

Vitamin A가 마우스의 免疫反應에 미치는 影響

安 榮 根 · 金 周 永 · 金 正 勳

圓光大學校 藥學大學

(Received July 15, 1987)

Effect of Vitamin A on the Immune Response in Mice

Young Keun Ahn, Joo Young Kim and Jung Hoon Kim

College of Pharmacy, Won Kwang University, Iri 510, Korea

Abstract—The effect of vitamin A on the immune response in ICR mice was studied. The effects were evaluated by immuno organ weight, peripheral circulating white blood cells, HA and HY titer, peritoneal exudate cells, RFC, Arthus reaction and DTH in mice. The spleen of mice was significantly hypertrophied by deficiency or over doses of vitamin A as compared with control group (50IU/kg). Arthus reaction, RFC and peritoneal exudate cells were sharply decreased according to the increase of vitamin A doses. The number of white blood cell was decreased according to the increase of vitamin A doses, but in the case of vitamin A 50,000 IU/kg treated group, it was significantly increased. These results suggest that deficiency or over dose of vitamin A decrease humoral and cellular immune response.

Vitamin A는 生體內에서 망막(retina)의 기능, 上皮細胞의 분화, 뼈의 성장 및 배아발육에 필수적으로 요구되며 膜의 안정효과 및 膜透過性を 조절하는 역할을 한다.^{1,2)}

Vitamin A의 缺乏症으로는 成長停止, 皮膚粘膜炎 上皮 또는 角膜上皮 등의 角化, 夜盲症, 生殖障害, 빈혈 및 發癌性を 增加시키며³⁻⁶⁾, 過量投與時는 食欲不振, 便秘, 體重減少, 貧血 등을 일으키며, 皮膚症狀으로는 脫毛, 皮膚乾燥, 소양증 및 홍반성피부염을 中樞神經症狀으로는 嘔吐, 頭痛, 어지러움, 複視 등을 일으킨다.⁷⁾ 또한, hypervitaminosis A에 대한 實驗的 報告로는 문맥압상승, 腹水, 肝臟 및 脾臟의 肥大 및 중심정맥의 경화 등이 있으며⁸⁾, Bernhardt 등⁹⁾은 임신부에 있어서 vitamin A 過量投與가 胎兒에 선천성 腎장애를 야기한다고 報告하였으며 Malathy 등¹⁰⁾은 過량의 vitamin A가 肝에서의 triglyceride 合成을 자극하여 脂肪肝을 야기한다고 報告하고 있다.

Vitamin A와 癌과의 관계는 vitamin A가 癌을 豫防하거나 增加시킨다고 하는 兩面性を 가

지고 있으나¹¹⁾, 이는 投與量에 따라 左右된다. 즉, Richard等¹²⁾은 vitamin A의 投與가 N-methyl-N-nitrosourea에 依하여 유발된 上皮細胞癌을 減少시킨다고 하였으며, Petro等¹³⁾은 β -carotene이 사람에게 있어서의 癌發性を 減少시킨다고 하였다. 이와는 반대로 Clifford等¹⁴⁾은 hormone으로 惹起된 유방癌이 vitamin A에 의해 顯著하게 增加된다고 하였고 Smith等¹⁵⁾은 benzo(α) pyrene에 의한 癌發성이 vitamin A에 의해 增加된다고 報告하였으며, Newberne等¹⁶⁾은 vitamin A 缺乏된 rat에 있어서 dimethyl hydrazine이나 aflatoxin B를 投與時, 結腸과 肝에 癌의 誘發을 增加시킨다고 하였다. 또한 Love等¹⁷⁾은 rat에서 vitamin A가 催奇形性を 나타낸다고 報告하였다.

한편, vitamin A의 免疫機能에 관한 研究로써 vitamin A 缺乏食餌를 投與한 rat에 있어서 Savithyl等¹⁸⁾은 免疫機能이 低下한다고 하였고 Nauss等¹⁹⁾은 淋巴球數를 減少시킨다고 하였으며 Krishnan等²⁰⁾은 赤血球凝集素價 및 腹腔滲出細胞數가 減少한다고 하였다. 또한 jurin等²¹⁾은

vitamin A를 投與한 마우스에 있어서 赤血球凝集素價는 增加하였으나 細胞性 免疫은 減少한다고 하였다. 그리고 Brown等²²⁾은 마우스에 있어서 vitamin A를 過量投與한 후 과상풍독소이드에 대한 1차 2차 免疫反應을 增加시킨다고 하였으며 Uhr等²³⁾은 guinea pig에 있어서 vitamin A를 급성과량 투여시 지연형 과민반응과 Arthus 반응이 減少한다고 하였다.

위와같은 報文으로 보아 vitamin A의 投與量이 免疫反應과 깊은 연관성이 있을 것으로 思料되어 마우스를 利用하여 緬羊赤血球 抗原에 대한 vitamin A의 投與量에 따른 免疫學的으로 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

實驗動物—體重 20g 전후의 ICR male mouse를 市販飼料로 1週間 適應시킨 후 10마리씩 5個群으로 나누어 實驗食餌로 4週間 飼育하였다.

Vitamin A의 調製 및 投與—Vitamin A acetate (Sigma Chemical Co.)을 olive oil에 溶解 各群에 5, 50, 500, 5,000 및 50,000 IU/kg을 每日 1回 같은 時間에 4주간 腹腔內 注射하였다. Vitamin A 50IU/kg/day는 mouse에 있어서 optimal requirement이다.

實驗食餌의 調製—實驗食餌의 組成은 Table 1과 같다. 正常食餌의 比率는 Takuji等²⁴⁾의 報告를 參考로 하였다.

生體計測

體重—實驗動物의 體重은 vitamin A 및 實驗食餌 投與 開始日과 最終日 약 24시간 전에 測

Table I—Composition of experimental diet (per 100g)

Composition	Amount
Vitamin-free casein	24.5g
Rice powder	62.3g
Corn oil	6.0g
Mineral mixture ^a	6.2g
Vitamin mixture ^b	1.0g

* a,b: reference no. 14

식시킨후 同一한 時間에 測定하였다.

臟器重量—實驗動物의 竪動脈을 切斷 採血한 후 脾臟을 摘出하여 그 重量을 測定하고 對體重百分比를 求하였다.

抗原의 調製 및 免疫

抗原—本 實驗에서는 緬羊 赤血球(이하 S-RBC)을 使用하였는데 그 方法은 雄性緬羊의 頸靜脈으로 부터 heparin을 가한 注射器로 採血한 後 同量의 Alservers氏液(pH6.1)을 加하여 4°C에서 保存하여 2週日 以內에 使用하였다. 保存中인 S-RBC를 使用할 때는 使用 直前 phosphate buffered saline(이하 PBS: Gibco Laboratories Co.)로 3回 遠心 洗滌한 후 적절한 濃度로 Hank's balanced salt solution(이하 HESS: Gibco Laboratories Co.)에 浮遊하여 使用하였다.

免疫—遠心 洗滌한 S-RBC를 Makannes等²⁵⁾ 및 河等²⁶⁾의 報告를 參考하여 HESS에 10⁸S-RBC/ml의 濃度로 浮遊하고 浮遊液 0.1ml(10⁷S-RBC)를 마우스의 尾靜脈에 注射하여 免疫하였다. 2次 免疫은 1次 免疫 4日 후에 마우스의 左側後肢足趾皮內에 2×10⁸S-RBC/ml 浮遊液 0.05ml(10⁸S-RBC)를 注射하여 免疫하였다.

末稍循環 白血球 數의 測定—마우스의 眼窩後部靜脈血管叢으로부터 血液을 採取한 후 白血球 總數를 測定하여 計算하였다.

血清의 分離 및 非動化—마우스의 竪動脈을 절단하여 血液을 採取 凝固시킨 후 遠心分離하여 血清을 分離하여 56°C에서 30分間 非動化시킨 후 4°C에서 保存하여 使用하였다.

赤血球凝集素價 및 溶血素價의 測定²⁷⁻²⁸⁾

赤血球凝集素價(Hemagglutination titer: 이하 HA titer)의 測定—S-RBC의 凝集素價를 microtitration tray(Nunclon micro test tray)를 使用하여 다음과 같이 實施하였다. 즉 各 實驗動物로부터 얻은 個個의 非動化血清을 각 well에 HBSS로 2倍 系列로 稀釋한 후 HBSS에 浮遊한 0.5% S-RBC 0.025ml를 잘 혼합한 후 37°C에서 18시간 放置하여 赤血球의 凝集 類型을 觀察 判讀하였으며, 凝集을 일으키는 血清의 最高稀釋度를 그 血清의 凝集素價로 하였다.

赤血球 溶血素價(hemolysin titer: 이하 HY

titer)의 測定—S-RBC의 量 및 血清의 稀釋은 凝集素價 測定時와 同一하게 실시하였으며, S-RBC와 稀釋 血清이 들어있는 各 well에 guinea pig complement를 20倍로 稀釋하여 0.025ml씩 가한 다음 37°C에서 1時間 放置하여 溶血 여부를 觀察하였다. 이때 完全 溶血을 일으키는 血清의 最高稀釋度를 그 力價로 判讀하였다.

腹腔滲出細胞의 檢出—마우스를 경추탈골법에 의해 죽인 뒤 腹腔에 HBSS 4cc를 注射한 다음 3分間 맞사지 후 腹腔滲出細胞를 분리해 약 4分間 遠心分離한 후 上澄液을 pipette로 제거 HBSS로 다시 세척 2회 원심분리를 하고 그 浮遊液 1적을 혈구계산판에서 腹腔滲出細胞 數를 구하였다.³⁸⁾

脾臟細胞 浮遊液의 調製—脾臟을 마우스로부터 無菌의으로 摘出하여 minimum essential medium(이하 MEM: Gibco Laboratories Co.)에 조심스럽게 粉碎한 後 nylon mesh로 濾過하여 死細胞塊를 除去하였으며 寒冷 MEM으로 4°C에서 3회 遠心洗滌한 後 脾臟細胞 數가 2×10^7 cell/ml가 되도록 HBSS에 浮遊하였다. 每 實驗때 마다 脾臟細胞의 生存率 檢査를 實施하였는데 이 檢査는 trypan blue exclusion method로 다음과 같이 하였다. 즉 試驗管에 0.3ml의 細胞 浮遊液을 넣은 後 0.1ml의 trypan blue dye 용액을 加하여 5分 經過後 血球計算板에서 無色 生細胞와 赤色으로 染色된 死細胞의 數를 센후 그 百分率을 計算하였다.²⁸⁾

脾臟細胞의 Rosette 形成細胞(이하: RFC)의 檢出—脾臟細胞의 RFC檢査는 河²⁶⁾가 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 實施하였다. 즉 脾臟細胞 浮遊液(2×10^7 cell/ml) 0.025ml를 試驗管에 넣은 후 HBSS에 浮遊한 S-RBC(2×10^8 /ml) 0.025ml를 넣고 混合하여 200×g에서 12分間 遠心分離한 후 4°C에서 2時間 放置하였다. 그 후 조심스럽게 흔들어 再浮遊시킨 후 이 再浮遊 1適을 血球計算板에 떨어뜨리고 RFC를 檢鏡 觀察하였다. 檢鏡時 脾臟細胞에 S-RBC가 3個以上 부착한 細胞를 RFC로 判定하여 다음 式에 準하여 計算하였다.

$$\text{Rosette forming cell(\%)} =$$

$$\frac{\text{No. of rosette forming cells}}{\text{Total cell counted} \times \text{Viability}}$$

足蹠腫脹反應 檢査(foot pad swelling test)—Arthus(Antibody mediated hypersensitivity) 및 遲延型過敏反應(delayed type hypersensitivity 이하: DTH)을 測定하기 위하여 河等²⁶⁾이 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 實施하였다. 즉 1次 免疫 4日 後에 S-RBC(10^8) 0.05ml를 左側 後肢足蹠에 皮內注射하였다. 注射 後 一定 時間 經過한 後 腫脹의 두께를 0.01mm눈금 Microcaliper (Mitutoyo Mfg. Co. Ltd.)로 測定하였으며 腫脹 程度의 測定價는 測定에 따른 誤差를 피하기 위하여 2회 測定한 數值를 平均하였다. 判讀基準은 Sugimoto²⁹⁾ 및 Ha等³⁰⁾의 判讀基準에 따라 3~4時間의 反應을 Arthus反應, 24時間 經過後의 反應을 遲延型過敏反應으로 看做하였다. 足蹠腫脹指數의 表示는 다음과 같다.

$$\text{Foot pad swelling index} = \text{(FPSI)}$$

$$\frac{\text{腫脹時 두께} - \text{正常 두께}}{\text{正常 두께}} \times 100$$

實驗 結果

Vitamin A의 投與量이 마우스의 體重 및 脾臟의 重量에 미치는 影響—Vitamin A 및 實驗食餌 投與에 의한 體重의 變化는 Table II에서 보는 바와 같이 E. group에서는 體重의 增加가 대조군에 比하여 有意性있는 增加를 보였으며 다른 群에서는 큰 差異가 없었다. 體重에 對한 脾臟의 重量比는 Table II에서 보는 바와 같이 대조군에 比하여 全群에서 有意性있는 增加가 있었으며, 特히 D群에서 顯著한 增加가 있었다.

Vitamin A의 投與量이 마우스의 末稍血液內 白血球에 미치는 影響—Vitamin A의 免疫反應에 미치는 影響을 究明하기 위한 間接的인 方法으로 循環 末稍血液內의 白血球 數를 觀察한 結果는 Table III에서 보는 바와 같이 대조群에 比하여 A群 및 D群에서 有意性 없는 減少가 있었으나, C群 및 E群에서는 增加가 있었으며, 特히 E群에서 有意性있는 增加가 있었다.

Vitamin A의 投與量이 마우스의 赤血球 凝

Table II—Effect of vitamin A doses on body weight and spleen weight

Group	Dose ^a (IU/kg, i.p.)	Body weight(gm)			Spleen weight(g)	Spleen weight Body weight × 100
		Initial	Final	Wt. gained(%)		
A	5	21.21±0.72 ^b	27.21±1.15	5.99±0.83	0.238±0.030*	0.87±0.123*
B	50(control)	20.01±0.76	26.11±0.40	5.24±0.36	0.146±0.008	0.57±0.03
C	500	20.53±1.18	27.93±1.46	6.23±1.15	0.188±0.021	0.71±0.10
D	5,000	21.35±0.67	27.04±0.65	5.24±0.30	0.209±0.019**	0.77±0.07*
E	50,000	18.00±1.64	27.10±1.58	7.80±1.06*	0.224±0.028*	1.05±0.17*

a: Vitamin A (0.1ml/mouse) was intraperitoneally injected daily for 4 weeks

b: Each value represents the mean±s.e. of 8~10 mice. Significant difference from control group.

(*p<0.05 and **p<0.01)

集素價 및 溶血素價에 미치는 影響: Vitamin A 및 實驗食餌로 飼育한 마우스를 緬羊 赤血球로 免疫한 後 4日 後에 다시 緬羊 赤血球로 challenge한 다음 24時間 經過 後에 各 마우스로 부터 血清을 分離 非働化하여 血清의 赤血球 凝集素價를 測定한 結果는 다음과 같다.

赤血球 凝集素價(HA titer)—Table IV에서 보는 바와 같이 대조群에 比하여 有意性은 없었으나 vitamin A量의 增加와 더불어 減少하였다.

赤血球 溶血素價(HY titer)—Table IV에서 보는 바와 같이 대조群에 比하여 A群과 C群에서는 有意性없이 增加하였으나 vitamin A量이 增加함에 따라서 減少하는 傾向을 보였다.

Vitamin A의 投與量이 마우스의 腹腔滲出細胞에 미치는 影響—Vitamin A 및 實驗食餌로 飼育한 마우스의 Arthus 및 DTH를 測定한 直後

脾臟을 摘出하기 前에 HBSS를 腹腔內 注射한 後 腹腔滲出細胞를 分離하여 檢査하였던 바 그 結果는 Table V에서 보는 바와 같이 대조群에 比하여 全群에서 減少가 있었으며, 特히 A群에서는 有意性있는 減少가 있었고 C群 및 D群에서는 顯著한 減少가 있었다.

Vitamin A의 投與量이 마우스의 脾臟細胞의 Rosette形成에 미치는 影響—Vitamin A 및 實驗食餌로 飼育한 마우스의 Arthus 및 DTH를 測定한 直後 脾臟을 摘出하여 緬羊 赤血球에 對한 RFC를 檢査하였던 바 그 結果는 Table VI에서 보는 바와 같이 대조群에 比하여 全群에서 減少가 있었으며, 特히 C群 및 D群에서는 有意性

Table III—Effect of vitamin doses on white blood cell in peripheral blood

Group	Dose ^a (IU/kg, i.p.)	WBC(×100/mm ³)
A	5	81.6±4.81 ^b
B(Control)	50	88.2±7.58
C	500	92.6±17.4
D	5,000	79.8±9.53
E	50,000	121.1±10.73*

a: Vitamin A (0.1ml/mouse) was intraperitoneally injected daily for 4 weeks.

b: Each value represents the mean±s.e. of 8~10 mice. Significant difference from control group. (*, p<0.05)

Table IV—Effect of vitamin A doses on hemagglutinin and hemolysin production

Group	Dose ^a (IU/kg, i.p.)	HA titer ^b (log ₂)	HY titer ^b (log ₂)
A	5	2.20±0.47 ^c	1.90±0.31
B(control)	50	2.00±0.25	1.57±0.25
C	500	2.13±0.20	2.00±0.24
D	5,000	2.00±0.94	1.22±0.14
E	50,000	1.63±0.16	1.75±0.22

a: Vitamin A (0.1ml/mouse) was intraperitoneally injected daily for 4 weeks.

b: Mice were intravenously sensitized with 10⁷ S-RBC and given a challenge injection with 10⁸ S-RBC 4 days after the sensitization, on the day 5, the HA and HY assay were performed.

c: Each value represented the mean±s.e.(log₂) of 8~10mice.

Table V—Effect of vitamin A doses on peritoneal exudate cells

Group	Dose ^a (IU/kg, i.p.)	Peritoneal exudate cells
A	5	25.4±3.47 ^{b*}
B (control)	50	36.7±2.39
C	500	24.3±1.37 ^{**}
D	5,000	17.8±2.10 ^{**}
E	50,000	24.0±4.80

a: Vitamin A (0.1ml/mouse) was intraperitoneally injected daily for 4 weeks.

b: Each value represents the mean±s.e of 8~10 mice. (*p<0.05 and **p<0.01)

Table VI—Effect of vitamin A doses on RFC of spleen cells

Group	Dose ^a (IU/kg, i.p.)	RFC (%) ^b
A	5	6.6±0.60
B (control)	50	12.4±3.07
C	500	4.3±0.43 [*]
D	5,000	3.7±0.40 [*]
E	50,000	3.0±0.30 ^{**}

a: Vitamin A (0.1ml/mouse) was intraperitoneally injected daily for 4 weeks.

b: Mice were intravenously sensitized with 10⁷ S-RBC and given a challenge injection with 10⁸ S-RBC 4 days after sensitization. On day 5, the RFC assay was performed

$$\text{RFC}\% = \frac{\text{No. of rosette forming cell}}{\text{Total cell counted} \times \text{Viability}} \times 100$$

c: Each value represents the mean±s.e of 8~10 mice.

d: Significant difference from control group. (*p<0.05 and **p<0.01)

있는 減少가 있었고 E群은 顯著的한 減少가 있었다.

Vitamin A의 投與量이 마우스의 足趾腫脹反應에 미치는 影響—Vitamin A 및 實驗食餌로 飼育한 마우스에 緬羊赤血球를 尾靜脈內 注射하여 免疫한 4日 後에 緬羊 赤血球를 後肢足趾皮內에 challenge하여 Arthus 反應을 보기 위하여 4時間 後에, DTH를 보기 위하여 24時間 後에 腫脹의 程度를 測定하여 얻은 結果는 다음과 같다.

Table VII—Effect of vitamin A doses on Arthus reaction and DTH

Group	Dose ^a (IU/kg, i.p.)	Arthus ^b	DTH ^b
A	5	22.34±1.57	16.34±1.44
B (control)	50	22.80±2.04	15.36±1.50
C	500	20.72±2.60	16.65±1.23
D	5,000	17.04±1.61 ^{**}	16.31±1.99
E	50,000	20.77±2.87	16.21±1.47

a: Vitamin A (0.1ml/mouse) was intraperitoneally injected daily for 4 weeks.

b: Mice were intraperitoneally sensitized with 10⁷ S-RBC and given a challenge injection with 10⁸ S-RBC into the left hind foot pad 4 days after the sensitization.

Foot pad swelling was measured at 4 hours and 24 hours after the challenge

FPSI=

$$\frac{\text{thickness of foot (after challenge—before challenge)}}{\text{thickness of foot pad before challenge}} \times 100$$

c: Each value represents the mean±s.e of 8~10 mice.

d: Significant difference from control group. (**, p<0.01)

Arthus反應—Table VII에서 보는 바와 같이 對照群에 比하여 全群에서 減少하는 傾向이 있으며, 特히 D群이 顯著的한 減少가 있었다.

DTH 反應—Table VII에서 보는 바와 같이 有意性은 없으나 全群에서 增加하는 傾向이 있었으며, vitamin A量의 增加와 더불어 減少하였다.

통계분석—유의성 검정은 student's t-test로 檢정하였다.

考 察

Vitamin A는 人體의 恒常性 유지에 중요한 역할을 하며, vitamin A의 缺乏 또는 過多는 人體에 여러가지 장애를 가져오게 된다. 또한 vitamin A가 癌의 發生을 減少 또는 增加시킨다는 相反된 報告가 있는 바¹¹⁾, 이러한 影響은 人體의 방어機能의 수식에 起因할 것으로 思料되어 vitamin A의 投與量에 따른 細胞性 및 體

液性 免疫에 미치는 影響을 조사하였다.

人體의 重要한 免疫臟器인 脾臟의 重量變化는 Simmons³¹⁾에 依하여 免疫反應의 정도를 測定하는 重要性있는 方法으로 認定되고 있는 바, 本 實驗에서 vitamin A 50IU/kg 投與群에 比하여 投與量의 減少 또는 過多는 全群에서 顯著한 增加를 보였다. 이는 淋巴系의 增殖性 異狀 또는 vitamin A에 의한 溶血性 貧血 혹은 脂肪症(Lipidoses) 등에 依한 大食細胞의 異狀이 있을 것으로 思料된다.³²⁾

末梢血液의 白血球 數에 미치는 影響은 vitamin A의 投與量의 增減에 따라 약간의 增加 또는 減少가 있으며, 特히 vitamin A 50,000IU/kg 投與群에서는 12,110개로 有意性있는 增加를 보였으며, 이는 vitamin A의 過量投與로 慢性貧血에 依한 二次的 骨髓外造血(Extramedullary Hematopoiesis)에 기인한 것으로 思料된다.

赤血球 凝集과 溶血反應은 體液性 免疫을 나타내는 指標으로써 感作抗原에 對한 特異抗體와 抗原과의 直接 또는 間接的인 反應으로 凝集 또는 溶血을 일으키는 現象이며 抗原-抗體反應을 쉽게 판단할 수 있는 간편한 方法으로써 血中免疫抗體의 消長을 測定하는데 널리 利用되고 있다. 本 實驗結果 赤血球 凝集素價 및 溶血素價는 vitamin A 50IU/kg 投與群에 比하여 vitamin A 500IU/kg 投與群에서는 增加하였으나 vitamin A 5,000 IU/kg 投與群 및 vitamin A 50,000IU/kg 投與群에서는 減少가 있어서 低用量에서 增加한 것은 Jurin 等²¹⁾의 報告와 一致하였으나 高用量에서 低下를 보인 것은 高用量에서 抗體生産을 增加시킬 수 있다는 Cohen等²³⁾의 報告와 정도차이를 보이고 있음은 아마도 本 實驗과는 해석의 差로 보이며 또한 vitamin A가 抗體生産에서 有意性이 없으나 影響을 미칠 것으로 思料된다.

腹腔滲出細胞는 全群이 vitamin A 50IU/kg 投與群에 比하여 顯著한 減少가 있었으며, 이는 Krishnan 等²⁰⁾의 報告와 一致한 점으로 미루어 vitamin A의 缺乏 또는 過多는 感染症에 대한 低抗을 低下시킬 것으로 思料된다.

脾臟細胞의 Rosette 形成細胞 數는 Back 等³⁴⁾

依하면 T-cell 및 大食細胞가 모두 Rosette를 形成할 수 있으나 大部分 T-cell이 깊이 干與한다고 하였다. 本 實驗에서는 全群이 vitamin A 50 IU/kg 投與群에 比하여 顯著히 減少하였는데 이는 Wybrane³⁵⁾ 等の 報告內容으로 보아 vitamin A가 effector T-cell의 機能과 vitamin A의 量이 直接 또는 間接的으로 作用하여 T_H 細胞와 T_S 細胞의 作用에 影響을 미친 結果라고 思料된다.

Arthus 反應은 感作宿主에 있어서 惹起注射部位로 移走해온 多形核 白血球가 抗原-抗體 複合體와 補體 등이 結合된 大分子들의 貧食으로 遊離되는 lysosomal enzymes에 依하여 發生되는 抗體媒介型 過敏反應 現象으로, 全群이 vitamin A 50IU/kg 投與群에 比하여 減少가 있었으며 特히 vitamin A量이 增加함에 따라 減少하는 傾向을 보였다. 이는 抗體生産과 vitamin A가 어떤 關係가 있는 것으로 思料된다.

한편, 細胞性 免疫을 관찰하기 위한 지연형과 단반응은 感作淋巴球에 依한 lymphokine等の 化學傳達因子의 遊離에 依하여 成立되며 特히 大食細胞가 깊이 干與하는 것으로 알려져 있는 바³⁰⁾, vitamin A 50IU/kg 投與群에 比하여 全群에서 有意性은 없었으나 vitamin A의 用量이 增加함에 따라 減少하는 傾向을 보였다. 이 結果는 이미 발표된 Jurin 等²¹⁾, Uhr等²³⁾ 및 Bhaskaram等³⁶⁾의 報告와는 정도차이를 보이고 있으나 一致하였다.

結 論

마우스에 있어서 vitamin A의 投與量이 免疫反應에 미치는 影響에 대하여 실험한 結果는 다음과 같다.

1) 對照群에 比하여 vitamin A量이 減少 또는 增加에 따라 脾臟의 肥大가 현저하였다.

2) 白血球 數는 vitamin A의 결핍 또는 過多 投與에 따라 減少하였으나, vitamin A 50,000 IU/kg 投與量에서는 有意性있는 增加가 있었다.

3) Arthus 反應, 脾臟의 Rosette 形成細胞 및 腹腔滲出細胞 數는 vitamin A의 결핍 또는 過多 投與에 따라 有意性있는 減少가 있었다.

4) Vitamin A의 결핍이나 過用量은 체액성 면역역과 세포성 면역력을 低下시키는 傾向이 있었다.

參 考 文 獻

- 1) Wasserman, R.H. and Corradino, R.A.: Metabolic role of vitamin A and D. *A. Rev. Biochem.* **40**, 501 (1971).
- 2) Charles, N., Pease and M.D., Chicago.: Focal retardation and arrestment of growth of bones due to vitamin A intoxication. *JAMA*, Dec 8, **182**, 110 (1962).
- 3) Luis, A., Mejia, Ph. D., Robert, E., Hodges, M.D. and Robert B. Rucker. Ph. D.: Clinical signs of anemia in vitamin A deficient rats, *Am. J. Clin. Nutr.* **32**, 1439 (1979).
- 4) Domen, H.A.P.C.: Vitamin A deficiency, xerophthalmia and blindness. *Nutr.* **32**, 161 (1974).
- 5) Pereira, S.M., Begum, A., Dumm, M.E.: Vitamin A deficiency in kwashiorkor. *Am. J. Clin. Nutr.* **19**, 182 (1966).
- 6) D.S. McLaren, Marie Tchalian and Ajans Z.A.: Biochemical and hematologic changes in the vitamin A-deficient rat. *Am. J. Clin. Nutr.* **17**, 131 (1965).
- 7) Masami Yamamoto and Hideaki Enzan: Pathology of hypervitaminosis A. 代謝 **18**, 5 and 425 (1981).
- 8) Russel, R.M. et al: Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *New Engl. J. Med.* **291**, 435 (1974).
- 9) Bernahard, I.B. and Dorsey, D.J.: Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in a human infant. *Obst. and Genec.* **43**, 750 (1974).
- 10) Malathy Singh and Vishwa Nath singh.: Fatty liver in hypervitaminosis A synthesis and release of hepatic triglycerides. *American Physiological Society*, **E** 511 (1978).
- 11) Schroder, E.W. and Black P.H.: Retinoids, tumor preventers or tumor. enhancers? *JNCI* **65**, 4 and 671 (1980).
- 12) Richard, C., Moon and Clinton, J., Grubbs.: Retinyl acetate inhibits mammary carcinogenesis induced by n-methyl-n-nitrosourea. *Nature* **267**, 16, 620 (1977).
- 13) Peto, R., Doll R., Buckley, J.D. and Sporn, M.B.: Can dietary betacarotene materially reduce human cancer rates? *Nature* **290**, 201 (1981).
- 14) Clifford, W. and Welsch et al.: Enhancement by retinyl acetate of hormone-induced mammary tumorigenesis in female GR/A mice. *JNCI* **67**, 4 and 935 (1981).
- 15) Smith, D.M., Rogers A.E., Herndon, B.J. and Newberne, P.M.: Vitamin A (retinyl acetate) and benzo(a) pyrene-induced respiratory tract carcinogenesis in hamster fed a commercial diet. *Cancer Research* **35**, 11 (1975).
- 16) Nowberne, P.M. and Suphakarn, V.: Praventive role of vitamin A in colon calcinogenesis in rats. *Cancer* **40**, 2553 (1977).
- 17) Love, A.M. and Vicker, T.H.: Hypervitaminosis A dysmelia in rats. *Br. J. exp. Path.* **52**, 656 (1971).
- 18) Savithry Krishnan, U.N., Bhuyan, G.P., Talwar and V. Ramalingaswami.: Effect of vitamin A and protein-calorie undernutrition on Immune responses. *Immunology* **27**, 383 (1974).
- 19) Nauss, K.M., Mark, D.A. and Suskind, R.M.: The effect of vitamin A deficiency on the in vitro cellular immune response of rats. *J. Nutr.* **109**, 1815 (1979).
- 20) Krishnan, S., Bhuyan, U.N., Talwar, G.P. and Ramalingaswami, V.: Effect of vitamin A and protein-calorie undernutrition on immune responses. *Immunology* **27**, 383 (1974).
- 21) Jurin, M. and Tannock, I.F.: Influence of vitamin A on immunological response. *Immunology* **23**, 283 (1972).
- 22) Brown, K.H., Rajan, M.M., Chakraborty, J. and Aziz, KMA.: Failure of a large dose of vitamin A to enhance the antibody response to tetanus toxoid in children. *Am J. Clin Nutr.* **33**, 212 (1980).
- 23) Uhr, J.W., Weissmann, G. and Thomas, I.: Acute hypervitaminosis A in guinea pigs. II. effects on delayed type hypersensitivity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **112**, 287 (1963).
- 24) Takuji Tanka, H., Mori, M., Fujii, M., Takahashi and Iwao Hirono.: Carcinogenicity examination

- of betal quid. II. effect of vitamin A deficiency on rats fed semipurified diet containing betel nut and calcium hydroxide. *Nutri. and Cancer*, 4 260 (1983).
- 25) Mackness, G.R., Lagrange, P.H., and Ishibashi, T.: The modifying effect of BCG on the immunological induction of T cells. *J. Exp. Med.* 139, 1540 (1974).
- 26) 하대유 : 락양적혈구감작량이 지연형과민반응과 항체생산에 미치는 영향, 전북의대, 3, 95 (1979).
- 27) Ha, T.Y. and Rhee, H.K.: Effect of Inosiplex on cellular and humoral immune response. *J. Kor. Soc. Microbiol.* 16, 57 (1981).
- 28) Ha, T.Y. and Kim, K.K.: Effect of cyclophosphamide administration after stimulation with PHA on immune response in mice. *J. Kore. Soc. Microbiol.* 14, 71 (1979).
- 29) Sugimoto, Kojima, A.M., Yaginuma, K. and Gashira, Y.E.: Cell mediated and humoral immunity in mice. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.* 28, 23 (1975).
- 30) Ha, T.Y., Lee, H.K. and Song, Y.K.: Modulation of immune response by cimetidine. *J. Kor. Soc. Microbiol.* 16, 49 (1981).
- 31) Simmonsen, M.: Graft versus host reation. Their natural history and applicability as tools of research. *Progr. Allergy* 6, 349 (1961).
- 32) Elgert, K.D., and Farrar, W.L.: Suppressor cell activity in tumor bearing mice. I. dualistic inhibition by suppressor T lymphocytes and macrophages. *J. Immunol.* 120, 1340 (1978).
- 33) Cohen, B.E. and Cohen, I.K.: vitamin A adjuvant and steroid antagonist in the immune respose. *J. Immunol.* 111, 1376 (1973).
- 34) Back, J.F., and Dardenne, M.: Antigen recognition by T lymphocytes. *Cell Immunol.* 3, 1 (1972).
- 35) Wybran, J., Garr, M.C., and Fudenberg, H.H.: The human-rosette forming cell as a marker of population of thymus derived cells. *J. Clin. Invest.* 51, 2537 (1972).
- 36) Bhaskaram, C. and Reddz, V.: Cell-mediated immunity in iron and vitamin-deficient children. *Br. Med. J.* 3, 522 (1975).