

혈청 총 IgE 농도와 염색체 11q13의 연관성

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김 규 언

알레르기 염증반응에 의해 천식 및 알레르기 증상이 나타나는 과정에 근거하여, 알레르기 질환의 치료를 단계별로 나누어 본다면 다음과 같이 5단계로 구별할 수 있을 것이다. 즉 1) MHC class II에 결합된 항원(MHC-peptide complex)과 T 세포 수용체(TCR)의 결합 및 IgE 생산증가(up regulation) 등 알레르기 염증반응에 관여하는 유전자 위치를 찾아내어 이를 조절하는 방법, 2) 알레르기 반응을 주도하는 특이 IgE의 생산증가를 차단하는 방법, 3) 비반세포로부터 화학매체가 유리되는 것을 억제하는 예방 방법, 4) 비반세포로부터 유리된 화학매체 등 염증반응에 관여하는 매체에 대한 길항제를 사용한 치료 그리고 5) 표적장기에서 증상이 발현된 뒤 실시하는 대증요법으로 나누어 치료에 접근할 수 있을 것이다.

그 동안 많은 연구 보고에 의해 천식을 포함한 알레르기 질환이 유전적인 소인을 가지고 있다는 사실은 잘 알려져 있으므로, 가능하다면 위의 여러 단계중에서 MHC-peptide-TCR complex를 포함하여 알레르기 염증반응에 관련된 모든 유전자 위치를 규명하여 조절하는 방법이 가장 근본적인 치료법이라고 할 수 있다. 이 단계에서 일어나는 분자생물학적 반응을 연구하는 학문을 면역유전학(immunogenetics)이라고 하는데, 근래에 일부 학자들이 이 분야에 대한 연구를 활발히 수행하고 있다.

특히 1989년 Cookson 등이 아토피를 혈청 총 IgE 농도의 증가, RAST 양성 또는 피부시험 양성반응인 경우로 정의했을 때 아토피와 관련된 유전자가 염색체 11q에 위치하고 있음을 보고한 이래, 알레르기 염증반응을 조절하는 유전자 위치가 하나씩 알려지고 있다. 즉 흡입 항원에 대한 특이 IgE 항체와 관련된 유전자는 염색체 6번 DR, T 세포 수용체는 염색체 14번, 비반세포의 IgE 수용체(FcεRI)는 염색체 11q, 혈청 총 IgE 농도, 기관지과민성(BHR)과 IL-3, IL-4, IL-9, IL-13 등을 조절하는 유전자는 염색체 5q에 위치하고 있는 것으로 추정되고 있다. 그러나 아직도 이들 주요 유전자의 위치와 유전방식은 명확히 밝혀지지 않은 상태이다.

천식이 다인성(multifactorial) 소인에 의해 결정지워지기 때문에 그 표현형이 다양할 뿐만 아니라 대상자 선정의 한계성(small sample sizes), 발단자 선택의 차이점(ascertainment bias) 그리고 표현형을 정의하는 기준과 분석방법의 차이점이 연구 결과의 상호 비교성을 저해하고 이 분야의 연구에 어려움을 주는 요인으로 지적되고 있다. 이에 천식에 관한 유전적 연구에서 가장 중요한 것은 새롭게 표현형을 정의하는 것이 아니라 비교성을 확보하는 것이라는 주장이 제기되고 있다. 이런 문제를 해결하기 위해서 1996년 세계 각국의 학자들의 참여하에 국가간 공동 연구를 수행한바 있다(12th International Histocompatibility Workshop & Conference).

우리나라 인구의 구성이 계통발생상 비교적 단일 민족이라는 특성으로 미루어 유전학적으로서 양과는 어떤 차이점이 있을 것으로 추측되지만, 여러 가지 어려움으로 인해 이 분야에 대한 연구가 미약했다고 생각된다. 그러므로 본 학술지에 '천식환아의 형제에서 혈청 총 IgE 농도와 염색체 11q13 유전형 사이의 연관성 분석'이라는 연구 결과를 발표한 김 등은 1996년부터 지속적으로 면역유전학과 관련된 논문을 발표해 오고 있는데 이는 매우 유익하고 고무적인 일이라고 생각하며, 몇 가지 궁금한 점과 소견을 언급하는 것으로 논평을 대신하고자 한다.

앞서 언급한 바와 같이 천식은 매우 다양한 요인에 의해 발생하는 질환이므로 단순한 표현형으로 정의한다는 것은 어렵다. 따라서 천식 증상의 양상과 중증도, 아토피의 지표 그리고 기관지과민성을 조합한 정의를 천식의 표현형으로 사용하며, 알레르기를 나타내는 소인(trait) 즉 혈청 총 IgE 증가, 호산구 증가, 혼한 흡입 항원에 대한 특이 IgE 항체가 혈청내에 존재하거나(RAST) 피부시험에 양성 반응을 보이는 경우를 중간 표현형으로 채택하고 있다.

연구자들은 서론부분에서 '기관지천식의 중간 표현형인 혈청 총 IgE 농도를 조절하는 유전인자를 규명하기 위한 유전자 지도 작성(genetic mapping)으로서 후보 유전자로 염색체 11q13을 설정하고, 혈청 총 IgE 농도와 염색체 11q13과의 연관성을 분석하였다'라고 연구 목적을 설명하고 있다. 따라서 천식의 중간 표현형으로 혈청 총 IgE 농도를 선택한 것은 다른 연구자의 보고와 그 결과를 비교하는데 적절할 것으로 사료된다.

논문의 문맥으로 미루어 연구 대상이 된 총 76례(sib-pair)는 형제자매가 2명인 경우가 73례,

3명인 경우가 3례인 것으로 추정되나, 이들에 대해 좀더 구체적인 설명 즉 형제자매가 3~4명인데 이중에서 2~3명만 선정된 경우도 있었는지 등에 관한 언급이 있었으면 한다.

대상 환아들에게 실시한 검사 내용을 보면 혼한 흡입 항원으로 피부단자시험을 실시한 것으로 기술되어 있으나 결과나 고찰에서 피부단자시험 양성자와 음성자 또는 양성 흡입 항원의 종류에 따른 대립인자 공유율에 관한 분석이나 언급이 전혀 없어서 아쉽다. 왜냐하면 피부시험상 흡입 항원에 대한 피부시험 양성 반응은 알레르기를 나타내는 소인일뿐 만아니라 양성 반응과 염색체 11q13의 연관성을 주장하는 보고도 있기 때문이다.

이 논문에서 혈청 총 IgE 농도를 천식의 중간 표현형으로 선택했기 때문에, 발단자를 구별하는 혈청 총 IgE 농도의 cut-off 값을 얼마로 정하느냐 하는 문제는 연구 결과를 분석하는데 매우 중요하다고 생각된다. 연구자들은 연구 대상자와 성별과 나이가 비슷한 53명을 정상 대조군으로 선정하여 이들에게서 측정된 혈청 총 IgE 농도의 cut-off 값을 305 IU/ml(mean+2SD)인 경우와 170 IU/ml(mean+1SD)인 경우로 나누어 그 결과를 각각 분석하고 있는데 이는 매우 적절한 설정이라고 생각된다.

그러나 정상인에서 혈청 총 IgE 농도는 대상자의 특성, 연령, 검사방법에 따라 그 값이 다를 수 있으나 100 IU/ml 이상이면 증가했다고 판단하는 보고도 있다. 따라서 본 연구에서 얻어진 자료를 이 기준에 따라 분석할 경우에 새로운 결과를 얻을 수 있지 않았을까 하는 기대감과 기준을 동일하게 할 때 다른 연구결과와 비교에 도움이 될 것으로 사료된다. 그리고 대조군으로 선정되었던 소아의 특성을 Table 1에 같이 표시해

주었으면 좋았을 것이라 생각된다.

연구자들은 천식의 중간 표현형인 혈청 총 IgE 농도를 양적인 면(sib-pair analysis)과 질적인 면(quantitative trait locus approach)에서 접근을 시도하였는데, 이는 매우 새로운 시도라고 생각되는데 앞으로 이에 대한 평가가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 그리고 최근의 보고에 의하면 IgE 농도와 11q의 연관성에서 부계 대립인자(paternal allele) 보다는 모계 대립인자(maternal allele)에 의해 지배된다고 하였다. 따라서 본 연구에서도 공유하고 있는 대립인자가 부계 또는 모계에서 유래된 것인지에 관하여 분석이 첨가되었으면 더욱 좋은 자료를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

Sanford 등은 항원이 비반세포의 IgE 수용체(Fc ϵ RI)에 결합하게 되면 화학매체를 포함하여 IL-4가 유출되는데 IL-4가 많이 유출되게 되면 혈청 IgE 농도를 증가시킬 수 있다고(positive feedback loop) 설명하고 있다. 또한 IgE 수용체(Fc ϵ RI)와 관련있는 염색체는 11q13이라고 보고되어 있다. 그러나 일반적으로 혈청 총 IgE 농도는 염색체 5q와 연관성이 있는 것으로 알려져 있기 때문에, 연구자들이 결론 부분에서 '천식환아의 형제에서 혈청 총 IgE 농도의 발현과 염색체 11q13의 유전형 사이에는 유의한 상관성이 있었다'라고 언급하고 있는 내용은 새로운 제안이라고 사료된다. 그러나 11번 염색체는 혈청 총 IgE 농도에 관여하는 부수적인 유전자(second IgE locus)라는 주장도 있고 혈청 총 IgE 농도는 아토피를 나타내는 중간 표현형임으로 다른 연구자들의 보고에서 처럼 아토피를 조절하는 유전인자가 염색체 11q13에 존재하는 것으로 해석하는 것이 타당하지 않을까 생각된다. 따라서 혈청 총 IgE 농도를 조절하는 유전자의 위치로서 11q13의 역할에 대해서는 앞으로 다른

연구 결과에서도 확인되어야 할 것으로 사료된다.

논자가 알레르기에 입문한지 얼마 안되었지만 임상경험상 우리나라 천식 환자의 중증도를 외국의 보고와 비교해 볼 때 차이가 많이 있다고 느껴왔는데, 이것이 종족간 유전적 특성의 차이에 의한 것인지 환경 및 식습관의 차이에 의한 것인지 궁금해 왔었다. 따라서 앞으로 우리나라에서도 많은 유전학적 연구를 통해 이와 같은 궁금증에 대한 설명도 나올 수 있기를 기대해 본다. 그리고 알레르기 연구의 신빙성과 비교성을 보다 확보하기 위하여 알레르기 질환의 중간 표현형을 나타내는 혈청 총 IgE 농도, 총 호산구수 등 각종 알레르기 지표에 대한 우리나라의 기초자료를 확보하는 일이 선행되어야 할 것으로 생각된다.

끝으로 면역유전학에 대해 잘 모르는 필자가 이 논평을 쓰면서 제시했던 의견이 사족이 아닐 것이라며 연구자께서 앞으로 더욱 훌륭한 논문을 많이 발표해주실 기대해 본다.

참고 문헌

- 1) 김윤근, 손지웅, 조상현, 이명현, 고영률, 민경업, 김유영: 천식환아의 형제에서 혈청 총 IgE 농도와 염색체 11q13 유전형 사이의 연관성 분석. 천식 및 알레르기 18:461-74, 1998
- 2) Marsh DG, Bias WB, Ishizaka K: Genetic control of basal serum immunoglobulin E level and its effect on specific reagenic sensitivity. Proc Nat Acad Sc 71:3588-94, 1974
- 3) Blumental MN, Björkstén B: Genetics of allergy and asthma: methods for investigative studies. Marcel Decker, Inc., NY, 1997
- 4) Sandford A, Weiré T, Par P: The genetics

- of asthma. Am J Review Crit Care Med 153:1749-65, 1996
- 5) Thomas NS, Holgate ST: Genes for asthma on chromosome 11: an update. Clin Exp Allergy 28:387-91, 1998
- 6) Blumenthal MN, Caraballo L, Ckooson W, Holgate ST, Nowell M, Inacio F, Lahoz C, Marsh DM, Peltre G, Ruffilli A, Friedhoff L, Rich SS: Collaborative study of the genetics of asthma, atopy and HLA. J Allergy Clin Immunol 99:S338, 1997
- 7) Cookson W, Palmer LJ: Investigating the asthma phenotype. Clin Exp Allergy 28 (Suppl 1):88-9, 1998