대 한 류 마 티 스 학 회 지
Vol. 16, No. 2, June, 2009
DOI:10.4078/jkra.2009.16.2.115

□ 원 저 □

전신홍반루푸스 환자의 Osteopontin 유전자 다형성과 혈중 농도 분석

중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실[1], 류마티스내과학교실[2]

김 혜 련[1]·송 정 수[2]

= Abstract =

Osteopontin Genetic Polymorphism and Serum Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Hye Ryoun Kim[1], Jung Soo Song[2]

Departments of Laboratory Medicine[1] and Rheumatology[2], Chung-Ang University, College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: A recent study suggested that a single nucleotide polymorphism (SNP) at position nt 9250 (C to T) in exon 7 of the osteopontin (OPN) gene is strongly associated with the susceptibility to systemic lupus erythematosus (SLE). This study examined the possible association between a single nucleotide polymorphism (SNP) at position nt 9250 (C to T) and SLE and measured the serum levels of OPN in Korean patients with SLE.

Methods: A total of 39 patients with SLE and 104 healthy controls were enrolled in this study. SNP located at position 9250 in the OPN gene were genotyped using the restriction fragment length polymorphism (RFLP). The serum levels of OPN in 39 patients with SLE and 20 healthy controls were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: The allele frequencies of C and T at this position in patients with SLE were 34.6 and 65.4, whereas those in the controls were 20.7 and 79.3 ($p<0.05$). The serum levels of OPN in 39 patients with SLE were significantly higher than that in 20 healthy controls (49.13±26.71 versus 28.49±18.39 ng/ml, $p<0.05$). The increase in OPN concentration was associated with the SLE disease activity index (SLEDAI) score in all SLE patients ($r=0.337$, $p<0.05$).

Conclusion: The allele frequencies of Eta-1/osteopontin were significantly associated with SLE. Moreover, the increased serum level of OPN is associated with the SLE disease activity.

＜접수일 : 2009년 1월 14일, 수정일 (1차 : 2009년 2월 25일, 2차 : 2009년 4월 20일), 심사통과일 : 2009년 5월 22일＞

※통신저자 : 김 혜 련
서울시 동작구 흑석동 224-1
중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실
Tel : 02) 748-9779, Fax : 02) 6298-8630, E-mail : hyekim@cau.ac.kr

이 논문은 2007년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.

However, further investigation in larger groups in Korea will be needed.

Key Words: Eta-1/osteopontin polymorphism, Serum osteopontin level, Systemic lupus erythematosus

서 론

전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, SLE)는 비정상적인 면역 반응에 의해 나타나는 전형적인 자가면역질환 중 하나로 T 림프구와 B 림프구의 비정상적인 활성에 의해 다양한 항체가 생성되며 이 항체들이 여러 장기의 이상을 일으킨다. 전신홍반루푸스의 합병증 중 빈도도 높고 증상도 심각한 루푸스 신장염은 대부분 비정상 시토카인과 깊은 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 시토카인 중 하나인 osteopontin (OPN)은 골모세포와 파골세포에서 생성하는 비콜라겐 단백질 중 하나로 뼈, 손상 받은 신조직, T 림프구 등에서 나타나며 조직치유, 염증, 면역에 중요한 역할을 하는 시토카인이다. 특히 OPN 유전자 중 Early T-lymphocyte activation 1 (Eta-1)/osteopontin (SPP1)은 탐식구와 T 림프구에서 발현되어 T림프구의 활성화를 촉진하고 T 림프구가 세포면역반응에 중요한 보조 T 세포로 분화하는 데도 영향을 주는 동시에 B 림프구의 다양한 항체 생성을 자극하여 전신홍반루푸스 질환의 병태생리에 중요한 역할을 한다는 보고들이 있다 (1-4). 최근에 자가면역질환과 OPN 유전자의 다형성의 연관성에 대한 보고들이 있고 특히 코드화 부위인 엑손 6과 7에 있는 두 개의 다형성 중 엑손 7의 뉴클레오타이드 9250 (C→T)가 전신홍반루푸스와 연관이 있음을 보고하였다 (5-7). 또한 혈중 OPN의 농도는 패혈증, 전이암, 다발경화증, 자가면역/림프구증식성질환과 전신홍반루푸스 환자의 신조직 등에서 증가한다고 알려져 있고 전신홍반루푸스 환자의 질환활동지수(SLE disease activity index, SLEDAI)와도 연관이 있다는 보고도 있어 혈중 OPN 농도가 질병의 활성도 및 중증도를 반영하는 지표로서 역할을 하고 있음을 알 수 있다 (8-13). 하지만 국내에서 전신홍반루푸스 환자의 OPN 유전자 뉴클레오타이드 9250 위치의 다형성과 혈중 OPN 농도를 보고한 연구는 아직 없었다. 이에 본 연구에서는 전신홍반루푸스 환자의 뉴클레오타이드 9250 위치의 다형성을 측정하여 다른 나라의 보고들과 비교하고 또한 혈중 OPN 농도를 측정하여 질환군과 대조군의 차이나 OPN 농도와 질환활동지수 사이의 상관성 여부를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

1982년에 미국 류마티스학회에서 정한 진단기준에 부합하는 39명의 전신홍반루푸스 환자(남자: 4명, 여자 35명)를 대상으로 하였고 평균 연령은 33.8세(16～74세)였다. OPN 유전자 다형성의 대조군은 건강진단센터를 방문한 사람 중 검사소견이 정상이며 문진상 자가면역질환에서 제외시킬 수 있는 지원자 104명을 대상으로 하였다. 다형성의 대조군은 남자 74예, 여자 30예였으며 평균 연령은 55.8±20.7 (14～84세) 이었다. 혈중 OPN 농도를 위한 대조군은 전신홍반루푸스 환자군과 연령, 성비가 부합된 20명을 하였고 평균 연령은 37.5세(31～45세)로 전신홍반루푸스 환자군의 나이와 유의한 차이는 없었다. 대상 환자는 질환활동지수 평가를 위해 일반혈액검사, 적혈구침강속도, C-반응단백, 소변검사, 혈청보체 C3, C4 및 항 dsDNA 항체와 Sm, RNP, Ro/SS-A, La/SS-B에 대한 항체를 측정하였다. 또한 전신홍반루푸스 환자의 임상양상을 분석하였으며 전신홍반루푸스 환자의 질환활동지수 검사를 측정 당시 동시에 시행하였고, 질환활동지수가 10 이상인 환자군을 활성군으로 정의하였다. 환자군과 대조군 모두에게 유전자검사동의서를 받았고 임상시험심사위원회의 심사를 통과하였다.

2. 방법

1) DNA 추출

EDTA가 항응고제로 들어있는 전혈 500 μL를 용해 완충액(lysis buffer, 0.32 M sucrose, 10 mM Tris-

HCL, pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1% Triton-X 100)를 이용하여 혼합과 원심분리(13,000 rpm에서 30초, 3회 반복)한 후, proteinase K (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany)를 포함한 완충액(10 mM Tris HCl, pH 8.3, 50 mM KCl, 0.1 mg/mL gelatin, 0.45% NP40, 0.45% Tween 20)을 첨가하여 55°C에서 1시간 반응시키고, proteinase K를 변성시키기 위해 95°C에서 10분간 처리하여 주형(template) DNA를 얻었다.

2) Eta-1/osteopontin C→T 다형성 검사

추출한 DNA를 Forton의 방법에 따라 상류시발체(5′-TACCCTGATGCTACAGACGAGG-3′)와 하류시발체(5′-CTGACTATCAATCACATCGGAATG-3′)를 이용하여 중합연쇄반응을 시켰다 (5). 야생형 염기서열은 C를 다형성의 변이는 T를 가지고 있으며 다형성이 있는 경우에 Alu I 절단부위에 노출되게 된다. 이와 같은 다형성 변이가 있는 경우 Alu I 제한효소 절단 위치가 나타나고 절단되게 된다. 요석환자 군과 대조군에서 모두 Alu I 제한 효소 처리를 한 후 각각의 증폭산물은 3% 아가로오스 겔에서 100V로 60분간 전기영동한 후 브롬화에티듐 (ethidium bromide, EtBr)으로 염색하여 영상계(Image system, ChemiDoc XRS system, Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA)로 분절의 유무와 크기를 확인하였다. 분절의 크기는 147과 105 염기 분절 그리고 다시 61과 44 염기의 분절이 생성되었다(그림 1).

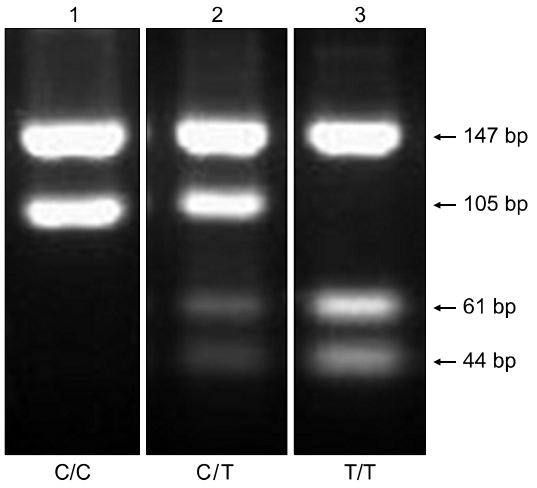

Fig. 1. Representative agarose gel electrophoresis illustrating polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) products for the Eta-1/osteopontin gene polymorphism. The nt 9250 polymorphism in exon 7: lane 1, homozygous C/C subject; lane 2, heterozygous C/T subject; lane3, homozygous T/T subject. C allele cut with Alu I generating 147- and 105-bp fragments and T allele cut with Alu I generating 61- and 44-bp fragments.

3) 혈청 내 OPN 농도 측정

대상 환자 및 대조군으로부터 말초 혈액을 채취한 후 원심분리한 혈청을 측정 시까지 −70°C 냉동고에 보관하였다. 혈청 내 OPN 농도는 sandwich ELISA (Quantikine®, R&D systems, Minneapolis, Minnesota, USA)법으로 측정하였다. 혈청에 포함된 OPN을 측정하기 위하여 OPN의 특이 항체를 마이크로플레이트에 포획(capture) 항체로 사용하였으며, 포획된 OPN을 2차 항체로 반응시킨 후 발색시켜 흡광도를 측정하였다. 각 검체의 OPN 농도는 동시에 측정한 교정표준(calibration standard)을 측정하고 농도에 대한 상대값으로 계산하였다.

4) 통계분석

전신홍반루푸스 환자군과 대조군에 따른 유전자형과 대립유전자의 빈도는 Epi Info 2005 (version 3.3.2)를 사용하여 chi-square 분석으로 비교하였다. 각 군에서의 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium에 의한 기대치와 비교하였다(www.husdyr.kvl.dk/htm/kc/). 결과값은 산술평균±평균의 표준편차(standard deviation, SD)로 표시하였고, 평균값의 비교는 비모수적 검정(Mann-Whitney U test)을, 상관 분석은 Spearman 상관계수를 사용하여 $p<0.05$일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 모든 자료는 SPSS 12.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

전신홍반루푸스 환자의 임상적 특징은 표 1과 같다. 질환활동지수가 10 이상인 활성군은 전체 39명 중 13명이었다. 임상양상별로 구분하였을 경우 9예(69.2%)에서 신장 침범 소견을 보여 비활성군보다 신장 침범 빈도가 높았다($p<0.05$). 그밖에 연령, 질병의 기간, 피부 침범, 중추신경계 침범, 혈청보체

Table 1. Baseline characteristics of patients with systemic lupus erythematosus

	Active SLE (n=13)	Inactive SLE (n=26)	p-value
Age (year)	29.92±6.59	35.81±12.16	p＞0.05
Duration of disease (months)	67.31±68.60	50.96±41.54	p＞0.05
Cutaneous involvement (%)	3 (23.1%)	2 (7.7%)	p＞0.05
Renal involvement (%)	9 (69.2%)	8 (30.8%)	p＜0.05
CNS involvement (%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p＞0.05
C3 (mg/dl)	78.56±18.86	91.15±23.58	p＞0.05
C4 (mg/dl)	15.04±8.95	25.84±41.49	p＞0.05
C-reactive protein (mg/L)	2.60±2.63	3.48±7.19	p＞0.05
ESR (mm/hr)	30.46±17.83	30.12±23.54	p＞0.05
SLEDAI	12.15±3.48	3.54±2.49	p＜0.05

SLE: systemic lupus erythematosus, CNS: central nervous system, ESR: erythrocyte sedimentation rate, SLEDAI: SLE disease activity index

Table 2. Gene and allele frequencies at nt 9250 of the Eta-1/osteopontin gene in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls

	SLE (n=39)	Control (n=104)	p-value
Gene frequency			
Co-dominant			
T/T	18 (46.1%)	68 (65.8%)	p＞0.05
C/T	15 (38.5%)	29 (27.9%)	p＞0.05
C/C	6 (15.4%)	7 (6.7%)	p＞0.05
Dominant			
T	33 (84.6%)	97 (93.3%)	p＞0.05
C	6 (15.4%)	7 (6.7%)	p＞0.05
Recessive			
T	18 (46.2%)	68 (65.4%)	p＜0.05
C	21 (53.8%)	36 (34.6%)	p＜0.05
Allele frequency			
T	51 (65.4%)	165 (79.3%)	p＜0.05
C	27 (34.6%)	43 (20.7%)	p＜0.05

SLE: systemic lupus erythematosus, nt: nucleotide

C3, C4, 적혈구침강속도 CRP의 양 군 간에 의미 있는 차이가 없었다.

2. 유전형 빈도

전신홍반루푸스 환자에서 Eta-1/osteopontin 유전자의 뉴클레오타이드 9250 위치의 다형성은 C/C 6명(15.4%), C/T 15명(38.5%), T/T 18명(46.1%)으로 나타났으며, 104명의 정상 대조군은 각각 7명(6.7%), 29명(27.9%), 그리고 68명(65.4)으로 두 군 사이의 유의한 차이는 보이지 않았다(표 2). 이 때 각 군에서의 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium에 의한 기대치와 유의한 차이는 없었다.

3. 대립유전자 빈도

Eta-1/osteopontin 유전자의 뉴클레오타이드 9250 위치의 대립유전자 C와 T의 빈도는 39명의 전신홍반루푸스 환자에서 각각 0.35과 0.65, 대조군에서는 각각 0.21과 0.79를 나타내어 두 군 간에 의미 있는

Table 3. Difference of allele frequencies at nt 9250 of the Eta-1/osteopontin gene in SLE patients and healthy controls according to nation

Nation		Allele frequency	Number	p-value
USA	Healthy control	T (0.17)/C (0.83)	79	$p<0.05$
	SLE patients	T (0.35)/C (0.65)	81	
China	Healthy control	T (0.85)/C (0.15)	180	$p<0.05$
	SLE patients	T (0.74)/C (0.26)	158	
Korea	Healthy control	T (0.79)/C (0.21)	104	$p<0.05$
	SLE patients	T (0.65)/C (0.35)	39	

SLE: systemic lupus erythematosus, nt: nucleotide

Table 4. Laboratory findings in systemic lupus erythematosus patients according to the gene variation at nucleotide 9250 on the Eta-1/osteopontin

Category	Gene at nt 9250 on Eta-1/osteopontin			Overall p-value
	C/C	C/T	T/T	
OPN (ng/ml)	66.45±43.60	41.78±22.41	49.48±21.65	NS
C3 (mg/dl)	81.47±28.98	90.11±16.05	86.63±25.67	NS
C4 (mg/dl)	51.85±86.10	17.7±6.31	16.64±8.03	NS
ESR (mm/h)	39.83±10.78	26.6±21.29	29.33±24.72	NS
hs-CRP (mg/L)	2.90±2.93	1.89±1.65	4.31±8.60	NS

OPN: osteopontin, ESR: erythrocyte sedimentation rate, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, NS: not significant, nt: nucleotide

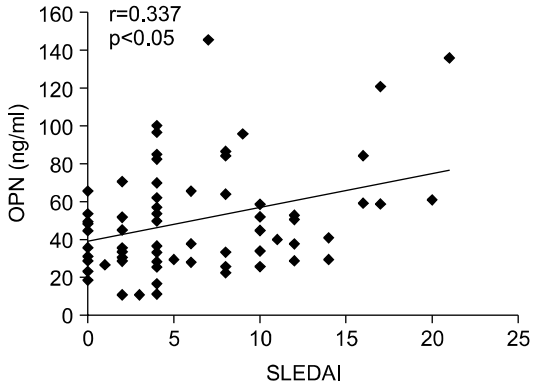

Fig. 2. Correlation between serum osteopontin (OPN) level and systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI).

차이를 보였다(p=0.02, χ^2=5.97, Odds ratio 0.49) (표 2). 전신홍반루푸스 환자와 정상 대조군에서 Eta-1/osteopontin 유전자의 뉴클레오타이드 9250 위치 대립유전자 C와 T 빈도를 나라별로 비교하였을 때 한국, 미국, 중국 모두에서 두 군간의 차이가 보였다(표 3).

4. 혈청 내 OPN 농도

전신홍반루푸스 환자에서 혈청 OPN 농도는 대조군에 비하여 의미있게 증가되어 있었고(49.13±26.71 versus 28.49±18.39 ng/ml, $p<0.05$), 질환활성지수 점수와 상관성 분석에서 순상관관계를 보였다(r=0.337, $p<0.05$) (그림 2). 그러나 혈청 OPN 농도를 전신홍반루푸스 환자의 활성군과 비활성군으로 나누어 비교한 경우는 활성군에서 47.97±15.59 ng/ml, 비활성군의 48.75±31.19 ng/ml로 유의한 차이를 보이지 않았다.

5. 유전자형과 혈청 내 OPN 농도

전신홍반루푸스 환자에서 Eta-1/osteopontin 유전자의 뉴클레오타이드 9250 위치의 유전형에 따른 혈청

내 OPN 농도의 평균값과 C3, C4 수치, 적혈구 침강속도, 고민감도 C-반응단백을 비교한 결과 세 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(표 4).

고 찰

OPN은 Th1 세포의 염증반응을 강화시키고 Th2 세포의 반응을 억제하는 등의 면역조절 기능을 통해 자가면역질환에 관여하며, 또한 T세포의 증식, 감마인터페론 생성, CD40 리간드 발현을 촉진하여 B 세포의 증식과 항체 생성을 유지시킨다 (3,4,14). OPN은 정상적으로 신장의 요세관고리와 원위관에 주로 존재하다가 신장 손상을 받았을 때 사구체와 요관에 증가되는 유전자로 탐식구의 축적을 증가시켜 탐식구 매개 신장 손상을 유발시키는 역할과 급성 허혈에 대한 내성을 증가시키고 NO^-의 합성을 감소시키는 등 신손상을 방어해주는 역할을 함께 하는 것으로 알려져 있다 (15). 이와 같이 동일한 유전자가 다양한 기능을 보이는 경우는 유전자의 양적, 구조적인 이상이 질환을 유발할 수 있으며 그 중 하나로 다형성의 발생을 고려할 수 있다. 이러한 다형성은 단백의 변화를 가져오지는 않으나 OPN 유전자 기능의 변화를 초래하여 개인의 질환에 대한 민감도를 높여 질환이 더 잘 유발될 수 있다고 생각한다. OPN의 다형성은 연구에 의하면 13개 정도가 알려져 있고 전신홍반루푸스와 루푸스신장염의 병인에서도 매우 중요한 역할을 한다고 보고되었다 (16). 그 중에서도 코딩 부위에 있는 9250 위치의 T/T 유전형이 전신홍반루푸스 환자에서 의미 있게 증가되어 있고, 이는 자가면역질환에서 OPN이 탐식구를 이동시켜 면역과 염증 반응을 증가하여 질환의 병태생리에 관여하기 때문인 것으로 생각되고 있다. 본 연구에서도 전신홍반루푸스 환자에서 9250 위치의 다형성을 분석을 시행하였더니 전신홍반루푸스 환자군과 대조군간 유전형의 차이는 발견할 수 없었고 이는 전신홍반루푸스 환자군과 대조군 사이에 유전형의 유의한 차이가 있었다는 미국과 중국의 보고와는 상반된 결과이다 (5,6). 대립유전자 비교에서는 대조군에 비하여 전신홍반루푸스 환자군에서 T 대립유전자의 빈도가 의미 있게 감소되어 있어 OPN 유전자의 다형성이 전신홍반루푸스 질환의 예방 효과가 있다고 생각할 수 있었다. 하지만 이는 전신홍반루푸스 환자 39명과 대조군 104명을 가지고 시행한 결과로 좀 더 많은 수의 환자군과 대조군을 가지고 연구를 한다면 9250 위치에서 대립유전자만의 차이가 아닌 유전형에 따른 유의한 차이도 발견될 가능성도 배제할 수는 없다고 생각되며 한국의 경우는 미국 보고와 달리 환자군에서 T/T 유전형의 감소 경향을 보이고 있다. OPN의 과잉표현이 항 DNA 항체를 증가시키는 B 세포를 강화시켰다는 보고와 이러한 OPN의 과잉 표현은 신장 이상과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다 (17,18). Wong 등은 전신홍반루푸스 환자의 혈중 OPN 치가 대조군에 비하여 의미 있게 증가되어 있으며 또한 질환활성도와도 상관성이 있어, OPN의 생성이 전신홍반루푸스 발병에 영향을 주며 질환의 가능성 표지자로서의 역할도 할 수 있다고 보고하였다 (13). 본 연구에서도 전신홍반루푸스 환자에서 혈청 OPN 농도는 대조군에 비하여 의미있게 증가되어 있었고(49.13±26.71 versus 28.49±18.39 ng/ml, $p<0.05$), 질환활성도 점수와 상관성 분석에서 상관성도 있는 것으로 나타났다($r=0.255$, $p<0.05$). 그러나 혈청 OPN 농도를 전신홍반루푸스 환자의 활성군과 비활성군으로 나누어 비교한 경우는 활성군에서 47.97±15.59 ng/ml, 비활성군에서 48.75±31.19 ng/ml로 유의한 차이를 보이지 않았고, OPN 유전형에 따른 혈청 OPN 농도, C3, C4 수치와 적혈구침강속도, 고민감도 C-반응성단백질의 결과를 비교해 보았으나 유의한 차이를 발견할 수는 없었다.

한국인의 대립유전자의 빈도를 미국, 중국과 비교한 결과는 미국과는 현저한 차이를 보이며 중국과 유사하여 인종 및 대륙간의 차이를 보인다 (5,6,19). 유전자는 여러 가지 가족력을 보이는 질환에서 연구되고 있으며 이 중 뉴클레오타이드의 치환 등에 대한 연구 결과들이 많이 축적되고 있는 중이다. 전신홍반루푸스 환자의 약 10% 정도에서 가족력을 보인다고 하며 그 외의 환경적인 요인에 대한 반응에서도 이러한 유전적 요인을 배재할 수는 없을 것이라 생각된다 (20). 본 연구에서는 OPN 유전자의 중 Eta-1/osteoponin 9250 위치의 다형성은 분석하였으나 좀 더 여러 부위의 다형성을 함께 분석하지 못하였고 전신홍반루푸스 환자군의 유전형에 따른 혈청 OPN치는 비교하였으나 정상 대조군을 이용한 유전

형에 따른 혈청 OPN 농도를 측정하지 못하여 유전형에 따른 혈청 OPN 농도 분석에 한계가 있었다고 생각되며 본 연구에서 측정한 혈청 OPN 농도가 혈장 OPN 농도보다 낮게 측정되는 한계점도 있었다고 생각된다. 그러나 본 연구는 한국인의 전신홍반루푸스 환자군에서 대립유전자의 차이를 발견할 수 있었고, 혈청 OPN 농도는 대조군에 비하여 의미 있게 증가되어 있었으며 혈청 OPN 농도가 질환활성도와 상관성이 있음을 알 수 있었다. 앞으로 더 많은 수의 환자군을 포함한 집단 분석과 평가가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

최근 자가면역질환에서 OPN이 탐식구를 이동시켜 면역과 염증 반응을 증가하여 질환의 병태생리에 관여한다고 생각되고 있는 Eta-1/osteopontin 유전자에 대하여 다형성 분석을 실시하여 전신홍반루푸스 환자군과 대조군에서 유전형의 차이는 없었으나 대립유전자의 차이를 발견할 수 있었다. 이는 유전형 차이가 있다고 보고한 미국, 중국의 연구 결과와는 차이가 있었다. 또한 전신홍반루푸스 환자군에서 혈청 OPN 농도는 대조군에 비하여 의미있게 증가되어 있었고 질환활성도와 상관성도 있었으나 OPN 유전자의 중 Eta-1/osteoponin 9250 위치의 유전형에 따른 혈청 OPN 농도의 차이는 발견할 수 없었다. 이상으로 전신홍반루푸스 질환이 탐식구의 이동과 염증반응과 관련이 있고, OPN 유전자의 뉴클레오타이드 9250 위치 다형성이 이와 관련이 있어 앞으로 더 많은 수의 환자군을 포함한 집단 분석과 평가가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1) Weber GF, Cantor H. The immunology of Eta-1/osteopontin. Cytokine Growth Factor Rev 1996;7:241-8.
2) Stromnes IM, Goveman JM. Osteopontin-induced survival of T cells. Nat Immunol 2007;8:19-20.
3) Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. Science 2000;287:860-4.
4) O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon-gamma and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12 prodution from peripheral blood mononuclear cells. J Leukoc Biol 2000;68:495-502.
5) Forton AC, Petri MA, Goldman D, Sullivan KE. An osteopontin (SPP1) polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus. Hum Mutat 2002;19:459-62.
6) Xu AP, Bai J, Lü J, Liang YY, Li JG, Lai DY, et al. Osteopontin gene polymorphism in association with systemic lupus erythematosus in Chinese patients. Chin Med J 2007;120:2124-8.
7) D'Alfonso S, Barizzone N, Giordano M, Chiocchetti A, Magnani C, Castelli L, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the 5′ and 3′ ends of the osteopontin gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005;52:539-47.
8) Bautista DS, Xuan JW, Hota C, Chambers AF, Harris JF. Inhibition of Arg-Gly-Asp (RGD)-mediated cell adhesion to osteopontin by a monoclonal antibody against osteopontin. J Biol Chem 1994;269:23280-5.
9) Qin LX, Tang ZY. Recent progress in predictive biomarkers for metastatic recurrence of human hepatocellular carcinoma: a review of the literature. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:497-513.
10) Vogt MH, Lopatinskaya L, Smits M, Polman CH, Nagelkerken L. Elevated osteopontin levels in active relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 2003;53:819-22.
11) Chiocchetti A, Indelicato M, Bensi T, Mesturini R, Giordano M, Sametti S, et al. High levels of osteopontin associated with polymorphisms in its gene are a risk factor for development of autoimmunity/lymphoproliferation. Blood 2004;103:1376-82.
12) Masutani K, Akahoshi M, Tsuruya K, Tokumoto M, Ninomiya T, Kohsaka T, et al. Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. Arthritis Rheum 2001;44:2097-106.
13) Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Lam CW. Elevation of plasma osteopontin concentration is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2005;44:602-6.
14) O'Regan AW, Nau GJ, Chupp GL, Berman JS. Osteopontin (Eta-1) in cell-mediated immunity: teaching an old dog new tricks. Immunol Today 2000;21:475-8.
15) Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, Narita I, Arakawa M,

Gejyo F. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. Kidney Int 2001;60: 1645-57.
16) Iwasaki H, Shinohara Y, Ezura Y, Ishida R, Kodaira M, Kajita M, et al. Thirteen single-nucleotide polymorphisms in the human osteopontin gene identified by sequencing of the entire gene in Japanese individuals. J Hum Genet 2001;46:544-6.
17) Iizuka J, Katagiri Y, Tada N, Murakami M, Ikeda T, Sato M, et al. Introduction of an osteopontin gene confers the increase in B1 cell population and the production of anti-DNA autoantibodies. Lab Invest 1998;78:1523-33.
18) Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. Kidney Int 1999;56:571-80.
19) Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Yabe I, Tashiro K. Genetic polymorphisms of osteopontin in association with multiple sclerosis in Japanese patients. J Neuroimmunol 2003;136:125-9.
20) Tsao BP, Grossman JM. Genetics and systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep 2001;3:183-90.