

프로바이오틱스를 이용한 알레르기 질환 제어

광주과학기술원 생명과학부 면역 조절 실험실

황 지 선 · 임 신 혁

=Abstract=

Probiotics as an Immune Modulator for Allergic Disorders

Ji Sun Hwang, MSc, Sin-Hyeog Im, PhD

*School of Life Sciences and Immune Synapse Research Center,
Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Gwangju, Korea*

Allergic disorders such as atopic dermatitis and asthma are common hyperimmune disorders in industrialized countries. Although the exact etiology is unclear, several factors may trigger the disease onset. These include susceptible genetic background, environmental factors and an aberrant gut microbiota with a shift of the Th1/Th2 balance towards a Th2 response. Probiotics confer health benefits through multiple action mechanisms including modification of immune system in both systemic immune system and gut associated lymphoid tissue. Although many human clinical trials and mouse studies demonstrated the beneficial effects of probiotics in diverse allergic disorders, therapeutic efficacy is quite diverse depending on administration dose and types of strains or their mixture. To properly modulate allergic diseases, administration of tailor made probiotics with immune tolerance activity is required. Human clinical trials demonstrate a limited benefit of probiotics in atopic dermatitis in a preventive as well as a therapeutic capacity. In addition, beneficial effect of probiotics treatment is limited in the treatment of bronchial asthma. Identification of specific probiotics that has immune modulating activity and elucidation of the underlying mechanism of action will lead to develop probiotics as an immune modulator targeting allergic disorders. Herein, we briefly review the diverse functions and regulation mechanisms of probiotics in allergic disorders including atopic dermatitis and asthma. [Pediatr Allergy Respir Dis (Korea) 2012;22:325-335]

Key Words : Probiotics, Immune system, Gut-associated lymphoid tissue, Cytokine, Atopic dermatitis, Asthma

서 론

프로바이오틱스는 적당량을 섭취하였을 때 숙주의 건강에 이득을 주는 살아있는 미생물을 뜻한다. 초기에는 프로바

이오틱스가 장관 미생물의 균형을 유지함을 통해 건강을 증진시킨다고 생각되었으나 최근에는 이들이 면역 기능을 조절함을 통해 숙주에 이로운 효과를 준다는 충분한 보고들이 제시되고 있다. 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 아토피피부염(atopic dermatitis) 및 천식(asthma) 등의 마우스 모델에서 프로바이오틱스의 섭취는 주로 염증성 사이토카인의 발현 감소 및 또 다른 조절 작용을 유도함을 통해 질병의 증상을 완화 및 예방시켰으며 이런 효능은 사용한 프로바이오틱스 종류에 따라 달랐다(strain specific effect).

최근 20-30년 동안 아토피피부염, 천식과 같은 알레르기

본 연구는 농촌진흥청 국립농업과학원 농업과학기술 연구개발사업(과제번호: PJ907153) 및 한국 식품 식품구조원의 지원에 의해 이루어진 것임

접수: 2012년 12월 4일, 승인: 2012년 12월 6일
책임저자: 임신혁, 광주광역시 북구 첨단과기로 123
광주과학기술원 생명과학부 면역 조절 실험실
Tel : 062) 715-2524, Fax : 062) 715-2484
E-mail : imsh@gist.ac.kr

질환은 시골이나 개발국에 비해 특히 서구화된 나라에서 그 증가율이 크게 증가되고 있는데 이는 위생 가설(hygiene hypothesis)에 의해 뒷받침되고 있다. 이 두 가지 질환은 만성적이며 재발성이 높으며, 민감성이 높은 특정 유전자, 환경, 면역적인 요인 등이 영향을 미치는 복합적 면역 반응이다. 주로 아토피피부염 및 천식은 영, 유아 시기부터 발병하나 최근에는 성인에 있어서도 그 발병률이 증가하고 있는 추세이며 환자에게 있어 육체적 고통뿐만 아니라 심각한 정신적 스트레스를 유발시킨다. 특히 아토피피부염의 경우 이를 통한 우울증으로 자살이 증가하고 있고 사회 생활을 함에 있어서도 대인 관계 등에 큰 지장을 주고 있어 사회적 문제가 되고 있고 이를 치료하기 위한 치료제 개발이 활발히 진행 중이다.

현재까지 국부적인 corticosteroid 사용이 가장 흔한 알레르기 질환 치료법으로 사용되고 있으나 장기적으로 사용할 경우 피부 위축 및 성장 지연 등의 부작용이 야기되고 있다. 따라서 최근 들어 이를 극복하기 위한 치료법의 개발에 대한 노력이 활발히 이루어지고 있으며 그 중에서 프로바이오틱스를 이용하여 장 내의 미생물을 조절하여 아토피피부염 및 천식 등의 알레르기 질환을 치료하려는 시도가 활발히 진행 중이다. 본 중설에서는 프로바이오틱스의 효능, 작용 기전과 프로바이오틱스를 이용한 아토피피부염 및 천식의 치료를 위한 다양한 연구 및 현황에 대해 설명하고자 한다.

위생 가설(hygiene hypothesis)

많은 가설들이 아토피피부염을 포함한 알레르기 질환의 원인을 설명하기 위해 제안되었다. 이 중에서 위생 가설(hygiene hypothesis)이 여러 가지 과학적 근거에 의해 널리 받아들여지고 있다. 이 가설은 면역 시스템의 발달이 활발히 일어나고 있는 유년기-청소년기에 비위생적인 환경적 노출이 많은 지역/나라에 거주하는 것이 알레르기 질환을 예방할 수 있다고 설명하고 있다. 면역 시스템은 감염성 질환에 노출되는 다양한 비위생적인 환경에 노출될 수록 다양한 면역 반응을 통해 학습을 하게 된다. 즉, 면역 반응을 일으켜야 할 외부 병원성 인자와 면역 반응을 유도해야 할 비유해성 면역원들에 대한 교육을 받게 되어, 오히려 인체에 해로운 반응을 나타낼 수 있는, 비감염성의 무해한 면역 인자에 대한 면역 과민 반응을 억제하는 능력을 획득하게 된다. 또한 이러한 위생 가설은, 너무 깨끗한 면역 환경에 노출되는 경우, 감염에 의한 Th1 면역 반응의 감소를 야기 시켜 결국

Th1/Th2의 균형이 깨지고, 그 결과 Th2 면역 반응이 과하게 되어 알레르기 반응이 유도된다는 Th1, Th2 패러다임의 가설과 밀접히 연관되어 있다. 최근에는 이 위생 가설은 다시 개정이 되어, 유아기의 장 내 미생물의 군집 변화도 알레르기 질환의 중요한 유발의 원인으로 포함되었다. 특히 너무 지나치게 깨끗한 환경은 면역조절 T 세포(regulatory T cell, Treg)의 발달 및 활성을 약하게 하여, Th2 면역 반응뿐만 아니라 Th1 면역 반응을 활성화시켜 알레르기 질환을 더욱 심화시킬 수 있다고 제시되고 있다.¹⁾

장관 미생물(intestinal microbiota)

많은 과학자들은 주거 환경의 차이에 의한 다양한 면역원에 대한 노출 정도가 알레르기 질환의 유발 요인일 것이라고 주장하고 있다. 산업화된 도시 거주자가 시골에 사는 사람들에 비해 높은 빈도의 알레르기 질환의 발생도를 보이고 있다. 이러한 현상을 과학자들은 “hygiene hypothesis”를 이용하여 알레르기 발병을 설명하고 한다. 최근에는 이러한 다양한 환경적 요인으로서 비감염성 장 내 미생물의 중요성이 대두되고 있다. 장 내 미생물의 다양성과 특정 미생물의 분포량이 알레르기 질환의 경중 및 빈도에 크게 영향을 미치는 것으로 알려지고 있다. 즉, 알레르기 반응은 면역 시스템이 발달하는 과정 중에 미생물에 대해 충분한 노출이 되지 않았을 때 발병이 증가된다고 여겨지고 있다.²⁾

사람의 위장관은 사람과 외부 환경 사이에 존재하는 중요한 연결 통로이며 영양분의 흡수가 일어나는 동시에 병원균의 침입을 막는 두 가지 역할을 동시에 진행한다. 사람의 장에는 최소 400여 가지의 다른 종류의 박테리아가 존재하며 그 밀도는 대장에서 가장 높으며 10^{11} - 10^{12} cells/g의 농도를 보인다. 최근에는 배양 기술의 발달로 많은 장 내 미생물의 발견이 가능해졌으나 아직까지도 배양이 불가능한 균주가 많기 때문에 실제 사람의 장 내에는 1,000 종 이상의 박테리아가 존재하는 것으로 여겨지고 있다. 일부 장 내 박테리아는 질병을 일으키는 병원균으로 여겨지지만, 대부분의 장 내 미생물은 숙주와 서로 이익을 주고받는 공생 관계이다.³⁾ 이들 장 내 미생물들 중에서도 유산균은 대표적인 유익한 세균으로 분류되고 있다. “프로바이오틱스(probiotics)”는 적당량을 섭취하였을 경우 숙주의 건강을 증진시키는 살아있는 미생물이라고 정의되고 있다. “프리바이오틱스(prebiotics)”는 fructo-oligosaccharide나 trans-beta-galacto-oligosaccharide와 같은 소화되지 않는 oligosaccharide이다. 이들의 투여는 선택적으로 *Bifidobacteria*나

*Lactobacilli*의 성장을 자극하여 이들의 증식 및 이들에 의해 생성되는 다양한 인자들에 의해 다양한 생물학적 효능을 나타내는 것으로 정의되어지고 있다. 또한 프로바이오틱스와 이들의 생육을 촉진하는 프리바이오틱스를 동시에 일컫는 의미로서 “신바이오틱스(synbiotics)”란 용어가 사용되어지고 있다. 음식물 속에 존재하는 유산균은 주로 gram-positive인 lactic acid bacteria로서 *Lactobacilli*와 *Bifidobacteria*가 주로 차지한다.⁴⁾ 하지만 새로운 종류의 유산균이라고 해서 과량으로 섭취할 수 있는 유익한 세균(probiotics)이라는 개념으로 사용할 수 없다. 따라서 일반적으로 사람이 섭취할 수 있는 프로바이오틱스는 안전성을 이유로 아래와 같은 몇 가지의 요건을 충족해야 한다. 즉, 1) 주로 사람의 위장에서 분리되며 균의 종명, 기원 등 균주에 대한 정확한 정보가 있어야 한다. 2) 병원성이 없고 장내 점액 및 위산에 저항성이 있어 분해되지 않고 항생제 저항성 유전자를 포함하지 않아 항생제에 민감해야 한다. 3) 사람의 장까지 살아있는 상태로 도달해야 하며 상피 세포 표면에 잘 부착되어야 하며 장 내에서 군집 가능해야 한다. 4) 다양한 항균 물질을 생성하여 병원성을 가지는 주변 박테리아의 작용을 억제 가능 해야 한다. 또한 새롭게 분리된 새로운 유산균은 매우 엄격한 규정을 통해 안전성이 검토되어야 한다.

프로바이오틱스의 장관 상피 세포와의 접촉 방법은 프로바이오틱스의 종류와 숙주에 따라 다양하지만 주로 M 세포나 follicle-associated epithelial 세포를 통해서 일어난다. 장 내에 존재하는 상피 세포는 침투성(invasiveness)과 flagella의 유무로 병원균과 비 병원균을 구분하는 것으로 알려져 있고 좀 더 정확한 구분 메커니즘에 대해서는 연구가 더 필요하다.⁵⁾

장관 미생물과 면역계

사람의 몸에서 가장 큰 림프 조직(lymphoid organ)은 장관계에 존재하는 gut-associated lymphoid tissue (GALT)이며, Peyer's patch와 mesenteric lymph node 등의 림프 조직을 포함한다. 장내 항원(antigen)은 장세포(enterocytes) 표면의 M 세포를 통해 Peyer's patch의 수지상 세포(dendritic cell)로 전달되며 lamina propria 수지상 세포는 직접 dendrite를 이용해 항원을 포획한다. GALT는 장에 존재하는 다양한 박테리아와 상호 작용을 하며, 이런 박테리아는 수지상 세포나 장의 상피 세포에 존재하는 toll-like receptor나 nucleotide-binding oligomerization

domain을 통해 인지된다.^{6,7)} 몸에 어떠한 세균도 존재하지 않는 germ free mouse는 장내 상피 세포(gut intestinal intraepithelial) 림프구 수가 적고 Peyer's patch에 germinal center 수가 적어 immunoglobulin A (IgA) 생성 plasma cell의 수가 감소되는 현상을 보이고 있다. 이러한 발견은, 장관 미생물들이 GALT의 발달과 기능에 상당히 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.^{8,9)} 또한 장내 미생물은 경구 관용(oral tolerance) 유도에 매우 중요한 역할을 담당한다. 경구 관용은 주로 경구를 통해 노출된 항원(단백질)에 대해 항원 특이적인 peripheral tolerance가 일어나는 것을 말하며 이러한 peripheral tolerance의 생성과 유지는 regulatory T 세포에 의해서 조절된다. 다양한 보고를 통해 germ free 마우스는 특정 항원에 대해 oral tolerance를 유도하지 못하며 실제로 regulatory T 세포의 수가 현저히 감소되어 있음이 확인된 바 있으며, 역으로 germ free 마우스에 *Bifidobacterium infantis*나 *Lactobacillus plantarum*을 경구 투여했을 때 oral tolerance가 유도되고 regulatory T 세포의 수가 증가됨이 확인되었다.¹⁰⁻¹²⁾

프로바이오틱스의 작용 기전

1. 일반적인 작용 기전

장관 미생물은 소화되지 않는 탄수화물(carbohydrate)을 분해하거나 짧은 사슬 지방산(short chain fatty acid), 아미노산(amino acid), 비타민(vitamin) 등을 생성하는 등 다양한 영양학적 역할을 가지고 있다. 미생물은 섬유질이나 뮤신 같은 물질의 소화를 도와서 지방산(fatty acid)의 형태로 제공하여 숙주에게 에너지를 제공하는 역할을 하며¹³⁾ 또한 침입한 병원균에 대해서 방어벽 역할을 한다. 이러한 방어 기전은 영양분 및 결합 부위에 대해 박테리아와 경쟁하거나 항균(antibacterial) 물질의 생성을 통해서 일어난다.

2. 면역 조절 기전

대부분의 알레르기 질환은 Th1/Th2 균형이 깨어져 Th2 면역 반응이 더 활발하게 일어나게 되고 이로 인해 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 같은 Th2 type 사이토카인이 많이 분비되어 결국 immunoglobulin E (IgE)의 생성이 증가하게 된다. 프로바이오틱스의 면역 조절 기능은 프로바이오틱스 균주에 따라 특이적인데, *Lactobacillus reuteri*는 수지상 세포에서 IL-12, tumor necrosis factor (TNF)- α 의 분비를 증가시키지만 *Lactobacillus casei*는 반대로 염

증성 사이토카인인 IL-12나 TNF- α 의 발현을 억제시킨다. 반면 대부분의 프로바이오틱스는 공통적으로 Tr1, Th3 세포의 생성 유도를 통해 면역 조절 기능을 가지는 사이토카인인 IL-10이나 transforming growth factor (TGF)- β 의 분비를 증가시킨다. 이로 인해 Th2 면역 반응이 억제되게 되고 결국 Th1 면역 반응 쪽으로 균형이 변화되어 알레르기 증상을 완화시킨다.⁴⁾

잘 알려진 프로바이오틱스의 기능으로는 장벽의 기능의 안정화¹⁴⁾, 장 내 IgA 생성 자극¹⁵⁾ 그리고 가장 중요한 기능인, 사이토카인 분비 조절 등이 있다. 다양한 *in vitro* 실험 결과는 프로바이오틱스는 IL-12나 INF- γ 등의 Th1 type 사이토카인의 분비의 증가 및 Treg 세포에서의 IL-10 분비를 통해 Th2 type 사이토카인의 발현을 억제함을 증명하였다. 또한 *ex vivo* 실험을 통해서도 프로바이오틱스를 처리했을 경우 IL-10과 interferon (IFN)- γ 가 증가하나 Th2 type 사이토카인의 발현은 감소되지 않거나, Th2 type 사이토카인의 발현이 감소되거나 IL-10, TGF- β 등의 조절 사이토카인의 발현량이 감소한다는 연구 결과가 있다. 따라서 *in vitro* 결과에 비해 *ex vivo* 실험 결과는 아직 명확한 결론이 나지 않았으며 이렇게 다른 결과가 야기되는 이유는 각각의 실험에 사용한 프로바이오틱스의 종류 및 실험 설계 시 사이토카인 생성을 위한 자극 방법의 차이로 생각된다.³⁾ 또한 최근 보고에 따르면 프로바이오틱스는 장 내 존재하는 다른 장관 미생물의 구성이나 활성의 조절을 통해 전반적인 면역 시스템을 변화시키는 역할도 수행한다고 한다.^{16,17)}

3. 수지상 세포의 성숙과 기능에 프로바이오틱스가 미치는 영향

GALT에서 수지상 세포를 통해 활성화된 T 세포는 인지되는 항원의 종류에 따라 다양한 장관 면역 반응을 보인다. 또한 섭취한 프로바이오틱스가 장 내로 이동하는 정도는 균주 종류 및 초기 농도에 따라 다르며 실제로 수지상 세포를 통해 인지되는 섭취한 프로바이오틱스의 수는 매우 적다.⁵⁾ 즉, 프로바이오틱스에 의한 장관 면역 시스템의 조절에 있어 장 내에 존재하는 수지상 세포의 종류 및 수가 상당히 중요하다. 수지상 세포는 뛰어난 항원 전달 세포(antigen presenting cell)의 역할을 하며 T 세포의 활성화를 유도하며 Th 세포의 Th1, Th2, Treg 세포로의 분화를 조절한다. 특히 수지상 세포는 IL-10, TGF- β 등의 사이토카인을 분비하여 Treg 세포를 유도하고 Tr1 세포의 경우 IL-10, Th3 세포의 경우 TGF- β 를 분비하여 면역 조절 기능을 나타내게 돕는다. 수지상 세포는 항원을 포획한 후 2차 림프 기관으로

이동한 후 성숙(maturation) 과정을 겪게 된다. 이 과정 동안 수지상 세포는 사이토카인 분비량의 변화뿐만 아니라 표면에 존재하는 MHC class, CD40, CD83, CD80 (B7.1), CD81 (B7.2)의 발현량이 증가하게 된다. 최근 들어 프로바이오틱스가 수지상 세포의 표현형의 성숙과 사이토카인의 분비를 조절한다는 보고가 많이 나오고 있다. 장 내에서 분리할 수 있는 수지상 세포 수가 제한이 있기에 대부분의 *in vitro* 실험은 bone marrow-derived dendritic cell 또는 monocyte-derived dendritic cell로 진행을 했다. 앞서 언급한 바와 같이 수지상 세포에 미치는 영향 또한 프로바이오틱스의 종류에 따라 다양하며 프로바이오틱스의 종류에 따라 IL-12, TNF- α 의 분비를 유도하는 정도는 다양하나 대부분의 프로바이오틱스가 공통적으로 크게 IL-10의 발현을 증가시켰다.¹⁸⁻²⁰⁾ 최근 본 연구팀은 5가지 프로바이오틱스 혼합물인, IRT5 프로바이오틱스를 투여하였을 때 IL-10, TGF- β , indoleamine 2,3-dioxygenase를 많이 발현하는 CD11c+ regulatory dendritic cells의 형성 유도를 통해 mesenteric lymph nodes에서 CD4+Foxp3+ Tregs의 형성을 증가시켰음을 밝혔다.²¹⁾ 또한 본 연구팀은 이렇게 생겨난 면역 세포가 케모카인의 신호를 따라서 염증이 일어난 곳으로 이동하여 다양한 질환을 치료할 수 있음을 증명하였다. IRT5 프로바이오틱스를 투여하였을 때 아토피피부염, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환 모델에서 효과적으로 염증을 억제함을 증명하였다.²¹⁾ 최근에는 이 IRT5 프로바이오틱스 투여에 의해 신경계 자가 면역 질환인 중증 근무력증 및 다발성 경화증 모델에서도 질환 유도 억제 효능이 있음을 증명하였다. 이는 IRT5 프로바이오틱스 투여에 의해 Treg 세포의 활성 및 생성 증대가 다양한 염증성 질환을 제어할 수 있는 가능성을 지니고 있음을 의미한다. 향후 환자를 대상으로 하는 임상 실험을 통해 IRT5 프로바이오틱스 투여가 실제로 다양한 과민 면역 질환 제어 가능성을 효능을 검증하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

알레르기 질환에서의 프로바이오틱스의 역할

1. 아토피피부염

아토피피부염은 만성적이며 재발성이 높은 염증성 피부 질환이며, 민감성이 높은 특정 유전자, 환경, 피부 외벽의 손상 정도, 면역적인 요인 등이 영향을 미치는 복합적 면역 반응이다. 아직까지 발병 원인은 명확히 알려지지 않았지만 면역학적 측면에서는 Th2 type 사이토카인의 과량 생산에 의

한 체액성 면역 반응의 과도한 활성이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 알레르기 반응을 일으키는 외부의 알레르겐이 피부를 통해 몸 속으로 들어오게 되면 가장 먼저 antigen presenting cell인 수지상 세포에 의해 포획되게 되고 precursor T cell과의 상호 작용에 의해 Th2 세포로 분화되고 증식된다. 이를 통해 많은 양의 Th2 type의 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13)이 분비되게 되고 그 중에서 특히 IL-4에 의해서 B세포에서 분비되는 면역 글로블린이 isotype switching에 의해 다량의 IgE로 전환되게 된다. 이런 IgE는 비만 세포 나 호염기성 세포(basophil)의 표면에 발현하는 FcεR1에 결합하게 되고 외부의 알레르겐 이 재침입할 경우 이 세포들을 활성화시키게 되어 히스타민, prostaglandin 등의 염증을 유발시키는 매개체와 염증 관련 사이토카인 등을 분비하게 되어 염증 반응을 유도하게 된다. 이러한 사이토카인에 의해 앞 단계에서 Th2 세포로의 분화를 더욱 자극시키고 이 과정들이 반복되어 immunological cascade가 진행되게 된다.²²⁻²⁴⁾

최근의 연구 결과에 의하면, 사람의 장관 미생물 구성을 조사하는 과정에서 장에 존재하는 박테리아가 알레르기 유도과 관련성이 있다는 증거가 제시되고 있다. 특히 아토피피부염에 걸린 유아와 걸리지 않은 건강한 유아의 장관 미생물의 구성을 비교하였을 때 건강한 유아의 장에는 *Bifidobacteria*와 *Lactobacillus*의 군집이 더 많고 아토피피부염 유아의 경우는 *Clostridia*가 많이 군집되어 있다는 보고가 있으나 또 다른 연구에서는 큰 차이가 없다는 보고가 있다.^{25,26)} 또한 IgE 매개성 아토피피부염의 경우에도 큰 차이가 없다는 연구 결과도 제시되고 있다. 따라서 유아기의 아토피피부염 발달에 있어 장관 미생물의 역할에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 더욱 필요하다.²⁷⁾ 이러한 박테리아의 종류의 차이뿐만 아니라 정상인과 아토피피부염 환자에서 분리된 장 내 미생물은 같은 종이라도 질적인 차이가 크다는 보고가 있다. 아토피피부염 유아의 *Bifidobacteria*는 정상 유아의 *Bifidobacteria*에 비해 *in vitro*에서 염증성 사이토카인의 분비를 더욱 증가시키는 반면 정상인의 *Bifidobacteria*는 항염증 사이토카인을 더욱 잘 분비시키는 것으로 알려져 있다. 또한 장 내 상피 세포에 결합하는 능력도 차이가 나서 GALT를 통과하여 면역 시스템을 자극하는 정도도 차이가 나는 것으로 보고되었다.²⁸⁾

현재까지 국부적인 corticosteroid 사용이 가장 흔한 아토피피부염 치료법으로 사용되고 있으나 장기적으로 사용시 피부 위축 및 성장 지연 등의 부작용이 야기되고 있다. 따라서 최근 들어 이를 극복하기 위한 치료법의 개발에 대

한 노력이 활발히 이루어지고 있으며 다양한 환자 및 동물을 이용한 연구를 통해 알레르기 질환에 프로바이오틱스가 효능이 있음이 증명되고 있으며 특히 아토피피부염에 있어 프로바이오틱스를 이용한 예방 및 치료의 효능에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.

1) 프로바이오틱스를 이용한 임상 시험 결과

아토피피부염의 예방에 대한 프로바이오틱스의 효능을 확인한 연구에서는 태어나자마자 알레르기를 일으킬 확률이 높은 고위험군 아이를 낳을 임산부에게 임신 기간 중 프로바이오틱스를 섭취시킨 후 태어난 유아의 아토피피부염 발병 여부를 확인하였다. 첫 번째 보고에서는 2살 때 위약 그룹에 비해서 프로바이오틱스를 섭취한 엄마가 낳은 유아의 아토피피부염 발병이 약 50% 정도 감소하였다. 이 효능은 4살 때와 7살 때까지 지속되었고 아토피피부염을 제외한 다른 알레르기 질환의 경우에는 큰 효능을 보이지 않았다.²⁹⁾ 또 다른 연구에서는 비록 일반적인 아토피피부염의 발병 정도에는 큰 영향이 없었으나 IgE 관련 아토피피부염의 경우는 프로바이오틱스 섭취 그룹에서 발병이 크게 감소되었고 다른 알레르기 질환에는 큰 영향을 보이지 않았다.³⁰⁾ 또 다른 보고에서는 *Lactobacillus rhamnosus*의 섭취는 아토피피부염 발병을 감소시켰으나 *Bifidobacterium animalis*는 큰 영향을 보이지 않았으며 프로바이오틱스 종에 따라 특이적인 효능을 보였다.³¹⁾ 반면 몇몇 보고에서는 엄마의 프로바이오틱스의 섭취가 태어난 유아의 아토피피부염 발병률을 낮추지 않거나 오히려 알레르기에 대한 민감성을 증가시켰다.^{32,33)} 이렇듯 실험마다 다른 결과를 보이는 이유는 첫째, 실험마다 다른 프로바이오틱스 주를 사용했기 때문이고 따라서 모든 프로바이오틱스가 아토피피부염의 예방에 효과가 있지 않다는 것을 말해준다. 두 번째는 프로바이오틱스는 투여량에 따라 나타나는 효과가 다르기 때문에 각 실험마다 투여된 프로바이오틱스의 양이 달랐기 때문일 것이다. 세 번째는 실험에 참가한 참가자의 아토피피부염 정도 차이, 임신 과정 중에 엄마가 섭취한 음식물, 보충제 차이 등의 기본적인 실험 설계 차이가 다른 결과의 요인이라 생각된다.

다음으로 아토피피부염 치료에 대한 프로바이오틱스의 효능을 검증하는 여러 가지 보고를 비교해 보면 예방의 효과와 마찬가지로 실험마다 서로 다른 효과를 보여주고 있다. 몇몇 연구에서는 프로바이오틱스를 먹인 그룹에서 중증도가 크게 감소되었지만 이 보고들은 실험에 참가한 환자의 수가 적었고 아토피피부염 환자의 증상 정도가 약했다는 단점이 있었다. 이를 보완한 다른 보고는 아토피피부염의 증상도 심하며 참가 환자의 수도 증가시켜 새롭게 디자인하였고

이 실험에서도 마찬가지로 프로바이오틱스의 섭취는 아토피피부염의 증증도를 낮췄다.³⁴⁾ 다른 보고들에서는 프로바이오틱스의 섭취는 일반적인 아토피피부염에는 큰 효과가 없었으나 IgE 관련 아토피피부염의 증증도를 낮췄다.^{35,36)} 이러한 보고는 특히 IgE 민감성을 보이는 영·유아의 경우 초기의 프로바이오틱스 섭취가 아토피피부염 치료에 효과적이라 말하고 있다. 하지만 몇몇 다른 보고들은 프로바이오틱스의 섭취가 일반적인 아토피피부염 및 IgE 관련 아토피피부염의 증상 및 발병률에 전혀 영향을 미치지 않았다.^{37,38)} 이러한 반대되는 결과는 예방 실험과 마찬가지로 사용한 프로바이오틱스의 종류, 투여한 양, 실험에 참가한 환자의 수와 나이, 경증 정도의 차이, 프로바이오틱스 섭취한 기간 등의 차이가 원인이 된 것으로 보인다.

2) 실험 동물 모델

인간의 아토피피부염을 가장 잘 모사하는 동물 모델의 개발 및 확립은 치료제 후보 물질 평가 및 질병 기전을 이해하는데 매우 중요하다. 하지만 아토피피부염의 원인 및 병리과정이 환자들마다 매우 다양하며 따라서 이러한 다양한 형태의 아토피피부염을 닮은 동물 모델의 확립은 매우 어려운 상황이다. 아토피피부염의 경우에도 크게 IgE 증가가 수반되는 경우와 수반되지 않는 환자 군으로 나눌 수 있으나 많은 경우 IgE 수치가 아토피피부염 진단 및 치료 효능을 평가하는 중요한 인자로 활용되고 있다. 지금까지 사용되고 있는 아토피피부염 동물 모델로는 크게 자연 발생적 모델(appendix 1)과 집먼지진드기나 hapten을 활용하여 유도하는 모델(appendix 2)이 주로 활용되고 있다. 이 두 가지 모델의 주요 특징 및 장단점은 Appendices 1, 2에 요약되어 있다.

아토피피부염 동물 모델을 활용하여 아토피피부염을 제어할 수 있는 프로바이오틱스의 효능 및 작용 기전에 관한 연구가 매우 활발히 이루어지고 있다. 프로바이오틱스의 아토피피부염에 대한 예방 효과를 확인하기 위해 임신한 Nc/Nga 마우스를 임신 기간부터 출산 후 수유를 하는 동안 *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)가 함유된 음식을 먹인 후 태어난 유아의 아토피피부염 발병 정도를 확인하였다. 대조군에 비해 프로바이오틱스를 섭취한 쥐는 아토피피부염의 발병률 및 발병 시기가 늦었으며 이는 특히 장관 면역계에서 증가된 IL-10에 의한 것으로 밝혀졌다.³⁹⁾ 유사한 연구로 김치에서 분리한 3가지 *Lactobacillus* 균주 또는 *Lactobacillus rhamnosus*를 집먼지진드기로 아토피피부염을 유도한 Nc/Nga 마우스에 먹었을 때도 혈청 내 IgE 감소 및 Th2 사이토카인 감소 등을 통한 전반적인 아토피피부염 증

상이 호전되었고 IFN- γ 와 IL-10이 증가됨을 확인하였다.⁴⁰⁾ 또한 본 연구팀에서는 BALB/c 마우스에 Dinitrochlorobenzene와 집먼지진드기를 이용하여 아토피피부염을 유도한 후 IRT5 프로바이오틱스(5가지 프로바이오틱스 혼합물)를 먹었을 때 혈청 내의 IgE 농도가 감소하고 귀 두께 및 염증 부위로의 면역 세포의 침투가 감소하는 것을 확인하였다. 이는 프로바이오틱스의 섭취를 통해 형성된 CD11c+ regulatory DC가 regulatory T cell의 생성을 유도하고 억제 기능을 증가시켜 전반적인 Th2 면역 반응이 억제되어 유도된 것으로 밝혔다.²¹⁾

2. 천식(Asthma)

천식은 기관지가 좁아지고 염증이 생겨, 숨쉬기가 곤란해지고, 숨쉴 때 쉼쉼거리는 소리(천명음)가 들리는 만성 폐질환이다. 천식은 증상이 아주 가벼운 경우부터 매우 심한 경우까지 다양하게 나타날 수 있으며, 천식 발작 동안에는 기관지를 둘러싸고 있는 근육이 수축을 하여 기도가 매우 좁아진다. 이로 인하여 기도의 일부가 막히게 되는데, 만일 기관지의 염증으로 점액질의 가래가 만들어져서 그 좁아진 기도를 채우게 되면, 기도가 완전히 막히게 된다. 아직까지 어떤 요인에 의해 기도에 염증이 발생하는지에 대해서 명확하게 밝혀지지 않았지만, 동물의 털이나 침, 꽃가루, 곰팡이, 집먼지진드기, 바퀴, 일부 약제, 특정 음식 같은 환경 요인에 의해 염증이 유발된다는 것은 밝혀져 있다. 또한 감기나 독감과 같은 상기도 감염, 운동, 차고 건조한 공기의 흡입, 흡연, 나무 탈 때 나오는 연기, 페인트 증기, 각종 화학 물질과 같은 환경 오염원들, 강하고 자극적인 냄새, 그리고 정신적인 스트레스도 천식을 일으킬 수 있다. 천식의 발병에는 환경적 요인 뿐만 아니라 유전적 요인도 관여하여, 일부 사람들에서는 알레르기 질환의 가족력이 확인되기도 한다. 천식 또한 아토피피부염과 마찬가지로 프로바이오틱스를 이용한 천식 치료 효능을 확인하고자 하는 연구가 활발히 진행 중이다.

1) 실험 동물 모델

아토피피부염과 마찬가지로 프로바이오틱스를 어린 영·유아기 시절부터 섭취를 할 경우 천식과 같은 기도 염증을 예방할 수 있을 것이라고 생각되나 아직까지 이를 뒷받침할 만한 명확한 근거가 많지 않다. 최근 Hamelmann 등은 프로바이오틱스의 경구 투여가 기도 염증에 미치는 영향을 확인하기 위해 갓 태어난 쥐에 LGG 또는 *Bifidobacterium lactis*를 먹인 후 ovalbumin으로 천식을 유도한 후 프로바이오틱스에 의한 치료 효능을 확인해 보았다. 두 가지 프로바이오틱스의 섭취는 항원 특이적 IgE 농도 및 호산구의 수

를 감소시키는 등 다양한 천식의 특징을 완화시켰다. 특히 장간막 림프절 세포(mesenteric lymph node cell)에서 분비하는 Th2 type 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-10)의 양을 감소시켰으며 비장 세포(spleen cell)의 증식을 억제시켰다. 이는 프로바이오틱스의 섭취로 인한 Foxp3+ regulatory T cell의 유도과 TGF-β의 분비가 증가에 의해 이루어지는 것으로 밝혀졌다.⁴²⁾ 또 다른 연구에서는 엄마의 프로바이오틱스 섭취가 자식의 알레르기 유발에 미치는 영향을 확인하기 위하여 임신한 어미 쥐에게 LGG를 임신 기간 동안 경구 투여한 후 태어난 새끼에게 ovalbumin으로 천식을 유도시킨 후 천식의 진행 정도를 비교해 보았다. 프로바이오틱스를 먹인 쥐에서 태어난 새끼 쥐는 대조군 새끼에 비해 전반적으로 천식 발병률이 낮았으며 특히 비장 세포에서 분비하는 TNF-α, IFN-γ, IL-5, IL-10의 양이 크게 감소되어 있었다. 이는 아주 어린 시기 유아의 프로바이오틱스 섭취는 천식의 발병을 억제하는 효능이 있음을 제시하고 있다.⁴³⁾ 하지만 마우스를 이용한 천식 모델에서와 달리 프로바이오틱스의 천식 치료 효능은 임상적 경우 아직 연구가 미비하며 현재까지의 결론 또한 명확하지 않아 더욱 정확한 프로바이오틱스의 치료 효능을 밝히기 위한 구체적인 다양한 연구가 필요하다.

결 론

선진국형 만성 면역 과민 질환인 알레르기성 질환의 증가는 유전적 요인뿐만 아니라 특히 주거 환경 변화에 따른 면역 체계의 변화가 주요 요인으로 작용하고 있다. 특히 면역 체계가 발달하는 과정에 있는 유아 및 청소년기 시기에 적절히 자연 환경에 노출시키는 것이 면역 과민을 억제하는 중요한 방법으로 대두되고 있다. 또한 장 내 세균의 다양한 균총 형성 및 충분한 양의 이로운 세균의 공생은 건강한 면역 체계 형성 및 면역 과민 질환을 억제하는데 매우 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 프로바이오틱스를 이용한 다양한 알레르기 질환의 예방 및 치료 시험이 다양하게 진행되고 있고 일부 긍정적인 결과가 나오고 있지만 아직까지 성급한 결론을 내리기는 이른 상태이다. 이는 프로바이오틱스의 종류, 투여량 및 기간 등 여러 가지 요인에 기인하는 것으로 추정되고 있다. 따라서 이체는 면역 과민 반응을 선별적으로 타겟할 수 있는 기능성(맞춤형) 프로바이오틱스를 선별하고 이들의 면역학적 작용 기전 규명 및 임상 실험을 통한 검증 등 연구자와 임상가의 체계적이고 협력적인 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
2. Michail S. The role of probiotics in allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:5.
3. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 2):e355-67.
4. Corthesy B, Gaskins HR, Mercenier A. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. *J Nutr* 2007;137(3 Suppl 2):781S-790S.
5. Rimoldi M, Chieppa M, Larghi P, Vulcano M, Allavena P, Rescigno M. Monocyte-derived dendritic cells activated by bacteria or by bacteria-stimulated epithelial cells are functionally different. *Blood* 2005;106:2818-26.
6. Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005;307:1920-5.
7. Kelly D, Conway S, Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends Immunol* 2005;26:326-33.
8. Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect* 2001;3:1021-35.
9. Bandeira A, Mota-Santos T, Itohara S, Degermann S, Heusser C, Tonegawa S, et al. Localization of gamma/delta T cells to the intestinal epithelium is independent of normal microbial colonization. *J Exp Med* 1990;172:239-44.
10. Ostman S, Rask C, Wold AE, Hultkrantz S, Telemo E. Impaired regulatory T cell function in germ-free mice. *Eur J Immunol* 2006;36:2336-46.
11. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;159:1739-45.
12. Herias MV, Hessle C, Telemo E, Midtvedt T, Hanson LA, Wold AE. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* colonizing the intestine of gnotobiotic rats. *Clin Exp Immunol*

- 1999;116:283-90.
13. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol* 2005;16:212-7.
 14. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004;145:612-6.
 15. Park JH, Um JI, Lee BJ, Goh JS, Park SY, Kim WS, et al. Encapsulated *Bifidobacterium bifidum* potentiates intestinal IgA production. *Cell Immunol* 2002;219:22-7.
 16. Fang H, Elina T, Heikki A, Seppo S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;29:47-52.
 17. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr* 2001;74:833-9.
 18. Fink LN, Zeuthen LH, Ferlazzo G, Frokiaer H. Human antigen-presenting cells respond differently to gut-derived probiotic bacteria but mediate similar strain-dependent NK and T cell activation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;51:535-46.
 19. Young SL, Simon MA, Baird MA, Tannock GW, Bibiloni R, Spencely K, et al. Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:686-90.
 20. Zeuthen LH, Christensen HR, Frokiaer H. Lactic acid bacteria inducing a weak interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha response in human dendritic cells inhibit strongly stimulating lactic acid bacteria but act synergistically with gram-negative bacteria. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:365-75.
 21. Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2159-64.
 22. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004;4:211-22.
 23. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69.
 24. Leung DY, Jain N, Leo HL. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2003;15:634-8.
 25. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
 26. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661-7.
 27. Kendler M, Uter W, Rueffer A, Shimshoni R, Jecht E. Comparison of fecal microflora in children with atopic eczema/dermatitis syndrome according to IgE sensitization to food. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:141-7.
 28. Ouwehand AC. Antiallergic effects of probiotics. *J Nutr* 2007;137(3 Suppl 2):794S-797S.
 29. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
 30. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1174-80.
 31. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:788-94.
 32. Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YP, et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants--effects on eczema and atopic sensitization at the age

- of 1 year. *Clin Exp Allergy* 2009;39:571-8.
33. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. *Pediatrics* 2008;121:e850-6.
34. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90:892-7.
35. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005;60:494-500.
36. Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy* 2006;36:629-33.
37. Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmaier I, Lenz T, et al. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006;155:1256-61.
38. Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, Wang JY. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1111-20.
39. Sawada J, Morita H, Tanaka A, Salminen S, He F, Matsuda H. Ingestion of heat-treated *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents development of atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Clin Exp Allergy* 2007;37:296-303.
40. Tanaka A, Jung K, Benyacoub J, Prioult G, Okamoto N, Ohmori K, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 prevents development of atopic dermatitis in NC/NgaTnd mice possibly by modulating local production of IFN-gamma. *Exp Dermatol* 2009; 18:1022-7.
41. Won TJ, Kim B, Lim YT, Song DS, Park SY, Park ES, et al. Oral administration of *Lactobacillus* strains from Kimchi inhibits atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Appl Microbiol* 2011;110:1195-202.
42. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37:498-505.
43. Blumer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U, et al. Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy* 2007;37:348-57.

Appendix 1. Spontaneous Atopic Dermatitis Mouse Model

	Nc/Nga mouse	Transgenic/Knock out mouse
	<p>-Inbred 마우스 종으로, conventional condition에서 마우스를 키웠을 때 6-7주 정도부터 자연적으로 긁기 시작하여 아토피피부염과 유사한 증상이 나타나기 시작함.</p> <p>-나이가 들수록 점차 혈청에 존재하는 immunoglobulin E (IgE)의 농도가 높아지며 아토피피부염 증상 발병 부위에서 Th2 type 사이토카인인 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 및 Th2 type 케모카인인 macrophage-derived chemokine 의 발현 양이 높음.</p>	<p>-아토피피부염 상황에서 많이 발현되는 IL-4, IL-31, thymic stromal lymphopoietin 등이 과 발현된 transgenic 마우스 경우에도 자발적인 아토피피부염 증상이 나타나기 시작함.</p> <p>-Epidermal caspase-8 결핍 마우스, STAT6-결핍 NC/Nga 마우스 경우 자발적인 아토피피부염 증상이 나타남</p>
특징 및 원인	<p>-병리학적으로 목, 등, 얼굴 부위에서 붉은 반점과 염증, 각질 등의 아토피피부염 증상이 보이고 실제로 eosinophil, mast cell, lymphocytes 등의 infiltration 또한 증가되어 있음.</p> <p>-IL-4R signaling에서 JAK3의 인산화가 계속 유지되고 B세포가 CD40L, IL-4에 의해 쉽게 활성화되어 IgE의 분비가 증가되는 것으로 보임.</p> <p>-염색체 9번에 모여 있는 IgE 생성과 Th2 type 사이토카인 발현에 관련된 유전자의 돌연변이로 인해 이러한 유전자의 발현량이 더 증가되어 아토피피부염의 증상이 심화된 것으로 보임.</p>	<p>-IgE의 농도가 증가되어 있고 아토피피부염 피부에는 T cell, eosinophil 등의 lymphocytes가 infiltration 되어있음.</p>
장점	<p>-여러 가지 병리학적 특징이 사람의 아토피피부염과 유사점이 많이 나타나고 있어 아토피피부염 연구를 위한 마우스 모델로 많이 사용되고 있음</p>	<p>-자발적으로 일어나며 발병하는 incidence가 일정하여 아토피피부염의 메커니즘 밝히는 연구에 적합함.</p>
단점	<p>-자연적으로 아토피피부염이 유발되는 기전은 아직 밝혀지지 않았음.</p> <p>-이 마우스에서 찾아낸 진드기 종인 <i>Myocoptes musculus</i>, <i>Myobiamusculi</i>는 마우스나 랫은 감염이 가능하지만 사람은 불가능하다는 것이 확인됨.</p>	<p>-아토피피부염의 증상이 나타나는 시기가 인위적으로 유도한 경우에 비해 늦으며 그 발병률 또한 낮은 편이라서 아토피피부염 치료에 관한 연구를 하기에는 다소 문제가 있음</p>

Appendix 2. Induced Atopic Dermatitis Mouse Model

	Hapten-induced model	House dust mite-induced model	Hapten/mite-induced model
특징 및 원인	<p>-Hapten이란 분자량이 작은 화학물질로 그 자체로는 활성이 작아 면역 반응을 일으키지 않지만 공유 결합으로 인해 단백질이나 펩타이드에 결합하게 되면 그 구조를 변형시켜 외부의 단백질 또는 알레르겐으로 인식하게 되어 면역 반응을 일으키게 됨.</p> <p>-이러한 원리를 이용해 마우스의 귀나 등에 TNCB, DNCB, oxazolone 등의 hapten을 처리하여 아토피피부염을 유도하기도 함.</p> <p>-Hapten 계열은 원래 Th1 면역 반응을 일으킨다고 알려져 있으나 지속적으로 같은 부분에 처리하게 되면 이런 Th1 형의 delayed type 과민감형 반응(delayed type hypersensitivity)이 사람의 아토피피부염 증상과 유사한 chronic Th2 염증성 반응으로 변하게 됨.</p> <p>-지속적인 hapten 처리를 통해 유도된 아토피피부염 모델의 경우도 IgE 농도가 증가되어 있고 유도 부위의 epidermis, dermis의 두께가 두꺼워져 있으며 특히 eosinophil, mast cell, lymphocytes 등이 많이 infiltration되어 있음.</p>	<p>-집먼지진드기 중에서도 Der f, Der p가 가장 많이 존재함.</p> <p>-집먼지진드기가 분비하는 배설물에 존재하는 gut enzyme이 알레르겐으로 작용을 하며 공기 중으로 흡입되거나 직접 피부를 통해 몸속으로 통과됨.</p> <p>-피부를 통해 통과된 알레르겐은 피부의 수지상 세포인 랑게르한스 세포나 mast cell에 의해 흡수되어 IL-4나 IgE의 생성을 증가시킴.</p> <p>-집먼지진드기 추출물을 BALB/c 마우스에 주기적으로 국소적으로 귀 또는 등에 발라 주었을 때 혈청 내의 IgE가 증가하고, Th2 type의 사이토카인 양이 증가하고 Th2 cell의 infiltration이 증가됨. 또 아토피피부염의 염증, 홍반, 각질 등의 증상 또한 관찰되고 있어 아토피피부염 치료 연구에 있어 이 모델 또한 많이 사용되고 있음.</p>	<p>-Hapten induced model과 house dust mite extract induced model의 장단점을 합친 새로운 동물 모델로 본 실험실에서 처음으로 고안함 [21].</p> <p>-BALB/c mouse의 귀에 일주일에 DNCB와 mite를 주 1회씩 번갈아 5주 정도 반복하면 귀 두께가 상당히 증가하고 심각한 건조 증상으로 인한 각질 및 홍반, 염증을 보임.</p> <p>-또한 혈청내 IgE 농도가 크게 증가하며 Th2 type 사이토카인의 발현량이 크게 증가함.</p>
장점	<p>-재현성이 높고, 예측이 가능하며, 상대적으로 유도 기간이 짧고 비용이 적게 든다는 장점이 있어 아토피피부염의 병리학적 메커니즘이나 치료의 목적으로 연구에 많이 쓰이고 있음.</p>	<p>-사람의 경우 아토피피부염의 발병 원인은 다양하지만 그 중에서도 집먼지진드기가 주된 원인의 하나로 간주되고 있음. 따라서 가장 원인이 유사함.</p>	<p>-아토피피부염 유도 기간이 5주 정도로 짧으며 아토피피부염 환자와 유사한 증상을 보이며 혈청 내에 특이적으로 IgE의 농도만 증가, IgG는 크게 증가하지 않음.</p>
단점	<p>-혈청 내의 IgE 농도뿐만 아니라 IgG까지 증가되어 IgE 특이적으로 증가하는 아토피피부염 특징과는 차이가 남.</p>	<p>-집먼지진드기 만으로는 외관상으로 보이는 증상이 약하며 유도하는 기간이 오래 걸림.</p>	<p>-Hapten만으로 아토피피부염을 유도했을 때 보다 mite extract의 가격이 높아 비용이 비쌘.</p>