

## 유청단백질의 면역증강 효과

하 월 규 박사  
매일유업(주) 중앙연구소

### 서론

일반적으로 식이가 적절하지 못하면 감염에 의한 질병에 걸리기 쉽거나 더 악화시킬 수 있다는 사실은 많은 실험을 통해서 증명되어 왔다.

단백질 함량이 낮거나 single essential amino acid가 낮은 식이를 먹인 경우 항체생성이 낮아 지거나 아니면 항체가 생산되지 않는 것으로 알려지고 있다. 그러나 한편으로는 식이 단백질결핍이 spontaneous tumor의 발생을 낮추는 것으로 보고한 학자도 있다. 학자들이 단백질과 면역의 관계에 대해 관심을 갖기 시작한 것은 그렇게 오래된 일이 아니다. 따라서 단백질의 면역기능에 대한 영향과 관련된 연구는 아직도 초기 단계에 있다고 볼 수 있다.

우유 단백질 중에서 유청 단백질은 밀단백질이나 쌀 또는 옥수수단백질에 비해서 전반적으로 필수아미노산의 조성이 우수하여 특히 isoleucine, lysine, threonine, tryptophan등이 상대적으로 높으며 FAO provisional amino acid reference 와 비교하면 부족한 아미노산이 없으나 다른 식품의 단백질보다 phenylalanine과 tyrosine이 낮다.

이러한 유청 단백질을 이용하여 Bounous등이 감염에 대한 면역반응 증강효과에 대해서 일련의 연구결과를 보고하였다. 여기서 그들의 연구보고를 기초로 유청단백질의 면역증강효과에 대해서 지금까지 연구된 결과를 정리해 보려고 한다.

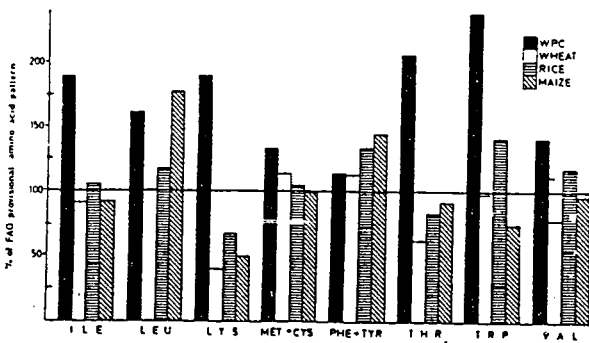
### 1. 현대의학이 발달되기 이전에 유청(serum lactis)의 질병치료에의 이용

유청은 황달, 감염피부염증, 화농성비노생식기질환, 임질, 간질등의 질병의 치료에 이용되어 왔고 전해지고 있다. 고대와 중세의 의사들 사이에는 "whey treatment"의 기간이 수일이상 계속되어야 한다는 데는 대체로 의견이 일치하고 있으나 그들이 처방한 daily amount에 는 차이가 있으나 보통 하루에 1-2 liter가 권장되었다고 한다. 여기서 2 liter의 whey는 평균체중이 중 정도로 보통인 남자의 1일 최소 단백질요구량의 거의 1/2정도를 만족시킬수 있는 양으로 추정될 수 있다.

그리고 현대의학의 여명기라고 할수 있는 19세기 중반에 출판된 Italian textbook에서도 유청은 영양가가 낮은데도 불구하고 폐렴, 급성염증성장질환, 요도염증성질환의 치료에 효과가 있다고 기술되어 현대에서도 유청단백질이 면역체계에 대해 어느정도의 효과를 나타낸다고 확인하기는 매우 어려운 일이다.

표1. 우유와 유청성분의 비교

Component	Bovine milk(g/l)	Bovine whey(g/l)	Milk protein requirement of average size man(g/kg)
Casein	28	-	0.45
whey protein	7	6	
Fat	37	-	
Lactose	49	49-51	
Minerals	7.0	6-7	
Vitamins	Water/Fat soluble	water soluble	
	Vitamins	Vitamins	



Essential amino acid contents of WPC, wheat, corn and rice expressed as a percentage of the FAO provisional amino acid reference pattern of 1973.

## 2. 유청단백질의 면역증강 효과

식이중에서 단백질이 결핍되면 감염에 대한 저항성이 낮아진다는 사실은 이미 잘 알려진 사실인데 dietary protein type이 변화하므로서 정상적인 상태에서 감염에 대한 저항성의 증가를 유도할 수 있는 것으로 보고 되고 있다.

이러한 세포감염에 대한 저항성증가는 humoral immunity에 의해서 매개되는데 이러한 효과는 주로 whey protein을 단백질로서 공급한 쥐에 있어서 폐렴균인 streptococcus pneumoniae에 대한 anticapsular antibody의 생산량이 증가하는데 이러한 증가현상이 보호작용을 증진시킨것으로 생각하고 있다.

식이중의 단백질의 type은 면역원 자극(immunegen stimuli)에 대해 반응하는 B-cell능력에 영향을 주는 것으로 밝혀지고 있으나 mitogen(세포분열물질)에 대한 Delayed type hypersensitivity와 splenic cell의 반응에는 영향을 거의 주지 않는다고 보고되어 있다.

유청단백질을 함유한 식이를 먹인 실험동물에 대해 전염병을 일으키는 세균을 감염시킬때 세포에서 면역반응(cell mediated immune response)에는 영향을 주지 않지만, 면역성자극에 반응하는 B-cell에는 직접 영향을 주는 것으로 보고되고 있으며 whey protein을 먹은 mice의 humoral immune response는 케이스인, 대두단백질 또는 소맥단백질을 먹인 쥐보다 5배 정도 더 높다고 보고되고 있다.

표2. 유청단백질과 케이스인의 면역증강효과

Immune response	casein	whey protein
Humoral immune responses	→	↑
Bone marrow B-cell production	→	→
Funtion of B-cell	→	↑
Cell mediated immune response	→	→
Macrophage fuction	→	→
Cell mitogen fuction	→	→
Anticarcinogenic effect	→	→

각각 cell-mediated 면역반응과 humoral immune response에 대한 whey protein diet의 효과를 연구한 일련의 연구과정을 소개하면 다음과 같다.

일정기간 동안 whey protein을 단백질원으로 이용한 diet를 실험동물(쥐)에게 먹이고 난 뒤 cell-mediated immune response실험의 경우에는

salmonella typhimurium과 같은 세포매개반응을 유도하는 세균을 주사하여 일정기간 후에 비장과 간 세포중의 viable S. typhimurium을 tryptose agar상에 organ homegenate를 37℃에서 평판배양하여 colony를 계산하는 방법이 이용되고 있다.

그러나 최근에는 영양상태에 따른 cell mediated response와 관계에 있어서 기준이 되는 지표로는 T-cell의 수와 T-cell의 아형인 CD4와 CD8, CD4/CD8비율, interlukin-2(IL-2)및 Natural killer cell의 수 등으로서 세포매개성면역기능을 판단하고 있다.

B-cell에 대한 whey protein의 영향은 whey protein을 먹인 쥐에게 T-cell dependent antigen과 T-cell independent antigen을 투여한 humoral immunity의 발달에 효과로서 나타내는데, T-cell dependnt antigen인 sheep red blood cell(SRBC)와 horse red blood cell(HRBC)에 대한 체액성면역반응이 casein을 먹인 쥐보다 whey protein을 먹인 쥐가 더 높게 나타나며 T-cell independent antigen에 대한 유청단백질 섭취한 쥐의 PFC반응도 케이스인을 먹인 쥐보다 유청단백질을 먹인 쥐에서 더 높게 나타난다고 보고된바 있다.

## 3. whey protein에 의한 B-cell반응 mechanism

### (1) B-cell의 생성

만약 유청단백질 섭취후 humoral immune response가 변화한다면 B-cell생산에 있어서 변화를 나타내는 골수의 central effect에서 기인하거나 말초혈액의 림프조직에서 일어나는 peripheral effect에서 기인한다. 그렇지만 유청단백질을 섭취한 쥐의 humoral immune response와 spleen cell에서의 PFC의 변화는 bone marrow 에서 B-cell 생산속도에는 영향을 주지 않지만 B-cell 자체의 기능적 반응성에 변환을 유도하거나 아니면 peripheral lymphoid tissue의 활성화와 분화를 유도하는 과정에서 변화를 나타낸다고 보고되고 있다.

한편 골수에서 생산되는 B-cell의 반응성의 기능적변화도 배제될수 없으나 아직까지 유청단백질의 B-cell 면역반응증진효과에 있어서 특히 항체생산과 같은 B-cell 기능성에 대해서 구체적으로 연구된 바는 없다.

이러한 결과는 식이 단백질형태의 변화가 B-cell 자체에 질적변화를 나타내거나 B-cell activation, clonal expansion 그리고 항체분비와 같은 복잡한 연쇄반응을 변화시키는 peripheral effect에서 기인

하는 것으로 보고되고 있다.

## (2) T helper-cell

정상적인 mice에게 T-cell independent antigen을 투여하는 경우 식이단백질의 면역반응 효과는 거의 변화되지 않는다. 이러한 상황에서 유청단백질을 먹인 쥐의 PFC response는 casein을 먹인 쥐의 2배에 지나지 않는 반면에 정상적인 mice에게 T-cell independent antigen을 줄 때 거의 5배의 차이를 나타냈다는 보고가 있다.

이러한 사실을 종합해보면 dietary protein형태에 따른 특이면역반응을 T-helper cell-derived factor가 작동할 때 더욱더 현저하게 표현된다고 할 수 있다.

## (3) whey protein의 아미노산 pattern

앞서 검토한 바와 같이 식이단백질이 직접 혹은 간접적으로 humoral immune response에 어느정도로 영향을 주는지 연구되어 왔지만 면역된 자극 (immunogenic stimuli)을 가하지 않은 mice의 경우 식이단백질의 형태가 신체성장, 식품의 섭취, 혈청 단백질, 미네랄, 미량원소 circulating leukocyte 그리고 bone marrow B-cell에의 발생에는 거의 영향을 주지 않으며 거의 정상적인 수준에 유지한다는 사실이 밝혀졌다.

단백질형태의 면역반응에 대한 효과는 면역증강 효과를 나타내는 단백질의 아미노산 조성과 plasma amino acid profile의 변화가 일치하는 데서 기인하는 것으로 밝혀지고 있다. 그러나 cysteine의 경우 유청단백질의 조성과 plasma아미노산 pattern에 따라 변화되지 않는 것으로 보고되고 있다.

유청단백질을 섭취한 쥐의 heterologus erythrocyte에 대한 체액성 면역반응은 다른 plant protein이나 animal protein을 급여한 쥐보다 높게 나타나는데 이러한 PFC의 반응증가는 유청단백질에 oral immunization에 의한 presensitization이나 milk allergy에 의한 결과가 아닌가를 의심할 수도 있다.

그러나 그러한 우려는 유청단백질과 카제인 대신에 이 두 단백질에 상응하는 아미노산으로 대체 하여도 유청단백질의 면역증가효과가 더 높다고 입증되고 있으며 이와 유사한 효과는 pancreatic whey protein hydrolysate(PWPH)와 casein hydrolysate(PCNH)를 비교해도 PWPH 가 PCNH 보다 4-5배 정도의 humoral immune response가 더 높다고 보고되고 있다.

한편 유청단백질과 케이스인의 아미노산 조성의 차이를 같게 하기 위해서 케이스인에 유청단백질에

상응하는 아미노산을 첨가하여도 거의 면역증강 효과는 나타나지 않는데 이러한 결과는 면역효과에 관여하는 주요 요인이 single essential amino acid함량이 아니라 단백질의 특이한 아미노산 분포에 의한 composite effect라는 사실을 입증해주고 있다.

유청단백질의 양적변화에 의한 면역반응성은 확인하기가 쉽지 않지만 soy protein의 50%를 유청단백질로 치환하면 순수한 soy protein에 비해서 상당한 면역반응증가를 나타낸다는 연구보고가 있다.

결론적으로 유청단백질의 면역증가효과는 단백질성분의 아미노산 pattern에 의해서 좌우된다고 볼 수 있다. 이러한 결과에 대해서 체액중에서도 lymphocyte를 둘러싸고 있는 간질(interstitium)내의 아미노산조성이 유청단백질의 아미노산 profile에 상응하게 변화되면 더욱더 효과적으로 체액성면역 반응을 촉진한다고 볼 수 있다.

## (4) Humoral immune response유도를 위한 유청 단백질 급여의 최적화

유청단백질에 의한 humoral immune response의 증강효과는 유청단백질의 아미노산 profile에 의해서 plasma amino acid pattern의 변화에 의해서 영향을 받는데서 기인한다고 어느정도 섭취량과 섭취기간이 중요하다.

유청단백질의 면역증강효과는 short-lived phenomenon은 아니며 가능한 이러한 단백질을 장기간 섭취하므로써 감염에 대한 저항성과 수명에 긍정적 효과를 나타낸다.

실험동물인 쥐에서 얻어진 결과는 최고면역효과에 도달하는 기간은 유청단백질식이를 먹인 2주 이후인 것으로 확인되고 있다.

이러한 기간은 실험동물에서 나타난 결과이지만 사람에게 있어서도 거의 유사할 것으로 추측되고 있다.

조제분유수유의 경우 단백질의 종류와 함량을 서로 달리한 formula를 먹이면 모유수유와 아미노산 profile의 차이는 생후 첫 1주일경에 나타나며 다른 종류의 formula를 먹인 신생아의 plasma아미노산은 4주 이후에 나타나지만 성인환자의 경우 섭취후 1주일 혹은 2주일 이후에 섭취한 아미노산 mixture의 pattern에 상응하는 plasma 아미노산 pattern을 나타낸다고 보고되고 있다.

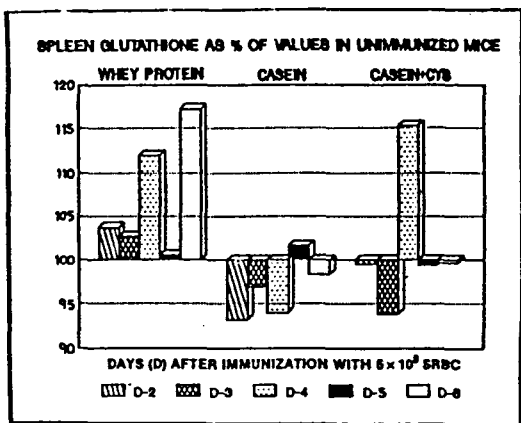
그리고 최적함량을 추정하기 위한 pneumococcal infection에 대한 저항성과 종양의 발생과 성장저해 효과에서 나타난 최적량은 20g whey protein/100g diet라고 보고되고 있다. 최근의 연구에 의하면 20g/100g의 유청단백질이 dimethylhydrazine에 의해

서 유도된 murine colon에 거의 종양성장을 상당히 저해했다고 보고되고 있다.

### 5. 유청단백질과 glutathione증강효과

유청단백질의 면역증강효과가 단백질의 아미노산 pattern에 따라서 달라진다는 사실은 이미 밝혀졌다. 유청단백질은 케이신 보다 cysteine함량이 높다. 식이로 섭취되는 cysteine은 림프구 증식에 필수적인 glutathione합성에 있어서 속도제한기질(rate limiting substrate)로 간주되고 있다. 왜냐하면 cysteine으로 투여하는 경우보다 유청단백질 형태로 공급할 때 훨씬 높다.

Glutathione은 glutamic acid, cysteine그리고 glycine으로 구성되어 있는 tripeptide로서 생체내에서 환원형 glutathione(GSH)가 산화형 glutathione(GSSG)로 전환되는 생화학반응에서 환원제로 작용한다. Glutathione 에서 cysteine은 두개의 glutathione분자를 disulfide bridge로 연결하는 분자이다. 환원형 glutathione(GSH)은 적혈구가 산화되거나 용혈되는 것을 방지하며 결핍되면 산화제에 민감하게 되는 원인이 된다. Glutathione은 생체내에서 해독작용, 생체방어작용 그리고 알콜성지방산억제작용 등의 일종의 xenobiotic effect를 나타내어 신체의 방어기작에 중요한 역할을 한다.



Spleen glutathione levels expressed as % of values in unimmunized mice fed the corresponding diet for 3 weeks.

### ▶ 참고 문헌 ◀

1. Bounous, G. and M. A. Amer. 1988. The

immunoenhancing effect of dietary whey protein concentrate. Bulletin of the IDF 253.

2. Bounous, G., G. Batist and P. Gold. 1989. Immunoenhancing property of dietary whey protein in mice: Role of glutathione. Clin. Invest. Med. 12:154.

3. Bounous, G. and P. A. L. Kongshavn. 1978. The effect of dietary amino acids on immune reactivity. Immunol. 35:257.

4. Bounous, G. and P. A. L. Kongshavn. 1982. Influence of Dietary protein on the immune system of mice. J. Nutr. 112:1747.

5. Bounous, G. and P. A. L. Kongshavn. 1985. Differential effect of dietary protein type on the B-cell and T-cell immune responses in mice. J. Nutr. 115:1403.

6. Bounous, G. and P. A. L. Kongshavn. 1989. Influence of protein type in nutritionally adequate diets on the development of immunity. In Absorption and utilization of amino acids, Vol. 1-3. Mendel Freedman, CRC Press.

7. Bounous, G., L. Letourneau and P. A. L. Kongshavn. 1983. influence of dietary protein type on the immune system of mice. J. Nutr. 113:1415.

8. Bounous, G., N. shenouda, P. A. L. Kongshavn, and D. G. Osmond. 1985. Mechanism of altered B-cell response induced by changes in dietary protein type in mice. J. Nutr. 1409.

9. Chandra, R. K. 1992. Nutrition and immunity in the elderly. Nutrition Rev. 50(12):367

10. Fidelus, R. K. and M. F. Tsan. 1987. Glutathione and lymphocyte activation: afunction of ageing and auto-immune disease. Immunol. 61-503.

11. Franklin, R. A., Y. M. Li, S. Arkins and K. Kelley. 1990. Glutathione augements in vitro proliferative responses of lymphocytes to Concanavalin A to a greater degree in old than in young rats. J. Nutr. 120:1710

12. Hirokawa, K. 1992. Understanding the mechanism of the age-related decline in immune function. Nutrition Rev. 50(12):361.

13. Meydani, S. N. 1990. Dietary modulation of cytokine production and biologic functions.

Nutrition Rev. 48(10):361

14. Murosaki, S., Y. Yoshikai, C. Kubo, A. Ishida, G. Matsuzaki M Sato, K. Endo, and K. Nomoto. 1991. Influence of intake of skim milk from cows immunized with intestinal bacterial antigens on onset of renal disease in (NZB X NZW)F1 mice fed Ad libitum or restricted in energy intake. *J. Nutr.* 121:1860.
15. Noelle, R. J. and D. A. Lawrence. 1981. Determination of glutathione in lymphocytes and possible association of redox state and proliferative capacity of lymphocytes. *Biochem. J.* 198:571.
16. Pure, E., P. C. Isakson, V. Paetkau, B. Caplan, E. S. Vitetta, and P. H. Krammer. 1982. Interleukin-2 does not induce murine B cell to secrete Ig. *J. Immunol.* 129(6):2420.
17. Tada, T. 1992. Nutrition and the immune system in aging: An Overview. *Nutrition Rev.* 50(12):360.
18. Wu, D., S. N. Meydani, J. Sastre, M. Hayek and M. Meydani. 1994. In-vitro glutathione supplementation enhances interleukin-2 production and mitogenic response of peripheral blood mononuclear cell from young and old subjects. *J. Nutr.* 124:655.