천식의 유전적 병인

□종설□

순천향대학교 의과대학 내과학교실
박 춘 식

Genetics of Branchal Asthma

Choon-Sik Park, M.D.
Division of Allergy and Respiratory Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital

1. 서　론

1953년 Watson and Crick에 의하여 DNA의 기본 구조가 이중 나선(double helix)임을 밝힌 후, 1990년 부터 시작된 국제 협력 연구인 인간게놈프로젝트 (Human Genome Project)의 이름으로 2004년 10월, 30억 개의 인간 DNA 염기서열이 보고 되었다[1,2]. 이는 생명 연구의 기념비적인 사건으로 의학적 관점에서 모든 질환에 유전학적 영향의 중요성이 도입 되었고 이를 기본으로 질병의 발생 및 예후 결정에 관련된 유전자의 염기 다양성을 밝히고 맞춤 치료의 기초가 생길 수 있는 계기가 되었다. 여기서는 만성 질환 중 가장 흔한 그리고 전 연령에 호발 되는 천식을 중심으로 현재까지의 유전자 연구의 상황과 미래의 방향을 예측 하여 보았다.

2. 천식과 유전

천식은 환경과 유전적 소인의 복합적 상호 관계에 의하여 발생 되는 질환이다. 미국, 영국 등의 선진국에서 제일 흔한 질환으로 전 인구의 20-30%, 우리나라에서는 초등학교 학동기 아동의 16%, 성인의 경우 약 5%, 전체 400만 명 이상의 환자가 있다고 추정되고 있으며, 이 숫자는 과거 20년 동안 3배로 증가하였다. 이는 천식이 환경적 요인에 의하여 증가 되는 질환임을 말한다. 그러나 천식이 유전적 소인을 가지는 질환임은 이미 19세기에서 20세기 초에 가족연구에서 가족 내에서 호발 됨이 밝혀 졌으며, 7000명의 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서 일란성 쌍둥이의 경우 천식 발현의 concordance rate 가 19%로써 이란성 쌍둥이의 4,8%보다 4배 이상 빈도를 보임으로써 이미 증명 되었다[3]. 그 원인으로 가족 내 알레르기 성향을 유발하는 atopy 체질이 기본으로 작용 함이 밝혀졌다. 이후 기도 과민성과 기도의 호산구 염증, 그리고 Th2 면역반응의 항진이 천식을 일으키는 기본적 요인으로 정리 되었다[4,5]. 따라서 이들 요인은 천식의 intermediate phenotype (중간 표현형) 에 속하게 된다. 이들 중간 표현형인 기도과민성, atopy도 가족 내에서 호발 함이 잘 밝혀져 있어 유전적 영향을 받음을 의미하게 된다[6,7]. 천식의 특징인 기도 과민성이 천식도 없고, 아토피도 없는 가계에서는 단일 분포를 보이나, 천식 가계에서는 이중 분포를 보여 Mendelian autosomal dominant (with variable penetrance) 의 유전 양식을 보인다.

Address for correspondence : **Choon-Sik Park, M.D.**
Dpartment of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital 1174 Jung-Dong, Wonmi-Gu, Bucheon-Si, Gyeonggi-Do, 420-767 Korea
Phone : 82-32-621-5105　　Fax : 82-32-621-5023
E-mail : schalr@schbc.ac.kr

3. 질병 유전자

신생아의 약 5%가 생명의 위협을 받는 의학적 문제 즉 선천성 장애를 가지고 있다. 그리고 대부분의 경우 유전자의 이상으로 인한 영향을 받게 된다. 이 경우는 주로 단일 유전자 이상 (single gene, monogenic disorder)에 의하여 질환이 발생한다. 현재까지 5000가지 이상의 단일 유전자 이상에 의한 질환이 보고 되어 있고 대표적인 것들로 영유아 대사성 선천성 이상 외에도 성인에서도 관찰되는 낭성 섬유화증 (cystic fibrosis), alpha-1 anti-trypsin 결핍증 등이 속하며, 인구 2000명 내지 5000명에 한 명 정도의 빈

도로 생기고 있다. 낭성 섬유화증 과 같이 100% 유전적 영향을 받는 질환에서 외상과 같이 100% 외부 환경적 영향을 받는 질환까지 질환마다 유전적 영향은 그 정도가 다양하다. 100% 유전적 영향을 받는 질환의 경우 단일 유전자의 allele의 변이는 곧장 질환으로 연결이 된다. 이에 반하여 복수 유전자와 환경의 영향을 같이 받는 complex disorder는, 단일 유전질환 보다 여러 가지 복잡한 양상을 띈다. 당뇨, 고혈압, 심장 질환, 천식 등의 대부분 질병은 환경과 유전의 영향을 같이 받고 있다. 이들 질환이 유전성을 보이고 있어 이들과 관련된 유전자와 이 유전자의 single nucleotide polymorphisms (SNPs, 단염기 다형성)가 천식, 또는 그 중간 표현형과의 관련성이 있음을 조사를 함으로써 천식의 병태 생리 이해의 유전학적 출발이 시작 되고 있다.

4. 유전체의 구조와 기능

인간 DNA는 double helix 구조의 30억 개 핵산으로 구성 되어 있다. 이 유전체의 구조는 세포의 기능을 직접 조정하는 펩티드를 형성하는 틀이 되는 m-RNA를 만드는 exon, 이의 전사를 조절하는 구간 (promoter, enhancer, response elements, silencer등)이 있으며 그 사이에 아직까지 정확한 기능을 알지 못하는 intron이 있다 (Fig. 1). 사람에서는 기능에 관계 하는 약 20,000-30,000개의 유전자가 전체의 유전체의 약 3% 정도를 차지 하고 있다. 이들 유전자는 유전자의 염기 서열의 변이에 의하여 단백질의 기능적 변화를 유도하여 전체적으로 표현 형질 (phenotype)을 바꾸게 된다. 그리고 개체간의 차이를 유발하는 것도 서로 다른 유전자를 가지고 있기 보다는 유전자의 allele이 다른 것으로 인하여 기인된다. Exon 내의 SNP는 유전적 효과가 가장 커서 단일 염기 서열의 변화는 형질 표현의 차이를 유발할 수 있는 단백의 변이를 일으켜 monogenic disorder 도 일으킨다. 전사를 조절하는 구간의 SNP는 유전자의 생성속도에 영향을 준다. Intron 내의 SNP는 아직 그 의미가 밝혀져 있지 않고 있다. 이런 단 염기 다형 (single nucleotide polymorphism : SNP) 은 유전체 부위에 따라 빈도가 높은 곳과 낮은 곳이 있으나 핵산 1000개당 평균 1 SNP가 있어 총 300만개 이상의 SNP가 있을 것으로 추정 된다.

5. 질환 유전자의 발견

고식적으로 linkage 분석을 통한 genome wide screening으로 한 개 또는 염색체의 일부분에서 질환과 link가 된 부위를 positional cloning 을 이용하여

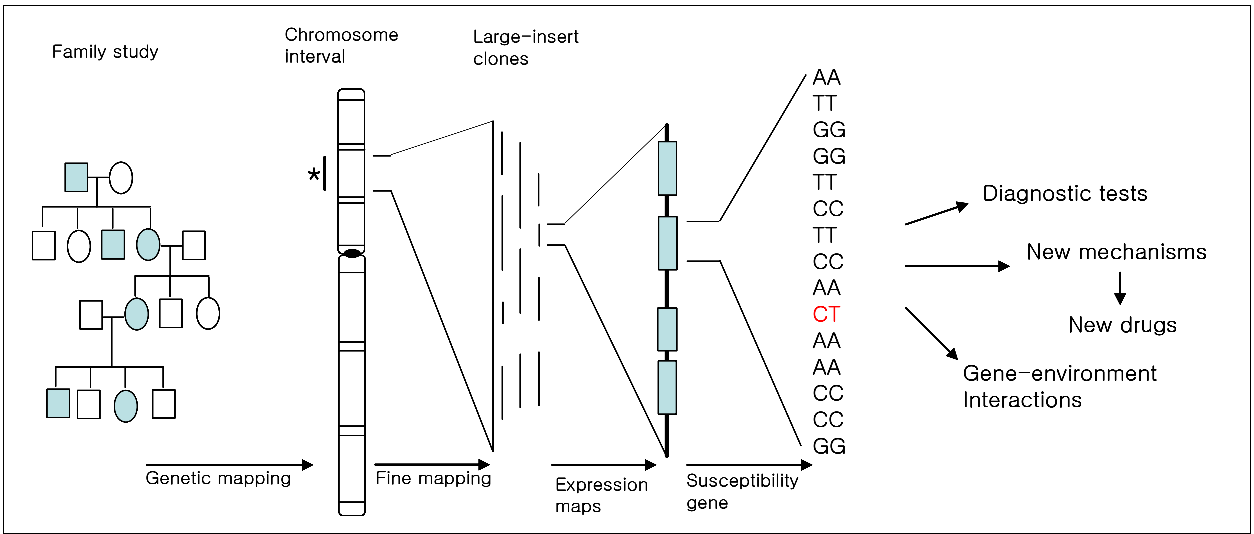

Figure 1. genome wide screening과 mapping을 이용한 질병 관련 유전자의 탐색 모형 .

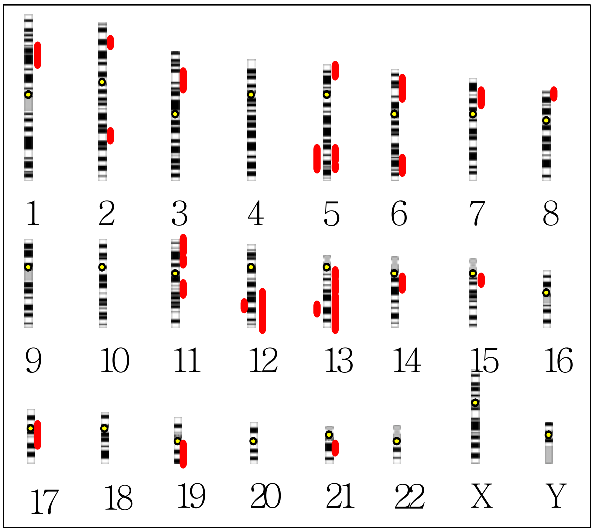

Figure 2. 천식 및 면역매개 질환과 연계된 염색체 상의 부위.

찾아 낸다. 그 빈도가 많지 않으므로 질환을 앓고 있는 환자의 가계를 대상으로 유전체 내의 marker를 이용, transmission disequilibrium test를 통하여 link가 되어 있는 염색체 내에서의 위치를 확인한 후 fine mapping을 통하여 후보 유전자를 찾아내게 된다. 후보 유전자의 염기 서열을 측정한 후 SNP를 찾고 이에 따른 단백의 질적, 양적 변화가 어떻게 변하며, 병적 상태를 유발 시키는 가를 증명하게 된다 (Fig 1).

그러나 linkage analysis 분석의 여러 문제점 (대상군의 확보, 경비 등)에 의하여 최근에는 후보 유전자의 SNP을 발굴, 연관성 분석이 많이 시행 되고 있다[8]. 특히 complex disease 는 여러 유전자가 관여하며 환경 인자에 의하여 형질 표현이 변형 될 수 있다. 따라서 후보 유전자의 SNP들과 표현 형질간의 association study를 통하여 이들이 질환을 일으키는 SNP인 것인가를 찾아내고, 이 SNP에 의한 유전자의 기능적 변화가 질병 발생과 직접 연관이 되는 가를 밝히게 된다.

6. 천식과 연관된 염색체 위치 탐색

천식 관련 유전자의 탐색은 먼저 천식이나 중간 표현형과 관련이 있는 염색체 상의 위치를 찾아 내는 작업으로 1996년 영국에서 genome wide screening을 이용한 linkage 연구가 시작된 후 최근에는 기능적으로 관련이 있는 유전자가 있는 부위에 대한 linkage 연구가 현재까지 영국, 미국, 유럽, 호주, 일본, 중국등 12개국에서 16개 천식 환자 가족을 대상으로 인간 유전체 전체 또는 한 개의 chromosome 에서 linkage가 있는 부위에 대한 탐색이 최근까지 진행 완료 되었다[9,10,11](Fig. 2). 그 결과 인간 유전체의 여러 부위에서 천식과 그 중간 표현형인 기도 과민성, atopy, 혈중

Table 1. 천식의 중간 표현형과 관련성이 보고된 유전자의 위치와 후보 유전자

염색체	위치	후보 유전자	Asthma	Ig E	STI	BHR	Eos
1	1p31 34	IL 10, IL12Rb2	O	O			
2	2q33	CD28, TGF alpha	O	O			
5	5p15, 5q23 31	IL 3,4,5,9,13, GM CSF,ADRB2,CD14,GCR	O				
6	6p21	TNFa, HLAD	O	O			O
7	7q36.2	TCRa,IL 6				O	
9	9q31.3	TMOD	O	O			
11	11q13, 11p15	FECR1B, CC10/CC16	O	O	O		O
12	12q13 24	INFg, SCF, IGF1, STAT6,NOS1,LTA4H	O			O	O
13	13q14	TPT1	O		O		O
14	14q11, q32	TCRA/D, MCC	O				
16	16p12, p22 24	IL 4Ra		O			
17	17p11, q12 21	CC chemokine cluster	O		O		
19	19q13	TGFb, IL 11, CD22	O			O	

CD : Cell differentiation antigen, ADRb2: adrenergic receptor, GCR: glucocorticoid receptor, TMOD: tropomyosin-binding protein, FCER: IgE binding receptor, INF: Interferon gamma, SCF: stem cell factor, IGF1: insulin like groth factor, TPT1: tumor protein, transitional controlled 1, TCR: T cell receptor

IgE 농도와 연관 된 부분이 밝혀 졌다 (Table 1). 그림2 에서 보는 것처럼 염색체 5q31.1-q33.1, 5q31-q34, 5q31-q33, 6p21.2-p12, 6p21.3, 6p21.3, 11q12.3-q13.1, 13q14.1 에서 공히 천식과의 관련성이 보고 되었고, IgE는 1q23-q25, 13q14.1, 11q12-q13, 6p21.2-p12, 5q33.2, 5q32 에서 관련성이 보고 되었다. 그리고 이 들 부위에는 천식 및 천식의 중간 표현형 발생에 기능적 역할을 할 것으로 밝혀 지거나 추정된 유전자기 위치 하고 있다 (Fig. 2, Table 1)

천식과 중간 표현형인 아토피, IgE 형성능과의 연관성 연구가 가장 많이 된 부위는 5q31-33이다[11]. 그리고 이 위치에 생물학적으로 IgE 형성에 관여하는 IL-4, 호산구 활성, 침윤에 영향을 주는 IL-5, 기도 과민성과 관련된 IL-13 외에도 알레르기 염증을 일으키는데 관여하는 IL-9, GM-CSF, 부신피질 스테로이드 수용체, 기도 수축 반응에 관련 된 베타2 수용체등이 있어 천식 발생을 조절 할 가능성이 제일 높은 부위가 된다. IgE 형성에 관한 한 IL-4 변이 보다, 16번 염색체에 있는 IL-4 alpha 수용체의 변이에 의하여 IgE 이 증가 되는 gain of function을 보여 IL-4 수용체 변이의 중요성을 더 하고 있다[12]. 각각을 중간 표현형과 관련된 유전자의 SNP 연구 상황을 보면 면역반응의 조절 유전자로 human leukocyte antigen (HLA) complex 는 개체에서 알레르겐에 대한 특이적 면역반응을 조절한다. 염색체 6번에 있으며, class I, II,III 로 되어 있으며, TNF-alpha와 같이 있다. HLA DRB1*15와 Amb av 항원에 대한 특이 IgE 형성이 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. Proinflammatory cytokine의 유전자로 염색체 11, 12, 13은 천식과 atopy 발생에 관련된 여러 유전자를 가지고 있다. 염색체 11번은 처음부터 천식과의 관련성이 밝혀졌고, 염색체 12번에는 interferon-gamma, mast cell growth factor, insulin like growth factor, nitric oxide synthase 유전자를 가지고 있다[14]. 그리고 염색체 7번의 eotaxin 2 유전자의 변이가 천식 발생, eotaxin-1 유전자의 변이가 IgE 형성과 관련 있음이 보고 되었다[15].

이런 linkage analysis 와 positional cloning을 통한 연관성 검사를 통하여, a disintegrin and metalloprotease 33 (*ADAM33*), dipeptidyl peptidase 10 (*DPP10*), PHD finger protein 11 (*PHF11*). prostanoid DP1 receptor, G Protein-coupled receptor for asthma susceptibility (GPRA, Vasopressin receptor-related receptor 1; VRR1, PGR14,Neuropeptide S receptor) 가 천식의 발생과 밀접한 관련, 연관성이 있는 것이 밝혀져, 이에 대한 확인 검증이 필요한 상태이다.

20 번 염색체에 있는 *ADAM33* 유전자는 metalloproteinase subfamily로 다른 단백의 peptide bonds를 짤라 준다. *ADAM* 유전자는 cell fusion, proteolysis, cell adhesion, signaling, TNF-α 와 같은 cytokines 의 활성과 방출에 관여 할 것으로 추정 되고 있다. 2q12.3-q14.2에 있는 Dipeptidyl peptidase X(DPP10) 유전자 SNP 도 천식과의 관련성이 밝혀졌으며, RANTES, SDF-1, eotaxin, IP-10, MCP-2, IL17b, IL-2, GCP-2가 기질이 된다. PHD finger protein 은 13q14.1 에 있으며, 주로 B cell 에 있는 zinc-finger protein으로 IgE와 천식과의 관련성이 증명되어 있다. 7p15-p14 에 있는 GPRA는 neuropeptide S 의 수용체로 천식과의 관련성이 입증 되어 있다. 외에도 최근에 14q22.1에 있는 Prostaglandin D2 receptor (PTGDR)가 천식 발생과 관련이 있음이 밝혀져 있다.

6. Complex disease에서 SNP 및 haplotype 탐색의 의의

다음의 세 가지로 집약 될 수 있다. 첫째 조기 진단으로 질환이 호발 할 수 있는 개체를 조기 진단하여 찾아내어 환경 조절을 통하여 질환 발생을 예방할 수 있다. 둘째 질환의 정확한 진단 및 경과의 예측을 가능케 한다. 현재까지 광학 현미경 소견과 항원-항체를 이용한 면역 염색법을 통한 진단에 가까운 장래에 발현되는 유전자와 감소되는 유전자의 양상에 따라 진단을 하는 molecular pathology와 molecular radiology를 통한 정확한 진단과 예후 측정이 가능 하여진다. 셋째 맞춤 치료를 할 수 있다. 개인간에 약제 에 대한 반응의 차이를 유발 하는 유전자를 찾아내어 각 개인에 맞는 약제를 투여 할 수 있다. 질병 관련 유전

자의 탐색으로 이에 상응하는 단백질의 기능 및 변화와 질병간의 인과 관계 규명 및 새로운 치료제의 개발에 대한 기본 정보의 제공이 될 수 있다.

이중 최근에 임상에 응용이 가능한 수준으로 규명되고 있는 것 중 하나가 pharmacogenetics이다. 천식환자의 70%가 완전 조절의 수준에 도달 되지 못하며, 흡입 스테로이드 사용 환자의 1/3 이상에서 기도 폐쇄에 대한 효과가 없으며, leukotriene antagonist 사용에 대한 반응이 개인간 차이가 크다. 또한 경구용 스테로이드 사용자의 1/3에서 골 다공증이 생기며, 5-lipoxygenase (5-LO) 투여자의 3 내지 5%에서 간기능 장애가 생기며, long-acting ß-agonists 사용시 적은 수의 환자에서 이지만 사망률의 증가가 관찰 된다. 개인간 약물 반응의 반응의 차이를 보는 pharmacogenetics (genomics) 와 독성 차이를 보는 toxicogenetics (genomics) 는 상기 기술 된 현상의 70내지 80%는 유전적 요인에서 기인 된다고 생각 되어지고 있기 때문이다[16].

1) genetic polymorphisms of the β-adrenergic receptor

β-Agonists는 β-adrenergic receptor에 작용 기도 평활근 이완을 유도 한다. 수용체의 16번, 27번째 아미노산의 변이는 수용체 기능의 변화에는 영향이 없으나, 수용체 protein, m-RNA 형성과 down regulation에 영향을 주는 것으로 되어 있다. β-adrenergic receptor 변이에 관한 연구는 규칙적으로 단시간 작용 β-Agonists 사용자에서 간헐적 사용자 보다 폐기능 장애가 크다는 관찰에서 시작 되었다. 그리고 Arg/Arg 환자에서 악화의 회수가 더 많으며, 이런 현상은 Gly/Gly 환자나 16번에 Gly을 갖는 경우 적음이 관찰 되었다. 또한 Gly/Gly 경우 Arg/Arg 보다 규칙적 β-Agonists 사용시 peak flow rate와 FEV_1이 호전 됨이 밝혀 져 있다. 따라서 Gly/Gly 경우, 지속적인 단기간 β-Agonists 사용이 추천 되나, Arg/Arg의 경우 간헐적 사용이 추천 될 수 있다[16].

2) polymorphisms of 5-lipoxygenase pathway enzymes.

Leukotriene modifiers는 leukotriene의 형성과 역할을 억제하여 약리 작용이 나타난다. 이 과정에 관여하는 많은 효소 중 5-lipoxygenase 와 leukotriene C4 synthase 유전자의 변이가 관련성이 있음이 밝혀져 있다. 5-lipoxygenase enzyme 의 promoter에 tandem repeat의 수가 대부분 5개이나 간혹 6 내지 7 또는 3 내지 4개를 가지는 경우가 있다. 이 수에 의해서 leukotriene 형성에 변화가 생길수 있다. Wild-type promoter 를 가지고 있는 환자가 더 좋은 반응을 보인다. LTC4 synthase gene promoter - 444 A to C 변이가 있는 경우 FEV_1 반응이 감소 된다. 이들 유전자 변이에 따라 약제 반응의 차이가 있을 것으로 예측된다[16].

3) 스테로이드 반응

National Institutes of Health Asthma Clinical Research Network (ACRN)은 흡입용 스테로이드 사용시 일부 환자에서 반응을 적은 것을 관찰하였다. 일일 1200 μg 의 inhaled beclomethasone 과 2000 μg of inhaled fluticasone 치료에도 불구하고 30% 이상에서 FEV_1 호전이 없다. 부작용의 측면에서 inhaled corticosteroids 사용시 골 밀도의 변화가 개인간 차이가 크다는 것이다. 최근 CRHR1 corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1)과 TBX21 의 변이가 흡입 스테로이드 사용 폐기능 호전과 밀접한 관계가 있음이 밝혀져 앞으로 이 들의 효과를 가늠 할 수 있는 biomarker로의 가능성을 보였다[17].

결론 및 시사점

질병 관련 후보 유전자의 SNP 연구는 지금 중간단계이다. 즉 방법론적으로 인간 유전체의 SNP 전체를 규명하는 것이 가능하여지면서 이를 이용, SNP map을 만들 수 있으며, 이에 대한 작업이 진행 중이

다. 이 map을 이용 질병의 발생, 예후, 맞춤 치료 등과 관련된 유전체 전체의 association analysis 가 현재 진행 되고 있다. 또한 haplotype map은 SNP의 약점을 보안 하게 될 것이다. 현재의 난제는 유전자와 유전자간의 상호 작용의 분석방법 개발이 안된 상태이며 이 의미는 아직 생각도 못하고 있는 초보적 상태라고 말할 수 있다. 밝혀진 수 백만개의 SNPs와 이를 바탕으로 구성된 haplotype의 assembly는 질환 유전자의 신속한 mapping에 이용 될 것이다. 향후 수년 내지 10여년 이상의 기간이 이들 연구에 소요될 전망이다. 또한 사람에서는 기능에 관계 하는 약 30,000 개의 유전자의 염기 서열의 변화에 의하여 약 90,000 개의 재 구성된 mRNA 가 있다고 여겨 지고 있다. 그리고 이들이 단백질의 수많은 기능적 변화를 유도하여 전체적으로 표현 형질 (phenotype)을 바꾸게 된다. 따라서 genomics 와 proteomics가 융합된 biomedical research를 이용할 때 만이 질병 정복의 지름길이 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Venter JC, Adams MD, Myeres EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. Science 2001;291:1304-51.
2. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001;409:860-921.
3. Edfors-Lub M. Allergy in 7000 twin pairs. Acta Allergol 1971;26:249-85.
4. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbenson GP, Holdaway MD, Silva PA. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1302-8.
5. Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:S33-8.
6. Longo G, Strinati R, Poli F, Fumi F. Genetic factors in non-specific bronchial hyperreactivity: an epidemiologic study. Am J Dis in Childhood 1987;141:331-4.
7. 김윤근, 이상록, 손지웅, 조상헌, 이명현, 고영률, et al. 기관지 천식의 가족적인 발현 및 atopy와 기관지 과민성의 유전적 역할. 천식 및 알레르기 1998;18: 69-77.
8. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. Nature 2000;405:847-56.
9. Silverman EK, Palmer LJ. Case-control association studies for the genetics of complex respiratory disease. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;22:645-8.
10. Moffatt MF, Cookson WO. Gene identification in asthma and allergy. Int Arch Allergy Immunol 1998; 116:247-52.
11. The Collaboratory Study of the Genetics of Asthma. A genome wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse population. Nat Genet 1997;15: 389-92.
12. Walley AJ, Cookson WO. Investigation of aninterleukin-4 promotor polymorphisms for association with asthma and atopy. J Med Genet 1996;33:689-92.
13. Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatila TA. The association of atopy with a gain-of function mutation in the alpha sububoy of the interleukin 4 recprtor. N Engl J Med 1997;337:1720-5.
14. Lee JK, Park C, Kim K, Rutherford MS. Genome wide multilocus analysis for immune-mediated complex disease. Biochem Biophys Res Commun 2002; 295:771-3.
15. 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.
16. Wechsler ME, Israel E. How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005172:12-8.
17. Weiss ST, Lake SL, Silverman ES, Silverman EK, Richter B, Drazen JM, et al. Asthma steroid pharmacogenetics: a study strategy to identify replicated treatment responses. Proc Am Thorac Soc 2004;1:364-7