

한국 소아 알레르기질환의 유전학적 연구 현황과 과제

손명현

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Overview and challenges of current genetic research on allergic diseases in Korean children

Myunghyun Sohn

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Since Cookson et al. first reported the association of atopy with chromosome 11q13 in 1989, there have been numerous studies of genetics for allergic diseases. Their aim is to identify genetic factors modifying susceptibility to allergic diseases, determining the severity of disease in affected individuals and affecting the response to treatment. With these efforts, allergic diseases can be termed complex genetic disorders, defined as disorders that have numerous contributing genes, each having variable degrees of involvement in any given individual. This review aims to provide information on the current state of genetic research in Korean pediatric allergic diseases. (*Allergy Asthma Respir Dis 2018;6 Suppl 1:S77-84*)

Keywords: Genetics, Korea, Pediatrics, Allergy, Asthma

서 론

알레르기질환이 유전적 요인을 가진다는 것은 1916년 Cooke와 Vander Veer에 의해 처음 보고되었으며 1989년 Cookson 등²이 염색체 11q13과 아토피의 연관성을 보고한 후로 알레르기질환에 대한 유전학적 연구가 활발히 이루어지기 시작했다.² 하나의 유전자 변화로 질병의 거의 모든 기전을 설명할 수 있는 낭성섬유증 등의 단일 유전인자질환과 달리 천식이나 알레르기질환은 다양한 유전자들이 관여된다. 결국 천식과 아토피질환은 개개인에게 다양한 정도의 영향을 미치는 수많은 기여 유전자들을 가지는 복합유전질환(complex genetic disorder)으로 인식되고 있다.³ 이 유전자들이 각각 조화를 이루고 환경적인 자극과 상호작용을 이루어 임상적인 질환을 나타내게 된다. 일반적인 질병에 비해 병인과 관련된 상당한 지식이 축적되었음에도 불구하고 알레르기질환의 발병을 촉발시키는 세포 수준의 특이 생화학적 결함이나 환경 노출은 명확하게 밝혀져 있지 않다. 최근 국내에서도 국가의 지원하에 한국인 알레르기 환자를 대상으로 다양한 유전체 연구가 진행되고 있으며

특히 소아 알레르기질환을 대상으로 한 유전 연구도 많은 발전이 있어 왔다. 따라서 국내 소아에 대한 유전학 연구는 알레르기질환의 병인기전에서 한국인에 특화된 새로운 요인을 규명하여 보다 근본적인 기전과 효과적인 치료기회를 제공해줄 수 있을 것으로 기대된다.

복합 유전질환 연구를 위한 유전학적 접근

다양한 연구 설계와 집단들을 이용한 대규모 조사를 통하여 유전적 요인이 천식과 알레르기의 표현형에 영향을 미친다는 것들이 밝혀지고 있다.⁴ 일반적으로 천식이나 알레르기반응의 가족 집적성(familial aggregation)은 천식 환자나 알레르기를 가진 사람의 가족 구성원 중에서 그 질환의 위험도가 전체 인구에서 관찰되는 것보다 유의하게 높을 때 증명된다. 이런 연구들은 관심 있는 표현형을 가진 지침 증례(index case)를 기본으로 가진 가족들을 모아야 하고, 지침 증례의 친척들에서 나타나는 표현형의 관찰로 이루어진다. 가족 집적성 연구를 위해서는 신중히 설계된 혈통 자료, 임상 자료 그

Correspondence to: Myunghyun Sohn  <https://orcid.org/0000-0002-2478-487X>
Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118, E-mail: mhsohn@yuhs.ac
• 이 논문은 대한 소아알레르기 호흡기학회 30주년 기념 논문임.
Received: October 24, 2017 Revised: January 8, 2018 Accepted: January 10, 2018

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

리고 참고 집단의 자료들이 필요하다. 많은 연구들은 천식과 알레르기의 가족적 발생, 천식을 가진 위험 요소들의 특징적인 분포 형태, 그리고 다양한 실내 및 실외 알레르겐들에 대한 반응의 가족적 특성 등에 대하여 보고하고 있다. 국내 연구로는 소아 알레르기비염 환자와 부모에서 기관지과민성의 가족 성향을 관찰하여 알레르기비염 관련 기관지과민성이 유전적 경향을 가진다고 보고한 바 있다.⁵ 또한 비아토피 소아천식 환자 부모가 아토피 소아천식 환자 부모와 함께 대조군 부모에 비해 흡입항원에 대한 피부반응, 기관지과민성, 혈청 총 IgE치가 의미 있게 증가되어 있음을 관찰하여 소아의 비아토피성 천식도 가족적 특성을 가진다는 것을 보고하였다.⁶

알레르기질환의 유전학 연구 접근법

알레르기질환의 유전학 연구에 일반적으로 사용되는 두 가지 접근법은 서로 관련이 없는 질병군과 대조군에서 수행되는 ‘후보유전자 연관성 연구(candidate gene association study)’와 대규모 코호트에서의 전장유전체 연관성 연구(genome-wide association study, GWAS)처럼 유전체전체에 대한 유전변이 연구를 포함하는 ‘가설 독립 접근법(hypothesis-independent approach)’이 있다.⁷

1. 후보유전자 연관성 연구

후보유전자 연관성 연구는 질병의 병인에 관여하는 것으로 생각되는 후보물질의 유전자영역에서 유전변이를 평가한다. 전사인자, 고친화성 IgE수용체(FcεR1), 사이토카인, 케모카인, 그 수용체의 발현을 조절하는 유전자들은 알레르기질환에서 의미 있는 후보유전자들이다. 이런 유형의 연구 자료들은 보통 서로 관련이 없는 질병군과 대조군의 각 개인에서 수집된다. 유전자발현이나 단백질기능에 영향을 주는 기능성을 가진다고 추정되는 유전자 내 다형성은 의심되는 질환이나 표현형과의 연관성에 대해 조사된다. 장점은 후보유전자가 생물학적 타당성을 가지며 종종 관심질환에 잠재적으로 중요한 의미를 가지는 기능적 결과를 밝힐 수 있다는 것이다. 단점은 질병에 관여한다고 알려져 있는 유전자에 국한되기에 새로운 유전자의 발견은 제한된다는 것이다.

2. 가설독립 접근법

후보유전자나 병인연구로부터 천식이나 알레르기 등의 일반적인 질병에 대한 유전자가 밝혀졌지만, 이제는 유전체 내 다형성 지도제작과 유전형질분석 기술의 진보로 질병대조군에서 가설독립 접근법으로 전체 유전체를 훑어보고 각자 단독으로 작은 영향을 주는 여러 감수성유전자들을 규명하는 것이 가능해졌다.⁸ 유전자 칩은 현재 한 사람당 수백만 개의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)을 한 번에 분석할 수 있다. 비용이 점점 감소되고 정확도가 높아져서 일반적인 질병의 유전학을 연구하는

강력한 접근법이 되고 있다. 복합질환에 대한 최초의 GWAS는 2005년에 보고되었으며 현재 복합적인 일반질환에서의 유전요인 연구를 변화시켰다.⁹ 일반적인 질병부터 키나 체질량지수 같은 생리화학적 측정, 체내 지질, 호산구 수치 등의 생체 측정에 이르기까지 GWAS는 인간 유전체에서 수백 가지 서로 다른 유전자좌의 강력한 통계적 연관성을 규명하여 이러한 표현형과 질병의 기초가 되는 생물학적 과정에 대한 새로운 정보를 제공한다.¹⁰

천식과 알레르기질환에 관련된 유전자

1. 아토피

알레르기질환에서 대부분의 유전 연구가 천식이나 아토피피부염과 같은 아토피의 임상 양상에 초점을 맞추었지만, 다양한 후보유전자 연관성 연구에서는 아토피의 표현형, 특히 IgE 반응, 총 혈청 IgE 농도의 관련성 등이 조사되었다.⁷ Th2 면역반응발달에 결정적인 역할을 하는 interleukin-4 (*IL4*), *IL13*, *IL-4 receptor-α (IL4R)*, *STAT6* 등의 유전자는 아토피와 일관된 연관성을 보여준다.⁴ 한국인을 대상으로 한 보고로는 성인과 소아를 대상으로 한 연구에서 *Eotaxin1*,¹¹ *IL18*,¹² *RUNX1*,¹³ *DCNP1*,¹⁴ 소아알레르기질환 대상 연구에서는 *VEGFR2*,¹⁵ *IL13*, *IL13Rα1*,¹⁶ *FCER1B*,¹⁷ chitinase 3-like 1 (*CHI3L1*),¹⁸ *PAR2*,¹⁹ Chitotriosidase (*CHIT1*)²⁰ 유전자 등이 아토피 발현과 연관성을 보였다(Table 1).

최근 GWAS를 이용한 접근은 아토피경향의 유전기초에 대한 중요한 정보들을 제공한다. 염색체 1q23에 있는 고친화성 IgE수용체 알파사슬(*FCER1A*)의 기능적 유전자변이가 혈청 IgE 농도, 알레르기감작과 관련되며, 기존의 후보유전자 연관성 연구에서 제시된 *STAT6*나 염색체 5q31의 *IL4*, *IL13* 유전자를 포함하는 영역에서의 다양한 유전변이들을 확인해주었다.²¹ 국내 성인과 소아천식을 대상으로 한 GWAS에서는 *CRIM1*, *ZNF71*, *TLN1*, *SYNPO2* 등의 새로운 유전자가 총 IgE치와 연관됨을 보고하였다.²²

아토피와 천식의 소인으로 나타나는 유전변이 사이의 중복은 알레르기질환의 병인에서 IgE와 Th2 매개 면역반응이 나타내는 역

Table 1. Allergic disease susceptibility genes identified in Korean children

Phenotype	Genes
Atopy	<i>IL13</i> , <i>IL13Rα1</i> , <i>IL18</i> , <i>Eotaxin1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>DCNP1</i> , <i>VEGFR2</i> , <i>FCER1B</i> , <i>CHI3L1</i> , <i>PAR2</i> , <i>CHIT1</i> , <i>CRIM1</i> , <i>ZNF71</i> , <i>TLN1</i> , <i>SYNPO2</i>
Asthma	<i>IL4RA</i> , <i>IL5</i> , <i>IL5RA</i> , <i>IL10</i> , <i>IL13</i> , <i>IL17RB</i> , <i>TLR4</i> , <i>NAT1</i> , <i>Nrf2</i> , <i>GSTP1</i> , <i>5-HTR4</i> , <i>ITK</i> , <i>SLC6A7</i> , <i>PPARG</i> , <i>TNFA</i> , <i>Eotaxin2</i> , <i>RANTES</i> , <i>CTLA4</i> , <i>FCER1B</i> , <i>CCR2</i> , <i>TGFBR3</i> , <i>PPARGC1B</i> , <i>ADAM33</i> , <i>TBXA2R</i> ,
Atopic dermatitis	<i>FLG</i> , <i>IL5</i> , <i>IL5RA</i> , <i>IL9</i> , <i>IL10</i> , <i>IL12</i> , <i>IL12R</i> , <i>IL13</i> , <i>IL13R</i> , <i>IL18</i> , <i>HLA-A24</i> , <i>TAP2</i> , <i>DEFB1</i> , <i>SPINK5</i> , <i>GSTM1</i> , <i>HNMT</i> , <i>FLT4</i> , <i>MIF</i> , <i>MLB2</i> , <i>GSTP1</i> , <i>COL6A6</i> , <i>PCDH9</i> , <i>NBAS</i> , <i>THEMIS</i> , <i>GATA3</i> , <i>SCAPER</i>
Allergic rhinitis	<i>IL13</i> , <i>IL18</i> , <i>IL28A</i> , <i>RANTES</i> , <i>Eotaxin3</i> , <i>TIM3</i> , <i>FOXJ1</i> , <i>TAP1</i> , <i>RNase3</i> , <i>TLR2</i> , <i>TLR4</i> , <i>CD14</i>

할을 반영한다. 유전 연구에 의하면 아토피관련 유전자는 천식발병 가능성이 높은 유전자와 중첩된다. 그러나 혈청 IgE 농도와 알레르기질환관련 유전자좌 사이의 겹침이 매우 적다는 것은 주목할 만하다. 천식 환자 10,365명과 대조군 16,110명을 대상으로 한 유럽의 대규모 GWAS에서 IgE 농도와 밀접한 관련이 있는 유전자좌는 *IL13*과 *HLA region*을 제외하고는 천식과 관련이 없었다.²³ 이는 아토피의 유전적 결정 요인은 천식과 같은 아토피의 특정 임상 징후를 일으키는 인자들과 뚜렷하게 구분된다는 것을 의미한다.

2. 천식

천식은 유전학적으로 가장 광범위하게 연구된 알레르기질환이다. 많은 유전자의 유전변이가 천식 증상이나 기도과민성, 기관지 확장제반응, 폐기능 등의 관련표현형과 연관된다.

1) 가설독립 접근법

ADAM33, *DPP10*, *PHF11*, *HLA-G*, *OPN3*, *NPSR1*, *UPAR*, *IRAK3* 등의 천식감수성 유전자가 알레르기질환 표현형에 대해 전장유전체검색을 이용한 위치추적클로닝(positional cloning)으로 확인되었다.⁴ 대부분 이전에 알레르기질환과의 연관이나 천식에서의 기능이 알려지지 않은 이 유전자들의 발견은 감수성유전자 확인을 위한 가설독립 접근법의 중요성을 보여준다. 이러한 성공에도 불구하고 천식에 대한 연관분석은 느리고 비싸서 많이 이용되지 못했는데 최근 GWAS를 이용한 천식 연구가 성공적으로 수행되고 있다.

GWAS로 확인된 최초의 새로운 천식감수성 유전자좌는 염색체 17q12-21.1에 있다.²⁴ 소아천식 환자 994명과 대조군 1,243명에서 317,000개의 SNP이 분석되었고 다수의 표지자들이 발견되었다. 유전자발현과 관련된 질병관련 SNP 분석을 통해 *ORMDL3*와 *GSDMB* 유전자가 조기발현 소아천식(early onset childhood asthma)과 연관이 있음이 밝혀졌다. 인종적으로 다양한 집단을 대상으로 한 많은 후속 연구들이 이 유전영역의 변이와 소아천식 사이의 연관성을 재현하고 있으며 국내에서도 보고되었다.²⁵

이후 유럽인,²³ 미국인,²⁶ 호주인,²⁷ 일본인²⁸을 대상으로 한 대규모 GWAS는 *IL18R1*, *HLA-DQ*, *IL33*, *SMAD3*, *IL2RB*, *IL13*, *RORA*, *SLC22A5*, *IL6R*, *LRRC32*, *PYHIN1*, *USP38-GAB1* 등의 다양한 천식감수성 유전자좌를 확인하였고 복합질환의 감수성 유전자변이 확인을 위한 전장유전체접근의 우수성을 입증하였다. 국내 GWAS로는 성인 직업성천식을 대상으로 한 연구에서 *CTNNA3*,²⁹ 성인 아스피린과민성천식을 대상으로 한 연구에서 *CEP68*,³⁰ *PARK2*, *WDR21*, *VRK2*, *CHST11*, *LINC00314*, *PDZK3*, *SGSM1*, *CENPF*,³¹ *HLA-DPBI*³² 유전자가 천식감수성과 연관이 있음을 보고하였다. 그러나 크론병, 제1형 당뇨병 등의 다른 만성염증질환에서 광범위하게 시행한 GWAS에도 불구하고 유전양식을 완전히 설명하지는

못했다. 질병감수성을 뒷받침하는 모든 유전 요인을 발견할 수 없다는 것은 현재 GWAS의 한계로 이해될 수 있다.

2) 천식의 병인기전 이해를 위한 유전학연구

천식의 유전적 기초 연구는 병인기전에 대한 많은 이해를 제공해왔다. 초기에 천식에 대한 대부분의 후보유전자 연구는 Th2 매개 면역반응의 구성 요소에서 기능적 다형성의 연관에 초점을 두었다. Th2 사이토카인인 *IL13* 유전자는 천식 및 관련표현형과 가장 일관되게 연관된 유전자 중 하나이다. 또한, *GATA3*, *TBX21*, *IL4*, *IL4Ra*, *STAT6* 등의 많은 유전자다형성이 모두 천식이나 관련표현형에 대한 감수성 증가와 반복적으로 연관되며 이 변이 중 하나 이상을 물려받을 때 발병 위험이 올라간다고 한다.³³

알레르기질환의 유전 연구에서 아토피로 발전하는 경향은 천식과 같은 알레르기질환의 임상 증상에 영향을 주는 요인과는 다른 요인에 의해 영향을 받는다는 것이 분명하다. 그러나 이러한 질병요인은 질환을 유발하기 위해 아토피나 다른 무언가와와 상호작용이 필요하다. 천식에서 기관지수축은 기도 내 호산구염증과 함께 흡입 알레르겐에 대한 알레르기반응에 의해 유발되지만, ‘천식감수성 유전자’를 가지면서 아토피가 없는 사람들에서는 toluene diisocyanate 등의 다른 노출에 의해 천식이 유발될 수 있다. 천식에 기여하는 것으로 확인된 유전자는 다음과 같이 5개의 그룹으로 구분할 수 있다.

(1) 환경 노출에 대한 반응 조절에 관여하는 유전자

이 유전자는 미생물의 노출 수준과 상호작용하여 알레르기 면역반응유발을 조절하는 선천면역계의 구성 요소들과 관련된다. 천식의 선천면역에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 lipopolysaccharide 반응경로의 *CD14*, *TLR4* 유전자가 포함된다.³⁴ 다른 환경 반응 유전자로는 담배연기나 대기오염과 같은 산화스트레스 노출에 대한 영향을 조절하는 glutathione S-transferase (*GST*) 같은 해독효소 유전자와³⁵ 유년기 중증천식 악화와 관련된 상피세포발현 리노바이러스 수용체인 *CDHR3* 유전자가 있다.³⁶ 국내 소아천식 대상 연구에서는 *TLR4*,³⁷ *NAT1*, *Nrf2*, *GSTP1*³⁸ 유전자가 환경 노출과 반응하여 천식감수성을 증가시킨다고 보고하였다.

(2) 점막표면의 상피장벽 유지 및 환경 노출 후 상피의 면역계 신호전달에 관여하는 유전자

상피장벽의 filaggrin처럼 chitinase 유전자(*CHIA*, *CHI3L1*)는 알레르기염증 조절에 중요한 역할을 하며 천식 환자의 상피와 대체 활성화 대식세포에서 생산 증가가 관찰된다.³⁹ 세포접착분자로 기관지상피에서 발현되는 protocadherin-1 (*PCDH1*) 유전자는 기관지과민 감수성유전자로 확인된다. 후보유전자 연관성 연구와 GWAS에서 모두 확인된 *IL33* 유전자는 손상에 대한 반응으로 기

도상피에서 생성되며 IL-4, IL-5, IL-13 등의 Th2 관련 사이토카인의 생성을 유도한다.³⁹

(3) 면역반응을 조절하는 유전자

Th1 및 Th2 분화와 작동기능을 조절한다. 최근 호주의 GWAS에서 밝혀진 *IL6R* 유전자는 폐에서 발생하는 염증 수준을 조절한다.²⁷ 성인과 소아를 대상으로 한 국내 연구에서는 *5-HTR4*,⁴⁰ *ITK*,⁴¹ *SLC6A7*,⁴² *PPARG*,⁴³ *IL17RB*,⁴⁴ *IL5RA*,⁴⁵ *TNFA*,⁴⁶ *Eotaxin2*,¹¹ 국내 소아천식 대상 연구에서는 *IL13*,¹⁶ *IL4RA*,⁴⁷ *RANTES*,⁴⁸ *CTLA4*,⁴⁹ *FCER1B*,⁵⁰ *CCR2*⁵¹ 유전자가 천식감수성과 연관된다고 하였다.

(4) 기도개형 같은 만성 염증에 대한 조직반응 결정에 관여하는 유전자

섬유아세포와 평활근에서 발현되는 *ADAM33*, 평활근과 염증세포에서 발현되는 *PDE4D*, transforming growth factor- β 에 의해 활성화되는 세포 내 신호전달 단백질인 *SMAD3* 유전자 등이 있다. 국내 소아천식 대상 연구에서는 *TGFBR3*⁵² 유전자가 천식감수성과 연관된다고 보고하였다.

(5) 질병조절 유전자(disease-modifying genes)

천식 자체의 감수성을 결정하기보다는 악화의 빈도, 중증도, 비가역적인 기도폐쇄 등의 질병진행과 관련된 표현형변화와 관련된다. 유전 인자가 악화 빈도와 관련된 비타민 D나⁵³ 미립자 대기오염물질 노출과 같은 환경 노출의 영향을 수정할 수 있다는 연구가 있다.⁵⁴ *ADAM33*은 천식 환자에서 폐기능 저하의 가속화와 관련된다.⁵⁵ 성인과 소아를 대상으로 한 국내 연구에서는 *PPARGC1B*,⁵⁶ *ADAM33*,⁵⁷ 소아천식 대상 연구에서는 *IL10*⁵⁸ 유전자가 기관지와 민성 발현과 연관성이 있다고 보고하였다. 또한 국내 소아 대상 연구에서 *IL13*,⁵⁹ *IL5*, *TBXA2R*⁶⁰ 유전자가 폐기능과 연관이 있다고 보고되었다.

3. 아토피피부염

천식과 마찬가지로 아토피피부염에 대한 유전적 근거는 복합유전자와 환경 요인 사이의 상호작용을 포함하는 질병감수성을 가진 복합형질로 오랫동안 알려져 왔다. 유전 연구는 일반적인 아토피와 관련된 유전 요인과, 부모 중 한쪽 또는 모두가 천식이나 알레르기 비염을 가진 경우에 비해 아토피피부염을 가진 경우 자녀의 발병위험이 훨씬 커지는 것과 같은 질병특이 아토피피부염 유전자에 대한 역할을 모두 포함한다.⁶¹ 그동안 대부분의 후보유전자 연구는 알레르기 면역반응과 관련된 유전자다형성을 조사해 왔고 성인과 소아를 대상으로 한 국내연구에서는 *IL5*, *IL5RA*,⁶² *IL9*,⁶³ *IL12*, *IL12R*,⁶⁴ *IL13*, *IL13R*,⁶⁵ *IL18*,⁶⁶ *HLA-A24*, *TAP2*,⁶⁷ *DEFB1*,⁶⁸ *SPINK5*,⁶⁹ *GSTM1*,⁷⁰ *HNMT*,⁷¹ *FLT4*,⁷² *MIF*,⁷³ *MLB2*,⁷⁴ 국내 소아 아토피피부

염 대상 연구에서는 *IL10*,⁷⁵ *GSTP1*,⁷⁶ *COL6A6*⁷⁷ 유전자가 아토피피부염 감수성과 연관된다고 하였다.

최근에는 많은 연구가 피부장벽과 관련된 유전자를 조사하고 있다. 이는 피부장벽 기능에 중요한 역할을 하며 아토피피부염의 강력한 유전 위험 요인 중 하나인 filaggrin 유전자(*FLG*) 규명으로 촉발되었다.⁷⁸ Filaggrin은 상피 단백질 각화피막의 주성분이며, 투수성, 미생물, 알레르겐 유입방어에 중요하다. *FLG*는 상피분화 복합체의 1q21 염색체에 위치한다. 2006년에 *FLG*의 기능상실 돌연변이가 보통비늘증(ichthyosis vulgaris)을 유발하며 아토피피부염 발병과 관련된다는 것이 알려졌다.⁷⁹ *FLG* 돌연변이는 반우성(semi-dominant) 방식으로 나타나는 것으로 보이며 이형 보인자(heterogenous carrier)에서 아토피피부염의 위험도가 증가한다.⁸⁰ *FLG* 돌연변이 빈도는 백인집단에서 9%로 상대적으로 드물지만, 아토피피부염의 모집단기인위험도가 최대 15%이고 침투도가 40%~80%로 추정되기에 하나 이상의 *FLG* 돌연변이를 가진 사람의 40%~80%에서는 아토피피부염이 발병할 수 있다. 아토피피부염 환자에서 아토피감작과 알레르기천식의 위험도 증가는 피부장벽기능의 장애로 *FLG* 돌연변이가 피부를 통한 알레르겐 노출로 전신알레르기를 유발할 수 있고 감수성을 가진 사람에서 알레르기행진을 시작할 수 있음을 의미한다.⁸¹ 국내 몇몇 연구에서도 *FLG* 유전자가 아토피피부염 감수성과 연관된다고 보고하였다.⁸²⁻⁸⁴

후보유전자연구와 함께 위치추적클로닝과 GWAS는 가설독립 방식으로 아토피피부염 유전자를 확인하는 데 사용되어 왔다. 가족 기반의 전장유전체연관검색으로 확인된 유전자는 피부장벽기능 소실과 관련된다고 알려진 *COL6A5*가 있다.⁸⁵ 중국인을 대상으로 한 GWAS에서는 5q22.1 (*TMEM232*, *SLC25A46*)과 20q13.3 (*TNFRSF6B*, *ZGPAT*)에서 이전에 알려지지 않은 감수성 유전자좌를 확인했고,⁸⁶ 16개 집단 코호트를 대상으로 시행된 대규모 GWAS는 상피 증식과 분화에 관여하는 유전자 근처의 *OVOL1* SNP과 *ACTL9* 주위의 SNP, 5q31.1에서 Th2 사이토카인 클러스터 내 *KIF3A*에서 확인된 SNP 등을 추가로 규명하였다.⁸⁷ 국내 소아 아토피피부염 환자 대상 GWAS에서는 *PCDH9*, *NBAS*, *THEMIS*, *GATA3*, *SCAPER* 등 다섯 개의 새로운 후보유전자를 규명하였다.⁸⁸ 이 결과들은 아토피피부염의 병인에서 피부장벽기능과 면역 조절의 중요성을 강조한다.

4. 알레르기비염

현재 알레르기비염의 유전에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 역학연구에서 가족집적성이 관찰되었지만 유전 연구는 제한적이다. 일부 전장유전체 연관 연구에서 HLA 부위와 이전에 유럽인에서 습진과 연관된 *C11orf30*이나 *LRRC32* 유전자좌,⁸⁹ 중국인에서의 *MRPL4*와 *BCAP* 유전자좌⁹⁰ 등이 잠재적 질병감수성을 가진다고 보고되었다. 일부 후보유전자 연구는 *IL13*같은 염증유전자 다형성

과 연관된다고 보고하지만⁹¹ 대부분 연구의 규모가 제한적이다. 국내 연구는 대부분 소아를 일부 포함한 성인을 대상으로 한 연구로 *IL13*,⁹² *IL18*,⁹³ *IL28A*,⁹⁴ *RANTES*,⁹⁵ *Eotaxin3*,⁹⁶ *TIM3*,⁹⁷ *FOXJ1*,⁹⁸ *TAPI*,⁹⁹ *RNase3*,¹⁰⁰ *TLR2*¹⁰¹ 유전자가 알레르기비염 감수성과 연관된다고 하였고, *IL13*,¹⁰² *TLR4*, *CD14*¹⁰³ 유전자와 환경 요인의 상호작용이 소아알레르기비염 발생을 증가시킨다는 보고도 있었다. 비염에 대한 유전감수성이 아토피에 대한 기본감수성과 구별되는 특정 유전 요인을 포함하는지 여부는 아직 입증되지 않았다.

알레르기질환의 약물유전학

약물유전학은 유전자형과 약물반응 사이의 관계를 나타낸다. 속효성 β₂-항진제는 기관지수축을 치료하기 위해 가장 일반적으로 처방되는 약물이고 지속성 β₂-항진제는 천식에서 장기적인 증상 완화를 위해 사용되는 조절제이다. 약리학적 연구에 따르면 β₂-아드레날린수용체 유전자(*ADRB2*)변이는 단기 기관지확장반응과 연관되어 있으며 장기간 규칙적인 속효성 β₂-항진제 치료 중 증상이 악화되는 환자군을 식별할 수 있다.¹⁰⁴ 또한 스테로이드나 류코트리엔 조절제와 같은 약물에 대한 반응과 관련된 유전변이도 확인되었다.¹⁰⁵ 국내 소아천식을 대상으로 한 연구에서도 *ADRB2* 유전자변이가 기관지확장반응과 연관이 있었고,¹⁰⁶ 스테로이드¹⁰⁷나 류코트리엔 조절제¹⁰⁸의 반응과 관련된 유전자변이가 보고되었다. 그러나 이 유전변이가 치료 반응에 미치는 영향의 크기는 작고 치료를 위한 다른 대안은 없는 실정이다. 따라서 유전자형 자료수집에 기반을 둔 맞춤형치료법이 현재 일부 질병 특히 암에서는 현실이 되고 있지만 천식과 같은 알레르기질환에는 아직 적용되지 않는다. 하지만 새로운 표적치료법에 대한 여러 연구들이 현재 천식에서 진행 중이며 약물유전학적 매개변수를 기반으로 한 반응분석을 포함하는 맞춤형학 접근방식을 발전시키고자 하고 있다.

알레르기질환의 후성유전학

후성유전학은 DNA 서열을 변경시키지 않지만 환경 요인에 의해 유도될 수 있고 유사분열과 감수분열로 세대를 통해 전달될 수 있는 DNA에 대한 생화학적 변화를 지칭한다. 후성유전인자에는 아세틸화 및 메틸화에 의한 히스톤변형과 DNA 메틸화가 포함된다. DNA가 감겨진 히스톤의 변형은 전사-변이 단백질 발현률을 변화시킨다. DNA 메틸화는 유전자발현을 억제하기 위해 DNA의 특정 cytosine 염기에 메틸기를 첨가하는 것을 포함한다. 히스톤과 DNA 메틸화의 변화는 담배연기와 같은 환경 노출이나 모성영양과 같은 초기 생활환경의 변화에 따라 유발될 수 있으며, 이러한 변화는 수십 년간 지속될 수 있다.¹⁰⁹ 최근 후성유전인자가 알레르기질환에서 중요하다는 증거가 제시되고 있는데 국내 연구로는 성인 아토피성

천식 환자의 기관지 점막에서 비아토피성천식과 비교했을 때 6개 유전자의 6개 유전자좌에서 과메틸화, 48개 유전자의 49개 유전자좌에서 저메틸화가 보고되었다.¹¹⁰

결론

International Study of Asthma and Allergies in Children 보고에서 천식의 유병률은 5%~30%로 국가에 따라 차이가 많음을 알 수 있다.¹¹¹ 이는 나라마다 산업화, 실내의 오염, 항원에 대한 노출 정도, 치료 방법 등이 다르기 때문일 수 있으나 인종 간 유전적 특성이 다른 것도 중요한 원인으로 인식되고 있다. 따라서 천식을 포함한 알레르기질환의 유전적 구성 요소들을 이해하고 밝혀진 유전적 차이가 질환의 발병이나 약물 반응에 어떻게 영향을 미치는지를 규명하기 위해 더 많은 노력이 필요하다.

최근 GWAS 등의 유전체 연구분야뿐 아니라 후성유전학, 전사체학, 단백질체학, 대사체학 등을 이용한 분석기술의 혁신적인 발달을 포함한 생물정보학(bioinformatics)의 발달로 복합질환의 유전학적 기초 연구가 눈부시게 발전하고 있다. 또한 인간유전체사업이 완료되어 향후 천식 및 알레르기질환의 발생과 치료약물에 대한 개개인의 차이를 규명할 수 있게 될 날이 머지 않았다고 예상된다. 따라서 가까운 미래에는 질병의 발생 혹은 소인에 관련된 유전자를 이용하여 환자의 유전 목록을 분석하고 각 환자를 위한 맞춤형 치료를 제공할 수 있기를 기대해 본다.

REFERENCES

1. Cohen SG, Blumenthal MN. Cooke and Vander Veer on heredity and sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:674-80.
2. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989;1:1292-5.
3. Kim KE. Genetics of atopy and asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1999; 9:343-50.
4. Holloway JW, Prescott SL. The origins of allergic disease. In: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A, editors. *Middleton's allergy essentials*. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. p. 29-50.
5. Koh YY, Lee MH, Kim CK, Min YG, Kim YK, Min KU, et al. A familial predisposition in bronchial hyperresponsiveness among patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 Pt 1):921-6.
6. Kim YK, Cho SH, Koh YY, Son JW, Jee YK, Lee MH, et al. Skin reactivity to inhalant allergens, total serum IgE levels, and bronchial responsiveness to methacholine are increased in parents of nonatopic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):311-6.
7. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S81-94.
8. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-320.
9. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consen-

- sus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-69.
10. Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9362-7.
 11. Shin HD, Kim LH, Park BL, Jung JH, Kim JY, Chung IY, et al. Association of eotaxin gene family with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet* 2003;12:1279-85.
 12. Shin HD, Kim LH, Park BL, Choi YH, Park HS, Hong SJ, et al. Association of interleukin 18 (IL18) polymorphisms with specific IgE levels to mite allergens among asthmatic patients. *Allergy* 2005;60:900-6.
 13. Chae SC, Park BL, Park CS, Ryu HJ, Yang YS, Lee SO, et al. Putative association of RUNX1 polymorphisms with IgE levels in a Korean population. *Exp Mol Med* 2006;38:583-8.
 14. Kim Y, Park CS, Shin HD, Choi JW, Cheong HS, Park BL, et al. A promoter nucleotide variant of the dendritic cell-specific DCNP1 associates with serum IgE levels specific for dust mite allergens among the Korean asthmatics. *Genes Immun* 2007;8:369-78.
 15. Park HW, Lee JE, Shin ES, Lee JY, Bahn JW, Oh HB, et al. Association between genetic variations of vascular endothelial growth factor receptor 2 and atopy in the Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:774-9.
 16. Kim HB, Lee YC, Lee SY, Jung J, Jin HS, Kim JH, et al. Gene-gene interaction between IL-13 and IL-13Ralpha1 is associated with total IgE in Korean children with atopic asthma. *J Hum Genet* 2006;51:1055-62.
 17. Kim ES, Kim SH, Kim KW, Park HS, Shin ES, Lee JE, et al. Involvement of Fc(epsilon)R1beta gene polymorphisms in susceptibility to atopy in Korean children with asthma. *Eur J Pediatr* 2009;168:1483-90.
 18. Sohn MH, Lee JH, Kim KW, Kim SW, Lee SH, Kim KE, et al. Genetic variation in the promoter region of chitinase 3-like 1 is associated with atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:449-56.
 19. Lee JH, Kim KW, Gee HY, Lee J, Lee KH, Park HS, et al. A synonymous variation in protease-activated receptor-2 is associated with atopy in Korean children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1326-34.e3.
 20. Kim KW, Park J, Lee JH, Lee HS, Lee J, Lee KH, et al. Association of genetic variation in chitotriosidase with atopy in Korean children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:444-9.e1.
 21. Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E, Baurecht H, Mempel M, Klopp N, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008;4:e1000166.
 22. Kim JH, Cheong HS, Park JS, Jang AS, Uh ST, Kim YH, et al. A genome-wide association study of total serum and mite-specific IgEs in asthma patients. *PLoS One* 2013;8:e71958.
 23. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
 24. Moffatt MF, Kabisch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470-3.
 25. Kang MJ, Yu HS, Seo JH, Kim HY, Jung YH, Kim YJ, et al. GSDMB/ORMDL3 variants contribute to asthma susceptibility and eosinophil-mediated bronchial hyperresponsiveness. *Hum Immunol* 2012;73:954-9.
 26. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet* 2011;43:887-92.
 27. Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, Marks GB, Hui J, Le Souëf P, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet* 2011;378:1006-14.
 28. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet* 2011;43:893-6.
 29. Kim SH, Cho BY, Park CS, Shin ES, Cho EY, Yang EM, et al. Alpha-T-catenin (CTNNA3) gene was identified as a risk variant for toluene diisocyanate-induced asthma by genome-wide association analysis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:203-12.
 30. Kim JH, Park BL, Cheong HS, Bae JS, Park JS, Jang AS, et al. Genome-wide and follow-up studies identify CEP68 gene variants associated with risk of aspirin-intolerant asthma. *PLoS One* 2010;5:e13818.
 31. Shin SW, Park J, Kim YJ, Uh ST, Choi BW, Kim MK, et al. A highly sensitive and specific genetic marker to diagnose aspirin-exacerbated respiratory disease using a genome-wide association study. *DNA Cell Biol* 2012;31:1604-9.
 32. Park BL, Kim TH, Kim JH, Bae JS, Pasaje CF, Cheong HS, et al. Genome-wide association study of aspirin-exacerbated respiratory disease in a Korean population. *Hum Genet* 2013;132:313-21.
 33. Kabisch M, Schedel M, Carr D, Woitsch B, Fritzsche C, Weiland SK, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:269-74.
 34. Yang IA, Savarimuthu S, Kim ST, Holloway JW, Bell SC, Fong KM. Gene-environmental interaction in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:75-82.
 35. Holloway JW, Savarimuthu Francis S, Fong KM, Yang IA. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology* 2012;17:590-600.
 36. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, Kreiner-Møller E, Mercader JM, Belgrave D, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 2014;46:51-5.
 37. Lee SH, Kang MJ, Yu HS, Hong K, Jung YH, Kim HY, et al. Association between recent acetaminophen use and asthma: modification by polymorphism at TLR4. *J Korean Med Sci* 2014;29:662-8.
 38. Kang SH, Jung YH, Kim HY, Seo JH, Lee JY, Kwon JW, et al. Effect of paracetamol use on the modification of the development of asthma by reactive oxygen species genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:364-9.e1.
 39. Zhang Y, Moffatt MF, Cookson WO. Genetic and genomic approaches to asthma: new insights for the origins. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:6-13.
 40. Kim TH, An SH, Cha JY, Shin EK, Lee JY, Yoon SH, et al. Association of 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 4 (5-HT4) gene polymorphisms with asthma. *Respirology* 2011;16:630-8.
 41. Lee SH, Chang HS, Jang AS, Park SW, Park JS, Uh ST, et al. The association of a single-nucleotide polymorphism of the IL-2 inducible T-cell Kinase gene with asthma. *Ann Hum Genet* 2011;75:359-69.
 42. Kim JH, Cheong HS, Park BL, Bae JS, Jung S, Yoon SH, et al. A new association between polymorphisms of the SLC6A7 gene in the chromosome 5q31-32 region and asthma. *J Hum Genet* 2010;55:358-65.
 43. Oh SH, Park SM, Lee YH, Cha JY, Lee JY, Shin EK, et al. Association of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene polymorphisms with the development of asthma. *Respir Med* 2009;103:1020-4.
 44. Jung JS, Park BL, Cheong HS, Bae JS, Kim JH, Chang HS, et al. Association of IL-17RB gene polymorphism with asthma. *Chest* 2009;135:1173-80.
 45. Cheong HS, Kim LH, Park BL, Choi YH, Park HS, Hong SJ, et al. Association analysis of interleukin 5 receptor alpha subunit (IL5RA) polymorphisms and asthma. *J Hum Genet* 2005;50:628-34.
 46. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Wang HJ, Kim YJ, et al. Associa-

- tion of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet* 2004;13:397-403.
47. Lee SG, Kim BS, Kim JH, Lee SY, Choi SO, Shim JY, et al. Gene-gene interaction between interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha in Korean children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1202-8.
 48. Sohn MH, Kim SH, Kim KW, Jee HM, Park HS, Kim KE. RANTES gene promoter polymorphisms are associated with bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma. *Lung* 2008;186:37-43.
 49. Sohn MH, Kim SH, Song TW, Kim KW, Kim ES, Park HS, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 gene polymorphisms confer susceptibility to atopic asthma in Korean children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:542-7.
 50. Kim YK, Park HW, Yang JS, Oh SY, Chang YS, Shin ES, et al. Association and functional relevance of E237G, a polymorphism of the high-affinity immunoglobulin E-receptor beta chain gene, to airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 2007;37:592-8.
 51. Kim YK, Oh HB, Lee EY, Gho YS, Lee JE, Kim YY. Association between a genetic variation of CC chemokine receptor-2 and atopic asthma. *Allergy* 2007;62:208-9.
 52. Kim HK, Jang TW, Jung MH, Park HW, Lee JE, Shin ES, et al. Association between genetic variations of the transforming growth factor β receptor type III and asthma in a Korean population. *Exp Mol Med* 2010;42:420-7.
 53. Du R, Litonjua AA, Tantisira KG, Lasky-Su J, Sunyaev SR, Klanderman BJ, et al. Genome-wide association study reveals class I MHC-restricted T cell-associated molecule gene (CRTAM) variants interact with vitamin D levels to affect asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:368-73, 373.e1-5.
 54. Canova C, Dunster C, Kelly FJ, Minelli C, Shah PL, Caneja C, et al. PM10-induced hospital admissions for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: the modifying effect of individual characteristics. *Epidemiology* 2012;23:607-15.
 55. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, Koppelman GH, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:757-60.
 56. Lee SH, Jang AS, Woo Park S, Park JS, Kim YK, Uh ST, et al. Genetic effect of single-nucleotide polymorphisms in the PPARGC1B gene on airway hyperreactivity in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1533-44.
 57. Lee JH, Park HS, Park SW, Jang AS, Uh ST, Rhim T, et al. ADAM33 polymorphism: association with bronchial hyper-responsiveness in Korean asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2004;34:860-5.
 58. Kim KW, Lee KE, Hong JY, Kim MN, Heo WI, Sohn MH, et al. Involvement of IL-10 gene promoter polymorphisms in the susceptibility for childhood asthma. *Lung* 2011;189:417-23.
 59. Park HW, Lee JE, Kim SH, Kim YK, Min KU, Kim YY, et al. Genetic variation of IL13 as a risk factor of reduced lung function in children and adolescents: a cross-sectional population-based study in Korea. *Respir Med* 2009;103:284-8.
 60. Hong SJ, Lee SY, Kim HB, Kim JH, Kim BS, Choi SO, et al. IL-5 and thromboxane A2 receptor gene polymorphisms are associated with decreased pulmonary function in Korean children with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:758-63.
 61. Gerrard JW, Vickers P, Gerrard CD. The familial incidence of allergic disease. *Ann Allergy* 1976;36:10-5.
 62. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Cho HJ, Kim S, Shin ES, et al. IL-5 and IL-5 receptor alpha polymorphisms are associated with atopic dermatitis in Koreans. *Allergy* 2007;62:934-42.
 63. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Park GT, Yang HS, Jang HY, et al. An association between IL-9 and IL-9 receptor gene polymorphisms and atopic dermatitis in a Korean population. *J Dermatol Sci* 2011;62:16-21.
 64. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Kim S, Kim S, Shin ES, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the IL-12 (IL-12A and B) and IL-12 receptor (IL-12Rbeta1 and beta2) genes and gene-gene interactions with atopic dermatitis in Koreans. *J Dermatol Sci* 2010;57:199-206.
 65. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Kim HJ, Seo EY, Jang HY, et al. Association of polymorphisms in genes encoding IL-4, IL-13 and their receptors with atopic dermatitis in a Korean population. *Exp Dermatol* 2011;20:915-9.
 66. Kim E, Lee JE, Namkung JH, Park JH, Kim S, Shin ES, et al. Association of the single-nucleotide polymorphism and haplotype of the interleukin 18 gene with atopic dermatitis in Koreans. *Clin Exp Allergy* 2007;37:865-71.
 67. Lee HJ, Ha SJ, Han H, Kim JW. Distribution of HLA-A, B alleles and polymorphisms of TAP and LMP genes in Korean patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1867-74.
 68. Kim E, Lee JE, Namkung JH, Kim PS, Kim S, Shin ES, et al. Single nucleotide polymorphisms and the haplotype in the DEFBI gene are associated with atopic dermatitis in a Korean population. *J Dermatol Sci* 2009;54:25-30.
 69. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Byun JY, Kim S, Shin ES, et al. Hint for association of single nucleotide polymorphisms and haplotype in SPINK5 gene with atopic dermatitis in Koreans. *Exp Dermatol* 2010;19:1048-53.
 70. Cho HR, Uhm YK, Kim HJ, Ban JY, Chung JH, Yim SV, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) polymorphism is associated with atopic dermatitis susceptibility in a Korean population. *Int J Immunogenet* 2011;38:145-50.
 71. Lee HS, Kim SH, Kim KW, Baek JY, Park HS, Lee KE, et al. Involvement of human histamine N-methyltransferase gene polymorphisms in susceptibility to atopic dermatitis in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:31-6.
 72. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Huh IS, Park T, Shin ES, et al. Single nucleotide polymorphism in the FLT4 gene is associated with atopic dermatitis in Koreans. *Cytokine* 2013;62:110-4.
 73. Kim JS, Choi J, Hahn HJ, Lee YB, Yu DS, Kim JW. Association of macrophage migration inhibitory factor polymorphisms with total plasma IgE levels in patients with atopic dermatitis in Korea. *PLoS One* 2016;11:e0162477.
 74. Kim JS, Lee SY, Hahn HJ, Lee YB, Yu DS, Kim JW. Association of single-nucleotide polymorphisms of the MBL2 with atopic dermatitis in Korean patients. *Ann Dermatol* 2017;29:571-7.
 75. Sohn MH, Song JS, Kim KW, Kim ES, Kim KE, Lee JM. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2007;150:106-8.
 76. Chung J, Oh SY, Shin YK. Association of glutathione-S-transferase polymorphisms with atopic dermatitis risk in preschool age children. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1475-81.
 77. Heo WI, Park KY, Jin T, Lee MK, Kim M, Choi EH, et al. Identification of novel candidate variants including COL6A6 polymorphisms in early-onset atopic dermatitis using whole-exome sequencing. *BMC Med Genet* 2017;18:8.
 78. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
 79. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38:337-42.
 80. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP,

- et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
81. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Mangan NE, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet* 2009;41:602-8.
 82. Yu HS, Kang MJ, Jung YH, Kim HY, Seo JH, Kim YJ, et al. Mutations in the filaggrin are predisposing factor in Korean children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:211-5.
 83. Kim SY, Yang SW, Kim HL, Kim SH, Kim SJ, Park SM, et al. Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene & atopic dermatitis. *Indian J Med Res* 2013;138:922-7.
 84. Park KY, Park MK, Seok J, Li K, Seo SJ. Clinical characteristics of Korean patients with filaggrin-related atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:595-600.
 85. Söderhäll C, Marenholz I, Kerscher T, Rüschenhoff F, Esparza-Gordillo J, Worm M, et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 2007;5:e242.
 86. Sun LD, Xiao FL, Li Y, Zhou WM, Tang HY, Tang XF, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet* 2011;43:690-4.
 87. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2011;44:187-92.
 88. Kim KW, Myers RA, Lee JH, Igartua C, Lee KE, Kim YH, et al. Genome-wide association study of recalcitrant atopic dermatitis in Korean children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:678-84.e4.
 89. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, Kumar A, McArdle WL, Imboden M, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:996-1005.
 90. Andiappan AK, Wang de Y, Anantharaman R, Parate PN, Suri BK, Low HQ, et al. Genome-wide association study for atopy and allergic rhinitis in a Singapore Chinese population. *PLoS One* 2011;6:e19719.
 91. Bunyavanich S, Shargorodsky J, Celedón JC. A meta-analysis of Th2 pathway genetic variants and risk for allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:378-87.
 92. Kim JJ, Min JY, Lee JH. Polymorphisms in the IL-13 and IL-4 receptor alpha genes and allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:395-9.
 93. Lee HM, Park SA, Chung SW, Woo JS, Chae SW, Lee SH, et al. Interleukin-18/-607 gene polymorphism in allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1085-8.
 94. Chae SC, Park YR, Li CS, Lee JH, Yang YS, Zhang Q, et al. Analysis of the variations in IL-28RA gene and their association with allergic rhinitis. *Exp Mol Med* 2006;38:302-9.
 95. Kim JJ, Lee JH, Jang CH, Kim YS, Chae SC, Chung HT, et al. Chemokine RANTES promoter polymorphisms in allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2004;114:666-9.
 96. Chae SC, Park YR, Oh GJ, Lee JH, Chung HT. The suggestive association of eotaxin-2 and eotaxin-3 gene polymorphisms in Korean population with allergic rhinitis. *Immunogenetics* 2005;56:760-4.
 97. Chae SC, Park YR, Lee YC, Lee JH, Chung HT. The association of TIM-3 gene polymorphism with atopic disease in Korean population. *Hum Immunol* 2004;65:1427-31.
 98. Li CS, Chae SC, Lee JH, Zhang Q, Chung HT. Identification of single nucleotide polymorphisms in FOXP1 and their association with allergic rhinitis. *J Hum Genet* 2006;51:292-7.
 99. Kim KR, Cho SH, Choi SJ, Jeong JH, Lee SH, Park CW, et al. TAP1 and TAP2 gene polymorphisms in Korean patients with allergic rhinitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:825-31.
 100. Kang I, An XH, Oh YK, Lee SH, Jung HM, Chae SC, et al. Identification of polymorphisms in the RNase3 gene and the association with allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:391-5.
 101. Kang I, Oh YK, Lee SH, Jung HM, Chae SC, Lee JH. Identification of polymorphisms in the Toll-like receptor gene and the association with allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:385-9.
 102. Kim WK, Kwon JW, Seo JH, Kim HY, Yu J, Kim BJ, et al. Interaction between IL13 genotype and environmental factors in the risk for allergic rhinitis in Korean children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:421-6.e5.
 103. Seo JH, Kim HY, Jung YH, Lee E, Yang SI, Yu HS, et al. Interactions between innate immunity genes and early-life risk factors in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:241-8.
 104. Taylor DR, Hancox RJ, McRae W, Cowan JO, Flannery EM, McLachlan CR, et al. The influence of polymorphism at position 16 of the beta2-adrenoceptor on the development of tolerance to beta-agonist. *J Asthma* 2000;37:691-700.
 105. Portelli M, Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert Rev Respir Med* 2012;6:223-36.
 106. Cho SH, Oh SY, Bahn JW, Choi JY, Chang YS, Kim YK, et al. Association between bronchodilating response to short-acting beta-agonist and non-synonymous single-nucleotide polymorphisms of beta-adrenoceptor gene. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1162-7.
 107. Kim MH, Kim SH, Kim YK, Hong SJ, Min KU, Cho SH, et al. A polymorphism in the histone deacetylase 1 gene is associated with the response to corticosteroids in asthmatics. *Korean J Intern Med* 2013;28:708-14.
 108. Kim JH, Lee SY, Kim HB, Jin HS, Yu JH, Kim BJ, et al. TBXA2R gene polymorphism and responsiveness to leukotriene receptor antagonist in children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:51-9.
 109. Lockett GA, Patil VK, Soto-Ramirez N, Ziyab AH, Holloway JW, Karmaus W. Epigenomics and allergic disease. *Epigenomics* 2013;5:685-99.
 110. Kim YJ, Park SW, Kim TH, Park JS, Cheong HS, Shin HD, et al. Genome-wide methylation profiling of the bronchial mucosa of asthmatics: relationship to atopy. *BMC Med Genet* 2013;14:39.
 111. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.