

Replicated Association Study between Tuberculosis and *CLCN6*, *DOK7*, *HLA-DRA* in Korean

Sung-Soo Kim^{1,§,*}, Min Park^{2,§,**} and Sangjung Park^{1,†,**}

¹Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea

²Department of Biomedical Laboratory Science, Daekyeung University, Gyeongsan, Gyeongbuk 38547, Korea

Tuberculosis is a global public health problem and manifests itself as a difference in the genetic susceptibility of the host, along with the properties of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). The single nucleotide polymorphisms (SNPs) and candidate genes proposed in the Genome-wide association study (GWAS) on tuberculosis in a recently published Chinese population were reported. In this study, we investigated whether the genetic polymorphism of candidate genes related to tuberculosis is reproduced when targeting Koreans. The *CLCN6* (rs12404124, rs198391, rs535107), *DOK7* (rs1203104, rs1203103) and *HLA-DRA* (rs1051336) gene polymorphisms showed statistically significant results. In addition, it was also found whether it acts as an expression quantitative trait loci (eQTL) that can influence gene expression. This study confirmed that the genetic polymorphism of the three genes (*CLCN6*, *DOK7*, *HLA-DRA*) affects the development of tuberculosis and will help to understand the genetic specificity of tuberculosis and the interaction between pathogens and hosts.

Key Words: *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), *CLCN6*, *DOK7*, *HLA-DRA*, SNP

결핵은 만성 감염성 질환으로 결핵균에 의해 발병하며, WHO 보고에 따르면 2018년 150만명이 결핵으로 사망하였다(WHO, 2019). 우리나라는 2017년 결핵 환자가 28,000건 이상 발생하였으며, 특히, Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) 가입국 중 결핵 발생률이 가장 높은 것으로 알려졌다(Cho, 2018). 호흡기를 통해 감염하는 결핵균은 대부분 증상을 나타내지 않는 잠복성 감염이지만, 일부 환자에선 임상 증상을 나타내는 활동성 결핵을 유발한다. 이러한 차이는 결핵균의 특성차이와 숙주의 유전적 감수성에 따라 나타나는 것으로 알

려졌다(Comstock, 1978). 개인마다의 유전적 차이는 결핵을 포함한 감염성 질환에서 감수성과 저항성을 결정하는 중요한 요소이며, 따라서 결핵에 대한 숙주 면역 체계와 관련된 유전자의 규명에 대한 중요성이 높아지고 있다(Harishankar et al., 2018).

Qi 등은 중국인을 대상으로, 결핵에 대한 Genome-wide association study (GWAS)를 통해 rs4240897 (Chr1: 12042755), rs2269497 (Chr4: 3429856), rs41553512 (Chr6: 32486402) 등의 유의성이 높은 SNP와 각각의 후보 유전자를 제시하였다(Qi et al., 2017). 본 연구에서는 중국인에서 결핵 발병

Received: August 31, 2020 / Revised: September 15, 2020 / Accepted: September 16, 2020

* Graduate student, ** Professor.

§ These authors are equally contributed.

† Corresponding author: Sangjung Park. Department of Biomedical Laboratory Science, College of Life and Health Sciences, Hoseo University, Asan, Chungnam 31499, Korea.

Tel: +82-41-540-9967, Fax: +82-41-540-9997, e-mail: sangjung@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.

과 유의한 상관관계를 나타낸 각 SNP에 대해 제시된 후보 유전자들을 선별하여, 이를 한국인을 대상으로 이전 연구에서 제시한 후보 유전자의 유전적 변이가 결핵 발병에 영향을 주는지 알아보고자 하였다.

선행된 연구에서 제시된 후보 유전자들은 결핵과 유의성을 나타낸 각 SNP과 근접한 지역에 위치한 면역 관련 유전자로써, 본 연구에서는 그 중 *CLCN6* (Chr1), *DOK7* (Chr4), *HLA-DRA* (Chr6) 유전자들에 포함된 SNP들을 선별하여 분석하였다. 본 연구에서 사용한 한국인 연구 대상자는 한국인 유전체 역학 조사 사업(Korean Genome and Epidemiology Study; KoGES)의 일환인 KARE (Korean Association Resource)에 있는 자료를 활용하였다(Cho et al., 2009). 연구 대상자의 기준은 이전 연구와 동일하게 설정

하였다(Jin et al., 2019). 이 자료는 질병관리본부 인체자원 은행에서 분양을 받아 사용하였으며, 유전정보는 호서대학교와 질병관리본부(KNIH)에서 연구윤리 승인을 받은 후 수행되었다(1041234-170418-HR-056-016).

연구참여자의 DNA 시료는 말초혈액에서 분리 추출하였고, 유전형 판독을 위해서 Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA)를 사용하였다. 유전형 판독 정확도가 98% 이하이거나, 4% 이상의 높은 missing genotype call rate을 보이거나, 30% 초과 의 이형 접합성을 가지거나, 성별 불일치가 존재하는 대상자들은 제외되었다. SNP들의 염색체 상의 위치는 UCSC Genome Browser on Human Mar. 2006 (GRCh36/hg18)를 기준으로 하였다. 대부분의 통계 분석에는 PLINK

Table 1. Results of association with tuberculosis in SNPs of 3 genes *CLCN6*, *DOK7* and *HLA-DRA*

Gene (Chr)	No.	SNP	BP	Function	A1	A2	EAF		OR (95% CI)	Additive *P value
							Cases (n=443)	Control (n=3,228)		
<i>CLCN6</i> (1)	1	rs12404124	11796456	Intron	C	A	0.211	0.183	1.20 (1.01~1.43)	4.25.E-02
	2	rs198391	11799004	Intron	C	T	0.210	0.183	1.19 (1.00~1.42)	4.90.E-02
	3	rs2076001	11801854	Intron	G	A	0.106	0.092	1.18 (0.94~1.48)	0.162
	4	rs12567136	11806318	Intron	A	G	0.116	0.099	1.21 (0.97~1.51)	0.094
	5	rs2076003	11806734	Intron	G	A	0.108	0.092	1.20 (0.96~1.51)	0.114
	6	rs7537765	11809890	Intron	C	T	0.108	0.092	1.20 (0.96~1.51)	0.114
	7	rs535107	11812055	Intron	C	T	0.211	0.184	1.19 (1.00~1.42)	4.97.E-02
	8	rs2236797	11815237	Intron	A	G	0.109	0.093	1.20 (0.96~1.50)	0.112
	9	rs2075538	11819189	Intron	C	T	0.121	0.102	1.21 (0.98~1.51)	0.082
	10	rs2075539	11820345	Intron	A	G	0.108	0.094	1.18 (0.94~1.49)	0.144
	11	rs1023252	11821620	Intron	T	G	0.187	0.168	1.14 (0.95~1.37)	0.164
<i>DOK7</i> (4)	1	rs1203104	3433250	Upstream	G	A	0.534	0.492	1.18 (1.02~1.36)	2.20.E-02
	2	rs1203103	3433680	Upstream	C	G	0.524	0.485	1.16 (1.01~1.33)	4.22.E-02
	3	rs2344206	3442120	Intron	C	T	0.975	0.973	1.10 (0.70~1.73)	0.666
	4	rs2344207	3442164	Intron	C	T	0.977	0.972	1.23 (0.77~1.96)	0.391
	5	rs13128489	3443400	Intron	G	C	0.976	0.972	1.19 (0.75~1.88)	0.451
<i>HLA-DRA</i> (6)	1	rs9405035	32515046	Upstream	C	T	0.900	0.888	1.11 (0.88~1.41)	0.362
	2	rs3129872	32515131	Upstream	T	A	0.782	0.770	1.06 (0.90~1.26)	0.493
	3	rs9268645	32516505	Intron	C	G	0.519	0.505	1.07 (0.93~1.23)	0.350
	4	rs3135392	32517220	Intron	A	C	0.369	0.355	1.06 (0.92~1.23)	0.408
	5	rs3177928	32520413	3'-UTR	C	T	0.921	0.909	1.18 (0.91~1.53)	0.213
	6	rs7194	32520458	3'-UTR	C	T	0.356	0.340	1.07 (0.93~1.24)	0.343
	7	rs1051336	32520570	3'-UTR	T	C	0.232	0.195	1.26 (1.06~1.49)	8.50.E-03

Abbreviations: 3'-UTR, three prime untranslated region; A1, effect allele; A2, non-effect allele; BP, base pair; Chr, chromosome; CI, confidence interval; EAF, effect allele frequency; No., number; OR, odds ratio; SNP, single nucleotide polymorphism. *P-value < 0.05 are indicated in bold. The SNP positions are based on the NCBI Build 36 human genome assembly

version 1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>)과 PASW Statistics version 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 결핵 환자군과 대조군에 대한 유전 변이의 상관 분석은 로지스틱 회귀 분석을 사용하였고, additive genetic model을 기준으로 하였다. 회귀 분석의 시행에 있어서 나이, 지역, 성별을 공변수로 처리하여 분석하였고 분석 값에 대한 유의수준은 0.05 미만을 기준으로 하였다.

CLCN6 유전자 영역에 포함된 SNP은 11개였고 *DOK7* 유전자 영역에는 5개, *HLA-DRA* 유전자 영역에는 7개의 SNP이 포함되어 있었다. 그 중 결핵과의 상관성 분석에서 *CLCN6* (rs12404124, rs198391, rs535107), *DOK7* (rs1203104, rs1203103), *HLA-DRA* (rs1051336) 유전자의 SNP이 유의한 결과를 나타냈다($P < 0.05$) (Table 1). 가장 높은 유의수준 ($P = 8.50 \times 10^{-3}$)을 나타낸 *HLA-DRA* 유전자의 rs1051336은 effect allele를 보유할 경우 결핵 발병에 대한 상대적 위험도가 1.26으로 높아지는 것을 알 수 있었고 마찬가지로 다른 5개의 SNP도 effect allele를 보유할 경우 상대적 위험도가 높아지는 것을 알 수 있었다.

한편, 유의성을 나타낸 SNP들이 유전자 또는 단백질 발현에 미치는 영향을 알아보고자 Regulome DB와 GTEx를 이용하여 확인해 보았다(Table 2). 그 결과 *CLCN6* 유전자의 rs12404124, rs535107은 1f의 score로 유의미한 결과를 확인하였다. 두 SNP 모두 DNase peak 차이가 있었고 eQTL (expression quantitative trait loci)로 유전자 발현 정도에 영향을 주는 SNP임을 확인할 수 있었다. *DOK7* 유전자의 rs1203104, rs1203103은 모두 4의 score를 보였고 전사 인자가 결합하는 영역으로써 영향을 줄 뿐만 아니라 ESR1, NFIB, E2F1, SUZ12 단백질이 결합하는데 영향을 나타낼 수 있다. 또한 *HLA-DRA* 유전자의 rs1051336은

eQTL에 차이가 있었고 POLR2A 단백질이 결합하는데 영향을 미칠 수 있음을 나타냈다. GTEx 이용하여 SNP이 폐 조직에서 eQTL로 작용하는지 확인해 본 결과 Regulome DB에서는 나타나지 않았던 *DOK7* 유전자의 rs1203104, rs1203103이 폐 조직에서 eQTL로 작용되는 SNP임을 알 수 있었다. 이러한 차이는 조직적인 차이와 다른 database를 활용했기 때문으로 생각된다.

결핵 발병에 영향을 미치는 유전자들에 포함된 SNP들을 대상으로 Linkage disequilibrium (LD, r^2)을 확인하기 위해서 Haploview 프로그램을 활용하여 확인해 보고자 하였다(Fig. 1). 그 결과 *CLCN6* 유전자 영역에서는 하나의 LD block을 형성하였고, 유의성을 나타냈었던 3개의 SNP도 포함되어 있었다. *DOK7* 유전자 영역에서는 유의성을 나타낸 두 개의 SNP이 LD block을 형성하였다. *HLA-DRA* 유전자는 3개의 LD block을 형성하였고 유의성을 나타낸 SNP은 3번 block에 포함되어 있었다. 이러한 결과를 종합하여 보았을 때, 결핵 발병에 대한 상관성 분석에서 유의성을 나타낸 SNP들이 같은 block에 포함되어 있는 것으로 보아 r^2 가 높은 연관성을 가짐을 알 수 있었다.

CLCN6 (or CLC-6)는 9개의 CLC protein family 중 하나로서, plasma membrane chloride channel 또는 세포 내 chloride/proton antiporter로 기능하고 막 흥분성, 상피 내 수송, 세포 내 이입 및 리소좀 분해와 같은 광범위한 세포 대사 과정에 관여한다(Jentsch et al., 2002). 그 뿐만 아니라 CLCN 단백질의 발현에 따라 폐 상피 액체 수송과 폐 발달에 대한 차이를 나타내고 많은 중요한 생리학적 기능을 가진다(Jentsch et al., 1995; Jentsch and Günther, 1997; Lamb et al., 2001). 따라서 *CLCN6* 유전자의 다형성은 다양한 생리학적 단백질 기능과 폐에서 일어나는 결핵 발병

Table 2. Regulome DB and GTEx results for SNPs of *CLCN6*, *DOK7*, and *HLA-DRA* genes in Korean ($P < 0.05$)

Gene (Chr)	SNP	BP	Regulome DB						GTEx
			Score	TFBS	DNase	Proteins bound	Motifs	eQTL	Lung eQTL
<i>CLCN6</i> (1)	rs12404124	11796456	1f	-	+	-	-	+	-
	rs198391	11799004	7	-	-	-	-	-	-
	rs535107	11812055	1f	-	+	-	-	+	-
<i>DOK7</i> (4)	rs1203104	3433250	4	+	+	ESR1, NFIB, E2F1	-	-	+
	rs1203103	3433680	4	+	+	SUZ12	-	-	+
<i>HLA-DRA</i> (6)	rs1051336	32520570	1f	-	+	POLR2A	-	+	-

Abbreviations: BP, base pair; Chr, chromosome; eQTL, expression quantitative trait loci; SNP, single nucleotide polymorphism; TFBS, transcription binding factor site; +, affected; -, unaffected. The SNP positions are based on the NCBI Build 36 human genome assembly

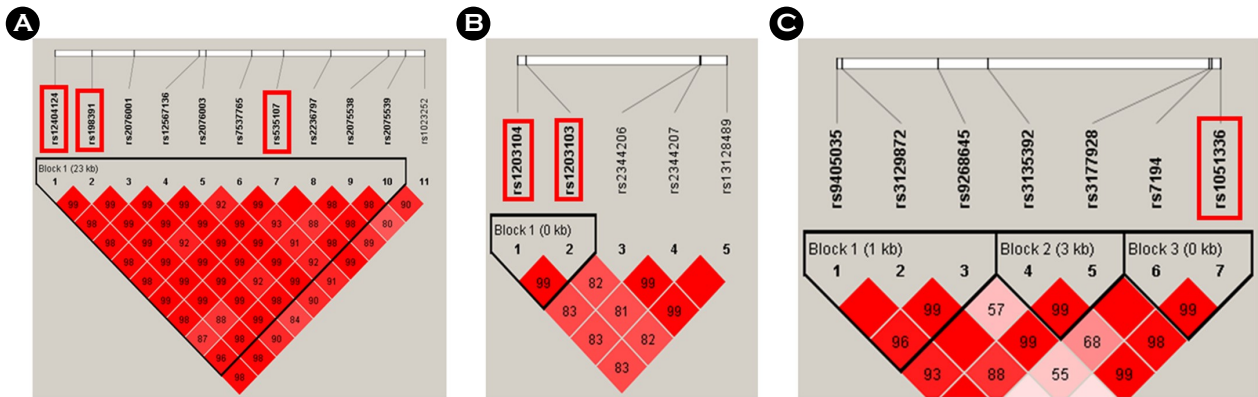


Fig. 1. Results of Linkage disequilibrium between *CLCN6*, *DOK7* and *HLA-DRA* SNPs in Koreans. Linkage disequilibrium (LD) blocks between SNPs included in three genes were generated using the Haploview program based on KARE data. (A) In the *CLCN6* gene, three SNPs showing statistical significance formed one block, and (B) in the *DOK7* gene, two SNPs showing significance formed a block. (C) The *HLA-DRA* gene formed three blocks, and a significant SNP was included in block 3. Considering the block to which significant SNPs belong in the association analysis for the development of tuberculosis, the three genes are expected to influence the development of tuberculosis.

에 대한 개개인의 차이점을 만들어 낼 것으로 예상된다.

DOK7 유전자의 돌연변이는 congenital myasthenic syndrome를 일으키는 peripheral membrane protein이다(Bissay and Maselli, 2019). 또한 Docking protein 7 (*DOK7*)은 기질 뿐만 아니라 receptor tyrosine kinases (RTK)를 활성화시킨다고 알려져 있다(Bergamin et al., 2010). RTK는 개별적인 세포, 조직 또는 기관의 항상성을 유지하고 세포의 증식과 생존, 분화를 포함한 전반적인 세포 기능을 매개하는 다양한 역할을 가진다. Korbee 등은 RTK의 억제나 RTK의 신호 전달 체계의 중간 산물을 억제할 경우 결핵균의 세포 내 감염을 억제한다는 연구 결과를 발표하였다(Korbee et al., 2018). 따라서 결핵균의 감염과 연관되어 있는 RTK의 활성화를 조절하는 *DOK7* 단백질이 결핵 발병에 영향을 미칠 것으로 예상된다.

*HLA-DRA*는 HLA class II 유전자의 구성원으로 HLA-DR 단백질의 α -chain을 암호화한다(Shiina and Inoko, 2005). 다른 HLA 분자와 마찬가지로 HLA-DR은 항원 제시세포 (B 림프구, 수지상세포 및 대식세포)의 세포 표면에 peptide를 제시하여 T 세포가 인식하도록 하는 면역계에서 중요한 역할을 한다(Trowsdale, 2011). 따라서 *HLA-DRA*는 결핵 감염에서 항원 제시와 관련된 경로를 나타내는 면역 반응 조절의 관련성을 나타낸다. 또한, Bhattacharyya 등은 *HLA-DRA*의 rs3177928 다형성이 결핵과 연관되어 있다고 발표하였다(Bhattacharyya et al., 2019). rs3177928의 A 염기를 보유한 경우 혈액 내 총 콜레스테롤이 증가하는데, 결핵균은 숙주로부터 콜레스테롤을 획득함으로써 만성 감

염을 유지하는 등 결핵균에 대한 감수성과 연관되어 있다 (Pandey and Sasseti, 2008; Willer et al., 2013). 이렇듯 *HLA-DRA*의 다형성은 선천 면역 체계와 만성 감염에서 결핵균에 대한 감수성을 조절할 수 있는 기전에 관련함으로써 개개인에 대한 결핵 감염 양상의 차이를 만들게 된다.

이전 연구에서는 중국에서 결핵 환자 4,310명과 건강 대조군 6,386명을 대상으로 결핵과의 GWAS를 수행하여 유의성을 나타낸 rs4240897, rs41553512, rs2269497을 제시하였고 minor allele를 보유할 때 결핵에 미치는 영향을 보여주었다. 또한, 각 SNP의 유전적으로 거리가 가까운 유전자좌 중 가장 연관성이 높은 약 9개의 후보 유전자들을 제시하였다. 따라서 본 연구에서는 한국인을 대상으로 앞서 발표된 각 SNP들의 후보 유전자들을 선별하여 결핵과의 상관성 분석을 통해 한국인 코호트에서 재현되는지 확인하고자 하였다. 결론적으로 후보 유전자 *CLCN6*, *DOK7*, *HLA-DRA*에서 각각 *CLCN6* (rs12404124, rs198391, rs535107), *DOK7* (rs1203104, rs1203103), *HLA-DRA* (rs1051336)가 상대적으로 유의한 결과를 나타냈고 effect allele를 보유한 경우에 결핵 발병 위험도를 제시하였다. 또한, 유의성을 나타낸 각 SNP들이 단백질 발현까지의 미치는 영향과 유전자 내에 LD block 등의 내용들을 보여주었다. 따라서 본 연구에서의 결과는 결핵에 대한 감수성을 나타낼 수 있는 유전체를 제시할 뿐만 아니라 결핵의 유전적 특이성을 이해하는데 있어 기초자료로 활용할 수 있을 것으로 사료되며, 병원체와 숙주 간의 상호작용을 밝히는데 도움이 될 것이라 생각된다. 또한, 본 연구에서 확인된 *CLCN6*,

DOK7, *HLA-DRA*의 SNP들 중에서 결핵과의 연관성을 나타낸 유전 변이 및 분자적 메커니즘에 대한 후속 연구가 필요할 것이라 생각된다.

ACKNOWLEDGEMENT

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 bio-resources from National Biobank of Korea, the Centers for Disease Control and Prevention, Republic of Korea (KBN-2017-038).

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Bergamin E, Hallock PT, Burden SJ, Hubbard SR. The cytoplasmic adaptor protein *DOK7* activates the receptor tyrosine kinase *MuSK* via dimerization. *Molecular Cell*. 2010. 39: 100-109.
- Bhattacharyya C, Majumder PP, Pandit B. An exome wide association study of pulmonary tuberculosis patients and their asymptomatic household contacts. *Infection, Genetics and Evolution*. 2019. 71: 76-81.
- Bissay V, Maselli RA. Phenotypic differences in 2 unrelated cases carrying Identical *DOK7* mutations. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2019. 21: 30-34.
- Cho KS. Tuberculosis control in the republic of Korea. *Epidemiol Health*. 2018. 40: e2018036.
- Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban HJ, Yoon D, Lee MH, Kim DJ, Park M, Cha SH, Kim JW, Han BG, Min H, Ahn Y, Park MS, Han HR, Jang HY, Cho EY, Lee JE, Cho NH, Shin C, Park T, Park JW, Lee JK, Cardon L, Clarke G, McCarthy MI, Lee JY, Lee JK, Oh B, Kim HL. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet*. 2009. 41: 527-534.
- Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the prophit survey. *The American Review of Respiratory Disease*. 1978. 117: 621-624.
- Harishankar M, Selvaraj P, Bethunaickan R. Influence of genetic polymorphism towards pulmonary tuberculosis susceptibility. *Frontiers in Medicine*. 2018. 5: 213.
- Jentsch TJ, Günther W. Chloride channels: an emerging molecular picture. *BioEssays*. 1997. 19: 117-126.
- Jentsch TJ, Günther W, Pusch M, Schwappach B. Properties of voltage-gated chloride channels of the *ClC* gene family. *Journal of Physiology*. 1995. 482: 19S-25S.
- Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiological Reviews*. 2002. 82: 503-568.
- Jin HS, Cho JE, Park S. Association between *CD53* genetic polymorphisms and tuberculosis cases. *Genes & Genomics*. 2019. 41: 389-395.
- Korbee CJ, Heemskerck MT, Koccev D, Strijen E, Rabiee O, Franken KLMC, Wilson L, Savage NDL, Džeroski S, Haks MC, Ottenhoff THM. Combined chemical genetics and data-driven bioinformatics approach identifies receptor tyrosine kinase inhibitors as host-directed antimicrobials. *Nature Communications*. 2018. 9: 358.
- Lamb FS, Graeff RW, Clayton GH, Smith RL, Schutte BC, McCray Jr PB. Ontogeny of *CLCN3* chloride channel gene expression in human pulmonary epithelium. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2001. 24: 376-381.
- Pandey AK, Sasseti CM. Mycobacterial persistence requires the utilization of host cholesterol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. 105: 4376-4380.
- Qi H, Zhang YB, Sun L, Chen C, Xu B, Xu F, Liu JW, Liu JC, Chen C, Jiao WW, Shen C, Xiao J, Li JQ, Guo YJ, Wang YH, Li QJ, Yin QQ, Li YJ, Wang T, Wang XY, Gu ML, Yu J, Shen AD. Discovery of susceptibility loci associated with tuberculosis in Han Chinese. *Human Molecular Genetics*. 2017. 26: 4752-4763.
- Shiina T, Inoko H. [HLA gene region and its diversity]. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi*. 2005. 4: 293-298.
- Trowsdale J. The MHC, disease and selection. *Immunology Letters*. 2011. 137: 1-8.
- WHO. Global tuberculosis report 2019. *Global Tuberculosis Report*. 2019.
- Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Hertog HMD, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson Å, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber

ME, Li X, Luan J, Lyytikäinen LP, Magnusson PKE, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JRD, Palmer C, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Herik EGV, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher DGA, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney ASF, Döring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJP, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJF, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TVM, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stančáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Andre G, Uitterlinden AG, Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YDI, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V,

Gyllensten U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PEH, Sheu WHH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BHR, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CNA, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JJ, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature Genetics*. 2013. 45: 1274-1283.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2020.26.3.238>

Cite this article as: Kim SS, Park M, Park S. Replicated Association Study between Tuberculosis and *CLCN6*, *DOK7*, *HLA-DRA* in Korean. *Biomedical Science Letters*. 2020. 26: 238-243.