

## IgA 신병증 환자에서 Interleukin-17 수용체 A 유전자의 단일염기다형성 연관성 연구

경희대학교 의과대학 소아과학교실\*, 경희대 동서신장병 연구소†

백승아\* · 한원호\* · 조병수\*,† · 김성도\*,†

= Abstract =

### Association between polymorphisms in Interleukin-17 receptor A gene and childhood IgA nephropathy

Seung-Ah Baek, M.D.\*, Won-Ho Hahn, M.D.\*, Byoung-Soo Cho, M.D.\*,† and Sung-Do Kim, M.D.\*,†

Department of Pediatrics, School of Medicine\*, East West Kidney Diseases Research Institute†  
Kyung Hee University, Seoul, Korea

**Purpose:** Interleukin-17 (IL-17) is produced by activated CD4+T cells and exhibits pleiotropic biological activity on various cell types. IL-17 was reported to be involved in the immunoregulatory response in IgA nephropathy (IgAN). Our aim was to investigate the association between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in IL-17 receptor A (IL-17RA) gene and childhood IgAN.

**Methods:** We analyzed the SNPs in the IL-17RA in 156 children with biopsy-proven IgAN and 245 healthy controls. We divided the IgAN patients into 2 groups and compared them with respect to proteinuria ( $\leq 4$  and  $> 4$  mg/m<sup>2</sup>/h,  $\leq 40$  and  $> 40$  mg/m<sup>2</sup>/h, respectively) and the presence of pathological levels of biomarkers of diseases such as interstitial fibrosis, tubular atrophy, or global sclerosis.

**Results:** No difference was observed between the SNP genotypes rs2895332, rs1468488, and rs4819553 between IgAN patients and control subjects. In addition, no significant difference was observed between allele frequency of SNPs rs2895332, rs1468488, and rs4819553 between patients in the early and advanced stage of the disease. However, significant difference was observed between the genotype of SNP rs2895332 between patients with proteinuria ( $> 4$  mg/m<sup>2</sup>/h) and those without proteinuria (codominant model OR 0.36, 95% CI 0.19-0.66,  $P < 0.001$ ; dominant model OR 0.35, 95% CI 0.17-0.69  $P = 0.002$ ; recessive model OR 0.12, 95% CI 0.01-1.06  $P = 0.025$ ).

**Conclusion:** Our results indicate that the SNP in IL-17RA (rs2895332) may be related to the development of proteinuria in IgAN patients. (Korean J Pediatr 2010;53:215-221)

**Key Words:** Glomerulonephritis, IGA, Receptor, Interleukin-17, Children, Polymorphism

### 서론

IgA 신병증은 성인에서 뿐만 아니라 소아 환자에서도 가장 흔한 형태의 만성 사구체 신염이다. 전신질환 없이 사구체 간질에 IgA 침착을 보이며, 병이 진행될수록 간질세포증식, 국소사구체 경화, 간질의 섬유화 소견이 동반된다. 그러나 이 질환은 저절로

임상적인 관해에 이르는 것부터 말기 신부전에 이르기까지 매우 다양하다. 아직까지 발병 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 유전적 인자가 이 질환의 발병 및 진행에 관여하는 것으로 보이며<sup>1-3)</sup>, 사구체의 염증 발생에 있어서 다양한 사이토카인의 관련성이 밝혀지고 있다<sup>1)</sup>.

사이토카인은 세포간의 신호를 전달하는 역할을 하며, 면역 반응의 활성화 및 효과기에 생성되는 조절 호르몬이다<sup>4)</sup>. 특히 이들 중 활성화된 T helper 17 (Th17) 세포에서 생산되는 interleukin-17 (IL-17)은 대식세포, 섬유아세포, 상피세포, 혈관내피세포 등을 포함한 여러 세포에 대해 다면발현성의(pleiotropic) 생물학적 활성을 가진다<sup>5)</sup>. IL-17은 다발성 경화증 등의 자가면역 질환 발병 및 진행과 류마티스 관절염 동물모델에서 관절의 염증과 손상에 중요한 역할을 하는 것으로 보고 되었다<sup>6, 7)</sup>. 또한

Received : 31 July 2009, Revised : 31 August 2009

Accepted : 19 October 2009

Address for correspondence : Sung-Do Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Kyung Hee University Hospital, 130-702, Hoegi-dong, Dongdaemun-Gu, Seoul, Korea.

Tel : +82.2-958-8295, Fax : +82.2-967-1382

E-mail : kimsungdo@empal.com

\*본 논문은 2005년 MSD 연구비 보조로 이루어졌음.

IL-17은 천식환자에서 기도로의 호중구 모집 과정에 관여하고, Koshiy 등<sup>8)</sup>은 IL-17A과 IL-17F의 발현이 천식환자에서 정상인보다 증가되어 있음을 보고하였다.

IgA 신병증에서 IL-17은 면역조절 반응에 관여하는 것으로 알려져 있으며, IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, cyclooxygenase-2, nitric oxide 합성, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage-inflammatory protein-2 (MIP-2), matrix metalloproteinase (MMP)와 같은 염증 유발과 관련된 단백질을 유도하여 직, 간접적으로 조직 파괴와 괴사를 발생시킨다<sup>9)</sup>. 또한, 신 이식 후 거부반응을 보인 신장에서 IL-17 mRNA와 단백질 또한 검출된 바 있다<sup>10)</sup>.

사이토카인의 유전자는 사람마다 다양한 다형성을 가지고 있으며, 이러한 다형성으로 인해 사이토카인의 활성이 영향을 받는 것으로 알려져 있다<sup>1, 11, 12)</sup>. 유전자 다형성이 다양한 질병의 감수성과 진행에 있어 연관성이 있다는 점이 많이 보고 되고 있으나, 현재까지 소아의 IgA 신병증에 있어서는 이와 관련된 연구가 많지 않다. 저자들은 IL-17 수용체 A 유전자(IL-17RA)의 다형성과 소아의 IgA 신병증 발생 및 진행과의 연관성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2000년 1월부터 2007년 12월까지 경희의료원에서 신장 조직검사를 받아 IgA 신병증으로 진단된 156명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 중 남자는 89명(mean age $\pm$ SD: 12.09 $\pm$ 5.62세), 여자는 67명(12.05 $\pm$ 5.70세)이었으며, 이들은 모두 학교소변검사를 통해 발견되었고, 지속된 혈뇨나 동반되는 단백뇨가 있어 조직검사를 시행하게 되었다. 신생검 적응증에 따라 단독 혈뇨의 경우 고칼슘혈증, 가족성, 요로계 질환일 가능성을 고려하고 이러한 질환이 배제된다면, 반드시 사구체 질환인지를 확인해야 한다<sup>13)</sup>. 따라서 외부에서 지속적인 혈뇨(학교검진 포함)를 주소로 올 경우 경과 관찰하다가 1년 이상 지속적인 혈뇨 보이는 경우는 신생검을 시행하였다. 또한 혈뇨와 단백뇨가 동시에 나오는 경우에는 단백뇨 양과 관계없이 사구체 질환의 가능성이 높으므로 대상자로 포함시켰다<sup>13)</sup>.

유전자 다형성의 대조군으로는 종합건강검진을 받고 정상 판정을 받은 건강한 성인 245명을 무작위로 선정하였다. 이들에게는 증상과 과거병력에 관한 설문지 조사를 시행하였고, 혈압, 심전도, 복부초음파, 기본적인 검사실 검사에서 모두 정상소견을 보였다. 대조군은 남자 112명(45.7%)으로 평균연령은 35.87 $\pm$ 10.98세였으며, 여자 133명(54.3%)이며 37.08 $\pm$ 12.02세이었다.

IgA 신병증 환자를 각각의 범주에 따라 두 가지 하위 그룹으로 나누어 4 mg/m<sup>2</sup>/hr 이상의 단백뇨가 있는 군과 없는 군으로

나누고, 신증후군 수준의 단백뇨(>40 mg/m<sup>2</sup>/hr)가 있는 군과 없는 군으로 나누었고, 신생검상 간질성 섬유화, 세뇨관 위축, 국소 사구체 경화등과 같은 진행성 병변이 있는 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 IL-17RA 유전자 다형성의 빈도 및 연관성을 검사하였다.

본 연구는 경희대학교 임상연구윤리위원회의 심의 하에 수행하였다.

한국인에서의 소아 IgA 신병증과 HLA-G 유전자의 promoter haplotype과의 관계 연구에서 대상 환자군의 일부가 겹쳐있음을 밝힌다.

### 2. 신생검 병리소견

신생검시 병리 소견은 수정된 H. S. Lee 분류<sup>14)</sup>에 의하여 I (정상이거나 사구체의 50% 미만에서 메산지음 증식을 보이는 경우), II (50%를 초과하는 사구체에서 메산지음 증식을 보이는 경우이거나 25% 미만의 사구체에서 반월체 형성이나 분절성 사구체 경화 또는 사구체 전경화를 보이는 경우), III (25-49%의 사구체에서 반월체 형성이나 분절성 사구체 경화 또는 사구체 전경화를 보이는 경우), IV (50-75%의 사구체에서 반월체 형성이나 분절성 사구체 경화 또는, 사구체 전경화를 보이는 경우), V (75%를 초과하는 사구체에서 반월체 형성이나 분절성 사구체 경화 또는 사구체 전경화를 보이는 경우)로 구분하였다. 156명 중 I은 143명(91.66%), II은 11명(7.05%), III은 1명(0.64%), IV은1명(0.64%), V는 0명으로 나타났다.

### 3. 유전자 다형성 검사

환자군과 정상 대조군의 말초 혈관에서 정맥혈 2 mL를 채혈하여, ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tube에 넣어 응고를 방지한 다음, deoxyribonucleic acid (DNA)를 추출하기 전까지 -20 $^{\circ}$ C에 냉동 보관하였다. IL-17 수용체 A 유전자 중 3개의 SNPs를 데이터 베이스 검색을 통해 선택(<http://www.ebi.ac.uk/ensemble/>, <http://ncbi.nlm.nih.gov/SNP>)하였고, heterozygosity >0.1와 minor allele frequency (MAF) >0.05를 선별기준으로 하였다. Polymerase chain reaction (PCR) 방법으로 IL-17RA의 rs2895332 (3'UTR), rs1468488 (3'UTR), rs4819553 (promoter)의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)을 분석하였다. 각 SNP의 위치는 Fig. 1에 도식화하였다.

말초혈액으로부터 Core One Blood Genomic DNA Isolation Kit (CoreBioSystem, Seoul, Korea)를 이용하여 genomic DNA를 분리하였다. SNP genotyping은 직접 sequencing을 통해서 하였으며, IL-17RA는 각각의 SNP에 대해 다음의 primer를 이용하여 증폭하였다. rs2895332와 rs1468488는 sense, 5'-GGGACTCACGGAAATGGAGGAAG-3'과 antisense, 5'-AAACTCCTGACCTCAGAGTGATC-3' (660 bp), rs4819553는 sense, 5'-s:GAGCTTCAGGCTTCATTCAGCTG-3'과 an-

tisense, 5'-TCTCAAGACAAGGACAGCTCCGG-3' (594 bp) 를 사용하였다. Sequencing은 ABI Prism 377 automatic sequencer (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 하였고, 염기서열 자료는 SeqManII software (DNA STAR Inc., Madison, WI, USA)를 이용하여 분석하였다.

4. 통계

환자군과 대조군의 모든 유전자 다형성 결과들은 Hardy-Weinberg equilibrium (HWE)에 합당하였고( $P>0.05$ ), 본 유전자 다형성의 LD (linkage disequilibrium) 블록 확인과 하플로타입 분석에는 Haploview (version 4.1)가 사용되었다. IL-17RA 유전자의 다형성의 빈도와 소아의 IgA 신병증 발생 및 진행에 관한 연관성을 분석하기 위해 Odds ratio와 95% confidence interval,  $P$ -value를 도출하였고, 통계 프로그램인 SNP stats, HapAnalyzer version 1.0 and SNPAnalyzer (ISTECH Inc., Goyang, Korea)를 이용하였다. 유의 수준은  $P<0.05$ 로 하였고, 본 연구의 분석적 오류를 피하기 위하여, permutation test (<http://stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b1.html>)를 시행하였다.

결 과

1. 소아의 IgA 신병증 환자군과 정상 대조군 간의 유전자 다형성의 빈도

IL-17RA의 rs2895332의 경우 IgA 신병증 환자군에서는 A/A형은 57% (89/156), A/G형은 39.1% (61/156), G/G형은 3.8% (6/156)였고, 정상 대조군에서는 A/A형은 53.9% (132/245), A/G형은 42% (103/245), G/G형은 4.1% (10/245)이었다. IgA 신병증 환자군과 정상 대조군에서 IL-17RA의 rs2895332의 SNP 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

rs1468488의 경우 IgA 신병증 환자군에서는 T/T형은 86.5% (135/156), T/C형은 12.8% (20/156), C/C형은 0.6% (1/156)이었고, 정상 대조군에서는 T/T형은 87.8% (215/245), T/C형은 12.2% (30/245), C/C형은 0% (0/245)이었다. IgA 신병증 환자군과 정상 대조군에서 rs1468488의 SNP 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

IL-17RA의 rs4819553의 경우 IgA 신병증 환자군에서는 A/A형은 30.8% (48/156), A/G형은 54.5% (85/156), G/G형은 14.7% (23/156)이었고, 정상 대조군에서는 A/A형은 33.9% (83/245), A/G형은 49.8% (122/245), G/G형은 16.3% (40/245)였다. IgA 신병증 환자군과 정상 대조군에서 rs4819553의 SNP 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

하플로타입 분석에서는 유의한 LD 블록이 발견되지 않았다 (Fig. 2).

2. 소아의 IgA 신병증 환자군에서 단백뇨 발생과 IL-17RA 유전자 다형성과의 연관성

IgA 신병증 환자군에서 단백뇨가 있는 군(단백뇨>4 mg/m<sup>2</sup>/hr) 59명과 단백뇨가 없는 군(단백뇨≤4 mg/m<sup>2</sup>/hr) 97명으로 나누어 IL-17RA 유전자의 다형성을 분석하였다. rs2895332의 빈도는 두 군간에 codominant, dominant, recessive 모델에서 각각 통계적으로 유의한 차이를 보였다(codominant model, OR 0.36, 95% CI 0.19-0.66,  $P<0.001$  (0.0006); dominant model, OR 0.35, 95% CI 0.17-0.69  $P=0.002$ ; recessive model,

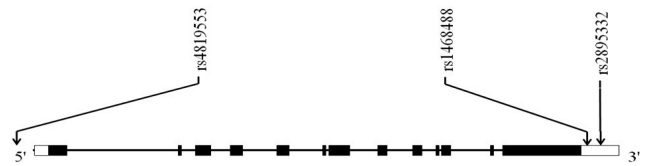


Fig. 1. Gene mapping of single-nucleotide polymorphisms in the interleukin-17 receptor A gene located on chromosome 22q11.1.

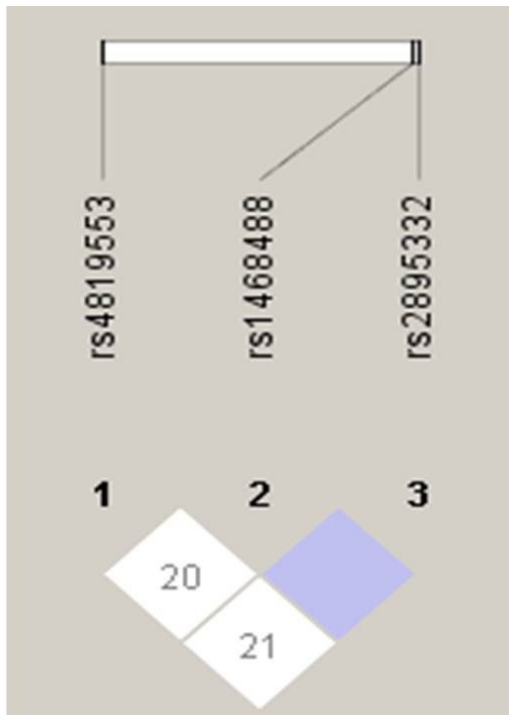
Table 1. Logistic Regression Analysis of the Interleukin-17 Receptor A Polymorphisms in Controls and Glomerulonephritis, IGA Patients after Adjusting for Sex

SNP locus	Genotype	IGA, n (%)	Control, n (%)	Models*	OR (95% CI)	$P$ -value†
rs2895332 3'UTR	A/A	89 (57.0)	132 (53.9)	Codominant	1.10 (0.77-1.57)	0.590
	A/G	61 (39.1)	103 (42.0)	Dominant	1.12 (0.75-1.69)	0.580
	G/G	6 (3.8)	10 (4.1)	Recessive	1.10 (0.39-3.10)	0.860
rs1468488 3'UTR	T/T	135 (86.5)	215 (87.8)	Codominant	0.82 (0.46-1.47)	0.510
	T/C	20 (12.8)	30 (12.2)	Dominant	0.85 (0.47-1.56)	0.610
	C/C	1 (0.6)	0 (0.0)	Recessive	NA (0.00-NA)	0.200
rs4819553 promoter	A/A	48 (30.8)	83 (33.9)	Codominant	0.99 (0.73-1.33)	0.930
	A/G	85 (54.5)	122 (49.8)	Dominant	0.87 (0.57-1.35)	0.540
	G/G	23 (14.7)	40 (16.3)	Recessive	1.20 (0.68-2.10)	0.530

\*Logistic regression analysis with the codominant, dominant, and recessive models was performed

† $P<0.05$  was considered significantly different from control group

Abbreviations : SNP, single nucleotide polymorphism; IGA, Glomerulonephritis; n, number; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable



**Fig. 2.** Haplotype block structure of the interleukin-17 receptor A gene cluster. boxes represent linkage disequilibrium (LD; range 0-1) between pairs of single-nucleotide polymorphisms as generated by haplview. Black areas indicate strong LD, gray areas are uninformative, and white areas indicate strong evidence of recombination.

del, OR 0.12, 95% CI 0.01-1.06  $P=0.025$ ). 그러나 rs1468488과 rs4819553은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

IgA 신병증 환자군을 다시 신증후군 수준의 단백뇨가 있는 군(단백뇨>40 mg/m<sup>2</sup>/hr) 8명과 없는 군(단백뇨≤40 mg/m<sup>2</sup>/hr) 148명으로 나누어 IL-17RA 유전자의 다형성을 분석하였다. rs2895332, rs1468488, rs4819553의 SNP 발현율은 모두에서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

### 3. 신장 조직검사상 확인된 진행성 병변과 IL-17RA 유전자 다형성과의 연관성

소아의 IgA 신병증 환자군에서 병리학적으로 간질성 섬유화, 세뇨관 위축, 국소사구체 경화와 같은 진행성 병변이 확인된 군 15명과 그렇지 않은 군 141명의 IL-17RA 유전자 다형성을 분석하였다. 그 결과 IL-17RA 유전자 rs2895332, rs1468488, rs4819553의 SNP 발현율은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

## 고 찰

IgA 신병증은 전 세계적으로 가장 흔한 사구체 신염 중 하나

이며, 미국과 서부유럽에 비해 일본과 우리나라에서 발병률이 높다<sup>15)</sup>. 이러한 이유로는 공중 보건 의식의 차이나 신장 조직검사를 수행하는 신장전문의의 자발성 등 여러 요인들이 있겠으나 IgA 신병증의 발병에 있어서 각 인종에 따른 유전적 요인이 관여하는 것으로 여겨진다<sup>16)</sup>. 본 연구를 통해 사이토카인의 혈중 농도에 영향을 미친다고 알려진 단일염기 유전자로써 IL-17의 수용체 A 유전자의 SNP인 rs2895332, rs1468488, rs4819553를 분석한 결과, 소아 IgA 신병증 환자군과 정상 대조군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 확인하지는 못했으나 단백뇨의 발생에 기여할 가능성이 있음을 알게 되었다.

IL-17은 T세포에서 유도된 사이토카인으로 이에 대한 세포 분포와 다면발현성의 생물학적 효과에 대해 최근에 새롭게 연구되었다. 이는 활성화된 CD4+ 기억 T세포에 의해서 생산되고<sup>17, 18)</sup>, 단핵구에 대한 염증 전구성 사이토카인의 중요한 활성제로 작용하며, 단핵구 분화의 초기 전환에 관여한다. 따라서, IL-17은 T세포가 염증을 유도하거나 이에 기여하는 수용성 인자가 된다. 또한 IL-17은 상피세포와 대식세포에서 IL-8의 생산을 자극하여<sup>19)</sup>, 염증세포들을 모으도록 하는데 중요한 역할을 한다. 그리하여 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선과 같은 면역 매개성 질환의 병인에 있어 IL-17의 중요성이 대두되었다<sup>20)</sup>. 이러한 한 가지 이유는 IL-17 수용체의 발현이 매우 많은 세포와 조직에서 발견되기 때문이다<sup>21)</sup>. 그리고, IL-17이 직접 또는 간접적 염증 매개성 면역반응을 일으켜 이에 따르는 임상증상을 증가시킬 수 있다.

IL-17은 1993년 처음으로 마우스의 cDNA library로부터 클론을 얻었고, 독성T림프구 항원 8 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 8)에서 기원되었다<sup>22, 23)</sup>. IL-17의 구성은 IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25)와 IL-17F로 구별되며<sup>9, 25)</sup>, 동형 이량체 (homodimer)로 155개의 아미노산 사슬로 구성되어 있고<sup>27)</sup>, 이중 IL-17A가 집중적으로 연구되어 왔다<sup>22, 23)</sup>.

IL-17에 관한 초기 연구에서는 IL-1β와 TNF-α와의 상승작용에만 주로 역할을 한다고 생각되었는데, 최근에는 IL-17이 IL-1β와 TNF-α와는 독립적으로 질환을 발병시킬 수 있다고 연구되고 있다. 그 예로 IL-17이 류마티스 관절염과 같은 질환에서 연골 파괴와 뼈 손상 등을 직접 유도한다는 보고가 있다<sup>27-29)</sup>.

여러 염증성 자가면역질환에서 Th1과 Th2 반응의 불균형이 질환발생에 중요한 원인으로 지금까지 생각되어 왔으나, 최근 interferon-γ를 분비하는 Th1 세포와는 달리 독자적으로 IL-17을 발현하는 Th17 세포가 밝혀져 관심이 증폭되고 있다<sup>30)</sup>. 이러한 Th17세포는 IL-17A/F뿐만 아니라 염증성 케모카인과 TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)를 생산하며, Th17세포의 분화 유도에 IL-23이 가장 대표적으로 작용한다고 알려지고 있다<sup>31)</sup>.

Matsumoto 등<sup>5)</sup>은 활성화된 말초혈액의 단핵구에 재조합 인간 IL-17 (rhIL-17)을 자극하여 IL-1β와 TNF-α의 방출을

**Table 2.** Analysis of the Interleukin-17 Receptor A Gene Polymorphisms in Subgroups of Glomerulonephritis, IGA Patients (Proteinuria, Severe Proteinuria, and Presence of Advanced-stage Disease Biomarkers)

SNP	Genotype	≤4 mg/m <sup>2</sup> /hr		Models*	OR (95% CI)	P-value <sup>†</sup>
		n=59 (%)	n=97 (%)			
rs2895332	A/A	25 (42.4)	64 (66.0)	Codominant	0.36 (0.19-0.66)	<0.001 <sup>‡</sup>
	A/G	29 (49.1)	32 (33.0)	Dominant	0.35 (0.17-0.69)	0.002
	G/G	5 (8.5)	1 (1.0)	Recessive	0.12 (0.01-1.06)	0.025
rs1468488	T/T	53 (89.8)	82 (84.5)	Codominant	1.57 (0.60-4.14)	0.340
	T/C	6 (10.2)	14 (14.4)	Dominant	1.50 (0.54-4.18)	0.430
	C/C	0 (0.0)	1 (1.0)	Recessive	NA (0.00-NA)	0.280
rs4819553	A/A	21 (35.6)	27 (27.8)	Codominant	1.14 (0.69-1.88)	0.610
	A/G	28 (47.5)	57 (58.8)	Dominant	1.49 (0.74-3.01)	0.270
	G/G	10 (16.9)	13 (13.4)	Recessive	0.79 (0.32-1.97)	0.620

SNP	Genotype	≤40 mg/m <sup>2</sup> /hr		Models*	OR (95% CI)	P-value <sup>†</sup>
		n=8	n=148			
rs2895332	A/A	5 (62.5)	84 (56.8)	Codominant	1.46 (0.37-5.71)	0.580
	A/G	3 (37.5)	58 (39.2)	Dominant	1.36 (0.31-5.99)	0.680
	G/G	0 (0.0)	6 (4.0)	Recessive	NA (0.00-NA)	0.440
rs1468488	T/T	8 (100.0)	127 (85.8)	Codominant	NA (0.00-NA)	0.100
	T/C	0 (0.0)	20 (13.5)	Dominant	NA (0.00-NA)	0.100
	C/C	0 (0.0)	1 (0.7)	Recessive	NA (0.00-NA)	0.810
rs4819553	A/A	4 (50.0)	44 (29.7)	Codominant	2.48 (0.73-8.44)	0.130
	A/G	4 (50.0)	81 (54.7)	Dominant	2.33 (0.55-9.84)	0.260
	G/G	0 (0.0)	23 (15.5)	Recessive	NA (0.00-NA)	0.100

SNP	Genotype	Advanced	Early	Models*	OR (95% CI)	P-value <sup>†</sup>
		n=15 (%)	n=141 (%)			
rs2895332	A/A	11 (73.3)	78 (55.3)	Codominant	1.75 (0.55-5.60)	0.320
	A/G	4 (26.7)	57 (40.4)	Dominant	1.67 (0.48-5.89)	0.410
	G/G	0 (0)	6 (4.3)	Recessive	NA (0.00-NA)	0.310
rs1468488	T/T	14 (93.3)	121 (85.8)	Codominant	2.20 (0.28-17.12)	0.400
	T/C	1 (6.7)	19 (13.5)	Dominant	2.20 (0.26-18.95)	0.430
	C/C	0 (0)	1 (0.7)	Recessive	NA (0.00-NA)	0.550
rs4819553	A/A	3 (20)	45 (31.9)	Codominant	0.88 (0.36-2.14)	0.780
	A/G	10 (66.7)	75 (53.2)	Dominant	0.59 (0.15-2.33)	0.440
	G/G	2 (13.3)	21 (14.9)	Recessive	1.56 (0.24-9.96)	0.620

\*Logistic regression analysis with the codominant, dominant, and recessive models was performed

<sup>†</sup>P < 0.05 was considered significantly

<sup>‡</sup><0.001 was 0.0006

Abbreviations : SNP, single nucleotide polymorphism; n, number; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable

유도할 수 있고, 이러한 TNF-α는 다양한 염증과정에 관여하며, IgA 신병증 환자의 혈청에서 높은 수치로 확인되었음을 보고하였다. 그러나 단핵구에서 IL-17과 다른 사이토카인 사이의 정확한 기전과 신호전달 과정은 명확하게 밝혀지지 못했으나, IL-17이 대식세포에서 전사인자 nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB)를 유도한다는 주장이 있다<sup>33</sup>. 최근에는 이식 거부 반응을 보인 신장에서도 IL-17의 mRNA와 단백질이 발견되었다<sup>10</sup>. 즉, IL-17은 염증과 면역반응에 있어 중요한 면역조절 사이토카인으로, 사구체의 염증 반응을 증폭시킬 수 있다<sup>32</sup>.

소변을 통하여 IL-17의 배설량(uIL-17)을 측정하여 비교해

본 결과, 비염증성 신질환 및 대조군에서보다 단백뇨를 가진 미세 변화형 신증후군(MCNS)과 IgA 신병증 환자에서 uIL-17이 더 높게 나타났음을 확인하였다. 또한 이러한 uIL-17 수치는 단백뇨의 정도에 따라 통계학적으로 양의 상관관계를 나타내었다<sup>34</sup>. 본 연구에서도 IgA 신병증 환자와 정상 대조군 사이에서 IL-17RA의 SNP가 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만, 단백뇨가 있는 군(단백뇨>4 mg/m<sup>2</sup>/hr)과 없는 군(단백뇨≤4 mg/m<sup>2</sup>/hr) 사이에서 IL-17RA 중 rs2895332의 SNP 발현율은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보여 IgA 신병증에서 단백뇨의 발생에 관여할 가능성을 제시하고 있다. 그러나 이에 대한 관계를 좀더 명확히 밝히기 위해서는 추가적인 연구가 필요

할 것으로 생각된다.

IL-17RA는 앞서 기술한 것처럼 염증성 반응, 조직의 파괴 및 섬유화 등과 연관성을 가질 것으로 여겨진다. 하지만, 본 연구에서 IgA 신병증 질병 진행과의 관련성을 확인하기 위하여 환자군에서 병리학적으로 질병이 진행된 그룹과 그렇지 않은 그룹으로 나누어, IL-17RA의 SNP를 분석한 결과에서는 통계적으로 유의한 차이를 찾지 못하였다. 이는 본 연구의 몇 가지 한계점에서 이유를 찾을 수 있을 것으로 생각된다. 첫째로, 본 연구의 환자군이 모두 학교소변검사로 발견된 예로서, 대체로 초기 병변을 가진 집단이어서 병리학적으로 진행성 병변과 그렇지 않은 그룹으로 나누어 비교한 결과에 영향을 주었을 수 있다. 둘째로, 본 연구는 정상 대조군과 환자군(평균나이 35.48세와 12.05세) 사이의 나이 차이를 보여 한계점으로 지적될 수 있다. 그러나 이러한 결과는 IgA 신병증 질병의 특성상 20-30대에 가장 흔히 발병하기 때문에 조직학적으로 IgA 신병증 소견이 없는 사람을 대조군으로 하기 위해서는 성인 대조군이 필요하였다. 소아의 IgA 신병증에 대한 다른 SNP연구에서도 20세 이상의 성인을 대조군으로 사용하였음을 확인할 수 있었다<sup>35, 36)</sup>.

결론적으로, 우리나라 소아 IgA 신병증 환자의 IL-17RA의 SNP 연구에서 환자-대조군 간의 유의한 SNP 빈도의 차이를 확인하지는 못했으나, 이들 중 rs2895332가 단백뇨의 발생에 관여할 가능성은 확인할 수 있어 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** IgA 신병증은 세계적으로 가장 흔한 사구체 질환으로 최근 들어 interleukin (IL)-17의 면역조절 반응에 있어서의 관련성이 밝혀지고 있다. 이 연구에서는 IL-17RA 유전자의 단일염기다형성과 소아 IgA 신병증의 발생 및 진행과의 연관성을 알아보고자 하였다.

**방법:** 조직 검사를 통해 확인된 IgA 신병증 환자 156명과 건강한 정상 성인 245명을 대조군으로 하여 말초혈액을 채취하였다. PCR 방법으로 IL-17RA 유전자의 SNP (rs2895332, rs1468488, rs4819553)를 분석하였다. 환자군을 단백뇨( $\leq 4$  and  $>4$  mg/m<sup>2</sup>/hr,  $\leq 40$  and  $>40$  mg/m<sup>2</sup>/hr)와 병리학적 진행 여부에 따라서 두 그룹으로 나누어 IL-17RA SNP와의 연관성을 확인하였다.

**결과:** IgA 신병증 환자군과 정상 대조군에서 IL-17RA 유전자 rs2895332, rs1468488, rs4819553의 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 IL-17RA 유전자 각각에 대하여, 병리학적 진행성 병변을 가진 군과 그렇지 못한 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 rs2895332 유전자의 경우, 단백뇨가 있는 군(단백뇨 $>4$  mg/m<sup>2</sup>/hr)과 없는 군(단백뇨 $\leq 4$  mg/m<sup>2</sup>/hr)에서는 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

**결론:** IL-17RA 유전자 rs2895332의 단일염기다형성은 소아의 IgA 신병증에서 단백뇨의 발생과 통계학적으로 의미 있는 연관성이 있었다.

## References

- 1) Syrjanen J, Hurme M, Lehtimäki T, Mustonen J, Pasternack A. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:1079-85.
- 2) Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen WF. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000;57:1818-35.
- 3) Galla JH. Molecular genetics in IgA nephropathy. *Nephron* 2001;88:107-12.
- 4) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines, in cellular and molecular immunology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997:249-77.
- 5) Matsumoto K, Kanmatsuse K. Interleukin-17 stimulates the release of pro-inflammatory cytokines by blood monocytes in patients with IgA nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:164-71.
- 6) McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007;8:913-9.
- 7) Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:284-8.
- 8) Koshy PJ, Henderson N, Logan C, Life PF, Cawston TE, Rowan AD. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* 2002;61:704-13.
- 9) Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 2002;71:1-8.
- 10) van Kooten C, Boonstra JG, Paape ME, Fossiez F, Banchereau J, Lebecque S, et al. Interleukin-17 activates human renal epithelial cells in vitro and is expressed during renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1526-34.
- 11) Liu Z, Yang J, Chen Z, Gong R, Li L. Gene polymorphism in IL-1 receptor antagonist affects its production by monocytes in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Chin Med J(Engl)* 2001;114:1313-6.
- 12) 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.
- 13) Ellis DA, William EH, Patrick N. Pediatric nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Co, 2003:475-6.
- 14) Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H.S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:342-8.
- 15) D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709-27.
- 16) Galla J. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:377-87.
- 17) Yao Z, Painter SL, Fanslow FC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995;155:5483-6.

- 18) Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol* 1999;162:1246-51.
- 19) Laan M, Cui Z-H, Hoshino H, Lotvall J, Sjostrand M, Gruenert DC, et al. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 1999; 162:2347-52.
- 20) Chabaud M, Duraqnd JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17, a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1999;42:963-70.
- 21) Hwang SY, Kim JY, Kim KW, Park MK, Moon YM, Kim WU, et al. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF- $\kappa$ B- and PI3 kinase/Akt-dependent pathways. *Arthritis Res Ther* 2004;6: 120-8.
- 22) McGeachy MJ, Anderson SM. Cytokines in the induction and resolution of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cytokine* 2005;32:81-4.
- 23) Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 2005;7:29-37.
- 24) Hahn WH, Cho BS, Kim SD, Kim SK, Kang SW. Interleukin-1 cluster gene polymorphisms in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1329-36.
- 25) Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:155-74.
- 26) Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 2007;8:345-50.
- 27) Bau B, Haag J, Schmid E, Kaiser M, Gebhard PM, Aigner T. Bone morphogenetic protein-mediating receptor-associated Smads as well as common Smad are expressed in human articular chondrocytes but not up-regulated or down-regulated in osteoarthritic cartilage. *J Bone Miner Res* 2002;17:2141-50.
- 28) Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996;183:2593-603.
- 29) Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis? *Immunol Cell Biol* 2004;82:1-9.
- 30) Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007;148:32-46.
- 31) Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233-40.
- 32) Matsumoto K. Increased release of tumor necrosis factor- $\alpha$  by monocytes from patients with glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1993;40:148-54.
- 33) Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , by macrophages. *J Immunol* 1998;160:3513-21.
- 34) Matsumoto K, Kanmatsuse K. Increased urinary excretion of interleukin-17 in Nephrotic patients. *Nephron* 2002;91:243-9.
- 35) Maruyama K, Yoshida M, Nishio H, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R, et al. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:350-5.
- 36) Nakanishi K, Sako M, Yata N, Aoyagi N, Nozu K, Tanaka R, et al. A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:144-7.