

장기간 알콜 투여가 생쥐 가슴샘에서 T 림프구의 분화와  
IL-2 분비 저해에 미치는 면역조직화학적 연구

김진택 · 박인식 · 안상현

Immunohistochemical Study on the Inhibition of T lymphocytic Differentiation  
and Secretion of IL-2 in Mouse Thymus by Chronic Alcohol administration.

Jin Taek Kim · In Sick Park · Sang Hyun Ahn

Dept. of Anatomy, Oriental Medical College, Dongguk University.

ABSTRACT

Alcohol is a major risk factor for several diseases and especially excessive, long-term alcohol consumption are causes the damage of immunity such as the inhibition of secretion of lymphokine and proliferation of immune component cell. This study observed that the inhibition of T lymphocytic differentiation and secretion of interleukin 2(IL-2) induced in thymus of ICR mouse by chronic alcohol administration. After 8% alcohol voluntarily administered for 120 days, the thymic tissue immunohistochemically stained by following ABC method that used monoclonal antibody including L3T4(CD4), Ly-2(CD8), and IL-2 receptor(CD25R) after embedding with paraffin.

The results were as follows.

1. The size of thymic medulla in test group reduced than control group.
2. The number of helper T lymphocyte, cytotoxic T lymphocyte, and IL-2 receptor were decreased in thymic medulla and cortico-medullary junction of test group and the degree of CD4, CD8, and CD25R positive reaction were softened in test group.

These results indicated that the secretion of IL-2 in thymus was inhibited by chronic alcohol administration and subsequently prevented to differentiate from thymocytes to T lymphocytes. As this view, cell mediated immunity were reduced by chronic alcohol administration.

## I. 서 론

알콜은 애용되고 있는 정신활동성 화학물질로서 일시적 혹은 장기적으로 과다섭취되었을 때 체중손실, 중추신경계의 손상, 위궤양, 내분비계의 손상, 간염 및 간경화 등과 같은 건강상의 문제를 일으키는 것으로 알려져 있다. 특히 알콜을 과음한 임신모가 분만한 정신박약, 뇌왜소증 및 면역결핍 등의 증상을 보이는 태아성 알콜증(fetal alcohol syndrome) 아이가 사회문제로 대두되는 것으로 Abel(1985), Johnson 들(1981) 그리고 Miller와 Dow Edwards (1988) 등이 보고하였다. 한편 알콜은 면역계의 손상도 일으키는 것으로 알려져 있는데, Adams와 Jordan(1984)는 숙주의 보호능력 감소에 의한 미생물 감염에 대한 감수성 증가를, Dehne 들(1987), Kaplan(1986), Mac Gregor (1986) 그리고 Mufti 들(1988) 등은 면역감시(immune surveillance)기전의 약화로 인한 여러 가지 암 발생빈도의 증가, 세포성 면역반응의 억제 그리고 자연살해(natural killer : NK)세포의 활성억제 등을 보고하였다. 특히 *in vitro*에서 행해진 하 들(1990)의 연구는 알콜에 의한 면역반응을 조절하는 cytokine 인 interleukine 2(IL-2)의 분비억제를 규명한 것으로, IL-2가 관여하는 면역연쇄(immune cascade)기전인 가슴샘에서의 T 림프구의 분화와 성숙이 알콜에 의해 저해됨을 시사하고 있다.

가슴샘에서 일어나는 T 림프구의 분화와 성숙은 우선 골수에서 만들어진 전구 가슴샘세포가 피질부로 들어가 가슴샘 피질 상피세포(thymic cortical epithelial cell)와 접촉하여 양성선택되고 다시 피질-수질 경계부위(cortico-medullary junction)로 이동하여 항원제공세포(antigen presenting cell : APC)인 대식세포(macrophage)와 수지상세포(interdigitating

cell)에 의해 자기항원성 가슴샘세포(thymocytes)가 제거되는 음성도태의 과정을 거치게 된다고 Boyd와 Hugo(1991), Robinson(1991) 그리고 Roitt 들(1993) 등이 보고하였다.

IL-2는 세포성 면역반응을 조절하는 중추적인 Lymphokine의 하나로 도움 T 림프구에서 생성, 분비되어 1차 면역기관인 가슴샘에 작용하여 가슴샘세포의 성장과 분화과정인 양·음성도태에 관여한다고 Cohen 들(1992)이 보고하였다. Baldari 들(1991)과 Beschorner 들(1987)은 IL-2 분비를 억제하는 cyclosporin A에 의한 가슴샘 수질의 퇴축을, 김 들(1995)은 sarcoma 180 세포에 의한 IL-2 분비증가시 나타나는 가슴샘세포의 성장과 분화의 변화를 보고하였다.

본 실험은 장기간 알콜 투여된 생쥐 가슴샘의 T 림프구와 IL-2 수용기의 변화를 관찰하여 가슴샘에서 일어나는 IL-2 분비 저해로 유발된 가슴샘세포의 분화, 성숙 저해에 이르는 면역연쇄반응을 규명하기 위해서 행해졌다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물

태령 4주된 건강한 ICR계 숫컷 생쥐를 무균동물사육장치내에서 2주간 사육하여 적응시킨 후, 체중 30g정도인 생쥐를 선별하여 대조군과 alcohol을 투여한 실험군으로 구분하였다. 대조군과 실험군 각 군에 30마리씩 배정하여 사용하였다.

### 2. 투여 Alcohol의 제조 및 투여

ethanol를 증류수로 희석하여 8% ethanol을 만들어 120일동안 음료수로써 공급하여 마음

대로 마시도록 하였다.

### 3. 사용항체

본 실험에서 사용된 항체는 normal rabbit serum(Vector LAB, USA), normal goat serum(Vector LAB, USA), rat anti-mouse L3T4(CD 4; Caltag LAB, USA), rat anti-mouse Ly-2(CD 8; Caltag LAB, USA), rat anti-mouse IL-2 receptor(CD25RB-Chain; Caltag LAB, USA), biotinylated rabbit anti-rat IgG(Vector LAB, USA) 그리고 Avidin Biotin Complex(ABC; Vector LAB, USA) 등이다.

### 4. 조직표본 작성

알콜을 120일 동안 투여한 후 경추탈구로 생쥐를 희생시켜 가슴샘을 적출한 후 10% 중성포르말린 용액에 실온에서 24시간 동안 고정하였다. 고정된 조직을 통상적인 방법으로 paraffin에 포매하고 5 m두께로 연속절편을 만들었다.

### 5. 면역조직화학 염색

조직절편은 proteolysis를 위해 0.05% pepsin이 포함된 0.01N HCl 용액(pH2.0)에 5분간 처리한 후, 1:500으로 희석된 blocking serum인 normal rabbit serum에 30분동안 반응시킨 후 PBS로 수세하고, 1:500으로 희석한 1차 항체인 rat anti-mouse L3T4, rat anti-mouse Ly-2 그리고 rat anti-mouse IL-2 receptor에 실온에서 4시간동안 반응시킨 후 PBS로 수세하였다. 그런 다음 1:250으로 희석된 2차 항체인 biotinylated rabbit anti-rat IgG에 실온에서 1시간동안 반응시킨 후 PBS로 수세하고, Avidin biotin complex(ABC)에 30분간 반응시켰다. 0.0125% 3, 3'-diaminobenzidine과 0.01% Hydro-

gen peroxide이 포함된 0.05M tris-HCl 완충용액(pH7.4)에서 발색시킨 후, hematoxylin으로 대조염색하여 광학현미경(BH2, Olympus, Japan)으로 관찰하였다.

## III. 결 과

알콜을 120일 투여한 실험군은 대조군에 비해 체중손실과 가슴샘 크기의 감소가 나타났다. 아울러 실험군은 대조군에 비해 가슴샘 수질(medulla)의 크기가 줄어든 것으로 관찰되었지만 피질(cortex) 크기의 변화는 나타나지 않았다.

항 L3T4(CD4)항체에 양성반응을 보인 도움 T 림프구는 대조군에서 피질-수질 경계부위(cortico-medullary junction: CMJ)에서 주로 분포하였으며(Fig. 1) 수질에서도 일부 나타났다. CMJ 주변의 피질에서는 발견되지 않았다. 한편 대조군의 항 L3T4항체에 대한 양성 반응성은 CMJ에서 높게 나타났으며, 일부 수질과 CMJ 주변의 피질에서는 반응성이 비교적 약하게 나타났다. 양성반응을 보인 세포의 형태는 구형의 핵주변부 세포질만 짙은 갈색으로 염색되어 얇은 띠를 형성하고 있었다. 그러나 이러한 CD4 양성반응세포의 분포와 반응성은 실험군에서는 다르게 나타났는데 우선 도움 T 림프구수가 감소되었으며 주로 CMJ와 수질에서 관찰되었다(Fig. 2). 항 L3T4항체에 대한 반응성도 약화된 것으로 나타났으며 대조군에서 관찰되었던 갈색 원반형의 띠는 CMJ와 수질부에서는 관찰할 수 없었다.

항 IL-2R(CD25R)항체에 양성반응을 보이는 IL-2 수용기를 가진 가슴샘세포는 대조군에서 주로 CMJ에서 나타나며, 수질에서도 일부 관찰되었다(Fig. 3). 항 IL-2R항체에 대한 양성

(4) 장기간 알콜 투여가 생쥐 가슴샘에서 T림프구의 분화와 IL-2 분비 저해에 미치는 면역조직화학적 연구

반응성은 약하게 나타났으나 얇아진 갈색 원반형 띠는 관찰할 수 있었다. 실험군에서는 대조군에 비해 이러한 IL-2 수용기를 가진 가슴샘세포의 수는 감소되었고 반응성도 약하게 나타났으나 그 분포지역은 크게 변화되지 않았다(Fig. 4).

항 Ly2(CD8)항체에 양성반응을 보인 세포독성 T 림프구는 대조군에서 도움 T 림프구와 유사하게 CMJ에서 반응세포수가 가장 많이 관찰되었으며 수질에서도 일부 나타났다(Fig. 5). CMJ 주변의 피질에서도 세포독성 T 림프구가 일부 나타났지만 외막쪽으로 갈수록 세포독성 T림프구는 관찰되지 않았다. 한편 대조군에서 나타난 항 Ly2항체에 대한 세포독성 T림프구의 양성반응성은 CMJ에서 강했으며 진한 갈색 원반형 띠가 나타나는 것으로 관찰되었다. 그러나 대조군에 비해 알콜이 장기간 투여된 실험군에서는 세포독성 T 림프구수는 감소하였고 반응성도 약하게 관찰되었다(Fig. 6). 그리고 이러한 변화는 주로 CMJ에서 관찰되었다.

#### IV. 고 찰

신경전환성 약물인 알콜은 때론 남용되어 건강상의 문제를 야기시키는데 신경계의 경우, 혈관-뇌 장벽을 통과한 알콜이 대뇌피질의 활동을 조절하는 뇌간부(brain stem) 상단의 망상형성부(reticular formation)에 작용함으로써 중추신경계의 기능을 억제한다고 Lee(1979), Taylor(1982) 그리고 Torvik 들(1982) 등이 보고하였다. 아울러 Cohen 들(1980)은 혈중알콜농도의 증가가 연수의 기능을 억제하여 호흡기능을 마비시키는 것으로 보고하였고, Mile Cox와 Wei-jen(1991)은 알콜이 노에피네프린의

분비를 억제하여 그로 인해 우울 효과(depressant effect)를 일으킨다고 하였다. 알콜에 의한 내분비계의 손상은 Gordon 들(1976), Kley 들(1979) 그리고 Van Thiel(1981) 등에 의해 보고되었는데 남성의 경우 testosterone의 분비 중단과 androgen이 estrogen으로의 전환이 증가되어 여성화(feminization)-성불능증(sexual impotence), 가슴확대, 수염소실 그리고 고환 축소 등—를 들 수가 있다. Chanarin(1982), Kikuchi와 Kako(1970) 그리고 Lox(1982) 등은 알콜에 의한 심근증(cardiomyopathy), 심부정맥(cardiac arrhythmias) 그리고 고혈압(hypertention) 등의 심맥관계 손상을 보고하였다. 한편 알콜을 흡수하는 소화기계의 경우 가장 직접적인 손상을 입는 부위인데 특히 위는 점막층을 파괴시키는 심한 구토(vomiting)와 점막층 탈락, 부위의 위산에 의한 상해로 생긴 위궤양(gastric ulcer) 등을 일으키는 것으로 Geall 들(1970)과 Ivey 들(1980)가 보고하였다. 알콜은 여러단계의 대사 과정을 통해서 간에서 제거되는데, Lieber(1980), Nakano와 Lieber(1982) 그리고 Orrego 들(1981) 등은 간에서 대사되는 알콜에 의해 야기된 지방산(fatty acid) 축적에 의한 지방간(fatty liver), 염증에 의해 생긴 간염(hepatitis) 그리고 간세포가 섬유성 조직으로 바뀐 간경변(hapato-cirrhosis) 등의 간기능 저하를 보고하였다.

특히 알콜이 면역계에 미치는 손상으로 Adams와 Jordan(1984)는 알콜에 의한 결핵균, 폐렴구균, 폐렴간균, *Hemaphilus influenzae*, *Bacteroides fragilis* 및 *Listeria* 등에 대한 숙주 감수성이 증가한다는 보고를 하였으며, 장기간 알콜 투여된 실험동물과 알콜리즘 환자의 경우 비장과 흉선의 무게 감소와 여러 가지 면역이상 즉, 순환 백혈구수의 감소, 항체반응성의 장애, 마이트젠(mitogen)에 대한 림프구 증식반응의

감소, recall antigen에 대한 지연성 과민(delayed-type hypersensitivity)반응으로 측정된 세포성 면역반응 억제, 자연살해(natural killer, NK)세포의 기능을 억제하여 마우스에 있어서 종양발생을 촉진, 면역반응을 조절하는 사이토카인의 분비를 억제한다고 하들(1991), Dehne 들(1987), Kaplan(1986) 그리고 Mac Gregor(1986) 등이 보고하였다.

가슴샘세포가 세포성 면역의 중추인 T 림프구로 되는 분화와 성숙과정은 가슴샘 피질에서 시작하여 수질에서 완료된다고 Boyd와 Hugo(1991), Robinson(1991) 그리고 Roitt들(1993) 등에 의해 보고되었으며, 그 과정은 전구 가슴샘세포가 피질로 들어가 TCR 수용체가 아주 약하게 표현되는 CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 양성 세포로 분화되고 피질부내로 더 깊이 이동하여 가슴샘 피질 상피세포(thymic cortical epithelial cell: TCE)에 부착된다. TCE는 신장되고 분지되어 가슴샘세포(thymocyte)와 접촉할 수 있는 넓은 영역을 제공하며 가슴샘세포의 T 세포 수용기(T cell receptor: TCR)가 이들과의 접촉을 통하여 상피성 구조조직적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC) 항원에 노출되므로써 양성선택이 일어나고 그 결과 얻어진 가슴샘세포는 MHC 클래스 II와 반응한 CD3<sup>+</sup> TCR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup>와 MHC 클래스 I과 반응한 CD3<sup>+</sup> TCR<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> 양상으로 나타난다. 그리고 자기반응성 TCR은 피질-수질 경계부위에 있는 APC인 대식세포와 수지상세포에 의해서 제공되는 자기 항원과 접촉을 통하여 제거되는데 이를 음성도태라고 하며 그 과정을 통해 얻어진 세포는 CD3<sup>+</sup> TCR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup>와 CD3<sup>+</sup> TCR<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> 양상으로 나타난다. 그리고 Finkel들(1991)은 이러한 과정을 통해서 가슴샘을 떠나는 세포는 총 가슴세포중의 5% 이하이며 나머지는 양·음

성도태과정의 결과로 programmed cell death라고 불리는 apoptosis에 의해서 사멸되며, 사멸되는 세포, 즉 apoptosis되는 세포의 수가 많으면 가슴샘이 퇴축(involution)되고 apoptosis되는 세포보다 완전히 분열되는 세포의 수가 많으면 가슴샘이 비대해진다고 하였고, Cohen들(1992)은 IL-2가 T 림프구의 증식 증가뿐만 아니라 이러한 apoptosis 유도 억제에도 관여하는 것으로 보고하였다.

IL-2는 활성화된 도움 T 림프구에서 분비하는 세포성 면역의 중추역할을 하는 림포카인으로 세포독성 T림프구, B 림프구, NK세포, 림포카인활성살해(lymphokine activated killer, LAK)세포와 단핵구를 활성화하는 것으로 하(1991), Minami 들(1993) 그리고 Smith(1988)가 보고하였으며, 최근에는 IL-2와 LAK세포가 암치료를 위한 면역요법으로 사용되고 있는 실정이다.

장기간 알콜 투여로 인한 생쥐 가슴샘에서의 T 림프구의 분화와 IL-2 분비 저해를 조사하기 위해서 행해진 본 연구는 ICR계 생쥐에게 알콜을 120일 동안 투여한 후 가슴샘에서의 도움 T 림프구, 세포독성 T 림프구 그리고 IL-2 수용기의 분포양상과 반응성의 변화를 면역조직화학적 염색하여 관찰하였다.

알콜 120일 투여 후 실험군은 대조군에 비해 체중이 손실된 것을 확인할 수 있었으며 이는 Mile Cox와 Wei-Jen(1991)이 보고한 것과 일치하는 것으로 알콜 섭취로 인한 불충분한 영양공급의 결과로 생각된다. 실험군의 가슴샘 크기는 대조군에 비해 감소되었는데 이는 가슴샘 수질의 크기 감소에 의한 것으로 cyclosporin A에 의한 IL-2 분비 억제시 나타나는 가슴샘 수질 감소를 보고한 Beschorner 들(1987)와 Shevach(1985)의 결과와 일치하는 것이며 IL-2의 apoptosis 유도 억제를 보고한 Cohen

(1992)의 결과로 미루어 알콜의 장기간 투여에 의한 IL-2 분비저해로 유발된 apoptosis 증가의 결과로 사료된다.

IL-2 수용기는 대조군에서는 CMJ에서 주로 나타나는데 이는 CMJ가 가슴샘세포의 분화와 성숙이 완료되어 혈관을 통해 순환하는 T 림프구가 있는 지역이므로 분화, 성숙에 관여하는 IL-2에 대한 수용기를 가진 T 림프구가 다수 존재하기 때문이며 이는 Boyd와 Hugo(1991)과 Robinson(1991)의 보고와 일치하는 것이다. 그러나 실험군에서는 알콜에 의해 IL-2의 분비가 억제되어 그 결과 성숙된 T 림프구에서 관찰이 가능한 IL-2 수용기가 CMJ에서 잘 나타나지 않는 것으로 관찰되었다. 이러한 결과는 김 들(1995)이 보고한 복수암에 의한 IL-2 분비증가시 CMJ에서 나타나는 IL-2 수용기의 증가와 연관지어 생각할 수 있다.

알콜에 의한 IL-2 분비 저해는 가슴샘세포의 분화, 성숙에 영향을 미친다고 Cohen(1992)과 김 들(1995)은 보고하였는데 본 실험에서도 실험군이 대조군에 비해 분화, 성숙된 CD4와 CD8 양성반응세포 즉, 도움 T 림프구와 세포독성 T 림프구의 수가 감소하였고 양성반응성도 약화된 것으로 CMJ에서 관찰할 수 있었다. 이러한 실험군에서 나타난 분화, 성숙된 가슴샘세포의 감소는 IL-2 분비 저해에 의한 것이며 그 결과 apoptosis되는 가슴샘세포가 증가된 것으로 사료된다. 그러나 본 실험에서는 apoptosis에 관여하는 대식세포와 apoptosis된 세포의 분포 및 그 수에 대해서는 조사하지 않았다. 이러한 본 연구의 결과는 T 림프구의 분화와 성숙과정의 완료가 CMJ에서 일어난다는 Ewijk(1991)와 Roitt 들(1993)의 보고와 일치하는 것으로 나타났다.

이상의 결과로 볼 때 장기간 알콜 투여된 생쥐는 IL-2의 생성과 분비가 저해되며 그 결과

가슴샘세포의 성숙, 분열이 영향을 받아 CMJ에서 성숙한 도움 T 림프구와 세포독성 T 림프구의 수가 감소된다. 이러한 알콜에 의한 가슴샘세포의 분화, 성숙저해는 세포성 면역을 근원적으로 저해하는 것으로 그 결과 면역연쇄에 손상을 끼칠 것으로 사료된다.

## V. 결 론

정신전환성 약물로서 과용되었을 때 인체의 거의 모든 부분에서 건강상의 문제를 야기시키는 알콜이 장기간 투여되었을 때 일어나는 일차면역기관인 가슴샘에서 T 림프구의 분화와 IL-2 분비 저해를 조사하기 위해 알콜을 120 일동안 ICR계 생쥐에게 투여한 후 가슴샘을 적출하여 항 CD4(L3T4)항체, 항 CD8(Ly-2)항체 그리고 항 CD25R(IL-2R-chain) 등의 monoclonal antibody를 사용한 ABC법으로 면역조직화학적 염색을 한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

그 결과 실험군은 대조군에 비해 가슴샘 수질의 크기가 감소된 것으로 나타났으나 피질은 아무런 변화가 관찰되지 않았다. 도움 T 림프구, 세포독성 T 림프구 그리고 IL-2 수용기는 대조군에서 주로 CMJ에서 나타났으며 일부 수질과 CMJ주변 피질에서 관찰되었다. 그리고 대조군에서의 항 L3T4항체, 항 ly-2항체, 항 IL-2R항체에 대한 양성반응성은 CMJ에서 높게 나타났으며 양성반응을 보인 세포는 구형의 핵주변부 세포질만 염색된 갈색 원반형의 띠가 관찰되었다. 그러나 실험군에서는 도움 T 림프구, 세포독성 T 림프구 그리고 IL-2 수용기의 수가 감소되었고 이러한 감소는 CMJ에서 잘 관찰되었다. 항 L3T4항체, 항 ly-2항체, 항 IL-2R항체에 대한 양성반응성도 실험군에서는 약

해졌고 갈색 원반형의 띠도 약하게 일부 CMJ에서 관찰되었다.

이상의 결과로 볼 때 장기간 알콜 투여된 생쥐는 IL-2의 생성 및 분비가 저해되며 그 결과 가슴샘세포의 성숙, 분열이 영향을 받아 피질-수질 경계부에서 성숙한 도움 T 림프구와 세포독성 T 림프구의 수가 감소된다. 이러한 알콜에 의한 가슴샘세포의 분화, 성숙저해는 세포성 면역을 근원적으로 저해하는 것으로 사료된다.

## VI. 참고 문헌

1. 김진택, 김동환, 안상현 : Sarcoma 180 cell 이 생쥐 가슴샘의 T 림프구와 IL-2 수용기의 변화에 미치는 면역조직화학적 연구. 동국논집. 14 : 303, 1995.
2. 하대유, 박상민, 전상남, 이정호, 이현구, 김정수 : 알콜이 면역반응에 미치는 영향. 대한미생물학회지. 25 : 265, 1990.
3. 하대유 : Lymphokine을 중심으로 면역반응 조절에 대하여. 녹십자의보. 19(5) : 232, 1991.
4. Abel, E. L. : Prenatal effects of alcohol on growth. *Federation Proc.* 44 : 2318, 1985.
5. Adam, H. G. and Jordan, C. : Infections in the alcohol. *Med. Clin. North. Am.* 68 : 179, 1984.
6. Baldari, C. T., Macchia, G., Heguy, A., Melli, M., and Telford, J. L. : Cyclosporin A blocks calcium-dependent pathway of gene activation. *J. Biol. Chem.* 266 : 19108, 1991.
7. Eeschorner, W. E., Namoum, J. D., Hess, A. D., Shinn, C. A., and Santos, G. W. : Cyclosporin A and the thymus. *Am. J. Pathol.* 126 : 487, 1987.
8. Boyd, R.L. and Hugo, P. : Towards an integrated view of thymopoiesis. *Immunol. Today.* 12 : 71, 1991.
9. Chanarin, I. : Haemopoiesis and alcohol. *Br. Med. Bull.* 38 : 81, 1982.
10. Cohen, B. H., Celentano, D. D., and Chase, G. A. : Alcohol consumption and air way obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121 : 205, 1980.
11. Cohen, J.J., Duke, R.C., Fadok, V.A., and Sellins, K.S. : Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 10 : 267, 1992
12. Dehne, N., Mendenhall, C., Roselle, G.A., and Ghosn, S. : The effect of acute ethanol consumption on in vivo cellular immune function. *Fedn. Proc. Am. Socs. Exp. Biol.* 46 : Abstract 223, 1987.
13. Ewijk, W. V. : T-cell differentiation is influenced by thymic microenvironments. *Annu. Rev. Immunol.* 9 : 591, 1991.
14. Finkel, T.H., Kubo, R.T., and Cambier, J.C. : T-cell development and transmembrane signaling ; changing biological responses through an unchanging receptor. *Immunol. Today.* 12 : 79, 1991.
15. Geall, M. G., Phillips, S. F., and Summerskill, W. H. J. : Profile of gastric mucosal difference in man. Effects of aspirin, alcohol, bile, and endogenous acid. *Gastroenterology.* 58 : 437, 1970.
16. Gorden, G. G., Southren, A. L., and Altman, K. : The effect of alcohol administration on sex hormone metabolism in normal men. *N. Engl. J. Med.* 295 : 793, 1976.

[8] 장기간 알콜 투여가 생쥐 가슴샘에서 T림프구의 분화와 IL-2 분비 저해에 미치는 면역조직화학적 연구

17. Ivey, K. J., Tarnawski, A., and Stachura, J. : The induction of gastric mucosal tolerance to alcohol by chronic administration. *J. Lab. Clin. Med.* 96 : 922, 1980.
18. Johnson, S., Knight, R., Marmer, D. J., and Steele, R. W. : Immune deficiency in fetal alcohol syndrome. *Pediatr. Res.* 15 : 908, 1981.
19. Kaplan, D. R. : A novel mechanism of immuno-suppression mediated by ethanol. *Cell. Immunol.* 102 : 1, 1986.
20. Kikuchi, T. and Kako, K. J. : Metabolic effects of ethanol on the rabbit heart. *Circ. Res.* 26 : 625, 1970.
21. Kley, H. K., Strohmeyer, G., and Kruskemper, H. L. : Effect testosterone application on hormone concentrations of androgens and estrogens in male patients with cirrhosis of liver. *Gastroenterology.* 76 : 235, 1981.
22. Lee, K. : Alcoholism and cerebrovascular thrombosis in the young. *Acta Neurol. Scand.* 59 : 270, 1979.
23. Lieber, C. S. : Alcohol, protein metabolism, and liver injury. *Gastroenterology.* 79 : 373, 1980
24. Lox, C. D. : Effects of short-term ethanol consumption in blood coagulation in the rat. *Gen. Pharmacol.* 13 : 57, 1982.
25. Mac Gregor, R. R. : Alcohol and immune defense. *JAMA.* 256 : 1474, 1986.
26. Mile Cox, W. and Wei-Jen W. Huang. : Alcohol Toxicology. *Encyclo. Human. Bil.* pp. 165, 1991.
27. Miller, M. W. and Dow Edwards, D. L. : Structural and metabolic alterations in rat cerebral cortex induced by prenatal exposure to ethanol. *Brain Res.* 474 : 316, 1988.
28. Minami, Y., Kono, T., Miyazaki, T., and Taniguchi, T. : The IL-2 receptor complex ; Its structure, function and target genes. *Ann. Rev. Immunol.* 11 : 245, 1993.
29. Mufti, S. I., Prabhala, R., Moriguchi, S., Sipes, I. G., and Watson, R. R. : Functional and numerical alterations induced by ethanol in the cellular immune system. *Immunopharmacology.* 15 : 85, 1988.
30. Nakano, M. and Lieber, C. S. : Ultrastructure of initial stages of perivenular fibrosis in alcohol-fed baboons. *Am. J. Pathol.* 106 : 145, 1982.
31. Orrego, H., Israel, Y. and Blendis, L. M. : Alcoholic liver disease ; information in search of knowledge. *Hepatology.* 1 : 267, 1981.
32. Robinson, P. J. : Phosphatidylinositol membrane anchors and T-cell activation. *Immunol. Today.* 12 : 35, 1991
33. Roitt, I. M., Brostoff, J., and Male, D. K. : Immunology : 3rd edition. Mosby. pp.17. 1-17.12, 1993.
34. Shevach, E. M. : The effects of cyclosporin A on the immune system. *Ann. Rev. Immunol.* 3 : 397, 1985.
35. Smith, K. L. : Interleukin-2; inception, impact and implications. *Science.* 240 : 1169, 1988.
36. Taylor, J. R. : Alcohol and strokes. *N. Engl. J. Med.* 306 : 1111, 1982.
37. Torvik, A., Lindboe, C. F., and Rogde, S. : Brain lesions in alcoholics. *J. Neurol. Sci.* 56 : 233, 1982.
38. Van Theil, D. H. : Hypothalamic-pituitary-gonadal function in liver disease. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 18 : 24, 1981.



### Legends for figure

- Fig. 1. The helper T lymphocytes(arrow) appeared in medulla and cortico-medullary junction(CMJ) of control mouse thymus. M : Medulla, CMJ : Cortico-medullary junction, C : Cortex. Immunohistochemical staining.(×200)
- Fig. 2. The helper T lymphocytes were decreased in medulla and CMJ after alcohol administered for 120days. Immunohistochemical staining.(×200)
- Fig. 3. The IL-2 receptor(arrow) appeared in medulla and CMJ of control mouse thymus. Immunohistochemical staining.(×200)
- Fig. 4. The IL-2 receptor were decreased in medulla and CMJ after alcohol administered for 120days. Immunohistochemical staining.(×200)
- Fig. 5. The cytotoxic T lymphocyte(arrow) appeared in medulla and CMJ of control mouse thymus. Immunohistochemical staining.(×200)
- Fig. 6. The cytotoxic T lymphocytes were decreased in medulla and CMJ after alcohol administered for 120days. Immunohistochemical staining.(×200)

[10] 장기간 알콜 투여가 생쥐 가슴샘에서 T림프구의 분화와 IL-2 분비 저해에 미치는 면역조직화학적 연구

