

인삼이 이식편대숙주반응, 대식세포유주저지반응 및 *Trichinella spiralis*의 expulsion에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 미생물학교실

하대유 · 이정호 · 김상형

= Abstract =

Effect of *Panax ginseng* on the Graft-versus-Host Reaction, Production of Leucocyte Migration Inhibitory Factor and Expulsion of Adult *Trichinella spiralis* in Mice

Tai-You Ha, Jeong-Ho Lee and Sang-Hyung Kim

Department of Microbiology and Immunology, Chonbuk National University Medical School, Korea

This study was undertaken to assess the effect of ginseng administration on T lymphocyte induced local xenogenic graft-versus-host (GVH) reactions which were induced with thymocyte, spleen cell and lymph node cell of ICR mice. Mice received daily 10mg of 70% alcohol ginseng extract orally for 100 days and control mice remained untreated for the same period of time. The cells from donor mice were injected intradermally into the closely shaven abdominal skin of Sprague-Dawley rats for GVH tests.

The thymocyte from control (ginseng-untreated) mice showed a negative local GVH reaction, whereas thymocyte from experimental (ginseng-treated) mice showed a positive reaction with the rate of 17.4%. When spleen cells were injected, the incidence of positive local GVH reaction was 66.7% among ginseng-treated mice, as opposed to incidence of 45.5% of positive local GVH reaction among control mice. The incidence of positive local GVH reaction of the lymph node cells when injected into a recipient was 71.4% among ginseng-treated mice as compared with that of 18.9% among control mice.

The relationship between spleen cell inoculum and intensity of the local GVH reaction was assessed in ginseng-untreated mice. The intensity of GVH reaction clearly appears to be dose related. In ginseng-treated mice, a minimum of 1×10^7 spleen cell was required for production of positive local GVH reaction with almost linear relationship up to an inoculum of 5×10^8 cells. In control mice, however, a minimum of 1×10^8 spleen cells was required for positive GVH reaction.

These results strongly suggest that the ginseng administration augments significantly the local xenogenic GVH reaction which was used to assess T lymphocyte function and immunocompetence of mice and in addition to this, these results appear to support previous suggestions that the local GVH reaction constitutes a qualitative test of the functional activity of T lymphocytes. These results may be the first to induce local GVH reaction, employing rats as recipient and mice as donor.

This study was also designed to investigate some of the effects of ginseng extract on lymphocyte-macrophage interactions. This was accomplished by *in vitro* quantification of 1) migratory inhibitory factor (MIF) synthetic capacity of splenic lymphocytes in mice previously primed with ginseng 2) MIF responsiveness of mouse peritoneal macrophages or chicken peripheral leucocytes under the presence of ginseng extract 3) migration ability of chicken peripheral leucocytes by direct stimulation of ginseng extract or ginseng saponin and 4) immunosuppressive effects of immunosuppressants such as cyclophosphamide, cyclosporin A or dexamethasone. Mice divided equally into the ginseng and the saline groups, which received intraperitoneally daily 0.2ml of ginseng absolute alcohol-extract (5mg/ml) and same amount of saline for 15 days, respectively. The cellular immune responsiveness of these mice was assayed 15 days after ginseng pretreatment.

Splenic lymphocytes of mice treated with ginseng, when stimulated with sensitized specific-antigen such as sheep red blood cells or toxoplasmin, or with polyclonal activator concanavalin A, produced significantly more MIF than those

of control saline group.

MIF responsiveness of normal mouse macrophages was significantly augmented when assayed under the presence of ginseng extract (1mg/ml).

The migratory ability of normal chicken leucocytes in the absence of MIF was significantly decreased by the stimulation of ginseng extract alone.

MIF response was significantly decreased by immunosuppressants and this impaired response was not restored by ginseng pretreatment.

This study was additionally performed to evaluate the effect of ginseng on the expulsion of adult *Trichinella spiralis* in mice. ICR mice were infected experimentally by esophageal intubation of 300 *T. spiralis* infective muscle larvae prepared by acid-pepsin digestion of infected mice, and received oral administration of 70% alcohol ginseng extract (10mg/mouse/day) for the indicated days plus 4 days before infection. At various times after infection, the number of adult *T. spiralis* worms in small intestines was determined. Interestingly, ginseng-treatment was accompanied by accelerated expulsion of *T. spiralis*.

These results led to the conclusion that *Panax ginseng* caused some enhancing effect on GVH reaction, macrophage migration inhibition reaction and expulsion of *T. spiralis*. In addition these results suggested that the mechanisms responsible for this enhancement of ginseng may be chiefly or partially due to nonspecific stimulation of cell-mediated immune response.

서론

인삼은 고래로부터 선약으로 널리 사용되어 왔으며, 그 효능에 관한 연구보고는 이루 다 열거할 수 없을 정도로 많다(참고문헌 25 참조). 그러나 인삼에 대한 세균 및 면역학적 연구는 소수의 보고^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}를 제외하고 거의 없었다. 하 등^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}은 세균 및 면역반응에 미치는 인삼의 영향을 구명하기 위하여 수종의 실험을 실시한 바 있다. 즉, 인삼이 시험관 내에서 병원성 장내세균과 포도구균의 증식은 억제하나 대장균의 증식은 촉진시킨다는 보고^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}, 인삼을 투여하지 않은 정상대조동물에 비하여 인삼을 투여한 동물은 수종의 미생물 특히 세포내재성 미생물의 감염에 대하여 저항력이 증강된다는 보고^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}, 인삼 투여동물에서 정상 대조동물에 비하여 지연성과 민반응 및 비장세포의 rosette 형성능 등의 세포성 면역반응은 증가되나 체액성 면역반응은 오히려 저하된다는 보고^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}, 인삼은 암발생 예방 및 치료 효능을 가지고 있으며 특히 항암제와 인삼을 병용시 항암제의 효능을 증가시켰는데 인삼의 암발생예방 및 치료 기전은 인삼이 natural killer cell의 활성을 비특이적으로 증가시킴에 기인된다는 보고가 있다. 이들 보고들은 인삼이 전반적인 숙주의 방어 작용을 증강시킨다는 실험적 증거, 특히 면역학적 증거의 제시라고 볼 수 있다. 그러나 인삼을 종양, 감염성 질환, 면역학적 질환 및 장기이식 분야 등에 실제적으로 적용하기 위해서는 구체적인 광범위한 실험적 뒷받침이 선행되어야 하리라 생각된다.

생체의 방어는 면역계의 여러 요소에 의하여 좌우되는 현상으로 종양, 장기이식, 일부의 감염성 질환

등에는 세포성 면역반응이 주역을 담당한다⁴⁰. *Trichinella spiralis*성충의 장내로부터 expulsion에는 비만세포가 밀접히 관여하며^{2, 3, 4, 10, 20, 26, 47}, *T. spiralis*의 expulsion은 T세포 의존성이고²¹, *T. spiralis*감염에 대한 면역을 전가한 effect cell은 T세포라고 하며²¹, *T. spiralis*감염에 대한 보호면역에는 세포성 면역반응이 중요한 역할을 담당한다^{40, 41, 42}고 한다. 세포성 면역반응을 측정하는 parameter는 여러 방법이 있으나 이 가운데 이식편대 숙주반응(graft-versus-host reaction), 특히 국소 이식편대 숙주반응은 암환자의 세포성 면역반응을 평가하는데 대단히 유효하게 이용되고 있으며^{27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}, 백혈구 유주저지반응은 종양 뿐 아니라 감염성 질환에 있어서 흔히 사용되는 세포성 면역반응을 평가하는 방법²⁷이고, *T. spiralis*의 expulsion은 T세포 또는 비만세포의 기능을 평가하는 간접적인 방법^{2, 3, 4, 10, 20, 26, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}이다. 그러나 아직까지 인삼이 이식편대 숙주반응이나 백혈구 유주저지반응 및 *T. spiralis*의 expulsion에 미치는 영향에 관한 연구 보고는 없다.

따라서 저자는 인삼의 임상적인 적용에 구체적이고 과학적인 증거를 제시하기 위한 보다 구체적인 실험의 일환으로 이식편대 숙주반응, 백혈구 유주저지반응 및 기생충감염에 대한 숙주 방어력 등에 미치는 인삼의 효능을 평가하고 그 기전을 밝히고자 실험하였던 바 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험동물

이식편대 숙주반응 검사시 donor세포 및 대식세

포 유주저지인자 생산세포 (effector cell)를 얻기 위해서 그리고 *T. spiralis*의 expulsion 실험에는 생후 8-10주된 ICR 마우스를 암수 구별없이 사용하였는데 실험군 및 대조군은 항상 동성 (sex-matched) 으로 하였다.

한편 이식편대 숙주반응 검사시 수형동물 (recipient)로서는 체중 200-250g의 자성 Sprague-Dawley rat를, 유주저지반응 검사시 표적세포 (target cell)의 공여동물은 체중 1.5-2.0kg의 자성 래그혼계 닭을 사용하였다. 실험동물은 수도물과 인공사료를 주고 가능한 한 스트레스를 받지 않도록 사육하였으며 실험시 모든 동물은 외견상 건강하였다.

2. 시료 및 그의 투여

시료는 인삼 무수알콜추출물, 70% 알콜추출물, 인삼 총사포닌 (saponin)을 사용하였는데, 인삼 무수알콜추출물은 6년근 홍삼(부여 인삼창 제조)의 뇌두만을 제거하고 세절하여 5배가량의 무수알콜 (Merck Art 983)을 가한 다음 70°C의 수조에서 6회 반복 추출한 후 농축시켰고 (함수량 33.87%), 70% 알콜추출물은 상기와 동일한 시료를 70% 알콜을 용매로 하여 상기와 동일한 방법으로 추출 제조하였으며 (함수량 34.03%), 인삼 총 사포닌은 Shibata 등²⁰⁾의 방법에 의하여 인삼 70% 알콜추출물로부터 추출하였다. 인삼은 사용 직전에 적절한 농도로 회석, 고압멸균하여 다음과 같이 투여하였다. 즉, 이식편대 숙주반응 검사 및 *T. spiralis*의 expulsion 실험을 위해서는 70% 알콜추출물을 마우스당 10mg씩 매일 경구투여하였으며, 대식세포 유주저지인자 생산능 검사를 위해서는 무수알콜추출물을 1mg씩 15일간 복강내로 투여하였다. 한편 대조군 마우스에는 인삼투여 실험군과 동량의 회석액을 같은 방법으로 투여하였다.

3. 항원 및 면역

백혈구 유주저지인자 생산을 위한 감작항원으로 는 면양적혈구 (SRBC)와 *Toxoplasma gondii* (Tp)를 사용하였다. SRBC 면역는 자성면양의 경정맥으로부터 채혈한 후, 동량의 Aisever 씨액 (pH 6.1)을 가하여 4°C에 보존중인 것을 사용직전에 Dulbecco phosphate buffered saline (PBS, pH 7.2)으로 3회 원심세척하여, 하 등²¹⁾의 성적을 참작하여 1×10^8 SRBC/ml의 0.1ml을 인삼투여 10일 된 마우스와 대조마우스의 미정맥내로 주입하여 실시하였다. 한편 Tp면역은 본 교실에서 마우스에 계대 보존중인 Tp(RH주)를 이등²²⁾의 방법에 따라 다음과 같이 처리하여 실시하였다. 즉 계대접종 3일 된 마우스의

복강내 해파린 (100 unit/ml)을 가한 생리식염수 10ml을 주입, 복강을 세척하여 Tp부유액을 얻은 후 glass wool을 통과시켜 혼입된 복강세포를 제거하고 Tp를 분리한 다음, 해파린을 가한 생리식염수로 3회 원심세척하였다. 그후 0.2% 포르말린첨가 생리식염수에 1×10^8 세포/ml되게 부유하여 그 0.1ml을 인삼 투여 직전의 마우스 또는 대조 마우스의 미정맥내로 주입하여 감작시킨 다음 10일에 각 마우스의 복강내로 감작시와 같은 농도의 항원으로 보강주사하였다.

4. 세포부유액 준비

이식편대 숙주반응 검사시 공여세포는 100일 간 인삼을 투여한 마우스로부터, 대식세포 유주저지인자 생산세포는 15일간 인삼을 투여한 마우스로부터 다음과 같이 얻는다. 즉 각 마우스를 희생시키고 가급적 무균적으로 흉선, 비장 및 임파절 (경부상악, 상악하 및 액와임파절)을 적출하여 10% 우태아혈청첨가 medium 199 (GIBCO Laboratories, 이하 M 199)에 조심스럽게 teasing 하고 nylon mesh로 죽은세포피를 제거하였으며, M 199으로 4°C에서 원심세척하여 각 세포를 필요에 따라 임의의 농도로 부유하였다.

한편 대식세포 유주저지반응 검사시 표적세포는 정상마우스의 복강내에 Brewer's thioglycollate medium (Difco Laboratories) 1ml을 주입하여 복강세포의 삼출을 유도한 다음 3일에 ml당 100 unit의 해파린을 가한 PBS를 복강내로 주입 세척하여 복강삼출세포를 얻은 후, 동일한 PBS로 3회 원심세척하여 실험에 적절한 농도로 M 199에 부유하여 사용하였으며, 백혈구 유주저지반응 검사시 표적세포는 해파린이 들어있는 주사기로 닭으로부터 정맥혈을 채취하여 80×g로 10분간 원심한 다음 백혈구연층을 조심스럽게 수집하여 500×g로 10분간 2회 원심세척하고 최종농도가 8×10^8 세포/ml이 되도록 M 199에 부유하여 사용하였다. 세포의 생존 검사는 trypan blue dye exclusion 방법으로 실시하였다.

5. 이식편대 숙주반응 검사

Shohat²³⁻²⁴⁾이 기술한 방법에 따라 국소 이식편대 숙주반응을 다소 수식하여 분석하였다. 간기하면, 상기 흉선세포, 비장세포 또는 임파절세포가 각각 2×10^8 세포가 함유된 세포부유액 0.2ml을 cyclophosphamide (100 mg/kg)로 24시간 전에 복강주사하여 전처리된 체중 200-250g의 Sprague-Dawley rat (숫컷)의 미리 면도된 복부피부에 주사하였다.

각 세포주사 후 5일에 2% Evans blue 2ml을 정맥주사하고, 5시간 후에 실험동물을 희생시켜, 복부피부를 전부 절제하여 피부 내외부의 반응을 Shohat 등이 기술한 방법¹¹⁾에 준하여 판독하였다. 즉 직경 2mm 이상의 청색반응이 나타나면 양성으로, 그 이하이면 음성반응으로 판정하였다. Sprague-Dawley rat에 각 세포를 피내주사할 때는 3.6% chloral hydrate를 체중 10g당 0.1ml씩 주사하여 마취하에 실시하였다.

6. 대식세포 유주저지인자의 생산

인삼처리 또는 대조마우스로부터 얻은 비장 세포를 동종혈청 (syngeneic sera, 2% V/V), penicillin (100 units/ml) 및 streptomycin (100 µg/ml)을 첨가한 M 199에 3×10^6 세포/ml 농도가 되도록 재부유하여 감작항원과 동일항원, 즉 SRBC (2×10^8 세포/ml) 또는 toxoplasmin (1×10^8 세포/ml)을 M 199 1ml당 0.1 ml씩 가하거나 또는 concanavalin A (Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Sweden)를 2 µg/ml 농도로 가하여 37°C 5% CO₂ 부란기에 40시간 배양하였다. 그 후 이를 500 × g로 30분간 원심하여 상청액을 얻고 이를 대식세포 또는 백혈구 유주저지인자로 사용하였다.

한편 대조 유주저지인자를 유도시 SRBC 대신 가토적혈구를 가하거나, toxoplasmin 또는 concanavalin A 대신 멸균 생리식염수를 가하여 위와 동일한 조건으로 배양하여 얻은 상청액을 사용하였으며 concanavalin A의 자극에 의하여 얻은 상청액 내의 concanavalin A의 제거는 상청액과 동량의 Sephadex G 100 (Sigma Chemical Co.)를 가하여 4°C에서 24시간 방치하여 실시하고 그 상청액을 여과하여 사용하였다.

7. 대식세포 또는 백혈구 유주저지 시험

Bellina 등¹²⁾ 및 Seshadri 등¹³⁾이 기술한 방법에 준하여 다음과 같이 실시하였다. 간기하면 70 µl 미세 시험관 (microcapillary tube)을 상기와 같이 준비한 표적세포 부유액으로 채워넣고 Seal-ease (Clay Adams)로 봉하여 500 × g로 15분간 원심한 후 세포가 들어있지 않은 미세 시험관 부분을 절단 제거한 다음 대식세포 유주저지인자가 첨가된 M 199이 들어있는 plastic petri dish (Falcon Plastics, Div, Becton, Dickenson and Co., Oxnard, Calif.)에 넣어서 37°C, 5% CO₂ 부란기에 20시간 배양하고 유주대를 투명하여 측면기 (planimeter)로 측정하였다. 이때 시료마다 3개의 모세 시험관과 Petri dish를 사용하였다. 유주억제율은 다음 공식에 따라 계산하

였다.

Migration inhibition (%)

$$= \left(1 - \frac{\text{Area of migration with MIF}}{\text{Area of migration with conditioned media}} \right) \times 100$$

8. 면역억제제의 투여

본 실험에 사용한 면역억제제는 cyclophosphamide (Endoxan, Asta Werke, Brackwede, Germany), cyclosporin A (Sandoz, Inc. East Hanover, H.J.) 및 dexamethason (덱사코톤, 국제약품)을 사용하였다. 이들 약제는 투여는 cyclophosphamide는 PBS에 용해하여 마우스를 SRBC로 면역하기 2일 전에 300 mg/kg 농도로 복강내로 투여하였으며, cyclosporin A는 olive oil에 용해하여 마우스를 SRBC로 면역하기 2일 전, 면역과 동시 및 면역 2일 후에 매일 300 mg/kg의 농도로 경부피하에 주사하였고, dexamethason은 PBS에 용해하여 마우스를 SRBC로 면역하기 2일 전, 면역과 동시 및 면역 2일 후에 매일 8 mg/kg의 농도로 복강내로 투여하였다.

9. *T. spiralis* 및 그 감염

Montana 주립대학 N.D. Reed 교수로부터 분양받아 ICR 마우스에 감염시켜 유지하고 있던 *T. spiralis* 주를 사용하였다. 본 기생충의 보관유지, 감염 방법 및 성충 계산은 Ha 등¹⁴⁾이 사용한 방법에 준하여 실시하였다. 간기하면, *T. spiralis*를 감염시킨 source 마우스를 acid-pepsin으로 소화시켜 감염성 근육유충을 준비하고, 이 유충 300마리를 식도삽관하여 마우스에 투여하여 감염시켰다. 감염 후 8, 11, 14, 17 및 20일에 감염마우스의 소장으로부터 검출된 성충을 해부현미경하에서 계산하였다.

성 적

1. 인삼추출물이 이식편대 숙주반응에 미치는 영향

인삼 70% 알콜추출물을 매일 마우스당 10mg씩 100일간 경구투여한 마우스로부터 흉선, 비장 및 임파절을 적출하여 세포부유액을 만든 후, 이를 cyclophosphamide로 전처리한 rat에 이식하였던 바, 제 1 표에서의 성적을 얻었다. 즉 흉선세포를 이식하였을 때 대조군에 있어서는 이식편대 숙주반응이 음성이었으나, 인삼처리군에 있어서는 반응 양성율이 17.4%로 유의하게 증가되었다 ($P < 0.01$). 비장세포를 이식시는 이식편대 숙주반응 양성율이 대조군에 있어서는 45.5%이었으나 인삼처리군에 있어

Table 1. Effect of 100-day ginseng administration on the local xenogenic graft-versus-host (GVH) reactions obtained with thymocytes, spleen cells and lymph node cells

Donor* mice	Cell sources	No. of studied	Local GVH reactions (mm)**				P value A vs B
			Mean ± SD				
			Control (A)	% Positive	Ginseng (B)	% Positive	
ICR	Thymus	17	0	6.0±0.3	17.4	0.01	0.01
	Spleen	11	2.6±1.2	45.5	8.8±3.5	66.7	
	Lymph node	11	2.2±1.3	18.9	3.8±1.6	71.4	

* Mice were tested for local GVH reaction after 100 days of daily ginseng administration (daily dose 10mg/mouse). The 0.2ml of the thymocytes, spleen cells or lymph node cells of donor containing 2×10^6 cells injected intradermally into the closely shaven abdominal skin of Sprague-Dawley rats weighing 200-250g pretreated with 100mg/kg of cyclophosphamide intraperitoneally.

** On the 5th day the rats were injected intravenously with 2 ml of 2% Evans blue. Five hours later, the entire abdominal skin was excised and the blue stained measured with calipers. A mean diameter 2mm or more was assessed as positive, from 1 to 2mm as weakly positive, and less than 1mm as negative reaction.

서는 66.7%로 유의하게 증가되었다($P < 0.01$). 한편 임파절세포를 이식하였을 때의 반응양성율은 대조에 있어서는 18.9%이었으나, 인삼처리군에 있어서는 71.7%로 유의하게 증가되었다($P < 0.01$).

2. 이식편대 숙주반응과 이식한 비장세포 수와의 관계

100일간 인삼 70%알콜추출물을 처리한 마우스와 인삼 추출물 대신 수도수만을 투여한 마우스로부터 얻은 여러 농도의 비장세포를 Sprague-Dawley rat의 피내에 주사하여 이식편대 숙주반응을 유발하였던 바, 그 결과는 제 1도에서와 같다. 즉 이식편대 숙주반응은 인삼투여군과 대조군에 있어서 모두 이식한 세포수가 증가하면 할수록 항진되었는데 그 항진의 정도는 대조에 비하여 인삼투여군에서 더욱 현저하여 대조군에서는 최소한 1×10^6 세포 이상을 이식하여야만 국소 이식편대 숙주반응이 양성 반응을 보였으나 인삼투여군에서는 대조에 있어서의 1/10정도 즉 1×10^5 세포를 접종하였을 때도 양성 반응을 보였다.

3. 인삼이 SRBC에 의한 비장세포의 대식세포 유주저지인자 생산능에 미치는 영향

마우스당 1mg씩 15일간 인삼 무수알콜 추출물을 복강내로 투여하고 인삼투여 10일에 1×10^7 SRBC를 정맥내로 주사, 잠작한 마우스로부터 얻은 비장세포를 인삼 존재하 또는 비존재하에서 SRBC 또는 가토적혈구(RRBC)로 자극하여 대식세포 유주저지인자의 생산을 유도한 후, 이의 마우스복강 삼출세포에 대한 유주저지능을 측정하였던 바 그 결과는

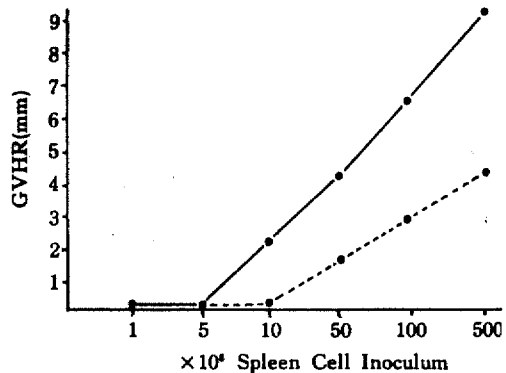


Fig. 1. The relationship between spleen cell inoculum and degree of the local graft-versus-host reaction (GVHR) in ginseng treated (●—●) and normal control (○- -○) donors. The ginseng treatment was carried out by daily oral administration (10mg/mouse) for 100 days. The normal control mice received only water.

For the further details, see Table 1.

제 2표와 같다. 즉 생리식염수만을 투여한 대조마우스 및 인삼투여마우스로부터 얻은 비장세포 모두 대식세포 유주저지인자 유도시 인삼을 첨가하면 인삼을 비첨가한 경우에 비하여 유주저지인자의 생산이 촉진되었으며 그 촉진의 정도는 대조마우스에 비하여 인삼투여마우스로부터 얻은 비장세포에서 더욱 현저하였다.

4. 인삼이 *Toxoplasma*에 의한 비장세포의 대식세포 유주저지인자 생산능에 미치는 영향

Table 2. Effect of ginseng on the production of migration inhibitory factor (MIF) on spleen cells from mice immunized with sheep red blood cells

Spleen cells from mice treated with ^{a)}	MIF induced in the presence of ^{b)}	Migration inhibition (%) ^{c)}
Saline (Control)	Saline	16.4 ± 2.5
	Ginseng	28.3 ± 3.2**
Ginseng	Saline	23.7 ± 4.2
	Ginseng	62.9 ± 1.4***

a) Mice immunized with sheep red blood cells were treated ip with ginseng alcohol-extract (1mg/mouse/day) for 15 days.

b) MIF was induced by the stimulation of sheep red blood cells or rabbit red blood cells (as conditioned MIF) under ginseng extract (1mg/ml) or not at time of spleen cell culture.

$$c) \left(1 - \frac{\text{Migration area with MIF}}{\text{Migration area with conditioned MIF}} \right) \times 100$$

** p<0.01. *** p<0.001

Table 3. Effect of ginseng on the production of migration inhibitory factor (MIF) of spleen cells from toxoplasma-immunized mice

Spleen cells from mice treated with ^{a)}	Migration inhibition (%) ^{b)}
Saline (Control)	7.0 ± 1.6
Ginseng	33.6 ± 2.9***

a) Spleen cells were obtained from mice pretreated with ginseng extract (1mg/mouse/day) for 15 days and immunized with formalinized-toxoplasma 5 days before sacrifice.

$$b) \left(1 - \frac{\text{Migration area with MIF}}{\text{Migration area with conditioned MIF}} \right) \times 100$$

*** p<0.001

MIF was induced by the addition of toxoplasmin or saline (as conditioned medium) at the time of spleen cell culture.

인삼을 투여 또는 비투여한 *Toxoplasma* 면역마우스로부터 비장세포를 얻은 후 이를 toxoplasmin으로 자극하여 대식세포 유주저지인자의 생산은 유도하였던 바, 그 결과는 제 3 표에서와 같다. 즉 인삼을 투여하지 않은 대조마우스로부터 얻은 비장세포

Table 4. Effect of ginseng on the production of leucocyte migration inhibitory factor (LIF) of spleen cells of mice by concanavalin A

Spleen cell from mice treated with ^{a)}	Chicken cells pretreated with ^{b)}	Migration inhibition (%) ^{c)}
Saline (Control)	Saline	5.1 ± 1.2
	Ginseng	15.0 ± 2.6*
Ginseng	Saline	11.6 ± 2.1
	Ginseng	51.3 ± 3.6**

a) Normal mice were treated ip with ginseng extract (1mg/mouse/day) for 15 days.

b) Chicken leucocytes were incubated at 37°C for 1 hr just before LIF assay

$$c) \left(1 - \frac{\text{Migration area with MIF}}{\text{Migration area with conditioned MIF}} \right) \times 100$$

LIF was induced by spleen cell culture in the presence of concanavalin A or not.

* p<0.05 ** p<0.01

Table 5. *In vitro* effect of ginseng on the migration of normal chicken leukocytes

Treatment a)		
Ginseng	mg/ml	Migration area (mm)
Total-saponin	0	8.8 ± 2.6
	0.05	8.5 ± 1.8
	0.1	5.0 ± 1.9*
	0.5	2.6 ± 1.6**
	1.0	3.0 ± 1.2**
	2.0	3.7 ± 1.8**
Alcohol-extract	0	9.2 ± 1.6
	0.1	7.7 ± 2.7
	0.5	5.8 ± 1.4
	1.0	4.0 ± 0.9
	5.0	3.4 ± 1.6
	10.0	2.9 ± 1.4

a) Indicated doses of total saponin or alcohol-extract of *Panax ginseng* were added into migration chambers when migration of normal chicken leucocytes were assayed without LIF. * p<0.05. ** p<0.01.

포의 마우스 복강대식세포에 대한 유주저지율은 7.0%이었으나, 인삼투여군에서는 33.6%의 유주저지율을 보여 대조에 비하여 인삼처리군에 있어서 대

Table 6. Effect of ginseng on the production of migration inhibitory factor (MIF) of spleen cells from mice treated with various immunosuppressants

Spleen cells from mice treated with ^{a)}		
Drug	Ginseng	Migration inhibition ^{b)}
Control	-	18.5±2.6
	+	22.6±4.5
Cyclophosphamide	-	2.7±1.5
	+	6.3±1.8
Cycloporin A	-	2.8±1.2
	+	3.8±1.5
Dexamethasone	-	10.2±2.3
	+	8.6±1.7

a) Mice immunized with sheep red blood cells (SRBC) were treated ip with ginseng alcohol-extract (1mg/mouse/day) for 15 days and with cyclophosphamide (300mg/kg by ip on day -2 of SRBC), cyclosporin A (300mg/kg by sc on day 2,0 and +2 of SRBC) or dexamethasone (8mg/kg by ip on day -2, 0 and +2 of SRBC) respectively.

$$b) \left(1 - \frac{\text{Migration area with MIF}}{\text{Migration area with conditioned medium}}\right) \times 100$$

MIF was induced by the addition of SRBC or rabbit red blood cells (as conditioned medium) and assayed against normal mouse peritoneal exudate cells.

식세포 유주저지인자의 생산이 현저히 증가되었다 ($P < 0.01$).

5. 인삼이 concanavalin A에 의한 비장세포의 백혈구 유주저지인자 생산능에 미치는 영향

인삼 투여 또는 비투여 마우스로부터 비장세포를 얻은 후 이를 concanavalin A로 자극하여 백혈구 유주저지인자의 생산을 유도한 후 이의 닭 말초백혈구에 대한 유주저지력을 측정하였던 바, 제 4 표에서와 같은 결과를 얻었다. 즉 비장세포의 백혈구 유주저지인자 생산능은 대조마우스(5.1%)에 비하여 인삼 투여군에서 다소 항진되었으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 닭 말초백혈구를 assay 직전 1시간 동안 인삼추출물로 전처리 하였을 경우 유주저지인자에 대한 백혈구의 감수성이 증가되었는데, 그 감수성의 증가 정도는 대조마우스 비장세포에서 생산된 유주저지인자(15.0%)에 대해서보다

Table 7. Effect of ginseng on the expulsion of adult *Trichinella spiralis* in mice

Treatment	Mean No. adult worms recovered on days ^{a)} (n=6)				
	8	11	14	17	20
Water (Control)	126	124	60	18	3
Cinseng ^{b)}	41 ^{c)}	83 ^{c)}	42 ^{c)}	1 ^{c)}	0

a) Days after giving mice 300 *T. spiralis* larvae by esophageal intubation. Day 0: Day of infection.

b) Daily oral administration of ginseng extract (10mg/mouse/day) for the indicated days plus 4 days before infection.

c) Statistically significantly ($p < 0.05$) lower than control group.

인삼 추출물 투여마우스 비장세포에서 생산된 유주저지인자 (51.3%)에 대하여 더욱 현저하였다 ($P < 0.01$).

6. 인삼이 닭 말초백혈구의 유주에 미치는 영향

닭 말초백혈구에 백혈구 유주저지인자의 자극 없이 여러 농도의 인삼총사포닌 또는 무수알콜 추출물을 가하여 인삼이 백혈구의 유주에 미치는 직접적 영향을 측정하였던 바, 그 결과는 제 5 표에서와 같다. 즉 인삼 총사포닌은 0.05 mg/ml 농도에서부터 그 유주가 다소 저지되기 시작하여 첨가한 인삼의 농도를 증가하면 할수록 농도에 비례하여 유주저지 저지되었는데, 그 유주저지의 농도는 인삼 총사포닌이 알콜추출물에 비하여 심하였다.

7. 인삼이 여러 면역억제제의 작용에 미치는 영향

인삼을 투여한 마우스 또는 투여하지 않은 대조마우스에 cyclophosphamide (300 mg/kg)를 SRBC로 면역하기 2일 전에, cyclosporin A (300 mg/kg)는 SRBC로 면역하기 2일 전, 면역과 동시 그리고 면역 후 2일에, 그리고 dexamethasone (8 mg/kg)은 SRBC 면역 2일 전, 면역과 동시 그리고 면역 2일 후에 투여하고, 면역 5일에 비장을 적출하여 비장세포의 SRBC 자극에 의한 개식세포 유주저지인자의 생산능을 투여한 약제별로 비교한 바, 제 6 표에서의 성적을 얻었다. 즉 약제를 투여하지 않은 대조군에 비하여 면역억제제를 투여한 군에서의 유주저지인자 생산능은 인삼투여군과 비투여군 모두 현저히 저하되었는데 ($P < 0.01$), 그 저하의 정도는 cyclophosphamide 및 cyclosporin A 처리시는 인삼

비부여군에서, dexamethasone 처리하는 인삼투여군에서 다소 심하였을 뿐, 인삼투여군과 비부여군간에 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

8. 인삼이 *T. spiralis*의 expulsion에 미치는 영향

ICR마우스를 인삼 투여군 및 대조군 마우스군으로 나누어 감염성 *T. spiralis* 근육유충을 경구감염시킨 다음 경시적으로 *T. spiralis*의 expulsion을 평가한 결과 제 7표에서 보는 바와 같이 인삼 투여군에서 대조군에 비하여 기생충의 expulsion이 유의하게 촉진되었다.

고 찰

이식편대 숙주반응은 세포성 면역반응의 평가분석에 오래 전부터 광범위하게 이용되고 있다^{1,2,3,4}. 국소 이식편대 숙주반응은 최근 암환자의 세포성면역반응, 특히 세포성 면역반응에 주로 관여하는 T림파구의 기능을 평가하는 목적으로 광범위하게 활용되고 있고 그 연구보고가 축적되고 있다^{5,6,7,8,9,10,11,12,13}.

본 실험에서 인삼투여는 국소 이식편대 숙주반응으로 측정된 세포성 면역반응, 즉 T림파구의 활성을 유의하게 증가시켰으며(제 1표), 마우스의 비장세포로 국소 이식편대 숙주반응을 유도시킬려면 인삼처리마우스의 1×10^7 비장세포가 최소한 필요하며 인삼비처리마우스(대조)는 1×10^8 비장세포가 최소한 필요하였는데(제 1도) 이와 같은 성적은 인삼투여가 SRBC에 대한 지연성 과민반응과 비장세포의 rosette형성능 등으로 측정된 세포성 면역반응을 증가시킨 하등¹⁴의 보고와 일치하였다. 따라서 인삼을 면역결핍증 및 암환자를 비롯한 세포성 면역반응이 결핍된 환자 그리고 미생물감염증 환자에게 세포성 면역반응을 항진시킬 목적으로 사용하여도 좋다는 과학적 증거가 되리라고 사료되었다. 한편 본 실험 성적은 이식을 실시할때 세포공여자에게 인삼을 투여하면 이식편대 숙주반응이 촉진될 가능성이 있음을 시사한다. Onoe 등¹⁵은 골수이식 후 일어나는 이식편대 숙주반응에 의하여 흉선세포의 표면항원의 변화가 일어난다고 보고한 바 있다.

인삼처리 또는 인삼비처리 마우스의 흉선세포, 비장세포 또는 임파절세포를 rat에 접종하였을 때 이식편대 숙주반응이 야기되었는데(제 1표), 이는 대단히 흥미있었으며 이에 관한 연구보고는 찾아 볼 수 없었다. 또한 인삼처리 및 인삼비처리 마우스에 있어서 비장세포 및 임파절세포를 rat피내에 접종하였을 때, 흉선세포를 접종했을 때보다 이식편대

숙주반응이 더 크게 나타났는데, 본 실험만으로는 확실히 알 수 없었으나, 항TL형질과 보체로 C57BL/TL* 흉선세포를 처리하면 흉선세포의 약 83%가 제거되며, 나머지 17%의 세포가 이식편대 숙주반응을 말초백혈구와 상승적으로 야기시켰다는 Tigelaar 등¹⁶의 보고를 참작하면 T림파구의 어느 특정한 subpopulation이 이식편대 숙주반응 유도에 더욱 밀접하게 관여할 가능성도 있다고 사료되었다. 또한 F₁ hybrid rat에 있어서 이식편대 숙주반응은 숙주를 비장세포, 임파절세포, 흉관림파구, 흉선세포 및 골수세포 등의 parenteral lymphocytes로 전처리하였을 때 이식편대 숙주반응이 억제되는 바, 그 억제효과는 비장세포, 임파절세포 및 흉관림파구 전처리시 가장 현저하였고, 골수세포는 중간 정도의 효과를 나타냈으며 흉선세포는 전연 그 활성을 나타내지 않았다는 Rose의 보고¹⁷는 상기의 가능성을 뒷받침해 준다고 사료되었다.

세포의존성 과민반응은 잠작T림파구에 의하여 매개되며^{18,19}, 이들 세포는 세포-세포 상호작용을 조절하는 lymphokines라는 물질을 생산한다^{20,21}. Lymphokines 가운데 대식세포 유주저지인자는 만성 염증부위로부터 대식세포의 유주를 지연시켜 숙주-기생체간의 상호작용에 관여한다²². 따라서 대식세포 유주저지반응은 사람이나 동물에서 세포성면역반응을 평가하는 척도로 많이 이용되고 있다^{17,23,24,25}. 이에 저자는 인삼이 세포성 면역반응에 미치는 영향을 구명하기 위하여 임파구의 대식세포 유주저지인자의 감응도 및 대식세포 자체의 유주능에 미치는 인삼의 효과를 측정하였던 바, 인삼은 대식세포 유주저지인자의 inducer와는 무관하게 그 생산을 촉진하였으며(제2-4표), 유주저지인자에 대한 표적세포의 감응도를 항진시켰을 뿐만 아니라(제 2표), 유주저지인자 비존재하에서도 표적세포 자체에 직접 작용하여 그의 유주저지능을 증가시켰다(제 5표).

인삼에 의한 대식세포 유주저지반응의 항진기전은 인삼이 dexamethasone 등의 면역억제능을 회복시키지 못한 본 실험결과(제 5표)로 미루어, 이들 약제의 작용기전과는 다른 기전에 의하리라 생각되나 본 실험만으로는 속단할 수 없었다. 그러나 대식세포 유주저지인자의 생산능이 저지인자의 생산세포수, 세포의 저지인자생산능, 생산된 저지인자의 활성 등에 좌우된다는 보고²⁶와 인삼이 숙주의 DNA, RNA 및 단백질의 합성을 촉진시킨다는 보고^{27,28,29}를 감안할때, 인삼이 T림파구의 subpopulation을 변환시켜 저지인자생산전구세포의 수를 증가시켰거나, 인삼이 thymic hormone의 level을 높혀

전구세포의 성숙을 촉진시켰거나 또는 저지인자 생산세포에 직접 작용하여 활성을 높였을 가능성도 생각할 수 있으며, 인삼내에 많은 량의 glycolipid가 존재한다는 보고¹⁾, 인삼 성분중 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆와 R₇ 등은 fibrinolytic enzyme의 활성을 높인다는 보고²⁾를 감안한다면, 인삼은 대식세포의 glycolipid receptor를 증가시키거나 또는 세포막을 수식하여 유주저지인자와의 친화성을 높였을 가능성이 있으며, 다른 한편으로는 영양결핍마우스에서 대식세포 유주저지반응이 결핍되었다는 보고³⁾로 미루어 인삼에 의한 반응의 항진은 인삼중의 ginsenosides뿐만 아니라, 수종의 탄수화물, organic acid, lipid, amino acid, inorganic component를 비롯한 vitamin 등의 영양성분이 복합적인 작용을 하여 관여세포의 대사를 활성화시킴에 기인되었을 수도 있으리라 생각된다.

*T. spiralis*성충의 expulsion 및 보호면역에는 비반세포^{4, 5, 6, 19, 20, 21, 22)}와 T세포⁷⁾와 T세포중계성 세포성 면역반응^{8, 9, 10)}이 밀접히 관여하여 중요한 역할을 담당한다고 보고되었는데, 인삼이 *T. spiralis*의 expulsion을 촉진시킨 본 실험결과는 대단히 흥미있었으며 이와 같은 보호기능의 항진기전은 본 실험만으로 확실히 알 수 없었으나, 인삼이 세포성면역반응을 항진시켰다는 하등¹⁾의 보고와 natural killer cell의 작용을 촉진시켰다는 하등²⁾의 보고 그리고 *T. spiralis*의 expulsion에는 비반세포가 밀접히 관여한다는 여러 연구보고^{4, 5, 6, 19, 20, 21, 22)}를 감안하면, 인삼투여에 의한 *T. spiralis*의 expulsion의 촉진은 인삼이 적어도 T세포, 비반세포 또는 natural killer cell의 기능을 촉진시키거나 또는 이들 세포의 잠정막침윤을 증가시키는데 기인했을 가능성도 있으리라 사료되었다.

이상의 실험으로 인삼이 이식편대 숙주반응, 대식세포 유주저지반응 및 *T. spiralis*의 expulsion을 촉진시킴을 알 수 있었으며, 또한 인삼이 세포성 면역반응을 항진시키는 기전을 유추할 수 있었으나, 인삼을 암환자, 세포성 면역 결핍환자 및 감염성질환에 적용하기 위해서는 보다 확실한 기전을 구명하기 위하여, 앞으로 더욱 폭넓은 연구가 수행되어야 되리라고 사료된다.

결 론

본 실험은 인삼이 이식편대 숙주반응, 대식세포 유주저지반응 및 *T. spiralis*의 expulsion에 미치는 효능과 아울러 그 작용기전을 구명하기 위하여 시도되었다.

인삼이 이식편대 숙주반응에 미치는 영향의 평가는 ICR마우스에 매일 10mg/mouse씩 인삼 70% 알콜추출물을 10일간 경구투여한 후 이를 마우스로부터 비장, 흉선 그리고 임파절을 적출하여 이를 cyclophosphamide (100 mg/kg)를 24시간 전에 투여한 Sprague-Dawley rat의 복부피부에 주사하고 5일에 2% Evans blue (2ml)를 각 rat에 정맥주사하여 발현되는 국소 이식편대 숙주반응을 측정하여 실시하였고, 인삼이 대식세포 유주저지반응에 미치는 영향의 평가는 ICR마우스에 매일 1mg/mouse씩 인삼 무수알콜추출물을 15일간 복강내로 투여한 후 이들 마우스로부터 얻은 비장세포를 면양적혈구 toxoplasmin 또는 concanavalin A로 자극하여 대식세포 유주저지인자의 생산을 유도한 후 마우스 복강대식세포 또는 닭 말초백혈구에 대한 유주저지능을 모세시험관법에 의하여 실시하였다. 한편 인삼이 기생충감염 특히 *T. spiralis*에 대한 숙주방어력에 미치는 효과를 평가하기 위하여 인삼 추출물을 100mg/mouse씩 매일 경구투여하고 감염성 근육육종 300마리를 식도삽관하여 감염시킨 후 8, 11, 14, 17 및 20일에 감염마우스의 소장으로부터 성충을 검출하여 비교하였다.

흉선세포를 이식하였을 때 인삼비투여 대조군의 이식편대 숙주반응은 음성이었으나, 인삼 처리군에 있어서는 반응양성률(17.4%)이 유의하게 증가되었다. 한편 비장세포 및 임파절세포를 이식하였을 때 반응 양성률은 인삼 비투여 대조군(45.5%) 및 18.9%에 비하여 인삼 투여군(66.7% 및 71.4%)에서 유의하게 증가되었다.

이식편대 숙주반응은 인삼 투여군과 대조군 모두 이식한 세포수가 증가하면 할수록 항진되었는데 그 항진의 정도는 대조에 비하여 인삼 투여군에서 더욱 현저하였다.

비장세포의 대식세포 유주저지인자의 생산능 및 대식세포 또는 백혈구의 유주저지인자에 대한 감응도는 대식세포 유주저지인자의 inducer와는 무관하게 모두 인삼 처리군에서 대조에 비하여 항진되었다.

인삼 알콜추출물 및 인삼사포닌은 유주저지인자 비존재하에서도 백혈구의 유주를 직접적으로 억제하였는데 그 억제의 정도는 첨가된 인삼의 농도에 비례하여 증가되었다.

인삼은 cyclophosphamide, cyclosporin A 또는 dexamethasone 등의 면역억제제의 대식세포 유주저지반응 억제능에 유의한 영향을 미치지 못하였다.

인삼은 *Trichinella spiralis*성충의 expulsion을 촉진시켰다.

이상의 결과로 인삼은 이식편대 숙주반응, 대식세포 유주저지반응 및 *T. spiralis*의 expulsion을 비특이적으로 항진시킴을 알 수 있었으며, 그 항진은 인삼의 복합적인 작용기전에 기인됨을 알 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) 이정호·하대유: *Toxoplasma gondii*로 면역한 마우스에 있어서 대식세포 유주저지시험에 의한 지연성과민반응 측정. 전북의대논문집 4:23, 1980.
- 2) 임선영·이황호 김문중 하대유: *Trichinella spiralis* 감염이 마우스의 면역반응에 미치는 영향. 전북의대논문집 7: 49, 1983.
- 3) 하대유: 비반세포. 대한피부과 학회지 21: 251, 1983.
- 4) 하대유: 비반세포결핍마우스의 면역반응잠재력과 기생충구제. 전북의대논문집 8: 289, 1984.
- 5) 하대유·이정호: 고려인삼이 3-Methylcholanthrene의 발암능에 미치는 영향. 대한약학회지 27: 541, 1984.
- 6) 하대유·이정호: 면양적혈구 감작량이 mice의 지연성과민반응과 항체생산에 미치는 영향. 전북의대논문집 3: 95, 1979.
- 7) 하대유·이정호: 인삼에 관한 세균학 및 면역학적 연구. 제 1보. 인삼이 세균증식에 미치는 영향. 전북대학교 논문집 18: 171, 1976.
- 8) 하대유·이정호: 인삼에 관한 세균학 및 면역학적 연구. 제 2보. 인삼추출물의 투여가 세균감염에 대한 저항에 미치는 영향. 전북대학교 논문집 19: 139, 1977.
- 9) 하대유·이정호: 인삼에 관한 세균학 및 면역학적 연구. 제 3보. 인삼이 마우스의 면역반응에 미치는 영향. 대한면역학회지 1: 45, 1979.
- 10) Anisimov, MM, Prokofieva, NG, Kusnetsova, TA and Perotolchin, NV: The effect of some triterpene glycosides on protein synthesis in tissue cultures of the bone marrow of rats. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser Biol.* 1:137, 1971.
- 11) Bellina, W and Salemo, AS: Chicken buffy coat leucocyte (BCL) as indicator cell for human leucocyte migration inhibitory factor (LIF). *J. Immunol. Methods* 43:277, 1981.
- 12) Bellingham, RE: The biology of graft-versus-host reactions. The Farrey Lectures, series 62, Academic Press, New York, 1968.

- 13) Choi, KI: Studies on the chemical properties of lipid in ginseng. *Ann. Repts. Korean Ginseng Res., Res., Korea Ginseng and Tobacco Res. Inst.* 51:125, 1982.
- 14) Choi, SN and Kim, C: Influence of *Panax ginseng* upon splenic DNA cycle in mice. *Katorik Tachak Uihakpu, Nonmunjip* 25:143, 1973.
- 15) David, JR: Delayed hypersensitivity *in vitro*: Its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc. Natl. Acade Sci. U.S.A.* 56:72, 1966.
- 16) David, JR, Remold, HG, Liu, DY, Weiser, WY and David, RA: Lymphokines and macrophages. *Cell. Immunol.* 82:75, 1983.
- 17) George, M and Vaguhan, JH: *In vitro* cell migration as a model for delayed hypersensitivity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111:514, 1962.
- 18) Gramenitskaya, VG and Grushvitskii, IV: Effects of ginseng on microorganisms. *Mikrobiologiya (Russian)* 25:221, 1956.
- 19) Ha, TY, Crowl, PK and Reed, ND: Mast cells: Origin, heterogeneity, regulation, and function. *Chonbuk Univ. Med. J.* 6:1, 1982.
- 20) Ha, TY, Reed, ND and Crowle, PK: Delayed-expulsion of adult *Trichinella spiralis* by mast cell-deficient W/W^v mice. *Infect. Immun.* 41:445, 1983.
- 21) Hambor, JE, Fleck, L and Stevenson, JR: Impairment of macrophage migration inhibitory factor synthesis and macrophage migration in protein-malnourished mice. *Mice. Cell. Immunol.* 81:306, 1983.
- 22) Hiai, S, Oura H, Tsukada, K and Hinai, Y.: Stimulating effect of *Panax ginseng* extract on RNA polymerase activity in rat liver nuclei. *Chem. Pharm. Bull.* 19:1656, 1971.
- 23) Kimura, H, Pickard, A and Wilson, DB: Analysis of T cell populations that induce and mediate specific resistance to graft-versus-host disease in rats. *J. Exp. Med.* 160:652, 1984.
- 24) Koestler, TP, Kirsh, R, Kline, T, Rieman, D, Greig, R and Poste, G: Production of C₁ as a marker of lymphokine-mediated macrophage activation. *Cell. Immunol.* 87:1, 1984.
- 25) Korea Ginseng and Tobacco Research Institute (ed): Introduction to Korean ginseng: Elixer of life, Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, 1983.
- 26) Kubo, M, Matsuda, H, Tani, T and Arichi, S: Effect of *Panax ginseng* on the experimental disseminated in-

- travascular coagulation in rat. *Proc. Symp. Wakan Yaku* 15:36, 192.
- 27) Liacopoulos-Briot, M, Stiffel, C, Lambert, F and Decreusefond, C: Graft-*versus*-host reactivity of lymphoid cells from mice genetically selected for high (Hi/PIIA) or low (Lo/PIIA) responsiveness to phytohemagglutinin. *Cell Immunol.* 62:448, 1981.
 - 28) Mackanes, GB: The influence of immunologically committed lymphoid cells on macrophage activity *in vivo*. *J. Exp. Med.* 129:373, 1969.
 - 29) Marlight, GM, Raphael, LS, Calvo, DB and Wong, WL: Indomethacin- induced, monocyte-dependent restoration of local graft-*versus*-host reaction among cells from cancer patients. *J. National Cancer Inst.* 65:317, 1980.
 - 30) Mavlight, G, Ishii, Y and Wong, W: Local xenogenic graft-*versus*-host reaction: A practical assessment of T cell function among cancer patients. *J. Immunol.* 123:2185, 1979.
 - 31) McBride, RA: Graft *versus* host reaction in lymphoid proliferation. *Cancer Res.* 26:1135, 1960.
 - 32) Mishell, BB and Shiigi, SM (ed): Selected methods in cellular immunology., WH Freeman and Co., San Francisco. p. 124, 1980.
 - 33) Onoe, K, Fernandes, G, Shen, FW and Good, RA: Sequential changes of thymocytes surface antigens with presence or absence of graft-*vs*-host reaction following allogeneic bone marrow transplantation. *Cell. Immunol.* 68:207, 1982.
 - 34) Oppenheim, JJ: In "cellular function in immunity and inflammation" (J.J. Oppenheim, D.L. Resenstrich, and M. Potter, eds) pp. 259-282, Elsevier North-Holland, New York, 1981.
 - 35) Reed, ND, Crowie, PK, Ha, TY: Use of mast cell-deficient W/W^o mice to study host-parasite relationship. *Exp. Cell Biol.* 50:324, 1982.
 - 36) Rose, NR: Modification of hybrid responsiveness in the local graft-*versus*-host reaction by injection of preteral lymphocytes. *Transplantation* 20:248, 1975.
 - 37) Ruitenber, EJ, Elgersma, A, Kruizinga, W, and Leenstra, F: *Trichinella spiralis* infection in congenitally athymic (nude) mice. *Immunology* 33:581, 1977.
 - 38) Seshadri, ST M and Poduval, TB: Migration of normal rat thymocyte as an *In vitro* method for detecting cell mediated *Immunol. Methods* 51: 231, 1982.
 - 39) Shibata, S, Ando, T Tanaka, O, Meguro, Y, Soma, K and Iida, Y Saponins and saponinins of *Panax ginseng* C.A. Meyer and some *Panax spp.* *Yakugaku Zasshi*, 85:753.
 - 40) Shohat, B and Joshua, H: Assesment of functional activity of human lymphocytes in malignant disease by the local graft-*versus*-host reaction in rats and the T rosette forming cell test. *Clin. Exp. Immunol.* 24:534, 1976.
 - 41) Shohat, B and Trainin, N: The local xenogenic graft-*versus*-host reaction as a clinical test for immunocompetence of human T lymphocytes. *Thymus* 2:93, 1980.
 - 42) Shohat, B, Wolach, B and Fraimin, N: Effect of thymic humora factor *in vitro* on human bone marrow and blood cells from B-, and null-cell T-, and null-cell acute lymphatic leukemia. *Cell. Immunol.* 45:255, 1979.
 - 43) Simosen, M: Graft-*versus*-host reaction, Their natural history, and applicability as tools of research. *Progr. Allergy* 6:349, 1962.
 - 44) Thor, DE, Jurezic, RE, Veach, SR, Miller, E and S. heldon, D: Cell migration inhibition factor released by antigen from human peripheral lymphocytes. *Nature* 219:755, 1968.
 - 45) Tigelaar, RE, Gershon, RK and Asofsky, R: Graft-*versus*-host reactivity of mouse thymocytes: Effect of *in vitro* treatment with anti-TL serum. *Cell. Immunol.* 19:58, 1975.
 - 46) Tucker, MJ and Bretcher, PA: T cells cooperating in the induction of delayed-type hypersensitivity act via the linked recognition of antigenic determinants. *J. Exp. Med.* 155:1037, 1982.
 - 47) Wakelin, D: Immunity to parasites. Edward Arnold Ltd, London, pp. 98-109, 1984.
 - 48) Wakelin, D and Donachie, AM: Genetic control of immunity to parasite: Adoptive transfer of immunity between inbred strains of mice characterized by rapid and slow immune expulsion of *Trichinella spiralis*. *Parasite Immunol.* 2:249 1980.
 - 49) Wakelin, D and Wilson, MW: *Trichinella spiralis*: Immunity and inflammation in the expulsion of transplanted adult worm mice. *Exp. Parasitol.* 48:305, 1979.
 - 50) Wardrope, AJB: Antibacterial and antiviral substance. *Br. Appl* 14:1, 1964.
 - 51) Woodland, RT and Witson, DB: The induction of

specific resistance in F₁ hybrid rats to local graft-*vs*-host reactions: Nature of the eliciting cell. *Eur. J. Immunol.* 7:136, 1977.

52) Yamamoto, M, Kumagai, A and Yamamura, Y: Stimulatory effect of *Panax ginseng* principles on

DNA, protein synthesis in rat testes. *Arzenim-Forsch. Drug Res.* 27:7, 1977.

53) Yeung, HW: Effect of ginseng on the immune response to influenza virus infection in mice. *Proc. 3rd Intern. Ginseng Symp.*, Seoul, p. 245, 1980.