



유산균의 항알레르기 효과

정석근* · 함준상 · 김현수 · 노영배 · 채현석 · 안종남 · 한기성 · 최석호¹
농촌진흥청 축산연구소, ¹상지대학교

Anti-Allergy Effect of Lactic Acid Bacteria

Seok-Geun Jeong*, Jun-Sang Ham, Hyun-Soo Kim, Young-Bae Noh, Hyun-Seok Chae,
Chong-Nam Ahn, Gi-Sung Han and Suk-Ho Choi¹
National Livestock Research Institute, RDA
¹Sang Ji University

ABSTRACT

This review summarizes the cause of allergy and control by lactic acid bacteria. Atopic diseases such as asthma, rhinitis, eczema and food allergy have increased in most industrialized countries of the world during the last 20 years. The reasons for this increase are not clear and different hypotheses have been assessed including increased exposure to sensitizing allergens or decreased stimulation of the immune system during critical periods of development. Probiotic bacteria, which beneficially affect the host by improving its microbial balance, may mediate anti-allergenic effects by immune stimulation. Although more clinical evidences are required, the possible role of specific LAB strains in the prevention of allergic diseases has become more evident. Since the role of functional food is important for prevention, it is expected for the more anti-allergy fermented milk products to be on the market.

(Key words : *Lactobacillus*, anti-allergy effect)

서론

의학의 발전으로 대다수 질병의 발병률이 감소할 것으로 기대되는 가운데 유독 거꾸로 증가할 것으로 우려되는 질환이 알레르기이다. 선진국에서 알레르기 질병은 70~80년대부터 15~20%로 급격히 높아졌으며(Romagnani, 1997), 우리나라도 최근 이와 비슷한 추세를 보이고 있다. 대한소아알레르기호흡기학회의 2000년 조사에 의하면 6~14세 어린이의 19%가 아토피 피부염을 가진 것으로 나타났으며, 이러한 수치는 지난 1995년의 9.65%보다 월등히 증가한 것임을 알 수 있다. 영국과 오스트리아 조사에서도 14세 이상의 어린이 5명 중 1명이 아토피 피부염이 있는 것으로 보고되었다(Beasley 등, 1998). 현대의학에서조차 그 원인과 치료에 대한 해결책을 내놓지 못하고 있으며, 대부분의 산업화된 국가에서 사회적인 문제로까지 대두되고 있다.

따라서 알레르기 원인에 대한 과민성을 감소시키거나 제거할 뿐만 아니라 초기 알레르겐에 의존하지 않고 넓은 범

위에 적용할 수 있으며, 다양한 환자에 적용할 수 있는 새로운 치료법이 요구되고 있다. 이와 관련하여 최근 알레르기 질병의 매개물에 대한 방어, 중화, 억제뿐만 아니라 면역적 메커니즘을 통해 조절할 수 있는 방법에 관하여 연구가 진행되고 있으며(Dastyh 등, 2001), 이러한 시도 중의 하나로서 유산균의 섭취가 유아 아토피 피부염의 증세를 호전시켜 주었다고 보고되는 등(Isolauri 등 2001) 유산균의 새로운 알레르기 조절제로서의 효과에 대한 연구가 이루어지고 있다. 프로바이오틱 박테리아는 미생물의 균형을 좋게 하여 숙주의 건강에 좋은 영향을 끼치는 것으로서(Fuller, 1991) Th1-cytokine 생산 증강(Hessle 등, 1999; Miettinen 등, 1998), transforming growth factor- β (Isolauri *et al.*, 2000; Paganelli *et al.*, 2002), IgE 생성 감소(Fukushima *et al.*, 1999; Kirjavainen *et al.*, 1999)에 의해 알레르기를 조절할 수 있을 것으로 여겨지고 있다.

유산균의 항알레르기 효과에 대해서는 사실 논쟁의 여지가 많고 메커니즘에 관해서도 밝혀지지 않았으며, 또한 그 연구가 최근에 이루어진 까닭에 제한된 자료이기는 하나, 본 고에서는 유산균의 새로운 기능인 항알레르기 효과에 대하여 고찰하고자 하였다.

*Corresponding author : Seok-Geun Jeong, National Livestock Research Institute, RDA, Suwon 441-350, Korea. Tel : 82-31-290-1692, Fax : 82-31-290-1697, E-mail : sg5959@rda.go.kr

본 론

1. 알레르기의 정의

아토피(atopy)와 알레르기(allergy)의 개념이 혼동되어 사용되는 사례가 많아 이에 대한 용어 정의부터 정확하게 해 둘 필요가 있다고 본다. 아토피란 그리스어로 '부적당한' 또는 '특이한'의 의미로 알레르기를 우리말로 풀이해도 아토피와 똑 같이 해석되는 데, 아토피가 알레르기보다 좀 더 복잡한 의미를 내포하고 있다. 1923년 미국의 Cooke와 Coca가 유전적인 소인이 있는 알레르기 질환을 다른 알레르기 질환과 구분하기 위해 아토피라고 부르기 시작하였다.

알레르기란 보통 대부분의 사람에게서는 아무런 문제도 일으키지 않는 물질이 어떤 사람에게만 두드러기, 비염, 천식 등의 이상과민반응(hypersensitivity)을 일으키는 것을 말한다. 일반적으로 알레르기로 알려진 반응은 제1형 과민반응으로 알레르겐(allergen)이라고 부르는 특정한 항원에 대하여 나타나는 반응으로, 그에 대해 특이적인 IgE급 항체가 비만세포(mast cell)이나 호염구(basophil)에 결합되어 유도되는 반응이다(Romagnani, 2004). 정상인에서 IgE급 항체들은 기생충에 감염되었을 때 만들어지며, 기생충이 제거되면 항원은 사라진다. 그러나 보통 특이체질자라고 부르는 사람에게서는 기생충 항원이 아니라 일반적인 항원에 대해서도 IgE급 항체가 많이 만들어져 알레르기 반응이 나타난다. 알레르겐에 특이적인 IgE 항체가 만들어지면 이들 항체는 비만세포나 호염구 표면에 있는 Fc 수용체(FcεRI)와 결합하게 되며, 여기에 알레르겐이 결합하게 되면 이들 세포가 활성화되어 히스타민(histamine)과 같은 여러 가지의 생리활성 물질(mediator)이 분비되어 급성과민반응(immediate hypersensitivity)이 나타난다(Church, 1997; Metcalf, 1981; Majamaa, 1997). 알레르기 환자에서 특정한 IgE 항체가 많이 만들어지는 것에는 환자의 유전적인 요인, 항원의 특성 및 항원에 대한 노출, 활성화되는 T cell과 그들이 생산하는 cytokine 등에 의하여 영향을 받는다.

2. 알레르기 증가 원인

알레르기라는 말 자체가 '원인이 불명확하다'는 뜻을 가지는 바에, 그러한 알레르기 증상이 급증하고 있는 원인을 밝힌다는 것은 애당초 불가능한 일인지도 모른다. 산업화된 나라에서 알레르기가 증가하고 있는 이유에는 여러 가지가 있겠지만 주된 증가 요인은 공해문제, 식생활 형태의 변화, 새로운 알레르겐의 증가 등을 꼽을 수 있겠으나, 흥미로운 것은 위생에 대한 증가로 감염성 질병의 감소를 들고 있다(Erb, 1999). 환경 위생의 발달로 병원체의 침입이 적어지고, 우리 면역 시스템이 병원체에 노출될 기회가 적어져서 병원체와 알레르겐을 잘 구별하지 못하는 것이 알레르기 질환이

증가하는 원인이라는 설이다. 이를 입증하는 간접적인 것은 최근의 연구에서 아토피와 measles, hepatitis A, *Mycobacterium tuberculosis*의 감염 사이에 반대의 관계가 있는 것으로 보고되었다(Shaheen *et al.*, 1996; Matricardi *et al.*, 2000a,b). 이들에 의한 감염은 Th1 면역반응을 보충해 주고, Th2 반응을 줄여줌으로서 아토피에 효과가 있다(Hopkin, 1997; Parronchi *et al.*, 1992). 이러한 연구 결과로부터 우세한 Th1 반응을 초래하는 능력을 가지고 있는 미생물 감염은 알레르기 예방에 효과적인 것으로 사료된다. 이러한 예로서 *Mycobacterium bovis* BCG 감염은 우세한 Th1 반응을 초래하고 IgE 반응과 기관지 알레르기를 억제한다는 결과가 발표된 바 있다(Herz *et al.*, 1998). 그러나 병원성 미생물을 알레르기 치료를 위해 사용하는 것은 너무 위험하다. 반면 낙농 제품이나 다른 식품으로서 오랫동안 유산균을 섭취하여온 안전한 유산균을 이러한 목적으로 사용하는 것은 가능하리라 여겨진다.

3. 알레르기의 조절

현재 알레르기 환자의 경우, 그 증세를 완화시키기 위해 생활환경의 개선이나 면역 치료 또는 약물 치료가 적용되고 있으나, 탁월하고 검증된 치료방법은 아직 없다. 면역 치료는 비만세포나 호염구에서 매개물질이 방출되는 것을 막아 주거나(Creticos *et al.*, 1985), 피하조직의 비만세포 수를 감소시켜 주는 것이다. 약물 치료제로서 알레르기 비염에 사용하는 항히스타민제(histamine antagonists)는 H1 수용체의 활성화를 막아주어 알레르기 증세를 완화시켜 주며, 다른 형태의 알레르기 치료제인 cromolyn sodium, theophyllin 등은 비만세포의 활성화 과립 분비의 과정을 방해하는 것들이다. 이들 알레르기 치료제는 그 효능이 약하거나 일시적이고 줄리거나 집중력이 떨어지며, 면역계에 혼란을 가져오고 자연치유력을 떨어뜨리는 등의 부작용이 있다. 따라서 최근에는 알레르기의 매커니즘이 밝혀지면서 면역적 매커니즘을 통한 새로운 치료법이 발달하고 있으며, 부작용이 적으며 면역 효과를 높일 수 있는 알레르겐에 특이적인 IgE 조절에 중점을 두고 있다. 많은 알레르기 질병에 관여하고 있는 IgE는 Th1과 Th2 균형에 의해 영향을 받으며 많은 알레르기 질병에 중요한 역할을 한다. IgE의 생성은 Th2 cell의 IL-4, IL-5같은 cytokine 의해 촉진되는 반면 Th1 cell에서 분비된 IFN- γ 는 IgE의 생성을 저지한다(Mosmann 등, 1989). 따라서 Th1과 Th2 cell 균형에 의한 IgE 생성 조절에 중요하며 Th1-type 면역반응을 높이는 것이 알레르기 치료에 효과적인 것으로 사료된다(Powrie, 1993).

위에서 언급한 바와 같이 알레르기가 증가한 원인 중에는 음식과 위생에 따른 장내 미생물군의 변화를 들 수 있다(Holt *et al.*, 1997). 따라서 장내 미생물군의 변화를 통해 알

레르기를 줄여줄 수 있을 것으로 예견된다(Bjorksten *et al.*, 2001). 스웨덴과 ESTONIA의 2세 어린이의 장내 미생물군을 분석한 결과, 비알레르기 어린이에 비하여 알레르기 어린이에서 *Lactobacilli* 비율이 낮았으며, 특히 알레르기 어린이에서 장내 대장균군, *Staphylococcus aureus*가 높게 측정되었다(Bjorksten, 1999). 이와 유사한 결과로서 아토피 어린이는 비아토피 어린이에 비하여 장내 coliform과 clostria 수가 많았으며, 상대적으로 Bifidobacteria와 *Lactobacilli* 수가 적었다고 보고되고 있다(Kalliomaki *et al.*, 2001). 그러나 이들 연구와 불일치하는 결과도 존재하는데, 다른 연구보고에 의하면 아토피 환자에서도 많은 *Lactobacilli*가 존재하는 것을 볼 수 있었다(Bjorksten *et al.*, 2001). 프로바이오틱의 섭취 효과에 대해서는 논쟁의 여지가 남아 있으나(Helin *et al.*, 2002), 프로바이오틱은 알레르기를 예방하기 위한 면역조절제로 중요한 소스가 될 수 있을 것이다(Kalliomaki *et al.*, 2001).

4. 유산균을 이용한 알레르기 조절

Ishida 등(2005)은 특정 유산균은 유아기에 가장 흔하게 나타나는 아토피 증상인 아토피 습진의 빈도를 반 정도 감소시킬 수 있으며, 유산균을 아토피 습진의 치료를 위한 안전한 대체물로서 사용될 수 있을 것이라고 보고하여 알레르기 치료에 새로운 면을 제공하였다. 유산균을 포함한 프로바이오틱은 초기 알레르기 발병의 방어 역할을 하며, 초기 아토피에 효과가 있다고 발표되었으나 아직까지는 의학적인 연구가 미흡하다(Isolauri *et al.*, 2000; Majamaa *et al.*, 1997; Matricardi *et al.*, 2003). 유산균의 항알레르기 효과는 숙주의 면역계 증강 효과와 장내 미생물군 구성의 변화를 통한 Th1 type 면역계를 우세하게 해주는 기술 중 하나로 생각되어지고 있다(Matricardi, 2000).

최근 동물실험을 통한 연구에서 *Lactobacillus*의 여러 균주들 *L. casei*(Ishida, 2003), *L. plantarum* L-137(Murosaki, 1998)이 IgE 생성을 조절하는 작용이 있는 것으로 보고되었다. 이러한 결과는 아토피 질병의 예방을 위해 유산균을 사용하는 것이 가능하다는 것을 나타내 주는 것이다. Shida 등(1998)은 건강한 성인의 분변에서 분리한 균주인 *Lactobacillus casei*는 비장에서 IgE 분비를 억제하여 IgE 조절에 의한 알레르기 예방에 사용할 수 있을 것이라고 보고하였다. *In vitro* 실험에서 *L. casei*는 IL-12의 분비를 촉진하였으며, Th2에서 Th1으로 cytokine 생성 패턴을 변화시킴으로써 IgE 생성을 억제하였다(Shida, 2002). IL-12는 Th1 type의 면역 반응을 증가시켜 줌으로써 *in vitro* 뿐 아니라 *in vivo*에서도 알레르기 반응을 억제시켜 줄 수 있다(Morris *et al.*, 1994; Gavett *et al.*, 1995). 그러나 *L. johnsonii*는 같은 genus임에도 효과가 없었다(Hessle *et al.*, 1999; Tejada *et al.*, 1999).

또한 Matsuzaki 등(1998)은 *L. casei*는 쥐 실험에서 이질단

백질에 대한 과민성(anaphylaxis)을 감소시켜 주었다고 하였다. 즉, ovalbumin에 대한 혈청의 IgE도 감소시키는 것을 밝혀냈다. 그러나 어떻게 균주가 음식 알레르겐을 섭취하였을 때 혈청 IgE 반응을 억제하여 알레르기 반응을 감소시키는지는 명확하지 않다. 다만 이것은 Th1 type의 cytokine 분비를 촉진함으로써 가능하다고 생각되어지고 있다(Shida *et al.*, 1998).

L. plantarum L-137에서 비슷한 효과가 발견되었다. Murosaki 등 (1998)은 casein을 섭취시킨 쥐에서 *L. plantarum*을 정맥 주사한 결과 혈청의 IL-4의 분비가 억제되었고 IgE 반응도 감소하였다. *L. GG*는 IgE 관련된 유아 아토피 피부염에 효과적이었다는 보고가 있다(Viljanen, 2005). 그러나 피부염의 증세를 나타내는 SORAD 감소에는 효과가 없었다.

장내 미생물은 위해성 균과 공생균 모두 면역계를 조절하는데 비슷한 능력을 가지고 있다. 이 때 유산균은 안전한 대체물로서 사용될 수 있을 것이며, 이들 균주들은 숙주의 면역계에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 유산균의 이러한 면역 상황이 나타나는 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았다.

쥐 모델을 통한 실험에서 L-29는 장내 미생물군에 유의적인 영향을 주는 것으로 나타났다. 특히 *Clostridium perfringenes*를 감소시켜 주는 것을 확인할 수 있었고, 분변에서 *Lactobacillus*의 수를 증가시켰다(Ikeda *et al.*, 2000a; Ikeda *et al.*, 2000b). 게다가 경구 급여시 IgE 감소 효과가 나타났다(Ishida *et al.*, 2003). 열처리한 L-29 cell은 숙주의 장내 미생물 군에 영향을 미치지 못하였다. 따라서 경구 급여한 *L. acidophilus* L-29의 항 알레르기 효과는 숙주의 면역계에 직접적인 영향을 미치는 것으로 사료된다. 게다가 박테리아 셀의 경구 섭취는 물론 죽었다고는 해도 장내미생물의 구성에 유의적인 변화가 없이도 숙주의 면역체계를 증가시켜 주었다(Ishida, 2005).

결론

산업화된 나라에서 알레르기가 증가하고 있는 주된 요인으로 공해문제, 식생활 형태의 변화, 새로운 알레르겐의 증가 등이 지목되고 있으나, 위생에 대한 관심이 높아지면서 면역 시스템이 병원체에 노출될 기회가 적어져서 병원체와 알레르겐을 잘 구별하지 못하는 것이 알레르기 질환이 증가하는 원인이 된다는 주장도 설득력이 없지 않다. 그러나 병원성 미생물을 알레르기 치료에 사용할 수는 없고 오랫동안 유산균 섭취에 이용된 낙농제품이 이러한 목적으로 적합하리라 생각된다. 유산균 급여에 의한 항알레르기 효과에 대한 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았지만 유산균의 면역 증강 효과는 과학적으로 인정되고 있으며, 면역 증강은 알레르기 예방 효과로 전환될 수 있을 것이다. 유산균을 포함한 프로

바이오틱이 초기 알레르기 발병에 방어 역할을 하며 초기 아토피에 효과가 있다는 보고가 있으나 좀더 많은 의학적인 검증이 필요할 것으로 생각된다. 치료보다 예방적 차원에서 중요성이 강조되는 기능성 식품으로써 항알레르기 발효유 제품 개발이 활성화될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Beasley, R., Lai, C. K., Crane, J. and Pearce, N. 1998. The video questionnaire: one approach to the identification of the asthmatic phenotype. *Clin. Exp. Allergy Suppl.* 11(8-12): 32-36.
2. Bjorksten, B., Baaber, P., Sepp, E. and Mikelsaar, M. 2001. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108:516-520.
3. Bjorksten, B., Naaber, P., Sepp, E. and Mikelsaar, M. 1999. The intestinal microflora in allergic Estonian and safety of three protocols. *Clin. Exp. Allergy* 29:226-230.
4. Church, M. K. and Levi-schaffer, F. 1997. The human mast cell. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 99:155-160.
5. Creticos, P. S., Adkinson Jr, N. F., Kagey-Sobotka, A., Proud, D., Meier, H. L., Naclerio, R. M., Lichtenstein, L. M. and Norman, P. S. 1985. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 76:2247-2253.
6. Dastyh, J., Wyczolkowska, J. and Metcalfe, D. D. 2001. Characterization of alpha 5-integrin-dependent mast cell adhesion following Fc epsilon RI aggregation. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 125:152-159.
7. Erb, K. J. 1999. Atopic disorders: a default pathway in the absence of infection? *Immunol. Today.* 20:317-322.
8. Fukushima, Y., Kawata, Y., Mizumachi, K., Kurisaki, J. and Mitsuoka, T. 1999. Effect of bifidobacteria feeding on fecal flora and production of immunoglobulins in lactating mouse. *Int. J. Food Microbiol.* 46:193-197.
9. Fuller, R. 1991. Probiotics in human medicine. *Gut.* 32:439-442.
10. Gavett, S. H., O'Hearn, D. J., Li, X., Huang, S-K., Finkelman, F. D. and Willskarp, M. 1995. Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. *J. Exp. Med.* 182: 1527-1536.
11. Helin, T., Haahtela, S. and Haahtela, T. 2002. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus*(ATCC 53103), on birch-pollen allergy: A placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 57:243-246.
12. Herz, U., Gerhold, K., Gruber, C., Braun, A., Wahn, U., Renz, H. and Paul, K. 1998. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 867-874.
13. Hessle, C., Hanson, L. A. and Wold, A. E. 1999. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin. Exp. Immunol.* 116: 276-282.
14. Holt, P. G., Sly, P. D. and Bjorksten, B. 1997. Atopy versus infectious diseases in childhood. A question of balance. *Pediatr. Allergy Immunol.* 8:53-58.
15. Hopkin, J. M. 1997. Mechanisms of enhanced prevalence of asthma and atopy in developed countries. *Curr. Opin. Immunol.* 9:788-792.
16. Ikeda, N., Kaneko, K., Masahiro, E., Watabe, J., Suzuki, H., Mizutani, J., Ohshima, K., Kajimoto, O., Takahashi, T. and Yamamoto, N. 2000a. Effect of *Lactobacillus* beverage administration on defecation of healthy volunteer with constipation. *J. Nutr. Food.* 3:59-68.
17. Ikeda, N., Suzuki, H., Kaneko, K., Watabe, J. and Mizutani, J. 2000b. Effect of *Lactobacillus* beverage intake on fecal microflora of infants. *J. Nutr. Food.* 3:1-6.
18. Ishida, Y., Bandou, I., Kanzato, H. and Yamamoto, N. 2003. Decrease in ovalbumin specific IgE of mice serum after oral uptake of lactic acid bacteria. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 67:951-957.
19. Ishida, Y., Nakamura, F., Kanzato, H., Sawada, D., Yamamoto, N., Kagata, H., Oh-ida, M., Takeuchi, H. and Fujiwara, S. 2005. Effect of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on symptoms of Japanese cedar pollen allergy: a randomized placebo-controlled trial. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 69(9):1652-1660.
20. Isolauri, E., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salminen, S. and Isolauri, E. 2001. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 50(Suppl III):54-59.
21. Isolauri, E., Arvola, T., Sutas, Y., Moilanen, E. and Salminen, S. 2000. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy.* 30:1604-1610.
22. Kalliomaki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P. and Isolauri, E. 2001. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled

- trial. *Lancet*. 357:1076-1079.
23. Kirjavainen, P. V., Apostolou, E., Salminen, S. J. and Isolauri, E. 1999. New aspects of probiotics a novel approach in the management of food allergy. *Allergy* 54:909-915.
 24. Majamaa, H. and Isolauri, E. 1997. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99:179-185.
 25. Matricardi, P. M., Bjorksten, B., Bonini, S., Bousquet, J., Djukanovic, R. and Dreborg, S. *et al.* 2003, Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy*. 58:461-471.
 26. Matricardi, P. M., Rosmini, F., Riondino, S., Fortini, M., Ferrigno, L., Rapicetta, M. and Bonini, S. 2000a. Exposure to foodborn and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*. 12, 320(7232):412-417.
 27. Matricardi, P. M. and Bonini, S. 2000b. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis. *Clin Exp Allergy*. 30: 1506-1510.
 28. Matsuzaki, T., Yamazaki, R., Hashimoto, S. and Yokokura, T. 1998. The effect of oral feeding of *Lactobacillus casei* strain Shirota on immunoglobulin E production in mice. *J. Dairy Sci.* 81:48-53.
 29. Metcalf, D. D., Kaliner, M. and Donlon, M. A. 1981. The mast cell. *Crit. Rev. Immunol.* 3:23-74.
 30. Miettinen, M., Matikainen, S., Vuopiovarkila, J., Pirhonen, J., Varkila, K. and Kurimoto, M. *et al.* 1998. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12(IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect. Immun.* 66:6058-6062.
 31. Morris, S. C., Madden, K. B. and Adamovicz, J. J. *et al.* 1994. Effects of IL-12 on *in vivo* cytokine gene expression and Ig isotype selection. *J. Immunol.* 152:1047-1056.
 32. Murosaki, S., Yamamoto, Y., Ito, K., Inokuchi, T., Kusaka, H. and Ikeda, H., *et al.* 1998. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102:57-64.
 33. Paganelli, R., Ciuffreda, S., Vema, N., Cavallucci, E., Paolini, F. and Ramondo, S. *et al.* 2002. Probiotics and food-allergic diseases. *Allergy* 57:97-99.
 34. Parronchi, P., De Carli, M., Carbonari, M., Simonelli, C., Sampognaro, S., Piccinni, M. P., Macchia, D., Maggi, E., Del Prete, G. and Romagnani, S. 1992. IL-4 and IFN (alfa and gamma) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th 1 or Th 2 human T cell clones. *J. Immunol.* 149:2977-2983.
 35. Powrie, F. and Coffman, R. L. 1993. Cytokine regulation of T-cell function: Potential for therapeutic intervention. *Immunol. Today*. 14:270-274.
 36. Romagnani, S. 2004. Immunological influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113: 395-400.
 37. Romagnani, S. 1997. Atopic allergy and other hypersensitivities interactions between genetic susceptibility, innocuous and/or microbial antigens and the immune system. *Curr. Opin. Immunol.* 9:773-775.
 38. Shaheen, S. O., Arby, P., Hall, A. J., Barker, D. J., Heyes, C. B. and Shiel, A. W. 1996. measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*. 347:1792-1796.
 39. Shida, K., Makino, K. and Morishita, A. 1998. *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte culture. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 115:278-287.
 40. Shida, K., Takahashi, R. and Iwadate, E. *et al.* 2002. *Lactobacillus casei* strain Shirota suppresses serum immunoglobulin E and immunoglobulin G1 responses and systemic anaphylaxis in a food allergy model. *Clin. Exp. Allergy* 32: 563-570.
 41. Tejada-Simon, M. V., Ustunol, Z. and Peatka, J. J. 1999. *Ex vivo* of lactobacilli and bifidobacteria ingestion on cytokine and nitric oxide production in a murine model. *J. Food Prot.* 62:162-169.
 42. Viljanen, M., Savilahti, E., Haahela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Tuure, T. and Kuitunen, M. 2005. Probiotics in the treatment of atopic eczma/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 60:494-500.