pISSN 1229-1153 / eISSN 2465-9223 *J. Food Hyg. Saf.*
Vol. 31, No. 3, pp. 141~152 (2016)
http://dx.doi.org/10.13103/JFHS.2016.31.3.141

**Journal of Food Hygiene and Safety**
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

# 프로바이오틱스의 면역조절을 통한 알레르기 예방 및 치료효과

**김연희 · 최창용 · 전태훈***
고려대학교 생명공학과 면역조절실험실

# The Preventive and Therapeutic Effects of Probiotics in Allergic Diseases Via Immune Modulation

Yeon-Hui Kim, Chang-Yong Choi, and Taehoon Chun*
*Laboratory of Immune modulation, Department of Biotechnology, College of Life Science and Biotechnology, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea*
(Received April 19, 2016/Revised April 23, 2016/Accepted April 25, 2016)

**ABSTRACT** - The demand to develop more safe and efficient methods for treating allergic patient is now continuously growing due to the increasing prevalence of allergic diseases. Probiotics are endogenous microbial flora that gives health benefits within hosts. Probiotics are now considered as one of solutions to treat allergic patients since recent evidence shows that some of probiotics have immunomodulatory function. Also, the treatment of probiotics to patients is relatively safer than other anti-inflammatory agents. In this review, we summarized on immunomodulatory function of some probiotics which show preventive or therapeutic effects on major allergic diseases such as atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, or food allergy. Based on previous literature, the treatment of probiotics can alleviate the symptoms of allergic diseases via balancing $Th_1/Th_2$ response or increasing the number of regulatory T ($T_{reg}$) cells.

**Key words:** probiotics, immune modulation, allergic diseases, $Th_1/Th_2$ response, regulatory T cell

알레르기(allergy)는 우리 몸의 면역 세포가 특정한 항원에 과도하게 반응하여 오히려 우리 몸의 특정 장기를 파괴하는 과민 반응(hypersensitivity)의 일종으로 Immunoglobulin E (IgE)에 의해 매개되며, 제 1형 과민반응으로 분류된다[1]. 최근 연구 결과에 따르면 2014년도 10세 미만 아이의 알레르기 질환 발병 현황은 알레르기성 비염 38.4%, 천식 13.2%, 아토피 피부염 9.5%로 나타났다[2]. 이러한 알레르기 질환의 높은 발병률의 정확한 원인은 알 수 없지만, 높은 수준의 위생, 공기 오염, 실내 활동시간의 증가, 신체 활동의 감소, 식단의 변화 등이 아토피 피부염, 기관지 천식, 비염, 음식물 알레르기와 같은 알레르기 질환의 발생을 증가시킨다는 보고가 있다[3-5]. 현재 알레르기 질환은 주로 약물요법에 의해 치료가 이루어지고 있으며 알레르기 매개물질 억제제인 항히스타민제 및 항류코트리엔제나 강력한 항염증제인 면역억제제 및 스테로이드계 약물이 사용되고 있다[6]. 하지만 이러한 약물요법은 면역반응을 정상적으로 회복시키기보다는 증상을 완화하는데 그치고 있으며, 항염증제를 장기복용 할 경우 면역저하, 성장지연, 골다공증 등의 부작용이 생길 수 있다[7,8]. 따라서 부작용이 적고, 아이와 만성환자에게도 안심하고 사용할 수 있으며, 좀 더 근본적으로 알레르기 질환을 치료할 수 있는 방법이 절실히 필요한 실정이다.

최근에는 알레르기 질환의 기존 치료 방법의 대안으로 여러 가지 방안이 모색되고 있으며, 그 중 하나로 프로바이오틱스(probiotics)를 이용한 치료 방법을 들 수 있다. 프로바이오틱스는 섭취 시 체내에서 유익한 효과를 나타내는 미생물을 의미하며[9], 대부분 식품이나 체내에서 유래한 균주이기 때문에 부작용도 거의 없고 비교적 안전하다고 알려져 있다[10-12]. 또한, 최근의 연구 결과로는 프로바이오틱스 균주가 장내 미생물총(microbiota)에 도달하게 되면 장내 면역계를 자극해 면역의 균형을 유도함으로써 알레르기 반응을 완화시킬 수 있다는 보고가 있다. 본론에서는 프로바이오틱스가 어떤 면역조절 기능이 있는지 자세히 살펴보고, 주요 알레르기 질환 별 임상적 효과가 있는 균주를 소개하고자 한다.

*Correspondence to: Taehoon Chun, Department of Biotechnology, College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea
Tel: 82-2-3290-3069, Fax: 82-2-3290-3499
E-mail: tchun@korea.ac.kr

## 프로바이오틱스의 정의 및 특징

World Health Organization (WHO)와 the Food and Agriculture Organization (FAO)의 정의에 따르면 프로바이오틱스는 장내 미생물총을 형성하여 건강에 유익한 효과를 주는 살아있는 미생물을 의미한다[9]. 식품의약품안전처에서도 역시 '건강기능식품 기능성 원료'로 분류하고 있다[13]. 특정 박테리아나 이스트가 이에 속하며 프로바이오틱스로 사용되는 대부분의 균주는 Lactobacilli (Lctb), Bifidobacterium (Bfdba), Enterococcus 등이 알려져 있다[10]. 이 균주들은 주로 체내에서 미생물총을 이루고 있거나, 발효 음식으로부터 유래되었기 때문에 복용 시 부작용이 거의 없는 무해한 미생물이다[10-12]. 젖산균은 비타민과 젖산분해효소를 만들어 인체 내에서 영양분의 생산과 소화, 흡수를 도와주며, 발암물질을 억제해 대장암의 위험을 낮춤으로써 건강에 도움을 준다고 알려져 있다[11]. 또한 젖산균은 박테리오신(bacteriocin)의 분비에 의해 동종균의 사멸은 억제하고, 병원균에 대해서는 항균작용을 하여 경쟁적으로 장내환경을 보호해준다[14,15].

## 알레르기 질환에서의 프로바이오틱스의 면역 조절 기능

프로바이오틱스는 이와 같은 다양한 기능이 있을 뿐 아니라, 숙주의 면역반응에 영향을 줌으로써 면역계의 균형을 회복시키기도 한다. 이를 이용해 다양한 면역 질환 치료에 대한 연구가 진행 중이며, 그 대상이 되는 질환 중 대표적인 것이 바로 알레르기 질환이다[16].

위생수준이 향상되었던 19세기 이후 아토피 피부염, 천식, 꽃가루 알레르기의 발병률이 상승했고, 1990년도 이후 식습관의 변화와 함께 음식물 알레르기도 꾸준히 증가하고 있다[3]. 따라서 알레르기 질환의 발병에는 환경적 요인이 중요한 역할을 했을 것으로 보인다. 그리고 이러한 환경적 요인의 변화는 상당부분이 $Th_1/Th_2$ 균형의 변화와 맞닿아있다. 어릴 때의 Hepatitis A virus, Mycobacterium tuberculosis 감염, 장내 미생물총 형성, 손위형제의 존재 및 농촌생활은 $Th_1$ 반응을 유도해 알레르기 발병을 억제하는 효과가 있다[17-19]. 반대로 항생제의 빈번한 사용, 도시 생활, 식단의 변화는 $Th_1$반응을 감소시키고 집먼지 진드기 및 바퀴벌레에 대한 노출은 $Th_2$반응을 유도해 알레르기 발병 위험을 높이는 것으로 알려져 있다(Table 1)[20-24].

다음에서 $Th_1/Th_2$ 균형을 비롯한 알레르기 발생에 중요한 면역 메커니즘을 살펴보고 이에 대한 프로바이오틱스의 조절기능을 소개하고자 한다.

## $Th_1/Th_2$ 균형 ($Th_1/Th_2$ balance)

T세포는 흉선에서 유래한 림프구로 적응면역계(adaptive immunity)에서 B세포와 함께 항원 특이적 반응에 중요한 역할을 한다[25]. T세포는 크게 면역반응을 유도하는 세포독성 T세포(cytotoxic T cell; Tc) 및 보조 T세포(helper T cell; Th)와 면역반응을 완화하는 조절 T세포(regulatory T cell; Treg)의 세 가지로 분류가 된다. Tc와 Th는 둘 다 면역반응을 유도하는 작용을 하지만 그 역할이 각각 다르다. Tc는 바이러스에 감염된 세포나 암세포를 없애는 세포사멸의 기능을 하고 Th는 다른 면역세포의 활성화 및 작용을 돕는 역할을 한다[25-27]. Th는 어떤 사이토카인의 자극을 받는지에 따라 다양한 세포로 분화가 가능한데, IL-12와 IFN-γ에 의해 1형 보조 T세포($Th_1$)로 분화하고 IL-4에 의해 2형 보조 T세포($Th_2$)로 분화가 이루어진다[28]. $Th_1$은 IFN-γ, TNF-α, IL-2같은 $Th_1$ 유형 사이토카인을 분비함으로써 대식세포의 기능을 향상시켜 세포성 면역반응을 증진시킨다. $Th_2$는 IL-4, IL-5, IL-13와 같은 $Th_2$ 유형 사이토카인을 분비함으로써 B세포의 항체 생산을 증가시키고 이로써 체액성 면역반응을 활성화한다(Fig. 1)[28,29].

2가지 주요 T세포인 $Th_1$, $Th_2$가 생성하는 사이토카인이 각각 서로의 활성을 억제하는 길항작용으로 인해 $Th_1/Th_2$ 균형이 존재한다[27,28]. $Th_1$ 유형 사이토카인인 IFN-γ은 $Th_2$

**Table 1.** Environmental factors favoring $Th_1$ or $Th_2$ phenotype

| Phenotype | Factor | Mechanism | Reference |
|---|---|---|---|
| $Th_1$ | Presence of older sibling | Reduced transmissible infections | Platts-Mills[3], Miyake et al.[18] |
| | Tuberculosis or hepatitis A infection | Bacteria and viruses induce cell-mediated immunity | Yim-Yeh and Schwartzstein[17] |
| | Farm environment | Exposure to animal products containing endotoxin | Martinez and Holt[19] |
| | Commensal bacteria | Microbial stimulation can induce $Th_1$ response | Martinez and Holt[19] |
| $Th_2$ | Widespread use of antibiotics | Reduced exposure to infectious bacteria | Droste et al.[20] |
| | Western life style | Limited exposure to infectious microbes | Graham-Rowe et al.[21] |
| | Diet | Lower intakes of antioxidant-rich foods refrain $Th_1$ response | West et al.[22] |
| | Sensitization to house-dust mites and cockroaches | Allergen | Comoy et al.[23], Page et al.[24] |

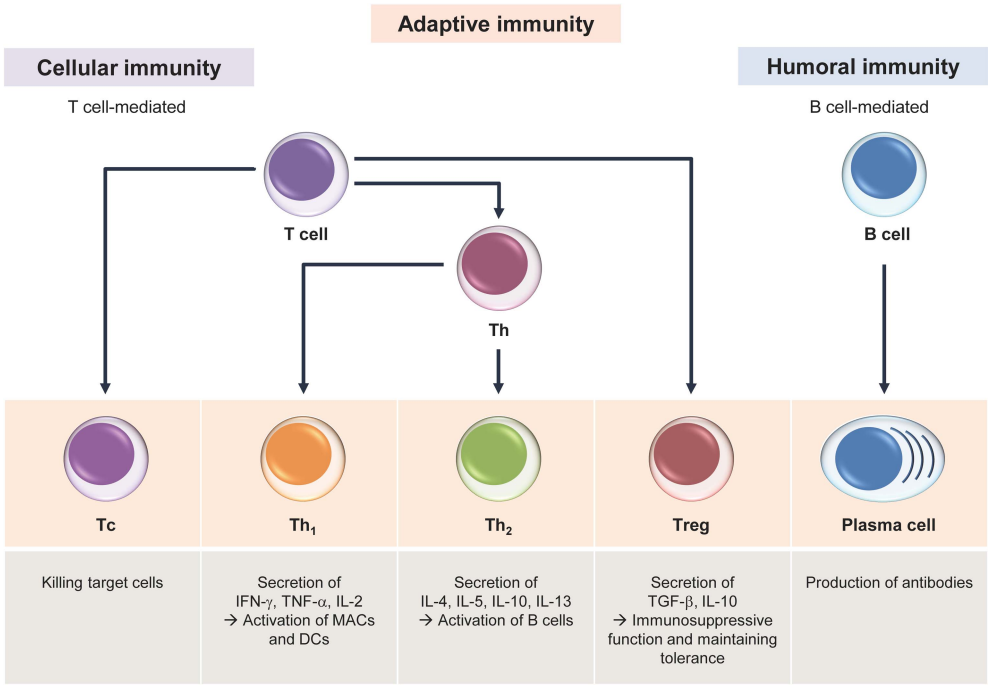


**Fig. 1.** The role of adaptive immunity and T cell subsets.

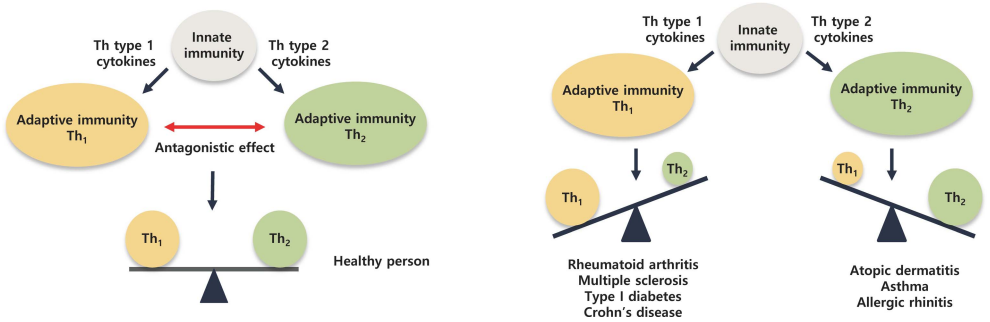


**Fig. 2.** $Th_1/Th_2$ balance and related disease mediated by imbalance.

의 분열을 억제하고, $Th_2$ 유형 사이토카인인 IL-4와 IL-13은 대식세포의 기능을 억제하거나 미분화된 Th에 작용함으로 직간접적으로 $Th_1$의 생성을 제한한다[27,28]. 이렇게 $Th_1$과 $Th_2$가 체내에서 적절한 비율을 유지하며 서로의 작용을 억제하면 균형 있는 면역계가 형성되지만 어느 한쪽이 우세하게 되어 균형이 무너지게 되면 질병이 발생할 수 있다. 예를 들어, $Th_1$이 과도하게 우세하면 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 제 1형 당뇨와 같은 자가면역질환뿐만 아니라 크론병(Crohn's disease)이 발생할 수 있고, $Th_2$가 우세하면 아토피 피부염, 천식, 알레르기 비염과 같은 알레르기 질환이 발생할 수 있다(Fig. 2)[27,30]. 이처럼 알레르기 질환은 무해한 항원 즉 알레르겐(allergen)에 대해 과도한 $Th_2$반응이 유도되어 발생하는 질병이다. $Th_2$ 관련 전사인자나 $Th_2$ 유형 사이토카인 유전자 적중생쥐(knockout mouse)를 통해 $Th_2$의 활성이 알레르기 발병의 필수적 요건임이 증명되었다[31]. 알레르겐도 $Th_2$반응을 유도하는 특징을 갖는다. 보통의 경우, 알레르겐은 소량으로 피부나 점막에 노출되는데 항원의 양이 적으면 활성화된 항원제시세포(antigen-presenting cell; APC) 표면에 발현되는 MHC class II/peptide ligand의 밀도가 감소되어 T세포를 활성화하는 신호가 약해지고 이는 $Th_1$보다는 $Th_2$로의 분화를 유도한다(Table 2)[32].

$Th_2$는 사이토카인을 분비하여 B세포, 비만세포(mast cell), 호산구(eosinophil) 등 알레르기 매개 세포의 유입 및 활성화를 촉진하며 섬유화(fibrosis)를 통해 조직을 손상시킨다[31]. 활성화된 면역세포들은 IgE, 히스타민(histamine), 세포독성물질 등을 방출하여 염증 반응을 심화시키고 임상증상을 유도한다[34]. 또한 $Th_2$가 분비하는 IL-4, IL-13이 대식세포와 수지상세포에서 $Th_2$를 유인하는 MDC (macrophage derived chemokine)의 분비를 촉진시켜 더 많은 $Th_2$이 조

**Table 2.** Features of allergens that may increase $Th_2$ response

| Features | Effect | Reference |
|---|---|---|
| Low molecular weight | Allergen can diffuse easily into mucus | Davidson et al.[33] |
| Stable | Stable in high temperature and dry condition | Huby et al.[32], Davidson et al.[33] |
| Highly soluble | Allergen can be easily eluted from particle | Davidson et al.[33] |
| Protease | Breaks tight junctions, so easily penetrate through epithelial barrier Cleaves FcεR, a negative regulator of IgE synthesis, leading to enhanced production of IgE | Huby et al.[32], Davidson et al.[33]<br>Huby et al.[32] |
| Protein | Only proteins induce T-cell activation | Davidson et al.[33] |
| Presence of epitopes that bind MHC class II | Required for T-cell activation | Davidson et al.[33] |
| Low dose | Favors activation of $Th_2$ cells | Romagnani[31], Davidson et al.[33] |

직으로 모이게 하여 알레르기 반응을 증폭시킨다[35]. 따라서 알레르기 반응의 중심이 되는 $Th_2$의 반응을 억제하는 것이 알레르기 질환 치료에 필수적일 것이다.

이에 대한 방법으로 프로바이오틱스를 이용해 $Th_1$ 반응을 유도하여 $Th_1/Th_2$ 균형을 회복시키는 방법이 대두되고 있다. Lactobacilli (Lctb)와 같은 프로바이오틱스가 구강을 통해 소화관으로 전달되면, 페이에르판(Peyer's patch)나 장관막림프절(mesenteric lymph nodes)와 같은 장내 면역계 뿐만 아니라 체내 혈액에 이르는 전체 면역 체계에서도 $Th_1$ 반응을 유도할 수 있다[36,37]. *Lctb rhamnosus* GG (LGG)의 경우 사람의 말초혈액단핵세포(PBMC)와 우유 알레르기를 앓는 유아에 처리시 $Th_2$ 유형 사이토카인인 IL-4의 생산은 유도하지 않았지만 $Th_1$ 유형 사이토카인인 IFN-γ의 분비를 촉진시켜 균형을 유도했다[38,39]. 또한, 그람 양성균의 혼합물인 VSL#3는 쥐 음식물 알레르기 모델에서 $Th_1$ 반응을 유도함으로 증상을 경감시켰다[40].

## IgE 감소

알레르기 반응에서 $Th_2$ 유형 사이토카인인 IL-4의 증가는 알레르겐에 대한 항체를 생산하는 B세포에서의 IgE 발현을 증가시킨다[41]. 알레르겐 특이적인 IgE는 비만세포의 FcεR에 결합하여 알레르겐에 대한 수용체로 작용한다[42]. 알레르겐이 체내로 유입되어 비만세포 표면의 IgE에 결합해 FcεR 교차결합(crosslinking)이 일어나면 비만세포를 활성화시켜 히스타민, serine proteinases, serotonin 등을 분비하여 염증 반응을 유도한다[34,42]. 따라서 분비되는 IgE 농도의 감소 또한 알레르기 반응을 억제하기 위해 중요한 항목 중 하나인데 프로바이오틱스 처방 시 IgE의 농도가 감소하는 효과를 볼 수 있었다[44].

대부분의 프로바이오틱스는 IFN-γ 또는 IL-12와 같은$Th_1$ 유형 사이토카인을 유도하는데, 이때 $Th_1$ 유형 사이토카인이 사람의 B세포에서 IgE 생산을 억제하는 역할을 한다[43]. *Lctb casei*는 IL-12와 IFN-γ 분비를 유도해 IgE 생산을 저해시켰다[44]. 또한 *Lctb casei* Shirota, *Lctb plantarum* WCFS1, *Lctb plantarum* NIZO3400, *Lctb plantarum* CBS125632도 자작나무 꽃가루 알레르기 환자에서 IgE 생산을 유의적으로 억제시켰다[45].

## 침윤된 비만세포와 호산구의 감소

아토피 피부염 환자의 피부층, 기관지 천식 환자의 비강과 폐와 같은 알레르기 반응이 일어나는 주요 조직을 살펴보면 침윤된 비만세포 및 호산구의 수가 높게 나타남을 알 수 있다. 이는 알레르기 환자에서 IL-4 또는 IL-5와 같은 $Th_2$ 유형 사이토카인의 높은 발현 때문으로 알려져 있다. IL-4는 비만세포의 분화와 분열을 촉진하고 비만세포에서 IgE 수용체인 FcεR 발현을 증가시켜 비만세포의 활성화가 더욱 용이하도록 하며 주변조직에서 eotaxin 및 혈관내피세포의 VCAM-1 발현을 증가시켜 호산구의 조직 침윤을 유도한다[31,34,46,47]. 또한, 알레르기 반응이 일어나는 조직에서 방출된 IL-5는 Stem cell factor (SCF) 존재 하에 비만세포의 분열을 촉진하고, 골수에서 호산구의 생산을 증가시켜 혈액으로 방출되도록 하며, 조직으로 유인하는 역할을 한다[31,34,47]. 비만세포는 히스타민, serine proteinases, carboxypeptidase A, eicosanoid mediator 등을 분비하여 염증반응을 심화시키고 기관지 수축을 유도하며, 호산구는 major basic protein (MBP), eosinophil peroxidase (EPO)와 같은 cationic protein을 방출하여 세포막 투과성을 높이고 산화성이 강한 물질을 만들어 세포독성을 일으킨다[34,42,47,48]. 이와 같이 알레르기 임상적 증상을 매개하고 반응이 일어나는 조직의 손상을 일으키기 때문에 조직에 잔재하는 호산구 및 비만세포의 수를 줄이는 것 또한 알레르기 증상 완화를 위해 요구된다.

프로바이오틱스를 통한 $Th_1/Th_2$ 균형은 비만세포와 호산구의 활성을 억제하는데도 효과적인 것으로 확인되었다. 쥐를 이용한 아토피 피부염 동물 모델에서 *Lctb plantarum* CJLP133, *Lctb Plantarum* CJLP136의 사전 섭취는 피부조

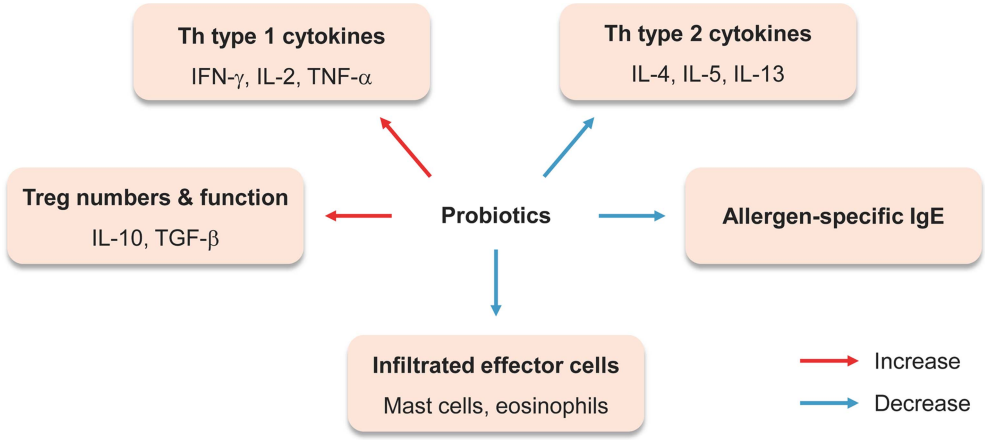


**Fig. 3.** The immunomodulatory functions of probiotics.

직 내 침윤된 비만세포와 호산구의 수를 유의적으로 감소시켰다[49]. 또한, *Lctb rhamnosus* JB-1은 비만세포의 탈과립(degranulation)을 억제해 염증반응을 완화시킬 수 있었다[50].

## 조절 T 세포의 증가

T세포에는 위에서 언급했듯이 면역반응을 촉진하는 Tc, $Th_1$, $Th_2$ 외에 면역조절 기능을 하는 조절 T 세포(regulatory T cell; Treg)가 있다. Treg은 IL-10과 TGF-β와 같은 면역억제 사이토카인을 분비하여 과한 염증반응을 억제 할뿐만 아니라 무해한 항원이나 자가 항원에 대한 면역 관용(tolerance)을 유도한다[51]. 면역 관용은 해당 항원에 대해 면역계가 반응하지 않는 상태를 의미하며 면역 관용이 제대로 이루어지지 않으면 알레르기나 자가면역질환, 장기이식 거부반응 등을 유발할 수 있다[52]. Treg은 알레르기 반응과 관련해서 알레르겐에 반응하는 $Th_2$, 비만세포, 호산구의 활성화를 억제하고, B세포의 isotype switching을 촉진시켜 IgE의 생산을 줄이는 기능을 한다[35]. 그런데 알레르기 환자의 높은 IgE 농도는 IL-10의 신호전달을 방해하여 Treg의 분화를 억제한다[53]. 따라서 알레르기 환자에서 Treg의 분화(differentiation), 분열(proliferation) 및 활성을 촉진시키는 것이 알레르기 치료의 최종 목표이고 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.

최근에는 Treg의 분화가 우리 몸의 장내 미생물총과 관련이 깊다는 연구 결과가 나오고 있다. 예를 들면 장내 미생물총을 구성하는 *Bacteroides fragilis*는 Treg의 분화를 통해 장내 점막 내 관용을 유도한다는 보고가 있으며[54], 또한 장내 기생충(helminth)에 감염된 사람들은 장내 기생충

**Table 3.** The preventive effects of various probiotic strains in allergic diseases from clinical studies

| Allergic disease | Probiotic strain | Administration | Effect | Reference |
|---|---|---|---|---|
| Atopic dermatitis | *Lctb rhamnosus* HN001 ($6 \times 10^9$ CFU/day) | Pre- and postnatal: from 35 weeks gestation; 0-6 months to breastfeeding mothers and 0-2 years to infants ($N = 294$) | Significantly reduced cumulative prevalence of eczema by 4 years of age | Wickens et al.[61] |
| | *Lctb acidophilus* La-5 ($5 \times 10^9$ CFU/day) + LGG ($5 \times 10^{10}$ CFU/day) + *Bfdba lactis* Bb-12 ($5 \times 10^{10}$ CFU/day) | Pre- and postnatal: from 36 weeks gestation; 0-3 months breastfeeding mothers ($N = 163$) | Significantly reduced cumulative incidence of AD by 6 years of age | Simpson et al.[63] |
| | *Lctb salivarius* CUL61 ($6.25 \times 10^9$ CFU/day) + *Lctb paracasei* CUL08 ($1.25 \times 10^9$ CFU/day) + *Bfdba lactis* CUL34 ($1.25 \times 10^9$ CFU/day) + *Bfdba bifidum* CUL20 ($1.25 \times 10^9$ CFU/day) | Pre- and postnatal: from 36 weeks gestation; 0-6 months to infants ($N = 378$) | Significantly decreased incidence of atopic eczema at 2 years of age; significantly reduced cumulative frequency of skin prick sensitivity by 2 years of age | Allen et al.[64] |

**Table 4.** The therapeutic effects of various probiotic strains in allergic diseases from clinical studies

| Allergic disease | Probiotic strain | Administration | Effect | Reference |
|---|---|---|---|---|
| Atopic dermatitis | *Lctb paracasei* ($2 \times 10^9$ CFU/day), *Lctb fermentum* ($2 \times 10^9$ CFU/day) or *Lctb paracasei* + *Lctb fermentum* ($4 \times 10^9$ CFU/day) | 3 months; children aged 1-18 years ($N = 212$) | Significantly lowered SCORAD at 4 months after discontinuing administration; significantly decreased IL-4 level; non-significantly reduced IgE, TNF-α levels and increased IFN-γ, TGF-β | Wang and Wang.[67] |
| | *Lctb salivarius* LS01 (first 4 weeks; $2 \times 10^9$ CFU/day, next 4 weeks; $1 \times 10^9$ CFU/day) | 8 weeks; children aged 0-11 years ($N = 43$) | Significantly decreased SCORAD and itch values at 4 weeks after discontinuing treatment | Niccoli et al.[68] |
| | *Lctb acidophilus* L-92 (20.7 mg/day in tablet) | 8 weeks; adults aged more than 16 years ($N = 49$) | Significantly decreased SCORAD; significantly reduced eosinophil count; significantly elevated TGF-β level | Inoue et al.[69] |
| | *Bfdba lactis* LKM512 ($6 \times 10^9$ CFU/day) | 8 weeks: adults aged 24-43 years ($N = 44$) | Significantly ameliorated itch; significantly improved scores of symptoms, hurt, sensitiveness and tiredness | Matsumoto et al.[70] |
| Allergic rhinitis | *Lctb paracasei* ST11 + *Lactobacillus helveticus* ($4\text{-}9 \times 10^{10}$ CFU/day) | 2 separated periods (each 4 weeks; total 8 weeks); adults aged 18-35 years ($N = 31$) | Significantly lowered nasal congestion and nasal itch ; significantly reduced IL-5 secretion by peripheral blood mononuclear cells; non-significantly reduced IL-8, IL-10 levels | Wassenberg et al.[73] |
| | *Bfdba lactis* NCC2818 ($4 \times 10^9$ CFU/day) | 8 weeks; adults aged 20-65 years ($N = 20$) | Significantly decreased IL-5 and IL-13 secretion by blood lymphocytes; significantly improved nasal symptoms; significantly lowered activated basophils | Singh et al.[74] |
| | *Lctb salivarius* PM-A0006 ($2 \times 10^9$ CFU/day) | 12 weeks; children aged 6-12 years ($N = 199$) | Significantly reduced rhinitis symptoms and drug use | Lin et al.[75] |
| Asthma | *Lctb gasseri* PM-A0005 ($4 \times 10^9$ cells/day) | 2 months; children aged 6-12 years ($N = 105$) | Significantly improved pulmonary function and clinical symptoms for asthma and AR; significantly reduced TNF-α, IFN-γ, IL-12, and IL-13 production by the PBMCs | Chen et al.[78] |
| | *Lctb acidophilus* + *Bfdba bifidum* + *Lctb delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* ($3.2 \times 10^9$ CFU/day) | 12 weeks; children aged 4-10 years ($N = 46$) | Significantly improved lung function ($FEV_1$) and decreased the number of asthma exacerbations; significantly reduced usage of bronchodilators; non-significantly increased IFN-γ and IL-10 levels | Gutkowski et al.[79] |
| Food allergy | LGG + extensively hydrolyzed casein formula (EHCF) | 12 months; children aged 1-12 months ($N = 260$) | Significantly higher in rate of children acquiring oral tolerance to cow's milk proteins | Canani et al.[83] |
| | *Lctb rhamnosus* CGMCC 1.3724 ($2 \times 10^{10}$ CFU/day) + peanut OIT | 18 months; children aged 1-10 years ($N = 62$) | Significant numbers of children who exhibited sustained unresponsiveness at 2 weeks after discontinuing administration; significant numbers of children who acquired desensitization; significantly decreased peanut skin prick test responses and peanut-specific IgE | Tang et al.[84] |

이 Treg의 분화를 유도하기 때문에 알레르기에 걸릴 확률이 낮다고 전해진다[55]. 따라서 장내 미생물의 자극은 Treg을 통해 면역 억제 반응도 함께 발달시키기 때문에 알레르겐에 대한 관용을 촉진시킬 것으로 보인다.

프로바이오틱스 역시 IL-10과 TGF-β를 분비하는 regulatory DC (rDC)를 자극해 Treg의 분화를 촉진시켜 알레르기 반응을 경감시킬 수 있다[56-58]. 시험관 내에서 *Lctb reuteri*와 *Lctb casei*는 rDC의 유도를 촉진해 IL-10을 분비하는 Treg는 유의적으로 증가시키는 한편, 전체적인 T세포의 분열은 감소시켰다[58]. 그리고 8가지 그람 양성균의 혼합으로 이루어진 프로바이오틱스 VSL#3는 쥐 음식물 알레르기 모델에서 IL-10과 TGF-β의 분비량을 유의적으로 증가시켜 알레르기 증상을 경감시켰다[40]. 지금까지 기술한대로 프로바이오틱스는 알레르기 질환에서 $Th_1/Th_2$ 균형을 형성함으로 IgE 발현 억제, 비만세포와 호산구의 침윤 감소, Treg의 증가를 유도할 수 있다(Fig. 3). 이러한 면역반응의 변화가 임상적인 증상에까지 개선 효과를 줄 수 있을지 다음에서 살펴보고자 한다.

## 프로바이오틱스와 알레르기 질환

프로바이오틱스가 알레르기 질환에 도움을 준다는 것은 실제로 여러 임상시험에서 증명되고 있다(Table 3, Table 4). 또한 알레르기에 취약한 유전자형을 가지고 있더라도 프로바이오틱스의 섭취를 통해 알레르기 발생을 예방할 수 있다는 임상 결과가 나와있다[59]. 다음에서 주요 4가지 알레르기 질환인 아토피 피부염(atopic dermatitis, atopic eczema), 알레르기 비염(allergic rhinitis), 기관지 천식(asthma), 음식물 알레르기(food allergy)에 대한 프로바이오틱스의 예방 및 치료효과에 대해 설명하고자 한다.

## 아토피 피부염

프로바이오틱스를 출산 전후에 처방 시 아토피성 피부염에 대한 예방 효과를 볼 수 있었다. 2012년까지의 임상시험을 분석한 Kuitunen와 Mikael는 알레르기 질환 중 아토피 피부염에서 프로바이오틱스의 예방 효과가 두드러지게 나타났다고 보고했다[60]. 프로바이오틱스 균주 중에서는 *Lctb rhamnosus*가 가장 일관적인 예방효과를 나타냈고 *Lctb rhamnosus* HN001의 경우 알레르기 고위험 유아에서 생후 2년동안 섭취 시 4살까지도 예방효과를 보였다[60,61]. The World Allergy Organization (WAO)도 프로바이오틱스를 통해 알레르기 고위험군에서 아토피 피부염 예방을 기대할 수 있고, 수년간 아토피 치료를 받는 비용보다 저렴하기 때문에 임산부, 산모 그리고 유아에서 프로바이오틱스 사용을 권장하고 있다[62].

2013년부터 최근의 임상에서도 특정 프로바이오틱스는 아토피 피부염 예방에 효과적이었다는 결과가 대부분이었다. 대부분 임상 시험은 임신 9개월부터 출산 후 3-6개월까지로 아이에게 직간접적으로 프로바이오틱스를 처방하는 것으로 진행되었다. LGG, *Lctb acidophilus* La-5, *Bfdba lactis* Bb-12를 혼합하여 처방 시 6년이라는 긴 시간 뒤에도 아토피 피부염이 유의적으로 억제됨을 확인할 수 있었다[63]. *Lctb salivarius* CUL61, *Lctb paracasei* CUL08, *Bfdba lactis* CUL34, *Bfdba bifidum* CUL20을 혼합하여 처방 했을 때도 아토피 피부염 발병률이 감소했고 2년까지 예방효과가 유지됨이 확인되었다[64]. 이렇듯 최근 연구들에서는 여러 가지 프로바이오틱스 균주 혼합물을 사용해 장기간의 예방효과를 확인했으며 다종의 균주, 특히 lactobacilli (Lctb)와 bifidobacteria (Bfdba)를 조합 했을 때 아토피피부염에 대한 예방 효과가 더 좋다는 것이 보고되고 있다[65,66].

또한, 아토피 환자에 대한 치료효과도 증명되고 있다. 18세 이하의 아이들에서 *Lctb paracasei, Lctb fermentum* 처방 시 이후 4개월까지도 낮은 아토피 등급(SCORAD)가 지속되었고, IL-4 수치가 유의적으로 감소했다[67]. *Lctb salivarius* LS01도 11세 이하의 아이들에서 SCORAD와 가려움증을 유의적으로 감소시켰다[68]. 또한, 성인 아토피 피부염 환자에서도 *Lctb acidophilus* L-92가 SCORAD 및 호산구 수를 유의적으로 감소시키고 TGF-β 수치는 증가시키는 효과를 보였고 *Bfdba lactis* LKM512가 증상완화와 가려움증 완화에 유의적인 효과를 나타내었다[69,70].

## 알레르기 비염

알레르기 비염 예방에 대한 프로바이오틱스의 긍정적 효과는 볼 수 없었다. 2014년까지의 임상 시험을 분석한 Carlos는 프로바이오틱스의 알레르기성 비염에 대한 예방효과를 규정하기에는 아직 연구가 부족하다고 결론지었다[71]. 또한 아토피 피부염 경감에는 탁월한 효과를 보인 균주 혼합물도 알레르기 비염은 유의적으로 예방하지 못했다[63].

하지만 알레르기 비염 환자에 대해서는 증상완화와 약 사용 감소 등 긍정적인 효과를 보였다. Harissios 등이 2007년까지의 임상시험을 분석한 결과 지속성 혹은 계절성 알레르기 비염에서 프로바이오틱스가 완화 효과가 있다고 결론 내렸다[72]. 최근에는 *Lctb paracasei* ST11가 계절성 꽃가루 알레르기 환자에서 코막힘과 가려움증을 유의적으로 완화시키고 IL-5 수치를 감소시킨다는 것이 확인되었다[73]. *Bfdba lactis* NCC2818도 계절성 알레르기 비염 환자에서 IL-5, IL-13 발현을 유의적으로 감소시키고 비증상(nasal symptoms)을 효과적으로 완화시켰다[74]. *Lctb salivarius* PM-A0006는 집먼지 진드기에 민감한 만성 비염 환자에서 비증상 완화는 물론 약 복용 횟수 또한 유의적으로 줄이는 것으로 확인되었다[75].

## 기관지 천식

프로바이오틱스의 기관지 천식에 대한 예방 효과는 볼 수 없었다. Azad 등은 2013년까지의 20개의 임상시험에서 4866명의 아이들에게서 프로바이오틱스의 기관지 천식 예방효과를 보았을 때 그 관계성을 찾을 수 없다고 결론내렸다[76]. 또한 혼합 균주 처리시 아토피 피부염에 대해서는 장기간 예방 효과를 보였음에도 기관지 천식에 대해서는 예방 효과를 보지 못했다[63].

프로바이오틱스의 기관지 천식 환자에 대한 임상적 치료 효과 또한 아직 충분히 입증되지 못했다. 알레르기 질환 치료에 자주 이용되는 LGG, *Lctb casei, Lctb acidophilus* 나 강력한 $Th_1$ 유도체인 *Enterococcus faecalis*조차 기관지 천식 환자에서 치료 효과를 내지 못했다[77]. 하지만 비교적 최근에 특정 균주가 기관지 천식에 대한 치료 효과가 있음이 증명되고 있다. *Lctb gasseri* A5가 기관지 천식을 앓는 6-12세의 아이들에서 염증반응과 임상 반응을 유의적으로 완화시키고 폐 기능을 향상시켰다[78]. 그리고 4-10세의 환자에서 *Lctb acidophilus, Bfdba bifidum, Lctb delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*의 젖산균 혼합물 처리 시 1초간 노력성 호기량($FEV_1$)을 유의적으로 증가하여 폐 기능이 향상되었고 기관지 확장제 사용이 감소했으며 IFN-γ 및 IL-10의 수치도 증가함을 확인하였다[79]. 따라서 프로바이오틱스의 기관지 천식에 대한 치료 효과가 미미하다고 단정짓기에는 아직 이르고 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 음식물 알레르기(Food allergy)

장내 면역 체계가 성숙되고 있는 유아기 때에 우유나 달걀, 땅콩 등의 일반적인 식 재료에 있는 단백질을 섭취 시, 면역 관용이 이루어지지 않아 음식물 알레르기가 생길 수 있다[80]. 음식물이 직접적으로 소화기관을 통해 접촉되는 만큼, 프로바이오틱스의 섭취를 통한 장내 미생물총의 변화와 장내 면역 체계의 균형은 음식물 알레르기(Food allergy)의 예방과 치료에 탁월할 것으로 생각된다.

아직 프로바이오틱스의 음식 알레르기 예방 효과는 미미하지만 치료에 대해서는 증명이 되고 있다[81]. LGG는 우유에 과민 반응하는 환자에서 염증 반응을 억제하는 기능을 갖고 있다는 보고가 있다[82]. 특히 LGG와 함께 extensively hydrolyzed casein formula (EHCF)로 elimination diet를 유아에 처방 할 때 우유 단백질에 대한 면역 관용을 획득한 아이가 80% 가까이 되었고, 이는 LGG를 제외한 EHCF만 처방했을 때 보다 2배 이상 높은 수치였다[83]. 땅콩 알레르기 환자에서도 *Lctb rhamnosus* CGMCC 1.3724와 peanut oral immunotherapy (PPOIT)를 동시에 처방 시 IgE 수치가 감소했고 환자의 89.7%에서 땅콩에 대한 탈감각화(desensitization)를 유도하며 치료 효과를 보였다[84].

이것을 통해 보면 프로바이오틱스의 섭취가 주요 알레르기 질환에서 예방 및 치료에 효과적인 듯 보인다. 하지만 균주에 따라 알레르기 예방 및 치료효과가 다르고 질환에 따라서도 다르기 때문에 각 알레르기 질환에 효과적인 균주의 개발이 지속적으로 필요 할 것이다[85,86]. 또한, 현재 임상시험에서 프로바이오틱스의 복용 기간이 다르고 이에 따라 결과가 달라질 수 있기 때문에 가장 효과적인 처리 기간 및 시기에 대한 기준이 정립이 되어야 할 것이다[85,86]. 마지막으로 나라별로 사람들의 처한 환경과 유전형이 다르고 미생물총의 주요 균주가 다르기 때문에 프로바이오틱스에 대한 반응이 다르게 나타날 수 있다. 현재 미국과 유럽에서 임상시험이 많이 진행되고 있는 만큼 아시아인에 대한 프로바이오틱스의 기능 검증 또한 많은 연구가 필요할 것으로 보인다[87,88].

## 향후 전망

지금까지 프로바이오틱스가 어떻게 면역 반응을 조절하며, 이에 따라 알레르기 질환에 어떠한 효과를 보이는가에 대해 알아보았다. 최근에는 정상균총을 조절할 수 있는 프로바이오틱스에 대한 높아지는 관심과 함께 다양한 기술을 접목해 인체의 건강을 증진시키기 위한 연구가 진행되고 있다. 우선, 프로바이오틱스의 생존율을 높일 수 있는 방법이 연구되고 있다. 한 예로 타라검(tara gum)과 *Lctb salivarius* LS01가 형성한 gelling complex를 이용해 고농도의 프로바이오틱스가 장내벽 점액층에 쉽게 부착되도록 하거나 microencapsulation을 통해 프로바이오틱스의 장 내 생존율을 높일 수 있었고 이 결과 긍정적 효과가 나타나는 시간을 단축할 수 있었다[89-91]. 또한 알레르겐 재조합 유산균을 만들어 백신으로 이용하는 방법을 모색하고 있다. 이러한 방법은 유전자변형생물체(Living Modified Organism; LMO)라는 단점이 있지만, 장면역계에 알레르겐의 전달과 $Th_1$ 반응의 유도하여 효과적인 점막 백신(mucosal vaccination) 전략으로 떠오르고 있다[92]. 예를 들면 쥐 기관지 천식 모델에서 먼지 진드기의 주요 알레르겐인 Der p2를 발현하는 *Lactococcus lactis*를 처리 시 기도 염증을 유의적으로 억제함을 확인하였다[93]. 위와 같은 연구들은 적은 프로바이오틱스 양으로도 충분한 효과를 이끄는데 도움을 줄 것이며 아직은 미진한 프로바이오틱스의 알레르기 예방 효과에 대해서도 좋은 결과를 기대할 수 있을 것으로 보인다.

최근 몇 년간 프로바이오틱스 시장은 높은 성장률로 빠르게 확대되고 있다. 세계 프로바이오틱스 시장 규모가 2012년까지 연 7%로 증가 추세이며 2017년 내로 480억 달러 규모로 성장할 것으로 보인다[94]. 식품의약품안전처 통계에 따르면 국내 프로바이오틱스 매출액도 전년대비 72.6% 증가로 가파르게 성장하고 있다[95,96]. 이는 세계적으

로 헬스케어 분야에 대한 관심이 높아지면서 단순한 먹거리로서가 아닌 생리활성을 향상시킬 수 있는 기능성 식품에 대한 수요가 증가하고 있기 때문이다. 프로바이오틱스의 뛰어난 면역조절기능은 식품과 의약의 경계를 허물며 차세대 미래 산업으로 성장할 것이다.

## Acknowledgement

This work was supported by Bio-industry Technology Development Program (No. 114065-3), Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs, Republic of Korea.

## 국문요약

프로바이오틱스는 인체 내에서 정상 균총의 역할을 하며 건강에 도움을 주는 미생물을 의미하며, 식품이나 미생물총에서 유래한 비교적 안전한 균주이다. 프로바이오틱스로 많이 사용되는 젖산균은 소화를 돕고 장내환경을 보호해줄 뿐 아니라 면역조절기능 또한 가지고 있다. 대표적으로 $Th_1$ 반응을 유도하여 $Th_1/Th_2$ 균형을 이루게 하는 것을 중심으로, 알레르겐에 반응하는 IgE 및 침윤된 비만세포와 호산구를 감소시키고 면역 억제 기능이 있는 Treg을 유도함으로 알레르기 반응을 완화시킨다고 알려져 있다. 하지만 프로바이오틱스를 이용한 알레르기 질환에 대한 치료 및 예방 효과는 질병 별로 다르게 나타났다. 아토피 피부염에 대해서는 예방 및 치료 효과가 검증되고 있고 알레르기 비염과 음식물 알레르기에서는 예방 효과는 미미했지만 치료효과에서 긍정적이었다. 기관지 천식의 경우 프로바이오틱스의 예방 및 치료 효과를 거의 볼 수 없었지만, 최근에는 특정 균주가 기관지 천식 환자에서 임상 증상을 향상시킨다는 보고가 있다. 균주의 장내 생존율을 높이고 재조합 유산균을 만드는 백신 기술과 함께 프로바이오틱스는 미래의 안전한 알레르기 예방 및 치료제로서 기대할 수 있을 것이며 지속적인 시장의 확대를 통해 차세대 건강기능식품으로 떠오를 것이다.

## References

1. Prakash, S., Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., Rodes, L., Kahouli, I. and Malhotra, M.: Probiotics for the prevention and treatment of allergies, with an emphasis on mode of delivery and mechanism of action. *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 1025-1037 (2014).
2. Kim, B.K., Kim, J.Y., Kang, M.K., Yang, M.S., Park, H.W., Min, K.U., Cho, S.H. and Kang, H.R.: Allergies are still on the rise? A 6-year nationwide population-based study in Korea. *Allergology International* (2015).
3. Platts-Mills, T.A.: The allergy epidemics: 1870-2010. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 3-13 (2015).
4. Ahn, K.: The role of air pollutants in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **134**, 993-999 (2014).
5. Higgins, T.S. and Reh, D.D.: Environmental pollutants and allergic rhinitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, **20**, 209-214 (2012).
6. Nahm, D.H.: Present and future of allergen immunotherapy for allergic diseases. *Journal of the Korean Medical Association*, **58**, 433-440 (2015).
7. Kim, J.M. and Park, S.H.: Risk and benefit of steroid therapy. *Korean Journal of Medicine*, **77**, 298-303 (2009).
8. Choi, Y.S., Park, Y.M., Rha, Y.H. and Choi, S.H.: An overview and considerations in prescribing H1-antihistamine. *Journal of the Korean Medical Association*, **56**, 231-239 (2013).
9. Hotel, A.C.P.: Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*, **5** (2001).
10. Klein, G., Pack, A., Bonaparte, C. and Reuter, G.: Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. *International journal of food microbiology*, **41**, 103-125 (1998).
11. Naidu, A.S., Bidlack, W.R. and Clemens, R.A.: Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Critical reviews in food science and nutrition*, **39**, 13-126 (1999).
12. Vitaliti, G., Pavone, P., Guglielmo, F., Spataro, G. and Falsaperla, R.: The immunomodulatory effect of probiotics beyond atopy: an update. *Journal of Asthma*, **51**, 320-332 (2014).
13. Lee, H.Y.: Approval of Functional Ingredient of Health/Functional Foods in Korea. *Food Industry and Nutrition*, **18**, 1-7 (2013).
14. Ljungh, A. and Wadstrom, T.: Lactic acid bacteria as probiotics. *Current issues in intestinal microbiology*, **7**, 73-90 (2006).
15. Nermes, M., Salminen, S. and Isolauri, E.: Is there a role for probiotics in the prevention or treatment of food allergy?. *Current allergy and asthma reports*, **13**, 622-630 (2013).
16. Taverniti, V. and Guglielmetti, S.: The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes & nutrition*, **6**, 261-274 (2011).
17. Yim-Yeh, S. and Schwartzstein, R.: Asthma: Pathophysiology and Diagnosis. In Asthma, health and society: a public health perspective. (Harver, A. and Kotses, H. eds.) *Springer Science & Business Media*, pp. 19-42 (2010).
18. Miyake, Y., Tanaka, K. and Arakawa, M.: Sibling number and prevalence of allergic disorders in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC public health*, **11**, 561 (2011).
19. Martinez, F.D. and Holt, P.G.: Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *The Lancet*, **354**, SII12-SII15 (1999).
20. Droste, J.H.J., Wieringa, M.H., Weyler, J.J., Nelen, V.J., Vermeire, P.A. and Van Bever, H.P.: Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease?. *Clinical & Experimental Allergy*, **30**, 1548-1553 (2000).
21. Graham-Rowe, D.: Lifestyle: When allergies go west.

*Nature*, **479**, S2-S4 (2011).
22. West, C.E., Videky, D.J. and Prescott, S.L.: Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease. *Current opinion in pediatrics*, **22**, 635-641 (2010).
23. Comoy, E.E., Pestel, J., Duez, C., Stewart, G.A., Vendeville, C., Fournier, C., Finkelman, F., Capron, A. and Thyphronitis, G.: The house dust mite allergen, Dermatophagoides pteronyssinus, promotes type 2 responses by modulating the balance between IL-4 and IFN-γ. *The Journal of Immunology*, **160**, 2456-2462 (1988).
24. Page, K., Zhou, P., Ledford, J.R., Day, S.B., Lutfi, R., Dienger, K. and Lewkowich, I.P.: Early immunological response to German cockroach frass exposure induces a Th2/Th17 environment. *Journal of innate immunity*, **3**, 167-179 (2010).
25. Calame, K., Cancro, M., Carter, R.H., Cyster, J., Kearney, J., Kelsoe, G. and Neuberger, M.: T Cell-Mediated Immunity. In *Janeway's immunobiology*. (Murphy, K. ed.) Garland Science, pp. 335-386 (2012).
26. Maher, J. and Davies, E.T.: Targeting cytotoxic T lymphocytes for cancer immunotherapy. *British journal of cancer*, **91**, 817-821 (2004).
27. Kidd, P.: Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Alternative Medicine Review*, **8**, 223-246 (2003).
28. Romagnani, S.: T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **85**, 9-21 (2000).
29. Belardelli, F.: Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *Apmis*, **103**, 161-179 (1995).
30. Strober, W. and Fuss, I.J.: Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of IBD. *Gastroenterology*, **140**, 1756-1767 (2011).
31. Romagnani, S.: The role of lymphocytes in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **105**, 399-408 (2000).
32. Huby, R.D., Dearman, R.J. and Kimber, I.: Why are some proteins allergens?. *Toxicological Sciences*, **55**, 235-246 (2000).
33. Davidson, A., Fairchild, R., Lakkis, F., Hancock, W., Holmdahl, R. and Turka, L.A.: Allergy and Allergic Diseases. In *Janeway's immunobiology*. (Murphy, K. ed.) Garland Science, pp. 571-610 (2012).
34. Stone, K.D., Prussin, C. and Metcalfe, D.D.: IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **125**, S73-S80 (2010).
35. Bonecchi, R., Sozzani, S., Stine, J.T., Luini, W., D'Amico, G., Allavena, P., Chantry, D. and Mantovani, A.: Divergent effects of interleukin-4 and interferon-γ on macrophage-derived chemokine production: an amplification circuit of polarized T helper 2 responses. *Blood*, **92**, 2668-2671 (1998).
36. Perdigon, G., Galdeano, C.M., Valdez, J.C. and Medici, M.: Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *European journal of clinical nutrition*, **56**, S21-S26 (2002).
37. Harata, G., He, F., Kawase, M., Hosono, A., Takahashi, K. and Kaminogawa, S.: Differentiated implication of Lactobacillus GG and L. gasseri TMC0356 to immune responses of murine Peyer's patch. *Microbiology and immunology*, **53**, 475-480 (2009).
38. Miettinen, M., Matikainen, S., Vuopio-Varkila, J., Pirhonen, J., Varkila, K., Kurimoto, M. and Julkunen, I.: Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infection and Immunity*, **66**, 6058-6062 (1998).
39. Pohjavuori, E., Viljanen, M., Korpela, R., Kuitunen, M., Tiittanen, M., Vaarala, O. and Savilahti, E.: Lactobacillus GG effect in increasing IFN-γ production in infants with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **114**, 131-136 (2004).
40. Schiavi, E., Barletta, B., Butteroni, C., Corinti, S., Boirivant, M. and Di Felice, G.: Oral therapeutic administration of a probiotic mixture suppresses established Th2 responses and systemic anaphylaxis in a murine model of food allergy. *Allergy*, **66**, 499-508 (2011).
41. Gould, H.J., Sutton, B.J., Beavil, A.J., Beavil, R.L., McCloskey, N., Coker, H.A., Fear, D. and Smurthwaite, L.: The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annual review of immunology*, **21**, 579-628 (2003).
42. Metcalfe, D.D., Baram, D. and Mekori, Y. A.: Mast cells. *Physiological reviews*, **77**, 1033-1079 (1997).
43. Liu, M., Zheng, S., Wang, X. and Wen, Z.: Regulatory roles of IL-12, IL-4 and IFN-gamma on IgE synthesis in atopic patients. *Chinese medical journal*, **112**, 550-553 (1999).
44. Shida, K., Makino, K., Morishita, A., Takamizawa, K., Hachimura, S., Ametani, K., Sato T., Kumagai Y., Habu S. and Kaminogawa, S.: Lactobacillus casei inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *International archives of allergy and immunology*, **115**, 278-287 (1998).
45. Snel, J., Vissers, Y.M., Smit, B.A., Jongen, J.M.J., Van der Meulen, E.T., Zwijsen, R., Ruinemans-Koerts, J., Jansen A. P.H., Kleerebezem, M. and Savelkoul, H.F.J.: Strain-specific immunomodulatory effects of Lactobacillus plantarum strains on birch-pollen-allergic subjects out of season. *Clinical & Experimental Allergy*, **41**, 232-242 (2011).
46. Amin, K.: The role of mast cells in allergic inflammation. *Respiratory medicine*, **106**, 9-14 (2012).
47. Simon, D., Braathen, L.R. and Simon, H.U.: Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy*, **59**, 561-570 (2004).
48. Terada, N., Hamano, N., Nomura, T., Numata, T., Hirai, K., Nakajima, T., Yamada, H., Yoshie, O., Ikeda-Ito, T. and Konno, A.: Interleukin-13 and tumour necrosis factor-a synergistically induce eotaxin production in human nasal fibroblasts. *Clinical and Experimental Allergy*, **30**, 348-355 (2000).
49. Won, T.J., Kim, B., Lim, Y.T., Song, D.S., Park, S.Y., Park, E.S., Lee, D.I. and Hwang, K.W.: Oral administration of Lactobacillus strains from Kimchi inhibits atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Journal of applied microbiology*, **110**, 1195-1202 (2011).
50. Forsythe, P., Wang, B., Khambati, I. and Kunze, W.A.: Systemic effects of ingested Lactobacillus rhamnosus: inhibition of mast cell membrane potassium (IKCa) current and degran-

ulation. *PloS one*, **7**, e41234 (2012).
51. Palomares, O., Yaman, G., Azkur, A.K., Akkoc, T., Akdis, M. and Akdis, C.A.: Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *European journal of immunology*, **40**, 1232-1240 (2010).
52. Akdis, M. and Akdis, C.A.: Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, **8**, 645-660 (2009).
53. Saito, M., Nagasawa, M., Takada, H., Hara, T., Tsuchiya, S., Agematsu, K., Yamada, M., Kawamura, N., Ariga, T., Tsuge, I., Nonoyama, S., Karasuyama, H. and Nonoyama, S.: Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *The Journal of experimental medicine*, **208**, 235-249 (2011).
54. Round, J.L. and Mazmanian, S.K.: Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 12204-12209 (2010).
55. Maizels, R.M.: Infections and allergy—helminths, hygiene and host immune regulation. *Current opinion in immunology*, **17**, 656-661 (2005).
56. Kwon, H.K., Lee, C.G., So, J.S., Chae, C.S., Hwang, J.S., Sahoo, A., Nam, J.H., Rhee, J.H., Hwang, K.C. and Im, S.H.: Generation of regulatory dendritic cells and CD4+ Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 2159-2164 (2010).
57. Lavasani, S., Dzhambazov, B., Nouri, M., Fåk, F., Buske, S., Molin, G., Thorlacius, H., Alenfall, J., Jeppsson, B. and Weström, B.: A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PloS one*, **5**, e9009 (2010).
58. Smits, H.H., Engering, A., van der Kleij, D., de Jong, E.C., Schipper, K., van Capel, T.M., Zaat, B.A.J., Yazdanbakhsh, M., Wierenga, E.A., van Kooyk, Y. and Kapsenberg, M.L.: Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **115**, 1260-1267 (2005).
59. Marlow, G., Han, D.Y., Wickens, K., Stanley, T., Crane, J., Mitchell, E.A., Dekker, J., Barthow, C., Fitzharris, P., Ferguson, L.R. and Morgan, A.R.: Differential effects of two probiotics on the risks of eczema and atopy associated with single nucleotide polymorphisms to Toll-like receptors. *Pediatric Allergy and Immunology*, **26**, 262-271 (2015).
60. Kuitunen, M.: Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, **13**, 280-286 (2013).
61. Wickens, K., Black, P., Stanley, T.V., Mitchell, E., Barthow, C., Fitzharris, P., Purdie, G. and Crane, J.: A protective effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clinical & Experimental Allergy*, **42**, 1071-1079 (2012).
62. Fiocchi, A., Pawankar, R., Cuello-Garcia, C., Ahn, K., Al-Hammadi, S., Agarwal, A., Beyer, K., Burks, W., Canonica, G.W., Ebisawa, M., Gandhi, S., Kamenwa, R., Lee, B.W., Li, H., Prescott, S., Riva, J.J., Rosenwasser, L., Sampson, H., Spigler, M, Terracciano, L., Vereda-Ortiz, A., Waserman, S., Yepes-Nuñez, J.J., Brożek, J.L. and Schünemann, H.J.: World Allergy Organization-McMaster university guidelines for allergic disease prevention (glad-p): probiotics. *World Allergy Organization Journal*, **8**, 1-13 (2015).
63. Simpson, M.R., Dotterud, C.K., Storrø, O., Johnsen, R. and Øien, T.: Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC dermatology*, **15**, 1 (2015).
64. Allen, S.J., Jordan, S., Storey, M., Thornton, C.A., Gravenor, M.B., Garaiova, I., Plummer, S.F., Wang, D. and Morgan, G.: Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood*, **99**, 1014-1019 (2014).
65. West, C.E.: Probiotics for allergy prevention. *Beneficial microbes*, 1-10 (2015).
66. Dang, D., Zhou, W., Lun, Z.J., Mu, X., Wang, D.X. and Wu, H.: Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema. *Journal of International Medical Research*, **41**, 1426-1436 (2013).
67. Wang, I.J. and Wang, J.Y.: Children with atopic dermatitis show clinical improvement after Lactobacillus exposure. *Clinical & Experimental Allergy*, **45**, 779-787 (2015).
68. Niccoli, A.A., Artesi, A.L., Candio, F., Ceccarelli, S., Cozzali, R., Ferraro, L., Fiumana, D., Mencacci, M., Morlupo, M., Pazzelli, P., Rossi, L., Toscano, M and Rossi, L.: Preliminary results on clinical effects of probiotic Lactobacillus salivarius LS01 in children affected by atopic dermatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, **48**, S34-S36 (2014).
69. Inoue, Y., Kambara, T., Murata, N., Komori-Yamaguchi, J., Matsukura, S., Takahashi, Y., Ikezawa, Z. and Aihara, M.: Effects of oral administration of Lactobacillus acidophilus L-92 on the symptoms and serum cytokines of atopic dermatitis in Japanese adults: a double-blind, randomized, clinical trial. *International archives of allergy and immunology*, **165**, 247-254 (2014).
70. Matsumoto, M., Ebata, T., Hirooka, J., Hosoya, R., Inoue, N., Itami, S., Tsuji, K., Yaginuma, T., Muramatsu, K., Nakamura, A., Fujita, A. and Fujita, A.: Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. Annals of Allergy, *Asthma & Immunology*, **113**, 209-216 (2014).
71. Cuello-Garcia, C.A., Brożek, J.L., Fiocchi, A., Pawankar, R., Yepes-Nuñez, J.J., Terracciano, L., Gandhi, S., Agarwal, A., Zhang, Y. and Schünemann, H. J.: Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 952-961 (2015).
72. Vliagoftis, H., Kouranos, V.D., Betsi, G.I. and Falagas, M.E.: Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma:

systematic review of randomized controlled trials. Annals of Allergy, *Asthma & Immunology*, **101**, 570-579 (2008).
73. Wassenberg, J., Nutten, S., Audran, R., Barbier, N., Aubert, V., Moulin, J., Mercenier, A. and Spertini, F.: Effect of Lactobacillus paracasei ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, **41**, 565-573 (2011).
74. Singh, A., Hacini-Rachinel, F., Gosoniu, M.L., Bourdeau, T., Holvoet, S., Doucet-Ladeveze, R., Beaumont, M., Mercenier, A. and Nutten, S.: Immune-modulatory effect of probiotic Bifidobacterium lactis NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. *European journal of clinical nutrition*, **67**, 161-167 (2013).
75. Lin, T.Y., Chen, C.J., Chen, L.K., Wen, S.H. and Jan, R.H.: Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: a randomized double blind controlled trial. *Indian pediatrics*, **50**, 209-213 (2013).
76. Azad, M.B., Coneys, J.G., Kozyrskyj, A.L., Field, C.J., Ramsey, C.D., Becker, A.B., Friesen, C., Abou-Setta, A.M. and Zarychanski, R.: Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, **347**, f6471 (2013).
77. Vliagoftis, H., Kouranos, V.D., Betsi, G.I. and Falagas, M.E.: Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. Annals of Allergy, *Asthma & Immunology*, **101**, 570-579 (2008).
78. Chen, Y.S., Lin, Y.L., Jan, R.L., Chen, H.H. and Wang, J.Y.: Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatric pulmonology*, **45**, 1111-1120 (2010).
79. Gutkowski, P., Madalinski, K., Grek, M., Dmenska, H., Syczewska, and Michalkiewicz, J.: Effect of orally administered probiotic strains Lactobacillus and Bifidobacterium in children with atopic asthma. *Central European Journal of Immunology*, **35**, 233-238 (2010).
80. Sampson, H.A.: Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **113**, 805-819 (2004).
81. Osborn, D.A. and Sinn, J.K.: Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*, **4** (2007).
82. Pelto, L., Isolauri, E., Lilius, E. M., Nuutila, J. and Salminen, S.: Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clinical and Experimental Allergy*, **28**, 1474-1479 (1998).
83. Canani, R.B., Nocerino, R., Terrin, G., Frediani, T., Lucarelli, S., Cosenza, L., Passariello, A., Leone, L., Granata, V., Costanzo M.D., Pezzella, V. and Pezzella, V.: Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *The Journal of pediatrics*, **163**, 771-777 (2013).
84. Tang, M.L., Ponsonby, A.L., Orsini, F., Tey, D., Robinson, M., Su, E.L., Licciardi, P., Burks, W. and Donath, S.: Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **135**, 737-744 (2015).
85. Wickens, K., Black, P.N., Stanley, T.V., Mitchell, E., Fitzharris, P., Tannock, G.W., Purdie, G. and Crane, J.: A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **122**, 788-794 (2008).
86. Loo, E.X., Llanora, G.V., Lu, Q., Aw, M.M., Lee, B.W. and Shek, L.P.: Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up. *International archives of allergy and immunology*, **163**, 25-28 (2013).
87. Suzuki, S., Shimojo, N., Tajiri, Y., Kumemura, M. and Kohno, Y.: Differences in the composition of intestinal Bifidobacterium species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. *Clinical & Experimental Allergy*, **37**, 506-511 (2007).
88. Benno, Y., Suzuki, K., Suzuki, K., Narisawa, K., Bruce, W.R. and Mitsuoka, T.: Comparison of the fecal microflora in rural Japanese and urban Canadians. *Microbiology and immunology*, **30**, 521-532 (1986).
89. Drago, L., De Vecchi, E., Toscano, M., Vassena, C., Altomare, G. and Pigatto, P.: Treatment of atopic dermatitis eczema with a high concentration of Lactobacillus salivarius LS01 associated with an innovative gelling complex: a pilot study on adults. *Journal of clinical gastroenterology*, **48**, S47-S51 (2014).
90. Zanjani, M.A.K., Tarzi, B.G., Sharifan, A. and Mohammadi, N.: Microencapsulation of probiotics by calcium alginate-gelatinized starch with chitosan coating and evaluation of survival in simulated human gastro-intestinal condition. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, **13**, 843 (2014).
91. Islam, M.A., Yun, C.H., Choi, Y.J. and Cho, C.S.: Microencapsulation of live probiotic bacteria. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **20**, 1367-1377 (2010).
92. Azevedo, M.S.P., Innocentin, S., Dorella, F.A., Rocha, C.S., Mariat, D., Pontes, D. S., Miyoshi, A., Azevedo, V., Langella, P. and Chatel, J.M.: Immunotherapy of allergic diseases using probiotics or recombinant probiotics. *Journal of applied microbiology*, **115**, 319-333 (2013).
93. Ai, C., Zhang, Q., Ren, C., Wang, G., Liu, X., Tian, F., Zhao, J., Zhang, H., Chen, Y. Q. and Chen, W.: Genetically engineered Lactococcus lactis protect against house dust mite allergy in a BALB/c mouse model. *PloS one*, **9**, e109461 (2014).
94. McFarland, L.V.: From Yaks to Yogurt: The History, Development, and Current Use of Probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, **60**, S85-S90 (2015).
95. Ministry of Food and Drug Safety: 2014 Food & Drug Statistical Yearbook. **16**, 11-1470000-000023-10 (2014).
96. Ministry of Food and Drug Safety: 2015 Food & Drug Statistical Yearbook. **17**, 11-1470000-000023-10 (2015).