

Role of Reactive Oxygen Species in Allergic Rhinitis

Seung-Sin Lee

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

알레르기비염에서 활성산소의 역할

이 승 신

이화여자대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Received June 21, 2012

Accepted July 16, 2012

Address for correspondence

Seung-Sin Lee, MD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Ewha Womans University School

of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro,

Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel +82-2-2650-6166

Fax +82-2-2648-5604

E-mail seungsin2@ewha.ac.kr

Among many factors explaining recent increase in the prevalence of asthma and allergic rhinitis, role of reactive oxygen species (ROS) during development of these diseases is increasingly considered. Due to their highly reactive nature, ROS produced mainly by the phagocyte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex have been considered harmful mediators of inflammation for a long time. However, there are an increasing number of findings suggesting that ROS are anti-inflammatory and prevent autoimmune responses and allergic diseases, thus challenging existing dogma. ROS might not only be produced as a mechanism to eradicate invading pathogens, but rather as a means by which to fine-tune the inflammatory response, depending on when, where and at what amounts they are produced. In this review, the author aim to describe the current findings highlighting ROS as regulators of inflammation, focusing on asthma and allergic rhinitis.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:541-5

Key Words Allergic rhinitis · Reactive oxygen species.

서 론

최근 알레르기비염과 천식이 증가하고 있는데 그 원인으로 대기오염의 증가, 주거환경 및 식생활의 변화, 위생가설(hygiene theory) 등이 거론되고 있다. 자외선, 방사선, 술과 담배, 지나친 스트레스, 오염물질에 노출, 과식, 심한 운동시에 체내에 증가하는 것으로 알려진 활성산소(reactive oxygen species)는 노화, 당뇨, 알레르기 질환 등 여러 질환을 일으키는 몸 속의 필요약처럼 인식되고 있다. 경제적 풍요와 고령화로 건강유지에 대한 관심이 높아지면서 체내 활성산소를 감소시키고자 비타민 A, C, E, 베타카로틴, 루테인, 셀레늄 등의 항산화제(antioxidant)가 포함된 건강보조식품이나 음식을 복용하는 사람이 늘고 있다. 그러나 최근 항산화제의 복용이 오히려 알레르기 질환의 발생을 유발한다는 보고와 함께 활성산소가 체내에서 Th1 또는 Th2 반응의 조절에 관여한다는 보고가 많아지고 있다. 이에 저자는 기존에 알려져 있던 활성산소

의 조직파괴 기능과 달리 최근에 알려지기 시작한 염증 또는 면역조절기능과 알레르기비염을 포함한 알레르기 질환과 관련된 연구결과를 소개하고자 한다.

활성산소란?

활성산소는 산소를 포함하는, 화학적으로 반응성이 높은 분자로서 superoxide anion(O_2^-), hydrogen peroxide(H_2O_2), hydroxyl radical(OH), peroxynitrite(NO_3^-), hypochlorite ion(OCl^-) 등을 포괄하여 이르는 용어이다. 중성구를 포함한 식세포가 외부에서 들어온 미생물에 의해 활성화되면 세포막과 세포질에 흩어져 있던 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase(NOX) 복합체가 결합되면서 활성산소를 만들고 이는 외부에서 들어온 미생물로부터 숙주를 보호하는 역할을 하며 이 과정에서 숙주조직의 손상과 여러 질환에서 보이는 염증을 유발하는 것으로 알려져 왔다. 이후에 식세포 이

의의 다양한 세포에서도 NOX 복합체들이 발견되고 역시 활성산소를 만들어내는 것이 밝혀졌다.¹⁾ 활성산소는 이처럼 주로 NOX에 의해 생성되지만 그 외에도 미토콘드리아, 5-lipoxygenase, xanthine oxidase 등에 의해서도 생성된다(Fig. 1). 이처럼 다양한 세포에서 활성산소가 다양한 방법으로 생성됨이 밝혀지면서 기존에 알려진 외부 미생물로부터 숙주의 보호기능 이외에 면역조절, 신호전달기능 등 활성산소의 다른 기능들을 찾고자 하는 연구들이 늘고 실제로 많은 기능들이 알려지고 있다.

NOX 복합체는 gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} 등 다섯 개의 subunit 단백질로 구성되어 있어 평소에는 떨어

져 있다가 자극을 받고 활성화되면 결합하여 활성산소를 만들어 낸다(Fig. 2).²⁾ 만성육아종증(chronic granulomatous disease)은 이 NOX 복합체 중 일부의 결함으로 체내에서 필요한 활성산소를 만들지 못하는 질환으로 환자는 세균이나 진균의 감염으로부터 자신을 보호하지 못하여 어릴 때부터 많은 감염으로 고통받게 된다. Neutrophil cytosolic factor 1(Ncf1) 유전자는 p47^{phox}을 coding하는 유전자로 이 유전자를 knock-out 시키면 NOX 복합체에 결함이 생겨 활성산소를 만들지 못하게 되는데, 이 동물모델을 통해 활성산소의 역할에 대한 많은 연구들이 수행되고 있다. 다양한 곳에서 생성된 활성산소는 오래 전부터 알려진 독성작용 이외에도 세포신호전달의

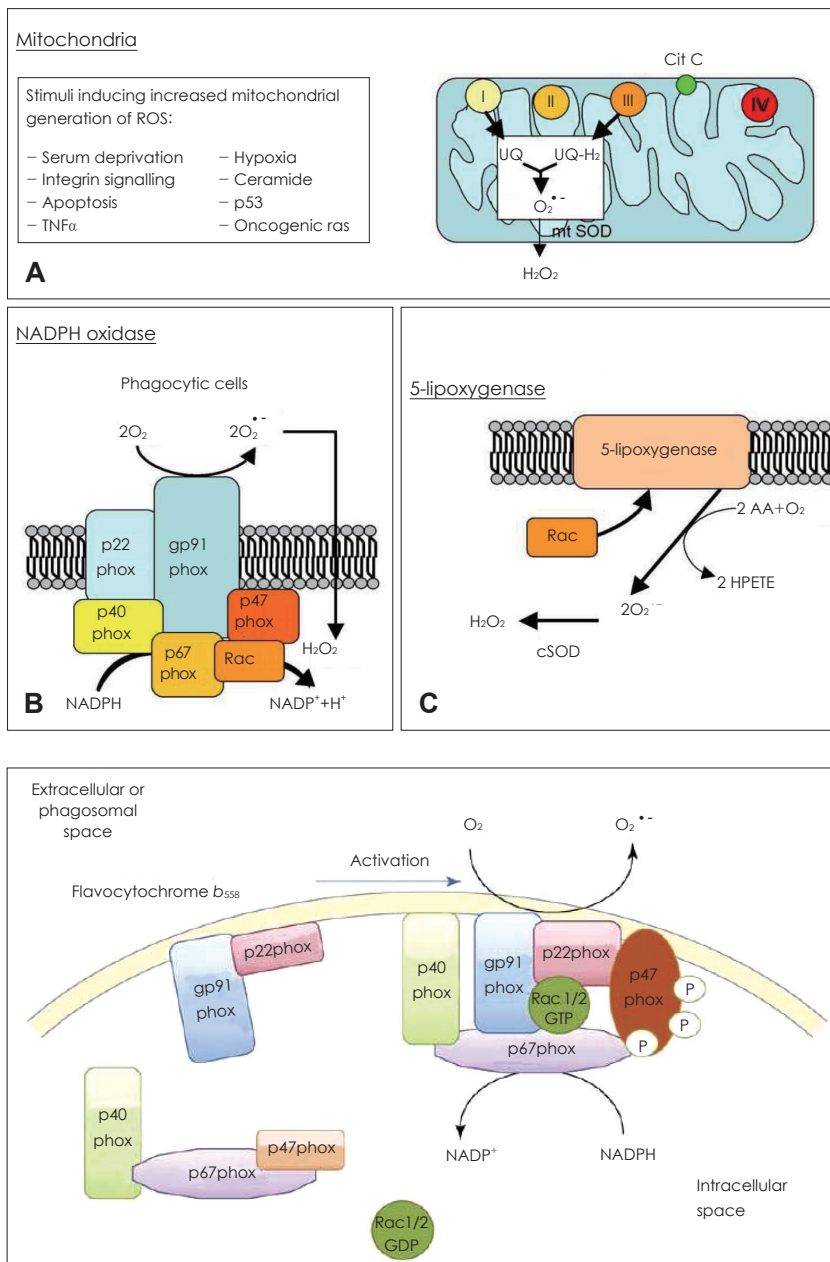


Fig. 1. Major cellular sources of reactive oxygen species in living cells. Reactive oxygen species are generated in mitochondria (A), and by NADPH oxidase (B) and 5-lipoxygenase (C). HPETE: hydroperoxyeicosatetraenoic acid, SOD: superoxide dismutase, TNFα: tumor necrosis factor α, ROS: reactive oxygen species, NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Fig. 2. The phagocyte NADPH oxidase (NOX) complex. [Adapted from Hultqvist M, Olsson LM, Gelderman KA, Holmdahl R. The protective role of ROS in autoimmune disease. Trends Immunol 2009;30(5):201-8]. NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, GTP: guanosine triphosphate, GDP: guanosine diphosphate, ROS: reactive oxygen species.

조절에 있어서도 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다.^{3,4)} 이 신호전달은 target protein에 가역적인 oxidative modification를 통해 일어나며 이 과정을 총체적으로 redox signaling이라고 부른다.

활성산소는 항산화제에 의해 그 작용이 차단되며 정상적인 상태에서는 활성산소와 항산화제의 작용이 균형을 유지하고 있지만 여러 상황에서 그 균형이 깨져 활성산소의 역할이 증가하는 소위 oxidative stress의 상태가 발생할 수 있다.

활성산소가 염증을 유발한다

식세포에서 NOX 복합체에 의해 생성된 활성산소가 주위의 염증을 유발하고 그 높은 반응성으로 인해 암을 유발하기도 하며 만성적인 염증상태에 있는 조직에서 암이 발생하는 기전을 활성산소로 설명하기도 한다. 높은 활성으로 인해 활성산소는 단백질, 지질, 탄수화물, DNA 등 다양한 물질들을 변화시켜 조직의 손상, 염증, 일부에서는 암까지 유발하게 된다는 것이다. 활성산소는 특정상태에서 세포괴사를 촉진하거나⁵⁾ 억제한다.⁶⁾ 또한 세포분열에도 관여하고³⁾ 혈관생성에도 관여한다.⁷⁾ 그리고 허혈-재관류 조직손상과⁸⁾ 조직섬유화에도 관여한다.⁹⁾ 결과적으로 조직의 염증질환, 노화, 심근경색, 고혈압 등의 만성퇴행성질환 등을 유발하는 것으로 알려져 왔다.

활성산소가 염증을 조절한다

만성육아종증 환자에서 rheumatoid arthritis의 발생이 보고되면서 활성산소의 저하와 자가면역질환과의 연관가능성이 제기되기 시작한 것은 꽤 오래 전이었다.¹⁰⁾ 이후로 rheumatoid arthritis 외에 antiphospholipid syndrome, recurrent pericardial effusion, IgA nephropathy, cutaneous lupus erythematosus, autoimmune pulmonary disease 등의 다양한 자가면역질환이 만성육아종증 환자에서 흔하게 발생하는 것이 보고되면서 활성산소가 저하되면 자가면역질환이 증가한다는 생각이 확고해지기 시작하였다.¹¹⁾

만성육아종증 환자에서 자가면역질환이 잘 발생하는 것이 알려진 후 활성산소의 면역반응에서의 역할이 동물실험을 통해 구체적으로 밝혀지고 있다. NOX 복합체의 일부인 Ncf1 gene이 mutation 된 마우스에서 collagen-induced arthritis와 뇌수막염이 발생하였는데, 이 마우스에서 collagen 특이 IgG와 자연성파민반응이 증가되어 있어서 활성산소의 감소가 T-세포를 통한 자가면역성의 증가에 관여함이 보고되었다.¹²⁾ 또한 NOX2 knockout 마우스에서 관절염의 증가와 함께 혈액 내 tumor necrosis factor α 와 interleukin-1 등의 염증관

련 사이토카인과 collagen 특이 IgG가 증가되어 있고 Treg이 감소하고 Th세포와 T17세포가 증가하였다.¹³⁾ 대식구가 *in vitro*와 *in vivo*에서 Treg을 유도하고 이 유도능력은 대식구에서 생성되는 활성산소에 비례하는 것으로 밝혀졌다.¹⁴⁾ 또한 면역억제제인 dexamethasone이 rat에서 대식구의 활성산소 생성을 증가시키는 것을 보고하여 스테로이드의 면역억제 기전에도 활성산소가 관여함이 알려졌다.¹⁵⁾

Ncf1-deficient 마우스에서 추출한 Treg세포의 Th세포에 대한 억제능과 Th세포의 Treg세포에 대한 민감도 모두 wild type에 비해 유의하게 감소하였다. 또한 wild type 마우스에서 추출한 Treg세포에 의한 Th세포의 억제능도 항산화제인 n-acetyl cysteine에 의해 감소하였다.¹⁶⁾ 따라서 활성산소는 Treg세포를 증가시킬 뿐 아니라 Treg세포의 Th세포 억제에도 관여함을 알 수 있다. 활성산소 생성이 저하되면 Th세포 표면의 단백질에 sulfhydryl기(-SH)가 많이 부착되어 환원이 일어나는데, 화학적으로 환원된(reduced) Th세포가 *in vivo*에서 더 오래 살고 그 활성이 증가한다고 한다.¹⁷⁾

활성산소의 면역조절 기능에 근거하여 치료적 접근도 시도되고 있다. Phytol이라는 활성산소를 유발하는 오일을 피하 주사하면 Ncf1 gene이 mutation 된 rat에서 감소한 활성산소가 정상화되고 발생한 arthritis가 억제됨을 확인하였다.¹⁸⁾

활성산소와 알레르기 질환

천식에서 활성산소의 역할에 주목하는 것은 오존, 담배연기, diesel particulates, isocyanates 등의 환경오염에 의해 천식의 발병률과 그 중증도가 증가하는데 대부분의 이런 환경오염물질에 oxidative nature가 있다는 것과 천식에 관여하는 염증세포 대부분에서 활성산소를 생성하기 때문이다. 현재까지 나와있는 논문들은 활성산소가 알레르기 질환을 유발 또는 악화시킨다는 결과가 대부분이다.

Oxidative stress가 천식의 발병에 중요한 역할을 시사하는 연구들이 많다. 천식환자의 호기에서 hydrogen peroxide가 정상인보다 높게 검출되고,¹⁹⁾ 검출되는 hydrogen peroxide의 농도가 높을수록 천식의 중증도가 증가하였다.²⁰⁾ 천식환자의 기도에서 추출한 대식구에서 더 많은 superoxide anion이 만들어지고,²¹⁾ 항원 자극시 호산구에서 활성산소의 생성이 증가한다.²²⁾ 세포 내에는 superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, peroxiredoxin 등의 항산화제가 많아서 생성된 활성산소를 처리한다. 이 항산화제 중 peroxiredoxin이 가장 활성산소와 빨리 반응하여 비가역적인 hyperoxidized form으로 변한다고 알려져 있다. 천식환자의 peripheral blood mononuclear cells에서 정상인보다 hyperoxidized peroxire-

doxin/peroxiredoxin비가 높고, hydrogen peroxide 처치 후 활성산소가 더 많이 생성되었다. 이러한 결과는 천식환자에서 peroxiredoxin의 활성산소 처리능력이 정상인에 비해 감소되어 oxidative stress에 노출됨을 시사한다.²³⁾

알레르기비염에 대한 연구는 천식처럼 많지는 않다. 알레르기비염 환자에서 오존이 비염의 증상을 악화시킨다는 보고가 있고,²⁴⁾ 알레르기비염 환자의 비강에서 추출한 호산구에 항원 자극을 가하면 활성산소의 생성이 증가한다는 보고가 있다.²⁵⁾

활성산소가 면역반응을 조절한다는 많은 연구결과들이 있지만 알레르기 질환을 예방 또는 중증도를 낮춘다는 연구는 현재까지 거의 없다. 알레르기 질환이 Th2/Th1 균형이 깨지거나 Treg세포의 기능의 약화로 발생함을 고려하면 위에서 살펴본 바와 같이 면역조절기능을 하는 활성산소가 알레르기 반응의 억제에도 관여할 것으로 예상된다. 향후 이러한 방향으로 많은 연구가 기대된다.

맺 음 말

중성구에서 NOX 복합체에 의해 생성되어 외부 미생물로부터 자신을 보호하는 역할을 하는 활성산소는 조직을 파괴, 노화, 발암 등을 일으키는 필요악으로 간주되었었다. 하지만 위에서 살펴본 바와 같이 중성구 외에도 다양한 세포에서 다양한 방법으로 생성되고 그 역할도 조직에 피해만 주는 것이 아니라 면역조절에 관여하여 불필요한 염증질환의 발생을 방지하기도 한다. 활성산소의 역할에 있어서 dogma shift가 시작되고 있다고 보여진다. 알레르기비염을 포함한 알레르기 질환도 항원제시세포, Treg세포, Th세포 등의 면역반응의 이상으로 발생하여 질환의 발생에 있어 활성산소가 억제역할을 할 것으로 기대되므로 알레르기 질환의 연구와 치료방법의 개발에 있어서도 이에 대한 고려가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007;87(1):245-313.
- 2) Hultqvist M, Olsson LM, Gelderman KA, Holmdahl R. The protective role of ROS in autoimmune disease. *Trends Immunol* 2009;30(5):201-8.
- 3) Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol* 2004;4(3):181-9.
- 4) Chan EC, Dusting GJ, Guo N, Peshavariya HM, Taylor CJ, Dille R, et al. Prostacyclin receptor suppresses cardiac fibrosis: role of CREB phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49(2):176-85.
- 5) Mignotte B, Vayssiere JL. Mitochondria and apoptosis. *Eur J Biochem* 1998;252(1):1-15.
- 6) Vaquero EC, Edderkaoui M, Pandolfi SJ, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Reactive oxygen species produced by NAD(P)H oxidase inhibit apoptosis in pancreatic cancer cells. *J Biol Chem* 2004;279(33):34643-54.
- 7) Arbiser JL, Petros J, Klatner R, Govindajanan B, McLaughlin ER, Brown LF, et al. Reactive oxygen generated by Nox1 triggers the angiogenic switch. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(2):715-20.
- 8) Goswami SK, Maulik N, Das DK. Ischemia-reperfusion and cardioprotection: a delicate balance between reactive oxygen species generation and redox homeostasis. *Ann Med* 2007;39(4):275-89.
- 9) Asaba K, Tojo A, Onozato ML, Goto A, Quinn MT, Fujita T, et al. Effects of NADPH oxidase inhibitor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;67(5):1890-8.
- 10) Lee BW, Yap HK. Polyarthritis resembling juvenile rheumatoid arthritis in a girl with chronic granulomatous disease. *Arthritis Rheum* 1994;37(5):773-6.
- 11) De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1097-103.
- 12) Hultqvist M, Olofsson P, Holmberg J, Bäckström BT, Tordsson J, Holmdahl R. Enhanced autoimmunity, arthritis, and encephalomyelitis in mice with a reduced oxidative burst due to a mutation in the Ncf1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(34):12646-51.
- 13) Lee K, Won HY, Bae MA, Hong JH, Hwang ES. Spontaneous and aging-dependent development of arthritis in NADPH oxidase 2 deficiency through altered differentiation of CD11b+ and Th/Treg cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(23):9548-53.
- 14) Kraaij MD, Savage ND, van der Kooij SW, Koekkoek K, Wang J, van den Berg JM, et al. Induction of regulatory T cells by macrophages is dependent on production of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(41):17686-91.
- 15) Kraaij MD, van der Kooij SW, Reinders ME, Koekkoek K, Rabelink TJ, van Kooten C, et al. Dexamethasone increases ROS production and T cell suppressive capacity by anti-inflammatory macrophages. *Mol Immunol* 2011;49(3):549-57.
- 16) Efimova O, Szankasi P, Kelley TW. Ncf1 (p47phox) is essential for direct regulatory T cell mediated suppression of CD4+ effector T cells. *PLoS One* 2011;6(1):e16013.
- 17) Gelderman KA, Hultqvist M, Holmberg J, Olofsson P, Holmdahl R. T cell surface redox levels determine T cell reactivity and arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(34):12831-6.
- 18) Hultqvist M, Olofsson P, Gelderman KA, Holmberg J, Holmdahl R. A new arthritis therapy with oxidative burst inducers. *PLoS Med* 2006;3(9):e348.
- 19) Emelyanov A, Fedoseev G, Abulimov A, Rudinski K, Fedoulov A, Karabanov A, et al. Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest* 2001;120(4):1136-9.
- 20) Jarjour NN, Calhoun WJ. Enhanced production of oxygen radicals in asthma. *J Lab Clin Med* 1994;123(1):131-6.
- 21) Calhoun WJ, Reed HE, Moest DR, Stevens CA. Enhanced superoxide production by alveolar macrophages and air-space cells, airway inflammation, and alveolar macrophage density changes after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(2 Pt 1):317-25.
- 22) Sanders SP, Zweier JL, Harrison SJ, Trush MA, Rembish SJ, Liu MC. Spontaneous oxygen radical production at sites of antigen challenge in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1725-33.
- 23) Kwon HS, Bae YJ, Moon KA, Lee YS, Lee T, Lee KY, et al. Hyperoxidized peroxiredoxins in peripheral blood mononuclear cells of asthma patients is associated with asthma severity. *Life Sci* 2012; 90(13-14):502-8.
- 24) Riediker M, Monn C, Koller T, Stahel WA, Wüthrich B. Air pollutants enhance rhinoconjunctivitis symptoms in pollen-allergic

individuals. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87(4):311-8.
25) Ogasawara H, Yoshimura S, Kumoi T. Hydrogen peroxide generation

by eosinophils in allergic rhinitis. Auris Nasus Larynx 1991;18(2):
133-43.

정답 및 해설

답 ④

해설 이명에서 상담치료는 기본이 되는 출발점이며, 양측 모두 감각신경성 난청을 동반하고 있고 어음청력검사에서 어음명료도가 양호하므로 보청기 사용을 같이 하는 것이 효과적이다.