

중증근무력증과 인터루킨-1 β , 인터루킨-1 수용체 길항제 유전자 다형성의 연관성: 예비연구

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 포천중문의과대학 신경과학교실^a, 부산대학교 의과대학 신경과학교실^b

박지형 김현숙^a 김원주 김대성^b 최영철

IL-1 β and IL-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms in Myasthenia Gravis

Ji-Hyung Park, M.D., Hyun Sook Kim, M.D.^a, Won-Joo Kim, M.D., Dae-Seong Kim, M.D.^b, Young-Chul Choi, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul;

Department of Neurology, Pochon CHA University College of Medicine^a, Gyeonggi;

Department of Neurology, Pusan National University School of Medicine^b, Busan, Korea

Background: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder characterized by an immune response against the nicotinic acetylcholine receptor at the neuromuscular junction. Genetic factors as well as abnormalities of immune regulation can increase the likelihood of MG. Proinflammatory cytokines interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , and their receptor antagonist (IL-1Ra) play major roles in initiating and modulating immune responses. The aim of the present study was to analyze IL-1 β and IL-1 Ra gene polymorphisms between MG patients and healthy controls. **Methods:** TaqI restriction fragment polymorphism (RFLP) in exon 5 of IL-1 β and variable numbers of an 86-bp tandem repeat (VNTR) in intron 2 of IL-1Ra were analyzed in 80 patients with MG and 94 matched healthy control individuals.

Results: In IL-1 β TaqI RFLP, the genotype of A1/A1 and A1/A2 were 92.5% and 7.5% in patients with MG. In healthy controls, the frequencies of each genotype were 93.6% and 6.4% respectively. IL-1Ra polymorphism, the genotypes of A1/A1, A1/A2 and A1/A3 were 81.3%, 16.3%, and 2.5% in patients with MG. In healthy controls, the frequencies of each genotype were 87.2%, 7.4% and 3.2% respectively. There was no significant difference in the genotype frequencies of IL-1 β TaqI RFLP and IL-1Ra polymorphism between patients and the control group. **Conclusions:** These data suggested that the IL-1 β and IL-1Ra gene polymorphisms may not be associated with MG. However, further study is needed to clarify the possible role of IL-1 β and IL-1Ra gene polymorphisms in the susceptibility to myasthenia gravis.

J Korean Neurol Assoc 23(4):484-489, 2005

Key Words: IL-1 β , IL-1Ra, Myasthenia gravis

서 론

중증근무력증은 근력 약화와 피로감을 특징으로 하는 자가면

역질환이다. 신경근 접합부의 아세틸콜린 수용체에 대한 자가 항체가 생성되어 근력 약화를 초래하고, 면역 조절의 이상이나 유전적인 요인들이 중증근무력증의 발생을 일으키는 요인들로 알려져 있다. 시토카인이 면역 조절에 중요한 역할을 담당한다는 사실이 알려지면서 시토카인 유전자 다형성과 중증근무력증의 연관성에 대한 연구들이 이루어지고 있다. 최근의 연구에서 인터루킨 1(Interleukin 1; IL-1)과 종양괴사인자 등이 질환의 발생과 증상 발현에 중요한 역할을 담당하고 있음이 밝혀지고

Received January 4, 2005 Accepted March 24, 2005

* Young-Chul Choi, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital

146-92, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-3497-3323 Fax: +82-2-3462-5904

E-mail: ycchoi@yumc.ac.kr

있다.^{1,2}

시토카인은 강력한 면역 조절 물질로 염증과 면역반응을 조절하고 세포의 활성화, 분화, 기능에 영향을 준다. 시토카인 유전자 다형성이 시토카인의 분비와 연관이 있고, 면역 질환이나 악성 질환, 이식 관련 부작용 등에서 임상적 경과에 영향을 준다는 보고들이 있었다.³

IL-1은 중요한 중요한 염증성 시토카인으로 인터루킨 1 α (Interleukin 1 α ; IL-1 α)와 인터루킨 1 β (Interleukin 1 β ; IL-1 β) 두 개의 작용제(agonist)가 있다. IL-1 수용체 길항제 (IL-1 receptor antagonist, IL-1Ra)는 IL-1 α , IL-1 β 를 억제하는 길항제(antagonist)이다.³ IL-1은 염증이나 감염이 있을 때 생산되고 여러 종류의 고형 종양, 자가면역질환 등에서 생산이 증가된다. IL-1Ra는 IL-1 α , IL-1 β 의 수용체에 경쟁하여 활성화를 방해하는 항염증성(anti-inflammatory) 시토카인으로 IL-1Ra의 혈중 농도는 감염이나 염증, 수술 후에 증가하고 패혈증, 외상, 류마티스 관절염, 자가면역질환 등에서 병의 정도와 상관 관계가 있다. 따라서 IL-1과 IL-1Ra의 균형이 면역 반응에서 정상 상태를 유지하는 데 중요한 역할을 담당할 것이라고 생각되고, IL-1이 과도하게 존재할 경우 여러 기관들에서 감염성 질환이나 자가면역질환이 발생할 수 있다.⁴ 이들 시토카인의 유전자는 2q14에 모여있고 여러 자리자리에 다형성을 가진다. 또한 각각의 시토카인 생산의 개체 간 차이는 대립유전자의 표현과 관계 있음이 알려졌다.⁵

IL-1Ra 유전자 인트론 2의 다섯 개의 대립유전자 다형성은 86-bp 일열반복(variable numbers of an 86 bp tandem repeat; VNTR)에 따라 결정된다.⁶ 개개인에 따라 이 반복수가 다르기 때문에 단백질 결합 부위의 수가 달라지게 되고 이를 통해 유전자 다형성이 기능적인 면에도 영향을 주게 된다.¹ 다섯 개의 대립유전자 중 대립유전자가 2가 다발성경화증, 감염성 장 질환, 전신성홍반성낭창과 관련성이 있다는 연구가 있었다.⁷⁻⁹ IL-1 β 유전자의 두 가지 대립유전자(bi-allelic) 다형성은 엑손 5에 위치하고 있고 TaqI 제한 절편 길이 다형성(restriction fragment length polymorphism; RFLP)이라고 하는데 IL-1 β 단백질의 생산에 영향을 준다.¹⁰ 한국에서는 정상인에서 IL-1 β , IL-1Ra 유전자 다형성 연구를 비롯하여, 위암과 십이지장궤양 환자에서 IL-1 β , IL-1Ra 유전자 다형성의 연관성, 부분간질과 IL-1 β 유전자 다형성의 관계, 폐경 여성에서 골밀도와 IL-1Ra 유전자 다형성의 연관성에 관한 연구가 있었고,^{5,11-13} 서양에서는 중증근무력증과 관련해서 IL-1 β TaqI RFLP 대립유전자 2와의 연관성이 보고된 바 있다.¹

본 연구에서는 정상인과 중증근무력증 환자에서 IL-1 β , IL-1Ra의 유전자 다형성을 조사하여 중증근무력증과 유전자

다형성이 연관이 있는지 알아보고, 환자의 임상적인 특징들과 유전자 다형성 간의 연관성에 대해서도 알아보았다.

대상과 방법

1. 대상

2002년부터 2003년 사이에 영동세브란스병원에 내원하여 중증근무력증으로 진단 받은 환자 46명과 같은 기간에 부산대학교 병원 신경과에서 진단 받은 환자 34명을 대상으로 하였다. 환자는 임상적 특징과 아세틸콜린 수용체 항체검사, 신경생리학적검사 등에 기반을 두고 진단하였고, 정상인은 같은 기간에 영동세브란스병원에서 건강 검진을 받은 환자 중에 중증근무력증의 과거력이 없으면서 특이 병력이 없는 건강한 남자 44명과 여자 50명을 선정하였다.

2. 유전자 다형성의 분석

1) IL-1 β 유전자 다형성의 분석

유전자 다형성의 분석을 위하여 EDTA 용기에 정상인과 중증근무력증 환자에서 말초 혈액을 채취하여 DNA를 추출하였고 5' GTTGTTCATCAGACTTTGACC3', 5'TTCAGTTTCATATGGACCA GA-3'의 시발체(primer)를 이용하여 IL-1 β 유전자의 엑손 5의 TaqI 다형성 부위를 증폭하였다. 조건은 97도 90초, 55도 90초, 74도 60초로 3주기 그리고 97도 30초, 55도 30초, 74도 30초의 30주기 후에 72도에 10분간 연장하였다. TaqI 대립유전자 1은 TaqI 제한 효소 처리 후 135 bp와 114 bp로 분리되고,

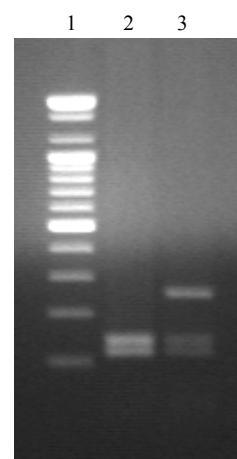


Figure 1. Genotyping of interleukin 1 β polymorphism (Lane 1, 100 bp sizing ladder; Lane 2, A1/A1; Lane 3, A1/A2).

대립유전자 2는 나누어지지 않는다¹(Fig. 1). 135 bp와 114 bp의 두 개의 밴드가 확인되면 A1/A1형이고, 135 bp, 114 bp, 249 bp로 3개의 밴드가 확인되면 A1/A2형, 249 bp 한 개의 밴드만 확인되면 A2/A2형으로 분류하였다.

2) IL-1Ra 유전자 다형성

추출한 DNA를 중합효소연쇄반응법으로 5'CTCAGCAACACT CCTAT3', 5'TCCTGGTCTGCAGGTAA3'의 시발체를 사용하여 IL-1Ra 인트론 2를 증폭하였다. 중합효소연쇄반응 조건은 96도에서 1분간 변성 단계 후에 94도에서 1분간, 60도에서 1분, 70도에서 2분 동안 30주기, 그리고 마지막으로 2% agarose gel에서 분석하였다. 5개의 대립유전자로 나누어지며 A1은 410 bp, A2는 240 bp, A3는 500 bp, A4는 325 bp, A5는 595 bp이다(Fig. 2).⁶⁻⁷ 410 bp 한 개의 밴드만 보일 경우 A1/A1형, 410 bp와 240bp의 두 개의 밴드는 A1/A2형, 410 bp와 500 bp의 두 개의 밴드는 A1/A3형, 410 bp와 325 bp의 두 개의 밴드가 보이면 A1/A4형, 240 bp 한 개 밴드만 보일 경우 A2/A2형, 240 bp와 500 bp 두 개가 보일 경우 A2/A3형으로 분류된다.

3. 자료 분석

정상인과 중증근무력증 환자에서 유전자 다형성의 결과를 비교하고 통계적으로 유의한 차이가 있는지 알아보았다. 환자를 임상적 특징에 따라 분류하여 유전자 다형성이 통계적으로 유의한 차이가 있는지 살펴보았다. Chi-square test를 이용하고 $p < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 경우로 하였다. 증례 수가 5보다 작은 경우에는 Fisher's exact test로 교정하였다.

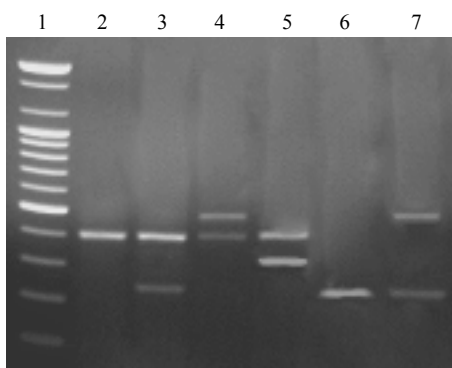


Figure 2. Genotyping of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism (Lane 1, 100 bp sizing ladder; Lane 2, A1/A1; Lane 3, A1/A2; Lane 4, A1/A3; Lane 5, A1/A4; Lane 6, A2/A2; Lane 7, A2/A3).

결 과

1. 환자의 임상적 특징

총 80명의 남녀 비율은 여성이 47명(58.8%), 남성이 33명(41.2%)이었다. 발병 연령은 40세 이후 발병이 41명, 40세 이전 발병이 39명이었다. 아세틸콜린 수용체 결합(binding) 항체 양성인 51명으로 66.2%였다. 흉선절제술을 받은 36명 중 흉선종이 19명, 흉선증식증이 11명, 정상이 4명, 암중(carcinoma)이 2명이었다(Table 1).

2. IL-1β 유전자 다형성의 분포

한국인 정상 대조군에서 A1/A1형이 88명, A1/A2형이 6명으

Table 1. Clinical, immunological and histological features in patients with myasthenia gravis

	No. of patient	Percentage (%)
Gender (n=80)		
Female	47	58.8
Male	33	41.2
Age of onset (n=80)		
<40	39	48.8
≥40	41	51.3
Serum Acetylcholine receptor binding		
Antibody (n=77)		
Positive	51	66.2
Negative	26	33.8
Thymic histology (n=36)		
Thymoma	19	52.8
Hyperplasia	11	30.6
Normal	4	11.1
Carcinoma	2	5.6

Table 2. IL-1β TaqI RFLP in patients with myasthenia gravis and controls

	Control (n=94)	Myasthenia gravis patient (n=80)
Genotype frequencies ^a		
A1/A1	88 (93.6%)	74 (92.5%)
A1/A2	6 (6.4%)	6 (7.5%)
Allelic frequencies ^a		
A1	182 (96.8%)	154 (96.3%)
A2	6 (3.2%)	6 (3.7%)

^a $p > 0.05$

Table 3. IL-1 β TaqI RFLP in the patients with myasthenia gravis by acetylcholine antibody and onset age

	Acetylcholine receptor binding antibody		Onset age	
	Positive (n=51)	Negative (n=26)	<40 (n=39)	≥40 (n=41)
Genotype frequencies ^a				
A1/A1	49 (96.1%)	23 (88.5%)	36 (92.3%)	38 (92.7%)
A1/A2	2 (3.9%)	3 (11.5%)	3 (7.7%)	3 (7.3%)
Allelic frequencies ^a				
A1	100 (98.0%)	49 (94.1%)	75 (96.2%)	79 (96.3%)
A2	2 (2.0%)	3 (5.9%)	3 (3.8%)	3 (3.7%)

^ap>0.05

Table 4. IL-1Ra VNTR polymorphism in patients with myasthenia gravis (MG) and controls

	Control (n=94)	MG patient (n=80)
Genotype frequencies ^a		
A1/A1	82 (87.2%)	65 (81.3%)
A1/A2	7 (7.4%)	13 (16.3%)
A1/A3	3 (3.2%)	2 (2.5%)
A1/A4	1 (1.1%)	0 (0%)
A2/A3	1 (1.1%)	0 (0%)
Allelic frequencies ^a		
A1	175 (93.1%)	145 (90.6%)
A2	8 (4.3%)	13 (8.1%)
A3	4 (2.1%)	2 (1.3%)
A4	1 (0.5%)	0 (0%)

^ap>0.05

로 각각 93.6%, 6.4%였다. 환자군에서는 A1/A1형이 74명, A1/A2형이 6명으로 각각 92.5%, 7.5%였다. 대립유전자의 빈도는 A1이 정상인에서 96.8%, 환자에서 96.3%였다. 정상 대조군과 환자군에서 유전자형 빈도는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 5. IL-1Ra VNTR polymorphism in patients with myasthenia gravis by acetylcholine receptor antibody and onset age

	Acetylcholine receptor binding antibody		Onset age	
	Positive (n=51)	Negative (n=26)	<40 (n=39)	≥40 (n=41)
Genotype frequencies ^a				
A1/A1	45 (88.2%)	17 (65.4%)	32 (82.1%)	33 (80.5%)
A1/A2	6 (11.8%)	7 (26.9%)	5 (12.8%)	8 (19.5%)
A1/A3	0 (0%)	2 (7.7%)	2 (5.1%)	0 (0%)
Allelic frequencies ^a				
A1	96 (94.1%)	43 (82.7%)	71 (91.0%)	74 (90.2%)
A2	6 (5.9%)	7 (13.5%)	5 (6.4%)	8 (9.8%)
A3	0 (0%)	2 (3.8%)	2 (2.6%)	0 (0%)

^ap>0.05

3. 환자 아형에 따른 IL-1 β 유전자 다형성의 분포

환자군에서 아세틸콜린 결합 수용체 항체 양성 51명 가운데 A1/A1형이 49명, A1/A2형이 2명이었고 음성군 26명은 A1/A1형이 23명, A1/A2형이 3명으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

발병 연령에 따른 분류에서도 A1/A1형이 40세 이전 발병 39명 가운데 92.3%이고 40세 이후 발병 41명 가운데 92.7%로 거의 비슷한 분포를 보였다(Table 3).

4. IL-1 Ra 유전자 다형성

환자군 80명 중 A1/A1형이 64명, A1/A2형이 14명, A1/A3형이 2명이었고, 정상 대조군에서는 A1/A1형이 82명, A1/A2형이 7명, A1/A3형이 3명, A1/A4형이 1명, A2/A3형이 1명이었다(Table 4). 환자군에서 A1/A2형의 비율이 다소 높았으나 두 군에서 유전자형과 대립유전자의 분포에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

5. 환자 아형에 따른 IL-1 Ra 유전자 다형성

아세틸콜린 결합수용체 항체 양성 51명에서 A1/A1형이 45명, A1/A2 형이 6명이었고 음성군 26명에서는 A1/A1형이 17명, A1/A2형이 7명, A1/A형이 2명이었다. 수용체 양성군에서 A1/A1형이 86.3%이고 음성군에서는 65.4%로 빈도에서 차이를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 수용체 음성군과 정상 대조군의 유전자형을 비교했을 때에도 A1/A1형과 A1/A2형의 빈도에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

발병 연령에 따른 분류에서도 40세 이전 발병과 40세 이후 발병에서 유전자형이나 대립유전자 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

고 찰

중증근무력증은 자가면역질환으로 여러 유전적 요인들이 발병 원인의 하나로 생각되고 있다.¹ 시토카인은 인체에서 조혈, 면역, 감염 등을 조절하는 중요한 단백질로 인터루킨이나 종양괴사인자(tumor necrosis factor), 집락자극인자(colony-stimulating factor) 등 매우 다양한 종류들이 있다. 그 가운데 염증반응에 중요한 시토카인으로 IL-1, IL-1Ra, IL-6, IL-10, 종양괴사인자 등이 있는데 그들은 염증성 시토카인과 항염증성 시토카인으로 나눌 수 있다.¹⁴ 시토카인이 염증반응을 과도하게 일으키는 경우 부작용으로 자가면역질환을 야기할 수 있기 때문에, 본 연구에서는 그 가운데 IL-1과 IL-1Ra의 유전자 다형성을 조사한 결과에서 IL-1 β , IL-1Ra 유전자 다형성 분포가 서양인의 경우와 차이가 있었으나 IL-1Ra 유전자형의 빈도는 이전에 보고된 한국인 정상인의 분포와 별 차이는 없었다.¹⁵ IL-1 β 의 경우 같은 동양인인 일본인과는 비슷한 분포를 보였으나 같은 위치의 유전자 다형성을 국내에서 보고한 것이 없어 비교하지 못하였다.¹⁵ 환자군과 정상군에서 IL-1 β 유전자형의 분포와 환자의 아형에 따른 분포 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

IL-1은 염증성 시토카인으로 그 역할에 대해서는 많은 연구가 있었다. IL-1은 거의 모든 세포에 영향을 끼치는 강력한 염증성 시토카인으로 면역반응을 활성화하므로, 과도한 IL-1의 존재는 오히려 자가면역질환을 야기할 수 있다. IL-1Ra는 구조적으로 IL-1 α , IL-1 β 와 비슷하여 IL-1 수용체에 경쟁적으로 결합하여 IL-1을 억제하는 항염증성 시토카인이다.¹⁵ 따라서 IL-1Ra는 IL-1으로 야기되는 질환에서 이를 막는 데 중요한 역할을 담당할 것으로 생각되고 류마치스관절염이나 패혈성 속(septic shock) 등에서 치료에 사용하려는 시도도 있다.¹⁶ 본 연구에서 분석한 인트론 2에 있는 86 bp 순서가 전사 인자

(transcription factor)와 연관된 단백질 결합 위치를 포함하고 있기 때문에 이 유전자 다형성이 중요성을 가질 것이라고 추정할 수 있다. 또 최근 연구에서는 시험관에서(in vitro) IL-1Ra의 A2가 IL-1 β 의 생산을 증가시킨다는 사실이 알려져 IL-1Ra의 A2와 감염성 질환의 관련 가능성을 뒷받침하고 있다.¹⁷

IL-1Ra 유전자 다형성 가운데 대립유전자 1과 2가 일반인에서 제일 빈도가 많고 나머지 대립유전자들은 흔하지 않은데, 외국의 경우 전신성홍반성루푸스, 강직성척추염, Sjogren's syndrome에서 이 대립유전자를 가지고 있는 경우가 더 많다는 연구가 있다.^{9,18,19} 강직성척추염 환자와 대조군 모두에서 대립유전자 2를 가진 경우에 IL-1Ra의 농도가 더 높아, 대립유전자 2와 IL-1Ra 생산 간에 밀접한 관계가 있음을 시사하고 있다. 대립유전자 2를 가지고 있는 경우 IL-1Ra 생산이 증가되고, IL-1Ra가 IL-1의 수용체를 통한 신호 전달에 영향을 주어 질병 발병과 연관이 있을 것으로 추정하는 의견도 있다.¹⁸ 염증과 관련된 질환에서, 항염증 시토카인인 IL-1Ra 생산을 증가시키는 대립유전자 2의 빈도가 더 높은 것은 다소 역설적인 면이 있으나 이유는 아직 정확히 알려지지 않았다. Sjogren's syndrome의 경우 IL-1Ra 대립유전자 2는 질환의 심한 정도와 연관이 있었다.¹⁹ 또한 이 환자군에서 혈청 내 IL-1Ra 농도는 증가한 반면 타액에서는 농도가 감소하여, IL-1Ra가 신체 구역에 따라 상반된 기전으로 작용하지 않을까 추정하게 하고, IL-1Ra가 염증 질환에서 생산 증가를 보이는 역설을 설명할 수 있는 가능성을 제시하고 있다.¹⁹ 우리 나라에서는 류마치스관절염과 신부전을 가진 2형 당뇨병에서 IL-1Ra 대립유전자 2와의 연관성이 보고된 바 있다.²⁰⁻²¹ 외국의 경우와 달리 전신성홍반성루푸스는 대립유전자 2와 연관성이 없는 결과를 보여 이 역시 인종 간의 차이와 관련되어 있을 것으로 추정한다.²⁰ 본 연구에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 역시 대립유전자 2의 빈도가 정상인 4.3% 비해 중증근무력증 환자에서 8.1%로 더 높은 경향을 보였다. 또한 환자 아형에 따른 분류에서도 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 아세틸콜린 결합수용체 항체 음성군에서 A1/A1형이 65.4%로, 양성군 88.2%와 정상 대조군 87.2%보다 낮았다. 수용체 항체 음성군의 숫자가 26명으로 작았기 때문에 수용체 음성군의 보다 많은 증례를 통한 연구가 필요할 것으로 생각하였다.

IL-1 β 의 경우 스웨덴인 중증근무력증 환자에서 IL-1 β TaqI 대립유전자 2의 빈도가 높다는 연구가 있었다.¹ 시험관에서 대립유전자 2가 IL-1 β 를 많이 분비하는 표현형으로 알려져 있고 IL-1 β 는 다양한 면역 조절 기능을 가진 시토카인으로 증가된 IL-1 β 가 면역반응의 이상을 야기하여 중증근무력증의 발병에 직접적인 역할을 하는 것이라고 생각된다.^{1,22} 그러나 본 연

구에서는 환자군과 대조군의 대립유전자 빈도가 거의 비슷하여, 이는 인종 간의 유전자 다형성의 차이가 관여하는 것으로 추측할 수 있고 향후 각 인종을 대상으로 한 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그 외에도 중증근무력증 환자에서 흥선과형성(hyperplasia) 환자에서 IL-1 β 의 표현이 증가된다는 보고가 있어,²³ 대립유전자 2와의 연관이 있을 것이라고 추정되나 본 연구에서는 흥선제거술을 받은 환자의 수가 적어서 이를 분석하지 못하였다. 따라서 추후에는 흥선제거술을 한 충분한 수의 중증근무력증 환자를 대상으로 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서는 한국인 중증근무력증 환자와 정상인에서 IL-1 β , IL-1Ra 유전자 다형성에 있어서 통계적으로 유의한 차이를 확인하지 못하였다. 외국에서 중증근무력증과 연관성이 보고된 바 있는 종양괴사인자나 IL-1 α 등의 다른 시토키인에 관한 연구들도 추후에 필요할 것으로 생각되며, 이를 통해 중증근무력증의 병인론에 대한 좀 더 나은 이해와 함께 새로운 치료 전략에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.^{2,24}

REFERENCES

- Huang D, Pirskanen R, Hjelmstrom P, Lefvert AK. Polymorphisms in IL-1 β and IL-1 receptor antagonist genes are associated with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1998;81:76-81.
- Sciaccia FL, Ferri C, Veglia F, Andreetta F, Mantegazza R, Cornelio F, et al. IL-1 genes in myasthenia gravis: IL-1A -889 polymorphism associated with sex and age of disease onset. *J Neuroimmunol* 2002;122:94-99.
- Dirnarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
- Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:323-340.
- Pyo CW, Hur SS, Kim YK, Choi HB, Hong YS, Kim DW, et al. Polymorphisms of IL-1 β , IL-1RN, IL-2, IL-4, IL-10, and IFN- γ Genes in the Korean population. *Hum Immuno* 2003;64:979-989.
- Tarlow JK, Blakemore AI, Lennard A, Solari R, Hughes HN, Steinkasserer A, et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet* 1993;91:403-404.
- Crusius JB, Pena AS, Van Oosten BW, Bioque G, Garcia A, Dijkstra CD, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis. *Lancet* 1995;346:979.
- Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, Di Giovine FS, McDowell TL, Wilson AG, et al. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology* 1994;106:637-642.
- Tjernstrom F, Hellmer G, Nived O, Truedsson L, Sturfelt G. Synergetic effect between interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN*2) and MHC class II (DR17,DQ2) in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:103-108.
- Bioque G, Crusius JB, Koutroubakis I, Bouma G, Kostense PJ, Meuwissen SG, et al. Allelic polymorphism in IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1995;102:379-383.
- Han KO, Choi JT, Moon IG, Jeong MS, Yim CH, Chung HY, et al. Nonassociation of interleukin-1 receptor antagonist genotypes with bone mineral density, bone turnover status, and estrogen responsiveness in Korean postmenopausal women. *Bone* 2002;31:612-615.
- Lee SG, Kim BS, Choi WY, Lee IC, Choi JW, Song KY. Lack of association between pro-inflammatory genotypes of the interleukin-1 (IL-1B-31C/+ and IL-1RN*2/*2) and gastric cancer/duodenal ulcer in Korean population. *Cytokine* 2003;21:167-171.
- Lee W, Kim MA, Kim SJ, Kim SE. The Relationship between Interleukin-1 β Gene Polymorphism and Partial Epilepsy. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:473-478.
- Hurme M, Lahdenpohja N, Santtila S. Gene polymorphisms of interleukins 1 and 10 in infectious and autoimmune diseases. *Ann Med* 1998;30:469-473.
- Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Tachi Y, Shinohara M, Ohura K. Genetic polymorphisms of the interleukin-1 gene and early marginal bone loss around endosseous dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:423-429.
- Arend WP, Gabay C. Physiologic role of interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Res* 2000;2:245-248.
- Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. *Scand J Immunol* 1998;47:195-198.
- McGarry F, Neilly J, Anderson N, Sturrock R, Field M. A polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2001;40:1359-1364.
- Perrier S, Coussediere C, Dubost JJ, Albuissou E, Sauvezie B. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;87:309-313.
- Lee YH, Kim HJ, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004;24:133-136.
- Lee SH, Ihm CG, Sohn SD, Lee TW, Kim MJ, Koh G, et al. Polymorphism in interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist genes are associated with kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2004;24:410-414.
- Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992;22:396-402.
- Emilie D, Crevon MC, Cohen-Kaminsky S, Peuchnaud M, Devergne O, Berrih-Aknin S, et al. In situ production of interleukins in hyperplastic thymus from myasthenia gravis patients. *Hum Pathol* 1991;22:461-468.
- Hjelmstrom P, Peacock CS, Giscombe R, Pirskanen R, Lefvert AK, Blackwell JM, et al. Polymorphism in tumor necrosis factor genes associated with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1998;88:137-143.