

에탄올이 단핵구의 Prostaglandins 생산에 미치는 영향

박 란 숙

승의여자 전문대학 식품영양과

Effect of Ethanol on Prostaglandins Production of Monocytes

Park, Ran-Sook

Department of Food and Nutrition, Sung Eui Women's College

ABSTRACT

The increase in alcohol consumption level has been noticed in Korea recently. Alcohol appreciably inhibits cell mediated immunity, and this may contribute to the high prevalence of serious infection such as pulmonary tuberculosis among alcoholic subjects.

The present study was undertaken to examine the effect of ethanol on the cyclooxygenase metabolites of human monocyte in vitro. Monocytes were activated with 800 units of gamma interferon(IFN- γ) for 3 days following apply of Ficoll-hypaque density gradient and gelatin coated flasks for separation of monocytes.

Ethanol, with addition of 100 mM, 300mM and 600 mM for 30 minutes to 10^6 monocytes with / without previous IFN- γ treatment, caused a dose dependent decrease in the production of thromboxane B₂, 6-keto-PGF_{1 α} and PGE₂ by radioimmunoassay at 6 hours after ethanol treatment. Quite different from the findings after 6 hours, there was dose dependent increase in three prostaglandins without IFN- γ treatment after 24 hours of incubation. With previous treatment of IFN- γ reduced productions of three prostaglandins at 24 hours than control in spite of ethanol stimulation. These findings show that IFN- γ can inhibit alcohol induced derangement of arachidonic acid metabolism of monocytes.

KEY WORDS : ethanol · monocyte · interferon- γ · PGE₂ · TXB₂ · 6-keto-PGF_{1 α} .

서 론

복잡하고 다양한 형태의 스트레스가 쌓이는 현대 사회에서 볼 수 있는 만성적 알코올(에탄올) 음료섭취의 지속적 증가는 구미각국에서 커다란 사회문제로 대두되고 있으며¹⁾²⁾, 우리나라의 경우 자세한 역학적 연구를 접할 수 없어 파악이 어려

접수일자 : 1991년 3월 7일

우나 일간 신문지상이나 매스미디어를 통하여 알코올 음료소비의 수준이 증가추세에 있음을 짐작할 수 있다. 알코올 음료섭취의 증가는 사회, 문화적으로 심각한 문제로 대두됨은 물론이거니와 의학적으로도 신체의 면역방어기전의 장애를 초래하는 등의 여러가지 문제가 생길 수 있다.

만성 알코올중독에 의한 간질환의 경우 지연형 과민반응이 감소되고 T 림파구와 자연살해세포

(natural killer cell)의 활성이 감소된다는 보고가 있었다⁸⁾. 실험적 에탄올 중독때에는 마우스의 대식세포(macrophage)막에 있는 면역글로불린에 대한 Fc 수용체와 보체인 C3b수용체 출현이 저해된다는 보고가 있으며⁴⁾, 만성 알코올 중독환자의 경우 결핵감염을 비롯한 중증감염의 빈도가 높다는 retrospective study도 있어서⁵⁾ 알코올 섭취가 체내 면역방어 전반에 걸쳐 기능저하를 일으킴을 알 수 있다.

단핵구는 말초혈액을 거쳐 조직내로 유입하면 대식세포가 되는데 기능 및 형태에 유사점이 많기 때문에 같이 취급하는 경우가 많다. 단핵구-대식세포(monocyte-macrophage)는 골수에서 유래하며 여러가지 세균이나 외부항원을 탐식, 소화하여 처리한 항원을 T 임파구에 전달하는 항원전달세포로서의 기능을 할 뿐만 아니라 T 임파구가 분비하는 감마인터페론(IFN- γ) 등의 림포카인에 의해 활성화 되면 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*), 살모넬라균(*Salmonella typhi*) 등과 여러가지 유해한 물질을 비특이적으로 제거하는 작동세포(effector cell)로서의 역할도 하며, 더 나아가 염증과 창상의 치유에도 관여하는 중요한 세포이다⁶⁾ 7). 단핵구는 면역세포종의 하나인 임파구에 비하여 세포막 지질에 다량의 arachidonic acid를 함유하고 있으며, arachidonic acid의 대사물질인 prostaglandin(PG)의 생산도 많다. PG는 지방산과 면역의 관계에 있어서 최근 깊이 연구되고 있는데 주로 T 임파구의 성장, 분화 그리고 대식세포에 작용하여 세포매개성 면역을 억제하는 등 염증과 면역을 조절하는 면역계의 중재자로서 역할을 한다⁸⁻¹⁰⁾.

국내에서의 알코올 연구를 보면 시험관 내에서 알코올이 fibrin 형성에 미치는 영향¹¹⁾, 또는 에탄올 섭취후 자발성 고혈압 백서의 혈압과 체중변동¹²⁾ 등이 있으며, 에탄올 투여가 면역세포에 미치는 영향에 관한 보고는 국내에서 찾아보기 어려웠다. 에탄올이 비특이성면역계의 주된 세포인 단핵구-대식세포의 세포막 지질인 arachidonic acid 대사에 미치는 영향에 관한 대부분의 외국 보고들은¹³⁾¹⁴⁾ 설치류의 복강대식세포를 사용하여

연구한 결과들이어서 프로스타글란딘의 profiles이 서로다른 사람에 적용하기에는 어렵다 할수있고, 사람 단핵구를 사용하여 에탄올이 cyclooxygenase pathway의 대사물질에 미치는 영향을 보고한 문헌은 알려진 바 없었다.

이에 따라 본 실험에서는 알코올이 사람 단핵구의 프로스타글란딘 생성에 미치는 영향을 연구하기 위하여, 말초혈 단핵구를 분리배양하고 면역학적 활성제인 감마인터페론으로 처리한 후 배양액내의 프로스타글란딘을 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 조사하였다..

재료 및 방법

1. 단핵구의 분리와 배양

1) 단핵세포(mononuclear cell)의 분리

건강한 성인에서 채혈한 신선한 농축백혈구를 적십자사혈액원으로부터 공급받아 사용하였다. 단핵구를 분리하기 위하여 잘 알려진 Ficoll-Hypaque 농도구배법을 시행하였다. 즉, 농축백혈구를 동량의 heparinized Hank's balanced salt solution (10 units heparin/ml)으로 잘 섞어서 희석한 다음 6ml의 Ficoll-Hypaque 용액이 있는 15ml conical tube의 상층에 조심스럽게 올린 다음 실온에서 400 \times g로 30분간 원심분리하여 농도구배를 시행하였다. 시험관의 중간에 생긴 단핵세포층을 걸러내어 Ca^{2+} 와 Mg^{2+} 이 없는 phosphate buffered saline (dPBS)에 부유하여 200 \times g, 4 $^{\circ}$ C에서 2회 세척하였다.

2) 단핵구의 분리

단핵구를 순수하게 분리하기 위하여 젤라틴으로 피복한 플라스크를 사용하는 Hassan 등¹⁵⁾의 방법을 이용하였다. 단핵세포들을 $2-4 \times 10^6$ /ml이 되게 Dulbecco's modified Eagle(DME)배지에 부유하여 2%의 100B gelatin(Fisher Laboratories, Fairlawn, NJ)으로 피복한 75cm² 플라스크(Corning glass works, Corning NY)에 15ml씩 주입하고 infrared automatic CO₂ 배양기(Nuair, Plymouth, MN)에서 1시간동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂로 배양하였다.

흡입기를 이용하여 무균적으로 비부착세포(non-adherent cell)를 제거하고나서 dPBS로 녹인 10mM ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)와 20% fetal calf serum(FCS, Hyclone, Sterile Systems, Inc., Logan, VT)이 포함되어 있는 DME를 동량으로 섞은 액 5ml씩을 각각의 젤라틴 피복플라스크에 넣었다. 37°C에 15분간 방치한 후 플라스크를 손바닥에 여러번 세게 부딪치는 물리적 충격을 가하여 세포를 박리하고 20% FCS-DME에 부유하여 120×g, 4°C로 원심분리하였다. 단핵세포를 분리할 때 혼입되었던 소수의 혈소판들은 젤라틴 피복플라스크를 사용할 때 제거할 수 있었다. 0.4% trypan blue 염색한 세포 생존율은 평균 95%였다. 단핵구를 확인하기 위하여 non-specific esterase 염색을 시행하였다¹⁶⁾. 때에 따라서는 세포를 분리하기 위하여 EDTA 대신에 cell dissociation solution을 사용하거나 cell scraper(Costar Corp., Cambridge, MA)를 이용하기도 하였으나 세포생존율은 EDTA의 경우가 가장 높았다.

3) 단핵구의 배양 및 에탄올 처치

위와 같은 방법으로 얻은 단핵구를 24 well Primaria culture plate(Falcon Labware, Becton Dickinson Co., Lincoln Park, NJ)에 1×10^6 cells/well씩 분주하여 2mM glutamine와, 25mM HEPES(N-2-Hydroxyethyl-piperazine-N'-2-ethanesulfonic acid), 100µg/ml의 gentamicin(GIBCO Laboratories, Grand Island, NY)등을 첨가한 20% FCS-DME배지로 배양하였다.

일부 well들은 단핵구를 활성화시키기 위하여 -20°C에 보관하고 있는 재조합 사람 감마인터페론(LBD-001, 럭키주식회사, 서울) 800단위/well을 3일동안 사용하였다. 감마인터페론 사용시에는 lipopolysaccharide(E. coli 0111:B4) 10ng/ml를 함께 투여하였다. 에탄올(Merck Co., Darmstadt, Germany)은 Dorio 등¹⁷⁾의 방법에 따라 배양액에 100mM, 300mM, 600mM 되게 각 well에 30분간 작용시켰다. 30분후 배양액을 일시에 제거하고 warm HBSS으로 세척한 다음 동일한 배지로 6시간 또는 24시간동안 배양하였다. 600mM까지의 에

탄올을 30분간 처치한 후의 단핵구의 생존율을 trypan blue 염색으로 관찰한 결과 95% 이상이었다.

2. 프로스타글란딘 방사면역측정법 (radioimmunoassay, RIA)¹⁸⁾

배양 6시간과 24시간에 각 well로부터 상층액을 모아 microcentrifuge tube에 넣고 4°C, 400×g로 15분간 원심분리하였다. 상청액 1ml에 5% 에탄올 19ml을 더하여 SEP-PAK C₁₈cartridge(Waters Associates, Milford, MA)를 통과시키고 메탄올 4ml로 용출시킨후 12×75mm 튜브에 넣고 N₂ 가스로 건조하였다. 0.7ml의 0.1% gelatin-phosphate buffered saline(0.01 M PBS, pH 7.0)로 희석하여 RIA전까지 -20°C에 보관하였다.

Arachidonic acid 대사 중 cyclooxygenase 경로의 프로스타글란딘을 측정하기 위한 RIA는 각각의 sample 300µl에 [³H] PGE₂, [³H]6-keto-PGF₁α와 [³H] thromboxane B₂(Amersham International Plc., Buckinghamshire, England)를 PBS-gel에 희석하여 total dpm 이 8,000~10,000이 되게 조절된 희석용액 100µl씩을 첨가하였다. 각각의 프로스타글란딘을 토끼에 면역하여 얻은 항체 antiplasma(1차 항체)를 200µl씩을 넣고 4°C에서 12시간동안 반응시켰다. charcoal 600mg, dextran 100mg을 PBC 100ml에 혼합하여 만든 charcoal 용액을 600µl씩 가하여 잘 섞은 뒤 15분간 실온에서 incubate하였다. 그 후 Beckman 4 B 원심분리기로 3,000rpm, 5분동안 원심침전시켜 1차 항체와 charcoal을 포함한 immune complex를 분리하였다. triton X-114, 2,5-diphenyloxazole(PPO)와 dibutyl phosphate(Eastman Kodak Co., Rochester, NY)을 섞은 HPLC 용의 xylene(Fisher Scientific, Fair lawn, NJ)으로 만든 scintillation cocktail을 14ml 가하고 잘섞은 다음 liquid scintillation counter(Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA)로 측정하였다.

Standard 프로스타글란딘은 Sigma 회사로부터 구입하여 PBS-gelatin으로 0.5µl부터 125µl까지 4 배수로 만들어 시료와 같이 처리하였다. 표준곡선 및 측정치의 통계처리를 위한 컴퓨터 프로그램¹⁹⁾

및 1차 항체와 2차 항체는 미국 루이지아나 주립 대학의 Daniel Hwang 교수로부터 제공받아 사용하였다. 제조회사를 명기하지 않은 시약들은 모두 Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo)로부터 구입하여 사용하였다. 결과는 RIA를 duplicate하여 평균과 표준편차를 계산하였다.

결 과

1. Thromboxane B₂ 치의 변화

대조군 단핵구의 경우 $7.96 \pm 0.43 \text{ ng/ml}$ 이고 감마 인터페론 처치 대조군 단핵구는 $7.88 \pm 0.43 \text{ ng/ml}$ 으로 차이가 없었다. 에탄올 농도를 100mM에서부터 600mM로 변화시켰을 때 thromboxane B₂의 생산은 감소되었으나, 감마인터페론으로 활성화시킨 군에서는 에탄올 처치에도 불구하고 대조군과 비슷하였다(표 1).

2. 6-keto-PGF₁α 치의 변화

알코올 처치후 6시간에 측정된 성적은 100mM의 경우 다소 증가하는 것 같았으나, 알코올 단독군들이나 감마인터페론으로 전처치시킨군들 모두 알코올농도에 관계없이 대조군과 유사하였다. 24시간 후에는 감마인터페론 비처치군에서는 알코올 농도가 증가할수록 6-keto-PGF₁α 측정치도 증가한 반면에 감마인터페론 처치군에서는 알코올농도가 증가할수록 대조군에 비하여 측정치가 감소됨이 관찰되었다(table 2).

3. PGE₂ 치의 변화

6시간후에 측정된 결과는 감마 인터페론으로 활성화 시키지 않은 대조군의 PGE₂ 치는 $368.79 \pm 41.53 \text{ pg/ml}$ 이고, 에탄올 농도가 100mM일 때는 $610.42 \pm 57.63 \text{ pg/ml}$ 로 증가를 보였으나 300mM와 600mM로 농도가 올라갈수록 PGE₂ 생산은 대조군에 비하여 감소되었다. 감마 인터페론 처치군의 경우는 $466.06 \pm 47.51 \text{ pg/ml}$ 이었고 에탄올 농도가 증가할수록 PGE₂ 생산은 각각 472.91 ± 49.41 , 418.24 ± 44.10 , $286.91 \pm 38.33 \text{ pg/ml}$ 로 감소되어감을 알 수 있다.

Table 1. Level of thromboxane B₂ of monocytes after 6 hours or 24 hours incubation following in vitro ethanol treatment for 30 minutes. Monocytes were activated with 800 units of IFN-γ for 3 days

	IFN-γ(-)	IFN-γ(+)
(6 Hours)		
Control	7.96 ± 0.43	7.88 ± 0.43
Ethanol 100 mM	7.65 ± 0.43	6.64 ± 0.36
Ethanol 300 mM	5.07 ± 0.29	9.29 ± 0.52
Ethanol 600 mM	7.21 ± 0.40	7.80 ± 0.47
(24 Hours)		
Control	5.58 ± 0.30	7.67 ± 0.41
Ethanol 100 mM	4.58 ± 0.26	7.30 ± 0.44
Ethanol 300 mM	7.01 ± 0.38	9.85 ± 0.59
Ethanol 600 mM	9.16 ± 0.56	6.78 ± 0.36

*nanogram per ml of culture supernatant with standard deviation

Table 2. Level of 6-keto-PGF₁α of monocytes after 6 hours or 24 hours incubation following in vitro ethanol treatment for 30 minutes. Monocytes were activated with 800 units of IFN-γ for 3 days

	IFN-γ(-)	IFN-γ(+)
(6 Hours)		
Control	2.13 ± 0.14	2.63 ± 0.15
Ethanol 100 mM	2.73 ± 0.16	2.39 ± 0.15
Ethanol 300 mM	2.58 ± 0.16	2.37 ± 0.15
Ethanol 600 mM	2.19 ± 0.14	2.43 ± 0.15
(24 Hours)		
Control	2.19 ± 0.14	2.48 ± 0.15
Ethanol 100 mM	2.71 ± 0.21	2.31 ± 0.14
Ethanol 300 mM	2.75 ± 0.15	2.28 ± 0.15
Ethanol 600 mM	2.85 ± 0.16	2.04 ± 0.15

*nanogram per ml of culture supernatant with standard deviation

24시간후에 보면 에탄올 농도가 증가할수록 PGE₂ 값도 증가하여 600mM군에서는 3배이상 생산하였다. 그러나 감마인터페론 처치군에서는 에탄올 처치를 하여도 증가하지 않았으며 600mM의 경우에는 감소되었다(table 3).

Table 3. Level of PGE₂ of monocytes 6 hours or 24 hours incubation following in vitro ethanol treatment for 30 minutes. Monocytes were activated with 800 units of IFN- γ for 3 days

	IFN- γ (-)	IFN- γ (+)
(6 Hours)		
Control	368.79 \pm 41.53	466.06 \pm 47.51
Ethanol 100 mM	610.42 \pm 57.63	472.91 \pm 49.41
Ethanol 300 mM	297.44 \pm 38.74	418.24 \pm 44.10
Ethanol 600 mM	295.40 \pm 38.89	286.91 \pm 38.33
(24 Hours)		
Control	189.55 \pm 36.22	460.60 \pm 46.56
Ethanol 100 mM	242.50 \pm 37.08	457.95 \pm 46.31
Ethanol 300 mM	448.10 \pm 46.05	NA
Ethanol 600 mM	611.82 \pm 57.67	317.84 \pm 39.39

"picogram per ml of culture supernatant with standard deviation, NA(not available)

고 찰

정상인의 신선한 말초혈액으로부터 분리하여 3 일동안 배양한 단핵구(monocyte)의 arachidonic acid 대사중 cyclooxygenase 경로의 프로스타글란딘 생산을 방사면역측정법으로 조사하였던 바 thromboxane B₂가 가장 많았고, 6-keto-PGF_{1 α} 그리고 PGE₂의 순서이었다. 이는 Pawlowski 등²⁰⁾이 혈소판을 제거하고난 후 배양한 사람 단핵구의 arachidonic acid 대사를 고압 액체크로마토그래피 방법(HPLC)으로 연구한 결과와 일치한다.

단핵구에 에탄올을 30분간 처치하고 6시간 배양후에 생산한 arachidonic acid 대사물을 측정할 결과는 thromboxane B₂, 6-keto-PGF_{1 α} , PGE₂ 등의 프로스타글란딘들이 대체적으로 대조군보다 감소되었으나, 600mM 농도로 자극한 다음 24시간동안 배양한 때에는 thromboxane B₂는 대조군의 2배로 증가되었고 PGE₂의 생산은 3배 증가되었다. 그러나 감마인터페론으로 3일동안 활성화시킨 단핵구의 경우 thromboxane B₂ 생산은 에탄올처치에도 불구하고 6시간후에는 대조군과 거의 같았으며, 24시간후에는 감소된 점으로 보아 에탄올과 감마 인터페론이 막지질에 대한 작용기전이 서로 다른

데에 기인한 것으로 보인다. PGE₂의 경우 감마인 터페론으로 활성화시키면 6시간과 24시간 모두 에탄올처치에 관계없이 모든 에탄올 농도에서 대조군보다 감소되었다.

쥐에 흡입장치를 이용하여 알코올 흡입을 유도 하면 혈장내의 PG level이 감소되며 그 원인은 알코올로 인하여 precursor fatty acid 인 dihomogammalinolenic acid(20:3 ω 6)와 arachidonic acid (20:4 ω 6)가 감소되기 때문이라고 한다²¹⁾. 그리고 생쥐의 복강대식세포를 알코올로 처치한 경우에는 세포막의 arachidonic acid 방출이 증가되었으나 PGE₂, 6-keto-PGF_{1 α} 와 5-HETE등의 eicosanoids 생산의 증가는 없었다는 보고가 있었다¹³⁾ 에탄올 자극이 생쥐 복강대식세포의 arachidonic acid 대사에 미치는 영향을 보면 알코올이 저농도(86 mM이하)일때는 6-keto-PGF_{1 α} 생산이 억제되지만 lipoxigenase 경로의 LTC₄는 영향을 받지 않았다¹⁴⁾. 본 실험의 6시간후의 성적은 이 보고들과 일치하였으나 배양 24시간후에 측정된 프로스타글란딘 값들은 대조군보다 증가하여 이들의 보고와는 뚜렷하게 달랐다. 현재로서는 이와 같이 24시간에 측정된 값이 증가하는 경향을 보이는 원인이 무엇인지 알 수 없다.

위와 같이 설치류에서 보고된 에탄올에 의한 프로스타글란딘 생산감소의 결과는 본실험과 같이 사람 단핵구에 에탄올을 처치한 결과와 같이 비교하기에는 어려운 점이 많다. 그리고 사람과 설치류의 단핵구-대식세포의 프로스타글란딘 합성은 서로 달라서 설치류의 경우 휴식상태(resting)의 복강대식 세포는 6-keto-PGF_{1 α} (PGI₂)가 주 생산물이고 PGE₂, LTC(lukotriene C)의 순서로 생산하지만 활성화되면 소량의 thromboxane B₂와 PGE₂를 생산한다²²⁾. 이와는 대조적으로 사람 단핵구의 경우는 본 실험에서와 같이 thromboxane B₂가 주산물이고, calcium ionophore A23187로 자극하는 경우에는 주로 lipoxigenase 경로의 대사물을 생산한다²⁰⁾²³⁾.

PGE₂는 사람 임파구의 인터루킨-2(interleukin-2)생산을 억제한다고 알려졌다²⁴⁾ 최근에 인터루킨-2는 T 임파구의 활성화와 성장을 촉진할 뿐

만 아니라 단핵구의 PGE₂와 thromboxane B₂생산을 증가시킨다고 보고되었다²⁵⁾. 이와 같은 PGE₂의 증가는 역으로 인터루킨-2를 감소시켜 T 임파구의 성장과 분화 그리고 림포카인(lymphokines)생산을 억제하여 세포매개성 면역에 negative feedback으로 작용할 수 있다고 한다²⁶⁾. 본 실험에서는 감마인터페론으로 단핵구를 미리 활성화 시킨 경우, 600mM 에탄올 처치 후 24시간의 thromboxane B₂ 측정값이 대조군에 비하여 오히려 감소되었다. 이와 같은 감소는 단핵구가 활성화되었기 때문에 생긴 결과일 것이다.

요 약

에탄올이 면역계의 항원전달세포이며, 동시에 감마인터페론 등의 림포카인에 의해 활성화되면 작동세포의 역할을 하는 단핵구-대식세포의 arachidonic acid 대사의 cyclooxygenase 경로의 프로스타글란딘 생산에 미치는 영향을 연구하기 위하여 감마인터페론으로 전처치하여 활성화시킨 단핵구와 대조군 단핵구를 사용하여 방사면역측정법으로 프로스타글란딘들을 측정하였다.

건강한 성인의 말초혈액으로 Ficoll-Hypaque 용액을 이용한 농도구배법과 젤라틴 피복 플라스크를 이용하여 단핵구를 순수하게 분리한 다음 800 단위의 감마 인터페론을 사용하여 3일동안 단핵구를 활성화시켰다. 감마인터페론으로 활성화 시키지 않은 10⁶개의 단핵구에 100mM, 300mM, 600 mM의 에탄올을 30분간 반응시킨 후 6시간후에 thromboxane B₂, PGE₂와 6-keto-PGF₁α를 측정하였더니 모두 알코올 농도가 증가할수록 프로스타글란딘치가 감소하였으나, 이와는 반대로 24시간 후에 측정된 결과는 알코올 농도가 증가할수록 thromboxane B₂, 6-keto-PGF₁α, 와 PGE₂ 모두 대조군에 비하여 생산이 증가하였다.

감마인터페론으로 전처치한 경우에는 알코올 처치에 관계없이 세가지 프로스타글란딘들 모두 6시간과 24시간에서 대조군보다 감소되었다. 이와 같은 성적들로 미루어 볼 때 감마인터페론 처치가 에탄올로 유발한 단핵구 arachidonic acid 대사의

변화를 억제한다고 사료된다.

Literature cited

- 1) Babor TF. Taking Stock : Method and theory in cross-national research. *Ann N Y Aca Sci* 472 : 1-9, 1986
- 2) Österberg Esa. Alcohol-related problems in cross-national perspective : Results of the ISACE study. *Ann N Y Aca Sci* 47 : 10-20, 1986
- 3) MacGregor RR. Ethanol and immune defense. *JAMA* 256 : 1474-1479, 1986
- 4) Bagasra O, Howedy A, Kajdacsy-Balla A. Macrophage function in chronic experimental alcoholism. I. Modulation of surface receptors and phagocytosis. *Immunology* 65 : 405-409, 1988
- 5) Adams HG, Jordan C. Infections in the alcoholic. *Med Clin North Am* 68 : 179-200, 1984
- 6) North RJ. The concepts of the activated macrophage. *J Immunol* 121 : 806-809, 1978
- 7) Bach FH. Cell-Mediated Immunity : Its basis and analysis. *Nutrition* 6(1) : 2-4, 1990
- 8) Nathan CF, Murray HW, Cohn ZA. The macrophage as an effector cell. *New Eng J Med* 303 : 622-626, 1980
- 9) Kinsella JE, Lokesh, Broughton S, Whelan J. Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids : Potential effects on the modulation of inflammatory and immune cells : *An overview Nutrition* 6(1) : 24-44, 1990
- 10) Johnston PV. Lipid modulation of immune responses, In *Nutrition and Immunology*, ed. by Chandre RK, 37-86, Alan R. Liss Inc, New York, 1988
- 11) 조경근, 최진. 시험관내에서 알코올이 fibrin 형성에 미치는 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집, 41 : 25-34, 1988
- 12) 안성기, 구자란, 강석환, 이매주, 김기순. 장기간 nicotinic 및 ethanol을 섭취한 자발성 고혈압 백서의 혈압 및 체중변동. 한양의학술지 8 : 839-849, 1988
- 13) Diez E, Balsinde J, Aracil M, Schüller A. Ethanol induces release of arachidonic acid but not synthesis of eicosanoids in mouse peritoneal macro-

- phages. *Biochim Biophys Acta* 921 : 82-91, 1987
- 14) Fradin A, Henson PM, Murphy R. The effect of ethanol on arachidonic acid metabolism in the murine peritoneal macrophage. *Prostaglandins* 33 : 579-589, 1987
 - 15) Hassan NF, Campbell DE, Douglas SD. Purification of human monocytes on gelatin-coated surfaces. *J Immunol Methods* 95 : 273-276, 1986
 - 16) Koski IR, Poplack DG, Blaese RM. A nonspecific esterase stain for the identification of monocytes and macrophages. In vitro methods of cell mediated and tumor immunity, ed. by Bloom B, David J. 359-360, Academic Press, New York, 1976
 - 17) Dorio RJ, Hoek JB, Rubin E, Forman HJ. Ethanol modulation of rat alveolar macrophage superoxide production. *Biochem Pharmacol* 37 : 3528-3531, 1988
 - 18) Hwang DH. Radioimmunoassay for eicosanoids. In prostaglandins : Research and Clinical Update, ed. by Longenecker GL, Schaffer SW. Alpha Editions, USA (xerox copy from Dr. Hwang) 1987
 - 19) Duddleson WG, Midgley AR, Niswender GD. Computer program sequence for analysis and summary of radioimmunoassay data. *Comput Biomed Res* 5 : 205-217, 1972
 - 20) Pawlowski NA, Kaplan G, Hamill A, Cohn ZA, Scott WA. Arachidonic acid metabolism by human monocytes. Studies with platelet-depleted cultures. *J Exp Med* 158 : 393-412, 1983
 - 21) Karanian JW, Yergey J, Salem N Jr. Implications of alcohol-induced alterations in the prostaglandin profile of the vascular system. *Ann N Y Acad Sci* 492 : 331-334, 1987
 - 22) Scott WA, Pawlowski NA, Murray HW, Andreach M, Zrike J, Cohn ZA. Regulation of arachidonic acid metabolism by macrophage activation. *J Exp Med* 155 : 1148-1160, 1982
 - 23) Tripp CS, Mahoney My, Needleman P. Calcium ionophore enables soluble agonists to stimulate macrophage 5-lipoxygenase. *J Biol Chem* 260 : 5895-5898, 1985
 - 24) Rappaport RS, Dodge GR. Prostaglandin E inhibits the production of human interleukin 2. *J Exp Med* 155 : 943-948, 1982
 - 25) Remick DG, Larrick JW, Nguyen DT, Kunkel SL. Stimulation of prostaglandin E₂ and thromboxane B₂ production by human monocytes in response to interleukin-2. *Biochem Biophys Res Commun* 147 : 86-93, 1987
 - 26) Hwang D. Essential fatty acids and immune response, *FASEB J* 3 : 2052-2061, 1989