

호염기구 히스타민 유리능의 가족적 발현에 관한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실*, 내과학교실**

서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소 †

김윤근 † · 정진화* · 김창근 † · 고영률* † · 조상현** · 민경업** † · 김유영** †

Studies on familial expression of basophil histamine releasability

Yoon Keun Kim †, Jin Hwa Jung*, Chang Keun Kim †, Young Yull Koh* †

Sang Heon Cho**, Kyung Up Min** †, and You Young Kim** †

**Department of Pediatrics, **Department of Internal Medicine,*

Seoul National University College of Medicine

† Institute of Allergy and Clinical Immunology,

Seoul National University Medical Research Center

Background: Bronchial asthma is a complex genetic disorder. Although serum IgE level and bronchial hyperresponsiveness are well known to be under genetic control, the influence of genetic factors on basophil releasability has been seldom studied.

Objective: The present study was carried out to investigate whether genetic factors may influence the basophil histamine releasability.

Materials and methods: We studied 50 children, 32 with atopic asthma (AA) and 18 normal control (NC), and their parents. Suspensions of leukocytes were isolated and stimulated with Ca ionophore and anti-IgE antibody. Then, histamine in the supernatant was assayed by an automated fluorometric analyzer.

Results: Among the probands, AA children had a significantly higher anti-IgE induced histamine release than NC children. In contrast, Ca ionophore-induced histamine release was similar between the two groups. Ca ionophore-induced or anti-IgE-induced histamine release was not significantly different between parents of AA children and those of NC children. However, the maximal histamine release by Ca ionophore in parents had a significant correlation with that of probands, whereas the values by anti-IgE were not correlated between probands and their parents.

* 본 연구는 1997년도 서울대학교 발전기금 포철 학술연구비(연구번호:97-08-1091)의 지원에 의하여 이루어졌음.

통신저자: 서울의대 내과 김유영

Conclusion : We confirmed that basophils from patients with atopic asthma are characterized by a specific increase in IgE-mediated histamine release. The significant correlation of Ca ionophore-induced maximal histamine release between children and their parents suggests that genetic factors may play an important role in the control of non-IgE-mediated releasability from basophils.

Key words : basophil, histamine, releasability, atopic asthma, genetics

시 론

아토피질환은 유전적인 소인과 여러 가지의 환경인자가 복합적으로 작용하여 발생한다¹⁾. 따라서 이들 질환의 발병과정을 파악하기 위해서는 유전적인 소인에 대한 연구가 필요하며, 이를 통하여 이들 질환의 발생기전을 좀 더 명확하게 파악할 수 있다.

대표적인 아토피 질환인 기관지천식의 유전양상을 연구하기 위해서는 중간 표현형(phenotype)을 설정하게 되는데, 첫째 주변 항원에 대한 특이 IgE 항체를 만들어 낼 수 있는 능력인 아토피, 둘째 염증 세포로부터 화학매체를 분비하는 유리능(mediator releasability)의 증가, 셋째 염증 세포에서 분비되는 화학매체에 대한 표적장기 즉 기관지의 반응성(bronchial responsiveness)의 증가 등의 소견이 중요하다²⁾. 호염기구는 알레르기 반응에서 원인 항원에 일차적으로 반응하는 비만세포와 성질이 유사하고³⁾, 알레르기성 반응에서 호산구 및 림프구 등과 같이 조직내로 선택적으로 침윤되는 점에서⁴⁾, 염증 세포로부터 화학매체의 유리과정을 연구하는 데 중요한 실험적 모델이다⁵⁾.

기관지천식의 유전양상에 관한 연구에서, 아토피와 기관지과민성은 많은 보고들에서 그 유전성이 확인되었다. 즉 일반 인구와 가족 연구에서 혈청 총 IgE치는, 비록 그 유전양상이 명확하지는 않지만, 환경적인 요인보다는 유전적인 성향

의 영향력이 더 중요하다고 알려졌으며^{6,7)}, 특정 항원에 대한 IgE 반응도 major histocompatibility complex(MHC)와 연관된 유전양상이 밝혀진 바 있다⁸⁾. 기관지과민성에 대한 연구에서도, 일란성 쌍생아는 이란성 쌍생아에서보다 기관지과민성의 일치율이 월등히 높으며⁹⁾, 직계가족을 대상으로 한 연구에서 천식환자의 가족에서는 정상인의 가족에 비해서 기관지과민성의 빈도가 높게 나타남으로써^{10,11)}, 기관지과민성의 유전적소인이 확인되었다. 저자 등도 기관지천식의 발생에 있어서 아토피와는 별도로 기관지과민성의 유전적인 영향력이 중요함을 보고한 바 있다¹²⁾. 그러나 호염기구로부터 화학매체의 유리능의 유전적 양상에 대한 연구는 거의 이루어지지 않았다. Marone 등에 의한 쌍생아의 호염기구 히스타민 유리능에 대한 연구에서, 일란성 쌍생아에서는 anti-IgE 항체에 의한 호염기구 히스타민 유리능이 intra-pair 상관관계가 있는 반면, 이란성 쌍생아에서는 상관관계가 없음이 보고되면서 호염기구 히스타민 유리능의 유전가능성이 제시되었으나¹³⁾, 가족들을 대상으로 한 연구등 이를 뒷받침할 만한 연구가 수행된 바 없다. 최근 저자 등은 천식환아의 형제간에서 anti-IgE 항체에 의한 호염기구 히스타민 유리능의 증가 일치율과 염색체 11q13유전자 사이에 연관성 분석(linkage analysis)을 통해, 이의 유전 가능성을 보고한 바 있다¹⁴⁾.

본 연구에서는 기관지천식 등 아토피질환의 발

생에 중요한 표현형인 호염기구 히스타민 유리능의 가족적인 발현양상을 조사하고자 하였다. 즉 아토피성 천식환아와 정상 소아를 발단자 (proband)로 설정하고 이들과 이들의 부모들을 대상으로 호염기구 히스타민 유리능을 측정하여, 한국인에서의 호염기구 히스타민 유리능의 발현양상을 분석함으로써 호염기구 히스타민 유리능의 발현에 유전적인 영향력의 중요성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

서울대학교 병원 소아과를 방문한 소아중 아토피성 기관지천식의 진단기준에 합당한 32명과 정상 대조군 18명을 대상으로, 이들 발단자들과 부모에서 히스타민 유리능을 측정하였다. 아토피성 천식환아는 임상적으로 전형적인 천식증상 (만성기침, 천명, 호흡곤란)이 있으면서, 폐기능검사를 이용하여 가역적인 기관지 수축이 증명되거나, 메타콜린 유발시험상¹⁵⁾ 기관지 과민성, 즉

dosimeter 방법을 통하여 PC₂₀이 25mg/ml이하¹⁶⁾로 확인되었다. 또한 집먼지진드기를 포함한 14가지의 중요 흡입항원에 대한 피부단자시험을 통하여, 1개 또는 그 이상의 항원에 양성소견을 보였던 환아들이었다. 정상 대조군은 호흡기 알레르기를 포함하여 다른 아토피 질환의 병력이 없으면서, 메타콜린 유발시험에서 기관지과민성이 나타나지 않았고, 상기 항원에 대한 피부단자시험 결과가 음성인 소아들이었다. 이들의 부모 중 호염기구 히스타민 유리능의 측정에 참여한 부모는, 아토피성 천식환아의 부 29명, 모 30명, 정상대조군의 부 10명, 모 18명이었다.

아토피성 천식환아군과 정상대조군 및 이들 부모의 연령, 성비, 혈청 총 IgE치는 Table 1과 같다. 발단자군들 사이에서 연령, 성비는 차이가 없었고, 부모들 사이에서 연령의 차이는 없었다. 혈청 총 IgE치는 아토피성 천식환아군(n=30)이 정상대조군(n=12)보다 유의하게(p<0.01) 높았고, 아토피성 천식환아의 모에서는 정상대조군의 모에 비하여 유의하지는 않았지만 높은 경향(0.05<p<0.1)을 보였다.

Table 1. Characteristics of probands and their parents

	Atopic Asthma	Normal Control
Probands		
Age*(years)	9.9 (7-15)	9.8 (7-14)
Sex(M:F)	21 : 11	11 : 7
Serum IgE**(IU/ml)	389.0 (147.9-1023.3)+	49.0 (12.0-199.5)
Fathers		
Age*(years)	38 (30-48)	36 (28-51)
Serum IgE**(IU/ml)	125.9 (31.6-501.2)	131.8 (38.9-446.7)
Mothers		
Age*(years)	36 (27-47)	34 (26-50)
Serum IgE**(IU/ml)	165.9 (38.0-724.4)	74.1 (27.5-199.5)

* Median (range)

** Geometric mean (Range of 1 SD)

+ Statistically significant (p<0.01) compared to normal control

2. 호염기구 히스타민 유리능의 측정¹⁷⁾

1) 백혈구 부유액 분리

피검자의 전주와 정맥에서 20 ml를 채혈하여 0.1 mM EDTA 1 ml와 혼합액(6% dextran-2% dextrose-0.9% 생리식염수) 2.5 ml가 들어 있는 시험관 2개에 각각 정맥혈 10 ml을 넣어 혼합한 후 실온에서 90분간 자연 침강시켰다. 상층의 혈장-백혈구-혈소판 부유액을 다른 관에 옮기고, 4°C, 300xg로 8분간 원심분리하여 상층액을 버리고, 이를 4°C에서 0.1 M EDTA 용액 4 ml와 인혈청알부민 0.125 ml를 첨가하여 만든 PIPES(P-9291, Sigma)-AEDTA 완충액 10 ml로 세척하고, 4°C에서 250xg로 8분간 원심분리하여 상층액을 버린 후에 PIPES-AEDTA 완충액으로 다시 세척하였다. 이것을 다시 4°C에서 250xg로 8분간 원심분리하여 PIPES-ACMD(0.03% albumin, 0.1 M Ca⁺⁺, 0.1 M Mg⁺⁺, and 1% dextrose) 용액에 0.1 N HCl과 0.1 N NaOH를 사용하여 pH를 7.4로 맞추는 PIPES-ACMD 완충용액으로 1인당 약 5 ml 정도의 호염기구 부유액을 만들었다.

2) Ca ionophore 및 Anti-IgE 자극에 의한 호염기구 히스타민 유리능

PIPES-ACMD 완충용액 0.7 ml가 들어 있는 5 ml 플라스틱관에 잘 혼합된 호염기구 부유액 0.2 ml씩을 넣고, 필요한 농도의 Calcium ionophore A23187(Sigma) 또는 anti-IgE 항체(Sigma) 0.1 ml를 첨가하고, 37°C 교반 수탕기에서 15분간 반응시켰다. 이를 4°C에서 700xg로 30분간 원심 분리하여 상층액을 얻은 다음 히스타민을 안정시키기 위해 55% TCA 0.1 ml를 첨가하여 영하 20°C에서 냉동 보관하였다가 히스타민을 측정하였다. 히스타민 자연유리능은 anti-IgE 대신 PIPES-ACMD 0.1 ml를 첨가하여 측정하였고, 히스타민 총유리능은 세포를 용해시켜 측정하였다. Ca ionophore는 PIPES-ACMD 완충용액으로 1, 3, 10 μ M/L의

농도로 희석하여 사용하였고 anti-IgE 용액은 goat anti-human IgE를 PBS를 이용하여 1:10의 농도로 희석하여 영하 70°C에서 냉동보관하였다가 실험당일 PIPES-ACMD 완충용액으로 각각 1:1,000, 1:100, 1:10의 농도로 희석하여 사용하였다.

3) 히스타민 농도 측정

냉동 보관된 검체들을 1500xg로 15분간 원심 분리한 후 상층액을 분리하여 자동 형광법으로 측정하였다. 즉 검체에 butanol을 첨가하여 알카리화시킨 후 히스타민을 butanol로 추출하고, 검체가 혼합 코일을 지나면서 수용성 상태와 기질성 상태로 분리되고, 분리기를 지나면서 수용성 상태는 공기와 함께 버리고, 기질성 상태인 butanol에 0.1N HCl과 n-heptane을 첨가하였다. 검체를 다시 2번째 분리기를 지나면서 수용성 상태로 추출하여 알카리화시켰고, o-phthalaldehyde를 첨가하여 형광물질을 흡착시킨 후 phosphoric acid로 반응을 정지시킨 후 형광 측정기로 측정하였다. % 순히스타민 유리능(% net histamine release)은 [(실험적 히스타민 유리-자연 히스타민 유리)/(총 히스타민-자연 히스타민 유리)]x100으로 산출하였고¹⁸⁾, 여러 농도의 Ca ionophore 또는 anti-IgE 자극에 의한 % 순히스타민 유리능 중에서 가장 높은 수치를 최대 히스타민 유리능(maximal histamine releasability)으로 정의하였다.

3. 통계분석

통계분석은 Student t-test와 Pearson 상관 분석을 사용하였다. 그 결과 $p < 0.05$ 이면 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 정상 대조군(normal control: NC) 소아와 아토피성 천식(atopic asthma: AA) 환자의 호염기구 히스타민 유리능

Ca ionophore 자극에 의한 호염기구의 히스타민 유리능은 $1\mu\text{M/L}$ 의 농도에서 NC는 1.4 ± 1.1 (Mean $\pm$ SE: 이하 같음)%, AA는 $1.2 \pm 0.7\%$, $3\mu\text{M/L}$ 에서는 NC는 $10.0 \pm 2.4\%$, AA는 $7.2 \pm 1.8\%$, $10\mu\text{M/L}$ 에서는 NC는 $41.6 \pm 4.7\%$, AA는 $47.2 \pm 3.5\%$ 로서 모든 농도에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 최대 유리능은 모든 대상에서 $10\mu\text{M/L}$ 자극에 의해 나타나서, 이것 또한 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

Anti-IgE 자극에 의한 호염기구의 히스타민 유리능은 1:1,000의 농도에서 NC는 $1.1 \pm 1.2\%$, AA는 $10.1 \pm 2.4\%$, 1:100에서는 NC는 $7.8 \pm 2.8\%$, AA는 $31.2 \pm 3.6\%$, 1:10에서는 NC는 $17.1 \pm 4.7\%$, AA는 $42.8 \pm 4.3\%$ 로서 모든 농도에서 두 군간에 유의한 차이를($p < 0.01$) 보였으며, 최대 유리능은 NC에서 $18.1 \pm 4.6\%$ (농도는 1:1,000에서 2명, 1:100에서 1명, 1:10에서 15명), AA에서 $44.7 \pm 4.3\%$ (농도는

1:1,000에서 1명, 1:100에서 5명, 1:10에서 26명)로서 역시 두 군간에 유의한 차이를($p < 0.01$) 보였다(Fig. 2).

2) 정상 대조군 소아의 부(NC부)와 아토피성 천식 환자의 부(AA부)의 호염기구 히스타민 유리능

Ca ionophore 자극에 의한 호염기구의 히스타민 유리능은 $1\mu\text{M/L}$ 의 농도에서 NC부는 $2.8 \pm 1.4\%$, AA부는 $0.7 \pm 0.5\%$, $3\mu\text{M/L}$ 에서는 NC부는 $11.6 \pm 4.0\%$, AA부는 $7.2 \pm 2.3\%$, $10\mu\text{M/L}$ 에서는 NC부는 $47.0 \pm 6.8\%$, AA부는 $40.9 \pm 3.3\%$ 로서 모든 농도에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 최대 유리능은 NC부에서 $48.6 \pm 7.0\%$ (농도는 $3\mu\text{M/L}$ 에서 1명, $10\mu\text{M/L}$ 에서 9명), AA부에서는 $41.7 \pm 3.4\%$ (농도는 $3\mu\text{M/L}$ 에서 1명, $10\mu\text{M/L}$ 에서 28명)로서, 이것 또한 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

Anti-IgE 자극에 의한 호염기구의 히스타민 유리능은 1:1,000의 농도에서 NC부는 $5.5 \pm 1.7\%$, AA부는 $5.2 \pm 1.5\%$, 1:100에서는 NC부는 $16.0 \pm 4.5\%$, AA부는 $25.8 \pm 3.7\%$, 1:10

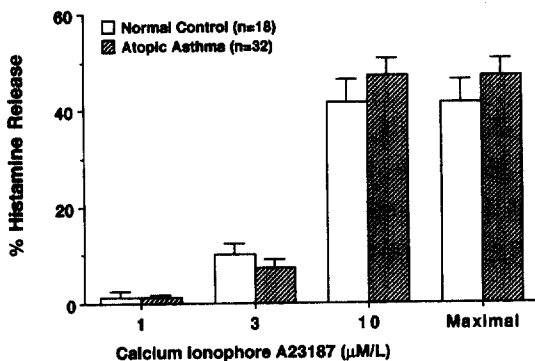


Fig 1. Comparison of basophil histamine release by Calcium ionophore A23187 between normal control and atopic asthma.

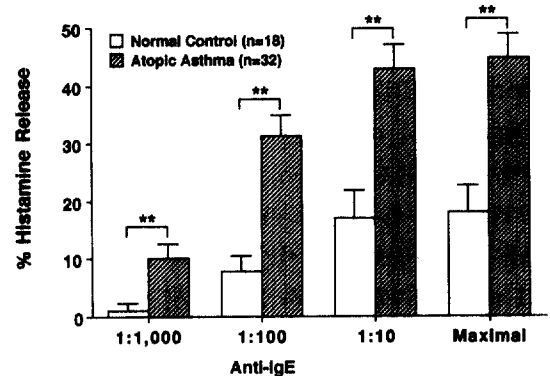


Fig 2. Comparison of basophil histamine release by anti-IgE between normal control and atopic asthma. Values represent Mean $\pm$ SEM.

* * : $p < 0.01$

에서는 NC부는 $23.2 \pm 6.3\%$, AA부는 $41.9 \pm 5.6\%$, 최대 유리능은 NC부는 $23.2 \pm 6.3\%$ (농도는 10명 모두에서 1:10), AA부는 $42.5 \pm 5.5\%$ (농도는 1:1,000에서 2명, 1:100에서 1명, 1:10에서 26명)로서 1:1,000과 1:100의 농도에서는 두 군간에 유의한 차이가 없었고, 1:10과 최대 유리능에서는 유의하지는 않았지만 AA부에서 NC부보다 높은 경향을 보였다($0.05 < p < 0.1$) (Fig. 4).

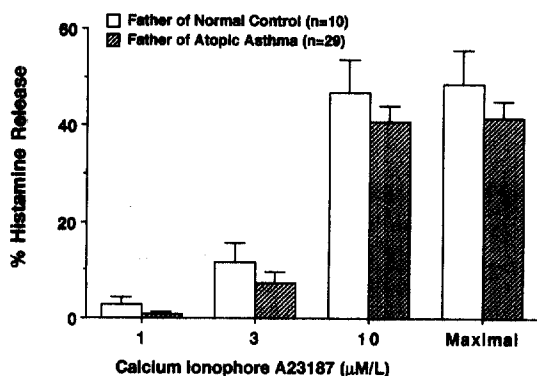


Fig 3. Comparison of basophil histamine release to Calcium ionophore A23187 between fathers of normal control and those of atopic asthma. Values represent Mean $\pm$ SEM.

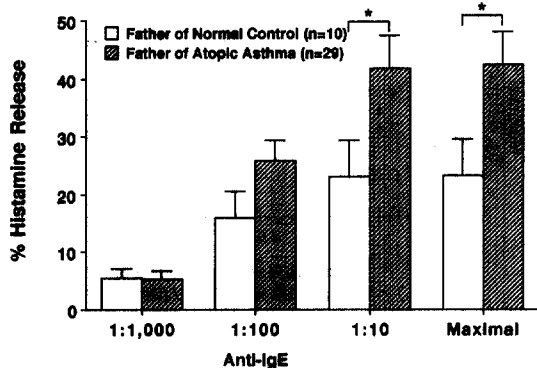


Fig 4. Comparison of basophil histamine release to anti-IgE between fathers of normal control and those of atopic asthma. Values represent Mean $\pm$ SEM. * : $0.05 < p < 0.1$

3) 정상 대조군 소아의 모(NC모)와 아토피 성 천식 환아의 모(AA모)의 호염기구 히스타민 유리능

Ca ionophore 자극에 의한 호염기구의 히스타민 유리능은 $1\mu\text{M/L}$ 의 농도에서 NC모는 $0.5 \pm 0.4\%$, AA모는 $1.1 \pm 0.4\%$, $3\mu\text{M/L}$ 에서는 NC모는 $12.0 \pm 2.8\%$, AA모는 $6.8 \pm 1.4\%$, $10\mu\text{M/L}$ 에서는 NC모는 $45.3 \pm 4.9\%$, AA모는 $39.1 \pm 3.0\%$ 로서 모든 농도에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 최대 유리능은 모든 대상에서 $10\mu\text{M/L}$ 자극에 의해 나타났으며, 이것 또한 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

Anti-IgE 자극에 의한 히스타민 유리능은 1:1,000의 농도에서 NC모는 $5.0 \pm 3.8\%$, AA모는 $7.8 \pm 3.2\%$, 1:100에서는 NC모는 $19.2 \pm 4.9\%$, AA모는 $22.1 \pm 3.9\%$, 1:10에서는 NC모는 $29.9 \pm 6.5\%$, AA모는 $34.4 \pm 4.7\%$ 로서 모든 농도에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 최대 유리능은 NC모에서 $33.8 \pm 6.6\%$ (농도는 1:1,000에서 2명, 1:10에서 16명), AA모에서 $38.3 \pm 5.0\%$ (농도는 1:1,000에서 3명, 1:100에서 4명, 1:10에서 23명)로 유의한 차이가 없었다(Fig. 6).

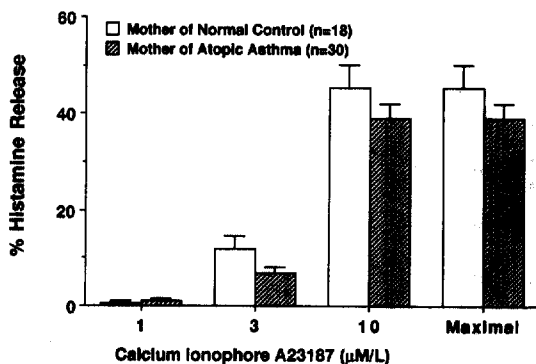


Fig 5. Comparison of basophil histamine release to Calcium ionophore A23187 between mothers of normal control and those of atopic asthma. Values represent Mean $\pm$ SEM.

4) 혈청 총 IgE치와 Anti-IgE에 의한 최대 유리능의 상관관계

NC군과 AA군을 합쳐서, 즉 발단자 전체에서 혈청 총 IgE치와 anti-IgE에 의한 최대 히스타민 유리능의 상관관계를 검정하였는데, 이 두 변수사이에는 유의한 상관관계를 나타내었다($r=0.56$, $p<0.01$)(Fig. 7).

한편 발단자들의 부 및 모에서 각각 혈청 총 IgE치와 anti-IgE에 의한 최대 히스타민 유리능의 상관관계는, 부 및 모에서 각각 유의한 상관관계를 나타내지 않았다(부: $r=0.23$, $p=0.25$; 모: $r=0.01$, $p=0.96$)(Fig. 8).

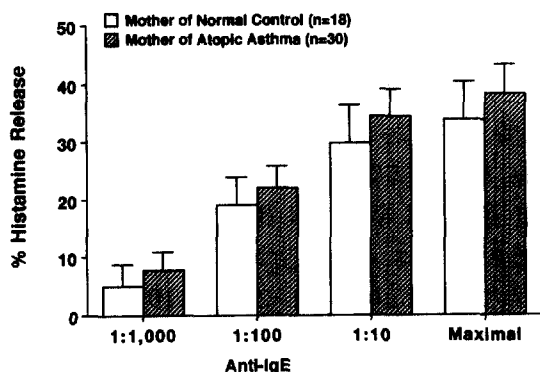


Fig 6. Comparison of basophil histamine release to anti-IgE between mothers of normal control and those of atopic asthma. Values represent Mean $\pm$ SEM.

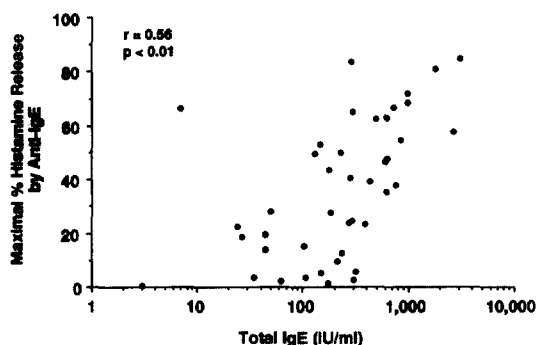


Fig 7. Correlation between maximal % histamine release by anti-IgE and serum total IgE in probands. There was a significant correlation ($r=0.56$, $p<0.01$) between them.

5) 발단자의 최대 히스타민 유리능과 부모의 최대 히스타민 유리능의 상관관계

Ca ionophore에 의한 최대 히스타민 유리능은 발단자들과 이들의 부 사이에서 유의한 상관관계가 없었으나($r=0.21$, $p=0.20$), 발단자들

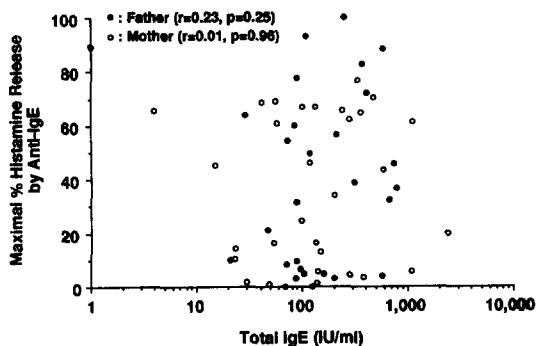


Fig 8. Correlation between maximal % histamine release by anti-IgE and serum total IgE in parents of probands. There was no correlation in fathers($r=0.23$, $p=0.25$) or in mothers($r=0.01$, $p=0.96$).

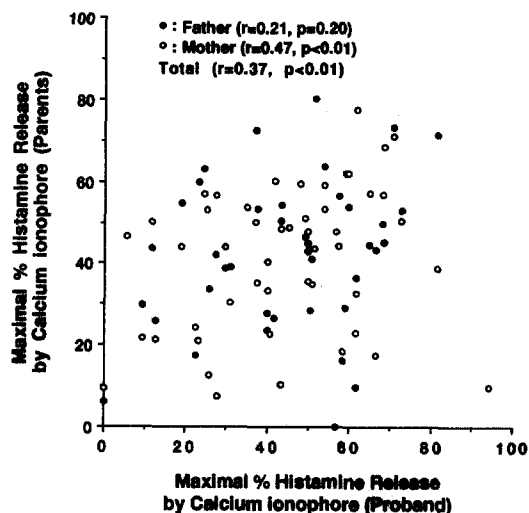


Fig 9. Correlation of maximal % histamine release by Calcium ionophore between probands and their parents. There was no correlation between probands and their fathers($r=0.21$, $p=0.20$), but a significant correlation was found between probands and their mothers($r=0.47$, $p<0.01$) or parents($r=0.37$, $p<0.01$).

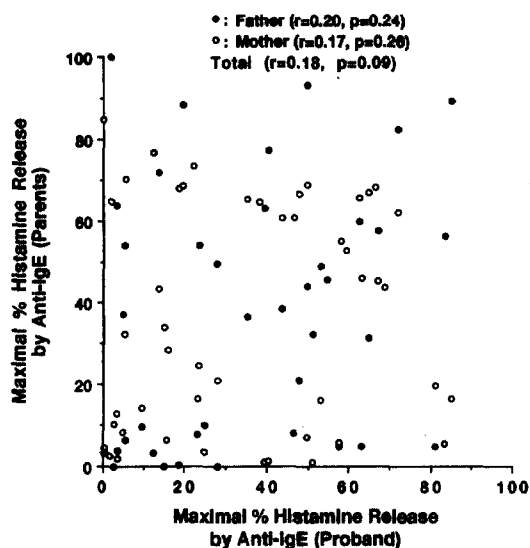


Fig 10. Correlation of maximal % histamine release by anti-IgE between probands and their parents. There was neither correlation between probands and their fathers($r=0.20$, $p=0.24$) nor between probands and their mothers($r=0.07$, $p=0.26$).

과 이들의 모 사이에서는 유의한 상관관계를 나타내었다($r=0.47$, $p<0.01$). 이들 부모를 합쳐서 보았을 때도 발단자들과 부모사이에서는 유의한 상관관계를 보였다($r=0.37$, $p<0.01$)(Fig. 9).

Anti-IgE에 의한 최대 히스타민 유리능은 발단자들과 이들의 부, 또는 모 사이에 상관관계를 나타내지 않았고(부: $r=0.20$, $p=0.24$; 모: $r=0.17$, $p=0.26$), 이들의 부모를 합쳐서 보았을 때도 발단자들과 부모사이에서는 유의한 상관관계를 나타내지 않았다($r=0.18$, $p=0.09$)(Fig. 10).

고 찰

호염기구 히스타민 유리능은 천식을 포함한 아토피성 질환의 병태생리중 중요한 부분으로서¹⁹⁾,

호염기구 세포표면의 자극에 따라 즉시형 과민반응의 특징적인 증상을 유발하는 화학매체를 유리하고, 비만세포와는 달리 말초 혈액으로부터 직접 얻을 수 있으므로 화학매체의 유리과정을 연구하는데 있어서 중요한 실험적 모델이다⁵⁾.

호염기구로부터 화학매체의 유리를 자극하는 것으로, Ca ionophore는 비면역학적 기전에 의해 즉 초기단계를 우회하여 유리과정의 후반부 생화학적 진행을 촉진시키며²⁰⁾, anti-IgE는 비특이적이거나 면역학적 기전에 의해 즉 세포막의 IgE-Fc 수용체들이 가교를 형성하게 하여 화학매체를 유리시킨다²¹⁾. 본 연구에서 호염기구 히스타민 유리시험은 백혈구 부유액으로 하였는데, Howarth 등은 혈중 총 히스타민의 98%가 호염구에서 유래하며 호염기구가 혈장 히스타민 농도를 결정짓는 중요한 세포라고 보고한 바 있으며²²⁾, 따라서 본 연구 결과는 호염기구 자체의 히스타민 유리능을 반영한다고 간주할 수 있다.

본 연구 결과 anti-IgE로 자극한 호염기구 히스타민 유리는 세가지 농도 모두에서, 아토피성 천식환아군에서 정상대조군보다 의미있게 높았다(Fig. 2). 이는 과거의 본 연구자들의 결과²³⁾와 유사하며, 전체 대상군에서 anti-IgE에 의한 최대 히스타민 유리와 혈청 총 IgE가 유의한 상관관계를 나타냄으로써(Fig. 7) 아토피성 천식에서 anti-IgE에 의한 히스타민 유리의 증가는, 혈청 총 IgE의 증가가 한 요인으로 작용하는 것을 의미한다. Marone 등²⁴⁾은 연령에 따른 호염기구 히스타민 유리능의 변화를 연구하는 과정에서, 20세 이하의 연령에서는 anti-IgE에 의한 히스타민 유리능이 혈청 총 IgE치와 비례함을 보고한 바 있고, 본 연구 결과는 이와 일치한다. 아토피성 천식환아에서 anti-IgE에 의한 히스타민 유리능의 증가가 아토피 때문인지 또는 천식의 특성인지에 대해서는 논란이 있지만^{23, 25)}, 본 연구 결과는, 최소한 소아에서는, 위와 같은 특성이 아토피 자체와도 상당한 관련성이 있음을

시사한다.

Ca ionophore에 의한 히스타민 유리능은 아토피성 천식 환자군과 정상대조군에서 각각 자극제의 농도가 증가함에 따라, 증가하는 양상을 보였으나, 각 농도에서 두 군간의 유의한 차이는 없었고 최대 히스타민 유리능도 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 이 결과는 다른 보고들^{25, 26)} 및 본 저자 등의 과거 결과²³⁾와 유사하다. 따라서 Ca ionophore에 의한 호염기구로부터의 히스타민 유리는 아토피 또는 천식의 존재여부와는 상관없이 있음을 알 수 있다.

아토피성 천식환아의 부모와 정상대조군의 부모 사이에서 Ca ionophore에 의한 히스타민 유리능은 각 농도 또는 최대 히스타민 유리능에서, 두 군간에 차이를 보이지 않았으며 anti-IgE 자극에 의한 유리능은, 1:10의 농도와 최대 유리능에서는 아토피성 천식환아의 부모에서 정상대조군의 부모에 비해 높은 경향을 보였으나, 다른 농도에서는 두 군간에 차이를 보이지 않았다.

아토피성 천식환아의 모와 정상대조군의 모 사이에서도 각 농도의 Ca ionophore에 의한 유리능과 최대 유리능에서 두 군간에 차이를 보이지 않았고 anti-IgE 자극에 의한 유리능도 각 농도 혹은 최대 유리능에서 두 군이 다르지 않았다. 아토피성 천식 환아의 모에서는 정상대조군의 모에 비해 혈청 총 IgE치가 유의하게 증가되어 있음에도 불구하고 anti-IgE에 의한 호염기구 유리능이 정상대조군의 모와 차이를 보이지 않은 것은, 발단자들에서와는 달리 부모에서는 각각 혈청 총 IgE치와 anti-IgE에 의한 호염기구 히스타민 유리능간에 상관관계가 없기 때문으로 생각되며, 이는 20세 이상의 성인에서 혈청 총 IgE치와 anti-IgE에 의한 호염기구 히스타민 유리능이 상관관계가 없다는 Marone 등의 보고²⁴⁾에 부합하는 소견이다. 본 연구결과는 또한 혈청 총 IgE치 혹은 아토피의 유전가능성을 제시하면서 동시에 호염기구 유리능의 유전이 있다면 이

는 아토피와는 독립적으로 이루어질 가능성을 암시한다. 이는 Marone 등이 제안한 가설²⁷⁾에 부합된다. 본 저자 등은 최근에 호염기구 히스타민 유리능을 조절하는 유전인자를 규명하기 위한 genetic mapping 과정으로서, FcεRI 유전자가 존재하는 염색체 11q13 유전형과의 sib-pair analysis를 이용한 연관성 분석을 통해, anti-IgE에 의한 호염기구 히스타민 유리능이 염색체 11q13의 유전자형과 밀접하게 연관되어 있음을 밝힌 바 있다¹⁴⁾.

호염기구 히스타민 유리능의 유전가능성은 Marone 등에 의해 처음 제시되었다²⁷⁾. 이들은 또 다른 연구에서¹³⁾, 14명의 일란성 쌍생아에서는 anti-IgE에 의한 최대 히스타민 유리능이 intra-pair 상관관계가 있는 반면, 13명의 이란성 쌍생아에서는 intra-pair 상관관계가 없음을 보고하면서, heritability는 0.74라고 하였다. 그러나 호염기구 히스타민 유리능의 유전가능성은 각 자극제에 따라 다르게 나타났는데 f-met peptide 와 D₂O 자극에 의한 것은 유전성이 없었고, Ca ionophore에 의해서는, anti-IgE에 의한 것보다는 heritability치는 낮았지만(0.39) 유전적인 조절이 있음이 보고되었다. 본 연구에서는 호염기구 히스타민 유리능의 유전가능성을 또 다른 각도로 검증하기 위해, 소아와 그들 부모의 호염기구 유리능의 상관관계를 조사하였다. 대상 소아 전체에서 소아와 그들 부모사이에서 anti-IgE에 의한 호염기구 유리능은 상관관계를 찾아 볼 수 없었다. 그러나 Ca ionophore에 의한 최대 히스타민 유리능에서는 소아와 모 사이에 유의한 상관관계가 있었으며, 부모를 합쳐서 보았을 때 소아와 부모 사이에 유의한 상관관계가 있었다. 이는 anti-IgE에 의한 유리능은 유전성이 없고 반면에 Ca ionophore에 의한 유리능은 유전성이 있음을 암시하는 것으로서 Marone 등의 연구 결과¹³⁾와 다소 차이가 있는 소견이지만, 본 연구 대상의 제한점, 즉 일반 인구가 아니

라 특정한 질환환자와 정상대조군만을 포함시켰기 때문일 것이라 추정된다. 즉 anti-IgE에 의한 유리능은 아토피성 천식환자에서 현저히 높고, 반면에 Ca ionophore에 의한 유리능은 특정한 질환에서 높은 경향이 없기 때문에 위와 같은 결과가 나온것이라 해석되며 향후 일반인구의 자녀와 부모를 대상으로 호염기구 히스타민 유리능의 연구가 바람직할 것이라 생각된다.

본 연구에서 anti-IgE 혹은 Ca ionophore의 각 농도에서 혹은 최대 히스타민 유리능이 각 군에서도 상당히 다양성있게 분포하는 것 또한 유전적인 조절을 의심하게 하는 소견이다. 또한 세포 표면에서의 자극과정 단계와 상관없는 Ca ionophore에 의한 최대 히스타민 유리능이 자녀와 부모사이에 상관관계가 있다는 소견은 세포 자체의 히스타민 유리능이 독특하다는 'releasability(유리능)'의 개념을 뒷받침하는 것으로서, 향후 호염기구 히스타민 유리능의 조절에 있어서 유전적 혹은 환경적 요인을 규명함으로써 아토피성 질환의 병태생리학적인 기전을 이해하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

결론

아토피성 천식환아와 정상소아를 발단자로 설정하고 이들과 이들의 부모들을 대상으로 Ca ionophore와 anti-IgE 자극에 의한 호염기구 히스타민 유리능을 측정하였다. 아토피성 천식환아는 정상소아에 비해 anti-IgE에 의한 호염기구 히스타민 유리능이 증가되었으며, 이들의 부모에서는 Ca ionophore 혹은 anti-IgE에 의한 호염기구 히스타민 유리능의 차이가 관찰되지 않았다. 발단자와 이들의 부모 사이에서 히스타민 유리능의 상관관계는, anti-IgE에 의한 유리능은 유의한 상관관계가 없었던 반면, Ca ionophore에 의한 유리능은 발단자와 이들의 부모 사이에

서 유의한 상관관계가 관찰되었다. 이와 같은 소견은 호염기구로부터 비(non)-IgE-매개성 히스타민 유리능에는 유전적인 성향이 있음을 암시하는 것으로, 추후 상세한 유전 양상에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Bjorksten B: Risk factors for sensitization and development of allergic diseases. In Blumenthal MN, Bjorksten B(eds.): Genetics of allergy and asthma. 1st ed. p 171-96, Marcel Dekker, New York, 1997
- 2) Wiesch DG, Meyers DA, Samet JM, Bleecker ER: Classification of the asthma phenotype in genetic studies. In Liggett SB, Meyers DA(eds.): The genetics of asthma. 1st ed. p 421-42, Marcel Dekker, New York, 1996
- 3) Church MK, Bradding P, Walls AF, Okayama Y: Human mast cells and basophils. In Kay AB(ed.): Allergy and allergic diseases. 1st ed. p 149-70, Blackwell Science, Oxford, 1997
- 4) Schroeder JK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: The role of the basophil in allergic inflammation. Allergy 50:463-72, 1995
- 5) Lichtenstein LM, MacGlashan DW Jr: The concept of basophil releasability. J Allergy Clin Immunol 77:291-4, 1986
- 6) Meyers D, Marsh D: Report on a national institute of allergy and infectious diseases sponsored workshop on the genetics of total immunoglobulin E levels in humans. J Allergy Clin Immunol 67:167-70, 1981
- 7) Blumenthal MN, Mendell N, Ynuis E: Immunogenetics of atopic diseases. J

- Allergy Clin Immunol 65:403-5, 1980
- 8) Marsh DG, Meyers D, Bias W: The epidemiology and genetics of atopic allergy. N Engl J Med 305:1551-9, 1981
- 9) Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, Nair NM, Townley RG: Genetic analysis of allergic disease in twins. J Allergy Clin Immunol 73:265-70, 1984
- 10) Townley RG, Bewtra AK, Nair NM, Brodkey FD, Watt GD, Burke KM: Methacholine inhalation challenge studies. J Allergy Clin Immunol 64:569-74, 1979
- 11) Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY: Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. Chest 83:751-4, 1983
- 12) 김윤근, 이상록, 손지웅, 조상현, 이명현, 고영률, 민경업, 김유영: 기관지 천식의 가족적인 발현 및 아토피와 기관지 과민성의 유전적인 역할. 천식 및 알레르기 18:69-77, 1998
- 13) Marone G, Poto S, Celestino D, Bonini S: Human basophil releasability III. Genetic control of human basophil releasability. J Immunol 137:3588-92, 1986
- 14) 고영률, 이명현, 안영민, 김창근, 김윤근: IgE 수용체 매개성 호염구히스타민 유리능과 염색체 11q13 유전형사이의 연관성 분석. 소아과 41: (출판중), 1998
- 15) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol 56:323-7, 1975
- 16) Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW: Methacholine bronchial challenge in children. J Allergy Clin Immunol 69:365-9, 1982
- 17) Diamant B, Patkar S: Histamine release from washed whole blood. A method suitable for routine diagnosis of type I allergy. Int Arch Allergy Appl Immunol 67:13-7, 1982
- 18) Beauvais F, Hieblot C, Burtin C, Benveniste J: Regulation of human basophil activation. III. Impairment of the inhibitory effect of Na⁺ on IgE-mediated histamine release in patients with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 90:52-8, 1992
- 19) Plaut M, Kazimierczak W, Lichtenstein LM: Abnormalities of basophil "releasability" in atopic and asthmatic individuals. J Allergy Clin Immunol 78:968-73, 1986
- 20) Lichtenstein LM: The mechanism of the basophil histamine release induced by antigen and by the calcium ionophore A23187. J Immunol 114:1692-9, 1975
- 21) Kagey-Sobotka A, Dembo M, Goldstein B, Metzger H, Lichtenstein LM: Qualitative characteristics of histamine release from human basophils by covalently crosslinked IgE. J Immunol 127:2285-91, 1981
- 22) Howarth PH, Pao GJK, Church MK, Holgate ST: Exercise and isocapnic hyperventilation-induced bronchoconstriction in asthma: relevance of circulating basophils to measurements of plasma histamine. J Allergy Clin Immunol 73:391-9, 1984
- 23) 진선미, 정진화, 선용한, 이명현, 김중곤, 고영률: 천식환아의 호염기구 히스타민 유리능에 관한 연구. 소아과 41:99-109, 1998
- 24) Marone G, Poto S, di Martino L, Condorelli M: Human basophil releasability. I. Age-related changes in basophil releasability. J Allergy Clin Immunol 77:377-83, 1986
- 25) Gaddy JN, Busse WW: Enhanced IgE-dependent basophil histamine release and airway reactivity in asthma. Am Rev Respir Dis 134:969-74, 1986

- 26) Findlay SR, Lichtenstein LM: Basophil "Releasability" in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 122:53-9, 1980
- 27) Marone G, Poto S, Giugliano R, Bonini S: Studies on human basophil releasability. Int Arch Allergy Appl Immunol 77:103-6, 1985