

Association of Single Nucleotide Polymorphisms in Interleukin-12 Receptor (*IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2*) with Asthma in a Korean Population

Jaemeo Jung*, Sangjung Park**, Sung-Soo Kim*, Mijin Hong***, Eunhye Choi***, Hyun-Seok Jin†** and Dahyun Hwang†**

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea

Asthma is a chronic disease and occurs in airway in the lung. The cause of the disease has not been identified, it is assumed that both genetic and environmental risk factors play an important role in the development of asthma. Interleukin (IL)-12 is a cytokine regulating T-cell and NK cell. In this study, we analyzed the genetic polymorphisms of IL-12 receptor genes (*IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2*) in asthma patients and normal individuals in a Korean population. We analyzed single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2* using the genotype data of 193 asthma cases and 3,228 healthy controls from the Korea Association REsource for their correlation with asthma case. *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2* genes showed statistically significant polymorphism association with asthma case. As a results, 16 SNPs from *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2* genes showed statistically significant association with asthma. Among them, rs375947 SNP in *IL-12Rβ1* showed the greatest statistical correlation with asthma (P -value = 0.028, Odds Ratio = 1.27, 95% Confidence Interval = 1.03~1.57). The groups with minor allele of *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2* showed increased risk of asthma. The genotype-based mRNA expression analysis showed that the group of minor allele of *IL-12Rβ1* showed decreased mRNA expression. Decreased *IL-12Rβ1* expression causes decreased IL-12 signaling, and this affects developing asthma. In conclusion, the SNPs in *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2* may contribute to development of asthma in a Korean population.

Key Words: Interleukin-12, *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2*, Asthma, Genetic association, Single nucleotide polymorphism

서 론

천식은 기도에 생기는 만성 염증성 질환으로 아직까지 질병의 명확한 원인은 밝혀져 있지 않다. 매년 환자의 수는 점점 증가하고 있으며, 전세계적으로 3억 명이 천식을 앓고 있다(To et al., 2012). 천식은 전 연령에 영향을 미치지만, 특히 아동기, 청소년기 및 젊은 성인 층에

서 가장 높은 발병률을 보이기 때문에 사회 비용이 많이 요구된다(Backman et al., 2017). 한국에서도 천식은 만성 질환 중 6번째로 사회 경제적 부담을 주는 질병으로 분류된다(Chang, 2016). 이러한 이유로 천식은 삶의 질 저하 및 의료 비용의 증가를 가져오기 때문에 효율적인 관리를 위해서는 정확한 유병률과 위험인자에 대한 규명의 필요성이 대두되고 있다. 현재까지 천식 발병과 유전적 다형성에 대한 상관성을 보는 연구가 많이 진행되고 있

Received: December 1, 2020 / Revised: December 16, 2020 / Accepted: December 16, 2020

*Graduate student, **Professor, ***Ungraduate student.

†Corresponding author: Hyun-Seok Jin. Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, 20, Hoseo-ro 79 beon-gil, Baebang-eup, Asan-si, Chungnam 31499, Korea.

Tel: +82-41-540-9968, Fax: +82-41-540-9997, e-mail: jinhs@hoseo.edu

†Corresponding author: Dahyun Hwang. Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, 20, Hoseo-ro 79 beon-gil, Baebang-eup, Asan-si, Chungnam 31499, Korea.

Tel: +82-41-540-9628, Fax: +82-41-540-9997, e-mail: hdh@hoseo.edu

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Basic characteristics of the subjects in the KARE

Characteristics	Case-control analysis		
	Normal	Asthma	P value
Number of subjects	3228	193	-
Gender [men (%)/women (%)]	1,638 (50.7%)/1590 (49.3)	70 (36.3)/123 (63.7)	<0.001
Age (M years ± SD)	51.04±8.80	55.28±8.64	<0.001

Abbreviations: KARE, Korean Association REsource; M, mean value; SD, standard deviation

다(Asher et al., 2006; Shen et al., 2017).

Interleukin-12 (IL-12)는 35 kDa 사슬(p35 또는 IL-12 α)과 40 kDa 사슬(p40 또는 IL-12 β)에 의해 형성된 이종이량체 사이토카인으로 주로 단핵구와 대식세포에 의해 생성되어 세포 면역 반응의 시작 및 조절에 핵심적인 기능을 한다(Trinchieri, 2003; Gately et al., 1998). IL-12은 naive T cell이 조력T세포1(Th1 세포, T helper type1)로 분화하는데 관여한다고 알려져 있다(Hsieh et al., 1993). T 세포의 한 종류인 조력T세포는 분비하는 사이토카인의 종류에 따라 Th1 (T helper type1), Th2 (T helper type2) 또는 Th17 (T helper type17) 세포로 분류된다. Th1는 식세포 작용을 통한 세포 내 방어에 관여하며, Th2는 항체를 이용한 세포 외 방어를 담당한다. Th1/Th2는 평소 면역의 균형을 맞추어 존재하는데, 이 균형이 깨지게 되면 질병이 발생한다. Th1 세포의 면역 반응이 증가하면 자가 면역 질환이 생기며, Th2 세포의 면역 반응이 올라가면 천식이나 알레르기 질환이 생긴다고 알려져 있다(Mo, 2008). 이 외 여러 논문에서도 Th1 세포의 IL-12 사이토카인 결핍이 천식의 감수성과 관련이 있음이 보고되고 있다(Litjens et al., 2004). 이러한 IL-12는 *IL-12R β 1*과 *IL-12R β 2* 유전자에 의해 형성되는 이종이량체 IL-12 수용체에 결합하며, 이 수용체는 주로 활성화 T 세포와 NK 세포에 발현한다(Presky et al., 1996). IL-12 수용체 결핍은 IL-12 신호전달을 방해하여 Th1 생성 능력을 감소시키고, 인체에서 다양한 감염과 면역 문제를 일으킨다(van de Vosse et al., 2013).

또한, 일부 연구에서 일본인과 중국인의 IL-12 유전적 다형성이 천식과 연관성 있다는 것이 보고되었다(Hirota et al., 2005, Chen et al., 2011). 그러나 현재까지 아시아인을 대상으로 IL-12 수용체 유전자의 다형성과 천식 위험 사이의 연관성을 조사한 연구는 찾기 어렵다.

따라서 본 연구는 한국인의 유전체 역학 조사 사업의 코호트 자료를 활용하여 천식 환자와 건강 대조군 사이의 IL-12 수용체 유전자의 유전적 다형성이 질병 발병에

영향을 주었는지 확인하고자 유전적 변이에 대한 상관성 분석 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

연구 대상자

이번 연구를 위한 한국인 연구 대상자는 한국인 유전체 역학 조사 사업(Korean genome and epidemiology; KoGES)의 일환인 Korean Association REsource (KARE)를 기반으로 선별하였다(Cho et al., 2009). 본 연구에 사용된 유전 정보와 역학 정보는 질병관리본부 인체자원은행에서 분양을 받아 사용하였다(KBN-2017-046). KARE 코호트는 경기도 안성 지역과 안산 지역 거주자들을 대상으로 한국인 역학 및 유전체 연구를 위한 코호트 연구이다. 40세에서 69세 사이의 10,038명을 모집하였으며, 이들 중에서 QC (quality control) 과정을 통해 분석 기준에 적합하지 않은 1,198명이 제외되어 8,840명(남성: 4,182명, 여성: 4,658명)이 분석에 가능한 연구 대상자였다. 요약하면, 천식 환자군은 과거에 천식을 진단받은 적이 있는 193명을 선정하였고 건강 대조군은 특별한 질환이 없는 3,228명을 선정하였다. 천식 환자군과 건강 대조군의 평균 나이는 각각 55.21±8.64세와 51.04±8.80세이다(Table 1). 본 연구에서 활용한 유전 정보는 질병관리본부 국립보건연구원(KNIH, National Institutes of Health)과 호서대학교에서 연구윤리 승인을 받은 후 분석을 수행하였다(1041231-170822-BR-062-01).

유전형 분석과 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) 선별

이번 연구에서는 KARE 유전형 자료를 기반으로 SNP를 선별하였다. DNA 시료는 연구 참여자의 말초 혈액에서 분리 추출하였고, 유전형 판독을 위해서는 Affymetrix Genome-Wide human SNP array 5.0 (Affymetrix, Inc., Santa

Table 2. Results of the significant case-control association analysis between SNPs in the *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2* genes and asthma in the KARE subjects

Gene	Chr	No.	SNP	BP	Function	A1	A2	MAF		OR (95% CI)	Additive P value
								Case (n=193)	Control (n=3,228)		
<i>IL-12Rβ1</i>	19	G1	rs372889	18034603	Intronic	G	A	0.420	0.347	1.25 (1.01~1.54)	<u>0.036</u>
		I1	rs401502	18041413	Downstream	G	C	0.417	0.364	1.25 (1.01~1.55)	<u>0.036</u>
		I2	rs375947	18041451	Downstream	G	A	0.415	0.359	1.27 (1.03~1.57)	<u>0.028</u>
		I3	rs365179	18042278	Downstream	T	C	0.413	0.359	1.26 (1.02~1.56)	<u>0.034</u>
<i>IL-12Rβ2</i>	1	G1	rs6693065	67572606	Intronic	A	G	0.443	0.391	1.23 (1.01~1.51)	<u>0.044</u>
		G2	rs7548737	67623822	Intronic	T	C	0.415	0.361	1.24 (1.01~1.53)	<u>0.039</u>
		G3	rs2029859	67627530	Intronic	C	T	0.414	0.361	1.24 (1.01~1.53)	<u>0.040</u>
		G4	rs2172962	67627635	Intronic	C	G	0.415	0.361	1.24 (1.01~1.53)	<u>0.038</u>
		I1	rs4655703	67573960	Intronic	T	A	0.416	0.360	1.26 (1.02~1.55)	<u>0.033</u>
		I2	rs3790570	67612131	Intronic	C	G	0.415	0.362	1.24 (1.01~1.52)	<u>0.040</u>
		I3	rs12568451	67616296	Intronic	T	C	0.415	0.362	1.24 (1.01~1.52)	<u>0.040</u>
		I4	rs881086	67618700	Intronic	T	A	0.415	0.361	1.24 (1.01~1.53)	<u>0.039</u>
		I5	rs881089	67619330	Intronic	C	T	0.415	0.361	1.24 (1.01~1.53)	<u>0.039</u>
		I6	rs11209061	67620076	Intronic	T	C	0.415	0.361	1.24 (1.01~1.53)	<u>0.039</u>
I7	rs12405981	67620431	Intronic	C	T	0.415	0.361	1.24 (1.01~1.53)	<u>0.039</u>		
I8	rs2270614	67628609	Intronic	G	A	0.415	0.361	1.24 (1.01~1.53)	<u>0.038</u>		

Age, sex, and residential area were included as covariates in the additive genetic models. The *P* values lower than the significance level ($P < 0.05$) are indicated in bold and underlined. Abbreviations: A1, minor allele; A2, major allele; G of No., genotyped SNP's number; I of No., imputed SNP's number; KARE, Korean Association Resource; MAF, minor allele frequency; SNP, single nucleotide polymorphism; Chr, chromosome; BP, base pair. The SNP positions are based on the NCBI Build 36 human genome assembly

Clara CA, USA)을 사용하였다. 유전형 판독 정확도가 98% 이하이거나, 4% 이상의 높은 missing genotype call rate을 보이거나, 30% 초과 heterozygosity를 가지거나, 성별 불일치가 존재하는 대상자들은 제외되었고 또한 암을 갖고 있던 대상자들도 제외되었다. 본 연구에서 분석한 SNP들은 *IL-12Rβ1*과 *IL-12Rβ2* 유전자 전사체 부위에 존재하는 SNP들을 대상으로 하였다. 이 염색체 상의 위치는 UCSC Genome browser on human Mar. 2006 (NCBI36/hg18)를 기준으로 하였다. 또한, 실제 실험적으로 SNP의 유전형을 확인한 것 이외에도 MACH 1.0.16를 사용하여 추가적으로 *IL-12Rβ1*은 3개, *IL-12Rβ2*는 29개의 imputation SNP를 발굴하여 분석에 사용하였다(Li et al., 2010). Imputation은 HapMap database (release 24) (International HapMap Consortium, 2003)에서 중국인(Han Chinese from Beijing)과 일본인(Japanese in Tokyo)의 것을 참고로 진행하였다. Imputed SNP들 중에서 Minor Allele Frequency (MAF)가 1% 미만이거나 상관계수(r^2)가 0.5 미만인 것은 분석에서 제외하였다.

유전형과 유전자 발현의 상관 분석

유전형에 따른 유전자 발현의 상관관계를 알아보기 위해 두 가지 분석을 진행하였다. 먼저, 유전자 영역의 SNP이 어떻게 유전자 혹은 단백질 발현에서 영향을 미칠 것인지 Regulome DB (<http://www.regulomedb.org/index>)에서 확인해 보았다. Regulome DB는 GEO와 ENCODE 프로젝트 등의 실험 데이터를 기반으로 해당 SNP가 유전체에 미치는 영향을 점수화하는 데이터베이스이다. 이를 통해 DNase 과민성 부위, 전사 인자의 결합 부위 등의 정보를 얻을 수 있다.

두 번째로, 유전자형에 따라 유전자 발현 양이 증가 혹은 감소하는지 GTExPortal (<https://gtexportal.org/home/>)에서 확인해 보았다. GTEx (Genotype-Tissue Expression) Portal은 44개의 조직에서 유전변이와 유전자 발현 변화(Expression Quantitative Trait Loci, eQTL)를 정리한 사이트로 유전적 변이에 따른 유전자 발현 양을 확인할 수 있다.

상관성 분석과 통계 분석

염색체 19번에 위치한 *IL-12Rβ1*, 염색체 1번에 위치한 *IL-12Rβ2*와 천식과의 연관성 통계 분석을 위해 PLINK version 1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>)과 PASW Statistics version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 천식 환자군과 건강 대조군에 대한 유전적 변이의 상관성 분석은 로지스틱 회귀 분석을 사용하였으며 우성 유전 모형을 기반으로 하였다. 회귀 분석의 시행에 있어서 나이, 지역, 성별을 공변수로 처리하여 분석하였으며 분석 값에 대한 유의 수준은 0.05 이하를 기준으로 하였다. Regional association plots을 확인하기 위하여 웹 기반 프로그램인 Locuszoom version 1.1 (<http://csg.sph.umich.edu/locuszoom>) (Pruim et al., 2010)을 사용하였다.

결 과

IL-12Rβ1 및 *IL-12Rβ2* 유전자 영역의 SNP 선별과 상관성 분석 결과

IL-12Rβ1, *IL-12Rβ2* 유전자는 UCSC Genome browser on human Mar. 2006 (NCBI36/hg18)를 기준으로 염색체에서 유전자의 영역을 설정한 후 KARE 유전형 자료에서 해당 SNP를 확인하였다. 먼저, *IL-12Rβ1* 및 *IL-12Rβ2*에 속한 SNP들을 선별하고, 이 SNP들을 대상으로 천식 환자군과

건강 대조군에 대한 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과 *IL-12Rβ1* 유전자에서 1개, *IL-12Rβ2* 유전자에서 4개의 SNP에서 통계적으로 유의한 상관관계($P < 0.05$)를 확인할 수 있었다(Table 2). *IL-12Rβ1* 유전자의 SNP 중 가장 높은 유의 수준($P = 0.028$)을 보이는 rs375947은 상대적 위험도 (Odds Ratio, OR)는 1.27이었고 신뢰구간(95% confidence interval; CI)은 1.03~1.57이었다. *IL-12Rβ2* 유전자의 SNP 중 가장 높은 유의 수준($P = 0.033$)을 보이는 rs4655703에서 상대적 위험도(OR)가 1.26이었고 신뢰구간(95% CI)은 1.02~1.55이었다.

IL-12Rβ1, *IL-12Rβ2* 유전자의 SNP에서는 천식의 상대적 위험도가 높게 확인되어 minor allele를 가질 경우 major allele를 가질 때 보다 천식 발생을 증가시키는 경향이 있었다.

IL-12Rβ1 및 *IL-12Rβ2* 유전자 영역 SNP imputation 후 상관성 분석 결과

KARE 유전형 자료를 기반으로 *IL-12Rβ1* 및 *IL-12Rβ2* 유전자 SNP imputation을 수행하여 더 많은 SNP과 천식과의 상관성 여부를 확인해 보았다. 그 결과 *IL-12Rβ1*에서 3개, *IL-12Rβ2*에서 8개의 SNP에서 통계적으로 유의한 상관관계($P < 0.05$)를 확인할 수 있었다(Table 2). 특히, *IL-12Rβ1*의 경우에 genotype된 자료에서는 오직 1개의 SNP (rs372889)만 통계적인 유의성을 보이고 있어서 유전자와

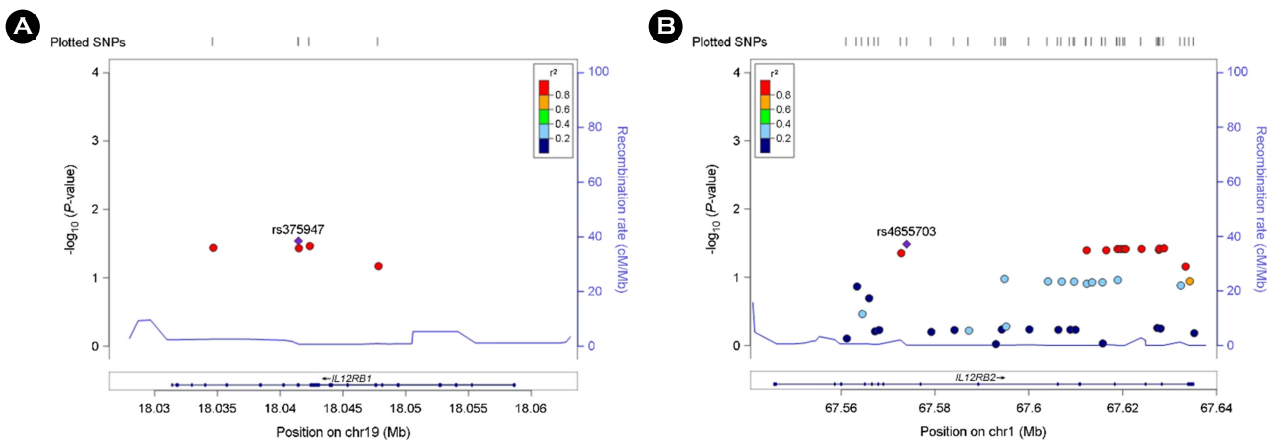


Fig. 1. Plots for the association result of SNPs of *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2* with asthma in the KARE subjects. The position of the SNPs are shown at the top. Association results between SNPs in the gene and asthma in the KARE study cohort are shown in the middle. (A) The purple diamond with a SNP number (rs375947) and P -value represents the SNPs most strongly associated with asthma, and its correlated SNPs are shown in the indicated colors according to the levels of linkage disequilibrium (r^2). At the bottom, the position (Mb) of the *IL-12Rβ1* gene on chromosome 19 (NCBI build 36) is shown along with the gene structures. (B) The purple diamond with a SNP number (rs4655703) and P -value represents the SNPs most strongly associated with asthma, and its correlated SNPs are shown in the indicated colors according to the levels of linkage disequilibrium (r^2). At the bottom, the position (Mb) of the *IL-12Rβ2* gene on chromosome 1 (NCBI build 36) is shown along with the gene structures.

Table 3. Results of the Regulome DB of imputed SNP in the *IL-12Rβ1* and *IL-12Rβ2*

Gene	SNP	BP	A1	A2	Regulome DB				
					Score	TFBS	DNase	Proteins bound	Motifs
<i>IL-12Rβ1</i>	rs401502	18041413	G	C	3a	+	+	CTCF, ATF2	ESR1
<i>IL-12Rβ2</i>	rs4655703	67573960	T	A	3a	+	+	BATF, MEF2A, JUNB, PKNOX1, TBX21, ARID3A	GATA1

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; A1, minor allele; A2, major allele; BP, base pair; TFBS, Transcription factor binding site databases

천식에 대한 상관성 여부가 약해 보였으나, imputation 수행 후 천식 발생과 유의한 상관관계를 보이는 SNP들의 수가 증가한 것은 *IL-12Rβ1* 및 *IL-12Rβ2* 유전자의 유전적 다형성이 천식 발병에 영향을 줄 가능성이 높다.

IL-12Rβ1 및 *IL-12Rβ2* 유전자 영역 SNP과 천식의 상관관계 regional association plot

천식과 *IL-12Rβ1*, *IL-12Rβ2* 유전자 영역 SNP들과 천식과의 상관 분석 결과를 웹 기반 프로그램인 Locuszoom version 1.1 (<http://csg.sph.umich.edu/locuszoom>)로 나타내었다. *IL-12Rβ1*과 *IL-12Rβ2*에서 각각 rs375947과 rs4655703이 가장 높은 유의 수준을 보였고, 이를 보라색 다이아몬드로 표시하였다. 또한, 그 밖에 통계적으로 유의한 여러 개의 SNP들이 *IL-12Rβ1*과 *IL-12Rβ2* 유전자 영역에 골고루 분포되어 있으면서 SNP들 사이의 높은 상관관계(r^2)를 나타내고 있는 것으로 볼 때, 이 유전자와 천식과의 의미 있는 상관관계가 있었다(Fig. 1).

IL-12Rβ1 및 *IL-12Rβ2* 유전자 영역의 SNP이 유전자 발현에 미치는 영향

SNP의 유전형에 따른 유전자 발현의 상관관계를 알아보기 위해 두 가지 분석(Regulome DB와 GTExPortal)을 진행하였다. 첫 번째 Regulome DB 분석 결과 *IL-12Rβ1* 및 *IL-12Rβ2* 유전자에서 유의미한 score를 가진 SNP이 전사 인자 결합 반응에 영향을 줄 뿐만 아니라 DNase peak 차이가 있음을 확인할 수 있었다. *IL-12Rβ1*에서 rs401502는 ESR1의 motif로 작용하고, *IL-12Rβ2*에서 rs4655703는 GATA1의 motif로 작용하기 때문에 *IL-12Rβ1* 및 *IL-12Rβ2* 유전자 발현에 영향을 줄 수 있을 것이다(Table 3).

두 번째로 SNP이 minor allele를 가질 때 유전자 발현 양이 증가 혹은 감소하는지 GTExPortal (<https://gtexportal.org/home/>)에서 확인해 보았다. 전체 SNP 중 통계적으로 천식과 가장 유의성이 있는 *IL-12Rβ1* 유전자 영역의 rs-

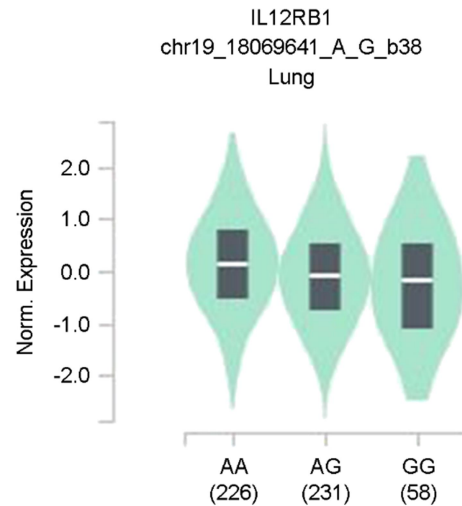


Fig. 2. Genotype-based mRNA expression in lung tissue using data from the GTEx Portal for SNP (rs375947) of *IL-12Rβ1*. The rs375947SNP with the lowest *P*-value in gene was selected.

375947을 이용하여 유전자 발현 양을 측정하였을 때, 폐 조직에서 minor allele (A > G)를 갖는 경우 유전자 발현 양이 감소되었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서는 *IL-12Rβ1* 및 *IL-12Rβ2*를 발현하는 유전자 영역에 존재하는 유전변이들과 천식과의 상관관계를 확인하고자 한국인 유전체 역학 자료를 사용하여 유전체 통계 분석으로 확인해 보았다.

기존의 KARE 자료에서 imputation 후의 SNP을 기준으로 *IL-12Rβ1*, *IL-12Rβ2* 유전자의 통계적 유의성을 분석해 보았을 때 기존의 결과보다 많은 SNP을 선별할 수 있었으며 높은 유의성을 갖는 SNP도 확인할 수 있었다. 이는 천식 발병에 있어 *IL-12Rβ1*, *IL-12Rβ2*의 유전 변이가 영향을 미칠 수 있다는 것을 의미한다.

천식은 환경적 요인과 유전적 요인의 복잡한 상호관계에 의해 발생하는 질환으로 우리나라에서는 아동의 16%, 성인의 약 5%, 전체 400만 명 이상의 환자가 있다고 추정되고 있다(Park, 2006). 현재 천식의 유전적 영향은 36~79%로 다양하게 보고되고 있으며, 유전적 요인이 천식 발병에 중요한 역할을 한다는 연구는 100년 이상 알려져 왔다(Steinke et al., 2008; Shen et al., 2017). 이에 따라 천식 발생과 관련 있는 유전적 다형성 연구도 진행되기 시작했는데, 특히 IL-12와 관련된 연구가 아시아 지역에서 많이 이루어졌다. 타이완은 *IL-12A*, 중국과 일본에서는 *IL-12B*의 유전적 다형성이 천식 발생에 미치는 영향에 대한 논문을 발표하였다(Shen et al., 2017; Chen et al., 2011; Hirota et al., 2005). IL-12의 역할은 여러 가지가 있지만, naive T cell을 Th1 세포로 분화시키는 것은 여러 가지 면역 및 질병에 관여하게 된다. IL-12 감소로 인해 Th1가 감소하면 상대적으로 염증 사이토카인을 분비하는 Th2 세포가 증가하고 이는 천식을 유발한다(Chung, 2001). 쥐 모델마우스에서 IL-12가 알레르기성 기도 염증을 억제하는 연구도 다수 진행되었고, 이러한 결과를 바탕으로 현재 사람에서도 IL-12를 천식 치료에 도입하기 위한 연구가 진행되고 있다(Leonard and Sur, 2003).

이번 연구에 의하면 *IL-12Rβ1*와 *IL-12Rβ2* SNP들의 minor allele를 가졌을 경우 천식 발생을 증가시켰다. 그 이유를 알아보기 위해 유전형과 유전자 발현 상관 분석을 하였고, 그 결과를 보면 minor allele를 가졌을 경우 유전자 발현을 감소시켰다. 이는 minor allele를 가질 경우 IL-12 수용체 발현이 감소되는 것을 의미한다. IL-12 수용체 발현이 감소되면 IL-12 신호전달을 방해하여, Th1 생성은 억제시키고 Th2 생성을 증가시킬 것이다. 이는 천식을 유발하게 되는데, 이러한 결과는 위의 천식 발생 기전과 정확히 일치한다.

지금까지 천식 연구는 천식의 증상을 완화하는 약물을 개발하는 것에 초점이 맞추어져 있었다. 그러나 본 연구에서는 천식 발생에 영향을 줄 수 있는 유전적 다형성에 대해 알아 보았다는 점에 그 의의가 있으며, 이를 통해 천식에 유전적 감수성이 있는 환자에 대한 연구와 관리가 가능할 것이라고 생각한다.

ACKNOWLEDGEMENT

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) grant (NRF-2017R1D1A3B03034752) funded by the

Ministry of Education.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H, ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*. 2006. 368: 733-743.
- Backman H, Räisänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016—results from three population surveys. *Clin Exp Allergy*. 2017. 47: 1426-1435.
- Chang Y. Practical guideline of asthma management-Korean guideline for asthma 2015-. *Korean J Med*. 2016. 90: 298-306.
- Chen T, Liang W, Gao L, Wang Y, Liu Y, Zhang L, Zhang L. Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (*IL-12A and-B*) with asthma in a Chinese population. *Hum Immunol*. 2011. 72: 603-606.
- Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban H, Yoon D, Lee MH, Kim D, Park M. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet*. 2009. 41: 527-534.
- Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon- γ . *Mediators Inflamm*. 2001. 10: 51-59.
- Gately MK, Renzetti LM, Magram J, Stern AS, Adorini L, Gubler U, Presky DH. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol*. 1998. 16: 495-521.
- Hirota T, Suzuki Y, Hasegawa K, Obara K, Matsuda A, Akahoshi M, Nakashima K, Cheng L, Takahashi N, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Nakamura Y, Kishi F, Shirakawa T, Tamari M. Functional haplotypes of *IL-12B* are associated with childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005. 116: 789-795.
- Hsieh C, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SF, O'Garra A, Murphy KM. Development of TH1 CD4 T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science*. 1993. 260:

- 547-549.
- International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003. 426: 789-796.
- Leonard P, Sur S. Interleukin-12. *BioDrugs*. 2003. 17: 1-7.
- 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.
- Litjens NH, Van Der Plas, Mariena JA, Ravensbergen B, Numan-Ruberg SC, Van Assen Y, Thio HB, Van Dissel JT, van de Vosse E, Nibbering PH. Psoriasis is not associated with IL-12p70/IL-12p40 production and *IL12B* promoter polymorphism. *J Invest Dermatol*. 2004. 122: 923-926.
- Mo JH. T cell differentiation and Th17. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*. 2008. 51: 688-693.
- Park CS. Genetics of Branchal Asthma. *Tuberc Respir Dis*. 2006. 60: 391-396.
- Presky DH, Yang H, Minetti LJ, Chua AO, Nabavi N, Wu C, Gately MK, Gubler U. A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two β -type cytokine receptor subunits. *Proc Natl Acad Sci*. 1996. 93: 14002-14007.
- Pruim RJ, Welch RP, Sanna S, Teslovich TM, Chines PS, Gliedt TP, Boehnke M, Abecasis GR, Willer CJ. LocusZoom: regional visualization of genome-wide association scan results. *Bioinformatics*. 2010. 26: 2336-2337.
- Shen T, Tsai C, Chang W, Wang S, Chao C, Hsiao C, Chen W, Hsia T, Bau D. Association of *interleukin-12A* rs568408 with susceptibility to asthma in Taiwan. *Sci Rep*. 2017. 7: 1-7.
- Steinke JW, Rich SS, Borish L. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008. 121: S384-S387.
- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet L. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012. 12: 204.
- Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003. 3: 133-146.
- van de Vosse E, Haverkamp MH, Ramirez-Alejo N, Martinez-Gallo M, Blancas-Galicia L, Metin A, Garty BZ, Sun-Tan Ç, Broides A, de Paus RA. IL12R β 1 Deficiency: Mutation Update and Description of the *IL12RB1* Variation Database. *Hum Mutat*. 2013. 34: 1329-1339.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2020.26.4.344>

Cite this article as: Jung J, Park S, Kim SS, Hong M, Choi E, Jin HS, Hwang D. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in Interleukin-12 Receptor (*IL-12R β 1* and *IL-12R β 2*) with Asthma in a Korean Population. *Biomedical Science Letters*. 2020. 26: 344-350.