

유산균체와 유단백질 유래 Peptide의 면역조절 기능 연구 동향

김 철 현 교수

단국대학교 동물자원학과

유산균체와 유단백질 유래 Peptide의 면역조절 기능 연구 동향

김 철 현
단국대학교 동물자원학과

ABSTRACT

The immune system of mammals includes a complex array of cells and molecules, which interact to provide protection from pathogenic microorganisms. The beneficial role played by lactic acid bacteria and milk-derived peptide in the humans, including the effects on the immune system, has been extensively reported. They are present in dairy products and are frequently used as nutraceuticals to some improve some biological functions in the host. The activation of the systemic and secretory immune response by lactic acid bacteria and milk-derived peptide requires many complex interactions among th different constituents of the intestinal ecosystem. The aim of this review was to make the point about the immunological potential of lactic acid bacteria and milk-derived peptide.

I. 서 론

유산균(lactic acid bacteria)은 건강한 사람의 장내 미생물 생태계의 일부로 존재하며, 장내 상피세포에 정착하여 정상적인 장관내 미생물 균총 유지, 유당불내증의 완화, 혈중 콜레스테롤의 감소, 항암작용, 면역 조절작용, 식품의 영양학적 가치의 증진 등의 유익한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며, 이러한 유익한 기능을 하는 살아있는 유산균을 probiotics로 분류하고 있다. 최근 이러한 유산균의 다양한 기능 중 면역조절에 관련된 임상의학적 연구 결과 등을 통해 유산균이 인체의 특이 및 비특이적인 면역체계의 증강에 관여하며, 이에 따른 선천성 면역계(innate immunity)와 후천성 면역계(adaptive immunity)의 조절 작용에 깊은 연관이 있는 것으로 확인되고 있다(Sheih et al., 2001). 또한, 이러한 probiotic 유산균과 같이 살아있는 균(생균)뿐만 아니라 사멸된 유산균(사균) 역시 장내의 유해물질을 흡착하여 체외로 배설시키는 작용을 하며(Yoshitaka et al., 2006), 유산균이 외부 stress에 대한 적응 반응으로 새로운 단백질을 발현할 수 있는데, 이 때 발현된 단백질에 의한 면역 증강 활성화에 대해서도 다양한 연구들이 이루어지고 있다. 이와 더불어 우유 단백질 유래의 펩타이드는 비면역글로불린 단백질 형태를 가지고 있으면서 직접 또는 간접적으로 항균 및 항바이러스 작용, 염증반응 조절, natural killer cell 자극, antibody dependent cellular cytotoxicity 조절 등과 같은 면역강화 작용을 하며, 우유 내의 호르몬과 유사한 기능을 하는 polypeptide는

바이러스의 흡착을 억제하며 바이러스 등에 의해 파괴된 장점막을 회복시키고, 소화기관의 기능을 유지시켜 주는 등의 다양한 면역조절 기능을 하는 것으로 보고되고 있다(Schanbacher et al., 1998). 따라서 이 논문에서는 유산균 및 우유 유래 펩타이드에 의한 다양한 면역 조절 기능 연구 동향에 대해서 알아보고자 한다.

II. 본 론

1. 유산균에 의한 장점막 면역조절

장점막은 음식이 장 내로 유입되면 장벽을 만들어 필요한 영양소는 흡수하고 유해물질의 흡수를 억제하는 작용을 하며, 장점막을 구성하는 상피세포에 독성물질이나 염증을 유발하는 물질이 접촉하면 장점막의 투과성이 달라져 장 주위의 면역시스템과 면역세포를 자극시켜 염증과 같은 문제를 유발시킨다. 따라서 이러한 장점막의 환경은 인체 면역체계를 유지해 주는 중요한 요인이며, 이를 유지하기 위해선 유익균이 우세한 장내균총(intestinal microflora)의 유지가 필수적이다. 장관내 유산균은 과산화수소, 유기산 및 박테리옌 등과 같은 항균물질 생산을 통해 유해균의 성장을 억제해 주고, 장관 상피세포에 유해세균이 부착되는 것을 경쟁을 통해 막아주거나 숙주의 점액 분비를 증가시키는 것 등을 통해 장점막의 유익한 환경을 유지해 주는 역할을 한다(Ruiz et al., 2005). Zhang 등(2005)은 유산균은 병원균에 의해 유도되는 prostaglandin, leukotriene 및 cytokine 등의 염증 유발 인자를 억제하여 음식과 여러 외부 환경에 노출되는 소화관을 보호해 주는 것으로 추정하였으며, Perdigon 등(2002)은 유산균이 상피세포 수용체에 대장균과 살모넬라 등과 같은 병원균과 경쟁적으로 부착되는 것과 숙주의 점액질 생산을 촉진하는 것에 의해 병원균의 상피세포 부착을 억제한다고 하였다.

2. 유산균에 의한 선천성 면역(Innate Immunity) 조절

선천성 면역은 인체에 침입하는 항원과 상관없이 자연적으로 존재하며 우리 몸을 방어하는 면역 체계로 침입한 미생물이나 병원균들에 대하여 즉시 반응할 수가 있기 때문에 항원을 일차적으로 제거해 주는 역할을 한다. 이러한 선천성 면역시스템에는 macrophage, neutrophil, basophil, eosinophil, NK cell, dendritic cell 및 M(microfold) cell들이 포함된다. 선천성 면역과 유산균과의 관련성을 살펴보면 점막의 선천성 면역시스템은 유산균과 지속적인 상호작용을 하며, 병원균의 항원과 음식물 항원을 구별하는 역할을 하며 장관내 염증질환의 발생을 조절해 주는데, 유산균이 macrophage의 phagocytic capacity(탐식능) 및 NK cell의 활성화 증가, IgA 생성 자극, lymphocyte 증식 억제 및 세포사멸(apoptosis) 유도 등을 통해 선천성 면역시스템을 조절해준다(Arunachalam et al., 2000). 유산균에 의한 macrophage의 phagocytic capacity에 관한 연구결과를 살펴보면 *L. acidophilus*가 murine 복막내 백혈구의 macrophage의 탐식능과 인체 혈액에서 분리한 백혈구의 탐식능을 증가시킨다는 보고가 있으며(Schiffirin et al., 1997), *L. rhamnosus* GG는 인체내 neutrophils의 탐식작용 수용체(phagocytosis receptors) CR1, CR3, FcγRIII, FcαR의 발현을 증가시켜 알러지 등의 유발을 억제해준다(Zhang et al., 2005). 또한, 유산균은 NK cell를 활성도를 높여 NK cell의 살상능을 증가시키는데, 이는 NK cell의 중요한 cytokine인 IL-15의 생산을 촉진시켜줌에 따라 이루어지며, *L. casei* Shirota는 NK cell을 활성화 시키는 cytokine인 IL-12를 생산하여 NK cell을 활성화 시키는 것으로

<Table 1> Probiotic influence on different immune functions(Delcenserie et al., 2007)

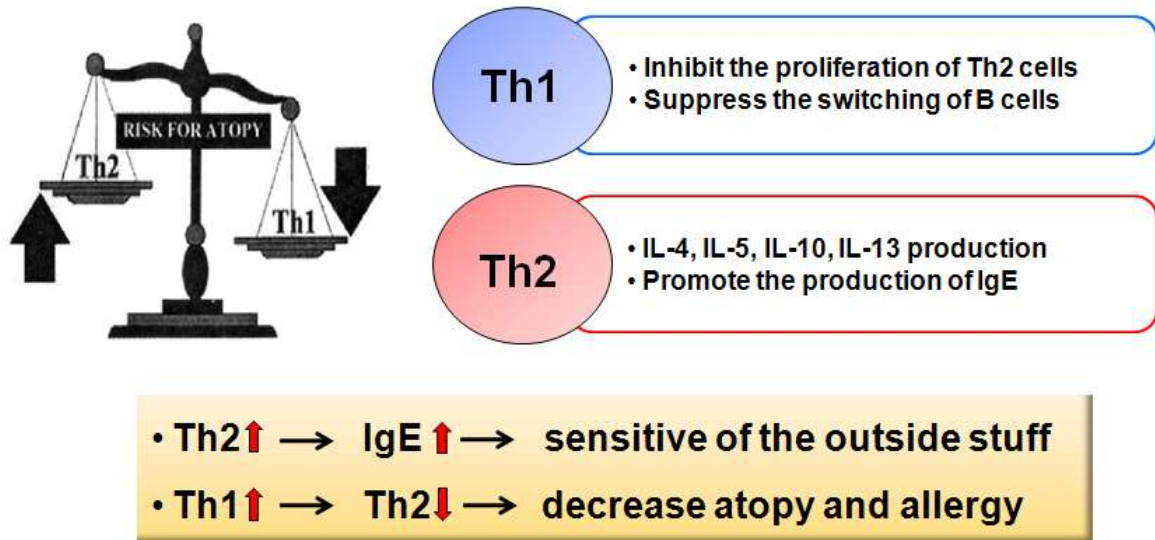
Immune system effect	Organism	References
Increased phagocytosis capacity	<i>L. acidophilus</i> (johnsonii)Lal	Arunachalam et al., 2000;
	<i>L. casei</i>	Donnet-Hughes et al., 1998;
	<i>B. lactis</i> Bb12	Perdigon et al., 1988;
	<i>B. lactis</i> HN019	Schiffirin. 1994;
	<i>L. rhamnosus</i> GG	Schiffirin et al., 1997
Increased NK cell activity	<i>L. casei</i> subsp. casei+dextran	Gill et al., 2001a;
	<i>B. lactis</i> Bb12	Ogawa et al., 2006;
	<i>B. lactis</i> HN109	Sheih et al., 2001
	<i>L. rhamnosus</i> HN001	
Stimulation of IgA production	<i>B. bifidum</i>	Fukushima et al., 1998;
	<i>L. acidophilus</i> (johnsonii)Lal	Ibnou-Zekri et al., 2003;
	<i>L. casei rhamnosus</i> GG	Isolauri et al., 1995;
	<i>B. lactis</i> Bb12	Kaila et al., 1995;
Suppression of lymphocyte proliferation, Induction of apoptosis	<i>L. rhamnosus</i> GG	Link-Amster et al., 1994;
	<i>L. casei</i> GG	Majamaa et al., 1995;
	<i>B. lactis</i>	Park et al., 2002
	<i>L. acidophilus</i>	Caro et al., 2006;
	<i>S. thermophilus</i>	Sturm et al., 2005;
<i>L. para casei</i>	Vonder Weild et al., 2001	

알려져 있다(Gill et al., 2001a). 이러한 유산균의 NK cell 면역감시능력 촉진기능에 의해 악성종양의 성장을 억제해 주게 된다. 최근 이러한 연구결과를 토대로 *L. fermentum* CECT 5716에 의해 NK cell의 비율을 높여주어 antiinfluenza vaccine 개발에 관련된 연구가 이루어지고 있다(Olivares et al., 2007).

Cytokines은 장관 상피세포에서의 항원에 대해 항체의 생성을 유도하고, 외부의 침입에 대해서 인체의 방어체계를 제어하고 자극한다. 즉, 항원 분자에 대해서 중성화 작용을 하고 그들에 대항하는 면역인자를 생성하는데, 대표적인 cytokine은 가장 중요한 면역 기능은 interleukin(IL), intheferon 및 tumor necrosis factor(TNF)가 있으며, 유산균이 TNF- α 에 의해 자극된 장관 상피세포의 IL-8의 생성을 주로 촉진하는 것으로 알려져 있으며, lactobacilli의 투여량을 달리하여 Caco-2 cell에서의 IL-8의 생성량을 조사한 결과, 일정 수준에서는 생성을 촉진하나 용량 의존적으로 증가하지는 않는 것으로 보고되었다(Zhang et al., 2005).

3. 유산균에 의한 적응면역(후천성 면역; Adaptive Immunity) 조절

후천성 면역은 항원이 병원균 같은 항원이 침입하게 되면 그 항원에 의하여 유도되어 얻어지는 면역체계로, 반응을 유도한 항원에 대하여만 나타나기 때문에 특이적 면역(specific immunity)이라고도 불린다. 후천성 면역반응은 B 림프구(B lymphocyte)와 T 림프구(T lymphocyte)에 의하여 나타나는 면역반응으로, B 림프구는 T 림프구의 도움으로 형질세포로 분화된 후 항체를 생성하고 항원 항체반응 후 혈액내 호중성

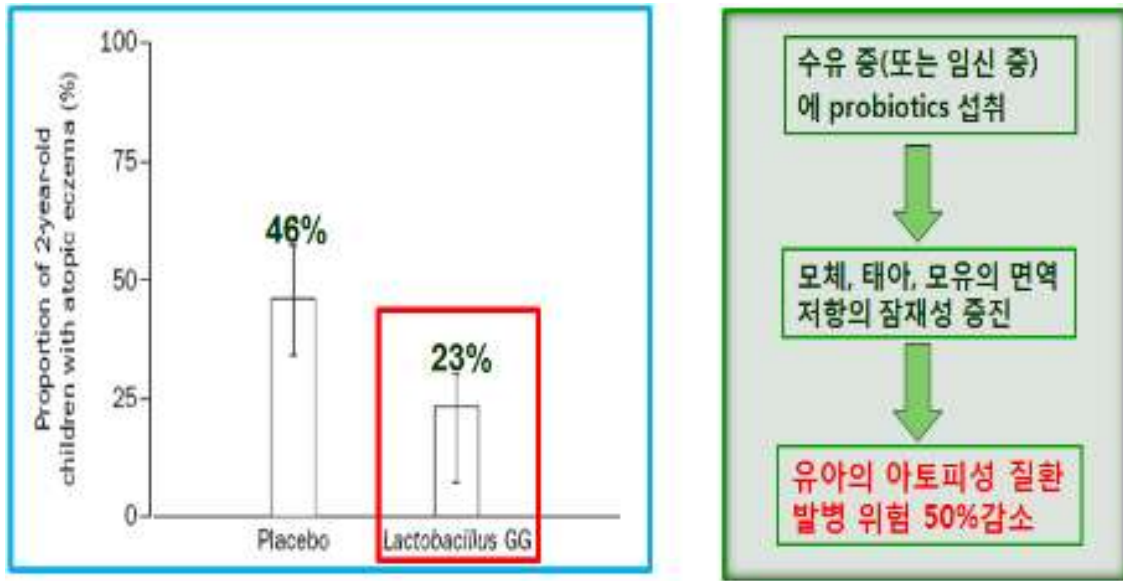


<Fig. 1> Effects of immunomodulation by Th1/Th2 balance.

백혈구에 의해 가수분해되며, T 림프구는 NK cell로 전환되고 lymphokine을 분비하여 암세포나 바이러스의 사멸을 유도하게 된다. 지금까지 보고된 유산균에 의한 면역조절기능은 IFN-g, IFN-a, IL-2 등과 같은 cytokine의 생산을 증가시켜 주는 것에 대해 광범위하게 연구되어왔다(Moore et al., 2001). Lactobacilli와 bifidobacteria를 이용하여 제조된 발효유 섭취 시 함유된 유산균에 의해 혈청 내 IgA 농도가 증가하는 것으로 확인되었으며, 또한 유산균은 B cell에 의한 비특이적 IgA와 특이적 분비형 IgA 모두를 증가시켜 rotavirus, Samonella 등과 같은 병원체들의 증식을 억제하는 것으로 보고되고 있다(Schiffirin et al., 1997).

여러 가지 보조 T세포 I(Helper T-cell)들의 균형은 후천성 면역에서 중요한 역할을 한다. 보조 T세포 중에서 Th1과 Th2는 서로 상대방을 억제한다. Th1/Th2의 비율이 한쪽으로 편향되면 질병을 유도하게 되는데, 이러한 편향은 병원균의 성질이나 감염의 기간에 따라 좌우되며, Th2로 편향이 되면 알러지, Th1로 편향되면 자가면역질환을 유도한다. Lactobacillus spp.를 이용하여 실험한 결과, 음식 항원을 감소시키며 T세포의 면역반응을 하향 조절하고 TNF-a를 유의하게 감소시키며, 면역지표인 Th1/Th2의 균형을 유지함에 따라 알러지에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(Crorr et al., 2002). 또한, IL-10의 항염증 기능은 최초 Th1 cell 반응을 조절하며 시작되는데 여러 연구를 통해 유산균에 섭취 시 혈액 내 IL-10 농도가 높아지는 것으로 확인되었다. 이러한 유산균과 Th1 cell과의 반응성은 유산균종에 따라 상이하게 나타나며, 다른 균종에 비해 Lactobacilli에 의한 반응성이 높은 것으로 알려지고 있다(Massen et al., 1998).

이러한 유산균의 적응면역 조절은 열처리와 같은 일종의 shock을 동반하여 사멸시킨 사균체를 이용하여 실험한 결과 더욱 효과적으로 나타나는 것으로 보고되고 있다(Yoshitaka et al., 2006). 다양한 Lactobacilli에 열을 가하여 얻어진 사균체를 이용하여 동물실험한 결과, 사균체에 의해 Th1 cell 반응이 조절되어 IL-12의 생성을 촉진함에 따라 IgE 생성을 억제하여 식품 알러지뿐만 아니라 종양세포의 증식을 억제하는 것이 확인되었다(Sashihara et al., 2006). 이러한 사균체의 면역기능은 사균체 세포벽내의 peptidoglycan 함량과 깊은 연관이 있는 것으로 확인되고 있으며, 이는 외부 stress에 대응하는 자기 방어적 개념에서의 면역 분비물질이 균체 세포내에 형성되어 생균형태와는 면역조절 물질을 함유할 가능성이 있을 것으로 추정된다.



<Fig. 2> Treatment effect of *Lactobacillus* GG on atopic disease(LANCET, 2001, 357: 1076-1079)

4. 우유 유래 Peptide와 호르몬에 의한 면역 조절

우유 단백질에서 유래된 생리활성 펩타이드는 단백질 형태로 존재 시에는 생리적 기능이 없는 상태로 존재하나, 유산균에 의한 발효 중 이들이 생산하는 효소 또는 임의적으로 첨가한 효소에 의해 가수분해가 되면 독특한 생리적 기능을 갖게 된다. 현재까지 우유단백질 유래의 기능성 펩타이드는 ACE 저해, 칼슘 흡수 촉진, 면역조절, 항혈전, 항균 및 세포성장 촉진 등의 기능에 대해 다양하게 연구되어 왔다. 이외에도 우유에는 인체 내에서 항체를 유도할 수 있는 단백질이 함유되어 있는데, 이러한 유단백질로는 casein, α -lactoglobulin, β -lactoglobulin과 bovine serum albumin 등이 있으며, β -lactoglobulin의 항원성이 가장 높은 것으로 알려져 있다. 또한, 우유 단백질 유래 펩타이드는 bifidus균 성장촉진인자로서 작용할 뿐만 아니라 장관내 brush border에서 아미노산의 축적에 관여하며, peritoneal lymphocytes로부터 histamine의 유리를 촉진시키는 작용을 하는 것으로 보고되고 있다(Katser et al., 1996).

우유의 유청 단백질에는 lactoferrin, immunoglobulin 및 lysozyme 등의 면역조절 성분이 함유되어 있으며, 상유(normal milk)에 비해 초유(colostrum)에 높게 함유된 락토페린에 의한 유해 미생물의 감염에 대한 방어 염증의 조절 작용, lymphocytes의 성장촉진 효과, neutrophil에 의한 hydroxyl기의 생성, lysozyme regeneration의 감소 및 macrophage, granulocyte, neutrophil, leukocytes의 조절 작용 등이 주로 알려져 있다(Machnicki et al., 1993). 그리고 유청내의 lysozyme의 면역조절 기능에 의한 항균 및 항바이러스 작용 등도 있으며, casein 유래의 펩타이드에 의한 T-cell 분화 촉진, interleukin, TNF 및 PEG와 같은 cytokine 생성을 통한 혈액 lymphocytes의 분화와 증식 조절을 통한 탐식작용 증가 등의 면역조절 기능들이 보고되었다.

Major Milk-borne Bioactivities

Bioactivity Category:

Bioactive Agent in

Milk

Gut

Action

Milk	Gut	Action
A. GI Development, Activity, and Function:		
Casein	Casomorphins	↓ Gut motility, Passage rate of digesta. ↓ Gastric emptying rate. ↑ Uptake of Amino Acids, Electrolytes by Intestinal epithelial cells.
Casein Growth Factors	Casokinins (ACE-I) IGF-1, TGF- α EGF	↑ Blood flow to intestinal epithelium. ↑ Growth in Intestinal Tract
Lactoferrin	Lactoferrin	↑ Proliferation of Intestinal Epithelial Cells
B. Infant Development:		
Milk Peptide	Milk Peptide	↑ Lactotrope development in Pituitary of Suckling.
Prolactin	Prolactin	↑ Lymphocyte Trafficking, Immune Development.
Growth Factors	IGF-1, TGF- α EGF, TGF- β	↑ Liver, Organ Development & Function.
PTHrP	PTHrP	↑ Ca ⁺⁺ Metabolism, Uptake?
Prosaposin	Prosaposin ?	↑ Neurological Development?
C. Immunological Development and Function:		
Immunoglobulins	IgG, IgA	↑ Passive Immunity.
Cytokines	IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , TGF- α , TGF- β , PGE ₂ , PGF α , leukotriene B ₄	↑ Lymphocyte Trafficking, Immune Development.
Prolactin	Prolactin	↑ Thymocyte trafficking, Immunological development.
Lactoferrin	Lactoferrin	↑ Humoral Immune Response to Sheep RBC. ↑ T-Helper Cell (CD4 ⁺) development. ↑ Natural Killer Cell activity. ↑ Lymphokine-activated Killer Cell activity. ↓ TNF- α , ↑ IL-6.
Lactoferrin	Lf N-terminal Peptides + Lactoferricin	↑ Humoral Immune response. ↓ Inflammatory response to Bacterial Endotoxin.
Caseins	Casomorphins Casokinins	↑ Immune response, Phagocytic activity.
D. Microbiotic Activity:		
a. Antibiotic Activity - Antibacterial, Antiviral Activity, Non-immune disease defense:		
Immunoglobulins	IgG, IgA	↑ Passive Immunity to Bacterial & Viral disease.
Lactoferrin	Lactoferrin	↑ Bacteriostatic inhibition of iron-dependent bacteria. ↓ Viral attachment to and infection of cells. ↑ Lymphokine-activated Killer Cell activity.
Lactoferrin	Lf + Lactoferricin	↑ Bactericidal killing of Gram ⁺ / ⁻ enteropathogens.
Glycolipids, Oligosaccharides	Glycolipids, Oligosaccharides	↓ Bacterial & Viral attachment to intestinal epithelial cells (decoy receptors). ↓ Bacterial colonization & Viral infection.
b. Probiotic Activity - Growth of Bifidobacteria and Lactobacilli in GI tract.		
Lactoferrin	Lactoferrin	↑ Growth of Bifidobacteria in GI tract.
κ -Casein	κ -Casein glycomacropptide	↑ Growth of Bifidobacteria in GI tract.
Oligosaccharides	Oligosaccharides	↑ Growth of Bifidobacteria in GI tract.

<Fig. 3> Major categories of bioactivities in milk, and their general effects and major effect(Schanbacher et al., 1998).

Ⅲ. 결 론

생체는 이물질의 침입에 대해 2중, 3중으로 자신을 방어하는 생체방어기구, 즉 면역계를 갖고 있다. 이러한 면역계는 생명체의 유지에 가장 중요한 분야이며, 미래의 고부가가치 산업을 창출할 수 있는 연구 주제이기도 하다. 우유와 유제품에 필수불가결하게 사용되는 유산균과 우유 단백질 유래의 기능성 펩타이드는 이러한 면역 관련 연구에 유용한 수단이 될 수 있다. 이는 다른 천연물질이나 화학적 합성재료와는 달리 오랜 기간 동안 인체 안전성이 입증되어 왔으며, 별도로 목적을 가지고 구입하는 식품이나 의약품이 아닌 우리 일상에 매우 밀접하게 연관되어 있는 식품이기 때문이다. 현재까지 진행된 연구에 따르면 유산균은 실제 인간에게 투여 시 장관 면역 및 면역세포들을 활성화 시키면서 면역 조절에 우수한 효과가 있는 것으로 결과를 보여주었고, 지금도 꾸준히 연구가 진행되고 있다. 또한, 유단백질 유래 펩타이드 역시 면역 조절 기능에 긍정적인 효과가 나타났지만 아직까지 이들의 효과가 나타나는 메커니즘 규명은 더 많은 연구가 필요하며, 다양한 균종과 펩타이드 종류에 따른 효과에 대한 연구도 지속적으로 이루어져야 한다. 뿐만 아니라 유산균과 사균체 및 유단백질 유래 peptide를 병용하여 이용함으로써 면역조절 효과가 증대되는 분야 역시 지속적인 연구가 필요하다. 이러한 연구들을 통해 고부가가치 유제품을 개발하여 정체되어 있는 유가공산업의 발전에 기여할 수 있으리라 생각된다.

참고문헌

1. Arunachalam, K., Gill, H. S. and Chandra, R. K. 2000. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (NH019). *Eur. J. Clin. Nutr.* 54:263-267.
2. Carol, M., Borruel, N., Antolin, M., Llopis, M., Casellas, F., Guarner, F. and malagelada, J. R. 2006. Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. *J. of Leukoc. Biol.* 79:917-922.
3. Cross, M. L., Mortensen, R. R., Kudsk, J. and Gill, H. S. 2002. Dietary intake of *Lactobacillus rhamnosus* NH001 enhances production of both Th1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. *Med. Microbiol. Immunol.* 191:49-53.
4. Donnet-Hughes, A., Rochat, F., Serrant, P., Aeschlimann, J. M. and Schiffrin, E. J. 1999. Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *J. of Dairy. Sci.* 82:863-869.
5. Ellis, L., Mastro, A. M. and Picciano, M. F. 1996. Milk-borne prolactin and neonatal development. *J. Mammary Gland Biology Neoplasia.* 1:259-269.
6. Franchini, A., Fiat, A. M., Jolles, P. and Ottaviani, E. 1996. Presence of casein immunoreactive epitopes in molluscs, fish and frog. *Life Sciences.* 59:1891-1898.
7. Fukushima, Y., Kayata, Y., Hara, H., Terada, A. and Mitsuoka, T. 1998. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int. J. of Food Microbiol.* 42:39-44.
8. Gill, H. S., Rutherford, K. J. and Cross, M. L. 2001a. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J. of Clin.*

Immunol. 21:264-271.

9. Holger, K. and Hans, M. 1996. Stimulation of human peripheral blood lymphocytes by bioactive peptides derived from bovine milk proteins. FEBS Letters. 383:18-20.
10. Ibnou-Zekri, N., Blum, S., Schiffrin, E. J. and von der Weid, T. 2003. Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal *Lactobacillus* strains that display similar properties in vitro. Infect. Immun. 71:428-436.
11. Kayser, H. and Meisel, H. 1996. Stimulation of human peripheral blood lymphocytes by bioactive peptides derived from bovine milk proteins. FEBS Letters. 383:18-20.
12. Link-Amster, H., Rochat, F., Saudan, K. Y., Mignot, O. and Aeschlimann, J. M. 1994. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 10:55-63.
13. Maassen, C. B., van Holten, J. C., Balk, F., Heijne den Bak-Glashouwer, M. J., Leer, R., Laman, J. D., Boersma, W. J. and Claassen, E. 1998. Orally administered *Lactobacillus* strains differentially affect the direction and efficacy of the immune response. Vet. 3:S81-83.
14. Machnicki, M., Zimecki, M. and Zagulski, T. 1993. Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 *in vivo*. Int. J. Exp. Pathol. 74:433-439.
15. McCarthy, J., O'Mahony, L., O'Callaghan, L., Sheil, B., Vaughan, E. E., Fitzsimons, N., Fitzgibbon, J., O'Sullivan, G. C., Kiely, B. and Collins, J. K., et al. 2003. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. Gut. 52:975-980.
16. Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L. and O'Garra, A. 2001. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu. Rev. Immunol. 19:683-765.
17. Nuijens, J. H., van Berkel, P. H. C. and Schanbacher, F. L. 1996. Structure and biological actions of lactoferrin. J. of Mammary Gland Biology Neoplasia. 1:285-294.
18. Ogea, T., Asai, Y., Tamai, R., Makimura, Y., Sakamoto, H., Hashikawa, S. and Yasuda, K. 2006. Natural killer cell activities of synbiotic *Lactobacillus casei* ssp. *casei* in conjunction with dextran. Clin. Exp. Immunol. 143:103-109.
19. Olivares, M., Diaz-Ropero, M. P., Sierra, S., Lara-Villoslada, F., Fonolla, J., Navas, M., Rodriguez, J. M. and Xaus, J. 2007. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. Nutrition. 23:254-260.
20. Park, J. H., Um, J. I., Lee, B. J., Goh, J. S., Park, S. Y., Kim, W. S. and Kim, P. H. 2002. Encapsulated *Bifidobacterium bifidum* potentiates intestinal IgA production. Cell Immunol. 219:22-27.
21. Peltola, L., Isolauri, E., Lilius, E. M., Nuutila, J. and Salminen, S. 1998. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. Clin. Exp. Allergy. 28:1474-1479.
22. Pena, J. A., Li, S. Y., Wilson, P. H., Thibodeau, S. A., Szary, A. J. and Versalovic, J. 2004. Genotypic and phenotypic studies of murine intestinal lactobacilli: species differences in mice with and without colitis. Appl. Environ. Microbiol. 70:558-568.

23. Perdigon, G., de Macias, M. E., Alvarez, S., Oliver, G. and de Ruiz Holgado, A. P. 1988. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Immunology*. 63:17-23.
24. Perdigon, G., Maldonado Galdeano, C., Valdez, J. C. and Medici, M. 2002. Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56(4): 21-26.
25. Playford, R. J., Macdonald, C. E. and Johnson, W. S. 2000. Colostrum and mik-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 72(1):5-14.
26. Pochard, P., Gosset, P., Grangette, C., Andre, C., Tonnel, A. B., Pestel, J. and Mercenier, A. 2002. Lactic acid bacteria inhibit Th2 cytokine production by mononuclear cells feom allergic patients. *J. of Allergy Clin. Immunol.* 110:617-623.
27. Pohjavuori, E., Viljanen, M., Korpela, R., Kuitunen, M., Tiittanen, M., Vaarala, O. and Savilahti, E. 2004. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J. of Allergy Clin. Immunol.* 144:131-136.
28. Ruiz, P. A., Hoffmann, M., Szcesny, S., Blaut, M. and Haller, D. 2005. Innate mechanisms for *Bifidobacterium lactis* to activate transient pro-inflammatory host responses in intestinal epithelial cells after the colonizaton of germ-frss rats. *Immunology*. 115:441-450.
29. Sashihara, T., Sueki, N. and Ikegami, S. 2006. An analysis of the effectiveness of heat-killed lactic acid bacteria in alleviating allergic diseases. *J. of Dairy Sci.* 89:2846-2855.
30. Schanbacher, F. L., Goodman, R. E. and Talhouk, R. S. 1993. Bovine mammary lactoferrin: implications from messenger ribonucleic acid (mRNA) sequence and regulation contrary to other milk proteins. *J. of Dairy Science.* 76:3812-3831.
31. Schanbacher, F. L., Talhouk, R. S., Murray, F. A., Gherman, L. I. and Willett, L. B. 1998. Milk-borne bioactive peptides. *Int. Dairy Journal.* 8:393-403.
32. Schiffrin, E. J., Brassart D., Servin, A. L., Rochat, F. and Donnet-Hughes, A. 1997. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *Am. J. Clin. Nutr.* 66:515S-520S.
33. Shau, H., Kim, A. and Golub, S. H. 1992. Modulation of natural killer and lymphokine-activated killer cell cytotoxicity by lactoferrin. *J. of Leukocyte Biology.* 51:343-349.
34. Sheih, Y. H., Chiang, B. L., Wang, L. H. Liao, C. K. and Gill, G. S. 2001. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J. Am Coll. Nutr.* 20:149-156.
35. Sheil, B., McCarthy, J., O'Mahony, L., Bennett, M. W., Ryan, P., Fitzgibbon, J. J., Kiely, B., Collins, J. K. and Shanahan, F. 2004. Is the mucosal route of administration essential for probiotic function; Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis. *Gut.* 53: 694-700.
36. Shida, K., Takahashi, R., Iwadate, E., Takamizawa, K., yasui, H., Sato, T., Habu, S., Hachimura, S. and Kaminogawa, S. 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.

37. Sturm, A., Rilling, K., Baumgart, D. C., Gargas, K., Abou-Ghazale, T., Raupach, B., Eckert, J., Schumann, R. R., Enders, C. and Sonnenborn, U., et al. 2005. *Escherichia coli* Nissle 1917 distinctively modulates T-cell cycling and expansion via toll-like receptor 2 signaling. *Infect. Immun.* 73:1452-1465.
38. Sutas, Y., Hurme, M. and Isolauri, E. 1996a. Down-regulation of anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes. *Scand. J. of Immunol.* 43:687-689.
39. von der Weid, T., Bulliard, C. and Schiffrin, E. J. 2001. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 12:1075-1084.
40. Yoshitaka, H., Shinji, M., Yoshihiro, Y., Yasunobu, Y. and Tomomi, T. 2006. Daily intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 augments acquired immunity in healthy adults. *J. Nutr.* 136:3069-3073.
41. Zhang, L., Li, N., Caicedo, R. and Neu, J. 2005. Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J. Nutr.* 135:1752-1756.