

Silica가 마우스의 전신성 칸디다증과 면역반응에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 미생물학교실

하대유 · 임선영 · 김영배

—Abstract—

Effect of Silica on Systemic Candidiasis and Immune Responses in Mice

Tai-You Ha, Suhn-Young Im and Young-Bae Kim

Department of Microbiology and Immunology, Chonbuk National University Medical School, Chonbuk 520, Korea

The role of macrophages in the resistance of ICR mice to *Candida albicans* and *Salmonella typhimurium* was assessed using silica, agent which selectively inactivates macrophages or poly-2-vinylpyridine-N-oxide(PVNO), a lysosomal stabilizing agent. In addition, effect of silica on humoral and cellular immune responses to sheep red blood cells(SRBC) or polyvinylpyrrolidone(PVP) was examined. Colony-forming units(CFU) of *C. albicans* or *S. typhimurium* in the spleen, livers and kidneys of silica-treated or diluent-treated mice were enumerated at various times after infection. Silica was given i. v. to mice at 4 days or 1 day before infection. Although there was no apparent differences in the number of CFU of *C. albicans* cultured from the spleens or livers of silica-treated and control mice at every assay period, significant differences in the number of CFU of *C. albicans* in the kidneys of silica-treated and control mice.

Namely, silica given to mice 1 day before infection significantly increased the number of CFU of *C. albicans* in the kidneys at 2, 4 and 6 days after infection, but did not change the number of CFU at 8 days after infection. Silica given to mice at 4 days before infection significantly increased the number CFU in the kidneys at 2 and 4 days after infection, but rather decreased the number of CFU at 8 days after infection. The number of CFU of *C. albicans* cultured from the kidneys of splenectomized which were experimentally infected mice was similar to the number recovered from sham-operated mice at 4 and 8 days postinfection irrespective of time of infection relative to operation. The pretreatment of mice with PVNO appeared to abrogate the silica-induced susceptibility of mice to *C. albicans*. PVNO alone showed somewhat protective effect against challenge with *C. albicans*.

In contrast, silica treatment did not alter the number of CFU of *S. typhimurium* recovered from the spleens and kidneys of mice. The administration of silica to mice at 4 days or 1 day before SRBC immunization significantly suppressed delayed-type hypersensitivity(DTH) reactions to SRBC and antibody production to SRBC, a thymus-dependent antigen and PVP, a thymus-independent antigen. These results provide evidence that macrophages play an important role in susceptibility to *Candida* infection and strongly demonstrated that macrophages play an essential role in the induction of immune responses in mice.

Key Words: Macrophage, *C. albicans*, *S. typhimurium*, silica, immune response.

서 론

*Candida albicans*가 호흡기계, 소화기계 및 여성

생식기계 점막의 정상세균총으로서 암의 화학요법 시나 당뇨, 방사선조사등 기타 원인으로 면역반응 장애 특히 세균성 면역반응이 장애되었을 때 국소감염 또는 전신성 칸디다증이 발생한다고 하며^{2,27,28)},

steroid 등 면역억제제를 사용시 또는 광역항균제투여로 인한 세균총의 변화시도 국소 또는 전신성 칸디다감염을 일으키며²⁾, 신장칸디다증을 병발한다고 한다⁴⁴⁾.

만성점막피부성 칸디다증(chronic mucocutaneous candidiasis)은 T 세포결핍 또는 T 및 B 세포의 결합결핍시에 빈번히 발생하며^{26, 27, 41, 42, 44, 50)}, 때로는 치명적 전신감염을 일으킬 때도 있다^{26, 41)}. *Candida albicans* 감염에 대한 항진균면역에는 T 세포가 effector cell이라고 보통 생각되어지고 있다^{28, 41, 42)}. 그러나 칸디다증의 파종형에 대한 보호면역에 있어서의 T 세포 증개성면역의 역할에 관해서는 아직 명확하지 않은 것 같으며, 칸디다증의 병인(pathogenesis)에 있어서 어느 세포가 중요한 역할을 담당하는가에 관해서는 의견이 구구하다. Cutler¹⁵⁾는 선천적으로 흉선이 없는 nude 마우스가 정상 luthymic littermate에 비하여 *C. albicans*에 대한 저항이 증가하였다고 보고하였고, Rogers 등⁴⁵⁾은 nude 마우스에 littermate 마우스의 흉선을 전가 (transfer) 하면 nude 마우스의 *C. albicans*에 대한 저항이 감소되었다고 보고하였으며, Lee 등³⁰⁻³²⁾도 역시 흉선유무를 막론하고 germ free 마우스는 점막피부성 칸디다증 뿐만 아니라 파종성 전신칸디다증에 저항성이 있었다고 보고하였다. 그러나 만성점막피부성 칸디다증은 T 세포기능이 저하되었을 때 발생한다는 Kirkpatrick 등²⁷⁾ 및 Valdimarsson 등⁵⁰⁾의 보고, 파종성 전신칸디다증은 세포성면역과 밀접한 관계가 있다는 Corbel 등¹⁴⁾ 및 Bellanti 등¹²⁾의 보고, 대식세포가 칸디다증의 병인에 중요한 역할을 담당한다는 Cutler 등¹⁶⁾ 및 Lee 등³²⁾의 보고, 호중구와 관계가 있다는 Lehrer 등^{34, 36)}의 보고 및 Jenkins 등²⁴⁾의 보고가 있다.

*Salmonella typhimurium*은 세포내재성 세균으로서 마우스에 사람의 장티프스와 유사한 병을 일으키며⁴⁰⁾, 본 균감염에 대한 항균보호면역에는 *C. albicans*에서 처럼 세포성면역반응이 중요한 역할을 담당하며^{7, 22, 36, 38, 44)}, 대식세포가 그 저항에 관여한다는 보고³⁹⁾가 있다.

대식세포의 생체내 및 시험관내 기능을 선택적으로 변화시키는 특질인^{2, 25, 51)} silica는 바이러스^{13, 17, 25, 50)}, 세균^{10, 39, 43)}, 기생충^{19, 26, 30)}, 진균^{52, 53)} 등에 대한 저항에 있어서 대중세포의 역할을 평가하는 연구목적으로 광범위하게 사용되고 있다.

저자는 본 실험에서 *C. albicans*와 *S. typhimurium*에 대한 저항에 있어서 대중세포의 역할을 구명하고자 silica를 마우스에 투여하여 상기 진균과 세균에 대한 저항성의 변화를 관찰하였으며, 아울러

silica 투여가 흉선의존성항원인 면역적혈구(SRBC)에 대한 지연성과민(DTH) 반응과 항체반응을 어떻게 변화시키고 또한 흉선비의존성항원인 polyvinylpyrrolidone(PVP)에 대한 항체반응에 어떤 영향을 미치는가를 실험하여 흥미있는 결과를 얻었으므로 그 결과를 보고하고자 한다.

실험재료 및 방법

실험동물

생후 6~8주된 ICR 마우스를 암수 구별없이 사용하였으며, 실험군과 대조군은 항상 동성의 마우스를 사용하였다. 이들 마우스는 polycarbonate cage에 5마리씩 넣어 수도수와 실험동물 pellet(제일사료 주식회사, 대전)를 공급하고 가능한한 스트레스를 받지 않도록 하여 사육하였다.

진균 및 세균

진균은 미국 National Institute of Health의 H. F. Hasenclerer로부터 유래한 *Candida albicans* B 311(A형)을 미국 Wisconsin 의료대학의 E. Balish 교수로부터 분양받아 sabouraud dextrose agar 사면배지에 계대배양하면서 보관중인 진균주를 마우스에 통과시켜 사용하였다. Sabouraud dextrose agar에 계대배양중인 *C. albicans*를 sabouraud dextrose broth에 24시간 37°C에 배양하고 사용전 멸균인산염완충액(PBS, pH 7.2)으로 3회 원심세척하여 사용하였다. 세균은 전북대학교 의과대학 미생물학교실에서 분리하여 보통 한천배지에 계대배양하면서 보관중인 *Salmonella typhimurium* JB38을 마우스에 통과시킨 후 *Salmonella-Shigella* agar와 보통한천배지에 계대배양하고 이를 brain heart infusion broth에 24시간 배양하고 이 배양액 0.1ml를 brain heart infusion broth에 접종하여 4시간 배양한 대수증식기의 균을 사용하였다.

마우스의 Silica 처리

미국 Montana 주립대학의 N.D. Reed 교수로부터 선물받은 silica(Min-U-Sil no 216; Whitaker, Clarke and Daniels, Plainfield, N.J.)를 사용하였다. Silica 준비과정은 O'Brien 등³⁹⁾이 기술한 방법에 따라 실시하였다. 간기하면, silica 입자 약 5g을 1N HCl에 넣어 녹색이 없어질때까지 끓이고 이 silica를 멸균증류수로 10회 원심세척한 후 건열멸균기에 건조하고, 이렇게 건조된 silica분말 각 60mg를 screw-cap vials에 넣어 고압멸균하고 사용직전 또는 사용당일 10% fetal calf serum을 포함시킨 RPMI

1640 5ml에 부유하여, 이 silica 부유액을 Branson ultrasonifier로 30초간 초음파처리하여 dispersion시켰다. 마우스의 silica 처리는 silica 부유액(12mg/ml) 0.25ml 즉, 마우스당 3mg의 silica를 미생물감염전 4일 또는 1일에 마우스 미정맥에 주사하였다.

마우스의 lysosome 안정제 처리

Lysosome 안정제³⁰⁾로서 poly-2-vinyl pyridine-N-oxide(PVNO; Polysciences Inc., Warrington, Pa.)를 사용하였다. PVNO를 멸균생리적식염수에 16 mg/ml 농도로 부유하여 이 부유액 0.25ml 즉, 마우스당 4mg PVNO를 silica를 투여하기 24시간 전에 마우스피하에 주사하였다.

미생물감염 및 마우스 각 장기로부터의 감염균 검출

하등^{3, 30)}의 실험성적을 참작하여 *C. albicans*의 마우스당 접종량은 실험목적에 따라 2×10^4 CFU 또는 0.93×10^5 CFU, 또는 1×10^6 CFU이었는데, 항상 정맥접종하였으며, 필요에 따라 Table에 명시하였다. *S. typhimurium*의 접종량은 마우스당 5×10^5 CFU이었는데, 항상 복강접종하였다. 미생물검출은 *C. albicans* 또는 *S. typhimurium* 감염후 2, 4, 6 및 8일에 silica 처리군과 대조군으로부터 3~

5마리의 마우스를 희생시켜 비장, 간장 및 우측 신장등의 장기를 무균적으로 적출하고 중량을 측정한다음 유발에 넣어서 잘 마쇄한 후 멸균생리적식염수로 10배 계열희석하여 각 희석액 0.25ml를 *C. albicans*를 검출하기 위해서는 sabouraud dextrose agar에 *S. typhimurium*을 검출하기 위해서는 MacConkey agar에 각각 접종하였다. 접종한 후 37°C에 24~48시간 배양하여 나타난 집락수(CFU)를 관찰하여 각 장기의 gram 당 미생물수를 계산하여 CFU/g로 표시하였다.

비장절제

비장절제와 가수술(sham operation)은 6~8주된 ICR 마우스를 ether 마취하에서 Piotrangeli 등⁴¹⁾이 기술한 방법에 따라 실시하였다.

SRBC에 대한 Arthus 및 DTH 반응

Arthus 및 DTH 반응은 SRBC에 대한 즉척종창 반응으로 측정하였는데 그 측정은 하등^{3, 4, 31)}이 기술한 방법에 따라 실시하였다. 간기하면, 10% SRBC 부유액 1ml를 마우스에 복강주사하고 면역후 4일에 20% SRBC 부유액 0.03ml를 마우스의 좌측 즉척피하에 야기주사하였다. 즉척종창 정도는 Mitutoyo engineer's micrometer를 사용하여 야기주사직전(T_0), 3시간 후(T_3) 및 24시간후(T_{24})에 측정하였

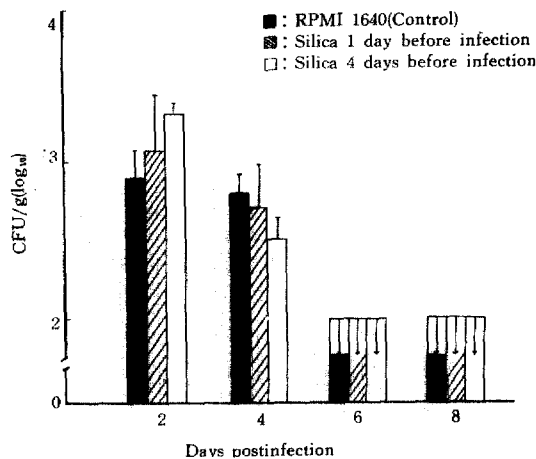


Fig. 1. Effect of silica on recovery of *Candida albicans* from spleens of mice which injected i. v. with 3mg of silica or RPMI 1640(control) 4 days or 1 day before i. v. infection with 0.93×10^5 viable units of *C. albicans*. At 2, 4, 6 and 8 days postinfection(PI), 3 to 5 mice per group was sacrificed and the number of organisms per gram of organ was determined by colony forming units(CFU). Each column and each bar represents, respectively, the mean \pm S.E.

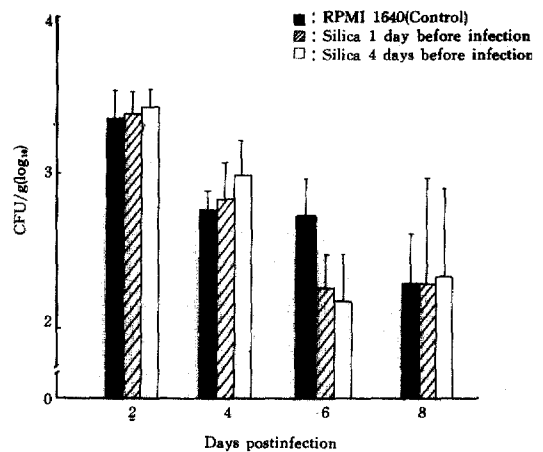


Fig. 2. Effect of silica on recovery of *Candida albicans* from livers of mice which were injected i. v. with 3mg of silica or RPMI 1640(control) 4 days or 1 day before i. v. infection with 0.93×10^5 viable units of *C. albicans*. At 2, 4, 6 and 8 days postinfection(PI), 3 to 5 mice per group was sacrificed and the number of organisms per gram of organ was determined by colony forming units(CFU). Each column and each bar represents, respectively, the mean \pm S.E.

으며, 종창정도의 증가는 다음 공식에 따라 %증가로 표시하였다.

$$\text{즉, \% Increase} = \frac{T_2 \text{ or } T_{24} - T_0}{T_0} \times 100$$

SRBC 면역 및 SRBC 에 대한 응집소 측정

10% SRBC 부유액 1ml를 마우스복강에 주사하여 면역하고 면역후 5일 및 7일에 SRBC에 대한 항체가 측정하였다. 항체가측정은 하등^{3,4,6}이 기술한 방법에 준하여 실시하였다. 간기하면, micro-titration tray의 각 혈에 56°C에 30분간 비동화시킨 혈청 0.025ml를 PBS로 2배계열희석하고, 각 희석혈청에 동량의 0.5% SRBC 부유액을 혼합하여 37°C에 1시간 방치후 응집을 일으킨 혈청의 최고 희석도를 항체가로 정하였다.

PVP 면역 및 그에 대한 항체가 측정

하등⁵ 및 오등¹의 성적을 참작하여 각 마우스에 PVP_{K30}(분자량 360,000 d; GAF Corporation, New York, N.Y.) 0.25μg을 PBS에 용해하여 복강주사하였다. 면역후 7일에 PVP에 대한 항체를 측정하였다. 항체가측정은 하등⁴⁻⁶이 기술한 방법에 따라 수동적혈구 응집반응으로 실시하였다. 즉, PVP에 대한 SRBC감작은 5% SRBC 부유액 40ml와 PBS에 0.1ml 농도로 용해한 tannic acid (Malinkrodt Chemical Works, St. Louis, MO.) 용액 40ml를 혼합하여 15분간 약 25°C에 방치한 후 처리된 SRBC를 PBS로 3회 원심세척하여 5% SRBC 부유액을 만들고, 이 부유액과 PBS에 용해한 0.1mg/ml농도의 PVP_{K30}(분자량 40,000d; K and K Laboratories, Plainview, N.Y.) 용액 동량을 혼합하여 실온에 15분간 방치하였다. 이렇게 준비한 PVP감작 SRBC(PVP-SRBC)를 PBS로 3회 원심세척하여 0.4% gelatin 함유 PBS (PBS-gelatin)에 0.25%

PVP-SRBC 부유액을 만들었다. 그후 V-shaped microtitration tray(Limbro Chemical Co., Inc. New Haven, CT.)의 제 1 혈에 56°C 30분간 비동화시킨 0.025ml의 혈청을 적하하고 PBS-gelatin 0.025ml로 제11혈까지 2배계열 희석하고 각 희석혈청에 동량의 0.25% PVP-SRBC 부유액 0.025ml를 적하하여 실온에 약 4~18시간 방치후 응집을 일으킨 혈청의 최고희석도를 PVP 항체가로 정하였다. 제 12 혈에는 PVP-SRBC만 적하하여 대조로 하였다.

실험성적

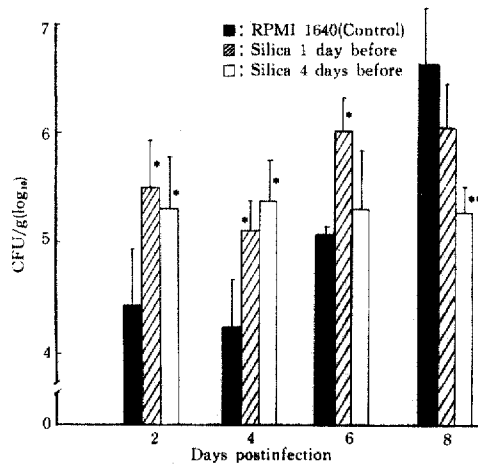


Fig. 3. Effect of silica on recovery of *Candida albicans* from kidneys of mice which were injected i. v. with 3mg of silica or RPMI1640(control) 4 days or 1 day before i. v. infection with 0.93×10^4 viable units of *C. albicans*. At 2, 4, 6 and 8 days postinfection(PI), 3 to 5 mice per group was sacrificed and the number of organisms per gram of organ was determined by colony forming units(CFU). Each column and each bar represent, respectively, the mean S.E. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 1. Effect of splenectomy on recovery of *Candida albicans* from kidneys of mice

| Group | Mice ^{a)} | Time of infection after operation | Recovery of <i>C. albicans</i> ^{b)} Mean CFU/g ± S.E.(log ₁₀) | |
|-------|--------------------|-----------------------------------|---|-------------|
| | | | 4 days PI | 8 days PI |
| A | Splenectomized | 1 week | 5.25 ± 0.77 | 5.33 ± 0.48 |
| B | Sham-operated | 1 week | 4.98 ± 0.65 | 5.71 ± 0.34 |
| C | Splenectomized | 8 week | 5.33 ± 0.10 | 6.62 ± 0.26 |
| D | Sham-operated | 8 week | 5.03 ± 0.30 | 6.32 ± 0.62 |

^{a)} Each mouse was splenectomized or sham-operated and was infected i. v. 1 or 8 weeks after splenectomy or sham-operation with 2.0×10^4 viable units of *Candida albicans* in 0.25ml of phosphate buffered saline.

^{b)} At each indicated day postinfection(PI), mice were sacrificed and number of organisms per gram of right kidneys was determined by colony forming units(CFU). Each figure represents mean ± S.E. from 3~5 mice.

Table 2. Effect of silica or poly-2-vinylpyridine-oxide (PVNO) or both on susceptibility of mice to experimental candidiasis

| Group | Treatment ^{a)} | % Cumulative mortality | | | | | | | | | | | |
|-------|-------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---|-----------------------|---------------------|---------------------|--|--|
| | | Days after infections | | | | | | | | | | | |
| | | 1 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | |
| A | Untreated (control) | 0/13 ^{b)} (0) | 4/13 (30.77) | 3/9(7/13) (53.85) | 2/6(9/13) (69.23) | 3/4(12/13) (92.31) | | | 1/1(13/13) (100) | | | | |
| B | Silica | 0/13 (0) | 4/13 (30.77) | 1/9(5/13) (38.46) | 3/8(8/13) (61.54) | 4/5(12/13) (92.31) | 1/1(13/13) (100) | | | | | | |
| C | PVNO | 0/12 (0) | 2/12 (16.67) | 6/10(8/12) (66.67) | | 2/4(10/12) (83.33) | | | 1/2(11/12) (91.67) | | 1/1(12/12) (100) | | |
| D | Silica + PVNO | 0/12 (0) | 3/12 (25.0) | 1/9(4/12) (33.33) | 5/8(9/12) (75.0) | 1/3(10/12) (83.33) | | | 1/2(11/12) (91.67) | 1/1(12/12) (100) | | | |

^{a)} Mice were injected s. c. with 4mg of PVNO in 0.2ml physiological saline, or 3mg of silica particles i. v. or both, or RPMI 1640 alone. Silica was given 1 day before i. v. infection with 1×10^8 viable units of *C. albicans*. PVNO was 1 day before the administration of silica particles.

^{b)} Numerator shows number of dead mice and denominator indicates mice challenged. Figure in parentheses represents cumulative mortality.

Silica가 감염마우스의 비장으로 부터의 *C. albicans* 검출에 미치는 영향

마우스를 0.93×10^8 CFU의 *C. albicans*로 감염 시키기전 4일 또는 1일에 3mg의 silica를 투여하거나 또는 silica 회석액인 RPMI 1640을 주사하고, 감염후 2, 4, 6 및 8일에 비장을 적출하여 비장으로 부터 *C. albicans*를 검출하였다. 그 결과 Fig. 1에서 보는 바와 같이 감염전 1일에 silica를 투여하였을 때 감염후 2, 4, 6 및 8일에 있어서의 마우스 비장 칸디다증에 대한 저항능력에는 silica투여는 아무런 영향을 미치지 못하였다. 즉, 감염전 1일에 투여한 silica처리마우스와 RPMI 1640투여 대조마우스의 비장으로부터 검출된 *C. albicans*의 CFU 수는 감염후의 각일에 있어서 차이가 없었다. 감염전 1일에 silica를 투여하여도 대조군과 실험군간에 그 검출 진균수에 있어서 차이가 관찰되지 않았으므로, silica가 비장의 칸디다증에 영향을 미치려면 적어도 4일이 소요될지도 모른다고 사료되어 이 가능성을 추궁하던 바 감염 4일전에 silica를 투여한 후 비장으로부터 진균검출은 실험군과 대조군간에 역시 그 검출진균수에 있어서 차이를 관찰할 수 없었고, 감염후 6일과 8일에 silica 투여시간에 관계없이 *C. albicans*의 거의 전부가 clearing되어 그 CFU수가 대조군과 실험군에서 공히 100이하로 관찰되었을 뿐, 역시 양군간에 차이가 없었다.

Silica가 감염마우스의 간장으로 부터의 *C. albicans* 검출에 미치는 영향

마우스를 0.93×10^8 CFU의 *C. albicans*로 감염 시키고 감염하기전 4일 또는 1일에 3mg의 silica로 마우스를 처리하거나 또는 RPMI 1640을 주사하여 감염후 2, 4, 6 및 8일에 간장을 적출하여 간장으로 부터 *C. albicans*를 검출하였다. 그 결과 Fig. 2에서 보는 바와 같이 silica처리는 감염후 2, 4 및 8일에 있어서, silica를 마우스감염전 1일 또는 4일에 투여하였을 때, 대조군에 비하여 그 검출진균수에 있어 차이를 관찰할 수 없었으며, 감염후 6일에 있어서는 silica처리마우스의 간장으로 부터의 진균검출수는 대조군의 그것에 비하여 감소되었으나 통계학적으로 의의가 없었다.

Silica가 감염마우스의 신장으로 부터의 *C. albicans* 검출에 미치는 영향

Silica가 신장칸디다증에 미치는 영향을 연구하기 위하여 마우스를 0.93×10^8 의 *C. albicans*로 감염 시키고, 감염전 4일 또는 1일에 3mg의 silica로

마우스를 처리하거나 또는 RPMI1640를 투여하여 감염후 2, 4, 6 및 8일에 우측신장을 적출하여 신장으로부터 *C. albicans*를 검출하였다. 그 결과 Fig. 3에서 보는 바와 같이 감염전 1일에 silica로 처리된 마우스의 신장으로부터의 CFU수는 감염후 2, 4 및 6일에 있어서 대조군의 신장으로부터 CFU수에 비하여 유의하게 증가되었으며, 감염후 8일의 검출 CFU수는 대조에 비하여 감소되었다. 감염전 4일에 silica로 처리된 마우스의 신장으로부터 *C. albicans* 검출수는 감염후 2 및 4일에 있어서 대조의 그것에 비하여 증가하였으며, 감염후 6일에는 대조군간에 그 검출균수에 있어서 차이가 없었으나, 감염후 8일에 있어서는 silica처리군의 평균검출수는 대조군의 그것에 비하여 오히려 유의하게 감소되었다.

비장절제가 마우스의 신장으로부터의 *C. albicans* 검출에 미치는 영향

비장절제마우스와 가비장절제마우스를 수술후 1주일 또는 8주일후에 2×10^6 CFU의 *C. albicans*로 감염시키고, 감염후 4일과 8일에 신장으로부터 검출된 균의 CFU수를 분석하였다. 그 결과 Table 1에서 보는 바와 같이 비장절제마우스의 신장으로부터 검출된 CFU수는 대조군의 신장에서 검출된 CFU수와 유의한 차이가 없었다.

Silica 또는 PVNO가 *C. albicans* 감염마우스의 사망율에 미치는 영향

PVNO 또는 silica가 칸디다증의 감수성에 미치는 영향을 평가하였다. Table 2에서 보는 바와 같이 B군마우스에는 3mg의 silica를, C군마우스에는 4mg의 PVNO를 주사하였으며, D군마우스는

4mg의 PVNO를 주사한 후 24시간에 silica를 투여하였고, A군마우스는 식염수를 주사하였다. silica처리군, PVNO처리군, silica와 PVNO처리군 및 대조군을 silica처리후 1일 또는 그와 상응하는 시간에 1×10^6 CFU의 *C. albicans*로 감염시키고 그 사망율을 관찰하였다. 그 결과 Table 2에서 보는 바와 같이 silica의 효과가 극적으로 나타나지는 않았으나, 대조군에 있어서는 감염후 10일에 모든 마우스가 사망하였고, silica처리마우스는 감염후 8일에 모든 마우스가 사망하여 silica는 다소 마우스의 *C. albicans*에 대한 저항을 감소시키는 경향을 나타냈으며, PVNO를 전처리하고, silica를 투여했을 때는 silica만을 투여했을 때보다 약 2~3일 생존기간이 연장되는 경향이었으며, PVNO만을 투여했을 때는 대조마우스 및 silica처리마우스에서 보다 생존기간이 2~4일간 연장되는 경향이였다.

Silica가 감염마우스의 비장 및 신장으로부터의 *S. typhimurium* 검출에 미치는 영향

Silica로 마우스를 처리한 후 24시간에 silica처리마우스와 RPMI1640 처리마우스를 5×10^8 CFU의 *S. typhimurium*으로 감염시키고, 감염후 2, 4, 6 및 8일에 마우스를 희생시키고, 비장과 우측신장을 적출하여 감염균의 CFU수를 측정하였다. 그 결과 Table 3에서 보는 바와 같이 전분석기간에 있어서 silica처리군의 비장 또는 신장으로부터 검출균수는 대조군의 그것과 대동소이하였을 뿐 유의한 차이가 없었다.

Silica가 arthus 반응에 미치는 영향

SRBC로 마우스를 면역하기 전 4일 또는 1일에 silica를 투여하고, SRBC면역후 4일에 SRBC에

Table 3. Effect of silica on recovery of *Salmonella typhimurium* from spleens of kidneys of mice

| Group | Mice | Organ tested | Recovery of <i>S. typhimurium</i> ^{a)} Mean CFU/g \pm S.E. (log ₁₀) | | | |
|-------|---------------------|--------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 2 days PI | 4 days PI | 6 days PI | 8 days PI |
| A | Silica-treated | Spleen | 4.16 \pm 0.19 | 4.78 \pm 0.08 | 5.04 \pm 0.19 | 4.48 \pm 0.16 |
| B | Untreated (control) | Spleen | 4.77 \pm 0.15 | 5.23 \pm 0.31 | 4.71 \pm 0.31 | 5.02 \pm 0.24 |
| C | Silice-treated | Kidney | 3.00 \pm 0.19 | 3.95 \pm 0.38 | 4.21 \pm 0.09 | 4.35 \pm 0.05 |
| D | Untreated (control) | Kidney | 3.61 \pm 0.02 | 4.57 \pm 0.59 | 4.08 \pm 0.34 | 4.78 \pm 0.11 |

^{a)} Group A mice were treated i. v. with 3mg of silica 1 day before i. p. injection with 5×10^8 viable units of *S. typhimurium*.

^{b)} At each indicated day postinfection(PI), mice were sacrificed and number of organisms per gram of spleen or right kidneys was determined by colony forming units(CFU). Each figure represents 3~5 mice.

Table 4. Effect of silica on arthus and delayed-type hypersensitivity(DTH) reactions to sheep red blood cells in mice

| Group of mice ^{a)} | Silica treatment relative to infection | % Increase in FSR ^{b)} | |
|-----------------------------|--|---------------------------------|--------------|
| | | Arthus(3hr) | DTH(24hr) |
| A | 1 day before | 27.09±0.61 ^{c)} * | 17.33±0.79* |
| B | 4 days before | 39.05±2.45 | 18.13±0.97** |
| C | Untreated(control) | 39.24±2.12 | 21.59±1.14 |

^{a)} Mice were pretreated i. v. with 3mg of silica(Group A and B) or RPMI 1640(control) 4 days or 1 day before i. p. injection with 1ml of 10% sheep red blood cells(SRBC) suspension and challenged into left footpad with 0.03ml of 20% SRBC 4 days after sensitization.

^{b)} Footpad swelling reactions(FSR) were measured at 3hr(Arthus) and 24hr(DTH). FSR were quantified by measuring footpad thickness. % Increase was calculated using the formular; % Increase=(T_3 or T_{24} - T_0)/ T_0 ×100, where T_0 is the thickness before challenge and T_3 and T_{24} is thickness 3 and 24hr after challenge, respectively.

^{c)} Mean±S.E. from 3~5 mice

*Group A vs C, P<0.05.

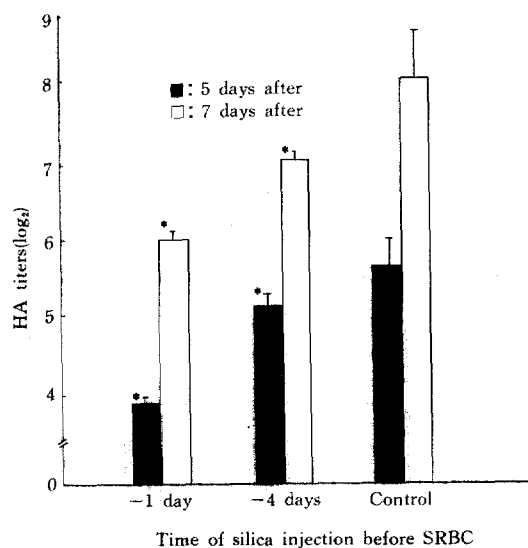


Fig. 4. Effect of silica on hemagglutinin(HA)titers against sheep red blood cells(SRBC) in mice. Mice were pretreated i. v. with 3mg of silica or RPMI 1640(control) 4 days or 1 day before i. p. injection with 1ml of 10% SRBC suspension. Mice were bled and assayed at 5 days or 7 days after immunization. Each column and each bar represents, respectively, the mean±S.E. from 3~5 mice. *P<0.05.

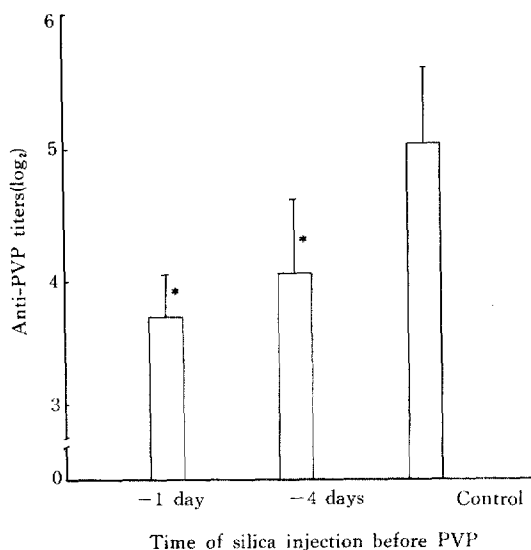


Fig. 5. Effect of silica on antibody production to polyvinylpyrrolidone(PVP) in mice. Mice were pretreated i. v. with 3mg of silica or RPMI 1640 (control) 4 days or 1 day before i. v. immunization with PVP₃₀₀ and were assayed for anti-PVP titers by passive hemagglutination using tanned PVP-sensitized sheep red blood cells at 7 days after immunization. Each column and each bar represents, respectively, the mean±S.E. from 5 mice, *P<0.05.

대한 Arthus 반응을 측정하였다. 그 결과 Table 4에서 보는 바와 같이 SRBC 면역전 4일에 silica로 처리한 마우스의 Arthus 반응은 대조마우스의 반응과 비슷하였으나, 면역 1일전 silica 처리마우스와 Arthus 반응은 대조마우스의 그것에 비하여 유의하게 감소되었다.

Silica 가 SRBC 에 대한 마우스의 DTH 반응에 미치는 영향

SRBC로 마우스를 면역하기 전 4일 또는 1일에 마우스를 silica로 처리하고, SRBC 면역후 4일에 족척종창반응으로 DTH 반응을 평가하였다. 그 결과 Table 4에서 보는 바와 같이 silica 처리군의 D-

TH 반응은 대조군의 그것에 비하여 모두 유의하게 감소되었다.

Silica 가 SRBC 에 대한 응집소가에 미치는 영향

마우스를 SRBC로 면역하기 전 4일 또는 1일에 silica로 처리하고, SRBC 면역후 5일과 7일에 있어서 항체가를 측정하였다. 그 결과 Table 3에서 보는 바와 같이 silica처리군의 SRBC에 대한 항체가는 SRBC 면역후 5일 및 7일에 있어서 대조군의 그것에 비하여 유의하게 감소되었다.

Silica 가 PVP 에 대한 항체가에 미치는 영향

마우스를 PVP로 면역하기 전 4일 또는 1일에 silica를 투여하고, PVP 면역후 7일후에 수동적혈구응집반응으로 PVP에 대한 항체가를 측정하였다. 그 결과 Fig. 5에서 보는 바와 같이 silica처리군의 항체가로 대조군의 그것에 비하여 유의하게 감소되어 있음을 관찰할 수 있었다.

고 안

정상인의 35%가 *C. albicans* 보균자이고¹¹⁾ *Candida*는 사람의 구강, 장관 및 질등에 정상적으로 존재하나 당뇨, 빈혈, 방사선조사나 면역억제제인 steroid 및 cyclosporin A 등의 투여로 인한 정상방어기능의 저하 또는 광역항균제의 투여로 인한 정상세균총의 변화시 국소 또는 전신감염증을 일으킬 수 있으며, 구강내의 *C. andida* 감염증은 아구창(thrush), 의치구내염(denture stomatitis), angular cheilitis 및 candidal leukoplakia 등¹²⁾이며 신생아, 노인 또는 의치보유자에서 가끔 빈발하며^{24, 26, 25)}, 때로는 치명적 전신감염을 일으킬때도 있다¹²⁾. 그러나 칸디다증의 병인은 아직 확실치 않으며, 특히 어느 세포가 중요한 역할을 담당하는가에 관해서는 논란의 대상이 되고 있다. 대식세포는 미생물에 대한 숙주의 면역반응에 있어서 중요하고 또 결정적인 역할을 담당하며^{11, 16)}, 선택적으로 대식세포기능을 억제하는 silica는 바이러스^{13, 17, 55, 56)}, 세균^{14, 29, 43)}, 기생충^{19, 26, 25)}, 진균^{12, 55)} 등의 저항에 있어서 대식세포의 역할을 분석하는 목적으로 사용되고, lysosome 안정제인 PVNO는 silica 작용을 길항하는 물질로서 세균¹⁰⁾ 및 진균^{12, 55)}의 저항에 있어서 대식세포의 기능을 연구하는 목적으로 사용되고 있다.

본 실험에 있어서 silica처리마우스와 대조마우스를 *C. albicans*로 감염시키고, 감염후 여러 시간에 비장, 간장 및 후측신장으로부터 *C. albicans*를 배양하여 CFU 수를 측정하였던 바 silica 처리마우스

의 비장 또는 간장으로부터 검출된 *C. albicans*의 CFU 수는 silica 회석액인 RPMI 1640 배지투여 대조마우스의 비장 또는 간장에서 검출된 *C. albicans*의 CFU 수와 비슷하였으며, 실험군과 대조군마우스의 비장과 간장으로 부터 검출된 균수는 감염후 시간이 경과함에 따라 감소되거나, 비장으로 부터는 거의 전부가 제거되었는데, 이와같은 본 실험결과 는 silica로 처리된 nude마우스와 그 정상 littermate 를 *C. albicans*로 감염시켰을 때 모든 마우스의 비장과 간장으로 부터 배양된 진균수는 차이가 없었다는 Lee 등²³⁾의 보고와 일치하였다. 그러나 silica를 마우스에 투여한 후 1일 또는 4일에 *C. albicans*를 감염시키고 감염후 2, 4 및 6일에 silica처리마우스의 신장으로부터 *C. albicans*를 배양하였을 때 검출된 CFU 수는 대조군의 신장으로부터 검출된 CFU 수보다 대체적으로 유의하게 많았다. 저자의 본 실험성과는 달리, Lee 등²³⁾은 silica처리마우스의 신장으로부터 배양된 CFU 수가 감염후 3일까지는 대조군과 차이가 없었으나, 감염후 5, 7 및 11에는 대조군의 그것에 비하여 오히려 감소하는 것으로 미루어 대식세포가 칸디다감염에 대한 숙주의 감수성에 중요한 역할을 담당한다고 보고하였으며, 본 실험에 있어서도 감염전 4일에 silica로 마우스를 처리하였을 때 감염후 8일에 있어서 silica처리군의 신장으로부터 검출된 *C. albicans*의 CFU 수는 대조군의 그것보다 오히려 유의하게 감소됨을 관찰하였다(Fig. 3). 또한 silica투여가 *C. albicans* 감염마우스의 사망율에 미치는 영향에 관한 본 실험에 있어서도 silica투여로 인해서 마우스의 생존기간이 다소 연장되는 것같은 그리고 PVNO전처리가 silica로 유도된 효과를 다소 길항하는 것같은 경향을 관찰할 수 있었는데(Table 2), 저자의 본 실험결과와 Lee 등²³⁾의 성적간의 다소의 차이, 그리고 silica처리마우스와 대조마우스의 간장과 비장으로 부터의 *C. albicans* 검출수는 차이가 없으나, silica처리마우스에서 감염초기에는 신장으로 부터의 검출균수가 대조군의 그것 보다 많고, 감염후기(감염후 8일)에는 오히려 그 검출균수가 감소된 이유는 본 실험만으로는 정확히 알 수 없었다. Cutler 등¹⁶⁾은 정상마우스와 nude마우스의 급성전신성 칸디다증을 비교 연구하고 정상마우스와 nude마우스의 비장 및 간장으로 부터 검출된 *C. albicans*의 CFU 수는 유의한 차이가 없었으나, 신장으로부터 검출된 CFU 수는 현저한 차이가 있었다고 보고하고, 이와 같이 신장칸디다증이 현저히 나타남은 *C. albicans*가 신장에 대해서 친화성이 있기 때문일 것¹⁶⁾이라고 유추하였다. Lee 등²³⁾은 그들이 관찰한 PBS처리마우스에

있어서 보다 silica 처리마우스에서 신장칸디다 감염에 대한 저항성의 증가는 대식세포가 파종성 칸디다 감염의 병인에 관여함을 시사하며, 이는 정상적으로 기능하는 대식세포가 침입한 *C. albicans*를 engulf 하나 사멸시키지는 못함으로써 다른 숙주방어 기전으로부터 진균을 보호하기 때문일 것이라고 고안하였다. 그러나 silica 처리마우스에 있어서 감염 후 2, 4 및 6일에 있어서 *C. albicans*에 대한 저항이 감소된 본 실험결과(Fig. 3)로 미루어 그들이 제시한 단순한 기전만으로는 본 실험에서 관찰된 silica로 유도된 *C. albicans*에 대한 감수성 변화를 설명하기에는 그 타당성이 충분하지 않는 것 같으며, 또한 nude 마우스는 silica 투여후에도 *C. albicans* 감염에 대한 감수성이 증가하지도 감소하지도 않으나, 흉선이 있는 정상마우스는 silica 처리후에 그 진균감염에 대한 감수성이 감소되었다는 Lee 등²⁵의 관찰은 silica로 유도한 저항성의 증가는 기능적으로 활성이 있는 T세포에 의해서 중개됨을 시사한다. 더우기 silica로 유도된 저항성의 증가 또는 감소기전은 앞으로 더욱 광범위하게 추구되어야겠지만, silica에 의해서 영향을 받은 대식세포로부터 유리된 monokines이 T세포아군과 상호작용하고 이 T세포가 다시 effector cell을 자극하여 유도된 결과이거나 또는 이 monokines이 effector cell의 T세포중개성억제기전을 변화시켜 발현한 결과인지 모른다고 사료되었다.

Skamene 등^{46, 47} 및 Pietrangeli 등⁴⁸은 마우스 비장을 절제하면 *Listeria monocytogenes* 감염에 대한 숙주의 저항이 현저히 증가된다고 보고하였으며, Pietrangeli 등⁴⁸은 비장절제 마우스를 *Listeria monocytogenes*로 감염하기전 24시간에 silica를 투여하였더니 간장내에서 감염균의 증식이 현저히 증가되었다고 보고하였다. 저자는 이 흥미있는 보고를 참작하여, 이와 같은 현상이 또 하나의 세포내재성 미생물인 *C. albicans*를 비장절제 마우스에 감염시켰을 때도 일어나는가를 확인하기 위하여 비장절제 또는 가비장절제술후 1주일 또는 8주일후에 *C. albicans*를 마우스에 감염시키고, 감염후 4 및 8일에 신장으로부터의 *C. albicans*를 배양하였던 바 비장절제 마우스의 비장으로 부터 검출된 CFU수는 대조마우스의 그것과 유의한 차이가 없었다. 이와 같이 양군 마우스간에 차이가 없는 이유는 알 수 없었으며, 앞으로 추구해 볼만한 흥미있는 과제라고 사료되었다.

*S. typhimurium*은 하나의 세포내재성 세균으로서 마우스에 사람의 장티브스와 유사한 질병을 일으키는 바⁴⁹ 본 실험에 있어서 silica 처리는 마우스

의 비장 또는 신장으로부터 검출된 *S. typhimurium*의 CFU수에 변화를 일으키지 못하였는데, 마우스에 있어서 *Salmonella* 감염에 대한 방어는 ① T림파구매개성 면역반응의 중요한 역할, ② 대식세포의 중요한 역할, ③ 유전적통제가 중요하고 Ity⁺ 표현에 있어서 대식세포의 역할, ④ 감염초기에는 세포성저항이 대단히 중요한 역할을 하나 체액성인자로 감염의 결과를 결정하는데 중요한 역할등을 한다는 보고를(문헌 8참조)을 참작하면 *Salmonella* 감염에 대한 숙주의 저항기전은 polygenic하고 복잡하여, 본 실험에서 관찰된 silica의 무효과에 대한 이유는 추후 연구되어야 할 것 같다.

본 실험에 있어서 silica 투여는 흉선의존성 항원인 SRBC 및 흉선비의존성 항원인 PVP에 대한 항체생산과 SRBC에 대한 DTH 반응으로 평가한 세포성면역반응을 명확히 억제하였는데 이는 silica가 T 및 B세포의 기능을 직접한 것인지, 대식세포의 항원제공 (antigen presentation) 또는 항원처리 (antigen processing)을 억제하여서인지, 또는 대식세포와 T세포 또는 B세포간의 상호작용을 억제하여 나타난 결과인지 그 기전은 본 실험만으로는 알 수 없었다. Miller 등⁵⁰은 silica dioxide를 마우스에 흡입시켰더니 *E. coli* 055:B5에서 유래한 lipopolysaccharide에 대한 체액성면역반응이 억제되었다고 보고하였으며, Levy 등⁵¹도 silica 투여가 마우스의 SRBC에 대한 항체반응과 fibroblast에 대한 세포독성 비장세포의 생산을 억제하였다고 보고한 바 있다.

결 론

*Candida albicans*와 *Salmonella typhimurium*에 대한 ICR 마우스에 있어서의 대식세포의 역할을 선택적으로 대식세포기능을 억제하는 silica 또는 lysosome 안정제인 poly-2-vinylpyridine-N-oxid (PVNO)를 사용하여 분석하였으며, 아울러 silica가 면역적혈구(SRBC) 또는 polyvinylpyrrolidone (PVP)에 대한 체액성 및 세포성면역반응에 미치는 영향에 관하여 실시하였다. Silica 처리마우스 또는 회색액처리 마우스의 비장, 간장 또는 신장에서 검출된 *C. albicans* 또는 *S. typhimurium*의 집락형성단위 (CFU)를 감염후 여러 시간에 검사하였다. Silica는 감염전 4일 또는 1일에 마우스에 정맥주사하였다. Silica 처리마우스와 대조마우스의 비장 또는 신장으로부터 배양된 *C. albicans*의 CFU수는 차이가 없었지만, 신장에서 검출된 *C. albicans*의 CFU수는 유의한 차이가 있었다. 즉, 감염전 1일에 silica를

마우스에 투여하면 감염후 2, 4 및 6일에 신장의 *C. albicans*의 CFU수는 증가되었으나, 감염후 8일에 있어서는 CFU는 변화되지 않았다. 감염전 4일에 silica를 투여하면 감염후 2 및 4일에 신장으로부터 검출된 CFU수는 증가되었으나, 감염후 8일에는 오히려 감소되었다. 실험적으로 감염시킨 비장절제마우스의 신장으로부터 배양된 *C. albicans*의 CFU수는 수술후 감염시간과는 관계없이 감염후 4 및 8일에 있어서 가수술된 마우스로부터 검출된 CFU수와 비슷하였다. PVNO로 마우스를 전처리하면 silica로 유도한 *C. albicans*에 대한 감수성을 감소시키는 것 같았다. PVNO만을 주사해도 *C. albicans*에 대하여 다소의 보호효과가 있었다. 이와는 반대로, silica 처리는 마우스의 비장 및 신장으로부터 검출된 *S. typhimurium*의 CFU수를 변화시키지 않았다. SRBC면역전 4일 또는 1일에 마우스에 silica를 투여하면 홍선의존성항원인 SRBC에 대한 마우스의 지연성과민반응과 항체생성이 유의하게 억제되었으며, 홍선비의존성항원인 PVP에 대한 항체반응도 유의하게 억제되었다. 이와 같은 실험결과는 대식세포가 칸디다감염에 대한 감염성에 있어서 중요한 역할을 담당한다는 증거를 제시한 것이며, 또한 대식세포가 면역반응유도에 있어서 중요한 역할을 담당함을 강력히 제시한다.

참 고 문 헌

- 1) 오종현, 하대유 : Cyclosporin A가 체액성 및 세포성 면역반응에 미치는 영향. 대한면역학회지, **5**:29, 1983.
- 2) 장세홍, 변성용, 조동택, 전도기 : 구강내 *Candida*의 분포 및 항진균제에 대한 감수성, 대한화학요법학회지, **3**:45, 1985.
- 3) 하대유 : 홍역 virus 감염이 mouse의 면역반응에 미치는 영향. 중앙의학, **32**:319, 1977.
- 4) 하대유, 김용관, 한경임 : 청각스트레스가 면역반응에 미치는 영향. 대한면역학회지, **7**:11, 1985.
- 5) 하대유, 김철기 : Cyclosporin A가 polyvinylpyrrolidone에 대한 마우스의 면역반응에 미치는 영향. 대한화학요법학회지, **2**:36, 1984.
- 6) 하대유, 이현구, 이국재 : 인정장의 시험관 및 생체내 면역반응억제작용. 대한면역학회지, **8**:13, 1986.
- 7) 하대유, 이현구, 임선영, 송양근 : 지연성과민반응이 *Salmonella typhimurium* 감염에 대한 마우스의 저항에 미치는 영향. 대한미생물학회지, **20**:221, 1985.
- 8) 하대유, 임선영, 서영호 : Cyclosporin A가 세균, 진균 및 기생충 감염에 대한 마우스의 저항에 미치는 영향. 대한면역학회지, **7**:27, 1985.
- 9) Allison AC: Fluorescence microscopy of lymphocytes and mononuclear phagocytes and the use of silica to eliminate the latter. In Bloom, B. and David, J. (ed.), *In vitro methods in cell-mediated and tumor immunity*. Academic Press, Inc., New York., p.395, 1976.
- 10) Allison AC and DA Hart P: Potentiation by silica of the growth of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophage cultures. *Br. J. Exp. Pathol.*, **49**:465, 1968.
- 11) Bancroft GJ, Bosma MJ, Bosma GC and Unanue ER: Regulation of macrophage Ia expression in mice with severe combined immunodeficiency: Induction of Ia expression by a T cell-independent mechanism. *J. Immunol.*, **137**:4, 1986.
- 12) Bellanti JA and Utz JP: Mechanisms of immunity to fungal diseases. In *Immunology III.*, Edited by Bellanti, J. A., W. B. Saunders Co., Philadelphia, p. 323, 1985.
- 13) Budzko DB, Casals J and Waksman BH: Enhanced resistance against Junin virus infection induced by *Corynebacterium parvum*. *Infect. Immun.*, **19**:893, 1978.
- 14) Corbel MJ and Eades SM: The relative susceptibility of Newzealand black and CBA mice to infection with opportunistic fungal pathogens. *Sabouraudia*, **14**:17, 1976.
- 15) Cutler JE: Acute systemic candidiasis in normal and congenitally thymic-deficient (nude) mice. *J. Reticuloendothel. Soc.*, **19**:121, 1976.
- 16) Cutler JE and Poor AH: Effect of mouse phagocytes on *Candida albicans* in in vivo chambers. *Infect. Immun.* **31**:1110, 1971.
- 17) DuBuy H: Effect of silica on virus infections in mice and mouse tissue culture. *Infect. Immun.*, **11** : 996, 1975.
- 18) Folb PI and Tronure IR: Immunological aspects of *Candida* infection complicating steroid and immunosuppressive drug therapy. *Lancet*, **2**:1112, 1970.
- 19) Ghadirian E and Kongshavn PAL: Effect of silica on resistance of mice to *Entamoeba hi-*

- stolytica* infection. *Infect. Immun.*, **45**:399, 1984.
- 20) Ha TY, Im SY and Suh YH: Effect of cyclosporin A on the resistance of mice to *Candida albicans*, *Salmonella typhimurium* and *T-richinella spiralis*. *J. Leukocyte Biol.*, **38**:182, 1985.
 - 21) Ha TY, Reed ND and Crowle PK: Immune response potential of mast cell-deficient W/W^v mice. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.*, **80**:85, 1986.
 - 22) Hahn H and Kaufmann SHE: The role of cell-mediated immunity in bacterial infections. *Rev. Inf. Dis.*, **3**:1221, 1981.
 - 23) Holbrook WP and Rodgers GD: Candidal infections: experience in a British dental hospital. *Oral Surg.* **49**:122, 1980.
 - 24) Jenkins WMM, Thomas HC and Mason DK: Oral infections with *Candida albicans*. *Scot. Med. J.*, **13**:192, 1973.
 - 25) Kessel RW, Monaco L and Marchisid MA: The specificity of the cytotoxic action of silica-a study in vitro. *Br. J. Exp. Pathol.*, **44**:351, 1963.
 - 26) Kierszenbaum F, Knecht E, Budzko DB and Pizzimenti MC: Phagocytosis: a defense mechanism against infection with *Trypanosoma cruzi*. *J. Immunol.*, **112**:1839, 1974.
 - 27) Kirkpatrick DH, Rich RR and Bennett JE: Chronic mucocutaneous candidiasis: model building in cellular immunity. *Ann. Intern. Med.*, **74**:955, 1978.
 - 28) Kogut MH and Long PL: The effect of silica injections on the rejection of *Eimeria* from nonspecific hosts. *J. Parasitolol.*, **67**:960, 1981.
 - 29) Kurt-Jones EA, Virgin HWIV and Unanue ER: In vivo and in vitro expression of macrophage membrane interleukin 1 in response to soluble and particulate stimuli. *J. Immunol.* **137**:10, 1986.
 - 30) Lee KW and Balish E: Resistance of germfree mice to systemic candidosis. *RES J. Reticuloendothel. Soc.*, **29**:241, 1981.
 - 31) Lee KW and Balish E: Effect of T-cells and intestinal bacteria on resistance of mice to candidosis. *RES J. Reticuloendothel. Soc.*, **31**:233, 1982.
 - 32) Lee KW and Balish E: Systemic candidosis in silica-treated athymic and euthymic mice. *Infect. Immun.*, **41**:902, 1983.
 - 33) Lehrer R and Cline MJ: Leukocyte candidacidal activity and resistance to systemic candidiasis in patients with cancer. *Cancer*, **27**:1211, 1971.
 - 34) Lehrer RI, KM and Hake RB: Nontoxic fungicidal mechanisms of mammalian granulocytes: Demonstration of component with candidacidal activity in human, rabbit and guinea pig leukocytes. *Infect. Immun.*, **11**:1221, 1975.
 - 35) Levy MH and Wheelock EF: Effects of intravenous silica on immune and non-immune functions of the murine host. *J. Immunol.*, **115**:41, 1975.
 - 36) McGregor DD and Kostiala AAI: Role of lymphocytes in cellular resistance to infection. *Contemp. Topics Immunol.*, **5**:237, 1976.
 - 37) Miller SD and Zarkower A: Alterations of murine immunologic responses after silica dust inhalation. *J. Immunol.* **113**:1533, 1974.
 - 38) O'Brien AD, Rosenstreich DL, Metcalf ES and Scher I: Differential sensitivity of inbred mice to *Salmonella typhimurium*: A model for genetic regulation of innate resistance to bacterial infection. In genetic control of natural resistance to infection and malignancy. Edited by Skamene, E., Kongshavn, P. A. L., and Landy, M. Academic Press, New York, p.101, 1980.
 - 39) O'Brien AD, Scher I and Formal SB: Effect of silica on the innate resistance of inbred mice to *Salmonella typhimurium* infection. *Infect. Immun.*, **25**:513, 1979.
 - 40) O'Brien AD, Taylor BA and Rosenstreich DL: Genetic control of natural resistance to *Salmonella typhimurium* in mice during the late phase of infection. *J. Immunol.*, **133**:3313, 1984.
 - 41) Odds FC: Pathogenesis of candidosis, In *Candida* and candidosis. University Park Press. Baltimore. p.189, 1979.
 - 42) Pearsall, NN, Adams BL and Bunni, R.: Immunologic responses to *Candida albicans*. III. Effects of passive transfer of lymphoid cells or serum on murine candidiasis. *J. Immunol.*,

120:1176, 1978.

- 43) Pietrangeli C, Pang KC, Skamene E and Kongs-havn PAL: Characteristics of mononuclear phagocytes mediating antilisterial resistance in splenectomized mice. *Infect Immun.*, **39**:742, 1983.
- 44) Rifkind D, Marchioro TL, Schnech SA and Hill RB: Systemic fungal infections complicating renal transplantation and immunosuppressive therapy. *Am. J. Med.*, **43**:28, 1967.
- 45) Rogers TJ, Balish E and Manning DD: The role of thymus-dependent cell-mediated immunity in resistance to experimental disseminated candidiasis. *RES J. Reticuloendothel. Soc.*, **20**:291, 1976.
- 46) Skamene E and Chayasirisobhon: Enhanced resistance to *Listeria monocytogenes* in splenectomized mice. *Immunology*, **33**:851, 1977.
- 47) Skamene E, Chayasirisobhon W and Kongs-havn PAL: Increased phagocyte activity of splenectomized mice challenged with listeria. *Immunology*, **34**:901, 1978.
- 48) Sohnle PG, Frank MM and Kirkpatrick CH: Mechanisms involved in elimination of organisms from experimental cutaneous *Candida albicans* infections in guinea pigs. *J. Immunol.*, **11**:523, 1976.
- 49) Unaue ER: The regulation of lymphocyte functions by the macrophages. *Immunol. Rev.*, **40**:227, 1978.
- 50) Valdimarsson H, Higgs JM, Wells RS, Holt PJJ, Yamamura M and Hobbs JR: Immune abnormalities associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *Cell Immunol.*, **6**:348,1973.
- 51) Van Loveren H, Snoeck M and Denotter W: Effect of silica on macrophages and lymphocytes. *RES J. Reticuloendothel. Soc.*, **6**:523, 1977.
- 52) Von Behren LA, Chaudhary S, Khardori N, Rabinovich S, Shu MD and Tewari RP: Effect of silica on the susceptibility of mice to experimental histoplasmosis. *J. Reticuloendothel. Soc.*, **34**:99, 1983.
- 53) Von Behren LA, Chaudhary S, Rabinovich S, Shu MD and Tewari RP: Protective effect of poly-2-vinylpyridine-N-oxide on susceptibility of silica-treated mice to experimental histoplasmosis. *Infect. Immun.*, **42**:818, 1983.
- 54) Winner HI and Hurley R: *Candida albicans*, Little, Brown and Co., Boston, p.204, 1964.
- 55) Zarkower A, Scheuchenzuber WJ and Burns CA: Effects of silica dust inhalation on the susceptibility of mice to influenza infection. *Arch. Environ. Health*, **34**:372, 1979.
- 56) Zisman B, Hirsch MS and Allison AC: Selective effects of anti-macrophage serum, silica and antilymphocyte serum on pathogenesis of herpes virus infections in young adult mice. *J. Immunol.*, **104**:1155, 1970.