

쉽게 낫지 않는 소아 식품 알레르기, 태반의 유전자 조절 변화와 관련

- 출생 코호트 아동 1,518명을 만 7세까지 추적해 식품알레르기 경과 분석
- 출생시 태반의 유전자 조절 특성과 식품알레르기 지속 간 관련성 확인

질병관리청(청장 임승관) 국립보건연구원(원장 남재환)은 소아 식품알레르기가 만 7세까지 지속되는 경과가 출생 당시 태반의 유전자 조절 특성 및 성장 과정의 면역 지표와 관련된 것으로 나타났다고 밝혔다.

식품알레르기는 영유아기에 흔히 발생하는 알레르기질환으로, 성장하면서 자연스럽게 호전되기도 하지만, 일부에서는 학령기까지 지속된다. 특히 식품알레르기가 지속되는 소아는 천식이나 알레르기비염 등 다른 알레르기질환의 발생 위험이 높아질 수 있어, 조기 예측과 관리가 중요하다.

그러나 식품알레르기가 자연적으로 호전되는 소아와 장기간 지속되는 소아 사이에 어떠한 생물학적 차이가 있는지는 충분히 밝혀지지 않았다.

이에 국립보건연구원이 지원하는 대규모 출생 코호트 연구(COcoa*)에 참여한 소아 1,518명을 만 7세까지 장기 추적 관찰하여 식품알레르기의 자연경과를 분석하고, 출생 당시 태반의 유전자 조절 특성과 면역학적 지표의 연관성을 조사하였다.

* COcoa: 호흡기알레르기질환 출생코호트(연구책임자: 국립중앙의료원 홍수종 교수)

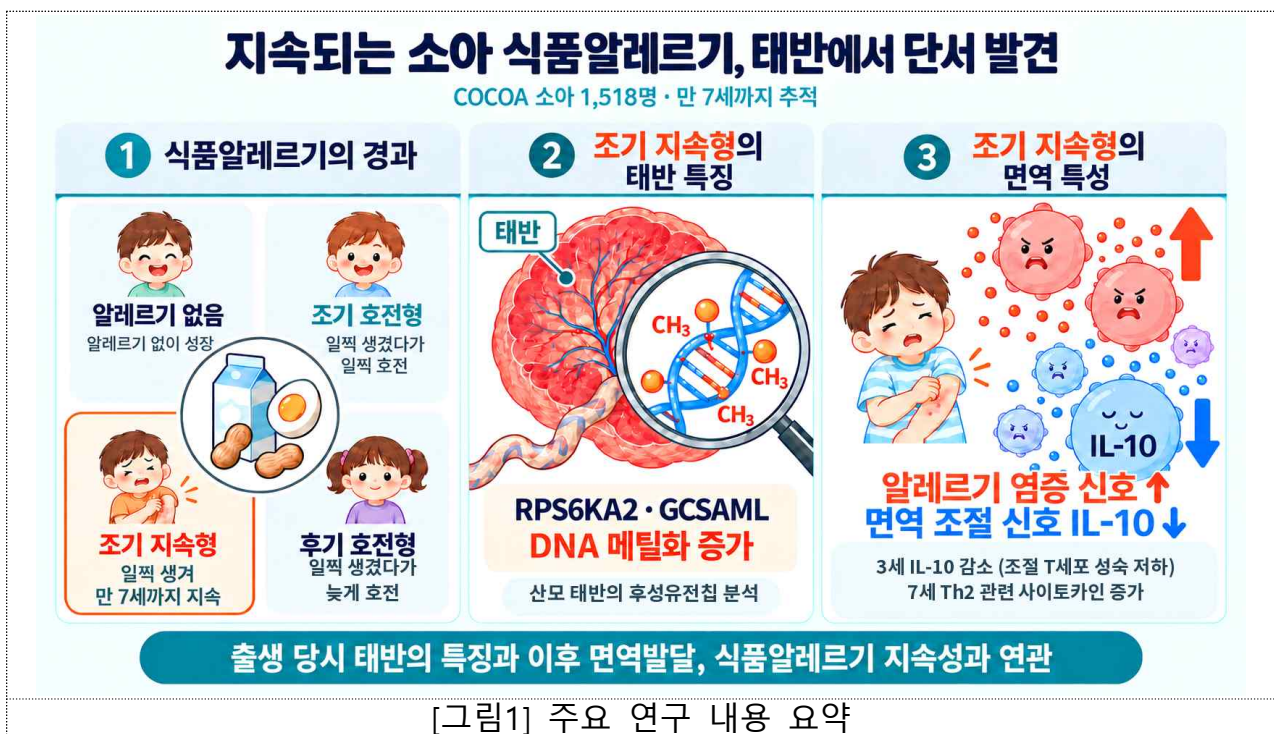
연구팀은 식품알레르기의 발생 및 호전 시기에 따라 아동을 ▲식품알레르기가 발생하지 않은 ‘알레르기 없음형’(89.9%), ▲영유아기에 발생한 후 조기에 호전되는 ‘조기 호전형’(5.0%), ▲영유아기에 발생하여 만 7세까지 지속되는 ‘조기 지속형’(4.2%), ▲발생 후 비교적 늦게 호전되는 ‘후기 호전형’(1.0%) 등 네 가지 유형으로 분류했다.

분석 결과, 식품알레르기가 만 7세까지 지속되는 조기 지속형 아동에서는 출생 당시 태반에서 일부 유전자(RPS6KA2, GCSAML)의 활동을 조절하는 변화*가 알레르기가 없거나 조기에 호전된 아동보다 높게 나타났다.

* DNA 메틸화: 환경적 영향으로 DNA 염기서열의 변화 없이 유전자 발현을 조절하는 후성유전학적 기전, 이번 연구에서 차이가 확인된 유전자는 RPS6KA2, GCSAML 이다.

면역 지표에서도 유형별 차이가 나타났다. 조기 지속형 아동은 알레르기 없음형 아동에 비해 알레르기 염증과 관련된 면역 반응 물질이 만 3세와 7세에 더 높게 나타났다. 반면 면역 반응을 조절하는 물질은 만 3세에 후기 호전형 보다 낮았다.

또한 만 7세에 천식 진단을 받은 비율은 식품알레르기가 지속된 아동이 15%로, 식품알레르기가 없었던 아동(2.3%)보다 높았다. 태반에서 확인한 유전자 조절 변화는 일부 알레르기·면역 검사 결과와도 관련이 있었다.



이번 연구는 어린 시기에 시작한 식품알레르기가 만 7세까지 이어지는 경우, 출생 당시 태반의 유전자 조절 특성과 성장 과정의 면역 반응이 관련될 수 있음을 보여준다. 다만 이 결과가 태반의 변화가 식품알레르기의 원인이라는 뜻은 아니며, 식품알레르기의 경과와 관련 요인을 더 잘 파악하기 위해서는 후속 연구가 필요하다.

※ 본 연구 결과는 알레르기/면역(Allergy/Immunology) 과학 분야 국제 학술지 'Allergy(IF:12.0)'에 2026년 9월 온라인 게재

연구책임자 홍수종 교수는 “식품알레르기는 모든 아이에서 같은 경과를 보이는 질환이 아니다.”라며, “이번 연구는 특히 어린 시기에 시작해 지속되는 식품알레르기가 향후 소아 천식 위험을 높인다는 점과, 그 기전으로 태반의 후성유전학적 특성과 이후의 면역조절 이상이 연관되어 있을 가능성을 보여 주었다.”고 설명했다.

김원호 국립보건연구원 만성질환융복합연구부 부장은 “이번 결과는 소아 식품알레르기 증상의 직접적인 인과관계를 증명한 것은 아니지만, 식품 알레르기의 지속성이 임상 증상이 나타난 이후의 현상만으로 설명되기보다 출생 전부터 존재하는 생물학적 차이와 이후 면역발달이 함께 관련될 가능성을 제시했다”며, 특히 “이를 활용한 알레르기 지속 위험이 높은 소아를 조기에 진단하여 자연경과를 예측하는 고위험군 중심의 예방관리 전략이 필요하다”고 밝혔다.

<붙임> 1. 연구성과 주요내용 2. 호흡기·알레르기질환 출생 코호트 연구(COcoa)

담당 부서 <총괄>	국립보건연구원 호흡기·알레르기질환연구과	책임자	과 장	김영열 (043-719-8450)
		담당자	연구관	이혜자 (043-719-8452)
			연구원	양지수 (043-719-8458)
협력기관	국립중앙의료원	책임자	교 수	홍수종 (02-2276-2213)
	강남차병원	담당자	교 수	최엄지 (02-3468-3107)



□ 논문 정보

논문명	Placental Epigenetic Alterations and IL-10 Dysregulation Drive Early Persistent Food Allergy
저널명	<i>Allergy</i> (https://doi.org/10.1111/all.70471)
저자	최엄지, 이승화, 이시현, 권성옥, 이다경, 박민지, 윤지선, 양송이, 김효빈, 김지현, 김경원, 신윤호, 서동인, 박지수, 최선희, 백혜성, 최석주, 오수영, 권자영, 김수현, 전종관, 이미영, 원혜성, 이소연, 안강모, 홍수중

□ 연구의 배경 및 필요성

- 식품알레르기(FA)는 영유아기에 흔히 시작되며 아나필락시스를 일으킬 수 있음. 유병률은 유럽 4.8%, 미국 3.2%, 아시아 4.2%로 보고되며 전세계적으로 증가하고 있음.
- 영아기 FA는 이후 알레르기 비염(AR), 천식, 폐기능 저하 위험을 높이기 때문에 FA의 경과를 예측하고 조기에 개입하는 것이 중요함.
- 기존 코호트 연구는 주로 임상적으로 확진된 FA보다 감작(sensitization)에 초점을 두었고, 단일 식품이나 고위험군에 한정되어 일반화가 어려웠으며, FA 경과의 기전도 거의 밝혀지지 않았음.
- DNA 메틸화는 유전·환경 위험을 매개하는 중요한 후성유전학적 표지자임에도 불구하고, 기존 연구는 말초혈액에 국한되어 있고, 태반이나 체대혈의 메틸화가 FA 자연경과에 미치는 영향은 연구된 바가 없음.
- 이에 본 연구는 FA 경과 유형(trajectory)을 분류하고, 유형별 임상 특성, 혈청 사이토카인, 태반 유전자 메틸화를 비교하였음.

□ 연구방법

- 대상: 한국의 인구기반 출생코호트 COCOA에서 등록된 2,382명 중 7세까지 추적된 1,518명을 분석했음.
- FA 정의: 1, 3, 7세 방문 시 부모 보고 증상과 소아알레르기 전문의 진단을 이용했음. 특정 식품 섭취 후 4시간 이내에 IgE 매개성 증상이 나타나고 반복되거나, 해당 식품을 완전히 제거한 경우를 FA로 정의함.
- 경과 분류: 그룹 기반 궤적 모델링(group-based trajectory

modeling)으로 분류했고, 최적 군집 수는 베이지안 정보기준(BIC)으로 결정했음.

- 검사: 피부단자검사(18종 항원), 혈중 호산구, 총 IgE, 계란 흰자·우유 특이 IgE, 3세와 7세 혈청 사이토카인(IL-1 β , 2, 4, 5, 6, 10, 17A, TNF- α , IFN- γ), 7세 기관지과민성 검사(메타콜린)
- 태반 메틸화: 무작위 선정한 59명(알레르기 없음 20명, 조기 호전 19명, 조기 지속 20명)을 대상으로 Infinium MethylationEPIC BeadChip을 사용함. 후기 호전군은 검체가 부족해 제외함.
- 통계: 카이제곱 검정, ANOVA, Kruskal-Wallis 검정, 다항 로지스틱 회귀, Pearson 상관분석을 사용함.

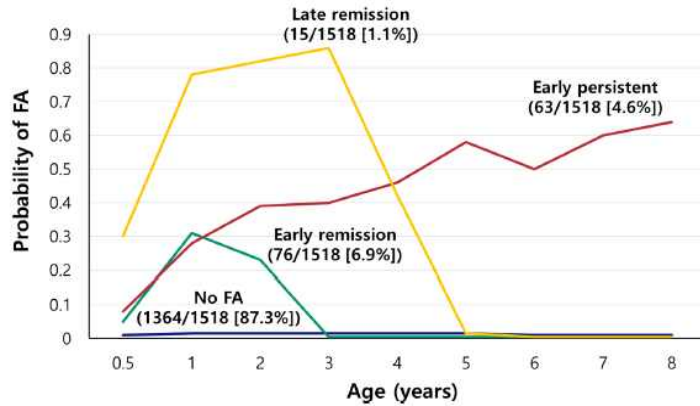
□ 연구결과

① 4가지 FA 경과 유형 (그림 1)

- FA 경과는 알레르기 없음군(n=1364), 조기 호전군(n=76), 조기 지속군(n=63), 후기 호전군(n=15) 4가지 유형으로 분류됨.

② 임상 특성과 위험요인

- 조기 지속군과 후기 호전군은 부모의 알레르기 병력이 FA 없음군보다 유의하게 많았고, 조기 지속군은 7세 천식(15%, 식품알레르기 없음군 2.3%)이 많았고, 기관지과민성(LogPC20)이 더 높았음.
- 1세 때 아토피피부염은 모든 FA 유형에서 위험을 높였고, 조기 지속군에서 가장 강했음(aOR 6.747).
- 조기 지속군의 위험요인은 산모 우울(aOR 2.100)과 부모 알레르기 병력(aOR 3.471)이었고, 조기 호전군의 위험요인은 산모 음주(aOR 2.295)였음.



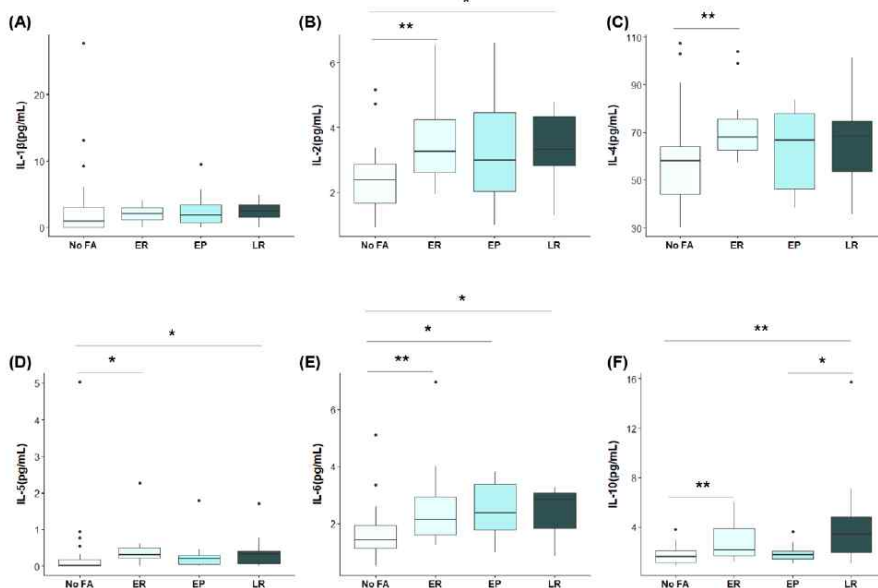
[그림1] 식품알레르기 궤적: No FA/Early remission/Early persistent/Late remission

③ 혈액 지표

- 조기 지속군은 1, 3, 7세에 호산구와 총 IgE가 높았고, 1세와 3세에 계란 흰자 특이 IgE가 가장 높았음. 집먼지진드기 감작도 더 많았고, 7세에는 자작나무 감작이 많았음.

④ 사이토카인 (그림 2)

- 3세에 조기 지속군은 후기 호전군보다 IL-10이 유의하게 낮았고, 알레르기 없음군보다 IL-6가 높았음.
- 7세 조기 지속군은 알레르기 없음군보다 TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6가 높았음.



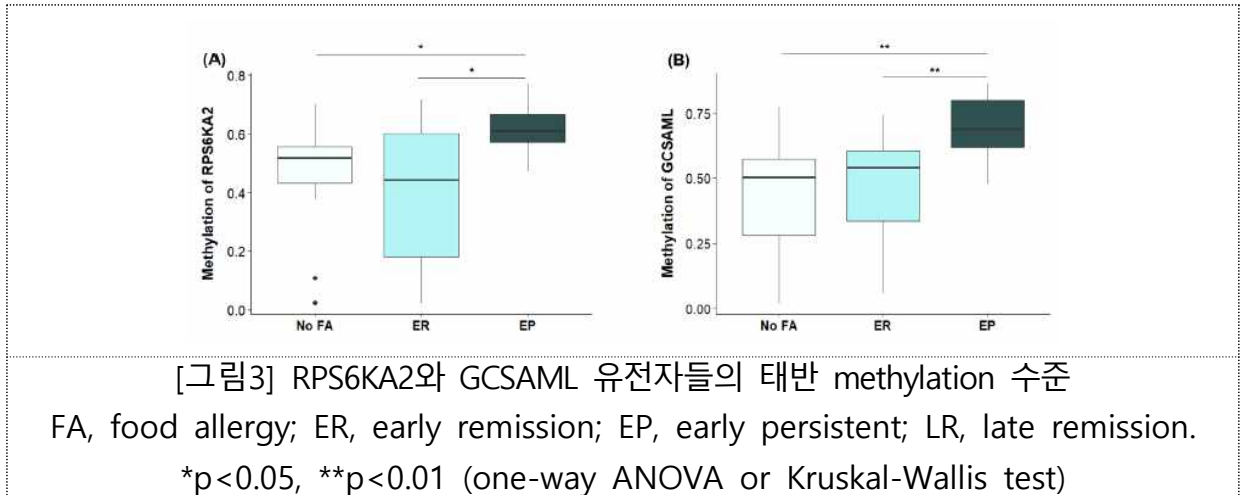
[그림 2] FA 궤적의 3세 혈청 Cytokine 수준

FA, food allergy; ER, early remission; EP, early persistent; LR, late remission.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test)

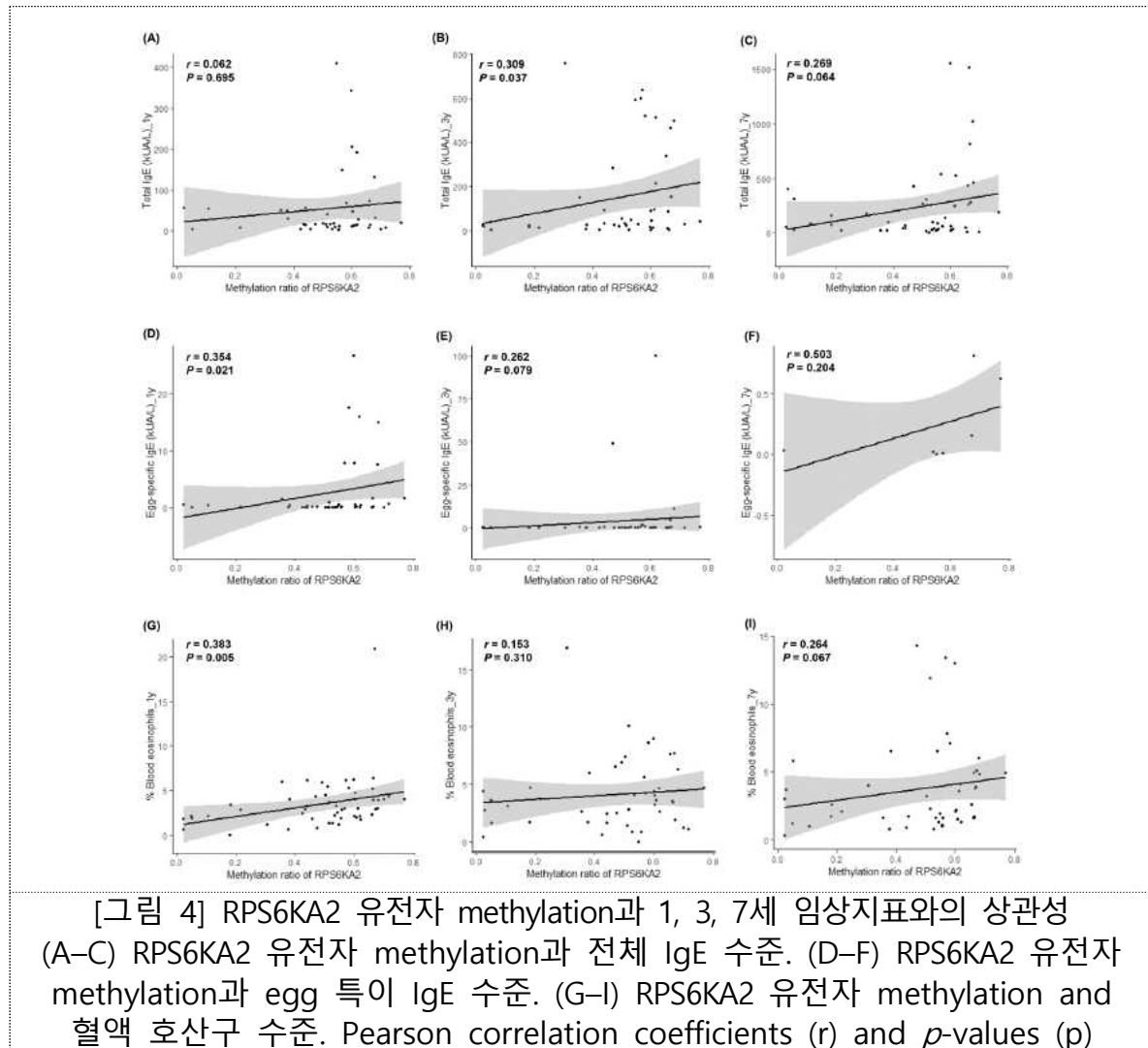
⑤ 태반 DNA 메틸화 (그림 3)

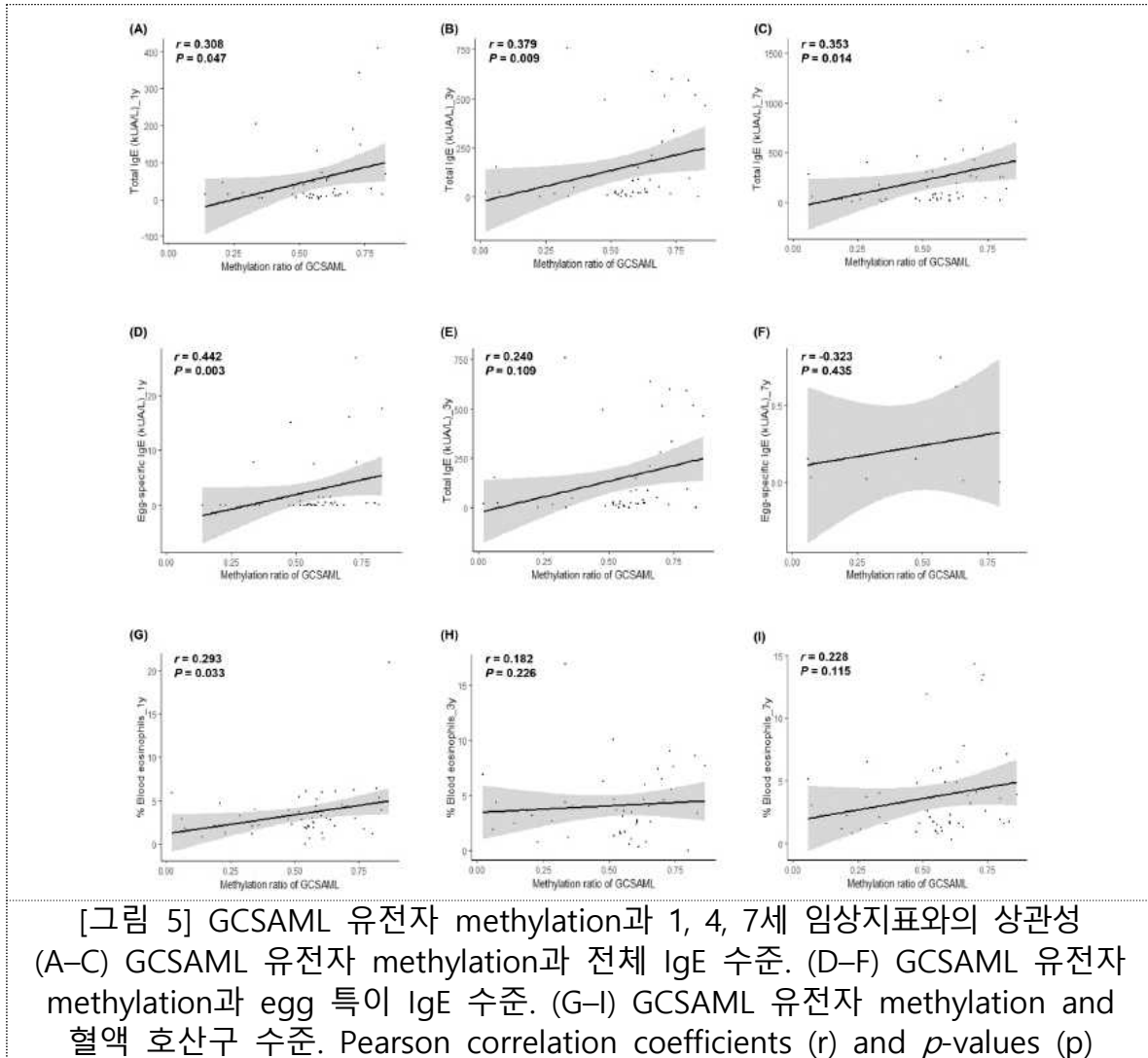
- 조기 지속군에서 8개 CpG 부위가 과메틸화되었음. 이 중 RPS6KA2와 GCSAML 유전자는 알레르기 없음군 및 조기 호전군보다 과메틸화되었음.
- 두 유전자는 조기 지속군과 조기 호전군을 구분하는 예측력이 높았음(AUC: RPS6KA2 0.79, GCSAML 0.83).



⑥ 상관관계 (그림 4, 5)

- 두 유전자의 메틸화는 3세 총 IgE, 1세 계란 흰자 특이 IgE, 1세 호산구와 양의 상관을 보였음. GCSAML은 1세와 7세 총 IgE와도 양의 상관을 보였음. 또한 7세에 RPS6KA2는 IL-2와, GCSAML은 IL-5와 양의 상관성이 있었음.



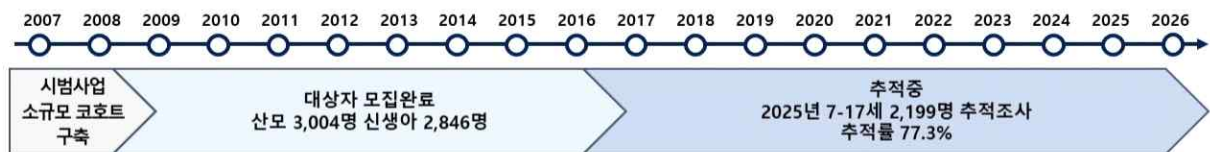


□ 결론

- 한국 아동의 FA는 네 가지 경과 유형으로 구분되며, 이 중 조기 지속형은 아토피, 알레르기비염, 천식 및 기관지과민성과 연관된 고위험 유형임.
- 조기 지속형은 3세 IL-10 감소와 7세 Th2 계열 사이토카인 증가가 특징임. 따라서, 이를 조절 T세포(Treg) 성숙 저하와 지속적인 Th2 반응으로 해석할 수 있음.
- 태반의 RPS6KA2, GCSAML 과메틸화가 이 유형과 특이적으로 연관되었음. RPS6KA2는 MAPK 신호경로를 통해 Th2 반응에, GCSAML은 B세포 IgE 생성과 비만세포 활성화에 관여할 수 있음.
- FA의 발생과 지속을 줄이기 위해 출생 전후 시기부터 개별화된 예방·관리·치료 전략이 필요함.

□ 호흡기·알레르기질환 출생 코호트 연구

- 연구책임자: 국립중앙의료원 홍수종 교수
- 연구목표: 출생 전·후부터 성인기까지 자연경과에 따른 호흡기·알레르기 질환 위험요인 분석 및 질병 연관성 규명
- 연구대상자: 2008년부터 2016년까지 산모 3,004명, 신생아 2,846명 등록 이후 매년 장기추적 관찰 진행
- 수집항목: 임상역학정보(임신 및 출산 정보, 성장발달, 알레르기 질환 여부, 환경노출 등), 생체지표(혈액 면역지표, 총 IgE 등), 인체자원(DNA, 혈청, 제대혈 등)
- 추진현황
 - 2,846명 기반조사 대상 아동 중 '25년 기준 7~17세 아동 2,199명 추적조사(추적률 77.3%)



- 연구내용
 - 임신기 및 영유아기 환경노출이 소아 알레르기질환에 미치는 영향 분석
 - 소아기 알레르기 감작 및 면역 발달 과정 규명
 - 다중오믹스 기반 알레르기질환 발생 기전 연구
- 향후계획
 - 장기 추적자료를 활용한 알레르기질환 자연 경과 분석
 - 환경·면역·유전체 정보를 통합한 알레르기질환 예방 및 관리 전략 개발