

소아 천식 환자의 혈청 총 IgE에서 IL-13 (+2044G/A)과 FCER1B (E237G)의 유전자 상호작용

¹아산생명과학연구소, ²울산대학교 의과대학 소아과학교실, ³인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과학교실, ⁴한림대학교 의과대학 한강성심병원 소아과학교실

최원아¹ · 송영화² · 김병주² · 유진호² · 김효빈³ · 이소연⁴ · 김자형² · 김봉성² · 강미진¹ · 장성욱¹ · 홍수종²

Combined Genotype between IL-13 (+2044G/A) and FCER1B (E237G) is Associated with the Levels of Total IgE in Children with Asthma

Won-Ah Choi¹, Young-Hwa Song², Byoung-Ju Kim², Jinho Yu², Hyo-Bin Kim³, So-Yeon Lee⁴, Ja-Hyung Kim², Bong-Seong Kim², Mi-Jin Kang¹, Seong-Ok Jang¹ and Soo-Jong Hong²

¹Asan Institute for Life Sciences, ²Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ³Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, ⁴Department of Pediatrics, Hangeul Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Interleukin-13 (IL-13) is essential for the synthesis of Immunoglobulin E (IgE) which is a critical risk factor for the development of asthma. The high-affinity IgE receptor β (FCER1B), which is expressed on mast cells and basophils, plays an important role in the IgE-mediated allergic response.

Objective: To analyze the association between IL-13 (+2044 G/A) and FCER1B (E237G) polymorphisms, and IgE production in asthmatic children.

Method: Seven hundred sixty asthmatic children and 235 healthy controls were enrolled, and the levels of serum total IgE and blood eosinophil counts were evaluated. Pulmonary function test and methacholine challenge test were also performed. The genotypes of IL-13 (+2044G/A) and FCER1B (E237G) polymorphisms were analyzed by using

the restriction fragment length polymorphism method.

Result: IL-13 (+2044G/A) and FCER1B (E237G) polymorphisms were not associated with the development and phenotypes of asthma. However, in homozygote of variant genotypes, gene-gene interaction of IL-13 (+2044G/A) and FCER1B (E237G) polymorphisms was associated with an increase of serum total IgE, whereas in homozygote of wild genotypes, this interaction was not associated with an increase of serum total IgE ($P=0.030$).

Conclusion: Gene-gene interaction between IL-13 (+2044G/A) and FCER1B (E237G) polymorphisms may be associated with increased levels of serum total IgE in children with asthma. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2008; 28:284-291)

Key words: Asthma, IL-13, FCER1B, Polymorphism, IgE

서 론

천식은 가장 흔한 만성 호흡기 질환으로 가역성 기도 폐쇄, 기도과민성, 호산구성 기도 염증을 특징으로 하고, 천식의 발생 여부를 결정하는 가장 중요한 인자는 아토피와 기도에

서의 IgE 관련 알레르기 염증반응, 그리고 기도과민성이며 다양한 유전자와 환경 인자 사이의 상호작용으로 인해 발생하는 복합 유전 질환이다.^{1,2)}

IgE는 주로 활성화된 Th2 세포에서 분비되는 interleukin (IL)-4와 IL-13에 의해서 생산이 유도 되고^{3,4)} 증가된 IgE의 농도는 아토피 및 천식과 연관성이 있고, 염색체 5q31-33과 혈청 총 IgE 농도와 유전적 연관성이 보고되었다.⁵⁾

IL-13 유전자는 염색체 5q31에 위치하고 B 세포에서의 IgE 생산과 IgE 관련 알레르기 기도 염증반응의 유지에 중요한 역할을 하며,^{6,7)} 천식의 발생과 연관성이 있다.⁸⁾

그러나 IL-13의 다형성과 천식 사이의 연관성 연구는 다양한 결과를 보이고 있다. IL-13/+2044A 변이형은 코스타리카

본 논문은 아산생명과학연구소 연구비 지원(과제번호 2008-442)에 의하여 실시되었음.

책임저자 : 홍수종, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1
서울아산병원 소아청소년과, 우: 138-736
Tel: 02) 3010-3379, Fax: 02) 473-3725
E-mail: sjhong@amc.seoul.kr

투고일: 2008년 5월 10일, 심사일: 2008년 8월 15일
게재확정일: 2008년 8월 18일

(Hispanic)와 CAMP (Childhood Asthma Management Program, non-Hispanic)연구에서 혈청 총 IgE 농도 및 혈액 총 호산구수와 연관성이 있었고,⁸⁾ 영국과 일본의 천식 환자군에서도 높은 혈청 IgE 농도와 유의한 연관성이 있었다.⁹⁾ IL-13/-1512A>C 유전자다형은 미국과 독일에서 높은 IgE 농도 및 아토피와 연관성이 있었고,⁵⁾ IL-13/-1024C>T 유전자다형은 네덜란드에서 천식 및 기도과민성과 연관성이 있었으며,¹⁰⁾ 독일에서는 높은 IgE 농도와 연관성이 있었으나,¹¹⁾ 중국¹²⁾과 덴마크¹³⁾ 연구에서는 연관성이 없었다. 인간 세포에 STAT6 인산화를 유도했을 때, IL-13/+2044A 변이형이 야생형의 IL-13보다 더 많이 활성화되었고, 단핵세포에서 CD23 발현과 B 세포에서 하이드로코르티손 의존성 IgE 전환도 더 많았다.¹⁴⁾ 천식 환자에서 IL-13 (Arg110Gln) 유전자다형과 혈청 IL-13 농도의 관계를 비교했을 때 Gln110 동형접합체가 다른 변이형보다 IL-13 농도가 높았다.¹⁵⁾

IgE 항체는 비만세포나 호염기구에서 발현되는 FCER1으로 불리는 ϵ 중쇄 특이 고친화력의 Fc 수용체에 결합한다. FCER1은 비만세포와 호염기구에서 알레르기 반응의 유도과 유지에 중요한 역할을 한다. α , β , γ 사슬로 구성되어 있고 그 중 β 사슬이 전체 FCER1수용체의 신호전달에 있어서 중요한 조절 역할을 하고, 세포 표면의 FCER1 발현 수준을 증가시킨다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 비만세포 표면의 FCER1 분자는 IgE와 결합하게 되면 양성 되먹이기 기전에 의해 상향 조절된다.^{19,20)}

FCER1B (E237G) 유전자다형은 아토피, 천명 및 천식과 연관성이 있고,^{21,22)} FCER1B G 변이형은 아토피 질환 위험의 감소와 연관성이 있다고 보고되었다.^{23,24)} 따라서 우리는 IgE 생산과 유지에 관련이 있는 IL-13과 FCER1B 사이에 서로 상호작용이 있을 것으로 예상하여 두 유전자형의 조합이 혈청 총 IgE 농도와 관련 있을 것으로 추정하였다.

소아에서 IL-13과 FCER1B 유전자 다형성과 천식의 관련성을 조사하기 위해 대조군과 천식군을 비교하여 IL-13과 FCER1B 유전자 다형성이 천식의 발생과 임상표현형에 어떤 영향을 미치는지 조사하였고 유전자 다형간의 상호작용을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

서울아산병원 소아 알레르기 클리닉을 내원한 760명의 소아 천식 환자와 235명의 대조군을 대상으로 하였고 소아 천식 환자에는 아토피 소아 천식 환자 616명이 포함되었다. 천식 환자의 진단은 미국흉부학회지의 지침에 의해 최근 12개월 동안 호흡곤란과 천명의 병력이 있고 FEV₁이 자연적으로 또는 β_2 항진제 흡입 후 12% 이상 회복되거나 메타콜린 유발검

Table 1. Clinical profiles of study subjects

Clinical parameters*	Control	Asthma	Atopic asthma
Number	235	760	616
Sex (Male/female)	131/104	497/263	413/203
Age (years)	10.04±2.95	9.00±2.69	9.16±2.66
Log total IgE (IU/mL)	1.53±0.53	2.32±0.59 [†]	2.48±0.49 [†]
Eosinophil (%)	2.50±1.52	6.49±4.41 [†]	7.11±4.44 [†]
Log PC ₂₀ (mg/mL)	1.39±0.10	0.39±0.51 [†]	0.35±0.51 [†]
FEV ₁ (%)	89.45±13.78	85.56±14.06 [†]	84.76±13.67 [†]

*Mean±standard deviation, [†]P<0.01, compared to control group.

사에서 PC₂₀값이 16 mg/mL 이하인 경우로 하였다.²⁵⁾ 아토피는 27종의 피부 단자 시험을 시행하여 적어도 한 가지 이상의 항원에서 팽진의 크기가 3 mm 이상인 양성 피부 반응을 보이거나 혈액검사에서 항원 특이-IgE가 증가된 경우로 하였다. 대조군은 아토피피부염이나 천식을 비롯한 알레르기질환을 가지고 있지 않고 피부 단자 시험에서 음성이고, 정상 폐기능을 가지며, 기도과민성이 없는 경우(PC₂₀> 25 mg/mL)로 하였다.

소아 천식 환자군과 대조군의 남녀 비는 두 군 모두에서 남자가 많았고 평균 연령은 각각 9.00년(표준편차 2.69년), 10.04년(표준편차 2.95년)이었다. 소아 천식 환자군이 대조군에 비해 혈청 총 IgE농도, 총 호산구수가 유의하게 높았고, Log PC₂₀, FEV₁ (%)이 유의하게 낮았다(Table 1). 이번 연구는 서울아산병원 생명윤리위원회의 승인 하에 이루어졌고, 환자 보호자의 동의하에 이루어졌다.

2. 방법

1) 혈청 총 IgE 농도, 혈청 특이 IgE농도, 혈액 호산구분율 측정: 혈청 총 IgE 농도와 Der p와 Der f에 대한 혈청 특이 IgE 농도는 면역 형광 효소 측정법(fluorescent enzyme immunoassay, AutoCAP system; Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala Sweden)를 이용하여 측정하였다. 혈청 특이 IgE는 ≥ 0.35 kAU/L일 때 양성으로 하였다. 혈액 호산구분율은 자동 혈액분석기(XE-2100, System Co, Japan)를 이용하여 측정하였다.

2) 폐기능 검사와 메타콜린 검사: 폐기능 검사는 VMAX22 (Sensor Medics, Anaheim, Calif)를 이용하여 측정하였다. 메타콜린 유발검사는 dosimeter (Microspiro HI298, Tokyo, Japan)방법을 이용하여 0.625~25 mg/mL의 농도를 각각 흡입한 후 FEV₁을 spirometer로 측정하였고,²⁶⁾ FEV₁이 기저치에 비해 20%가 떨어지는 메타콜린의 농도(PC₂₀)를 구하여 16 mg/mL 미만인 경우 메타콜린에 대한 기도과민성이 있다고 정의하였다.

3) IL-13과 FCER1B의 단일염기다형성 분석: 소아 천식 환자군과 대조군을 대상으로 혈액을 채취하여 G-DEX II kit (Intron, Korea)를 사용하여 genomic DNA를 분리한 후 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 방법으로 유전자 다형성을 조사하였다. PCR 산물은 30 ng genomic DNA, 0.5 units의 AmpliTaq Gold polymerase (Applied Biosystems, Foster City, Calif, CA, USA), 1.875 Mm의 dNTP, 1x PCR buffer (10 mM Tris-HCl, pH 8.3, 50 mM KCl, 1.25 mM MgCl₂), 5 pmol의 각 primer로 15 μ L의 혼합물로 증폭되었다. Thermocycling conditions 은 95°C에서 12분간 변성하고, 95°C에서 30초 후에 IL-13은 55°C, FCER1B은 50°C에서 1분 30초 냉각시킨 다음 72°C에서 40초 동안 Taq DNA 중합효소가 결합하여 DNA를 합성하고 35회 반복한 후, 마지막으로 72°C에서 5분간 확장시켰다(Gene Amp PCR System 9700; Applied Biosystems, Norwalk, Conn). IL-13 (+2044G/A)는 primer로 5'-CTTCCGTGAGGACTGAATGAGACGGTC-3'와 5'-GCAAATAA-TGATGCTTTCGAAGTTTCAGTGGA-3'를 사용하였고 제한효소 *Nla*IV (New England BioLabs, Beverly, MA, USA)를 처리하여 37°C에서 4시간 반응시켰다.²⁷⁾ FCER1B (E237G)는 primer로 5'-GTCTCTTGAGCGAGACTTCTA-3'와 5'-CTTATAAATCAAT-GGGAGGAAAACA-3'를 사용하였고 제한효소 *Xmn*I (New England Biolabs, MA, USA)를 처리하여 37°C에서 1시간 반응시켰다.²⁸⁾ 2~2.5%의 아가로즈 겔에서 전기영동을 시행하면 IL-13 (+2044G/A)의 +2044G는 178과 32bp로 분리되었고, +2044A는 210bp의 하나의 밴드로 분리되어 나타났다. FCER1B (E237G)의 E237는 148과 23bp로 분리되었고, G237은 171bp의 하나의 밴드로 분리되어 나타났다.

4) 통계분석: 혈청 총 IgE 농도 측정값과 PC₂₀ 측정값을 정규분포화 시키기 위하여 Log 변환하였다. 천식환자군과 대조군에서 임상표현형의 비교는 Kruskal-Wallis test로 분석하였다. IL-13 (+2044G/A)과 FCER1B (E237G)의 유전자 변이의 빈도 차이는 연령과 성별을 보정한 후 Logistic regression analysis의 방법으로 교차비(Odds ratio, ORs), 95% 신뢰구간(confidence intervals, CIs)를 계산하였고 유의성 여부를 검증하였다. 각 유전자형에 따른 임상표현형의 차이는 *t*-test로 분석하였다. 유전자간 상호작용(gene-gene interaction) 여부를 알아보기 위하여, IL-13 (+2044G/A)과 FCER1B (E237G) 유전자다형을 조합하여 Logistic regression analysis의 방법으로 조합된 군의 빈도 차이가 있는지 확인하였고, 임상표현형의 차이를 *t*-test로 분석한 후 Bonferroni correction을 시행하였다. IL-13와 FCER1B 다형성 모두 야생형의 동형 접합체들로만 구성된 군(그룹 I), IL-13 다형성은 야생형 동형접합체이고 FCER1B 다형성은 변종형이 포함된 이형접합체와 변종형 동형접합체인 군(그룹 II), IL-13 다형성은 변종형이 포함된 이형접합체와

변종형 동형접합체이고 FCER1B 다형성은 야생형 동형접합체인 군(그룹 III), 그리고 두 다형성 모두 변종형이 포함된 이형접합체와 변종형 동형 접합체인 군(그룹 IV)으로 분리하였다. 모든 통계학적 분석은 SPSS프로그램(version 14.0)을 이용하여 분석하였고, $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. IL-13 (+2044G/A)과 FCER1B (E237G) 유전자 다형의 빈도

IL-13의 exon 4에 위치한 +2044G/A 유전자다형과 FCER1B의 exon 7에 위치한 Glu237Gly (E237G)의 유전자다형이 천식과 관련성이 있는지 알아보기 위해 천식군, 아토피 천식군 및 대조군 사이의 유전자다형의 빈도를 조사하였다. 대조군에서 IL-13+2044G/A의 G와 FCER1B E237G의 G 유전자형의 빈도는 각각 0.66, 0.87이었고, 유전자다형의 빈도는 하디바인버그 균형(Hardy-Weinberg equilibrium)을 만족하였다(Table 2). IL-13의 AA 동형접합자의 빈도는 대조군 12.23%, 천식군 12.55% (OR=1.06, 95% CI 0.66~1.71), 아토피 천식군 12.59% (OR=1.06, 95% CI 0.65~1.73)로 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. FCER1B의 GG 동형 접합자의 빈도도 대조군 1.28%, 천식군 1.19% (OR=0.95, 95% CI 0.25~3.55), 아토피 천식군 1.46% (OR=1.18, 95% CI 0.32~4.41)로 각 군 간에 유의한 차이가 없었다. IL-13의 GG 동형접합자 군을 GA 이형접합자와 AA 동형접합자를 합한 군과 빈도를 비교한 경우 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았고, 같은 방법으로 FCER1B (E237G) 유전자다형에서도 비교했으나 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

2. 소아 천식군에서 IL-13 (+2044G/A)과 FCER1B (E237G) 유전자다형과 천식의 임상표현형과의 관련성

소아 천식군에서 IL-13 (+2044G/A), FCER1B (E237G) 유전자다형과 천식의 임상표현형과의 관련성을 비교하였다. IL-13 유전자다형의 야생형 대립 유전자를 가진 군과 변종형 대립유전자를 하나라도 가진 군 사이에서 혈청 총 IgE (IU/mL), 혈액 호산구 분율(%), LogPC₂₀ (mg/mL), FEV₁ (%) 등 여러 임상표현형과 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다. FCER1B 유전자다형에서도 마찬가지로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

3. IL-13 (+2044G/A)과 FCER1B (E237G) 유전자 다형 사이의 유전자-유전자 상호 작용

IL-13과 FCER1B 유전자다형을 네 개의 군으로 조합하여,

Table 2. Allele frequencies of the *IL-13*+2044G/A and *FCER1B* (E237G) polymorphisms in asthmatic children and non-asthmatic controls

Genotype	Control	Asthma		Atopic asthma	
	n (%)	n (%)	aOR (95% CI)	n (%)	aOR (95% CI)
<i>IL-13</i> (+2044G/A)					
GG	101 (44.10)	305 (42.54)	1.00	252 (42.86)	1.00
GA	100 (43.67)	322 (44.91)	1.07 (0.78~1.47)	262 (44.56)	1.05 (0.76~1.45)
AA	28 (12.23)	90 (12.55)	1.06 (0.66~1.71)	74 (12.59)	1.06 (0.65~1.73)
GA+AA	128 (55.90)	412 (57.46)	1.07 (0.79~1.44)	336 (57.14)	1.05 (0.77~1.43)
Frequency (G)	0.66	0.65		0.65	
<i>FCER1B</i> (E237G)					
GluGlu	175 (74.47)	554 (72.99)	1.00	444 (72.08)	1.00
GluGly	57 (24.26)	196 (25.82)	1.09 (0.78~1.53)	163 (26.46)	1.13 (0.80~1.60)
GlyGly	3 (1.28)	9 (1.19)	0.95 (0.25~3.55)	9 (1.46)	1.18 (0.32~4.41)
GluGly+ GlyGly	60 (25.53)	205 (27.01)	1.08 (0.77~1.51)	172 (27.92)	1.13 (0.80~1.59)
Frequency (Glu)	0.87	0.86		0.85	

Adjusted odds ratio (aOR) by age and sex. Logistic regression analysis was performed.

Table 3. Association between the *IL-13*+2044G/A and *FCER1B* (E237G) polymorphisms and clinical phenotypes in children with asthma

Loci	Log total IgE (IU/mL)	Eosinophil (%)	Log PC ₂₀ (mg/mL)	FEV ₁ (%)
<i>IL-13</i> (+2044G/A)				
GG (n=305)	2.29±0.58	6.57±4.39	0.41±0.50	86.24±13.83
GA+AA (n=412)	2.34±0.59	6.19±4.16	0.36±0.53	85.52±14.55
<i>FCER1B</i> (E237G)				
GluGlu (n=554)	2.32±0.59	6.54±4.49	0.39±0.53	85.59±14.55
GluGly+GlyGly (n=205)	2.39±0.58	6.39±4.18	0.40±0.46	85.47±12.68

All $P>0.05$. Data for each genotype are expressed as mean±standard deviation. The significance of clinical parameters according to genotype was analyzed using the independent t-test.

Table 4. Allele frequencies of combined inheritance of the *IL-13*+2044G/A and *FCER1B* (E237G) polymorphisms in asthmatic children and non-asthmatic controls

Genotype	Control	Asthma		Atopic asthma	
	n (%)	n (%)	aOR (95% CI)	n (%)	aOR (95% CI)
<i>IL-13</i> (+2044G/A) and <i>FCER1B</i> (E237G)					
Group I (GG/GluGlu)	69 (33.99)	201 (29.96)	1.00	161 (29.38)	1.00
Group II (GG/GluGly+GlyGly)	19 (9.36)	81 (12.07)	1.46 (0.83~2.58)	69 (12.59)	1.56 (0.87~2.79)
Group III (GA+AA/GluGlu)	84 (41.38)	283 (42.18)	1.16 (0.80~1.67)	228 (41.61)	1.16 (0.80~1.69)
Group IV (GA+AA/GluGly+GlyGly)	31 (15.27)	106 (15.80)	1.17 (0.72~1.90)	90 (16.42)	1.24 (0.76~2.04)

Adjusted odds ratio (aOR) by age and sex. Logistic regression analysis was performed. The groups were defined by the combination of *IL-13* and *FCER1B* polymorphisms.

소아 천식군, 아토피 천식군 및 대조군 사이에서 조합된 군의 빈도를 조사하였으나, 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 소아 천식군에서 네 그룹과 천식의 임상표현형과의 관련성을 비교하였다(Fig. 1). 혈청 총 IgE (IU/mL), 혈액 호산구 비율(%), LogPC₂₀ (mg/mL), FEV₁ (%) 등 여러 임상표현형과 비교하였을 때 혈청 총 IgE (IU/mL)에서만 유의한 결

과를 얻었다. 그룹 I과 비교하여 그룹 IV에서 혈청 총 IgE (IU/mL)의 값이 통계적으로 유의하게 높았고($P=0.030$), 유의성은 없었지만 그룹 II와 그룹 III이 그룹 I보다 혈청 총 IgE 농도가 높았고 그룹 IV에서 더 높아지는 경향성을 보였다.

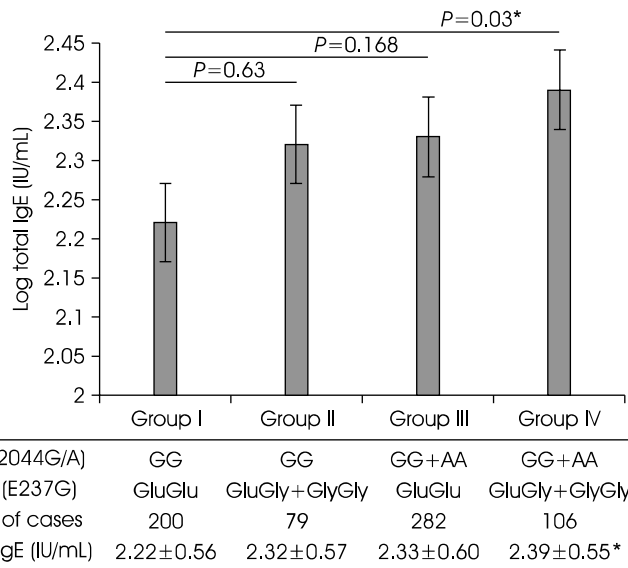


Fig. 1. Combined Effect of the *IL-13*+2044G/A and *FCER1B* (E237G) Polymorphisms on total IgE Levels in Children with Asthma. The groups were defined by the combination of *IL-13* and *FCER1B* polymorphisms. Independent t-test analysis was performed. *P-value after Bonferroni correction compared to group I.

고 찰

본 연구에서는 *IL-13* (+2044G/A)과 *FCER1B* (E237G) 유전자다형은 천식의 발생 및 임상표현형과 연관성은 없었으나, 소아 천식군에서 *IL-13*과 *FCER1B* 다형들을 유전자형에 따라 조합하여 임상표현형의 차이를 분석했을 때 혈청 총 IgE의 값이 두 다형성 모두 변종형이 포함된 이형접합체와 변종형 동형 접합체인 군(그룹 IV)으로 갈수록 증가하였고 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 결과를 언급하지는 않았지만 추가로 시행한 아토피 천식군에서도 *IL-13*과 *FCER1B* 다형들을 유전자형에 따라 조합하여 임상표현형의 차이를 분석했을 때 혈청 총 IgE의 값이 두 다형성 모두 변종형이 포함된 이형접합체와 변종형 동형 접합체인 군(그룹 IV)으로 갈수록 증가하는 비슷한 경향성을 보였다(그룹 I: 2.39 ± 0.44 , 그룹 II: 2.42 ± 0.52 , 그룹 III: 2.49 ± 0.50 , 그룹 IV: 2.51 ± 0.46 IU/mL). 따라서 *IL-13*과 *FCER1B* 유전자다형은 서로 상호작용에 의해 혈청 총 IgE 농도에 영향을 미쳐 상승작용이 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 *IL-13* (+2044A/G) 유전자다형이 천식의 발생과 혈청 총 IgE 농도와 연관성이 없었다. *IL-13* 유전자는 기도과민성, 천식, 아토피피부염 같은 알레르기질환에 관련된 후보 유전자로서 특히 IgE 생산과 IgE 관련 알레르기 기도염증반응의 유지에 중요한 역할을 하는 대표적인 사이토카인으로 많은 연구가 진행되었다. 관련된 연구로 코스타리카와 CAMP (Childhood Asthma Management Program)연구에서 *IL-13* (Arg130Gln) 유전자다형의 Gln130 변이형이 혈청 총 IgE 농도와 혈액 총 호산구수와 연관성이 있었으나,⁸⁾ 다른 코스

타리카 연구에서는 소아 천식환자와 그들의 부모들을 포함한 집단에서 혈청 총 IgE 농도와 연관성이 없었다.²⁹⁾ 독일에서는 *IL-13* (Arg130Gln) 유전자다형의 Gln130 변이형이 아토피 집단에서 혈청 총 IgE 농도 증가와 연관성이 있었고 기관지 천식에서는 약하게 연관성이 있었으나,³⁰⁾ 네덜란드에서는 천식, 기도과민성, 피부 반응검사, 혈청 총 IgE 농도 모두 연관성이 없었다.³¹⁾ 이전에 본 연구자들은 *IL-13* (-1512A/C)와 *IL-13* (-1112C/T) 유전자다형이 혈청 총 IgE 농도와 유의한 연관성이 있음을 보고하였으나,²⁷⁾ 최근에 보고한 연구 결과에서는 유의한 연관성을 보이지 않았다.³²⁾ 이처럼 여러 연구들이 다른 결과를 보이는 것은 인종적인 차이를 바탕으로 환경적인 요인과 연구 설계 즉, 연구 대상 군의 기준과 진단 기준에 따라 영향을 받기 때문으로 추정된다. *FCER1*은 IgE 항체에 대한 수용체로 알레르기 면역 반응의 매개와 조절에 관여한다.¹⁶⁻²⁰⁾ *FCER1B* 유전자와 관련된 연구로 스위스³³⁾와 일본^{34,35)}의 소아 천식군에서 *FCER1B* (E237G) 유전자다형이 아토피와 천식과 연관성이 없었으나, 다른 한국 연구에서는 *FCER1B* (E237G) 유전자다형이 혈청 총 IgE 농도와 연관성이 있었고,³⁶⁾ 호주에서는 아토피와 기도과민성과 연관성이 있었다.³⁷⁾ 본 연구에서는 *FCER1B* (E237G) 유전자다형이 천식의 발생과 임상표현형과 연관성은 보이지 않았다.

유럽계 미국인에서 *FCER1B* (E237G) 유전자다형의 G 대립 유전자 보유는 체대혈에서 *IL-13*의 반응을 감소시키는 것과 관련이 있었다.³⁸⁾ 사람의 폐 비만세포에 *IL-13*을 처리했을 때 *FCER1*의 발현이 증가되었고,³⁹⁾ IgE knock-out 마우스 모델에서 IgE와 *FECR1*의 발현과의 연관성이 알려져 있다.⁴⁰⁾ *IL-13* (+2044A/G)과 *FCER1B* (E237G) 유전자다형이 각각 천식의 발생과 혈청 총 IgE 농도와 유의한 차이를 보이지 않았지만,

IL-13은 IgE 생산에 관여하며, IgE는 FCER1의 발현에 영향을 미치고, 또한 IL-13은 FCER1의 발현에 영향을 미치는 실험적 결과로 미루어 IL-13과 FCER1B 사이에 서로 상호 작용에 의해 상승 작용이 있을 것으로 예상하여 두 유전자형의 조합이 혈청 총 IgE 농도와 관련 있을 것으로 추정하였고, 기대 했던 대로 소아 천식군에서 혈청 총 IgE의 값이 두 다형성 모두 변종형이 포함된 이형접합체와 변종형 동형접합체인 군(그룹 IV)으로 갈수록 증가하였고 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 결과를 제시하지는 않았지만 IL-13의 +2044G/A, -1512A/C, -1112C/T 다형과 FCER1B의 E237G, -654C/T, -426C/T 다형 사이에서 유전자 상호작용을 분석하였을 때, IL-13 (+2044A/G)과 FCER1B (E237G) 유전자다형 사이에서만 혈청 총 IgE 농도에서 통계적으로 유의한 값을 보임으로써 상승작용을 보였고, 나머지 유전자다형들 사이에서는 혈청 총 IgE 농도가 증가하는 경향성은 보였으나 통계적 유의성은 없었다(결과 제시 않음). 추가로, IL-13과 FCER1B의 유전자다형들이 이루는 일배체형이 천식과 관련이 있는지 분석하였으나 IL-13의 일배체형은 천식과 연관성이 없었고, FCER1B 유전자다형 E237G, -654C/T, -426C/T 은 완전연관(complete linkage)되어 있으며, 이미 다른 연구에서 3가지 다형의 완전연관은 보고되어 있다.¹⁸⁾

본 연구에서 IL-13 (+2044A/G)과 FCER1B (E237G) 유전자 다형이 각각 단독으로는 두 다형성 모두 혈청 총 IgE 농도와 연관성이 없었으나 유전자-유전자 상호작용을 분석 했을 때 혈청 총 IgE 농도와 연관성이 있었다. 이는 유전자다형간에 상호작용에 의해 상승작용이 존재할 가능성을 제시하고, 천식은 다양한 유전자와 유전자 그리고 유전자와 환경 인자들이 복합적으로 상호 작용하는 질환이므로 앞으로 이러한 복합적인 요인들의 영향에 대한 상호작용을 보다 효율적으로 이해하고 분석하는 방법이 지속적으로 연구되어야 할 것으로 생각한다.

결 론

소아 천식환자에서 IL-13 (+2044G/A)과 FCER1B (E237G) 단일염기다형성은 천식의 발생 및 임상표현형의 발현과는 연관성이 없었으나, IL-13과 FCER1B의 유전자다형 사이에 상호작용에 의해 혈청 총 IgE의 값이 두 다형성 모두 변종형이 포함된 이형접합체와 변종형 동형접합체인 군에서 증가하였다. 따라서 IL-13과 FCER1B 유전자 다형성은 서로 상호작용에 의해 상승작용이 있을 가능성이 있고, 혈청 총 IgE 농도에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001; 344:30-7
- 2) Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;104:895-901
- 3) Punnonen JH, Aversa GG, Cocks BG, McKenzie AN, Menon SS, Zurawski GR, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3730-4
- 4) Bonnefoy JY, Gauchat JF, Lecoanet-Henchoz S, Graber P, Aubry JP. Regulation of human IgE synthesis. *Ann N Y Acad Sci* 1996;796:59-71
- 5) Graves PE, Kabesch M, Halonen M, Holberg CJ, Baldini M, Fritzsch C, et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 506-13
- 6) Wills-Karp M, Chiaramonte M. Interleukin-13 in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:21-7
- 7) van der Pouw Kraan TC, van Veen A, Boeije LC, van Tuyl SA, de Groot ER, Stapel SO, et al. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun* 1999;1:61-5
- 8) Hunninghake GM, Soto-Quirós ME, Avila L, Su J, Murphy A, Demeo DL, et al. Polymorphisms in IL13, total IgE, eosinophilia, and asthma exacerbations in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:84-90
- 9) Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao PS, Ohshima K, et al. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet* 2000;9:549-59
- 10) Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, et al. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:377-84
- 11) Liu X, Beatty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C, et al. Associations between total serum IgE levels and the 6 potentially functional variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:382-8
- 12) Wang M, Xing ZM, Lu C, Ma YX, Yu DL, Yan Z, et al. A common IL-13 Arg130Gln single nucleotide polymorphism among Chinese atopy patients with allergic rhinitis. *Hum Genet* 2003;113:387-90
- 13) He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun* 2003; 4:385-9
- 14) Vladich FD, Brazille SM, Stern D, Peck ML, Ghittoni R, Vercelli D. IL-13 R130Q, a common variant associated IL-13 R130Q, a

- common variant associated with allergy and asthma, enhances effector mechanisms essential for human allergic inflammation. *J Clin Invest* 2005;115:747-54
- 15) Arima K, Umeshita-Suyama R, Sakata Y, Akaiwa M, Mao XQ, Enomoto T, et al. Upregulation of IL-13 concentration in vivo by the IL13 variant associated with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:980-7
 - 16) Lin S, Cicala C, Scharenberg AM, Kinet JP. The Fc(epsilon)RIbeta subunit functions as an amplifier of Fc(epsilon)RIgamma-mediated cell activation signals. *Cell* 1996;85:985-95
 - 17) Donnadieu E, Jouvin MH, Kinet JP. A second amplifier function for the allergy-associated Fc(epsilon)RI-beta subunit. *Immunity* 2000;12:515-23
 - 18) Nishiyama C, Akizawa Y, Nishiyama M, Tokura T, Kawada H, Mitsuishi K, et al. Polymorphisms in the Fc epsilon RI beta promoter region affecting transcription activity: a possible promoter-dependent mechanism for association between Fc epsilon RI beta and atopy. *J Immunol* 2004;173:6458-64
 - 19) Wedemeyer J, Tsai M, Galli SJ. Roles of mast cells and basophils in innate and acquired immunity. *Curr Opin Immunol* 2000;12:624-31
 - 20) Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. *Nature* 1999;402:B24-B30
 - 21) Shirakawa T, Mao XQ, Sasaki S, Enomoto T, Kawai M, Morimoto K, et al. Association between atopic asthma and a coding variant of Fc epsilon RI beta in a Japanese population. *Hum Mol Genet* 1996;5:2068
 - 22) Laprise C, Boulet LP, Morissette J, Winstall E, Raymond V. Evidence for association and linkage between atopy, airway hyper-responsiveness, and the beta subunit Glu237Gly variant of the high-affinity receptor for immunoglobulin E in the French-Canadian population. *Immunogenetics* 2000;51:695-702
 - 23) Zhang X, Zhang W, Qiu D, Sandford A, Tan WC. The E237G polymorphism of the high-affinity IgE receptor beta chain and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:499-503
 - 24) Zhu S, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, et al. Polymorphisms of the IL-4, TNF-alpha, and Fc epsilon RI-beta genes and the risk of allergic disorders in at-risk infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1655-9
 - 25) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-44
 - 26) American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29
 - 27) Kim HB, Lee YC, Lee SY, Jung J, Jin HS, Kim JH, et al. Gene-gene interaction between IL-13 and IL-13R α is associated with total IgE in Korean children with atopic asthma. *J Hum Genet* 2006;51:1055-62
 - 28) Wen HJ, Lin YC, Lee YL, Guo YL. Association between cord blood IgE and genetic polymorphisms of interleukin-4, the b-subunit of the high-affinity receptor for IgE, lymphotoxin-a, and tumor Necrosis factor-a. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:489-94
 - 29) Celedón JC, Soto-Quiros ME, Palmer LJ, Senter J, Mosley J, Silverman EK, et al. Lack of association between a polymorphism in the interleukin-13 gene and total serum immunoglobulin E level among nuclear families in Costa Rica. *Clin Exp Allergy* 2002;32:387-90
 - 30) Heinzmann A, Jerkic SP, Ganter K, Kurz T, Blattmann S, Schuchmann L, et al. Association study of the IL13 variant Arg110Gln in atopic diseases and juvenile idiopathic arthritis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:735-9
 - 31) Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, et al. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:377-84
 - 32) Kim HB, Kang MJ, Lee SY, Jin HS, Kim JH, Kim BS, et al. Combined effect of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-13 polymorphisms on bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:774-80
 - 33) Rohrbach M, Kraemer R, Liechti-Gallati S. Screening of the Fc epsilon RI-beta-gene in a Swiss population of asthmatic children: no association with E237G and identification of new sequence variations. *Dis Markers* 1998;14:177-86
 - 34) Ishizawa M, Shibasaki M, Yokouchi Y, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, et al. No association between atopic asthma and a coding variant of Fc epsilon RI beta in a Japanese population. *J Hum Genet* 1999;44:308-11
 - 35) Takabayashi A, Ihara K, Sasaki Y, Suzuki Y, Nishima S, Izuhara K, et al. Childhood atopic asthma: positive association with a polymorphism of IL-4 receptor alpha gene but not with that of IL-4 promoter or Fc epsilon receptor I beta gene. *Exp Clin Immunogenet* 2000;17:63-70
 - 36) Kim ES, Kim KW, Park JW, Hong J, Jang G, Sohn MH, et al. Involvement of the high-affinity IgE receptor (FCER1B) gene polymorphisms in the susceptibility for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:S210
 - 37) Hill MR, Cookson WO. A new variant of the beta subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI-beta E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyper-responsiveness. *Hum Mol Genet* 1996;5:959-62
 - 38) Hoffjan S, Ostrovnaja I, Nicolae D, Newman DL, Nicolae R, Gangnon R, et al. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:511-8
 - 39) Kaur D, Hollins F, Woodman L, Yang W, Monk P, May R, et al. Mast cells express IL-13R alpha 1: IL-13 promotes human lung mast cell proliferation and Fc epsilon RI expression. *Allergy* 2006;61:1047-53

- 40) Yamaguchi M, Lantz CS, Oettgen HC, Katona IM, Fleming TN, Miyajima I, et al. IgE Enhances mouse mast cell FCER1 expression In Vitro and In Vivo: Evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions. *J Exp Med* 1997;17:663-72
-