

# 가와사키병 환아에서 plasminogen activator inhibitor-1 유전자 다형성에 관한 연구

경희대학교 의과대학 소아과학교실

한 미 영

## Polymorphism in the promoter region of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in Kawasaki disease

Mi Young Han, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

**Purpose :** To demonstrate genetic background of pathogenesis of Kawasaki disease (KD), I examined the genetic polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in KD patients.

**Methods :** PCR-RFLP of PAI-1 promoter gene was analyzed in 56 KD patients admitted to Kyunghee University Hospital, Gachon Medical School Gil Hospital, and Eulji Hospital from March to August 2000 and 206 normal control populations.

**Results :** There were no differences in the genotype and allelic frequency of the PAI-1-675 (4G/5G) and PAI-1-844 (G/A) polymorphic site (which are located in the promoter region) between KD and control subjects. Also I could not detect any significant differences in specific genotypes between patients with the coronary artery lesion (CAL) and patients without CAL.

**Conclusion :** No association was observed in -844 G/A and -675 4G/5G of PAI-1 gene polymorphism with KD. (*Korean J Pediatr* 2007;50:570-575)

**Key Words :** Kawasaki disease, Genetic Polymorphism, Plasminogen activator inhibitor

### 서 론

가와사키병은 소아에서 급성 전신 혈관염의 형태로 나타나며 적절한 치료를 받지 못한 경우 10-15%에서 관상동맥 확장 및 관상동맥류를 일으켜 소아에서 후천성 심질환의 주요한 원인이 된다<sup>1)</sup>. 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만 가장 가능성 있는 가설은 편재해있는(ubiquitous) 감염의 원인이 가와사키병을 일으키나 그 중 유전적인 감수성이 있는 숙주에서만 증상을 일으킨다는 것이다. 최근까지 가와사키병의 유전적 배경을 알기 위해 major histocompatibility complex<sup>2)</sup>와 가와사키병에서 변화를 보이는 cytokine들<sup>3-5)</sup>에 대한 유전자 다형성에 대한 보고가 있었으나 이 결과도 실시하는 대상에 따라 다른 결과를 보여 재연성 있는 결과를 보이지는 않았다.

동맥벽의 세포 외 기질(extracellular matrix)은 정상인에서 혈

관벽의 강한 구조적 안전성을 지켜주는데 혈관의 중간층(media)과 외막층(adventitia)에 침윤된 염증 세포에 의해 분비된 단백 분해 효소에 의해 이런 구조 단백질이 파괴되어 동맥류를 일으키는 것으로 보고되었다<sup>6)</sup>. 또 Senzaki 등<sup>7, 8)</sup>에 의해 가와사키병에서 관상동맥 합병증의 발생에 중요한 역할을 하는 것들이 matrix metalloproteinase(MMP)와 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)임이 연구되어 본 연구에서는 가와사키병에서 관상동맥 병변과 PAI-1유전자 다형성과의 연관성을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

#### 1. 대상

대상 환아들은 2000년 3월부터 8월까지 경희대학교 부속병원, 가천의과대학부속 길병원, 을지대학교 부속노원 을지병원 소아과에 Kawasaki Disease Research Committee에 의해 개정된 진단 기준(최소 5일 이상의 발열, 결막출혈, 구강 변화, 다양한 모양의 발진, 손발의 변화, 비화농성 경부 림프절 비대)에 합당한 소견을 보여 전형적 가와사키병으로 진단되었던 환아 56명이다.

접수 : 2007년 4월 11일, 승인 : 2007년 5월 10일  
책임저자 : 한미영, 경희대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Mi Young Han, M.D.  
Tel : 02)958-8283 Fax : 02)967-1382  
E-mail : myhan44@hanmail.net

심 초음파 검사결과에서 관상동맥 이상 유무는 1994년 일본 후생성에서 발표한 것을 기준(5세 미만은 관상동맥 내경이 3 mm 이상, 5세 이상은 4 mm 이상 또는 근접 부위보다 1.5배 이상 확장되거나 관상 동맥 내경이 3 mm 이하일지라도 혈관벽이 병변이 없는 다른 부위의 혈관벽과 비교하여 명백하게 불규칙한 것)으로 하였다<sup>9)</sup>. 일시적인 관상동맥 협병증을 보였던 경우는 14명이었고 장기적인 관상동맥 병변을 가진 환아는 발병 6개월 이후에도 심 초음파검사 또는 심혈관 조영술 검사에서 관상동맥류 또는 관상동맥 협착소견을 보인 경우로 6명이었다. 정상 대조군은 가와사키병이나 자가면역 질환, 소염제로 장기간 치료받은 과거력이 없는 성인으로 206명이었다. 정상 대조군은 이전의 PAI-1유전자 다형성에 관한 연구에 이용되었던 한국 정상 대조군의 자료를 이용하였다<sup>10)</sup>. 남자가 87명, 여자가 119명(남녀비 1:1.6) 이었고 평균연령은 46±7.8세였다.

**2. 방 법**

**1) DNA분리**

환자군과 정상 대조군으로부터 말초 혈관에서 정맥혈 2 mL을 채취하여 EDTA를 함유한 tube에 넣어 처리한 뒤 -20℃에 냉동 보관하였다. DNA추출은 DNA isolation kit (Roche®, Mannheim, Germany)를 이용하였고 중합 효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)에 사용 전까지 -20℃에서 보관하였다.

**2) DNA의 중합 효소 연쇄반응(PCR)과 유전자형 판별**

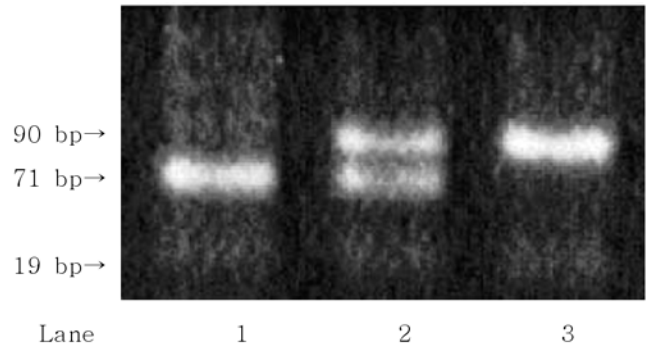
본 연구를 위한 PAI-1-675 4G/5G유전자의 시동체(primer)로 센스 시동체(sense primer)는 5'-TCC ACC CTC AGC CAG ACA AG-3', 안티센스 시동체(antisense primer)는 5'-TGA TAC ACG GCT GAC TCA CC-3'을 사용하였다. PAI-1-844 G/A의 센스 시동체는 5'-CAG GCT CCC ACT GAT TCT AC-3', 안티센스 시동체는 5'GAG GGC TCT CTT GTG TCA AC-3'을 사용하였다.

DNA증폭을 위한 중합 효소 연쇄반응은 PAI-1-675 4G/5G는 추출된 100 ng/μL의 DNA 2 μL에 2.5 mM dNTP 1 μL, 10 pmol primer 각각 0.6 μL, Taq polymerase 0.2 μL (1unit), 10배 중합 효소 연쇄반응 완충 용액 1 μL, 3차 증류수 4.6 μL를 첨가하여 총 부피 10 μL인 용액으로 만든 후 수행하였다. Master cycler gradient를 이용하여 반응은 94℃에서 30초, 소환(annealing)은 62℃에서 30초, 확장(extension)은 72℃에서 30초로 35주기를 반복 수행하였고 마지막으로 확장을 극대화하기 위해 72℃에서 7분을 유지하였다. 중합 효소 연쇄반응으로 증폭된 산물을 ethidium bromide가 포함된 3% 한천 겔에서 전기 영동 시킨 후 UV투시기 에서 밴드로 확인하였다.

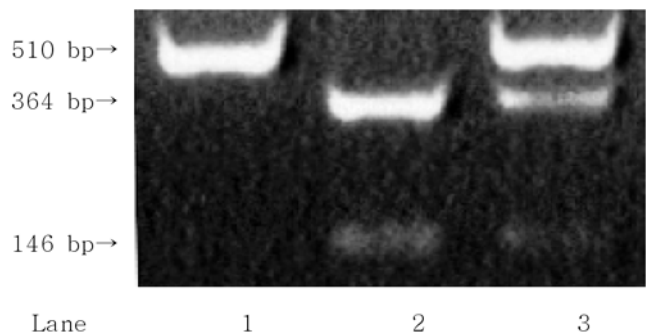
PAI-1-844 G/A는 추출된 100 ng/μL의 DNA 1 μL에 2.5 mM dNTP 1 μL, 10 pmol primer 각 0.6 μL, Taq polymerase 0.2 μL (1unit), 10배 중합 효소 연쇄반응 완충 용액 3 μL, 3차 증류수 23.6 μL를 첨가하여 총 부피 30 μL인 용액으로 만든 후

수행하였다. Master cycler gradient를 이용하여 반응은 94℃에서 30초, 소환(annealing)은 62℃에서 30초, 확장(extension)은 72℃에서 30초로 35주기를 반복 수행하였고 마지막으로 확장을 극대화하기 위해 72℃에서 7분을 유지하였다. 중합 효소 연쇄반응으로 증폭된 산물은 ethidium bromide가 포함된 3% 한천 겔에서 전기 영동 시킨 후 UV투시기 에서 밴드를 확인하였다.

유전자형 판별은 중합효소 연쇄반응으로 증폭된 DNA산물 7 μL에 제한 효소 Dra III (-675 4G/5G)와 Xho I (-844 G/A) 각각 0.3 μL, 효소 완충용액 2 μL, 3차 증류수 10.5 μL를 첨가하여 총 부피 20 μL 용액을 만들어 시행하였고 37℃에서 16시간 동안 처리한 후 ethidium bromide가 포함된 3% 한천 겔에서 100V로 전기 영동하여 UV투시기 위에서 유전자형을 판별하였다. -675 4G/5G 유전자형의 4G/4G형은 71 bp크기의 띠를 나타냈으며 4G/5G형은 71 bp와 90 bp의 띠를 동시에 나타냈고 5G/5G형은 90 bp의 띠를 나타냈다(Fig. 1). -844 G/A 유전자형의 G/G형은 510 bp크기의 띠를 나타냈으며 A/A형은 364 bp의 띠를 나타냈고 G/A형은 510 bp와 364 bp의 띠를 동시에 나타냈다(Fig. 2).



**Fig. 1.** PAI-1-675 4G/5G genotypic analysis by restriction fragment assay. Electrophoresis of genotypic products of restriction fragment assays are shown. Lane 1, 4G/4G homozygote; Lane 2, 4G/5G heterozygote; Lane 3, 5G/5G homozygote.



**Fig. 2.** PAI-1-844 G/A genotypic analysis by restriction fragment assay. Electrophoresis of genotypic products of restriction fragment assays are shown. Lane 1, G/G homozygote; Lane 2, A/A homozygote; Lane 3, G/A heterozygote.

### 3) 통계분석

가와사키병 환자군과 정상 대조군 사이의 PAI-1 유전자형의 발현율과 대립 유전자 빈도에 대한 비교와 유의성 검증은 Chi-square 검증으로 시행하였다. 가와사키병 환자에서 관상동맥 병변 발생유무에 따른 PAI-1 유전자형의 발현율의 차이 비교와 유의성 검증은 Fisher's exact test를 이용하였다. 통계 프로그램은 Static Analysis System(SAS) program을 이용하였고, 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. 가와사키병 환아의 임상 양상

가와사키병 진단 시 나이는  $30.7 \pm 24.4$  개월이었고 성별은 남아는 36명, 여아는 20명(남녀비 1.8:1)이었다. 대상 환아 중에서 14명(25%)이 심 초음파검사에서 일시적인 관상 동맥의 확장 또는 관상동맥류 소견을 보였으나 6명이(10.7%) 6개월이상 지속적인 관상동맥류 소견을 보였다. 환아들에 대한 치료는 52명(94.6%)에서 면역 글로불린으로 치료하였고 이 중에서 6명(10.7%)이 면역 글로불린 최초 투여 후 48시간 후에도 열이 지속되어 면역 글로불린 재 투여 또는 스테로이드 치료가 필요하였다(Table 1).

### 2. 유전자형 판별 결과

#### 1) 가와사키병 환아와 정상 대조군의 PAI-1 유전자형의 비교

**Table 1.** Patients Demographics and Clinical Characteristics (n=56)

	PAI-1 gene (n=56)
Sex (M:F)	36 : 20
Age at diagnosis (months) (mean $\pm$ S.D.)	30.7 $\pm$ 24.4
Treatment	
Aspirin (n)	56 (100%)
Intravenous immunoglobulin (n)	52 (94.6%)
Repeat IVIG or steroid treatment	6 (10.7%)
Coronary artery lesion (n) (%)	14 (25.0%)
Long-term coronary artery lesion (n) (%)	6 (10.7%)

Abbreviation: IVIG, intravenous immunoglobulin

**Table 2.** Genotype and Allele Frequencies of the Polymorphism of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene (-675 4G/5G) in Patients with Kawasaki Disease and Controls

-675 4G/5G	n	Genotype frequency (%)			Allele frequency (%)	
		5G/5G	4G/5G	4G/4G	5G	4G
Control	203	62 (30.5)	113 (55.7)	28 (13.8)	237 (58.4)	169 (41.6)
Kawasaki disease	56	16 (28.6)	32 (57.1)	8 (14.3)	64 (57.1)	48 (42.9)

No significant difference in the frequency of genotype and the frequency of allele frequency in KD (genotype:  $\chi^2=0.0814$ ,  $P=0.9601$ , allele:  $\chi^2=0.0547$ ,  $P=0.8151$ )

가와사키병 환자군의 유전자형은 PAI-1-675 4G/5G에서 5G/5G형은 16예(28.6%), 4G/5G형은 32예(57.1%), 4G/4G형은 8예(14.3%)였고 대립 유전자의 빈도는 5G형은 64 (57.1%), 4G형은 48(42.9%)이었다. 정상 대조군에서는 5G/5G형은 62예(30.5%), 4G/5G형은 113예(55.7%), 4G/4G형은 28예(13.8%)였고 대립 유전자의 빈도는 5G형은 237(58.4%), 4G형은 169(41.6%)였다. 가와사키병 환자군과 정상 대조군의 PAI-1-675 4G/5G 유전자형 발현율( $\chi^2=0.0814$ ,  $P=0.9601$ )과 대립 유전자의 빈도( $\chi^2=0.0547$ ,  $P=0.8151$ )사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

PAI-1-844 G/A에서 가와사키병 환아의 유전자형은 GG형은 19예(33.9%), GA형은 29예(51.8%), AA형은 8예(14.3%)였고 대립 유전자의 빈도는 G형은 67 (59.8%), A형은 45 (40.2%)였다. 정상 대조군의 유전자형은 GG형은 59예(29.1%), GA형은 113예(55.7%), AA형은 31예(15.3%)였고 대립 유전자의 빈도는 G형은 231(56.9%), A형은 175(43.1%)였다. 가와사키병 환아군과 정상 대조군에서 PAI-1-844 G/A의 유전자형의 발현율( $\chi^2=0.4937$ ,  $P=0.7813$ )과 대립 유전자의 빈도( $\chi^2=0.3074$ ,  $P=0.5793$ )사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

2) 가와사키병 환아에서 PAI-1 유전자 다형성과 관상 동맥 합병증 발생과의 연관성 일시적인 관상동맥 병변을 보인 14예를 유전형에 따라 나눠 보면 PAI-1-675에서는 5G/5G형은 5예(5/16, 31.3%), 4G/5G형은 7예(7/32, 21.9%), 4G/4G형은 2예(2/8, 25.3%)로 유전형에 따른 통계적 차이가 없었고( $P=0.93$ ) 발병 6개월 후에도 지속적인 관상동맥 합병증을 보인 6예 중 5G/5G형은 1예(1/16, 0.6%), 4G/5G형은 4예(4/32, 12.5%), 4G/4G형은 1예(1/8, 12.5%)였으나 숫자가 적어 통계적으로 비교하기에는 어려웠다.

PAI-1-844에서 일시적인 관상동맥 병변을 보인 14예의 유전형에 따른 분포는 G/G형은 4예(4/19, 21.0%), G/A형은 7예(7/29, 24.1%), A/A형은 3예(3/8, 37.5%)로 통계적으로 유의한 차이가 없었고( $P=0.81$ ) 발병 6개월 후에도 지속적인 관상동맥 병변을 보인 6예 중 G/G형은 2예(2/19, 10.5%), G/A형은 3예(3/29, 10.3%), A/A형은 1예(1/8, 12.5%)였으나 숫자가 적어 통계적으로 비교하기에는 어려웠다(Table 4).

**Table 3.** Genotype and Allele Frequencies of the Polymorphism of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene (-844 G/A) in Patients with Kawasaki Disease and Controls

-844 G/A	n	Genotype frequency (%)			Allele frequency (%)	
		G/G	G/A	A/A	G	A
Control	203	59 (29.1)	113 (55.7)	31 (15.3)	231 (56.9)	175 (43.1)
Kawasaki disease	56	19 (33.9)	29 (51.8)	8 (14.3)	67 (59.8)	45 (40.2)

No significant difference in the frequency of genotype and the frequency of allele frequency in KD (genotype:  $\chi^2=0.4937, P=0.7813$ , allele:  $\chi^2=0.3074, P=0.5793$ ).

**Table 4.** Association of Development of Coronary Artery Lesion and Genotypic Variants at the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene

	PAI-1 (-675) (n=56)			PAI-1 (-844) (n=56)		
	5G/5G	4G/5G	4G/4G	G/G	G/A	A/A
CAL(n)(%)	5 (31.3)	7 (21.9)	2 (25.0)	4 (21.0)	7 (24.1)	3 (37.5)
Long-term CAL (n) (%)	1 ( 0.6)	4 (12.5)	1 (12.5)	2 (10.5)	3 (10.3)	1 (12.5)

Abbreviations : CAL, coronary artery lesion; PAI-1 (-675), CAL genotype distribution- $P=0.93$ ; PAI-1 (-844): CAL genotype distribution- $P=0.81$

**고 찰**

본 연구에서 가와사키병 환자군과 정상 대조군 사이에 PAI-1 유전자 다형성의 유전자 형과 대립 유전자의 빈도에서 유의한 차이가 없었고 PAI-1의 유전자형에 따른 관상 동맥 병변 발생의 빈도에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

가와사키병의 유전적 요인에 관한 이전의 연구에서 가와사키병의 병력이 있었던 부모의 자녀들이 가와사키병의 병력이 없었던 부모의 자녀들보다 가와사키병의 발병율이 더 높았던 사실을 보고<sup>11)</sup> 하고 있어 가와사키병 발병에 유전적 소인이 관여 함을 시사하였다.

Plasminogen activator는 plasminogen을 plasmin으로 전환 시키며 PAI-1은 plasminogen activator의 중요한 억제 인자이다. 가와사키병에서 matrix metalloproteinases (MMP)가 관상 동맥 손상에 관여 하여 관상동맥 확장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데<sup>10)</sup>, 이 MMP의 활성화에 plasminogen activator와 plasmin이 in vitro에서 깊이 관여하여 MMP의 활성화와 MMP로 인한 병적인 기질(matrix) 분해에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다<sup>12)</sup>. PAI-1에 관한 실험에서 PAI-1의 투여로 심실벽의 과열이 억제 되거나 종양의 전이가 감소되고<sup>13)</sup>, 대동맥류 발생이 억제되었다는 내용의 보고가 있다<sup>14)</sup>. PAI-1은 세린 단백 분해 효소 억제 인자(serin protease inhibitor)로 응고계의 조직형(tissue type) plasminogen activator와 urokinase type plasminogen activator의 활성을 억제하여 plasmin의 생성을 억제하여 섬유소(fibrin)와 다른 기질(matrix)단백의 침착을 일으킨다. 또 PAI-1은 세포이동에 영향을 주고 염증 병변으로 백혈구의 동원(recruitment)에도 관여한다. 유전자의 크기는 12.2 kb로 염색체 7q21.3-q22에 위치하고 촉진자(promoter)부분의 -675의

삽입/결손(insertion/deletion) 유전자 다형성이 in vitro에서 전사의 활성도(transcriptional activity)의 차이와 관계 있는 것으로 되어 있다. 특히 cytokine이 자극되는 상태에서는 4G 대립 유전자가 5G 대립 유전자보다 활성도가 높은 것으로 되어 있다. PAI-1의 혈중 농도는 유전적인 영향을 받는 것으로 되어 있고 4G와 5G의 두 대립 유전자를 포함한 촉진자 부분의 유전자 다형성이 있어 PAI-1의 혈중 농도가 4G/4G/유전자형에서 가장 높고 5G/5G에서 가장 낮고 4G/5G에서는 중간 정도를 보인다<sup>15)</sup>. 가와사키병 이외의 PAI-1의 유전자 다형성과 관계 있는 질환으로는 심장질환 중 4G/5G 유전자형이 심근 경색, 심장 돌연사<sup>16)</sup>, 이식후의 관상동맥 질환, 관상동맥 스텐트 삽입후의 스텐트내 재협착 등과 관계가 있다<sup>17)</sup>. 심장질환 이외에는 4G/4G유전자형이 신장 이식 후 급성 이식 거부반응으로 인한 신장 손상의 빈도가 높다고 알려져 있다<sup>18)</sup>.

Senzaki 등<sup>8)</sup>의 연구에서 가와사키병 환자에서 정상 대조군보다 의미 있게 PAI-1의 농도가 높고 특히 관상동맥 합병증이 발생한 환자들에서 면역 글로블린 투여 전 후의 PAI-1의 혈액내 농도가 관상 동맥 합병증이 없었던 환자들에 비해 지속적으로 높았다. 이 결과로 plasminogen activator와 PAI-1의 복합체의 혈중 농도와 PAI-1의 혈중 농도의 불균형이 관상동맥 합병증 발생에 관여할 가능성을 시사하고 또 PAI-1 유전자 중 4G 대립 유전자형이 interleukin-1[beta]에 대한 반응으로 5G 유전자형 보다 PAI-1 messenger RNA을 6배나 많이 생산하여 더 높은 혈장 PAI-1 활성을 나타내고 5G 대립 유전자는 transcriptional repressor 단백질 결합하여 가장 낮은 혈장 PAI-1의 활성을 나타내는 것으로 보고되어 있다<sup>15)</sup>. 위의 보고들로 예상할 수 있는 결과와 달리 본 연구에서는 가와사키병 환자군과 정상 대조군의 유전형 뿐 아니라 유전형에 따른 관상동맥합병증 발병 빈도의 차이도 보이지 않았다. 이 결과의 이유로는 생각할 수

있는 것은 대상 환아들의 인종적 차이와 가와사키병에서 관상동맥 병변 발생에 PAI-1외에도 관여하는 여러 인자가 있는 점 등으로 생각할 수 있다. 또 혈장 PAI-1농도가 인종적 차이를 보이는 점을 고려하여 PAI-1의 유전자 다형성과 PAI-1의 혈중 농도를 같이 측정한다면 가와사키병에서 관상동맥 합병증 발생과 PAI-1의 관계 확인에 도움이 될 수 있으리라 생각되어 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 3개 병원의 환자들을 대상으로 한 다 기관 공동 연구로 대상 환아를 전형적인 가와사키병으로 제한 하였으나 가와사키병 진단의 어려움으로 인해 대상 환아 중에서 비 전형적 가와사키병을 포함했을 가능성 때문에 환자군의 동질성을 갖지 못한 점이 있고 환아들의 추적 관찰 기간이 비교적 짧고 장기적인 관상동맥 합병증을 가진 환아의 숫자가 적어 임상적으로 중요한 장기 관상동맥 합병증을 정확하게 판단하기 어려웠던 점이 있다. 향후 이런 점을 보완한 좀더 큰 범위의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로PAI-1의 촉진자 부위(promoter region)의 -844 G/A와 -675 4G/5G의 유전자 다형성이 가와사키병과의 발생과 연관성은 없었고 관상 동맥 합병증 발생에 따른 PAI-1유전자형의 빈도 차이도 없었다. 이상의 결과로 PAI-1유전자 다형성이 가와사키병에 대한 감수성에 관여할 가능성이 희박함을 알 수 있었으나 관상동맥 합병증 발생과의 연관성에 대해서는 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 가와사키병과 PAI-1의 유전자 다형성의 연관성에 대한 연구를 시행하여 가와사키병 발병의 유전적 배경을 알아보고자 하였다.

**방법 :** 경희대학교 부속 병원, 가천의과대학 부속 길병원, 을지대학교 부속 노원 을지병원 소아과에 입원하여 가와사키병으로 진단되었던 환아 56명과 정상 대조군 206명을 대상으로 PAI-1 촉진자의 중합 효소 연쇄반응을 시행하고 분석하였다.

**결과 :** 가와사키병 환자 군과 정상 대조 군을 비교하였을 때 PAI-1-675 4G/5G 유전자형과 PAI-1-844 G/A의 유전자형의 사이에서 유의한 차이가 없었다. 또한 일시적인 관상 동맥 합병증이 있는 환자 군과 합병증이 없는 환자 군간을 비교했을 때 PAI-1-675 유전형과 PAI-1-844 유전형간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

**결론 :** 가와사키병에서 PAI-1의 촉진자 부위의 -844 G/A와 -675 4G/5G의 유전자 다형성의 차이는 관찰되지 않았으며 PAI-1유전자 다형성이 가와사키병에 대한 감수성에 관여할 가능성이 희박함을 알 수 있었다.

## 감사의 글

본 연구를 하는데 도움을 주신 차성호 교수님, 약리학 교실의 정주호 교수님, 경희대학교 동서 신의학 병원의 윤경림 교수님에게 감사드립니다.

## References

- 1) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed MA. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease. *Circulation* 1993;87:1776-80.
- 2) Kato S, Kimura M, Tsuji K, Kusakawa S, Asai T, Juji T, et al. HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978; 61:252-5.
- 3) Ahn SY, Jang GC, Shin KM, Kim DS. Tumor necrosis factor-alpha levels and promoter polymorphism in patients with Kawasaki disease in Korea. *Yonsei Med J* 2003;44: 1021-6.
- 4) Chien YH, Chang KW, Yang YH, Lu MY, Lin YT, Chiang BL. Association between levels of TNF-alpha and TNF-alpha promoter -308 A/A polymorphism in children with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc* 2003;102:147-50.
- 5) Sohn MH, Hur MW, Kim DS. Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with Kawasaki disease. *Genes Immun* 2001;2:357-62.
- 6) MacSweeney ST. Mechanical properties of abdominal aortic aneurysm and prediction of risk of rupture. *Cardiovasc Surg* 1999;7:158-9.
- 7) Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Nakano H, Nagasaka H, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitor in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001;104:860-3.
- 8) Senzaki H, Kobayashi T, Nagasaka H, Nakano H, Kyo S, Yokote Y, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Kawasaki disease: diagnostic value for the prediction of coronary artery lesion and implication for a new mode of therapy. *Pediatr Res* 2003;53:983-8.
- 9) Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the committee on rheumatic Fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:916-22.
- 10) Kim HS. Effects of Chungshimgunbi-tang on the expressions of tissue factor and the plasminogen activator inhibitor-1 gene (dissertation) Seoul: Univ. Kyunghee, 1998.
- 11) Mori M, Miyamae T, Kurosawa R, Yokota S, Onoki H. Two-generation Kawasaki disease: Mother and daughter. *J Pediatrics* 2001;139:754-6.
- 12) Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, Nakatani K, Tsujimoto H, Kawamura Y, et al. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clin & Exp Immunol* 2001;125:340-4.

- 13) Almholt K, Nielsen BS, Frandsen TL, Brunner N, Dano K, Johnsen M. Metastasis of transgenic breast cancer in plasminogen activator inhibitor-1 gene-deficient mice. *Oncogene* 2003;22:4389-97.
- 14) Lindholt JS, Jorgensen B, Shi GP, Henneberg EW. Relationships between activators and inhibitors of plasminogen, and the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J vasc Endovasc Surg* 2003;25:546-51.
- 15) Eriksson P, Kallin B, van't Hooft F, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1851-5.
- 16) Hindorff LA, Schwartz SM, Siscovick DS, Psaty BM, Longstreth WT, Reiner AP, et al. The association of PAI-1 promoter 4G/5G insertion/deletion polymorphism with myocardial infarction and stroke in young women. *J Cardiovascular Risk* 2002;9:131-7.
- 17) Bottiger C, Koch W, Lahn C, Mehilli J, von Beckerath N, Schomig A, et al. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and risk of restenosis after coronary artery stenting. *Am Heart J* 2003;146:855-61.
- 18) Chow KM, Szeto CC, Szeto CY, Poon P, Lai FM, Li PK. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism is associated with progressive renal dysfunction after acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:1791-4.