

소아의 *Helicobacter pylori* 감염에 의한 결절성 위염의 유전자 발현 양상 분석

서울대학교 의과대학 소아과학교실

양 혜 란 · 고 재 성 · 서 정 기

Analysis of Gene Expression in *Helicobacter pylori*-associated Nodular Gastritis in Children Using Microarray

Hye Ran Yang, M.D., Jae Sung Ko, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Division of Gastroenterology and Nutrition, Department of Pediatrics,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Nodular gastritis is a characteristic finding of *Helicobacter pylori* infection in children. The aim of this study was to evaluate the difference in gene expression in the gastric mucosa of *H. pylori*-infected and non-infected children, and to analyze the difference in gene expression using cDNA microarray analysis of nodular gastritis caused by *H. pylori* infection.

Methods: Twelve children (6 boys and 6 girls; mean age 9.8 years) who underwent upper gastrointestinal endoscopy and biopsy at Seoul National University Bundang Hospital were included in the study. The subjects were divided into three groups according to the presence of *H. pylori* infection and nodular gastritis on endoscopic examination. Gastric mucosa tissue was kept at -70°C and RNA was extracted to perform cDNA microarray analysis in each patient.

Results: cDNA microarray analysis in children revealed a clear distinction between *H. pylori*-infected and non-infected gastric mucosa. Specifically, 182 over-expressed genes and 29 under-expressed genes were identified in *H. pylori*-infected gastric mucosa compared to non-infected mucosa. *H. pylori*-infected nodular gastritis revealed different gene expression patterns from *H. pylori*-infected normal gastric mucosa; five genes were over-expressed and five genes were under-expressed.

Conclusion: In the presence of *H. pylori* infection, gastric mucosa shows distinct differences in gene expression, and nodular gastritis with *H. pylori* infection in children may be associated with over- or under-expression of some genes. Further studies are required to clarify the host response and the pathogenesis of nodular gastritis in children. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 13: 7~22**)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Nodular gastritis, cDNA microarray, Gene expression, Children

접수 : 2010년 2월 7일, 승인 : 2010년 3월 6일

책임저자 : 서정기, 110-740, 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 소아과

Tel: 02-2072-3627, Fax: 02-743-3455, E-mail: jkseo@snu.ac.kr

이 연구는 분당서울대학교병원 일반연구비(연구과제번호: 02-2006-023)를 지원받아 시행되었음.

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 사람에서 위염, 십이지장 궤양, 위궤양, 위암, MALT lymphoma 등의 발병과 관련 있는 것으로 알려져 있어 임상적으로 중요하다¹⁾. *H. pylori*는 주로 어린 소아 연령에서 감염이 이루어지고^{2,3)}, 치료하지 않는 한 대부분 평생 동안 감염이 지속되므로 소아에서의 감염에 의한 발병기전을 밝히는 것이 필요하다⁴⁾.

*H. pylori*에 감염된 소아 환자에서 결절성 위염(nodular gastritis)은 감염된 환자의 약 50% 전후에서 나타나며⁵⁾, *H. pylori* 감염에 있어 매우 특징적인 소견이지만 성인에서는 매우 드물게 나타난다⁶⁾.

*H. pylori*에 감염된 환자의 위 점막은 *H. pylori*균에 대한 반응으로 염증 반응, 면역 반응, 치유 과정 등에 관여하는 유전자들이 발현될 것으로 추정되고 이러한 인체 반응이 결국 환자에서 질병으로 이어지는 것으로 여겨지지만, 실제 인체에서의 위 점막 유전자 발현에 대한 연구가 거의 없는 상태이며^{7,8)}, *H. pylori* 감염이 주로 일어나는 소아 연령에서 *H. pylori*에 의해 연령에 특이적으로 발생하는 결절성 위염의 발병기전에 대한 연구가 거의 이루어지지 못 하였다⁹⁾.

이에 본 연구에서는 cDNA microarray를 이용하여 *H. pylori* 감염이 없는 소아의 위 점막 유전자 발현 양상을 결절성 위염 유무에 따라 *H. pylori*에 감염된 소아의 위 점막 유전자 발현양상과 비교분석함으로써, *H. pylori* 감염 시에 소아의 위 점막에서 보이는 숙주 반응, 특히 단순한 *H. pylori* 감염에서부터 결절성 위염의 발병에 이르기까지 위 점막에 나타나는 유전자 발현 양상의 변화를 규명하여 소아 연령에서 *H. pylori* 감염 초기의 발병기전과 관련성이 있는 유전자 발현의 차이점을 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2007년 10월부터 2008년 9월까지 다양한 상복부 증상으로 분당서울대학교 소아청소년과 외래를 방문하여 상부위장관내시경검사를 시행 받은 12명의 소아청

소년 환자를 대상으로 하였다. 상부위장관내시경검사를 시행하기 전 4주 이내에 항생제나 위산 억제제를 투여 받은 경우는 연구대상에서 제외하였다.

환자들을 *H. pylori* 감염 여부 및 결절성 위염의 유무에 따라서 3군으로 나누었다. *H. pylori* 양성이면서 내시경 검사에서 위 전정부에 결절성 위염 소견이 관찰된 환자들은 HP(+)NG(+)군으로 분류하였고, *H. pylori* 양성이면서 내시경 검사에서 육안적인 병변이 관찰되지 않은 환자들은 HP(+)NG(-)군으로 분류하였으며, *H. pylori* 음성이면서 내시경 검사에서 육안적 병변이 없었던 환자들은 HP(-)NG(-)군으로 분류하였다.

본 연구는 분당서울대병원 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인하에 이루어졌다(IRB 승인 번호: B-0710-050-011).

2. 연구 방법

1) *H. pylori*의 진단 및 조직검사: 위 내시경 검사에서 조직 검사는 위 전정부와 체부에서 시행하며, 위 전정부의 조직은 위 유문에서 2~4 cm 이내의 부위에서 채취하고, 위 체부의 조직은 위 체부의 중양부에서 채취한다. 채취한 위 점막 조직에서 신속 요소분해효소 검사와 조직학적 특수 염색을 실시하였다.

내시경에 의한 *H. pylori* 감염여부의 진단은 신속 요소분해효소 검사와 조직의 특수 염색 결과에 따르며, 신속 요소분해효소 검사와 조직 검사가 모두 양성인 경우를 *H. pylori* 양성으로 판정하고, 신속 요소분해효소 검사와 조직 검사 결과가 모두 음성인 경우를 *H. pylori* 음성으로 판정하였다.

신속 요소분해효소 검사(CLOtest[®], Ballard, USA)는 위점막 조직을 채취하자마자 바로 CLO kit에 조직을 심은 후 24시간까지 육안적인 색의 변화를 관찰하여 색깔이 노란색에서 분홍색으로 변화하면 양성으로 판정하고, 색깔의 변화가 없으면 음성으로 판정하였다.

병리검사를 위한 조직학적 염색은 기본적으로 Hematoxylin-Eosin 염색을 시행하고 개정된 시드니 위염분류법을 적용하여 조직소견과 염증의 등급을 판정하였다¹⁰⁾. *H. pylori*의 존재여부를 확인하기 위한 특수 염색 검사로서 Giemsa 염색을 시행하였다.

환자 및 보호자 동의하에 내시경 검사 시에 위 전정부에서 채취한 위 점막 조직은 즉시 RNAlater[™]

(Ambion inc., Austin, TX, USA)에 담아서 -70°C 의 온도로 보관하였다.

2) mRNA 추출: 균질화된 위 점막 조직으로부터 Trizol (Molecular Research Center, USA)을 사용하여 mRNA를 추출하였다. 남아있는 미량의 genomic DNA를 제거하기 위하여 RNA-free DNase (BD Pharmingen, USA)를 사용하여 정제한 후 기존의 방법에 따라 실험을 시행하였다¹¹⁾.

추출된 RNA의 양은 spectrophotometer를 사용하여 260 nm와 280 nm에서 흡광도를 측정하며(A_{260} , A_{280}), mRNA의 순도(integrity)는 1% agarose gel electrophoresis를 이용하여 평가하였다.

3) cDNA microarray: Microarray는 48,000 gene target의 분석을 위하여 Sentrix Human-6 Expression BeadChip (Illumina inc., San Diego, CA, USA)을 사용하여 환자과 대조군의 위 점막 조직에서 추출된 RNA에 대해 시행하였다. 각 $10\ \mu\text{g}$ 의 RNA가 포함된 시료를 각각의 chip에 위치시키고 매뉴얼에 의거하여 cDNA synthesis 및 hybridization 과정을 포함하여 실험을 시행하였다. 즉, biotin을 이용하는 label protocol에 따라서 $0.55\ \mu\text{g}$ 의 RNA로부터 Illumina TotalPrep RNA Amplification kit (Ambion, Austin, TX, USA)를 사용하여 biotin화된 cRNA를 준비하였고, fragmentation 과정을 거친 후 $0.75\ \mu\text{g}$ 의 cRNA를 제조사의 프로토콜에 따라서 Illumina HumanHT-12 Expression Beadchip에 hybridization 시켰다. Illumina Bead Array Reader Confocal Scanner (Illumina inc., San Diego, CA, USA)를 사용하여 microarray image scanning을 시행하고, Illumina BeadStudio v3.1.3 software (Gene expression module v3.3.8; Illumina inc., San Diego, CA, USA)를 사용하여 spot의 signal intensity를 분석하여 유전자 발현 정도에 대한 데이터 분석을 실시하였다. 정량적 데이터를 기록한 후 발현 수준에 영향을 미치는 기술적 변이(artifact)를 보정하였다.

결과 분석에는 ArrayAssist 5.5.1 (Stratagene, La Jolla, USA)와 R statistical language v.2.4.1을 사용하였다.

각 군 간에 영향을 받는 유전자를 찾기 위해 p -value를 Benjamini-Hochberg FDR (false discovery rate)로 보정하여 LPE (local pooled error) test로 분석을 시행하였다. p -value 0.05 미만이면서 fold 변화가 2 이상인 경우를 의미 있는 것으로 판정하였다.

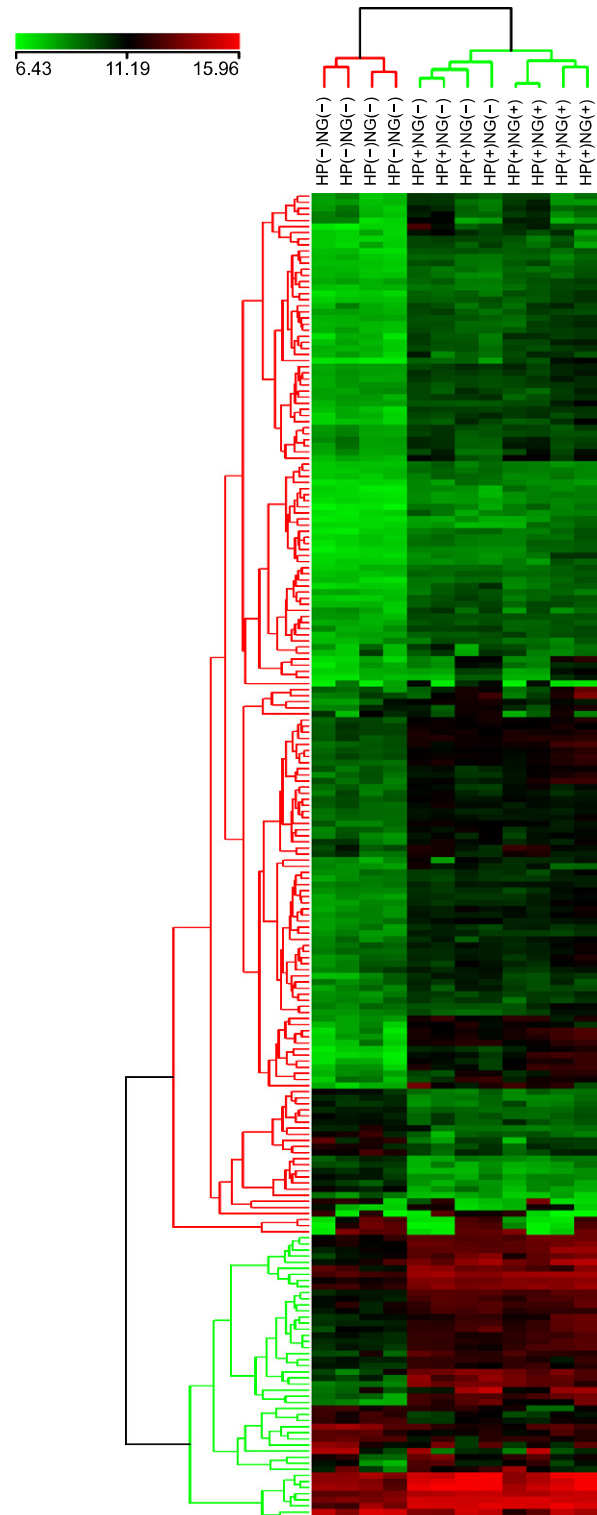


Fig. 1. Hierarchical clustering of 37,351 genes expressed in the gastric mucosa of children in 3 groups based on the presence of *Helicobacter pylori* infection (HP) and nodular gastritis (NG). The red color indicates over-expressed genes and the green color indicates under-expressed genes.

결 과

1. 대상 환자의 임상 양상

대상 환자 12명 중에서 남자 6명, 여자 6명이었으며, 환자들의 평균 연령은 9.8±1.7세(범위: 7~12세)였다.

총 12명의 환자 중에서 4명은 *H. pylori* 양성이면서 내시경 검사에서 결절성 위염 소견이 관찰되어 HP(+)NG(+)군으로 분류되었고, 4명은 *H. pylori* 양성이면서 내시경 검사에서 육안적인 병변이 관찰되지 않아서 HP(+)NG(-)군으로 분류되었으며, 나머지 4명은 *H. pylori* 음성이면서 내시경 검사에서 육안적 병변이 없어서 HP(-)NG(-)군으로 분류되었다.

2. *H. pylori* 감염 유무에 따른 소아 위 점막의 유전자 발현 양상

대상 환자 12명을 *H. pylori* 감염의 유무 및 결절성 위염 유무에 따라 각각 3군으로 나누어 cDNA microarray를 시행한 결과, 위 점막의 유전자 발현 양상이 *H. pylori* 감염의 유무에 따라 뚜렷하게 나누어짐을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

대상 환자들의 위 점막 조직에서 cDNA microarray 시행하여 *H. pylori* 감염의 유무에 따라 유전자 발현 정도를 비교하였을 때, *H. pylori* 감염된 위 점막은 감염이 없는 소아의 위 점막에 비해 전체 37,351개의 유전자 중에서 182개의 유전자가 과발현 되었으며(Table 1), 29개의 유전자는 발현이 저하되었다(Table 2).

Table 1. List of Genes Over-expressed in the Gastric Mucosa of *Helicobacter pylori*-infected Children Compared to Non-infected Gastric Mucosa

Genbank accession number	Gene
	<i>Immunity</i>
	<u>Antioxidation and free radical removal</u>
NM_000853.1	Homo sapiens glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1)
	<u>B-cell- and antibody-mediated immunity</u>
NM_032738.3	Homo sapiens Fc receptor-like A (FCRLA)
NM_013378.1	Homo sapiens pre-B lymphocyte gene 3 (VPREB3)
NM_031282.1	Homo sapiens Fc receptor-like 4 (FCRL4)
NM_030764.2	Homo sapiens Fc receptor-like 2 (FCRL2)
NM_001771.1	Homo sapiens CD22 molecule (CD22)
	<u>Blood clotting</u>
NM_002002.3	Homo sapiens Fc fragment of IgE, low affinity II, receptor for (CD23) (FCER2)
	<u>Complement-mediated immunity</u>
NM_001006658.1	Homo sapiens complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2 (CR2)
XM_936226.1	PREDICTED: Homo sapiens similar to Complement C3 precursor (LOC653879)
NM_000491.3	Homo sapiens complement component 1, q subcomponent, B chain (C1QB)
	<u>Cytokine/chemokine mediated immunity</u>
NM_004591.1	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20)
NM_031409.3	Homo sapiens chemokine (C-C motif) receptor 6 (CCR6)
NM_001838.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) receptor 7 (CCR7)
NM_207007.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 4-like 2 (CCL4L2)
NM_002416.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9)
NM_006274.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 19 (CCL19)
NM_001565.2	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10)
	<u>Detoxification</u>
NM_000853.1	Homo sapiens glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1)
	<u>Granulocyte-mediated immunity</u>
NM_000584.2	Homo sapiens interleukin 8 (IL8)
NM_002089.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 2 (CXCL2)

Table 1. Continued

Genbank accession number	Gene
NM_002104.2	Homo sapiens granzyme K (granzyme 3; tryptase II) (GZMK)
NM_002994.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 5 (CXCL5)
NM_001511.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha) (CXCL1)
	<u>Interferon-mediated immunity</u>
NM_002163.2	Homo sapiens interferon regulatory factor 8 (IRF8)
NM_004833.1	Homo sapiens absent in melanoma 2 (AIM2)
NM_002416.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9)
NM_002460.1	Homo sapiens interferon regulatory factor 4 (IRF4)
NM_001565.2	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10)
	<u>Macrophage-mediated immunity</u>
NM_002002.3	Homo sapiens Fc fragment of IgE, low affinity II, receptor for (CD23) (FCER2)
NM_000584.2	Homo sapiens interleukin 8 (IL8)
NM_002089.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 2 (CXCL2)
NM_032738.3	Homo sapiens Fc receptor-like A (FCRLA)
NM_002964.3	Homo sapiens S100 calcium binding protein A8 (S100A8)
NM_031282.1	Homo sapiens Fc receptor-like 4 (FCRL4)
NM_002416.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9)
NM_001511.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha) (CXCL1)
NM_030764.2	Homo sapiens Fc receptor-like 2 (FCRL2)
NM_001565.2	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10)
	<u>Natural killer cell mediated immunity</u>
NM_032738.3	Homo sapiens Fc receptor-like A (FCRLA)
NM_002104.2	Homo sapiens granzyme K (granzyme 3; tryptase II) (GZMK)
NM_031282.1	Homo sapiens Fc receptor-like 4 (FCRL4)
NM_030764.2	Homo sapiens Fc receptor-like 2 (FCRL2)
	<u>Other immune and defense</u>
NM_005084.2	Homo sapiens phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma) (PLA2G7)
NM_002416.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9)
NM_001565.2	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10)
	<u>Stress response</u>
NM_000061.1	Homo sapiens Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase (BTK)
XM_001128061.1	PREDICTED: Homo sapiens similar to Beta-defensin 2 precursor (BD-2) (hBD-2) (Defensin, beta 2) (Skin-antimicrobial peptide 1) (SAP1)
NM_033197.2	Homo sapiens chromosome 20 open reading frame 114 (C20orf114)
NM_002155.3	Homo sapiens heat shock 70 kDa protein 6 (HSP70B') (HSPA6)
	<u>T-cell mediated immunity</u>
NM_002119.3	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DO alpha (HLA-DOA)
NM_002123.2	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 (HLA-DQB1)
NM_000061.1	Homo sapiens Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase (BTK)
NM_000584.2	Homo sapiens interleukin 8 (IL8)
NM_006748.1	Homo sapiens Src-like-adaptor (SLA)
NM_002089.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 2 (CXCL2)
NM_019111.3	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DR alpha (HLA-DRA)
NM_002120.3	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DO beta (HLA-DOB)
NM_172390.1	Homo sapiens nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (NFATC1)
NM_002104.2	Homo sapiens granzyme K (granzyme 3; tryptase II) (GZMK)
NM_001766.3	Homo sapiens CD1d molecule (CD1D)
NM_001025159.1	Homo sapiens CD74 molecule, major histocompatibility complex, class II invariant chain (CD74)
NM_006725.2	Homo sapiens CD6 molecule (CD6)

Table 1. Continued

Genbank accession number	Gene
NM_002121.4	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DP beta 1 (HLA-DPB1)
NM_152270.2	Homo sapiens schlafen family member 11 (SLFN11)
NM_021983.4	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DR beta 4 (HLA-DRB4)
NM_002118.3	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DM beta (HLA-DMB)
NM_005214.3	Homo sapiens cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4)
NM_033554.2	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1 (HLA-DPA1)
NM_001511.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha) (CXCL1)
XM_001129369.1	PREDICTED: Homo sapiens similar to HLA class II histocompatibility antigen, DQ(1) alpha chain precursor (DC-4 alpha chain)
XM_936128.2	PREDICTED: Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1, transcript variant 10 (HLA-DQA1)
	Signal transduction
	<u>Cell communication</u>
NM_000211.1	Homo sapiens integrin, beta 2 (antigen CD18 (p95), lymphocyte function-associated antigen 1; macrophage antigen 1 (mac-1) beta subunit) (ITGB2)
NM_004591.1	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20)
NM_002002.3	Homo sapiens Fc fragment of IgE, low affinity II, receptor for (CD23) (FCER2)
NM_000560.3	Homo sapiens CD53 molecule (CD53)
NM_000584.2	Homo sapiens interleukin 8 (IL8)
NM_004665.2	Homo sapiens vanin 2 (VNN2)
NM_002089.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 2 (CXCL2)
NM_014211.1	Homo sapiens gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, pi (GABRP)
NM_000265.4	Homo sapiens neutrophil cytosolic factor 1 (NCF1)
NM_007074.2	Homo sapiens coronin, actin binding protein, 1A (CORO1A)
NM_033274.2	Homo sapiens ADAM metallopeptidase domain 19 (meltrin beta) (ADAM19)
NM_207007.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 4-like 2 (CCL4L2)
NM_014479.2	Homo sapiens ADAM-like, decysin 1 (ADAMDEC1)
NM_000594.2	Homo sapiens tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2) (TNF)
NM_002416.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9)
NM_006725.2	Homo sapiens CD6 molecule (CD6)
NM_002994.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 5 (CXCL5)
NM_005214.3	Homo sapiens cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4)
NM_006274.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 19 (CCL19)
NM_006864.2	Homo sapiens leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B (with TM and ITIM domains), member 3 (LILRB3)
NM_001511.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha) (CXCL1)
NM_001565.2	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10)
NM_001771.1	Homo sapiens CD22 molecule (CD22)
NM_005755.2	Homo sapiens Epstein-Barr virus induced 3 (EBI3)
	<u>Cell surface receptor mediated signal transduction</u>
NM_002922.3	Homo sapiens regulator of G-protein signaling 1 (RGS1)
NM_004591.1	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20)
NM_000584.2	Homo sapiens interleukin 8 (IL8)
NM_006748.1	Homo sapiens Src-like-adaptor (SLA)
NM_006228.3	Homo sapiens prepronociceptin (PNOC)
NM_002089.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 2 (CXCL2)
NM_031409.3	Homo sapiens chemokine (C-C motif) receptor 6 (CCR6)
NM_002872.3	Homo sapiens ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 (rho family, small GTP binding protein Rac2) (RAC2)

Table 1. Continued

Genbank accession number	Gene
NM_001838.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) receptor 7 (CCR7)
NM_207007.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 4-like 2 (CCL4L2)
NM_001017388.1	Homo sapiens toll-like receptor 10 (TLR10)
NM_000594.2	Homo sapiens tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2) (TNF)
NM_005541.3	Homo sapiens inositol polyphosphate-5-phosphatase, 145 kDa (INPP5D)
NM_002416.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9)
NM_002994.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 5 (CXCL5)
NM_178129.3	Homo sapiens purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 8 (P2RY8)
NM_006274.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) ligand 19 (CCL19)
NM_001511.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha) (CXCL1)
NM_001565.2	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10)
NM_001465.3	Homo sapiens FYN binding protein (FYB-120/130) (FYB)
NM_004951.3	Homo sapiens Epstein-Barr virus induced gene 2 (lymphocyte-specific G protein-coupled receptor) (EBI2)
NM_005755.2	Homo sapiens Epstein-Barr virus induced 3 (EBI3)
NM_014716.2	Homo sapiens ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1 (ACAP1)
NM_002286.4	Homo sapiens lymphocyte-activation gene 3 (LAG3)
	<u>Intracellular signaling cascade</u>
NM_000061.1	Homo sapiens Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase (BTK)
NM_000954.5	Homo sapiens prostaglandin D2 synthase 21 kDa (brain) (PTGDS)
NM_000584.2	Homo sapiens interleukin 8 (IL8)
NM_001715.2	Homo sapiens B lymphoid tyrosine kinase (BLK)
NM_001175.4	Homo sapiens Rho GDP dissociation inhibitor (GDI) beta (ARHGDI3)
NM_002089.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 2 (CXCL2)
NM_000265.4	Homo sapiens neutrophil cytosolic factor 1 (NCF1)
NM_001511.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha) (CXCL1)
NM_001565.2	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10)
NM_002110.2	Homo sapiens hemopoietic cell kinase (HCK)
NM_004946.1	Homo sapiens dedicator of cytokinesis 2 (DOCK2)
NM_005755.2	Homo sapiens Epstein-Barr virus induced 3 (EBI3)
NM_020439.2	Homo sapiens calcium/calmodulin-dependent protein kinase Iγ (CAMK1G)
NM_002738.5	Homo sapiens protein kinase C, beta 1 (PRKCB1)
NM_052947.3	Homo sapiens alpha-kinase 2 (ALPK2)
NM_002661.2	Homo sapiens phospholipase C, gamma 2 (phosphatidylinositol-specific) (PLCG2)
	<u>Other signal transduction</u>
NM_032738.3	Homo sapiens Fc receptor-like A (FCRLA)
NM_031282.1	Homo sapiens Fc receptor-like 4 (FCRL4)
NM_030764.2	Homo sapiens Fc receptor-like 2 (FCRL2)
	Protein biosynthesis, modification, and proteolysis
	<u>Protein complex assembly</u>
NM_002155.3	Homo sapiens heat shock 70 kDa protein 6 (HSP70B') (HSPA6)
	<u>Protein folding</u>
NM_002155.3	Homo sapiens heat shock 70 kDa protein 6 (HSP70B') (HSPA6)
	<u>Protein modification</u>
NM_000061.1	Homo sapiens Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase (BTK)
NM_001042600.1	Homo sapiens mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 1 (MAP4K1)
NM_001715.2	Homo sapiens B lymphoid tyrosine kinase (BLK)
NM_016507.1	Homo sapiens Cdc2-related kinase, arginine/serine-rich (CRKRS)
NM_003032.2	Homo sapiens ST6 beta-galactosamide alpha-2,6-sialyltransferase 1 (ST6GAL1)
NM_002110.2	Homo sapiens hemopoietic cell kinase (HCK)

Table 1. Continued

Genbank accession number	Gene
NM_020439.2	Homo sapiens calcium/calmodulin-dependent protein kinase IG (CAMK1G)
NM_002738.5	Homo sapiens protein kinase C, beta 1 (PRKCB1)
NM_052947.3	Homo sapiens alpha-kinase 2 (ALPK2)
	<u>Proteolysis</u>
NM_006398.2	Homo sapiens ubiquitin D (UBD)
NM_002423.3	Homo sapiens matrix metalloproteinase 7 (matrilysin, uterine) (MMP7)
NM_001005498.2	Homo sapiens rhomboid 5 homolog 2 (Drosophila) (RHBDF2)
NM_002638.2	Homo sapiens peptidase inhibitor 3, skin-derived (SKALP) (PI3)
NM_002104.2	Homo sapiens granzyme K (granzyme 3; tryptase II) (GZMK)
NM_033274.2	Homo sapiens ADAM metalloproteinase domain 19 (meltrin beta) (ADAM19)
NM_014479.2	Homo sapiens ADAM-like, decysin 1 (ADAMDEC1)
NM_022468.4	Homo sapiens matrix metalloproteinase 25 (MMP25)
NM_003784.2	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 7 (SERPINB7)
NM_001085.4	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 3 (SERPINA3)
NM_004994.2	Homo sapiens matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92 kDa gelatinase, 92 kDa type IV collagenase) (MMP9)
	<i>Cell cycle, cell motility, and cell structure</i>
	<u>Cell cycle control</u>
NM_001715.2	Homo sapiens B lymphoid tyrosine kinase (BLK)
NM_016507.1	Homo sapiens Cdc2-related kinase, arginine/serine-rich (CRKRS)
NM_152270.2	Homo sapiens schlafen family member 11 (SLFN11)
NM_002110.2	Homo sapiens hemopoietic cell kinase (HCK)
	<u>Mitosis</u>
NM_016507.1	Homo sapiens Cdc2-related kinase, arginine/serine-rich (CRKRS)
NM_007074.2	Homo sapiens coronin, actin binding protein, 1A (CORO1A)
	<u>Cell motility</u>
NM_000584.2	Homo sapiens interleukin 8 (IL8)
NM_004665.2	Homo sapiens vanin 2 (VNN2)
NM_002089.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 2 (CXCL2)
NM_031409.3	Homo sapiens chemokine (C-C motif) receptor 6 (CCR6)
NM_007074.2	Homo sapiens coronin, actin binding protein, 1A (CORO1A)
NM_001838.2	Homo sapiens chemokine (C-C motif) receptor 7 (CCR7)
NM_002964.3	Homo sapiens S100 calcium binding protein A8 (S100A8)
NM_004811.1	Homo sapiens leupaxin (LPXN)
NM_002416.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9)
NM_002994.3	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 5 (CXCL5)
NM_001511.1	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha) (CXCL1)
NM_001565.2	Homo sapiens chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10)
NM_004946.1	Homo sapiens dedicator of cytokinesis 2 (DOCK2)
	<u>Cell structure</u>
NM_002298.2	Homo sapiens lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin) (LCP1)
NM_007074.2	Homo sapiens coronin, actin binding protein, 1A (CORO1A)
NM_004811.1	Homo sapiens leupaxin (LPXN)
XM_936251.2	PREDICTED: Homo sapiens similar to Actin-related protein 2/3 complex subunit 1B (ARP2/3 complex 41 kDa subunit) (p41-ARC)
	<u>Induction of apoptosis</u>
NM_000594.2	Homo sapiens tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2) (TNF)

Table 1. Continued

Genbank accession number	Gene
	<i>Embryogenesis & development</i>
	<u>Ectoderm development</u>
NM_006317.3	Homo sapiens brain abundant, membrane attached signal protein 1 (BASP1)
NM_001715.2	Homo sapiens B lymphoid tyrosine kinase (BLK)
NM_004877.1	Homo sapiens glia maturation factor, gamma (GMFG)
NM_006902.3	Homo sapiens paired related homeobox 1 (PRRX1)
NM_000399.2	Homo sapiens early growth response 2 (Krox-20 homolog, Drosophila) (EGR2)
NM_002110.2	Homo sapiens hemopoietic cell kinase (HCK)
	<u>Mesoderm development</u>
NM_000584.2	Homo sapiens interleukin 8 (IL8)
NM_001715.2	Homo sapiens B lymphoid tyrosine kinase (BLK)
NM_172390.1	Homo sapiens nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (NFATC1)
NM_033274.2	Homo sapiens ADAM metalloproteinase domain 19 (meltrin beta) (ADAM19)
NM_002110.2	Homo sapiens hemopoietic cell kinase (HCK)
	<i>Metabolism & transport</i>
	<u>Lipid and fatty acid transport</u>
NM_000041.2	Homo sapiens apolipoprotein E (APOE)
NM_001645.3	Homo sapiens apolipoprotein C-I (APOC1)
	<u>Lipid metabolism</u>
NM_000954.5	Homo sapiens prostaglandin D2 synthase 21 kDa (brain) (PTGDS)
NM_002661.2	Homo sapiens phospholipase C, gamma 2 (phosphatidylinositol-specific) (PLCG2)
	<u>Phospholipid metabolism</u>
NM_005084.2	Homo sapiens phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma) (PLA2G7)
NM_005541.3	Homo sapiens inositol polyphosphate-5-phosphatase, 145 kDa (INPP5D)
	<u>Vitamin metabolism</u>
NM_005142.2	Homo sapiens gastric intrinsic factor (vitamin B synthesis) (GIF)
	<u>Carbohydrate transport</u>
NM_001715.2	Homo sapiens B lymphoid tyrosine kinase (BLK)
NM_003039.1	Homo sapiens solute carrier family 2 (facilitated glucose/fructose transporter), member 5 (SLC2A5)
NM_017585.2	Homo sapiens solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 6 (SLC2A6)
NM_002110.2	Homo sapiens hemopoietic cell kinase (HCK)
	<u>Ion transport</u>
NM_153259.2	Homo sapiens mucolipin 2 (MCOLN2)
NM_014211.1	Homo sapiens gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, pi (GABRP)
NM_022055.1	Homo sapiens potassium channel, subfamily K, member 12 (KCNK12)
NM_005142.2	Homo sapiens gastric intrinsic factor (vitamin B synthesis) (GIF)
	<u>Lipid and fatty acid transport</u>
NM_000041.2	Homo sapiens apolipoprotein E (APOE)
NM_001645.3	Homo sapiens apolipoprotein C-I (APOC1)
	<u>Small molecule transport</u>
NM_005564.3	Homo sapiens lipocalin 2 (LCN2)
	<u>Other pathways of electron transport</u>
NM_014080.4	Homo sapiens dual oxidase 2 (DUOX2)
	<i>Endocytosis</i>
NM_002002.3	Homo sapiens Fc fragment of IgE, low affinity II, receptor for (CD23) (FCER2)
NM_007074.2	Homo sapiens coronin, actin binding protein, 1A (CORO1A)
NM_004946.1	Homo sapiens dedicator of cytokinesis 2 (DOCK2)
	<i>Neuronal activity & synaptic transmission</i>
NM_006317.3	Homo sapiens brain abundant, membrane attached signal protein 1 (BASP1)

Table 1. Continued

Genbank accession number	Gene
NM_006228.3	Homo sapiens prepronociceptin (PNOC)
	Homo sapiens potassium channel, subfamily K, member 12 (KCNK12)
NM_020439.2	Homo sapiens calcium/calmodulin-dependent protein kinase IG (CAMK1G)
NM_014211.1	Homo sapiens gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, pi (GABRP)
	mRNA transcription
NM_002163.2	Homo sapiens interferon regulatory factor 8 (IRF8)
NM_004833.1	Homo sapiens absent in melanoma 2 (AIM2)
NM_172390.1	Homo sapiens nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (NFATC1)
NM_001706.2	Homo sapiens B-cell CLL/lymphoma 6 (zinc finger protein 51) (BCL6)
NM_006902.3	Homo sapiens paired related homeobox 1 (PRRX1)
NM_000399.2	Homo sapiens early growth response 2 (Krox-20 homolog, Drosophila) (EGR2)
NM_002460.1	Homo sapiens interferon regulatory factor 4 (IRF4)
NM_007237.3	Homo sapiens SP140 nuclear body protein (SP140)
	Unclassified

Table 2. List of Genes Under-expressed in the Gastric Mucosa of *Helicobacter pylori*-infected Children Compared to Non-infected Gastric Mucosa

Genbank accession number	Gene	Fold	Cytoband	Function
NM_181789.2	Homo sapiens gliomedin (GLDN)	-5.54	15q21.2b	Structural protein
NM_005218.3	Homo sapiens defensin, beta 1 (DEFB1)	-5.41	8p23.1f	Anti-bacterial response protein
XR_015382.1	Homo sapiens similar to UDP glycosyltransferase 2 family, polypeptide B17 [predicted]	-5.37	4q13.2c	
NM_005518.2	Homo sapiens 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 2 (mitochondrial) (HMGCS2), nuclear gene encoding mitochondrial protein	-5.36	1p12a	Synthase, lyase
XM_001128725.1	Homo sapiens UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7 [predicted]	-4.57	4q13.2c	Glycosyltransferase
NM_000531.3	Homo sapiens ornithine carbamoyltransferase (OTC)	-3.66	Xp11.4e	Transferase
XM_001128725.1	Homo sapiens UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7 (UGT2B7) [predicted]	-3.46	4q13.2c	Glycosyltransferase
NM_033128.1	Homo sapiens scinderin (SCIN)	-3.32	7p21.3a	Non-motor actin binding protein, select calcium binding proteins
NM_000717.2	Homo sapiens carbonic anhydrase IV (CA4)	-3.26	17q23.1a	Dehydratase
NM_194298.1	Homo sapiens solute carrier family 16, member 9 (monocarboxylic acid transporter 9)	-3.19	10q21.1f	Transporter
NM_005950.1	Homo sapiens metallothionein 1G (MT1G)	-3.13	16q13b	Molecular function unclassified

Table 2. Continued

Genbank accession number	Gene	Fold	Cytoband	Function
NM_015722.2	Homo sapiens dopamine receptor D1 interacting protein (DRD1IP)	-3.12	10q26.3f	Molecular function unclassified
NM_004617.2	Homo sapiens transmembrane 4 L six family member 4 (TM4SF4)	-3.01	3q25.1a	Molecular function unclassified
NM_001008.3	Homo sapiens ribosomal protein S4, Y-linked 1 (RPS4Y1)	-2.96	Yp11.31a	Ribosomal protein
NM_002124.1	Homo sapiens major histocompatibility complex, class II, DR beta 1 (HLA-DRB1)	-2.92	6p21.32b	Major histocompatibility complex antigen
NM_001077.2	Homo sapiens UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B17 (UGT2B17)	-2.84	4q13.2c	Glycosyltransferase
NM_021083.2	Homo sapiens X-linked Kx blood group (McLeod syndrome) (XK)	-2.84	Xp21.1a	Molecular function unclassified
NM_020420.2	Homo sapiens deleted in azoospermia 4 (DAZ4), transcript variant 2	-2.82	Yq11.223e-q11.23a	RNA-binding protein
NM_002443.2	Homo sapiens microseminoprotein, beta- (MSMB), transcript variant PSP94	-2.68	10q11.23b	Peptide hormone
NM_022350.2	Homo sapiens endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 (ERAP2)	-2.67	5q15e	Metalloprotease
NM_018663.1	Homo sapiens peroxisomal membrane protein 2, 22kDa (PXMP2)	-2.67	12q24.33d	Transmembrane receptor regulatory/adaptor protein
NM_005165.2	Homo sapiens aldolase C, fructose-bisphosphate (ALDOC)	-2.67	17q11.2a	Aldolase
NM_153267.3	Homo sapiens MAM domain containing 2 (MAMDC2)	-2.60	9q21.11b-q21.11c	Molecular function unclassified
NM_001048.3	Homo sapiens somatostatin (SST)	-2.54	3q27.3c	Peptide hormone
Hs.559604	603089645F1 NIH_MGC_120 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:5228627 5	-2.45		
XM_939956.1	Homo sapiens similar to Deleted in azoospermia protein 4 [predicted]	-2.35		
NM_005952.2	Homo sapiens metallothionein 1X (MT1X)	-2.34	16q13b	Molecular function unclassified
NM_207032.1	Homo sapiens endothelin 3 (EDN3)	-2.31	20q13.32b	Peptide hormone
NM_001757.2	Homo sapiens carbonyl reductase 1 (CBR1)	-2.27	21q22.12b	Dehydrogenase, Reductase

3. 결절성 위염 유무에 따른 *H. pylori* 감염된 소아의 위 점막 유전자 발현 양상

H. pylori 감염이 확인된 8명의 환자를 결절성 위염의 유무에 따라 HP(+)*NG*(-)군과 HP(+)*NG*(+)군으로

나누어 cDNA microarray에서 유전자 발현 정도를 비교 분석하였을 때, 상부위장관 내시경검사서 *H. pylori* 감염과 연관된 결절성 위염 소견을 보인 환자의 위 점막은 결절성 위염이 없는 *H. pylori* 감염 환자의 위 점막 조직에 비해 총 5개의 유전자가 발현이 증가하였으며

Table 3. List of Genes Over- or Under-expressed in the Gastric Mucosa of Children with *Helicobacter pylori*-associated Nodular Gastritis Compared to Normal-appearing *Helicobacter pylori*-infected Gastric Mucosa

Genbank	Gene	Fold	Cytoband	Function
<i>Over-expressed genes</i>				
NM_001098725.1	Homo sapiens T-cell leukemia/lymphoma 1A (TCL1A)	2.58	14q32.13b	
NM_152997.2	Homo sapiens chromosome 4 open reading frame 7 (C4orf7)	2.27	4q13.3a	Molecular function unclassified
NM_013378.1	Homo sapiens pre-B lymphocyte gene 3 (VPREB3)	2.11	22q11.23a	Immunoglobulin; B cell- and antibody-mediated immunity
NM_032738.3	Homo sapiens Fc receptor-like A (FCRLA)	2.04	1q23.3b	Immunoglobulin receptor family member
NM_001006658.1	Homo sapiens complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2 (CR2)	2.01	1q32.2a	Receptor; Complement component
<i>Under-expressed genes</i>				
XM_939956.1	Homo sapiens similar to Deleted in azoospermia protein 4 [predicted]	-2.20		
NM_000517.3	Homo sapiens hemoglobin, alpha 2 (HBA2)	-2.71	16p13.3f	Transfer/carrier protein
NM_001040105.1	Homo sapiens mucin 17, cell surface associated (MUC17)	-2.77	7q22.1d	Molecular function unclassified
XM_001129369.1	Homo sapiens similar to HLA class II histocompatibility antigen, DQ(1) alpha chain precursor (DC-4 alpha chain) [predicted]	-3.81		Major histocompatibility complex antigen
NM_000853.1	Homo sapiens glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1)	-6.10	22q11.23b	Epimerase/racemase

5개의 유전자가 발현이 저하되었다(Table 3).

고 찰

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 감염은 소아와 성인에서 만성 위염, 위궤양과 십이지장 궤양을 일으킬 수 있으며, 특히 십이지장 궤양은 *H. pylori*를 박멸할 경우 재발이 감소하는 것으로 알려져 *H. pylori* 감염에 대한 진단과 제균 치료가 궤양의 치료에 있어 중요한 부분을 차지하게 되었으며, 위암이나 점막연관 림프조직 위림프종(mucosa associated lymphoid tissue gastric lymphoma, MALT)도 *H. pylori* 감염과 관련 있는 것으로 알려져 있다¹⁾. 또한 위장관 외 증상으로 *H. pylori*와 철결핍성 빈혈의 연관성도 보고된다¹²⁾.

H. pylori 감염률은 생활경제수준과 관련이 있어서

선진국일수록 감염률이 낮고 개발도상국일수록 감염률이 증가하는 경향이 있는데, 우리나라에서의 *H. pylori* 항체 양성률은 50% 전후로 보고되었으며, 나이가 증가함에 따라 감염률이 높아지는 것으로 알려져 있다¹³⁾. 우리나라 학동기 이후 소아의 *H. pylori* 감염률은 약 16.5%로 보고된 바 있으며¹⁴⁾, 학동기 전 정상 아동에서의 *H. pylori* 감염률은 약 2.3%로 알려져 있다¹⁵⁾.

*H. pylori*의 감염은 주로 5세 이전의 어린 소아에서 발생하는 것으로 보고되었으며^{2,3)}, 이에 대한 적절한 제균 치료를 하지 않으면 평생 감염이 지속될 수 있다⁴⁾. 비록 증상이 나타나지 않더라도 보균 상태가 지속되면서 위 점막에 나타나는 병변의 정도는 악화되며¹⁶⁾, 결국 장기적으로는 *H. pylori* 감염과 관련되어 위염, 궤양, 위암 등과 연결될 수 있으므로 소아 연령에서 *H. pylori*의 감염에 의한 발병기전을 밝힐 필요성이 제기된다고

하겠다.

결절성 위염(nodular gastritis)은 내시경 소견에서 종자중심(germinal center)을 가진 림프여포(lymphoid follicle)에 의한 결절성 병변들이 위 점막에 산재해 있는 소견을 특징으로 하며, 주로 소아에서 *H. pylori* 감염과 관련되어 발생하는 것으로 알려져 있다. 소아에서의 *H. pylori* 감염이 성인에서의 감염과 보이는 차이점 중에서 대표적인 소견이 바로 결절성 위염(nodular gastritis)이다. *H. pylori* 감염이 있는 소아의 44~67% 정도에서 결절성 위염 소견을 보이며⁵⁾, 소아에서 상부위장관내시경 소견에서 결절성 위염을 보이는 경우에는 90% 정도에서 *H. pylori*가 위 점막에서 확인되는 것으로 알려져 있어 결절성 위염은 소아에서의 *H. pylori* 감염에 특징적인 소견이라고 할 수 있다.

최근 Bahu 등¹⁷⁾의 보고에서는, 소아의 상부위장관내시경 검사 시에 보이는 위 점막의 결절성 변화는 조직학적으로 만성 활동성 위염, 여포성 위염(follicular gastritis)과 관련 있으며, 결절성 위염의 유무는 *H. pylori* 감염에 대해 98.5%의 특이도와 91.7%의 양성 예측도를 가지며, 위 점막의 결절 소견은 *H. pylori* 양성 환자의 44%에서 관찰되지만, *H. pylori* 음성인 소아에서는 겨우 1.5%에서만 관찰되어 소아에서 관찰되는 결절성 위염 소견이 *H. pylori* 감염과 상당한 연관성이 있다는 사실이 확인된 바 있다. 반면, 이러한 결절성 위염은 성인 *H. pylori* 감염에서는 보기 힘든 소견으로서 최근 보고에 따르면 성인에서 시행하는 상부위장관내시경 소견의 겨우 0.19% 정도이며 대부분 젊은 연령의 환자에서만 관찰되는 것으로 보고되었다⁶⁾.

소아에서 *H. pylori* 감염에 의해 발생하는 결절성 위염의 발생기전에 관한 거의 유일한 연구인 Ohara 등⁹⁾의 연구결과에 의하면, mucosal addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1)과 integrin의 상호작용에 의해 림프구들이 점막연관 림프조직으로 모이게 되는데, *H. pylori* 감염 시에 MAdCAM-1 발현이 림프여포 및 림프구 침윤과 함께 더 뚜렷하게 관찰되고 integrin beta7이 발현된 림프구가 MAdCAM-1 발현과 관련 있다고 보고함으로써 소아에서 *H. pylori* 감염 시에 MAdCAM-1/integrin 상호작용이 위 점막에 점막연관 림프조직 형성과 결절성 위염에 이르는 발병기전의 한 부분으로서 작용할 가능성을 제시하였으나, 이 연구를 제외하면 대부

분의 *H. pylori* 감염이 일어나는 시기인 소아 연령에서 위 점막이 *H. pylori* 감염에 반응하여 염증반응이 나타나고 결절성 위염이 발현되는 기전에 대한 연구는 지금까지 전무하다고 하겠다.

감염된 환자의 위 점막은 *H. pylori*균에 대한 반응으로 염증 반응, 면역 반응, 치유 과정 등에 관여하는 유전자들이 발현될 것으로 추정되고 이러한 인체 반응이 결국 환자에서 질병으로 이어지는 것으로 여겨진다. 하지만, 아직까지 in vitro에서 *H. pylori*에 대한 AGS 위암세포주에서의 유전자 발현 양상에 대한 연구만이 소수의 국내외 연구에서 보고되었고^{18~20)}, *H. pylori* 감염 시 사람의 위 점막에서 나타나는 숙주 반응에 대한 직접적인 연구가 거의 없었으며^{7,8)}, 특히 소아에서는 *H. pylori* 감염 시 나타나는 위 점막에서의 유전자 발현에 대한 연구가 지금까지 전혀 이루어지지 못하였고, 소아에서 *H. pylori* 감염 시 흔히 발현되는 결절성 위염의 발병기전에 대한 연구가 거의 없어서 이에 대한 연구의 필요성이 제기된 바 있다²¹⁾.

본 연구에서는 *H. pylori* 감염이 없는 건강한 소아청소년의 위 점막에서의 유전자 발현 양상을 *H. pylori*에 감염된 소아 환자에서 결절성 위염이 발병한 경우 및 결절성 위염이 없는 *H. pylori* 감염 시의 위 점막 유전자 발현 양상을 microarray를 이용하여 함께 비교함으로써, *H. pylori* 감염 시에 소아에서 보이는 숙주 반응, 특히 단순한 *H. pylori* 감염에서부터 결절성 위염의 발병에 이르기까지 위 점막에 나타나는 유전자 발현 양상의 변화를 규명하여 *H. pylori* 감염 초기의 발병기전을 밝히고자 하였다.

이에 저자들은 유전자 발현의 차이를 밝히는 데 유용한 실험기법인 microarray를 이용하여, *H. pylori* 감염 여부 및 결절성 위염의 여부에 따라 대상 환자들을 각기 3군으로 나누어 위 점막에서의 유전자 발현 양상과 함께 비교해 보았으며, 그 결과 *H. pylori* 감염의 유무에 따라 위 점막의 유전자 발현 양상이 뚜렷하게 차이를 보이는 것을 확인하였는데, *H. pylori* 감염된 소아의 위 점막은 *H. pylori* 감염이 없는 위 점막에 비해 182개 유전자의 발현이 증가하고 29개 유전자의 발현이 감소되는 소견을 보였다.

*H. pylori*균에 감염된 소아의 위 점막에서 과발현된 182개의 유전자들은 주로 다양한 면역 반응 및 신호 전

달에 관여하는 유전자들을 포함하고 있었으며 그 외에도 세포주기 조절, 발달, 대사, 수용체 역할 등의 기능에 관여하는 많은 유전자들의 발현이 증가되어 있었다. 기존의 성인을 대상으로 하였던 두 연구의 결과에서도 세포 부착 물질(cell adhesion molecule)이나 세포 표면 단백질, 싸이토카인이나 interleukin 수용체 유전자, 신호 전달 관련 유전자 등의 발현이 증가되었다고 보고하거나⁷⁾, 다양한 면역 관련 유전자들과 MHC 관련 유전자 등의 발현 증가가 주로 관찰되었다고 보고한 바 있다⁸⁾.

반면에 *H. pylori*에 감염된 소아의 위 점막에서 발현이 저하된 29개 유전자들의 유전자 산물들은 기능이 밝혀지지 않은 경우를 제외하면 주로 구조 단백질(structural protein)과 효소들, 전달체(transporter), RNA 결합 단백질, 호르몬, major histocompatibility complex (MHC) antigen 등에 해당하였다.

또한 *H. pylori* 감염이 확인된 소아만을 대상으로 하여 결절성 위염의 유무에 따른 cDNA microarray에서의 유전자 발현 정도를 비교하였을 때, 결절성 위염 소견을 보인 환자의 위 점막은 결절성 위염이 없는 *H. pylori* 감염 환자의 위 점막 조직에 비해 일부 유전자의 발현 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었는데, 정상 점막 소견을 보이는 *H. pylori* 감염 환자에 비해 결절성 위염 환자에서 과발현된 5개의 유전자는 각각 T-cell leukemia/lymphoma 1A (TCL1A), chromosome 4 open reading frame 7 (C4orf7), pre-B lymphocyte gene 3 (VPREB3), Fc receptor-like A (FCRLA), complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2 (CR2) 유전자로서, 기능이 밝혀지지 않은 유전자를 제외하면 주로 면역 반응에 관여하는 유전자에 해당하였다. 본 연구에서는 Ohara 등⁹⁾의 연구에서 소아 결절성 위염의 발병기전으로 가능성이 제시된 바 있는 MAdCAM-1과 integrin beta7의 발현 증가가 *H. pylori* 감염에 의한 결절성 위염 소아의 위 점막에서 관찰되지 않았다.

또한 본 연구에서 발현이 저하된 5개의 유전자는 각각 gene similar to deleted in azoospermia protein 4, hemoglobin alpha 2 (HBA2), mucin 17 cell surface associated (MUC17), gene similar to HLA class II histocompatibility antigen, DQ(1) alpha chain precursor (DC-4 alpha chain), glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1) 유전자로서 기능이 밝혀지지 않은 유전자를

제외하면 유전자 산물이 수송 단백질, major histocompatibility complex antigen, transferase에 해당하였다.

결론적으로, 저자들은 본 연구의 결과를 통해 소아의 위 점막이 *H. pylori* 감염 여부에 따라 뚜렷한 유전자 발현의 차이를 보이며, 결절성 위염이 동반된 *H. pylori* 감염 환자의 위 점막이 일부 유전자에서 발현의 차이를 보이는 것을 알 수 있었다.

향후 연구에서는 소아 환자를 대상으로 *H. pylori* 감염된 결절성 위염의 발병 기전을 밝히려는 시도가 추가적으로 이루어져야 할 것이다. 이러한 연구들은 *H. pylori*균이 인체에 감염되는 주된 시기인 소아의 위 점막이 *H. pylori* 감염에 반응하여 보이는 숙주 반응을 규명함으로써, *H. pylori* 감염이 질환의 발병에 이르는 데 관여하는 염증 반응, 면역 반응, 세포자멸사(apoptosis), 상처 치유, 조직 리모델링 등을 포함하는 다양한 반응을 이해하는데 유용할 것으로 여겨진다.

요 약

목적: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)에 감염된 환자에서 나타나는 결절성 위염은 소아에 특징적인 소견이지만, 지금까지 이에 대한 연구가 이루어지지 못 하였다. 본 연구에서는 *H. pylori* 감염이 없는 소아 환자의 위 점막의 유전자 발현 양상과 *H. pylori*에 감염에 의한 결절성 위염이 있는 소아 및 결절성 위염이 없는 소아의 위 점막 유전자 발현 양상을 microarray를 이용하여 비교함으로써 *H. pylori* 감염 시에 소아의 위 점막에 나타나는 유전자 발현 양상의 변화를 규명하고자 하였다.

방법: 분당서울대학교 소아청소년과에 내원하여 상부위장관내시경검사에 의한 위 점막 조직검사를 시행 받은 12명의 소아청소년을 대상으로 하였다. 이들을 *H. pylori* 양성이면서 육안적인 병변이 없는 환자 4명의 HP(+)NG(-)군과, 위 전정부에서 결절성 위염 소견이 관찰된 환자 4명의 HP(+)NG(+)군으로 나누고, 연령 및 성별이 일치하는 *H. pylori* 음성인 4명의 소아를 대조군인 HP(-)NG(-)군으로 분류하였다. -70°C에 냉동보관한 위 점막 조직에서 RNA를 추출하여 microarray를 시행하고 분석된 결과에 의거하여 발현 정도에 변화가 있는 유전자를 분석하였다.

결과: 대상 환자 12명(남자 6명, 여자 6명, 평균 연령

9.8세)의 위 점막 조직에서 cDNA microarray 시행하여 *H. pylori* 감염의 유무에 따라 유전자 발현 정도를 비교하였을 때, *H. pylori* 감염된 위 점막은 감염되지 않은 소아에 비해 182개의 유전자가 과발현 되었으며, 29개의 유전자가 발현이 저하되었다. *H. pylori* 감염이 확인된 8명을 결절성 위염의 유무에 따라 유전자 발현 정도를 비교분석하였을 때, 상부위장관 내시경검사에서 *H. pylori* 감염과 연관된 결절성 위염을 보인 환자의 위 점막은 결절성 위염이 없는 *H. pylori* 감염 환자의 위 점막 조직에 비해 5개의 유전자가 발현이 증가하였으며 5개의 유전자가 발현이 저하되었다.

결론: 소아의 위 점막은 *H. pylori* 감염 여부에 따라 뚜렷한 유전자 발현의 차이를 보이며, 결절성 위염이 동반된 *H. pylori* 감염 환자의 위 점막은 일부 유전자에서 발현의 차이를 보이는 것을 알 수 있었다. 향후 추가적인 연구를 통해 소아에서 *H. pylori* 감염에 의한 결절성 위염의 발병 기전을 밝히려는 시도가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:169-82.
- 2) Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, Tsega E, Olsson GL, Wretling B, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of a high and low prevalence country. *Scand J Infect Dis* 1996;28:181-4.
- 3) O'Donoghue JM, Sullivan PB, Scott R, Rogers T, Brueton MJ, Barltrop D. Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* in a community-based sample of London children. *Acta Paediatr* 1996;85:961-4.
- 4) Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:546-50.
- 5) Prieto G, Polanco I, Larrauri J, Rota L, Lama R, Carrasco S. *Helicobacter pylori* infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:420-5.
- 6) Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, Hiyama T, Sumioka M, Nishisaka T, et al. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2003;48:968-75.
- 7) Wen S, Felley CP, Bouzourene H, Reimers M, Michetti P, Pan-Hammarström Q. Inflammatory gene profiles in gastric mucosa during *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Immunol* 2004;172:2595-606.
- 8) Mannick E, Schurr JR, Zapata A, Lentz JJ, Gastanaduy M, Cote RL, et al. Gene expression in gastric biopsies from patients infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1192-200.
- 9) Ohara H, Isomoto H, Wen CY, Ejima C, Murata M, Miyazaki M, et al. Expression of mucosal addressin cell adhesion molecule 1 on vascular endothelium of gastric mucosa in patients with nodular gastritis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2701-5.
- 10) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1994;20:1161-81.
- 11) Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 2nd ed. Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989;E3-E4.
- 12) Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: A seroepidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:754-7.
- 13) Kim JH, Kim HY, Kim NY, Kim SW, Kim JG, Kim JJ, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in Korea. *Korean J Med* 2000;59:388-7.
- 14) Seo JK, Sim JG, Kim EJ. Serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in children: Seroepidemiology of *H. pylori* in normal school children and diagnostic accuracy of IgG GAP test in children with gastrointestinal symptoms. *Korean J Gastrointest Endosc* 1993;13:673-84.
- 15) Choe YH, Kim EC, Seo JK. Seroepidemiology of *H. pylori* infection in normal preschool children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;2:147-52.
- 16) Ganga-Zandzou PS, Michaud L, Vincent P, Guimber D, Turck D, Gottrand F. Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: two-year follow-up study. *Pediatrics* 1999;104:216-21.
- 17) Bahu MG, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulczynski J. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:217-22.
- 18) Sepulveda AR, Tao H, Carloni E, Sepulveda J, Graham DY, Peterson LE. Screening of gene expression profiles in gastric epithelial cells induced by *Helicobacter pylori* using microarray analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;

- 16 Suppl 2:145-57.
- 19) Bach S, Makristathis A, Rotter M, Hirschl AM. Gene expression profiling in AGS cells stimulated with *Helicobacter pylori* isogenic strains (cagA positive or cagA negative). *Infect Immun* 2002;70:988-92.
- 20) Kim NY, Park WY, Kim JM, Park YS, Lee DH, Park JH, et al. Analysis of gene expression profile of AGS cells stimulated by *Helicobacter pylori* adhesion. *Gut and liver* 2007;1:40-8.
- 21) Riddell RH. Pathobiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Can J Gastroenterol* 1999;13:599-603.
-