

RESEARCH UPDATE

영아형 염증성 장질환은 조혈모세포이식으로 완치 가능한가?

고재성

서울대학교 의과대학 소아과학교실

Is Infantile Inflammatory Bowel Disease Curable with Hematopoietic Stem Cell Transplantation?

Jae Sung Ko

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

Article: Loss of Interleukin-10 Signaling and Infantile Inflammatory Bowel Disease: Implications for Diagnosis and Therapy (*Gastroenterology* 2012;143:347-355)

요약: 염증성 장질환은 유전적 소인을 가진 사람에서 환경 인자에 의해 만성적인 장의 염증이 발생하는 다유전자(multigenic) 질환으로 알려져 있다. Genome-wide association study (GWAS)를 통해 크론병과 궤양성 대장염과 연관된 유전자다형성(genetic polymorphism)이 100개 이상 발견되었다. 반면에 영아기에 발병하는 염증성 장질환에서 단일유전자(monogenic) 질환이 밝혀졌는데, interleukin-10 receptor (IL-10R)와 interleukin-10 (IL-10) 유전자의 돌연변이가 보고되었다. 이 연구¹에서는 조기(5세 이전)에 발병한 66명의 염증성 장질환 환자를 대상으로 *IL-10R1*, *IL-10R2*, *IL-10* 유전자를 염기서열분석하고 말초혈액을 이용하여 기능분석을 시행하여 동종조혈모세포이식의 치료효과를 평가하였다. 16명의 환자에서 IL-10 관련유전자의 돌연변이가 확인되었는데, 5명은 *IL-10R1*, 8명은 *IL-10R2*, 3명은 *IL-10* 유전자의 돌연변이를 가지고 있었다. 이 중에서 9개의 돌연변이는 이전에 보고되지 않은 것이었다. 돌연변이가 발견된 환자들은 생후 3개월 이내에 중증의 진행성 대장염으로 발병하였고 성장부진, 반복적인 발열과 감염, 농양, 항문주위 치루, 모낭염이 동반되었으며 장관영양, 면역억제제, 장루, 장절제 등 여러 가지 치료에 반응하지 않았다. *IL-10R* 돌연변이 환자에서 채취한 말초혈

액단핵세포는 IL-10으로 자극하더라도 signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)의 인산화가 유도되지 않아 IL-10이 매개하는 신호전달에 장애가 발생하였다. 또한 IL-10과 lipopolysaccharide (LPS)로 동시에 자극했을 때 IL-10에 의존적인 음 피먹임(negative feedback) 조절이 되지 않아서 tumor necrosis factor (TNF)- α 의 분비가 억제되지 않았다. 면역억제 치료와 수술에 반응하지 않는 IL10-R 결핍 환자 5명을 대상으로 동종조혈모세포이식을 시행하였다. 이식 2년 후 4명에서 완전한 임상관해가 지속되었고 1명에서는 대장염이 호전되었으나 치루가 치유되지 않았다. 이식 받은 환자의 말초혈액단핵세포 기능분석에서 STAT3의 인산화가 이루어졌고, IL-10과 LPS 동시 자극에 TNF- α 의 분비가 억제되었다. 이것은 조혈모세포이식 후에 IL-10R가 매개하는 신호전달이 회복된 것을 의미한다. 결론으로 영아기에 발병하고 항문주위 병변이 있는 염증성 장질환 환자는 *IL-10*, *IL-10R* 유전자검사를 시행해야 하고, 동종조혈모세포이식이 IL-10R 결핍 환자에서 지속적 관해를 유도할 수 있다.

해설: 염증성 장질환은 청소년기와 젊은 성인에서 흔히 발병하는데, 어린 소아에서의 발병이 증가하고 있다. 1세 이전의 영

© 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.

교신저자: 고재성, 110-744, 서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교 어린이병원 소아청소년과

Correspondence to: Jae Sung Ko, Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. Tel: +82-2-2072-2197, Fax: +82-2-743-3455, E-mail: kajs@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

아기에 발병하는 영아형 염증성 장질환 환자는 심한 대장염과 항문 주위 병변을 보이며 통상적인 면역억제제에 반응하지 않아 대장절제술을 비롯한 수술을 많이 시행하는 특징을 보이고 있다. Glocker 등²은 영아형 염증성 장질환 환자 4명에서 연관분석(linkage analysis)을 통해서 *IL-10R1*, *IL-10R2* 유전자 돌연변이가 IL-10 신호전달에 장애를 일으키는 것을 밝혀냈다. 이 환자들은 모낭염, 관절염, 감염이 반복되는데, 혈청 면역글로블린, T 세포, B 세포를 비롯한 면역검사에서는 큰 이상을 보이지 않았다. 같은 연구진은 2명의 영아형 염증성 장질환에서 *IL-10* 돌연변이를 발견하였다.³ Begue 등⁴은 13명의 영아형 염증성 장질환 환자 중 2명에서 *IL-10R* 돌연변이를 발견하였고, 이 환자들에서 IL-10과 LPS 자극에 IL-8의 분비가 억제되지 않지만, 소아와 성인 염증성 장질환 환자에서는 IL-10과 LPS 자극에 IL-8의 분비가 정상적으로 억제되어 영아형과 소아성인 질환의 기전이 다르다는 것을 밝혀냈다. 또한 IL-10R2가 IL-22의 수용체를 공유하기 때문에 피부의 면역을 조절하는 IL-22 신호전달에 장애를 일으켜서 IL-10R2 결핍 환자에게 모낭염이 많이 발생한다고 추정하였다. Engelhardt 등⁵은 7명의 *IL-10R*, *IL-10* 돌연변이 환자를 보고하였고, exome sequencing을 이용하여 신생아 발병 크론병에서 *IL-10R1* 돌연변이가 보고되었는데,⁶ 외국의 경우 근친관계가 대부분이었다. 우리 연구팀은 신생아기에 발병한 우리나라 환자 3명에서 *IL-10R1* 돌연변이를 보고한 바 있다.⁷

IL-10은 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12와 같은 친염증성 사이토카인의 분비를 억제하는 가장 중요한 항염증성 사이토카인이다. IL-10의 신호전달 체계에는 IL-10R1과 IL-10R2가 필요하고, 이들 경로에 관여하는 유전자 중 어느 하나에 기능의 손실을 가져오는 돌연변이가 있으면 신호전달이 이루어지지 못한다. IL-10이나 IL-10R2가 결핍된 생쥐에서는 심한 소장염(enterocolitis)이 발생하여⁸ 염증성 장질환의 동물모델로 사용되고 있다. 성인 GWAS에서 *IL-10* 단일염기다형태(single nucleotide polymorphism)가 궤양성 대장염의 연관 유전자로 밝혀져 성인 염증성 장질환의 병인에서도 IL-10이 중요한 역할을 한다.⁹ 소아 GWAS에서 *IL-10* 단일염기다형태가 크론병의 연관유전자로 보고되었고,¹⁰ *IL-10R1* 단일염기다형태가 6세 미만에 발병한 궤양성 대장염과 연관성을 보였다.¹¹

장관에서 IL-10은 주로 regulatory T cell (Treg)로부터 유래되는데, Treg는 장내 세균총과 음식항원에 의한 만성 자극을 조절한다. *FOXP3* 유전자 돌연변이는 CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg의 결핍을 일으켜서 자가면역 장애가 발생하는데 영아기에 물설사, 혈성 설사의 증상을 보인다. *XIAP*, *NCF1* 결핍 같은 단일유전질환도 영아형 염증성 장질환과 비슷한 증상이 나타난다.¹² 이번 논문¹에서도 영아기 발병 환자 중 1/3에서만 IL-10 관련 유전자 돌연변이가 발견되므로 영아

형 염증성 장질환의 원인이 이질적임을 알 수 있다.

이번 연구¹ 외에 IL-10 결핍 환자 2명과 IL-10R 결핍 환자 1명에서 동종조혈모세포이식을 시행하여 관해유지 중이다.⁵ 이러한 성공적인 결과는 조혈모세포에서의 IL-10 신호전달이 장관의 염증을 조절하는 데 중요함을 시사한다. 2년의 단기 추적기간에 좋은 성적을 보이지만 조혈모세포이식이 장관, 피부, 관절 병변을 장기간 완치시킬 수 있는가는 추적관찰이 필요하다. 영아형 염증성 장질환의 원인 유전자가 다양하므로 IL-10 신호전달의 유전자 돌연변이를 확인한 후 조혈모세포이식을 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2012;143:347-355.
2. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033-2045.
3. Glocker EO, Frede N, Perro M, et al. Infant colitis—it's in the genes. *Lancet* 2010;376:1272.
4. Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, et al. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1544-1555.
5. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, et al. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:825-830.
6. Mao H, Yang W, Lee PP, et al. Exome sequencing identifies novel compound heterozygous mutations of IL-10 receptor 1 in neonatal-onset Crohn's disease. *Genes Immun* 2012;13:437-442.
7. Shim JO, Hwang S, Yang HR, et al. Interleukin-10 receptor mutations in children with neonatal-onset Crohn's disease and intractable ulcerating enterocolitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1235-1240.
8. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:263-274.
9. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:1319-1323.
10. Amre DK, Mack DR, Morgan K, et al. Interleukin 10 (IL-10) gene variants and susceptibility for paediatric onset Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1025-1031.
11. Moran CJ, Walters TD, Guo CH, et al. IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:115-123.
12. Denson LA. How does knowledge from translational research impact our clinical care of pediatric inflammatory bowel disease patients? *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:275-281.