

**ORIGINAL ARTICLE**

Association between Tuberculosis Case and *CD44* Gene Polymorphism

Hee-Seon Lim, Sang-In Lee, Sangjung Park

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Korea

결핵 발병과 *CD44* 유전자 다형성사이의 연관성 연구

임희선, 이상인, 박상정

호서대학교 생명보건대학 임상병리학과

ARTICLE INFOReceived May 16, 2019
Revised June 4, 2019
Accepted June 13, 2019**Key words***CD44*
Genetic association study
Mycobacterium tuberculosis
SNP
Tuberculosis**ABSTRACT**

Tuberculosis, a chronic bacterial infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), differs in its status latency and activity because of the characteristics of MTB, immune status of the host, and genetic susceptibility. The host defense mechanism against MTB is caused mainly by interactions between macrophages, T cells, and dendritic cells. *CD44* is expressed in activated T cells when infected with MTB and regulates lymphocyte migration. In addition, *CD44* mediates leukocyte adhesion to the ECM and plays a role in attracting macrophages and $CD4^+$ T cells to the lungs. Therefore, genetic polymorphism of the *CD44* gene will inhibit the host cell immune mechanisms against MTB. This study examined whether the genetic polymorphism of the *CD44* gene affects the susceptibility of tuberculosis. A total of 237 SNPs corresponding to the *CD44* genes were analyzed using the genotype data of 443 tuberculosis cases and 3,228 healthy controls from the Korean Association Resource (KARE). Of these, 17 SNPs showed a significant association with the tuberculosis case. The most significant SNP was rs75137824 (OR=0.231, CI: 1.51 ~ 3.56, $P=1.3 \times 10^{-4}$). In addition, rs10488809, one of the 17 significant SNPs, is important for the tuberculosis outbreak can bind to the JUND and FOS transcription factors and can affect *CD44* gene expression. This study suggests that polymorphism of the *CD44* gene modulates the host susceptibility to tuberculosis in a variety of ways, resulting in differences in the status of tuberculosis.

Copyright © 2019 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

결핵(Tuberculosis)은 *Mycobacterium tuberculosis*(MTB)에 의한 만성 감염성 질환으로, 매년 200만 명의 사람들이 사망하는 전 세계의 주요 질병 중 하나이다[1]. 결핵균(MTB)에 감염된 사람 중 대부분은 증상이 없는 잠복성 감염이고, 이 중 일부는 임상증상을 보이는 활동성 결핵으로 진행된다. 이러한 질병의 진행 차이는 결핵균의 특성 차이일 수도 있지만, 결핵균에 감

염한 숙주의 유전적 감수성에 의해 일어날 수도 있다[2].

결핵 발병률이 매년 증가하는 경향을 나타내기 때문에, 결핵에 대한 숙주 방어체계와 관련한 유전자에 대하여 규명할 필요성이 높아지고 있다. 이에 따라 사람의 면역학적인 유전적 차이가 결핵 발병에 영향을 줄 수 있다는 연구가 국내외에서 진행되고 있는 실정이다[3-8]. 결핵균에 대한 숙주의 방어기전은 결핵균이 인체 내로 침입한 후 주로 대식세포, T 세포, 수지상세포 사이의 상호작용에 의해 일어난다[2]. 이 상호작용은 부착 단백을 통해 extra-cellular matrix (ECM)에 결합하는 능력에 의존하는 백혈구의 이동 및 백혈구의 활성화를 필요로 한다[3, 9].

*CD44*는 염색체 11번 내 *CD44* 유전자에 암호화되어 있는 세포접착분자의 히알루론산 수용체 계열의 구성원이다. 염증부

* Corresponding author: Sangjung Park
Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences,
Hoseo University, 20 Hoseo-ro 79beon-gil, Asan 31499, Korea
E-mail: sangjung@hoseo.edu
* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4240-4612>

위로 향하는 활성화된 T 세포는 림프구 이동을 조절하는 데 선택적인 역할을 하는 CD44가 발현된다[3]. 또한 CD44는 림프구를 이동하는 역할 외에도 ECM에 백혈구의 부착을 매개하여, 세포와 세포 사이의 상호작용을 중재할 수 있다[10].

최근 연구에 따르면, CD44 결핍 mouse에서 결핵균에 대항하는 대식세포와 CD4⁺ T 세포의 수가 정상보다 감소한다고 보고했다. 또한 이러한 CD44 결핍 mouse는 폐에서 IFN- γ 생성이 감소하고, 결핵균의 성장 조절을 억제할 수 없었으며, 육아종이 잘 형성되지 않아 mouse 생존율이 저하되는 등 숙주세포가 결핵균에 대해 저항할 수 있는 기전이 억제되는 것이 확인되었다[10]. 즉, CD44는 대식세포, CD4⁺ T 세포 등을 폐로 불러오는 역할을 하여, 생체 내 결핵균에 대한 방어면역 작용을 수행하는 것으로 알려져 있다[3, 10].

따라서 본 연구는 한국인 유전체 역학 조사 사업의 일환으로 구성되어 있는 코호트 자료를 활용하여, 결핵이 발병했던 환자군과 건강 대조군을 분류하고, 두 그룹 간 CD44 유전자의 유전적 다형성(genetic polymorphisms)이 결핵 발병에 영향을 주었는지 확인하고자 유전적변이에 대한 관련성 연구(association study)를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상자

이번 연구에서 이용한 한국인 연구대상자는 한국인 유전체 역학 조사 사업(Korean Genome and Epidemiology Study; KoGES)의 일환인 Korean Association Resource (KARE) 자료를 기반으로 하였다[11]. 이 자료는 질병관리본부 인체자원은행에서 분양을 받아 사용하였다(KBN-2017-038). 연구에서 사용한 연구대상자의 선별은 이전 연구와 동일하게 설정하였다[12]. 즉, KARE의 전체 대상자 10,038명 중 QC(Quality Control)과정을 통해 분석 기준에 적합하지 않은 1,198명을 제외하여 총 8,840명을 연구대상자로 선정하였다. 이 중 환자군은 결핵 진단을 받은 적이 있는 443명을 선별하였고, 건강 대조군은 결핵을 포함한 다른 여러 질환이 없는 건강한 사람 3,228명을 선별하였다. 환자군과 건강 대조군 간의 평균 나이는 각각 51.0세, 51.6세로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 본 연구에 활용한 유전정보는 질병관리본부(KNIH)와 호서대학교에서 연구윤리 승인을 받은 후 수행하였다(1041231-170418-HR-056-02).

2. 유전형 분석과 SNP 선별

본 연구에서 유전자 영역의 분석은 KARE 유전형 자료를 기반으로 CD44 유전자 영역에서 MACH 1.0.16(4)를 사용하여 imputation SNP를 추가적으로 추출하였고, 이 자료를 바탕으로 분석을 진행하였다. 유전자 영역은 전사체 양 말단에서 5 kb 씩 확장하여 분석을 진행하였다. 이 SNP의 염색체 상의 위치는 UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19)를 기준으로 결정하였다. CD44 유전자 영역에서 imputation은 HapMap database에서 중국인(Han Chinese Beijing)과 일본인(Japanese in Tokyo)의 것을 참고하여 진행하였다[13]. 또한, imputed SNP들 중에서 minor allele frequency (MAF)가 1% 미만이거나 상관계수(r^2)가 0.5 미만인 것은 분석에서 제외하였다. 이렇게 선별된 CD44 유전자 영역의 SNP 수는 총 237개였다.

3. 상관성 분석과 통계 분석

대부분의 통계 분석에는 PLINK version 1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>)과 PASW Statistics version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 환자군과 건강 대조군에 대한 유전적 변이의 상관성 분석은 로지스틱 회귀 분석을 사용하였고, 이 분석은 additive genetic model을 기반으로 분석하였다. 그리고 이러한 회귀 분석의 시행에 있어서 나이, 지역, 성별을 공변수로 처리하여 분석하였다. 분석한 결과 값에 대한 유의 수준은 0.05 미만을 기준으로 설정하였다. 이 결과들 중 Bonferroni P -value의 결과를 알아보기 위하여 adjust 분석을 시행하였다. 높은 유의수준을 가진 SNP를 대상으로 recombination rate (cM/Mb)과 상관성을 확인하기 위하여 Locuszoom version 1.1 (<http://csg.sph.umich.edu/locuszoom>)을 사용하였다. 또한, CD44 유전자가 단백질 발현에 어떠한 영향을 줄 것인지 알아보기 위하여 RegulomeDB (<http://www.regulomedb.org/index>) database를 사용하였다.

결과

1. CD44 유전자의 SNP 선별과 상관성 분석 결과

CD44 유전자에서 선별한 237개의 SNP를 대상으로 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 237개의 SNP 중 17개의 SNP에서 통계적으로 유의한 상관관계 ($P < 0.05$)를 확인할 수 있었다(Table 1). 가장 높은 유의수준을 보이는 SNP는 rs75137824 ($P = 0.0001304$)이다. 이 SNP의 교차비(Odds ratio)는 2.31에

Table 1. Results of SNP in the *CD44* gene association analysis between controls and cases in tuberculosis patients based on KARE subjects

No.	SNP	BP	Function	A1	MAF		OR (95% CI)	Additive P-value
					Cases (n=443)	Control (n=3,228)		
1	rs7111731	35184998	intronic	T	0.113	0.082	1.43 (1.14~1.81)	0.0024
2	rs3794113	35189148	intronic	G	0.105	0.079	1.37 (1.08~1.74)	0.0097
3	rs6484768	35190876	intronic	G	0.114	0.142	0.78 (0.63~0.97)	0.0276
4	rs7937602	35191691	intronic	A	0.121	0.094	1.30 (1.04~1.62)	0.0206
5	rs3829268	35191943	intronic	C	0.121	0.094	1.30 (1.04~1.62)	0.0206
6	rs3794110	35192214	intronic	A	0.121	0.094	1.30 (1.04~1.62)	0.0206
7	rs3794109	35192279	intronic	G	0.121	0.094	1.30 (1.04~1.62)	0.0206
8	rs75803060	35195422	intronic	C	0.116	0.086	1.39 (1.11~1.75)	0.0043
9	rs10488809	35196411	intronic	T	0.116	0.086	1.40 (1.11~1.75)	0.0040
10	rs3794107	35198908	intronic	A	0.116	0.086	1.40 (1.11~1.75)	0.0040
11	rs76393888	35201982	intronic	T	0.116	0.086	1.40 (1.11~1.75)	0.0040
12	rs76829147	35204006	intronic	T	0.116	0.086	1.40 (1.12~1.76)	0.0036
13	rs12278428	35207484	intronic	A	0.116	0.088	1.36 (1.09~1.71)	0.0076
14	rs75137824*	35233778	intronic	T	0.033	0.014	2.31 (1.51~3.56)	1.3×10 ⁻⁴
15	rs2295758*	35236125	intronic	C	0.033	0.014	2.29 (1.49~3.52)	1.5×10 ⁻⁴
16	rs1547058*	35238578	intronic	C	0.036	0.017	2.18 (1.45~3.28)	1.7×10 ⁻⁴
17	rs78573965	35239535	intronic	G	0.043	0.024	1.79 (1.24~2.58)	0.0018

The SNP positions are based on the NCBI Build 37 human genome assembly.

*Indicates SNPs are P<0.00294 (bonferroni correction).

Abbreviations: A1, minor allele; BP, base pair; CI, confidence interval; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; SNP, single nucleotide polymorphism.

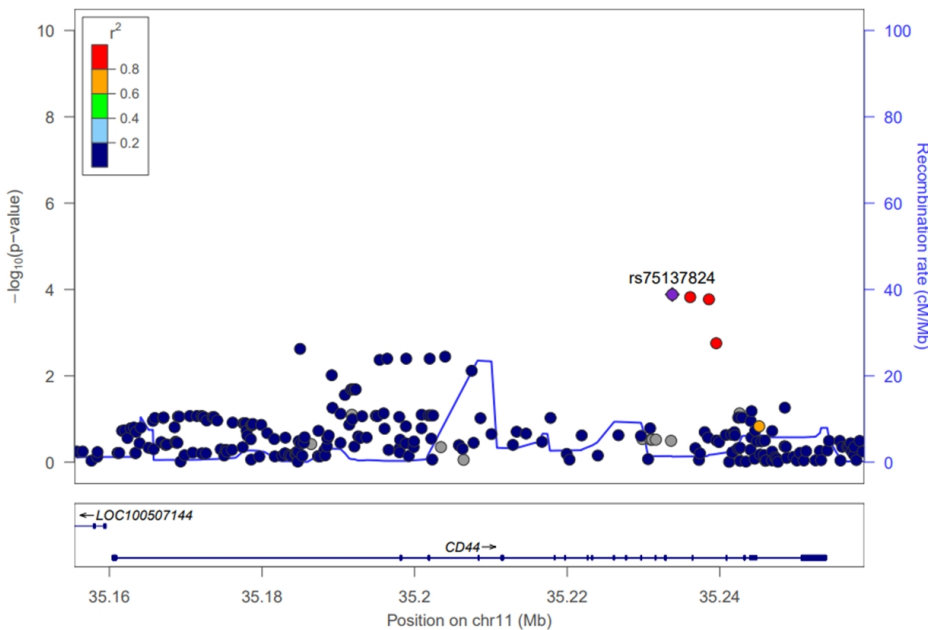


Figure 1. Regional plot of *CD44* SNP on chromosome 11. Regional plots were based on hg 19 version ASN (Asian population). *CD44* gene is divided into two regions based on the recombination rate. Around the rs75137824, which has the highest statistical significance, has a high r^2 SNP. The three SNPs that pass the Bonferroni P-value are three with high r^2 , and they are found in the same region, indicating that SNPs are highly correlated.

유의수준(95% Confidence interval)은 1.51~3.56을 나타냈다. 이 SNP의 minor allele frequency (MAF)는 건강 대조군에서는 1.4%의 빈도를 보여주고 있으나, 결핵 환자군에서는 약 2배 높은 것(3.3%)을 확인할 수 있었다(Table 1).

17개의 유의한 SNP들 중 16개의 SNP는 교차비(OR)가 1보다 높아 결핵에 대한 감수성을 증가시키는 방향으로의 영향을 주는 것을 확인하였다. 나머지 1개의 SNP(rs6484768)은 교차

비(OR)가 0.78로 결핵에 대한 감수성을 감소시키는 방향으로 영향을 주는 것을 확인하였다.

2. *CD44* 유전자 SNP의 regional plot 확인

Locuszoom 프로그램을 사용하여 17개의 SNP를 대상으로 recombination rate (cM/Mb)과 r^2 을 나타내는 regional plot을 확인하였다(Figure 1). *CD44* 유전자의 plot은 hg 19 version

ASN (Asian population)을 기준으로 하였다. 자주색 다이아몬드는 regional plot의 기준이 되는 SNP으로, 상관 분석 결과가 장 높은 유의수준을 나타낸 rs75137824이다. 그림에서 나타나는 파란 선은 CD44 영역에 대한 recombination rate을 나타낸다. CD44 유전자 영역 중 약 35.21 Mb에서 약 25%의 recombination rate을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. rs75137824와 그 주위의 다른 유의성 있는 SNP들과의 r^2 값이 높게 나타낸 것을 통해 이러한 SNP들 간의 연관성이 높은 것을 확인할 수 있었다.

Figure 1에서 기준인 rs75137824를 포함하여 r^2 값이 가장 높은 3개의 SNP은 Bonferroni P-value를 통과한 것들로, 같은 recombination 영역 안에 속하는 것을 보아 세 개의 SNP 간 연관성이 높은 것을 알 수 있었다.

3. CD44 유전자의 SNP가 유전자와 단백질 발현에 미치는 영향

RegulomeDB (<http://www.regulomedb.org/index>) database를 이용하여 CD44의 유의한 17개 SNP들이 어떻게 유전자 또는 단백질 발현에 영향을 미칠 것인지 확인해 보았다 (Table 2). 그 결과 rs3749113, rs3794110, rs10488809, rs76393888, rs76829147, rs75137824의 6개의 SNP에서 의미 있는 score가 나타남을 알 수 있었다. 이 중 가장 높은 2a score의 결과를 나타낸 SNP는 rs10488809였다. 2a score가 나타내는 것은 해당 SNP가 전사 인자 결합반응에 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라, DNase peak 차이가 있다는 것을 의미한다. 또한, 이곳은 FOS와 JUND 전사인자가 결합하는 영역일 뿐 아니라, GATA-2,3의 motif로 작용하는 위치로서 유전자 발현에 영향을 미칠 수 있다는 것을 확인하였다.

이 중 rs75137824는 Bonferroni P-value에서 유의한 결과를 나타낸 3개의 SNP 중 하나이다. 이 SNP의 score는 3a로 전사 인자 결합반응과 DNase peak 차이도 나타남을 확인할 수 있

다. 나머지 두 SNP은 상대적으로 의미가 낮은 5 score를 나타냈다.

고찰

이번 연구는 CD44 유전자 SNP들과 결핵 환자군과 건강 대조군의 로지스틱 회귀분석을 통해 통계적 유의성을 분석하고, 이러한 유전적 변이와 결핵의 발생 간의 상관관계를 알아보았다. 그 결과 CD44 유전자 영역 중 17개 SNP에서 결핵 발병과 높은 통계적 유의성이 있음을 확인하였다. 이 SNP 중 16개의 SNP는 건강 대조군에 비해 결핵 환자군에서 MAF가 높아 교차비 (OR)가 1 이상이고, 하나의 SNP은 결핵 환자군의 MAF가 낮아 교차비(OR)가 1 이하로 확인되었다. 이 결과는 CD44 유전자의 유전적 변이가 결핵 발병에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 또한 로지스틱 회귀분석의 통계적 유의수준을 전체 237개의 SNP 수로 나눈 값인 Bonferroni 유의수준($P < 0.00294$, $0.05/237$ SNPs)을 확인하였다. 그 결과, 17개의 통계적으로 유의한 SNP 중 3개의 SNP에 해당하는 P-value가 Bonferroni 유의수준을 통과하였다.

또한 CD44 유전자 영역에 해당하는 전체 237개의 SNP에서 regional plot을 확인해 보았을 때 Bonferroni 유의수준을 통과한 3개의 SNP 간 r^2 이 높고(3개의 SNP 중 rs75137824가 기준) 같은 recombination 영역 안에 속한 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과들을 통해 CD44 유전자 영역에 유전적 변이가 결핵 상태와 유의한 상관관계가 있다는 것을 확인할 수 있다.

통계적 유의성이 높은 17개의 SNP에 대한 regulome DB 결과를 확인한 결과 6개의 SNP에서 의미 있는 score를 갖는 것을 확인할 수 있었다. 가장 높은 score (2a)를 갖는 rs10488809는 GATA-2,3의 motif로 작용하는 위치이다. GATA-3은 CD4⁺ T 세포가 Th1 또는 Th2의 세포 계통으로 발달하는 데 영향을 주는 전사인자이다[14]. 또한, rs10488809는 JUND와 FOS 전사

Table 2. Results of the RegulomeDB in CD44 SNP

No.	SNP	BP	A1	A2	Regulome DB				
					score	TFBS	DNase	Proteins bound	Motifs
2	rs3794113	35189148	G	T	3a	+	+	CEBPB, EP300	Elf3, Srf
6	rs3794110	35192214	A	G	2b	+	+	POLR2A, EP300, GATA3	HOXA13
9	rs10488809	35196411	T	A	2a	+	+	EP300, FOS, CEBPB, JUND etc	GATA-2, GATA-3
11	rs76393888	35201982	T	C	3a	+	+	POLR2A	E2F7
12	rs76829147	35204006	T	C	2b	+	+	NFIC, SPI1	HNFB3A, SPDEF, FOXD3, HNF3A
14	rs75137824	35233778	T	A	3a	+	+	SPI1, SMARCA4	Mtf1

The SNP positions are based on the NCBI Build 37 human genome assembly. Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; BP, base pair; A1, minor allele; A2, major allele; TFBS, transcription factor binding site; +, affect; G, Genomic; I, Imputation.

인자의 결합 부위로 이러한 Jun-Jun 및 Jun-Fos 단백질 이량체는 activator protein-1 (AP-1) 전사인자를 구성한다[15]. AP-1은 2가지 수준으로 세포 침입을 조절한다. 첫째로, AP-1은 matrix metalloproteases (MMPS) 및 접착 단백질과 같은 세포 침입에 직접적으로 필요한 유전자의 발현을 조절한다. 두 번째로, AP-1은 세포 내 신호 전달 단백질의 발현을 조절함으로써 새로운 유전자 산물의 발현을 정확히 조절한다[16]. 결과적으로 JUND 단백질이 결합하는 영역에 rs10488809와 같은 유전적 다형성이 생긴다면 JUND 단백질과의 결합 효율이 낮아져서 *CD44* 유전자 발현에 영향을 미칠 가능성을 내포하고 있다.

결핵균(MTB)은 숙주 세포 내에서 생존하고 숙주의 면역 기전에 대해 저항할 수 있는 주요한 병원균이다[17]. 이에 대해 숙주의 방어작용 중 T 세포가 매개하는 세포 성 면역 반응은 인간의 결핵균 감염을 통제하는 데 중요하다[18]. 백혈구는 혈액으로부터 백혈구와 내피세포 사이의 상보적인 리간드의 상호작용을 통해 염증 부위로 유출된다. T 세포의 활성화는 히알루론산에 대한 결합을 증가시키고, CD44 매개 1차 부착을 가능하게 한다[19]. CD44는 transmembrane glycoprotein이며, ECM 성분인 히알루론산의 주요 세포 표면 수용체이다. 즉, CD44는 활성화된 T 세포 표면에 발현되어 염증 부위로 이동하는 것에 관여하여 숙주의 세포 성 면역 반응을 유도한다[3, 20]. 이전 연구들에서 *CD44* 유전자 발현이 결핵균 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다[3, 21]. 이러한 CD44의 발현기전은 Mitogen-activated protein kinases (MAPK) pathway를 통해서 발현된다고 알려져 있으며, MAPK pathway는 결핵균 감염에 대항하기 위한 대식세포의 기전에서 세포자멸사 억제 및 IFN- γ 형성에 중요한 신호전달경로로 알려져 있다[22, 23]. 이러한 기존연구 뿐만 아니라 최근의 연구에서는 다재 내성 결핵환자와 건강 대조군 사이에 CD44와 연관되어 있는 miR-4433b-5p의 발현의 차이가 발생한다는 보고도 있다[24]. 따라서 *CD44* 유전자에 유전적 다형성이 생긴다면, 활성화된 T 세포가 폐로 이동하는 기전에 영향을 미칠 것이고, 결과적으로 결핵균에 대응하는 숙주의 세포 성 면역 반응이 억제될 것이다. 결과적으로, *CD44* 유전자의 유전적 다형성은 결핵균에 대항하는 숙주의 유전적 감수성에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있다.

결핵이 잠복성과 활동성으로 진행 정도의 차이가 나타나는 것은 결핵균의 특성, 숙주의 면역 상태, 유전적 감수성의 차이에 의해 나타난다. 이전 연구에서는 결핵 발병이 결핵균의 특성과 숙주의 면역상태에 영향을 받는다고 이야기 하였다[11, 25]. 본 연구에서는 결핵 발병에 영향을 미치는 면역 기전과 관련한 숙주의 유전적 다형성이 결핵 발병에 관한 감수성에 영향을 미칠

수 있음을 제시하고 있다. 이러한 결과를 통해 결핵에 유전적 감수성이 있는 환자에 대한 연구와 관리 및 치료가 가능할 것이라고 생각한다.

요 약

결핵균에 의한 만성 세균성 감염인 결핵은 결핵균의 특성, 숙주의 면역상태와 유전적 감수성의 차이에 의해 잠복성과 활동성으로의 진행정도에 차이가 있다. 결핵균에 대한 숙주 방어 기전은 주로 대식세포, T 세포 및 수지상 세포 사이의 상호 작용에 기인한다. CD44는 결핵균에 감염되면 활성화된 T 세포에서 발현되며 림프구 이동을 조절한다. 또한 CD44는 ECM에 대한 백혈구의 부착을 매개하여 대식세포, CD4+ T cell 등을 폐로 불러오는 역할을 한다. 따라서, *CD44* 유전자의 다형성은 결핵균에 대한 숙주세포의 면역기전 저하를 유발할 수 있다. 이 연구의 목적은 *CD44* 유전자의 유전적 다형성이 결핵의 감수성에 영향을 미치는지 조사하는 것이다. 결핵균과 CD44의 연관성에 대하여 한국 협회 자원의 443명의 cases와 3228명의 control을 이용하여 *CD44* 유전자의 237개의 SNP를 분석하였다. 이 중 17개의 SNP가 결핵과 통계적으로 유의한 관련성을 보였다. 가장 유의성 있는 SNP는 rs75137824였다(OR=0.231, CI: 1.51~3.56, $P=1.3 \times 10^{-4}$). 또한 결핵 발병에 유의성이 있는 SNP 중 rs10488809의 경우는 전사인자 JUND 및 FOS에 결합하는 부위로서 *CD44* 유전자 발현에 영향을 줄 수 있는 것으로 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 결핵 발병이 CD44 발현 차이에 의한 숙주 면역반응에 차이에 의해서 감수성의 차이가 있을 수 있음을 나타 낼 수 있다. 이번 연구 결과는 결핵균 감염에 대한 숙주 면역의 유전적 차이가 결핵 진행정도의 차이를 유발할 수 있다는 유전적 배경에 대한 기반을 마련해 줄 수 있을 것이라고 기대한다.

Acknowledgements: This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF), funded by Ministry of Sciences, ICT & Future Planning (2017R1C1B5016589). This study was conducted with bioresources from National Biobank of Korea, the Centers for Disease Control and Prevention, Republic of Korea (KBN-2017-038).

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Lim HS, Undergraduate student; Lee SI, Graduate student; Park S, Professor.

REFERENCES

1. Das S, Banerjee S, Majumder S, Chowdhury BP, Goswami A, Halder K, et al. Immune subversion by mycobacterium tuberculosis through CCR5 mediated signaling: Involvement of IL-10. *PLoS ONE*. 2014;9:e92477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092477>.
2. Salgame P. MMPs in tuberculosis: Granuloma creators and tissue destroyers. *J Clin Invest*. 2011;121:1686-1688. <https://doi.org/10.1172/JCI57423>.
3. Leemans JC, Florquin S, Heikens M, Pals ST, van der Neut R, van der Poll T. CD44 is a macrophage binding site for mycobacterium tuberculosis that mediates macrophage recruitment and protective immunity against tuberculosis. *J Clin Invest*. 2003;111:681-689. <https://doi.org/10.1172/JCI16936>.
4. Jin HS, Cho EJ, Park SJ. Association between CD53 genetic polymorphisms and tuberculosis cases. *Genes & Genomics*. 2019;41:389-395. <https://doi.org/10.1007/s13258-018-0764-3>.
5. Hong EP, Go MJ, Kim HL, Park JW. Risk prediction of pulmonary tuberculosis using genetic and conventional risk factors in adult Korean population. *PLoS One*. 2017;12:e0174642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174642>.
6. Van Tong H, Velavan TP, Thye T, Meyer CG. Human genetic factors in tuberculosis: an update. *Trop Med Int Health*. 2017;22:1063-1071. <https://doi.org/10.1111/tmi.12923>.
7. Stein CM, Sausville L, Wejse C, Sobata RS, Zetola NM, Hill PC, et al. Genomics of human pulmonary tuberculosis: from genes to pathways. *Curr Genet Med Rep*. 2017;5:149-166. <https://doi.org/10.1007/s4014>.
8. Qi H, Zhang YB, Sun L, Chen C, Xu B, Xu F, et al. Discovery of susceptibility loci associated with tuberculosis in Han Chinese. *Hum Mol Genet*. 2017;26:4752-4763. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx365>.
9. Anonymous. The international HapMap project. *Nature*. 2003;426:789-796. <https://doi.org/10.1038/nature02168>.
10. Peters W, Ernst J. Mechanisms of cell recruitment in the immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect*. 2003;5:151-158.
11. Cho EY, Lee MH, Park MS, Han B, Clarke G, Oh B, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet*. 2009;41:527-534. <https://doi.org/10.1038/ng.357>.
12. Lee SI, Jin HS, Park SJ. Association of genetic polymorphism of IL-2 receptor subunit and tuberculosis case. *Biomed Sci Letters*. 2018;24:94-101. <https://doi.org/10.15616/BSL.2018.24.2.94>.
13. Li Y, Willer CJ, Ding J, Scheet P, Abecasis GR. MaCH: Using sequence and genotype data to estimate haplotypes and unobserved genotypes. *Genet Epidemiol*. 2010;34:816-834. <https://doi.org/10.1002/gepi.20533>.
14. Amelio P, Portevin D, Reither K, Mhimbira F, Mpina M, Tumbo A, et al. Mixed Th1 and Th2 mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cell responses in patients with active pulmonary tuberculosis from Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005817. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005817>.
15. Reddy SPM, Mossman BT. Role and regulation of activator protein-1 in toxicant-induced responses of the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283:L1161-1178. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00140.2002>.
16. Stapleton G, Malliri A, Ozanne BW. Downregulated AP-1 activity is associated with inhibition of protein-kinase-C-dependent CD44 and ezrin localisation and upregulation of PKC theta in A431 cells. *J Cell Sci*. 2002;115:2713-2724.
17. Blischak JD, Tailleux L, Mitrano A, Barreiro LB, Gilad Y. Mycobacterial infection induces a specific human innate immune response. *Sci Rep*. 2015;5:16882. <https://doi.org/10.1038/srep16882>.
18. Jasenosky LD, Scriba TJ, Hanekom WA, Goldfeld AE. T cells and adaptive immunity to mycobacterium tuberculosis in humans. *Immunol Rev*. 2015;264:74-87. <https://doi.org/10.1111/imr.12274>.
19. DeGrendele HC, Estess P, Siegelman MH. Requirement for CD44 in activated T cell extravasation into an inflammatory site. *Science*. 1997;278:672-675.
20. Camp RL, Scheynius A, Johansson C, Pure E. CD44 is necessary for optimal contact allergic responses but is not required for normal leukocyte extravasation. *J Exp Med*. 1993;178:497-507. <https://doi.org/10.1084/jem.178.2.497>.
21. Leonard F, Ha NP, Sule P, Alexander JF, Volk DE, Lokesh GLR, et al. Thioaptamer targeted discoidal microparticles increase self immunity and reduce mycobacterium tuberculosis burden in mice. *J Control Release*. 2017;266:238-247. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.038>.
22. Palaniappan N, Anbalagan S, Narayanan S. Mitogen-activated protein kinases mediate mycobacterium tuberculosis-induced CD44 surface expression in monocytes. *J Biosci*. 2012;37:41-54.
23. Pasquinelli V, Rovetta AI, Alvarez IB, Jurado JO, Musella RM, Palmero DJ, et al. Phosphorylation of mitogen-activated protein kinases contributes to interferon γ production in response to mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis*. 2013;207:340-350. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis672>.
24. Wang C, Liu C, Wei L, Shi L, Pan Z, Mao L, et al. A group of novel serum diagnostic biomarkers for multidrug-resistant tuberculosis by iTRAQ-2D LC-MS/MS and solexa sequencing. *Int J Biol Sci*. 2016;12:246-256. <https://doi.org/10.7150/ijbs.13805>.
25. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: Host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol*. 2017;14:963-975. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.88>.