

식품과학과 산업 Vol. 55, No. 3, pp. 276~283 (2022)

<https://doi.org/10.23093/FSI.2022.55.3.276>

비타민 D의 자가면역, 알레르기, 감염질환에서의 역할

Vitamin D in autoimmune, allergic, and infectious diseases

심채현¹ · 최제민^{1,*}

Chae-Hyeon Shim¹ and Je-Min Choi^{1,*}

¹한양대학교 자연과학대학 생명과학과

¹Department of Life Science, College of Natural Sciences, Hanyang University

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble vitamin helps to retain calcium and phosphorus but also has shown to affect immune regulation and homeostasis. In humans, vitamin D3 and vitamin D2 and their metabolite has intensively studied in both innate and adaptive immune system that they are important to regulate overwhelmed inflammation. The vitamin D receptor is a nuclear hormone receptor which regulate various downstream target gene expressions as a transcription factor related to metabolism, immune regulation, etc. Vitamin D deficiency is

a high-risk factor for inflammatory diseases like autoimmune disease and allergy. In addition, reduced vitamin D seem to correlate with susceptibility to the virus infection such as HIV and COVID-19. In this review, we will summarize up-to-date vitamin D's role in various immune cells, immune regulatory functions during autoimmune, allergic, and infectious diseases. We will also discuss about vitamin D supplement effects in human trial studies for COVID-19.

Keywords: vitamin D, immune system, autoimmune, allergy, infection

*Corresponding author: Je-Min Choi

Department of Life Science, College of Natural Sciences, Hanyang University, Seoul, 04763, Korea

Tel: +82-2-2220-4765

Fax: +82-2-2298-0319

E-mail: jeminchoi@hanyang.ac.kr

Received September 12, 2022; revised September 19, 2022; accepted September 19, 2022



서론

비타민D는 지용성 비타민으로서 체내 칼슘 농도의 항상성에 중요한 역할을 하여 뼈 성장에 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 다양한 면역 조절 기능을 가지고 있는 것으로 알려져 있다(Hart 등, 2011). 비타민 D는 햇빛 속 자외선을 받아 피부 세포에 있는 7-다이하이드로콜레스테롤로부터 형성되거나, 연어, 고등어, 참치, 송어, 계란, 버섯, 우유, 견과류 등 다양한 식품으로부터 섭취할 수 있다. 비타민D가 부족하면 구루병, 골다공증 등의 위험이 높아지며, 뿐만 아니라, 당뇨병, 암, 치매, 자가면역질환, 알레르기 와 같은 다양한 질병과의 상관관계에 대한 연구가 진행되어져 왔다. 또한, 비타민D가 면역반응에 어떤 영향을 끼치는지에 대한 관심과 함께 전신 홍반루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환에서의 역할에 대한 연구가 진행되었다(Murdaca 등, 2019). 비타민D는 체내에서 대사되면서 칼시페디올, 칼시트리올과 같은 스테로이드 호르몬과 유사한 대사체들을 형성하며, 비타민D 수용체와 결합하면, 다양한 유전자발현을 조절할 수 있다. 면역체계에서는 이러한 분자적 기전을 바탕으로 다양한 면역세포의 기능을 조절할 수 있는 조절 T세포 분화 증가와 같은 역할에 기여하며, 이를 통해 심각한 염증반응을 조절하여 항상성 유지에 기여하며, 자가면역, 알레르기와 같은 질환을 예방하는데 도움이 된다. 또한, 바이러스 감염에 의한 심각한 염증반응에 따른 조직 손상과 치명율에 면역조절 기전을 통한 유리한 효과가 있음이 보고되었다(Murdaca 등, 2020). 최근 코로나 바이러스 감염증(COVID-19)의 중증도, 치명율과 비타민D의 결핍 혹은 치료 목적의 보충제로서의 역할에 대한 임상시험 연구결과들이 발표되면서, 비타민D의 면역조절 능력에 기인한 다양한 질환에 보충적 역할이 가능할 것으로 여겨지며, 본 논문에서 비타민D의 최신 연구 지견을 고찰하고, COVID-19을 포함한 인체 질병에서 식품 혹은 비타민 보조제로서의 가능성을 제시하고자 한다.

본론

1. 비타민D의 대사 및 수용체

비타민D는 화학적 구조를 기반으로 D1-D7 까지 있으며, 비타민D2 (에르고칼시페롤, Ergocalciferol) 와 비타민D3(콜레칼시페롤, Cholecalciferol) 는 각각 식물성 또는 동물성 식품으로부터 섭취할 수 있으며, 자외선에 의해 피하조직에서 합성된다. 인체에 가장 영향을 미칠 수 있는 형태로 알려진 비타민D3는 간에서 25-hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3)로 전환되어 혈중에서 검출될 수 있는 형태로 존재한다(Hart 등, 2011). 하지만 25(OH)D3 는 생물학적인 활성이 없기 때문에 신장에서 추가적으로 수산화 과정을 거쳐 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) 또는 칼시트리올(calcitriol)이 되어야 생물학적인 활성을 갖게 되고, 이것의 수용체인 비타민D 수용체(Vitamin D receptor, VDR)에 결합하면서 세포 내로 신호전달이 일어나게 된다. 비타민D 수용체는 핵-호르몬 수용체(Nuclear-hormone receptor)로서, RAR(Retinoic Acid Receptor), PPAR(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)과 같은 다른 핵-호르몬 수용체의 구조와 유사하게 DNA 결합 도메인과 리간드 결합 도메인으로 나뉘며, 그 리간드인 비타민 D의 대사체와 결합하면, DNA 전사인자로 작용하여 세포의 형질전환을 유도한다(Choi 등, 2012). 다양한 면역세포에서도 이러한 비타민D3를 대사할 수 있음이 알려져 있으며, 면역세포로부터 생산된 1,25(OH)2D3가 비타민D 수용체와 결합하여 retinoid X receptor(RXR)와 heterodimer를 이루게 되고, 비타민D가 작용하는 유전자의 프로모터에 존재하는 비타민D 반응 요소(vitamin D responsive element, VDRE)에 결합함으로써 다양한 유전자 발현을 조절하게 되고, 이에 따라 면역세포의 형질이 변화하게 된다.

2. 비타민D가 면역세포에 미치는 영향

1) 내재면역 세포

대식세포(Macrophage)와 수지상세포(Dendritic cell)는 생체 내 다양한 조직에 분포하며, 선천 면역 체계의 주요 세포로서, 조직에 감염된 병원균을 패턴 인식수용체(Pattern-Recognition Receptor)를 통해 인식하고, 섭식작용(Phagocytosis)을 통해 빠르게 제거하며, 염증반응(Inflammation)을 일으켜 감염 초기에 즉각적 대응을 할 수 있다. 또한, T세포에게 항원을 제시하여, B세포를 통한 항원에 특이적인 항체 생산 및 세포독성 림프구(Cytotoxic Lymphocyte)를 통한 감염된 세포의 제거와 같은 후천면역을 활성화시킨다. 대식세포와 수지상세포와 같은 항원제시세포에서도 비타민D의 활성 형태인 1,25(OH)2D3를 합성할 수 있음이 밝혀졌다. 대식세포와 수지상세포가 미성숙 전구체에서 성숙한 세포로 분화하는 동안, 혈중 25(OH)D3로부터 1,25(OH)2D3를 합성하는데 필요한 1 α -hydroxylase의 발현양이 증가하는 것으로 보고되었다(Liu 등, 2006). 또한, 1,25(OH)2D3는 단핵구, 대식세포, 호중구 및 상피세포를 포함한 다양한 세포에서 항균펩티드(Antimicrobial peptides; AMP) 생성을 유도할 수 있음이 보고되었다(Hart 등, 2011). Cathelicidin peptide LL-37과 β -defensin 2와 같은 AMP는 세균이나 바이러스에 직접적으로 작용하여, 병원균의 증식을 억제하고 병원균에 대한 면역반응을 활성화시킬 수 있다. 또한, 1,25(OH)2D3는 단핵구가 대식세포로 분화하는 것을 촉진하고 식균작용과 사이토카인 분비능 등을 증가시킨다. 1,25(OH)2D3를 단핵구와 수지상 세포, T세포와 함께 공동 배양하면, Foxp3 전사인자 발현을 유도하여 조절 T세포(regulatory T cell, Treg) 분화가 유도되는 것이 보고되면서, 비타민D3의 면역 조절 능력이 주목받게 되었다(van der Aar 등, 2011). 뿐만 아니라 1,25(OH)2D3가 수지상 세포의 공동자극분자(costimulatory molecules) 발현을 감소시켜 수지상 세포가 T세포를 활성화하는 것을 억제한다는 것이 보고되었다(Hart 등, 2011). 따라서, 비타민D는

감염 초기 선천면역작용을 조절하고, 조절 T세포 분화를 촉진하여 심각한 염증반응이 지속되지 않도록 할 수 있다.

2) 적응면역 세포

T세포와 B세포는 항원에 특이적인 적응면역을 담당하는 중요한 면역세포로서 항체를 통한 체액성 면역과 세포독성 림프구(Cytotoxic lymphocyte)를 통한 세포-매개 면역을 담당한다며, 한번 경험한 항원에 대한 기억세포를 형성함으로써 동일한 병원균 감염에 대해 더 빠르고 강력하게 대응한다. 휴지기 T세포와 B세포의 비타민D 수용체의 발현은 상당히 낮지만 T세포와 B세포가 항원의 자극을 받아 활성화 된 상태에서는 VDR의 발현이 증가하여 500개 이상의 유전자 발현에 영향을 미친다고 보고되어 있으며, 특히 T세포는 수지상 세포와 독립적으로 1,25(OH)2D3에 의해 직접적으로 영향을 받을 수 있다(Kongsbak 등, 2013). T세포의 VDR 유전자가 결손된 쥐에서 보조 T세포(helper T cell, CD4 T cell)와 세포독성 T세포(cytotoxic T cell, CD8 T cell)의 발달에 문제가 없음이 보고되었다. 1,25(OH)2D3가 VDR과 결합하게 되면 VDRE의 발현이 증가하면서 T세포 수용체(T cell receptor, TCR) 신호전달에 중요한 역할을 하는 PLC- γ 1가 증가하는 것이 밝혀졌고, VDR에 의한 신호 전달은 미감작 T세포(Naïve T cell)의 활성화에 도움을 줄 수 있음이 제시되었다. CD4 T세포는 여러 종류의 효과기 세포로 분화되어 다양한 종류의 염증 반응에 기여하게 되는데, 염증 반응을 일으키는 Th1이나 Th17 세포로 분화되는 방향을 억제하고, 염증을 조절할 수 있는 조절 T세포(Treg) 분화가 더 유도된다는 것이 밝혀졌다. 또한 혈중 25(OH)D3의 농도가 높을 수록 순환하고 있는 Treg의 염증 억제 능력이 향상되면서 염증성 사이토카인(Interferon- γ , Interleukin-2, tumor necrosis factor α)의 양은 감소하고, 항염증성 사이토카인(Interleukin-4, Interleukin-10)의 양은 증가한다(Chauss 등, 2022). 1,25(OH)2D3는 B세포에 직접적으로 작용하여 기억세포 또는 형질세포로



의 분화를 억제함으로써 항체 생산 능력을 감소시킨다고도 알려져 있다. B 세포와 1,25(OH)2D3를 같이 배양하였을 때, 형질 세포의 분화가 감소하고 IgA, IgG, IgM과 같은 항체의 생산도 감소함이 보고되었다(Rolf 등, 2014). 이러한 점에서, 비타민D3는 T세포, B세포와 같은 적응면역의 중추적 세포에 직접 작용하여, 면역세포의 염증반응으로 인한 자가면역질환, 알레르기질환 등에 효과가 있을 것으로 예상할 수 있다.

3. 비타민D와 질병

1) 자가면역질환 (Autoimmune disease)

비타민D 결핍증은 만성 염증과 다양한 질병에 관련성이 있는 것으로 잘 알려져 있다(Murdaca 등, 2019). 자가면역질환은 자가 항원에 특이적인 면역세포가 활성화되어 염증을 유발하고, 정상적인 조직의 기능에 영향을 미쳐 우리 몸의 다양한 곳에서 발병할 수 있는 질병이다. 위도가 높은 지역에 사는 인구에서 다발성 경화증, 크론병, 류마티스 관절염 등의 위험이 증가하고, 비타민D를 공급하면 이러한 질환을 감소시킬 수 있다는 보고를 통해 비타민D와 자가면역질환의 상관관계가 밝혀져 있으며, 또한, 미국의 살고 있는 백인보다 흑인에서 전신홍반루푸스(Systemic Lupus Erythematosus)의 발병률이 높고, 아프리카에 살고 있는 흑인은 그렇지 않다는 연구 결과는 자외선에 노출되는 정도가 낮아지고 피부 색소로 인한 자외선 투과가 감소하였기 때문에 비타민D가 제대로 공급되지 않은 것이 원인임을 제시하고 있다(Holick 등, 2007). 실제로 루푸스 환자의 혈청1,25(OH)2D3가 감소되어 있고 활성기의 루푸스 환자에서 더 뚜렷함이 보고되었다(Murdaca 등, 2019). 북유럽, 북미에 많은 환자가 있는 다발성 경화증(Multiple Sclerosis, MS)의 위험 요인 중 하나는 자외선 노출의 부족과 비타민D의 섭취 부족으로 인한 낮은 혈중 비타민D 농도로 알려져 있다. 다발성 경화증의 동물 모델인 experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)에서 비타민D가 결핍된 쥐

에서 질병의 더 심화된다는 보고가 있으며, 실제로 MS 환자의 혈중 비타민D농도는 건강한 사람의 농도보다 낮음이 밝혀졌다(Cantorna 등, 1996; Laursen 등, 2016). 뿐만 아니라 다발성 경화증은 재발과 완화를 반복하는 형태를 보이기도 하는데 비타민D3 보충제를 먹었을 때 재발의 빈도가 감소하는 것이 보고되었다(Laursen 등, 2016). 다양한 선행연구를 통해 다발성 경화증은 조절 T세포를 증가시켜 치료적 접근을 할 수 있음이 보고되었다(Trötta 등, 2018; Akamatsu 등, 2019; Kim 등, 2021). 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis)의 경우 비타민D 결핍증이 위험인자라는 결과에 대해서는 논쟁이 있지만 자외선 노출 빈도가 증가할 수록 위험도가 감소하는 것으로 보아 비타민D가 류마티스 관절염의 병인 기전에 관여할 가능성이 제기되었다. 또한 염증성 관절염 환자 중 비타민D 결핍이 심각한 환자가 류마티스 관절염으로 진행될 확률이 더 높은 것으로 알려졌을 뿐만 아니라 류마티스 관절염 환자가 3개월 동안 비타민D 유사체를 섭취하였을 때 질병이 완화되었다는 보고가 있다(Murdaca 등, 2019). 류마티스 관절염의 동물 모델을 이용한 실험에서, 비타민D를 투여하였을 때 발병시기가 늦춰지고 임상 활동성 지표가 낮아지는 것이 보고되었고, 더불어 Interleukin-17A (IL-17A)를 생산하는 CD4 T세포가 감소하고 Foxp3를 발현하는 CD4 T세포가 증가한 것이 밝혀졌다(Zhou 등, 2019).

비타민D 결핍과 자가면역질환의 상관관계는 위와 같이 다양한 연구를 통해 보고되어 있으며, 자가면역질환을 극복하기 위한 방법으로서, 기존의 스테로이드, 면역억제제와 차별적으로 조절 T세포를 통한 치료에 대한 미충족의료수요가 매우 크다. 따라서, 비타민D를 통해 조절 T세포를 유도하여 질병치료의 가능성을 보여주는 연구들이 다수 보고되었다.

2) 알레르기질환 (Allergic disease)

알레르기는 꽃가루, 집먼지진드기, 음식 등 해로운 병원균이 아닌 환경적 항원에 대해 면역반응이 과도하게 일어나는 증상을 말한다. 지난 50-60년간 천

식, 아토피성 피부염, 음식 알레르기를 보이는 환자들이 꾸준히 증가하였으며, 이러한 알레르기 질환이 비타민D와 연관성이 있다는 보고가 다수 발표되었다. 비타민D 결핍이 천식과 알레르기 질환의 위험을 높이고, 알레르기 환자들이 비타민D를 섭취하였을 때 증상이 완화되는 것이 보고되었다(Mirzakhani 등, 2015). 호주에서의 한 연구 결과에 따르면, 6세에 비타민D 레벨이 낮을 경우, 14세가 되었을 때 알레르기와 천식이 증가함을 보여주었다(Hollams 등, 2011). 또한 혈중 비타민D의 레벨이 낮을 수록 알레르기 면역반응의 지표인 혈중 IgE와 호산구가 증가함이 밝혀졌고, 천식 환자의 혈중 비타민D 농도가 30ng/ml미만일 경우 천식이 악화되는 것이 보고되었다(Yu 등, 2011).

비타민D의 면역조절 반응이 알려지면서 아토피 피부염과의 연관성에 대한 연구도 많이 진행되었다. 아토피 피부염 환자에서 VDR 유전자의 polymorphism 유전자형을 분석하였을 때, 건강한 사람에 비해 특정 염기서열이 많이 발현됨을 발견하였고, 이러한 VDR 유전자형이 중증아토피피부염 환자에서 자주 발현된다는 연구는 VDR이 피부 장벽의 기능이나 면역 반응조절 등을 통해 아토피 피부염을 조절할 가능성을 제시하고 있다(Heine 등, 2013). 또한 임상연구에 따르면, 비타민D 결핍증과 소아 아토피피부염의 중증도와 연관이 있다는 보고가 있었고, 중증 아토피피부염 환자보다 경증 아토피피부염 환자에서 혈청 비타민D수치가 더 낮음이 관찰되었다(Peroni 등, 2011; Lee 등, 2013). 미국 보스턴 지역에 거주하는 아토피피부염을 가진 11명의 어린이를 대상으로 한 연구에서, 30일 동안 매일 비타민D를 복용하였을 때 대조군에 비해 유의한 호전을 보였음이 밝혀졌다(Sidbury 등, 2008). 하지만 이른 시기에 고용량의 비타민D를 지속적으로 복용할 경우 오히려 성인이 되었을 때 알레르기성 질환을 일으킬 가능성이 있다는 연구도 제시되었다(Back 등, 2009). 따라서 알레르기 질환을 예방 또는 치료 목적으로 복용하기 위해서 어느 정도 양을 투여해야 하는지 추가적인 연구가 필요할 것이다.

3) 바이러스 감염 (Virus infection)

비타민D와 감염병과의 상관관계도 활발히 연구되었다. 특히 후천성면역결핍증(Acquired Immune Deficiency Syndrom, AIDS)를 일으키는 인체면역결핍바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV) 감염과 예방에 비타민D가 중요한 역할을 한다는 결과가 다수 보고되었다. 바이러스 치료제와 함께 비타민D 보충제를 섭취하였을 경우 증상이 더욱 완화되고 질병의 진행을 효과적으로 억제함이 밝혀졌다(Hsieh 등, 2018). 또한, 혈중 비타민D 농도가 HIV 감염 환자의 예후를 진단할 수 있는 지표로서의 가능성이 제기되었다. 아프리카 HIV 여성 환자를 대상으로 진행한 연구에서 비타민D가 결핍되어 있는 환자에서 예후가 좋지 않음이 보고되었다. HIV와 함께 많이 연구된 바이러스 감염은 주로 호흡기 바이러스이다(Fabbri 등, 2020). 리노바이러스 감염증(Human Rhinovirus, HRV)은 가장 흔히 일어나는 급성 감염으로 상기도 감염(upper respiratory tract infection, UIR)의 대표적인 원인이다. 사람의 기관지 상피 세포에 이 바이러스 감염시킨 후 비타민D 대사 물질과 함께 배양하였을 때 바이러스의 복제에는 영향이 없었으나 감염 유무와 관계없이 비타민D 대사 물질에 의하여 C-X-C motif chemokine ligand (CXCL)8과 CXCL10이 증가하는 것이 보고되었다(Siddiqui 등, 2020). 여기서 CXCL8과 CXCL10은 대식세포, 호중구, T세포 등을 감염 부위로 이동하게 하여 외부 병원균의 제거를 촉진한다. 이와 같이 바이러스 감염에 대해 비타민D의 결핍과 상관관계 뿐 아니라 비타민D 대사 물질에 의한 항바이러스 면역 작용에 중요한 역할을 할 수 있음을 통해, 긍정적 상관관계로서 바이러스 감염에 대한 주요 보조제로 활용이 가능할 것으로 여겨진다.

4) 코로나 바이러스 감염증 (COVID-19)

2019년 말에 발생하여 전세계적인 유행성 감염병이 된 코로나 바이러스 감염증은 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2, SARS-CoV-2) 에

의해 발병된다. 이 바이러스는 숙주세포의 안지오텐신 전환효소 2(Angiotensin-converting enzyme 2; ACE2)를 인식하여 세포 안으로 들어가서 증식하기 시작한다. 비타민D가 면역반응을 조절하고 바이러스의 감염을 억제할 수 있는 AMP를 유도하는 것이 알려져 있기 때문에 비타민 D의 혈중 농도가 COVID-19의 발병률과 예후에 관계가 있을 것이라는 의견이 대두되었다(Weir 등, 2020). 실제로 팬데믹의 초장기에 자외선 노출 빈도가 적은 고위도 지역에 사는 사람들의 COVID-19 발병률이 높았고, 혈중 비타민D 농도가 낮은 사람들이 COVID-19의 고위험군으로 분류되었다. 이후 더 많은 연구들이 진행되면서 비타민D와 SARS-CoV-2의 상관관계는 크게 두가지로 설명되었다(Martineau 등, 2022). 첫번째는 비타민D에 의해 유도되는 AMP인 cathelicidin LL-37이 바이러스의 스파이크 단백질과 숙주 세포의 ACE2 수용체에 모두 결합함으로써 바이러스가 숙주 세포 내로 침입하는 것을 억제하는 것이다(C. Wang 등, 2021). 두번째는 SARS-CoV-2가 1 α -hydroxylase의 발현양을 증가시켜 혈중 25(OH)D3를 1,25(OH)2D3로 전환한다는 것이 보고되었다. 또한, 예방적인 비타민D3 섭취는 IFNB의 발현을 증가시키고 SARS-CoV-2 감염 시에 폐의 염증반응을 감소시켰다(Arora 등, 2022). COVID-19 환자의 기관지 폐포 세척액의 CD4 T세포에서 비타민D에 의해 억제될 수 있는 염증성 사이토카인을 암호화하는 유전자의 발현이 증가 되어 있는 것이 보고되었다(Chauss 등, 2022). 중증 COVID-19 환자에서는 염증반응이 과도하게 일어나 조직의 손상을 초래한다. 이러한 상황에서는 보체의 활성화가 계속되면서 interferon- γ (IFN γ)을 분비하는 Th1 세포 분화가 유도되고 이것을 조절하기 위한 IL-10의 발현 또한 증가하게 된다. 최근 한 연구에서는 VDR을 통한 비타민D 신호전달에 의해서 Th1 세포의 염증성 유전자의 발현이 줄어들고 IL-10의 발현을 증가시킨다는 것이 밝혀졌다(Kolls 등, 2022). 또한 인도의 연구결과에 따르면, 비타민D가 결핍된 COVID-19 환자에 비타민D3를 높은 용량으로 투여했을 때, SARS-CoV-2 유전자

검출이 음성으로 바뀌는 결과가 보고되었다(Rastogi 등, 2022). 염증반응을 조절하는 중요한 역할을 하는 Treg이 COVID-19환자에서 감소되어 있다는 보고가 있기 때문에 Treg을 증가시키는 비타민D의 중요성이 대두되고 있다(H. Wang 등, 2021).

요약

비타민D3는 칼슘 대사를 조절하며 뼈의 건강을 담당하는 중요한 호르몬이지만 다양한 면역세포에 작용하여 면역반응을 조절할 수 있다는 것이 알려지면서 자가면역질환, 알레르기질환, 감염 등 여러 질병과의 상관관계에 대한 관심이 증가되었다. 비타민D3의 활성 형태인 1,25(OH)2D3는 면역세포에 의해 전환될 수 있으며 핵-호르몬 수용체인 VDR과 결합하여 세포 내 다양한 유전자 발현을 조절함으로써, 세포의 형질과 기능을 바꿀 수 있다. 특히, 최근 다양한 연구를 통해 과도한 면역 반응을 조절하는 Treg 세포의 분화를 증가시키고 그 기능을 향상시키는 기전을 통해 염증성 사이토카인을 감소시키며, 외부 병원균을 제거할 수 있는 AMP의 생산을 유도함으로써 자가면역질환, 알레르기, 감염성 질환 등 다양한 질환에 긍정적 역할을 할 수 있음이 확인되었다. 특히, 최근 COVID-19에 의한 글로벌 팬데믹을 경험하면서, 중증 질환 및 사망에 이르는 환자들과 비타민D의 상관관계 연구, 다양한 나라들에서 시행된 비타민D 치료의 임상결과들을 통해, 비타민D 보충 기반의 면역조절의 전략이 유리할 수 있음을 알 수 있었다. 전세계 현대인들의 비타민D 결핍은 최근 50년간 지속적으로 증가하고 있으며, 자외선 노출로 합성할 수 있는 비타민D의 양이 충분하지 않은 부분을 식품 또는 보충제의 형태로 섭취하는 것이 여러 자가면역질환과 알레르기, 감염성 질병을 예방하는데 도움이 될 것이다.

감사의 글

본 연구는 한국연구재단의 이공분야기초연구사

업 (과제번호: NRF-2019R1A2C3006155, NRF-2020R1A4A1018398)과 원천기술개발사업 (과제번호: NRF-2019M3C7A1032655)의 지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

References

- Akamatsu, M., Mikami, N., Ohkura, N., Kawakami, R., Kitagawa, Y., Sugimoto, A., Hirota, K., Nakamura, N., Ujihara, S., Kurosaki, T., Hamaguchi, H., Harada, H., Xia, G., Morita, Y., Aramori, I., Narumiya, S. & Sakaguchi, S. (2019). Conversion of antigen-specific effector/memory T cells into Foxp3-expressing Treg cells by inhibition of CDK8/19. *Sci Immunol*, **4**.
- Arora, J., Patel, D. R., Nicol, M. J., Field, C. J., Restori, K. H., Wang, J., Froelich, N. E., Katkere, B., Terwilliger, J. A., Weaver, V., Luley, E., Kelly, K., Kirimanjeswara, G. S., Sutton, T. C. & Cantorna, M. T. (2022). Vitamin D and the Ability to Produce 1,25(OH)2D Are Critical for Protection from Viral Infection of the Lungs. *Nutrients*, **14**.
- Back, O., Blomquist, H. K., Hernell, O. & Stenberg, B. (2009). Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol*, **89**, 28-32.
- Cantorna, M. T., Hayes, C. E. & DeLuca, H. F. (1996). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**, 7861-4.
- Chauss, D., Freiwald, T., McGregor, R., Yan, B., Wang, L., Nova-Lamperti, E., Kumar, D., Zhang, Z., Teague, H., West, E. E., Vannella, K. M., Ramos-Benitez, M. J., Bibby, J., Kelly, A., Malik, A., Freeman, A. F., Schwartz, D. M., Portilla, D., Chertow, D. S., John, S., Lavender, P., Kemper, C., Lombardi, G., Mehta, N. N., Cooper, N., Lionakis, M. S., Laurence, A., Kazemian, M. & Afzali, B. (2022). Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells. *Nat Immunol*, **23**, 62-74.
- Choi, J. M. & Bothwell, A. L. (2012). The nuclear receptor PPARs as important regulators of T-cell functions and autoimmune diseases. *Mol Cells*, **33**, 217-22.
- Fabbri, A., Infante, M. & Ricordi, C. (2020). Editorial - Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **24**, 4048-4052.
- Hart, P. H., Gorman, S. & Finlay-Jones, J. J. (2011). Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*, **11**, 584-96.
- Heine, G., Hoefler, N., Franke, A., Nothling, U., Schumann, R. R., Hamann, L. & Worm, M. (2013). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol*, **168**, 855-8.
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, **357**, 266-81.
- Hollams, E. M., Hart, P. H., Holt, B. J., Serralha, M., Parsons, F., de Klerk, N. H., Zhang, G., Sly, P. D. & Holt, P. G. (2011). Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*, **38**, 1320-7.
- Hsieh, E. & Yin, M. T. (2018). Continued Interest and Controversy: Vitamin D in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*, **15**, 199-211.
- Kim, G. R., Kim, W. J., Lim, S., Lee, H. G., Koo, J. H., Nam, K. H., Kim, S. M., Park, S. D. & Choi, J. M. (2021). In Vivo Induction of Regulatory T Cells Via CTLA-4 Signaling Peptide to Control Autoimmune Encephalomyelitis and Prevent Disease Relapse. *Adv Sci (Weinh)*, **8**, 2004973.
- Kolls, J. K. & Garry, R. F. (2022). Role of the T cell vitamin D receptor in severe COVID-19. *Nat Immunol*, **23**, 5-6.
- Kongsbak, M., Levring, T. B., Geisler, C. & von Essen, M. R. (2013). The vitamin d receptor and T cell function. *Front Immunol*, **4**, 148.
- Laursen, J. H., Sondergaard, H. B., Sorensen, P. S., Sellebjerg, F. & Oturai, A. B. (2016). Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*, **10**, 169-173.
- Lee, S. A., Hong, S., Kim, H. J., Lee, S. H. & Yum, H. Y. (2013). Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res*, **5**, 207-10.
- Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., Ochoa, M. T., Schauber, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D. L., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zugel, U., Gallo, R. L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B. W., Adams, J. S., Bloom, B. R. & Modlin, R. L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, **311**, 1770-3.
- Martineau, A. R. & Cantorna, M. T. (2022). Vitamin D for COVID-19: where are we now? *Nat Rev Immunol*, **22**, 529-530.
- Mirzakhani, H., Al-Garawi, A., Weiss, S. T. & Litonjua, A. A. (2015). Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy*, **45**, 114-25.
- Murdaca, G., Pioggia, G. & Negrini, S. (2020). Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications. *Clin Mol Allergy*, **18**, 23.
- Murdaca, G., Tonacci, A., Negrini, S., Greco, M., Borro, M., Puppo, F. & Gangemi, S. (2019). Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*, **18**, 102350.
- Peroni, D. G., Piacentini, G. L., Cametti, E., Chinellato, I. & Boner, A. L. (2011). Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D



- levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*, **164**, 1078–82.
- Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., Puri, G. D. & Malhotra, P. (2022). Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*, **98**, 87–90.
- Rolf, L., Muris, A. H., Hupperts, R. & Damoiseaux, J. (2014). Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, **1317**, 84–91.
- Sidbury, R., Sullivan, A. F., Thadhani, R. I. & Camargo, C. A., Jr. (2008). Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol*, **159**, 245–7.
- Siddiqui, M., Manansala, J. S., Abdulrahman, H. A., Nasrallah, G. K., Smatti, M. K., Younes, N., Althani, A. A. & Yassine, H. M. (2020). Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients*, **12**.
- Trotta, E., Bessette, P. H., Silveria, S. L., Ely, L. K., Jude, K. M., Le, D. T., Holst, C. R., Coyle, A., Potempa, M., Lanier, L. L., Garcia, K. C., Crellin, N. K., Rondon, I. J. & Bluestone, J. A. (2018). A human anti-IL-2 antibody that potentiates regulatory T cells by a structure-based mechanism. *Nat Med*, **24**, 1005–1014.
- van der Aar, A. M., Sibiryak, D. S., Bakdash, G., van Capel, T. M., van der Kleij, H. P., Opstelten, D. J., Teunissen, M. B., Kapsenberg, M. L. & de Jong, E. C. (2011). Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*, **127**, 1532–40 e7.
- Wang, C., Wang, S., Li, D., Chen, P., Han, S., Zhao, G., Chen, Y., Zhao, J., Xiong, J., Qiu, J., Wei, D. Q., Zhao, J. & Wang, J. (2021). Human Cathelicidin Inhibits SARS-CoV-2 Infection: Killing Two Birds with One Stone. *ACS Infect Dis*, **7**, 1545–1554.
- Wang, H., Wang, Z., Cao, W., Wu, Q., Yuan, Y. & Zhang, X. (2021). Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis*, **12**, 1545–1553.
- Weir, E. K., Thenappan, T., Bhargava, M. & Chen, Y. (2020). Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond)*, **20**, e107–e108.
- Yu, C., Fedoric, B., Anderson, P. H., Lopez, A. F. & Grimbaldston, M. A. (2011). Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*, **43**, 41–6.
- Zhou, L., Wang, J., Li, J., Li, T., Chen, Y., June, R. R. & Zheng, S. G. (2019). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Ameliorates Collagen-Induced Arthritis via Suppression of Th17 Cells Through miR-124 Mediated Inhibition of IL-6 Signaling. *Front Immunol*, **10**, 178.