

β_2 교감신경 수용체 다형성이 아토피 및 혈청 IgE에 미치는 영향[†]

고려대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이신형, 심재정, 강용구*, 정혜철, 김경규, 권영환, 김제형
이승룡, 이소라, 이상엽, 조재연, 인광호, 유세화, 강경호

= Abstract =

Association Between β_2 Adrenoceptor Polymorphisms and Atopy/serum IgE in Asthmatic Patients

Sin Hyung Lee, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Yong Koo Kang, Ph.D.*,
Hye Cheol Jeong, M.D., Kyung Kyu Kim, M.D., Young Hwan Kwon, M.D.,
Je Hyeong Kim, M.D., Sung Yong Lee, M.D., So Ra Lee, M.D., Sang Youb Lee, M.D.,
Jae Youn Cho, M.D., Kwang Ho In, M.D., Se Hwa Yoo, M.D., Kyung Ho Kang, M.D.

Department of Internal Medicine and Pathology Korea University,
College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : The β_2 adrenergic receptor (β_2 AR) polymorphisms occurring at amino acid position 16 (Arg to Gly), 27 (Gln to Glu), 34 (Val to Met), and 164 (Thr to Ile) are known to be functionally relevant and also disease-modifying in subjects with asthma. However the contribution of these polymorphisms to the development of the asthmatic phenotype or other markers for allergic disease remains to be established.

Methods : 109 patients with bronchial asthma and 42 healthy person were included. Serum total IgE, allergen specific IgE, and skin prick test were performed to all of the subjects. β_2 AR polymorphisms were checked by mutated allele specific amplification (MASA) method.

Results : The results were as follows.

The frequencies of β_2 AR polymorphisms in asthmatic patients and healthy person were not statistically different ($p > 0.05$). There was no association between β_2 AR polymorphisms of amino acid position 16, 27, 34 and the existence of atopy among asthmatic patients ($p > 0.05$). Between asthmatic patients with or without elevated IgE level and β_2 AR polymorphisms of amino acid position 16, 27, 34, there was no statistically significant association ($p > 0.05$).

Conclusion : There was no difference in frequency of the β_2 AR polymorphism between asthmatic patients and

[†] 이 논문은 1997년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

healthy person. In the bronchial asthma, association of β_2 AR polymorphism and atopy/serum total IgE was not found. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 826-835)

Key words : Asthma, Beta-2 adrenergic receptor, Polymorphism, Atopy, IgE

서 론

호흡기계통의 세포내에 광범위하게 분포하는 β_2 교감 신경 수용체의 역할은 인체내의 카테콜아민이나 체외에서 투여된 β_2 수용체 자극제에 의하여 기관지의 평활근 이완에 관여하며 기도를 확장 시키는 것으로 알려져 있다. 또한 점액 섬모세포의 작용항진, 혈관 투과성의 변화, 폐포 수분-전해질의 조절 및 신경전달물질 분비의 조절 등에도 관여하며 이러한 다양한 기능으로 말미암아 기관지 천식의 병인이나 치료에 있어서 점차 관심이 고조되고 있다.

β_2 교감신경 수용체의 구조는 여타의 G-단백질 연관 수용체와 유사한데 아미노 말단부는 세포외에 존재하고, 세포막에는 7개의 도메인이 걸쳐져 있으며 세포내부에는 카르복시 말단부가 위치하고 있다. 모두 413개의 아미노산으로 구성되어 있고¹⁾ 아미노산 위치 16, 27, 34, 84, 164, 175, 351, 366, 413번 등 아홉 가지에서 염기서열의 점변이 (point mutation)가 발생 가능한데 아미노산 암호(code)의 중복성(redundancy) 때문에 변이가 일어난다 할 지라도 아미노산의 변동이 없어서 대부분 임상적으로 큰 문제를 일으키지 않는다²⁾. 그러나 이들 중 16, 27, 34, 164번의 경우에는 아미노산이 변하게 되어 16번은 Arginine(Arg)이 Glycine(Gly)으로, 27번은 Glutamine(Gln)이 Glutamate(Glu)로, 34번은 Valine(Val)이 Methionine(Met)으로, 164번은 Threonine(Thr)이 Isoleucine(Ile)으로 바뀌게 된다¹⁾. 이러한 β_2 교감신경 수용체의 유전자 변이는 기관지 천식 환자에서 임상적 양상이나 질환의 중증도에 관여한다고 한다. 예를 들어 46번 염기가 Adenine(A)에서 Guanine(G)으로 바뀌어 16번 아미노산이 Arg에서 Gly으로 변하게 되면 β_2 교감신경 수용체의 수

용체 감소효과(receptor downregulation)가 나타나서 임상적으로 중증의 천식 내지는 야간 발작의 가능성이 높은 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 27번 아미노산의 경우는 기관지 과민성과 관련이 있다고 하는데 16번과는 반대로 Gln 야생형(wild type) 일 때 기관지의 과민성이 증가한다고 보고⁵⁻⁷⁾되어 있다. 이러한 기관지 과민성은 혈청 IgE와 관계가 있으며⁸⁾ 이와 유사하게 외부 알레르기 성향을 나타내는 지표인 아토피와도 어느 정도 연관성이 있을 것으로 예상할 수 있다.

이에 저자들은 첫째 한국인에서 기관지 천식 환자와 정상인 사이에 β_2 교감신경 수용체의 다형성에 차이가 있는지 확인하였고, 둘째 기관지 천식 환자중에서 아토피나 IgE 증가등이 동반된 경우와 그렇지 않은 경우가 β_2 교감신경 수용체의 특정 아미노산 위치의 다형성과 관계가 있는지 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상은 1997년 6월부터 1998년 5월까지 고려대학교 구로병원에서 임상적으로 진단된 천식 환자 109명(남자 60명)과 건강인 42명(남자 29명)이었다. 기관지 천식 환자의 평균 이환 기간은 3.5년, 최소한 1가지 이상의 투약을 받은 환자였고 이들 중 혈청 총 IgE 증가, 항원 특이 IgE 검사나 피부단자 검사 양성 중 적어도 한 개 이상을 동반하는 아토피 환자는 65명이었다. 대조군은 당시 건강하고 병력 상에서 기관지 천식이나 아토피성 질환이 없는 의과 대학생으로 평균 24세였고, 알레르기 검사에서 양성인 경우 모두 제외시켰다(Table 1).

Table 1. Characteristics of subjects

	asthma	control
Number	109	42
Age(mean ± SEM)	43.3 ± 1.58	24.3 ± 0.20
Sex(male : female)	60 : 49	29 : 13
IgE ≥ 183 IU/ml	61	0
allergen specific IgE	17	0
skin prick test	16	0
atopy	65	0

2. 방 법

1) 아토피 검사

아토피는 혈청 총 IgE가 183 IU/ml 이상, 피부단자 검사 양성, 항원 특이 IgE 검사 양성, 아토피 피부염, 알레르기성 비염이나 결막염, 고초열 등이 있는 경우로 정의하였다. 혈청 총 IgE는 미국 DPC의 COAT-A-COUNT® 키트를 이용하여 면역 방사선 분석법(two-site immunoradiometric assay, IRMA)으로 측정하였고 항원 특이 IgE는 미국 Mast Immuno-systems 회사의 MAST CLA® 키트를 이용하여 35종의 흡입 항원에 대하여 검사하였다. 피부반응 검사는 영국 BENCARD사의 BENCARD skin test cabinet®을 사용하여 53종의 항원에 대하여 단자검사

(prick test)로 시행하였다.

2) β₂ 교감신경 수용체 다형성의 검색

전혈로 부터 분리된 임파구 용액 100 μl 에 digestion buffer (10mM Tris-Cl, pH 8.0, 100mM NaCl, 25mM EDTA, 0.5% SDS) 500 μl 를 넣고, 10mM/ml proteinase K 5 μl 를 첨가하여 55℃에서 overnight 하였고 phenol/chloroform으로 처리하여 단백질을 제거하였으며 3M sodium acetate 50 μl 와 100% ethanol 1 ml을 첨가하여 DNA를 침전시켰다. 15,000 rpm으로 4℃에서 15분간 원심분리하고 침전물을 70% ethanol로 세척한 다음 진공으로 말린후 50 μl 의 증류수에 녹여 4℃에 보관하여 사용하였다. β₂ 교감신경 수용체 다형성의 검색은 심등⁹⁾의 연구에서 사용된 mutated allele specific amplification (MASA) 방법을 이용하였으며 이때 사용된 primer는 Table 2와 같다.

3) 통계적 분석

정상인과 기관지 천식 환자의 β₂ 교감신경 수용체 다형성의 비교에 있어서 동형접합체(homozygous) 또는 이형 접합체 변이(heterozygous mutation) 유전형에 따른 표현형이 확실하게 정해져 있지 않기 때문에 야생형과 변이형의 비교 뿐 아니라 야생형과 동형 접

Table 2. Primers in MASA* analysis

Amino acid position	Base position	Genotype	Forward primer	Reverse primer	Size†
16	46	wild	TCTTGCTGGCACCCAATA	CCAAAACCTCGCACCAGAA	300
		mutation	TCTTGCTGGCACCCAATG	CCAAAACCTCGCACCAGAA	300
27	79	wild	ACCACGACGTCACGCAGC	CCAAAACCTCGCACCAGAA	266
		mutation	ACCACGACGTCACGCAGG	CCAAAACCTCGCACCAGAA	266
34	100	wild	GGGACGAGGTGTGGGTGA	CCAAAACCTCGCACCAGAA	245
		mutation	GGGACGAGGTGTGGGTGG	CCAAAACCTCGCACCAGAA	245
164	491	wild	GATTGTGTCAGGCCTTAC	GGACACGATGGAAGAGGC	148
		mutation	GATTGTGTCAGGCCTTAT	GGACACGATGGAAGAGGC	148

* Mutated Allele Specific Amplification

† base pair

Table 3. Frequencies of β_2 -AR polymorphisms in healthy and asthmatic patients

Amino Acid position	Genotype	no. of subjects		p-value
		Healthy(%)	Asthmatic(%)	
16	Homozygous Arg	11(26.2)	27(25.5)	0.748*
	Heterozygote	28(66.7)	67(63.2)	0.799 [†]
	Homozygous Gly	3(7.1)	12(11.3)	0.316 [‡]
27	Homozygous Gln	37(88.1)	91(85.8)	0.545*
	Heterozygote	5(11.9)	12(11.3)	0.852 [†]
	Homozygous Glu	0	3(2.0)	0.211 [‡]
34	Homozygous Val	41(97.6)	100(94.3)	0.359*
	Heterozygote	1(2.4)	6(5.7)	–
	Homozygous Met	0	0	–
164	Homozygous Thr	42(100)	106(100)	–
	Heterozygote	0	0	–
	Homozygous Ile	0	0	–

* comparison between wild/mutant type polymorphisms and healthy/asthmatic subjects

[†]comparison between wild/heterozygous mutant type polymorphisms and healthy/asthmatic subjects

[‡]comparison between wild/homozygous mutant type polymorphisms and healthy/asthmatic subjects

합체 변이형, 야생형과 이형 접합체 변이형을 각각 chi 지승 검정으로 조사하였다. 기관지 천식 환자 중 아토피의 유무 및 혈청 IgE 증가 여부에 대한 β_2 교감신경 수용체의 다형성의 비교 역시 같은 방법으로 하였다. 혈청 총 IgE에 따른 다형성의 비교는 chi 지승 검정 뿐 아니라 야생형 및 각 변이형에 따라 개별 수치에 상용대수를 취하여 스튜던트-t 검정도 시행하였다.

모든 계산은 SPSS 8.0을 이용하였으며 유의수준 α 는 0.05로 하였다.

결 과

1. 기관지 천식 환자와 정상인에서의 β_2 교감신경 수용체 다형성의 비교 :

대상환자와 정상인에서 16, 27번 아미노산의 야생형과 이형 및 동형 접합체 변이형, 그리고 34번 아미노산의 Val 야생형과 Val/Met 이형 접합체 변이형,

또한 164번 아미노산의 Thr 야생형의 빈도는 Table 3과 같고 정상인과 기관지 천식환자 사이에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

2. 기관지 천식 환자에서 아토피 존재 여부에 따른 β_2 교감신경 수용체 다형성의 비교 :

기관지 천식 환자에서 아토피의 존재 유무에 따른 β_2 교감신경 수용체 다형성의 빈도는 β_2 교감신경 수용체 16, 27, 34 아미노산에서 Table 4와 같고, 아토피 여부와 각각의 아미노산의 다형성은 통계학적 연관성이 없었다($p > 0.05$).

3. 기관지 천식 환자에서 혈청 총 IgE에 따른 β_2 교감신경 수용체 다형성의 비교 :

혈청 총 IgE가 증가된 천식환자와 정상범위를 보이는 환자 군에서 β_2 교감신경 수용체 16, 27, 34번 아미노산의 야생형 및 변이형의 빈도는 Table 5와 같고 각

Table 4. Frequencies of β_2 -AR polymorphisms in atopic and non-atopic asthmatic patients

Amino Acid position	Genotype	no. of asthmatic patients		p-value
		atopy(%)	non-atopy(%)	
16	Homozygous Arg	17(27.4)	10(22.7)	0.748*
	Heterozygote	39(62.9)	28(63.9)	0.821 [†]
	Homozygous Gly	6(9.7)	6(13.6)	0.502 [‡]
27	Homozygous Gln	53(89.8)	38(80.9)	0.379*
	Heterozygote	6(10.2)	6(12.8)	0.102 [†]
	Homozygous Glu	0	3(2.8)	0.566 [‡]
34	Homozygous Val	57(91.9)	43(97.9)	0.203*
	Heterozygote	5(8.1)	1(2.3)	-
	Homozygous Met	0	0	-
164	Homozygous Thr	62(100)	44(100)	-
	Heterozygote	0	0	-
	Homozygous Ile	0	0	-

* comparison between wild/mutant type polymorphisms and atopic/non-atopic asthmatic patients

[†]comparison between wild/heterozygous mutant type polymorphisms and atopic/non-atopic asthmatic patients

[‡]comparison between wild/homozygous mutant type polymorphisms and atopic/non-atopic asthmatic patients

각의 아미노산의 다형성과 IgE 증가 여부의는 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(p>0.05).

혈청 총 IgE는 편위된 분포를 갖는 연속형 변수이므로¹⁰⁾ 이를 증가 또는 정상의 두가지 범주형 데이터로 처리하지 않고 상용대수를 취하여 기하평균으로써 스튜던트 t-검정을 해본 결과 역시 각 아미노산 위치에서의 다형성과 혈청 총 IgE는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 6). 또한 β_2 교감신경 수용체의 각 아미노산 위치에서 야생형에 대한 변이형의 odd ratio도 큰 의미가 없었다.

고 찰

기관지 천식 환자에서의 천식 증상의 정도에 따른 β_2 교감신경 수용체 다형성의 빈도는 본 교실에서 심등⁹⁾이 보고하였는데 이와 더불어 정상인에서 다형성을 조사하고 그 빈도를 기관지 천식 환자와 비교하는 작업

이 시행되어야 할 것이다. 본 연구에서 정상군으로 선택된 대상은 병력 상 기관지 천식이나 기타 여러 가지 알레르기 질환의 증거가 없으며 정기 신체 검사 상 이상 소견이 발견되지 않은 집단으로서 연령층이 22-29세로 젊은 층에 편향된 면이 있으나 기관지 천식 환자군과 비교했을 때 통계적인 차이는 없어서(p=0.058) 천식 환자에 대한 대조군으로 설정하였다. 정상인에서 16번 아미노산의 경우 본 연구의 결과는 야생형 26.2%, 이형 접합체 변이형 66.7%, 동형 접합체 변이형 7.1%로 Arg/Gly 이형 접합체 변이형의 빈도가 가장 높아서 동형 접합체 변이형의 경우가 가장 많았던(58.9%) Reihsaus등¹¹⁾의 보고와 차이가 있었으나 인종별로 β_2 교감신경 수용체의 다형성을 비교해본 자료¹²⁾에 의하면 아시아인에서 Gly 대립형질(allele)의 빈도가 백인이나 흑인에 비하여 낮다고 하므로 인종에 따라 변이형의 차이가 존재할 가능성이 있을 것으로 사료된다. 유사한 결과가 27번 아미노산

Table 5. Frequencies of β_2 -AR polymorphisms of elevated and normal serum total IgE level in asthmatic patients

Amino Acid position	Genotype	no. of asthmatic patients		p-value
		elevated IgE (%)	normal IgE (%)	
16	Homozygous Arg	16(27.1)	9(21.4)	0.340*
	Heterozygote	37(62.7)	27(64.3)	0.469†
	Homozygous Gly	6(10.2)	6(14.3)	0.726‡
27	Homozygous Gln	49(86.0)	38(97.4)	0.222*
	Heterozygote	5(8.8)	1(2.6)	0.189†
	Homozygous Glu	3(5.3)	0	0.306‡
34	Homozygous Val	54(91.5)	41(97.6)	0.201*
	Heterozygote	5(8.5)	1(2.4)	—
	Homozygous Met	0	0	—
164	Homozygous Thr	58(100)	41(100)	—
	Heterozygote	0	0	—
	Homozygous Ile	0	0	—

* comparison between wild/mutant type polymorphisms and elevated/normal IgE level in asthmatic patients

† comparison between wild/heterozygous mutant type polymorphisms and elevated/normal IgE level in asthmatic patients

‡ comparison between wild/homozygous mutant type polymorphisms and elevated/normal IgE level in asthmatic patients

에서도 관찰되는데 본 연구에서는 Gln 야생형이 88.1%로 가장 많았으나 Reihsaus등¹¹⁾은 야생형보다는 변이형이 많다고 보고하였고 인종별 비교¹²⁾에서는 아시아인의 Gln 대립형질이 백인이나 흑인에 비하여 빈도를 나타내었다.

정상인과 기관지 천식 환자간의 β_2 교감신경 수용체 유전자의 다형성의 비교는 본 연구에서 16, 27, 34번 아미노산 모두 차이가 없었으며 이는 서양의 연구^{3,11)}와 일치하였다. 기관지천식 환자에서 β_2 교감신경 수용체의 다형성이 임상양상에 영향을 준다고 알려져 있는바¹³⁾ 정상인에서 다형성의 빈도가 기관지 천식 환자와 거의 차이가 없이 나타난다면 향후 정상인에서 그러한 다형성이 어떤 표현형으로 나타날지에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 혹은 β_2 교감신경 수용체의 하향조절(downregulation)을 나타내는 16

번 변이나 기관지 과민성과 관련된 27번 Gln 야생형, 또는 adenylyl cyclase 활성도 억제에 관여하는 164번 변이 등이 존재하는 정상인에서 장기간 추적 관찰 시 기관지 기능의 변화가 일어나는지 여부를 조사하는 것도 흥미로운 것으로 여겨지며 이러한 다형성이 간혹 임상에서 경험하는 젊은 시절 건강하다가 노년기에 처음 천식 발작이 발생하는 환자들과 연관성이 있을지도 연구가 필요하다고 사료된다.

본 연구 결과 기관지 천식 환자의 β_2 교감신경 수용체 다형성의 빈도에서 16번 아미노산의 경우 Arg/Gly 이형 접합체 변이의 빈도가 63.2%로 야생형이나 동형 접합체 변이형 보다 많아서 동형 접합체 변이형이 가장 높은 빈도를 나타낸 서양^{3,14)}의 보고와 차이를 보였다. 기관지 천식 환자의 27번 아미노산 역시 서양에서는 이형 접합체 변이형이 가장 흔하다고

Table 6. Comparison of polymorphisms in asthma patients according to total serum IgE

Amino acid position	Genotype	log serum IgE (mean ± SEM)	p-value
16	Homozygous Arg	2.40 ± 0.12	0.340*
	Heterozygote	2.39 ± 0.24	0.476†
	Homozygous Gly	2.31 ± 0.06	0.206‡
27	Homozygous Gln	2.33 ± 0.06	0.221*
	Heterozygote	2.31 ± 0.29	0.418†
	Homozygous Glu	2.39 ± 0.35	0.115‡
34	Homozygous Val	2.32 ± 0.06	0.201*
	Heterozygote	2.41 ± 0.17	—
	Homozygous Met	—	—
164	Homozygous Thr	2.33 ± 0.06	—
	Heterozygote	—	—
	Homozygous Ile	—	—

* comparison between wild type and mutant type

† comparison between wild type and heterozygous mutant type

‡ comparison between wild type and homozygous mutant type

하지만^{3,11)} 본 연구에서는 야생형이 가장 빈도가 높았는데 그 이유는 앞서 고찰한 동양인과 서양인에서 다빈도를 차지하는 대립형질의 차이로 설명할 수 있을 것으로 사료된다.

Dewar 등¹⁵⁾에 의하면 기관지 천식 환자에서 기관지 과민반응과 관련이 깊다고 알려진 β₂ 교감신경 수용체의 27번 아미노산의 Gln 야생형 유전형이 혈청 IgE 및 아토피와 같은 외부 알레르기 성향을 나타내는 표현형에 얼마만큼의 영향을 미치는가에 대한 유전적 연관성 분석에서 아토피 보다는 혈청 IgE가 Gln 야생형 유전형과 의미 있는 관련이 있다고 주장하였다. 그러나 최근 무작위로 선택된 630명의 성인을 대상으로 한 연구¹⁶⁾에서 β₂ 교감신경 수용체의 다형성은 아토피나 기관지 천식의 발현과 연관성이 없다고 보고하고 있다. 본 연구 결과 기관지 천식 환자에서 혈청 IgE 및 아토피의 존재 여부 모두 β₂ 교감신경 수용체 아미노산 위치 27번을 비롯한 16, 34번 다형성과 통계적으로 의미 있는 관계가 없었다. 이러한 결과

가 나오게 된 이유로 몇 가지를 생각해 볼 수 있는데 첫째는 각 연구에서 사용한 통계적 분석 방법의 차이이다. 유전적 연관성의 분석은 특정 유전형이 어떠한 표현형을 나타내는가에 있어서 그 연관성을 통계적으로 검증하는 과정으로서 유전방식의 확실성에 따라 모수적 또는 비모수적 검증을 하도록 되어있다¹⁷⁾. Dewar 등¹⁵⁾의 연구는 모수적 방법(COMDS program)과 비모수적 방법(NOPAR program)¹⁸⁾을 둘 다 적용시켰고 두 방법 모두 아미노산 위치 27번의 Gln 야생형이 혈청 총 IgE의 증가로 표현된다는 같은 결과를 나타내었다. 그러나 β₂ 교감신경 수용체 다형성의 유전형에 대한 표현형은 그 유전 방식이 확실하게 알려져 있지 않고 더욱이 이형 접합체의 빈도가 많은 아미노산 16번의 경우는 유전적 연관성을 계산하는 통계 프로그램을 적용하여 표현형을 결정하는 것은 무리가 있을 수도 있다고 사료된다. 따라서 본 연구는 COMDS 또는 NOPAR 등 통계 프로그램을 이용하여 유전적 연관성을 분석하지 않고 β₂ 교감신경

수용체 다형성의 유전형에 대한 혈청 총 IgE 또는 아토피의 표현형을 빈도에 의한 chi 사승 검정으로 관련성을 검증하는 방법을 택하였다. 이러한 선택은 비록 검정력은 다소 떨어질 가능성이 있으나 type I 에러와 같은 더 중대한 과실을 피할 수 있을 것으로 사료된다.

둘째의 이유로는 기관지 천식 환자에서 외부 알레르기 성향의 발현이 오직 하나의 유전자로만 설명될 수 없고 여러 가지 유전자가 복합적으로 작용하여 표현형을 결정할 가능성이 있다. 즉 5번 염색체만 하여도 β_2 교감신경 수용체의 유전자가 존재하는 5q31-32의 지역 뿐 아니라 5q31-33에 해당되는 microsatellite marker D5S393, D5S500, D5S658, D5S436, D5S434, D5S470 등의 위치에서 모두 기관지 과민성과 연관이 있다고 하므로¹⁹⁾ β_2 교감신경 수용체 유전자 이외에도 여러 유전자에 의하여 아토피나 혈청 총 IgE의 발현이 조절될 수 있을 것으로 사료된다. 5번 염색체 뿐 아니라 11번 염색체도 아토피와 연관이 있다고 보고²⁰⁾ 되어 있다. 과거 Cookson 등²¹⁾은 아토피를 조절하는 유전자가 염색체 11q13에 존재한다고 하였으나 이후 여러 문헌²²⁻²⁴⁾에 의하면 아토피와 염색체 11q13 유전형간에 유의한 연관성을 찾지 못하였다. 그러나 최근 국내의 보고²⁵⁾에 따르면 천식 환자의 형제에서 혈청 총 IgE의 농도의 발현과 염색체 11q13의 유전형 사이에 유의한 연관성이 있다고 하므로 현재까지 아토피 및 혈청 IgE 농도를 발현하는 유전자로서의 11q13 염색체는 비록 유일한 유전자는 아니라 할 지라도 가능성은 있을 것으로 예상된다.

또 본 연구에서 기관지 천식환자의 혈청 총 IgE나 아토피 발현의 여부가 β_2 교감신경 수용체 다형성과 유의한 연관성이 없는 셋째로 가능한 설명은 환자의 나이, 직업력, 흡연력이나 여러 가지 환경적 요인 즉 선천적이 아닌 후천적인 요소 또한 알려지 성향의 발현과 어느 정도의 관련성을 가질 수 있을 것으로 사료된다. 향후 대규모 환자를 대상으로 하여 모든 가능한 유전자와 외부 환경적 요인을 총 망라한 변수들에 대하여 과연 어떤 변수가 혈청 IgE나 아토피의 발현과

가장 관계가 깊은가를 회귀분석으로 검증하는 연구가 시행되어야 할 것으로 여겨진다. 더 나아가서 만성 폐쇄성 폐 질환이나 간질성 폐 질환에서의 β_2 교감신경 수용체 다형성이 어떤 임상적 의의를 가지는가에 대한 연구도 진행되어야 할 것으로 사료된다.

결론적으로 β_2 교감신경 수용체의 다형성이 기관지 천식 환자에서 질병의 중증도와 관련이 있다고 할 지라도 한국인에서 정상인의 다형성과 그 빈도에 있어서 차이가 거의 없고 또한 혈청 총 IgE나 아토피의 존재 등과 같은 외부 알레르기 성향의 발현에 유일한 요인으로 작용하지 않고 다른 여러 요소들이 함께 기여할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

β_2 교감신경 수용체의 다형성이 기관지 천식의 표현형에 영향을 미친다고 알려져 있다. 이에 저자들은 먼저 기관지 천식 환자와 정상인에서의 β_2 교감신경 수용체의 다형성의 빈도에 차이가 있는가를 알아보고, 또한 기관지 천식 환자에서 아토피의 유무 및 혈청 총 IgE의 증가 여부와 β_2 교감신경 수용체의 다형성이 관계가 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

기관지 천식 환자 109명과 정상인 42명에 대하여 혈청 총 IgE를 측정하고, 항원 특이 IgE 검사 및 피부 단자 검사를 실시하였고, mutated allele specific amplification 법으로 β_2 교감신경 수용체의 다형성을 검색하였다.

결 과 :

β_2 교감신경 수용체의 다형성을 조사한 결과 16번 아미노산 위치에서는 Arg 야생형 및 Arg/Gly 이형 접합체 변이형, Gly 동형 접합체 변이형이, 그리고 27번은 Gln 야생형, Gln/Glu 이형 접합체 변이형, Glu 동형 접합체 변이형이 관찰되었다. 34번 아미노산의 경우는 Val 야생형과 Val/Met 이형 접합체 변이형이, 164번은 Thr 야생형만 있었다. 1) 정상인과

기관지 천식 환자에서 β_2 교감신경 수용체의 16, 27, 34번 아미노산 위치에 있어서 다형성의 빈도는 통계학적으로 차이가 없었다($p>0.05$)(Table 3). 2) 기관지 천식환자에서 β_2 교감신경 수용체 다형성의 빈도와 아토피의 존재 유무는 16, 27, 34번 아미노산에서 모두 통계학적으로 관계가 없었다($p>0.05$) (Table 4). 3) 기관지 천식 환자 중 혈청 총 IgE가 증가된 군과 정상 군에서 β_2 교감신경 신경 수용체 다형성과 혈청 총 IgE의 증가 여부의 비교는 16, 27, 34번 아미노산 모두 통계학적인 관련이 없었다($p>0.05$) (Table 5).

결 론 :

결론적으로 기관지 천식 환자와 정상인 사이의 β_2 교감신경 수용체의 다형성은 16, 27, 34번 아미노산 위치에서 차이가 없었고, 기관지 천식환자에서 아토피의 유무 및 혈청 총 IgE의 증가 여부와 β_2 교감신경 수용체의 다형성의 빈도는 통계적으로 유의한 관계가 없었다.

참 고 문 헌

1. Kobilka BK, Dixon RAF, Frielle T, Dohlman HG, Bolanowski MA, Sigal IS, Yang-Feng TL, Francke U, Caron MG, Lefkowitz RJ : cDNA for the human β_2 -adrenergic receptor : A protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 84 : 46, 1987
2. Johnson M. The β -adrenoceptor : Am J Respir Crit Care Med 158 : S146, 1998
3. Liggett SB : Polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. Am J Respir Crit Care Med 156 : S516, 1997
4. Tan S, Hall IP, Dewar JC, Dow E, Lipworth B : Association between β_2 -adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. Lancet 350 : 995, 1997
5. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB : Association of Glu 27 β_2 -adrenoceptor polymorphism with lower air way reactivity in asthmatic subjects. Lancet 345 : 1213, 1995
6. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB : Genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. J Clin Invest 95 : 1635, 1995
7. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB : Amino terminal polymorphisms of the human β_2 -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. Biochemistry 33 : 9414, 1994
8. Sunyer J, Anto JM, Sabrina J, Roca J, Morell F, Rodriguez-Roisin R, Rodrigo MJ : Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. J Allergy Clin Immunol 95 (3) : 699, 1995
9. 심재정, 김제형, 이승룡, 권영환, 이소라, 이상엽, 강세용, 강용구, 조재연, 인광호, 원남희, 유세화, 강경호 : 기관지 천식 환자에서 천식 증상의 정도에 따른 β_2 교감신경 수용체의 유전자 다형성. 결핵 및 호흡기 질환 45(1) : 77, 1998
10. Bazaral M, Hamburger RN : Standardization and stability of immunoglobulin E. J Allergy Clin Immunol 49(3) : 189, 1972
11. Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB : Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. Am J Respir Cell Mol Biol 8 : 334, 1993
12. Weir TD, Mallek N, Sandford AJ, Bai TR, Awadh N, Fitzgerald JM, Cockcroft D, James A, Liggett SB, Pare PD : β_2 -adrenergic receptor

- haplotype in mild, moderate and fatal/near fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 787, 1998
13. Hall IP : β_2 adrenoceptor polymorphisms : are they clinically important? *Thorax* 51 : 351, 1996
14. Hancox RJ, Sears MR, Taylor DR : Polymorphism of the β_2 -adrenoceptor and the response to long-term β_2 -agonist therapy in asthma. *Eur Respir J* 11 : 589, 1998
15. Dewar JC, Wilkinson J, Wheatley A, Thomas NS, Doull I, Morton N, Lio P, Harvey JF, Liggett SB, Holgate TH, Hall IP : The glutamine 27 β_2 -adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families. *J Allergy Clin Immunol* 100 : 261, 1997
16. Dewar JC, Wheatley AP, Venn A, Morrison JF, Britton J, Hall IP : β_2 -adrenoceptor polymorphisms are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population. *Clin Exp Allergy* 28 : 442, 1998
17. Sandford A, Weir T, Pare P : The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1749, 1996
18. Lawrence S, Beasley R, Doull I, Begishvili B, Lampe F, Holgate ST, Morton NE : Genetic analysis of atopy and asthma as quantitative traits and ordered polychotomies. *Ann Hum Genet* 58 : 359, 1994
19. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CIM, Meyers DA, Levitt RC : Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 333 : 894, 1995
20. Doull IJM, Lawrence S, Watson M, Begishvili T, Beasley RW, Lampe F, Holgate ST, Morton NE : Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1280, 1996
21. Cookson W, Young RP, Sandford AJ : Maternal inheritance of atopic responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 340 : 381, 1992
22. Hizawa N, Yamaguchi E, Ohe M : Lack of linkage between atopy and locus 11q13. *Clin Exp Allergy* 22 : 1065, 1992
23. Amelung PJ, Panhuysen CIM, Postma DS : Atopy, asthma, and bronchial hyperresponsiveness ; exclusion of linkage to markers on chromosomes 11q and 6p. *Clin Exp Allergy* 22 : 1077, 1992
24. Lympny P, Welsh K, MacCochrane G : Genetic analysis using DNA polymorphism of the linkage between chromosome 11q13 and atopy and bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *J Allergy Clin Immunol* 89 : 619, 1992
25. 김윤근, 손지웅, 조상현, 이명현, 고영률, 민경업, 김유영 : 천식 환자의 형제에서 혈총 총 IgE 농도와 염색체 11q13 유전형 사이의 연관성. *천식 및 알레르기* 18(3) : 473, 1998