

식품알레르기 연구를 위한 동물모델의 개발

- 총 설 -

주 향 란

생명공학연구소 면역세포신호전달

Studies on Animal Models of Food Allergy

Hyang-Ran Ju

Immune Cell Signal Transduction Research Unit, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, KIST, Taejon 305-600, Korea

Abstract

Food allergy is defined as an immunologically-mediated adverse reaction to food. The food allergy as a clinical entity has been recognized for many years, although there is yet no general consensus as to the incidence of this syndrome. One difficulty in studying food allergies has been the lack of a reasonable animal model in which reactions could be induced by orally administering foods. It has been generally accepted that the initial target for an immediate reaction to food is the mast cells, within the gastrointestinal mucosa, and such mast cells are sensitize *in vivo* by food-specific immunoglobulin(Ig) E. Degranulation of these cells facilitates the entry of an antigenic epitope into the lymphatic system and blood stream, thereby causing further degranulation of the mast cells and basophils throughout the body. Accordingly, the author attempted to develop an animal model that is indicative of evaluating IgE-mediated immediate hypersensitivity. It is also necessary to evaluate the effects of nutritional environments on dietary protein-dependent allergy and the regulatory mechanisms of dietary fats on IgE-mediated immune response. In this review, animal models to evaluate a food ingredient, effects of dietary fats and curcuminoids, milk whey protein hydrolysates on allergic reaction, and effect of dietary fat in splenic immune cells are presented.

Key words: food allergy, mast cell, IgE, dietary fat

서 론

식품알레르기는 식품과민증이라고도 말해지고 있다. 이것은 식품에 의해서 면역학적으로 조절되고, 사람에게 부적합한 상태를 가져오는 현상이다. 임상학적인 면에서 식품알레르기의 존재는 많이 알려지고 있지만, 이 증상의 원인에 대한 일반적인 의견은 일치하지 않고 있다(1-5).

최근, 식품알레르기 환자의 증가가 두드러지고, 동시에 증상이 심각해지고 있어 그 예방 및 치료법의 확립이 요망되고 있다. 식품항원에 의한 알레르기반응은 일반적으로 유아의 기관지 천식, 아토피성 피부염, 비염, 두드러기, 습진 등의 원인의 하나로서 생각되고 있다(6-8). 이들 반응의 대부분은 일반적으로 우유, 어패류, 야채, 계란 등의 식품항원에 의해서 일어나게 된다(9-12).

따라서 본고에서는 즉시형 과민반응을 평가할 수 있

는 동물모델 및 식품알레르기에 관여되고 있다고 생각될 수 있는 식품성분, 특히 식이지방, 카레색소의 주성분인 curcumin, 효소 처리한 우유단백질의 영향에 대해 검토하고, 식품성분이 어떤 작용으로 알레르기 반응에 작용하고 있는가에 대해 비장세포를 가지고 검토한 결과들에 대해 논하고자 한다.

알레르기의 발생기전

알레르기 발생기전은 즉시형 과민증, 즉 알레르기 특이적 IgE 항체에 의한 I형, IgG 및 IgM이 관여하는 세포장해성 과민증과 면역복합체 과민증인 II형과 III형, 세포성 면역이 관여하는 지연형 과민증인 IV형으로 크게 나눌 수 있다(13). 그리고, 식품알레르기의 증상은 즉시형과 비즉시형이 있다. 특히, 즉시형으로 나타나는 증상의 발현은 I형 알레르기가 주로 관여하고 있다(14). 이 기전은 알레르기를 일으키는 항원(알레르겐)이 생체내

에 침입하면 그것에 대한 항체(주로 IgE)가 생산되고, 그 항체는 혈액 중의 호염기구, 혈소판 혹은 조직 중에 있는 비만세포 표면상의 수용체에 결합한다. 계속해서, 같은 항원의 침입으로 인해 항원-항체반응이 일어나고, 그 결과, histamine, leukotriene, serotonin 등의 화학 전달물질이 비만세포로부터 유리된다(Fig. 1). 이들이 기관지, 피부, 비점막 및 소화관 등에 작용해서 각종 생리적인 변화를 일으키고, 그 결과, 전형적인 호흡기 및 피부의 알레르기 증상이 발현된다. 그러므로 즉시형 과민반응에 있어서 식품에 대한 특이적 IgE의 존재가 필수적일지라도, 비만세포로부터 방출되는 화학전달물질의 조절도 국소적 알레르기 반응을 예방하는데 중요하다.

소화기 점막내의 비만세포는 식품에 대한 즉시형 과민반응의 최초의 목표물이 된다. 비만세포의 활성화는 친화성이 높은 수용체(FcRI)에 결합되어 있는 항원에 특이적인 IgE 항체와 항원의 상호작용에 의해 일어나고, 그것은 세포내의 신호를 활성화시켜 비만세포의 탈과립화 현상을 유도하게 된다(15). 그리하여, 새롭게 합성되기도 하고, 혹은 저장되어 있던 각종 매개체가 비만세포로부터 방출된다(Table 1). 실제로 점막비만세포의 탈과립화는 매개체의 방출을 일으키고, 세포의 항원 결정기를 촉진시킨다. 이들 항원 결정기는 림프세포나 순환계를 통해서 이동하게 되어, 또 다시 체내의 비만세포나 호염기구의 탈과립화를 일으키게 된다(16).

쥐에서, 비만세포의 탈과립화와 동시에 분비되는 매개체 중에서 2개의 serine protease, 즉 결합조직의 비만세포에 존재하는 rat chymase I(RChyI)(17)과 점막의 비만세포에 대부분 존재하는 rat chymase II(RC-hyII)(18)가 잘 알려져 있다. 이들은 비만세포의 과립 중

Table 1. Mast cell mediators

Preformed: intragranular	Amines: Histamine, serotonin
	Chemotactic factors
Membrane derived (newly generated)	Lysosomal enzymes: Exoglycosidases, kininogenase, chymotrypsin/trypsin, peroxidase, arylsulfatase, superoxide dismutase superoxide anions
	Proteoglycans: Heparin, chondroitin sulfate
	Leukotrienes(LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , and LTE ₄)
	Prostaglandins (PGE ₂)
Cytokines	Monohydroieicosatetraenoic acids
	Hydroperoxyeicosatetraenoic acids
	Thromboxanes
	Platelet-activating factor (PAF)
	Interleukins 1~6
	Interferon γ (IFN- γ)
Cytokines	Tumor necrosis factor α (TNF- α)
	Transforming growth factor β (TGF- β)
	Macrophage inflammatory protein 1 (MIP-1) family
	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)

Table comes from Grow and Perdue(16).

에 가장 많이 존재하는 단백질이고(19,20), 기질특이성을 보인다는 것이 알려져 있다(21,22).

한편, 식품알레르기 연구에 있어서 어려운 점은 경구적으로 식품을 섭취했을 때 알레르기 반응을 일으키는 적절한 동물모델이 결여되어 있다는 것이다. 단백질의 경구투여로 인해 IgE 항체는 유도될 수 있으나(23, 24), 소화 항원에 대한 면역반응이 특이적 IgE의 생산을 억제시킬 수 있고, 비만세포로부터의 염증 매개체의 방출을 없앨 수 있다(25). 기니아 피그는 종종 유우단백

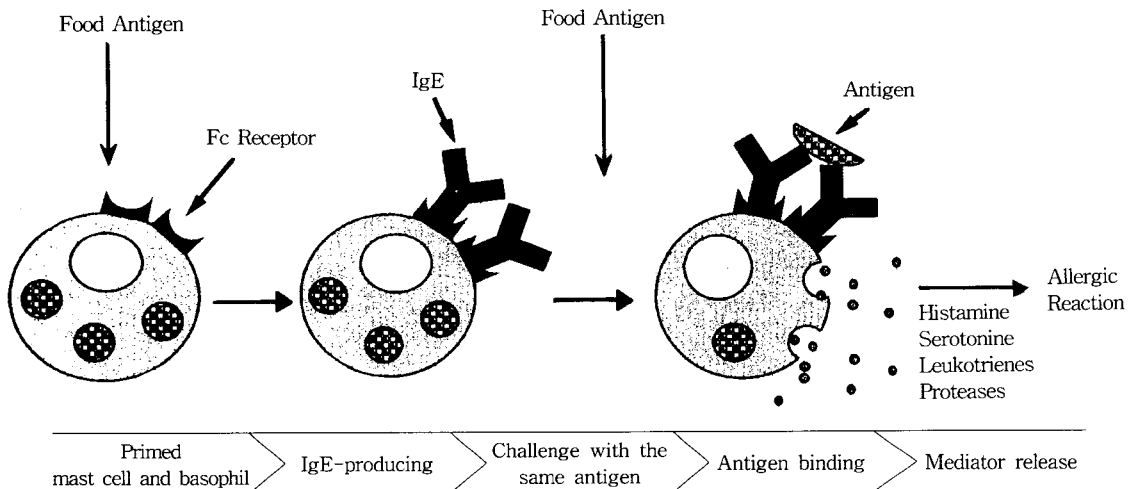


Fig. 1. Schematic depiction of the immune response.

질이나 난백알부민에 대한 알레르기 모델로서 이용되고 있다. 그러나, 이 동물에 존재하는 비만세포나 IgE 생산은 명확하게 밝혀져 있지 않고, 아나필락시 쇼크 반응에 대한 평가는 거의 임의적이고 정량화되어 있지 않다. 한편, 최근에 Turner 등(26)은 쥐를 이용해서, 처음에 난백알부민으로 전신성 투여를 행한 후, 계속해서 그 항원을 경구적으로 섭취시키면 RChyII가 순환계에 방출됨을 보고하였다. 즉, 이것은 소장에서 식품에 의해 유도되는 병리학적인 반응이나 알레르기 반응을 억제하거나 촉진시킬 수 있는 영양학적인 요인들을 평가할 수 있다는 가능성을 제공한 것이다.

식품알레르기 연구용 동물모델 개발의 타당성

식품에 의한 알레르기 증상을 나타내는 동물모델을 개발하는 것은 식품알레르기 발생의 기전, 억제기구, 치료 및 예방방법의 확립 등에 필요하다. 개, 돼지, 소 등의 새끼들은 사람의 유아와 같이 인공유에 대해 알레르기 증상을 일으키는 것이 알려져 있다. 그러나 소화관의 식품알레르기에 관한 대부분의 실험은 작은 동물들을 이용해서 행하고 있다. 즉 흰쥐, 생쥐, 기니아피그 또는 닭 등에서 난백알부민이나 우유단백질을 가지고 알레르기 실험이 행해지고 있다. 소화관의 알레르기 반응을 관찰하기 위해서, 동물은 *in vivo*에서 재투여되기도 하고, 혹은 소장에 직접 항원을 투여하기도 한다. 능동적으로 항원을 투여한 경우에는, 항원 특이적 항체를 체내에서 생산시키는데 시간이 걸리기 때문에, 소화관의 과민반응은 약 2주간 후에 관찰된다(27). 한편 수동적으로 투여(IgE를 함유한 혈청을 투여)한 경우에는, IgE가 비만세포의 FcRI에 단시간에 결합하기 때문에, 소화관의 과민반응은 투여하고 1~4시간 후에 관찰할 수 있다(28). 면역글로불린 중에 알레르기반응에 주로 관여하고 있는 IgE 생산은 여러 가지 요인, 예를 들면 동물의 유전적 형질, 연령, 항원의 처리법(투여방법, 아췌반트) 등에 의해서 많은 영향을 받는다(29,30). 식품의 단백질항원만을 투여하는 경우에는 IgE의 생산이 약하기 때문에, 항원은 아췌반트와 함께 혈관, 복강, 피하 또는 피내로 투여하게 된다.

쥐를 사용해서 소화관의 알레르기 동물모델을 만드는 방법을 보면, 우선, 식품항원을 투여함으로써 혈중에 특이적인 IgE를 생산시키고, 계속해서 같은 항원을 재투여하여, 소장 비만세포의 탈과립화를 유발시켜, 혈중에서 상승되는 RChyII의 농도를 면역학적 방법으로 측정한다. 만약, IgE의 생산을 더욱 높이고자 한다면, 1차 투여 1주일 후에 동일한 양의 항원을 복강 내에 다시 한번 투여한다. β -락토글로불린의 경구적 투여에

의해 3시간 후에 혈중의 RChyII의 증가가 관찰된다(31). 이 방법은 β -락토글로불린 외에 난백알부민에서도 유효하다. 그러나, 경구적으로 항원을 반복해서 투여하면 처음에 항원을 투여한 경우와는 달리 높은 농도의 RChyII는 보이지 않는다. 이 원인은 FcRI의 저해 혹은 조절기능 저하를 유발하기 때문일 것이다. 사람에게 있어서 식품알레르기는 일과성이 아니고 만성적인 것으로부터, 여기에 나타난 동물모델도 스스로의 한계가 있기 때문에, 만성적인 증상을 나타내는 알레르기 동물모델의 개발도 요망되고 있다.

최근에, 항원을 경구적으로 처리한 Brown-Norway (BN) 쥐가 소화관의 면역반응을 조사하는데 적절한 동물모델이라는 것이 보고되었다(31). 순환계로 분비되는 RChyII는 소장비만세포의 탈과립화를 의미하며(16), 이 반응은 아래와 같은 이유에 의해서 소장의 점막비만세포에 존재하는 FcRI에 결합된 IgE와 항원과의 상호작용에 의해 개시됨을 알 수 있다(15). 첫째, RChyII는 폐점막을 제외하고는, 소장 이외의 다른 조직에서는 거의 존재하지 않는다(32). 둘째, 혈중에 IgE 항체가 없는 상태에서 항원을 투여하는 것은 RChyII의 방출을 유도할 수 없다.

BN 쥐와 대조적으로, Sprague-Dawley(SD) 쥐는 β -락토글로불린으로 투여한 경우 피동적 피부 아나피락시 반응 및 혈중 RChyII의 증가는 보이지 않는다(33). 면역시스템에서 helper T(Th) 세포는 대부분이 주로 Th₂ type으로 구성되어 있으며(34), BN 쥐는 SD 쥐와 비교해 suppressor T세포가 더 적게 존재한다는 특성이 있다(35). 그러므로 SD 쥐는 BN 쥐보다도 항원 의존적인 과민증이 더 낮다는 것을 생각할 수 있다. 실제, Turner 등(36)은 SD 쥐에 난백알부민을 복강내에 투여한 후, 계속해서 경구적으로 투여한 결과 혈중 RChyII의 농도가 증가한다는 것을 보고하였다. 그러므로, SD 쥐는 β -락토글로불린보다는 다른 항원의 투여 및 재투여에 의해 화학전달물질을 방출한다는 가능성을 보여주고 있다. 그러나, 그 범위는 BN 쥐보다는 낮다. 따라서, BN 쥐의 이러한 성질은 염증반응에 있어서 식품의 영향을 조사하는데 적절한 동물이라는 것을 보여준다. 한편, 소장점막세포의 탈과립화와 점막투과성 변화의 지표로서 혈중이나 소화관의 histamine, leukotriene 및 ⁵¹Cr-EDTA의 측정 등이 행해지고 있다(37). 기생충으로 쥐를 투여한 경우에는, 혈중에서 RChyII의 현저한 상승과 동시에, 소장점막과 소장내공에서의 leukotriene C₄와 leukotriene B₄의 유의한 상승이 관찰되고 있다. 그러나, 식품알레르기 모델에서는 기생충으로 투여한 것과 비교해 현저한 과민반응이 일어나지 않아 이러한

매개체의 뚜렷한 변화가 보이지 않는다. 또, histamine의 방출과 ^{51}Cr -EDTA의 흡착은, 알레르기와는 무관체인 비특이적 반응에 있어서도 높기 때문에 *in vivo*의 동물실험에서는 RChyII의 측정이 가장 유효한 지표로서 가능하다는 것을 나타내어 준다.

식이지방과 알레르기 응답

식품에 함유되어 있는 지방의 농도, 종류 및 비율은 면역의 기능 및 조절에 변화를 일으킨다(38). 즉, 실험동물에서 식이지방이 IgE 생산 및 염증반응을 유도한다는 면역 조절능이 있다는 것이 보고되고 있다(39-41). 또, 배양된 쥐의 비만세포에서 막지질구조의 변화가 IgE 매개성 비만세포 탈과립 현상을 변화시키고(42), 외인성의 프로스타글란딘 E_2 (PGE_2)의 변화가 비만세포의 증식능을 변화시킨다는 것이 보고되었다(43). 또, 앞에서 나타난 것과 같이 알레르기 동물모델을 사용하여 불포화도가 다른 식이지방이 알레르기 반응에 영향을 미친다는 실험도 행해지고 있다(32). 예를 들면, 리놀산이 풍부한 safflower oil(SO)은 혈중 RChyII의 방출을 억제하고, 반면에 포화지방산이 풍부한 coconut oil(CO), 모노불포화 지방산이 풍부한 high-oleic safflower oil(HO) 또는 다가불포화 지방산이 풍부한 fish oil(FO)은 혈중 RChyII의 방출에 큰 영향을 미치지 않았다. 이것은 SO가 많이 함유된 식품을 먹인 쥐의 혈중이나 비장세포의 지방산 조성으로 판단해 본 결과, 리놀산이 풍부하기 때문이다. 그리하여, 이들은 세포막의 구조를 변화시키고, 비만세포에 결합되어 있는 IgE 수용체에 대한 친화성 또는 IgE 항체의 수를 감소시킨다(42,43). 바꾸어 말하면, 리놀산 또는 리놀산의 lipoxigenase 대사물의 억제효과는 IgE 매개성 탈과립화 현상에 있어서 리놀산 대사중간체인 13-hydroxyoctadecadienoic acid와 아라키돈산의 대사물인 15-hydroxyicosatetraenoic acid가 사람의 다중핵 백혈구의 탈과립화를 유도하는 formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine(fMLP)을 억제하기 때문이다(44). 한편, 5-lipoxigenase 대사물인 leukotriene B_4 와 5-oxoicosatetraenoic acid는 다중핵백혈구의 탈과립화를 억제한다는 보고도 있다(45,46).

리놀산이 풍부한 식품에 의한 IgE 매개성 비만세포의 탈과립화의 억제작용과 알레르기에 대한 그들과의 밀접한 관계는 금후의 연구에서도 기대해 볼만한 가치가 있다.

일반적으로 FO식품은 여러 질환에서 염증반응을 치료해주는 효과가 있으나(47), 혈중 RChyII의 억제작용은 보이지 않았다(33). Chawla 등(48)도 역시 9.5% FO를 함유하고 있는 식품을 섭취한 쥐의 회장(ileum)에서, fMLP에 의한 염증반응을 감소시키는 효과를 얻지 못했다. 또 다른 방법에서 그들은 fMLP에 의한 호중구의 감소가 고농도의 리놀산에 의해 조절됨을 보여주었다. 동물모델의 연구에서는, 리포다당으로 자극한 경우 interleukin(IL)- 1α 나 tumor necrosis factor(TNF)- α 생산의 증가는 FO에 의해 억제되지 않으나, 인간의 단핵세포에서는 이들의 생산을 억제한다는 것이 보고되었다(49). 동물모델에서의 이러한 결과들의 불일치가 세포집단의 차이 때문인지, 동물종의 차이 때문인지는 아직 확실히 밝혀지지 않았다. 그리고 더욱 흥미있는 것은 쥐가 생전·후에 항원의 섭취 유무에 의해 식이지방이 혈중 항원특이적 면역글로불린의 생산에 다른 영향을 미친다는 것이다. 예를 들면, 우유성분을 함유하지 않은 사료를 먹었던 쥐에게 CO, HO, SO 또는 FO를 섭취하게 한 경우의 레아긴 활성은 그룹사이에서 유의한 차는 보이지 않지만, 우유성분을 함유한 사료를 먹인 쥐에서는 SO그룹에서 유의하게 높은 값을 보였다. 이들 결과들은 식이지방이 사이토카인과의 상호작용을 통한 IgE 생산까지의 B 세포 스위치의 조절에 특이적으로 작용한다는 것을 생각할 수 있다(50). 한편, Table 2에는 β -락토글로불린에 특이적인 항체와 RChyII, IgE와 β -락토글로불린에 특이적인 IgG 및 그 subclass 각각의 사이에서의 상관계수를 나타내고 있다. 상관계수는 비교적 약하지만 유의성은 있다. 즉, RChyII와 IgE는 비례관계를 보이고, RChyII와 IgG 또는 IgG1은 반비례관계, 그리고 IgE와 IgG2a, IgG도 반비례관계를 보인다.

Tunner 등(51,52)은 소장의 과민반응에서 소장예 투과되는 당과 RChyII와의 관계를 보고하였다. 아토피성 유아에게서 IgE와 IgG(53), IgE와 IgG subclass(54) 등

Table 2. Correlation between RChyII and various antibodies specific to β -lactoglobulin and between IgE and IgG antibodies

Bivariate	RChyII ¹⁾ by				IgE ²⁾ by		
	IgE	IgG	IgG2a	IgG1	IgG	IgG2a	IgG1
Correlation	0.335	-0.390	-0.243	-0.429	-0.377	-0.354	-0.304
Rat number	34	43	43	43	34	34	34
Probability	0.049	0.009	0.117	0.004	0.031	0.044	0.085

¹⁾RChy II : rat chymase II, ²⁾Ig : immunoglobulin

의 사이에서의 관계들이 보고되어지고 있다. 또, 혈중의 RChyII와 IgE가 비례관계를 보였지만 SO식품을 섭취하면 그것이 꼭 일치하지 않다는 것도 보고되었다(33). 그러므로 장관(gut)에서의 즉시형 과민반응이 일어나는데, 미리 높은 농도의 IgE가 꼭 존재해야 된다는 조건의 필요성은 없다고 생각할 수 있다. 그러나, 식이성분에 의해 방출된 RChyII의 여러 반응은 비만세포의 증식, 활성화 및 신호전달 등과 관련이 있다는 것도 생각할 수 있는 것이다. IgE와는 대조적으로 비교적 낮은 상호관계이지만, RChyII와 IgG 또는 IgG1 사이에서의 반비례관계에 의해 IgG가 증가하면, 비만세포의 탈과립 현상을 방해한다는 것을 생각할 수 있다. 또한, 식이지방은 생전에 우유성분을 함유하지 않은 사료를 먹인 쥐에서 RChyII의 농도가 리놀산이 풍부한 식품에서 두드러지게 낮지만, 우유성분을 함유한 경우는 그 농도의 차이는 볼 수 없었다.

이들 결과로부터 여러 종류의 식이지방의 섭취에 의한 IgE 생산과 비만세포의 탈과립화 현상은 꼭 일치하지 않고, 또 포유기의 항원섭취의 유무에 의한 응답이 다르다는 것이 증명되었다.

식이성 curcumin과 알레르기 응답

Curcumin(C₂₁H₂₀O₆, diferuloylmethane)은 카레의 황색색소의 주성분이고, 식품에 향료나 색소로서 많이 사용되어지고 있다(55,56). 그 구조는 Fig. 2에 나타낸 것과 같다. 이 페놀화합물은 protein kinase C(PKC) 활성의 억제작용(57), cyclooxygenase/lipoxygenase 합성의 저해(58), nitric oxide 합성의 저해(59) 작용과 관련해서 항염증 작용이나 항산화 작용을 가지고 있다

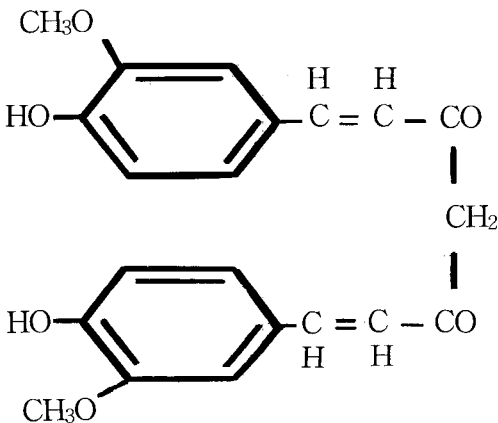


Fig. 2. Structure of curcumin.

(60-62). 또, 발생 산소종의 방출을 감소시키는 polyphenol 이다(63). 이것과 비슷하게 flavonoid나 doxantrazole과 같은 페놀화합물은 소장의 비만세포로부터 histamine의 방출을 억제한다는 것이 보고되었다(64).

또한, 최근에 식이성 curcumin이 식이지방과의 섭취에 의해 IgE 매개성 염증반응을 조절한다는 것이 보고되었다(33). 즉, 위에서 기술한 식이지방의 영향을 바탕으로 curcumin의 첨가에 의한 레아긴 활성화에 미치는 영향은 포유기에 우유성분을 함유한 사료를 먹인 경우(MCR)나 먹이지 않은 경우(MFR) 어느 쪽도 효과는 보이지 않았다. 그러나, 혈중 항원-특이적 IgE 및 그 subclass의 농도에는 curcumin의 첨가에 의해 다양한 효과가 보였다. MFR에서 IgG1의 농도가 감소되고, MCR에서는 효과가 보이지 않았다. 한편, MFR은 MCR과 비교해 IgG1의 농도는 포화지방산이 많은 식품에 curcumin을 첨가하면 낮아지고, IgG2a의 농도는 리놀산이 많은 식품에 첨가되었을 때 높아진다. 혈중 RChyII의 농도는 MFR에서는 CO식품이나, SO식품이나 curcumin을 첨가하면 두드러지게 감소되지만, MCR에서는 SO 식품에서만 유의하게 감소됨을 알 수 있었다. 한편, MFR은 MCR과 비교해 CO식품만이 높은 값을 보였다. 이들 결과로부터 식이성 curcumin이 소장 점막의 비만세포의 탈과립화를 억제한다는 것을 생각할 수 있다. 그리고, 식이지방 및 curcumin은 IgE 생산과 비만세포의 탈과립화에 서로 다른 영향을 미친다는 것도 보여주었다.

식이성 curcumin은 FcRI를 통한 비만세포의 탈과립화 현상에서 서로 다른 기전에 관여할 수 있는 것으로부터, 이들 기전을 증명한다는 것은 금후의 연구과제로서 중요하다라는 것을 생각할 수 있다.

항원의 효소분해와 알레르기 응답

우유알레르기는 일반적으로 유아기에 일어나는 증상이다. Table 3에 나타낸 것과 같이, 우유단백질은 크게 80%의 casein과 20%의 유청 단백질로 나눌 수 있다. 이 유청 단백질은 β-락토글로불린, α-락토알부민, 면역글로불린, 혈청알부민, 락토페린 등으로 구성되어 있다. 이들이 알레르겐으로서 작용하며, 그 알레르겐 활성은 β-락토글로불린을 함유한 유청 단백질에서 높다는 것이 알려져 있다(65).

최근에는 알레르겐을 함유한 식품을 효소처리나 가열처리를 한 후, 알레르겐성을 감소시키는 식품의 개발이 많이 행해지고 있다(66-68). 분자량이 작은 펩티드나 아미노산의 혼합물은 처리하지 않은 단백질보다도 알레르겐성이 낮다는 것이 보고되었다(69). *in vivo*에서

Table 3. Composition and allergenicity of cow milk protein

	Composition(wt%)	Allergenicity ¹⁾
Casein	80	43
Whey protein	20	
β-lactoglobulin	50 ²⁾	82
α-lactalbumin	19 ²⁾	41
Immunoglobulin	11 ²⁾	27
Serum albumin	6 ²⁾	18
Others	14 ²⁾	-

Table is from Kaminogawa(76).

¹⁾% of cow milk allergic patients

²⁾% of whey protein

기니아피그가 알레르겐성을 평가하는데 종종 사용되어지고 있다. 그러나, 알레르겐성이 낮은 이유식은 기니아피그에서 과민반응을 보이지 않았다(67,70). 그러므로, 이 동물에서는 항원성이 보이지 않으므로, 처리된 식품의 알레르겐성을 평가하는데 문제가 있다. 사실상, casein의 가수분해물질에 의한 과민반응이나 다른 우유단백질의 가수분해물질에 의한 아나필락시 반응 등은 임상적으로 많은 흥미를 부여해 주고 있다(71,72). 그러므로, *in vivo*에서, 기니아피그가 아닌 다른 종의 동물을 사용해서 단백질 가수분해물질의 알레르겐성을 결정하는 것은 매우 중요한 일이다.

우유단백질을 함유한 이유식을 먹는 유아들 중, 단백질에 대한 알레르기 징후를 가지고 있는 아이는 소장의 점막 투과성이 증가하기 때문일 가능성이 높다(73). 이들 단백질에 대해 생성된 IgE 항체에 의해 조절되는 부작용은, 서두에서 기술한 것과 같이, 계속해서 비만세포로부터 염증유발물질의 방출을 유도한다(74,75). 즉, 비만세포와 IgE의 시스템은 식품알레르기에 있어서 반드시 필요한 요소이다.

한편, IgE 수용체를 통해서 일어나는 비만세포의 탈과립 현상은 동물 및 미생물 기원의 효소로 처리한 가수분해 물질(각각 THW, BHW)의 알레르겐성을 평가하는데 중요한 척도가 된다는 것이 보고되었다(77). BHW(분자량 3,500Da이하)는 β-락토글로불린의 면역원성(IgG, PCA)이 효소처리하지 않는 단백질(유청 단백질, β-락토글로불린)에 비해 낮은 값을 보였다. 그러나, THW(분자량 6,500Da이하)의 경우는 유청 단백질이나 β-락토글로불린에 의한 면역원성과 거의 같은 농도를 보였다. 또한, 3,000Da이하로 가수분해된 단백질이 유청 단백질의 알레르겐성을 감소시킨다는 보고도 있다(78). 그리고, 가수분해된 단백질이나 가수분해되지 않은 단백질로 경구투여한 후, RChyII의 응답은 가수분해된 단백질을 투여한 쥐에서 더욱 증가하였다. 이들로부터

가수분해된 단백질은 낮은 알레르겐성을 보였으나, 이것은 면역학적으로 일치하지 않는 알레르기응답이 높다는 것으로부터, *in vivo*에서 식품의 단백질에 의한 알레르기 상태를 평가하기 위해서는 피동적 피부 아나필락시 검정보다는 혈중 RChyII의 농도를 측정하는 것이 우선 된다고 생각할 수 있다.

거기에서, RChyII의 방출은 경구적으로 재투여할 때 사용한 항원의 영향보다는 처음에 면역시키는데 사용한 항원의 영향이 더욱 더 크다는 것도 보고되었다(77). 이것은 비만세포의 표면에 결합된 IgE의 양이 가수분해된 단백질로 투여한 경우와 가수분해되지 않은 단백질을 투여한 경우 서로 다르다는 것을 생각할 수 있다. 사실상, Chen 등(79)도 기생충으로 감염시킨 쥐를 사용하여, 복강내 비만세포의 IgE를 정량하는 것은 혈중 IgE를 측정하는 것보다 IgE 매개성 histamine의 방출을 검출하는 것이 더 좋은 방법이 될 수 있다는 것을 보고하였다. 또 다른 방법으로는, 처음에 투여하는데 사용된 항원으로부터 유도된 펩타이드가 T 림프구나 단핵세포와 같은 면역담당세포와 상호작용하고, 계속해서 항원이 비만세포의 IgE 분자와 결합되면 쉽게 비만세포의 탈과립화에 영향을 미친다는 것이다(80).

결국, *in vivo*에서 혈중 RChyII의 측정은 우유단백질의 알레르겐성을 평가하는데 유효하고, 식품단백질을 부적절하게 가수분해하면 오히려 소장의 알레르기 반응을 증가시킬 수 있다는 가능성을 시사하여 준다.

비만세포에서 식이지방에 의한 알레르기 응답

식이지방이 알레르기 반응에 미치는 영향에서 설명한 것과 같이 식이지방은 항원-특이적 IgE, IgG 및 그 subclass에 미치는 영향이 다르다. 이것은 항원-특이적 항체의 생성이 면역글로불린 class switch에 의해 조절된다는 것을 생각할 수 있다(81). B 세포의 경우는 활성화되고, 동시에 helper T 세포(특히, Th2)와 상호작용하였을 때 class switch를 통해 IgE 항체를 생성하게 되고, Th2에 의해 interleukine이 생산된다. 이와 대조적으로 Th1 세포는 그 스위치를 억제하는 작용을 갖고 있다(82). IgE합성을 조절하는 식이지방의 작용이 아직은 많이 알려지지 않았지만, 식이지방은 T 세포에서 PKC활성, PG, 막의 구조변화에 작용한다는 것이 보고되었다(41,83). 그리고, 최근에 분열 촉진제로서 concanavalin A(ConA)를 사용하여 자극한 T세포의 증식능이 CO보다 SO에서 현저하게 낮다는 것이 보고되었고(84), SO나 corn oil의 공급에 의해 림프아구화 현상(lymphoblastogenesis)이 억제된다는 것이 알려졌다(85-87). SO에 의한 ConA 의존성 T 세포증식의 감

소는 비장세포에서 부분적으로 PKC의 변화에 의한 것이라고 설명된다. 사실상, phorbol-12-myristate 13-acetate로 처리한 경우 T세포의 증식은 촉진되었다(88). 거기에는, Cho와 Ziboh(89)는 기니아 피그에서 필수지방산의 결핍이 상피세포의 증식을 증가시키고, PKC의 α -isozyme과 β -isozyme의 발현 및 그 활성을 증가시킨다는 것을 보여주었다. 그러나, 이들 증가는 SO를 2주간 섭취시킴으로서 저하되었다. 그러므로 식이지방은 PKC의 활성을 조절하여 세포의 증식에 영향을 미친다고 생각할 수 있다. 한편, Th₁ 세포로부터 유도되는 IFN- γ 는 B 세포로부터 생산되는 IgE 생산의 class switch를 억제한다(90). SO식품을 섭취한 쥐에서 얻은 T 세포 증식능의 억제는 Th₁ 세포인지, 그 외의 T 세포 집단(91)인지 확실히 알 수 없으나, PGE₂가 Th₂ 세포에는 작용하지 않고 Th₁ 세포에 선택적인 저해제로서 작용하기 때문이라는 것을 생각할 수 있다(92). 거기에는 SO식품의 섭취로 인해 유도된 PGE₂ 생산의 증가는 Th1 세포증식을 억제시키고, 그리하여 항체생산의 class switch(IgM으로부터 IgG, IgA, IgE)를 촉진시킨다고 생각할 수 있다(93,94).

PGE₂는 아라키돈산 대사의 주요 산물이고, 비장세포의 대식세포로부터 유도된다. 비장세포의 인지질에서 아라키돈산의 비율은 CO보다 SO에서 낮다. 그러므로 SO를 섭취한 쥐의 비장세포에서 PGE₂의 증가는 비장세포의 아라키돈산의 비율에 기인할 수 만은 없다. 즉, 식이지방이 대식세포에서 아라키돈산 비율에 서로 다른 영향을 미칠 수 있다는 가능성을 시사해 준다.

한편, SO식품을 섭취한 쥐의 비장세포를 ConA와 함께 배양한 경우 PGE₂의 생산은 ConA를 첨가하지 않는 것보다 유의하게 낮아졌으나, CO식품을 섭취한 쥐의 비장세포에서는 그러한 효과는 보이지 않았다(84). 이것은 ConA에 의해 세포표면으로부터 신호전달을 변화시킨 것이다. 그러므로, 비장세포 세포막의 생물학적 특성은 처음에 T 세포의 유사분열생식, PKC 활성화 및 아이코사노이드에서 관찰된 효과에 의한 것이라고 할 수 있다. 그러나, 식이지방에 의한 IgE 매개성 비만세포의 탈과립화 현상이 어떻게 조절되고 있는가, 또 그 기전에 대한 자세한 연구는 더욱 더 필요한 것으로 생각된다.

결 론

항원특이적 IgE 항체를 유도시킨 후, 항원의 경구적 투여에 의해 염증성 세포의 탈과립화를 추정할 수 있다고 하는 BN 쥐를 사용한 동물모델은, IgE를 통한 항원의 비만세포와의 가교화로 인해 일어나는 일련의 염증

반응의 과정을 관찰하는 것으로 되기 때문에 식품알레르기의 평가에 다방면으로 이용이 가능하다.

리놀산을 전구체로 하는 아라키돈산은 PGE₂의 생산을 유도하고, PGE₂는 IgE 생산을 촉진시킨다는 것이 비장세포를 이용한 연구에서 확인되었다. 그러나, 비만세포의 탈과립화에 대해 리놀산이 풍부한 유지는 일반적으로 지적된 것처럼 알레르기를 촉진시키는 식이지방은 아니라고 생각한다. 거기에는 카레로서 일상 섭취되고 있는 조미료 중에서 curcumin이 알레르기 응답을 억제할 수 있다는 가능성을 지적하고 있다. 한편, 그 유효량에 대해서는 더욱 더 검토가 필요하다. 그리고, 항원의 형태가 비만세포의 탈과립화에 영향을 미친다는 것이 시사되었다. 특이항원으로 면역시킨 동물에 가수분해된 유청 단백질의 경구투여는, 알레르기 응답을 저하시키는데 유효하였다. 그러나 이들 분해물도 미리 면역시킨 경우는 오히려 탈과립화가 촉진되었다. 따라서, 효소처리 등의 방법에 바탕을 둔 단백질 항원의 저분자화는 새로운 알레르기 촉진물질을 생산할 수 있기 때문에 충분한 주의를 필요로 한다. 또, 항원 섭취의 시간이 탈과립화에 영향을 미친다는 것과, 피동적 피부 아나필락시스 반응의 강세가 꼭 탈과립화와는 평행하지 않다는 것이 명확하게 밝혀졌다. 이것들은 곧 식이 경험이 알레르기성 질환에 복잡하게 관여하고 있다는 것을 시사하고 있다. 그러므로, 식품성분에 의한 알레르기 응답의 촉진 및 억제에 대한 기전의 검토를 필요로 한다. 한편, 식이지방의 경우에는, 생체막 구조의 변화, 아이코사노이드를 함유한 지방산 대사물질과 지방산이 정보 전달계에 어떻게 관여하는가, 식이성 curcumin의 경우에는 그 항산화 작용 및 정보 전달계에 어떻게 작용하는가 등에 대한 연구가 요망된다.

결론적으로 본고에서는 항원을 투여한 후, 경구적으로 재투여한 BN 쥐의 혈중 RChyII의 측정은 *in vivo*에서 소장 비만세포에서의 즉시형 과민반응을 평가하는데 유효한 지표가 되고, 따라서 이 동물모델은 식품의 존성의 알레르기 반응에 있어서 영양학적 환경의 효과를 평가하는데 넓게 응용될 수 있다고 생각할 수 있다.

문 헌

1. Ohlsson, B. G., Englund, M. C. O., Karlsson, A.-L. K., Knutsen, E., Erixon, C., Skribeck, H., Liu, Y., Bon-djers, G. and Wiklund, O. : Oxidized low density lipoprotein inhibits lipopolysaccharide-induced binding of nuclear factor- κ B to DNA and the subsequent expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 beta in macrophage. *J. Clin. Invest.*, **98**, 78 (1996)

2. Singh, S. and Aggarwal, B. B. : Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J. Biol. Chem.*, **270**, 24995(1995)
3. Hennig, B., Toborek, M., Joshi-Barve, S., Barger, S. W., Barve, S., Mattson, M. P. and McClain, C. : Linoleic acid activates nuclear transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and induces NF-kappa B-dependent transcription in cultured endothelial cells. *Am. J. Clin. Nutr.*, **63**, 322(1996)
4. Rao, G. N., Wayne Alexander, R. and Runge, M. S. : Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *J. Clin. Invest.*, **96**, 842(1995)
5. Weber, C., Erl, W., Pietsch, A., Danesch, U., Weber, P. C. : Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **15**, 622(1995)
6. Lessof, M. H., Wraith, D. G., Merrett, T. G., Merrett, J. and Buissert, P. D. : Food allergy and intolerance in 100 patients: local and systemic effects. *Q. J. Med.*, **195**, 259(1980)
7. Sampson, H. A. : Food allergy. *JAMA*, **258**, 2886 (1987)
8. Collins-Williams, C. : The role of pharmacologic agents in the prevention or treatment of allergic food disorders. *Ann. Allergy*, **57**, 53(1986)
9. Gryboski, J. and Hillemeier, C. : Inflammatory bowel disease in children. *Med. Clin. North Am.*, **64**, 1185 (1980)
10. Odze, R. D., Wershil, B. K. and Leichtner, A., Antonioli, D. A. : Allergic colitis in infants. *J. Pediatr.*, **126**, 163 (1995)
11. Powell, G. K. : Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy: Clinical features and standardization of challenge. *J. Pediatr.*, **93**, 553(1978)
12. Odze, R. D., Bines, J., Leichtner, A. M., Goldman, H. and Antonioli, D. A. : Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum. Pathol.*, **24**, 668(1993)
13. Sampson, H. A. : Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, **11**, 701(1991)
14. Serafin, W. E. and Austen, K. F. : Identification and molecular cloning of novel mouse mucosal mast cell serine protease. *N. Engl. J. Med.*, **317**, 30(1987)
15. Conrad, D. H., Squire, C. M., Bartlett, W. C. and Dirks, S. E. : Fcε receptors. *Curr. Opin. Immunol.*, **3**, 859(1991)
16. Crow, S. E. and Perdue, M. H. : Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology*, **103**, 1075(1992)
17. Woodbury, R. G., Gruzenski, G. M. and Lagunoff, D. : Immunofluorescent localization of a serine protease in rat small intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 2785(1978)
18. Woodbury, R. G. and Neurath, H. : Purification of an atypical mast cell protease and its levels in developing rats. *Biochemistry*, **17**, 4298(1978)
19. Woodbury, R. G., Everitt, M. T. and Neurath, H. : Mast cell proteases. *Methods Enzymol.*, **80**, 588(1981)
20. Huntley, J. F., Feirgem, A. M., Newlands, F. J., Irvine, J. and Miller, H. R. P. : Mapping of the rat mast cell granule proteinases RMCPI and II by enzyme-linked immunosorbent assay and paired immunofluorescence. *APMIS*, **98**, 933(1990)
21. Yoshida, N., Everitt, M. T., Neurath, H., Woodbury, R. G. and Powers, J. C. : Substrate specificity of two chymotrypsin-like protease from rat mast cells. Studies with peptide 4-nitroanilides and comparison with cathepsin G. *Biochemistry*, **19**, 5799(1980)
22. Le Trong, H., Neurath, H. and Woodbury, R. G. : Substrate specificity of the chymotrypsin-like protease in secretory granules isolated from rat mast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 364(1987)
23. Bazin, H. and Platteau, B. : Production of circulating reaginic(IgE) antibodies by oral administration of ovalbumin to rats. *Immunology*, **30**, 679(1976)
24. Jarrett, E. E., Haig, D. M., McKougall, W. and McNulty, E. : Rat IgE Production. II. Primary and booster reaginic antibody responses following intradermal or oral immunization. *Immunology*, **30**, 671(1976)
25. Jarrett, E. E. : Stimuli for the production and control of IgE in rats. *Immunol. Rev.*, **41**, 52(1978)
26. Turner, M. W., Barnett, G. E. and Strobel, S. : Mucosal mast cell activation patterns in the rat following repeated feeding of antigen. *Clin. Exp. Allergy*, **20**, 421(1990)
27. Cuthbert, A. W., McLaughlan, P. and Coombs, R. R. A. : Immediate hypersensitivity reaction to beta-lactoglobulin in the epithelium lining the colon of guinea pig fed cows' milk. *Int. Archs. Allergy App. Immunol.*, **72**, 34(1983)
28. Granato, D. A. and Piguat, P. F. : A mouse monoclonal IgE antibody anti bovine milk beta-lactoglobulin allows studies of allergy in the gastrointestinal tract. *Clin. Exp. Immunol.*, **63**, 703(1986)
29. Smith, S. R. and Petillo, J. : IgE production in five inbred rat strains following immunization with aluminum-precipitated egg albumin. *Int. Archs. Allergy App. Immunol.*, **52**, 21(1976)
30. Pauwels, R., Bazin, H., Platteau, B. and van der Straeten, M. : Relation between total serum IgE levels and IgE antibody production in rats. *Int. Archs. Allergy App. Immunol.*, **58**, 351(1979)
31. Ju, H.-R., Matsuura, I., Yamada, K., Sugano, M. and Imaizumi, K. : Systemic release of mucosal mast-cell protease in primed Brown Norway rats after feeding with beta-lactoglobulin. *Biosci. Biotech. Bioche.*, **59**, 771 (1995)
32. Gibson, S. and Miller, H. R. P. : Mast cell subsets in the rat distinguished immunohistochemically by their content of serine proteinases. *Immunology*, **58**, 101(1986)
33. Ju, H.-R., Wu, H.-Y., Nishizono, S., Sakono, M., Ikeda, I., Sugano, M. and Imaizumi, K. : Effects of dietary fats and curcumin on IgE-mediated degranulation of

- intestinal mast cells in Brown Norway rats. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 1856(1996)
34. Peszkowski, M. J., Warfvinge, G. and Larsson, A. : Allergic and irritant contact responses to DNFB in BN and LEW rat strains with different TH1/TH2 profiles. *Acta Derm. Venereol.*, **74**, 371(1994)
 35. Groen, H., Klatter, F. A., Van Petersen, A. S., Pater, J. M., Nieuwenhuis, P. and Kampinga, J. : Composition of rat CD4+ resting memory T-cell pool is influenced by major histocompatibility complexes. *J. Transplant. Proc.*, **25**, 2782(1993)
 36. Turner, M. W., Barnett, G. E. and Strobel, S. : Mucosal mast cell activation patterns in the rat following repeated feeding of antigen. *Clin. Exp. Immunol.*, **41**, 575(1990)
 37. Moqbel, R., Wakelin, D., MacKonald, A. J., King, S. J., Grecis, R. K. and Kay, A. B. : Release of leukotrienes during rapid expulsion of *Trichinella spiralis* from immune rats. *Immunology*, **60**, 425(1987)
 38. Perez, R. V. and Alexander, J. W. : Immune regulation by lipids. *Transplant. Proc.*, **20**, 1162(1988)
 39. Erickson, K. L. and Hubbard, N. E. : Dietary fat and Immunity. Human Nutrition-A comprehensive treatise. *Nutrition and Immunology*, **8**, 51(1993)
 40. Meydani, S. N. : Modulation of cytokine production by dietary polyunsaturated fatty acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **200**, 189(1992)
 41. Peck, M. D. : Interactions of lipids with immune function II: experimental and clinical studies of lipids and immunity. *J. Nutr. Biochem.*, **5**, 514(1994)
 42. Chang, E.-Y., Zheng, Y., Holowka, D. and Baird, B. : Alteration of lipid composition modulates FcεRI signaling in RBL-2H3 cells. *Biochemistry*, **34**, 4376(1995)
 43. Hu, Z.-O., Asano, K. and Shimamura, T. : An essential role of prostaglandin E on mouse mast cell induction. *J. Immunol.*, **155**, 2134(1995)
 44. Van de Velde, M. J., Engels, F., Henricks, P. A. J., Bloemen, P. G. M. and Nijkamp, F. P. : The linoleic acid metabolite 13-HODE modulates degranulation of human polymorphonuclear leukocytes. *FEBS Lett.*, **369**, 129(1993)
 45. O'Flaherty, J. T., Cordes, J., Redman, J. and Thomas, M. J. : 5-oxo-eicosatetraenoate, a potent human neutrophil stimulus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **192**, 129(1993)
 46. O'Flaherty, J. T., Wykle, R. L., Thomas, M. J. and McCall, C. E. : Neutrophil degranulation responses to combinations of arachidonate metabolites and platelet-activating factor. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **43**, 3(1984)
 47. Lorenz, R., Weber, P. C., Szimnau, P., Heldwein, W., Strasser, T. and Loeschke, K. : Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *J. Int. Med. Suppl.*, **225**, 225(1989)
 48. Chawla, A., Karl, P. I. and Fisher, S. E. : Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplemented diet on neutrophil-mediated ileal permeability and neutrophil function in the rat. *J. Am. Coll. Nutr.*, **14**, 258(1995)
 49. Endres, S. : n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. *Lipids*, **31**, S239(1992)
 50. Wilhelm, D. and Kirchner, H. : T cells and their role in allergies. *Exp. Clin. Immunogenet.*, **10**, 208(1993)
 51. Turner, M. W., Boulton, P., Shields, J. G., Strobel, S., Gibson, S., Miller, H. R. P. and Levinsky, R. J. : Intestinal hypersensitivity reactions in the rat. *Immunology*, **63**, 119(1988)
 52. Turner, M. W., Boulton, P. and Strobel, S. : Experimental intestinal hypersensitivity: Effect of four anti-allergic drugs on protein uptake, permeability to sugars and mucosal mast cell activation. *Clin. Exp. Allergy*, **25**, 448(1995)
 53. Host, A., Husby, S., Gjesing, B., Larsen, J. N. and Lowenstein, H. : Prospective estimation of IgG, IgG subclass and IgE antibodies to dietary proteins in infants with cow milk allergy. *Allergy*, **47**, 218(1992)
 54. Lilja, G., Magnusson, C. G. M., Oman, H. and Johansson, S. G. O. : Serum levels of IgG subclasses in relation to IgE and atopic disease in early infancy. *Clin. Exp. Allergy*, **20**, 407(1990)
 55. Bacon, E., Matsokis, N., Roujansky, P., de-Barry, J. and Gombos, G. : Alteration of benzodiazepine receptors in mouse cerebellum following methylazoxymethanol treatment during development. *Brain. Res. Dev. Brain Res.*, **47**, 293(1989)
 56. Govindarajan, V. S. : Turmeric-chemistry, technology, and quality. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **12**, 199(1980)
 57. Liu, J. Y., Lin, S. J. and Lin, J. K. : Inhibitory effects of curcumin on protein kinase C activity induced by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate in NIH 3T3 cell. *Carcinogenesis*, **14**, 857(1993)
 58. Rao, C. V., Rivenon, A., Simi, B. and Reddy, B. S. : Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res.*, **55**, 259(1995)
 59. Brouet, I. and Ohshima, H. : Curcumin, an anti-tumor promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem. Res. Commun.*, **206**, 533(1995)
 60. Srimal, R. C. and Dharvan, B. N. : Pharmacology of diferaloylmethane(curcumin), a non-steroidal and anti-inflammatory agent. *J. Pharm. Pharmacol.*, **25**, 447(1973)
 61. Mukhopadhyay, A., Basu, N., Ghatak, N. and Gujzal, P. K. : Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents Actions*, **12**, 508(1982)
 62. Rao, T. S., Basu, N. and Siddiqui, H. H. : Anti-inflammatory activity of curcumin analogues. *Indian J. Med. Res.*, **75**, 574(1982)
 63. Sharma, O. P. : Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1811(1976)
 64. Pearce, F. L., Befus, A. D. and Bienenstock, J. : Mucosal mast cells. III. Effects of quercetin and other flavonoids on antigen-induced histamine secretion from rat intestinal mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73**, 819(1984)

65. Taylor, S. L., Lemanske, R. F., Bush, R. K. and Busse, W. W. : Food allergens : structure and immunologic properties. *Ann. Allergy*, **59**, 93(1987)
66. Mahmoud, M. I., Malone, W. T. and Cordle, C. T. : Enzymatic hydrolysis of casein: effect of degree of hydrolysis on antigenicity and physical properties. *J. Food Science*, **57**, 1223(1992)
67. McLaughlan, P., Anderson, K. J., Widdowson, E. M. and Coombs, R. R. : Effect of heat on the anaphylactic-sensitizing capacity of cow's milk, goat's milk, and various infant formulae fed to guinea-pigs. *Arch. Dis. Child*, **56**, 165(1981a)
68. Van Beresteijn, E. C., Peerers, R. A., Kaper, J., Meijer, R. J. G. M., Robben, A. J. P. M. and Schmidt, D. G. : Whey protein hydrolysates. *J. Food Prot.*, **57**, 619(1994)
69. McLaughlan, P., Anderson, K. J. and Coombs, R. R. : An oral screening procedure to determine the sensitizing capacity of infant feeding formulae. *Clin. Allergy*, **11**, 311(1981b)
70. Jost, R., Monti, J. C. and Pajud, J. J. : Whey protein allergenicity and its reduction by technological means. *Food Technol.*, **41**, 118(1987)
71. Ellis, M. H., Short, J. A. and Heiner, D. C. : Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolysed whey protein formula. *J. Pediatr.*, **118**, 74(1991)
72. Saylor, J. D. and Bahna, S. L. : Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J. Pediatr.*, **118**, 71(1991)
73. Barau, E. and Dupont, C. : Allergy to cow's milk proteins in mother's milk or in hydrolyzed cow's milk infant formulas as assessed by intestinal permeability measurements. *Allergy*, **49**, 295(1994)
74. Walker-Smith, J. A. : Food sensitive enteropathies. *Clin. Gastroentero.*, **15**, 55(1986)
75. Perdue, M. H. : Food allergy: the nature of the local gastrointestinal response. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **17**, 341(1993)
76. Kaminogawa, S. : Food allergy (in Japanese). Kodansha, Tokyo, pp.126(1992)
77. Ju, H.-R., Okumiya, M., Nishizono, S., Ki, M., Sugano, M. and Imaizumi, K. : Increase in degranulation of mucosal mast cells in rats sensitized with milk whey protein hydrolysates compared with native proteins. *Food and Chem. Toxic.*, **35**, 663(1997)
78. Ena, J. M., Van Beresteijn, E. C. H., Robben, A. J. P. M. and Schmidt, D. G. : Whey protein antigenicity reduction by fungal proteinases and a pepsin/pancreatin combination. *J. Food Sci.*, **60**, 104(1995)
79. Chen, X.-J., Wiedermann, U., Dahlgren, U., Hanson, L. A. and Enerback, L. : T cell-independent and T cell-dependent IgE responses to the nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. *Immunology*, **86**, 351(1995)
80. Barnes, P. J. : New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **83**, 1013(1989)
81. Aoki, I., Kinzer, C., Shirai, A., Paul, W. E. and Klinman, D. M. : IgE receptor-positive non-B/non-T cells dominate the production of interleukin 4 and interleukin 6 in immunized mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 2534(1995)
82. Sutton, B. J. and Gould, H. J. : The human IgE network. *Nature*, **366**, 421(1993)
83. Meydani, S. N. : Dietary modulation of cytokine production and biologic functions. *Nutr. Rev.*, **48**, 361(1990)
84. Ju, H.-R., Wu, H.-Y., Ki, M., Tachibana, N., Sakono, M., Nishizono, S., Sugano, M. and Imaizumi, K. : Dietary safflower oil, compared to coconut oil, differently affects splenocyte functions in ovalbumin-sensitized rats, leading to elevation of the circulatory IgE. *J. Fac. Agr. Kyushu Univ.*, **41**, 247(1997)
85. Meydani, S. N., Nicolosi, R. J. and Hayes, K. C. : Effect of long-term feeding on corn oil or coconut oil diets on immune response and prostaglandin E₂ synthesis of squirrel and cebus monkeys. *Nutr. Res.*, **5**, 993(1985)
86. Newberne, P. M. : Dietary fat, immunological response, and cancer in rats. *Cancer Res.*, **41**, 3783(1981)
87. Locniskar, M., Nauss, K. M. and Newberne, P. M. : The effect of quality and quantity of dietary fat on the immune system. *J. Nutr.*, **113**, 951(1983)
88. Alexander, D. R. and Cantrell, D. A. : The role of kinases and phosphatases in human T-cell activation. *Immunol. Today*, **10**, 200(1989)
89. Cho, Y. and Ziboh, V. A. : Nutritional modulation of guinea pig skin hyperproliferation by essential fatty acid deficiency is associated with selective down regulation of protein kinase C- β . *J. Nutr.*, **125**, 2741(1995)
90. Pene, J., Rousset, F., Briere, F., Chretien, I., Bonnefoy, Y., Spits, H., Yokota, T., Arai, N., Arai, K., Bancheau, J. and De Vries, J. : IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons α and γ and prostaglandin E₂. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 6880(1988)
91. Levy, J. A., Ibrahim, A. B., Shirai, T., Ohta, K., Nagasawa, R., Yoshida, H., Estes, J. and Gardner, M. : Dietary fat affects immune response and production of antiviral factors and immune complex disease in NZB/NZW mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 1974(1982)
92. Betz, M. and Fox, B. S. : Prostaglandin E₂ inhibits production of TH1 lymphokines but not of Th2 lymphokines. *J. Immunol.*, **146**, 108(1991)
93. Isakson, P. C., Pure, E., Vitetta, E. S. and Krammer, P. H. : T cell-derived B cell differentiation factor(s): effect on the isotype switch of murine B cells. *J. Exp. Med.*, **155**, 734(1982)
94. Coffman, R. L. and Carty, J. : A T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon- γ . *J. Immunol.*, **136**, 949(1986)