

아토피피부염의 동물모델

김현정

차의과학대학교 분당차병원 피부과

Atopic dermatitis mouse models

Hyunjung Kim


Department of Dermatology, Bundang CHA Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

아토피피부염은 만성염증성피부질환으로 극심한 가려움과 반복적인 습진으로 삶의 질을 손상시키는 대표적인 질환이다. 병인은 피부장벽의 손상, Th2 형의 면역반응의 과민성 그리고 가려움증으로 요약된다.

아토피피부염의 마우스(mouse) 모델은 아토피피부염의 병인을 이해하는 데 상당한 도움이 되는 연구 방법이다. 해부학적으로 사람과 마우스의 피부 구조의 차이 즉, 사람의 피부는 마우스보다 더 두껍고 rete ridge가 존재하고 마우스는 보다 촘촘한 모발 배열을 보이는 차이가 있다. 또한 사람의 표피에는 랑게르한스 세포와 CD8 T cell이 주요 면역 세포인데 반해 마우스의 경우 사람에게는 없는 Vγ5+dendritic epidermal T cell이 풍부하다.¹

아토피피부염의 마우스 모델은 크게 3가지로 나뉘며 첫 번째는 자연변이 마우스 모델로 그 대표적인 예로는 NC/Nga 마우스와 Flaky tail 마우스가 있다. NC/Nga 마우스는 통상적인 환경에서 자연적인 아토피피부염의 표현형을 나타내며 특정 병원체가 없는 상태에서는 아토피피부염의 표현형이 나타나기 어렵다. 이 경우 유전적 결장 인자는 Thy1, Cd3d, Cd3eCd3g, IL-10ra, IL-18 및 Csk와 같은 면역에 관여하는 유전자를 포함하는 9번 염색체에 국한되어 있는 것으로 보인다.² 특히 자연적으로 다양한 합텐 또는 병원균을 도포하면 아토피피부염의 면역학적 변화 및 장벽손상이 유도되어 실제 피부염의 병변에 최대한 가깝게 만들어진다. Flaky tail 마우스는 그 표현형이 각질 세포의 항상성에 관여하는 유전자의 돌연변이에 기인한다. 이 마우스는 특정 병원체가 없는 상태에서도 자발적인 아토피피부염을 일으키고, 피부를 통한 항원의 노출에 의해 면역반응이 강화되어 실제 아토피피부염과 더 근접한 표현형이 나타

난다. FLG 및 Tmem79의 돌연변이가 확인되었으며 특히 Tmem79는 라멜라 과립의 구성 요소에 결합을 일으키고 형클어진 모발 같은 아토피피부염의 표현형을 만든다고 알려져 있다.^{3,4} 자연변이 마우스 모델의 장점은 인간 아토피피부염의 자연 경과를 닮았고 합텐과 항원에 대해 감수성이 증가되었다는 점이다. 단점으로는 일부 변종에서 유전 정보가 부족하고 좀 더 아토피피부염에 가까운 표현형 발현을 위해 합텐 또는 항원 감작을 유도하는 경우 너무나 다양한 프로토콜이 있어 일정한 조건을 잡기 쉽지 않다는 점이다.⁵ 두 번째는 아토피피부염의 병인에 관여한 다양한 유전자를 다양한 방법으로 변형시킨 유전자변형 마우스 모델이다. Interleukin (IL)-4, IL-13의 과발현은 전형적인 아토피피부염의 면역학적인 변화를 나타내며, IL-31의 과발현은 가려움증과 피부장벽의 손상을 보이고 TSLP, IL-18, IL-33의 과발현은 선천성 면역반응을 활성화하며 JAK1 과발현도 피부장벽의 이상을 유발하게 된다. 이외에도 피부장벽에 관여된 다양한 유전자(예: Skin-specific retrovirus-like aspartic protease, CAP1/Prss8, Bleomycin hydrolase, Caspase-14, Serine protease inhibitor Kazal-type 5, Corneodesmosin, Claudin-1)의 발현 소실 및 KLK7, Apolipoprotein C1의 과발현을 통해 피부장벽의 손상을 만들고 이로 인한 아토피피부염의 표현형을 유도하려는 다양한 시도들이 소개되고 있다.⁵ ADAM17 (Adam17fl/fl Sox9Cre)을 유전자 변형하면 표피성장인자수용체의 신호 전달 이상을 통해 피부 마이크로바이옴의 다양성이 감소되고 아토피피부염과 유사한 습진피부병변이 유도되는 모델이 얻어진다.⁶ 유전적 변형을 통해 얻어진 마우스 모델 중에서 피부장벽의 손상, 면역학적 이상, 가려움증 그리고 이에 따른 피부 마이크로바이옴의 이상

Correspondence to: Hyunjung Kim  <https://orcid.org/0000-0001-5125-667X>
Department of Dermatology, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine,
59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea
Tel: +82-31-881-7866, Fax: +82-31-881-7862, E-mail: caspase@hanmail.net
Received: July 1, 2019 Revised: July 17, 2019 Accepted: July 22, 2019

© 2019 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative
Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

을 동시에 충분히 나타내는 마우스 모델은 현재까지는 없다.¹ 이러한 유전자 변형 마우스 모델들의 장점은 생체 내에서 각각의 유전자의 특이적 기능을 해명하는 데 유용하며 다른 종자와 교차교배가 가능하다는 점이다. 단점으로는 시간 소모적이며 비싸고 예기치 않은 유전자 발현 또는 변이로 인해 원하지 않는 결과를 관찰할 수 있다는 점이다.⁵ 마지막 마우스 모델로는 외부의 다양한 자극으로 아토피피부염의 표현형을 나타내는 유도 마우스 모델이다. 유도 마우스 모델의 첫 번째는 합텐을 이용하는 방법이다. 합텐은 손상되지 않은 마우스 피부장벽 및 표피를 효과적으로 투과할 수 있으며 적절히 노출하게 되면 후천성 면역반응을 유발하여 알레르기 접촉피부염처럼 접촉 과민반응을 일으키는 작은 분자이다. 반복적으로 합텐으로 유도하면 제1형 및 제2형 알레르기 접촉피부염을 유발하여 아토피피부염과 유사한 상태를 만들게 된다. 하지만, 엄밀히 말하면 알레르기 접촉피부염 및 아토피피부염은 그 병인이 완전히 같지 않으므로 만성 합텐 노출에 의해 유도된 접촉피부염이 아토피피부염을 완벽하게 재현하는지에 대해서는 아직 고려할 점이 많은 상태이다. DNCB, DNFB, Oxazolone 등을 무모 마우스, Nc/Nga 마우스, Flaky tail 마우스 및 BALB/c 마우스에 다양한 방법으로 도포하여 유도 마우스 모델을 만들 수 있다.⁷⁻⁹

마지막으로 이번 호¹⁰에 발표된 것처럼 다양한 단백질 항원을 이용한 모델이 있다. 단백질 항원에 대한 감작은 아토피피부염 환자에서 흔히 발생하며, 이후 다른 알레르기질환의 발병에 영향을 줄 수 있다. Ovalbumin 노출은 ovalbumin 특이 IgG1, IgG2a 및 IgE 반응으로 아토피피부염 유사 증상을 유도할 수 있다. 집먼지진드기 추출물을 마우스 피부에 적용하여 아토피피부염을 유발할 수도 있는 중요한 항원으로 고려된다. 기계적으로 피부장벽의 손상을 유도하거나 NC/Nga 또는 flaky tail 마우스와 같이 자발적인 피부장벽 손상이 있는 마우스 모델을 사용하여 단백질 항원에 노출시키면 전형적인 아토피피부염의 변화가 표현된다. 하지만 실제로 사람의 병변의 경우 이렇게 높은 농도의 집먼지진드기 항원에 노출되지 않기 때문에 집먼지진드기 동물 모델 같은 아토피피부염 유사 표현형으로 인간의 아토피피부염 병인을 완벽하게 밝히기는 어렵다. 상업적으로 이용 가능한 집먼지진드기 및 ovalbumin 항원 시약은 준비 방법에 따라 알레르겐 조성과 농도가 다를 수 있으므로 실제 연구를 할 때 적용하기에 까다로운 면이 있다. 투과도를 증가시키기 위해 자연적으로 피부장벽이 손상된 NC/Nga 또는 flaky tail 마우스가 사용되며 패치 또는 sodium dodecyl sulfate 등으로 항원의 투과도를 증가시켜서 사용하기도 한다. 대표적으로 사용되는 두 가지 항원인 ovalbumin 항원과 집먼지진드기 항원 적용 후 감작에 의한 반응은 어느 정도 차이를 나타내게 되는데 ovalbumin 항원에 비해 집먼지진드기는 다양한 단백질 분해 요소를 함유하고 있고 표피의 과증식을 쉽게 유도하는데 반해 ovalbumin 항원은 그러한 효과가 약한 편이다.

현재까지 *Aspergillus fumigatus* (Af) 항원의 알레르기질환 유발은 아토피피부염보다는 천식에서의 연구가 많이 진행되어 왔지만,¹¹ 일부 아토피피부염 환자에서도 감작되어 있음이 알려져 있고 특히 성인의 흡입성 항원으로 중요시 여겨지고 있는 만큼 *A. fumigatus* 라는 새로운 항원을 이용하여 BALB/c 마우스에 적용한 아토피피부염 마우스 모델은 흥미로운 바이며¹⁰ 특히 만성아토피피부염 환자에서처럼 염증반응이 있을 뿐 아니라 태선화라는 임상 표현형의 중요한 기전으로 여겨지는 진피의 섬유화를 설명하는 모델이 될 수 있을 것으로 생각된다. 이 연구에서 보여준 모델은 항원을 이용한 유도 마우스 모델의 새로운 형태이다. 또한 경피수분손실의 증가로 대표되는 피부장벽의 손상이 관찰되는 아토피피부염의 특징을 잘 나타내기도 한다. 특히 만성아토피피부염의 대표적인 증상인 진피의 뚜렷한 섬유화, Th2 면역반응을 대표하는 호산구뿐만 아니라 호중구의 침착이 두드러지며 Af-특이 IgG2a의 증가 등이 관찰되기도 한다. 실제 인간 아토피피부염의 병태생리와 유사하여 향후 아토피피부염의 만성화 기전을 제시하였고 현재 다양하게 진행되고 있는 아토피피부염 생물학적 제제 등의 신약의 검증에 이용될 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Nakajima S, Nomura T, Common J, Kabashima K. Insights into atopic dermatitis gained from genetically defined mouse models. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:13-25.
2. Kohara Y, Tanabe K, Matsuoka K, Kanda N, Matsuda H, Karasuyama H, et al. A major determinant quantitative-trait locus responsible for atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice is located on Chromosome 9. *Immunogenetics* 2001;53:15-21.
3. Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, Kawasaki H, Ishida-Yamamoto A, Yamada T, et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1111-20.e4.
4. Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, Palmer CN, Porter RM, Cole C, et al. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1121-9.
5. Kim D, Kobayashi T, Nagao K. Research techniques made simple: mouse models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2019;139:984-990.e1.
6. Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan DH, et al. Dysbiosis and staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity* 2015;42:756-66.
7. Martel BC, Lovato P, Bäumer W, Olivry T. Translational animal models of atopic dermatitis for preclinical studies. *Yale J Biol Med* 2017;90:389-402.
8. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell* 2017;171:217-228.e13.
9. Myles IA, Williams KW, Reckhow JD, Jammeh ML, Pincus NB, Sastalla I, et al. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight* 2016;1(10). pii: 86955. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86955>

- sight.86955.
10. Park A, Park H, Yu J. Development of *Aspergillus fumigatus*-induced chronic atopic dermatitis mouse model. Allergy Asthma Respir Dis 2019; 7:150-7.
 11. Disch R, Menz G, Blaser K, Cramer R. Different reactivity to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I/a in patients with atopic dermatitis or allergic asthma sensitised to *Aspergillus fumigatus*. Int Arch Allergy Immunol 1995;108:89-94.