

파종성 결핵 환자에서 interferon- γ 수용체의 부분결핍에 관한 연구

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과

황정혜, 고원중, 이신혜, 김은주, 강은해, 서지영, 정만표, 김호중, 권오정

Partial Interferon- γ Receptor Deficiency in Patients with Disseminated Tuberculosis

Jung Hye Hwang, M.D., Won-Jung Koh, M.D., Shin Hye Lee, B.S., Eun Joo Kim, Ph.D., Eun Hae Kang, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Interferon-gamma (IFN- γ) is essential in the immune response to mycobacterial infections, and a complete or partial deficiency in the IFN- γ receptor 1 (IFN γ R1) or the IFN- γ receptor 2 (IFN γ R2) have been reported to confer susceptibility to a disseminated infection with nontuberculous mycobacteria. However, similar mutations in the IFN- γ receptor have not been specifically examined in the patients with clinical tuberculosis.

Methods : This study searched for mutations in the IFN- γ receptor gene that resulted in a partial IFN- γ receptor deficiency in six patients with disseminated tuberculosis. The previously identified IFN γ R1 and IFN γ R2 coding regions were sequenced after amplification.

Results : There was no partial IFN γ R1 deficiency including a homozygous recessive missense mutation causing an amino-acid substitution in the extracellular domain of the receptor (I87T) and a hotspot for small deletions (818delT, 818del4, 818insA) found in any of the patients. In addition, a partial IFN γ R2 deficiency of the homozygous missense mutation (R114C) was not found in any of the patients.

Conclusion : Genetic defects causing a partial IFN- γ receptor deficiency were not identified in our patients with disseminated tuberculosis. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58:11-17)

Key words : Tuberculosis, Genetic predisposition to disease, Interferon receptors, Point mutation

서 론

결핵은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의한 감염성 질환이지만 결핵균에 감염된 사람들 중 약 10%에서만 임상적인 질병으로서 결핵이 발병한다. 이러한 사실은 개체에 따라 결핵균에 대한 감수성이 차이가 있고, 이러한 결핵 발병의 감수성에 영향을 미치는 유전적인 요인이 있음을 시사한다¹⁻³.

우리 몸에 결핵균이 감염된 후 면역 반응을 담당하

는 가장 중요한 세포는 폐포 대식세포(macrophage)이며, 대식세포를 활성화하여 결핵균의 살균력을 증가시키는 데에는 interferon-gamma (IFN- γ)가 중요한 역할을 한다^{4,5}. 최근에는 결핵균과 구조적, 생화학적 유사성을 가지고 있으나 병원성이 약한 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)에 의한 파종성(disseminated) 감염증이 발생하거나 BCG (Bacille Calmette-Guerin) 접종 후 파종성 감염증이 발생한 환자에서 IFN- γ 수용체 유전자의 결핍이 밝혀졌다⁶⁻⁸. 이러한 소견은 IFN- γ 를 통한 세포 내 신호전달 경로의 유전적 결함이 결핵 발병의 숙주 감수성과 관련이 있음을 시사하는 것이다. 하지만 파종성 NTM 감염증이나 파종성 BCG 감염증 환자가 아닌 결핵 환자에서 이러한 유전적 이상이 발견된 경우는 매우 드물다⁹.

IFN- γ 수용체(IFN γ R)는 배위자 결합 사슬(ligand binding chain)인 IFN γ R1과 신호전달 사슬(signal transduction chain)인 IFN γ R2, 이렇게 2개의 사슬로 구성되어 있으며, 이를 부호화(encoding)하는 유전자

* 이 연구는 삼성생명과학연구소 연구비(C-A4-203-1)의 보조로 이루어졌음.

Address for correspondence : **Won-Jung Koh, M.D.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710,
Republic of Korea
Phone : 822-3410-3429 Fax : 822-3410-3849
E-mail : wjkoh@smc.samsung.co.kr
Received : Aug. 30. 2004
Accepted : Dec. 21. 2004

는 *IFN γ R1*과 *IFN γ R2*이다¹⁰⁻¹². *IFN γ R1* 유전자의 돌연변이는 수용체의 완전결핍(complete *IFN γ R1* deficiency)과 부분결핍(partial *IFN γ R1* deficiency)을 초래할 수 있으며, 마찬가지로 *IFN γ R2* 유전자의 돌연변이도 수용체의 완전결핍(complete *IFN γ R2* deficiency)과 부분결핍(partial *IFN γ R2* deficiency)을 초래할 수 있다¹⁰⁻¹². 발생하는 질병의 조직학적, 임상적 표현형(phenotype)의 중증도는 이러한 IFN- γ 수용체의 유전적 이상에 따라서 달라지게 된다¹⁰⁻¹². *IFN γ R1*의 완전결핍과 *IFN γ R2*의 완전결핍은 어린 소아연령에서 전신적인 과중성 NTM 감염증을 일으키고 조직학적으로 육아종(granuloma)의 형성을 관찰할 수 없으며 치료에 대한 반응이 불량하여 대부분 사망한다. 이에 반해서 *IFN γ R1*의 부분결핍과 *IFN γ R2*의 부분결핍은 다양한 연령에서 좀 더 경증의 NTM 감염증을 일으키고 조직학적으로 육아종의 형성을 관찰할 수 있으며, 치료에 대한 반응이 상대적으로 좋다¹⁰⁻¹².

이러한 사실은 성인에서 발생하는 결핵이 IFN- γ 수용체의 유전적 이상과 관련이 되어 있다면, 이는 완전결핍이 아닌 부분결핍과 연관되어 있을 가능성을 시사한다. 하지만 결핵 환자에서 IFN- γ 수용체의 부분결핍이 밝혀진 경우는 현재까지 3세 소아환자에서의 증례보고 밖에 없는 실정이다⁹. 본 연구는 임상적 결핵 환자 중 숙주 면역 반응에 결함이 있을 가능성이 높을 것으로 예상되는 과중성 결핵 환자를 대상으로 IFN- γ 수용체의 부분결핍을 초래하는 유전적 이상이 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 4월부터 2004년 3월까지 삼성서울병원 호흡기내과에 입원한 환자 중 2개 이상의 장기를 침범한 과중성 결핵 환자 6명을 대상으로 하였다 (Table 1). 대상 환자의 중앙 연령은 29세(범위 19-36세)였고 남자가 2명 여자가 4명이었다. 악성 종양을 가진 환자나 기저질환의 치료를 위해 면역 억제제를 사용하는 등

세포매개면역(cell-mediated immunity)에 장애를 초래할 만한 조건을 가진 환자는 없었다. 본 연구는 삼성서울병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 허가를 받았으며, 대상환자에게 서면화된 동의서를 받은 후 연구를 진행하였다.

2. 연구 방법

환자로부터 말초혈액 5 cc를 채취하여 G-DEXTM Genomic DNA Extraction kits (iNtRON Biotechnology, Sungnam, South Korea)를 이용하여 genomic DNA를 분리하였다.

(1) IFN- γ 수용체 유전자 1 (*IFN γ R1*) 돌연변이의 확인

IFN- γ 수용체 유전자 1의 부분결핍 여부를 확인하기 위해 기존의 연구에서 보고된 부위를 목표로 하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 시행하고 염기순서를 확인하였다. 현재까지 유전적 결함이 밝혀진 부위에 대해 각각 primer를 제작하였고 primer 염기순서는 다음과 같다^{9,13,14}.

Exon 3: 5'-CTG TGA ATA AAA AGC AAA GC-3'
(sense)

5'-AAA GCA AAC ATA CAG AAG AC-3'
(antisense)

Exon 6: 5'-TGT AAC TTG TGA TTT CTG CC-3'
(sense)

5'-GTA GAC TGA CTG ATT GAT G-3'
(antisense)

PCR 반응액의 조성은 200 μ M deoxynucleotide triphosphates, genomic DNA 200 ng, 2 mM $MgCl_2$, primer 10 pmole, Taq DNA polymerase 1 units/ μ L (Promega, Madison, WI, USA)를 넣고 살균된 증류수로 최종부피가 50 μ L가 되도록 하였다. 위의 반응액을 94°C에서 10분간 반응시키고, 94°C에서 40초, 56°C에서 40초, 72°C에서 40초씩 Perkin-Elmer model 9600 thermal cycler (Perkin Elmer, Branchburg, NJ, USA)로 35 cycle을 수행한 후 72°C에서 10분간 반응

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Age/Sex	Disease	Diagnosis of tuberculosis	Radiologic findings	Treatment outcome
21/F	TB peritonitis, TB pleurisy	Ascites: lymphocyte-dominant exudates, ADA 88 IU/L Pleural effusion: lymphocyte dominant exudates, ADA 100 IU/L	Abdomen CT: complicated ascites with omental cake formation, bilateral pleural effusion	improved
29/F	TB meningitis Cerebral TB Miliary TB	CSF: WBC 50/ μ l (lymphocyte 84%), glucose 42 mg/dl BAL fluid: TB-PCR+	Brain MRI: multiple enhancing nodules suggestive small abscess Chest CT: multiple centrilobular nodules and tubular branching structure in both lungs	improved
29/F	Miliary TB Hepatosplenic TB TB lymphadenitis (neck, mediastinum)	Neck LN aspiration: AFB smear 2+, TB PCR+ Sputum: TB-PCR+	Chest CT: multiple small nodules in both lungs, multiple necrotic lesions in neck and mediastinal lymph nodes, multiple low attenuated nodules in spleen and liver	improved
36/F	Pulmonary TB Renal TB	Sputum: AFB smear 4+, culture 3+ Urine: AFB smear 1+, culture \pm <i>M. tuberculosis</i> isolated (all sensitive) Left nephrectomy: chronic granulomatous inflammation	Chest CT: centrilobular nodules and branching structure in both lungs Abdomen CT: hydronephrosis in left kidney, thickened and enhanced wall of renal pelvis and ureter	improved
31/M	Intestinal TB Pulmonary TB	Colonoscopic biopsy: chronic active inflammation with cryptitis and microgranulomas Colonoscopic biopsy: <i>M. tuberculosis</i> isolated (all sensitive)	Abdomen CT: multiple segmental wall thickening in small intestine, cecum, ascending and transverse colon, small amount of ascites Chest CT: multiple centrilobular nodules in both lungs	improved
19/M	TB peritonitis, TB pleurisy, TB lymphadenitis (mediastinum)	Ascites: lymphocyte-dominant exudates, ADA 163 IU/L Peritoneal biopsy: chronic granulomatous inflammation with caseation necrosis	Abdomen CT: complicated ascites with omental lesion Chest CT: central necrotic mass with rim enhancement in right paratracheal area, bilateral pleural effusion	improved

Definition of abbreviation: TB = tuberculosis; ADA = adenosine deaminase; CT = computed tomography; CSF = cerebrospinal fluid; WBC = white blood cells; BAL = bronchoalveolar lavage; PCR = polymerase chain reaction; MRI = magnetic resonance imaging; AFB = acid fast bacilli; LN = lymph node.

시켰다. 염기순서분석(sequencing)을 통해 exon 3의 nucleotide 260번 위치에서 발생한 염기 치환(T→C, I87T)과 exon 6의 818번 위치에서 T nucleotide (818delT)의 결손과 4 nucleotide의 결손(818del4), A nucleotide의 삽입(818insA)으로 인한 유전자 돌연변이를 분석하였다.

(2) IFN- γ 수용체 유전자 2 (IFN γ R2) 돌연변이의 확인

위와 마찬가지로 IFN- γ 수용체 유전자 2의 부분 결핍여부를 확인하기 위해 기존의 연구에서 보고된 부위를 목표로 하여 PCR를 시행하고 염기서열을 확인하였다. PCR primer는 현재까지 유전적 결함이 밝혀진 부위에 대해 각각 primer를 제작하였고 primer 염기서열은 다음과 같다¹⁵.

Exon 3: 5'-ATTCTGTGAATTGAAATGGT-3' (sense)
5'-TGAAGAAAACCTGGAAAGTA-3' (antisense)

염기순서분석을 시행한 후 exon 3부위의 340번 위치에서 발생한 염기 치환(C→T, R114C)의 유무를 분석하였다.

결 과

1. IFN- γ 수용체 유전자 1 (IFN γ R1)의 돌연변이

6명의 환자를 대상으로 IFN- γ R1의 염기순서를 분석한 결과 파종성 NTM 감염증 또는 파종성 BCG 감염증 환자에서 발견되었던 exon 3의 I87T, exon 6의

818delT, 818del4, 818insA 돌연변이는 확인할 수 없었다 (Fig. 1. A. B.).

2. IFN- γ 수용체 유전자 2 (IFN γ R2)의 돌연변이

6명의 환자 모두에서 NTM과 BCG 감염증이 발생한 환자를 대상으로 밝혀진 exon 3의 R114C 돌연변이는 관찰할 수 없었다 (Fig. 1. C.).

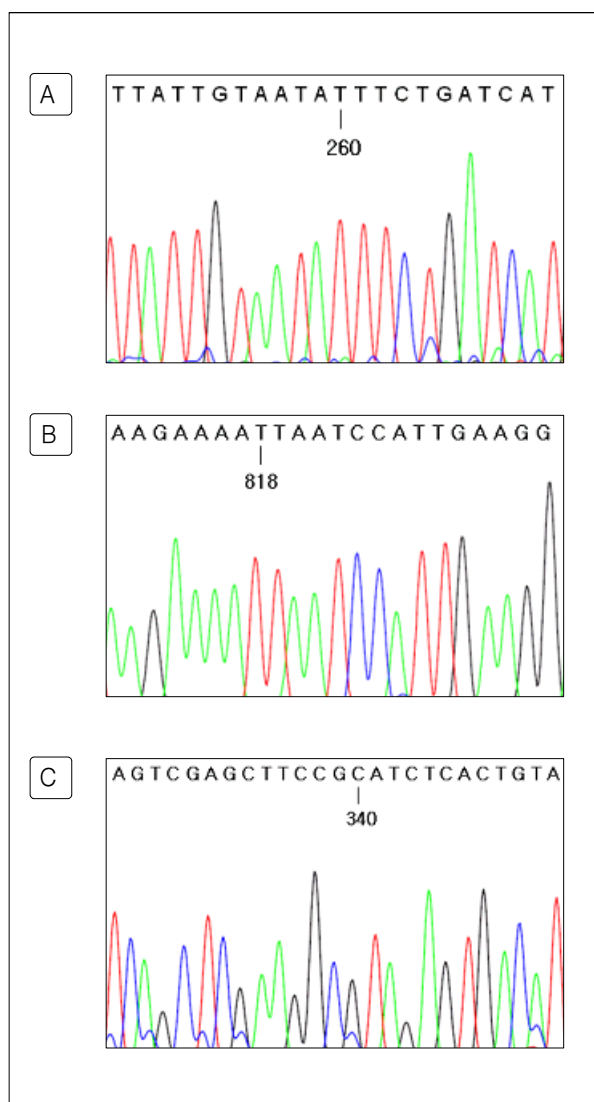


Figure 1. Mutation analysis of the interferon- γ receptor gene. A. The region surrounding position 260 of the IFN γ R1 coding region in exon 3. B. The region surrounding position 818 of the IFN γ R1 coding region in exon 6. C. The region surrounding position 340 of the IFN γ R2 coding region in exon 6.

고 찰

본 연구는 결핵 환자 중 숙주 면역반응에 결함이 있을 가능성이 높은 파종성 결핵 환자를 대상으로 IFN- γ 수용체의 부분결핍을 초래하는 유전자 이상이 있는지를 알아보려고 하였다. 하지만 기존에 파종성 NTM 감염증과 BCG 감염증에서 보고된 유전자 돌연변이를 찾을 수 없었다.

결핵균에 대한 숙주의 면역반응은 세포성 면역반응이 주를 이루는데^{16,17}, 대식세포와 T-림프구가 중요한 역할을 한다. 대식세포는 감염된 결핵균을 탐식하고 nitric oxide나 reactive oxygen intermediate의 생산을 증가시켜¹⁸ 탐식한 결핵균을 죽일 수 있다. 이 때 대식세포를 활성화시켜 결핵균의 살상능력을 높이는 데는 IFN- γ 가 중요하다고 알려져 있다. IFN- γ responsive element가 없는 쥐는 결핵균에 감염되었을 때 방어능력이 없어 쉽게 사망한다는 보고가 있고¹⁹, IFN- γ 수용체 유전자를 제거한 쥐 모델도 조직괴사를 심하게 일으키며 조기에 사망하는 결과를 보여주었다^{4,20}.

1996년 Newport 등⁶은 파종성 NTM 감염증 환자를 대상으로 연구한 결과 말초혈액 단핵구의 항원에 대한 증식 반응 감소와 IFN- γ , tumor necrosis factor- α 의 분비능이 저하되어 있는 것을 확인하였고, 이것이 IFN γ R1 유전자의 돌연변이 때문이라는 것을 밝혔다. IFN γ R1 유전자의 395번 핵산 위치에서 C가 A로 바뀌는 점 돌연변이(point mutation)가 생겨 IFN- γ 가 결합해야 할 수용체가 생성되지 않아 IFN- γ 가 기능을 할 수 없게 된 것이다. 이후 현재까지 이러한 IFN γ R1의 완전결핍은 13가족 내 21명의 환자가 보고되었고¹¹, 모두 어린 소아에서 발생한 매우 심한 파종성 NTM 또는 파종성 BCG 감염증 증례로, 조직학적으로 육아종의 형성을 관찰할 수 없었다. 수용체의 완전결핍이 발생하였기 때문에 IFN- γ 를 투여하더라도 치료에는 효과가 없어, 골수이식만이 현재 유일한 치료법으로 인정되고 있다¹⁰⁻¹².

이와 달리 IFN γ R1의 부분결핍이 발생한 경우는 임상적으로 좀 더 경증의 NTM 감염증을 초래하고, 조직학적으로 육아종의 형성을 관찰할 수 있다. IFN

γ R1의 부분결핍은 BCG 접종 이후 파종성 BCG 감염증이 발생한 소아와 BCG 접종을 받지 않고 폐결핵이 발생한 형제에서 1997년 처음으로 보고되었다⁹. 이들 환자에서는 과오돌연변이(missense mutation)로 인해 수용체 일부분의 아미노산이 치환(I87T)된 것이 발견되었다. 이러한 유전자 돌연변이를 통해 IFN- γ 가 수용체에 결합하는 친화력이 감소되기는 하지만, 완전히 소실되지는 않는 것으로 보고되고 있다. 따라서 이 환자들은 IFN- γ 치료에 반응을 보이게 된다. 이후 여러 부위의 IFN γ R1 유전자의 돌연변이를 동반한 부분 IFN γ R1 결핍증의 증례가 보고되었다^{13,14}.

IFN γ R2의 돌연변이는 1998년 파종성 *M. avium*과 *M. fortuitum* 감염증이 발생한 소아환자에서 밝혀졌다. 이 환자는 IFN γ R2 유전자의 이상(homozygous dinucleotide deletion at nucleotides 278 and 279)에 의해 수용체의 세포 외 부분에 premature stop codon이 생성되어 IFN- γ 가 전혀 반응을 하지 못한다⁸. 이러한 IFN γ R2의 완전결핍은 IFN γ R1 완전결핍과 마찬가지로 소아에서 심한 파종성 NTM 감염증을 초래하며, 치료는 골수이식이 유일하다고 알려져 있다¹⁰⁻¹².

IFN γ R2의 부분결핍은 2000년 Doffinger 등¹⁵에 의하여 과거 파종성 BCG 감염증과 NTM 감염증을 앓은 20세 환자에서 과오돌연변이(R114C)에 의해서 수용체의 세포 외 부위의 아미노산 치환이 발생한 것이 처음으로 보고되었다. 이 환자의 경우에 IFN- γ 투여 후의 세포반응은 감소되어 있었으나 완전히 소실된 것은 아니었다.

이와 같이 IFN γ R1의 완전결핍과 IFN γ R2의 완전결핍은 어린 소아연령에서 전신적인 파종성 NTM 감염증 또는 파종성 BCG 감염증을 일으키고 조직학적으로 육아종의 형성을 관찰할 수 없으며 예후가 매우 불량하다¹⁰⁻¹². 이에 반해서 IFN γ R1의 부분결핍과 IFN γ R2의 부분결핍은 다양한 연령에서 좀 더 경증의 NTM 감염증을 일으키고 조직학적으로 육아종의 형성을 관찰할 수 있으며, 보통 약물치료에 반응을 한다¹⁰⁻¹².

이러한 IFN- γ 수용체의 돌연변이의 특성을 볼 때 성인에서 발생하는 결핵 환자에서 IFN- γ 수용체 유전자 이상에 의한 면역반응 이상이 있다면 이것은

IFN- γ 수용체의 완전결핍보다는 부분결핍이 관여할 가능성이 높다고 추정할 수 있을 것이다. Park 등²¹은 속립성 결핵 또는 파종성 결핵 환자 18명을 대상으로 IFN γ R1의 완전결핍 유무를 살펴보았으나, 이러한 유전자 이상이 발견된 환자는 없었다. 한편 Lee 등²²은 난치성 결핵 환자 9명 중 33세 여자 환자 1명에서 말초혈액 림프구 표면의 IFN- γ 수용체 발현이 감소되어 있고, IFN- γ 로 전처리 후 lipopolysaccharide로 말초혈액 단백질을 자극하였을 때, tumor necrosis factor- α 의 증가가 발생하지 않았다고 보고하여, 이 환자가 IFN- γ 수용체의 부분결핍이 있을 가능성을 보여주었으나, 유전자 돌연변이를 직접 밝히지는 못하였다.

본 연구는 결핵 환자 중 숙주의 면역반응에 결함이 있을 가능성이 상대적으로 높은 환자 즉, 2개 이상의 장기를 침범한 파종성 결핵 환자를 대상으로 하여 IFN- γ 수용체의 부분결핍 유무를 살펴보았다. 하지만 IFN γ R1 유전자 exon 3 부위의 I87T와 exon 6 부위의 818delT, 818del4, 818insA 그리고 IFN γ R2 유전자 exon 3 부위의 R114C 돌연변이 등 기존에 보고된 유전자 돌연변이를 확인하지는 못하였다. 결핵균은 BCG나 NTM과 구조적, 생화학적 유사성을 가지고 있기는 하지만, 결핵균은 좀 더 독성이 강한 균이기 때문에 개체 면역에 있어 IFN- γ 수용체의 결핍과 같은 유전자 결손보다는 좀 더 미미한 변화가 개체들 사이의 감염과 발병에 대한 감수성의 차이를 결정할 수도 있을 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 파종성 NTM 감염증과 BCG 감염증에서 숙주 면역 반응과 관련이 있다고 알려진 IFN- γ 수용체의 부분결핍을 연구대상이었던 소수의 결핵 환자에서 발견하지는 못하였으며, 이 환자들의 결핵에 대한 숙주 감수성을 IFN- γ 수용체의 부분결핍을 초래하는 유전자 이상으로 설명할 수는 없었다.

요 약

연구배경 :

결핵의 발병에 유전적인 소인이 존재하며 숙주 면역 반응에 IFN- γ 가 중요한 역할을 한다고 알려져 있

다. 파종성 NTM 또는 BCG 감염증 환자에서 IFN- γ 수용체 유전자 돌연변이가 밝혀져 있는데, 결핵 환자에서 IFN- γ 수용체의 부분결핍 유무는 잘 알려져 있지 않았다.

방 법 :

2개 이상의 장기를 침범한 파종성 결핵 환자 6명을 대상으로 염기순서분석을 통해 IFN- γ 수용체 1과 IFN- γ 수용체 2의 부분결핍을 초래하는 유전자 이상이 있는지를 살펴보았다.

결 과 :

IFN- γ R1의 부분결핍을 초래하는 I87T와 818delT 818del4, 818insA 그리고 IFN- γ R2의 부분결핍을 초래하는 R114C 돌연변이 등 기존에 보고된 유전자 이상은 발견되지 않았다.

결 론 :

본 연구의 대상인 6명의 파종성 결핵 환자에서 IFN- γ 수용체의 부분결핍을 초래하는 유전자 이상은 발견되지 않았다.

참 고 문 헌

- Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990;65:6-24.
- Bellamy R. Genetics and pulmonary medicine: 3. genetic susceptibility to tuberculosis in human populations. Thorax 1998;53:588-93.
- Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. Genes Immun 2003; 4:4-11.
- Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon γ in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. J Exp Med 1993;178:2249-54.
- Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:679-91.
- Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med 1996;335: 1941-9.
- Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon- γ -receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. N Engl J Med 1996;335:1956-61.
- Dorman SE, Holland SM. Mutation in the signal-transducing chain of the interferon- γ receptor and susceptibility to mycobacterial infection. J Clin Invest 1998;101:2364-9.
- Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, Fondaneche MC, Tuerlinckx D, Blanche S, et al. Partial interferon- γ receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette-Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. J Clin Invest 1997;100:2658-64.
- Holland SM. Immune deficiency presenting as mycobacterial infection. Clin Rev Allergy Immunol 2001; 20:121-37.
- Doffinger R, Dupuis S, Picard C, Fieschi C, Feinberg J, Barcenas-Morales G, et al. Inherited disorders of IL-12- and IFN- γ -mediated immunity: a molecular genetics update. Mol Immunol 2002;38:903-9.
- Guide SV, Holland SM. Host susceptibility factors in mycobacterial infection: genetics and body morphology. Infect Dis Clin North Am 2002;16:163-86.
- Dorman SE, Uzel G, Roesler J, Bradley JS, Bastian J, Billman G, et al. Viral infections in interferon- γ receptor deficiency. J Pediatr 1999;135:640-3.
- Villella A, Picard C, Jouanguy E, Dupuis S, Popko S, Abughali N, et al. Recurrent *Mycobacterium avium* osteomyelitis associated with a novel dominant interferon gamma receptor mutation. Pediatrics 2001; 107:E47.
- Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, Fondaneche MC, Stephan JL, Emile JF, et al. Partial interferon- γ receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guerin and *Mycobacterium abscessus* infection. J Infect Dis 2000;181:379-84.
- North RJ. Importance of thymus-derived lymphocytes in cell-mediated immunity to infection. Cell Immunol 1973;7:166-76.
- Orme IM, Collins FM. Protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection by adoptive immunotherapy: requirement for T cell-deficient recipients. J Exp Med 1983;158:74-83.
- Orme IM, Roberts AD, Griffin JP, Abrams JS. Cytokine secretion by CD4 T lymphocytes acquired in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. J Immunol 1993;151:518-25.
- Dalton DK, Pitts-Meek S, Keshav S, Figari IS, Bradley A, Stewart TA. Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon- γ genes. Science 1993;259:1739-42.
- Kamijo R, Le J, Shapiro D, Havell EA, Huang S, Aguet M, et al. Mice that lack the interferon- γ receptor have profoundly altered responses to infection

- with Bacillus Calmette-Guerin and subsequent challenge with lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993; 178:1435-40.
21. Park GY, Hwang YJ, Lim YH, An CH, Park JW, Jeong SH. The functional and genetic defects of IFN- γ receptor in the patients with tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2002;52:497-505.
22. Lee JC, Yoo CG, Lee CT, Kim YW, Han SK, Shim YS. The priming effect of IFN- γ and numbers of IFN- γ receptors in patients with chronic refractory tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 1999;47:304-10.
-