밀 알레르기 연구 동향

손재한 · 정영근 · 박종철 · 김경호 · 김보경 · 강천식*

농촌진흥청 국립식량과학원

Current Status of Wheat Allergy Research

Jae-Han Son, Young-Keun Cheong, Jong-Chul Park, Kyong-Ho Kim, Bo-Kyeong Kim, and Chon-Sik Kang*

Crop Breeding Division, National Institute of Crop Science, RDA, Wanju, 55365, Korea

Abstract : Wheat is one of major crop and wheat flour is used to various end-use products such as bread, cookies and noodles due to its unique characteristic of it as elasticity and viscosity. Wheat consumption has been generally increasing in not only US and Europe but also Korea. Nevertheless, gluten proteins in wheat endosperm are cause of allergy by food ingestion. Hence, studies on the allergy have been conducting and have been attracting public attention. Herein, we report studies on research trend of the issue with research papers over the last decade for suggestion of future research direction. Since 2012, studies on allergy of gluten proteins have been dramatically increased based on the number of published papers related to the issue. As results of research activities by country, the Europe accounted for 60% corresponding to the number of papers. Next US (13%), Japan (9%), China (5%), and Korea (2%) came. In Korea, studies on allergy of gluten protein are less studied. In the field of studying of gluten allergy, there are two major technologies as preclinical technology and genome research accounted for 58% and 26%, respectively. In Korea, the study on glutenin proteins which is closely related to wheat allergy is actively performed. Therefore, it can be expected that research will be become more active.

Keywords : Allergy, Wheat, Gluten

서 언

알레르기(Allergy)는 자가면역질환의 하나로 음식 또는 어떠한 환경 조건에서 사람의 면역시스템이 과민하게 반응하여 야기되는 질병이다(McConnell TH 2007). 알레르기는 1906년 Clemens von Pirquet가 처음 제창한 개념으로 그리스어의 ‘다르다’라는 뜻의 ‘allos’와 ‘작용’의 뜻을 가지는 ‘ergo’의 복합어이다(Von Pirquet 1906). 알레르기는 알레르겐이라 불리는 알레르기 유발 항원에 의해 야기되며 보편적으로 알려져 있는 알레르겐은 꽃가루와 음식 등이 있으며, 금속 등 그 밖의 물질 또한 알레르기를 유발할 수 있다(McConnell TH 2007). 먼지나 꽃가루와 같은 알레르겐은 공기 중의 입자로 존재하기 때문에 눈, 코, 폐와 같이 공기와 직접적으로 접촉하는 곳에 발생한다. 예를 들어, 알레르기성 비염은 코를 자극하여 재채기를 일으키기도

하고, 가려움과 눈을 빨갛게 충혈시키기도 한다(Rakel et al. 2005). 알레르겐이 폐로 흡입된 경우에는 폐의 점액 생성을 증가시키고, 호흡곤란, 기침과 천명음(stidor)을 유발시킬 수 있다(Holgate 1998). 또한 특정 음식을 먹거나 곤충에 물리는 것과 아스피린 등과 같은 약물에 대한 반응에 의해서도 알레르기가 유발될 수 있다(Kay 2000).

알레르기는 흔한 것으로 세계 인구의 20%가 알레르기성 비염을 가지고 있으며 6%가 적어도 한 개의 음식에 대한 알레르기를 가지고 있고, 그 중 20%가 아토피 증상을 동시에 가지고 있는 것으로 보고되어 있다(Thomsen 2014). 나라에 따라서 1-18%의 사람들이 천식을 앓고 있으며(Thomsen 2014), 아나필락시스(anaphylaxis)는 0.05-2%의 사람들에서 나타나고 있을 뿐만 아니라(Grammer 2012) 알레르기는 전 세계적으로 증가추세에 있다(Anandan et al. 2010).

알레르기의 증상은 고초열(hay fever), 아토피 피부염, 알레르기성 천식, 아나필락시스 등이 있고(NIAID 2015a), 눈이 충혈되거나 호흡이 가빠지고, 발진, 콧물, 천명 등의 증상을 나타낸다

*Corresponding Author (E-mail: kcs1209@korea.kr, Tel: +82-63-238-5227)

(Received on March 20, 2017. Accepted on April 24, 2017.)

(NIAID 2015b). 그 중 음식, 곤충의 침, 약 등은 유전적인 요인과 환경적인 요인에 의해 발달하기 때문에 심각한 증상을 초래하기도 한다(Kay 2000). 음식 알레르기의 증상은 복부 통증, 부풀어 오름, 구토, 설사, 가려운 피부, 두드러기와 피부의 부종 등이 있지만, 천식이나 비염을 유발하는 경우는 거의 드물다(Rusznak et al. 1998). 곤충에 물리거나 항생제 및 특정 의약품은 아나필락시스와 같은 전신알레르기 반응을 일으키며 소화 기관, 호흡계, 순환계 등 여러 장기 시스템에 영향을 줄 수 있다(Schafer 2007, Tang 2003). 증상에 따라 피부 반응, 기관지 수축, 부기, 저혈압, 혼수상태 및 사망을 유발할 수도 있고, 이러한 유형의 반응은 갑자기 시작되거나 발병이 지연될 수 있다. 아나필락시스의 증상은 반응이 가라앉는 것처럼 보일 수 있지만 일정 기간 동안 반복되는 경우도 있다(Tang 2003).

알레르기는 알레르겐을 회피하거나 스테로이드(steroids)와 항히스타민(antihistamines) 등의 약물을 이용하고, 심한 경우 아드레날린을 주사해 치료할 수 있다(Simons 2009). 알레르기 면역치료는 점점 많은 알레르겐을 사람에게 노출시켜 치료하는 것으로 음식에 대한 알레르기는 확실하게 치료되지 않지만, 고초 열과 곤충에 물렸을 경우에 매우 유용한 것으로 보고되어 있다(Kaukinen and Lindfors 2015).

밀 알레르기

밀에 의해 야기되는 사람의 알레르기에는 셀리악병(Celiac disease), 소맥분천식(Baker's asthma), Wheat-dependent exercise induced anaphylaxis(WDEIA) 등이 있다(Kim et al. 2016b). 사람에게 알레르기를 유발하는 주요한 밀 단백질원으로는 Glu-B3, Omega-5 글리아딘, γ -글리아딘, 아밀라아제 인히비터 등이 알려져 있다(Kim et al. 2016a).

밀의 글루텐(gluten)은 글루테닌(glutenin)과 글리아딘(gliadin)으로 구성되어 있는 불용성 단백질의 일종으로, 알레르기를 일으키는 주요 알레르겐(항원)으로 작용한다. 글루텐은 밀의 단백질 중 80-85%를 차지하고 있으며, 그 중 30%의 글리아딘과 50%의 글루테닌으로 구성되어 있다(María Dolores et al. 2016). 글루텐은 밀, 보리, 귀리 등에 포함되어 있으며(Denham et al. 2013), 소화불량, 천식, 피부이상 증상, 호흡곤란, 메스꺼움과 같은 다양한 증상을 야기한다(Kupfer & Jabri 2012). 특히 글리아딘은 필수 아미노산 중 하나인 라이신(Lysine)의 함량이 매우 낮고, 셀리악병 뿐만 아니라 밀가루 가공제품을 섭취했을 때 발생하는 소맥분천식과 WDEIA를 유

발하는 항원특이적 염기서열을 갖고 있는 것으로 알려져 있다(Battais et al. 2008, Tatham et al. 2014, Rasheed et al. 2014). 글리아딘은 분자량에 따라 α -, β -, γ -, ω -글리아딘으로 구분되며, 그 중 γ 와 ω -글리아딘은 알레르겐으로 작용하는 epitope을 지니고 있다(Kim et al. 2016a). 한 편, α -와 γ -글리아딘은 반죽 점탄성을 향상시키고 빵의 용적을 높이는 효과가 있는 것으로 보고되어 있어 밀가루를 이용한 가공품에 있어 빼놓을 수 없는 중요한 요소로 알려져 있다(Qi et al. 2006, Tatham et al. 2014, Barak et al. 2015). 이와 같이 글리아딘은 밀 가공품에 있어서 중요한 요소인 동시에 사람의 알레르기 유발 단백질로서 두 가지 면을 지니고 있다.

미국의 경우 글루텐에 의한 밀 알레르기를 호소하는 사람이 약 6%로 추정되고 있으며, 이에 따라 기계/화학적으로 글루텐을 제거하거나 감소한 글루텐 프리 식품이 대안으로 이용되고 있다(Gil-Humanes et al. 2014). 또한 글루텐프리 식품이 건강 개선에 도움이 된다는 인식이 강해지고 있어 소비자들이 선호하는 추세이다.

셀리악병(Celiac disease)

셀리악병은 밀, 보리 등 곡류에 존재하는 불용성 단백질인 글루텐이 원인이 되어 발생하는 알레르기 질환이다(McConnell TH 2007). 셀리악병은 밀을 주식으로 하는 서구인에게서 주로 관찰되며, 미국 인구의 약 1%가 셀리악병을 갖고 있는 것으로 보고되고 있지만, 한국, 중국, 일본에는 거의 발견되지 않는 것으로 알려져 있다(Kim et al. 2016b). 어떤 면에서 셀리악병은 밀 알레르기와 비슷하지만 완전히 같지는 않다고 보고되고 있다. 즉, 밀 알레르기는 밀 단백질에 대한 면역체계의 과잉반응으로서 부기, 호흡곤란, 비염 등 일반적인 증상을 유발하기도 하지만, 심장 박동수의 변화와 의식 손실을 포함하는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있다(Kupfer & Jabri 2012). 이와 대조적으로 셀리악병은 글루텐에 대한 장의 비정상적인 반응으로 보고 있다. 셀리악병을 음식과민증과 자가면역질환으로 여기고 있는 것이다. 셀리악병을 갖고 있는 사람이 글루텐을 섭취했을 때, 장 내벽의 손상을 입게 되어 복통, 묽은 변, 소화불량 등의 증상을 나타내지만, 글루텐이 함유된 음식을 섭취하지 않으면 정상 생활이 가능하고 2~3주 정도면 증세가 호전된다(Kupfer & Jabri 2012, Catassi et al. 1994).

WDEIA병

운동유발성과민증(Exercise-induced anaphylaxis, EIA)은

Fig. 1. Analysis of wheat allergy research trends by year. Wheat allergy research in progress since the 2012s, increased rapidly. The numbers represent the number of papers. AA (red color) indicated the field of low allergic wheat varieties development technology, AB (green color) indicated the field of wheat allergen related to genome research for discovery technology, and AC (purple color) indicated the fields of wheat allergen-related preclinical technology. The blue color indicates the number of total papers.

운동 중, 또는 운동 직후에 두드러기, 혈관 부종, 호흡기 질환 등의 증상이 나타나는 것이다(Beaudouin et al. 2006). 음식의존성, 운동유발성과민증(Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)은 어떠한 음식이 원인이 되어 음식 섭취 후 운동을 하였을 때 일어나는 증상이다. FDEIA는 두 가지 타입으로 설명될 수 있다. 한 가지는 특정 음식을 먹고 운동했을 때 증상이 나타나고, 그 운동을 멈추면 증상이 완화되는 것이다(특이적 FDEIA). 다른 한 가지는 아무 음식을 먹고 운동을 하면 바로 증상이 나타나는 것이다(비특이적 FDEIA)(Choi et al. 2009). 밀 음식 의존 운동유발성과민증(wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis, WDEIA)은 음식 특이적 과민성으로서 밀로 만들어진 음식을 먹고 운동을 했을 때, 발진, 천식과 기절 등의 과민증이 일어나는 증상이다. 주요 원인은 밀의 ω -글리아딘으로 알려져 있다. 이 병의 경우 또한 밀로 만들어진 음식을 섭취하지 않으면 예방 및 치료가 가능한 것으로 알려져 있다(Kim et al. 2016b).

재료 및 방법

밀 알레르기 관련 연구 논문 탐색 및 수집 방법

밀의 알레르기 저감 저글리아딘 밀 품종개발 및 관련 유전자 동정 연구 동향을 분석하기 위해 2007년부터 2016년까지 보고된 연구 논문을 SCOPUS(<http://www.scopus.com/home.url>)

데이터베이스를 사용하여 논문을 검색하여 수집하였다(농촌진흥청 상반기 특허동향조사 사업 2016). 수집된 논문을 이용하여 연도별, 연구 분야별, 국가별, 연구기관 등으로 연구 동향을 분석하였고, 국내 밀 연구 현황과 비교하였다. 논문 검색은 키워드를 바탕으로 수행되었고, 분자마커 개발 기술 등 가능한 관련된 넓은 범위의 기술이 검색되도록 다양한 유사어를 포함시켰다(농촌진흥청 상반기 특허동향조사 사업 2016).

알레르기 저감 저글리아딘 밀 품종개발 및 관련 유전자 동정 연구는 알레르기 저감 밀 신품종 개발 기술(AA), 밀 알레르기 유발 관련 유전체 발굴 기술(AB), 밀 알레르기 유발 관련 전임상 기술(AC) 등 세 개의 분야로 구분하여 분석하였다(Fig. 1).

결과 및 고찰

세계 밀 알레르기 연구현황 분석

밀에 대한 연구는 1990년대에 들어와서 활발히 진행되었다. 이는 1988년 미국의 가뭄으로 인한 밀, 콩, 옥수수 등이 고사하여 갑작스런 식량난을 겪게 된 이후 주요 작물과 함께 밀의 연구가 중요하게 대두됐기 때문인 것으로 생각된다. 발표된 밀의 연구 논문은 주요 생산국인 미국을 포함하여 중국, 호주, 영국 등의 국가에서 50% 이상을 차지하고 있으며, 독일, 일본, 한국, 스위스, 프랑스, 캐나다, 인도 등의 순으로 논문이 발표되었다(Son et al. 2013).

Fig. 2. The number of published papers related to wheat allergies for 10 years. The numbers represent the number of papers. AA (red color) indicated the field of low allergic wheat varieties development technology, AB (green color) indicated the field of wheat allergen related to genome research for discovery technology, and AC (purple color) indicated the fields of wheat allergen-related preclinical technology. The blue color indicates the number of total papers.

Fig. 3. Comparison of the number of published wheat research papers from major country from 2007 to 2016. The most papers were published by Italy and next followed by The U.S.A., Japan, France, Spain and Germany. A: The number of papers by country, B: The ratio of papers in the world.

최근 10년간 밀에 대한 연구 중 밀 알레르기에 관한 논문동향을 분석한 결과 2012년부터 논문발표 건수가 2012년 35건, 2013년 36건, 2014년 28건, 2016년 38건으로 크게 증가하는 경향을 나타내고 있다(Fig. 2). 밀 알레르기에 관심이 최근에 들어서 더욱 높아졌다는 것을 의미한다. 밀과 관련된 알레르기에 대한 국가별 논문발표 현황은 이탈리아를 포함한 유럽이 60%로 나타났으며, 미국, 일본, 중국, 호주의 뒤를 이어 한국(4편, 2%)로 나타났다(Fig. 3). 발표된 논문 수를 보면, 이탈리아 39, 미국

30, 일본 21, 프랑스 19, 스페인 18, 독일 15 중국 13편 등으로 나타났다. 밀 알레르기에 대한 학술활동은 유럽이 가장 활발히 이루어지고 있으며, 미국과 일본의 연구 또한 상당한 것으로 확인되었다(Fig. 3). 이들 국가들이 발표한 밀의 연구 논문은 2007년 이후 증가하다가 2010년에 다시 감소하였지만, 2012년 이후 두 배 이상 증가하였다(Fig. 1). 밀 전체에 대한 논문 투고는 국가별 밀 육종 사업과 분자표지인자 기법의 개발 및 발달에 의해 2000년대 이 후 급격하게 증가하였다(Son et al. 2013).

밀의 알레르기에 대한 연구는 최근 알레르기 저감 및 개발 기술의 학술연구 등에 대한 관심도가 높아짐에 따라 증가하고 있다. 1990년대부터 2013년까지 약 421편(37.4%)의 밀에 대한 많은 논문이 미국에서 보고되었다(Son et al. 2013). 알레르기에 대한 연구결과는 30편으로서 미미하지만, 알레르기에 대한 관심과 연구가 증가하는 것으로 판단된다. 중국이 163편 (14.5%)으로 미국 다음으로 논문을 많이 보고하는 것으로 나타났다(Son et al. 2013). 중국은 2003년 이후 많은 연구 결과들이 보고되기 시작하였고, 2012년까지 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있다. 논문 투고현황으로 볼 때, 알레르기 관련 연구 또한 세계 10위 안에 드는 것으로 나타나 밀에 대한 연구가 매우 활발한 것으로 판단된다.

국내에서 발표된 밀의 논문은 2012년까지 53편으로서 전체 논문의 약 4.7%였다(Son et al. 2013). 국내의 밀 연구 논문은 2008년 이후 대부분이 발표되기 시작하였으며 투고된 논문 수를 비교했을 때, 다른 나라에 비해 밀의 연구가 활발하지 않은 것을 나타낸다. 국내 밀의 연구는 최근에 들어서 급격히 증가되었고, 특히 알레르기 관련 연구 논문은 4편으로서 매우 미흡한 것을 알 수 있다(Fig. 3).

그러나 한국의 특허동향 분석을 통해 분석한 결과는 학술활동과는 다르게 나타났다. 2000년까지는 특허출원 활동이 거의 이루어지지 않다가 2005년부터 특허출원 건수가 점차 증가하였다(농촌진흥청 상반기 특허동향조사 사업 2016). 2010년부터 최근까지 특허출원 건수가 가파르게 증가하는 것으로 보아 한국은 밀 알레르기 관련 기술분야의 후발 주요시장국으로 생각된다. 이것은 한국에서 학술적인 연구보다 기술개발분야 연구가 더욱 활발히 진행되고 있는 것을 의미한다. 미국의 경우 1995년 이전부터 특허출원활동이 꾸준히 있었으며 2004년 이후 최근까지 특허출원활동이 활발하게 이루어지고 있는 것으로 나타났다(농촌진흥청 상반기 특허동향조사 사업 2016). 일본은 1995년 이전부터 특허출원활동이 이루어졌으며, 2003년부터 특허출원 건수가 증가하여 특허출원활동이 꾸준히 이루어지고 있는 것으로 나타났다. 또한 유럽은 1990년 후반부터 현재까지 지속적으로 상당량의 특허출원이 이루어진 것으로 나타났고, 특히 2003년 이후부터 증가된 특허출원건수가 유지되는 것으로 보아 밀 알레르기 관련 기술분야의 선발 주요시장국으로 생각된다.

분야별 밀 알레르기 연구

세부기술별로 알레르기 저감 및 신제품 개발 기술(AA), 밀

알레르기 유발 관련 유전체 발굴 기술(AB), 밀 알레르기 유발 관련 전임상 기술(AC) 등 세 분야로 나누어 분석하였다(농촌진흥청 상반기 특허동향조사 사업 2016). AB와 AC분야가 각각 26% 및 58%로 높은 비율을 차지하였으나, 최근 10년간 AC 분야가 전반적으로 높은 점유율을 나타냈다. AA 분야는 전반적으로 점유율이 낮았지만, 2014년부터 다소 상승하는 것으로 나타났다. AB 분야는 2013년부터 점유율이 다소 낮아지는 것으로 나타났다(농촌진흥청 상반기 특허동향조사 사업 2016).

최근 3년에 보고된 91편 중 AA분야가 19편, AB분야가 18편, AC분야가 54편으로 밀 알레르기 유발과 관련된 전임상 기술 개발 분야의 연구가 활발히 진행되고 있는 것으로 생각된다. AA 분야에는 셀리악병과 관련되어 있는 항원결정기가 제거된 밀 품종 개발(Shewry & Tatham 2016)과 siRNA와 RNAi 기술 등을 이용한 항원결정 유전자 발현억제 등과 같은 연구가 진행되었다(Kohnehrouz and Nayeri 2016, Gil-Humanes et al. 2014). 특히 한국에서는 신제품 개발 기술과 관련하여 수입밀과 한국밀의 밀가루에 포함되어 있는 알레르기 유발 단백질 함량에 대한 연구가 보고되었다(Kim et al. 2016b). AB분야에서는 직접적으로 밀의 α/β -글리아딘의 특성분석(Noma et al. 2016), DNA 염기서열과 구조를 분석하는 등 글리아딘을 유전자 수준에서 연구한 것으로 나타났다(Martín-Fernández et al. 2014, Li et al. 2014). AC 분야의 주요 연구는 병리 생리학과 함께 연구가 진행된 것으로 판단된다(Schumann et al. 2015). 연구와 함께 셀리악병에 대한 발견과 치료 방법에 대한 연구로서 HLA-DQ2-gliadin의 T-cell 수용체 연구, 특정 IgE 항체를 이용한 새로운 진단방법 개발 등의 연구가 활발히 진행되는 것을 알 수 있었다(Kaukinen & Lindfors 2015, Petersen et al. 2014, Nakamura et al. 2014).

세부 연구 분야별 연구현황으로 보았을 때, 한국의 밀 알레르기 관련 연구는 매우 미흡한 것으로 판단되며, 향후 한국의 산하 연구기관 및 대학에서 더욱 연구에 관심을 가져야 할 것으로 생각된다. 한국의 경우 목적에 맞는 밀의 품종을 육종하기 위한 연구가 중점적으로 진행되고 있으며, 이에 따라 밀의 특성에 관련된 분자표지인자를 개발하고 사용하려는 연구가 함께 진행되고 있다(Son et al. 2013). 현재 밀의 유전 및 육종 분야의 연구와 함께 알레르기 반응과 밀접한 관련이 있는 글루테닌 등의 단백질 연구(Lee et al. 2011, Park et al. 1999)가 활발히 진행되고 있기 때문에 앞으로 한국의 밀의 알레르기 관련 연구도 점차 증가할 것으로 생각된다.

Fig. 4. Comparison of the number of papers, and wheat research trends from organization of major countries. The numbers represent the number of papers. AA (blue color) indicated the field of low allergic wheat varieties development technology, AB (red color) indicated the field of wheat allergen related to genome research for discovery technology, and AC (green color) indicated the fields of wheat allergen-related preclinical technology.

세계 주요 연구 기관의 밀 알레르기 연구 현황

발표된 논문들을 저자가 속해있는 기관별 논문 보고 동향을 분석하였다. INRA(프랑스) 등 유럽국적의 연구기관이 9개로 가장 많았고, 그 외로는 미국 내 연구기관이 2개, 일본 및 중국 내 연구기관이 1개씩 포함되어 있었다(Fig. 4). 유럽 중에서도 이탈리아, 프랑스, 네덜란드, 스페인, 핀란드 내 연구기관들이 다수를 차지하고 있는 것으로 나타났다.

세계 연구기관별로 연구동향을 분석하여 보았을 때, AA 분야에서는 스페인의 CSIC-IAS, 네덜란드의 Wageningen 대학교 및 미국농무성(USDA) 순서로 논문이 많이 보고되었다(Fig. 4). AB 분야에서는 네덜란드의 Wageningen 대학교, 프랑스의 INRA, 이탈리아의 ISS 순서로 논문이 보고되었으며, AC 분야에서는 프랑스의 INRA, 이탈리아의 IDS, 핀란드의 Tampere 대학교 및 미국의 Stanford 대학교 순으로 논문이 보고되었다. 중국과 일본국적의 연구기관은 각각 5편과 3편이 보고되어 있지만, 한국 국적의 연구기관에서 보고된 논문은 탐색되지 않았다(Fig. 4).

이와 같은 결과는 이탈리아를 포함한 유럽과 미국이 알레르기에 대한 관심도가 높고, 또한 연구 활동이 활발하기 때문인 것으로 생각된다. 또한 밀에 대한 알레르기는 미국과 유럽에서 많이

나타나고, 한국을 비롯한 아시아에서는 알레르기 발생 비율이 낮기 때문에 그와 관련된 분야에 대한 관심도에 의해 연구가 늦게 시작되어 상대적으로 연구가 미미한 것으로 판단된다.

적 요

밀에 포함되어 있는 글루텐은 음식에 의해 유발되는 알레르기의 주요 원인 중 하나로서 알려져 있다. 밀의 소비는 밀을 주식으로 하는 미국 및 유럽 등과 같은 나라뿐만 아니라 한국 또한 소비가 증가하는 추세이다. 따라서 밀에 의해 유발되는 알레르기에 대한 관심과 연구가 증가하고 있다. 본 연구는 최근 연구동향과 함께 앞으로 연구방향을 제시하고자 최근 10년 간 보고된 밀 알레르기 관련 논문을 분석하였다.

밀의 알레르기 관련 논문 건수는 2012년 이후 급격하게 증가하는 것으로 나타났다. 국가별로는 유럽 60%, 미국 13%, 일본 9%, 중국 5%, 한국 2%로 유럽에서 가장 많은 논문이 보고되었다. 유럽 중에서도 이탈리아가 39편으로 가장 많았고, 프랑스 19편, 스페인 18편, 독일 15편, 네덜란드 12편, 핀란드 8편 등으로 나타났다. 한국을 포함한 아시아의 알레르기 관련 논문 건수는 총 17편으로 유럽과 미국 등에 비해 매우 적은 것으로 나타났다.

밀 알레르기에 관련하여 세부 분야별로 동향을 분석한 결과 밀 알레르기 유발 관련 전임상 기술 분야와 밀 알레르기 유발 관련 유전체 발굴 기술 분야가 각각 58% 및 26%로 높은 비율을 나타냈다. 그러나 최근에는 밀 알레르기 유발 관련 전임상 기술 분야가 증가하고 있는 추세로 나타났다.

세계 주요 연구기관별 분석결과 유럽국적의 연구기관이 9개로 가장 많았고, 그 외로는 미국국적의 연구기관이 2개, 일본 및 중국 국적의 연구기관이 각각 1개씩 포함되어 있었다. 한국은 국가연구기관에서 보고한 논문은 검색되지 않았다. 한국의 경우 밀의 유전 및 육종분야가 크게 차지하고 있어, 국가기관에서 보고된 밀 알레르기 논문이 탐색되지 않은 것으로 생각된다. 그러나 최근 밀 알레르기 반응과 밀접하게 관련되어 있는 글루테닌과 같은 단백질 연구 등이 진행되고 있기 때문에 앞으로 밀의 알레르기와 관련된 연구가 점차 증가할 것으로 생각된다.

사 사

본 연구는 2017년도 농촌진흥청 국립식량과학원 박사후연수 과정지원사업(PJ012527032017)에 의해 이루어진 것임.

REFERENCES

1. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. 2010. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 65: 152-167.
2. Barak S, Mudgil D, Khatkar BS. 2015. Biochemical and functional properties of wheat gliadins: A review. *Crit. Rev. Food Nutr.* 55: 357-368.
3. Battais F, Richard C, Jacquenet S, Denery-Papini S, Moneret-Vautrin DA. 2008. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 40: 67-76.
4. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. 2006. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-update and current data. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 38: 45-51.
5. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Coppa GV, Giorgi PL, Bordicchia F, Candela F. 1994. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *The LANCET* 343: 200-203.
6. Choi JH, Lee HB, Ahn IS, Park CW, Lee CH. 2009. Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a successful case of prevention with ketotifen. *Ann. Dermatol.* 21: 203-205.
7. Denham JM, Hill ID. 2013. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr. Allergy Asthm. R.* 13, 347e353.
8. Gil-Humanes J, Pistón F, Barro F, Rosell CM. 2014. The shutdown of celiac disease-related gliadin epitopes in bread wheat by RNAi provides flours with increased stability and better tolerance to over-mixing. *PLoS ONE*. 9: e91931.
9. Holgate ST. 1998. Asthma and allergy-disorders of civilization? *QJM.* 91: 171-184.
10. Kaukinen K, Lindfors K. 2015. Novel treatments for celiac disease: Glutenases and beyond. *Diges. Dis.* 33: 277-281.
11. Kay AB. 2000. Overview of allergy and allergic diseases: with a view to the future. *Br. Med. Bull.* 56: 843-864.
12. Kim JH, Pak PJ, Kim JG, Cheong YK, Kang CS, Lee NT, Chung N. 2016a. Comparison of allergy-inducible wheat protein contents among imported and domestic wheat flours in Korea. *J. Appl. Biol. Chem.* 59: 1-3.
13. Kim JE, Yoon YM, Cho SW, Kang CS, Lee JY, Park CS. 2016b. Evaluation of gliadin and storage protein activator (Spa) in Korean wheat cultivars. *Korean J. Breed. Sci.* 48: 206-216.
14. Kohnhrouz BB, Nayeri S. 2016. Design, cloning and in silico analysis of efficient siRNA-inducing cassette for silencing wheat γ -gliadins. *J. Jordan Biol. Sci.* 9: 35-40.
15. Lee JY, Kim YT, Kang CS, Lim SH, Ha SH, Ahn SN, Kim YM. 2011. High molecular weight glutenin subunit in common wheat (*Triticum aestivum* L.). *Korean J. Breed.* 43: 479-489.
16. Li GR, Lang T, Yang EN, Liu C, Yang ZJ. 2014. Characterization and phylogenetic analysis of α -gliadin gene sequences reveals significant genomic divergence in *Triticeae* species. *J. Genetics* 93: 725-731.
17. María Dolores GM, Juan GO, Francisco B. 2016. Effective identification of low-gliadin wheat lines by near infrared spectroscopy (NIRS): Implications for the development and analysis of foodstuffs suitable for celiac patients. *Plos ONE* 11: e0152292. Doi:10.1371/journal.pone.0152292.
18. Martín-Fernández B, Miranda-Ordieres AJ, Lobo-Castañón MJ, Frutos-Cabanillas G, De-los-Santos-Álvarez N, López-Ruiz B. 2014. Strongly structured DNA sequences as targets for genosensing: Sensing phase design and coupling to PCR

- amplification for a highly specific 33-mer gliadin DNA fragment. *Bioesns. Bioelectron.* 60: 244-251.
19. McConnell TH. 2007. Disease of the immune system pp.144-175. In McConnell TH (ed). *The nature of disease: Pathology for the health professions*. Lippincott Williams & Wilkins Baltimore, USA.
 20. Noma S, Kawaura K, Hayakawa K, Abe C, Tsuge N, Ogiwara Y. 2016. Comprehensive molecular characterization of the α/β -gliadin multigene family in hexaploid wheat. *Mol. Genet. Genomics* 291: 1-65.
 21. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Aihara M, Hide M, Chinuki Y, Morita E, Teshima R, Matsunaga K. 2014. A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to hydrolyzed wheat protein: Correlation of its titer and clinical severity. *Allergy Intl.* 63: 243-249.
 22. NIAID. 2015a. Environmental Allergies: Symptoms. 2015. April 22, 2015. Retrieved 19 June.
 23. NIAID. 2015b. Types of allergic diseases. NIAID. May 29, 2015. Retrieved 17 June.
 24. Park DS, Han SI, Kweon SJ, Hyun JN, Suh DY, Kwack YH. 1999. Evaluation of waxy protein components using SDS-PAGE in wheat varieties. *J. Breed.* 31: 307-312.
 25. Petersen J, Montserrat V, Mujico JR, Loh KL, Beringer DX, Van Lummel M, Thompson A, Mearin ML, Schweizer J, Kooy-Winkelaar Y, Van Bergen J, Drijfhout JW, Kan WT, La Gruta NL, Anderson RP, Reid HH, Koning F, Rossjohn J. 2014. T-cell receptor recognition of HLA-DQ2-gliadin complexes associated with celiac disease. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 21: 480-488.
 26. Qi PF, Wei YM, Yue YW, Yan ZH, Zheng YL. 2006. Biochemical and molecular characterization of gliadins. *Mol. Biol.* 40: 796-807.
 27. Rasheed A, Xia X, Yan Y, Appels R, Mahmood T. 2014. Wheat seed storage proteins: advances in molecular genetics, diversity and breeding applications. *J. Cereal Sci.* 60: 11-24.
 28. Rakel RE, Bope ET. 2005. *Conn's current therapy*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. p. 880.
 29. RDA, Korean intellectual property office. 2016. Development of allergy reducing low gliadin wheat varieties and related gene identification. The research of patent trend report 1-114.
 30. Rusznak C, Davies RJ, Davies. 1998. ABC of allergies. Diagnosing allergy. *BMJ.* 316: 686-689.
 31. Schafer JA, Mateo N, Parlier GL, Rotschafer JC. 2007. "Penicillin allergy skin testing: what do we do now?". *Pharmacotherapy* 27: 542-545.
 32. Schumann M, Daum S, Siegmund B. 2015. Pathophysiology of celiac disease. *Gastroenterologie* 10: 464-472.
 33. Shewry PR, Tatham AS. 2016. Improving wheat to remove coeliac epitopes but retain functionality. *J. Cereal Sci.* 67: 12-21.
 34. Simons FE. 2009. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J. Allergy Clinic. Immun.* 124: 625-636.
 35. Son JH, Kim KH, Shin SH, Kim HS, Kim NS, Hyun JN, Kang CS. 2013. Current status and future prospects for Korean wheat research using molecular markers. *Korean J. Breed. Sci.* 45: 189-200.
 36. Kupfer SS, Jabri B. 2012. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. North Am.* 22: 639-660.
 37. Tang AW. 2003. A practical guide to anaphylaxis. *Am. Fam. Physician.* 68: 1325-1332.
 38. Tatham AS, Shewry PR. 2014. The S-poor prolamins of wheat, barley and rye: revisited. *J. Cereal Sci.* 55: 79-99.
 39. Thomsen SF. 2014. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN allergy*. Article ID 354250.
 40. Von Pirquet C. 1906. Allergies. *Münch. Med. Wochenschr.* 53: 1457-1458.