

알레르기 질환에서 유전체 연구 현황과 임상적 유용성

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스 내과학교실

김승현 · 박해심

Genetic studies of allergic disease and their clinical implications

Seung-Hyun Kim, M.D. and Hae-Sim Park, M.D.

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Allergic disease is a complex disorder in which the interaction between environmental and genetic effects may modify both the susceptibility to and severity of the disease. Over the last few years, our understanding of the genetic basis of allergic diseases has improved markedly, which has led to the identification of several chromosome regions and loci showing linkage to allergic disease. As another approach, association studies between candidate gene polymorphisms and allergic diseases have been conducted in many areas and replicated in different ethnic groups. These approaches need to be followed by validation processes to confirm their functional relevance in the pathophysiology of allergic disease. This review updates genetic studies of and recent findings in, allergic disease. (Korean J Med 76:416-424, 2009)

Key Words: Allergic disease; Genetic study; Positional cloning; Association study

서 론

알레르기 질환은 유전 인자와 환경 인자의 상호작용에 의해 발생하는 대표적인 복합질환으로, 알레르기 질환의 발생에 가장 중요한 선행 인자인 아토피(atopy)를 비롯한 주요 중간 표현형의 발생에 유전적 요인이 매우 중요하다. 한편 환경 인자의 변화는 우리의 주거 환경이 서구화, 산업화 되면서 알레르기를 일으키는 물질인 알레르겐과 기후 변화에 따른 대기 오염의 증가는 천식과 비염의 증가에 기여한다. 천식 유전체 연구의 경우, 소아와 성인 천식은 자연 경과와 임상적 특성에 차이가 있어 각각 독립적인 코호트를 만들어 진행하고 있으며, 성인 천식은 표현형(phenotype)에 따라 아토피 혹은 비아토피군과 직업성 천식, 아스피린 불내성 천

식, 중증 천식 등을 구분하여 진행되고 있다. 천식은 여러 개의 유전자와 환경인자간의 상호작용에 의한 복합 질환으로 유전자간의 상호작용과 환경인자와의 관련성을 이해해야 한다.

알레르기 질환에서 유전체 연구 결과의 대부분은 천식과 약물이상반응 연구에 집중되어 있다. 유전체 연구는 전체 게놈연계분석(genome-wide linkage analysis)과 후보 유전자 연관성 연구(candidate gene association study)등 두 가지로 나눌 수 있는데, 전체 게놈 연계 분석은 가계도 연구를 통해 질환 및 중간 표현형과 연결된 염색체 내의 유전자좌(locus)를 확인하는 것으로 기존의 어떤 가설도 기초로 하지 않아 새로운 유전자를 발굴 할 수 있는 장점이 있다. 그러나 질환 가계 대상 확보의 어려움과 고가의 분석비용 등 연구의 제

* This study was supported by a grant from the Korea Health 21 R&D Project of the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A030001).

한 점으로 1990년대 후반부터 질병의 병태 생리와 관련된 후보유전자들의 유전자 다형성과 질병과의 연관성 연구로 방향이 전환되었다. 또한 2006년도에 개발된 50만개 이상의 단일염기다형성으로 구성된 마이크로어레이를 이용한 DNA 고속스캔이 가능하게 되었고, 전체 게놈을 대상으로 한 연관성연구(whole genome-wide association study)가 천식 환자에

서 시도되어 유전체 연구의 새로운 국면에 이르게 되었다.

게놈 연계 분석과 위치 클로닝(positional cloning) 연구

천식 환자의 가계도 연구를 통해 천식 표현형과 연결된 염색체 내의 유전자좌(locus)를 확인하는 게놈연계분석 결과, 인간 염색체 2q, 5q, 6p, 12q, 13q 등이 천식 및 중간 표현형과 연결된 유전자 좌로 선정되었다^{1,2)}. 위치 클로닝 연구는 가계도 내에서 천식의 중간표현형과 연결된 유전자좌를 확인하고 fine mapping을 수행하여 천식과 연결된 유전자를 규명하는 방식으로 진행되었다(그림 1). 2002년 미국과 영국의 천식 질환을 가진 460가구를 대상으로 게놈 연계 분석을 수행하여 염색체 20번의 유전자좌(20p13)와 기도 과민 반응성과의 연관성을 확인하고, 해당 유전자좌의 fine mapping을 수행하여 ADAM33 (a disintegrin and metalloproteinase 33) 유전자와 기도 과민성과의 관련성을 보고하였다³⁾. 이 결과는 ADAM33이 천식 환자의 기도 과민증 및 개형에 주요 유전적 소인임을 제시한 최초의 결과로 그 파급효과는 매우 컸다.

그 이후 PHF11 (plant homeodomain finger protein 11)가 천식관련 유전자로 제시되었는데, 이는 B 림프구에서 발현하여 알레르기성 염증과 관여하는 유전자들의 전사를 조절함으로써 아토피 성향과 혈청 내 총 IgE치의 증가에 기여하며⁴⁾, DPP10 (dipeptidyl-peptidase 10)은 기도 과민성과 연결된 유전자 좌인 염색체 2번과 근접하게 위치하며 천식의 표현

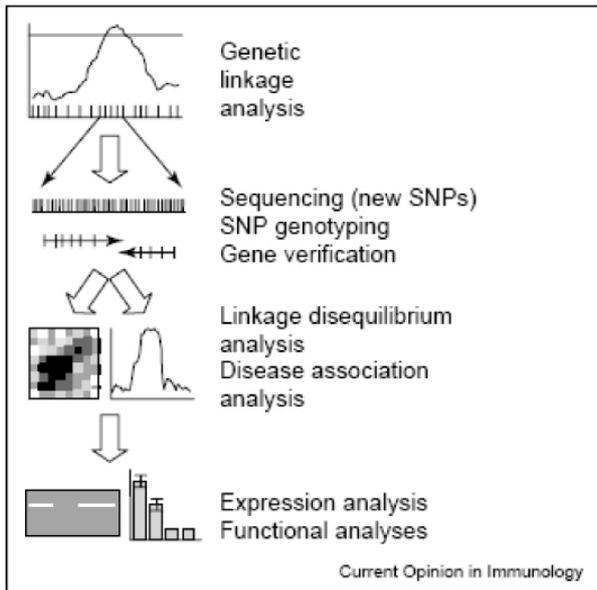


Figure 1. Genetic linkage analysis and positional cloning from Current Opinion in Immunology 2004;16:689-694.

Table 1. Susceptibility genes for asthma and allergic disease identified using positional cloning

Gene ^{Reference)}	Name	Chromosome	Phenotype	Function	Year
ADAM33 ³⁾	A disintegrin and metalloproteinase 33	20p13	Bronchial hyperresponsiveness (BHR)	Cell-cell and cell-matrix interactions	2002
PHF11 ⁴⁾	Plant homeodomain finger protein 11	13q14	Atopy and total serum IgE	Transcriptional regulation	2003
DPP10 ⁵⁾	dipeptidyl-peptidase 10	2q14-32	BHR	Peptidase	2003
GPRA ⁶⁾	G-protein-coupled receptor for asthma susceptibility	7p14.3	Asthma, Atopy	Regulation of cell growth and neural mechanisms	2004
HLA-G ⁷⁾	major histocompatibility complex, class I, G	6p21	Asthma	Immunosuppression	2005
CYFIP2 ⁸⁾	Fragile X mental retardation protein (FMR) interacting protein 2	5q33	mite-sensitive asthma	Differentiation of T cells	2005
SPINK5 ⁹⁾	serine peptidase inhibitor, Kazal type 5	5q32	atopic dermatitis, asthma	serine protease inhibitor	2004
IRAKM ¹⁰⁾	IL1 receptor-associated kinase	12q13-24	early onset persistent asthma	A mechanistic link between hyperactivation of the innate immune system and chronic airway inflammation	2007

형과 밀접한 연관성을 보였다⁵⁾. 그 이후 염색체 7번에 위치한 GPRA (G-protein-coupled receptor for asthma susceptibility) 가 천식 표현형과 관련된 G단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptor)로 규명되었고⁶⁾, 염색체 6번에 위치한 HLA-G (major histocompatibility complex, class 1, G)⁷⁾, 5번에 위치한 CYFIP2 (fragile X mental retardation protein interacting protein 2)⁸⁾ 그리고 SPINK5 (serine peptidase inhibitor, Kazal type 5)⁹⁾, 12번에 위치한 IRAKM (IL- 1 receptor-associated kinase-M) 등과의 관련성이 제시되었다¹⁰⁾.

후보 유전자의 연관성 연구

알레르기 질환의 병인기전에 관련되는 후보 유전자들의 유전자 다형성과 질병 및 중간 표현형과의 연관성 연구는 DNA 고속스캔 방법을 이용한 유전자형 결정 기술의 도입으로 가속화되었다. 2008년 Vercelli D¹¹⁾가 저술한 종설에서는 지금까지 진행된 천식 유전체 연구를 천식의 병태생리 및 병인기전을 기초로 1) 선천성 면역반응 (innate immunity)과 면역조절 반응에 관여하는 유전자, 2) Th2 세포의 분화 및

Table 2. Susceptibility genes for asthma and asthma-related phenotypes

Group	Gene	Name	Chromosome	Function	Genetic variants	
1	CD14	Monocyte differentiation antigen	5q31.1	Innate immunity — microbial recognition	-1721G/A, -260C/T	
	HLA-DRB1	Human leucocyte antigen	6p21	Antigen presentation	Multi-SNP alleles	
	HLA-DQB1	Human leucocyte antigen	6p21	Antigen presentation	Multi-SNP alleles	
	HLA-DPB1	Human leucocyte antigen	6p21	Antigen presentation	Multi-SNP alleles	
	IL10	Interleukin-10	1q31-q32	Immunoregulation	-1082A/G, -571C/A	
	TGFB1	Transforming growth factorβ1	19q13.1	Immunoregulation, cell proliferation	-509C/T	
2	CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4	2q33	T-cell-response inhibition and immunoregulation	-318C/T, 49A/G	
	IL13	Interleukin-13	5q31	TH2 effector functions	-1112C/T, Arg130Gln	
	IL4	Interleukin-4	5q31.1	TH2 differentiation and IgE induction	-589C/T, +33C/T	
	IL4R	Interleukin-4 receptor	16p12.1-p12.2	α-chain of the IL-4 and IL-13 receptors	Ile50Val, Glu551Arg	
	STAT6	Transcription factor signal transducer and activator of transcription 6	12q13	IL-4 and IL-13 signalling	2964G/A, (GT)n exon 1	
	FCER1B (MS4A2)	High-affinity IgE receptor β	11q13	High-affinity Fc receptor for IgE	Ile181Leu, Gly237Glu	
	IL18	Interleukin-18	11q22.2-q22.3	Induction of IFNγ and TNF	-656T/G, -137G/C	
	ACE	Angiotensin-converting enzyme	17q23.3	Inactivation of inflammatory mediators	In/del	
	3	FLG	Filaggrin	1q21.3	Epithelial barrier integrity	Arg510X, 2282del4
		SPINK5	Serine protease inhibitor, Kazal type 5	5q32	Epithelial serine protease inhibitor	Glu420Lys
CC16		CCchemokine 16	11q12.3-q13.1	Epithelium-derived anti-inflammatory protein	38A/G	
CCL11		CCchemokine 11, eotaxin 1	17q21.1-q21.2	Epithelium-derived eosinophil chemoattractant	Ala23Thr, -1328G/A	
CCL5		CCchemokine 5, RANTES	17q11.2-q12	Monocyte, T-cell and eosinophil chemoattractant	-403A/G, -28C/G	

(Table 2 계속)

(Table 2 계속)

4	ADRB2	β2-adrenoceptor	5q31-q32	Bronchial smooth-muscle relaxation	Arg16Gly, Gln27Glu
	LTC4S	Leukotriene C4 synthase	5q35	Cysteinyl leukotriene biosynthesis — inflammation	-444A/C
	LTA	Lymphotoxin-alpha	6p21.3	Inflammation	NcoI (intron 1)
	TNF	Tumour necrosis factor	6p21.3	Inflammation	-308G/A, -857C/T
	GSTP1	Glutathione	11q13	Environmental and oxidative stress — detoxification	Ile105Val
	NOS1	Nitric oxide synthase 1	12q24.2-q24.31	Nitric oxide synthesis — cell-cell communication	3391C/T, 5266C/T
	GSTM1	Glutathione	1p13.3	Environmental and oxidative stress — detoxification	+/null
	GSTT1	Glutathione	22q11.23	Environmental and oxidative stress — detoxification	A/null
	TBXA2R	Thromboxane A2 receptor	19p13.3	Smooth-muscle contraction, inflammation	924T/C, 795T/C

Nat Rev Immunol 2008;8:169-182.

Table 3. Genetic study of asthma in a Korean population

Disease	Gene	Name	Polymorphism	Phenotype
Adult asthma	PTGER3	Prostaglandin EP3 receptor	ht[CCAA]	asthma
	MS4A2	High affinity IgE receptor β	E237G	bronchial hyperresponsiveness (BHR)
	IL27	Interleukin-27	-964A/G	asthma
	CD40	Costimulatory protein	-580G/A, -1C/T	IgE
	RUNX1	Runt-related transcription factor	-2084G/C, -1282G/A	IgE
	TGFB1	Transforming growth factorβ1	-509C/T	AIA (rhinosinusitis)
	MS4A2	High affinity IgE receptor β	-109T/C	AIA
	VEGFR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2	ht[AGAG]	atopy
	CysLTR1	Cysteinyl leukotriene receptor 1	-634C/T	AIA
	Child asthma	IL13	Interleukin-13	2044A/G
TNFA/IL13		Tumour necrosis factor alpha	-308A/G and 2044G/A	BHR
RANTES		CCchemokine 5	-403A/-28G	BHR
CTLA-4		Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4)	49G/A	atopic asthma
TNFA/CD14		Monocyte differentiation antigen	-308A/G and -159T/C	BHR
IL13/IL13RA		Interleukin-13 receptor	-1112A/C and 1398A/G	IgE
LTC4S		Leukotriene C4 synthase	-444A/C	exercised-induced asthma

효능 작용 관련 유전자, 3) 기도 상피세포 관련 유전자, 4) 폐 기능 및 질병 중증도 관련 유전자 등 4개의 군으로 나누어 연관성 연구 결과와 유전자 다형성에 대해 소개하였다 (표 2).

또한 지금까지의 유전체 연구 결과들을 분석하여, 다양한

인구 집단에서 높은 재현성을 보인 유전자로 IL13, ADRB2 와 IL4R, HLADRB1 등을 지목하였다. 특히, ADRB2 (β 2-adrenoceptor) 유전자는 천식 치료제인 베타2 항진제 수용체로 천식의 표현형, 중간 표현형뿐 아니라 베타 항진제에 대한 약물 반응성에도 관여하므로 향후 활발한 연구 결과가

기대된다. IL4R (Interleukin-4 receptor) 유전자는 사이토카인 밀집지역인 염색체 5번에 위치하면서 Th2 사이토카인 IL4와 IL13의 수용체로 IgE 생성 및 염증 반응에 기여한다. 염색체 6번에 위치한 조직적합성항원(Human Leukocyte Antigen: HLA) 유전자를 고해상도 조직적합성항원 분석법과 일배체(haplotype) 분석법을 통해 확인한 결과, DRB1, DPB1, DQB1 대립유전자가 천식의 중간표현형과 연관성이 있다고 보고되었다^{12,13}.

대부분의 유전체 연구가 인종적 차이에 따른 상이한 결과를 보이고 있어 한국인을 대상으로 한 연구 결과의 축적이 필요하며, 국가의 지원하에 국내에서도 한국인 천식 환자를 대상으로 유전체 연구가 진행되고 있다. 대부분의 연구는 후보 유전자와의 다양한 표현형과의 연관성을 관찰하는 연구로, 최근 3년간 한국인 주요 천식 유전체 연구 결과를 정리하면 다음 표와 같다(표 3)¹⁴⁻¹⁷. 향후 다른 인종간에 재형성 여부와 임상적 유용성에 대한 검토가 필요하며, 또한 임상적 유용성을 뒷받침하기 위해 각 유전자의 기능 연구가 수반되어야 한다.

전체 게놈 연관성 연구

2006년도 단일염기다형성 분석용 마이크로어레이(SNP microarray) 기술의 도입으로 인간 질병을 대상으로 전체 게놈 연관성 연구가 전 세계적으로 활발히 진행되고 있다. 2007년 994명의 소아 천식 환자를 대상으로 전체 게놈 연관성 연구가 진행되었고, 그 결과 염색체 17번(17q21)에 위치한 ORMDL3 (a member of a gene family that encodes transmembrane proteins anchored in the endoplasmic reticulum) 유전자가 소아천식과 높은 연관성을 보였다¹⁸. 또한 2008년에는 천식과 CHI3L1 (chitinase 3-like 1) 유전자의 연관성 결과가 보고되었다¹⁹. 전체 게놈 연관성 연구로 규명된 두 유전자들에 대한 천식 병인기전의 기작 설명에 대해서는 추후 연구가 필요하다. 한국인을 대상으로 한 전체 게놈 연관성 연구는 2008년 TDI (Toluene-2,4-diisocyanate) 직업성 천식 환자들을 대상으로 수행되었고, CTNNA3 (alpha T-catenin)와 CTNNA1 (Alpha E-catenin) 유전자를 직업성 천식의 유전적 소인으로 규명하였다(그림 2)²⁰.

약물 유전체 연구

천식에서의 약물 유전체 연구는 주로 흡입 스테로이드제, 지속성 베타 항진제, 항류코트리엔제에 대한 유전체 연구 방법으로 진행되었다. 각 약물의 작용 기작을 기초로 하여 베

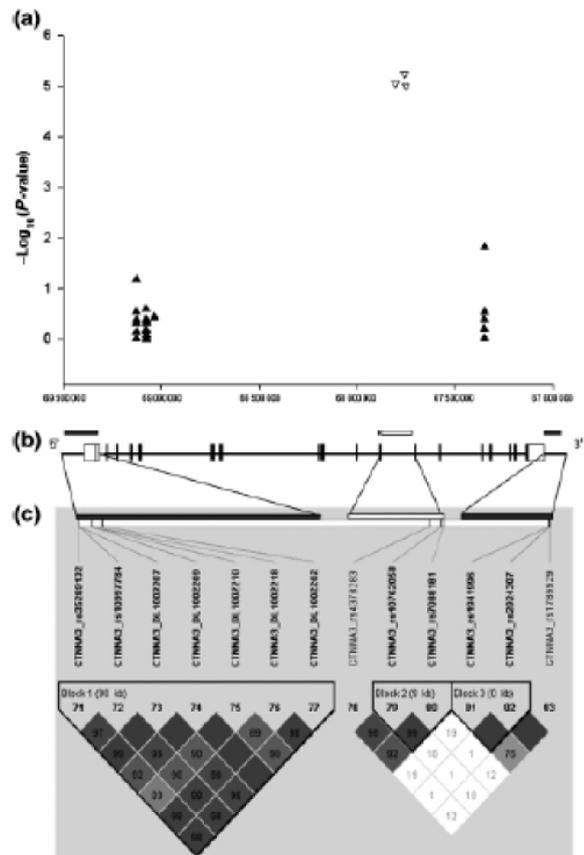


Figure 2. Summary of genome-wide association results and linkage disequilibrium structure for CTNNA3. (a) Negative log₁₀ (*p*-values) for the Pearson chi-square tests of an association between CTNNA3 and toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma. (b) Gene map of CTNNA3. Black blocks indicate coding exons and white blocks indicate the 5' and 3' untranslated regions (UTRs). (c) Linkage disequilibrium plot of CTNNA3. Clin Exp Allergy 2009;39:203-212.

타 항진제에 대해서는 ADRB2 유전자의 유전자 다형성에 초점이 맞춰 진행되었다. 그 중에서도 엑손 16번과 27번에 위치하여 아미노산을 치환하는 단일염기다형성에 대한 약물유전체 연구가 주를 이루고 있으며 이 부위와 약물반응성에 기여한다고 보고되었다²¹⁻²⁴. 그러나 Glu27Gln의 경우 대립유전자 빈도가 인종간에 큰 차이를 보이고 있으며 특히 일본과 한국 같은 동양인에서는 그 빈도가 낮아 아시아권에서는 적절한 임상 시험을 진행하기 어려운 제한점이 있다. 스테로이드제에 대한 약물 반응성은 코티코트로핀 방출 호르몬 수용체인 CRHR1 (corticotrophin releasing hormone receptor type1) 유전자²⁵와 Th1 세포 전사인자인 TBX21 (transcription factor T-bet) 유전자의 유전자 다형성에 대해 약물 유전체 연

Table 4. Pharmacogenetic study of asthma

Medication	Gene	Name	Polymorphism	Pharmacogenetic effect
β2 agonists	ADRB2	β2-adrenoceptor	Arg16Gly	Arg16 associated with increased acute response to albuterol Arg16 associated with reduced response to regularly scheduled treatment with β2-agonists
Glucocorticoids	GR	Glucocorticoid receptor	Asp363Ser	Ser363 associated with higher sensitivity to exogenously administered glucocorticoids
	CRHR1	Corticotrophin-releasing hormone receptor1	Haplotype tagging SNPs, rs1876828, rs242939, and rs242941	Diploptype GAT/GAT associated with enhanced response to inhaled corticosteroids
Leukotriene modifiers	LTC4S	Leukotriene C4 synthase	-444A/C	C allele associated with larger FEV1 improvements in response to zafirlukast
	ALOX5	5-lipoxygenase	Tandem repeats of Sp1-binding motifs	Wild-type repeat number (i.e., five) associated with FEV1 improvements in response to a selective inhibitor of ALOX5

-Annu. Rev. Med. 2008. 59:327-41

Table 5. Pharmacogenetic study of asthma in a Korean population

Disease	Gene	Polymorphism	Pharmacogenetic effect	Medication
Adult asthma	ADRB2	Arg16Gly	Arg16 associated with good response to combined budesonide and formoterol treatment	β2 agonists
AIA	CysLTR1	-634C/T	Association with requirement dose of LTRA	Singulair
Child asthma	TBXA2R	924T/C, 795T/C	Association with response to LTRA	Montelukast

구가 보고되었고²⁶⁾, 유전자 다형성과 약제 투여 후 기도 과민성 반응이 연관성 있음이 보고되었다. 그러나 국내 천식 환자를 대상으로 검사한 결과 이 유전형의 빈도가 낮아 추가 연구로 진행할 수 없었다. 항류코트리엔제에 대한 약물 유전체 연구는 류코트리엔 생성 및 신호전달체계에 연관된 유전자들에 대해 초점을 맞춰 진행되고 있다. 그 중 ALOX5 (5-lipoxygenase), LTC4S (leukotriene C4 synthase), CysLTR1 (cysteinyll leukotriene receptor 1) 유전자들의 유전자 다형성이 항류코트리엔제에 대한 약물 반응성과의 관련성에 대해 보고가 있다²⁷⁻²⁹⁾. Guerra S³⁰⁾는 2008년 중설에서 천식 약물 유전체 현황에 대해 조사한 연구 결과를 표 4와 같이 소개하였다.

한편 국내에서의 약물 유전체 연구는 ADRB2 Arg16Gly 부위와 베타 항진제 및 복합 흡입제와의 관련성이 보고되었고, 아스피린 불내성 천식환자에서 CysLTR1 유전자의 유전자 다형성과 항류코트리엔제 사용량과의 관련성이 보고되었다²⁹⁾. 성인 천식에서는 유의한 차이가 없었지만, 소아 천식의 경우 TXA2R 유전자 다형성과 항류코트리엔 제에 대한 약물 반응성과의 관련성이 보고되었다³¹⁾. 천식의 약물요법

에서 약물 유전체학을 기반으로 하는 임상시험 연구가 활발히 진행되고 있고 또한 약물 유전형의 인종간 차이에 따른 한국인 천식환자를 대상으로 한 약물유전체 연구의 필요성에도 불구하고 한국에서의 약물 유전체 연구는 상당히 제한적으로 진행되고 있다(표 5). 이상적인 연구방법은 한 집단에서 주요 후보 유전자의 다형성을 전부 검사하여 유전정보를 가진 상태에서 환자를 등록하여 약물 반응을 포괄적으로 전달 비교하는 연구이다. 또한 최근 대부분의 천식 환자를 위한 신약 임상 시험에서 약물 유전체 개념이 도입되고 있다. 개인의 유전적 요인을 고려하여 약물 및 약물 용량을 선택하는 맞춤형요법은 부작용을 방지하고 최대의 치료효과를 얻을 수 있다

약물 이상반응 관련 유전체 연구

유전체 연구는 충분한 환자수를 바탕으로 한 연구가 가장 중요하므로 최근 국내에서도 주요 약물 이상 반응과 관련된 유전체 연구가 진행되고 있다^{14,15,32,33)}. 가장 많은 결과가 축적된 것이 아스피린 과민성 분야로 아스피린 불내성 천식과 두드러기(급성 및 만성)를 중심으로 다기관 연구가 진행되

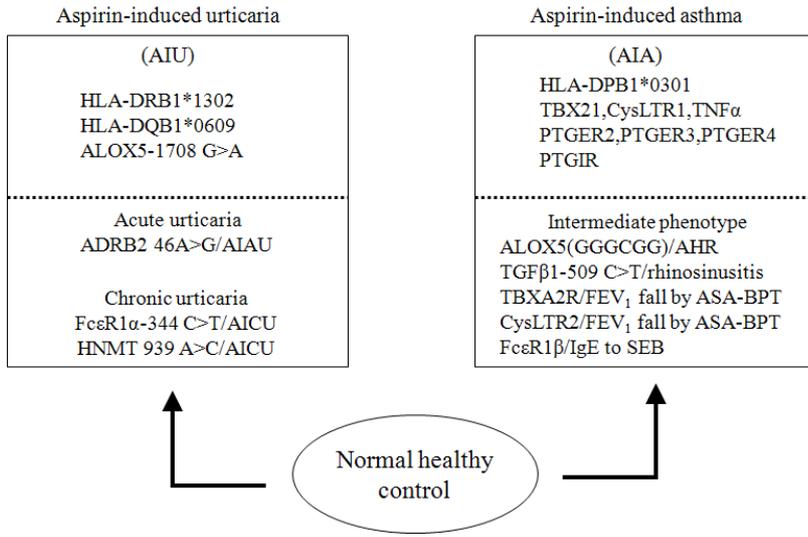


Figure 3. Genetic markers of aspirin-intolerant asthma and urticaria. Allergy frontiers 2009:206.

어 일부 유전적 마커를 제시하고 있다. 아스피린 천식의 경우 류코트리엔 합성에 관여하는 효소나 수용체의 유전자 기형을 탐색하여 그 표현형과의 관련성을 검증하고, 또한 그 기능을 밝혀 임상적 유용성을 평가하고 있다. 두드러기의 경우 만성 및 급성 형간에는 공통적인 부분뿐 아니라 서로 다른 유전적 기전을 나타내고 있어 이들간의 구분에 초점을 맞추고 있다. 유전체 연구의 큰 틀은 후보 질병 기전에 관여하는 것으로 밝혀진 후보 유전자들의 유전자 다형성을 검색하고, 또한 HLA 대립 유전자를 밝히는 것이다. 또 다른 방법으로 전체 게놈 연관성 연구도 병행하고 있다. 그림 3은 지금까지 국내 아스피린 과민성 천식 혹은 두드러기 환자들의 표현형을 예측하기 위한 단일 유전자 바이오 마커를 정리하였다³⁴⁾. 향후 각 유전자간의 상호작용을 규명하기 위한 연구를 통하여 최대한 진단율을 높이기 위한 유전자 조합을 규명하여 진단 키트로 만들어 임상적으로 활용하는 날이 오리라 기대한다.

또 다른 분야로는 흔한 약물 이상 반응을 나타내는 약제인 항전간제나 결핵제 관련 연구도 주요 대상이다. 현재 국내 연구는 진행 단계로 향후 이들 약제에 의한 심각한 약물 이상 작용을 예측할 수 있는 유전적 마커를 제시하는 것이 중요하며, 시간이 걸리겠지만 유전자 기능을 규명하는 연구 결과가 누적됨에 따라 그 임상적 적용이 가능하리라 생각한다.

기대효과

지난 수십 년간 알레르기 질환에서 유전체 연구는 괄목할

만한 성장을 보였고, 만성 복합질환인 천식이나 약물이상반응의 유전적 소인을 규명하는데 강력한 분석 도구로 사용되었다. 이는 천식의 조기 진단 및 진행에 관련된 유전자 정보를 발굴하고 이를 기능 유전체학 연구와 연계하여 실제의 임상에 적용하는 한편, 치료 예방을 위한 신약개발에 이용될 원천적인 유전자 정보를 제공하는 종합적인 연구로 진행되고 있다. 또한 천식을 비롯한 대부분의 알레르기 질환이 여러 유전자간의 상호작용 및 유전자-환경간의 상호작용으로 복합형질을 보이는 질환이라 이러한 연구도 진행되어야 하지만, 다른 기능체 연구(단백체, 다사체 등) 연구를 통한 다양한 정보를 생물 정보학 기술을 이용하여 통합 분석하여 통합 상호작용 네트워크 구성을 위한 포괄적 연구가 필요하다. 또한 유전자 다형성에 대한 기능성 연구를 수행하여 천식 및 약물이상 반응의 병인기전에 기여하는 분자생물학적 작용 기전을 밝히면 새로운 치료제 개발에 기여할 수 있고, 나아가 치료 약제의 분자적 작용 기작에 대한 심도있는 이해, 약물 반응성에 영향을 주는 기능적 유전자 다형성 및 새로운 유전자 규명, 약물 반응성 예측 모델링 그리고 새로운 치료 약제에 대한 반응성 예측에 적극적으로 활용 가능하다.

향후 더 많은 연구결과가 축적되면, 유전자 정보에 근거하여, 천식과 약물 알레르기 환자의 표현형을 예측하기 위한 진단법 개발과, 치료제에 대한 반응 및 약물 이상반응을 예측하여, 개인에 따른 맞춤형 치료를 적용할 수 있는 시대가 오리라 기대한다.

중심 단어: 천식; 약물이상반응; 유전체 연구

REFERENCES

- 1) Weiss ST, Raby BA. *Asthma genetics 2003. Hum Mol Genet 13:R83-R89, 2004*
- 2) Kere J, Laitinen T. *Positionally cloned susceptibility genes in allergy and asthma. Curr Opin Immunol 16:689-694, 2004*
- 3) van Eerdeewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J, Braunschweiger K, Walsh A, Liu Z, Hayward B, Folz C, Manning SP, Bawa A, Saracino L, Thackston M, Benchekroun Y, Capparell N, Wang M, Adair R, Feng Y, Dubois J, FitzGerald MG, Huang H, Gibson R, Allen KM, Pedan A, Danzig MR, Umland SP, Egan RW, Cuss FM, Rorke S, Clough JB, Holloway JW, Holgate ST, Keith TP. *Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 418:426-430, 2002*
- 4) Allen M, Heinzmann A, Noguchi E, Abecasis G, Broxholme J, Ponting CP, Bhattacharyya S, Tinsley J, Zhang Y, Holt R, Jones EY, Lench N, Carey A, Jones H, Dickens NJ, Dimon C, Nicholls R, Baker C, Xue L, Townsend E, Kabesch M, Weiland SK, Carr D, von Mutius E, Adcock IM, Barnes PJ, Lathrop GM, Edwards M, Moffatt MF, Cookson WO. *Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q14. Nat Genet 35:258-263, 2003*
- 5) Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG, Ponting CP, Broxholme J, Holt R, Edser P, Bhattacharyya S, Dunham A, Adcock IM, Pulleyn L, Barnes PJ, Harper JI, Abecasis G, Cardon L, White M, Burton J, Matthews L, Mott R, Ross M, Cox R, Moffatt MF, Cookson WO. *Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influence immunoglobulin E levels and asthma. Nat Genet 34:181-186, 2003*
- 6) Laitinen T, Polvi A, Rydman P, Vendelin J, Pulkkinen V, Salmikangas P, Mäkelä S, Rehn M, Pirskanen A, Rautanen A, Zucchelli M, Gullstén H, Leino M, Alenius H, Petäys T, Haahela T, Laitinen A, Laprise C, Hudson TJ, Laitinen LA, Kere J. *Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. Science 304:300-304, 2004*
- 7) Nicolae D, Cox NJ, Lester LA, Schneider D, Tan Z, Billstrand C, Kuldaneck S, Donfack J, Kogut P, Patel NM, Goodenbour J, Howard T, Wolf R, Koppelman GH, White SR, Parry R, Postma DS, Meyers D, Bleeker ER, Hunt JS, Solway J, Ober C. *Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21. Am J Hum Genet 76:349-357, 2005*
- 8) Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J, Shibuya K, Shibuya A, Bannai M, Tokunaga K, Doi H, Tamari M, Shimizu M, Shirakawa T, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T. *Positional identification of an asthma susceptibility gene on human chromosome 5q33. Am J Respir Crit Care Med 172:183-188, 2005*
- 9) Moffatt MF. *SPINK5: a gene for atopic dermatitis and asthma. Clin Exp Allergy 34:325-327, 2004*
- 10) Balaci L, Spada MC, Olla N, Sole G, Loddo L, Anedda F, Naitza S, Zuncheddu MA, Maschio A, Altea D, Uda M, Pilia S, Sanna S, Masala M, Crisponi L, Fattori M, Devoto M, Doratiotto S, Rassu S, Mereu S, Giua E, Cadeddu NG, Atzeni R, Pelosi U, Corrias A, Perra R, Torrazza PL, Pirina P, Ginesu F, Marcias S, Schintu MG, Del Giacco GS, Manconi PE, Malerba G, Bisognin A, Trabetti E, Boner A, Pescolliderung L, Pignatti PF, Schlessinger D, Cao A, Pilia G. *IRAK-M is involved in the pathogenesis of early-onset persistent asthma. Am J Hum Genet 80:1103-1114, 2007*
- 11) Vercelli D. *Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. Nat Rev Immunol 8:169-182, 2008*
- 12) Choi JH, Lee KH, Oh HB, Lee KJ, Suh YJ, Park CS, Park HS. *HLA association aspirin-intolerant asthma: DPB1*0301 as a strong marker in Korean population. J Allergy Clin Immunol 113:562-564, 2004*
- 13) Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A, Cookson WO, Szczeklik A. *Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB genotypes. Clin Exp Allergy 27:574-577, 1997*
- 14) Kim SH, Park HS, Holloway JW, Shin HD, Park CS. *Association between a TGFbeta1 promoter polymorphism and rhinosinusitis in aspirin-intolerant asthmatic patients. Respir Med 101:490-495, 2007*
- 15) Kim SH, Oh JM, Kim YS, Palmer LJ, Suh CH, Nahm DH, Park HS. *Cysteinyl leukotriene receptor 1 promoter polymorphism is associated with aspirin-intolerant asthma in males. Clin Exp Allergy 36:433-439, 2006*
- 16) Kim HB, Lee YC, Lee SY, Jung J, Jin HS, Kim JH, Kim BS, Kang MJ, Jang SO, Kim J, Kimm K, Shin ES, Lee SG, Hong SJ. *Gene-gene interaction between IL-13 and IL-13Ralpha1 is associated with total IgE in Korean children with atopic asthma. J Hum Genet 51:1055-1062, 2006*
- 17) Kim HB, Kang MJ, Lee SY, Jin HS, Kim JH, Kim BS, Jang SO, Lee YC, Sohn MH, Kim KE, Hong SJ. *Combined effect of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-13 polymorphisms on bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma. Clin Exp Allergy 38:774-780, 2008*
- 18) Moffatt MF, Kabesch M, Liang LM, Dixon AL, Strachan D, Heath S, Depner M, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Simma B, Frischer T, Willis-Owen SA, Wong KC, Illig T, Vogelberg C, Weiland SK, von Mutius E, Abecasis GR, Farrall M, Gut IG, Lathrop GM, Cookson WO. *Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature 448:470-473, 2007*
- 19) Ober C, Tan Z, Sun Y, Possick JD, Pan L, Nicolae R, Radford S, Parry RR, Heinzmann A, Deichmann KA, Lester LA, Gern JE, Lemanske RF Jr, Nicolae DL, Elias JA, Chupp GL. *Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. N Engl J Med 358:1682-1691, 2008*
- 20) Kim SH, Cho BY, Park CS, Shin ES, Cho EY, Yang EM, Kim

- CW, Hong CS, Lee JE, Park HS. *Alpha-T-catenin (CTNNA3) gene was identified as a risk variant for toluene diisocyanate-induced asthma by genome-wide association analysis. Clin Exp Allergy* 39:203-212, 2009
- 21) Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Cooper DM, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Kraft M, Kunselman S, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, McLean DE, Peters SP, Silverman EK, Sorkness CA, Szeffler SJ, Weiss ST, Yandava CN. *The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. Am J Respir Crit Care Med* 162:75-80, 2000
- 22) Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. *Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. Thorax* 55:762-767, 2000
- 23) Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, Kraft M, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Liggett SB, Martin RJ, Mitra N, Peters SP, Silverman E, Sorkness CA, Szeffler SJ, Wechsler ME, Weiss ST, Drazen JM. *Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. Lancet* 364:1505-1512, 2004
- 24) Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Boushey HA, Deykin A, Fahy JV, Sorkness CA, Chinchilli VM, Craig TJ, DiMango E, Kraft M, Leone F, Martin RJ, Peters SP, Szeffler SJ, Liu W, Israel E. *Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. Am J Respir Crit Care Med* 173:519-526, 2006
- 25) Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, Liggett SB, Gelfand EW, Rosenwasser LJ, Richter B, Israel E, Wechsler M, Gabriel S, Altshuler D, Lander E, Drazen J, Weiss ST. *Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. Hum Mol Genet* 13:1353-1359, 2004
- 26) Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, Silverman ES, Lake SL, Richter BG, Peng SL, Drazen JM, Glimcher LH, Weiss ST. *TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. Proc Natl Acad Sci U S A* 101:18099-18104, 2004
- 27) Drazen JM, Yandava CN, Dubé L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, Israel E, Schork N, Silverman ES, Katz DA, Drajesk J. *Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. Nat Genet* 22:168-170, 1999
- 28) Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, Howarth PH, Holgate ST, Holloway JW, Sayers I. *Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. Thorax* 55(Suppl 2):S28-S31, 2000
- 29) Kim SH, Ye YM, Hur GY, Lee SK, Sampson AP, Lee HY, Park HS. *CysLTR1 promoter polymorphism and requirement for leukotriene receptor antagonist in aspirin-intolerant asthma patients. Pharmacogenomics* 8:1143-1150, 2007
- 30) Guerra S, Martinez FD. *Asthma genetics: from linear to multifactorial approaches. Annu Rev Med* 59:327-341, 2008
- 31) Kim JH, Lee SY, Kim HB, Jin HS, Yu JH, Kim BJ, Kim BS, Kang MJ, Jang SO, Hong SJ. *TBXA2R gene polymorphism and responsiveness to leukotriene receptor antagonist in children with asthma. Clin Exp Allergy* 38:51-59, 2008
- 32) Bae JS, Kim SH, Ye YM, Yoon HJ, Suh CH, Nahm DH, Park HS. *Significant association of FcepsilonR1alpha promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol* 119:449-456, 2007
- 33) Kim SH, Kang YM, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Hur GY, Park HS. *Histamine N-methyltransferase 939A>G polymorphism affects mRNA stability in patients with acetylsalicylic acid-intolerant chronic urticaria. Allergy* 64:213-221, 2009
- 34) Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser L, eds. *Allergy frontiers: epigenetics, allergens and risk factors. 1st ed. p. 253-261, Springer, 2009*