

## 고형사료로 12개월간 사육한 흰쥐의 월령에 따른 성장과 근육단백질 및 세포매개성 면역능력의 변화

원 혜 숙

동남보건전문대학 식품영양과

### Age-Related Changes in Body Growth, Muscle Protein Content and Cellular-Mediated Immunity and Rats Fed Stock Diets

Hye-Suk Won

*Dept. of Food and Nutrition, Dongnam Health Junior College*

#### ABSTRACT

This study was designed to investigate age-related changes in body composition and cell mediated immunity. Male Sprague-Dawley rats were fed stock diet ad libitum and 12 rats were sacrificed at 1, 4, 6, 12 months of age.

Body weight increased sharply from 1 to 4 months, and increased steadily thereafter. The weights of liver, epididymal fat pads, and kidney increased in similar pattern as body weight, but their relative ratio to body weight decreased with age. The ratio of epididymal fat pads to body weight increased with age.

The weight of extensor digitorum longus, soleus and plantaris increased from 1 to 4 months, but it decreased at 6, 12 months. The protein content of muscles decreased or increased throughout 12 months.

The T cell proliferation response to Con A stimulation was significantly lower at 6 months than 1 month and lower at 12 months than 6 months.

#### I. 서 론

노화란 생명체가 태어나고 성장하여 죽음에 이르기까지의 모든 과정을 말한다고 할 수 있다. 동물의 생존과 수명은 여러 가지 복합적 요인에 의해 영향을 받으며 특히 그 중에서도 식이 조건은 가장 지속적이며 중요한 영향인자라고 할 수 있다.

나이가 증가함에 따른 체지방의 축적, 체단백 및 체수분의 감소 등 체내 구성성분의 변화에 대한 많은 연구 결과가 관찰되어지고 있는데<sup>1-3)</sup>

Novak<sup>4)</sup>과 Moore 등<sup>5)</sup>은 사람의 체구성성분 변화를 측정된 결과 fat free mass의 절대량과 비율은 85세까지 계속 증가한 후 차차 감소하였으며 체중에 대한 비율도 계속 감소하였다고 보고한 바 있다. 이때 근육의 단백질 함량은 체구성성분 중 체단백질 부분을 설명해 주는 인자가 될 수 있다<sup>6)</sup>.

또한 노화시의 면역능력의 손상 여부는 T세포<sup>7,8)</sup>와 B세포<sup>9,10)</sup>의 기능 변화와 관계가 있는데 이 역시 나이가 증가함에 따라 나타나는 각종 질병과 무관하지 않을 것이며, Yunis 등<sup>11)</sup>은 노화가 면역능력의 결핍으로 인해 진행되는 것이라고

주장하기도 한다. 세포매개성 면역능력을 측정할 수 있는 T세포 증식능력의 측정은 T세포를 분리하여 mitogen으로 자극하여 radiolabelled thymidine을 첨가하여 일정 시간 후 lymphocyte DNA로 동화된 radioactivity량을 측정함으로써 알 수 있다<sup>8)</sup>. Mitogen으로는 PHA(Phytohemagglutinin), Con. A(Concanavalin A), PWM(Pokeweed mitogen), PPD(Purified protein derivative), *Candida albicans* antigen, SKSD(Streptokinase-Streptodornase) 등이 사용된다.

Lymphoid organ과 peripheral blood내의 T세포수의 변화는 노화시 동반되는 대부분의 기능적인 면의 쇠퇴를 야기시키는 것을 설명되어지는데 중요한 면역기관인 흉선 및 비장의 발달과도 관계가 있을 것으로 생각된다<sup>12,13)</sup>.

노인 계층의 증가 및 성인병의 증가와 더불어 소득 향상으로 인한 식생활에 대한 관심의 고조는 노인영양학에의 필요성을 절실히 요구하고 있다. 그러나 질병이 없는 순수한 노화과정의 영양생리에 대한 연구자료가 부족한 실정이므로 노화에 따른 대사 변이에 맞는 식이조건을 제시하는데 어려움이 있다고 볼 수 있다.

따라서 본 연구는 노화 연구의 영양학적 기초자료를 제공하기 위해, 흰쥐의 조절식이로서 주로 사용되는 고품사료로 흰쥐를 사육하여 1, 4, 6, 12개월에 나타나는 근육의 단백질 함량 변화 및 1, 6, 12개월의 면역능력의 변화를 측정하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물의 사육 및 시료채취

실험동물은 생후 3주된 Sprague-Dawley 종 흰쥐 48마리를 구입하여 고품사료(삼양유지사 제품)로 사육하였다.

본 실험을 위하여 생후 1, 4, 6, 12개월 되는 시기에 체중에 따른 난괴법(randomized com-

plete block design)에 의하여 각 12마리씩 선택하여 희생시켰다.

각 실험기간에 쥐는 12시간 굶긴 뒤 단두하여 즉시 해부하여 간 및 뇌, 신장, 부고환지방 조직, 비장, 흉선의 무게를 측정한 후, 6마리의 비장은 등장액의 배지(RPMI 1640, Flow Lab.)에 담귀 무게를 잰 후 면역반응 실험을 했으며, 근육으로는 뒷다리의 장지신근(extensor digitorum longus), 가자미근(soleus), 족저근(plantaris)을 떼어내 무게를 측정한 후 단백질 함량을 분석하였다.

### 2. 근육의 단백질 함량 분석

근육의 단백질 함량은 Person 등에 의해 변형된 Lowry 법<sup>14)</sup>을 이용하여 측정하였다. 즉 일정량을 증류수로 희석하여 0.15%의 sodium deoxycholate와 72% trichloroacetic acid를 넣어 3,000rpm에서 15분간 원심분리시켜 pellet을 얻고 이를 2N folin-phenol reagent로 발색시켜 비색정량하였다.

### 3. 면역반응 실험

Mitogen response는 1, 6, 12개월 흰쥐의 비장을 무균적으로 꺼내 gentamycin(50 µg/ml)을 넣은 RPMI 1640 20ml에 담귀 세포를 분리한 후 3번 세척하여 fetal calf serum(Gibco Co.)을 10% 수준으로 한 RPMI 1640배지에 비장세포가 2.5 × 10<sup>6</sup>되게 하여 microplate에 0.1ml씩 넣고 Concanavalin A(Con. A, Gibco Co.) 0.7 µg/15 µl, phytohemagglutinin(PHA, Gibco Co.) 10 µg/10 µl, 15 µg/15 µl을 넣은 후, 37°C CO<sub>2</sub> incubator(Ballo Co.)에서 3일간 배양하였다.

Thymidine uptake를 측정하기 위하여 methyl <sup>3</sup>H-thymidine 0.5 µci(specific activity 20ci/mmol, New England Nuclear)씩을 각 well에 labeling 시킨 뒤 다시 8시간 배양해서 multiple automated sample harvester(Flow Lab.)를 이용하여 glass filter에 harvesting시킨 후 건조시켰다. 이 filter disc를 counting vial에 담아 toluene 1l에 PPO(2,5-diphenyl oxazol) 4g,

POPOP [1, 4-di-2(5-phenyloxazolyl)-benzene] 100mg을 녹인 scintillation fluid를 분주한 후, liquid scintillation  $\beta$  counter(Beckman LS 6800)을 이용하여 lymphocyte에 labeling된 방사능을 count per minute(CPM)으로 나타내었다.<sup>7)</sup>

면역 기능의 측정을 위하여 비장과 흉선을 취하여 spleen index와 thymus index를 다음 식에 의하여 산출하였다.

$$\text{Spleen index} = \frac{\text{Spleen weight(g)}}{\text{Body weight(g)}}$$

$$\text{Thymus index} = \frac{\text{Thymus weight(g)}}{\text{Body weight(g)}}$$

#### 4. 통계 처리

본 연구의 모든 분석 결과는 각 시험시기당 평균치와 표준 오차로 계산하였고 체중, 장기무게 및 근육단백질의 분석 결과는 분산분석을 한 후  $\alpha = 0.05$  수준에서 Student-Newman-Keuls법에 의하고, 면역 반응의 결과는 분산분석을 한 후  $\alpha = 0.05$  수준에서 Scheffé test에 의하고, 각 실험

시기 평균치간의 유의성을 검증하였다. 각 체중과 장기 무게간의 상관관계는 Pearson 상관계수로 고찰하였다.

### III. 결과 및 고찰

#### 1. 체중 및 장기 무게

나이에 따른 체중과 장기의 무게 및 체중에 대한 장기의 무게 비율은 Tabel 1에, 각 항목들의 나이와 체중에 대한 상관관계는 Table 2에 나타났다.

체중은 전 실험기간 동안 증가하는 경향을 보였는데 특히 1개월부터 4개월까지 급성장한 후 6개월 이후부터는 증가율이 감소되어 4, 6, 12개월된 쥐의 체중에는 유의적 차이가 없었다. 간과 신장의 무게는 체중 증가에 양상과 비슷하여 지속적으로 증가한 반면, 체중에 대한 비율은 감소하였다. 부고환 지방조직(epididymal fat pads)의 무게는 계속 증가하였으며 체중에 대한 비율도 0.15%에서 1.71%로 상승되었다. 뇌의 무게는

**Table 1. Body and organ weight of male rats at 1, 4, 6 and 12 months**

Weight	Age (months)			
	1	4	6	12
Body weight (g)	68.90 ± 5.2 <sup>a</sup>	358.80 ± 12.3 <sup>b</sup>	414.80 ± 11.6 <sup>b</sup>	449.30 ± 17.1 <sup>b</sup>
Liver (g)	2.94 ± 0.22 <sup>a</sup>	10.06 ± 0.65 <sup>b</sup>	12.36 ± 0.49 <sup>b</sup>	13.47 ± 0.61 <sup>b</sup>
(%)*	4.26 ± 0.42	2.80 ± 0.53	2.98 ± 0.42	3.00 ± 0.36
Epididymal fat pads (g)	1.00 ± 0.01 <sup>a</sup>	4.03 ± 0.46 <sup>b</sup>	5.09 ± 0.41 <sup>b</sup>	6.22 ± 0.72 <sup>b</sup>
(%)	0.15 ± 0.02	1.12 ± 0.37	1.23 ± 0.04	1.38 ± 0.42
Kidenys (g)	1.01 ± 0.05 <sup>a</sup>	2.92 ± 0.12 <sup>b</sup>	3.13 ± 0.14 <sup>b</sup>	3.73 ± 0.14 <sup>c</sup>
(%)	1.47 ± 0.10	0.81 ± 0.10	0.75 ± 0.12	0.83 ± 0.08
Brain (g)	1.50 ± 0.02 <sup>a</sup>	2.17 ± 0.06 <sup>b</sup>	2.09 ± 0.03 <sup>b</sup>	2.10 ± 0.04 <sup>b</sup>
(%)	2.18 ± 0.04	0.60 ± 0.05	0.50 ± 0.03	0.47 ± 0.02

Values are means ± SE.

Values with different alphabet were significantly different at  $\alpha = 0.05$  by Student-Newman-Keuls test.

$$* \% = \frac{\text{organ weight}}{\text{body weight}} \times 100$$

**Table 2. Correlation matrix between age, body weight and organ weight**

Variables	Correlation coefficient	
	Age	Body weight
Body weight	0.763	
Liver	0.709	0.941
Brain	0.617	0.882
Epididymal fat pads	0.720	0.891
Kidneys	0.777	0.915

4개월까지 크게 증가하고 그 이후에는 비교적 일정한 무게를 유지한 데 반해 체중에 대한 비율은 점차 감소하여 4개월 이후에는 비슷한 비율을 유지했다.

각 장기 무게와 체중과의 상관계수는 0.66 내지 0.94로 높았으며 월령과는 0.61 내지 0.77로 나타났다.

Grollman과 Costello는 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐의 체중 변화는 18개월까지 증가한 후 24개월부터 감소하였으며 장기의 무게도 체중과 같은 양상으로 증가한 후 감소하였음을 관찰했다<sup>15)</sup>. 본 실험에서도 체중과 간, 부고환지방조직, 신장 등의 무게는 4개월까지 급성장한 후 이후에는 완만하게 증가했으며 뇌 무게는 4개월 이후 거의 일정한 값을 유지했다. 체중에 대한 각 장

기의 비율은 월령에 따라 감소하는 경향이나 부고환지방조직만은 계속 증가되어, 월령이 들수록 신체내 축적되는 지방의 함량이 증가됨을 말해주며 이는 사람과 쥐를 대상으로 한 연구 결과와 일치된다<sup>16,17)</sup>.

## 2. 뒷다리 근육의 무게 및 단백질 함량

뒷다리 근육 무게 및 단백질 함량은 Table 3에 나타냈다.

장지신근, 가자미근, 족저근의 무게는 4개월까지 유의적으로 증가한 후 6개월에 다시 유의적으로 감소하였으며 12개월과는 모두 유의적인 차이가 없었다. Table 4에는 근육 무게의 나이와 체중에 대한 상관계수를 나타냈는데, 체중과는 0.761 내지 0.845로 높았으나 월령과는 0.384 내지 0.470으로 보다 낮게 나타났다.

**Table 4. Correlation matrix between age, body weight and weight of extensor digitorum longus (E.D.L.), soleus and plantaris**

Variables	Correlation coefficient	
	Age	Body weight
E.D.L.	0.453	0.782
Soleus	0.384	0.762
Plantaris	0.470	0.845

**Table 3. Muscle weight and protein content in extensor digitorum longus (E.D.L.), soleus and plantaris**

	Age (months)			
	1	4	6	12
Muscle weight (g)				
E.D.L.	0.04±0.01 <sup>a</sup>	0.19±0.01 <sup>c</sup>	0.12±0.01 <sup>b</sup>	0.11±0.01 <sup>b</sup>
Soleus	0.02±0.01 <sup>a</sup>	0.18±0.01 <sup>c</sup>	0.11±0.01 <sup>b</sup>	0.10±0.01 <sup>b</sup>
Plantaris	0.05±0.01 <sup>a</sup>	0.40±0.03 <sup>d</sup>	0.31±0.02 <sup>bc</sup>	0.29±0.02 <sup>b</sup>
Protein content(mg / g muscle)				
E.D.L.	125±30 <sup>a</sup>	198±18 <sup>ab</sup>	185±27 <sup>ab</sup>	250±27 <sup>b</sup>
Soleus	113±45 <sup>a</sup>	260±47 <sup>b</sup>	187±22 <sup>ab</sup>	253±28 <sup>b</sup>
Plantaris	116±23 <sup>a</sup>	278±71 <sup>b</sup>	178±17 <sup>ab</sup>	210±19 <sup>ab</sup>

Values are means ± SE.

Values with different alphabet were significantly different at  $\alpha = 0.05$  by Student-Newman-Keuls test.

세가지 근육의 단백질 함량은 비슷한 경향을 갖고 변화했는데 1개월에 가장 낮았고 4개월에 증가하였다가 6개월에 다시 감소하였으며 12개월에 가장 높은 수치를 보였다. 여러 학자들은 사람에서 나이에 따른 체지방 증가, 체단백 감소, 체수분 감소를 보고하고 있으며, 흰쥐에서도 비슷한 결과가 보고되고 있다. 근육 단백질 함량은 체구성성분 중 체단백 부분을 설명해 줄 수 있다. Pluskal 등<sup>18)</sup>은 흰쥐에서 2개월에 비해 12개월의 골격 근육 단백질 함성이 저하되었다는 보고 및 노쇠(senescence)가 체단백질 양을 감소시킬 때부터 시작된다는 보고들이 있다<sup>19, 20)</sup>.

본 실험에서 근육 단백질의 함량은 12개월 동안 일정한 경향없이 증가 혹은 감소되었는데 이로 미루어 흰쥐에서의 12개월까지는 아직 체단백 함성의 저하는 없는 것으로 사료된다. Lesser 등은 오래 살은 쥐일수록 나이가 증가해도 체중이나

fat free mass의 변화가 적었음을 보고한 바 있다<sup>21)</sup>.

### 3. 면역 능력

1, 6, 12개월된 쥐의 spleen index와 thymus index 및 무게는 Table 5와 같으며, PHA와 Con. A에 대한 T임과구의 mitogen response index는 Table 6에 나타내었다.

Thymus index와 spleen index는 월령에 따라 작아지는 경향을 보였는데 1개월에 비해 6개월은 유의적으로 작았으나 6개월과 12개월 사이에는 유의적 차이를 나타내지 않았다. 흉선의 퇴화는 사춘기부터 시작되어 나이 든 동물 및 사람의 흉선 무게의 10%밖에 되지 않는다고 하며<sup>22)</sup> 이러한 흉선조직의 나이에 따른 퇴화는 thymic hormone 생성을 감소시켜 면역능력의 변화요인으로 작용할 것으로 사료된다<sup>23, 24)</sup>. 많은 연구자들은

**Table 5. Thymus weight, spleen weight, thymus index and spleen index**

	Age (months)			
	1	4	6	12
Thymus weight (g)	0.20 ± 0.02 <sup>ab</sup>	0.29 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.19 ± 0.01 <sup>ab</sup>	0.09 ± 0.01 <sup>a</sup>
Thymus index × 1,000	2.90 ± 0.4 <sup>b</sup>	0.80 ± 0.3 <sup>a</sup>	0.50 ± 0.1 <sup>a</sup>	0.20 ± 0.1 <sup>a</sup>
Spleen weight (g)	0.42 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.78 ± 0.12 <sup>b</sup>	0.96 ± 0.04 <sup>b</sup>	1.14 ± 0.10 <sup>b</sup>
Spleen index × 1,000	6.10 ± 1.0 <sup>b</sup>	2.20 ± 1.0 <sup>a</sup>	2.30 ± 0.3 <sup>a</sup>	2.50 ± 0.6 <sup>a</sup>

Values are means ± SE.

Values with different alphabet were significantly different at  $\alpha = 0.05$  by Student-Newman-Keuls test.

**Table 6. Mitogen responses (stimulation index\* / 2.5 × 10<sup>5</sup> spleen cell)**

	Age (months)		
	1	6	12
PHA response (10 $\mu$ g)	70.8 ± 32.9 <sup>b</sup>	242.7 ± 52.8 <sup>a</sup>	2.0 ± 0.3 <sup>c</sup>
PHA response (15 $\mu$ g)	26.6 ± 11.9 <sup>b</sup>	275.6 ± 65.2 <sup>a</sup>	1.5 ± 0.1 <sup>c</sup>
Con A response (15 $\mu$ g)	302.9 ± 129.5 <sup>a</sup>	78.5 ± 11.9 <sup>b</sup>	9.9 ± 6.6 <sup>c</sup>

Values are means ± SE.

Values with different alphabet were significantly different at  $\alpha = 0.05$  by Scheff'e test.

\* Stimulation index =  $\frac{\text{cpm of stimulated lymphocyte}}{\text{cpm of unstimulated lymphocyte}}$

흉선의 쇠퇴와 위축이 면역계의 노화에 대한 관건으로 작용할 것임에 일치된 견해를 보이고 있다<sup>25)</sup>.

나이가 많아짐에 따라 Con. A와 PHA에 대한 T림파구의 반응은 감소했는데 그 경향은 다르게 나타나 Con. A response의 경우 1개월이 가장 높은 값을 나타냈고 6개월도 12개월에 비해 높은 값을 나타냈다. PHA response는 10  $\mu$ g 사용시와 15  $\mu$ g 사용시의 유의적인 차이는 없었고 6개월이 1개월과 12개월에 비해 유의적으로 높은 값을 나타냈고 12개월에서 가장 낮았다. 두 반응에 대한 차이는, Con. A는 미성숙한 세포에도 작용하지만 PHA는 주로 성숙한 세포에 작용하기 때문에 사료된다<sup>26, 27)</sup>. 이를 고려할 때 나이가 증가함에 따라 mitogen에 대한 T림파구의 증식능력은 감소한다고 볼 수 있다.

Czlonkowska와 Kolark은 60세 노인에서 PHA에 의한 반응은 젊은 사람에 비해 감소되었으나 Con. A에 대한 반응은 유의적 차이가 없었음을 보고한 바 있으며, 그 이유로 mitogen 들이 T세포의 각기 다른 부분(subpopulation)을 자극하기 때문이라고 결론을 짓고 있다<sup>28)</sup>. 또한 Goodwin 등은 PHA의 자극에 대해 질병의 유무에 상관없이 노인에게서 반응이 저하된 것을 보고 PHA에 대한 반응 감소는 질병을 동반하지 않은 노화 자체에 의한 것으로 보고하였다<sup>27)</sup>. 생쥐에서도 이와 비슷한 결과를 보고한 바 있다<sup>30, 31)</sup>.

따라서 12개월 동안 나타나는 체중에 대한 흉선 및 비장의 비율 변화와 motogen에 대한 반응 감소는 나이가 증가함에 따라 면역능력이 감소되는 것으로 보여지며 12개월 이후에도 나타나는 변화들은 전 생애에 걸친 노화과정을 설명하는 데 큰 도움이 될 것이며 이러한 자료들을 토대로 나이에 따른 체내대사의 변화에 대처할 수 있는 식이 조건에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

## IV. 요약

본 연구는 흰쥐에서 1개월부터 12개월 동안 체중 및 장기의 무게와 근육 단백질 함량이 어떻게 변화하고 면역능력은 어떤 양상을 보이는지를 관찰하고자 행해졌다. Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐를 고품사료로 사육하여 생후 1, 4, 6, 12개월에 12마리씩 희생시켰다. 체중은 4개월까지 급속히 증가한 이후 완만히 증가하였으며 간, 신장 등의 장기무게는 체중과 비슷한 양상으로 증가된 데 반해 체중에 대한 비율은 계속 감소하였다. 한편 부고환지방조직의 체중에 대한 비율은 계속 증가하였다.

장지신근, 가자미근, 족저근의 무게는 4개월까지 증가한 후 6, 12개월에 감소하였다. 세 근육의 단백질 함량은 12개월 동안 일정한 경향없이 증가 혹은 감소하였다.

Con. A에 대한 T림파구 증식능력은 1개월에 비해 6개월이, 6개월에 비해 12개월이 낮았으며 PHA에 대한 반응은 6개월에 비해 12개월에서 낮게 나타났다.

## V. 참고문헌

1. Brozek, J. : *Fed. Pro.*, 11, 784(1952)
2. Masoro, E. J., Stiles, J. W. and Francendese, A. A. : *Am. J. Physiol.*, 229, 1561(1975)
3. Noppa, H., Anderson, M., Bengtsson, C., Bruce, A. and Isaksson, B. : *Am. J. Clin. Nutri.*, 32, 1388(1979)
4. Novak, N. P. : *J. Gerontol.*, 27(4), 438(1972)
5. Moore, F. D., Olesen, K. H., McMurrey, J. D., Parker, H. V., Ball, M. R. and Boyden, C. M. : *The Body Cell Mass and Its Supporting Environment*, Saunders(1963)

6. Uauy, R., Winterer, J. C., Bilmazes, C., Haverbeg, L. V., Scrimshaw, N. S., Munro, H. N. and Young, V. R. : *J. Gerontol.*, **33**, 633(1978)
7. Kub., C., Johnson, B. C., Day, N. K. and Good, R. A. : *J. Nutri.*, **114**, 1884(1984)
8. Inkeles, B., Innes, J. B., Kuntz, M. M., Kadish, A. S. and Weksler, M. E. : *J. Exp. Med.*, **145**, 1176(1977)
9. Segre, D. and Smith, L. : *Immunological aspects of aging*, Marcel Dekker Inc. p.79-89 (1981)
10. Pahwa, S. G., Pahwa, R. N. and Robert, A. G. : *J. Clin. Invest.*, **67**, 1094(1981)
11. Yunis, E. J. and Lane, M. A. : *J. Invest. Dermatol.*, **73**, 24(1979)
12. Lewis, A. J. : *J. Clin. End. Med.*, **47**(1), 145(1978)
13. Boyd, E. : *Am. J. Clin. Child.*, **43**, 1162 (1932)
14. Lowry, D. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. : *J. Biol. Chem.*, **193**, 265(1951)
15. Grollman, S. and Costello, L. : *J. Appl. Physiol.*, **32**, 761(1972)
16. Fomon, A. C. : *Am. J. Clin. Nutri.*, **35**, 1169(1982)
17. Lesser, G. T. : *Am. J. Physiol.*, **238**, R82 (1980)
18. Pluskal, M. G., Moreyra, M., Burni, R. C. and Young, V. R. : *J. Gerontol.*, **39**, 385(1984)
19. Sobel, H. and Bowman, R. : *J. Gerontol.*, **26**, 558(1971)
20. Burini, R. C., Pluskal, M. G. and Young, V. R. : *J. Gerontol.*, **39**, 392(1984)
21. Lesser, G. T. : *Am. J. Physiol.*, **225**, 1472 (1973)
22. Lewis, V. M., Twomey, J. J., Goldstein, G., Bealmear, P. and Good. R. A. : *J. Clin. End. Med.*, **47**(1), 145(1978)
23. Weksler, M. E. : *J. Exp. Med.*, **148**, 996 (1978)
24. Fabris, N., Pierpaoli, W. and Sorkin, E. : *Nature*, **240**, 577(1972)
25. Pachciarz, J. A., and Teague, P. O. : *J. Immunol.*, **116**(1), 982(1976)
26. Wood, J. D., and Reid, J. T. : *Br. J. Nutr.*, **34**, 15(1975)
27. Hemz, G. : *Br. J. Cancer*, **37**, 974(1972)
28. Czlonkowska, K. and Korlak, J. : *J. Gerontol.*, **34**, 9(1979)
29. Goodwin, J. S., Searles, R. P., and Tung, K. S. K. : *Clin. Exp. Immunol.*, **48**, 403(1982)
30. Hori, Y., Perkins, E. H. and Halshall, M. K. : *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, **144**, 48 (1973)
31. Roberts-Thomson, I. C., Whittingham, S., Yongchaiyud, U. and Mackay, I. R. : *Lancet*, **2**, 368(1974)

---

(1991년 8월 8일 수리)