

## 한국인 베체트병 환자에서 T-bet 유전자 다형성에 관한 연구

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 분당병원 내과학교실<sup>2</sup>,  
한림대학교 의과대학 강동성심병원 내과학교실<sup>3</sup>, 가천의과학대학교 길병원 내과학교실<sup>4</sup>

황재희<sup>1</sup> · 송주경<sup>1</sup> · 유인설<sup>1</sup> · 송승택<sup>1</sup> · 김진현<sup>1</sup> · 이윤종<sup>2</sup>  
배영덕<sup>3</sup> · 최효진<sup>4</sup> · 백한주<sup>4</sup> · 강성욱<sup>1</sup>

= Abstract =

### Associations between TBX21 Gene Polymorphisms and Korean Patients with Behçet's Disease

Jae Hee Hwang<sup>1</sup>, Ju Kyoung Song<sup>1</sup>, In Seol Yoo<sup>1</sup>, Seung Taek Song<sup>1</sup>, Jin Hyun Kim<sup>1</sup>,  
Yun Jong Lee<sup>2</sup>, Young Deok Bae<sup>3</sup>, Hyo Jin Choi<sup>4</sup>, Han Joo Baek<sup>4</sup>, Seong Wook Kang<sup>1</sup>

*Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine,  
Daejeon<sup>1</sup>, Seoul National University College of Medicine, Bundang Hospital, Seongnam<sup>2</sup>,  
Hallym University College of Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul<sup>3</sup>,  
Gil Medical Center, Gachon University of Medicine and Science, Incheon<sup>4</sup>, Korea*

**Objective:** Behçet's disease (BD) is a chronic systemic inflammatory disease with unknown etiology. A number of clinical and laboratory findings suggest a strongly polarized Th1 immune response in BD. T-bet is a newly identified Th1 specific T-box transcription factor selectively expressed in Th1 cells. However, it is not yet clear whether the T-bet protein is involved in the proposed Th1-mediated pathogenesis of BD at the transcriptional level. Therefore, this study investigated the potential associations of two single nucleotide polymorphisms (SNPs) at positions -99 (C/G) and -1993 (T/C) in the exon and promoter regions of the TBX21 gene with susceptibility to BD in the Korean population.

**Methods:** 105 patients with BD and 105 healthy controls were studied. All subjects were genotyped using restriction fragment length polymorphism analysis. The genotypes of the two groups were compared with the chi-square or Fisher's exact tests.

**Results:** The genotypic and allelic distributions of the two SNPs did not differ significantly between the two groups. Furthermore, no associations between the polymorphisms and clinical

<접수일 : 2010년 5월 24일, 수정일 (1차 : 2010년 7월 12일, 2차 : 2010년 7월 27일) 심사통과일 : 2010년 7월 27일 >

※통신저자 : 강 성 욱

대전시 중구 대사동 640번지

충남대학교병원 내과

Tel : 042) 280-8018, Fax : 042) 257-5753, E-mail : kangsw@cnuh.co.kr

manifestations were found, except a central nervous system manifestation and arthritis. Furthermore, no associations between the polymorphisms and severity were identified.

**Conclusion:** TBX21 gene polymorphisms were not associated with susceptibility, clinical manifestations, or severity of BD in the Korean population.

**Key Words:** TBX21 gene polymorphisms, Behçet's disease

## 서 론

베체트병은 재발하는 구강 궤양, 성기 궤양, 포도막염 및 피부 병변을 특징으로 하는 만성 염증성 질환이다. 경미한 증상부터 실명을 일으키는 포도막염, 장궤양에 의한 천공, 동맥류 및 심부정맥 혈전과 같은 심혈관계 증상, 그리고 신경계 질환 등 주요 장기를 침범하는 심한 증상까지 다양한 임상 양상을 보인다. 조직학적으로는 특징적인 혈관염, 중성구의 과활성화 등을 특징으로 한다 (1).

베체트병의 원인은 많은 연구에도 불구하고 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 유전적 소인으로는 특정 유전자가 명확히 밝혀져 있지는 않지만 HLA-B51과의 연관성이 알려져 있다 (1,2). 우리나라에서는 가족력이 있는 환자의 비율이 10~15%로, 외국보다 높은 비율로 보고되어 있다 (3-5).

면역학적 요인으로는 T세포의 비정상적인 활성화와 이에 따른 시토카인의 과다생성, 호중구의 과도한 활성화가 있다. 호중구는 Pathergy 양성 반응, 농포성 병변 및 앞방축농(hypopyon) 등 베체트병의 전형적인 병변에 많이 침윤되어 있다 (1,6). 호중구가 과활성화 되면 화학주성(chemotaxis), 과산화물의 생성 및 부착분자의 발현이 증가되는 등 정상인에 비해 과반응성을 보이고, 조직손상을 유발해 베체트병의 병인에 중요한 역할을 하게 된다 (7,8).

베체트병에서 T세포의 역할은 매우 중요하다. CD4 양성 helper T세포(Th)는 항원에 반응하여 여러 아형의 세포(Th1, Th2, Th17 등)로 분화되는데, 체내의 면역 항상성을 유지하려면 이들 세포의 균형을 유지하는 것이 중요하다. 이 항상성이 유지되지 못하고 Th1세포에서 시토카인이 과다하게 생성되는 경우 지연형 과민 반응과 자가 면역 질환이 발생할 수 있다 (9,10).

T-bet 전사인자는 Th1세포에만 발현되는 T-box 계

열의 Th1 특이성 전사 인자이다. T-bet 전사인자는 T세포에서 감마인터페론(IFN- $\gamma$ ) 생성을 유도하고, 또한 인터루킨 (IL)-4와 IL-5의 생성을 억제하여 naïve T세포가 Th1세포로 분화하도록 하여 Th1세포 반응을 증진시켜 준다 (9,10). 따라서 T세포에 의한 자가 면역 반응이 병인인 천식 (10), 제1형 당뇨병 (11), 염증성 관절염 (12), 다발성 경화증 (13) 등에서 T-bet 전사인자의 유전적 다형성이 발병과 연관이 있다는 연구들이 보고되어 있다.

그러나 베체트병에서는 HLA-B51외에는 유전적 소인으로 명확히 밝혀진 것이 없다. 베체트병에서 염증 반응은 주로 Th1 시토카인에 의해 조절되는데, 이 중 T-bet 전사인자의 유전적 다형성으로 인해서 유전자의 전사 활성도가 높아지는 것이 베체트병의 발병과 연관이 있을 것이라는 가설에 대해 많은 연구가 진행 중이다.

본 논문에서는 한국인 베체트병에서 T-bet 유전자의 TBX-99C/G, TBX-1993T/C 다형성을 관찰하였고, 건강 대조군과의 비교를 통하여 T-bet 유전자의 다형성에 따른 베체트병에 대한 감수성, 각각의 임상상 및 질환의 중증도에 대한 연관성을 밝히고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

총 105명(남자 44명, 여자 61명)의 환자들을 대상으로 하였으며 이들은 모두 1990년 International study group for Behçet's disease의 진단 기준을 만족하였다 (14). 건강 대조군은 베체트병 환자의 성별 및 연령에 맞추어서 선정하였다. 환자군은 연구에 참여하기 전 모두 사전 동의를 얻었으며 대조군의 경우 자발적인 건강 공여자로부터 혈액을 채취한 경우 사전 동의를 받았다. 그리고 일부의 대조군 혈액은 병원에 건강 검진을 위해 방문하여 채혈하고 검사한 다

을 남은 샘플을 이용하였고, 이 사항은 주관 기관의 임상연구 윤리위원회의 심사를 통해 승인을 얻은 다음 연구를 진행하였다.

## 2. 혈액 채취 및 유전자형 분석

유전자 분석을 위해 베체트병 환자 및 대조군의 말초 정맥에서 혈액을 채취하였고, QIAamp DNA Blood kits (Qiagen, Valencia, USA)를 이용하여 DNA를 추출하였다. Polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 분석법을 이용하여 유전자형 분석을 하였다.

TBX-99C/G (His33Gln; refSNP ID rs2240017) 유전자형 분석을 위한 시발체(primer)의 구성은 Forward primer 5'-GTAGGCGTAGGCTCCAAGGA-3', Reverse primer 5'-CTGCGACTCTAGTGACAGCG-3'였다. 460 bp의 PCR 생성물을 forward primer, reverse primer, 4 unit의 Echo47III 제한효소(New England Biolabs Inc., Beverly, USA)와 함께 37°C에서 하룻밤 반응을 시켰다. 반응이 끝난 용액은 2% 한천겔을 이용하여 전기영동을 한 후 ethidium bromide로 염색하여 자외선 투과기를 이용하여 판독하였다. 판독 결과 C 대립유전자의 경우 131 및 329 bp로 잘라진 PCR 생성물이 관찰되었고, PCR 생성물을 bidirectional direct sequencing을 시행하여 20개 검체의 유전자형과 100% 일치함을 확인하였다.

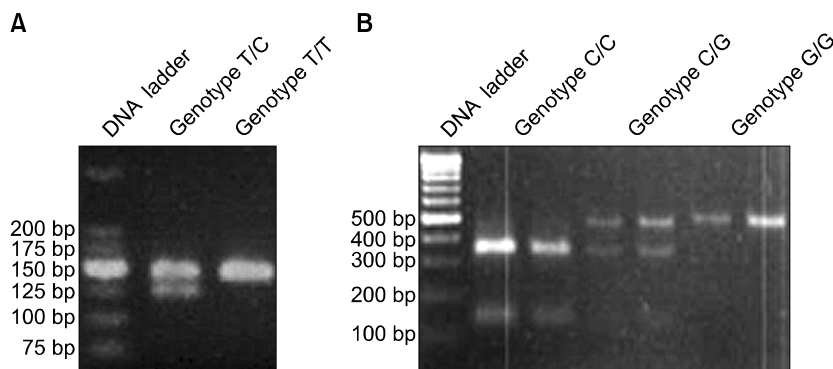
TBX-1993T/C (refSNP ID rs4794067)의 유전자형 분석을 위한 시발체의 구성은 Forward primer: 5'-GGTCTTACTGAAAGCTCTCA-3', Reverse primer: 5'-TCTCCTCCCCAACACCTTACGC-3'였다. 157 bp의 PCR 생성물을 forward primer, reverse primer, 4 unit의 Hha

I 제한효소(New England Biolabs Inc., Beverly, USA)와 함께 37°C에서 하룻밤 반응을 시켰다. 반응이 끝난 용액은 2% 한천겔(2% agarose mixed with 0.5% AgarPlus®)을 이용하여 전기영동을 한 후 ethidium bromide로 염색하여 자외선 투과기를 이용하여 판독하였다(그림 1). 판독 결과, C 대립유전자의 경우 21 및 136 bp로 잘라진 PCR 생성물이 관찰되었다. Sequencing 용 forward primer CTCCTAGGGAATCAGTCATTACAG, reverse primer CCAGCTCTACATTTCTGTC CC로 PCR 증폭을 시행하여 408 bp 크기의 산물을 얻은 후 bidirectional direct sequencing으로 20개의 검체 유전자형이 100% 일치함을 확인하였다.

## 3. 임상 양상의 분류

베체트병의 진단 기준에 포함되는 구강 궤양, 성기 궤양, 안구 병변, 피부 병변, Pathergy 반응 검사 외에도 근골격계 질환, 심혈관 질환, 신경계 질환 및 위장관계 질환의 유무에 대해서도 조사를 하였다. 근골격계 질환에는 만성 또는 간헐적인 관절염을 구분하여 포함하였고 심혈관 질환에는 동맥 폐쇄, 동맥 협착, 동맥류, 심부정맥 혈전증, 표재정맥 혈전증, 심근염, 심장 판막질환을 포함하였다. 신경계 질환에는 뇌졸중, 무균성 뇌막염, 뇌 자기공명영상 촬영 결과 실질의 병변이 있는 경우를 포함하였고 위장관계 질환은 상부 위장관 및 대장 내시경에서 궤양이 발견된 경우를 포함하였다. 이러한 임상 양상을 유전자형에 따라 비교 분석하였다.

환자군을 이전의 연구에서 사용된 기준에 따라 세 개의 그룹(경도, 중등도, 중증도)으로 나누어 중증도를 다음과 같이 분류하였다 (15). 1) 경도: 피부 또는



**Fig. 1.** Agarose gel electrophoresis of Eco47III or HhaI digested PCR products. The analysis showed two TBX21-1993 T/C polymorphic genotypes (A) and three TBX21-99 C/G polymorphic genotypes (B).

점막 병변이나 급성 관절염만을 가진 환자, 2) 중등도: 다음 항목 중 한 가지 이상을 가진 환자: i) Snellen scale에서 0.5 이상의 잔여 시력이 남은 포도막염, ii) 하지의 심부정맥 혈전증, iii) 만성 관절질환, 3) 중증도: 다음 항목 중 한 가지 이상을 가진 환자: i) 1년에 1회 이상의 포도막염이 발생하며 Snellen scale에서 0.5 미만의 잔여 시력이 남거나 완전히 시력을 상실한 경우, ii) 대뇌정맥 혈전증(Cerebral venous sinus thrombosis)을 포함한 신경학적 질환, iii) 상대정맥이나 간정맥을 포함한 하대정맥의 혈전증, iv) 대동맥류와 대동맥 협착, v) 2차성 유전분증.

#### 4. 통계처리

모든 통계 분석에는 SPSS 11.0 for window를 이용하였다. 베체트병 환자와 건강 대조군 사이의 TBX-99C/G, -1993T/C 유전자 다형성과 베체트병의 발생에 대한 관계, 각 각의 대립유전자와 유전자형에 따른 임상상과의 관계 및 중증도를 평가하기 위해 Fischer's exact test와 Chi-square test를 이용하였다. 통계학적 유의성의 수준은 p값이 0.05 미만인 경우를 의미 있는 것으로 하였다.

**Table 1.** Characteristics of the patients with Behçet's disease (n=105)

Age (year-old)	41.7±1.1
Sex (M : F)	44 (41.9%) : 61 (58.1%)
Mean age of onset (year-old)	31.6±1.1
Mean Disease duration (year)	10.1±0.8
Severity	
Mild	44 (41.9%)
Moderate	37 (35.2%)
Severe	24 (22.9%)
Recurrent oral ulcer	105 (100%)
Genital ulcer	81 (77.1%)
Uveitis	35 (33.3%)
Skin lesion	95 (90.5%)
Arthritis	32 (30.5%)
Heart involvement	4 (3.8%)
Colonic ulcer	9 (8.6%)
Epididymitis	6 (5.7%)
Central nervous system	5 (5.7%)

## 결 과

### 1. 대상자의 임상적 특성

베체트병 환자군의 평균연령은 41.7세(18~73세)였고, 남녀 비는 1 : 1.38로 여자가 많았다. 대조군의 평균연령은 41.3세(19~73세)로 남녀 비는 환자군과 동일하였다. 환자군의 이환 연령은 베체트병의 증상들이 처음 나타난 연령으로 정의했고, 평균 31.6세였다. 평균 이환 기간은 10.1년이었다.

환자들을 세 개의 그룹으로 나누어 중증도를 분류했는데 경증의 환자가 44명(41.9%), 중등증의 환자가 37명(35.2%), 중증의 환자가 24명(22.9%)이었다. 베체트병 환자의 일반적인 특징과 임상 소견은 표 1과 같다.

### 2. TBX-99C/G, 1993-T/C 다형성과 베체트병의 질환 감수성

환자군과 대조군 모두에서 TBX-99C/G, TBX-1993T/C 다형성 부위의 대립유전자 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg 평형에서 벗어나지 않았다.

TBX-99C/G 대립유전자의 분포는 환자군에서 C, G형이 각각 14.8%, 85.2%이었고, 대조군에서는 각각 10.5%, 89.5%였다. TBX-1993T/C 대립유전자의 분포는 환자군에서 C, T형이 각각 9.0%, 91%였고, 대조군에서는 C, T형이 각각 11.4%, 88.6%였으나 통계적 유의성은 없었다.

TBX-99C/G, TBX-1993T/C 유전자형 중 베체트병 환자에서의 TBX-1993 CC 형과 대조군에서의 TBX-99 CC 형은 관찰되지 않았다. TBX-99C/G 유전자형의 분포는 환자군에서 CC, CG, GG 형이 각각 2.0%, 25.7%, 72.3%였고, 대조군에서는 각각 0%, 21.0%, 79.0%로 두 군에서 모두 GG 형의 빈도가 가장 높았다. TBX-1993T/C 유전자형의 분포는 환자군에서 CC, CT, TT 형이 각각 0%, 18.0%, 82.0%였고, 대조군에서는 각각 2.0%, 19.0%, 79.0%로 두 군에서 모두 TT 형의 빈도가 가장 높았다(표 2).

TBX-99C/G, TBX-1993T/C 유전자 형을 dominant model과 additive model, recessive model로 가정하여 환자군과 대조군을 비교하였을 때 통계학적 유의성은 없었다(표 3).

### 3. 대립유전자와 유전자형에 따른 베체트병 임상상의 차이

베체트병의 중증도에 따라 세 군(중증, 중등증, 중증)으로 분류하여 대립 유전자 및 유전자형을 비교하였을 때 질병의 중증도에 따른 유전자 다형성의 차이가 없었다(표 4).

베체트병 환자군에서 대립유전자에 따른 임상상의 차이를 살펴보면, TBX-1993T/C의 대립유전자 T에서 관절염이 발생한 경우가 p-value 0.048로 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었고(표 5), 베체트병의 진단 기준에 포함된 구강 궤양, 성기 궤양, 안구 병변, 피부 병변이나 그 외 다른 베체트병의 임상 증상들은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

**Table 2.** The TBX polymorphic alleles and genotypes in patients with Behçet's disease and healthy controls

	Controls	Patients	p-value*
Allele (n=210 in each group)			
TBX-99C/G C	31 (14.8%)	22 (10.5%)	
TBX-99C/G G	179 (85.2%)	188 (89.5%)	0.186
TBX-1993T/C C	24 (11.4%)	19 (9.0%)	
TBX-1993T/C T	186 (88.6%)	191 (91%)	0.421
Genotype (n=105 in each group)			
TBX-99C/G CC	2 (2.0%)	0 (0%)	0.155
TBX-99C/G CG	27 (25.7%)	22 (21.0%)	0.415
TBX-99C/G GG	76 (72.3%)	83 (79.0%)	0.260
TBX-1993T/C CC	0 (0%)	2 (2.0%)	0.155
TBX-1993T/C CT	19 (18.0%)	20 (19.0%)	0.859
TBX-1993T/C TT	86 (82.0%)	83 (79.0%)	0.601

\*Computed by chi-square test with a Bonferroni correction

유전자형에 따른 베체트병 환자군의 임상상의 차이를 비교해보면 TBX-99C/G의 유전자형 CC 형에서 신경계 질환이 나타난 경우가 p-value 0.006으로 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었고, TBX-1993T/C의 유전자형 CT와 TT 형에서 관절염이 나타난 경

**Table 4.** Association between TBX alleles and genotypes and severity of Behçet's disease

	Mild	Moderate	Severe	p-value*
Alleles (n=210)				
TBX-99 C (n=31)	14 (45.2%)	10 (32.3%)	7 (22.6%)	
TBX-99 G (n=179)	74 (41.3%)	64 (35.8%)	41 (22.9%)	0.786
TBX-1993 C (n=19)	6 (31.6%)	7 (36.8%)	6 (31.6%)	
TBX-1993 T (n=191)	82 (42.9%)	67 (35.1%)	42 (22.0%)	0.267
Genotypes (n=105)				
TBX-99 CC (n=2)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	
TBX-99 CG (n=27)	12 (44.4%)	10 (37.0%)	5 (18.5%)	
TBX-99 GG (n=76)	31 (40.7%)	27 (35.5%)	18 (23.6%)	0.784
TBX-1993 CC (n=0)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
TBX-1993 CT (n=19)	6 (31.5%)	7 (36.8%)	6 (31.5%)	
TBX-1993 TT (n=86)	38 (44.1%)	30 (34.8%)	18 (20.9%)	0.243

\*Computed by chi-square test and linear-by-linear association

**Table 3.** Associations between polymorphic genotypes and Behçet's disease

	Controls	Patients	p-value*
Genotype (n=105 in each group)			
TBX-99C/G Dominant	GG 84 (80.0%)	76 (72.4%)	0.155
	CG+CC 21 (20.0%)	29 (27.6%)	
TBX-99C/G Recessive	CG+GG 105 (100%)	103 (98.1%)	0.514
	CC 0 (0%)	2 (1.9%)	
TBX-1993T/C Dominant	TT 83 (79%)	86 (81.9%)	0.728
	CT+CC 22 (21%)	19 (18.1%)	
TBX-1993T/C Recessive	CT+TT 103 (98.1%)	105 (100%)	0.498
	CC 2 (1.9%)	0 (0%)	

\*Computed by chi-square test and corrected by Fisher's exact test

**Table 5.** Association between TBX alleles and arthritis in patients with Behçet's disease

	TBX-99C/G		TBX-1993T/C	
	Allele	No.	Allele	No.
Arthritis	C	9 (14.1%)	C	2 (3.1%)
	G	55 (85.9%)	T	62 (96.9%)*

\*p=0.048, odds ratio (95% confidence interval)=0.245 (0.055 ~ 1.093)

우가 p-value 0.037로 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(표 6). 그러나 구강 궤양, 성기 궤양, 안구 병변, 피부 병변과 기타 임상 증상들은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

TBX-99C/G, TBX-1993T/C 유전자형을 dominant model과 additive model, recessive model로 가정하여 임상상과의 연관성을 비교하였으나 통계학적 유의성은 없었다.

## 고 찰

베체트병의 병인에는 T세포 매개 면역 반응의 이상이 중요한 역할을 하여, 침범된 여러 장기의 혈관 주변에는 다량의 T세포가 침윤된 혈관염이 있는 것으로 알려져 있다 (7,8). 특히 활동기의 베체트병 말초혈액에는  $\gamma\delta$ -T 세포가 현저히 증가되어 있고 (16-19), 이러한  $\gamma\delta$ -T 세포가 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 IFN- $\gamma$  같은 Th1 유형의 시토카인을 분비하여 베체트병의 염증 반응을 유발하는데 중요한 역할을 한다 (20). T-bet (TBX21) 전사인자는 T-box 계열의 Th1 특이성 전사인자로 IFN- $\gamma$ 를 생성하는 Th1세포에만 발현되어 있고 Th2 세포에는 존재하지 않는다. T-bet 유전자는 T세포에서 IFN- $\gamma$ 의 생성을 유도하고, 또한 IL-4와 IL-5의 생성을 억제하여 naïve T세포가 Th1세포로 분화하도록 하여 Th1 세포 반응을 더욱 증진시켜 준다 (21-24).

활동기의 베체트병에서 T세포의 세포질 내에 Th1 유형의 IL-2와 IFN- $\gamma$  같은 시토카인의 발현이 증가되어 있고, 혈청 내에는 Th1세포로 분화되는 데 중요한 역할을 하는 IL-12가 현저히 증가되어 있다. 면역 억제 치료 후에는 Th1 유형의 세포수가 감소하므로, Th1 유형의 시토카인이 베체트병의 염증 반응

**Table 6.** Association between TBX genotypes with arthritis and central nervous system involvement in patients with Behçet's disease

	TBX-99C/G		TBX-1993T/C	
	Genotype	No.	Genotype	No.
Arthritis	CC	0 (0%)	CC	0 (0%)
	CG	9 (28.1%)	CT	2 (6.2%)*
	GG	23 (71.9%)	TT	30 (93.8%)*
CNS involvement	CC	1 (16.7%) <sup>†</sup>	CC	0 (0%)
	CG	0 (0%)	CT	2 (33.3%)
	GG	5 (83.3%)	TT	4 (66.7%)

\*p=0.037, odds ratio (OR) (95% confidence interval [CI])=4.554 (0.985 ~ 21.05), <sup>†</sup>p=0.006, OR (95% CI)=19.60 (1.064 ~ 361.2)

에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있다 (25,26).

Th1세포는 Th2세포의 활성도를 억제함으로써 알려지 반응으로부터 보호하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 베체트병에서 아토피성 질환의 빈도가 현저히 감소한다고 보고되었는데, Th2 유형의 시토카인이 아토피성 질환의 병인에 중요한 역할을 한다는 것을 고려해 볼 때 이 역시 베체트병의 병인에 Th1 유형의 시토카인이 관여함을 간접적으로 시사한다 (27).

T-bet 전사인자는 17q21.32 염색체에 위치한 T-box 유전자에서 발현되는 전사인자로, 최근의 연구에서 건강 대조군과 비교하여 베체트병 환자의 말초혈액 내에서 T-bet mRNA가 의미 있게 증가되어 있다는 보고가 있었다. T-bet 전사인자의 exon -99C/G의 다형성과 promoter -1993T/C의 다형성은 각각 T-bet 전사인자의 결합 부위에 핵 단백질의 친화도가 상승시켜 유전자의 전사 활성도가 높아지게 하여 T-bet와 관련된 질환들의 발병에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다 (9).

본 연구에서는 환자-대조군 연구를 통해 T-bet 전사인자의 단일 뉴클레오타이드 다형성(single nucleotide polymorphism)이 한국인의 베체트병 발생 빈도, 임상상 및 질환의 심한 정도와 어떤 관련이 있는지 분석하였다. 본 연구의 결과에서는, TBX-99C/G, TBX-1993T/C 유전자 다형성은 베체트병 환자와 건강 대조군 사이에서 거의 동일한 비율로 존재했고, 각각의 유전자형을 질환의 중증도와 비교하였으나 통계

학적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 베체트 병 환자군에서 대립유전자 및 유전자형에 따라 임상상을 분석하였을 때는 TBX-99C/G의 유전자형 CC형에서 신경계 질환이 나타난 경우가 p-value 0.006으로 통계학적인 유의한 차이를 보였고, TBX-1993T/C의 경우, 대립유전자 T, 유전자형 CT와 TT형에서 관절염이 발생한 경우가 각각 p-value 0.048, 0.037로 통계학적인 유의한 차이를 보였다. 그러나 각각의 유전자형을 나타내는 환자의 수가 적어서, 이것을 일반화하여 특정 유전자형이 있을 경우 특정한 임상상이 나타난다고 단정하기는 어려울 것으로 판단된다. 또한, T-bet 유전자형의 빈도를 고려할 때 환자와 대조군 각각 105명으로는 검정력의 일반적인 목표치인 80% 이상을 확보할 수 없어 더욱 많은 수의 기관과 환자들을 대상으로 하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

베체트병의 발생에는 다양한 병인이 작용하고 또한 질병의 감수성과 경과에 여러 인자들이 복합적으로 작용을 하고 있다. 서론에서 언급했듯이 유전적인 요인으로는 HLA-B51이 깊은 연관이 있으나 (1,2), 그 외에도 다양한 유전적 요인들에 대한 연구가 진행되고 있다. TNF는 다양한 염증과 면역 조절기능을 통해 숙주를 방어하는 역할을 하며, 과생성 되는 경우 여러 염증성 질환의 병리와 밀접한 관계가 있다 (28). TNF 유전자도 여러 부위에 다양한 유전자 다형성이 보고되고 있고, 활동기 베체트병에서도 혈중 TNF와 TNF 수용체의 증가 및 TNF를 생성하는  $\gamma\delta$ -T세포와 단핵구의 증가가 관찰되고 있으며 (29-31), 최근 TNF 차단제의 투여로 기존 치료에 반응하지 않는 심한 베체트병 증상들의 현저한 호전이 보고되어, TNF가 베체트병의 염증 반응에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다 (31).

베체트병에서 염증 반응을 유발하는 병인과 그것을 중재하는 시토카인의 종류가 많은 것을 고려할 때, 단순히 Th1 시토카인의 과발현에 영향을 주는 T-bet 전사인자의 유전자 다형성은 베체트병의 감수성이나 임상상 및 중증도와 직접적으로 관련되어 있지 않을 수도 있다. 다른 한편으로는 T-bet의 생산에 영향을 미치는 T-box 유전자의 다른 단일 뉴클레오타이드 다형성들이 베체트병과 관련이 있을 가능성도 배제할 수 없다. 따라서 향후 T-box 유전자에 있는 다른 뉴

클레오타이드 다형성에 대한 다양한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 결 론

베체트병의 병인은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나 다양한 요인이 작용하고 있고, 또한 질환의 감수성과 중증도의 정도에 있어서도 마찬가지이다. 한국인 베체트병 환자에서 TBX-99C/G, TBX-1993T/C 다형성은 질환의 감수성과 중증도에는 관련이 없는 것으로 판단하였다.

## 참고문헌

- 1) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
- 2) Jang WC, Park SB, Nam YH, Lee SS. Interleukin-18 gene polymorphisms in Korean patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4 Suppl 38): S59-63.
- 3) Chang HK, Kim JW. The clinical features of Behcet's disease in Yongdong districts: analysis of a cohort followed from 1997 to 2001. *J Korean Med Sci* 2002; 17:784-9.
- 4) Chang HK, Kim JU. The study of HLA antigens in a familial Behcet's disease. *J Korean Rheum Assoc* 2000;7:20-5.
- 5) Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behcet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997;38:428-36.
- 6) Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behcet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
- 7) Gul A. Behcet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5 Suppl 24):S6-12.
- 8) Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new auto antigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
- 9) Li B, Yang P, Zhou H, Zhang Z, Xie C, Lin X, et al. T-bet expression is up regulated in active Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1264-67.
- 10) Akahoshi M, Obara K, Hirota T, Matsuda A, Takahashi N. Functional promoter polymorphism in the TBX21 gene associated with aspirin-induced asthma. *Hum Genet* 2005;117:16-26.
- 11) Sasaki Y, Ihara K, Kuromaru R, Kusuura K, Hara T. Identification of a novel type 1 diabetes suscep-

- tibility gene, T-bet. *Hum Genet* 2004;115:177-84.
- 12) Wang J, Fathman JW, Lugo-Villarino G. Transcription factor T-bet regulates inflammatory arthritis through its function in dendritic cells. *J Clin Invest* 2006;116:414-21.
- 13) Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-55.
- 14) International study group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- 15) Gül A, Uyar A, Inanc M, Öcal L, Tugal-Tutkun I, Aral O, et al. Lack of association of HLA-B51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology* 2001;40:668-72.
- 16) Fortune F, Walker J, Lehner T. The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990;82:326-32.
- 17) Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. Increased peripheral blood gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:588-92.
- 18) Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chabbou A, et al. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behcet's disease. *J Rheumatol* 1994;21:2301-6.
- 19) Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of gammadelta T-cells in Behcet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med* 2003;141:33-40.
- 20) Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-7.
- 21) Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, direct Th1 lineage commitment. *Cell* 2000;100:655-69.
- 22) Grogan JL, Mohrs M, Harmon B. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets. *Immunity* 2001;14:205-15.
- 23) Mullen AC, High FA, Hutchins AS. Role of T-bet in commitment of TH1 cells before IL-12-dependent selection. *Science* 2001;292:1907-10.
- 24) Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease, a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999;42:1967-74.
- 25) Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:996-1004.
- 26) Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999;42:1967-74.
- 27) Chang HK, Lee SS, Kim JW, Jee YK, Kim JU, Lee YW, et al. The prevalence of atopy and atopic diseases in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4 Suppl 30):S31-4.
- 28) Hajeer AH, Hutchinson IV. Influence of TNF alpha gene polymorphisms on TNF alpha production and disease. *Hum Immunol* 2001;62:1191-9.
- 29) Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6 and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
- 30) Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:128-32.
- 31) Yamashita N, Kaneoka H, Kaneko S, Takeno M, Oneda K, Koizumi H, et al. Role of gammadelta T lymphocytes in the development of Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1997;107:241-7.