



마우스 비장세포에서의 Polychlorinated Biphenyls(Aroclor 1234)의 면역 독성

반상자 · 안광수 · 김주환 · 임종준 · 김수연 · 기미경¹ · 이명숙 · 조수열 · 김영훈 · 김지윤
이유경 · 이석호 · 정용석² · 허숙진 · 조대현

식품의약품안전청 생물약품평가부, ¹국립보건원 기획연구과, ²경희대학교 이과대학

Immunotoxicity of Polychlorinated Biphenyls (Aroclor 1254) in Mouse Splenocytes

Sang Ja Ban, Kwang Soo Ahn, Ju Hwan Kim, Jong Jun Lim, Soo Yeun Kim, Mee Kyung Kee¹,
Myoung Sook Lee, Soo Yeul Cho, Young Hoon Kim, Ji Yoon Kim, Yoo Kyoung Lee,
Seok Ho Lee, Yong Seok Jeong², Sook Jin Hur and Dae Hyun Cho

Department of Biologics Evaluation, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

¹Division of Planning & Research, Korea National Institute of Health, Seoul 122-701, Korea

²College of Science, Kyunghee University, Seoul 130-701, Korea

Received September 22, 2003; Accepted October 29, 2003

ABSTRACT. Polychlorinated biphenyls (PCBs) has been widely used as plasticizer, insulator, lubricant, paint and ink. The persistence of PCBs in the environment and their bioaccumulation in living organism make a raise concerns regarding their toxic effects in immune system and subsequent effects on human health. However little has been known about effect of PCB, an endocrine disrupter, on splenocytes. In this study, for identifying the effect on the organs and immune cell of mice by the concentration and time of commercial PCB mixture (Aroclor 1254), each 3 mice were tested at the concentration of 3, 30, 300, 1,000 mg/kg respectively, and their organ's weight were measured in 4, 7, 14 days, respectively. Also according to concentration and time, PCB was evaluated for the effects on splenocyte viability and lipopolysaccharide (LPS) and concanavaline A (Con A)-induced splenocyte proliferation on mice spleen. In liver and lung, there were significantly different by concentration and time of PCB ($p < 0.0001$). In respect of concentration of PCB, no significant effects on mice's liver by Aroclor 1254 concentration below than 300 mg/kg were observed except at the concentration of 1,000 mg/kg doses ($p < 0.0001$). But there was not significant different change in mice spleen by concentration and time of PCB ($p = 0.2206$) and the mode of weight change of spleen was different to of liver and of lung. Viabilities of splenocytes were decreased following treatment with high concentration of PCB. Also, LPS and Con A-induced cell proliferations were decreased by Aroclor 1254 at 1,000 mg/kg. These data suggest that Aroclor 1254 is the immunotoxic compound that may have an effect on mouse immune system.

Keywords: PCBs, Immunotoxicity, Bioaccumulation, Environment.

서 론

Polychlorinated biphenyl(PCB)는 209종의 이성체가 존재하지만, 단지 60~80개의 이성체가 하나의 Aroclor

혼합물에서 발견된다(Boyle *et al.*, 1992). 절연성과 불연성이 뛰어나 가소제나 냉각제, 윤활유 등에 이용되고 있는 PCB에 인간이 지속적으로 노출되고 있다. PCB는 또한 인간의 모유에 축적되고 태반을 통과하여 태아에게 영향을 줄 수 있으며, PCBs에 많이 노출된 지역의 동물이나 어린이들에게 쉽게 전염병이 확산된다고 한다(Jacobsen and Jacobsen, 1996). 이와 같이 PCBs는 hepatotoxicity,

Correspondence to: Sang Ja Ban, Department of Biologics Evaluation, Korea Food and Drug Administration
E-mail: sjban@kfda.go.kr

carcinogenesis, neurotoxicity 등의 독성으로 잘 알려진 물질로서 면역억제, 미생물 감염에 대한 저항성 감소, 암에 대한 면역기능 손상 등 면역세포에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 동물의 경우, PCB 노출 후 1~3주에 독성이 나타났고 상포화된 PCB 혼합물의 독성은 성, 종, 연령에 따라 다르며 단독투여 실험보다 반복투여 실험에서 강하게 독성이 나타났다. 이러한 증세는 다른 halogenated aromatics의 독성과 유사하다고 한다(Damstra *et al.*, 1982; McConnell *et al.*, 1980). PCBs 독성에 매우 민감한 guinea pigs에서는 circulating leucytes와 림프구가 감소하여 파상풍 독소에 대한 항체가 크게 감소하였고(Vos and Notenboom-Ram, 1972), tuberculin에 대한 delayed type hypersensitivity 반응이 억제되었다(Loose *et al.*, 1978). 마우스와 랫드의 경우에도 PCBs에 의한 흉선 및 비장의 응축, 항면역반응 억제, 감염에 대한 저항성 감소, mitogen에 대한 T 세포반응의 약화와 delayed type hypersensitivity 등의 면역독성 증세가 보고되었다(Thomas and Hinsdill, 1989; Silkworth and Loose, 1979; Howard *et al.*, 1980; Luster *et al.*, 1980; Davis and Safe, 1980). PCB 면역독성 연구를 위해 잘 알려진 모델 중 하나는 *in vivo*상에서 sheep red blood cell(sRBC)에 반응한 항체를 연구하는 것이다. 항 sRBC 반응은 antigen-presenting cell(APC), 조절 T 세포와 B 세포에 따라 다르며 *in vivo*상에서 immune sensitivity를 평가하기 위하여 많이 사용되고 있다. 이 방법에 의하면 highly chlorinated Aroclors(1248, 1254, 1260)들이 lower chlorinated Aroclors(1242, 1016, 1232)보다 sRBC에 대한 splenic plaque forming cell (PFC) 반응이 감소된다고 한다(Tryphonas *et al.*, 1991). 또한 PCB가 B cell에 직접적인 영향을 나타내기보다도 T helper cell과 accessory cell에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나 halogenated aromatics의 한 종류인 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)는 마우스와 랫드에서 T cell-independent antigen인 trinitrophenyl-lipopolysaccharide(TNP-LPS)에 대한 PFC 반응을 저해한다고 한다(Ralph *et al.*, 1996). 특히 PCB mixtures(Aroclors)와 날개의 planar와 단독의 mono-ortho-coplanar congeners가 면역독성을 나타낸다(Stack *et al.*, 1999).

그러므로 본 연구에서 Aroclor 1254가 농도와 시간별로 마우스의 장기들과 면역세포에 미치는 영향을 *in vivo* 상에서 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

실험재료

실험물질로는 PCBs(Aroclor 1254, Lot 95915)을 사용

하였고, 각각의 B-cell lymphocyte mitogen인 Lipopolysaccharide(LPS), T-cell lymphocyte mitogen인 Concanavalin A(ConA), MTS(Promega) 등을 사용하였다. Polychlorinated biphenyl mixtures는 Supelco에서 상포화된 Aroclor 1254를 구입하였고, 경구 투여하기 위하여 Corn oil(Sigma Co.)에 녹여서 사용하였다. LPS와 Con A는 Sigma Chemical Co.(St. Louis, USA)에서 구입하여 사용하였다. MTS(promega)는 세포내로 흡수된 후, 미토콘드리아의 succinate dehydrogenase에 의해 formazan을 형성하는데 이 물질의 세포내 축적은 미토콘드리아의 활성, 즉 세포활성을 의미하므로 세포의 생존률을 측정하는 방법으로 이용되고 있다. 시험에 사용된 실험동물은 6주령의 ICR mice를 식품의약품안전청 동물실험로부터 수령하여 polycarbonate cage에 6마리씩 수용하였다. 수령일로부터 7일 이상의 순화기간 후에 실험을 시작하였다.

실험방법

A. PCBs에 의한 장기무게의 변화 측정: 각 마우스의 체중을 측정 후 PCBs를 각각 3, 30, 300, 1,000 mg/kg으로 Corn oil에 녹여서 각 PCBs 농도별로 군당 3마리에 투여하고 PCBs를 투여한 후 각각 4일, 7일, 14일에 마우스의 복부를 절개하여 간, 비장, 폐를 각각 분리하여 무게를 측정하였다.

B. Viability test: 마우스에서 PCBs 3, 30, 300, 1,000 mg/kg을 투여한 후, 4일, 7일, 14일 후에 비장을 분리하고 적혈구를 제거하기 위하여 lysis buffer(155 mM NH₄Cl, 10 mM KHCO₃, 0.1 mM EDTA) 3 ml을 첨가한 후 37°C에서 5분간 방치하였다. 그 후, 1,000 rpm에서 5분간 원심 분리한 후 배지로 세척하고 96 well microplates에 각각 3×10⁵ cells/well의 세포를 200 μl씩 분주하였다. 각 plate를 48시간 동안 37°C, 5% CO₂의 배양기에서 배양한 후 각 well에 MTS를 20 μg/well로 처리한 후 3시간 경과 후에 96 microplate reader에서 490 nm로 O.D.(optical density) 값을 측정하였다.

C. Proliferation test: 각각의 splenocyte에 LPS와 Con A를 각각 20 μg/ml씩 처리하였다. 각 plate를 48시간 동안 37°C, 5% CO₂의 배양기에서 배양한 후 MTS를 20 μg/well로 처리하고 4시간 후에 microplate reader에서 490 nm로 O.D. 값을 측정하였다. 모든 실험결과는 mitogens(LPS & Con A)을 처리한 군을 대조군으로 하여 각각 비교하여 측정하였다.

E. 분석방법: PCB 농도와 시간경과에 따른 간, 폐, 비장의 무게변화를 관찰하는데 각 마우스의 무게에 따른 장기무게의 차이를 보정(adjust)하기 위하여 간 등의 장기무

계를 마우스의 체중으로 나누어 각 마우스의 체중에 대한 간, 폐, 비장의 무게 값으로 비교 분석하였다. 시간경과에 따른 무게변화를 관찰하기 위한 대조군으로는 PCB를 투여하지 않고 4일, 7일, 14일째 장기무게를 측정된 값을 평균하여 연구출발 시점의 장기무게로 사용하였다.

PCB를 투여하지 않은 대조군의 세포생존률을 기준으로 농도변화와 시간경과에 따른 세포생존률을 계산하여 비교하였으며, LPS와 Con A 처리된 세포증식율은 역시 PCB를 투여하지 않은 증식율을 기준으로 변화의 비를 산정하였다. 본 실험은 2요인 실험법(two-way ANOVA)으로 수준(level)간의 차이는 최소유의차 방법으로 유의수준 0.05로 비교하였다.

결 과

In vivo 실험을 통한 PCBs의 작용

PCB의 면역독성에 대한 기존연구에서 단독 PCB보다 PCB 복합체가 강한 독성을 나타낸다는 이론에 따라 상품화되어 있는 PCB 복합체로 PCBs 농도에 따른 면역독성을 관찰하였다. 그룹 당 마우스 3마리씩 3, 30, 300, 1000 mg/kg의 농도로 PCBs를 투여하여 장기무게 변화, 면역세포의 생존율과 세포증식율을 관찰하였다. 그리고 투여 후, 4일, 7일, 14일의 시간경과에 따른 변화를 관찰하였다.

PCBs에 의한 장기무게의 변화

각 농도의 PCBs 투여 후 간, 비장, 폐의 무게변화를 측

Table 1. The change of ratio of organ : body weight for Aroclor 1254 dosed mice

Days	Dose (mg/kg)	LI : BW	LU : BW	SP : BW
4	0	55.15±11.59	6.98±0.04	5.39±1.68
	3	58.37±4.09	6.70±0.51	4.42±0.53
	30	58.80±1.67	6.13±0.35	4.90±0.25
	300	65.30±2.15	5.95±0.56	4.38±0.63
	1000	124.66±10.01	9.20±0.45	4.83±0.04
7	0	57.16±3.34	7.26±0.24	3.79±0.17
	3	64.10±1.66	6.78±0.17	3.74±0.29
	30	59.11±2.87	6.17±0.26	4.35±0.26
	300	66.21±6.84	6.34±0.38	4.20±0.93
	1000	124.09±4.21	7.65±0.58	5.75±1.83
14	0	63.70±0.76	6.77±0.44	3.97±0.72
	3	58.42±1.51	6.33±0.33	4.67±0.13
	30	59.44±3.78	5.56±0.62	5.13±0.32
	300	61.56±5.22	5.45±0.08	4.82±0.69
	1000	92.11±3.56	6.44±0.06	5.37±0.37

LI, liver weight; LU, lung weight, SP, spleen weight; BW, body weight. No change in body weight was detected between controls and treatment groups.

정하고 각각의 변화량을 농도와 시간경과에 따라 비교하였다(Table 1). PCBs 농도변화에 따른 비장의 무게변화는 거의 변화가 없었으나($p=0.43$), 간의 무게는 증가하고 폐의 무게는 약간 감소하는 경향을 나타냈다. 간의 무게는 PCBs 3, 30, 300 mg/kg을 투여한 군에서는 증가하는 경향이었으나 유의성은 없었다. 하지만 PCBs 1,000 mg/kg

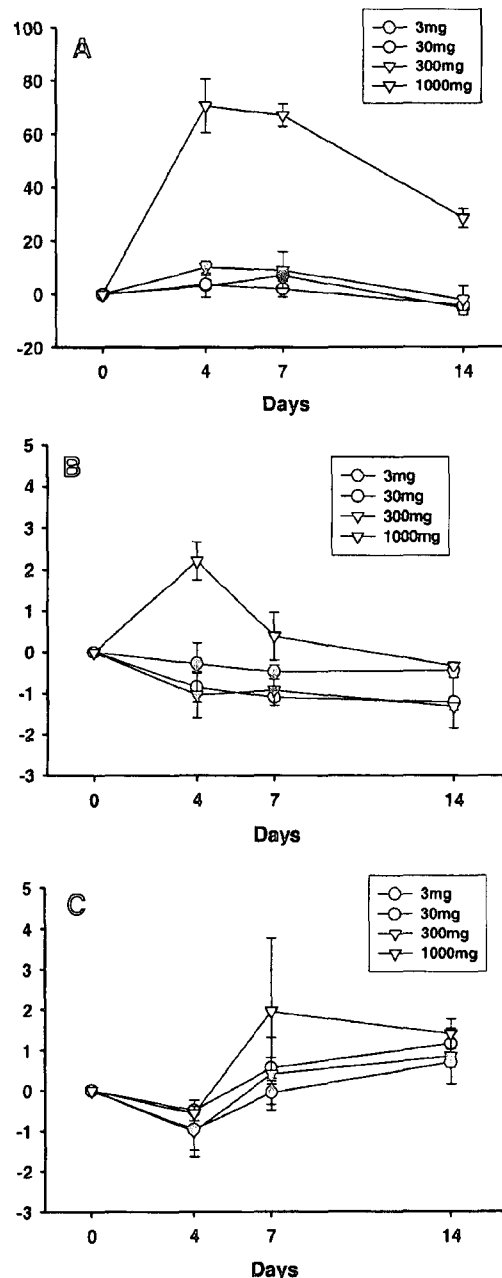


Fig. 1. The changes of difference in ratio (organ : body weight) on Aroclor 1254 dosed mice. Control value was zero. A : Changes of liver weights, B : Changes of lung weights, C : Changes of spleen weights. Each value represents mean±S.E.

을 투여한 군에서는 투여 후 4일, 7일, 14일에 각각 69.51 ± 17.34 , 66.93 ± 7.30 , 28.41 ± 6.18 이 대조군에 비하여 증가하였다($p < 0.0001$). 시간이 경과됨에 따라 유의한 간의 무게변화가 관찰되었으나, 4일에 간의 무게가 가장 많이 증가하였다가 7일, 14일에 무게 증가분이 감소하여 농도와 시간 경과간의 교차반응이 일어났다. 폐의 경우 농도와 시간경과에 따라 유의한 무게변화가 있었다($p < 0.0001$). PCBs 3, 30, 300 mg/kg 농도에서 폐의 무게가 오히려 감소하였고, PCBs 1,000 mg/kg을 투여한 경우에만 폐의 무게가 증가하였으나($p < 0.05$) 시간이 경과함에 따라 무게 증가량이 적어져 투여 후 14일에는 오히려 감소하였다. 비장의 경우 PCBs 농도와 시간경과에 따른 유의한 무게변화는 없었으나($p = 0.2206$) 투여 후 4일에 비장의 무게가 감소하였다가 7일, 14일에 증가하는 경향을 보여($p = 0.0069$), 이는 간과 폐의 무게 변화와 다른 양상을 보여주었다.

MTS assay에 의한 세포 생존력

PCBs 시간경과와 농도에 따른 마우스 비장의 splenocytes의 세포 생존력을 MTS assay 방법으로 관찰하였다. Splenocytes의 세포생존력이 4일에는 대조군에 비해 각 농도가 증가하는 경향을 보였다($p < 0.05$). 그러나 7일에는 PCBs 3, 30, 300 mg/kg을 투여한 군에서는 증가하였으나, PCBs 1,000 mg/kg을 투여군에서는 대조군보다 생존력이 9.1% 정도 감소하는 경향을 나타냈다($p < 0.05$). 14일에는 PCBs 3, 30, 300 mg/kg을 투여한 군은 대조군과 유사하게 나타났고, PCBs 1,000 mg/kg을 투여한 군에서는 대조군에 비해서 38.9%로 크게 감소하였다($p =$

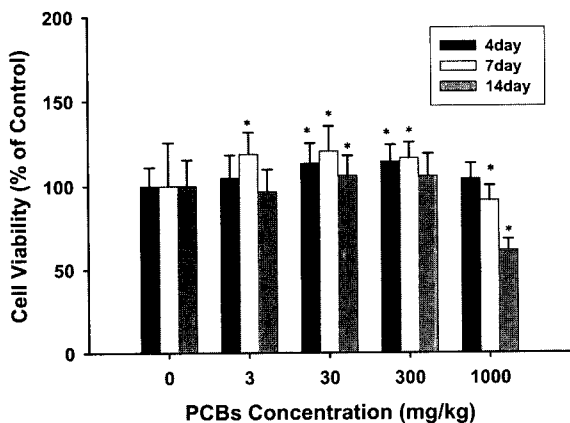


Fig. 2. The effects of *in vivo* exposure to Aroclor 1254 on viability of mice splenocytes assayed by MTS. Mice exposed by Aroclor 1254 at concentration of 3, 30, 300, 1000 mg/kg. 3×10^5 cells/ml splenocytes were incubation of RPMI 1640 for 48 hrs. Each values represents mean \pm S.E. * : Comparisons with control are significant at the 0.05 level.

0.0218). PCBs 3, 30, 300 mg/kg을 투여군에서 4일과 7일에 증가하였다가 14일에 감소하는 유의한 변화를 보였다($p < 0.05$) PCBs 1,000 mg/kg을 투여군에서는 시간경과에 따라 점차 감소하는 경향을 나타내었다($p = 0.0258$) (Fig. 2).

MTS assay에 의한 세포의 proliferation rate

각각의 PCBs 농도를 투여한 마우스 비장을 추출하여 splenocytes를 분리하고 mitogen인 LPS와 Con A를 처

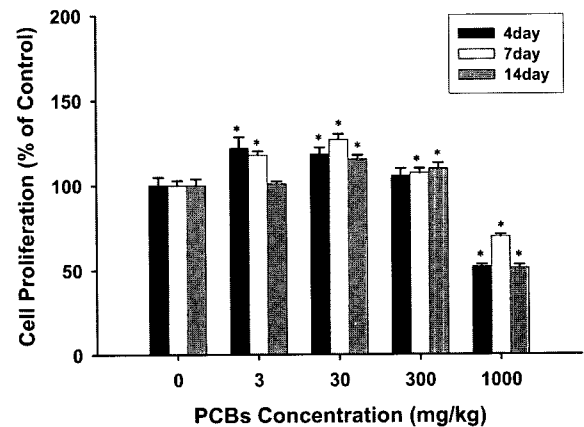


Fig. 3. The effects of *in vivo* exposure to Aroclor 1254 on LPS induced proliferation of mice splenocytes assayed by MTS. 3×10^5 cells/ml splenocytes were stimulated with 20 μ g/ml LPS in the presence of either RPMI 1640 for 48 hrs. Cell were then pulsed with 20 μ l MTS and measured after 4 hrs. Each values represents mean \pm S.E. * : Comparisons with control are significant at the 0.05 level.

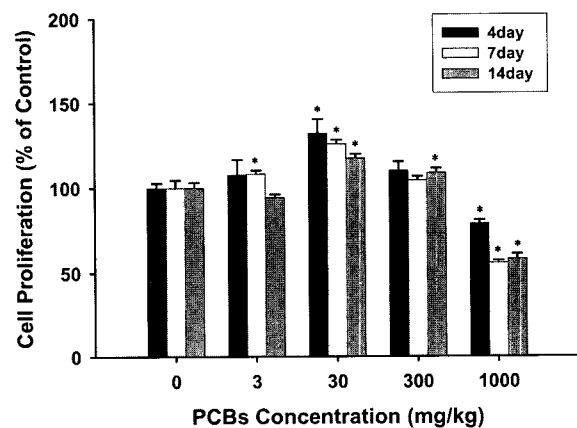


Fig. 4. The effects of *in vivo* exposure to Aroclor 1254 on Con A induced proliferation of mice splenocytes assayed by MTS. 3×10^5 cells/ml splenocytes were stimulated with 20 μ g/ml Con A in the presence of either RPMI 1640 for 48 hrs. Cell were then pulsed with 20 μ l MTS and measured after 4 hrs. Each values represents mean \pm S.E. * : Comparisons with control are significant at the 0.05 level.

리하여 세포증식율을 관찰하였다. LPS에 의한 splenocytes의 세포증식율은 PCBs 3, 30, 300 mg/kg으로 투여한 군에서는 투여 후 4일, 7일, 14일 모두 증가하였지만 PCBs 1,000 mg/kg을 투여한 군에서는 4일, 7일 14일 모두 세포증식율이 감소하였다($p < 0.0001$)(Fig. 3). Splenocytes의 Con A에 의한 세포 증식력은 PCBs 3, 30, 300 mg/kg 투여군에서는 증가하였으나 PCBs 1,000 mg/kg을 투여군에서는 투여 후 4일에는 20.9%, 7일에는 44.3%, 14일에는 42.1% 감소하였다($p < 0.0001$) (Fig. 4).

고 찰

PCBs는 잘 알려진 환경호르몬 독성물질로서 면역억제, 미생물 감염에 따른 저항성 감소, 암에 대한 면역기능 손상 등 면역세포에 많은 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. PCBs의 혼합물인 Aroclors 1254는 생식독성, 간 독성 뿐만 아니라 갑상선호르몬 및 면역기능의 저하를 유발하는 면역독성이 있어 PCBs가 노출된 지역의 동물이나 어린이들에서 전염병의 확산이 쉬운 것으로 알려져 있다. 이 연구에서 동물이 PCBs에 노출되었을 때, *in vivo*상에서 PCBs가 각 장기에 미치는 영향 및 면역세포의 세포생존률 및 세포증식율에 미치는 영향에 대하여 연구하였다.

PCBs가 각 장기에 미치는 영향을 연구하기 위하여 실험동물을 이용하여 PCBs 처리군과 대조군을 비교하고 날짜별로 나누어 장기무게를 측정하였다. 각 PCBs 농도 투여군의 간, 폐, 비장의 무게변화를 측정된 결과, 간의 경우, 고농도의 PCBs 투여군에서 간의 비대화 및 간의 무게가 증가하였다. PCBs 1000 mg/kg 농도 투여군과 대조군을 비교하였을 때, 투여 후 4일에 가장 크게 증가하였다가 시간이 경과하면서 점차 감소하는 경향을 나타내었다. TCDD의 체내 영향에 대한 연구에서 TCDD를 간과 친화성이 높은 2,2',4,4',5,5'-hexachloro biphenyl (HxCB)와 함께 투여하였을 때, 간 무게가 증가하였고 polychlorinated dibenzo-p-dioxins(PCDDs), polychlorinated dibenzofurans(PCDFs) 및 PCBs를 실험동물에 1회 투여하였을 때, hepatic deposition이 농도에 따라 증가하였으며, 간 비대화, 간 중량증가, 간세포 종양 및 간세포암(Ward, 1985; Tryphonas *et al.*, 1991; Gray *et al.*, 1993; Mayes *et al.*, 1998)을 유발하였던 것과 같이 본 연구에서도 고농도 PCBs의 영향으로 초기에 간의 무게가 증가하였던 것을 관찰할 수 있었다. PCBs에 노출되었을 때, 간에서는 활면소포체(SER, smooth endoplasmic reticulum), peroxisomes, lipid droplet 등이 증가하는데(Thomas *et al.*, 2000) 이는 간세포에 있는 활면소포체에서 cytochrome P-450(CYP) 효소의 활성화

의해 해독작용이 일어나는 것과 관련이 있으며, CYP 효소는 PCBs의 biphenyl 성분의 산화를 촉매하는 것으로 알려져 있다(Render *et al.*, 1982). 그러므로 본 연구에서 PCBs 투여 후 일정시간이 경과되면 간의 무게가 회복되는 것을 관찰할 수 있었는데 이는 활면소포체에서 CYP 효소의 활동에 의한 해독작용으로 하여 시간이 경과되면서 간의 무게가 정상으로 회복되는 것이라 할 수 있다. 폐의 경우 PCBs 3, 30, 300 mg/kg의 농도를 투여한 군에서는 관찰기간 모두 대조군보다 무게가 감소하였고, PCBs 1,000 mg/kg 투여군에서는 4일에 무게가 증가하였다가 점차 감소하여 14일째에는 대조군보다 감소되었다. PCB 105와 PCB 118 그리고 PCB 156을 마우스에 장기간 투여하였을 때, 폐에서는 ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) 효소가 대조군보다 많이 증가하였는데(Michael *et al.*, 2000), 이는 폐에서 cytochrome P4501A1 효소의 활성도가 높아져 300 mg/kg 이하의 PCBs 농도에서 폐의 무게가 감소하였다. 비장에서는 무게의 변화가 PCBs 농도와 시간경과에 따른 유의한 무게변화는 없었으나 투여 후 4일에 비장의 무게가 감소하였다가 7일, 14일에 무게가 증가하는 경향을 보여, 이는 간과 폐의 무게 변화와 다른 양상이었다.

PCBs가 면역세포인 림프구에 미치는 영향을 알아보기 위하여 splenocyte의 생존률 및 LPS와 Con A로 유도된 splenocyte 세포증식율에 미치는 영향을 확인하기 위하여 PCBs를 농도별로 투여한 마우스의 비장을 추출하여 MTS assay 방법으로 관찰하였다. 본 연구에서 세포가 증식하는 과정에서 PCB에 의한 영향으로, 세포생존률은 PCBs 투여 후 4일에는 모든 농도에서 대조군보다 증가하는 양상을 나타내었다. 시간에 따라, 저농도의 PCBs 투여군에서는 세포생존률이 증가하다가 14일에 다시 감소하는 경향을 나타냈다. 그러나 고농도의 PCBs 투여군에서는 세포생존률이 시간이 지날수록 계속하여 감소하다가 14일에는 거의 대조군보다 약 40% 정도 세포생존률이 감소하였다. 이는 300 mg/kg 이하의 저농도는 비장세포에 영향을 미치지 않았지만, 1,000 mg/kg 이상의 고농도의 PCBs는 splenocyte에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다. 또한 B cell proliferation의 T cell independent polyclonal stimulator LPS와 T cell proliferation stimulator인 Con A를 사용하여 투여된 PCBs의 영향을 면역기능 parameter의 하나인 mitogen 유도 lymphocyte proliferation으로 알아보려고 하였다. 세포증식율의 대조군은 PCB 처리를 하지 않았고, mitogens(LPS, Con A)만을 처리하였다. Mitogens을 처리하지 않은 군과 비교하여 LPS는 4일, 7일, 14일에 각각 50.82 ± 0.76 , 37.10 ± 2.28 , 40.88 ± 1.41 그리고 Con A는 28.52 ± 1.10 , 24.86

± 2.75 , 20.82 ± 1.89 로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). (결과는 보이지 않았음) 마우스의 비장을 추출하여 비장세포의 mitogen에 의한 세포증식을 또한 고농도 PCBs 투여군은 대조군에 비해 많이 감소하여 1,000 mg/kg 이상의 고농도의 PCBs 투여는 mitogen에 의한 자극에도 세포증식이 일어날 수 없을 정도로 세포에 영향을 주었다고 할 수 있다. Splenocytes 수를 측정하는 실험에서 28일 후의 결과는 대조군과 거의 유사하여 각 장기무게의 변화뿐 아니라 세포생존률과 세포증식율도 14일 이후의 변화를 관찰하여 시간경과에 따른 세포생존률과 세포증식률의 변화를 명확히 규명할 필요가 있다. PCB 중독증은 대부분의 동물종에서 Lymphoid 세포의 증식을 동반하며 (McConnell *et al.*, 1980; Faith *et al.*, 1980) circulating leucytes와 림프구를 감소시키며 이 결과로 파상풍 독소이드에 대한 항체가 심각하게 감소하거나 tuberculin에 대한 delayed type hypersensitivity 반응을 억제하였다(Vos and Notenboom-Ram, 1972). 또 원숭이, 개, 토끼, 돼지 또한 halogenated biphenyls에 노출된 후 다양한 면역독성이 나타나고(Thomas and Hinsdill, 1978) 마우스 태아 흉선배양세포에 TCDD나 TCB를 노출시켰을 때 미성숙 흉선세포의 증식을 감소시키고 동시에 흉선세포의 성숙에도 변화를 가져왔으며, 흉선세포 분화는 CD4/CD8+ 표현형을 갖는 성숙세포의 비율이 변화된다(Lai *et al.*, 1995). 또한 PCBs의 독성에 민감한 guinea pigs에서 circulating leucytes와 림프구가 감소하며(McConnell *et al.*, 1980; Ward, 1985) PCBs의 넓은 범위의 면역독성의 결과로 thymic과 splenic 감소, 항면역반응의 억제, 감염에 대한 저항성 감소, mitogens에 대한 T-cell 반응의 약화 및 delayed hypersensitivity 등이 나타난다(Thomas and hinsdill, 1978; Loose *et al.*, 1977) 것으로 평가된다.

본 연구에서 PCBs를 마우스에 투여하였을 때, 간과 폐에서는 초기에 무게가 증가하였다가 시간이 경과하면서 점차 감소하는 경향을 나타냈으며, 비장의 경우, 간과 폐와는 다른 무게변화가 관찰되었고 splenocytes의 세포생존률과 세포증식율은 모두 PCBs의 농도와 시간경과에 따라 감소하여 면역계에 영향을 미치는 것을 관찰할 수 있었다.

참고문헌

- Boyle, A.W., Silvin, C.J., Hassett, J.P., Nakas, J.P. and Tanenbaum, S.W. (1992): Bacterial PCB biodegradation, *Biodegradation*, **3**, 285-298.
- Damstra, T., Jurgelski, W. Jr., Posner, H.S., Vouk, V.B., Bernheim, N.J., Guthrie, J., Luster, M. and Falk, H.L. (1982): Toxicity of polybrominated biphenyls (PBBs) in domestic and laboratory animals, *Environ Health Perspect.*, **44**, 175-188.
- Davis, D. and Safe, S. (1989): Dose-response immunotoxicities of commercial polychlorinated biphenyls (PCBs) and their interactions with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Toxicol. Lett.*, **48**, 35-43.
- Faith, R.E., Luster, M.I. and Vos, J.G. (1980): Effects of immunocompetence by chemicals of environmental concern, In : Hodgson, E., Bend, J.R. and Philpot, R.M., Editors, *Reviews in Biochemical Toxicology II* Elsevier/North Holland, New York.
- Gray, L.E. Jr., Ostby, J., Marshall, R. and Andrew, J. (1993): Reproductive and thyroid effects of low-levels polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure, *Fundam. Appl. Toxicol.*, **20**, 288-294.
- Howard, M., Baker, J., Teale, J. and Shortman, K. (1980): Antigen-initiated B-lymphocyte differentiation, XVII. The inhibitory effects of recent antigen prepriming on the subsequent responsiveness of 'pre-progenitor' B cells, *Scand. J. Immunol.*, **11**, 327-334.
- Jacobsen, J.L. and Jacobsen, S.W. (1996): Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero., *N. Engl. J. Med.*, **335**, 783-789.
- Lai, Z.W., Griem, P., Gleichmann, E. and Esser, C. (1995): CD8 thymocyte Drived from 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl-exposed fetal thymi possess killing activity, *Toxicol. And Appl. Pharmacol.*, **133**, 223-232.
- Loose, L.D., Pittman, K.A., Benitz, K.F. and Silkworth, J.B. (1977): Polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene induced humoral immunosuppression, *J. Retic. Soc.*, **22**, 253-271.
- Loose, L.D., Silkworth, J.B., Pittman, K.A., Benitz, K.F. and Mueller, W. (1978): Impaired host resistance to endotoxic and malaria in polychlorinated biphenyl- and hexachlorobenzene treated mice, *Infect. Immun.*, **20**, 30-35.
- Luster, M.I., Boorman, G.A., Dean, J.H., Luebke, R.W. and Lawson, L.D. (1980): The effect of adult exposure to diethylstilbestrol in the mouse : alterations in immunological functions, *J. Reticuloendothel. Soc.*, **28**, 561-569.
- Mayer, B.A., McConnell, E.E., Neal, B.H., Brunner, M.J., Hamilton, S.B., Sullivan, T.M., Peters, A.C., Ryan, M.J., Toft, J.D. and Singer, A.W. (1998): Comparative carcinogenicity Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixture Aroclors 1016, 1242, and 1260, *Toxicol. Sci.*, **41**, 62-76.
- McConnell, E.E., Harris, M.W. and Moore, J.A. (1980): Studies on the use of activated charcoal and cholestyramine for reducing the body burden of polybrominated biphenyls, *Drug. Chem. Toxicol.*, **3**, 277-292.
- Michael, J.D., Margaret, G.M., Janet, J.D., David, G.R. and Linda, S.B., 2000, Dose-Response relationships for induction of CYP1A1 and CYP1A2 enzyme activity in liver, lung, and skin in female mice following subchronic exposure to polychlorinated biphenyls, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **167**, 157-172.
- Ralph, J.S., Wanda, C.W. and Marie, M.R. (1996): Comparison of the T cell-independent antibody response of mice and rats exposed th 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin,

- Fundam. Appl. Toxicol.*, **32**, 293-297.
- Render, J.A., Aust, S.D. and Sleight, S.D. (1982): Acute pathologic effects of 3,3',4,4',5,5'-hexabromobiphenyl in rats: comparison of its effects with FireMaster BP-6 and 2,2',4,4',5,5'-hexabromobiphenyl, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **62**, 428-444.
- Silkworth, J.B. and Loose, L.D. (1979): Environmental chemical-induced modification of cell-mediated immune responses, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **121**, 499-522.
- Stack, A.S., Hamamdžić, S.A., Morris, P.J., London, S.D. and London, L. (1999): Polychlorinated biphenyl mixtures (Aroclors) inhibit LPS - induced murine splenocyte proliferation *in vitro*, *Toxicology*, **139**, 137-154.
- Thomas, L., Gallant, Amreek, S. and Ih, C. (2000): PCB 118 induces ultrastructural alterations in the rat liver, *Toxicology*, **145**, 127-134.
- Thomas, P.T. and Hinsdill, R.D. (1978): Effect of polychlorinated biphenyls on the immune responses of rhesus monkeys and mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **44**, 41-51.
- Tryphonas, H., Luster, M.I., Schiffman, G., Dawson, L.L., Hodgen, M., Germolec, D., Hayward, S., Bryce, F., Loo, J.C.K., Mandy, F. and Arnold, D.L. (1991): Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the Rhesus (*Macaca mulatta*) monkey, *Fundam. Appl. Toxicol.*, **16**, 773-786.
- Tryphonas, H., Luster, M.I., Schiffman, G., Dawson, L.L., Hodgen, M., Germolec, D., Hayward, S., Bryce, F., Loo, J.C.K., Mandy, F. and Arnold, D.L. (1991): Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the Rhesus (*Macaca mulatta*) monkey, *Fundam. Appl. Toxicol.*, **16**, 773-786.
- Vos, J.G. and Notenboom-Ram, E. (1972): Comparative toxicity of 2,4,5,2',4,5'-hexachlorobiphenyl and a polychlorinated biphenyl mixture in rabbits, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 563-578.
- Ward, J.M. (1985): Proliferative lesions of the glandular stomach and liver in F344 rats fed diets containing Aroclor 1254, *Environ. Health. Prospect.*, **60**, 89-95.