

## 동물모델에서 cytokine 조절을 통한 한약의 항아토피피부염 효능과 임상적 응용에 대한 고찰

박영철<sup>1</sup>, 임정대<sup>2</sup>, 박용기<sup>3</sup>, 윤미숙<sup>4</sup>, 이선동<sup>5\*</sup>

1 : 대구가톨릭대학교 GLP센터, 2: 강원대학교 생약자원개발학과, 3: 동국대학교 한의과대학 본초학교실,  
4 : 계명문화대학 뷰티코디네이션학부, 5 : 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

### Review : Clinical application and efficacy of herbal medicines by modulating cytokines in atopic dermatitis-induced animal model

Yeong-Chul Park<sup>1</sup>, Jung-Dae Lim<sup>2</sup>, Yong-Ki Park<sup>3</sup>, Mi-Sook Yoon<sup>4</sup> and Sundong Lee<sup>5</sup>

1 : GLP Center, Catholic University of Daegu

2 : Dept. of Herbal Medicine Resource, Kangwon National University (Dogye Campus)

3 : Dept. of Herbology, College of Oriental Medicine, Dongguk University

4 : Dept. of Beauty Coordination, Keimyung College

5 : Preventive Medicine, School of Oriental Medicine, Sangji University

### ABSTRACT

**Objectives** : There is a pressing need to determine the clinical and scientific validity of herbal therapies for animal model with atopic dermatitis since some differences in systemic cytokine polarization between in animal model and in patients with atopic dermatitis has been reported. New studies for tang, medicinal herb itself or effective ingredients of medicinal herb showing anti-atopic dermatitis effectiveness are reviewed in terms of cytokine regulation.

**Methods** : Those herbal therapies used to treat atopic dermatitis in animal model were introduced and the expression pattern of cytokine and the activity of mast cell were compared in both animal model and patients with atopic dermatitis.

**Results** : In case of atopic dermatitis in human, there is a biphasic pattern of cytokine expression in atopic dermatitis, with acute skin inflammation associated with a predominance of IL-4 and IL-13 expression from Th2 cells, and chronic inflammation associated with increased IL-5 from Th2-cells and IFN- $\gamma$  from Th1-cells. However, a pattern of cytokine expression in animal model with atopic dermatitis is not matched well to the biphasic pattern of cytokine expression in patients with atopic dermatitis. In addition, a kind of cytokine is different by animal model with atopic dermatitis. These differences would make herbal medicines, showing their effectiveness on atopic dermatitis, difficult to apply to patients with atopic dermatitis.

**Conclusion** : The pattern of local cytokine expression plays an important role in modulating tissue inflammation, and in atopic dermatitis this pattern depends on the acuity or duration of the skin lesion. Thus, in order to develop medicinal herb itself or effective ingredients of medicinal herb showing anti-atopic dermatitis effectiveness, biphasic pattern of cytokine expression should be considered in animal model with atopic dermatitis.

**Key words** : Atopic dermatitis; Cytokine; Biphasic expression; Animal model; Herbal medicines

### 서론

일반적으로 다른 사람들에게 별로 해가 없는 외부물질(항

원)에 대한 신체의 과민반응을 알레르기(allergy)이라고 한다. Atopy(또는 atopic syndrome)는 고알레르기성

\*Correspondence to : Sundong Lee

· Tel : 82-33-730-0665 · Fax : 82-33-738-7825 · E-mail : sdlee@sangji.ac.kr

· 접수 : 2012년 6월 07일 · 수정 : 2012년 6월 26일 · 채택 : 2012년 6월 27일

(hyperallergic) 특성에 유발되는 증후군이다<sup>1,2)</sup>. Atopy를 가진 환자라고 함은 아토피성 피부염(atopic dermatitis, AD), 아토피성 천식, 아토피성 비염, 알레르기성 결막염 중에서 1-2개 질환을 가진 환자를 의미한다<sup>3)</sup>. 따라서 아토피피부염은 아토피의 여러 질환 중의 하나이며 atopy가 동반된 피부 질환이다. 이와 같이 아토피피부염은 면역학적 이상(immunologic aberration) 증후군으로 대단히 복잡한 유전자형 특이체질(diathesis)에 기인하는 피부질환이다. 아토피피부염에 대한 명칭이 지난 100여년 동안 20종류 이상으로 변천되어 온 것을 보면 이해할 수 있듯이 20여 종류의 유전자의 문제와 관련되어 다양한 임상적, 유전적, 면역학적 특성을 가지고 있다<sup>4)</sup>. 이러한 근본적인 이유는 아토피피부염 발생 및 진행과 관련하여 여전히 면역병리학적 network을 이해하는데 어려움이 있기 때문이다<sup>5,6)</sup>.

아토피피부염의 면역병리학적 특징 중의 하나가 염증 유발과 밀접한 관계가 있는 cytokine의 발현 형태이다. 아토피피부염에서 이들 cytokine은 Th1세포와 Th2세포의 활성화에 기인하는데 미분화 T-세포(native T-cell, 또는 Th0)는 알러젠(allergen, 항원) 노출 시 Th2세포(helper type2 T cell, 제2형 보조 T 세포) 또는 Th1(helper type1 T cell, 제1형 보조 T 세포)로 분화되어 면역반응을 유발한다. 일반적으로 아토피피부염은 Th2세포의 지배적인 환경이 조성되는 Th2세포-분극성 질환(Th2-polarized disease)으로 잘 알려졌다<sup>7,8)</sup>. 아토피피부염을 Th2세포-분극성 질환으로 분류하는 가장 중요한 기준은 IgE 혈청농도의 증가이다<sup>7)</sup>. 그러나 Th1세포와 Th2세포의 활성화는 아토피피부염의 발생부터 시작하여 진행되는 시간의 병기에 따라 다르다는 것이 제시되고 있다<sup>9)</sup>. 예를 들어 아토피피부염에서도 아토피피부염이 발병(onset)과 급성병기(acute phase)의 피부조직에서는 Th2세포의 지배적인 환경이지만 만성병기(chronic phase)에서는 Th1세포의 지배적인 환경이 조성된다. 또한 이와 같이 병기에 따른 T-세포의 활성화와 더불어 cytokine발현의 양면적 형태(biphasic pattern)도 확인되고 있으며 아토피피부염의 급성 및 만성 병변에 따라 피부 염증을 유발하는 주요 원인으로 제시되고 있다<sup>10-12)</sup>. 이러한 cytokine 발현의 양면적 형태는 아토피피부염의 치료에 어려움을 주는 요인이 된다. 이외에도 T-세포의 활성화에 따른 비만세포(mast cell)의 활성화 변화도 아토피피부염의 증상 유발에 중요한 역할을 한다<sup>9)</sup>.

오늘날 한의학 분야에서도 과거의 피부질환에 응용된 다양한 처방이 아토피피부염의 서양의학적 이론과 연관하여 아토피피부염 치료약물이 아토피피부염 동물모델을 통해 개발되고 있다<sup>13,14)</sup>. 일반적으로 아토피피부염의 동물모델은 주로 마우스가 이용되는데 NC/Nga 마우스 모델, hapten-유발 모델이 널리 이용되고 있다<sup>15)</sup>. 이 외에도 Tape-stripping/epicutaneous OVA sensitization, 집먼지 진드기-폐치 모델, 유전자의 형질전환 및 유전자 제거의 유전자 조절을 통한 아토피피부염 모델이 있다<sup>16)</sup>. 이러한 아토피피부염의 다양한 동물모델을 통해 나타나는 면역학적 변화가 사람에게 발생하는 것과 유사한 바탕이

된 접근이 무엇보다도 중요하다. 그러나 아토피피부염의 약물 개발에 이용되는 동물모델이 사람에게 아토피피부염의 면역병리학적 특성을 반영하지 못하고 있으며 한약을 이용한 약물의 개발에서도 이러한 단점을 가지고 있다. 특히 사람의 아토피피부염에서 나타나는 cytokine 발현의 biphasic pattern를 비롯하여 비만세포의 활성화에 대한 이해를 바탕으로 접근하기 위하여 기존의 단점을 극복하고 보다 더 효능이 있는 약물을 개발하는 것이 중요하다. 따라서 본 연구에서는 사람의 아토피피부염에서 cytokine의 biphasic pattern과 비만세포의 활성화에 대한 이해를 바탕으로 동물모델에서 일부 한약재 및 처방이 아토피피부염의 효능과 임상적 반응에 대한 연구를 분석하여 고찰하였다.

## 연구방법

아토피피부염 및 한약의 항아토피피부염 효능과 관련된 문헌고찰은 2010년부터 약 1년에 걸쳐 ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com>)와 미국 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology Information, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)의 Data base를 주로 이용하였다.

## 본론 및 고찰

### 1. 아토피피부염의 Th2세포-분극질환과 병기에 따른 cytokine의 biphasic pattern

아토피피부염의 발병원인측면에서 아토피피부염은 Th2-분극성 질환(Th2-polarized disease)이다. 이는 Th1세포와 Th2세포에서 분비되는 사이토카인의 불균형으로 Th2세포/Th1세포의 비가 높아진다는 것과 IgE 혈청농도의 증가를 의미한다<sup>7,8)</sup>. Cytokine의 불균형은 이들 세포에서 분비되는 cytokine에 의한 상호 활성화때 때문이다<sup>17)</sup>. Fig. 1에서처럼 Th2세포는 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13의 cytokine을 분비하며 Th1세포는 TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2의 cytokine을 분비한다. 아토피피부염에서 IgE는 Th2세포에서 분비되는 IL-4와 IL-13의 자극에 의하여 B-세포에서 생성된다. Th1세포에서 분비되는 INF- $\gamma$ 는 IL-4와 IL-13의 분비를 저해하는데 Th1세포 활성화와 INF- $\gamma$  농도가 아토피피부염에서 감소되기 때문에 IL-4와 IL-13에 의한 B-세포로부터의 IgE 생성은 더욱 증가된다. 또한 Th2세포에서 분비된 IL-5는 호산구(eosinophil) 활성을 유도하여 호산구과다증(eosinophilla)을 유발한다. 호산구과다증은 알레르기성 과민반응 유도에 직접적인 원인이 된다.

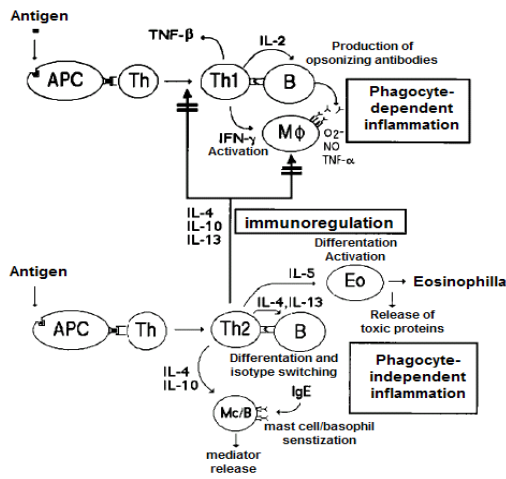


Fig. 1. Mechanism of Immune control for balance of Th1 cell and Th2 cells. APC=antigen-presenting cell, Th=T helper cell, Th1=type 1 Th, B=B lymphocyte, M=macrophage, APC=antigen-presenting cell, Th=T helper cell, Th1=type 1 Th, B=B lymphocyte, Mφ=macrophage, Eo=eosinophil, Th2= type 2 Th, Mc/B=mast cell/basophil, IFN=interferon, TNF=tumor necrosis factor, IL=interleukin. (Adapted from Romagnani)

그러나 아토피피부염이 Th2세포-분극성 질환이지만 T-세포의 활성은 아토피피부염의 진행 즉, 발병기, 급성병기 그리고 만성병기에 따라 차이가 있다. 예를 들어 아토피피부염 발병기 및 급성병기에서는 Th2세포의 활성, 만성병기에서는 Th1세포 활성이 증가한다는 것이다<sup>10-12</sup>. 또한 T-세포 활성에 따라 cytokine의 발현도 발병기와 급성병기에서는 Th2세포-유래 cytokine이 증가하고 만성병기에서는 Th1세포-유래 cytokine이 증가하는 biphasic pattern로 추정되고 되고 있다. 이러한 병기에 따른 cytokine 발현의 biphasic pattern은 사람에서 분리된 피부조직을 이용한 여러 연구를 통해 확인되었다<sup>10-12,18,19</sup>. Fig. 2는 사람의 아토피피부염 병기에 따른 cytokine 발현의 biphasic pattern과 cytokine의 종류가 정상인과 아토피피부염을 가진 환자의 피부조직으로부터 분리된 cytokine mRNA 측정을 통해 확인된 것이다<sup>20</sup>. 일반적으로 정상인의 정상조직, 아토피피부염을 가진 환자의 비병변조직(uninvolved tissue), 급성병기를 가진 조직(acute tissue, 발생 3일 이내의 홍반성 아토피피부염의 조직), 만성병기를 가진 조직(chronic tissue, 발생 2주 이상)에서 cytokine의 mRNA가 비교되었다. 아토피피부염의 가진 환자의 uninvolved skin에서는 normal skin에서보다 모든 cytokine을 분비하는 세포가 다소 증가한다. 급성병기의 acute skin에서는 uninvolved skin과 normal skin에서 보다 IL-4, IL-13 mRNA를 가진 세포가 상당히 많이 증가하지만 IL-5 mRNA를 가진 세포는 미미하게 증가한다. 반면에 acute skin에서 IFN-γ 과 IL-12 mRNA를 가진 세포는 상대적으로 크게 증가하지 않았다. 그러나 acute skin에서 이들 cytokine를 가진 세포가 chronic skin에서는 반대적인 양상을 나타낸다. Chronic skin에서는 acute skin에서 크게 증가된 IL-4와 IL-13을 발현하는 세포가 감소하며 미미하게 증가된 IL-5, IFN-γ 과 IL-12를 발현하는 세포의 수가 크게 증가되었다.

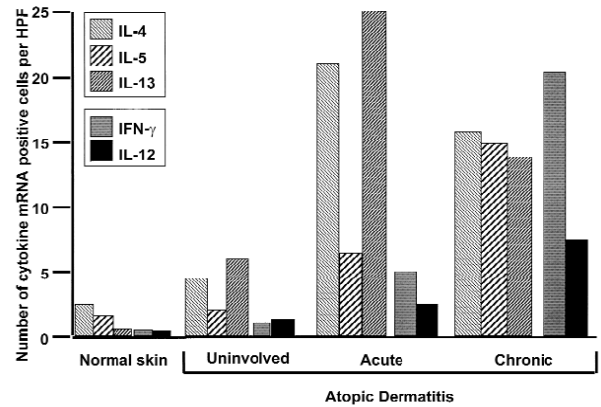


Fig 2. Biphasic cytokine expression in atopic dermatitis. Acute skin lesions are rich in TH2 (IL-4 and IL-13) cytokine expression. Chronic skin lesions show increased expression of IL-5 and IFN-γ and IL-12, with significant decrease in IL-4 and IL-13 as compared with acute lesions.(Adapted from Donald)

이와 같이 정상인 및 아토피피부염을 가진 환자의 비병변 부위와 병변부위에서의 cytokine의 mRNA를 발현하는 세포의 수가 차이가 있는 것이 확인되었다. 특히 이들 세포수는 아토피피부염의 병기에 따라 차이가 있으며 이들은 Th2세포와 Th1세포로 추정된다. Acute skin에서 IL-4, IL-13 mRNA를 가진 세포수가 증가된다는 것은 Th2세포의 증가이며, chronic skin에서의 IFN-γ mRNA를 가진 세포수의 증가는 Th1세포의 증가로 추정할 수 있다. 그러나 Th2세포에서 분비되는 IL-5를 분비하는 세포의 수가 IL-4와 IL-13과는 다르게 acute skin이 아니라 chronic skin에서 증가되었다. 이는 IL-5를 분비하는 Th2세포의 증가하였다는 것을 의미하는 것으로 아토피피부염의 만성병기에서는 Th2세포의 활성이 저하되고 Th1세포 활성이 증가된다는 아토피피부염의 면역학적 특성과는 차이가 있다. 따라서 IL-5는 Th2세포에서 분비되는 cytokine이기 때문에 chronic skin에서도 Th2세포의 활성이 이루어지는 것으로 추정된다. Chronic skin에서는 IL-5와 더불어 IL-12 mRNA를 분비하는 세포의 수도 증가되었다. IL-12는 대식세포 또는 수지상세포에서 분비되며 Th1세포의 분화를 유도한다. IL-12에 의한 Th1세포의 분화는 IL-12에 대한 수용체가 Th1세포의 막에는 있지만 Th2세포의 막에는 없다<sup>19</sup>. IL-12 수용체 발현은 IL-12와 IFN-γ 에 의해 유도되며 IL-4에 의해 저해된다. 이는 chronic skin에서 Th1세포의 수가 증가하는 것은 대식세포 활성 증가와 Th2세포의 활성 감소에 기인하는 것으로 추정된다<sup>22</sup>. 또한 병기에 따른 T-세포 활성 측면과 더불어 이들 cytokine의 biphasic pattern이 중요한 요인은 아토피피부염의 급성 및 만성 병변에서 염증 유발의 원인과 밀접한 관계로 설명되고 있다<sup>21</sup>. 아토피피부염에서 급성 피부염증(acute skin inflammation) 발생은 IL-4와 IL-13 발현, 그리고 만성 피부염증(chronic skin inflammation)은 IL-5와 IFN-γ 발현과 밀접한 관계가 있다<sup>20</sup>.

## 2. 아토피피부염에서 비만세포의 역할

아토피피부염의 소양증을 유발하는 주요 원인인 비만세포

(mast cell)도 아토피피부염의 발생 및 진행의 시기에 중요한 역할을 한다<sup>9,22</sup>. 특히 아토피피부염의 급성병기 비만세포도 Th2세포와 같이 IL-4와 IL-13을 분비하여 Th2세포를 자극하여 Th2세포-지배적인 환경을 조성하는데 기여한다.<sup>9,23</sup> 또한 비만세포는 이들 사이토카인의 분비를 통해 아토피피부염의 가장 중요한 특징인 IgE를 B-세포로부터 합성을 유도한다<sup>24-27</sup>. 비만세포는 골수의 조혈모세포(hematopoietic Stem Cell 혹은 Hematopoietic Progenitor Cell)로부터 유래하는 조혈세포이다. 비만세포의 조혈모세포는 순환계에 진입하여 최종 목적지의 조직에 도착하여 성숙된다. 아토피피부염에서 활성화된 비만세포는 Fig. 3에서처럼 3종류의 다양한 물질을 분비하여 Th2세포의 활성화 외에도 피부염증반응과 소양증을 유발한다<sup>9</sup>. 비만세포에서 분비되는 물질의 첫 번째 종류로는 단일물질 또는 단백질성 매개체(mediators)인 histamine, serotonin, heparin, chondroitin sulfates, proteases, major basic protein, acid hydrolases, cathepsin이 있다. 두 번째 종류로는 지질성 매개체인 prostaglandins, leukotrienes와 platelet-activating factor(PAF)이 있다. 세 번째 종류로는 성장인자를 비롯하여 사이토카인 및 케모카인인 TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , MIP-1 $\alpha$ , MCP-1, VEGF, IFN- $\alpha$  /  $\beta$  /  $\gamma$ , GM-CSF, IL-1 $\alpha$  /  $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18와 IL-25 등이 있다. 비만세포에서 분비되는 이러한 매개체 및 사이토카인은 면역반응을 변화시키는 신호전달물질로 작용한다. 비만세포로부터 이들 물질 분비는 비만세포의 표면에 존재하는 IgE-고친화 수용체 발현 때문이다<sup>25,28</sup>. 항원에 노출되어 IgE-고친화 수용체에 IgE가 결합하게 되면 수용체가 합치거나 서로 연결되어 비만세포의 활성이 이루어진다.

### 3. 아토피피부염 동물모델에서 일부 한약 및 처방의 cytokine 과 비만세포에 대한 영향

이와 같이 사람의 아토피피부염 병기에 따라 cytokine의 발현을 비롯하여 비만세포의 활성 변화가 유도된다. 물론 이러한 변화가 모든 아토피피부염을 가진 사람들에게 동일하게 적용할 수 있을 정도로 면역병리학적 기준을 설정하는 것은 쉽지가 않다. 특히 사람의 아토피피부염은 IgE 혈청농도에 따라 내인성 아토피피부염과 외인성 아토피피부염이 있다.<sup>7</sup> 외인성 아토피피부염은 외부의 알러젠에 의해 유발되며 성인 환자의 70-80%에서 IgE 혈청농도가 증가하는 특성을 가지고 있다<sup>29,30</sup>. 반면에 내인성 아토피피부염은 성인 환자의 20-30% 정도에서 확인되고 있으며 낮은 IgE 혈청농도를 보이는 특성이 있다. IgE 혈청농도가 T-세포와 비만세포에서 분비되는 cytokine에 의해 영향을 받는다는 점을 고려하면 아토피피부염의 병기에 따라 cytokine의 발현의 biphasic pattern을 적용하기 어려운 점이 있다. 그러나 IgE가 증가하는 외인성 아토피피부염이 발생과 진행하는데 cytokine의 biphasic pattern 발현이 이루어지기 때문에 환자의 70-80%에서는 cytokine의 biphasic pattern 발현을 예측할 수 있다.

한약의 아토피피부염 효능은 한약재 및 특정 성분, 그리고 처방의 도포와 경구투여를 통해 아토피피부염-유도 동물모델에서 확인되고 있다. 아토피피부염의 동물모델은 다양한데 이 들에서 발생하는 임상증상과 면역학적 변화가 사람에게 발생하는 것과 유사성이 한약을 이용한 아토피피부염 치료제 개발에 중요하다. 특히 아토피피부염이 유도된 동물모델에서 병기에 따른 사람과 유사한 cytokine과 비만세포 변화에 대한 한약의 효능은 사람에게 대한 아토피피부염 치료제로써 가능성이 더욱 높다고 할 수 있다.

아토피피부염의 동물모델은 1997년 NC/Nga 마우스로부터 아토피피부염-유사 피부병변이 제시된 후 다양하게 개발되어 왔다<sup>13-16</sup>. 일반적으로 아토피피부염 모델을 위한 동물은 주로 마우스가 이용되는데 다음과 같은 2가지 모델인 ① 자연 발생적으로 피부병변이 발생하는 NC/Nga 마우스 모델 ② 단일 또는 복합 알러젠의 피내 투여에 의한 감작(sensitization, 일차 면역반응을 유발하거나 과민성반응을 유도하기 위한 알러젠 또는 항원 투여)과 야기(challenge, 감작된 동물에 동일한 항원을 재투여하여 면역세포의 기억기능에 의해 유발되는 면역반응)의 hapten-유발 모델이 널리 이용되고 있다. 이외에도 Tape-stripping/epicutaneous OVA sensitization, 집먼지 진드기-폐치 모델, 유전자의 형질전환 및 유전자 제거의 유전자 조절을 통한 아토피피부염 모델이 있다. Table 1는 아토피피부염의 NC/Nga 마우스 모델과 hapten-유발 모델에 대한 특성을 나타낸 것이다.<sup>15</sup> 비록 아토피피부염의 동물 모델이 사람에서 발생하는 유사한 병변과 특성을 나타내지만 재현성, 반복적인 투여 그리고 질환이 유발하기까지의 장기간의 전구단계 등에서 단점이 있다. 특히 사람에의 아토피피부염 유발과 관련되어 약 20여 종류의 유전자 결함이 확인되고 있다는 측면에서 이들 동물 모델은 사람의 아토피피부염 특성을 반영하기에는 어려움이 있다.

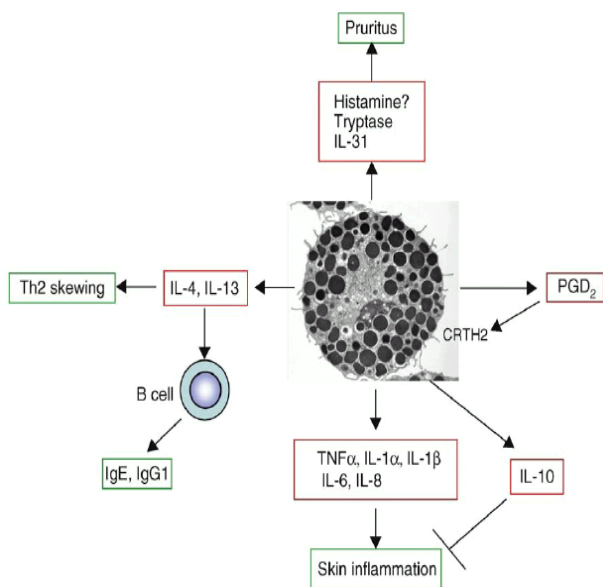


Fig. 3. Roles of mast cells in atopic dermatitis. CRTH2: chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells, PGD2:prostaglandin D2 (Adapted from Kawakami).



Table 1. Comparison of mouse models for atopic dermatitis

변수	NC/Nga 마우스 모델	Hapten-유도 모델
아토피피부염-유사 병변 발생률	약 50%	100%
아토피피부염 병변 유도를 위한 추가 도포	진드기추출물, 황색포도상구균( <i>Staphylococcal aureus</i> )에서 분비되는 enterotoxin B, Hapten	없음
발병시기	8-17 주	Hapten 도포 후 30일
재현성	미약에서 높은 재현성의 다양한 범위	좋음
필요한 사육 환경	외부 환경의 공기가 이동이 가능한 사육실	없음
유용성	제한적: Th2세포- 및 IgE-비의존성 피부염 병변	마우스와 hapten 변경을 통해 다양함

(Adapted from Shiohara)

1) 홍삼(Red ginseng)

홍삼열수추출물(Korean red ginseng, KRG, *Panax ginseng* C.A. Meyer)의 경구투여를 통해 아토피피부염을 가진 NC/Nga 마우스에서 효능이 확인되었다<sup>31)</sup>. NC/Nga 마우스의 아토피피부염 유발은 1주 동안 5% TNCB-배부위의 1회 감작과 2주 동안 1% TNCB-등부위 및 귀부위의 2회에 걸쳐 이루어졌다. 양성대조군은 substance P(통각을 유도하는 물질)의 길항제인 aprepitant와 아토피피부염 치료제로 사용되고 있는 비스테로이드성 항염증 치료제 pimecrolimus 연구이며 홍삼추출물의 효능과 비교하였다. 감작을 유도하기 2주 전부터 주당 6회에 걸쳐 6주 동안 홍삼추출물(200 mg/kg KRG)과 aprepitant는 경구투여, pimecrolimus연구는 국소병변 도포되었다. Fig. 4의 A)에서처럼 외인성 아토피피부염에서 증가하는 IgE 혈청농도에 대한 홍삼추출물의 영향을 나타낸 것이다. 아토피피부염에 의해 증가된 IgE 혈청농도가 홍삼추출물에 의해 거의 정상대조군 수준으로 감소되었다. 양성대조물질인 aprepitant와 pimecrolimus연구에 의해서도 IgE 혈청농도가 감소되었다. 따라서 홍삼추출물은 아토피피부염의 전형적인 지표인 IgE 혈청농도를 감소시키는 것으로 추정된다.

이와 같이 홍삼추출물의 경구투여에 의해 아토피피부염 증상과 IgE 혈청농도가 감소되었다. 이와 더불어 Th1과 Th2세포에서 분비되는 사이토카인에 대한 홍삼추출물의 영향을 확인하기 위하여 귀부위의 조직에서 TNF- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ 와 IL-4의 mRNA 농도가 측정되었다. Fig. 4의 B), C)와 D)는 아토피피부염 유도도 홍삼추출물과 양성대조물질의 TNF- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ 와 IL-4의 mRNA 농도에 대한 영향을 나타낸 것이다. Fig. 4의 B)에서처럼 아토피피부염 유도에 의해 정상대조군보다 Th2세포에 분비되는 IL-4 mRNA 농도가 유의하게 증가되었다. 그러나 홍삼추출물과 aprepitant에 의해서 IL-4 mRNA 농도에 영향은 없지만 pimecrolimus연구는 유의하게 감소되었다. Fig. 4의 C)와 D)에서처럼 아토피피부염 유도에 의해 Th1의 사이토카인인 TNF- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ 의 mRNA 농도가 유의하게 증가하였고 홍삼추출물과 pimecrolimus연구에 의해 유의하게 감소되었다. 반면에 aprepitant에 의한 이들

사이토카인의 mRNA 농도에 대한 영향이 없었다. 따라서 홍삼추출물은 아토피피부염이 유도된 귀조직에서 Th2세포에서 분비되는 IL-4 mRNA 농도에는 영향이 없지만 Th1세포에서 분비되는 TNF- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ 의 mRNA 농도 감소를 유도한다. 아토피피부염 유도도 IgG 혈청농도가 증가되는 것은 사람에서는 외인성 아토피피부염으로 규정할 수 있다. 이러한 IgE의 감소는 홍삼이 아토피피부염에 대한 효능이 있는 것으로 추정된다. 사람에서 아토피피부염의 병기를 고려할 때 본 연구에서 유도된 아토피피부염은 Th2세포의 IL-4와 Th1세포의 TNF- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$  cytokine이 모두 증가하였기 때문에 급성병기와 만성병기가 혼재한 병기라고 할 수 있다. 홍삼추출물에 의해 Th2세포의 cytokine에는 영향이 없고 Th1세포의 cytokine에 대해서는 감소를 유도하였다. 이는 아토피피부염 유도에 의해 증가된 IgE 혈청농도가 홍삼추출물에 의해 감소되는 이유가 Th1세포 활성 억제에 기인하는 것으로 추정되는 근거가 된다. 일반적으로 아토피피부염에서 IgE의 증가는 Th2세포에서 분비되는 IL-4에 의해 활성화된 B-세포에 기인한다<sup>7,8)</sup>. 이러한 점을 고려할 때 홍삼추출물에 의한 Th1세포 활성 억제를 통한 IgE 감소과정에 관한 설명이 필요할 것으로 사료된다.

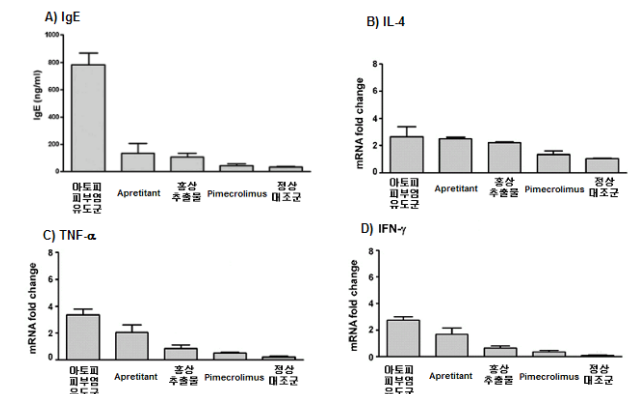


Fig. 4. Effects of Red ginseng-extracts treatment or aprepitant treatment on serum IgE, and on mRNA expression of IL-4, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  production induced by TNCB in NC/Nga mice. (Adapted from Lee Ji Hyun)

2) 지황(Rehmannia glutinosa)

집먼지 진드기인 *Dermatophagoides farinae*로부터 유래된 추출물 연구로 유도된 아토피피부염을 가진 NC/Nga 마우스를 통해 지황추출물(*Rehmannia glutinosa* extract)의 아토피피부염 효능이 확인되었다<sup>32)</sup>. 지황은 70% ethanol로 추출되어 국소도포를 할 수 있는 연구로 조제되었다. 마우스의 아토피피부염은 집먼지 진드기 연구를 주당 2회로 3주 동안 6회 도포하여 유도되었다. 또한 0.1% tacrolimus 연구가 양성대조물질로 이용되었다. Tacrolimus는 조직이식 시에 발생하는 면역반응을 감소시키는 면역억제제의 일종이다. 지황연구와 tacrolimus연구는 집먼지 진드기 연구를 4회 도포한 후 1회/1일 23일 동안 아토피피부염 병변에 도포되었다.

Fig. 5는 아토피피부염 유발 후 histamine과 IgE의 혈청농도를 측정된 것이다. Histamine은 비만세포의 과립이 탈과립하면서 방출되어 알레르기 염증을 유도하거나 혈관확장, 혈

관투과성, 흥반, 기관지 및 위장관 수축, 점액분비를 유도한다<sup>33,34</sup>. Fig. 5의 A)에서처럼 아토피피부염 유발로 histamine 혈청농도가 증가되었지만 지황연고와 tacrolimus의 도포는 감소되었다. 진드기연고 도포로 NC/Nga 마우스의 아토피피부염 모델을 이용한 대부분의 연구에서 IgE 혈청농도가 증가된다. Fig. 5의 B)에서처럼 진드기연고에 의해 IgE 혈청농도가 증가되었다. 그러나 진드기연고 도포에 의해 증가된 IgE 혈청농도가 지황연고와 tacrolimus연고에 의해 오히려 증가되었다. 지황연고 도포로 귀조직의 아토피피부염의 병변이 완화된 것을 고려할 때 이러한 결과는 지황연고와 tacrolimus연고의 진드기연고-유도 아토피피부염에 대한 효능인 IgE와는 독립적으로 이루어진다는 것을 의미한다.

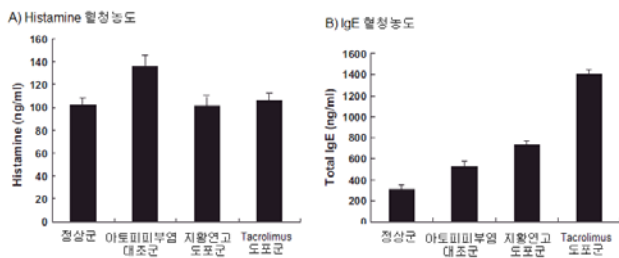


Fig. 5. Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on serum histamine and total IgE levels (Adapted from Sung Yoon-Young).

일반적으로 IgE 증가는 Th2세포에서 분비되는 IL-4의 자극으로 B-세포에서 합성되어 분비된다.<sup>7,8</sup> 따라서 아토피피부염 유도에 의해서 IgE가 증가되었기 때문에 IL-4 농도가 귀조직에서 증가되어야 한다. Fig. 6의 A)에서처럼 진드기연고 도포에 의해 귀조직에서 IL-4의 mRNA가 유의하게 증가되었다. 또한 지황연고에 의해서 IL-4의 mRNA가 유의하게 감소되었다. 따라서 지황연고는 Th2세포에서 IL-4 분비를 저하시키는 것으로 이해된다. 이러한 결과로 볼 때 지황연고에 의해 IL-4가 감소되어 IgE 혈청농도도 감소되어야 하는 것이 당연하지만 지황연고에 오히려 IgE가 증가되었다. 이는 귀조직에서는 비록 지황연고에 의해 IL-4가 감소되었지만 귀와 같은 국소적인 부위의 감소가 전신혈관의 IgE 혈청농도에 영향을 주지 않는 것으로 설명되었다<sup>32</sup>. 지황연고는 또한 Th1세포의 활성을 감소시키는 것으로 확인되었다. Fig. 6의 B)에서처럼 아토피피부염에 의해 귀조직의 TNF- $\alpha$  mRNA가 유의하게 증가되었으나 지황연고에 의해 감소되었다. TNF- $\alpha$ 는 Th1세포에서 분비되는 INF- $\gamma$ 의 자극에 의해 대식세포에서 분비된다<sup>17</sup>. 따라서 지황연고에 의한 TNF- $\alpha$ 의 감소는 Th1세포의 활성 억제에 기인하는 것으로 추정된다. 지황추출물로 인한 histamine 감소는 IL-4 감소를 통해 설명된다. 일반적으로 비만세포의 histamine 방출은 Th2세포의 활성에 의한 IL-4와 IgE에 기인한다<sup>25,28</sup>. 특히 IgE는 비만세포의 활성에 의해 증가되는 막표면의 IgE-고친화 수용체에 결합하여 histamine 방출을 유도한다. 즉 지황추출물로 IL-4는 감소되었지만 IgE는 증가되었다. 따라서 지황추출물로 인한 histamine 혈청농도의 감소는 Th2활성 억제로 IL-4가 감소되는 것으로 추정된다. 그러나 IgE 혈청농도의 증가는 귀조직

에서의 아토피피부염 유도가 전신혈관계에 반영에 반영되지 않고 histamine 혈청농도 감소는 지황추출물의 영향으로 해석하는 것은 다소 논리적으로 맞지 않는 모순이 있다. 그러나 지황에 의한 아토피피부염에 의한 효능은 Th2세포 및 Th1세포 활성 억제 때문으로 추정된다.

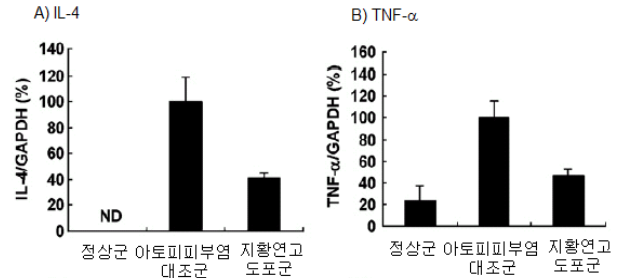


Fig. 6. Effects of RGE on DfE-induced mRNA expression levels of cytokines, IL-4 and TNF- $\alpha$  in the ear lesions of NC/Nga mice. DfE: Extracts from *Dermatophagoides farinae* (Adapted from Sung Yoon-Young)

### 3) 소풍양제탕

소풍양제탕은 생지황, 목단피, 당귀, 백강잠, 천궁, 감초, 방풍, 형개, 적작약, 금은화, 연교, 부평초, 서각, 황금과 박하로 구성된 탕제이다. 소풍양제탕은 전통적으로 소양증 치료를 위한 처방전으로 이용되었다. 소풍양제탕의 아토피피부염 효능 확인을 위해서 소풍양제탕의 분말을 만들어 20, 40, 60 mg을 물로 희석하여 마우스의 경구로 투여되었다<sup>35</sup>. 아토피피부염 유도는 NC/Nga 마우스의 등부위에 0.1% DNCB를 주 3회 10주 동안 도포하여 이루어졌다. Fig. 7의 A)는 아토피피부염을 가진 NC/Nga 마우스의 IgE 혈청농도에 소풍양제탕의 영향을 나타낸 것이다. 아토피피부염 유도로 IgE 혈청농도가 유의하게 증가되었으며 소풍양제탕 20mg 및 40mg 투여를 통해 IgE 혈청농도가 감소되었다. IgE 혈청농도의 감소는 소풍양제탕이 IgE 생성을 촉진하는 Th2세포의 활성을 억제하여 아토피피부염 효능을 나타내는 것으로 추정된다. 이와 같은 추정은 Th2세포에서 분비되는 케모킨의 일종인 TARC(thymus- and activation-regulated chemokine, 흉선 및 활성화-조절 케모킨)에 대한 소풍양제탕의 영향을 통해 확인된다. 외인성 아토피피부염에서 랑게르한스세포 ((Langerhans cell)가 TARC를 분비하여 Th2세포와 호산구의 침윤을 촉진하며 이는 외인성 아토피피부염에서 Th2세포 활성이 지배적인 환경을 유도하는 기전이다<sup>7</sup>. Fig. 7의 B)는 사람의 각질형성세포인 HaCaT세포에서 분비되는 TARC 농도에 대한 소풍양제탕의 영향을 나타낸 것이다<sup>35</sup>. HaCaT세포에 TARC 유도물질인 TNF- $\alpha$ 와 INF- $\gamma$ 를 처리한 후 소풍양제탕을 투여하여 1,000  $\mu$ g/ml 투여군에서 TARC 농도가 유의하게 감소되었다. 이는 Th2세포에서도 소풍양제탕이 TARC의 분비를 억제할 수 있기 때문에 Th2세포의 활성 억제로 추정할 수 있다. 따라서 소풍양제탕은 DNCB-유도 아토피피부염을 가진 NC/Nga 마우스에서의 IgE 혈청농도 증가는 소풍양제탕이 Th2세포의 활성을 억제하는 것으로 추정된다.

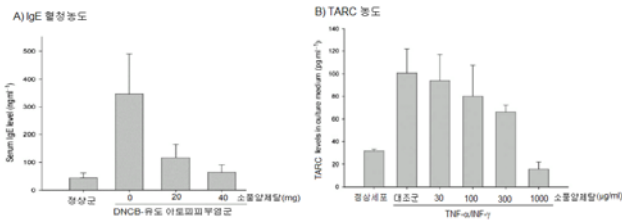


Fig. 7. Effects of Sopungyangjae-Tang on the serum IgE levels in DNFB-applied Nc/Nga mice (A), and on the TNF- $\alpha$  /INF- $\gamma$  -induced production of TARC in the HaCaT cells (B). TARC: thymus- and activation-regulated chemokine (Adapted from Pokharel)

4) 억간산

억간산은 창출, 복령, 천궁, 당귀, 시호, 감초, 조구등으로 구성된 산제이다. 아토피피부염의 유도는 NC/Nga 마우스를 약 12주 동안 사회적 격리를 통해 이루어졌다<sup>36)</sup>. 사회적 격리에 의한 아토피피부염 유도는 개체마다 마우스의 공간 격리로 호르몬 변화가 발생한다. 사회적 격리와 동시에 억간산을 분말하여 0.5%와 1.0%을 식이와 혼합하여 투여하였다. 약 12주의 사회적 격리를 시켜 아토피피부염에 대한 영향을 확인하였다. 사회적 격리에 의해 발생하는 아토피피부염은 일반적으로 hapten이나 진드기추출물 항원의 도포에 의한 병변과 다소 차이가 있어 아토피피부염-유사 피부염으로 불리기도 한다<sup>37,38)</sup>. 아토피피부염-유사 피부염 발생은 스트레스에 의한 호르몬 분비로 설명되고 있다<sup>39,40)</sup>. 스트레스는 corticotropin-releasing hormone활성을 유도한다. 시상하부에서 분비된 corticotropin-releasing hormone는 뇌하수체에서 ACTH (adrenal corticotropic hormone)의 분비뿐 아니라 ACTH에 의한 부신피질을 자극하여 corticosterone과 같은 17-OH corticoid(cortisone, cortisol 등) 분비를 유도한다. Corticotropin-releasing hormone과 corticosterone은 비만세포의 침윤과 탈과립화를 촉진하게 된다. 따라서 스트레스에 의한 corticotropin-releasing hormone 분비는 사회적 격리된 마우스에서 염증반응을 유도하는데 결정적인 역할을 한다. Fig. 8의 A)에서 처럼 12주 동안 사회적 격리를 통해 NC/Nga에서 corticosterone이 증가하였으며 1% 억간산 투여로 유의하게 감소되었다. 또한 Fig. 8의 B)에서 처럼 사회적 격리 12주 후 피부에 침윤된 비만세포와 호산구가 증가하였지만 1% 억간산의 침윤이 유의하게 감소되었다. 따라서 억간산에 의한 아토피피부염-유사 피부염효능은 시상하부에서의 corticotropin-releasing hormone 분비 억제를 통해 피부에서의 염증반응을 유발하는 비만세포의 증식과 침윤 억제 때문으로 추정된다.

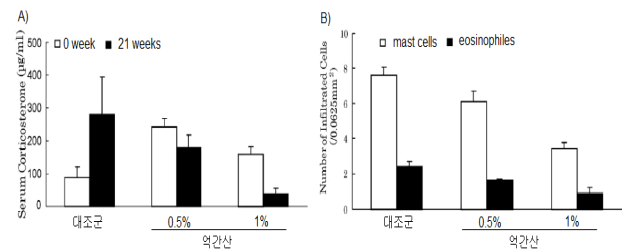


Fig. 8. Effects of Eokgansan on serum corticosterone levels and immune cells in the NC/Nga mice. (Adapted from Jiang).

이와 같이 사회적 격리를 통해 유도된 아토피피부염-유사 증상을 가진 군에서 비만세포가 증가되는 것이 확인되었다. 이는 Th2세포에 의해 비만세포가 활성화된다는 측면에서 사회적 격리에 의한 아토피피부염은 IgE가 증가하는 외인성 아토피피부염으로 추정된다. 또한 비만세포의 증가는 Th2세포가 지배적인 환경을 조성한다.<sup>9,23)</sup> 따라서 억간산에 의한 비만세포의 수 감소는 Th2세포 활성 저해 또는 Th1세포 활성 증가에 기인하는 것으로 추정된다.

5) 동충하초

노랑다발 동충하초(*Cordyceps bassiana*)의 자실체 (fruiting body, 균류의 포자형성체로 버섯의 다른 용어)를 에탄올로 추출 후 다시 n-butanol 분획에 의한 *Cordyceps bassiana*의 n-butanol 분획물(CBBF, n-butanol fraction of *Cordyceps bassiana*)이 아토피피부염에 대한 효능이 확인되었다<sup>41)</sup>. 동충하초추출물은 동결건조를 통해 분말하여 바셀린(vaseline)과 함께 5, 10과 20 mg/g 농도로 피부에 1일 2회의 12일 동안 아토피피부염 부위에 국소적으로 도포되었다. 아토피피부염은 일반 환경에서 사육된 NC/Nga 마우스에 0.2% DNFB(2,4-dinitrofluorobenzene) 150  $\mu$ l을 주당 2회의 4주 동안 등부위 도포를 통해 유도되었다. 일반적으로 아토피피부염에서 비만세포는 활성화되어 다양한 물질을 분비하여 면역세포의 활성화에 의한 피부염증반응과 소양증을 유발한다<sup>9)</sup>. DNFB에 의해 유도된 아토피피부염에서의 비만세포의 침윤이 확인되었는데 Fig. 9에서 처럼 정상군과 비교하여 아토피피부염에서 비만세포가 이동 또는 증식되어 침윤이 증가되었다. 그러나 이러한 비만세포의 침윤은 동충하초분획물에 의해 유의하게 감소되었다. 따라서 동충하초분획물은 아토피피부염에서 비만세포의 침윤을 억제하는 것으로 추정된다. 비만세포 내에는 과립이 존재하며 자극에 의해 탈과립화가 되면 histamine이 방출되며 방출된 히스타민은 정맥이나 모세혈관에서 국소적인 충창을 유발하게 된다<sup>42,43)</sup>. 또한 비만세포 내에는 cyclooxygenase와 lipooxygenase가 존재하여 arachidonic acid로부터 염증매개물질과 알레르기 증상 유발물질의 생성을 촉진하게 된다. Fig. 9에서 처럼 동충하초추출물은 아토피피부염-유도군에서 증식된 비만세포의 수를 유의하게 감소시키는 것을 확인되었다. 또한 비만세포의 증식과 자극에 의해 아토피피부염-유도군에서 histamine 혈청농도가 증가되었지만 동충하초분획물에 의해 유의하게 감소되었다. 동충하초추출물에 의한 histamine 감소는 비만세포의 감소 때문으로 추정된다.



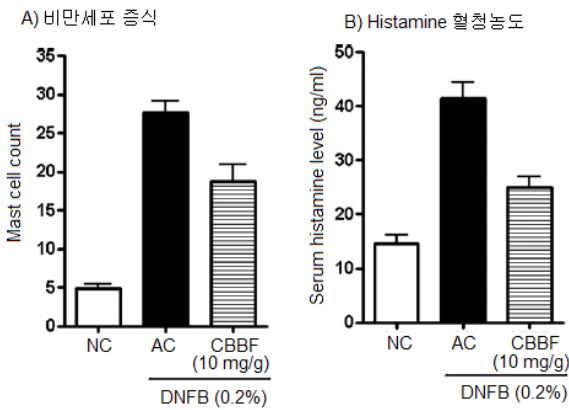


Fig. 9. Effects of CBBF on the serum histamine level and mast cell infiltration in the skin lesions of DNFB-treated NC/Nga mice. (Adapted from Wu)

Th2세포의 활성이 지배적인 아토피피부염에서 비만세포는 두 경로를 통해 자극과 증식된다. Th2세포는 IL-4, IL-10과 IL-13의 사이토카인을 분비하는데 두 경로는 IL-4와 IL-10에 의한 비만세포의 직접적인 자극과 B-세포에서 생성되는 IgE의 결합을 통한 경로로 요약된다. 자극된 B-세포는 IgE를 분비하여 비만세포의 감작을 유도한다. Fig. 10의 A)에서처럼 아토피피부염에 의해서 IgE 혈청농도가 증가하였고 동충하초분획물 10 및 20 mg/g 투여용량에서 유의하게 감소되었다. Fig. 10의 B)는 IL-4 양성반응-Th2세포(IL-4 positive Th2-cell)의 염색을 나타낸 것이다. IL-4 양성반응-Th2세포란 Th2세포가 IL-4를 함유하고 있기 때문에 IL-4 염색을 통해 Th2세포의 존재 또는 침윤된 Th2세포를 의미한다. 아토피피부염 병변에서 IL-4 양성반응-Th2세포가 증가하고 동충하초분획물에 의해 감소되었다. 따라서 동충하초분획물은 아토피피부염에서 IgE 혈청농도의 감소를 유도하는데 이는 Th2세포 활성 저해와 이에 의한 IL-4 생성 억제에 기인하는 것으로 추정된다.

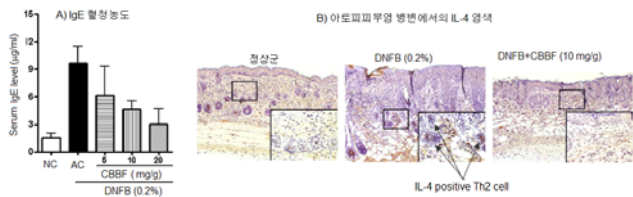


Fig. 10. Effects of CBBF on the serum IgE level and cytokine immunoreactivity in the skin lesions of DNFB-treated NC/Nga mice. NC; normal control, AC: DNFB; DNFB-induced atopic dermatitis, CBBF: n-butanol fraction of *Cordyceps bassiana*. (Adapted from Wu)

이외에도 동충하초분획물은 IFN- $\gamma$  감소를 유도하였는데 이는 Th1세포의 활성도 동충하초추출물에 의해 감소된다는 것을 의미한다. NC/Nga 마우스에 약 2주 동안의 DNFB 도포를 통해 유도된 아토피피부염에서 IgE 혈청농도가 증가된다는 것은 Th2세포 지배적인 환경의 아토피피부염으로 추정된다. 그러나 IFN- $\gamma$ 의 증가는 약 2주의 동충하초분획물의 투여 기간을 통해 Th2세포의 지배환경에서 Th1세포의 지배환경으로 전환 때문이다. 이와 같이 NC/Nga 마우스에서

DNFB-유도 아토피피부염의 병변을 완화시키는 효능이 동충하초분획물에서 확인되었다. 동충하초분획물의 효능은 Th2세포 활성 억제를 통한 IL-4 생성 저해 때문이다. 특히 IL-4 생성 저해는 B-세포에서의 IgE 생성을 저해하여 비만세포 감작 저해에 의한 이동 및 침윤의 감소를 유도한다. 또한 동충하초분획물은 Th1세포 활성도 저해하기 때문에 아토피피부염 효능은 Th2세포뿐 아니라 Th1세포 활성 저해로 추정된다. 특히 Th2세포 및 Th1세포 모두 증가하기 때문에 사람의 경우 아토피피부염의 급성병기에서 만성병기로 전환되는 병기 해당되는 것으로 추정된다.

6) 생강나무

생강나무(*Lindera obtusiloba*)는 생강 냄새가 난다고 하여 붙여진 이름으로 가지를 말린 것을 황매목이라고 한다. 주로 신경통, 어혈동통, 질타손상 등에 치료제로 이용되어 왔다<sup>44</sup>. 생강나무의 열수추출물(*Lindera obtusiloba* water-extract, LOWE)을 분말하여 분말도포를 통해 집먼지 진드기연구에 의해 유도된 아토피피부염에 생강나무의 효능이 확인되었다.<sup>45</sup> 아토피피부염 유도는 BALB/c 마우스의 귀에 hapten인 1% DNCB(dinitrochlorobenzene)를 도포하여 감작 유도 7일 후 DNCB 및 진드기연구 도포로 이루어졌다. DNCB 및 진드기연구는 주 1회로 4주 동안 도포되었다. 생강나무추출물은 감작 7일과 야기 7일 후인 2주부터 매일 3주간 도포되어(Fig. 11) IgE 혈청농도 변화를 나타낸 것이다. 도포된 생강나무추출물은 1%와 5%의 투여군으로 이루어졌다. 아토피피부염에 의해 IgE 혈청농도가 시간 경과에 따라 증가하였다. 아토피피부염 유도 7일에서보다 21일에서 IgE 혈청농도가 크게 증가하였는데 이는 아토피피부염의 병기 측면에서 Th2세포-지배적인 환경의 급성병기가 지속적으로 유지되었다는 것을 의미한다. 증가된 IgE 혈청농도는 5% 생강나무추출물에 의해 유의하게 감소되었는데 생강나무추출물은 아토피피부염이 유도된 BALB/c 마우스의 IgE 혈청농도를 감소시키는 것으로 추정된다. 이 연구에서는 아토피피부염 유도에 의해 비만세포의 수와 histamine 혈청농도가 증가하였지만 생강나무추출물에 의해 감소되었다. 아토피피부염에서 IgE를 분비하는 B-세포와 histamine을 분비하는 비만세포는 Th2세포에서 분비되는 IL-4와 IL-13 사이토카인에 기인한다.

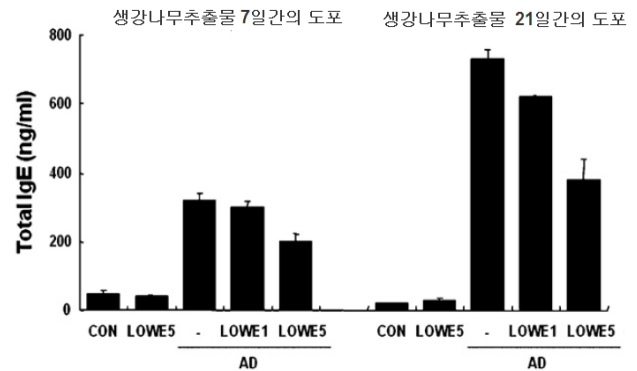


Fig. 11. Effects of *Lindera obtusiloba* water-extract on serum total IgE. \* LOWE: *Lindera obtusiloba* water-extract. (Adapted from Eun-Ju Choi)



Fig. 12에서처럼 아토피피부염에 의해 IL-4와 IL-13뿐 아니라 IL-31 mRNA가 증가되었지만 생강나무추출물에서 의해서 이들 mRNA가 용량-의존적으로 귀조직에서 감소되었다. 따라서 생강나무추출물에 의한 IgE와 histamine 혈청농도 감소는 Th2세포에 의한 사이토카인 분비 억제 때문이다. 그러나 염증유발 사이토카인인 TNF- $\alpha$  도 생강나무추출물에 의해 유의하게 감소되었다. 이는 아토피피부염 유도에 의해 Th2세포와 Th1세포 모두가 활성이 이루어지는 급성병기와 만성병기가 혼재한 상황으로 이해된다. 따라서 생강나무추출물에 의한 항아토피피부염 효능은 Th1세포 및 Th2세포 모두의 활성 억제 때문으로 추정된다.

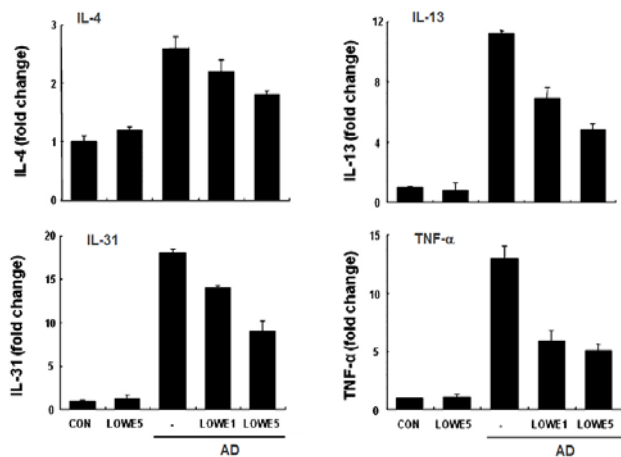


Fig. 12. Effects of *Lindera obtusiloba* extracts on the expression of cytokines in ear.  
\* LOWE: *Lindera obtusiloba* water-extract. (Adapted from Eun-Ju Choi)

## 요약 및 결론

아토피피부염을 가진 다양한 동물모델에서 일부 한약재 및 처방인 지황, 소풍양제탕, 역간산, 동충하초 그리고 생강나무 등의 추출물이 아토피피부염에 효능이 있는 것으로 확인되었다. 대부분의 동물모델에서는 IgE가 증가되었는데 이는 IgE 혈청농도의 증가 유무에 따라 결정되는 외인성 또는 내인성 아토피피부염 중 외인성 아토피피부염에 해당된다. 따라서 이들 한약은 외인성 아토피피부염에 효능이 있는 것으로 추정된다. 그러나 사람의 아토피피부염에서 cytokine 발현은 질환의 병기에 따라 biphasic pattern이 확인되고 있어 이들 한약과 biphasic pattern의 이해가 무엇보다도 필요할 것으로 사료된다.

사람의 아토피피부염에서 cytokine의 biphasic pattern은 사람의 피부병변에서 분리된 조직을 조사한 여러 연구의 분석을 통해 확인되었다<sup>10-12,18,19</sup>. 급성병기에서 IL-4, IL-13 cytokine이 증가하며 이를 분비하는 Th2세포 활성이 증가하는 반면에 만성병기에서는 IFN- $\gamma$  cytokine이 증가하며 이를 분비하는 세포인 Th1세포 활성이 증가된다. 일반적으로 Th1세포와 Th2세포에서 분비되는 cytokine의 불균형으로 아토피피부염에서는 Th2세포/Th1세포의 비가 높아진다. 이러한 측면에서 사람의 아토피피부염 급성병기에서는 Th2세포가 분비하는 cytokine인 IL-4, IL-13이 증가되었기 때문에

Th2세포가 지배적인 환경이 된다. 반면에 만성병기는 Th1세포가 분비하는 IFN- $\gamma$ 가 증가하기 때문에 Th1세포의 지배적인 환경이 조성된다고 할 수 있다. 그러나 만성병기에서 IL-4, IL-13 cytokine은 급성병기에서보다 양적인 측면에서 감소하지만 정상군보다 훨씬 높은 농도로 존재한다. 또한 Th2세포에서 분비되는 IL-5 cytokine이 급성병기에서보다 만성병기에서 유의하게 높기 때문에 만성병기는 단순히 Th1세포의 지배적인 환경이 아니라 Th2세포와 Th1세포의 활성이 혼재한 상황이라고 할 수 있다. 따라서 사람의 아토피피부염에서 병기에 따라 cytokine 발현이 biphasic pattern을 나타내지만 T-세포 활성은 급성병기에서는 Th2세포 활성이 지배적이고 만성병기에서는 Th2세포와 Th1세포의 활성이 혼재하는 환경으로 볼 수 있다.

사람의 아토피피부염에서 cytokine의 biphasic pattern과 병기에 따른 T-세포 활성에 대한 이해는 궁극적으로 효능이 더 좋은 아토피피부염치료 약물을 개발할 수 있는 이론적 근거가 된다. 한약의 효능을 확인하기 위해 Table 2에서처럼 다양한 동물모델과 유도물질이 응용되었다. 또한 Th1세포와 Th2세포에서 분비되는 cytokine를 비롯하여 IgE가 아토피피부염이 유도된 동물모델에서 증가되었다. 그러나 사람의 병기에 따른 cytokine의 biphasic pattern은 아토피피부염 유도부터의 관찰이 필요하기 때문에 이들 연구에서 확인은 되지 않았다. 일반적으로 사람의 아토피피부염에서 급성병기에서 Th2세포에서 분비되는 IL-4와 IL-13 증가, 만성병기에서 Th1세포에서 분비되는 IFN- $\gamma$ , Th2세포에서 분비되는 IL-5 증가라는 biphasic pattern과 비교했을 때 동물모델에서의 cytokine은 Th1세포와 Th2세포의 활성이 혼재한 상황이라고 할 수 있다. 그러나 이러한 혼재한 상황을 사람의 아토피피부염을 만성병기로 분류하기에는 cytokine의 발현에서 차이가 있다. 사람의 만성병기에서는 Th2세포에서 분비되는 IL-4가 급격히 감소하며 IL-5가 증가한다. 그러나 동물모델에서는 IL-4가 증가하고 IL-5는 거의 대부분의 연구에서 측정되지 않았다. 따라서 사람의 아토피피부염과 동물모델에서의 cytokine 변화는 차이가 있다고 할 수 있다. 이러한 cytokine 발현의 차이에서는 T-세포의 활성 측면에서도 이해할 수 있다. 동물모델에서는 Th2세포와 Th1세포의 활성이 증가되지만 사람의 아토피피부염에서는 급성병기에서는 Th2세포의 활성이 증가하지만 만성병기에서는 Th2세포 활성이 감소하고 Th1세포 활성이 증가된다고 할 수 있다. 특히 사람의 아토피피부염 만성병기에서는 IL-12 cytokine이 분비되어 Th1세포의 지배적인 환경이 조성된다.

결론적으로 동물모델에서 cytokine 발현은 Th1세포와 Th2세포의 활성에 의해 이루어지며 각종 한약재 및 처방의 아토피피부염 효능은 Th1세포 및 Th2세포 활성의 억제에 기인하는 것으로 추정된다. 그러나 한약재의 보다 더 좋은 효능과 아토피피부염의 임상적 응용 및 치료율을 높이기 위해서는 사람과 유사한 cytokine발현이 동물모델에서도 이루어져야 할 것으로 사료된다. 또한 사람의 아토피피부염에서 소양증을 관리 및 치료할 수 있는 약물이나 어떠한 방안이 필요하다. 일반적으로 사람의 아토피피부염에서 소양증이 비만세포의 histamine 분비와 밀접한 관계가 있고 특히 비만세포는 아토피피부염의 발생 및 진행의 시기에 중요한 역할을 한다<sup>9,22</sup>.

이러한 비만세포의 중요성에도 불구하고 Table 2에서처럼 비만세포에 대한 한약의 연구는 상대적으로 상당히 부족하다. 따라서 사람 아토피피부염에서의 cytokine 발현과 유사한 동물모델을 활용한 연구와 비만세포에 대한 연구는 한약재 및 처방을 이용한 아토피피부염치료 약물 개발에 무엇보다도 중요하다 할 수 있다.

Table 2. Comparison of herbal medicines in modulating cytokine and mast cell from atopic dermatitis-induced mouse

Herbal medicines	Animal model and Inducing substance	Increase of IgE and histamine serum concentration	Cytokine and mast cell	Effects of herbal medicines
Red ginseng	NC/Nga mice, TNCB	IgE	increase of IL-4, TNF- $\alpha$ and IFN- $\gamma$ mRNA	Decrease in all categories except IL-4
Rehmannia glutinosa	NC/Nga mice, house dust mite	IgE, Histamine	increase of IL-4, TNF- $\alpha$	Decrease in all categories
Sopungyangi ae-Tang	NC/Nga mice, DNCB	IgE,	increase of TARC (thymus- and activation-regulated chemokine, Th2)	Decrease in all categories
Eokgansan	NC/Nga mice, social isolation	increase of corticosterone	increase of mast cell	Decrease in all categories
Cordyceps bassiana	NC/Nga mice, DNFB	increase of IgE	increase of IL-4, IFN- $\gamma$ mast cell	Decrease in all categories
Lindera obtusiloba	BALB/c mice, DNCB	IgE, histamine	increase of IL-4, IL-13, IL-31	Decrease in all categories

## 감사의 글

본 논문은 2011년 상지대학교 교내연구비 지원에 의해 작성된 것임

## 참고문헌

1. Dorlands Medical Dictionary : "Atopy"
2. Mosby's Medical Dictionary : "Atopy"
3. Wikipedia : "Atopy"
4. Novak N, Bieber T and Donald YM. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 ; 112(6) : S128-S139.
5. Larsen FS, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol*. 1996 ; 34 : 760-764.
6. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 ; 105 : 860-876.
7. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010 ; 58 : 1-7.
8. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E,

Thepen T, Langeveld-Wildschut AG, Ruzicka T, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today*. 1998 ; 19 : 359-361.

9. Kawakami T, Ando T, Kimura M, Wilson BS, Kawakami Y. Mast cells in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*. 2009 ; 21 : 666-678.
10. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute vs. chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 1994 ; 94 : 870-876.
11. Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, Disch R, Brocker EB, Blaser K, Akdis CA. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 ; 108 : 839-846.
12. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 ; 98 : 225-231.
13. Jensen P. Use of alternative medicine by patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1990 ; 70 : 421-424.
14. Jiang J, Yamaguchi T, Funakushi N, Kuhara T, Fan PS, Ueki R, Suto H, Kase Y, Ikeda S, Ogawa H. Oral administration of Eokgansan inhibits the development of atopic dermatitis-like lesions in isolated NC/Nga mice. *J Dermatol Sci*. 2009 ; 56 : 37-42.
15. Shiohara T, Hayakawa J, Mizukawa Y. Animal models for atopic dermatitis: are they relevant to human disease? *J Dermatol Sci*. 2004 ; 36 : 1-9.
16. Jin H, He R, Oyoshi M, Geha R. Animal Models of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009 ; 129 : 31-40.
17. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 ; 85 : 9-18, 21.
18. Laberge S, Ghaffar O, Boguniewicz M, Center DM, Leung DY, Hamid Q. Association of increased CD4+ T-cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 ; 102 : 645-50.
19. Taha RA, Leung DY, Ghaffar O, Boguniewicz M, Hamid Q. In vivo expression of cytokine receptor mRNA in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 ; 102 : 245-50.
20. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 ; 44(1) : S1-S12.
21. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut AG, Ruzicka T, Krutmann J. A role for Th1 and Th2 cells in the

- immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today*. 1998 ; 19 : 359-361.
22. Yamashita H, Michibata Y, Mizukami H, Ogihara Y, Morita A, Nose M. Dermal mast cells play a central role in the incidence of scratching behavior in mice induced by multiple application of the hapten, 2,4,6-trinitrochlorobenzene. *Exp Dermatol*. 2005 ; 14 : 438-444.
  23. Burd PR, Thompson WC, Max EE, Mills FC. Activated mast cells produce interleukin 13. *J Exp Med*. 1995 ; 181(4) : 1373-1380.
  24. Alenius H, Laouini D, Woodward A, Mizoguchi E, Bhan AK, Castigli E, Oettgen HC, Geha RS. Mast cells regulate IFN- $\gamma$  expression in the skin and circulating IgE levels in allergen-induced skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 ; 109 : 106-113.
  25. Metzger H. The receptor with high affinity for IgE. *Immunol Rev*. 1992 ; 125 : 37-48.
  26. Matsumoto M, Ra C, Kawamoto K, Sato H, Itakura A, Sawada J, Ushio H, Suto H, Mitsuishi K, Hikasa Y, Matsuda H. IgE hyperproduction through enhanced tyrosine phosphorylation of Janus kinase 3 in NC/Nga mice, a model for human atopic dermatitis. *J Immunol*. 1999 ; 162 : 1056-1063.
  27. Rousset F, Robert J, Andary M, Bonnin JP, Souillet G, Chretien I, Briere F, Pene J, de Vries JE. Shifts in interleukin-4 and interferon production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 ; 87 : 58-69.
  28. Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol*. 1999 ; 17 : 931-972.
  29. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 ; 112 : 252-262.
  30. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D. Allergic vs nonallergic asthma: What makes the difference? *Allergy*. 2002 ; 57 : 607-613.
  31. Lee JH, Cho SH. Korean red ginseng extract ameliorates skin lesions in NC/Nga mice: An atopic dermatitis model. *J Ethnopharmacol*. 2011 ; 133 : 810-817.
  32. Sung YY, Yoon T, Jang JY, Park SJ, Kim HK. Topical application of *Rehmannia glutinosa* extract inhibits mite allergen-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Ethnopharmacol*. 2011 ; 134 : 37-44.
  33. Wahlgren CF. Pathophysiology of itching in urticaria and atopic dermatitis. *Allergy*. 1992 ; 47 : 65-75.
  34. Tuckett RP. Neurophysiology and neuroanatomy of pruritus. In: Bernhard JD, editor. *Itch: mechanisms and management of pruritus*. New York: McGraw-Hill Inc, 1994 : 1-22.
  35. Pokharel YR, Lim SC, Kim SC, Heo TH, Choi HK, Kang KW. Sopungyangjae-Tang Inhibits Development of Dermatitis in NC/Nga Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008 ; 5(2) : 173-180.
  36. Jiang J, Yamaguchi T, Funakushi N, Kuhara T, Fan PS, Ueki R, Suto H, Kase Y, Ikeda S, Ogawa H. Oral administration of Eokgansan inhibits the development of atopic dermatitis-like lesions in isolated NC/Nga mice. *J Dermatological Sci*. 2009 ; 56 : 37-42.
  37. Tahara E, Wu W, Satoh T, Yamada T, Kurosaki L, Nagai H, Nunome S, Terasawa K, Saiki I. Psychosocial stress enhances IgE-mediated triphasic cutaneous reaction in mice: antagonism by Yokukan-san (a Kampo medicine) and diazepam. *Allergol Int*. 2001 ; 50 : 211-222.
  38. Kim JW, Kirkpatrick B. Social isolation in animal models of relevance to neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 1996 ; 40 : 918-922.
  39. Bowers SL, Bilbo SD, Dhabhar FS, Nelson RJ. Stressor-specific alterations in corticosterone and immune responses in mice. *Brain Behav Immun*. 2008 ; 22 : 105-113.
  40. Pashko S, DeTurck KH, Vogel WH. Use of the catheterized rat in studies on social interaction and plasma catecholamine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980 ; 13 : 471-473.
  41. Wu G, Li L, Sung GH, Kim TW, Byeon SE, Cho JY, Park CW, Park HJ. Inhibition of 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis by topical application of the butanol extract of *Cordyceps bassiana* in NC/Nga mice. *J Ethnopharmacol*. 2011 ; 134 : 504-509.
  42. Secor VH, Secor WE, Gutekunst CA, Brown MA. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. *J Exp Med*. 2000 ; 191 : 813-822.
  43. Castells M, Schwartz LB. Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 ; 82 : 348-355.
  44. Ruehl M, Erben U, Kim K, Freise C, Dagdelen T, Eisele S, Trowitzsch-Kienast W, Zeitz M, Jia J, Stickel F, Somasundaram R. Extracts of *Lindera obtusiloba* induce antifibrotic effects in hepatic stellate cells via suppression of a TGF- $\beta$ -mediated profibrotic gene expression

- pattern, J Nutr Biochem, 2009 ; 20 : 597-606.
45. Choi EJ, Lee S, Kim HH, Singh TS, Choi JK, Choi HG, Suh WM, Lee SH, Kim SH, Suppression of dust mite extract and 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis by the water extract of *Lindera obtusiloba*, J Ethnopharmacol, 2011 ; 137 : 802-807.