를 활성화시켜 phospholipase A<sub>2</sub>에 의해 arachidonic acid가 방출되도록 하거나, diacylglyceride lipase에 의해 diacylglycerol로부터 분비되기도 한다(49). 이렇게 분비된 arachidonic acid는 cyclooxygenase에 의해 prostaglandin(PG), thromboxane(TX)로 전환되며 5-lipoxygenase에 의해 leucotriene(LT)이나, 5-, 12-, 15-lipoxygenase에 의

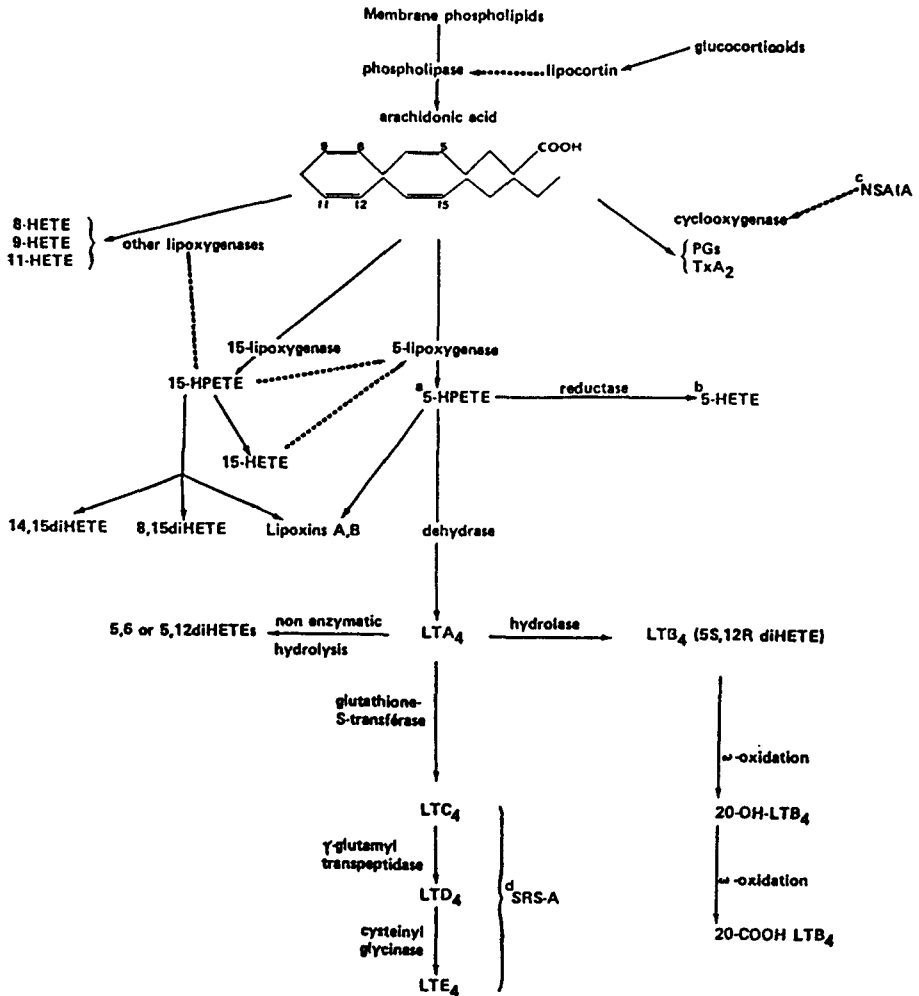


Fig. 3. The eicosanoids formation from arachidonic acid(51).

해 hydroxy, hydroperoxy fatty acid로 전환된다(50,51) (Fig. 3).

Arachidonic acid의 cyclooxygenase의 생성물인 PGE<sub>2</sub>는 10<sup>-9</sup>M 보다 낮은 농도에서는 정상적인 면역기능과 T 세포 분화에 필요하지만 10<sup>-6</sup>M 보다 높은 농도에서는 cytokine합성과 분비를 억제시키고 cytokine수용체를 감소시키며, 세포내 cAMP 농도를 증가시키고 protien kinase C의 활성을 조절하여 항원과 mitogen으로 유도된 T 세포의 활성을 감소시킨다(44-48,52). 또한 억제제 T 세포의 유도를 촉진하며(52) 항체형성억제, NK 세포활성 억제 등으로 작용하여(43,47,53) 전반적인 면역능력의 감소를 가져온다. 그리고 arachidonic acid의 다른 대사경로인 lipoxygenase에 의해 합성되는

leukotriene은 leukocyte에서 합성된다는 의미에서 유래된 것으로 LTA<sub>4</sub>는 arachidonic acid의 불안정한 epoxide이고 LTB<sub>4</sub>는 LTA<sub>4</sub>의 hydrolated 형태이고 LTC<sub>4</sub>는 glutathione과 결합되어 있는 것으로 세포 내에서 합성되나 LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>는 세포 외에서 합성된다(54). 이중에서도 LTB<sub>4</sub>는 잠재적인 chemotatic, chemokinetic agent로 작용하고 NK 세포활성을 높이고, cytokine합성을 증진시키고, 림프구의 증식을 증가시킨다(50,53,54). 그러나 LTB<sub>4</sub>는 3~24시간 안에 억제제 T 세포의 증식을 유도하여 mitogen에 의한 증식을 억제한다고(51)하여 상반된 연구결과들이 있는데 이는 PGE<sub>2</sub>에서와 같이 농도에 따라 반응이 다르게 나타나기 때문이라고 한다. 그리고 다른 대사물질인 15-HETE

(5-hydroxyeicosatetraenoic acid)와 15-HPETE(15-hydroperoxyeicosatetraenoic acid)은 LTB<sub>4</sub>에 비해 1/100 정도의 chemotactic, chemokinetic 능력을 가진다(51). 그러므로 세포막에서 arachidonic acid가 eicosanoid 합성에 어느 정도 제공되고 어떤 종류의 eicosanoid가 합성되는지가 면역능력을 조절하는 중요한 인자로 작용한다.

한편 n-3계 지방산은 면역세포와 혈액내 지단백간의 직접적인 교환에 의하거나 세포형성 동안의 생합성에 의해 n-6계 지방산인 arachidonic acid와 대체된다. 이러한 n-3계 지방산의 삽입경로는 세포종류에 따라서 다른데 면역세포의 수명이 2주 보다 짧은 monocyte나, neutrophils 등은 2가지 방법에 의해 교환이 일어나고, T세포나 B세포 같이 수명이 긴 림프구에서는 직접적인 교환이 일어나며 더 늦게 변화된다고 한다(55). 그러나 어느 방법에 의해서든지 세포막에 n-3계 지방산이 증가하면 arachidonic acid로 부터의 PGE<sub>2</sub>와 LTB<sub>4</sub> 합성이 억제되고 세포막내 EPA로 부터 PGE<sub>3</sub>, LTB<sub>5</sub>의 생산이 증가되는데(56), n-3계 지방산에서 합성되는 PGE<sub>3</sub>은 PGE<sub>2</sub> 같은 면역능력감소를 나타내지 않으며(50)(Fig. 4), LTB<sub>5</sub>는 LTB<sub>4</sub>에 비해 1/30~1/100 정도의 활성만을 가진다(57). 또한 n-3계 지방산중 식물성 급원의 α-linolenic acid도 linoleic acid가 arachidonic acid로 전환되어 PGE<sub>2</sub>를 합성하는 경로를 차단하므로 식이내 α-linolenic acid도 어유와 같이 PGE<sub>2</sub> 생산감소 효과를 보이는 것으로 보고하고 있다(58,59).

*In vitro* 실험에서 PGE<sub>2</sub> 첨가는 사람 혈액내 림프구의 PHA에 대한 증식을 감소시켰으며(60), 불포화지방

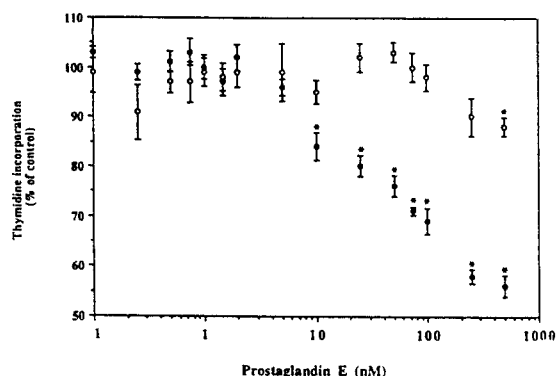


Fig. 4. Effects of prostaglandin on lymphocyte proliferation.

Rat lymphocyte were cultured in the presence of Con A. Prostaglandin E3(○), prostaglandin E2(●), \* : p<0.05(50)

산의 섭취에 의한 NK 세포활성 감소가 cyclooxygenase의 억제제인 indomethacin 첨가로 PGE<sub>2</sub>의 합성을 억제시켰을 때 회복되었다고 보고하였다(16). 또한 콩기름과 어유를 주었을 때 콩기름을 섭취한 늙은 생쥐에서 PGE<sub>2</sub>합성이 많이 일어나고 NK 세포활성이 낮았다(37). 그리고 SKH-HR-1 hairless 생쥐에게 옥수수 유와 어유를 식이 무게의 0.75, 2, 4, 12%를 주었을 때 n-3계 지방산의 섭취가 증가하면 혈청내 지방산중에 oleic acid(n-9계), arachidonic acid(n-6계) 수준은 감소하고, EPA, DHA(n-3계)는 유의적으로 증가하여, PGE<sub>2</sub>의 생산은 옥수수유의 첨가가 많을수록 증가하였고, dinitrochlorobenzene에 대한 delayed hypersensitivity(DH)는 어유가 4.5배 높았다(61).

그러나 *in vitro* 실험에서 배양액내의 PGE<sub>2</sub> 첨가량이 증가할수록 Con A에 대한 면역세포의 증식능력이 억제되었으나 PGE<sub>2</sub>가 증식억제를 나타내지 않을 정도의 저농도에서도 quinacrine(phospholipase A<sub>2</sub>억제), indomethacin(cyclooxygenase억제), NDGA-CA(lipoxygenase 억제)와 같은 약품을 넣으면 증식이 증가하였고(62,63), eicosanoid의 주요 합성장소인 macrophage가 없는 림프세포만 있는 조건에서도 불포화지방산이 림프구의 증식을 감소시켰다(26). 그리고 흰쥐에게 식이 무게의 20%를 옥수수유와, 17% 어유와 3% 옥수수유를 혼합한 지방을 주었을 때 옥수수유 보다 어유 섭취군에서 PGE<sub>2</sub> 생산이 낮았으나 항체형성에는 식이 간의 차이가 나타나지 않았으며(15), Meydani 등(64)은 지방을 식이 무게의 10%로 하고 어유, 옥수수유를 6주간 주었을 때 어린 쥐에 비해서 나이든 쥐가 PGE<sub>2</sub> 생산이 많고 NK 세포활성이 감소하였으나, 나이든 쥐에서만 보면, 어유 섭취군이 옥수수유 섭취군에 비해 PGE<sub>2</sub> 생산은 적었지만 NK 세포활성에 차이가 없었고, 어린 쥐의 경우는 어유 군에서 NK 세포활성이 더욱 낮았다. 그러므로 불포화지방산 섭취후 면역능력의 감소는 PGE<sub>2</sub>가 간접적인 영향을 주는 것으로 보인다(64,65). 한편 n-3계 지방산 섭취시 n-6계 지방산으로부터 생산되는 LTB<sub>4</sub>나 5-HPETE도 감소하므로(57) PGE<sub>2</sub> 보다는 다른 eicosanoid들이 영향을 주거나, 여러 eicosanoid의 협력적인 반응에 의하여 면역능력이 변화하는 것이 아닌가하는 생각을 하게 된다(50,62).

#### 세포막의 유동성

세포막내 인지지방의 지방산 조성이 변화하면 세포막의 구조가 변하고 유동성이 변화하며(66), 이는 직접적으로 세포간의 신호에 영향을 주거나, protein kinase C, protein kinase A와 같은 세포막효소의 활성에 변화를

주어 eicosanoid와는 독립적으로 면역능력을 변화시키는 기전으로 작용한다(40,50,65).

항원과 mitogen의 신호가 세포의 표면수용체에 어떻게 전달되는지는 자세히 밝혀지지 않았지만 휴지상태에서는 ODC(ornithin decarboxylase cyclic nucleotide phosphodiesterase)같은 세포막 효소가 낮은 활성을 보이다가 mitogen 같은 성장인자에 의해 활성이 증가한다고 한다(68). Valette 등(8)은 OFA쥐에게 에너지의 10%로 safflower oil과 2% safflower oil+8% 어유를 주고 흉선 림프구의 세포막 인지방내 지방산조성과 ODC, PDE(cyclic phosphodiesterase) 등의 세포막 효소활성을 측정하였을 때 어유섭취군이 흉선의 인지방 지방산이 n-3계 지방산으로 대체됨에 따라 Con A 자극에 대한 ODC활성이 감소하는 것을 관찰하였으며, Lee 등(68)은 세포막의 유동성변화는 특정한 지방산의 작용이라기 보다는 세포막지방산들의 P/S비율이 더 많은 영향을 미친다고도 하였다.

#### 과산화물

불포화지방산은 이중결합을 가지고 있으므로 과산화되어 superoxide, hydroxy radical, oxygenated radical을 형성하여 DNA에 손상을 주고 세포조절기전에 영향을 줄 수 있다(69,70). Zoschke와 Messner(71)는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 림프구의 증식을 억제시킨다고 하였고, Deci 등(24)은 불포화지방산이 macrophages에서 free radical, oxidative product를 증가시켜 면역세포의 세포증식을 감소시킨다고 하였다. 김(72)은 1개월과 12개월된 흰 쥐의 비장세포의 Con A에 대한 증식능력이 식이 지방의 P/S비율이 높을 때 12개월된 쥐에서 감소하였는데 이는 과산화물인 malondialdehyde 생산 증가와 일치하였다고 하였으며, Fritsche 등(15)은 이유 직후의 생쥐에게 콩기름과 어유를 주고 식이 무게당 비타민 E를 30, 300, 900mg으로 주었을 때 양의 적혈구(sRBC)에 대한 항체 형성이 비타민 E를 900mg/kg으로 섭취한 어유 군에서 가장 높았는데 이는 비타민 E 첨가로 reactive oxygen metabolite 형성이 감소되었기 때문으로 보고하고 있다.

#### 지단백

Low density lipoprotein(LDL)과 같은 지단백이나 다른 혈청성분(serum factor)이 면역능력을 감소시킨다고 한다(19,73). 림프구는 세포막에 LDL과 결합할 수 있는 수용체나 surface-binding mechanism을 가지고 있고 LDL이 림프구와 만나면 세포막내 콜레스테롤 양이 증가하고, 콜레스테롤/인지방의 비율이 변화하여, 세포막의 유동성이 감소한다(73). DeDecker 등

(74)은 쥐에게 에너지의 15%, 35%로 safflower oil과 팜유로 준 후, 고지방식을 먹은 토끼의 혈청을 세포배양액에 첨가시키면 모든 식이군에서 분리된 림프구의 증식능력이 감소하였고, 지단백을 분리하여 첨가하였을 때 high density lipoprotein(HDL)층은 억제하지 않았으나 very low density lipoprotein(VLDL)+chylomicrone층은 억제시켜 지단백에 따른 차이를 관찰하였다.

그런데 낮은 농도의 LDL은 사람 PBMC의 PWM에 대한 반응과, 생쥐 비장세포의 LPS에 대한 증식을 촉진하였는데 이것은 콜레스테롤 등의 지방성분이 새로운 세포의 증식과정에서 필요하기 때문이며, 높은 농도에서는 LDL은 면역세포의 활성을 감소시킨다고 한다(73).

### Cytokine에 미치는 영향

외부 항원에 대한 면역반응은 여러 면역세포의 상호작용에 달려있으며 이러한 세포간의 협력은 cytokine이라는 protein이 중재하므로 중재자의 생성과 분비가 면역반응조절에 중요한 의미를 가지게 된다. Cytokine은 lymphocyte이외의 endothelial cell, fibroblast, keratinocyte에서 분비되며 열, 염증, 통증, 대사이상, 조직분해, 식욕부진, 쇼크, 사망원인과 관련이 있다(53,75)

#### 일반적인 특징

현재 12가지 이상의 cytokine이 규명되었으나 대부분 최근에 밝혀진 것으로 기능이 많이 알려져 있지 않기 때문에 여기서는 영양과 관련하여 많이 연구된 interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor 등을 중심으로 논의하였다(53).

Interleukin-1(IL-1)은 주로 macrophages에서 합성되고 IL- $\alpha$ , IL- $\beta$  형태를 가지며 주요 작용은 T 세포와 B 세포의 발달 및 활성, 다른 cytokine의 유도, cytokine 수용체합성 등이지만, 관절에 축적되던 collagenase, phospholipase A<sub>2</sub>활성증가, PGE<sub>2</sub> 분비증가, neutrophils와 macrophages를 활성화하여 관절을 부풀게 만들므로 관절염환자에게 IL-1의 분비는 매우 중요하다(53,75)

Interleukin-2(IL-2, T-cell growth factor)는 T 세포에서 분비되는 glycosylated 단백질로 보조 T 세포의 합성에 결정적인 역할을 하는데, 활성화된 T 세포는 IL-2를 분비하며 표면에 IL-2 수용체와 transferrin receptor가 나타나고 이것이 T 세포의 지속적인 증식을 일으킨다(43). 그러므로 IL-2의 분비가 적으면 림프구 증식이 억제되는데(76) 나이증가와 함께 나타나는

T 세포기능감소가 IL-2 생산감소와 관련있는 것 같다 (2). 그 외에 NK 세포증식 및 B 세포의 항체합성을 증가시키며, 동물에서 antimetastatic 작용을 한다(24,53).

Interleukin-6(IL-6)은 macrophages에서 합성되며 T 세포와 B 세포의 분화에 관여하며 IL-1과 협동적으로 작용하고(56), tumor necrosis factor(TNF)는 macrophages 합성되는 polypeptide로 감염, 염증과 면역 challenge에 관여하며 여러 종양에 항 증식작용을 하고 상처치료에 도움을 주고, 식욕부진을 일으키며, 쥐에서 세균 감염에 저항성을 준다(53,75,77)

식이 지방이 cytokine 생성에 미치는 영향

*In vitro* 실험

Calder와 Newsholme(66)는 사람 PBMC를 Con A로 자극시켰을 때 배양액에 LA, ALA, AA, EPA, DHA 등의 불포화지방산 첨가는 IL-2 생산을 감소시켰으며 (Fig. 5), 이러한 IL-2감소와 함께 증식능력이 감소하였다고 하였다. 그러나 Santoli 등(65)은 쥐와 사람의 IL-2 의존성 세포를 이용한 실험에서 AA와 EPA는 Con A 자극에 의한 IL-2 생성을 억제시켜 면역세포의 증식을 감소시켰으나 외부로부터 IL-2를 첨가하였을 때는 면역능력이 부분적으로만 회복되었고, Yagoob와 Carder (43)은 IL-2수용체를 직접적으로 측정하였을 때 불포화지방산이 IL-2와 림프구와의 결합을 변화시키지 않아 면역능력에 IL-2가 부분적으로 작용하는 것 같다고 하였다.

동물실험

동물실험에서 지방섭취에 의한 cytokine 생산은 논란이 되고 있다. Billiar 등(78)은 에너지의 15%로 어유

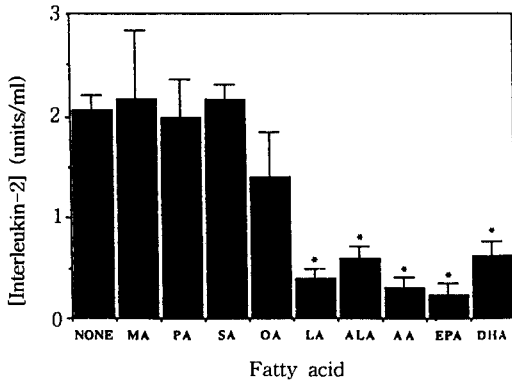


Fig. 5. Effect of fatty acids on interleukin-2 production by lymphocyte.

Human peripheral blood lymphocyte were cultured in the presence of Con A. \* : p<0.05(66)

와 옥수수유를 흰쥐에게 6주간 주었을 때 IL-1 합성이 어유섭취군에서 낮았다고 하였다. 그러나 Lokesh 등 (75)은 CD-1 수컷 생쥐에게 식이 무게의 10%로 옥수수유, 올리브유, 어유를 주었을 때 어유 군에서 peritoneal macrophages막의 arachidonic acid가 n-3계 지방산으로 대체되었으며, IL-1과 TNF 생산 증가를 관찰하였다. 그리고 Hardarditter와 Kinsella(77)은 BALB/c 암컷 생쥐에게 지방을 식이 무게의 10%로 하고 n-3/ n-6의 수준을 0, 0.1, 0.2, 0.4, 1까지 다양하게 변화시킨 식이를 섭취시킨 후 peritoneal macrophages를 분리하여 lipopolysaccharide(LPS)로 자극하여 TNF 생산을 측정하였더니, 식이 지방의 n-6/n-3 비율이 증가함에 따라 TNF 생산이 증가한 것을 관찰하였다. 그러나 0.1 µg/L 농도의 endotoxin을 0.5ml를 주사하여 macrophages를 활성화시켰을 때는 peritoneal macrophages에서의 TNF 생산이 식이간에 차이가 없었는데 이는 n-3계 지방산이 정상상태에서는 TNF 생산을 증가시켜 항 종양의 효과를 나타내지만 감염된 상태에서는 과잉생산으로 인한 염증효과를 막는 면역중재자로써의 역할을 하기 때문이라고 하였으나(77) 불포화지방산이 cytokine에 미치는 영향은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않다.

인체실험

하루에 2.4g의 EPA+DHA를 3개월간 섭취했을 때 PBMC에서 IL-1β, IL-2, IL-6, TNF 합성이 젊은이에 비해 늙은 여성에서 감소가 심하였다(79). 23~33세와 51~68세의 두 연령층에게 12주간 1.68g EPA와 7.2g DHA를 투여하였을 때 혈액내 EPA와 DHA가 증가하였고 arachidonic acid/EPA비율이 노인에게서 더 많이 감소하였으며 PBMC의 Con A 자극에 의한 IL-1β, IL-2, IL-6 생산 감소가 노인에서 심하게 나타났다 (Fig. 6, 7). 그리고 cytokine 생성 감소는 젊은이나 노인에게서 모두 나타났으나 PBMC의 PHA에 대한 중

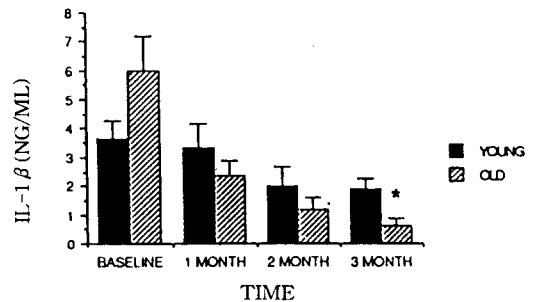


Fig. 6. Effect of n-3 fatty acid supplementation on Con A-stimulated interleukin-1β production of peripheral blood mononuclear cells.

\* : p<0.01(36)



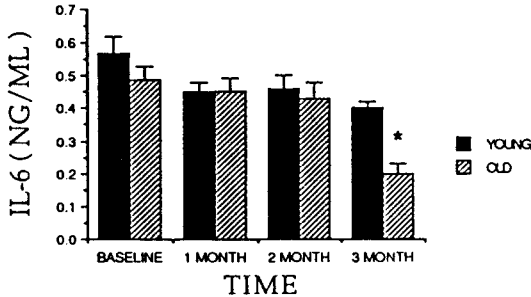


Fig. 7. Effect of n-3 fatty acid supplementation on Con A-stimulated interleukin-6 production of peripheral blood mononuclear cells.

\* :  $p < 0.01(36)$

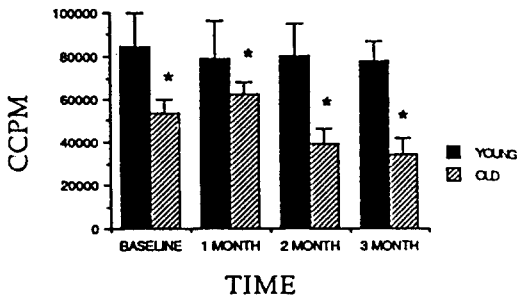


Fig. 8. Effect of n-3 fatty acid supplementation on PHA-stimulated lymphocyte proliferation of peripheral mononuclear cells.

\* :  $p < 0.05(36)$

식능력감소는 노인에서만 나타났다(36)(Fig. 8). 그리고 9명에게 하루에 18g(2.7g EPA+1.8g DHA)의 많은 양의 어유를 주었더니 interleukin과 TNF생성이 PBMC에서 감소하였다(80).

그러므로 어유의 섭취는 사람에서 cytokine분비를 감소시키는데 특히, 노인에서 cytokine 감소로 인한 면역능력저하에 대해서는 많은 연구가 필요하다고 본다.

### 조절 기전

IL-1은 cyclooxygenase, phospholipase A<sub>2</sub>의 합성을 증가시키므로 PGE<sub>2</sub> 생산을 증가시키고, 열이나 염증반응을 보이며 스스로의 합성과 분비를 증가시킨다. 그러나 IL-1에 의해 증가된 PGE<sub>2</sub>는 다시 IL-1과 IL-2, IL-6, TNF의 분비를 제한하는 negative regulator로 작용하여 cytokine 합성이 감소하므로(2,53,81) cytokine의 생성과 생리적 작용이 eicosanoid에 의해 영향을 받을 것이라고 생각하여 왔다.

n-6계 지방산 섭취는 PGE<sub>2</sub> 생산을 증가시키고, n-3

계 지방산 섭취는 PGE<sub>2</sub> 생산을 억제시키므로, 어유를 섭취하면 PGE<sub>2</sub> 생산이 감소하여 cytokine 생산이 증가할 것으로 예상되지만 여러 실험에서, 특히 사람대상 실험에서 어유섭취시 IL-1이나 TNF 생성이 감소되었고 면역능력도 감소하였다. 이것은 arachidonic acid의 또 다른 합성물인 LTB<sub>4</sub>가 cytokine 합성을 증가시키는데 n-3계 지방산 섭취로 LTB<sub>4</sub> 합성도 감소하여 IL-1, IL-2 등의 생산이 감소하고 결과적으로 증식능력이 감소한 것이라 하였다(2,36). 즉 어유를 섭취하면 PGE<sub>2</sub> 생산이 감소하여 PGE<sub>2</sub>의 cytokine 생성억제효과가 없어지지만 동시에 LTB<sub>4</sub> 생산도 감소하여 cytokine 생산증가 효과가 없어지므로 어유 섭취에 의한 cytokine 생산 감소는 PGE<sub>2</sub> 감소만으로는 설명할 수 없다고 한다.

### 임상적인 증세

면역능력감소의 임상적 증상은 감염증의 빈발, 감염증의 회복 지연, 국소감염의 전신확산, 기회감염증의 발생 등이 있으며 장기적인 효과로는 자가면역질환, 암발생빈도 증가를 들 수 있다(82).

### 감염

불포화지방산이 면역능력을 억제시킨다면 불포화지방산 섭취는 감염에 대한 저항성을 감소시켜 감염에 쉽게 걸리며 감염상태를 견디는 능력도 감소할 것이다.

Huang 등(83)은 생쥐에게 코코넛유, 해바라기유, 어유를 섭취시키면서 *listeria monocytogenes*(LM)로 감염시키기 전과 감염시킨 후의 혈액내 세포 수를 측정하여 비교하였더니, 감염 후에 어유 섭취군에서 혈액내 B 세포가 가장 높은 반면에 T 세포와 macrophages Ia<sup>+</sup> 세포는 가장 낮았으며, 감염 후에 어유 섭취군만이 T 세포증가가 나타나지 않았다고 하였다.

그러나 Freind 등(84)은 guineapig에게 고도불포화식이를 먹었을 때 면역능력은 상당히 떨어졌으나 자연적인 감염은 나타나지 않았다고 하였으며, Crevel 등(28)은 C57B1 생쥐에게 식이무게의 5%와 20%의 코코넛유과 해바라기유를 먹이고 *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*에 대한 감염정도를 관찰하였을 때 지방종류나 양에 따른 차이가 없었다고 보고하였다. 오히려 이유기의 흰쥐에서 필수지방산 만을 공급하는 대조식과, 에너지의 30%로 linoleic acid와  $\alpha$ -linolenic acid를 각각 섭취시키고 *Streptococcus*균을 주사하였을 때, linoleic acid 섭취군에서 생존율이 높았다(32). 또한 Barton 등(85)은 흰쥐를 *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*로 감염

시킨 후에 열량의 15%로 어유와 safflower oil을 주었을 때 어유섭취군에서 사망률이 낮은 것을 관찰하였다. Mascioli 등(86)도 guineapig에서 어유섭취군이 해바라기유섭취군에 비해 endotoxin 감염시 생존율이 증가하였다고 하여 지방섭취에 따른 감염증이나 감염에 의한 사망률증가 등에 대해서 확실하게 보고되어 있지 않다.

### 자기면역 질환

염증은 미생물이 침입했을 때 원인이 되는 미생물을 극소화하고 파괴시켜 제거하도록 하는 것인데, 뚜렷한 원인적인 미생물 없이 지속적인 염증이 진행되어 숙주세포를 파괴시키는 것이 자기면역질환으로 대표적으로 류마치스성 관절염의 원인이라 할 수 있다(87). 류마치스성 환자에서는 활성화된 보조 T 세포가 작용하고 cytokine 농도와 IL-2 수용체농도가 증가하며(3,87) 이러한 면역물질의 지나친 생산과 부적절한 억제에 의해 병적인 상태가 나타난다. 그러므로 IL-2의 존적인 T 세포의 증식억제는 질환치료에 매우 중요하다(3). 어유를 많이 섭취하는 에스키모인들이 염증이거나 자기면역증세가 낮았으며, 자기면역 실험동물(autoimmune model animal)에서 어유를 섭취하면 치료효과가 있었고, 류마치스성 관절염환자나 건선(psoriasis)환자에게도 효과가 있어(43), 최근에 n-3계 지방산이 활성화된 면역체계 치료에 도움을 준다는 연구가 이루어지고 있다.

Watson 등(7)은 류마치스관절염 연구에 사용되는 MRL-mp-1pr/1pr 생쥐에게 올리브유, 해바라기유, EPO, 어유+EPO를 식이 무계의 5% 수준에서 주었을 때 생쥐의 수명이 해바라기유, 어유+EPO, EPO, 어유순으로 증가하였으며 암컷 보다 수컷에서 효과가 컸다고 보고하였고, 어유를 섭취하면 면역세포막에 EPA양이 증가하여 arachidonic acid의 대사물인 LTB<sub>4</sub>의 생산이 감소하고 cytokine 생산이 감소되어 자기면역질환의 발생과 치료적 효과, 수명에 도움을 준다고 하였다(2,36).

Chandrasekar와 Fernandes(88)는 자기면역질환연구에서 이용되는 lupus-prone NZB/NZWF(B/W) 생쥐에게 식이 무계의 10%로 어유(1% 옥수수유 포함)와 옥수수유를 주었을 때 어유를 섭취한 군이 옥수수유를 섭취한 군에 비해 신장에서의 질병발생과 진전이 지연되고 수명이 연장되었으며, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF의 생산량과 각각의 mRNA량이 낮았다고 하였다. 또한 어유섭취군에서 catalase, glutathione peroxidase(GSH-Px), superoxide dismutase(SOD)의 mRNA의 표현이 많았

다고 보고하였는데 이는 세포막의 불포화지방산과 작용하여 cytokine과 growth factor 분비를 유도하는 활성산소(reactive oxygen intermediates, ROI)의 합성이 어유군에서 옥수수유섭취군에 비해 낮아 자기면역현상을 억제한 것이라고 설명하였다.

그러나 위에서 살펴본 것과 같이 불포화지방산, 특히 n-3계 지방산이 자기면역질환 환자에게 유용한 것이 cytokine 분비감소와 같은 면역능력감소와 관련이 있으므로 정상인이나 고지혈증, 동맥경화증환자에게 혈액내 지방성분을 낮추기 위해 n-3계 지방산을 추천할 때는 면역능력의 저하가 나타나는지 관찰하여야 할 것이다(59).

### 암

암세포는 항원성을 가지고 있으므로 면역능력이 저하되어 암세포를 파괴시키지 못하면 암 발생이 높아질 것이다(89). 그러므로 식이 지방에 의한 면역능력의 변화는 암발생과도 관련이 있다.

쥐에게 지방을 식이 무계의 20% 수준으로 하고 이중 불포화지방산의 비율을 8%, 20%로 하였을 때 불포화지방산을 많이 섭취한 군이 종양세포에 대한 cytotoxicity가 낮았으며(39), 불포화지방산을 섭취하면 포화지방산을 섭취하였을 때 비해 암의 성장(90-93)과 전이(94, 95)를 더 진전시켰다는 보고는 많이 되고 있으나 기전에 대해서는 확실하지 않다.

Buckman 등(96)은 linoleic acid의 섭취가 증가하면 PGE<sub>2</sub> 생성이 증가하고 유방암의 성장과 전이가 증가하였는데 여기에 PGE<sub>2</sub> 합성을 억제시키는 indomethacin이라는 약품을 처리하면 암세포 성장이 감소되는 것을 관찰하였다. 그러나 BALB/c 생쥐에게 식이 무계의 10%로 옥수수유, linseed oil, 어유를 주어 5주간 사육하고 410, 410.4 유방종양세포를 주사하였을 때, 종양세포의 PGE<sub>2</sub> 생산은 옥수수 유와 linseed oil에서 같은 정도였고 어유군에서 가장 낮았지만 linseed oil군에서 암세포의 성장이 가장 낮았다(97). 또한 흰쥐 암컷에게 유방암을 발생시키는 DMBA(7,12-dimethylbenz [a] anthracene)를 5mg 주고 cyclooxygenase의 활성을 억제하는 물질인 indomethacin과 carprofen을 각기 처리했을 때 carprofen 처리군이 PGE<sub>2</sub> 생산은 낮았지만 indomethacin 처리군에서만 암의 증식이 감소되었으므로 암세포의 증식은 PGE<sub>2</sub>와 부분적인 관련이 있는 것으로 보인다(98).

그리고 Ip 등(93)은 linoleic acid가 총 열량의 4%까지는 농도 의존적으로 유방암의 발생을 증가시키지만 그 이상에서는 plateau를 이룬다고 하였으며, Crevel

**Table 1. Proportional hazards regression coefficients for dietary polyunsaturated fatty acids on mortality in the multiple risk factor intervention trials(99)**

PUFA	CHD	CVD	Cancer
18 : 2n-6 (g)	-0.0143	-0.0102	0.0033
(% kcal)	-0.0724 <sup>b</sup>	-0.0552	0.0493
18 : 3n-3 (g)	-0.1795	-0.1960 <sup>b</sup>	-0.1033
(% kcal)	-0.8493 <sup>c</sup>	-0.7801 <sup>c</sup>	-0.2133
Fish n-3s (g)	-0.9338 <sup>c</sup>	-0.9598 <sup>d</sup>	-0.0034
(% kcal)	-0.4715 <sup>c</sup>	-0.4499 <sup>d</sup>	-0.1391
18 : 3n-3 : 18 : 2n-6	0.2764	-0.3599	-5.5047 <sup>c</sup>
Total n-3s : n-6s	-0.5447	-0.6878 <sup>b</sup>	-1.1812 <sup>c</sup>

와 Saul(89)은 식이 무게의 20%인 *α*-linoleic acid식이 흰쥐 면역세포의 증식반응은 떨어뜨렸지만 자발적인 암발생은 증가시키지 않았다고 보고하였다. 한편 n-3계 지방산 섭취가 많은 eskimo인에서 암 발생률이 낮다는 역학조사가 있었고(69), 최근에 미국에서 linoleic acid는 심혈관계질환의 발병과 음의 상관관계가 있으나 n-3계 지방산은 심혈관계질환, 관상동맥질환 및 암발생과 음의 상관관계가 있으며 n-3/n-6 비율은 관상동맥질환 및 암의 발병과 음의 관계가 있다는 역학조사가 발표되었다(99)(Table 1). 또한 동물실험에서 n-3계 지방산 섭취시 화학적으로 유발시킨 유방암의 잠재기간이 길었으며 발병률도 낮았고 DHA, EPA는 암세포의 성장을 억제하며(69), 어유섭취가 유방암의 발생을 감소시키고 암의 전이에 영향을 주지 않는다고 보고하였다(18).

### 바람직한 지방섭취수준

지금까지 살펴본 것과 같이 식이 지방은 인간의 면역체계에서 많은 영향을 주므로 적절한 지방 양과 종류의 섭취는 매우 중요한 일이나 지금까지 면역체계와 관련하여 지방의 섭취수준을 결정한 보고는 거의 없는 실정이다. 그러므로 본 논문에서는 건강한 성인을 위해 권장하고 있는 지방수준을 면역능력과 관련하여 고찰하였으며 성인병이나 기타 질병을 예방한다는 의미에서는 크게 벗어나지 않을 것으로 생각한다.

위에서 살펴본 바와 같이 사람이나 동물실험에서 지방섭취가 많으면 면역능력이 감소되므로 전체적인 지방 섭취량이 중요한 의미를 가진다. 우리나라의 지방권장 수준은 열량의 20%이며(100) 국민영양조사보고서에 의하면 1994년에 전국 평균 18.2%를 섭취하고

있으며, 미국의 WHO는 지방섭취 하한선을 15%로 설정하고 있다(101). 지방섭취를 에너지의 41%에서 25%로 감소시켰을 때 면역세포의 증식능력이 증가하였고(34), Barone 등(37)은 NK 세포활성을 증가시켜 암발생을 억제하는 효과를 보기 위해서는 지방을 에너지의 20% 정도로 섭취하는 것이 적당하다고 하였으므로 우리나라에서 권장하고 있는 20%는 면역능력과 관련하여도 적절한 것으로 보인다.

그리고 동물실험에서 불포화지방산의 섭취가 면역능력을 감소시킨다는 보고가 있으나, 동물실험에 사용된 양이 현실적으로 식사에서 섭취할 수 없는 과량이며, 실험결과들이 항상 억제시키지는 않으며 같은 수준의 포화지방산이 면역능력을 증가시키지는 않았다. 또한 우리나라의 경우 점차 동물성 급원의 지방섭취가 증가하고 있으며(4), 심장순환계질환의 발병도 증가하는 추세이므로 면역능력을 높이기 위해 불포화지방산의 섭취를 감소시키고 포화지방산을 증가시키는 것은 문제가 있다. 우리나라에서는 P/S 비율을 1~1.5를 제안하고 있으며 불포화지방산의 섭취를 총 열량의 6% 수준으로 권장하고 있다(100). Kelley 등(34)은 총 지방을 에너지의 25% 정도로 고정하고, 이중 불포화지방산의 섭취를 총열량의 3.2%와 9.1%로 섭취한 경우 면역능력에 차이가 없었다고 보고하였고, P/S 비율이 1과 1.3사의 식사에서도 면역능력의 차이가 나타나지 않았다(102). 그러므로 면역능력을 유지하기 위해서 일반인은 P/S 비율을 1~1.5 정도로 유지하는 것이 바람직하며, 고지혈증환자의 치료를 위해 불포화지방산의 섭취를 높일 때에는(P/S 비율 : 2)(103) 면역능력감소에 의한 감염 등의 질병이 나타나는 지에 대해 유의를 해야 할 것이다.

또한 어유가 혈액내 지방성분을 낮추고 혈전을 방지하기 때문에 동맥경화증환자에게 유용하다고 하여 n-3계 지방산을 함유하고 있는 어유 섭취가 많은 관심을 가지고 있지만 n-3계 지방산은 면역능력을 감소시켜 동맥경화환자에게서 나타나는 좋은 효과를 반감시킨다. 그러므로 정상인에게 면역능력이 감소하지 않으면서 혈액내 지방성분을 낮출 수 있는 수준이 설정되어야 할 것이다. Broughton 등(104)은 생쥐에게 지방을 식이무게의 15%로 하고 n-3/n-6 비율을 0.05, 0.1, 0.21, 0.41, 0.97, 1.93으로 다양하게 섭취시키면서 간과 peritoneal세포에서 eicosanoid생성을 측정하였는데 n-3/n-6비율이 0.21 이상일 때(n-6/n-3비율로는 2.43 이하) 면역능력을 억제하는 PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>1α</sub>와 같은 eicosanoid생성이 감소하였다고 하였다(Fig. 9). Broughton와 Morgan등(105)은 또 다른 연구에서 n-6/n-3비율을 2로

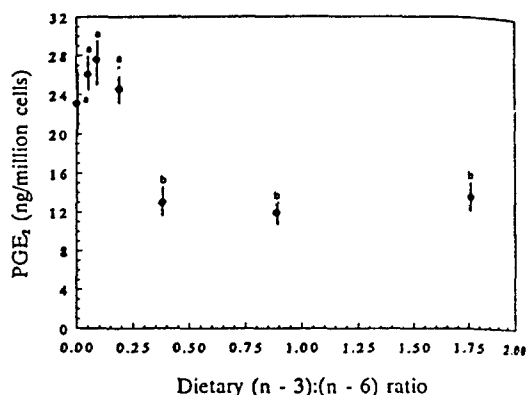


Fig. 9. The relationship between prostaglandin E<sub>2</sub> production and n-3/n-6 ratios.

Values with the same letters are not significantly different at  $p < 0.05(104)$ .

고정하고 섭취 빈도에 따른 eicosanoids 생산을 측정하였는데 매일 섭취하거나 하루 건너 섭취하였을 때 면역능력을 억제하는 eicosanoids 생성이 감소하였는데 이 양은 총 에너지의 3~6%에 해당한다고 하였다. 그러나 n-3계 지방산을 많이 섭취하면 산화적스트레스의 위험이 증가하므로(106) 과량 섭취는 주의해야 할 것이다.

그러므로 건강한 성인에서 면역능력을 정상으로 유지하기 위해서 지방섭취는 열량의 20%를 넘지 않은 상태에서 P/S비율을 1~1.5 정도로 섭취하고, n-6/n-3 비율은 2 : 1로 하며 n-3계 지방산을 에너지의 3% 정도 섭취하는 것이 적당하다고 생각한다. 그러나 노인의 경우에는 성인에 비해 식이 지방이 면역능력에 미치는 영향이 더욱 민감하므로 지방의 총 섭취는 성인과 비슷하지만 그 이상의 n-3계 지방산 섭취는 면역능력을 감소시킬 수 있으므로 바람직하지 않다고 생각된다. 앞으로 면역능력과 관련된 지방섭취수준을 설정하는 종합적인 연구가 많이 이루어져야 할 것으로 본다.

### 문 헌

1. Chandra, S. and Chandra, R. K. : Nutrition, immune response and outcome. *Prog. Food Nutr. Sci.*, **10**, 1(1986)
2. Meydani, S. N. : Modulation of cytokine production by dietary polyunsaturated fatty acids. *P.S.E.B.M.*, **200**, 189(1992)
3. George, L. B. : Nutrition and inflammatory events highly unsaturated fatty acids(n-3, n-6) in surgical injury. *P.S.E.B.M.*, **200**, 183(1992)
4. 보건복지부 : 국민영양조사보고서(1995)

5. 김우경, 김숙희 : 한국에서 상용되는 식용유지로 사육된 흰쥐의 체내 지방대사 및 면역능력에 대한 연구. *한국영양학회지*, **22**, 42(1989)
6. Meade, C. J. and Mertin, J. : Fatty acids and immunity. In "Advanced in Lipid Research" Academic, New York, p.127(1978)
7. Watson, J., Godfrey, D., Stimson, W. H., Belch, J. J. F. and Sturrock, R. D. : The therapeutic effects of dietary fatty acid supplementation in the autoimmune disease of the MRL-mp-lpr/lpr mouse. *Int. J. Immunopharmac.*, **10**, 467(1988)
8. Valette, L., Martine, C., Prigent, A., Meskini, N. and Laagrd, M. : Dietary polyunsaturated fatty acid modulate fatty acid composition and early activation steps of concanavalin A-stimulated rat thymocytes. *J. Nutr.*, **121**, 1844(1991)
9. 박진순, 천종희 : 저지방식사와 포화지방 첨가식이 BALB/c 마우스의 면역기능에 미치는 영향. *한국영양학회지*, **26**, 578(1993)
10. 윤군애, 김화영, 김숙희 : 고·저 탄수화물 식이로 사육된 흰쥐의 노화과정중 나타나는 지방과 Ca 대사 및 면역능력에 미치는 영향연구. *한국영양학회지*, **20**, 135(1987)
11. 조미숙, 김화영 : 식이 지방 수준이 나이에 따른 흰쥐 섬유아세포의 노화 과정 및 면역 반응에 미치는 영향. *한국영양학회지*, **24**, 431(1991)
12. 김화영 : 영양상태와 면역능력. *한국영양학회지*, **25**, 312(1992)
13. Locniskar, M., Nauss, K. M. and Newberne, P. M. : The effect of quality and quantity of dietary fat on the immune system. *J. Nutr.*, **113**, 951(1983)
14. Chang, H. R., Dulloo, A. G., Valdoianu, I. R., Piguat, P. F., Arsenijevic, D., Girardier, L. and Pechere, J. : Fish oil decrease natural resistance of mice to infection with salmonella thyphimurium. *Metabolism*, **41**, 1(1992)
15. Fritsche, K. L., Cassity, N. A. and Huang, S. C. : Dietary(n-3) fatty acid and vitamin E interactions in Rats(Effect on vitamin E status, immune cell prostaglandin E production and primary antibody response. *J. Nutr.*, **122**, 1009(1992)
16. Erickson, K. L., Adams, D. A. and Schbienski, R. J. : Dietary fatty acid modulation of murine B-cell responsiveness. *J. Nutr.*, **116**, 1830(1986)
17. Kelly, D. S., Daudu, O. A., Branchm, L. B., Johnson, H. J., Taylor, P. C. and Mackey, B. : Energy restriction decreases number of circulating natural killer cells and serum levels of immunoglobulin in overweight women. *Euro. J. Clin. Nutr.*, **48**, 9(1994)
18. Kelley, D. S., Branch, L. B., Love, J. E., Taylor, P. C., Rivera, Y. M. and Iacono, J. E. : Dietary  $\alpha$ -linolenic acid and immunocompetence in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 40(1991)
19. Olson, L. M. and Visek, W. J. : Kinetics of cell-mediated cytotoxicity in mice fed diets of various fat contents. *J. Nutr.*, **120**, 619(1990)
20. 박진순, 천종희, 강재승, 임병욱 : 식이 지방의 종류 및 함량이 마우스의 면역기능에 미치는 영향. *한국영양학회지*, **26**, 3(1993)
21. Erickson, K. L., McNeill, C. J., Gerschwin, M. E. and

30. Ossman, J. B. : Influence of dietary fat and saturation on immune ontogenic in mice. *J. Nutr.*, **110**, 1555(1980)
22. Schmidt, E., Baensch, E. and Born, M. : The relation between different levels of dietary supply of linoleic acid and immune response in experimental animal infections. *Clin. Padiatr.*, **194**, 304(1982)
23. Kelly, J. P. and Parker, C. W. : Effects of arachidonic acid and other unsaturated fatty acids on mitogenesis in human lymphocyte. *J. Immunol.*, **122**, 1556(1979)
24. Devi, M. A. and Das, N. P. : Antiproliferative effect of polyunsaturated fatty acid and interleukin-2 on normal and abnormal human lymphocytes. *Res. Articles.*, **50**, 489(1994)
25. Calder, P. C., Bond, J. A., Bevan, S. J., Hunt, S. V. and Newsholme, E. A. : Effect of fatty acids on the proliferation of concanavalin A-stimulated rat lymph node lymphocyte. *Int. J. Biochem.*, **23**, 597(1991)
26. Calder, P. C., Bevan, S. J. and Newsholme, E. A. : The inhibition of T-lymphocyte proliferation by fatty acids is via an eicosanoid-independent mechanism. *Immunology*, **75**, 108(1992)
27. Meydani, S. N., Shapiro, A., Meydani, M., Macauley, J. B. and Blumberg, J. B. : The effect of fish oil, corn oil and coconut oil on prostaglandin E<sub>2</sub> level and mitogenic response of mice splenocytes. *Fed. Proc.*, **44**, 929(1985)
28. Crevel, R. W. R., Friend, J. V., Goodwin, B. F. I. and Parish, W. E. : High fat diets and the immune response of C57Bl mice. *Br. J. Nutr.*, **67**, 17(1992)
29. Yagoob, P. and Calder, P. C. : The effects of fatty acids on Lymphocyte functions. *Int. J. Biochem.*, **25**, 1705(1993)
30. Bjerve, K. S., Fischer, S., Wammer, F. and Egeland, T. :  $\alpha$ -Linolenic acid and long chain n-3 fatty acid supplementation three patients with n-3 fatty acid deficiency(effect on lymphocyte function plasma and red cell lipids and prostanoid formation. *Am. J. Clin. Nutr.*, **49**, 290(1989)
31. Kelley, D. S., Nelson, J. G., Serrato, C. N., Schmidt, P. C. and Branch, L. B. : Effect of type of dietary fat on indices of immune status of rabbits. *J. Nutr.*, **118**, 1376(1988)
32. Andrassy, R. J., Pizzini, R. P., Nirgiotis, J. G. and Hennessey, P. : Linoleic acid enhances mitogen response and survival of septic weanling rats. *J. Pediatric Surgery*, **29**, 371(1994)
33. 김현미, 박춘식, 김현숙 : 인체의 영양상태가 세포매개성 및 체액성 면역반응에 미치는 영향. *한국영양학회지*, **27**, 483(1994)
34. Kelley, D. S., Dougherty, R. M., Branch, L. B., Taylor, P. C. and James, M. I. : Concentration of dietary n-6 polyunsaturated fatty acid and the human immune status. *Clin. Immunology and Immunopathology*, **62**, 240(1992)
35. Molvig, J., Pociot, F., Worsaae, H., Wogensen, L. D., Baek, L., Christensen, P., Mandrup-POulsen, T., Andersen, K., Madsen, P., Dyerber, J. and Nerup, J. : Dietary supplementation with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1 $\beta$  content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. *Scand. J. Immunol.*, **34**, 399(1991)
36. Meydani, S. N., Endres, S., Woods, M. M., Goldin, B. M., Soo, C., Morrill-Labrode, A., Dinarello, C. A. and Gorbach, S. L. : Oral(n-3) fatty acid supplementation suppress cytokine production and lymphocyte proliferation(comparison between young and old women). *J. Nutr.*, **121**, 547(1991)
37. Barone, J., Hebert, J. R. and Reddy, M. M. : Dietary fat and natural-killer-cell activity. *Am. Society Clin. Nutr.*, **50**, 861(1989)
38. Erickson, K. L. and Schumacher, L. M. : Lack of influence of dietary fat on murine natural killer cell activity. *J. Nutr.*, **119**, 1311(1989)
39. Yamashita, N., Maruyama, M., Yamazaki, K., Hamazaki, T. and Yano, S. : Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on natural killer cell activity in human peripheral blood lymphocytes. *Clin. Immunology and Immunopathology*, **59**, 335(1991)
40. Hamazaki, T., Yamazaki, N., Yokoyama, A., Sugiyama, E., Urakaze, M. and Yano, S. : Natural killer cells and eicosapentaenoic acid, In "Polyunsaturated fatty acids and eicosanoids" Lands, E. M.(ed.), American Oil Chemists' society, Champaign, **11**, p.127(1987)
41. Leung, K. H. and Ip, M. M. : Effect of dietary polyunsaturated fat and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene on rat spleen natural Killer cells and prostaglandin E synthesis. *Cancer Immunology and Immunopathology*, **21**, 161(1986)
42. Rasmussen, L. B., Kiens, B., Pedersen, B. K. and Richter, E. A. : Effect of diet and plasma fatty acid composition in immune status in elderly men. *Am. J. Clin. Nutr.*, **59**, 572(1994)
43. Yagoob, P. and Carder, P. C. : The effect of fatty acids on lymphocyte functions. *Int. J. Biochem.*, **12**, 1705(1993)
44. Goodwin, J. S., Mesner, R. P. and Peake, G. T. : Prostaglandin suppression of mitogen-stimulated lymphocytes *in vitro*. Changes with mitogen dose and preincubation. *J. Clin. Invest.*, **62**, 753(1978)
45. Gordon, D., Bray, M. A. and Morley, J. : Control of lymphokine secretion by prostaglandin. *Nature*, **262**, 401(1976)
46. Plaut, M. I. : The role of cyclic AMP in modulating cytotoxic lymphocytes. *J. Immunol.*, **123**, 692(1979)
47. Brunda, M. J., Herberman, R. B. and Holden, H. T. : Inhibition of natural killer cell activity by prostaglandin. *J. Immunol.*, **124**, 2682(1980)
48. Roder, J. C. and Klein, M. : Target effector interaction in the natural killer cell system IV. *J. Immunol.*, **123**, 2785(1979)
49. Hopkins, S. J. : Cytokine and eicosanoids in rheumatic disease. *Ann. Rheum. Disease*, **12**, 207(1990)
50. Calder, P. C., Bevan, J. and Newsholme, E. A. : The inhibition of T-lymphocyte proliferation by fatty acid is via an eicosanoid-independent mechanism. *Immunology*, **75**, 108(1992)
51. Rola-Pleszczynski, M. : Immunoregulation by leuko-

- trienes and other lipoxygenase metabolites. *Immunology Today*, **6**, 302(1985)
52. Meydani, S. N. and Goldyne, M. E. : Essential acid and immune response. *FASEB J.*, **4**, 255(1990)
  53. Meydani, S. N. : Dietary modulation of cytokine production and biologic functions. *Nut. Rev.*, **48**, 361(1990)
  54. Dietary fish oil alters leukotriene generation and neutrophil function. *Nut. Rev.*, **44**, 137(1986)
  55. Von Schacky, C. and Fisher, S. : Long term effect of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function and eicosanoid formation in humans. *J. Clin. Invest.*, **78**, 1626(1985)
  56. Dinarello, D. A., Endres, S., Meydani, S. N., Meydani, M. and Marc, K. H. : Interleukin-1, anorexia, and dietary fatty acid. *Annals New York Academy of Sciences*, **1**, 332(1991)
  57. James, M. J., Cleand, L. G., Gison, R. A. and Hawkes, J. S. : Interaction between fish and vegetable oil in relation to rat leukocyte leukotriene production. *J. Nutr.*, **121**, 631(1991)
  58. Hwang, D. H. and Carroll, A. E. : Decreased formation of prostaglandins derived from arachidonic acid by dietary linolenate in rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 590(1980)
  59. Adams, O., Wolfram, G. and Zoller, N. : Effect of  $\alpha$ -linolenic acid in the human diet on linoleic acid metabolism and prostaglandin biosynthesis. *J. Lipid Res.*, **27**, 421(1986)
  60. Stobo, J. D., Kennedy, M. S. and Goldyne, M. E. : Prostaglandin E modulation of the mitogenic response of human T cells. Differential response of T-cell subpopulations. *J. Clin. Invest.*, **64**, 1188(1979)
  61. Fisher, M. A. and Black, H. S. : Modification of membrane composition, eicosanoid metabolism and immunoresponsiveness by dietary n-3 and n-6 fatty acid sources, modulators of ultraviolet-carcinogenesis. *Photochemistry and Photobiology*, **54**, 381(1991)
  62. Tappel, A. L., Lundberg, W. and Boyer, P. D. : Effect of temperature and antioxidants upon the lipoxidase catalysed oxidation of sodium linoleate. *Arch. Biochem. Biophys.*, **42**, 293(1953)
  63. Koshihara, Y., Neichi, T., Murota, S. I., Lao, A. N., Fujimoto, Y. and Tatsuno, T. : Caffeic acid is a selective inhibitor for leukotriene biosynthesis. *Biochem. Biophys. Acta*, **792**, 92(1984)
  64. Meydani, S. N., Yogeewran, G., Liu, S., Baskar, S. and Meydani, M. : Fish oil and tocopherol-induced change in natural killer cell-mediated cytotoxicity and RGE<sub>2</sub> Synthesis in young and old mice. *J. Nutr.*, **118**, 1245(1988)
  65. Santoli, D., Phillips, P. D., Colt, T. L. and Zurier, R. B. : Suppression of interleukin 2-dependent human T-cell growths in vitro by prostaglandin E(PGE) and their precursor fatty acids. *J. Clin. Invest.*, **85**, 424(1990)
  66. Calder, P. C. and Newsholme, E. A. : Polyunsaturated fatty acids suppress human peripheral blood lymphocyte proliferation and interleukin-2 production. *Clinical Science*, **82**, 695(1992)
  67. Russel, D. H. : Ornithin decarboxylase : a key regulatory enzyme in normal and neoplastic growth. *Drug Metab. Rev.*, **16**, 1(1985)
  68. Lee, A. G., Easr, J. M. and Froud, R. J. : Are essential fatty acids for membrane function? *Prog. Lipid Res.*, **25**, 41(1986)
  69. Purasiri, P., Heys, S. D. and Eremin, E. : Essential fatty acid and malignant disease. *European J. Surgical Oncology*, **20**, 603(1994)
  70. Horrobin, D. F. : Essential fatty acids, lipid peroxidation and cancer. In "Omega-6 essential fatty acids : pathophysiology and roles in clinical medicine" Horrobin, D. F.(ed.), Wiley-Liss, New York, p.351(1990)
  71. Zoschke, D. C. and Messner, R. P. : Suppression of human lymphocyte mitogenesis mediated by phagocyte-released reactive oxygen species ; comparative activities in normal and in chronic granulomatous disease. *Clin. Immunol. Immunopath.*, **49**, 670(1984)
  72. 김우경 : P/S비율과 n-6/n-3비율을 달리한 식이지방이 흰쥐의 연령에 따른 지방대사와 면역능력에 미치는 영향연구. 이화여자대학교 박사학위논문(1994)
  73. Waelti, E. R., Glueck, R. and Hess, M. W. : Modulation of concanavalin A-induced lymphocyte stimulation by human low-density lipoprotein. *Eur. J. Immunol.*, **11**, 840(1981)
  74. DeDeckere, E. A. M., Verplanke, C. J., Blonk, C. J. and Nielen, J. : Effect of type and amount of dietary fat on rabbit and rat lymphocyte proliferation *in vitro*. *J. Nutr.*, **118**, 11(1988)
  75. Lokesh, B. R., Sayer, T. J. and Kinsella, J. E. : Intrleukin-1 and tumor necrosis factor synthesis by mouse peritoneal macrophage is enhanced by dietary n-3 polyunsaturated fatty acid. *Immunology letter*, **23**, 281(1989/1990)
  76. Calder, P. C., Bond, J. A., Bevan, S. J. and Newsholme, E. A. : unsaturated fatty acids inhibit interleukin-2production by concanavalin A-stimulated lymphocytes. *Proc. Nutr. Soc.*, **50**, 171(1991)
  77. Hardardottir, I. and Kinsella, J. E. : Increasing the dietary(n-3) to (n-6) polyunsaturated fatty acid ratio increases tumor necrosis factor production by murine resident peritoneal macrophages without an effect on elicited peritoneal macrophages. *J. Nutr.*, **122**, 1942(1992)
  78. Billiar, T. R., Bankey, P. E. and Svingen, B. A. : Fatty acid intake and cupper cell function : Fish oil alters eicosanoid and monokine production to endotoxin stimulation. *Surgery*, **104**, 343(1988)
  79. Meydani, S. N., Endres, S. and Wood, M. N. : Effect of fish oil supplementation on cytokine production and lymphocyte proliferation in pre- and post-menopausal women. *FASEB J.*, **4**, A795(1990)
  80. Endres, S., Ghorbani, R. and Kelly, V. E. : The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N. Eng. J. Med.*, **320**, 265(1989)
  81. Baldie, G., Kaimakamis, D. and Rotondo, D. : Fatty acid modulation of cytokine release from human monocyte cells. *Biochemica et Biophysica.*, **1179**, 125(1993)
  82. 정태준 : 사람의 면역기능의 평가방법. 한국영양학회

- 지, **25**, 321(1992)
83. Huang, S. C., Misfeld, M. L. and Fritsche, K. L. : Dietary fat influences la antigen expression and immune cell population in the murine peritoneum and spleen. *J. Nutr.*, **122**, 1219(1992)
  84. Friend, J. V., Lock, S. O., Gurr, M. I. and Parish, W. E. : Effect of different dietary lipids on the immune response of Hartley strain guinea-pig. *Int. Archs. Allergy. Appl. Immun.*, **62**, 292(1980)
  85. Barton, G., Wells, C. M., Calson, A., Singh, C., Sullivan, J. J. and Cerra, F. B. : Dietary w-3 fatty acids decrease mortality and kupper cell prostaglandin E<sub>2</sub> production in a rat model of chronic sepsis. *J. Trauma*, **31**, 768(1991)
  86. Mascioli, E., Leader, L., Flores, E., Trimbo, S., Bristrian, B. and Blacker, G. : Enhanced survival to endotoxin in guinea-pig fed IV fish oil emulsion. *Lipid*, **23**, 623(1988)
  87. 김동집, 박동준 : 류마티스 관절염의 병인. 대한류마티스학회지, **1**, 1(1994)
  88. Chandrasekar, B. and Fernandes, G. : Decreased pro-inflammatory cytokines and increased antioxidant enzyme gene expression by n-3 lipid in murine lupus nephritis. *Biochemical and Biophysical research communication*, **200**, 893(1994)
  89. Crevel, R. W. R. and Saul, J. A. T. : Linoleic acid and the immune response. *Euro. J. Clin. Nutr.*, **46**, 847(1992)
  90. Roa, G. A. and Abraham, S. : Enhanced growth rate of transplanted mammary adenocarcinoma induced on C3H mice by dietary linoleate. *J. Natl. Cancer Invest.*, **56**, 431(1976)
  91. Tinsley, T. J., Schmits, J. A. and Pierce, D. A. : Influence of dietary fatty acids on the incidence of mammary tumors in the C3H mouse. *Cancer Res.*, **41**, 1460(1981)
  92. Braden, L. M. and Carroll, K. K. : Dietary polyunsaturated fat in relation to mammary carcinogenesis in rats. *Lipids*, **21**, 285(1986)
  93. Ip, C., Carter, C. A. and Ip, M. M. : Requirement of essential fatty acid for mammary tumorigenesis in the rat. *Cancer Res.*, **45**, 1997(1985)
  94. Hubbard, N. E. and Erickson, K. L. : Enhancement of metastasis from a transplantable mouse mammary tumor by dietary linoleic acid. *Cancer Res.*, **47**, 6171(1987)
  95. Roa, G. A. and Abraham, S. : Reduced growth rate of transplanted mammary adenocarcinoma in C3H mice fed eicosatetraenoic acid. *J. Natl. Cancer Invest.*, **58**, 445(1977)
  96. Buckman, D. K., Chapkin, R. S. and Erickson, K. L. : Modulation of mouse mammary tumor growth and linoleate enhanced metastasis by oleate. *J. Nutr.*, **120**, 148(1990)
  97. Fritsche, K. L. and Johnston, P. V. : Effect of dietary  $\alpha$ -linolenic acid on growth, metastasis, fatty acid profile and prostaglandin production of two murine mammary adenocarcinomas. *J. Nutr.*, **120**, 1601(1990)
  98. Carter, C. A., Ip, M. M. and Ip, C. : A comparison of the effect of the prostaglandin synthesis inhibitors indomethacin and carprofen on 7,12-dimethylbenzanthracene-induced mammary tumorigenesis in rats fed different amounts of essential fatty acid. IRL Press, New York, 1369(1989)
  99. Dolecek, T. A. : Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acid and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *P.S.E.B.M.*, **200**, 177(1992)
  100. 한국영양학회 : 한국인 영양권장량. 제6차 개정(1995)
  101. National cholesterol education program : Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel II). *Circulation*, **89**, 1329(1994)
  102. Kelly, D. S., Nelson, G. J., Branch, L. B., Taylor, P. C., Rivera, Y. M. and Schmidt, P. C. : Salmon diet and human immune status. *Euro. J. Clin. Nutr.*, **46**, 397(1992)
  103. 조성희, 최영선 : 고지혈증의 식사요법. 한국지질학회지, **4**, 109(1994)
  104. Broughton, K. S., Whelan, J., Hardardottir, I. and Kinsella, J. E. : Effect of increasing the dietary(n-3) to (n-6) polyunsaturated fatty acid ratio on murine liver and peritoneal cell fatty acids and eicosanoid formation. *J. Nutr.*, **121**, 155(1991)
  105. Broughton, K. S. and Morgan, L. J. : Frequency of (n-3) polyunsaturated fatty acid consumption induces alterations in tissue lipid composition and eicosanoid synthesis in CD-1 mice. *J. Nutr.*, **124**, 1104(1994)
  106. 조성희, 임정교, 최영선. : 어유 섭취시 식이비타민 E 수준에 따른 체내 비타민 E, 글루타치온 상태의 기간별변화. 한국영양학회지, **26**, 486(1993)

(1995년 12월 11일 접수)