

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 유전자다형체(genetic polymorphism)가 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 연구<sup>1</sup>에서는 초기(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)- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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: kjs@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 등<sup>2</sup>은 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.<sup>3</sup> Begue 등<sup>4</sup>은 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 등<sup>5</sup>은 7명의 *IL-10R*, *IL-10* 돌연변이 환자를 보고하였고, exome sequencing을 이용하여 신생아 발병 크론병에서 *IL-10R1* 돌연변이가 보고되었는데,<sup>6</sup> 외국의 경우 근친관계가 대부분이었다. 우리 연구팀은 신생아기에 발병한 우리나라 환자 3명에서 *IL-10R1* 돌연변이를 보고한 바 있다.<sup>7</sup>

IL-10은 TNF- $\alpha$ , 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 발생하여<sup>8</sup> 염증성 장질환의 동물모델로 사용되고 있다. 성인 GWAS에서 *IL-10* 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism)가 궤양성 대장염의 연관 유전자로 밝혀져 성인 염증성 장질환의 병인에서도 IL-10이 중요한 역할을 한다.<sup>9</sup> 소아 GWAS에서 *IL-10* 단일염기다형성이 크론병의 연관유전자로 보고되었고,<sup>10</sup> *IL-10R1* 단일염기다형성이 6세 미만에 발병한 궤양성 대장염과 연관성을 보였다.<sup>11</sup>

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

형 염증성 장질환의 원인이 이질적임을 알 수 있다.

이번 연구<sup>1</sup> 외에 IL-10 결핍 환자 2명과 IL-10R 결핍 환자 1명에서 동종조혈모세포이식을 시행하여 관해유지 중이다.<sup>5</sup> 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.