

# 천연물 및 식품소재의 항알레르기 활성평가

## Evaluation of Antiallergic Activities of Natural and Food Materials

신희순, 손동화\*

Hee Soon Shin, Dong-Hwa Shon\*

한국식품연구원

Korea Food Research Institute

### I. 알레르기 질환의 현황

아토피피부염, 비염, 천식, 식품알레르기 등은 과민성면역질환, 즉 알레르기 질환으로서 현대 생활을 위협하는 질병으로 손꼽힌다. 현재 알레르기 질환의 유병률은 계속적으로 증가하는 추세이며, 특히 소아에게서 자주 발견되어 그 심각성이 대두하고 있다. 세계보건기구(WHO: World Health Organization)의 보고에 의하면, 소아에게서 흔히 유발되는 알레르기 천식만하더라도 23.5억 명의 환자들이 존재한다고 발표하였다(1). 이러한 알레르기 질환의 치료를 위해 낭비되는 사회경제적 비용을 절감하고 삶의 질을 향상시키기 위해 신약을 끊임없이 연구해 왔으며, 현재까지 개발된 다양한 신약(항히스타민, 스테로이드, 면역억제제 등)은 효과가 입증되었다. 하지만, 장기적인 복용 시 두통, 구토, 어지러움 등 부작용

을 유발함이 밝혀졌다(2, 3). 이에 장기적 복용이 가능하고 안전성이 확보되는 천연물 또는 건강기능식품의 개발이 반드시 필요한 시점이다.

### II. 알레르기 질환의 발병

일반적으로 알레르기가 발생하는 경로는 알레르겐(allergen: 알레르기 유발물질)이 상피세포를 통하여 체내에 침투하게 되고, 침투한 알레르겐은 항원제시세포(APC: antigen presenting cells)에 의해 단편화되며, 그 알레르겐 단편을 T세포(T cells)에 제시함으로써 T세포를 기억 T세포(memory T cells)로 활성화시킨다. 이렇게 알레르겐에 의해 활성화된 기억 T세포는 Th2세포(helper T type2 cells)라는 T세포로 명명되고 알레르기성 사이토카인들(IL-4, IL-5, IL-13)을 분비한다. 분비된 Th2-매개 사이토카인들은 B세포(B cells)를 활성화시키고 알레

\*Corresponding Author: Dong-Hwa Shon  
Korea Food Research Institute, 1201-62 Anyangpangyo-ro, Bundang-gu,  
Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-746, KOREA  
Tel: +82-31-780-9133  
Fax: +82-31-709-9876  
E-mail: dhs95@kfri.re.kr

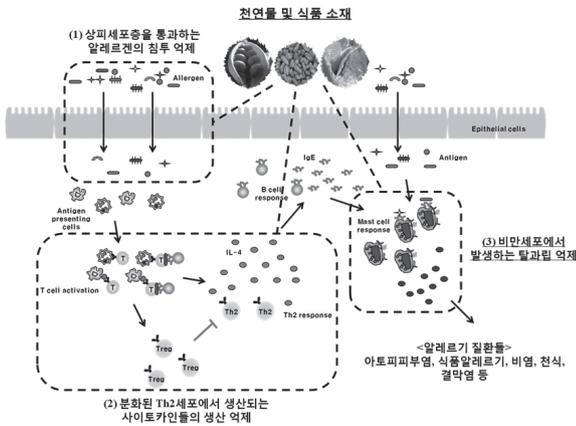


그림 1. 알레르기 질환의 발병 기전

르기성 항체(IgE: immunoglobulin E)를 생산하게 한다. 생산된 IgE는 비만세포(mast cells) 표면에 발현된 FcεRI이라는 수용체에 결합되어 준비된 알레르기 상태(atopy condition)를 유지한다. 차후에 동일한 알레르겐이 재 침투하게 되었을 때, 그 알레르겐은 비만세포에 결합된 IgE와 교차 결합함에 따라 비만세포는 탈과립이 유도되고 히스타민, 베타-헥소사미니다아제, 류코트리엔, 트립타아제 같은 알레르기 염증성 물질이 분비됨으로 알레르기 질환, 아토피피부염, 비염, 천식, 식품알레르기 등이 유발된다(4)(그림 1).

### III. 항알레르기를 갖는 천연물 및 식품의 개발

알레르겐의 침투를 시작으로 비만세포의 탈과립에 이르기까지 알레르기 발병 기전은 다양하면서도 연속적으로 이뤄진다. 여기서, 항알레르기 활성을 갖는 천연물 및 식품의 개발을 위한 몇 가지 타겟이 될 수 있는 기전을 살펴보면 크게 세 가지로 나눌 수 있다. [1] 상피세포층을 통과하는 알레르겐의 침투억제, [2] 분화된 Th2 세포에서 생산되는 사이토카인들의 생산 억제, [3] 비만세포에서 발생하는 탈과립 억제이다(그림 2). 이외에도 항원제시세포(마크로파지, 수지상세포, B세포)의 조절, 조절성 T세포(Treg: regulatory T cells)의

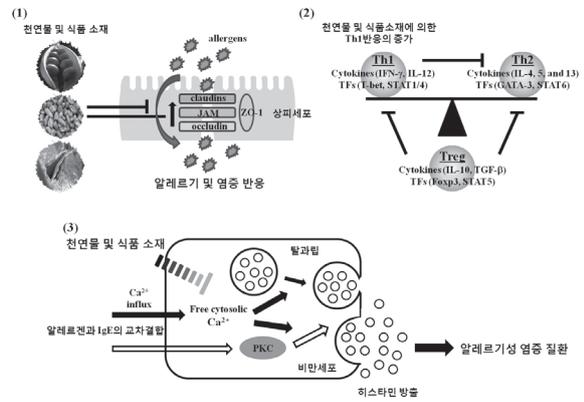


그림 2. 알레르기 반응기전에서 천연물 및 식품소재의 타겟 기전들 [1]알레르겐 통과 억제 기전 [2] Th2 반응 억제 기전 [3] 탈과립 억제 기전

유도, 리셉터의 결합 방해 등 여러 가지 항알레르기 활성 구명을 위한 타겟이 있다. 위의 세 가지 타겟 기전은 연속적인 알레르기 반응 기전에 있어서 한 기전에만 국한하지 않고 다각적인 관점을 통해 알레르기 면역반응을 억제할 수 있다는 것이 특징이자 장점이다. 천연물 및 식품은 수 백 가지의 다양한 성분들이 혼합되어 있기 때문에 한 가지가 아닌 다양한 기전에서 항알레르기 활성을 나타낼 수 있고, 그렇기 때문에 천연물이나 식품을 사용한 항알레르기 탐색에 있어서는 이러한 다각적인 방법이 적합하다고 할 수 있다.

예를 들어 NPM-9 (natural product mixture-9: 천연물과 식품의 혼합제제)은 세 가지의 알레르기 기전을 기반으로 하여 천연물 및 식품유래 추출물의 활성을 연구한 결과로 발표되었다(5). 이는 소재의 항알레르기 활성, 식용 여부, 독성여부(안전성)에 따라 100여종에서 9종으로 선별된 소재들의 결과이다(그림 3). 이 NPM-9은 9가지의 천연물 및 식품의 혼합물로써 황금, 호로과, 청국장, 녹차, 후추, 민들레무리, 강황, 감초, 차조기가 포함되어 있다.

이렇게 선별된 NPM-9은 trimellitic anhydride (TMA)에 의해 유도된 알레르기성 접촉성 피부염 마우스 모델에 있어서도 그 증상을 개선시킨

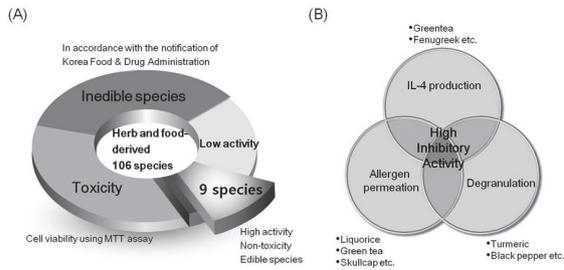


그림 3. 천연물 및 식품소재의 항알레르기 활성 평가(ref. 5)

다는 것이 확인되었다. 또한 그의 항알레르기 기전으로써는 Th1-매개 면역반응을 증가시킴으로써 Th2-매개 면역반응을 억제시킨다는 것을 확인할 수 있었다(그림 4).

#### IV. 상피세포층을 통과하는 알레르겐의 침투 억제 기능

알레르겐은 주로 상피세포의 부세포적 확산 경로(paracellular diffusion pathway)를 통하여 체내로 흡수된다. 이 경로는 상피세포의 액틴(actin)과 세포막(cellular membrane)에 연결되어 존재하는 타이트정크션(tight junction)이라는 단백질 복합체에 의해서 조절된다. 이 타이트정크션의 기능은 알레르겐을 비롯한 다양한 기질의 흡수를 조절할 수 있다는 것이다. 타이트정크션은 occludin, claudin family, junctional adhesion molecule family 라는 세 가지 transmembrane 단백질이고, 세포 안 쪽으로는 zonula occludens-1, 2, 3라는 단백질과 연결된 구조를 하고 있다(6-9). 그들은 세포골격을 유지하면서 부세포적 확산 경로를 관할한다. 이러한 타이트정크션이 정상적으로 기능을 못하고 붕괴되었을 때, 염증반응이나 알레르기 반응을 유도할 수 있다고 보고되어 있다(10). 반대로 이러한 타이트정크션을 강화시키면 체내의 장벽 기능(barrier function)이 강화됨으로써 외부로부터 침투하는 알레르겐, 이물질, 독성물질 등으로부터 체내를 보호할 수 있다. 몇 년전부터 이러한 타이트정크션은 면역강화라는 목적으로 많은 연

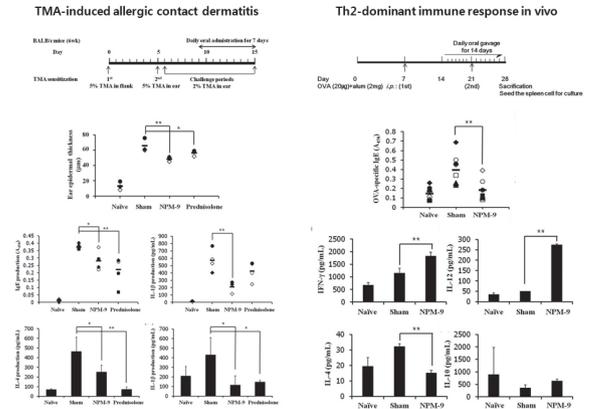


그림 4. NPM-9의 항알레르기 효능 및 기전(ref. 5)

구가 되어왔으며, 최근에 알레르겐 통과와 표적 단백질로서 많은 연구가 되고 있다(11, 12).

황금(*Scutellaria baicalensis*, skullcap)은 꿀풀과에 속하는 식물로서 그 뿌리는 식품이나 약재로써 널리 활용되고 있다. 특히 황금은 소화기나 호흡기에 항염증, 항암, 항균, 항바이러스 활성을 갖는다고 알려져 있다(13-15). 또한, 황금은 비만세포의 탈과립 억제에 관련하여 항알레르기 활성을 갖는다고 보고되어 있다(16). 최근에는 황금이 타이트정크션을 강화시킨다는 새로운 기전에 대한 보고가 있었다. 황금은 TEER (trans epithelial electrical resistance)을 증가시키고 알레르겐으로 사용된 난백알부민(ovalbumin)의 통과를 억제시켰다(17). 이는 타이트정크션의 occludin, zonula occludens-1, junctional adhesion molecule-1 발현을 증가시킴으로써 장관 장벽을 강화시키는 것으로 확인되었다. *in vivo*에서 난백알부민의 섭취 3시간 후, 혈액에 존재하는 난백알부민을 살펴본 결과, 체내에서도 확실하게 알레르겐의 통과를 억제한다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 황금의 활성성분을 조사한 결과, 황금의 주 성분인 바이칼레인(baicalein)이 장관장벽기능을 강화시킴으로써 알레르겐의 통과를 억제한다는 것을 밝혀냈고, 이것은 식품알레르기 마우스 모델에서 황금을 섭취시킨 군이 식품알레르기의 증상이 확연히 개선된다는 것을 확인할

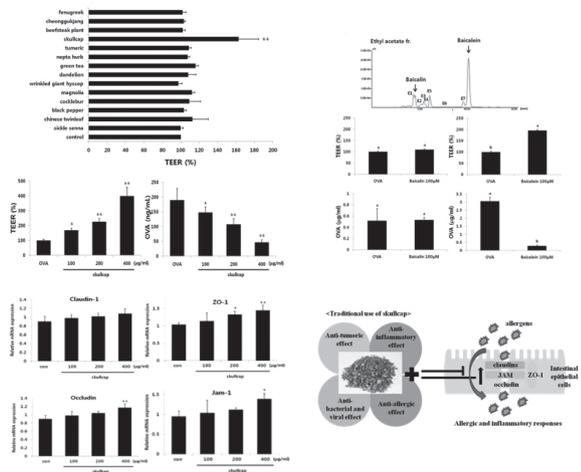


그림 5. 황금의 알레르겐 통과 억제 활성(ref. 17)

수 있었다(18)(그림 5).

## V. 분화된 Th2 세포에서 생산되는 사이토카인들의 생산 억제

일반적으로 면역시스템(immune system)은 Th1과 Th2 면역 발란스(immune balance)를 유지한다. 예를 들면 알레르기 상태에서는 Th2가 증가하고 Th1반응은 억제된다. 반면 염증 상태에서는 Th1이 증가하고 Th2반응은 억제된다. 기존에는 Th1과 Th2의 면역 발란스를 유지시킴으로써 알레르기 질환을 억제시켜왔다.

호로파는 많이 섭취되는 식품인 카레의 향신료 성분으로서, 알레르기 상태에서 Th1을 증가시키고 Th2를 감소시켜 면역 발란스를 유지시킴으로써 알레르기를 억제할 수 있다는 것을 보여주었다(19)(그림 6).

그러나 새로운 T세포 서브타입이 밝혀지면서 Th1/Th2 패러다임은 일부의 면역반응이 되었다. 간단히 설명하면 새로운 T세포 서브타입은 Th17과 Treg이다. 일부 학계에서는 Th17/Treg는 Th1/Th2와 비슷하게 밸런스를 유지한다고 한다. 그러나 많은 연구를 통해서 Th17은 자가

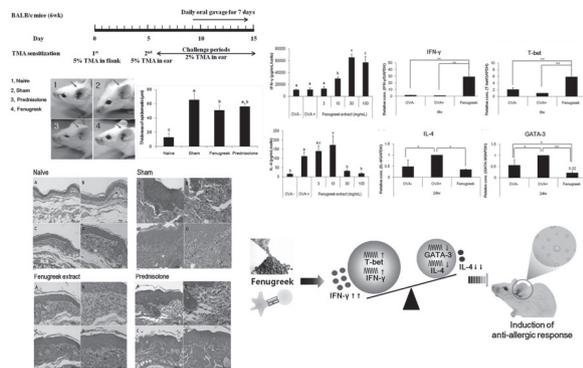


그림 6. 호로파의 Th2 세포 억제 활성(ref. 19)

면역질환(autoimmune diseases)에 주된 원인 세포 타입으로 알려졌고, Treg는 면역억제를 하는 세포로 알려졌다(20). 억제성 T세포(suppressor T cells)로 예전부터 알려진 Treg는 조절성 T세포(effect T cells)와 매개된 면역 반응을 모두 억제한다(21-23). 즉, 염증반응, 알레르기 반응, 자가면역질환 등을 억제함으로써 과도한 면역 반응으로 발생하는 질환에 대한 주된 표적으로 인식되어 있다. 식품연구에서도 Treg를 유도할 수 있는 식품성분을 찾기위해서 많은 연구들이 진행되었고, 그 결과, naringenin, curcumin, EGCG 등이 모두 Treg를 유도할 수 있는 특성을 가지며, 알레르기 및 염증반응을 억제하는 성분으로 밝혀졌다(24-26). 또한, 최근에는 유산균이 Treg를 유도함으로써 알레르기 질환을 억제하는 기전에 대한 연구도 활발하게 이뤄지고 있다(27). 이러한 Treg유도는 알레르기뿐만 아니라 다른 염증 및 자가면역질환에도 적용 가능하기 때문에 많은 각광을 받고 있다. 또한 알레르기에 관여하는 새로운 T세포 서브타입으로 Th9이라는 세포타입도 밝혀졌다. 이는 Th2에 의존적인 반응을 보이지만 알레르기의 발병초기에 관여하므로 Th9이 분비하는 IL-9을 제어함으로써 초기에 알레르기를 예방하는 연구에 활발하게 이용되고 있다(28).

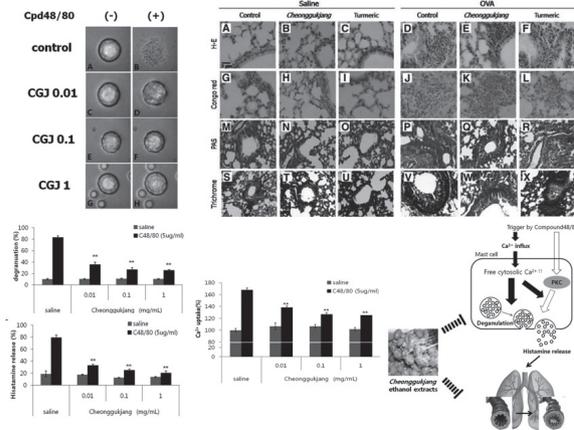


그림 7. 청국장의 비만세포 탈과립 억제 활성(ref. 29)

## VI. 비만세포에서 발생하는 탈과립 억제

과립구의 한 종류인 비만세포는 알레르기 면역반응의 최종적 반응으로서 중요한 표적 기전 중 하나이다. 앞서 소개한 바와 같이 비만세포의 표면에 결합한 IgE는 재 침투한 알레르겐과 교차결합을 함으로써 알레르기 염증성 물질들, 히스타민, 베타-헥소사미니다아제, 류코트리엔, 트립타아제 등을 분비한다. 이러한 물질들은 여러 알레르기 질환을 야기시킬 수 있고, 특히 알레르기성 천식이 유발될 가능성이 높다. 알레르기 천식을 개선하기 위해서 많은 연구논문들이 보고되고 있고, 하나의 예로써 우리나라 전통 콩 발효 식품인 청국장을 들 수 있다. 일본에서는 닛토라는 식품으로 섭취되는 청국장은 비만세포에서 탈과립을 억제시킴으로써 히스타민 및 베타-헥소사미니다아제의 방출을 억제하여 알레르기성 천식을 억제하였다(29). 그 작용 기전으로서는 칼슘의 유입(influx), cAMP의 감소, PKC (protein kinase C)의 억제가 관여하고 있다는 것을 밝혀냈다. 또한 이는 알레르기성 천식모델에 있어 호산구(eosinophil) 및 면역세포의 침윤(infiltration)을 억제하였고, 폐조직내에서도 섬유화(fibrosis)나 술잔세포(goblet cells)의 작용 등이 억제되는 것

을 확인할 수 있었다(그림 7).

## VII. 건강기능성 식품의 전망

천연물 및 식품의 항알레르기 활성은 크게 세 가지의 이점이 있다. 첫 번째는 안전성이다. 의약품과는 달리 일부 소재들은 장기복용에도 독성이나 부작용이 없기 때문에, 소비자들 또한 안전하게 섭취 가능하다는 것이다. 두 번째는 천연물이나 식품은 여러 가지 성분들의 혼합물이기 때문에 한 가지 표적 작용기작만이 작용하는 것이 아니라, 다양하게 작용하므로 효과적으로 알레르기를 억제할 수 있다는 것이다. 마지막으로 의약품과는 달리 소비자들이 손쉽게 구할 수 있고, 섭취할 수 있다는 것이다.

현재 우리나라에서도 다양한 천연물 및 식품을 이용한 건강기능성 식품이 개발되었고, 개별 인정형 기능성 원료를 살펴보다도 면역과민반응 개선에 도움을 주는 것이 구아바일 추출물을 비롯한 5건, 면역과민반응에 의한 피부상태 개선에 도움을 주는 것이 과채유래유산균을 비롯한 4건이 등록되어있다. 이것들을 포함한 여러 알레르기를 개선할 수 있는 천연물 및 식품유래의 소재들의 개발은 알레르기 질환을 효과적으로 개선할 수 있을 것으로 기대된다. 이는 각종 알레르기 질환으로 고통 받는 사람들에게 좀 더 나은 삶의 질을 제공할 수 있을 것이고 또한, 사회적, 경제적, 기술적, 과학적으로도 큰 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다.

## 참고문헌

1. World Health Organization: Asthma; Fact sheet no. 307: (2013)
2. Conen S, Theunissen EL, Vermeeren A, van Ruitenbeek P, Stiers P, Mehta MA, Toennes SW, Ramaekers JG. The role of P-glycoprotein in CNS antihistamine effects. *Psychopharmacology*. 229: 9-19 (2013)
3. de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 185: 12-23 (2012)
4. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic



- inflammation. *Nature*. 454: 445-454 (2008)
5. Bae MJ, Shin HS, Shon DH. Immunosuppression of the trimellitic anhydride-induced Th2 response by novel non-natural products mixture in mice. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 748123: 1-9 (2013)
  6. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S, Tsukita S. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J. Cell Biol.* 123: 1777-1788 (1993)
  7. Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J. Cell Biol.* 141: 1539-1550 (1998)
  8. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, Williams L, Romano M, Fruscella P, Panzeri C, Stoppacciaro A, Ruco L, Villa A, Simmons D, Dejana E. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J. Cell Biol.* 142: 117-127 (1998)
  9. Gonzalez-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. *Prog. Biophys. Mol. Bio.* 81: 1-44 (2003)
  10. Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance against allergy to food. *Curr. Opin. Allergy ClinImmunol.* 10: 220-225 (2010)
  11. Isobe N, Suzuki M, Oda M, Tanabe S. Enzyme-modified cheese exerts inhibitory effects on allergen permeation in rats suffering from indomethacin induced intestinal inflammation. *Biosci. Biotech. Bioch.* 72: 1740-1745 (2008)
  12. Yasumatsu H, Tanabe S. The casein peptide Asn-Pro-Trp-Asp-Gln enforces the intestinal tight junction partly by increasing occludin expression in Caco-2 cells. *Brit. J. Nutr.* 104: 951-956 (2010)
  13. Lu Y, Joerger R, Wu C. Study of the chemical composition and antimicrobial activities of ethanolic extracts from roots of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *J. Agric. Food Chem.* 59: 10934-10942 (2011)
  14. Ye F, Xui L, Yi J, Zhang W, Zhang DY. Anticancer activity of *Scutellaria baicalensis* and its potential mechanism. *J. Altern. Complem. Med.* 8: 567-572 (2002)
  15. Yoon SB, Lee YJ, Park SK, Kim HC, Bae H, Kim HM, Ko SG, Choi HY, Oh MS, Park W. Antiinflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* water extract on LPS-activated RAW 264.7 macrophages. *J. Ethnopharmacol.* 125: 286-290 (2009)
  16. Jung HS, Kim MH, Gwak NG, Im YS, Lee KY, Sohn Y, Choi H, Yang WM. Antiallergic effects of *Scutellaria baicalensis* on inflammation in vivo and in vitro. *J. Ethnopharmacol.* 141: 345-349 (2012)
  17. Shin HS, Bae MJ, Jung SY, Shon DH. Inhibitory effect of skullcap (*Scutellaria baicalensis*) extract on ovalbumin permeation in vitro and in vivo. *Food Chem.* 140: 22-30 (2013)
  18. Shin HS, Bae MJ, Jung SY, Shon DH. Preventive effects of skullcap (*Scutellaria baicalensis*) extract in a mouse model of food allergy. *J. Ethnopharmacol.* 153: 667-673 (2014)
  19. Bae MJ, Shin HS, Choi DW, Shon DH. Antiallergic effect of *Trigonellafoenum graecum* L. extracts on allergic skin inflammation induced by trimellitic anhydride in BALB/c mice. *J. Ethnopharmacol.* 144: 514-522 (2012)
  20. Feuerer M, Hill JA, Mathis D, Benoist C. Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells: differentiation, specification, subphenotypes. *Nat. Immunol.* 10: 689-695 (2009)
  21. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J. Immunol.* 171: 6173-6177 (2003)
  22. Glisic S, Klinker M, Waukau J, Jailwala P, Jana S, Basken J, Wang T, Alemzadeh R, Hagopian W, Ghosh S. Genetic association of HLA DQB1 with CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>(high) T-cell apoptosis in type 1 diabetes. *Genes Immun.* 10: 334-340 (2009)
  23. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunol.* 6: 345-352 (2005)
  24. Wang HK, Yeh CH, Iwamoto T, Satsu H, Shimizu M, Totsuka M. Dietary flavonoid naringenin induces regulatory T cells via an aryl hydrocarbon receptor mediated pathway. *J. Agric. Food Chem.* 60: 2171-2178 (2012)
  25. Ma C, Ma Z, Fu Q, Ma S. Curcumin attenuates allergic airway inflammation by regulation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells (Tregs)/Th17 balance in ovalbumin-sensitized mice. *Fitoterapia* 87: 57-64 (2013)
  26. Wong CP, Nguyen LP, Noh SK, Bray TM, Bruno RS, Ho E. Induction of regulatory T cells by green tea polyphenol EGCG. *Immunol. Lett.* 139: 7-13 (2011)
  27. Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, Nam JH, Rhee JH, Hwang KC, Im SH. Generation of regulatory dendritic cells and CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107: 2159-2164 (2010)
  28. Stassen MI, Schmitt E, Bopp T. From interleukin-9 to T helper 9 cells. *Ann. N Y. Acad. Sci.* 1247: 56-68 (2012)
  29. Bae MJ, Shin HS, See HJ, Chai OH, Shon DH. Cheonggukjang ethanol extracts inhibit a murine allergic asthma via suppression of mast cell-dependent anaphylactic reactions. *J. Med. Food.* 17: 142-149 (2014)