

양진호, 김윤근

(주)MD헬스케어

The role of infectious agents in the etiology of inflammatory once believed to be non-infectious is increasingly being recognized. Many bacterial components in indoor dust can evoke inflammatory pulmonary diseases. Bacteria secrete nanometer-sized vesicles into the extracellular milieu, which are pathophysiologically related to inflammatory pulmonary diseases. Microbiota compositions in indoor dust revealed the presence of both gram-negative and gram-positive bacteria. In terms of extracellular vesicles (EVs) compositions in indoor dust, five genus were predominant: *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Nicotiana*, *Acinetobacter*, and *Staphylococcus*. These data indicate that microbiota-derived EV are present in our environments and may be related to pathogenesis of inflammatory diseases. *E. coli* is a model organism of gram-negative Enterobacteriaceae. *E. coli*-derived EV were present in indoor dust. *In vivo* application of the EV induced uptake by airway epithelial cells and also by alveolar macrophages, which elicits pulmonary inflammation accompanied by up-regulation of pro-inflammatory mediators. Repeated inhalation of *E. coli*-derived EV caused neutrophilic inflammation and emphysema in a dose-dependent manner. These phenotypes were accompanied by the production of both Th1 and Th17 cells. Additionally, emphysema induced by *E. coli*-derived EV was partially eliminated by the absence of IFN-gamma or IL-17. Taken together, EVs in indoor dust, especially derived from Gram-negative bacteria, appear to be an important causative agent in the pathogenesis of neutrophilic asthma and/or emphysema.

Key Words: Extracellular vesicle, Indoor dust, Inflammatory pulmonary disease, COPD, *E. coli*, Enterobacteriaceae

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

Institute of MD Healthcare, 9, World Cup buk-ro 56-gil, Mapo-gu, Seoul 03923, Korea

Tel: +82-2-2655-0766, Fax: +82-2-2655-0768, E-mail: juinea2215@naver.com

최근 중국발 황사의 영향으로 미세먼지와 초미세먼지에 대한 국민적 관심이 고조되고 있다. 미세먼지(particulate matter)는 대기 중에 장기간 떠다니는 대기오염물질로서, 입경 10 마이크로미터 이하를 PM10, 2.5 마이크로미터 이하를 PM2.5라고 한다. 최근 언론에서 PM2.5를 초미세먼지라고 하고 있으나, 초미세먼지(ultrafine particle)는 100 나노미터 이하의 먼지를 말하고<sup>1</sup>, 입자의 특성상 침강이나 응집이 쉽지 않기 때문에 대기 중에 체류기간이 미세먼지에 비하여 길다. 건강의 위해성과 관련해서 미세먼지가 폐에 침투하였을 때 폐포 내 대식세포에만 흡수되지만, 초미세먼지를 흡입하였을 때는 폐포 내 대식세포뿐만 아니라 기도 상피세포에도 흡수되어 기도에 염증반응을 유발함으로써 초미세먼지가 미세먼지보다 건강에 더 해로운 가능성이 농후하다<sup>2</sup>.

2012년 통계청 자료에 의하면 호흡기질환으로 인한 연간 사망자 수는 2006년 이후로 꾸준히 증가하고 있으며, 이 중에서 만성폐쇄성폐질환(COPD)으로 인한 사망은 10대 사망원인 중 유일하게 증가 추세를 보이는 질환으로 알려져 있고, 2013년 WHO의 보고에서는 COPD로 인한 사망이 전 세계 사망원인의 4위를 차지하고 있다고 하였다. 폐암은 기도에 발생하는 악성종양으로서 국립암센터에서 조사한 바에 따르면 폐암 발생률이 국내 10대 암 중에서 남성에서는 3위, 여성에서는 5위에 해당하고, 폐암으로 인한 사망은 전체 암으로 인한 사망원인의 22.3%를 차지할

정도로 암으로 인한 사망원인 중 제일 중요한 원인으로 밝혀졌다. 천식인 경우 생활환경이 도시화되면서 급증하고 있는 질환으로서 전 연령층에 걸쳐 약 10%의 유병률을 보이는 흔한 질환이다. COPD인 경우에는 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하고, 고령화 사회로 진입할수록 환자 수는 더욱 늘어날 것으로 예상하고 있다. 폐암인 경우 최근 흡연율이 줄어들면서 오히려 비흡연자에서 발생하는 폐암이 문제가 되고 있다.

천식, COPD와 폐암의 발생에 흡연, 대기오염물질 등이 중요하다고 알려져 왔다<sup>3,4</sup>. 기도폐색을 특징으로 하는 천식, COPD는 폐에 만성적인 염증을 특징으로 하는 질환으로서 폐에 만성염증을 일으키는 원인인자와 관련해서 크게 세 가지 원인인자를 예상할 수 있다. 첫째는 흡연이나 대기오염물질과 같은 화학물질이고, 둘째는 집먼지진드기에서 분비되는 알레르겐과 같은 단백질항원, 셋째는 바이러스나 세균 등에서 유래하는 생물학적 인자이다<sup>5</sup>. 화학물질의 위해성은 화학물질이 갖고 있는 고유한 약리 혹은 독성작용으로 나타나기 때문에 화학물질로 인해 심한 만성 염증질환으로 진행되는 것은 매우 드물다. 반면, 알레르겐이나 바이러스, 세균성 인자와 같은 생물학적 인자에 의한 염증반응은 경우에 따라 심한 염증반응이 지속적으로 나타날 수 있다. 이의 대표적인 예가 알레르겐이나 바이러스, 세균성 인자에 포함된 단백질항원에 대한 과민반응이 기도에 발생하는 경우이다. 이는 우리 몸이 단백질항원에 과민 반응을 보이는 경우 아주 소량에 노출되어도 우리 몸은 항원을 해로운 것으로 인지함으로써 염증반응이 발생할 수 있기 때문이다.

기도에 발생하는 염증의 종류에 따라 임상양상이 다르게 나타날 수 있다. 알레르겐에 의한 감작된 경우에는 Th2 세포에 의한 과민반응을 특징으로 하고, 병리학적으로 호산구성 염증을 특징으로 한다<sup>6,8</sup>. 호산구성 염증은 천식의 병인에 대표적인 병리현상이고, 대개는 흡입 스테로이드제와 같은 천식치료제에 잘 반응하는 특징을 갖고 있다. 반면, COPD는 호중구성 염증을 특징으로 하는 질환이고, 이는 면역학적으로 Th17 세포에 의한 과민반응을 특징으로 하지만 이를 일으키는 원인인자에 대해선 현재까지 논란이 있어왔다. 특히 주목할 만한 것은 만성 염증이 암 발생의 중요한 위험인자라는 사실이다. 최근 임상연구에서 흡연과 상관없이 COPD를 갖고 있는 경우에 폐암 발생이 6배 증가한다고 보고와 함께 동물실험결과에서 중증 COPD의 핵심 병리현상인 호중구성 염증을 흡연 등과 같은 화학물질만으로 설명하는 데 한계가 있다. Th17 세포에 염증반응은 세균에 대한 대표적인 방어기작으로서 Th17 과민반응과 이의 결과로 발생하는 호중구성 염증의 원인으로 세균에서 유래하는 생물학적 원인인자에의 노출 가능성이 최근 주목을 받고 있다.

세균이 분비하는 나노소포체(nanovesicles)는 세포 사이에 정보교환을 목적으로 분비하는 나노미터 크기의 물질로서 최근 모든 세균이 분비한다고 알려졌다<sup>9,10</sup>. 이화의료원, 포스텍, 아산병원, 단국대병원 연구팀<sup>11,12</sup>은 세계 최초로 아파트 침대에서 수집한 먼지에 세균이 분비하는 나노소포체가 대량으로 존재하고, 이를 분비하는 것은 주로 병원성 세균임을 최초로 밝혀냈다. 또한 실내 먼지 내 세균유래 나노소포체는 기도에 심한 염증반응을 유발하여 중증천식을 유발할 뿐만 아니라 비가역적 기도폐색의 주요 원인인 폐기종을 일으킴을 최초로 보고하였다. 또한 아파트 침대에서 분리한 나노소포체의 위해성을 평가한 임상연구에서 알레르기비염이나 아토피피부염환자, 그리고 정상소아에서는 실내먼지에 존재하는 나노소포체에 약 5%가 감작되어 있는 반면, 소아천식환자인 경우에는 환자의 반 이상이 감작되어 있어서 소아에서 천식의 병인에 실내 먼지에 존재하는 나노소포체가 중요한 원인인자임이 밝혀지게 되었다. 또한, 더욱 심각한 것은 실내먼지 내 나노소포체에 의한 성인에서의 위해성 결과로서 나이, 성별, 흡연력과 상관없이 나노소포체에 감작된 경우에 나노소포체에 감작이 되지 않은 경우에 비하여 천식인 경우 3.3배, COPD의 경우 8.0배의 발생위험을 보였다. 또한, 폐암인 경우에는 나노소포체에 감작된 경우에 감작되지 않은 사람에 비하여 흡연과 상관없이 38.7배의 폐암 발생위험을 보였다. 이는 흡연이외에도 아파트 실내먼지에 다량으로 존재하는 세균유래 나노소포체가 천식, COPD와 같은 만성폐쇄성기도질환뿐만 아니라 폐암 발생에 중요한 위험인자임을 동물실험과 임상연구를 통해 최초로 밝힌 연구결과이다.

인간이 물을 통해 전염성 질환이 전파된다는 사실을 통해 깨끗한 물을 사용하게 되었고, 세균과 바이러스가 감염질환이 원인인자라는 사실을 통해 항생제와 백신이 개발되었다. 이러한 성과로 인해 최근 50년 사이에 인간 수명이 늘어나게 되면서, 만성 비전염성 난치성질환이 인간의 수명과 삶의 질을 결정하는 주요 질환으로 자리잡고 있다. 만성 난치성 질환의 하나로 천식, COPD, 폐암이 중요하고, 이들 질환은 생활환경의 변화와 인구의 고령화와 함께

오히려 증가하고 있다<sup>13-15</sup>. 이러한 현상의 기저에는 산업화와 도시화에 따른 원인인자에의 노출 증가가 중요한 원인이라 생각한다. 특히 주목할 점은 실내 환경이 외부와 차단되면서 실내 환경이 급격히 변하고 있고, 이의 결과로 천식, COPD, 폐암과 같은 면역기능 이상을 동반한 염증질환을 일으키는 원인인자가 실내에 다량으로 존재한다는 사실과 생활양식의 변화에 따라 실외보다는 실내에서 주로 생활하게 되면서 상기 질환의 발생은 오히려 증가한다는 사실이다. 실내에 병원성 세균에서 유래하는 나노소포체가 다량 존재하고, 이것이 천식, COPD, 폐암의 중요한 원인인자라는 사실을 통해 최근 급증하고 있는 만성폐쇄성기도질환과 폐암을 일차적으로 예방하기 위하여 실내에 존재하는 병원성 세균과 이들 세균에서 유래하는 나노소포체에의 노출을 회피하는 것이 매우 중요하다고 생각한다. 이를 위해선 세균의 주요 공급처인 집먼지진드기가 실내 환경에서 잘 자라지 못하는 환경을 만드는 것이 중요하고, 환기와 더불어 먼지를 없애는 노력이 중요하다고 판단한다.

## References

1. 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.
2. 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.
3. Jang AS. Particulate matter and bronchial asthma. *Korean J Med* 2015;88:150-5.
4. Chiba H, Abe S. The environmental risk factors for COPD--tobacco smoke, air pollution, chemicals. *Nihon Rinsho* 2003;61:2101-6.
5. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH, Ryan PH, Sivaprasad U, Ruff B, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:295-303.e7.
6. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, Alpers MP, Woolcock AJ. The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:75-83.
7. Charpin D, Bimbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:983-6.
8. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:S2-24.
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. Lee EY, Choi DY, Kim DK, Kim JW, Park JO, Kim S, et al. Gram-positive bacteria produce membrane vesicles: proteomics-based characterization of Staphylococcus aureus-derived membrane vesicles. *Proteomics* 2009;9:5425-36.
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 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.
13. 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.
14. 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.
15. Husman T. Health effects of indoor-air microorganisms. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:5-13.