유산균과 우유 유래 펩타이드의 면역활성 연구동향

Research Trend on the Immune modulation of Lactic Acid Bacteria and Milk-derived Peptide

김 철 현
Cheol-Hyun Kim

단국대학교 동물자원학과
Department of Animal Resource & Science, Dankook university

Ⅰ. 서 론

미생물은 인간의 장내 상피세포에 생존하며 선천적으로 형성되거나, 식품과 환경에 의해서 유래되었으며, 다양한 미생물에 의해 인간의 건강에 많은 영향을 미치고 있다. 유산균은 장내 균총에서 건강에 유익한 영향을 주는 대표적인 미생물이다. 유산균(Lactic acid bacteria)은 gram-positive에 속하는 비병원성 세균으로서 주요 발효 산물로 lactic acid를 생산한다(Mugitani and Furue, 1987). 인간에게 예방과 치료에 있어서 유익한 영향을 주는 살아있는 미생물을 probiotics로 정의하며(Salminen *et al*., 1999), Probiotics는 장내 균총 분포의 조절을 통해 면역체계를 활성화시키고, 유해세균, 바이러스, 독성물질로부터 숙주를 보호하는 효과가 있으며(Salminen *et al*., 2011), 장관내 감염을 막아서 미생물 균총을 유지할 수 있으며(Spanhaak *et al*., 1998), 장내 정상 균총이 병원 미

Table 1. Distribution of the microbiota in the digestive system (Aureli *et al*., 2011)

Site	Bacterial cells per gram of intestinal contents	Notes
Stomach, duodenum	$<10^3$	Lactobacilli, Streptococci HCl, peristalsis and bile inhibit the adhesion of bacteria and prevent colonization
Fasting, ileus, distal ileum	10^2-10^3	Lack of information: likely activity of fermentation of carbohydrates
Large intestine	10^4-10^7 10^{10}-10^{12} (prevalence of anaerobe)	Body location of most microbiota activities

*Corresponding author: Chorl-Hyun Kim, Department of Animal Resource & Science, Dankook University, Cheonan 330-714, Korea. Tel: 041-550-3656, Fax: 041-622-3656, E-mail: hichkim@dankook.ac.kr

생물에 대한 장벽으로써 효과적으로 기능한다는 결과를 보여주고 있다(Blocksma *et al*., 1979).

포유류의 위장관에 존재하는 유산균은 lactic acid, acetic acid 등의 유기산과 nisin과 같은 단백질성 항균물질인 bacteriocin을 생성함으로써 항균작용을 하며, 장내 균총 안정화, 과민성대장증후군(Irritable bowel syndrome, IBS), 유당 불내증(Lactose intolerance), 면역 조절, 항종양 및 항암 등의 효과가 있다고 보고되고 있다(Bang *et al*., 2012; Alander *et al*., 1999; Axselsson *et al*., 1989; Seo *et al*., 2010; Vrese *et al*., 2001).

이와 더불어 우유의 기능성 성분 중 생리활성을 나타내는 펩타이드는 체내에서 일어나는 우유 단백질의 소화과정에서 자연스럽게 생성되며, 식품의 제조 과정에서 단백질 분해 효소를 첨가하여 인위적으로 우유 단백질을 분해한 경우(FitzGerald *et al*., 2004), 그리고 유제품의 발효과정에서 미생물이 분비하는 단백질 분해 효소의 작용에 의하여 생성되기도 한다(Williams *et al*., 2002). 우유 유래 기능성 펩타이드는 제품에 활용 시 부가가치를 상승시킬 수 있고, 단백질에 비하여 흡수가 빠르고 allergy를 일으키지 않는 등 영양학적 장점을 가지고 있으며, 인체 생리기능의 조절 능력을 개선한다. 그리고 단백질에 비하여 용해도와 열안정성이 높고, 높은 농도에서도 점도의 상승이 낮은 물리화학적 특성을 가지고 있다(Korhonen and Pihlanto, 2006). 우유단백질 가수분해 및 낙농유제품 발효에 따라 생성되는 기능성 펩타이드에 대한 연구는 지속적으로 진행되고 있으며, 현재는 인간의 모유뿐만 아니라 우유에 많은 면역조절 펩타이드 등의 연구가 보고되고 있다(Nagpal *et al*., 2011).

II. 본 론

1. 유산균의 면역 활성

선천성 면역은 비특이적 면역(non-specific immunity)이라고도 불리며, 인체에 침입하는 항원과 상관없이 자연적으로 존재하며 우리 몸을 방어하는 면역체계로 침입한 미생물이나 병원균들에 대하여 즉시 반응할 수가 있기 때문에 항원을 일차적으로 제거해주는 역할을 한다. 이러한 선천성 면역시스템에는 macrophage, neutrophil, basophil, eosinophil, NK-cell, dendritic cell(DC) 및 mast cell들이 있다.

후천성 면역은 병원균 같은 항원이 침입하게 되면 그 항원에 의하여 유도되어 얻어지는 면역체계이며, 반응을 유도한 항원에 대하여만 나타나기 때문에 특이적 면역(specific immunity)이라고도 불린다. 후천성 면역반응은 B 림프구(B lympocyte)와 T 림프구(T lympocyte)에 의하여 나타나는 면역반응으로, B 림프구는 T 림프구의 도움으로 형질세포로 분화된 후 항체를 생성하고 항원 · 항체 반응 후 혈액 내 호중성 백혈구에 의해 가수분해되며, T 림프구는 NK-cell로 전환되고 lymphokine을 분비하여 암세포나 바이러스의 사멸을 유도하게 된다(Kim, 2009).

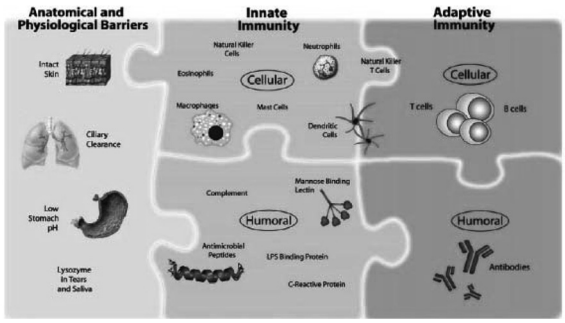

Fig. 1. Integrated human immune system (Turvey and Broide, 2010)

NK-cell은 선천성면역에 주요 요소이며 표적세포 및 면역조절 사이토카인을 자극하는 세포독성 림프구 중의 일종이며(Moretta *et al*., 2002; O' Connor *et al*., 2005), 인간의 NK-cell은 말초혈관 림프구의 10%를 차지하고 형태학적으로 CD56 positive 와 CD3 negative cell로 분류된다 (Cooper *et al*., 2001). 또한, 인간의 면역방어기작에서 NK-cell은 IFN-γ 분비를 조절함으로써 후천성면역을 조절하는 큰 역할을 하며, 수지상세포의 성숙과 cytotoxic T-cell의 활성에도 관여하고(Robertson, 2002; Bryceson *et al*., 2006; Marcenaro *et al*., 2006), 사이토카인을 활성화시키

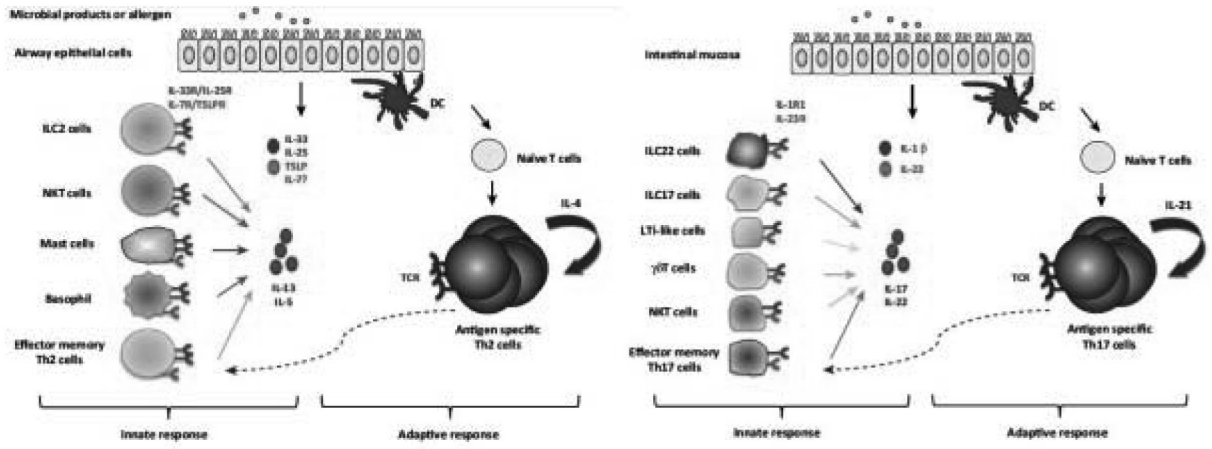

Fig. 2. IL-1 family cytokine-induced cytokine production provides a mechanism for a rapid innate response (Guo *et al.*, 2012)

고 새로운 NK-cell의 활성을 자극하기도 한다 (Terme *et al.*, 2008). Lympokine-activated killer(LAK) cell, CTL, NK-cell은 바이러스 혹은 종양세포를 억제하는데 효과가 있다(Kagi *et al.*, 1994; Lowin *et al.*, 1994; Sayers *et al.*, 1998).

유산균은 면역계 조절을 통하여 설사와 변비를 개선시키며, 병원성 바이러스나 세균과 장 상피세포의 결합부위에서 경합적인 작용을 함으로써 이들의 감염을 방지하는 역할을 한다고 알려져 있다(Hove *et al.*, 1999; Kaila and James, 2000; Kent and Neil, 2000). 또한, 유산균을 경구 투여시 점막의 림프구와 직접적으로 작용하여 cytokine을 분비하고 전신 면역반응이 일어난다는 연구가 보고되고 있다(Matusuzaki *et al.*, 1988; Matusuzaki, 1998).

유산균은 사람의 장관 내 생존하며 유산균주의 세포벽에 존재하는 펩티도글리칸 및 polysaccharide와 같은 면역 성분에 의해 사람의 면역시스템을 조절할 수 있다(Cross *et al.*, 2001). 이러한 세포벽 성분은 장관 내 immunocompetent cell을 자극시킨다. 또한, 유산균은 수지상세포와 IFN-γ, TNF-a, IL-12와 같은 항

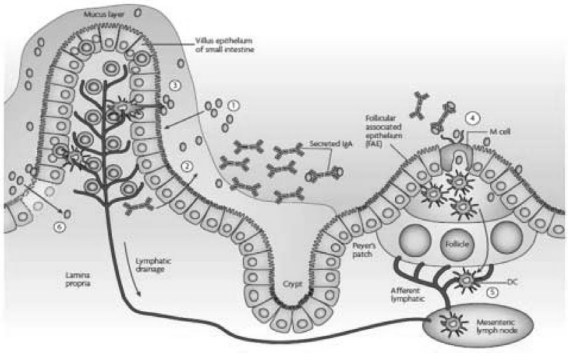

Fig. 3. The fate of LAB and antigens in the intestinal tract (Wells and Mercenier, 2008)

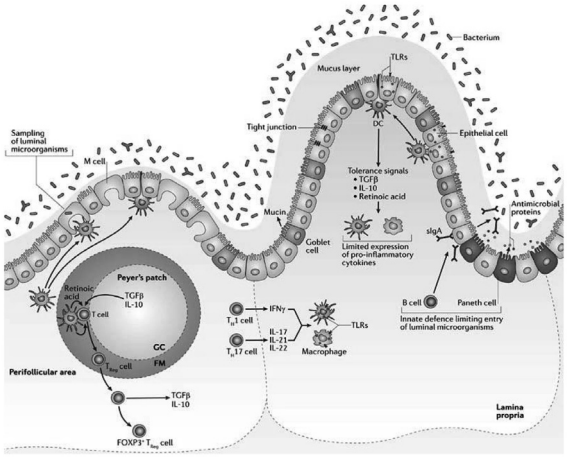

Fig. 4. Mechanisms of host defence against and tolerance to intestinal microorganisms (Bron *et al.*, 2011)

염증 사이토카인의 분비를 촉진시키며 면역반응을 촉진하며(Perdigon *et al*., 1999), NK-cell 활성을 자극하는 cytokine을 생산하여 NK-cell을 활성화 시킨다는 연구결과 보고되었으며(Cheon *et al*., 2011; Kosaka *et al*., 2012), 유산균의 NK-cell 촉진기능에 대한 메카니즘 규명에 대한 연구가 이루어지고 있다.

최근 동물모델을 이용한 임상실험결과, 장내균총에 이상이 있을 때, *L. reuteri, L. johnsonii/gasseri, L.*

Table 2. Immune responses elicited by the exopolysaccharides(EPS) synthesised by bacteria present in foods (Hidalgo-Cantabrana *et al*., 2012)

Producing bacterium	Bacterial strain characteristic	EPS characteristic	Immune response	Study model
Lactococcus lactis subsp. cremoris	KVS20	HePS, acid (2.2 % PO_4), high M_w	Stimulation	In vitro mice spleen macrophages
Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus	OLL-1073R-1	HePS, acid fraction (0.1 % PO_4), high M_w	Strong stimulation	In vitro mice spleen cells and PPL
Leuconostoc mesenteroides	Commercial dextran	HePS, neutral fraction HoPS, α-glucan (dextran) HoPS, P-dextran (1.7 % PO_4)	Weak stimulation Weak stimulation Strong stimulation	In vitro mice spleen macrophages
Lactobacillus kefiranofaciens	ATCC 46761	HePS (kefiran)	Stimulation	In vivo mice model
Bifidobacterium longum	BCRC 14634	Unknown	Mild modulator	In vitro macrophage mice J77A.1 cell line
Lactobacillus casei	YIT 9019 (Shirota, parental) KO-mutants	HePS, high M_w + low M_W HePS (low M_W?)	Suppression	In vitro mice spleen cells and mice
Lactobacillus rhamnosus	ATCC9595 (parental) RW-9595M(derivative)	HePS (↑ rham) HePS (↑ rham), high MW	Stimulation	In vitro mice macrophages
Bifidobacterium animalis subsp.lactis	A1 (parental, food origin) A1dOx (bile adapted) A1dOxR (bile adapted, ropy)	HePS, low Mw HePS, low Mw HePS(↑ rham), low Mw + high Mw	Stimulation	In vitro human PBMC
Bifidobacterium breve	UCC 2003 (parental EPS?) UCC2003-EPS	HePS No production	Suppression	In vivo mice model
Pediococcus parvulus	2.6R (ropy, parental)	HoPS, 2-substituted (1 → 3)- β -glucan	Suppression	In vitro polarised human macrophages
Propionibacterium freudenreichii	CB1 (=TL34) (parental) CB1-KO (*gtf* inactivated)	HoPS, 2-substituted (1 → 3)- β -glucan No production	Stimulation	In vitro human PBMC

**HePS* heteropolysaccharide, *HoPS* homopolysaccharide, *Rham* rhamnose, *Gal* galactose, Mw molecular weight, *PPL* Payer's patches lymphocytes, *PBMC* peripheral blood mononuclear cells

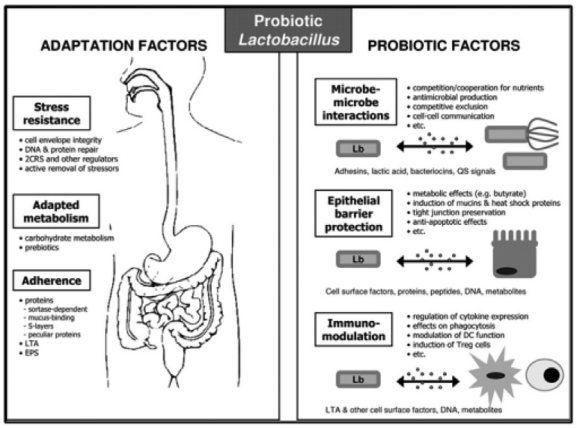

Fig. 5. Mechanistic view of probiotic actions by lactobacilli (Lebeer et. al., 2008)

*murinus/animalis*의 균종이 대조구에 비해 현저히 낮았으며, L. reuteri 100-23과 *L. gasseri* 311476을 재경구투여한 결과, atrophy marker(Antrogin-1, MuRF1, LC3, Cathepsin L)가 줄어드는 효과를 보았으며, 이와 연관하여 interleukin-6, monocyte chemoattractant protein-1, interleukin-4와 같은 염증 사이토카인분비의 저하효과를 나타내었다.(Bindels *et al*., 2012) 또한, *Lactobacillus rhamnosus* strain HN001를 *Salmonella typhimurium*에 감염된 Balc/C 마우스에게 경구투여 후 대조구와 비교했을 때, 경구투여하지 않은 대조구와 비교했을 때 높은 생존능력을 보였고, 장관 내 백혈구의 증가와 백혈구의 활발한 식세포작용을 유도함으로써 높은 면역 활성을 보였다(Gill *et al*., 2001). *L. plantarum* 2142의 경우는 Hsp70 유전자 발현상 부수적으로 IL-8 및 TNF-a와 같은 염증물질 감소효과를 나타내었다(Paszti-Gere *et al*., 2012).

사균체에 면역 조절능 연구결과, TNF-a, NO의 방출 및 식세포작용활성(Lin *et al*., 2007) 그리고 대식세포상 IL-12와 IFN-γ 생성을 유도한다고 보고되었다(Kato *et al*., 1999; Matsuzaki and Chin, 2000; Sashihara *et al*., 2008). 최근 사균체 및 생균의 peptidoglycan 내의 유효성분에 대한 연구가 진행되고 있다.

2. 우유 유래 펩타이드의 면역 활성

우유단백질은 casein과 whey protein으로 이루어져 있고, 우유단백질은 유산균 발효에 의해 가수분해되며, 미생물이나 식물로부터 추출된 효소에 의해서도 분해된다. 가수분해에 의해 생성된 펩타이드는 면역, 항균, 항산화, 칼슘결합, ACE 억제 등의 효과가 있다고 보고되고 있다(Korhonen and Pihlanto, 2006). 치즈, 발효유와 같은 유제품에는 다양한 생리활성 peptide가 존재하며(Saito *et al*., 2000; FitzGerald and Murray, 2006; Korhonen and Pihlanto-Leppälä, 2004; Sienkiewicz-Szlapka *et al*., 2009b), Casein 유래 생리활성 peptide 중에는 조절인자로서 신체 내에서 호르몬과 같은 역할을 하는 peptide가 존재하고, 이와 같은 생리활성 peptide는 2개에서 20개의 다양한 아미노산 잔기를 가지고 있다(Meisel and FitzGerald, 2000).

우유 단백질 유래 peptide는 항돌연변이 효과(Matar *et al*., 1997), 림프구 증식 면역조절 효과(Laffineur *et al*., 1996)를 나타내며 폐의 대식세포를 자극한다고 보고되고 있으며(Moineau and Goulet, 1991), L. helveticus에 의해 생성된 펩타이드는 항고혈압 효과가 있다고 보고되고 있다(Yamamoto *et al*., 1994 and 1999; Maeno *et al*., 1996). 유단백질 유래 casein과 whey protein에서 생성된 펩타이드는 림프구의 분화,

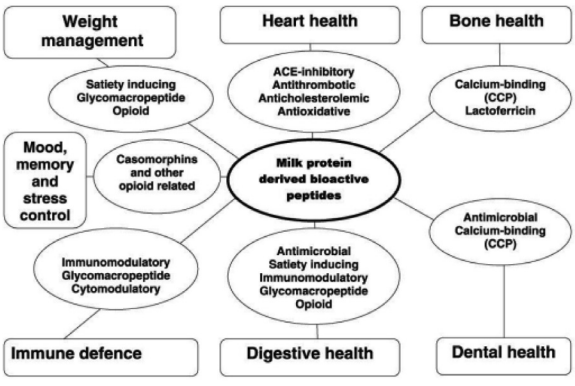

Fig. 6. Functionality of milk-derived bioactive peptides and their potential health targets (Korhonen, 2009)

Table 3. Milk-derived bioactive peptides in commercially available functional foods and ingredients (Mills *et al.*, 2011)

Bioactive peptide	Health claim	Product type	Brand name	Manufacturer
VPP, IPP from β-casein and κ-casein	Reduction of blood pressure	Sour milk	Calpis	Calpis Co., Japan
VPP, IPP from β-casein and κ-casein	Reduction of blood pressure	Fermented milk, calcium enriched	Evolus	Valio, Finland
Whey peptides	Reduction of blood pressure	Hydrolysed whey protein isolate	BioZate	Davisco, USA
Casein-derived dodecapeptide FFVAPFPEVFGK	Reduction of blood pressure	Ingredient	C12 Peption	DMV, The Netherlands
Casein-derived dodecapeptide FFVAPFPEVFGK	Reduction of blood pressure	Soft drink	Casein DP Peptio Drink	Kanebo, Japan
Glycomacropeptide κ-casein f (106-169)	Anticariogenic, antimicrobial, antithrombic	Whey protein isolate	BioPURE-GMP	Davisco, USA
α_{s1}-casein f (91-100) YLGYLEQLLR	Reduce stress	Milk drink, confectionary	CSPHP ProDiet F200	Ingredia, France
Casein phosphopeptide	Helps mineral absorption	Ingredient	Capolac	Arla Foods, Denmark
Casein phosphopeptide	Helps mineral absorption	Soft drink	Tekkotsu Inryou	Suntory, Japan
Casein phosphopeptide	Helps mineral absorption	Soft drink	Kotsu Kotsu Calcium	Asahi, Japan
Casein phosphopeptide	Helps mineral absorption	Ingredient	CE90CPP	DMV, The Netherlands
Glutamine-rich peptides	Immunomodulatory	Dry milk protein hydrolysate	Glutamine Peptide	DMV, The Netherlands
αs1-casein f (1-6) RPKHPI, f (1-7) RPKHPIK, f (1-9) RPKHPIKHQ,	Reduction of blood pressure	Fermented low fat hard cheese	Festivo	MTT Agrifood Research, Finland
Milk-derived peptide	Boost energy, improve sleep quality	Ingredient	Cysteine Peptide	DMV, The Netherlands
Casein-derived peptide	Improves athletic performance and muscle recovery	Ingredient	PeptoPro	DSM, The Netherlands
Whey-derived peptide	Aids relaxation and sleep	Ingredient	Vivinal Alpha	Borcula Domo Ingredients (BDI), The Netherlands
Casein phosphopeptides	Anticariogenic	Chewing gum	Recaldent	Cadbury Enterprises
Milk-derived peptides	Reduction of blood pressure	Margarine	Evolus Double Effect Spread	Valio, Finland

항체생성, 사이토카인 조절 등과 같은 세포면역기능을 강화시킬 수 있다(Cross and Gill, 2000). 또한, 효소를 이용하여 생성된 유청 유래 펩타이드에 의한 림프구 활성 및 분화, 사이토카인 분비, 항체생성, 식세포 작용활성, 과립세포 및 NK-cell을 포함하는 다양한 면역기능이 보고되었다(Gauthier *et al*., 2006). 유청 유래 펩타이드가 T세포와 B세포의 분화에 의해 농도 의존적으로 억제하는 경향을 보였으며, 같은 농도의 유청 유래 펩타이드가 IFN-γ에 의한 mitogen-induced T-cell분비를 억제하였다(Cross and Gill, 1999). 또한, microfiltering 처리한 whey protein의 경우 in vitro에서 림프구의 증가를 보였다(Mercier *et al*., 2004).

대표적인 초유 유래 유청 단백질 내 생리활성인자인 immunoglobulin 중 대표적으로 IgG가 있으며, cytokine으로는 TNF-a, IL-1, -2, -6과 transforming growth factor(TGF), insulin-like growth factor (IGF-I, II) epidermal growth factor(EGF)가 있다. 특히, transforming growth factor-β(TGF-β)는 세포의 성장, 분화 및 조직복구 등의 기능을 하는 cytokine이다. 이러한 초유유래 유청 단백질은 10mg/mL 이하의 농도에서 RAW 264.7세포에 투여했을 때, 농도 의존적으로 heme oxygenase-1의 발현을 유도하여 TNF-a, IL-1β, IL-6 및 NO의 생성을 억제하는 효과를 보였다(Yang *et al*., 2012). 효소 가수분해에 따라 생성된 여러 β-casein 잔기에서 유래된 기능성 펩타이드는 면역조절 효과가 있으며(Meisel and Schlimme, 2009), a-lactalbumin, κ-casein 역시 효소에 의한 가수분해 및 유산균주를 이용한 유래의 펩타이드에 의한 면역조절활성에 관한 연구가 보고되고 있다(Sfaxi *et al*., 2012).

Ⅲ. 결 론

유산균과 우유 유래 펩타이드는 식품으로써 안전하게 섭취할 수 있고, 기능성이 우수하고 적용 분야가 다양하여 활용성이 우수하다. 유산균은 항염 및 항암, 항바이러스 등의 효과가 있으며, 섭취시 장관 균총을 이롭게 하고 cytokine의 분비를 촉진하여 면역세포를 활성화 시킨다. 유산균은 균종에 따라 면역활성이 다르게 나타나며, 이에 따라 유산균의 효과에 대한 메카니즘 규명에 대한 많은 관심을 가지고 있다. 우유에서 유래한 생리활성 펩타이드는 항균 및 항진균 효과, 혈압강하 효과, 콜레스테롤 감소 효과, 항혈전 효과, 미네랄 흡수 촉진, 면역조절 효과 및 장 건강효과 등 다양한 생리적 효과를 가지고 있으며, 이는 만성질환의 위험을 덜어주는 역할을 한다. 또한 우유 유래 생리활성 제품의 대다수는 수세기 동안 사용 되어왔으며 GRAS(generally recognise as safe)로 인정되기 때문에 안전한 것으로 간주되며 소비자들은 이들 제품을 쉽게 받아들인다. 하지만 알러지 또는 유당불내증의 가능성과 몇 가지 요인들(예, 매트릭스 효과, pH)이 우유 유래 펩타이드에 영향을 미칠 수 있다. 이는 *in vivo* 연구를 통한 안전성 검증 연구가 필요하다. 이러한 연구들을 통해 기능성 유제품을 개발하여 유가공산업의 발전 및 소비자에게 안전한 유제품을 공급에 기여할 수 있으리라 생각된다.

참고문헌

1. Alander, M., Satokari, R., Korpela, R., Saxelin, M., Vilpponen-Salmela, T. and von Wright. A. (1999) Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Appl. Environ. Microbiol*. **65**, 351-354.
2. Aureli, P., Capurso, L., Castellazzi, A. M., Cherici, M., Giovannini, M., Morelli, L., Poli, A., Pregliasco, F., Salvini, F., and Zuccotti, G. V. (2011) Probiotics and Health: An Evidence-Based Review. *Pharmacol. Res*. **63**, 366-376.
3. Axelsson, L. T., Chung, T. C., Dobrogosz, W. G. and Lindgren, S. E. (1989) Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb. Ecol. Health Dis*. **2**, 131-136.
4. Bang, J. H., Shin, H. J., Choi, H. J., Kim, D. W., Ahn, C. S., Jeong, Y. K., and Joo, W. H. (2012) Probiotic Potential of Lactobacillus isolates. *J. Life* Sci. **22**, 251-258.
5. Bindels, L. B., Beck, R., Schakman, O., Martin, J. C., De backer, F., Sohet, F. M., Dewulf, E. M., Pachikian, B. D., Neyrinck, A. M., Thissen, J. P., Verrax, J., Calderon, P. B., Pot, B., Grangette, C., Cani, P. D., Scott, K. P., and Delzenne, N. M. (2012) Restoring Specific Lactobacilli Levels Decreases Inflammation and Muscle Atrophy Markers in an Acute Leukemia Mouse Model. *PLoS ONE*. **7**, e37971.

6. Blocksma, N., de Heer, E., van Dijk H., and Willers, J. M. (1979) Adjuvanticity of Lactobacilli. I. Differential Effects of Viable and Killed Bacteria. *Clin. Exp. Immunol*. **37**, 367-375.
7. Bron, P.A., van Baarlen, P., and Kleerebezem, M. (2011) Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nature* **10**, 66-78.
8. Bryceson, Y. T., March, M. E., Ljunggren, H. G., and Long, E. O. (2006) Synergy among receptors on resting NK cells for the activation of natural cytotoxicity and cytokine secretion. *Blood* **107**, 159-166.
9. Cheon, S. Y., Lee, K. W., Kim, K. E., Park, J. K., Park, S. Y., Kim, C. H., Kim, D. J., Lee. H. J., and Cho, D. H. (2011) Heat-killed Lactobacillus acidophilus La205 enhances NK cell cytotoxicity through increased granule exocytosis. *Immunol. Lett*. **136**, 171-176.
10. Cooper, M. A., Fehniger, T. A., and Caligiuri, M. A. (2001) The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol*. **22**, 633-640.
11. Cross, M. L., Stevenson, L. M., and Gill, H. S. (2011) Anti-allergy properties of fermented foods; an important immunoregulatory mechanism of lactic acid bacteria? *Int. Immunopharmacol*. **1**, 891-901.
12. Cross, M. L. and Gill, H. S. (1999) Modulation of immune function by a modified bovine whey protein concentrate. *Immunol. Cell Biol*. **77**, 345-350.
13. Cross, M. L. and Gill, H. S. (2000) Immunomodulatory properties of milk. *Br. J. Nutr*. **84**, S81-S89.
14. El-Ghaish, S., Rabesona, H., Choiset, Y., Sitohy, M., Haertlé, T., and Chobert, J. M. (2011) Proteolysis by Lactobacillus fermentum IFO3956 Isolated from Egyptian Milk Products Decreases Immuno-Reactivity of a_{s1}-casein. *J. Dairy Res*. **78**, 203-210.
15. FitzGerald, R. J. and Murray, B. A. (2006) Bioactive peptides and lactic fermentations. *Int. J. Dairy Technol*. **59**, 118-125.
16. FitzGerald, R. J., Murray, B. A., and Walsh, D. J. (2004) Hypotensive Peptides from Milk Proteins. *J. Nutr*. **134**, 980s-988s.
17. Gauthier, S. F., Pouliot, Y., and Saint-Sauveur, D. (2006) Immunomodulatory peptides obtained by the enzymatic hydrolysis of whey protein. *Int. Dairy J*. **16**, 1315-1323.
18. Gill, H. S., Shu, Q., Lin, H., Rutherfurd, K. J., and Cross, M. L. (2001) Protection Against Translocating Salmonella typhimurium Infection in Mice by Feeding the Immuno-Enhancing Probiotic Lactobacillus rhamnosus strain HN001. *Med. Microbiol Immunol*. **190**, 97-104.
19. Guo, L., Junttila, L. S., and Paul, W. E. (2012) Cytokine-induced Cytokine Production by Conventional and Innate Lymphoid Cells. *Trends Immunol*. **33**, 598-606.
20. Hidalgo-Cantabrana, C., López, P., Gueimonde, M., de los Reyes-Gavilán, C. G., Suárez, A., Margolles, A., and Ruas-Madiedo, P. (2012) Immune Modulation Capability of Exopolysaccharides Synthesised by Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria. *Probiotics & Antimicro. Pro*. **4**, 227-237.
21. Hove, H., Norgaard, H., and Mortensen, B. P. (1999) Lactic Acid Bacteria and Human Gastrointestinal Tract. *Eur. J. Clin. Nutr*. **53**, 339-350.
22. Kagi, D., Vignaux, F., Ledermann, B., Burki, K., Depraetere, V., Nagata, S., Hengartner, H., and Golstein, P. (1994) Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science* **265**, 528-530.
23. Kaila, K. and James, C. (2000) Survival and Therapeutic Potential of Probiotic Organism with Reference to *Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium* ssp. *Immunol. Cell Biol*. **78**, 80-88.
24. Kato, I., Tanaka, K., and Yokokura, T. (1999) Lactic acid bacterium potently induces the production of interleukin-12 and interferon-gamma by mouse splenocytes. *Int. J. Immunopharmacol*. **21**, 121-131.
25. Kent, L. E. and Neil, E. H. (2000) Probiotic Immunomodulation on Health and Disease. *J. Nutr*. **130**, 403s-409s.
26. Kim, C. H. (2009) Immunomodulatory Effects of Lactic Acid Bacteria and Milk-Derived Peptide. *Kor. J. Dairy Sci. Technol*. **27**, 37-43.
27. Korhonen, H. (2009) Milk-derived Bioactive Peptides: From Science to Applications. *J. Func. Foods*. **1**, 177-187.
28. Korhonen, H. and Pihlanto-Leppälä, A. (2004) Milk-derived bioactive peptides: formation and prospects for health promotion. In hand-book of functional dairy products. Functional foods and nutraceuticals series 6.0, Shortt, C. and O' Brien, J. (eds.), *CRC Press, Boca Raton*, FL, USA, pp. 109-124.
29. Korhonen, H. and Pihlanto, A. (2006) Bioactive Peptides: Production and Functionality. *Int. Dairy J*. **16**, 945-960.
30. Kosaka, A., Yan, H., Ohashi, S., Gotoh, Y., Sato, A., Tsutsui, H., Kaisho, T., Toda, T., and Tsuji, N. M. (2012) *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC triggers IFN-γ production from NK and T cells via IL-12 and IL-18. *Int. Immunopharmacol*. **14**, 729-733.
31. Laffineur, E., Genetet, N., and Leonil, J. (1996) Immunomodulatory Activity of Beta-Casein Permeate Medium Fermented by Lactic Acid Bacteria. *J. Dairy Sci*. **79**, 2112-2120.
32. Lebeer, S., Vanderleyden, J., and Keersmaecker, S. C. J. (2008) Genes and Molecules of Lactobacilli Supporting Probiotic Action. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. **72**, 728-764.
33. Lin, W. H., Yu, B., Lin, C. K., Hwang, W. Z., and Tsen, H. Y. (2007) Immune effect of heat-killed multistrain of *Lactobacillus acidophilus against Salmonella typhimurium* invasion to mice. *J. Appl. Microbiol*. **102**, 22-31.
34. Lowin, B., Hahne, M., Mattmann, C., and Tschopp, J. (1994)

Cytolytic T-cell cytotoxicity is mediated through perforin and Fas lytic pathways. *Nature* **370**, 650- 652.
35. Maeno, M., Yamamoto, N., and Takano. T. (1996) Identification of an Antihypertensive Peptide From Casein Hydrolysate Produced by a Proteinase From *Lactobacillus helveticus* CP790. *J. Dairy Sci.* **79**, 1316-1321.
36. Marcenaro, E., Dondero, A., and Moretta. A. (2006) Multidirectional cross-regulation of NK cell function during innate immune responses. *Transpl Immunol*. **17**, 16-19.
37. Matar, C., Nadathur, S. S., Bakalinsky, A. T., and Goulet, J. (1997) Antimutagenic Effects of Milk Fermented by Lactobacillus helveticus L89 and a Protease-Deficient Derivative. *J. Dairy Sci*. **80**, 1965-1970.
38. Matsuzaki, T. and Chin, J. (2000) Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol*. **78**, 67-73.
39. Matusuzaki, T. (1998) Immunomodulation by Treatment with Lactobacillus casei Strain shirota. *Int. J. Food Microbiol*. **41**, 133-140.
40. Matusuzaki, T., Yokokura, T., and Mutai, M. (1988) Antitumor Effect of Intrapleural Administration of Lactobacillus casei in Mice. *Caner Immunol Immunother*. **26**, 209- 214.
41. Meisel, H. and FitzGerald, R. J. (2000) Opioid peptide encrypted in intact milk protein sequences. *Br. J. Nutr*. **84**, 27-31.
42. Meisel, H. and Schlimme, E. (1990) Milk proteins: precursors of bioactive peptides. *Trends Food Sci. Tech*. **1**, 41-43.
43. Mercier, A., Gauthier, S. F., and Fliss, I. (2004) Immunomodulating effects of whey protein and their enzymatic digests. *Int. Dairy J*. **14**, 175-183.
44. Mills, S., Ross, R. P., Hill, C., Fitzgerald, G. F., and Stanton, C. (2011) Milk Intelligence: Mining Milk for Bioactive Substances Associated with Human Health. *Int. Dairy* **J**. 21, 377-401.
45. Moineau, S. and Goulet. J. (1991) Effect of Fermented Milks on Humoral Immune Response in Mice. *Int. Dairy* **J**. 1, 231-239.
46. Moretta, A., Bottino, C., Mingari, M. C., Biassoni, R., and Moretta, L. (2002) What is a natural killer cell. *Nat. Immunol*. **3**, 6-8.
47. Mugitani, M. and Furue, H. (1987) Evaluation on the Safety of LC9018-Study of Single Subcutaneous Administration of LC9018 to Healthy Men. *Biotherapy* **1**, 286-289.
48. Nagpal, R., Behare, P., Rana, R., Kumar, A., Kumar, M., Arora, S., Morotta, F., Jain, S., and Yadav, H. (2011) Bioactive peptides derived from milk proteins and their health beneficial potentials: an update. *Food Funct*. **2**, 18-27.
49. O'Connor, G. M., Hart, O. M., and Gardiner, C. M. (2005) Putting the natural killer cell in its place. *J. Immunol*. **117**, 1-10.
50. Paszti-Gere, E., Szeker, K., Csibrik-Nemeth, E., Csizinszky, R., Marosi, A., Palocz, O., Farkas, O., and Galfi, P. (2012) Metabolites of Lactobacillus plantarum 2142 Prevent Oxidative Stress-Induced Overexpression of Proinflammatory Cytokines in IPEC-J2 cell line. *Inflammation* **35**, 1487-1499.
51. Perdigon, G., Vintini, E., Alvarez, S., Medina, M., and Medici, M. (1999) Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria. *J. Dairy Sci*. **82**, 1108-1114.
52. Robertson, M. J. (2002) Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *J. Leukoc Biol*. **71**, 173-183.
53. Saito, T., Nakamura, T., Kitazawa, H., Kawai, Y., and Itoh, T. (2000) Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in Gouda cheese. *J. Dairy Sci*. **83**, 1434-1440.
54. Salminen, S., Grzeskowiak, L., and Endo, A. (2011) LGG: Effects of Gut Intestinal Immune, Allergy, and Obesity. *Food Science and Industry* **44**, 63-68.
55. Salminen, S., Ouwehand, A., Benno, Y., and Lee, Y. K. (1999) Probiotics: How Should They be Defined? *Trend Food Sci. Technol*. **10**, 107-110.
56. Sashihara, T., Ikegami, S., Sueki, N., Yamaji, T., Kino, K., Taketomo, N., Gotoh, M., and Okubo, K. (2008) Oral administration of heat-killed Lactobacillus gasseri OLL2809 reduces cedar pollen antigen-induced peritoneal eosinophilia in Mice. *Allergol Int*. **57**, 397-403.
57. Sayer, T. J., Brooks, A. D., Lee, J. K., Fenton, R. G., Komschlies, K. L., Wigginton, J. M., Winkler-Pickett, R., and Wiltrout, R. H. (1998) Molecular mechanisms of immune-mediated lysis of murine renal cancer: differential contribution of perforin-dependent versus Fas-mediated pathways in lysis by NK and T cells. *J. Immunol*. **161**, 3957- 3965.
58. Seo, J. G., Lee, G. S., Kim, J. E., and Chung, M. J. (2010) Development of probiotic products and challengers. *KSBB J*. **25**, 303-310.
59. Sfaxi, I. H., El-Ghaish, S., Ahmadova, A., Rabesona, H., Haertle, T., and Chobert, J. (2012) Characterization of new strain Lactobacillus paracasei I-N-10 with proteolytic activity: Potential role in decrease in β-casein immuno-reactivity. *Eur. Food Res. Technol*. **235**, 447-455.
60. Sienkiewicz-Szlapka, E., Jarmolowska, B., Krawczuk, S., Kostyra, E., Kostyra, H., and Iwan, M. (2009) Contents of agonistic and antagonistic opioid peptides in different cheese varieties. *Int. Dairy J*. **19**, 258-263.
61. Spanhaak, S., Havennar, R., and Schaafsma, G. (1998) The Effect of Consumption of Milk Fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the Intestinal Microflora and Immune Parameters in Humans. *Eur. J. Clin. Nutr*. **52**, 899-907.
62. Terme, M., Chaput, N., Combadiere, B., Ma, A., Ohteki, T.,

and Zitvogel, L. (2008) Regulatory T cells control dendritic cell/NK cell cross-talk in lymph nodes at the steady state by inhibiting CD4+ self-reactive T cells. *J. Immunol.* **180**, 4679-4686.

63. Turvey, S. E. and Broide, D. H. (2010) Innate Immunity. *J. Allergy Clin. Immuol.* **125**, 24-32.
64. Vrese, M., Stegelmann, A., Ritcher, B., Fenselau, S., Laue, C. and Schrezenmeir, J. (2001) Probiotics: compensation for lactase insufficiency. Am. *J. Clin. Nutr.* **73**, S421-S429.
65. Wells, J. M. and Mercenier, A. (2008) Mucosal Delivery of Therapeutic and Prophylactic Molecules Using Lactic Acid Bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* **6**, 349-362.
66. Williams, A. G., Noble, J., Tammam, J., Lloyd, D., and Banks, J. M. (2002) Factors Affecting the Activity of Enzymes Involved in Peptide and Amino Acid Catabolism in Non-Starter Lactic Acid Bacteria Isolated From Cheddar Cheese. *Int. Dairy J.* **12**, 841-852.
67. Yamamoto, N., Akino, A., and Takano, T. (1994) Antihypertensive Effect of the Peptides Derived from Casein by an Extracellular Proteinase From Lactobacillus helveticus CP790. *J. Dairy Sci.* **77**, 917-922.
68. Yamamoto, N., Maeno, M., and Takano, T. (1999) Purification and Characterization of an Antihypertensive Peptide from a Yogurt Like Product Fermented by Lactobacillus helveticus CPN4. *J. Dairy Sci.* **82**, 1388-1393.
69. Yang, H. S., Oh, H. H., Choi, H. Y., Park, J. H., Kim, K. H., Oh, J. H., and Jung H. K. (2012) Immunological activity of bovine colostral whey protein containing TGF-β from Imsil province, *Kor. J. Food Sci. Ani. Resour.* **32**, 339-345.