

성인 천식 환자들에서 Cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체와 천식의 임상적 중증도 간의 연관성

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

신지영·권 별·신호수·예영민·박해심·남동호

Association between IgG Autoantibodies to Cytokeratin 18 Protein and Clinical Severity in Adult Asthmatic Patients

Jee-Young Shin, Byul Kwon, Ho-Su Sin, Young-Min Ye, Hae-Sim Park and Dong-Ho Nahm

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University Hospital, Suwon, Korea

Background: Cytokeratin 18 (CK18) protein was identified as an airway epithelial cell antigen associated with non-allergic asthma.

Objective: We evaluated an association between IgG autoantibodies to CK18 protein and clinical severity of asthma in this study.

Method: Severe asthma was defined as when patients had experienced at least one severe asthmatic exacerbation requiring an emergency room visit or admission in the last year despite continuous typical therapies. Moderate asthma was defined as when patients had been controlled by typical therapies without severe asthmatic exacerbation in the last year. Mild asthma was defined as when patients experienced intermittent asthmatic symptoms and did not need continuous

anti-asthmatic treatments in the last year. IgG autoantibodies to CK18 protein were detected in serum samples by immunoblot analysis.

Result: IgG autoantibodies to CK18 protein were detected in 48 of 161 asthmatic patients (29.8%) and 5 of 58 healthy controls (8.6%) ($P=0.002$). IgG autoantibodies to CK18 protein were detected in 1 of 20 patients with mild asthma (5.0%), 22 of 63 patients with moderate asthma (34.9%), and 25 of 78 patients with severe asthma (32.1%) ($P<0.001$).

Conclusion: These findings suggest that IgG autoantibodies to CK18 protein could be a biological marker for moderate-to-severe asthma requiring continuous medical treatment. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2006;26:219-224)

Key words: Asthma, Autoantibodies, Cytokeratin

서 론

기관지천식은 전통적으로 외부 환경에 존재하는 알레르기 반응을 유발시키는 물질(알레르겐)이 원인이 되어 발생된다고 믿어져 왔다.¹⁾ 그러나 성인 기관지천식 환자들의 상당수(30~40%)는 알레르기 피부반응 시험상 외부 물질에 대한 알레르기 반응 소견을 확인할 수 없는 비아토피성 천식이며 이들 환자의 경우 아토피성 천식 환자들에 비해서 임상적인 질병의 중증도가 심하고, 비용종이나 아스피린

과민성을 보이는 경우가 흔하다고 알려져 있다.¹⁾

비아토피성 천식 환자들은 천식의 원인이 환자의 내부에 존재할 것이라는 믿음 하에서 ‘내인성 천식’으로도 불리어 왔다.¹⁾ 하지만 아직도 ‘내인성 천식’을 발병시키는 내부적인 원인이 규명되지 못한 상태이며, 따라서 이들에서 천식의 원인이 실제로 내부에 존재하는지 확인이 불가능함에 따라 이들 천식을 ‘특발성 천식(idiosyncratic asthma)’ 또는 ‘비알레르기성 천식(nonallergic asthma)’으로 분류하자는 주장도 제시되고 있는 상태이다.²⁾

아토피성 천식에서의 알레르기 면역기전에 대해서는 매우 많이 연구된 것에 비교해 볼 때 상대적으로 비아토피성 천식의 병인기전에 대한 연구는 매우 드문 형편이다.¹⁾ 과거로부터 여러 연구자들에 의해서 비아토피성 천식의 병인에 자가면역기전이 관여할 가능성이 꾸준히 제시되어 왔으며, 최근에 개정된 세계천식기구(Global Initiative for Asthma; GINA)의 천식치료지침서에서도 비알레르기성 천식의 발병

본 연구는 보건복지부 보건 의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (0412-CR03-0704-0001).

이 연구의 일부분은 또한 연세아주 연구비(030001)의 지원으로 이루어짐.
책임저자 : 남동호, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

아주대학교병원 알레르기-류마티스내과, 우: 442-721

E-mail: dhnaahm@ajou.ac.kr

접수: 2006년 6월 15일, 통과: 2006년 8월 9일

기전에 대한 가설로서 자가면역기전의 관여 가능성이 제시되어 있는 상태이다.¹⁾ 기관지천식의 자가면역기전에 대한 기존의 연구들은 주로 비아토피성 천식환자에서 아토피성 천식환자들에 비해 평활근 조직, 혈관내피세포, 기관지 점막 조직 등에 대한 자가항체가 유의하게 자주 검출된다고 보고하였다.^{3,5)} 하지만 이러한 기도조직이나 혈관내피세포에 대한 자가항체의 검출만으로는 실제로 자가면역반응이 비알레르기성 천식의 발병기전에 관여한다고 증명하기에는 논리적으로 부족한 상태이다. 일반적으로 자가면역기전이 질병의 병인기전에 관여함을 증명하기 위해서는 동물에게 자가항원을 주사하여 자가면역반응을 유도하고 이에 따라 그 질병에 합당한 소견들이 동물에게서 발생함을 증명되어야 한다.⁶⁾ 이러한 증명을 위해서는 먼저 실제로 천식환자에서 관찰되는 기도염증반응과 논리적인 연계성이 있는 천식과 연관된 자가항원의 실체가 규명되어야 할 것으로 판단된다.

최근 연구자 등은 기도조직 중 기관지상피세포에 대한 자가면역반응이 비알레르기성 천식을 유발할 것이라는 가설 하에서 혈청 총 IgE 항체치가 정상인 비아토피성 천식환자들의 혈청검체를 이용하여 실험한 결과 기도상피세포에 존재하는 cytokeratin 18 단백질이 비아토피성 천식환자들의 혈청 IgG 자가항체와 반응하는 기도상피세포 자가항원 단백질을 규명하였다.⁷⁾ 과거의 기도 및 폐 조직에 대한 자가항체 연구들에서 혈청 자가항체의 검출률과 역가는 천식의 임상적인 중증도와 연관성이 있으며, 경증천식에 비해서 주로 중증 천식에서 높은 검출률과 역가를 나타내며, 질병의 활동성이 감소하면 자가항체의 역가도 감소된다고 보고되었다.^{8,9)} 이에 연구자 등은 성인 천식환자들의 혈청내 cytokeratin 18 단백질에 대한 자가항체와 천식의 임상적인 중증도 간에 연관성이 존재하는지를 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 기관지천식의 임상적인 중증도 분류

대학병원의 외래 또는 응급실로 내원하여 기관지천식으로 진단 받은 16세 이상의 성인 기관지천식 환자 161명을 연구 대상으로 하였다. 기관지천식에 합당한 전형적인 임상 병력을 가졌으며, mL당 8 mg/mL 미만의 메타콜린의 흡입 후 FEV₁의 20% 감소를 보이거나, 또는 기관지 확장제의 흡입 후 FEV₁이 기저치에 비해서 15% 이상의 증가를 나타낸 경우만을 대상으로 하였다. 모든 기관지천식 환자는 50종의 혼한 알레르겐(Bencard Co. Brentford, UK)을 이용한 피부단자시험을 시행하였다. 검사 결과 하나 이상의 흡입성 알레르겐에 대하여 평균 팽진의 크기가 3 mm 이상인 경우

를 아토피성 천식으로 분류하였다. 천식의 임상적인 중증도 분류 시 중증 천식의 기준은 최근에 발표된 유럽의 다기관 공동연구에서 사용한 기준과 동일하게 환자의 병력 및 투약 기록상 최근 1년간 흡입스테로이드제를 포함한 천식 치료약물로 지속적인 약물치료를 받았음에도 천식의 급성 악화로 응급실을 방문하거나 병원에 입원하여 스테로이드 정맥 주사 치료를 받은 경험이 있는 환자들로 정의하였다.¹⁰⁾ 또한 최근 1년간 지속적 또는 간헐적으로 천식 치료를 받아왔으나, 심한 천식 악화에 따른 입원 및 응급실 방문 병력이 없는 환자를 중등증 천식으로 정의하였다. 또한 최근 1년간 간헐적인 천식 증상이 있었으나 지속적인 약물 치료가 필요하지 않았던 환자들을 경증 천식으로 정의하였다. 기관대조군으로 폐기능 검사상 정상 소견을 보이고, 호흡기 증상의 병력이 없고, 흡연력이 없으며, 기타 만성질환을 앓은 적이 없는 58명의 성인을 정상 대조군으로 포함시켰다. 환자와 대조군들에서 채취한 혈청 시료들은 -20°C에 냉동 보관하였다.

2. Cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체의 immunoblot 검출

미국의 ATCC (American Type Culture Collection; VA, USA)로부터 인간 기도상피세포주인 A549 세포를 구입하여 ATCC의 권장 방법대로 배양하였다. 배양된 세포로부터 기존에 보고한 방법에⁷⁾ 따라 황산 도데실 나트륨(sodium dodecyl sulphate; SDS)이 포함된 완충액으로 단백질을 추출한 후 -20°C에 보관하였다. 상기 A549 세포추출 단백질 또는 유전자재조합법으로 만들어진 시판되는 사람 cytokeratin 18 단백질(Research Diagnostics INC., Pleasant Hill Road Flanders, NJ)을 불연속적 황산도데실나트륨/폴리아크릴아마이드 전기영동법(SDS-PAGE)으로 분리하였다. 전기영동 후, 단백질을 polyvinylidene difluoride (PVDF; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)막으로 전위시켰다. 전위 후, PVDF 막을 먼저 10% 탈지분유 및 10% 우혈청, 0.1% Tween 20이 포함된 tris buffered saline (TBS)과 1시간 이상 반응시켰다. 이후 PVDF 막 스트립을 동일한 완충용액에 1 : 100(v/v) 희석한 혈청과 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 세척 후, 상기 막을 alkaline phosphatase가 부착된 고오트 항 사람 IgG 항체(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)와 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 최종 세척 후, 상기 막을 5-bromo-4-chloro-3-indoyl phosphate/nitro blue tetrazolium (BCIP/NBT; Sigma Chemical Co.) 용액으로 5분간 발색하였다. 양성대조로 cytokeratin 18 단백질에 대한 마우스 단클론 항체(clone CK5; Sigma Chemical Co.)를 사용하였다. 실험 간의 자가항체 검출률의 기술적인 오차를 최소화하고자 각각의 실험 시마다 양성대조 혈청 및 음성대조 혈청을

포함시켰다. 대조혈청들에 의한 발색 정도와 검체에 의한 발색 정도를 육안으로 비교해서 뚜렷한 양성을 보이는 경우를 양성으로 판독하였다. 판독 시 2명의 실험자가 독립적으로 검사 결과를 판독하였으며, 2명의 판독결과가 일치하는 경우에 이를 실험결과에 포함시켰다.

결 과

1. Cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체의 검출

A549 세포 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체가 전체 161명의 천식 환자들 중 48명(29.8%)에서 검출되었으며, 정상인 58명 중 5명(8.6%)의 검출률에 비해 유의하게 높았다 (Chi-square test, $P=0.002$)(Fig. 1A, Table 1). 재조합 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체 검출은 A549 세포 cytokeratin 18 단백질을 이용한 결과와 유사한 소견을 보였으나, A549 세포 cytokeratin 18 단백질을 이용한 실험결과가 재조합 cytokeratin 18 단백질을 이용한 경우에 비해서 천식환자와 정상 대조군 간의 차이가 더 뚜렷하였다(Fig. 1B). 이에 본 연구에

서는 A549 세포 전체추출단백질을 항원으로 하여 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체 검출결과를 분석하였다.

2. Cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체와 기관지천식의 중증도 간의 연관성

중증 천식 환자들과 경증 및 중등증 천식 환자들 간의 혈청 내 기도상피세포 단백질에 대한 자가항체의 검출률을 비교분석한 결과, cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체는 20명의 경증 천식 환자 중 1명(5%)에서 검출되었으며, 중등증 천식 환자 63명 중 22명(35%), 중증 천식 환자 78명 중 25명(30.8%)에서 검출되어 경증천식 환자와 중등증 및 중증 천식환자들 간에 유의한 차이를 보였다(Table 2)(Chi-square test, $P<0.001$). 따라서 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체는 천식의 임상적인 중증도와 연관되어 있었다.

3. Cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체 검출의 채혈시기에 따른 차이 확인

2명의 중증 천식환자에서 처음 채혈 시점으로부터 한 명

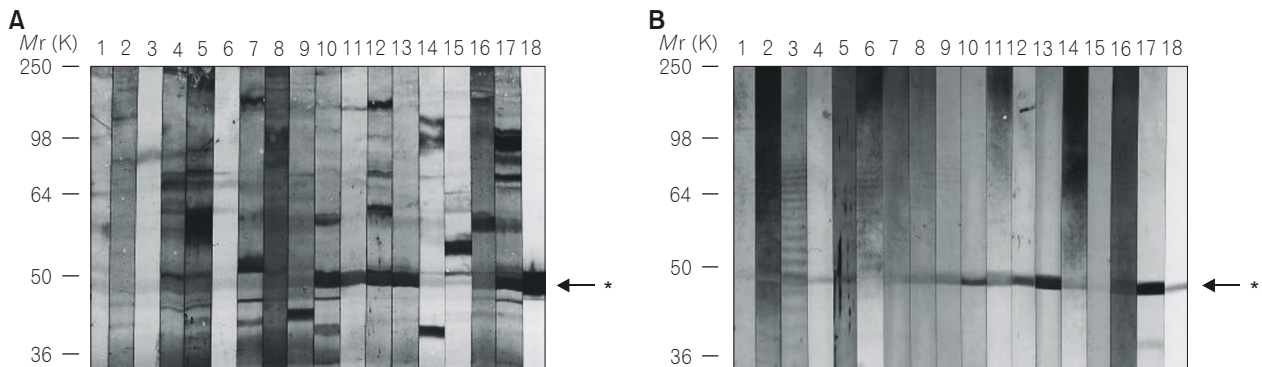


Fig. 1. (A) Immunoblot analysis of circulating IgG autoantibodies to cytokeratin 18 protein in A549 cells. Results from healthy controls (lane 1~3), patients with mild asthma (lane 4~9), severe asthma (lane 10~17), monoclonal antibody to cytokeratin 18 (lane 18). *Arrow indicates cytokeratin 18 (CK 18) protein localized by the monoclonal antibody. (B) Immunoblot analysis of IgG autoantibodies to recombinant human cytokeratin 18 protein in same serum samples and configuration of Fig. 1A.

Table 1. Characteristics of study subjects

	n	Age (years)	Sex (F/M)	Atopy (%)	FEV ₁ (% predicted)
Healthy controls	58	41 (37~45)	25/33	ND	111.7 (108~116)
Mild asthma	20	21 (16~27)*	3/17 [†]	19 (95) [†]	85.6 (75.8~95.4)
Moderate asthma	63	33 (30~36)*	33/30	48 (76)	83.8 (79.2~88.4)
Severe asthma	78	43 (39~46)	45/33	45 (58)	69.0 (63.6~73.8) [‡]

Data are expressed as mean (95% confidence interval for mean; lower bound-upper bound). ND = not determined. *Significant difference compared to healthy controls ($P<0.05$). [†] Significant difference compared to healthy controls, moderate asthma, and severe asthma ($P<0.05$). [‡] Significant difference compared to severe asthma ($P<0.05$). [§] Significant difference compared to mild asthma and moderate asthma ($P<0.05$).

Table 2. Detection rate of IgG autoantibodies to cytokeratin 18 protein in mild, moderate and severe asthmatic patients

Groups	n	Detection rate (%)	P*
Healthy controls	58	5 (8.6)	
Mild asthma	20	1 (5.0)	0.60
Moderate asthma	63	22 (34.9)	<0.001
Severe asthma	78	25 (32.1)	<0.001

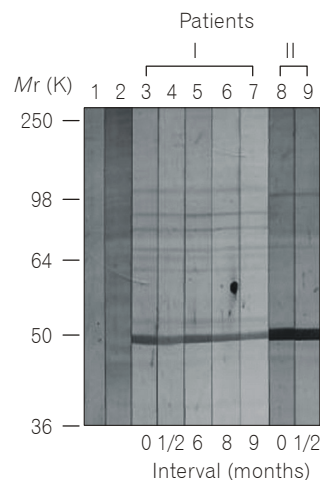
*P value calculated from the comparison with healthy controls by Chi-square test.

은 15일 간격으로 2회 채취한 혈청검체들에서 또 다른 한 명은 0개월 6개월 9개월까지 5회 채혈한 혈청검체들에서 cyto-keratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체를 검출한 결과, cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체는 첫 채혈과 그 이후의 채혈 시점들에서 지속적으로 검출되었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서 기관지천식 환자의 혈청 내에 존재하는 기도상피세포 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체가 주로 중등증과 중증의 기관지천식 환자들에서 검출되며, 지속적인 약물 치료가 필요치 않았던 경증 기관지천식 환자들에서는 정상인과 그 검출률에 차이가 없음을 관찰하였다. 이러한 연구결과는 과거에 보고된 기관지천식 환자들에서 기도 및 폐 조직에 대한 자가항체의 검출률과 역가가 천식의 임상적인 중증도 간에 연관성이 있으며, 경증 천식에 비해서 주로 중증 천식에서 자가항체가 유의하게 높은 검출률과 역가로 검출된다는 보고들과^{8,9)} 일치하는 결과로 판단된다. 하지만 본 연구는 immunoblot 분석을 이용한 자가항체의 존재여부에 대한 정성적인 검출이므로 과거의 보고에서 사용한 정량적인 연관성이나 중증도의 변화에 따른 자가항체의 역가의 변화는 확인할 수 없었다. 연구자 등의 실험 경험에 따르면 순수 분리된 사람 cytokeratin 18 단백질을 이용한 효소면역법의 경우 immunoblot 방법에 비해서 예민도가 현저히 떨어짐을 관찰하였다(자료 미제시). 이에 따라서 향후 cytokeratin 18 단백질에 대한 자가항체를 임상적으로 손쉽게 활용하기 위해서는 과거의 연구자들과 같이 항원을 고정상의 지지물질에 부착시킨 후에 응집법 등으로 역가를 측정하는 형태의 좀더 단순하고도 정량적인 검출을 시도하기 위한 방법적인 개선이 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서 관찰한 기관지천식의 임상적인 중증도와 혈청 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체 사이의 연관성은 아래와 같이 2가지의 다른 관점으로 해석될 수 있다고

**Fig. 2.** Detection of IgG autoantibodies to cytokeratin 18 protein in serially sampled sera from two severe asthmatic patients (patient I and patient II, lane 3~9) and healthy controls (lane 1, 2).

판단된다. 첫째, 기관지천식의 임상적인 중증도와 기도의 염증 정도 간의 연관성에 대한 과거의 보고들을 고려할 때, 기관지천식 환자의 혈청 내 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체는 기도의 염증반응에 의한 기도상피세포의 손상을 반영하는 일종의 부수적인 동반현상(epiphenomenon)으로 해석될 수 있다. 둘째, 기관지천식 환자들 중 중등증 및 중증 천식 환자들의 일부(약 30%)에서 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체 반응을 보이며, 이들 환자에서 기도상피세포 단백질에 대한 자가면역반응이 기관지천식의 병인기전에 관여할 가능성이 있다고 해석될 수 있다. 아직까지의 연구결과들만으로는 이러한 기관지천식의 자가면역 병인 가설을 뒷받침할 만한 명확한 실험결과가 없는 상태이다.¹¹⁾ 하지만 최근 중증 천식과 흔하게 같이 동반되기도 하고, 또 유사한 병인기전을 가질 것으로 추측되어 오던 폐기종에서 동물모델을 이용하여 혈관내피세포 단백질에 대한 자가항체와 자가면역 T 세포 반응이 각각 실험동물에서 폐기종을 유발할 수 있다고 증명된 보고를 근거로 판단하여 보았을 때,¹²⁾ 기관지천식의 자가면역 병인가설을 검증하기 위한 향후의 연구들에서 cytokeratin 18 단백질이 유용한 도구로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체를 정성적으로 검출하기 위해서 immunoblot 검사법을 사용하였다. 본 연구에서 사용한 immunoblot 검사법은 현재 시판되는 human immunodeficiency virus (HIV)의 감염의 확진을 위한 바이러스 단백질에 대한 특이 IgG 항체 검출법과 기술적으로 동일한 방법을 사용하였다.¹³⁾ 유전자재조합법을 이용한 단백질 제조기술의 발전에도 불구하고, 현재 실제로 사

용되고 있는 HIV Western blot 검사법들의 경우 대부분 천연 바이러스 단백을 항원으로 사용하고 있다.¹³⁾ 본 연구에서도 배양된 A549에 존재하는 cytokeratin 18 단백질과 시판되는 대장균에서 유전자재조합법으로 생산된 순수 분리된 사람 cytokeratin 18 단백질의 항원성을 비교해 본 결과, 천식환자와 건강대조군의 IgG 항체반응의 차이를 감별하는 능력이 A549 cytokeratin 18 단백질이 더 우수함을 알 수 있었다. 이러한 결과는 대장균을 이용한 유전자재조합 단백을 제조할 경우, 사람의 세포에서 단백질이 만들어지는 과정에서 발생하는 glycosylation, phosphorylation 등과 같은 post-translational modification들이 이루어지 못하여 항원성의 차이가 발생하였을 가능성이 있다고 생각된다. 본 연구에서 사용한 immunoblot법을 이용한 자가항체 검출 방법의 경우 검출을 양성 또는 음성으로 표현하게 되어 정량적인 결과의 표현이 어렵다는 단점이 있으나, 이 방법은 HIV 감염의 혈청학적 진단에서 이미 알려진 것과 같이 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA)에 비해서 위양성이 적다는 장점도 있다고 알려져 있다.¹³⁾ 이에 아직 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체의 정량적인 검출을 위한 최적의 항원성의 조건과 쉽고 정확한 검출방법이 확립되지 않은 상태를 고려하여 본 실험에서는 사람 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체를 immunoblot법으로 검출하였다.

기관지천식의 면역학적 및 임상적 특징들에 대한 기존의 연구들을 바탕으로 판단하였을 때, 기관지천식은 아직 질병의 원인이나 자연경과가 잘 알려지지 않은 다양한 원인에 의해서 발병된 서로 다른 여러 가지 질병들을 공통적인 기능적인 특징(가역적 기도폐쇄, 기관지과민증)으로 묶어놓은 일종의 증후군으로 생각되고 있다.¹⁴⁾ 이러한 질병의 다양성은 기관지천식의 궁극적인 발병원인을 규명하고자 하는 연구들에서 통계적 분석상의 근본적인 문제점들을 제 공함과 동시에 임상적으로 기관지천식 환자의 진료 시에 약물치료에 대한 반응이나, 질병의 장기적인 중증도를 미리 예측할 수 있는 뚜렷한 생물학적 표지자가 없는 현재의 상태를 초래한 근본적인 원인으로 판단된다. 이에 따라 많은 수의 연구자들은 기관지천식의 일차적인 발병기전에 대한 연구와 더불어 다양한 천식환자들을 좀더 병인기전에 따라 세분하게 분류할 수 있는 비침습적인 생물학적 표지자 검사를 개발할 필요성을 강조하고 있다.¹⁴⁾ 특히 천식과 관련된 사망발생의 위험이 높은 중증 천식을 미리 예측할 수 있는 생물학적 표지자의 개발의 필요성이 우선적으로 제기되고 있다.¹⁵⁾

저자 등은 본 연구에서 소수의 중증 천식 환자들에서 여러 시기에 걸쳐서 채혈한 혈청검체들에서 cytokeratin 18 단백질에 대한 자가항체를 검출한 결과, 채혈 시기에 상관없이

이 단백질에 대한 IgG 자가항체가 지속적으로 검출됨을 확인할 수 있었다. 현재, 기관지천식 환자들에서 유전자 검사를 통하여 특정약물치료에 대한 반응과 질병의 예후를 예측하여 각각의 환자에게 맞춤치료를 제공하고자하는 시도들이 이루어지고 있다.¹⁶⁾ 이러한 관점에서 비록 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체가 자가면역간염, 특발성 폐섬유화증, 염증성 장염 등의 다른 질환들에서도 검출되어¹⁷⁻¹⁹⁾ 천식을 직접적으로 진단하기 위한 검사법으로서의 유용성은 일부 떨어지지만, 본 실험의 결과는 천식 환자들에서 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체 검사가 지속적인 약물치료를 필요로 하는 중증증 이상의 천식 환자들을 예측하기 위한 비침습적인 혈청학적 표지자로서 사용될 가능성을 시사한다. 이러한 견해는 최근 일본의 연구자들이 중증 천식 환자들에서 혈청 류마티스 인자가 증가되어 있으며, 혈청 류마티스 인자의 양과 말초혈액 총 호산구수 사이에 유의한 양의 상관관계가 존재한다는 보고와²⁰⁾ 일맥상통하는 결과로 생각된다. 또한 최근 중국의 연구자들에 의해서 유전자 재조합법으로 생산한 사람 heat shock protein 70 단백질에 대한 IgG 자가항체를 immunoblot법으로 검출할 경우 건강대조군 8.1%, 기관지천식 환자 33.7%로서 유의한 검출률의 차이를 보였으며, 경증 천식에 비해서 중증증 및 중증 천식 환자에서 유의하게 더 높은 검출율을 보여 천식의 중증도와 연관성이 있었다고 보고하였다.²¹⁾ 세포에서 heat shock protein 70 단백질의 경우 cytokeratin 8 단백질과 cytokeratin 18 단백질이 함께 복합체의 형태로 존재한다고 알려져 있음을 감안할 때,²²⁾ cytokeratin 18 단백질에 대한 자가항체와 heat shock protein 70 단백질에 대한 자가항체 사이에 연관성이 있을 수 있음을 추측할 수 있다.

이에 연구자 등은 기관지천식 환자의 혈청에 존재하는 기도상피세포(A549 세포) 추출 단백질에 대한 IgG 항체를 immunoblot법으로 검출하고 단클론 항체를 이용하여 heat shock protein 70 단백질의 위치를 확인하였지만 heat shock protein 70 단백질에 대한 유의한 반응은 확인할 수 없었다(자료 미제시). 그러나 중국의 연구자들은 상대적으로 많은 양의 재조합 단백질을 사용한 점과 본 연구자 등이 배양된 기도상피세포 추출단백질을 사용한 점이 실험결과의 차이를 초래했을 가능성도 있으므로 재확인이 필요할 것으로 판단된다.

결 론

연구자들은 본 연구를 통해 성인 천식 환자들에서 cytokeratin 18 단백질에 대한 IgG 자가항체가 중증증 및 중증 천식 환자들에서 경증 천식환자들에 비해서 더 유의하게 자주

검출됨을 확인하였다. 이러한 결과는 cytokeratin 18 단백질에 대한 자가항체가 지속적인 약물치료를 필요로 하는 중등증 및 중증 천식 환자들을 검출하기 위한 생물학적 표지자로서 사용될 가능성을 시사한다고 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, Md., p 50-66, National Institutes of Health (NIH publication no. 02-3659), 2002
- 2) McFadden ER Jr: Asthma, In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL(ed.): Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. p 1508-1516, McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2005
- 3) Lidor Y, Topilsky M, Spitzer SA, Yehoshua H. Autoimmune antibodies in intrinsic (non-atopic) asthma. *Ann Allergy* 1980; 44:296-8
- 4) Lassalle P, Delneste Y, Gosset P, Gras-Masse H, Wallaert B, Tonnel AB. T and B cell immune response to a 55-kDa endothelial cell-derived antigen in severe asthma. *Eur J Immunol* 1993;23:796-803
- 5) Girard JP, Dami J. Antigenic properties of lung tissue. Presence of specific antibodies in certain chronic respiratory disorders. *Poumon Coeur* 1973;29:267-70
- 6) Lipsky PE, Diamond B: Autoimmunity and autoimmune disease, In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL(ed.): Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. p 1956-1960, McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2005
- 7) Nahm DH, Lee YE, Yim EJ, Park HS, Yim H, Kang Y, et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial auto-antigen associated with nonallergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1536-9
- 8) Paskova S, Kolesar J, Siposova E. Pulmonary autoantibodies in bronchial asthma patients undergoing cave and climate therapy in Bystra. *Allerg Immunol* 1976;22:23-7
- 9) Osvath P, Kaiser G. Lung auto-antibodies in the blood of children with bronchial asthma. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1968;91: 53-7
- 10) The ENFUMOSA study group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7
- 11) Rottem M, Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:210-4
- 12) Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R, Choe KH, Moore M, Sullivan A, Nicolls MR, et al. An animal model of autoimmune emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:734-42
- 13) Turner VF. Detection of acute HIV infections. *New Engl J Med* 2005;353:631-63
- 14) Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50
- 15) Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1033-42
- 16) Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;405:857-65
- 17) Murota M, Nishioka M, Fujita J, Dobashi N, Wu F, Ohtsuki Y, et al. Anti-cytokeratin antibodies in sera of the patients with autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2001;125:291-9
- 18) Dobashi N, Fujita J, Murota M, Ohtsuki Y, Yamadori I, Yoshinouchi T, et al. Elevation of anti-cytokeratin 18 antibody and circulating cytokeratin 18: anti-cytokeratin 18 antibody immune complexes in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2000;178:171-9
- 19) Mayet WJ, Press AG, Hermann E, Moll R, Manns M, Ewe K, et al. Antibodies to cytoskeletal proteins in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Invest* 1990;20:516-24
- 20) Kobayashi Y, Yasuba H, Kita H, Hamada K, Chihara J. Serum rheumatoid factor and peripheral blood eosinophil counts in patients with bronchial asthma. *Arerugi* 2004;53:1210-5
- 21) Yang M, Wu T, Cheng L, Wang F, Wei Q, Tanguay RM. Plasma antibodies against heat shock protein 70 correlate with the incidence and severity of asthma in a Chinese population. *Respir Research* 2005;6:18
- 22) Liao J, Lowthert LA, Ghorri N, Omary MB. The 70-kDa heat shock proteins associate with glandular intermediate filaments in an ATP-dependent manner. *J Biol Chem* 1995;270:915-22