

물고기면역증강제의 연구실태와 전망

황승철, 최유정

경애하는 최고령도자 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《좋은 물고기와 양식물종자를 육종하고 선진적인 양어양식기술과 효율적인 배합먹이 생산방법을 연구완성하여야 합니다.》

최근시기 양어가 발전하면서 높은 밀도로 물고기를 기르는 과정에 각이한 원인들에 의하여 물고기의 면역기능이 약화되고 여러가지 질병들이 발생하여 생존률이 떨어지는 현상이 나타나고있다. 이와 관련하여 세계적으로 물고기의 면역물림새에 대한 연구가 활발히 진행되고 면역과 질병에 대한 저항력을 높여주는 새로운 면역증강제를 개발하기 위한 사업이 진척되고있다.

1. 면역증강제의 개념과 작용물림새

면역증강제란 비루스나 세균, 진균, 기생충 등에 대한 특이적 및 비특이적면역응답수준을 높여 생명체의 저항력을 높이는 일종의 화학물질이나 약물을 말한다.

현재 면역증강제는 생산방법과 체내작용특성에 따라 화학합성제제, 미생물제제, 동식물제제, 영양인자와 생물활성인자 등으로 나눈다.

물고기에서 면역증강제는 주로 비특이적면역응답을 강화하는 방법으로 효과를 나타내는데 보체와 용균효소, 프로테아제억제제, C-반응단백질, 용혈소, α -거대글로불린, 대탐식구활성화인자와 인터페론 등의 합성과 대탐식구의 활성화 그리고 호중성백혈구, 비특이성세포독성세포의 탐식, 살균기능을 촉진시키는 방법으로 작용한다.[5, 16, 30]

면역증강제는 또한 물고기의 IgM항체농도를 높여 물고기의 특이적면역응답을 강화할 수 있다.[36, 45, 46, 52]

2. 면역증강제의 종류

1) 화학합성한 면역증강제

현재까지 물고기에 쓰이고있는 화학합성한 면역증강제는 주로 레바미졸(levamisole: LMS)과 올리고데옥시뉴클레오티드(oligodeoxynucleotide: ODN) 등이다.

① 레바미졸(LMS)

LMS는 합성약물로서 사람과 고등동물에서 선충에 의한 감염치료에 리용되고있다. 물고기에서 LMS는 호중성과림구의 대사와 탐식활성을 높이며 백혈구수 및 혈청의 용균효소활성을 높인다는것이 알려졌다. 감염후 억제되었던 탐식구와 림파세포활성을 정상으로 회복시켜 세포성면역작용을 강화함으로써 세균, 비루스 등에 대한 유기체의 방어능력을 높인다.[9]

금도미(*Sparus aurata*)에게 LMS를 35일동안 먹인 결과 림파세포의 대탐식구활성화인자(MAF)분비능력과 대탐식구의 활성화, O_2^- 생성량이 현저히 증가하였고 보체활성도 높아져

물고기에서 *Vibrio anguillarum*에 대한 저항력이 높아졌다.[24]

또한 감차뜨까송어(*Oncorhynchus mykiss*)를 LMS첨가액($5\mu\text{g}/\text{mL}$)속에 넣은 후 30min 지나서 다시 *Aeromonas salmonicida*의 면역원확진속에 2min간 넣은 결과 탐식세포활성과 살균지수 등 비특이적면역지표와 특이적면역지표인 항체력가가 모두 높아졌으며[2] 금도미에게 LMS가 포함된 먹이를 10일동안 먹인 후 NCC(Nonspecific Cytotoxic Cells)활성이 현저히 증가되었다.

② 올리고데옥시뉴클레오티드(ODN)

최근에 물고기에서 ODN이 효과적인 면역증강작용을 나타낸다는것이 밝혀졌다.[5, 6]

한 연구집단은 플라스미드DNA(천연CpG기초배열을 포함)와 인공합성한 CpG-ODN을 리용하여 대서양련어의 백혈구를 체외자극하였을 때 48h만에 상청에서 I형과 II형인터페론의 혼합물이라고 볼수 있는 아주 강한 항비루스활성분획을 얻었다.[17] 또한 CpG-ODN으로 칠색송어의 대탐식구를 처리한 결과 8h 지나 IL-1 β 의 발현량이 증가하였고 48h후에는 항비루스활성이 나타났다. 이러한 결과들은 CpG-ODN이 세포내소화작용을 통하여 세포안으로 들어가 면역세포의 기능을 강화한다는것을 보여준다.[17] 또한 CpG-ODN은 체외에서 초어의 대탐식구활성화에 영향을 미치고 O₂ 생성을 강화하여 세균죽임효과를 높여주었다.[22, 23]

이로부터 ODN이 물고기의 선천성면역응답을 강화한다는것을 알수 있다.

인공합성한 물고기면역증강제에는 이밖에 포르밀펩티드(formyl peptide)인 N-포르밀메티오닐로이실페닐알라닌(FMLP)도 있다.[50]

2) 미생물성면역증강제

미생물의 많은 균체성분들은 세포벽아실디펩티드, 리포다당, 키린, 키토잔, 글루칸, 펩티드글루칸 등으로 이루어졌는데 이것들은 면역증강작용을 일정하게 나타낸다.

① 무라밀디펩티드(muramyl dipeptide: MDP)

무라밀디펩티드는 막대균세포벽에서 분리한 면역자극물질이다.

은송어(*Oncorhynchus kisutch*)에게 MDP와 프로인드불완전보조제를 주사하였을 때 *Aeromonas salmonicida*에 대한 저항력은 47배로 증가하였으며 MDP-Lys를 칠색송어에 복강주사한 후에 두신을 관찰한 결과 백혈구탐식작용과 O₂ 생성이 강화되고 *Aeromonas salmonicida*에 대한 저항력이 높아졌다.[21, 49]

② 리포다당(lipopolysaccharide: LPS)

리포다당은 그람음성세균세포벽의 한 성분으로서 물고기의 B림과세포의 증식과 분화를 촉진시킨다. 참도미(*Pagrus major*)와 가재미, 대서양련어에게 LPS를 주사한 후 대탐식세포의 탐식활성과 이동률이 높아지고 O₂의 생성량이 훨씬 늘어났다.[21]

LPS는 붕어(*Carassius auratus*)백혈구의 대탐식구활성인자이며 운하메기단핵구에서 IL-1형분자의 산생을 촉진시킨다.[27]

LPS와 β -글루칸이 포함되어있는 배지에서 배양한 대서양련어의 두신대탐식구의 상청액에서 3일째부터 용혈소함량이 증가하여 6일째에는 최고에 이르렀는데 그 함량은 대조구에 비하여 5~6배 높았고 이때 LPS의 최적농도는 $10\mu\text{g}/\text{mL}$, 호모 β -글루칸의 최적농도는 $1\sim 250\mu\text{g}/\text{mL}$ 였다.[1, 29]

그후 대서양련어의 복강에 LPS와 호모 β -글루칸을 주사한 결과 혈액과 두신, 뱀에서 백

혈구의 용균효소활성이 높아졌으나 비장과 신장에서는 용균효소활성의 변화가 없었다.[30]

③ 키틴과 키토잔

키틴은 다당물질로서 갑각류, 곤충류의 외부골격의 주요한 성분이고 일부 진균의 세포벽에도 들어있다. 키토잔은 키틴이 탈아세틸화된것이다.

산천어(*Salvelinus fontinalis*)와 칠색송어에게 키토잔용액을 주사하거나 물에 뿌려주었을 때 살균활성과 골수의 페록시다제활성, IgM농도와 같은 면역지표들이 현저히 증가하였으며 *Vibrio salmonicida* 감염에 대한 저항력도 현저히 증가하였다.[44] 또한 금도미에 키틴을 먹여키른 후 천연용혈활성과 세포독성이 강화되고 탐식세포의 O_2^- 생성과 살균작용이 촉진되었으나 용균효소활성에서는 변화가 없었다.[45] 그리고 칠색송어의 복강에 키틴을 주사하였을 때 혈액의 보체활성과 탐식세포의 O_2^- 생성, 탐식활성이 현저히 증가하였으나 정맥주사한 경우에는 아무런 효과도 나타나지 않았다.[5, 53]

④ 글루칸

글루칸 역시 일종의 면역증강제로 리용되는데 제일 많이 연구된것은 호모글루칸이다.

대서양련어에게 항 *Vibrio salmonicida* 와편과 글루칸을 혼합주사하였을 때 와편만을 주사한 경우에 비하여 항체응답수준과 악성종치균에 대한 저항력이 현저히 높아졌으며 글루칸만 주사한 경우에는 면역보조작용이 뚜렷하지 않았다.[32]

호모글루칸외에 β -1,3-글루칸도 면역증강작용을 나타낸다. 은송어에게 β -1,3-글루칸을 주사하거나 먹였을 때 *Vibrio salmonicida*에 대한 저항력이 현저히 높아졌으며[30] 운하메기에게 β -1,3-글루칸을 먹여키른 후 대탐식구에서 O_2^- 의 생성량은 증가하고 *Edwardsiella* 세균에 의한 감염때 폐사률이 낮아졌다. 그러나 혈청용균효소의 활성은 증가하지 않았고[8, 13] *Edwardsiella tarda* 와편에 대한 보조제작용도 현저하게 나타나지 않았다.[38]

여러 종의 미생물에서 얻은 디펩티드글루칸은 방어(*Seriola quinqueradiata*)와 칠색송어에서 탐식세포활성을 강화하고 *Enterococcus seriola*와 *Vibrio anguillarum*에 대한 저항력을 높여주었다.[13] 또한 대서양련어와 운하메기에게 효모(*Saccharomyces cerevisiae*) 세포벽글루칸을 복강주사하거나 먹인 후 병원성미생물들인 *Vibrio salmonicida*, *Yersinia ruckeri*와 *Edwardsiella ictaluri*에 대한 저항력이 강화되었다.[39]

이밖에 대서양련어와 칠색송어, 가재미(*Scophthalmus maximus*), 운하메기 등에 대한 연구 과정에 호모글루칸이 용균효소, 보체와 대탐식구의 살균활성을 강화한다는것이 알려졌다.[4, 16]

⑤ 세균DNA

20세기 80년대에 한 연구집단은 비병원성세균의 게놈DNA추출물이 마우스의 자연살상세포를 활성화시키고 인터페론생성을 유도하여 비루스복제와 종양증식을 억제한다는 연구결과[43]를 발표하였다. DNA는 중요한 유전물질일뿐아니라 면역조절작용도 한다.

최근의 연구를 통하여 면역자극제계열(ISS)을 포함하고있는 세균과 비루스, 플라스미드DNA도 역시 물고기의 선천성면역응답을 강화한다는것이 알려졌다.[47] 한 연구집단은 pBLCAT₂ DNA가 대서양련어의 백혈구생성과 항비루스작용을 하는 인터로이킨을 유도할 수 있으며 DNaseI로 플라스미드를 처리한 후에는 그러한 효과를 나타내지 않는다는 연구결과[15]를 발표하였다.

또한 붕어에게 CpG섬이 있는 플라스미드와 비루스단백질와편을 혼합주사한 후 물고기

항체의 응답능력이 높아졌다.[20] 그리고 외원성뉴클레오티드를 첨가한 먹이로 대서양편어, 은송어, 칠색송어 등의 물고기를 기르면 세균이나 비루스, 리케치아감염에 대한 저항력이 높아졌으며[6] 먹이에 효모뉴클레오티드를 첨가하면 잉어의 비특이적면역응답이 강화되었다.[35]

3) 동식물기원면역증강제

① 동물추출물

동물추출물에 대한 연구를 통하여 일부 무척추동물의 추출물도 면역자극작용을 한다는 것이 알려졌다. 실레로 까리브해우렁성이(*Ecteinascida turbinate*)의 추출물과 진복(*Haliotis discus hannai*)의 추출물에 있는 일정한 당단백질성분이 시험관내에서 사람종양세포를 죽이며 체내에서 종양의 성장을 억제한다는 것이 이미 알려졌다.

한 연구집단은 까리브해우렁성의 추출물과 진복의 추출물이 물고기에서도 면역조절 작용을 한다는 것을 밝혔는데 아메리카뱀장어(*Anguilla rostrata*)와 칠색송어에게 이 추출물을 각각 주사했을 때 탐식세포와 NK세포의 활성이 높아졌고 *Aeromonas hydrophila*와 *Vibrio anguillarum*이 있는 조건에서도 생존률이 높았다.[33]

이밖에 반디낙지(*Watasenia scintillans*)의 추출물도 칠색송어에서 대탐식구활성을 자극하고 림파아구가 림파구로 전환되는 것을 촉진하였다.[12, 37]

② 식물추출물

여러가지 식물추출물도 면역자극효과를 나타내는데 실레로 일종의 당잔기를 가진 감초의 사포닌은 면역조절경로를 통하여 항염증, 항종양작용을 한다. 칠색송어의 대탐식구와 림파세포를 감초사포닌으로 처리하면 O_2^- 생성과 림파세포증식이 모두 강화된다.[11, 14]

콘카나발린 A(concanavalin A, Con A)는 T세포유사분열작용이 있는 응집소로서 식물응집소 PHA와 같이 칠색송어, 잉어 등에서 T림파구의 증식, 분화를 촉진하는 동시에 대탐식구를 활성화하며 백혈구에서 대탐식구활성화인자의 생성을 유도한다.[26, 28, 51]

최근에 마늘(*Allium sativum*)에서 기본약리작용을 나타내는 알리신을 리용하여 물고기 병을 치료하기 위한 연구도 많이 진행되고있다. 마늘에는 정유성분인 알리신화합물들이 많이 들어있는데 대표적으로 디알릴술피드, 디알릴디술피드, 디알릴트리술피드, 디알릴테트라술피드, 메틸알릴술피드, 메틸알릴디술피드, 디메틸트리술피드, 메틸알릴트리술피드를 들 수 있다. 또한 마늘에는 에스테르화합물로서 1-프로페닐알릴티오술피드, 알릴-1-프로페닐알릴티오술피드, 메틸알릴티오술피드, 1-프로페닐메틸티오술피드, 메틸-1-프로페닐티오술피드가 들어있으며 리놀렌산(28.5~64.0%)과 팔미틴산(13.8~26.6%)이 들어있다.

알리신화합물들은 포도알균, 쌍알균, 사슬알균, 대장균, 결핵균을 비롯한 병원성세균들에 대한 강한 억균작용을 나타내는데 최근의 분자생물학적연구에 의하면 알리신의 분해산물인 아조엔(Ajoene)도 병원성세균들에 대하여 강한 억균작용을 나타낸다.[54, 55]

많은 나라들에서 식물성약재를 리용하여 물고기에서 발생하는 여러가지 질병들을 치료하기 위한 연구를 진행하고있다. 실레로 물고기에서 발생하는 장염병, 아가미썩음병, 적피병을 대항 50%, 황경피나무 30%, 속썩은풀 20%를 섞고 여기에 소금을 첨가한 다음 먹이와 섞어먹이는 방법으로 치료하였다. 또한 마늘, 고추, 질경이를 초어장염병, 아가미썩음병, 적피병치료에 리용한 결과 사름률을 85%이상으로 높였다. 그리고 가죽수염메기에서 발생

하는 여러가지 질병들을 치료하기 위하여 붉나무, 대청뿌리, 금전화를 각각 3kg, 고추잎나물, 황련을 각각 6g 섞고 30min동안 끓인 다음 추출물을 전체 못에 뿌려 폐사률을 감소시켰다.

식물성약재는 물고기의 면역기능을 강화하여 증체률과 생존률을 높이는데 알리신을 0.008% 첨가하여 초어(*Ctenopharyngodon idella*)에게 먹인 결과 증체률은 10.0% 올라갔다.[56]

우리 나라에서도 한삼덩굴, 쇠비름, 사철쭉, 마늘을 비롯한 여러가지 고령약재들을 먹이첨가제로 리용하여 물고기에서 발생하는 여러가지 질병들을 치료하기 위한 연구가 진행되고있다.

4) 영양인자면역증강제

비타민 A, C, E는 물고기성장에 필요한 성분일뿐아니라 물고기의 특이적 및 비특이적 면역응답도 강화한다.

비타민 C, E는 금도미의 NCC활성과 혈청용균효소의 활성을 높인다.[16, 19] 비타민 A를 금도미에게 150~300mg/kg으로 먹이에 섞어먹였을 때 두신의 NCC활성과 람식세포의 O_2^- 생성, 백혈구의 페록시다제활성이 높아졌으나 복강주사하였을 때에는 독작용을 나타냈다.[8, 10]

또한 먹이속의 비타민 E함량을 늘이면 장내백혈구의 람식기능이 강화된다.[7]

비타민뿐아니라 카로틴과 플라빈도 칠색송어에서 체액성 및 세포성면역을 강화하고 혈청보체성분과 용균효소활성을 높이며 세포람식작용과 세포독성효과를 높인다.[3] 카로틴을 비타민 A, C, E 등과 함께 리용하면 면역기능이 더 강해진다.

이밖에 기름질, 미량원소와 같은 기타 영양성분들도 물고기의 면역응답에 영향을 준다.

5) 생물활성인자면역증강제

① 호르몬

물고기에서 성장호르몬(GH)과 프롤락틴(PRL)은 림파세포와 대람식구, NK세포의 활성화에 직접적인 영향을 준다. 실험으로 GH는 림파세포에 대한 유사분열원으로 작용하면서 NK세포활성에도 영향을 미친다.[18]

또한 높은 농도의 소금물과 낮은 농도의 소금물에서 프롤락틴은 은도미(*Sparus sarba*)의 혈액림파구수를 늘이며 프롤락틴을 물고기에 주사하면 백혈구의 분열증식을 일으킨다. 외원성프롤락틴은 람식세포의 활성화도 높인다.[25] 그리고 프롤락틴이나 성장호르몬은 IgM함량조절에서 중요한 작용을 하며 히드로코르티존에 의한 면역억제를 저지시키고 물고기의 특이적면역기능을 회복시킨다.[41, 42]

② 인터로이킨(interleukin: IL)

인터로이킨은 항원과 접촉했을 때 어떤 세포군에서 방출되어 면역응답의 세포간전달체로 작용하는 비항체성단백질이다.

최근에 물고기인터로이킨에 대한 연구가 많이 진행된 결과 IL-1 β , IL-2, IL-8, IFN, TNF, NKEF, TGF 등과 같은 일련의 면역관련인터로이킨들과 그 유전자들이 이미 동정되고 클론화되었다. 이러한 인터로이킨들가운데서 일부는 효과적인 면역증강제라는것이 알려져 면역학적예방치료에 리용되고있다.[40, 48] 실험으로 뱀장어와 검은농어(*Dicentrarchus labrax*)에서 물고기의 IL-1 β 를 면역보조제로서 리용한것을 들수 있는데 검은농어새끼고기에게 *Vibrio anguillarum*의 혈청1형, 2형와진과 IL-1 β 를 복강주사하였을 때 특이적인 항*Vibrio anguillarum*

항체의 수량이 증가하고 항체응답이 강화되었다.[31]

또한 초어인터페론기능에 대한 연구를 통하여 물고기의 인터페론이 항비루스활성을 가질뿐아니라 대담식구의 살균활성을 높이며 림파구의 증식과 분화 등의 기능을 조절한다는 것도 밝혀졌다.[57]

③ 락토페린

락토페린은 철결합성단백질로서 매우 다양한 생물학적기능을 나타내는데 실제로 항균 작용, 철흡수조절작용, 대담식구증식촉진작용, 대담식구와 호중구의 O_2^- 활성조절작용을 한다. 칠색송어에게 락토페린을 먹일 때 대담식구의 O_2^- 생성량이 늘어나며 *Vibrio anguillarum*에 대한 저항력이 크게 높아지고 사슬알균속의 일부 종들에 대한 저항력도 높아진다.[34]

또한 참도미에게 락토페린을 먹인 후 혈액속의 과립구와 림파구의 양이 증가하며 점액분비가 강화되고 병원성미생물인 *Cryptocaryon irritans*에 대한 저항력이 높아졌다.[19]

3. 물고기면역증강제의 응용과 전망

면역증강제를 물고기에 적용하는 방법에는 주사법, 약물에 담그는 방법, 먹이는 방법이 있는데 현장에서 가장 널리 쓰이는것은 먹이는 방법이다.

주사법은 효과가 뚜렷하지만 물고기에 심한 자극을 주며 갇힌 고기나 어린 고기에 대해서는 일상적으로 이런 방법을 적용할수 없다.

담그는 방법은 물고기에 대한 자극정도가 비교적 낮고 많은 물고기를 처리할수 있다. 이때 면역증강제는 아가미와 기타 기관을 통하여 물고기몸안에 들어가므로 흡수률이 적고 사용시간이 비교적 짧다.

먹이는 방법은 물고기에 자극을 주지 않으면서 여러가지 물고기에 적용할수 있다. 먹이는 방법은 효과성이 높고 오랜 기간 적용하여도 물고기들에게 부정적영향을 주지 않는다.

현재 물고기병의 예방치료에는 3가지 방법 즉 화학약물료법,ワク찐법과 면역증강제를 리용하는 방법이 널리 적용되고있다.

화학약물료법은 주요물고기병을 예방치료하는 방법이지만 화학약물과 항생소를 대량 사용하면 약물잔여물에 의한 물오염과 약재내성을 일으키고 사람들의 건강에도 영향을 줄수 있다.

ワクチン은 물고기병을 예방치료하는 효과적인 방법이지만 วัคซีน의 개발과 광범한 응용에서는 로력과 자금이 많이 들며 면역응답반응에서 특이성을 가진다.

면역증강제를 리용하는 방법은 화학료법과 วัคซีน법에 비하여 우월하고 효과적이다. วัคซีน과 면역증강제를 병합하여 리용하면 면역효과를 보다 높일수 있다.

앞으로 독성이 적고 효능이 높으며 신속하고 장기적인 효과를 볼수 있는 새로운 면역증강제를 연구개발하는것은 물고기병예방과 치료에서 중요한 추세로 되고있다.

물고기면역물질새에 대한 전면적인 연구가 심화됨에 따라 물고기면역증강제는 물고기병을 미리막고 물고기의 면역력을 높이는데서 아주 효과적인 방도로 될것이다.

참 고 문 헌

- [1] L. Shen et al.; Dev. Comp. Immunol., 26, 141, 2002.
- [2] G. Jeney et al.; Fish & Shellfish Immunol., 3, 51, 1993.
- [3] A. Cuesta et al.; Vet. Immunol. Immunopathol., 89, 169, 2002.
- [4] A. M. Krieg; Curr. Opin. Immunol., 12, 35, 2000.
- [5] A. M. Krieg et al.; Curr. Top. Microbiol. Immunol., 247, 1, 2000.
- [6] A. R. Tassakka et al.; Aquac., 209, 1, 2002.
- [7] H. Kodama et al.; Dev. Comp. Immunol., 17, 129, 1993.
- [8] F. Salati et al.; Fish Pathol., 22, 93, 1987.
- [9] N. F. Neumann et al.; Dev. Comp. Immunol., 19, 475, 1995.
- [10] S. M. Paulsen et al.; Fish & Shellfish Immunol., 14, 39, 2003.
- [11] M. A. Esteban et al.; Fish & Shellfish Immunol., 11, 303, 2001.
- [12] P. M. Aasjord et al.; Fish & Shellfish Immunol., 3, 179, 1993.
- [13] P. K. Sahoo et al.; Fish & Shellfish Immunol., 11, 683, 2001.
- [14] T. Itami et al.; J. Fish Dis., 19, 185, 1996.
- [15] S. Shimada et al.; Microbiol. Immunol., 36, 983, 1992.
- [16] B. Johnson et al.; Dev. Comp. Immunol., 25, 313, 2001.
- [17] M. Ounouna et al.; Dev. Comp. Immunol., 26, 257, 2002.
- [18] T. Kanellos et al.; Vaccine, 17, 965, 1999.
- [19] C. H. Kim et al.; J. Virol., 74, 15, 7048, 2000.
- [20] J. Heppell et al.; Adv. Drug Deliv. Rev., 43, 29, 2000.
- [21] C. Burrells et al.; Aquac., 199, 159, 2001.
- [22] M. Sakai et al.; J. Fish Dis., 24, 433, 2001.
- [23] M. Sakai et al.; Fisheries Sci., 61, 359, 1995.
- [24] A. K. Siwicki et al.; Vet. Immunol. Immunopathol., 41, 125, 1994.
- [25] J. Ortuo et al.; Vet. Immunol. Immunopathol., 85, 41, 2002.
- [26] A. Cuesta et al.; Vet. Immunol. Immunopathol., 96, 183, 2003.
- [27] A. Rodriguez et al.; Fish & Shellfish Immunol., 16, 2, 241, 2004.
- [28] E. Kawahara et al.; The Asian Fisheries Forum, Asian Fisheries Society, 390~393, 1994.
- [29] M. Sakai et al.; J. Appl. Ichthyol., 7, 54, 1991.
- [30] A. K. Siwicki et al.; Fish Pathol., 31, 1, 1996.
- [31] A. Gildberg et al.; Comp. Biochem. Physiol., B 114, 97, 1996.
- [32] W. S. Wang et al.; Comp. Immune Microbiol. Infect. Dis., 20, 1, 261, 1997.
- [33] A. Cuesta et al.; Fish & Shellfish Immunol., 11, 293, 2001.
- [34] A. Cuesta et al.; Fish & Shellfish Immunol., 13, 97, 2002.
- [35] A. Cuesta et al.; Fish & Shellfish Immunol., 13, 279, 2002.
- [36] T. Yada et al.; Gen. Comp. Endocrinol., 115, 46, 1999.
- [37] T. Yada et al.; Gen. Comp. Endocrinol., 136, 298, 2004.

- [38] T. O. Kele et al.; Turk. J. Vet. Anim. Sci, **26**, 925, 2002.
- [39] Z. Yin et al.; Fish & Shellfish Immunol., **10**, 375, 2000.
- [40] S. Peddie et al.; Fish & Shellfish Immunol., **11**, 697, 2001.
- [41] M. Sakai et al.; Comp. Biochem. Physiol., B **110**, 755, 1995.
- [42] I. Kakuta et al.; Suisanzoshoku, **44**, 197, 1996.
- [43] J. F. Davis et al.; J. Fish Dis., **7**, 311, 1984.
- [44] D. P. Anderson et al.; Prog. Fish Cult., **56**, 258, 1994.
- [45] M. A. Esteban et al.; Fish & Shellfish Immunol., **14**, 133, 2003.
- [46] M. D. Lange et al.; Fish & Shellfish Immunol., **70**, 493, 2017.
- [47] T. Nakanishi et al.; Biology, **4**, 640, 2015.
- [48] S. Mashoof et al.; Biology, **5**, 45, 2016.
- [49] C. Bailey et al.; Fish & Shellfish Immunol., **63**, 424, 2017.
- [50] B. A. Katzenback et al.; Biology, **4**, 607, 2015.
- [51] J. J. Havixbeck et al.; Biology, **4**, 715, 2015.
- [52] J. W. Hodgkinson et al.; Biology, **4**, 881, 2015.
- [53] B. A. Katzenback et al.; Dev. Comp. Immunol., **58**, 68, 2016.
- [54] 杜爱芳; 中国水产科学, **4**, **2**, 1, 1997.
- [55] 晏莉; 使用临床医学, **9**, **1**, 134, 2008.
- [56] 辜良英; 饲料研究, **1**, 14, 2007.
- [57] 聂品; 水产学报, **21**, **1**, 69, 1997.

주체108(2019)년 1월 5일 원고접수

The Current State and Prospect of Fish Immunostimulants Research

Hwang Sung Chol, Choe Yu Jong

Fish immunostimulants are valuable for the control of fish diseases. At present, it has already been a main tendency to discover and develop novel immunostimulants with characteristics of low toxicity, high efficacy, immediate efficacy and long-term efficacy.

In this review, the definition, defense mechanism and application of fish immunostimulants are introduced and fish immunostimulants are classified systematically. Moreover, the latests literature about fish immunostimulants in detail were presented and reviewed and three methods for control of fish disease were compared: vaccination, chemotherapy and immunostimulants. Fish immunostimulants are thought to be safer than chemotherapeutics and their range of efficacy is wider than vaccination.

Key words: fish, immunostimulant, mechanism