

Principles and Application of Mouse Model of Allergic Rhinitis

Ji Hun Mo

Department of Otorhinolaryngology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

알레르기비염 마우스 모델의 이론과 실제

모 지 훈

단국대학교 의과대학 이비인후과학교실

Allergic rhinitis is one of the most prevalent diseases and its prevalence has been increasing these days. Many researchers have used the mouse models to study the mechanism of allergic rhinitis and development of anti-allergic medications. In the fields of allergic disease, several models such as allergic asthma, allergic contact dermatitis, and allergic rhinitis etc are introduced and several modifications are used. In case of mouse models of allergic rhinitis, it has been developed and modified from allergic asthma model. Most commonly used allergic rhinitis models are acute models and chronic models are used less. Ovalbumin, house dust mite and fungus are most commonly used allergens. Usually, mouse are sensitized with allergen and adjuvant such as aluminum hydroxide gel or Freund adjuvant for 2–3 weeks (once/week) then are challenged with allergen intranasally every day for 1 week. Mouse are sacrificed within 24 hours after final challenge and several parameters of allergic rhinitis are evaluated. They include nasal rubbing and sneezing count, eosinophil count in the nasal mucosa, total and allergen specific immunoglobulin E, nasal cytokine level and splenic cytokine level by splenocyte culture. By revealing those parameters, researchers could identify the allergic status of the mouse. However, there are many variables in mouse model of allergic rhinitis such as mouse strain, type of allergen, sensitization time, adjuvant, acute or chronic type, and allergen administration route etc. In this review, several variables and protocols of mouse model of AR will be discussed in detail.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(3):159-65

Key Words Allergic rhinitis · Mouse model.

Received September 2, 2014

Accepted October 20, 2014

Address for correspondence

Ji Hun Mo, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology,

Dankook University

College of Medicine,

201 Manghyang-ro, Dongnam-gu,

Cheonan 330-715, Korea

Tel +82-41-550-6480

Fax +82-41-556-1090

E-mail jhunmo@gmail.com

서론

알레르기비염 모델은 이비인후과에서 많이 이용하는 동물 모델로 알레르기천식 모델에서 파생되었으며, 알레르기 비염의 기전 및 치료제 연구에 사용되고 있다. 여러 동물 중 마우스가 가장 흔히 사용되는데 그 이유는 크기가 작아 다루기 편하고, 값이 다른 동물보다 싸며, 키우는 데 비용이 덜 들어가고, 또 임신주기가 짧아 다산을 하기 때문에 유전자 조작이 용이하다. 하지만 마우스와 사람 간에 차이도 존재하기 때문에 마우스 모델에서 나온 데이터를 사람에게 일률적으로 적

용하기는 힘들다.

마우스 모델의 항원은 주로 난황(ovalbumin, OVA), 집먼지진드기(house dust mite), 곰팡이(fungus)가 주로 이용되고 있는데, 항원에 따라서도 감작되는 정도가 다르고 또 항원에 따라 마우스 모델을 만드는 방법에 약간의 차이가 있지만 직접적으로 비교한 문헌은 찾기가 어렵다. 또 마우스의 strain에 따른 차이가 있다는 것은 알지만 논란이 되고 있는 부분도 있으며 정리가 잘 되어 있지 않다. 따라서 본 고찰에서는 현재까지 문헌에 나와 있는 내용을 정리해 보고자 한다.

마우스와 인간의 공통점과 차이점

Table 1과 2에 마우스와 인간의 알레르기 기도질환에 있어

Table 1. Shared features between human and mouse allergic airway disease

Airway inflammation
Airway/tissue eosinophilia
Increased CD4+ lymphocyte
Increased CD8+ lymphocyte
Increased mucus secretion
Increased specific immunoglobulin E
Increased Th2 cytokines
Presence of early and late phase reaction

Table 2. Differences between human and mouse allergic airway disease

Half of mouse airway are covered with olfactory epithelium
Murine eosinophils show little degranulation unlike human eosinophils
Mouse model of inflammation shows prominent vascular or perivascular inflammation, which is rare in human inflammation
Mouse are bred in specific clean condition such as SPF
Mouse reacts differently with human to many mediators. Human responds to neurokin, histamine, leukotriene C4, however, mouse does not
Not all effects of Th2 cytokines are similar in mice and human subjects

공통점과 차이점에 대해 기술되어 있다. 마우스는 인간과 여러 차이점이 있어 실제로 마우스연구를 그대로 인간에게 적용하는 데에는 한계가 있다. 먼저 비강의 구조에 차이가 있다. 인간은 3개의 상중하 비갑개가 있는 반면 마우스는 좀 더 복잡한 구조를 취하고 있다. 비강 자체가 앞뒤로 길게 구성되어 있어 앞쪽에는 nasoturbinate와 maxilloturbinate가 상하로 위치하고 있고 비강 뒤쪽에는 후각상피로 덮여 있는 ethmoturbinate로 되어 있어 마우스 비강의 거의 절반을 차지하고 있다(Fig. 1A).¹⁾ 그에 반해 인간은 약 3% 정도가 후각상피로 덮여 있다. 후각상피가 아닌 대부분의 세포는 섬모상피세포인데 조직학적으로 인간과 마우스 간에 비슷하지만 약간의

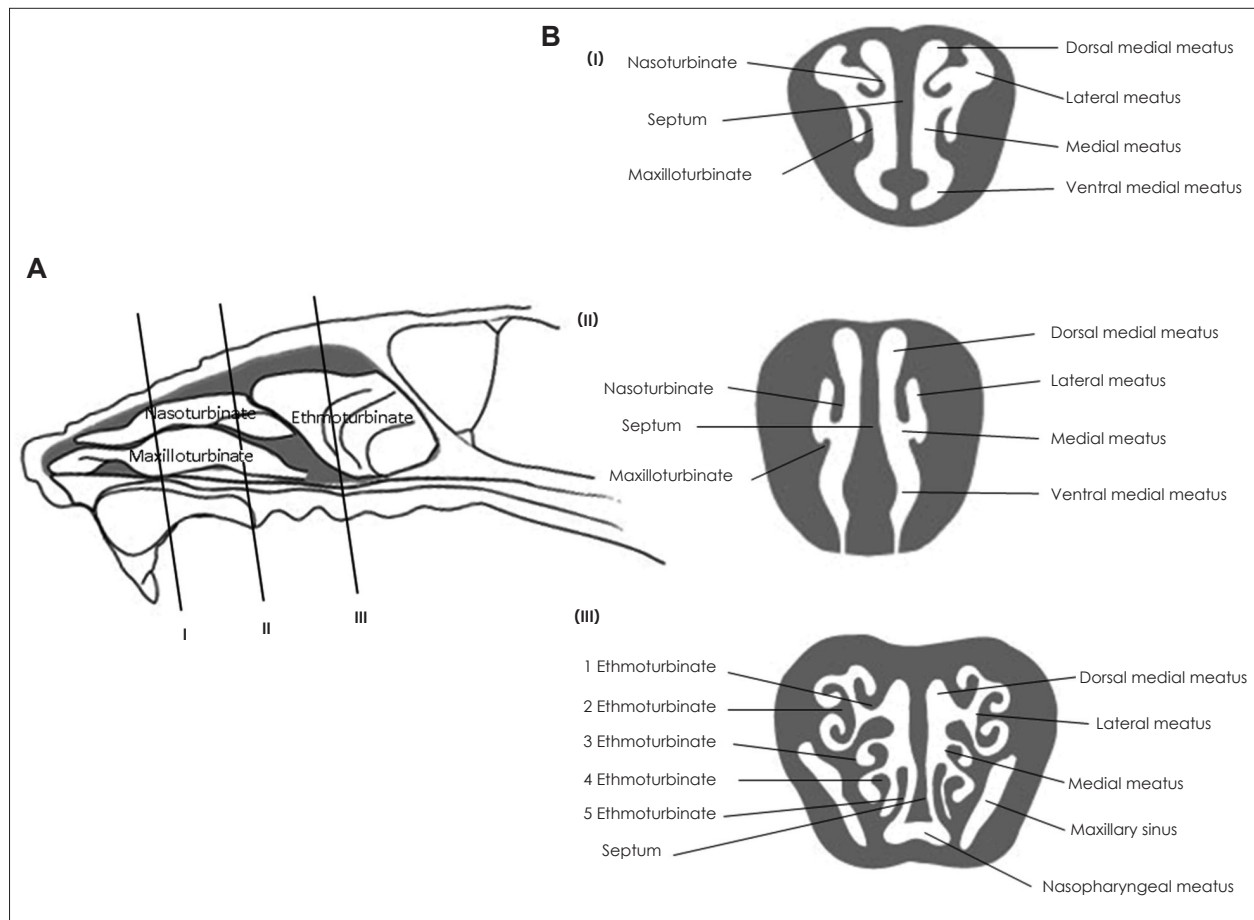


Fig. 1. Cross sectional anatomy of mouse nasal cavity. Lateral nasal wall of mouse after removal of nasal septum (A). Cross sectional anatomy of mouse nasal cavity from anterior (I) to posterior (III) portion (B). Adapted from Wagner and Harkema.²⁴⁾ InTech;2012.

차이가 있다.²⁾ 대부분의 연구에서 데이터를 분석할 때 주로 호흡상피에 대한 분석을 하는데 인간의 경우 중비갑개 또는 하비갑개의 조직을 주로 분석하였고 마우스에서는 비중격 또는 외측벽을 주로 분석하여 분석하는 부위가 차이가 있다. 일부에서는 분석부위의 언급이 잘 되어 있지 않는 연구도 많은데 어디를 분석했는지 명시하는 것이 필요하다. 비중격 점막은 연골위에 있고 비갑개점막은 뼈 위에 있어서 상피세포는 비슷할지 몰라도 점막하 혈관이나 세포의 수 등은 차이가 날 수 있기 때문에 이런 점을 고려해야 한다.

마우스 비강의 절단면을 보면 인간의 비강구조와 많이 차이가 있음을 알 수 있다(Fig. 1B). 비중격이 비인두쪽으로 가면 경구개와 분리가 되어 비인도(nasopharyngeal meatus)로 연결이 되고 비강측벽의 비갑개가 훨씬 복잡하게 갈라지는 것을 볼 수 있다. 비강 뒤쪽의 후각상피가 분포되어 있는 ethmoturbinate쪽으로 가면 6개의 ethmoturbinate가 있음을 볼 수 있다. 하지만 전술한 바와 같이 비염모델에서의 분석은 호흡상피로 덮인 전비강 점막을 하는 것이 일반적이다.

구조적인 측면 외에도 많은 차이를 보인다. 마우스의 호산구는 인간의 호산구와 달리 탈과립이 별로 없고 neurokinin, histamine, leukotriene C4 같은 물질은 기도수축을 마우스에서 일으키지 않으며³⁾ Th2 cytokine 중 IL-4 또는 IL-5 길항제는 마우스에서는 효과가 있었지만 인간에서의 임상실험에서 효과를 보이지 않았다.⁴⁾ 또 이외에도 IL-13은 마우스에서는 섬유화를 잘 일으키지만 인간에서는 그 정도가 약하다.⁵⁾ 이렇게 구조적인 측면뿐 아니라 기능적인 면에서 많이 다르기 때문에 마우스 모델의 모든 데이터를 그대로 인간에 적용하기는 어렵다는 점을 고려해야 한다.

알레르기비염 모델의 항원

대부분의 연구가 천식모델에서 OVA를 이용하여 시행되었지만 OVA는 흡입항원이 아니고 식이항원이며, 또 실제로 인간에서 알레르기비염을 일으키는 항원이 아니라는 점이 OVA의 한계점이다. 또 순수한 OVA만 단독으로 지속적으로 주입시 면역관용이 생긴다는 점도 인간의 비염 또는 천식과 다른 점이다.⁶⁾ 하지만 OVA는 강력한 Th2 증강제인 aluminum hydroxide gel(Alum)과 같이 사용하면 쉽게 알레르기비염 마우스 모델을 유도할 수 있으며, 값이 싸고 또 순도 높은 OVA를 쉽게 구할 수 있기 때문에 가장 많이 사용되고 있으며, OVA에 대한 유전자조작 마우스를 쉽게 구할 수 있어 기전분석에 있어 더할 나위 없이 유리하다.

OVA와 달리 집먼지진드기나 꽃가루, 비듬 등은 효소능이 있는 여러 단백질의 혼합물로 되어 있어 쉽게 알레르기 질환

을 유발한다. 하지만 단백질 복합체이기 때문에 어떤 항원결정인자(epitope)가 알레르기비염을 일으키는 지 분석하기가 어렵다 하지만 점점 많은 과학자들이 이런 단백질추출물을 이용하여 연구를 하고 있으며, 주로 집먼지진드기, *Aspergillus fumigatus*, ragweed 등의 물질들이 사용되고 있다.

집먼지진드기의 항원 중 많이 사용되는 항원결정인자는 Der p1, Der p2, Der f1, Der f2 등이 있다.

항원감작방법

알레르기비염 모델을 만들기 위해선 먼저 마우스를 전신감작을 시키는 것이 필요하다. 전신감작은 주로 복강내 주사를 하게 된다. 그리고 감작시킨 항원의 면역능을 증강시키기 위해 강력한 Th2 증강제인 Alum 등을 항원에 흡착하여 같이 주입하게 된다. 하지만 Balb/C 또는 A/J 마우스는 감작이 잘 되기 때문에 반드시 Alum 같은 증강제를 같이 주사할 필요는 없다. 게다가 Alum을 주입하는 경우와 주입하지 않는 경우 항원의 감작기전이 다르다고 밝혀져 있는데, Alum이 있는 경우는 비만세포에 의존적으로 감작이 되지만 없는 경우는 비만세포가 없어도 감작이 된다고 한다.⁷⁾ 따라서 Alum 등의 면역증강제를 사용하는 경우 면역반응이 생기는 기전이 달라 지므로 원하는 결과에 차이가 생길 수 있기 때문에 이런 점을 염두에 두어야 한다.

알레르기비염 모델의 이론적 바탕

전신감작을 시키면 IgE가 측정가능한 범위로 증가되고 또 Th2 cytokine IL-4, IL-5, IL-13이 증가되는 등 type 2 면역반응이 증가되기는 하지만 국소적인 알레르기 염증반응인 호산구침윤, 점액분비 등의 기도의 변화는 별로 생기지 않는다. 따라서 기도의 변화를 유도하기 위해서는 항원을 직접 기도에 투여하여야 하는데 주로 비강내 점적⁸⁾ 또는 에어로졸의 형태로 가습기⁹⁾를 이용하여 기도에 전달되게 한다. 비강내 점적시 폐로 흡인되지 않게 하여야 하부기도의 염증이 덜 생기기 때문에 마우스를 마취시키지 않고 비강내 점적을 한다. 마우스를 마취를 시킨 경우 하부기도로 흡인이 쉽게 되어 폐에 염증이 같이 생긴다. 가습기로 분무하는 경우에는 비강뿐 아니라 폐에도 염증이 같이 생기게 되어 상하부기도를 같이 연구하는 데 도움이 된다. 호산구침윤, 점액분비 증가 등의 국소 변화는 대개 기도에 항원을 3~7일 연속 투여한 경우 생기며, 마지막 항원 투여 후 24시간 이내에 마우스 검체를 채취하여 측정하게 되는데 이는 이러한 변화를 감작된 마우스에 항원을 일정기간 노출시킨 뒤 짧은 기간 동안만 볼 수 있기 때문이다.

하지만 전신감작을 한 후 비강에 항원을 투여하는 일반적인 알레르기비염 모델은 기도의 항원 노출이 장기간 되어 전신감작이 되는 인간의 비염과 달라 비판을 받고 있다. 하지만 OVA만으로 감작을 시켜 알레르기비염을 유발하는 것이 거의 불가능하고 lipopolysaccharide 같은 adjuvant가 있어야만 알레르기가 유발되고 오히려 순수한 OVA만 사용하는 경우 오히려 면역관용이 생기는 점으로 보아 순수한 OVA 자체의 면역형성능이 매우 적다는 것을 알 수 있다.⁶⁾ 이와는 달리 집먼진드기,¹⁰⁾ ragweed,¹¹⁾ *Aspergillus fumigatus*¹¹⁾ 같은 물질들은 두 번만 노출을 시켜도 확실한 기도 변화를 유발할 수 있다는 점에서 실제로 알레르기를 유발할 수 있는 특성을 가지고 있다고 할 수 있다. 하지만, 어떤 특성이 알레르기를 유발하는지는 또 다른 학문적인 연구 분야로 여기서는 다루지 않겠다.

마우스의 Strain의 결정

마우스의 종류에 따라서 알레르기비염의 유발양상이 많이 다르기 때문에 적합한 종류의 마우스를 선택하는 것이 매우 중요하다. 흔히 많이 사용되는 종류가 Balb/c와 C57Bl/6인데 Balb/c는 Th2, C57Bl/6는 Th1으로 좀 더 편향되어 있기 때문에 알레르기 비염의 지표들이 C57Bl/6보다 Balb/c에서 잘 나타난다. 따라서 연구자들은 C57Bl/6보다 Balb/c 마우스를 선호한다. 하지만 유전자 조작마우스(transgenic 또는 knockout)들이 상당수에서 C57Bl/6 마우스를 이용하여 만들기 때문에 유전자조작 마우스 실험을 할 때 wild type control로 C57Bl/6 마우스를 사용하는 경우가 종종 있어 데이터 분석에 주의가 요구된다.

알레르기비염 마우스 모델 프로토콜

Fig. 2에서 보는 것처럼 급성 모델의 경우 보통 2~3번의 전신감작과 5~7회의 비강점적으로 시행된다. 각각의 실험실마다 사용하는 감작횟수 및 항원의 용량은 약간씩 차이가 날 수 있지만 여기서는 저자가 실험하는 모델을 기준으로 설명하고자 한다. OVA 모델은 4~8주령의 Balb/c 마우스를 주로 이용하고 유전자조작 마우스가 C57Bl/6인 경우에는 대조군으로 C57Bl/6 마우스를 이용한다. 보통 OVA를 많이 사용하는데 전신감작은 OVA 25 ug과 Alum 1 mg을 흡작시킨 후 복강주사를 1주일 간격으로 2~3회 시행한다. 마지막 전신감작 후 5회 정도 OVA 100 ug을 비강으로 점적하는데 머리를 아래쪽으로 가게 마우스를 잡은 다음 비공에 조금씩 떨어뜨리면 삼키지 않으면서 폐로 흡입되지 않고 코로 들어가게 한다. 저자의 실험실은 주로 OVA를 이용하여 마우스 모델을 만드는데, Balb/C

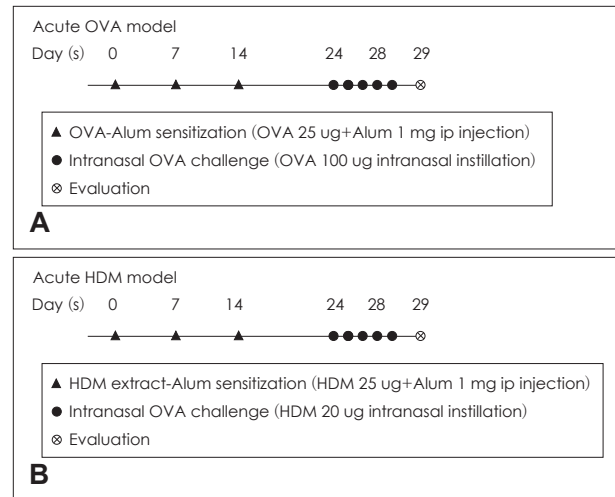


Fig. 2. Protocol of allergic rhinitis mouse model-acute model. Acute OVA model (A). Acute house dust mite model (B). OVA: ovalbumin, Alum: aluminum hydroxide gel, HDM: house dust mite extract, ip: intraperitoneal.

와 C57Bl/6를 비교해보면 두 strain 모두 알레르기 지표들이 대조군에 비해 유의하게 증가하였으나, IL-4, IL-5의 Th2 cytokine, immunoglobulin E(IgE), OVA specific IgE 등이 Balb/C 마우스에서 유의하게 더 증가하였고, Th1 cytokine인 interferon-gamma(IFN- γ)는 C57Bl/6에서 더 증가하였으나 호산구 침윤 정도는 비슷하였다.

하지만 집먼진드기의 경우 알레르기비염 모델에서 Balb/C와 C57Bl/6를 직접 비교한 문헌은 찾을 수가 없었다. 알레르기비염 마우스 모델이 천식 모델과 유사하기 때문에 천식 모델에서의 결과를 보면 어느 정도 두 마우스 strain에 따른 차이를 유추할 수 있을 것으로 생각한다. Kelada 등¹²⁾은 Der p1 10 ug을 1일, 7일째 복강내주사하고 14일째 Der p1 50 ug을 기관지에 흡입시킨 후 72시간 후 분석하였는데 C57Bl/6 마우스가 훨씬 알레르기염증(호산구증가, IgE, IL-4, IL-5, IL-13 등)이 많이 생겼다고 보고하였다. Sahu 등¹³⁾은 whole HDM extract를 5, 25, 100 ug을 10일간 연속 비강내 투여한 후 비교하였는데 Balb/c 마우스가 기도저항, 폐의 IL-4, IL-13 mRNA, 폐의 염증 정도에서 C57Bl/6 마우스보다 증가함을 보여 Kelada 등¹²⁾의 연구와 다른 결과를 보여 주었다. 또 Chang 등¹⁴⁾은 Der f2를 이용한 천식 모델에서 마우스 종류 및 전신감작시의 adjuvant[complete Freund adjuvant(CFA)/pertussis toxin 또는 Alum]를 달리하여 비교하였는데 C57Bl/6가 Der f2에 더 잘 반응하고 adjuvant는 CFA/pertussis toxin이 더 낫다고 보고하였다. 상기 결과를 보면 Balb/C와 C57Bl/6 중 어떤 strain이 집먼진드기에 대한 알레르기 염증이 더 잘 일어나는지에 대한 것은 약간 논란의 여지가 있으나 사용하는 항원의 항원결정인자의 종류, 감작시키는 방법 등의

차이에 따라 영향을 받을 수도 있지 않을까 생각해 볼 수 있다.

알레르기비염 마우스 모델로 집먼지진드기비염을 보고한 것은 2000년 Yun 등¹⁵⁾이 C57Bl/6와 CFA/pertussis toxin으로 7주 모델로 만들어 보고하였고 이후 여러 논문에서 Balb/C 마우스에서 Der f와 Alum, 또는 HDM 추출물과 Alum을 이용하여 모델을 만들어 이용하였다. Ryu 등¹⁶⁾은 Balb/C 마우스를 이용하여 OVA와 Alum으로 전신감작시킨 후 비강점적을 하여 비염 모델과 천식 모델을 가지고 비교하였다. 비강점적시 마취를 하지 않은 경우는 비염 모델, 마취를 한 경우는 폐흡인이 되어 천식 모델이 됨을 보여주었다.

알레르기비염 모델의 지표

증상점수

많이 보는 지표로 비강점적을 한 후 일정시간(15분에서 30분) 재채기 횟수 또는 코를 비비는 횟수를 각각 또는 두 횟수의 합을 측정하여 비교한다. 보통 2명의 관찰자가 시행하며 쥐의 한 케이지당 2마리씩 관찰하게 된다. 하지만 주관적인 지표이기 때문에 객관적인 지표와 연관성이 잘 안 나오는 경우도 있어 해석에 주의를 요한다.

Total IgE와 항원특이 IgE

ELISA를 이용하여 total IgE 및 항원특이 IgE를 측정하게 되는데 항원특이 IgE는 수치가 낮아서 잘 측정이 안 되는 경우가 있다. 전술한 바와 같이 IgE는 항원 감작 후 증가하게 되며 보통 초기 감작 후 10~14일 정도 후 혈중 측정치가 최고에 이르지만 IgE 합성은 각각의 항원에 노출된 후 7일째에 최고에 이른다. 실제로 알레르기염증반응에서 IgE의 역할은 약간의 논란의 여지가 있다. 왜냐하면 B세포¹⁷⁾나 IgE^{18,19)}가 없는 마우스에서도 정상마우스와 비슷한 기도의 호산구증이 생기기 때문이다. 또 IgE crosslinking에 중요한 비만세포가 없는 마우스에서 OVA만 가지고 감작을 하면 기도염증반응이 안 생기지만 Alum을 같이 주면 기도염증반응이 잘 생기는 것으로 보아 IgE가 알레르기염증반응에 중요하지만 반드시 필요한 것은 아니라는 주장이 제기되고 있다.⁷⁾

호산구침윤

알레르기비염의 주된 특징 중의 하나가 기도의 호산구 침윤이다. 알레르기비염 마우스 모델에서는 H&E 염색, Sirius Red 염색 또는 LUNA 염색을 이용하여 호흡상피 내의 호산구 침윤을 측정한다. 주로 비중격이나 비강외측벽의 호산구 수를 고배율시야당 몇 개 있는지 측정한다. 호산구는 호흡상피층 아래 고유층에 주로 침윤하게 되며 염증 정도에 비례하여 증가한다.

Cytokine 정도

비점막의 cytokine은 주로 polymerase chain reaction(PCR)을 이용하면 비교적 용이하게 측정할 수 있다. 비강점막을 채취하여 cDNA를 만든 다음 quantitative real-time PCR을 이용하여 비점막의 cytokine의 mRNA를 측정할 수 있다. 분비되는 cytokine이 많으면 nasal lavage를 통해 비강분비물을 채취하여 cytokine을 채취할 수 있지만 비강은 폐처럼 닫혀 있는 공간이 아니고 열려 있는 공간이기 때문에 lavage fluid에서 cytokine을 분석하는 것이 쉽지 않고 일정한 결과를 내기 어렵기 때문에 그리 추천할 만한 방법은 아니지만 장기간 항원에 노출시키는 만성 모델에서는 시도해볼만 하다. Cytokine을 측정하는 다른 방법은 임파선 또는 비장세포를 배양하여 cytokine을 측정하는 것이다. 임파선 배양은 국소적인 염증 반응을 대변하는 지표로 사용될 수 있으나 비장세포 배양은 전신감작의 정도를 파악할 수 있는 방법이다. 폐의 염증 모델에서는 폐주위의 림프절을, 비염 모델에서는 경부림프절을 채취하여 배양을 측정할 수 있다.

알레르기 비염 모델에서는 주로 type 2 반응과 관련이 있는 IL-4, IL-5, IL-13이 증가하는 것을 볼 수 있으며 type 1 cytokine인 IFN- γ 는 오히려 감소하거나 변화가 없는 경우가 많다.

점액분비 생성

비염 모델에서도 점액생성이 증가되는 것을 볼 수 있다. 점액생성의 증가는 주로 periodic acid-Schiff stain 염색이나 Alcian blue 염색을 하여 점액을 분비하는 배상세포의 증가를 관찰할 수 있다.

만성알레르기비염 모델

대부분의 마우스 모델이 급성알레르기비염 모델이며 실제로 인간이 가지고 있는 알레르기비염이 만성적인 경로를 가진다는 점과 차이를 보인다. 따라서 알레르기비염에서도 만성 모델을 이용한 연구가 진행은 되는데 그리 흔하지 않다. 2012년 Carr 등²⁰⁾은 후각기능의 변화를 보기 위해서 Balb/C 마우스를 6주 또는 11주 모델로 OVA를 투여해서 만들었는데, 6주 모델은 1, 2주는 주5회 비강점적을 한 후 3주째는 쉬고, 4주째는 1회만 OVA를 비강점적하였고 5주째는 5회, 6주째는 월, 화, 수 점적하고 목요일에 희생하였고, 11주 모델은 6주 모델과 비슷하게 하다가 8주 쉬고, 9주째는 1회 점적, 10주째 5회, 11주째 월, 화, 수 OVA를 주고 목요일에 희생시켰다. 이 모델은 adjuvant를 이용하지 않고 OVA만을 장기간 투여하여 모델을 만든 점이 특이하고 호흡상피 외에 후각상피 쪽의 변화에 좀 더 초점을 준 모델이다. 6주 모델 및 11주 모델 모두 OVA

특이 IgE가 주수에 비례하여 증가하였고 호산구 침윤도 증가함을 보여 장기간의 OVA 투여시 adjuvant 없이도 알레르기 비염 모델이 형성됨을 보였다. 또 2007년 Lim 등⁹⁾은 OVA를 3개월간 nebulizer를 통해 매일 30분간 투여해서 기도의 재형성(remodeling)을 평가한 모델도 있다. 여기서는 알레르기비염 마우스 모델에서 기도의 재형성이 증가함을 보여주었다.

마우스 모델의 실제응용의 한계점

우리가 마우스를 실험에 사용하는 것은 마우스에서 얻은 데이터를 인간의 질환에 응용하고자 함이다. 하지만 실제로 적용하는 데에는 많은 어려움이 있다. 마우스 모델에서 효과가 있었던 platelet activating factor, IL-4, IL-5 길항제들은 알레르기 천식 치료에서 효과가 없었다는 점들은 많은 것을 시사한다.

하지만 항상 실패만 있는 것이 아니고 IL-4 수용체 α 길항제의 경우 마우스 예방 및 치료 모델에서 IL-4, IL-13의 신호전달을 모두 억제해 효과가 있었고 임상시험에서도 객관적 폐기능검사의 호전을 보여 주어 마우스 모델의 유의성을 입증하였다.²¹⁻²³⁾

이와 같이 마우스와 인간 사이의 공통점과 차이점으로 모든 마우스 데이터를 그대로 인간에서 응용할 수는 없지만 이러한 기전 연구들이 알레르기질환의 기전을 규명하는 데 많은 도움을 주어 향후 연구에 유용하게 쓰일 수도 있기 때문에 그 점도 고려 하여야 한다.

결 론

알레르기비염 마우스 모델은 다른 알레르기 천식모델과 마찬가지로 알레르기질환의 기전규명과 치료제 개발에 이용이 되고 있으며 항원의 종류, 항원 노출기간, 면역증강제의 종류 및 사용여부 등에 따라 여러 다른 모델이 있기 때문에 각각의 특성을 파악하여 연구에 적합한 모델을 이용하는 것이 필요하다.

Acknowledgments

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2013R1A1A4A01010519).

REFERENCES

- Gross EA, Swenberg JA, Fields S, Popp JA. Comparative morphometry of the nasal cavity in rats and mice. *J Anat* 1982;135(Pt 1):83-8.
- Wagner JG, Hotchkiss JA, Harkema JR. Enhancement of nasal inflammatory and epithelial responses after ozone and allergen coexposure in Brown Norway rats. *Toxicol Sci* 2002;67(2):284-94.
- Coleman RA. Current animal models are not predictive for clinical asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 1999;12(2):87-9.
- Finkelman FD, Wills-Karp M. Usefulness and optimization of mouse models of allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):603-6.
- Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrrow JH, et al. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent. *J Immunol* 2004;173(6):4020-9.
- Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002;196(12):1645-51.
- Williams CM, Galli SJ. Mast cells can amplify airway reactivity and features of chronic inflammation in an asthma model in mice. *J Exp Med* 2000;192(3):455-62.
- Mo JH, Kim JH, Lim DJ, Kim EH. The role of hypoxia-inducible factor 1 α in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(2):e100-6.
- Lim YS, Won TB, Shim WS, Kim YM, Kim JW, Lee CH, et al. Induction of airway remodeling of nasal mucosa by repetitive allergen challenge in a murine model of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(1):22-31.
- Johnson JR, Wiley RE, Fattouh R, Swirski FK, Gajewska BU, Coyle AJ, et al. Continuous exposure to house dust mite elicits chronic airway inflammation and structural remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):378-85.
- Kheradmand F, Kiss A, Xu J, Lee SH, Kolattukudy PE, Corry DB. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J Immunol* 2002;169(10):5904-11.
- Kelada SN, Wilson MS, Tavarez U, Kubalanza K, Borate B, Whitehead GS, et al. Strain-dependent genomic factors affect allergen-induced airway hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45(4):817-24.
- Sahu N, Morales JL, Fowell D, August A. Modeling susceptibility versus resistance in allergic airway disease reveals regulation by Tec kinase Itk. *PLoS One* 2010;5(6):e11348.
- Chang YS, Kim YK, Jeon SG, Kim SH, Kim SS, Park HW, et al. Influence of the adjuvants and genetic background on the asthma model using recombinant Der f 2 in mice. *Immune Netw* 2013;13(6):295-300.
- Yun JB, Lee HH, Kwon TY. House dust mite allergic rhinitis model in C57BL/6 mice. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2000;43(3):276-82.
- Ryu JH, Yoo JY, Kim MJ, Hwang SG, Ahn KC, Ryu JC, et al. Distinct TLR-mediated pathways regulate house dust mite-induced allergic disease in the upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):549-61.
- MacLean JA, Sauty A, Luster AD, Drazen JM, De Sanctis GT. Antigen-induced airway hyperresponsiveness, pulmonary eosinophilia, and chemokine expression in B cell-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20(3):379-87.
- Oettgen HC, Martin TR, Wynshaw-Boris A, Deng C, Drazen JM, Leder P. Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature* 1994;370(6488):367-70.
- Mehlhof PD, van de Rijn M, Goldberg AB, Brewer JP, Kurup VP, Martin TR, et al. Allergen-induced bronchial hyperreactivity and eosinophilic inflammation occur in the absence of IgE in a mouse model of asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(4):1344-9.
- Carr VM, Robinson AM, Kern RC. Tissue-specific effects of allergic rhinitis in mouse nasal epithelia. *Chem Senses* 2012;37(7):655-68.
- Karras JG, Crosby JR, Guha M, Tung D, Miller DA, Gaarde WA, et al. Anti-inflammatory activity of inhaled IL-4 receptor-alpha antisense oligonucleotide in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36(3):276-85.
- Gavett SH, O'Hearn DJ, Karp CL, Patel EA, Schofield BH, Finkelman

- FD, et al. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol* 1997;272(2 Pt 1): L253-61.
- 23) Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370(9596):1422-31.
- 24) Wagner JG, Harkema JR. From mouse to man: translational value of animal models of allergic rhinitis. In: Kowalski ML, editor. *Allergic Rhinitis*. InTech;2012.

정답 및 해설

답 ④

해설 다양한 방법으로 일측성 난청의 재활이 가능하며, 그림은 BAHA의 titanium implant로, sound processor가 여기에 고정되어 두개골을 진동시킴으로써 소리의 전달이 가능하게 된다.