

V

Role of Microbiome and Nanovesicles in Asthma and COPD

양진호, 김윤근

(주)MD헬스케어

Through changes in the residential environment, the indoor environment has become contaminated with biological pollutants in the air that can cause immune dysfunction and lung diseases such as asthma and COPD. Severe inflammatory reactions can continuously occur in some cases of inflammatory responses caused by biological factors such as allergens, viruses, and bacterial components. Ultrafine particles in the air are also very significant as they are closely related to health risks. When ultrafine particles are inhaled, they are absorbed not only by the macrophages in the alveoli, but also by airway epithelial cells leading to higher health risk. Therefore, sensitization caused by exposure to bacterial ultrafine dust present in indoor dust should be considered a critical causative factor in the occurrence of asthma, COPD and lung cancer. In order to prevent COPD and lung cancer, it is important to avoid exposure to indoor bacterial pathogens and EVs.

Key Words: Extracellular vesicle, House dust, COPD, Asthma, Lung cancer

Corresponding author: Yoon-Keun Kim, M.D., Ph.D.

MD Healthcare Inc., Rm 1303, World Cup Buk-ro 56-gil, Mapo-gu, Seoul 03923, Korea

Tel: +82-2-2655-0766, Fax: +82-2-2655-0768, E-mail: ykkim@mdhc.kr

1. 만성폐질환의 중요성

최근 몇십년 동안 천식과 만성폐쇄성폐질환 환자수는 급격히 증가하였고, 이는 주거환경의 변화와 큰 연관이 있다. 주거환경의 변화로 실내환경이 오염되고, 실내공기에 존재하는 바이오에어로졸 등의 생물학적 오염요소는 면역기능 장애와 천식(Asthma), 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 등과 같은 폐질환 등을 일으킨다^{1,2}. 천식, 만성폐쇄성폐질환, 폐암 등의 폐질환으로 인한 사망자 수가 전 세계적으로 높은 비율을 차지하는 것으로 알려져 있다^{3,4}. 천식의 경우 도시화되는 생활환경으로 인해 급증하고 있는 질환으로 전 연령층에 걸쳐 약 10%의 유병률을 보이는 흔한 질환이다. COPD의 경우에는 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하는 경향을 보이고, 고령화 사회로 진입할수록 환자 수는 더욱 늘어날 것으로 예상하고 있다. 폐암의 경우 최근 흡연율이 줄어들면서 오히려 비흡연자에서 발생하는 폐암이 문제가 되고 있다⁵. 2017년 통계청 자료에 의하면 호흡기질환으로 인한 연간 사망자 수는 꾸준히 증가하고 있다⁶. 이 중에서 만성폐쇄성폐질환으로 인한 사망은 10대 사망원인 중 유일하게 증가 추세를 보이는 질환으로 알려져 있고, 2013년 WHO의 보고에서는 만성폐쇄성폐질환으로 인한 사망이 전 세계 사망원인의 4위를 차지하고 있다고 보고되었다. 폐암은 기도에 발생하는 악성종양으로 암통계등록 자료에 따르면 2017년 폐암(lung cancer) 발생률이 2017년 국내 10대 암 중에서 남성에서 2위, 여성에서 5위에 해당하고, 폐암으로 인한 사망은 전체 암으로 인한 사망원인의 22.8%로 암으로 인한 사망원인 중 가장 중요한 원인으로 보고되었다⁷.

2. 만성폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성

일반적으로 천식, COPD와 폐암의 발생에 흡연, 대기오염물질 등이 중요하다고 알려져 있다. 천식, COPD는 기도폐색을 특징으로 하며, 폐에 만성적인 염증을 특징으로 하는 질환으로, 폐에 만성염증을 일으키는 원인인자를 크게 세 가지로 예상할 수 있다. 하나는 흡연이나 대기오염물질과 같은 화학물질, 둘째는 집먼지진드기에서 분비되는 알레르겐과 같은 단백질항원, 셋째는 바이러스나 세균 등에서 유래하는 생물학적 인자이다. 화학물질의 고유한 약리 혹은 독성작용으로 위해성이 나타나기 때문에 화학물질로 인해 심한 만성 염증질환으로 진행되는 경우는 매우 드물다. 반면, 알레르겐이나 바이러스, 세균성 인자와 같은 생물학적 인자에 의한 염증반응은 경우에 따라 심한 염증반응이 지속적으로 나타날 수 있다. 대표적인 예가 기도에 알레르겐이나, 바이러스, 세균성 인자에 포함된 단백질항원에 대한 과민반응이 발생하는 경우이다. 이는 우리 몸이 단백질항원에 과민반응을 보이는 경우, 단백질항원에 아주 소량에 노출되어도 우리 몸은 해로운 것으로 인지하여 염증반응이 발생할 수 있기 때문이다.

최근 중국발 황사가 심해지면서 미세먼지와 초미세먼지에 대한 국민적 관심이 고조되고 있다. 미세먼지(particulate matter)는 대기 중에 장기간 떠다니는 대기오염물질로서, 입경 10 μm 이하를 PM_{10} , 2.5 μm 이하를 $\text{PM}_{2.5}$ 라고 한다. 우리나라에서 $\text{PM}_{2.5}$ 를 초미세먼지라고 하고 있으나, 외국에서는 초미세먼지(ultrafine particle)가 입경 100 nm 이하의 먼지인 $\text{PM}_{0.1}$ 을 의미한다⁸. 초미세먼지(ultrafine particle) 입자의 특성상 침강이나 응집이 쉽지 않기 때문에 대기 중에 체류기간이 미세먼지에 비하여 길다. 최근 초미세먼지(ultrafine particle)의 중요성이 부각되는 이유는 건강의 위해성과 관련이 크기 때문이다. 미세먼지가 폐에 침투하였을 때 폐포 내 대식세포에만 흡수되지만, 초미세먼지(ultrafine particle)를 흡입하였을 때는 폐포 내 대식세포 뿐만 아니라 기도 상피세포에도 흡수되어 기도에 염증반응을 유발할 뿐만 아니라, 전신으로 흡수되어 건강에 위해성을 나타내기 때문이다⁹.

3. 생물학적 초미세먼지의 핵심: 세균유래 나노소포

세포외 소포(extracellular vesicle, EV)는 모든 세포가 세포사이의 정보교환을 위하여 분비하는, 진화적으로 보존된 생명현상이다. 세균이 소포를 분비한다는 사실은 1960년대 전자현미경을 통해 처음으로 관찰하였고, 지름이 20~200 nm인 구형의 인지질 이중층으로 되어 있다¹⁰. 최근까지도 세균이 분비하는 나노소포를 단순히 찌꺼기를 세포외로 배설하는 쓰레기로 생각하고, 이 물질의 임상적 중요성에 대해선 많은 관심이 없었다.

실내먼지 유래 나노소포 분석을 위해, 아파트 침대 매트리스에서 진공청소기를 이용하여 실내먼지를 포집하고, 포집한 실내먼지를 PBS (phosphate buffer saline)에 풀어 초미세여과(ultrafiltration) 및 초원심분리(ultracentrifugation)을 이용하여 나노소포를 분리했다¹¹. 아파트 침대에서 수집한 먼지에는 세균이 분비하는 나노소포가 대량으로 존재하고, 주로 *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus* 속 병원성 세균이었다. 또한, 실내 먼지 내 세균유래 나노소포는 기도에 중증 천식과 COPD의 특징인 호중구성 염증을 유발하였다. 특히, 집먼지 내에 존재하는 세균유래 나노소포에 감염된 경우(나노소포 특이 IgG 항체가 증가된 경우)가 천식증상이 있는 소아에서 알레르기증상이 없거나, 비염, 아토피피부염을 갖는 소아에 비해 현저히 증가되어 있었다. 이러한 연구결과는 집먼지 내에 존재하는 세균유래 나노소포에 노출이 되는 경우에 천식 발생의 위험성이 높음을 의미한다.

4. 세균유래 나노소포에 의한 폐질환의 면역학적 병인기전

만성폐질환의 면역학적 병인과 관련해서 호산구성 염증인 경우에는 Th2 면역반응, 비호산구성 염증은 Th1 혹은 Th17 면역반응이 중요하다고 알려져 있다¹². 실내먼지를 마우스에 투입한 후 분석한 결과 폐 안으로 Th1과

Th17의 침투를 일으킴으로써 호중구성 폐 염증(neutrophilic pulmonary inflammation)의 원인이 된다는 사실을 확인하였다¹¹. 먼지 안에는 50~200 nm 크기의 나노소포가 많이 존재하는데, 나노소포에 의한 호중구성 염증의 면역학적 병인을 평가하기 위한 *in vitro* test 결과 먼지에서 분리한 나노소포에서 TNF- α 와 IL-6가 먼지를 녹인 식염수에서 보다 통계적으로 유의하게 많이 증가되는 현상을 보였으며, 나노소포의 농도가 높을수록 크게 증가되었다. 또한, 실내먼지 내 나노소포를 이용한 *in vivo* test에서도 Th1과 Th17 세포에서 분비되는 IFN- γ 와 IL-17 분비가 유도되었다. 이는 실내 먼지에 존재하는 나노소포에 의한 호중구성 염증반응이 Th1과 Th17 면역반응에 의해 유도됨을 보여준다.

실내먼지에는 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)과 같은 병원성 그람양성균이 서식하고 있다. 황색포도상구균 유래 나노소포가 아토피피부염, 만성비루동염뿐만 아니라 기도에 흡입되었을 때에는 호중구성 염증을 유도한다¹³⁻¹⁶. 황색포도상구균 유래소포가 *in vivo*에서 IFN- γ 와 IL-17 수준을 크게 증가시켰으며, *in vitro*에서는 TNF- α , IL-12와 IL-6를 증가시켰다. 또한, IFN- γ 와 IL-17 유전자 적중 마우스에서 나노소포에 의해 유도되는 호중구성 염증이 감소됨을 통해 황색포도상구균 유래소포에 의한 호중구성 염증은 Th1 혹은 Th17 면역반응에 의해 발생함을 알 수 있다¹⁷.

대장균(*Escherichia coli*, *E. coli*)은 대표적인 병원성 그람음성균으로서 대장뿐만 아니라 실내 먼지에도 서식하는 것으로 알려져 있다. 대장균 유래 나노소포 흡입에 의해 발생하는 폐질환의 양상과 면역학적 병인기전을 규명하기 위한 연구 결과, 대장균 유래 나노소포를 마우스에 반복적으로 흡입시켰을 때 호중구성 염증을 동반한 폐기종이 농도의존적으로 발생하였다. 또한, 폐기종은 Th1 및 Th17 세포에서 분비되는 IFN- γ , IL-17에 의해 유도되었다¹⁸. 이러한 연구결과는 실내 먼지에 존재하는 병원성 세균 유래 나노소포를 반복적으로 흡입하였을 때 폐기종을 특징으로 하는 비가역적인 기도폐색이 초래됨을 알 수 있다.

5. 실내먼지 내 세균유래 나노소포 감각과 만성폐질환과의 연관성

실내 먼지에 존재하는 세균성 초미세먼지에 감각과 천식, COPD, 폐암 등 만성폐질환 발생 사이의 연관성을 평가하기 위하여, 정상성인 90명, 천식환자 294명, COPD환자 242명, 폐암환자 325명의 혈청에서 실내먼지 나노소포에 대한 특이 IgG 항체를 측정하였다¹⁹. 실내먼지 나노소포 특이 IgG 항체 양성률(정상인의 평균값 + 2SD 이상인 경우를 양성으로 판단함)은 천식환자의 13.6%, COPD환자의 29.3%, 폐암환자의 54.9%에서 나타났다¹⁴. 통계적으로 위험수준을 평가하기 위하여, 연령, 나이, 흡연력을 보정하여 OR (odds ratio)를 계산하였을 때, 실내먼지 나노소포에 감각이 된 경우, 천식의 경우 3.4배, COPD의 경우 8.0배, 폐암의 경우 38.7배의 위험성을 보였다. 반면 흡연력이 있는 경우에는 천식의 경우 0.3배, COPD의 경우 3.7배, 폐암의 경우 2.7배의 위험성을 보였다¹⁹. 이러한 결과는 천식, COPD, 폐암의 발생에 실내먼지에 존재하는 세균성 초미세먼지에의 노출에 의한 감각이 매우 중요한 원인인자로 판단되며, 흡연보다도 만성폐질환을 일으키는 더욱 중요한 원인인자일 가능성도 생각해 볼 수 있다.

6. 결론

인간이 물을 통해 전염성 질환이 전파된다는 사실을 통해 깨끗한 물을 사용하게 되었고, 세균과 바이러스가 감염질환이 원인인자라는 사실이 밝혀지면서 항생제와 백신이 개발되었다. 이로 인해 최근 50년 사이에 인간 수명이 늘어나면서 만성 비전염성 난치성질환이 인간의 수명과 삶의 질을 결정하는 주요 질환으로 자리잡고 있다. 만성 난치성질환 중 중요한 질환으로 천식, COPD, 폐암을 꼽을 수 있으며, 이들 질환은 생활환경의 변화, 고령화와 함께 증가하고 있다²⁰⁻²². 이러한 현상의 기저에는 산업화와 도시화에 따른 원인인자에의 노출 증가가 중요한 원인이라 생각한다. 특히, 주목할 점은 실내 환경이 외부와 차단되면서 면역기능 이상을 동반한 염증질환을 일으키는 원인인자가 실내에 다량으로 존재한다는 사실과 생활양식의 변화에 따라 주로 실내에서

생활하게 된다는 사실이다⁵. 실내에 병원성 세균 유래 나노소포가 다량 존재하고, 이것이 천식, COPD, 폐암의 중요한 원인인자라는 사실을 통해 최근 급증하고 있는 COPD와 폐암을 일차적으로 예방하기 위하여 실내에 존재하는 병원성 세균과 이들 세균에서 유래하는 나노소포에의 노출을 피하는 것이 매우 중요하다고 생각한다. 이를 위해선 집먼지진드기가 실내 환경에서 잘 자라지 못하는 환경을 만드는 것이 중요하고, 자연환기, 환기시스템 설치 등과 같은 초미세먼지를 없애기 위한 노력이 중요하다고 판단한다.

References

1. Kim YK, Oh SY, Jeon SG, Park HW, Lee SY, Chun EY, et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol* 2007;178:5375-82.
2. Jeon SG, Oh SY, Park HK, Kim YS, Shim EJ, Lee HS, et al. TH2 and TH1 lung inflammation induced by airway allergen sensitization with low and high doses of double-stranded RNA. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:803-12.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
5. Yang JH, Kim YK. 폐질환의 병인에 생물학적 초미세먼지의 중요성. *Obstr Lung Dis* 2016;4:62-4.
6. Korean Statistical Information Service. Cause of Death Statistics: 2018 Update [Internet]. 2018. [cited 2019 May 08]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1B34E01&conn_path=I2.
7. Korean Statistical Information Service. Cancer statistics: 2018 Update [Internet]. 2018. [cited 2019 May 08]. Available from: http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2770.
8. Oberdörster G, Finkelstein JN, Johnston C, Gelein R, Cox C, Baggs R, et al. Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. *Res Rep Health Eff Inst* 2000;(96):5-74; disc. 75-86.
9. Lee EY, Bang JY, Park GW, Choi DS, Kang JS, Kim HJ, et al. Global proteomic profiling of native outer membrane vesicles derived from *Escherichia coli*. *Proteomics* 2007;7:3143-53.
10. Totlandsdal AI, Cassee FR, Schwarze P, Refsnes M, Låg M. Diesel exhaust particles induce CYP1A1 and pro-inflammatory responses via differential pathways in human bronchial epithelial cells. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:41.
11. Kim YS, Choi EJ, Lee WH, Choi SJ, Roh TY, Park J, et al. Extracellular vesicles, especially derived from Gram-negative bacteria, in indoor dust induce neutrophilic pulmonary inflammation associated with both Th1 and Th17 cell responses. *Clin Exp Allergy* 2013;43:443-54.
12. Kim YM, Kim YS, Jeon SG, Kim YK. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the th2 hypothesis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:189-96.
13. Hong SW, Kim MR, Lee EY, Kim JH, Kim YS, Jeon SG, et al. Extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* induce atopic dermatitis-like skin inflammation. *Allergy* 2011;66:351-9.
14. Hong SW, Choi EB, Min TK, Kim JH, Kim MH, Jeon SG, et al. An important role of α -hemolysin in extracellular vesicles on the development of atopic dermatitis induced by *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2014;9:e100499.
15. Choi EB, Hong SW, Kim DK, Jeon SG, Kim KR, Cho SH, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. *Allergy* 2014;69:517-26.
16. Kim MR, Hong SW, Choi EB, Lee WH, Kim YS, Jeon SG, et al. *Staphylococcus aureus*-derived extracellular vesicles induce neutrophilic pulmonary inflammation via both Th1 and Th17 cell responses. *Allergy* 2012;67:1271-81.

17. Choi SJ, Kim MH, Jeon J, Kim OY, Choi Y, Seo J, et al. Active immunization with extracellular vesicles derived from staphylococcus aureus effectively protects against staphylococcal lung infections, mainly via Th1 cell-mediated immunity. *PLoS One* 2015;10:e0136021.
18. Kim YS, Lee WH, Choi EJ, Choi JP, Heo YJ, Gho YS, et al. Extracellular vesicles derived from Gram-negative bacteria, such as *Escherichia coli*, induce emphysema mainly via IL-17A-mediated neutrophilic inflammation. *J Immunol* 2015;194:3361-8.
19. Kim YS, Choi JP, Kim MH, Park HK, Yang S, Kim YS, et al. IgG sensitization to extracellular vesicles in indoor dust is closely associated with the prevalence of non-eosinophilic asthma, COPD, and lung cancer. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:198-205.
20. Shendell DG, Mizan SS, Yamamoto N, Peccia J. Associations between quantitative measures of fungi in home floor dust and lung function among older adults with chronic respiratory disease: a pilot study. *J Asthma* 2012; 49:502-9.
21. Hansel NN, McCormack MC, Belli AJ, Matsui EC, Peng RD, Aloe C, et al. In-home air pollution is linked to respiratory morbidity in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1085-90.
22. Husman T. Health effects of indoor-air microorganisms. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:5-13.