

결핵환자에서 IFN- γ 수용체의 기능적 및 유전적 이상에 관한 연구

가천의과대학교 내과학교실 호흡기 내과, 분자생물학 실험실*

박계영, 황유진*, 임영희, 안창혁, 박정웅, 정성환

= Abstract =

The Functional and Genetic Defects of IFN- γ Receptor in the Patients with Tuberculosis

Gye Young Park, M.D., You-Jin Hwang, Ph.D.*, Young Hee Lim, M.D.,
Chang Hyeok An, M.D., Jeong Woong Park, M.D., Seong Hwan Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Laboratory of Molecular Biology,
Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea*

Background : INF- γ plays an important role in the host response to a mycobacterial infection. A complete IFN- γ receptor 1 deficiency is a life-threatening condition because it renders patients highly susceptible to a mycobacterial infection. Several mutations in the IFN- γ receptor and STAT1 gene have been identified in the rare mycobacterial infections. These mutations have partial function of the IFN- γ receptor and similar pathologic features to clinical tuberculosis.

Methods : The function of the IFN- γ receptor was evaluated in the patients with clinical tuberculosis. In addition, the DNA coding sequence of the IFN γ R1 and STAT1 gene was also analyzed in disseminated tuberculosis patients who might have a defective IFN- γ receptor.

Results : The cell surface expression levels of HLA-DR and CD64 in the PMBC after being stimulation with IFN- γ (100IU/ml, 1000IU/ml) were increased in both controls and patients. However, the rate of increase in both groups was similar. The production of TNF- α in the response to stimulation with LPS was higher in the

*본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(R02-2000-00121)지원으로 수행되었음.

Address for correspondence :

Gye Young Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea
1198 Kuwol-dong, Namdong-ku, Incheon, 405-760, Korea

Phone : 032-460-3431 Fax : 032-469-4320 E-mail : parkgy@ghil.com

both groups (850.7 ± 687.8 vs. 836.7 ± 564.3 pg/ml). Pretreatment with IFN- γ prior to LPS stimulation resulted in further increase in TNF- α production between both groups (2203.5 ± 242.5 vs. 2227.5 ± 560.4 pg/ml). However, the rate of the increase in TNF- α production in the both groups was similar. The known mutations in the IFN γ R1 and STAT1 coding sequences were not found in the genomic DNA of patients with disseminated tuberculosis.

Conclusions : The functional and genetic defects of the IFN- γ receptor were not identified in clinical tuberculosis. This suggests the defective IFN- γ receptor that predispose patients to a BCG or NTM infection can not alone account for the cases of clinical tuberculosis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 497-505)

Key words : Tuberculosis, Disseminated tuberculosis, IFN- γ , IFN- γ receptor, STAT1

서 론

결핵은 전세계 인구의 1/3인 17억 명이 감염되어 있으며 매년 300만 명이 결핵으로 사망하고 매년 8백만 명의 새로운 환자가 발생하는 매우 중요한 호흡기 질환이다. 그러나, 결핵에서 흥미 있는 사실은 결핵균에 감염된 사람 중에 단지 약 10% 정도만이 질환으로 이환하고 나머지 대부분의 감염된 사람은 무증상을 나타내는 것으로 알려져 있어서 개체에 따라 결핵균에 대한 감수성이 차이가 있다는 사실이 알려져 있다^{1,2}. 그러나, 결핵균에 대한 개체 면역반응의 차이를 결정하는 인자가 과연 무엇인가에 대해서는 아직 많은 연구가 진행되지 못하고 있다.

몇몇 실험적 연구에서 보면 결핵의 개체면역 반응에서 IFN- γ 의 역할이 매우 중요하다는 사실이 알려져 있다. IFN- γ 유전자를 knock-out 시킨 mouse는 *Mycobacterium* 감염에 매우 약하여서 생존기간이 단축되거나 외부에서 recombinant IFN- γ 를 주면 다시 생존기간이 길어져서 IFN- γ 가 *Mycobacterium* 감염의 방어면역에서 결정적 역할을 한다는 사실이 알려져 있다³. 이러한 결핵에 대한 개체면역 반응에서 IFN- γ 의 중요성은 최근에 실험실적인 연구가 아닌 매우 예외적인 *Mycobacterium* 감염증에 걸린 환자와 직계가족에서 IFN- γ 수용체 유전자(IFN γ R1)와 이후 세포 내 신호전달에 이상이 있음이 발견되어 더욱더 강조되고 있다. 즉, 범발성 BCG 또는 비결핵성

항산균(NTM : Nontuberculous *Mycobacterium*)에 감염된 환자에서 IFN- γ 수용체의 유전적 이상과 IFN- γ 수용체 이후의 세포 내 신호전달에서 중요한 역할을 하는 STAT1의 유전적 이상이 있음이 알려져 IFN- γ 에 의해 유도되는 신호전달의 장애가 *Mycobacterium* 감염에 대한 감수성과 깊은 관련이 있음이 밝혀졌다⁴⁻⁷.

본 연구는 임상적 결핵환자를 대상으로 IFN- γ 수용체의 기능적 이상이 있는 지 확인하고^{8,9}, 임상적 결핵환자 중 개체면역 반응에 결함이 있을 가능성이 높을 것으로 예상되는 파종성 결핵(disseminated tuberculosis) 환자를 대상으로 BCG 감염과 같은 회귀 *Mycobacterium* 환자들에서 밝혀진 IFN- γ 수용체의 유전적 이상과 STAT1 유전자의 돌연변이가 존재하는 지 알아보는 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상 환자

1) IFN- γ 수용체 기능적 이상에 대한 연구 대상
IFN- γ 수용체의 기능적 이상을 알아보기 위하여 결핵이 미생물학적으로 확인되고 임상적으로 발열 등의 소견이 없이 임상적으로 안정적인 환자 10명을 환자군으로 설정하였으며, 결핵의 증거가 없는 정상인 6명을 대조군으로 선정하였다.

2) IFN- γ 수용체와 STAT1의 유전자 돌연변이에 대한 연구 대상

속립성 결핵(miliary tuberculosis) 또는 2개 이상의 장기를 침범하는 파종성 결핵환자 18명의 유전자를 분석하여 IFN- γ 수용체와 STAT1 유전자의 돌연변이를 확인하였다. 이들 환자의 결핵 진단은 조직학적으로 결핵이 진단되었거나, 미생물학적으로 결핵균이 증명된 환자를 대상으로 하였다. 그러나, 면역 억제제를 사용 중이거나, 면역결핍이 있는 질환을 앓고 있거나, 약제 내성균이 확인된 경우는 대상환자에서 제외하였다. 대상환자의 평균나이는 50세였고 남녀 비는 1:1.13이었다.

2. IFN- γ 수용체 기능에 대한 실험

1) IFN- γ 자극 후 말초혈액 단핵구의 HLA-DR 및 CD-64 발현

Ficoll-Hypaque density gradient 방법으로 말초혈액 단핵구를 분리하여 무자극균, recombinant IFN- γ (Genzyme® Cambridge, MA) 100IU/ml, 1000IU/ml 등 3가지 조건에서 24시간 동안 부유하여 배양한 후에 flow cytometer(Coulter®)를 이용하여 세포막 수용체인 CD64, HLA-DR의 발현을 비교하였다. 부유 배양은 1×10^6 /ml의 세포를 15ml 원추형 시험관에서 37°C로 분당 150회 정도로 shaking incubation해 주어 부착되지 않게 하였다¹⁰. Flow cytometry는 FITC labeled anti-CD64와 anti-HLA-DR (Immunogen® Cambridge, MA)의 단일클론성 항체를 이용하여 염색한 후 flow cytometer를 이용하여 분석하였다. 동일회사에서 제공하는 Anti-IgG, isotype control을 이용하여 비교 분석하였다. Fluorescence의 증가를 비교하기 위하여 각군의 fluorescence의 평균증가를 통계적으로 비교하였다.

2) IFN- γ 의 활성화 효과 비교

말초혈액 단핵구를 96well plate에 1×10^5 /well 만큼 넣은 후 2시간 배양하여 세척하였다. 실험은 3가

지 조건으로 나누어 실험하였는데, 먼저 아무 자극도 하지 않은 무자극균과 LPS (*E.coli* 055:B5, Sigma Diagnostics ; $1 \mu\text{g/ml}$)로 24시간 자극한 LPS군, 먼저 IFN- γ 100IU/ml로 2시간 전처리 후에 다시 LPS($1 \mu\text{g/ml}$)로 24시간 자극한 군을 나누어 각각에서 상층액을 분리하여 TNF- α 의 농도를 측정하였다. TNF- α 농도는 ELISA kit (BD Pharmingen® NJ, USA)를 이용하여 측정하였다.

3. IFN- γ 수용체 유전자(IFNGR1)와 STAT1의 유전자 돌연변이에 대한 실험

1) IFNGR1의 염기서열 분석

파종성 결핵환자의 genomic DNA를 추출하여 IFNGR1의 여러 Exon부위에 해당하는 PCR primer를 사용하여 PCR을 시행한 후 PCR product를 automatic sequencer를 이용하여 분석하였다. PCR primer는 현재까지 유전적 결함이 밝혀진 coding sequence에 대한 각각의 primer를 설정하였고 primer sequence는 다음과 같다. Exon 2, sense 5'-ATC TTA CAA TAA ggC TTT CC-3', antisense 5'-AAG gAC CTA AAC AAA AAT gg-3' Exon 3, sense 5'-CTg TgA ATA AAA AgC AAA gC-3', antisense 5'-AAA gCA AAC ATA CAg AAg AC-3', Exon 5, sense 5'-TgA CCA ggA CTA ATA Tgg Ta-3', antisense 5'-ACT gCT CCC TCT ATA TTT Ag-3' Exon 6, sense 5'-TgT AAC TTg TgA TTT CTg CC-3' antisense 5'-gTA gAC TgA CTg ATT gAT g-3'

2) STAT1 염기서열 분석

STAT1의 2116번 염기가 T에서 C로 변하는 돌연변이가 있는 지 확인하기 위하여, 앞서 추출한 파종성 결핵환자의 DNA를 대상으로 5'-ACA gTCTTg-gCACCTAACgTgC-3'와 5'-TgCTATCAACA g-gTTgCAgCg-3' primer를 이용하여 증폭한 후 automatic sequencer를 이용하여 염기서열을 분석하였다.

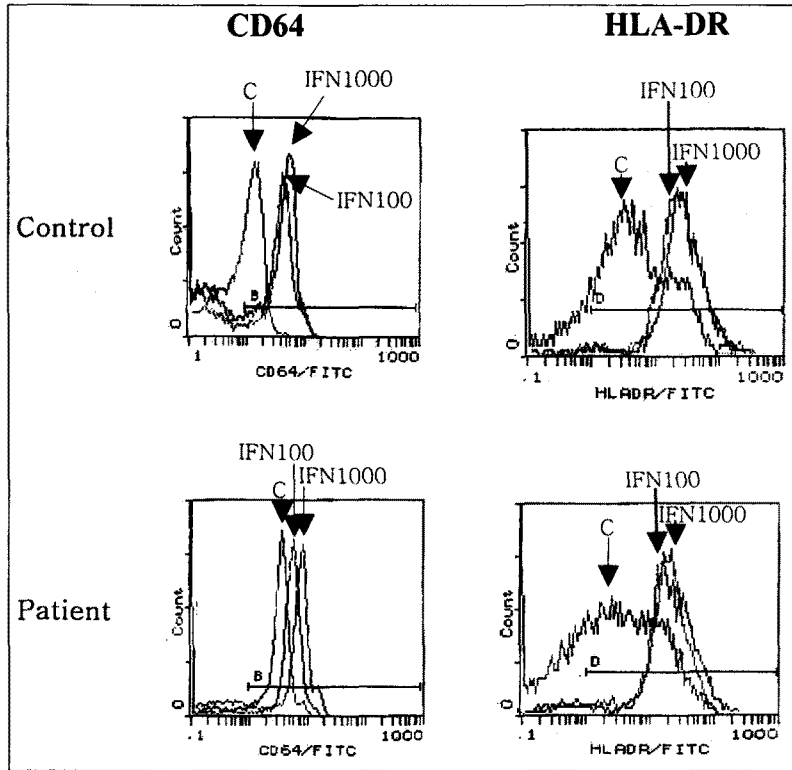


Fig. 1. The cell surface expression of HLA-DR and CD64 in a PBMC from patients with tuberculosis and a control individual with or without 24 hours stimulation with IFN- γ (100IU/ml, 1000IU/ml)

4. 통계분석

통계분석은 SAS 통계프로그램을 사용하여 repeated measure ANOVA 를 이용하여 대조군과 환자군의 변화를 비교하였으며, $p < 0.05$ 이하를 통계적으로 유의한 수준으로 정의하였다.

결 과

1. IFN- γ 수용체의 기능적 이상 분석

1) Recombinant IFN- γ 자극 후 CD64와 HLA-DR 발현

환자군과 대조군에서 PBMC를 부유 배양하면서 re-

combinant IFN- γ 로 자극한 후 세포표면의 CD64와 HLA-DR의 발현에 차이가 있는 지 알아보았다. 두 군 모두에서 무자극군에 비하여 100IU/ml과 1000IU/ml의 recombinant IFN- γ 로 자극하였을 때 통계적으로 유의하게 CD64의 발현이 증가하였다 (Fig. 1). 그러나, 두 군간의 CD64 발현의 차이를 알아보기 위해 Mean fluorescence의 증가를 분석하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). Recombinant IFN- γ 로 자극하고 HLA-DR의 발현을 보았을 때도 무자극군에 비하여 100IU/ml, 1000IU/ml로 자극하였을 때 통계적으로 유의하게 HLA-DR의 발현이 증가하였으나, 두 군간에 발현의 차이를 발견할 수 없었다(Fig. 1, 2).

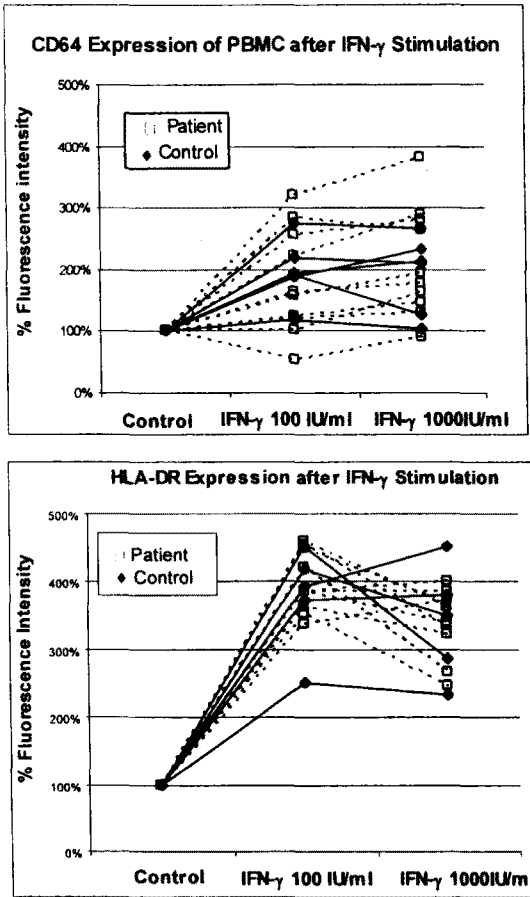


Fig. 2. The fluorescence intensity pattern of PBMC with or without IFN- γ stimulation in all subjects. The baseline mean fluorescence intensity was set at 100% and the increased fluorescent intensity was expressed as a % of the baseline intensity.

2) TNF- α 생산능력을 이용한 IFN- γ 활성화 효과
환자군과 대조군 모두에서 TNF- α 의 생성은 아무 자극을 가하지 않은 군에 비하여 LPS로만 자극한 군에서 통계적으로 유의하게 증가하였다. 또한, LPS로만 자극한 군에 비하여 IFN- γ 로 전처치 후에 LPS로 다시 자극한 군에서 더욱 더 증가되었다. 그러나, IFN- γ 전처치에 따른 TNF- α 의 생성에서 두 군간의 차이는 통계적 유의성이 없었다(Fig. 3).

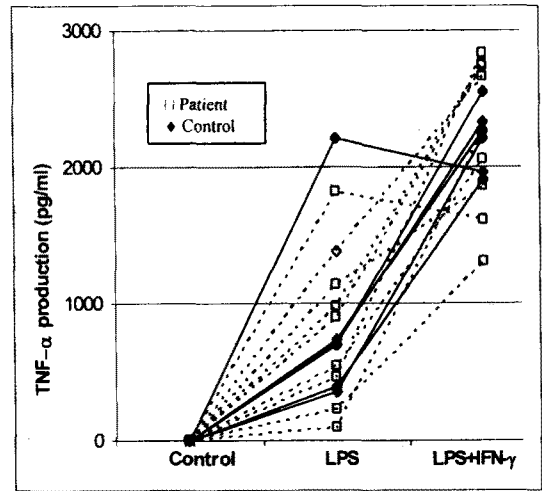


Fig. 3. TNF- α production in response to the stimulation of PBMC with LPS alone or with LPS and IFN- γ in patients with tuberculosis and control subjects.

2. IFN γ R1와 STAT1의 염기서열 분석결과

18명의 파종성 결핵환자를 대상으로 IFN γ R1의 coding sequence를 분석한 결과 기존의 회귀 *Mycobacterium* 감염증에서 확인된 돌연변이인 Exon2의 V61Q, 107ins4, 131delC, Exon5의 561del4, 652del3등의 돌연변이는 확인할 수 없었다. 또한 증례보고를 통해 Hot spot region이 모여있는 것으로 알려진 Exon 6의 염기서열 분석을 실시하였다. 특히 가장 빈번한 유전적 결손을 보였던 818번째 염기주위 결손(deletion)은 본 대상환자의 염기서열 분석결과 특이한 이상소견은 발견할 수 없었다.

또한 BCG 감염 등과 관련 있다고 알려진 STAT1의 L706S 돌연변이 유무에 대한 염기서열 분석결과 이상소견을 발견할 수 없었다.

고 찰

IFN- γ 는 주로 CD4, CD8 T세포와 NK 세포 등에서 분비되어 대식세포를 활성화 시키는 기능을 가지고 있다. 즉, 대식세포에서 respiratory burst를 증가시

켜 reactive oxygen intermediate(ROI)를 증가시키고, nitric oxide(NO)의 생산을 증가시켜 직접적인 대식세포의 살균력을 증가시키는 것으로 알려져 있다¹¹. 또한 IFN- γ 는 MHC class I 및 class II의 발현을 증가시켜 세포면역 반응에서 항원의 감작을 강화시킨다. 또한 IFN- γ 는 전체적인 T 세포의 발현을 Th1 반응 쪽으로 유도하여 진행시키고 Th2 쪽의 진행을 억제하는 것으로 알려져 전체적으로 감염에 대한 개체면역을 증강시키는 기능이 있다⁸. 이러한 IFN- γ 는 세포막에 있는 특이적 수용체인 IFN- γ 수용체에 결합하고 이어서 세포 내 전사인자인 STAT1등을 활성화시켜 면역반응에 필요한 여러 유전자의 발현을 증가시켜 그 기능을 나타내는 것으로 알려져 있다⁸.

IFN- γ 는 여러 연구에서 결핵균의 개체면역에서 중요한 역할을 하는 것이 밝혀져 있는데, 즉, IFN- γ 유전자를 knock-out 시킨 mouse는 *Mycobacterium* 감염에 매우 약하여서 생존기간이 단축되고 여기에 외부에서 recombinant IFN- γ 를 주면 다시 생존기간이 길어져서 IFN- γ 가 *Mycobacterium* 감염의 방어면역에서 결정적 역할을 한다는 사실이 알려져 있다³. 결핵균에 대한 개체면역 반응에서 IFN- γ 의 중요성은 최근에 매우 예외적인 *Mycobacterium* 감염증에 걸린 환자에서 IFN- γ 수용체의 이상이 밝혀지면서 그 중요성이 좀더 증대되고 있다^{4-6,12}.

IFN- γ 수용체는 IFNgR1과 IFNgR2 두 개의 subunit로 구성되어 있고 IFN- γ 는 두 개가 서로 homodimer를 형성하여 두 개의 서로 다른 IFNgR1에 결합한다. IFNgR1의 유전자는 인간의 염색체 6번에 위치해 있으며, 288개 아미노산으로 구성된 extracellular domain과 한 개의 transmembrane domain, 그리고, 222개 아미노산으로 구성된 intracellular domain으로 각각 구성되어 있다¹¹.

사람에서 IFNgR1의 유전적 이상을 밝힌 최초의 보고는 1996년 Newport 등⁵에 의해 비결핵성 항산균에 감염된 어린이 환자의 가계에서 밝혀졌다. 이 보고에서 IFNgR1의 395번째 염기서열에서 C가 A로 치환되어 stop codon이 생겨서 transmembrane 및

cytoplasmic domain이 없는 단백질 만들어져 세포 표면에 IFN- γ 수용체가 거의 완전히 없어서 IFN- γ 에 의해 일어나는 신호전달이 안 되는 유전적 결함을 발견하였다. 그러나, 최근의 보고에 의하면 BCG나 비결핵성 항산균에 감염된 환자에서 IFNgR1의 완전 결손은 아니더라도 IFN- γ 수용체의 부분적 이상이 있음을 보고하고 있다. 즉, 세포 표면의 IFN- γ 수용체의 숫자는 이상이 없으나, 부분적인 유전적 결손으로 인하여 IFN- γ 수용체의 기능적 이상을 보고하고 있다¹³⁻¹⁶. 그러나, 이러한 유전적 결함이 발견되는 환자는 극히 드문 감염증인 파종성 BCG와 비결핵성 항산균 감염에 걸린 환자들로서, 이들의 일부에서는 IFNgR1의 Exon 6에 집중적으로 돌연변이(818del4)가 발생하는 hot spot 부위가 있다는 사실을 발표하였다¹⁵. 818del4 돌연변이는 IFNgR1의 intracellular domain에 이상이 생겨서 세포 표면에 IFNgR1의 발현은 정상적으로 일어나나 표면 수용체에 결합 후의 세포 내 신호전달이 안되어서 기능적으로 억제되어 있음이 알려졌다. 이후의 연구에서도 이와 유사한 몇 개의 부분적인 IFNgR1의 유전적 결손이 밝혀졌는데 Exon2의 V61Q, 107ins4, 131delC, Exon3의 187T, Exon5의 561del4, 652del3 등이 그 예이다¹²⁻¹⁵. 즉, 세포표면에 정상적인 IFNgR1의 발현은 일어나서 IFN- γ 와 IFN- γ 수용체와의 결합은 정상적으로 일어나나 이후 단계인 STAT1의 활성화, 즉, 전사인자인 STAT1가 세포질에서 핵 속으로 이동하지 않고, 이에 따라 이후 단계의 여러 유전자의 발현이 일어나지 않는 것으로 알려져 있다. 특히 최근에 IFN- γ receptor에는 이상이 없이 세포 내 신호전달 물질인 STAT1에 유전적 결함이 있어 파종성 BCG 감염이 발생한 환자를 보고하였다⁷. 이 환자에서 STAT1의 2116번째 염기가 T→C로 바뀌는 point mutation이 일어나서 결국 706번째 아미노산인 serine이 leucine으로 바뀌는 결과를 가져왔다. 이 결과 STAT1의 활성화에 필요한 phosphorylation의 장애로 신호전달 기능이 상실되어 있음을 보고하였다. 이러한 연구결과는 *Mycobacterium*에 의한 감염에서 IFN-

γ 와 IFN- γ 수용체, 그리고 STAT1으로 연결되는 개체면역 반응이 방어면역에서 매우 중요한 역할을 한다는 사실을 다시 한번 강조하고 있다.

그러나, 이러한 여러 가지 INF- γ 수용체의 부분적 이상은 모두 매우 드문 *Mycobacterium* 감염증인 BCG 및 비결핵성 항산균에 의한 감염에서 밝혀진 사실들로 임상적으로 흔한 결핵환자에서는 이러한 유전적 이상이 밝혀진 바가 아직 없다. 한가지 특이한 사항은 이러한 IFN γ R1의 결손이 있는 경우는 조직학적으로 IFN γ R1의 완전결손이 lepromatoid granuloma를 형성하여 세포면역이 매우 억제되어 있음을 시사하는데 반하여 부분결손의 경우는 tuberculoid granuloma를 형성하여 임상적으로 보는 결핵과 병리학적 소견이 비슷하여 어느 정도 방어면역 반응이 일어나고 있음을 알 수 있다. 또한, 완전 결손의 경우는 매우 고농도의 recombinant IFN- γ 로 자극하여도 전혀 반응이 없었으나, 부분결손의 경우는 중등도의 IFN- γ 로 자극하면 반응을 보여서 어느 정도의 IFN- γ 수용체의 기능이 부분적으로 유지되고 있음을 알 수 있다. 치료에 있어서도 일반적인 경과와 항결핵제에 잘 반응하였다¹⁴. 이러한 증례들로 볼 때 임상에서 보는 임상적 결핵환자의 개체면역 반응의 이상도 앞서 말한 IFN- γ 수용체의 부분 이상이 관여할 수 있을 가능성을 제시하고 있다.

본 연구는 기존의 연구에서 밝혀진 BCG 감염이나, 비결핵성 항산균과 같은 매우 드문 감염증이 아닌 임상적 결핵에서 개체면역, 특히 IFN- γ 경로의 기능적 및 유전적 결함이 있는 지를 알아보는 연구를 시행하였다. 즉, 임상적 결핵 중에 매우 중증으로 결핵에 대한 개체면역 반응에 이상이 있을 가능성이 가장 많은 과중성 결핵환자의 DNA를 이용하여 앞서 BCG와 비결핵성 항산균 감염과 관련이 있다고 알려진 IFN γ R1 및 STAT1의 유전적 이상들을 찾아보았을 때 특별한 이상조건을 밝힐 수 없었다. 또한 일반적 결핵환자에서 IFN- γ 수용체 기능을 검사하였을 때도 대조군과 차이를 발견할 수 없었다. 이러한 연구로 임

상적 결핵을 일으키는 *Mycobacterium tuberculosis*의 경우 BCG나 NTM과 달리 좀더 독성이 강한 균이기 때문에 개체면역에 있어 좀더 미미한 변화가 개체들 사이의 결핵균 감염에 대한 감수성의 차이를 결정할 것으로 예측된다.

결론적으로 본 연구의 결과로 BCG나 NTM의 감염에 대한 감수성과 관련이 있다고 알려진 IFN γ R1과 STAT1의 유전적 돌연변이는 임상적 결핵환자에서 발견할 수 없었으며, 임상적 결핵의 개체 감수성이 이들 유전자의 이상만으로 설명할 수는 없었다.

요 약

연구배경 :

결핵의 방어면역에서 IFN- γ 는 매우 중요한 역할을 한다. IFN- γ 수용체의 완전결손이 있는 환자는 *Mycobacterium* 감염에 감수성이 높아서 매우 치명적이다. 매우 드문 일부 *Mycobacterium* 감염에서 IFN- γ 수용체의 완전결손 외에 여러 종류의 부분결손들과 STAT1의 돌연변이들이 알려져 있다. 특히, IFN- γ 수용체의 부분결손이 있는 환자들의 경우 병리학적 소견과 임상적 경과가 일반적 결핵과 유사한 소견을 보이는 것으로 알려져 있다.

방 법 :

임상적 결핵환자에서 IFN- γ 수용체의 기능을 평가하여 대조군과 비교하였다. IFN- γ 수용체의 이상이 있을 가능성이 가장 높은 과중성 결핵환자의 DNA에서 앞서 발표된 증례들에서 확인된 IFN- γ 수용체와 STAT1의 유전적 이상을 확인하였다.

결 과 :

말초혈액 단백질을 recombinant IFN- γ (100, 1000IU/ml)로 자극하였을 때 대조군과 환자군에 모두 HLA-DR과 CD64의 발현이 증가하였으나, 두 군간의 차이는 없었다. 대조군과 환자군에서 모두 LPS 자극하였을 때 TNF- α 의 생산이 증가하였으며 IFN- γ 로 전처치 후에 다시 LPS로 자극하였을 때

TNF- α 의 생산은 더욱 더 증가하였다. 그러나, 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 과중성 결핵 환자에서 기존에 알려진 IFN γ R1과 STAT1의 돌연변이를 확인하였을 때 특이한 이상소견을 발견할 수 없었다.

결 론 :

임상적 결핵에서 IFN- γ 수용체의 기능적 및 유전적 이상을 확인할 수 없었다. 기존의 연구에서 BCG와 NTM 감염과 관련 있는 것으로 알려진 IFN- γ 수용체의 이상 만으로는 임상적 결핵의 개체감수성을 설명할 수 없었다.

참 고 문 헌

1. 홍영표. 우리나라 결핵-어제, 오늘, 내일. 결핵 및 호흡기 질환. 1997;44:1-10.
2. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis ; Treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000;283:2537-45.
3. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon-gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. J Exp Med 1993;178:2249~54.
4. Levin M, Newport MJ, D'Souza S. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood : a human mycobacterial susceptibility gene? Lancet 1995;345:79-83.
5. Newport MJ, Levin M. A mutation in the interferon-gamma receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med 1996; 335:1941-9.
6. Jouanguy E, Casanova J. Interferon-gamma receptor deficiency in an infant with fatal BCG infection. N Engl J Med 1996;335:1956-61.
7. Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C, Thomassin N, Rosenzweig S, Harris J, Holland SM, Schreiber RD, Casanova JL. Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. Science 2001;293:300-3.
8. Celada A, Allen R, Esparza I, Gray PW, Schreiber RD. Demonstration and partial characterization of the interferon-gamma receptor on human monoclonal phagocytes. J Clin Invest 1985;76:2196-205.
9. 이재철, 유철규, 이춘택, 김영환, 한성구, 심영수. 난치성 결핵환자의 단핵구에서 IFN- γ 활성화 효과 및 IFN- γ 수용체의 숫적 변화에 대한 연구. 결핵 및 호흡기질환 1999;47(3):304-10.
10. 정만표, 유철규, 한성구, 심영수, 이종현, 한용철, 김영환. 표면부착에 의한 사람 폐포대식세포의 유전자 발현에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 1996;43(6):936-44.
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders;2000.
12. Doffinger R, Jouanguy E, Casanova J. Partial interferon-gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with BCG and Mycobacterium abscessus infection. J Infect Dis 2000;181:379-84.
13. Jouanguy E, Lambamedi S, Altare F, Fondaneche MC, Tuerlinckx D, Blanche S et al. Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculosis BCG infection and a sibling with clinical tuberculosis. J Clin Invest 1997;100:2658-64.
14. Jouanguy E, Altare F, Casanova J. Partial Interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid BCG infection and a sibling with clinical tuberculosis. J Clin Invest 2000;100:2658

- 64.
15. Jouanguy E, Casanova J. In a novel form of interferon-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN- γ . *J Clin Invest* 2000;105:1429-36.
16. Jouanguy E, Casanova J. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature genetics* 1999;21:370-8.