



초유 유청 분획의 Mouse Splenocyte 증식 효과

하월규¹ · 원도희 · 양희진 · 황경아 · 이수원*

성균관대학교 식품생명공학과, ¹파스퇴르유업(주) 식품연구소

Effect of Bovine Colostrum Fractions on the Proliferation of Mouse Splenocytes

Woel-Kyu Ha¹, Do-Hee Won, Hee-Jin Yang, Kyung-A Hwang, and Soo-Won Lee*

Department of Food Biotechnology, Sungkyunkwan University

¹Food Research & Development Lab., Pasteur Milk Co., Ltd.

Abstract

To investigate the effect of bovine colostrum whey fractions on *in vitro* proliferation of mouse splenocytes, polypeptide fractions were separated from acid whey into 3 fractions depending on molecular weight by ultrafiltration: Fraction I, which contains the polypeptide larger than 10,000 Da, Fraction II, which contains the polypeptide ranging from 1,000 Da to 10,000 Da and Fraction III, which contains the polypeptide smaller than 1,000 Da. Fraction II showed the highest proliferative effect of mouse splenocytes among the colostrum whey fractions and this proliferative activity increased in dose dependent manner. Unheated Fraction II and Fraction III showed significantly ($p < 0.01$) higher proliferative effects than others but heated Fraction II showed the highest enhancing effect of mouse splenocyte among heated whey fractions ($p < 0.01$). The supplementation of Fraction II and Fraction III showed greater proliferative effect of mouse splenocytes stimulated by concanavalin A (Con A) than that of whole whey or Fraction I. Proliferative effect of mouse splenocytes stimulated by phytohemagglutinin (PHA) was the highest when Fraction II was supplemented. Proliferative effect of the colostrum whey fractions on mouse splenocytes by stimulation of lipopolysaccharide (LPS) was markedly enhanced by supplementation of Fraction II and Fraction III compared with whole whey and Fraction I. It was estimated that colostrum whey fraction containing IGF-I positively affected proliferation of mouse splenocyte.

Key words : colostrum whey fraction, splenocyte, proliferation, mitogen

서 론

반추동물의 초유에는 새끼에게 수동면역을 부여하기 위한 면역글로블린과 세포의 분화와 단백질의 합성촉진 및 골격근의 형성에 관여하는 다양한 성장인자들이 함유되어 있다 (Uramkpa et al., 2002). 소의 초유성분 중에서 세포의 분화와 증식에 관여하는 성분은 milk growth factor로서 분자량 5~25 kDa의 단백질 성분으로서 우유 중에는 insulin-like growth factor-I(IGF-I)이 growth factor의 거의 대부분을 차지하고 있

으며 이 밖에도 epidermal growth factor(EGF), transforming growth factor- β (TGF- β), 그리고 platelet-derived growth factor (PDGF)가 함유되어 있는 것으로 보고되고 있다(Simmen et al., 1990).

미숙한 면역력의 성숙과정을 개시하는 자극을 위해서는 세포의 성장과 세포간의 상호작용을 조절하는 cytokine과 미생물에서 유래하는 mitogen이 필요하다. 인체 내에서 lymphohematopoietic cytokine으로서 IGF-I은 면역기능 증진에 많은 영향을 주고(Kooijman et al., 1996) 사람의 polymorphonuclear leukocyte의 탐식작용(Fu et al., 1991)과 natural killer cell의 활성을 증진하며(Kooijman et al., 1992) monocyte로부터 TNF- α 의 생산을 유도하는 것으로 알려지고 있다(Renier et al., 1996). 또한 human B cell 증식과 항체 분비를 자극하며(Landreth et al., 1992; Gibson et al., 1993; Kimata

* Corresponding author : Soo-Won Lee, Department of Food Biotechnology, Sungkyunkwan University, 300, Chuncheon-Dong, Jangan-Gu, Suwon 440-746, Kyunggi-Do, Korea. Tel: 82-31-290-7805, Fax: 82-31-290-7815, E-mail: leesw@skku.ac.kr

et al., 1994) lectin으로 자극된 T cell의 증식에 관여하며(Tu et al., 1999), 미성숙 cord blood monocyte-derived dendritic cell의 성숙을 촉진하고 apoptosis를 저해한다(Liu et al., 2003) 고 보고되고 있다.

외인성 IGF-I의 효과에 대해서 Fukushima 등(1999)은 IGF-I이 면역 증진 효과가 있으며 화상의 치료에 유용하게 이용될 수 있다고 하였고, Dvorak(2000)은 우유 유래 EGF가 소장 기능의 성숙을 유도한다고 보고하였다. 그리고 rhIGF의 효과에 대해서 Korolkiewicz 등(2000)은 당뇨쥐의 장광점막 손상을 치료하는 효과가 있으며, Houle 등(1997)은 disaccharidase 활성화 용모의 발달을 증진하였다고 하였다.

따라서 본 연구는 젖소 초유에 함유되어 있는 peptide를 분자량에 따라서 분획하여 *in vitro*상에서 mouse splenocyte의 증식효과에 대해 알아보기 위해서 실시하였다.

재료 및 방법

초유 유청 분획의 조제

경기도 지역의 목장으로부터 분만 후 48시간까지의 Holstein 초유를 수집하여 재료로 사용하였다. 초유를 4℃에서 5,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 지방을 제거한 후 유청을 분리하기 위해서 1 N HCl로 pH를 4.6으로 조정한 후 20℃에서 정치하고, 이것을 3,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 유청과 케이션을 분리하였다. 분리한 유청은 1 N NaOH로 pH 7.0으로 조정한 후, 4℃에서 5,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 침전물을 제거하였다.

이렇게 분리된 유청은 ultrafiltration unit(DC-10, Amicon, USA)를 이용하여 분자량에 따라 분획을 분리하였다. Fraction I은 10 kDa membrane에서 정치되는 분획으로 하였다. Fraction I의 여과액을 이용하여 Fraction II는 10 kDa membrane을 통과하고 1 kDa의 membrane을 통과하지 못하는 분획으로 하였으며 1 kDa membrane을 통과한 분획을 Fraction III로 하였다. 각각의 얻어진 분획은 농축 후 1 N NaOH로 pH를 7.0으로 조정한 후 이를 동결 건조하여 분석용 시료로 사용하였다. 동결 건조한 초유 유청 분획은 배지에 용해하여 사용하였다.

열처리 초유 유청분획의 제조

열처리한 초유 유청분획을 만들기 위해서 각각의 분획을 RPMI 1640(Gibco/BRL, USA) 용액에 용해한 다음 100℃에서 10분간 가열한 다음 냉각하여 사용하였다.

Splenocyte의 제조

5주령 암컷 Balb/c 마우스의 비장을 무균적으로 5 mL의

25 mM HEPES, 2 mM glutamine, 100 units/mL penicillin 그리고 100 μ g/mL streptomycin을 함유하는 complete RPMI 1640(Gibco/BRL, USA)에 채취하여 두 개의 frosted slide glass 사이에 비장을 조심스럽게 파쇄하여 single cell suspension을 만들었다. 그리고 비장세포를 1,200 rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액을 제거한 다음 Gey's reagent로 적혈구를 용혈시켰다. 그리고 complete RPMI 1640으로 2회 세척한 후 10% heat-inactivated fetal calf serum(FCS, Gibco, USA)를 함유한 complete RPMI 1640에 분산시킨 다음 trypan blue exclusion법으로 viable cell을 계수하였다.

초유 유청에 의한 Mouse Splenocyte의 증식

비장세포 2×10^5 cell/well을 96 well microplate에 분주하고 1 mg/mL의 초유분획이나 10% FCS를 함유한 complete RPMI 1640에서 배양하였다. 단, 투여량에 따른 세포증식 실험에서는 유청분획을 0.1 mg/mL에서 10 mg/mL의 범위를 배지에 첨가하였다. Mitogen으로 자극한 비장세포에 대한 초유 유청분획의 증식효과를 분석하기 위하여 T cell mitogen으로 concanavalin A(Con A, Sigma, USA)는 0.25, 0.5, 1.0 μ g/mL의 농도로 사용하였고, phytohemagglutinin(PHA, Difco, USA)은 1, 2.5, 5.0 μ g/mL의 농도로 사용하였다. 그리고 B cell mitogen으로 lipopolysaccharide(LPS, Sigma, USA)는 0.5, 1.0, 5 μ g/mL를 사용하였다. 세포의 배양은 5%의 CO₂와 95% 상대습도의 조건 하에서 37℃에서 48시간 동안 배양하였다. 세포증식율은 초유 유청성분을 함유하지 않은 배지에서 성장한 splenocyte의 세포수에 대한 초유분획을 첨가한 배지에서 성장한 splenocyte 세포수를 백분율(%)로 나타내었다.

결 과

초유 유청 분획의 Mouse Splenocyte 증식 효과

초유 유청분획의 mouse splenocyte 증식효과는 whole whey, Fraction I, Fraction II 그리고 Fraction III 가 각각 115.90, 139.05, 305.75 그리고 200.79%로 나타났(Fig. 1). Mouse splenocyte에 대한 증식효과는 Fraction II가 가장 높게 나타난($p < 0.01$) 반면에 whole whey가 가장 낮게 나타나는 경향을 보였다. 이러한 결과는 초유 유청분획 중에서 분자량 1,000 Da에서 10,000 Da 사이의 polypeptide가 면역세포를 증식하는 효과를 보이는 것으로 판단된다.

Fraction II의 Mouse Splenocyte 증식 효과

초유 유청분획 중에서 mouse splenocyte의 증식효과가 가장 높게 나타난 Fraction II의 투여량에 따른 증식효과는 Fig.

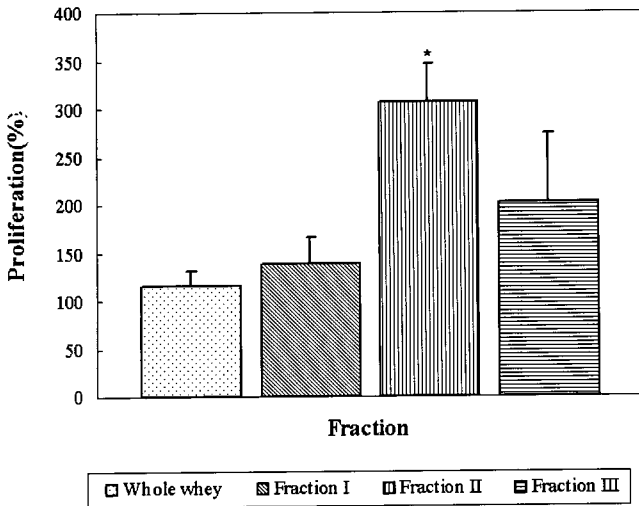


Fig. 1. Effect of bovine colostrum whey fractions on proliferation of mouse splenocytes. Values were expressed as means±SD. * Significant difference in mouse splenocytes proliferation among whey fractions at p<0.01.

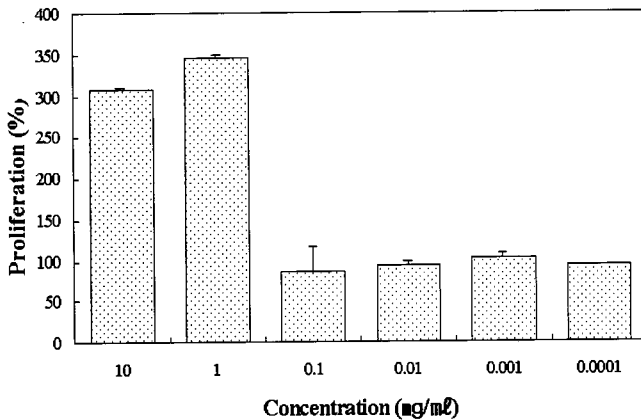


Fig. 2. Effect of bovine colostrum whey fraction II on the proliferation of mouse splenocytes depending on dosage. Values were expressed as means±SD.

2와 같다. 투여량에 따른 mouse splenocyte의 증식 효과는 0.0001 mg/mL에서 0.1 mg/mL까지는 92.85%에서 87.30%로서 거의 차이를 보이지 않았지만 1 mg/mL에서 345.61% 그리고 10 mg/mL에서 307.84%로 나타났다. 이러한 결과는 Fraction II의 경우 투여량에 따라 mouse splenocyte의 증식 효과가 더 높게 나타났고(p<0.01), 특히 1 mg/mL 이상에서 세포의 증식을 촉진할 수 있을 것으로 생각된다.

열처리 초유 유청분획의 Mouse Splenocyte 증식 효과

열처리 초유 유청분획이 mouse splenocyte의 증식에 미치는 효과는 Fig. 3과 같다. 100°C의 온도에서 10분간 열처리한 초유 유청분획의 mouse splenocyte의 증식효과는 whole whey, Fraction I, Fraction II 그리고 Fraction III가 각각 87.25,

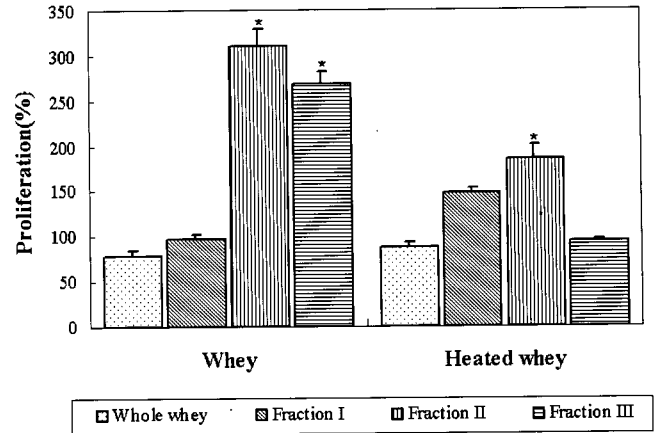


Fig. 3. Effect of heat treated bovine colostrum whey fractions on proliferation of mouse splenocytes. Values were expressed as means±SD. * Significant difference in mouse splenocytes proliferation among whey fractions at p<0.01.

146.90, 185.31 그리고 93.40%였으며 열처리하지 않은 초유 유청분획의 mouse splenocyte 증식효과는 각각 78.41, 96.97, 311.51, 그리고 267.74%로 나타났다. 열처리에 의해서 Fraction II와 Fraction III가 mouse splenocyte의 성장을 증식하는 효과가 낮아졌으나 Fraction I이 오히려 약간 증가한 결과에 대해서는 계속 연구되어야 할 것으로 생각된다.

초유분획의 Con A 자극 Mouse Splenocyte 증식 효과

Con A로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청분획의 증식 효과는 Fig. 4와 같다. 0.25 µg/mL의 Con A로 자극한 mouse splenocyte의 초유 유청분획에 의한 증식 효과는 whole whey, Fraction I, Fraction II 그리고 Fraction III가 각각 194.0, 94.70, 311.71 그리고 302.21%였으며 0.5 µg/mL의

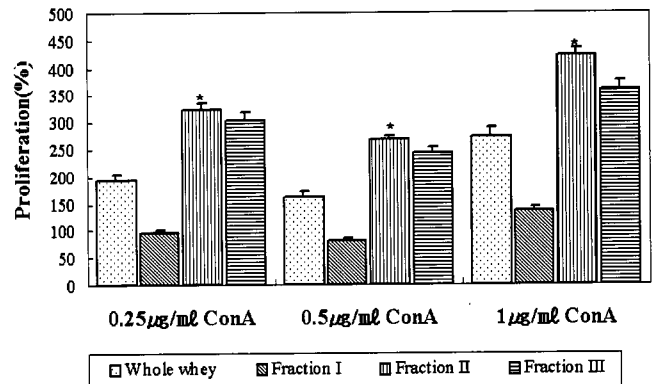


Fig. 4. Proliferative effect of bovine colostrum whey fractions on mouse splenocytes treated with concanavalin A. Values were expressed as means±SD. * Significant difference in mouse splenocytes proliferation among whey fractions at p<0.01.

Con A로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청분획의 증식 효과는 whole whey, Fraction I, Fraction II 그리고 Fraction III이 각각 160.55, 81.34, 267.71 그리고 241.44%로 나타났고 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 Con A로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청 분획의 증식 효과는 각각 272.29, 137.27, 420.87 그리고 360.66%로 나타났다.

Con A로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청분획의 증식 효과는 Fraction II가 가장 높게 나타났고 Fraction I이 가장 낮게 나타났다. 한편, Fraction III 역시 모든 수준의 Con A 자극 농도에서 mouse splenocyte를 증식하는 효과가 아주 높게 나타났다. Con A로 자극한 mouse splenocyte의 증식에 대한 초유 유청분획의 효과는 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 Con A로 자극한 Fraction II가 가장 높게 나타났다. 이러한 결과는 소의 초유 유청분획 중에서 Fraction II가 CD8^+ T cell의 mitogen인 Con A로 자극한 mouse splenocyte에 대한 증식 효과가 가장 크며 CD8^+ T cell을 증식하는 효과가 있다는 사실을 증명하였다.

초유 유청분획의 PHA 자극 Mouse Splenocyte 증식 효과

CD4^+ T cell의 mitogen인 PHA로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청 분획의 증식 효과는 Fig. 5와 같다. 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 PHA로 자극한 mouse splenocyte의 증식 효과는 whole whey, Fraction I, Fraction II 그리고 Fraction III가 각각 96.34, 108.25, 214.74 그리고 99.98%로 나타났다. 2.5 $\mu\text{g/mL}$ 의 PHA로 자극한 mouse splenocyte의 증식 효과는 각각 101.63, 102.50, 197.34 그리고 102.94%로 나타났다. 5 $\mu\text{g/mL}$ 의 PHA로 자극한 mouse splenocyte의 초유 유청분획에 의한

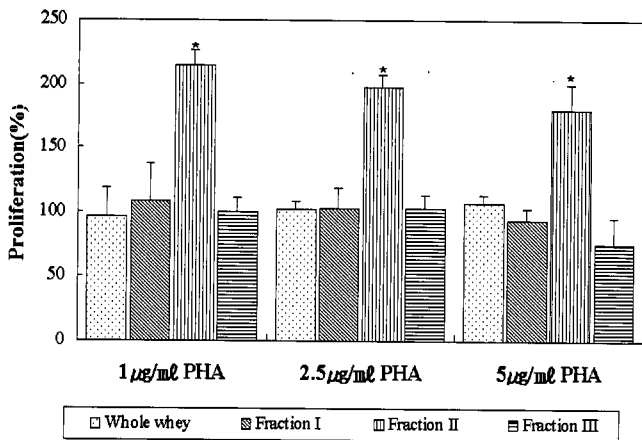


Fig. 5. Proliferative effect of bovine colostrum whey fractions on mouse splenocytes treated with phytohemagglutinin. Values were expressed as means \pm SD.

* Significant difference in mouse splenocytes proliferation among whey fractions at $p < 0.01$.

증식효과는 각각 107.55, 93.72, 179.92 그리고 75.69%로 나타났다.

PHA로 자극한 mouse splenocytes에 대한 초유 유청 분획의 증식 효과는 Fraction II가 가장 높게 나타난 반면에 PHA를 1 $\mu\text{g/mL}$ 과 2.5 $\mu\text{g/mL}$ 처리했을 때는 Fraction II를 제외한 Fraction은 거의 비슷한 수준으로 나타났다. 이러한 결과는 초유 유청 분획물 중 Fraction II가 CD4^+ T cell의 증식에 가장 큰 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

초유 유청분획의 LPS 자극 Mouse Splenocyte 증식 효과

B cell mitogen인 LPS로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청분획의 증식 효과는 Fig. 6과 같다. 0.5 $\mu\text{g/mL}$ LPS로 자극한 mouse splenocyte의 증식에 대한 초유 유청분획의 효과는 whole whey, Fraction I, Fraction II 그리고 Fraction III가 각각 56.35, 57.08, 165.34 그리고 168.28%로 나타났으며 1 $\mu\text{g/mL}$ LPS로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청분획의 증식효과는 각각 96.62, 98.74, 312.72 그리고 308.1%로 나타났다. 그리고 5 $\mu\text{g/mL}$ 의 LPS로 자극한 mouse splenocyte에 대한 증식 효과는 각각 95.52, 100.62, 301.90 그리고 269.19%로 나타났다. LPS로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청 분획의 증식 효과는 Fraction II와 Fraction III가 아주 높게 나타났다.

T cell mitogen인 Con A와 PHA로 활성화한 결과와는 달리 LPS로 자극한 mouse splenocyte에 대한 초유 유청 분획의 증식 효과는 Fraction II와 III에 의해서 가장 높게 나타났다. 이러한 결과는 초유 중에 함유된 유청분획이 *in vitro*에서 T cell뿐만 아니라 B cell의 성장을 증진시키는 효과가 있는 것으로 판단된다.

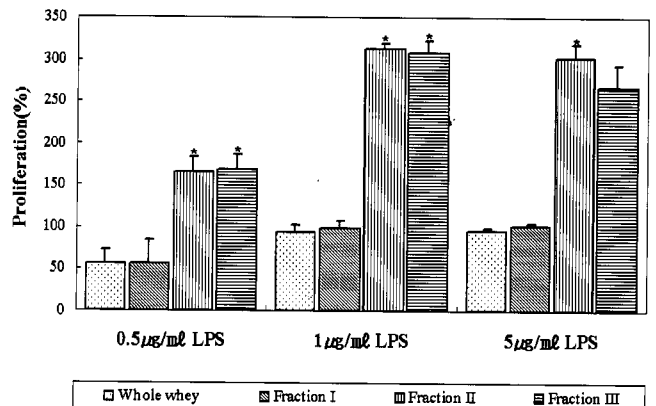


Fig. 6. Proliferative effect of bovine colostrum whey fractions on mouse splenocytes treated with lipopolysaccharide. Values were expressed as means \pm SD.

* Significant difference in mouse splenocytes proliferation among whey fractions at $p < 0.01$.

고 찰

최근까지의 연구결과에서 IGF-I이 1차와 2차 면역기관에서 lymphocyte의 증식, 분화 그리고 기능적 효과를 부여한다는 사실이 증명된 바 있다. IGF-I은 높은 친화력으로 T cell와 결합하며 PHA-activated T cell은 세포당 수용체의 숫자가 resting T cell보다 더 많다(Tapson et al., 1988). 그리고 IGF-I은 human B cell과 B-lymphoblast cell line에 특이적으로 결합하는 것이 확인되었다(Tapson et al., 1988; Stuart et al., 1991). Sorensen 등(2003)은 IGF-I이 human keratinocyte에서 antimicrobial peptides/polypeptides expression을 유도하거나 증진한다고 하였다. Xu 등(1995)은 IGF-I receptor를 쉽게 광범위한 종류의 면역세포에서 검출하였으며 IGF-I에 대한 결합력은 monocytes>B cell>T cell의 순이었다고 하였다. 그리고 resting T cell의 경우 CD4⁺ T cell이 CD8⁺ T cell 보다 수용체가 더 많이 발현되며 두 가지 세포에 Con A를 자극하면 IGF-I 수용체는 몇 배 증가하는 것으로 보고하였다. 그들은 면역세포에 대한 IGF-I의 생물학적 활성은 면역세포의 직접적인 자극과 세포의 표면에 IGF-I 수용체의 표현에 의한 T cell의 기능 조절이라고 제안하였다(Xu et al., 1995).

면역세포 증식에 대해서 IGF-I은 *in vivo*에서 lymphoid tissue 성장을 촉진하며(Binz et al., 1990; Clark et al., 1993), *in vitro*에서 lymphocyte의 mitogenic response을 증진하는 것으로 보고되고 있다(Roldan et al., 1989; Johnson et al., 1992). Hinton 등(1998)은 IGF-I이 lymphocyte의 generation과 survival을 조절하여 면역조직의 homeostasis에 변화를 주는 것으로 보고하였다. Kooijman과 Coppens(2004)은 IGF-I이 PHA 자극 PBMC로부터 Th2 cell 유래 cytokine인 IL-10의 생산을 약 40~70% 정도 증진하였으나 IL-2와 IFN- γ 와 염증성 cytokine인 IL-1 β , IL-8, TNF- α 의 생산에는 거의 영향을 주지 않았다고 하였으며 IGF-I은 T cell로부터 IL-10 생산의 자극을 통하여 염증 면역 반응과 Th1 매개 세포 면역 반응에 대한 저해작용을 부여한다고 제안하였다. Mendenhall 등(1997)은 영양실조 상태의 알콜중독 rat을 대상으로 알콜을 투여하지 않고 IGF-I을 투여한 결과 숙주면역을 개선하는 효과가 있었다고 보고하였다. Frankie와 Kitabchi(2004)는 PHA로 활성화한 human T lymphocyte가 CD4⁺와 CD8⁺ subset에서 IGF-I 수용체가 발현한다는 것을 입증하였고, 이러한 T lymphocyte에서 수용체의 발현은 여러가지 질병상태에서 중요한 방어기작으로 작용할 것이라고 하였다.

이상의 실험 결과는 말초면역기관 중의 하나인 비장의 면역세포에 대한 초유 유래 분획의 세포증식 효과로서 다른 국소 면역(local immunity)의 증진 효과를 예상할 수 있을 것으로 판단된다. 왜냐하면 경구 투여한 IGF-I이 소화과정 중에

분해되지 않고 소화장관에 결합하여 IGF 수용체의 수를 증가시키고 세포의 성장을 촉진하거나(Baumrucker와 Blum, 1994) 혈액 내로 흡수될 수 있다(Donovan and Odle, 1994). 그리고 염증성 장질환과 같이 장점막이 손상될 경우 growth factor 수용체가 관강막(luminal membrane)의 선단에 분포하게 된다(Wright et al., 1993).

따라서 경구 섭취한 growth factor를 함유하는 초유 유청분획은 장관의 관강에 존재하는 수용체와 결합하여 국소 면역인 장관 면역 증진에 의한 전신 면역을 유도하며, 다른 한편 경구 섭취한 성장인자가 혈류로 흡수되어 전신 면역 증진을 유도할 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 IGF-I을 함유하는 것으로 추정되는 소의 초유 유청분획에 대한 면역력 증진에 관한 연구는 생체를 이용하여 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Baumrucker, C. R. and Blum, J. W. (1993) Insulin-like growth factor-I(IGF-I) in milk and dietary effect upon the neonate. In: Progress in endocrinology. Mornex, R., Jaffinot, C., and Leclere, J. (eds). The proceeding of the 9th international congress of endocrinology, Nice 1992. Parthenon Publishing Group, London, pp. 435-444.
2. Binz, K. P., Joller, P., Froesch, P., Binz, H., Zapf, J., and Froesch, E. R. (1990) Repopulation of the atrophied thymus in diabetic rats by insulin-like growth factor I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 3690-3694.
3. Clark, R., Strasser, J., McCabe, S., Robbins, K., and Jardieu, P. (1993) Insulin-like growth factor-I stimulation of lymphopoiesis. *J. Clin. Invest.* **92**, 540-548.
4. Donovan, S. M. and Odle, J.(1994) Growth factors in milk as mediators of infant development. *Ann. Rev. Nutr.* **14**, 147-167.
5. Dvorak, B., Williams, C. S., McWilliam, D. L., Shinohara, H., Dominguez, J. A., McCuskey, R. S., Philipps, A. F, and Koldovsky, O. (2000) Milk-borne epidermal growth factor modulates intestinal transforming growth factor- α levels in neonatal rats. *Pediatr. Res.* **47**, 194-200.
6. Frankie, B. S. and Kitabchi, A. E. (2004) *De novo* emergence of growth factor receptors in activated human CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. *Metabolism* **53**, 117-122.
7. Fu, Y. K., Arkins, S., Wang, B. S., and Kelley, K. W. (1991) A novel role of growth hormone and insulin-like

- growth factor-I. Priming neutrophils for superoxide anion secretion. *J. Immunol.* **146**, 1602-1608.
8. Fukushima, R., Saito, H., Inoue, T., Fukatsu, K., Inaba, T., Han, I. S., Furukawa, S., Lin, M. T., and Muto, T. (1999) Prophylactic treatment with growth hormone and insulin-like growth factor I improve systemic bacterial clearance and survival in a murine model of burn-induced sepsis. *Burn* **25**, 425-430.
 9. Gibson, L. F., Piktel, D., and Landreth, K. S. (1993) Insulin-like growth factor-I potentiates expression of interleukin-7 dependent pro-B cells. *Blood* **82**, 3005-3011.
 10. Hinton, P. S., Peterson, C. A., Dahly, E. M., and Ney, D. M. (1998) IGF-I alters lymphocyte survival and regeneration in thymus and spleen after dexamethasone treatment. *Am. J. Physiol.* **274**, R912-R920.
 11. Houle, V. M., Schroeder, E. A., Odle, J., and Donovan, S. M. (1997) Small intestinal disaccharidase activity and ileal villus height are increased in piglets consuming formula containing recombinant human insulin-like growth factor-I. *Pediatr. Res.* **42**, 78-86.
 12. Johnson, E. W., Jones, L. A., and Kozak, R. W. (1992) Expression and function of insulin-like growth factor receptor on anti-CD3-activated human T lymphocytes. *J. Immunol.* **148**, 63-71.
 13. Kimata, H. and Fujimoto, M. (1994) Growth hormone and insulin-like growth factor I induce immunoglobulin(Ig)E and IgG4 production by human B cells. *J. Exp. Med.* **180**, 727-732.
 14. Kooijman, R., and Coppens, A. (2004) Insulin-like growth factor-I stimulates IL-10 production in human T cells. *J. Leukocyte Biol.* **76**, 862-867.
 15. Kooijman, R., Hooghe-Peters, E. L., and Hooghe, R. (1996) Prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor in the immune system. *Adv. Immunol.* **63**, 377-454.
 16. Kooijman, R., Willem, M., De Haas, C. J., Rijker, G. T., Schuurman, A. L., Van Buul-Offers, S. C., Heijnen, C. J., and Zeger, B. J. (1992) Expression of type I insulin-like growth factor receptors on human peripheral blood mononuclear cells. *Endocrinol.* **131**, 2244-2250.
 17. Korolkiewicz, R. P., Tashima, K., Fijita, A., Kato, S., and Takeuchi, K. (2000) Exogenous insulin-like growth factor (IGF)-I improves the impaired healing of gastric mucosal lesions in diabetic rats. *Pharmacol. Res.* **41**, 221-229.
 18. Landreth, K. S., Narayanan, R., and Dorshkind, K. (1992) Insulin-like growth factor-I regulates pro-B cell differentiation. *Blood* **80**, 1207-1212.
 19. Liu, E., Law, H. K. W., and Lau, Y. L. (2003) Insulin-like growth factor-I promotes maturation and inhibits apoptosis of immature cord blood monocytes-derived dendritic cells through MEK and PI 3-kinase pathways. *Pediatr. Res.* **54**, 919-925.
 20. Mendenhall, C. L., Roselle, G. A., Grossman, C. J., and Gartside, P. (1997) The effects of recombinant human insulin-like growth factor-I on immunological recovery in the malnourished alcoholic rat. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **21**, 1682-1689.
 21. Renier, G., Clement, I., Desfait, A. C., and Lambert, A. (1996) Direct stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor-alpha production. *Endocrinol.* **137**, 4611-4618.
 22. Roldan, A., Charreau, E., Schillaci, R., Eugui, E. M., and Allison, A. C. (1989) Insulin-like growth factor-I increases the mitogenic response of human peripheral blood lymphocytes to phytohemagglutinin. *Immunol. Lett.* **20**, 5-8.
 23. Simmen, F. A., Cera, K. R., and Maha, D. C. (1990) Stimulation by colostrum or mature milk of gastrointestinal tissue development in newborn pigs. *J. Animal Sci.* **68**, 3596-3603.
 24. Sorensen, O. E., Cowland, J. B., Theilgaard-Monch, K., Liu, L., Ganz, T., and Borregaard, N. (2003) Wound healing and expression of antimicrobial peptides/polypeptides in human keratinocytes, a consequence of common growth factors. *J. Immunol.* **170**, 5583-5589.
 25. Stuart, C. A., Meehan, R. T., Neale, L. S., Cintron, N. M., and Furlanetto, R. W. (1991) Insulin-like growth factor-I binds selectively to human peripheral blood monocytes blood monocytes and B-lymphocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **72**, 1117-1122.
 26. Tapson, V. F., Boni-Schnetzler, M., Pilch, P. F., Center, D. M., Berman, J. S. (1988) Structural and functional characterization of the human T-lymphocyte receptor for insulin-like growth factor I *in vitro*. *J. Clin Invest.* **82**, 950-957.
 27. Tu, W., Cheung, P. T., and Lau, Y. L. (1999) IGF-I increases interferon-gamma and IL-6 mRNA expression and protein production in neonatal mononuclear cells. *Pediatr. Res.* **46**, 748-754.

28. Uramkpa, F. O, Ismond, M. A., and Akobundu, E. N. (2002) Colostrum and its benefits. *Nutr. Res.* **22**, 755-767.
29. Wright, N. A., Paulson, R., Stamp, G., Elia, G., Ahnen, D., Jeffery, R., Longcroft, J., Pike, C., Rio, M-C., and Chambon, P. (1993) Trefoil peptide expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* **104**, 12-20.
30. Xu, X., Mardell, C., Xian, C. J., Zola, H., and Read, L. C. (1995) Expression of functional insulin-like growth factor-I receptor on lymphoid cell subsets of rats. *Immunol.* **85**, 393-399.
-

(2005. 2. 2. 접수 ; 2005. 6. 1. 채택)