

비타민 D와 면역반응

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

강 성 욱

= Abstract =

Vitamin D and Immune Responses

Seong Wook Kang

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Vitamins and their metabolites are essential for many physiological processes including immune response. In addition to regulating calcium homeostasis, vitamin D exerts various effects on cells of the immune system, such as macrophages, dendritic cells as well as, B and T cells. Low vitamin D levels are found in patients with autoimmune diseases, which suggest a potential role of vitamin D in autoimmunity. In this review, we discuss the roles of vitamin D in modulating immune responses and the clinical potential of vitamin D metabolites for preventing and treating inflammatory and autoimmune diseases.

Key Words: Vitamin D, Autoimmunity, Immunomodulation

서 론

비타민과 그 대사산물은 면역계를 포함한 여러 가지 생리적 과정에 필수적인 물질이지만 개체에서 충분한 양이 생산되지 않으므로 식이로부터 섭취되어야 한다. 그 중에서도 비타민 A와 D는 최근 면역반응에 특이한 효과를 보임으로써 관심의 대상이 되

었는데, 림프구의 활성화와 증식, 보조 T 림프구(helper T lymphocyte, Th)의 분화, 조직 특이적 림프구 귀소(homing), 항체 동형(isotype)의 생산과 면역 조절 등, 면역계에서 다양하고 필수적인 역할을 담당한다 (1).

비타민 D는 뼈와 칼슘 대사에 주된 역할을 한다고 알려져 왔으나, 면역계를 비롯한 여러 장기와 세포에 비타민 D를 활성형으로 전환하는 효소와 비타민 D 수용체가 존재함이 밝혀져 그 기능에 대한 새

<접수일 : 2010년 2월 26일, 수정일 : 2010년 3월 5일, 심사통과일 : 2010년 3월 5일 >

※통신저자 : 강 성 욱

대전시 중구 대사동 640

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

Tel : 042) 280-8018, Fax : 042) 257-5753, E-mail : kangsw@cnuh.co.kr

로운 인식을 갖게 되었다 (2). 특히 류마티스관절염이나 전신홍반루푸스 등과 같은 질환에서 혈청 비타민 D가 감소되어 있음이 보고되었고, 여러 자가면역 질환의 동물 모델에서 비타민 D 대사산물을 투여하였을 때 질병을 억제하는 결과를 보였다 (3). 본 중설에서는 면역계에 미치는 비타민 D의 영향과 자가면역질환의 새로운 치료제로서의 가능성에 대해 기술하고자 한다.

본 론

1. 면역계에서의 비타민 D의 대사 및 수용체

비타민 D₃는 비타민 D 중에서 가장 생리적으로 적절한 형태로써 식이로 섭취하거나, 피부가 자외선에 노출되면 피하조직에서 생성된다. 비타민 D₃는 간에서 25-hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃)로 전환되어 혈중을 순환하며, 환자의 혈액에서 비타민 D의 농도를 측정할 때 주로 검출하는 형태이다. 그러나 25(OH)D₃는 생물학적인 활성이 없어 신장에서 추가의 수산화 과정을 거쳐 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃)가 되어야 생물학적인 활성을 갖게 된다 (4). 그런데 신장과 간뿐 아니라 비타민 D는 면역계 세포에서도 유사한 과정을 거쳐 활성 대사산물로 전환될 수 있으며 면역반응이 일어나는 국소 환경에서 고농도의 활성 비타민 D가 만들어져 특정한 작용을 일으킴으로써, 전신적으로 발생할 수 있는 고칼슘혈증이나 골의 흡수 증가와 같은 부작용을 제한할 수 있다 (1). 활성화된 T 림프구는 25(OH)D₃를 1,25(OH)₂D₃로 전환하는 최종 단계를 수행할 수 있으며 큰포식세포(macrophage)나 수지상세포(dendritic cell)는 비타민 D₃에서 1,25(OH)₂D₃로 전환하는 두 단계의 효소를 모두 발현한다 (5-7). 큰포식세포에서 발현되는 효소와 신장의 효소는 동일하지만 그 발현의 조절은 다르다. 신장의 효소가 칼슘과 뼈의 항상성을 유지하는 인자인 부갑상선 호르몬과 활성 비타민 D 자체에 의해 조절되는 반면, 큰포식세포의 효소는 감마인터페론과 같은 면역 신호에 의해 주로 조절된다 (8). 또한 수지상세포의 경우, 세포가 성숙함에 따라 이 효소의 발현이 저하되기도 한다 (9).

1,25(OH)₂D₃는 소장에서 칼슘의 흡수를 증가시키는데, 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)에

결합하여 상피의 칼슘 통로, 칼슘 결합 단백 및 소장에서 혈액으로 칼슘의 이동을 유지하게 하는 다양한 단백질의 발현을 증가시킨다. 또한 1,25(OH)₂D₃는 조골세포에 있는 비타민 D 수용체에 작용하여 RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand)의 발현을 자극한다. 그 결과로 파골세포의 전구세포로부터 파골세포로 성숙하는 과정을 촉진하여 골격 속에 저장된 칼슘을 동원해서 칼슘 항상성을 유지시킨다 (2,3). 이와 같이 1,25(OH)₂D₃의 작용에 필수적인 비타민 D 수용체가 큰포식세포와 수지상세포 등의 항원제시세포(antigen presenting cell)에 지속적으로 발현되어 있으며, 림프구에서는 자극을 받으면 그 발현이 유도된다는 사실은 면역계에서 1,25(OH)₂D₃의 중요한 역할을 시사한다 (10,11). 면역 세포로부터 국소적으로 생산된 1,25(OH)₂D₃가 이러한 수용체를 통해 autocrine 또는 paracrine 방식으로 면역 반응에 작용할 수 있다. 핵수용체인 비타민 D 수용체는 1,25(OH)₂D₃가 결합할 때 retinoic X receptor (RXR)와 heterodimer를 이루어, 비타민 D가 작용하는 유전자의 프로모터에 존재하는 비타민 D 반응 요소(vitamin D responsive element, VDRE)에 결합한다 (1).

2. 비타민 D가 면역반응에 미치는 영향

1) 림프구

비타민 D 수용체가 면역계 대부분의 세포에서 발현된다는 사실이 알려진 후 T 림프구에 대한 1,25(OH)₂D₃의 직접적인 효과에 대해 밝혀졌다. In vitro에서 T 림프구의 증식 (12), 인터루킨 2 (13) 및 감마인터페론 mRNA와 단백질 발현 (14), CD8 T 림프구 매개 세포독성 (15)을 억제한다. 1,25(OH)₂D₃에 의해서 인터루킨 2와 감마인터페론 생산이 억제되는 기전의 하나로 인터루킨 2와 감마인터페론 유전자의 프로모터에 VDR-RXR 복합체가 결합하여 작용한다는 사실이 보고되었다 (16). T 림프구의 증식을 억제하는 효과는 외부에서 인터루킨 2를 투여할 경우 상쇄되는 것으로 보아 부분적으로나마 인터루킨 2의 생산 감소에 기인하는 것으로 보인다. 이러한 1,25(OH)₂D₃의 억제 효과는 기억 T 림프구에서 더 뚜렷한데, 이는 비타민 D 수용체가 미감작(naïve) 림프구에서보다 기억 세포에서 더 많이 발현한다는 사실에 부합한다 (17). 증식과 시토카인 생산뿐 아니라 1,25(OH)₂D₃는

T 림프구의 생존과 사멸에도 영향을 준다. Fas/FasL는 활성화 유도 세포사멸(activation induced cell death) 과정의 주요 경로인데 활성화된 T 림프구에서 FasL의 발현이 1,25(OH)₂D₃에 의해 억제된다 (18).

전체적으로 볼 때, T 림프구에 대한 1,25(OH)₂D₃의 작용 결과는 T-helper-1 (Th1) 세포 시토카인의 유도를 억제하는 반면 T-helper-2 (Th2) 반응을 향진시키는데, 감마인터페론 생성을 감소함으로써 일어나는 간접적인 효과뿐 아니라 인터루킨 4의 생성을 증가하는 직접적인 효과에 의해서도 일어난다 (8).

지난 10여 년간 T 림프구 영역에서의 가장 중요한 발전은 면역 반응과 염증을 조절하는데 중요한 역할을 하는 조절 T 림프구(regulatory T lymphocyte, Treg)와 인터루킨 17을 생산하는 T-helper-17 (Th17)이라고 할 수 있다. 이 세포들에 대한 발견은 T 림프구 영역에서 새로운 패러다임을 열었으며 많은 질환에서 CD4 T 림프구 아형의 역할을 이해하도록 하였다(19,20). 예를 들면, 전신홍반루푸스에서 인터루킨 17 생산의 증가 (20)와 FOXP3+ Treg 세포의 감소 (21)가 보고된 바 있다. Treg과 Th17 세포는 시토카인 신호에 따라 상호간에 반대 방향으로 조절된다. CD4 T 림프구가 TGFβ에 노출된 경우 Treg 세포로 분화하는데 반해 TGFβ와 인터루킨 1β, 인터루킨 6 등에 동시에 노출된 경우 Treg의 중요한 전사인자인 FOXP3가 억제되면서 Th17 세포로 분화하게 된다.

비타민 D가 이러한 T 림프구 아형에 미치는 영향에 대한 연구가 최근 이루어졌다. 활성 비타민 D와

그 유사체에 의해 장염 모델 생쥐의 장 조직과 전립선염 생쥐의 림프절에서 인터루킨 17의 발현이 억제되었으며 (22,23), 국소적으로 피부에 비타민 D를 처리한 경우 FOXP3를 발현하는 T 림프구가 증가하는 것을 보고하였다 (24). 비타민 D의 이러한 효과는 주로 수지상세포나 시토카인에 미치는 영향에 의한 것으로 그 기전을 설명하였으나, 저자의 실험에 의하면 비타민 D가 T 림프구에 직접적으로 작용하여 T 림프구의 분화에 영향을 주었다. 사람의 T 림프구를 분리한 다음 활성 비타민 D의 직접적인 영향을 평가하였을 때 CD4 T 림프구에 의해 FOXP3의 발현을 증가시키고, 인터루킨 17의 생산을 억제하는 것을 확인하였다. 또한, 사람의 FOXP3 유전자에서 VDR의 결합 부위를 확인함으로써 비타민 D가 FOXP3 유전자의 프로모터의 활성을 직접 조절하는 것으로 생각된다. 이로써 비타민 D는 사람의 CD4 T 림프구에서 FOXP3와 IL-17 유전자 발현의 조절에 직접적으로 작용하여 FOXP3+ Treg 세포의 발생을 향진시키고, 이와는 역으로 Th17 세포의 분화와 인터루킨 17의 생성을 억제하며 이는 비타민 D의 면역 조절 효과의 중요한 기전이 될 것이라고 생각한다(그림 1).

T 림프구에 미치는 억제 효과 뿐 아니라, 1,25(OH)₂D₃는 B 림프구의 증식, 형질세포의 분화와 IgG의 분비를 감소시킨다 (25,26). 그러나 B 림프구에 대한 영향이 B 림프구에 직접적인 작용에 의한 것인지 항원제시세포 또는 T 림프구에 미치는 영향을 통해 간접적으로 일어나는지에 대해서는 확실한 결론을 얻지 못한 상태이다.

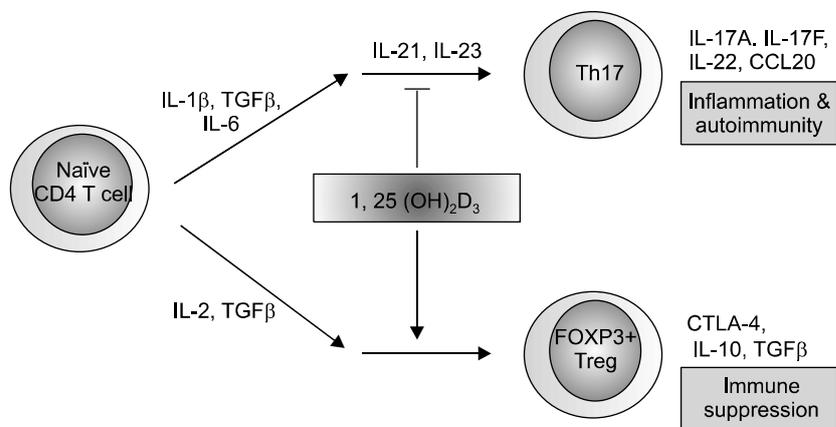


Fig. 1. Reciprocal regulation of FOXP3+ T cells and Th17 cells by vitamin D. 1,25(OH)₂D₃ promotes the development of FOXP3+ CD4 T lymphocytes with regulatory function which also suppresses IL-17 producing CD4 helper T (Th17) cells differentiation.

2) 항원제시세포: 단핵세포, 큰포식세포, 수지상세포

1,25(OH)₂D₃는 T 림프구뿐 아니라 면역반응의 증강에 중요한 항원제시세포에도 작용한다. 1,25(OH)₂D₃에 노출된 단핵세포는 MHC class II의 발현과 T 림프구를 자극하는 능력이 감소한다. 또한, T 림프구 활성화에 필요한 2차 신호를 전달하는 항원제시세포의 능력을 좌우하는 동시자극자(costimulatory molecule), 즉 CD40, CD80, CD86 등의 표면 발현이 1,25(OH)₂D₃로 처리한 단핵세포에서 강력하게 억제된다 (26). 항원제시 기능과는 대조적으로 종양세포 세포독성과 세균에 대한 작용에 필수적인 단핵세포와 큰포식세포의 화학주성 및 포식능력은 1,25(OH)₂D₃에 의해 증가한다.

1,25(OH)₂D₃는 비타민 D 수용체 의존적으로 수지상세포의 성숙을 강력하게 억제함이 보고되었다 (27). 수지상세포는 항원제시세포 중에서 가장 강력하며 T 림프구 매개 면역 반응의 일차적 유발 세포이다. 말초혈액 단핵세포 또는 골수의 전구세포로부터 수지상세포로의 분화가 1,25(OH)₂D₃에 의해 억제되며, 수지상세포의 항원제시 기능이 1,25(OH)₂D₃에 의해 변화하는데 MHC class II와 동시자극자, 그리고 성숙과 함께 유도되는 단백질의 표면 발현이 유의하게 감소한다.

항원제시세포에 의해 분비되는 다른 요소 또한 1,25(OH)₂D₃의 영향을 받는다. 단핵세포에 의해서 생산되어 면역억제 효과를 가지는 프로스타글란딘 E₂의 발현이 1,25(OH)₂D₃에 의해 항진된다. 일반적으로 세포의 분화 및 성숙 상태는 1,25(OH)₂D₃에 대한 반응을 결정짓게 되는데 골수 세포와 같은 미성숙 세포에서는 TNF- α 생산이 증가하는 반면, 말초혈액의 단핵 세포와 같은 성숙세포에서는 1,25(OH)₂D₃에 의해 TNF- α 생산이 감소한다 (8).

3. 비타민 D 결핍증과 자가면역질환

혈청에서 측정하는 25(OH)D₃의 적절한 농도에 대해서 확실히 알려지지는 않았지만 일반적으로 비타민 D 결핍증은 20 ng/mL (50 nmol/L) 이하로 정의하며, 특히 태양광선에 노출이 감소한 경우 그 빈도가 적지 않다. 1,25(OH)₂D₃는 병적인 면역 반응을 줄여 생리적으로 신체를 보호하는 역할을 할 수 있기 때문에 비타민 D 결핍증은 면역 과민반응이나 자가면

역 반응을 증가시킬 것을 예상할 수 있다. 위도가 높은 지역에 사는 사람들에게서 제 1형 당뇨병, 다발성 경화증, 크론병, 류마티스관절염 등의 빈도가 증가하며, 비타민 D를 공급하면 이러한 질환을 감소시킬 수 있다 (2).

역학적 자료에서 류마티스관절염 환자의 60% 이상에서 비타민 D 혈중 농도가 50 nmol/L 이하였고 16%는 12.5 nmol/L 이하였다 (28). 또한, 류마티스관절염의 활성도와 혈청 비타민 D 수치는 역의 상관관계가 있음이 보고된 바 있다 (29).

전신홍반루푸스의 경우 미국에 살고 있는 흑인은 백인에 비해 질병 발생이 3배 많으며 발생 연령이 더 어리고 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다 (30). 아프리카에 살고 있는 흑인에서는 그 빈도가 높지 않은 점을 고려할 때 이러한 차이를 유전적인 소인으로만 간주할 수는 없고 자외선 노출의 감소와 피부 색소에 기인한 자외선 투과의 저하로 인한 비타민 D의 감소에 기인할 가능성이 있다 (3). 실제로 전신홍반루푸스 환자에서, 1,25(OH)₂D₃의 혈청 농도가 의미 있게 감소되어 있으며 이는 활성기 환자에서 더 뚜렷한 것으로 보고되었다 (25).

염증성 장질환은 일조량이 적은 지역에서 더 많이 발생한다. 북아메리카나 북유럽과 같이 북쪽 지역에 더 흔하고 혈청 비타민 D는 염증성 장질환이 있는 환자에서 낮음이 알려졌다 (31). 염증성 장질환에서 비타민 D 결핍증이 더 흔한 이유는 불명확하지만 비타민 D 섭취 감소, 영양소의 흡수 장애, 야외 활동의 감소 등의 복합적인 원인이 있을 것으로 생각한다. 염증성 장질환 실험동물에서는 비타민 D 결핍에 의해 질병이 악화되며 활성 비타민 D 투여로 질병이 억제됨이 보고된 바 있다 (32).

이외에도 비타민 D 결핍은 다른 면역 기능의 이상을 초래할 수 있다. 심한 비타민 D 결핍증을 가진 경우 결핵과 같은 감염에 대한 감수성이 높아진다 (33,34). 화학주성, 포식작용, 염증항진 시토카인 생산 등 큰포식세포의 결함이 보고되었고 항원 특이성 세포면역 반응도 결함이 있음이 알려졌다 (34).

VDR의 유전적 변이와 자가면역질환의 연관성에 대한 연구도 보고되었다. VDR 유전자 다형성(polymorphism)은 면역세포의 증식과 시토카인 생산에 영향을 미치며, 여러 인종에서 제1형 당뇨병과 다발성 경

화증의 질병 감수성에 연관됨이 보고되었다 (35,36). 그 외에 전신흡반루푸스 (37,38)와 류마티스관절염 (39)에서도 VDR의 특정 대립유전자가 질환의 발생과 연관되어 있었다.

이상의 결과를 바탕으로 1,25(OH)₂D₃는 병적인 면역 반응을 줄여 생리적으로 신체를 보호하는 역할을 하기 때문에, 면역 과민반응이나 자가면역 반응의 치료에 이용될 가능성을 예측할 수 있다.

4. 비타민 D 대사산물의 면역치료 효과

1,25(OH)₂D₃는 면역반응을 조절해 주는 특성으로 인해 염증 질환이나 자가면역 질환에 대한 면역 조절제로서 임상적으로 이용될 가능성이 있지만 고칼슘혈증과 골의 흡수와 같은 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 실제로 1,25(OH)₂D₃에 의한 면역조절 효과는 10 nM 정도의 농도에서 일어나는데, 생체 내에서 이러한 고농도는 활성화된 면역세포에 의해 1,25(OH)₂D₃가 생성되어 국소적으로 도달될 수는 있으나, 치료를 위해 전신적으로 투여하여 같은 농도에 도달하려면 생리적인 용량보다 많은 1,25(OH)₂D₃를 투여해야 하며 이 경우 심각한 부작용의 우려가 따른다. 그러므로 심각한 고칼슘혈증 없이 면역조절 기능을 가지는 1,25(OH)₂D₃ 유사체(analogue)의 개발이 필요하다. 실제로 몇 가지 1,25(OH)₂D₃ 유사체를 자가면역 질환의 동물모델에서 치료제로 투여하여, 심한 부작용 없이 질환을 경감시키는 효과가 보고되었다. 1,25(OH)₂D₃ 유사체는 루푸스 동물모델에서 단백뇨를 억제하고 수명은 연장하였으며 (40) 류마티스관절염의 동물 모델에서도 그 치료 효과가 보고되었다 (41,42). 뿐만 아니라, 1,25(OH)₂D₃는 다발성 경화증의 동물모델인 실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalitis, EAE)의 발생을 억제하였다 (43). 건선의 경우, 동물 모델에서의 효과 뿐 아니라 사람에서도 1,25(OH)₂D₃ 유사체를 국소적으로 투여하여 임상적으로 우수한 치료 효과를 발휘하였다 (44).

또한 1,25(OH)₂D₃ 또는 그 유사체와 전통적인 면역억제제를 함께 투여할 경우 상승효과가 관찰되었다 (45). 이 경우 각각의 약물의 용량을 낮출 수 있어 약제의 부작용을 줄이는 장점이 있다. 그 외에도 1,25(OH)₂D₃ 유사체의 뼈에 대한 부작용을 줄이면서 면역 조절 효과에는 영향을 주지 않는 약물과 동시

에 투여하는 방안이 가능하다. 예를 들면, 1,25(OH)₂D₃ 유도체는 고칼슘혈증의 정도를 줄이기는 했으나 뼈의 탈무기질화(demineralization)와 같은 부작용을 완전히 없앨 수는 없었다. 이러한 제한점을 극복하기 위해 비스포스포네이트를 병용 투여한 경우 뼈에 대한 부작용을 줄일 수 있었다 (46). 이상의 결과들은 향후 자가면역질환의 치료에 비타민 D 유사체가 이용될 가능성을 제시해 준다.

결 론

비타민 D는 면역계의 여러 단계에, 다양한 기전으로 영향을 미치며 전체적으로 볼 때 면역 억제 기능을 발휘한다. 활성 비타민 D와 그 유사체는 자가면역질환의 동물 모델에서 치료적인 효과를 보였으며 질병 발생에 대한 예방 효과를 나타내었다. 그러나, 자가면역 질환에서 면역조절 치료제로서 임상적 적용을 위해서는 고칼슘혈증을 비롯한 부작용을 최소화하고 더 강력한 면역 조절력을 가진 비타민 D 유사체의 개발과 임상 시험이 요망된다.

참고문헌

- 1) Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.
- 2) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 3) Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42.
- 4) Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-30.
- 5) Sigmundsdottir H. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007;8:285-93.
- 6) Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase and production of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003;102:3314-6.
- 7) Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T. Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase

- gene expression in macrophages. *Kidney Int* 2000; 58:559-68.
- 8) van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.
 - 9) Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *J Immunol* 2003;170:5382-90.
 - 10) Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221:1181-3.
 - 11) Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10.
 - 12) Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984; 74:657-61.
 - 13) Bhalla AK, Amento EP, Krane SM. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human lymphocytes and monocyte/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. *Cell Immunol* 1986;98:311-22.
 - 14) Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits γ -interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3385-9.
 - 15) Meehan MA, Kerman RH, Lemire JM. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhances the generation of non-specific suppressor cells while inhibiting the induction of cytotoxic cells in a human MLR. *Cell Immunol* 1992;140:400-9.
 - 16) Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D₃: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol* 1995;15:5789-99.
 - 17) Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334-8.
 - 18) Cippitelli M, Fionda C, Di Bona D, Di Rosa F, Lupo A, Piccoli M, et al. Negative Regulation of CD95 Ligand Gene Expression by Vitamin D₃ in T Lymphocytes. *J Immunol* 2002;168:1154-66.
 - 19) Reiner SL. Development in motion: helper T cells at work. *Cell* 2007;129:33-6.
 - 20) Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Wong PT, Lam CW. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol* 2008;127:385-93.
 - 21) Lyssuk EY, Torgashina AV, Soloviev SK, Nassonov EL, Bykovskaia SN. Reduced number and function of CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:113-9.
 - 22) Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324:23-33.
 - 23) Penna G, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F, Mariani R, Sanvito F, et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol* 2006;177:8504-11.
 - 24) Gorman S, Kuritzky LA, Judge MA, Dixon KM, McGlade JP, Mason RS, et al. Topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhances the suppressive activity of CD4⁺CD25⁺ cells in the draining lymph nodes. *J Immunol* 2007;179:6273-83.
 - 25) Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179: 1634-47.
 - 26) Xu H, Soruri A, Gieseler RKH, Peters JH. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ exerts opposing effects to IL-4 on MHC Class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* 1993;38:535-40.
 - 27) Penna G, Adorini L. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ Inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405-11.
 - 28) Aguado P, del Campo MT, Garces MV, Gonzalez-Casas ML, Bernad M, Gijon-Banos J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44.

- 29) Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193-8.
- 30) Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* 1999;8:197-209.
- 31) Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:192-9.
- 32) Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-92.
- 33) Chan TY. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:476-8.
- 34) Yang S, Smith C, Prah J, Luo X, DeLuca HF. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Arch Biochem Biophys* 1993;303:98-106.
- 35) Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371:1-12.
- 36) Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Cohen Tervaert JW, Hupperts R, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2009;8:621-6.
- 37) Ozaki Y, Nomura S, Nagahama M, Yoshimura C, Kagawa H, Fukuhara S. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron* 2000;85:86-91.
- 38) Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:31-4.
- 39) Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L, Rebai A, Cornelis F, Ayadi H. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun* 2005;6:707-11.
- 40) Abe J. Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D₃, 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1990;36:21-31.
- 41) Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998;128:68-72.
- 42) Larsson P, Mattsson L, Klareskog L, Johnsson C. A vitamin D analogue (MC 1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcaemia. *Clin Exp Immunol* 1998;114:277-83.
- 43) Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006;177:6030-7.
- 44) Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol* 2005;233:115-24.
- 45) Branisteanu DD, Mathieu C, Bouillon R. Synergism between sirolimus and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro and in vivo. *J Neuroimmunol* 1997;79:138-47.
- 46) Van Etten E, Branisteanu DD, Overbergh L, Bouillon R, Verstuyf A, Mathieu C. Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analog and a bisphosphonate prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and preserves bone. *Bone* 2003;32:397-404.