

한국인에서 건선과 KIR (Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor) 유전자형 사이의 연관성

¹가톨릭대학교 의과대학 미생물학교실, ²조혈모세포은행, ³피부과학교실

최은정¹ · 최희백² · 김수연¹ · 윤호열¹ · 박민지¹ · 김태윤³ · 김태규^{1,2}

Association of KIR (Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor) Genotype with Psoriasis in Korean Population

Eun-Jung Choi¹, Hee-Baeg Choi², Su-Yeon Kim¹, Ho-Yeul Yoon¹, Min-Ji Park¹, Tae-Yoon Kim³ and Tai-Gyu Kim^{1,2}

¹Department of Microbiology, ²Catholic Hematopoietic Stem Cell Bank, ³Department of Dermatology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a multifactorial autoimmune skin disease with a pathogenesis that has remained obscure. Recently, T cells bearing natural killer receptors (NKRs) were precisely and strongly targeted as new putative pathogenic immunocytes in psoriasis. Among NKRs, killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) is the major molecule recognizing HLA class I allotypes and might be closely related to psoriasis. **Methods:** To investigate the association of KIR genotype and patients with psoriasis in Korean, we defined the 14 KIR genotypes in 96 patients with psoriasis and 86 healthy controls using PCR-SSP methods. **Results:** The frequencies of KIR2DS4 and KIR3DL1 were significantly decreased in psoriasis compared with controls (RR=0.21, $p < 0.02$). When patients were divided into two subgroups at the age of onset, type I (<30 years) and type II (≥ 30 years) respectively, these phenomena were similarly observed independent of groups divided (type I: RR=0.26, $p < 0.005$; type II: RR=0.14, $p < 0.0006$). When the patients were divided into subgroups according to the age of onset and family history, the frequencies of KIR2DS4, KIR3DL1, and KIR2DS3 were significantly decreased in type I compared with type II psoriasis (3DL1, 2DS4: $p < 0.004$; 2DS3: $p < 0.04$) and were significantly decreased in psoriasis without family history compared to with family history (3DL1, 2DS4: $p < 0.007$; 2DS3: $p < 0.05$). The frequency of haplotype combination BB was significantly increased in psoriasis compared with controls (RR=2.74, $p < 0.009$). **Conclusion:** These results suggest that KIR genotype is a factor for the occurrence and development of psoriasis and in future how combinations of HLA and KIR genes influence psoriasis needs to be defined. (*Immune Network* 2005;5(3):179-185)

Key Words: KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor), the haplotype combination BB, KIR3DL1, KIR2DS4, KIR2DS3

서 론

건선은 표피 세포의 과증식과 감염성 세포의 침윤이

책임저자 : 김태규, 가톨릭대학교 의과대학 미생물학교실

☎ 137-701, 서울시 서초구 반포동 505번지

Tel: 02-590-1222 Fax: 02-3476-7355

E-mail: kimtg@catholic.ac.kr

본 연구는 과학기술부 국가지정연구실 사업(과제고유번호: M1-0104-00-0266)의 지원으로 수행되었음.

피부환부의 주요한 특징으로 나타나는 만성 피부질환으로 환경적 요인과 유전적 요인이 함께 작용하여 나타난다고 알려져 있으나 정확한 병인에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다(1,2). 최근 인간 게놈 연구의 완성에 의해 건선과 관련된 유전자의 많은 부분이 밝혀졌으며 특히 6번 염색체에 존재하는 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA)-Cw6 대립유전자가 건선과 강력하게 연관되어 있다고 보고되고 있다(3-5). 그 밖에 HLA-A1, A2,

A30, B13, B17 (B57, B58), B37, B39, B46, Cw7, Cw9, Cw11, DR7, DQA1*0201 등의 HLA 대립유전자도 건선과 연관성이 있다고 보고되고 있다(6,7). 이러한 주조직 적합복합체(major histocompatibility complex, MHC) 유전자 외에 사이토카인과 같은 비-MHC 유전자도 건선과 연관성이 있다고 보고되고 있으며(8,9), 사이토카인을 분비하는 T 세포도 건선의 발병기작에서 중요한 역할을 한다고 보고되고 있다(10,11).

최근에는 자연살해세포수용체(natural killer receptors, NKR)를 발현하는 T 세포(NK-T 세포)가 건선의 새로운 병원성 면역 세포로 추정되고 있으며 이와 관련된 연구들이 많이 보고되고 있다. Fierlbeck 등은 NK-T 세포들이 건선 유발의 시발체인 IFN- γ 를 생산한다고 보고하였으며(12), Nickoloff와 Wrone-Smith는 생검을 통하여 만성 건선 플라크로부터 NK-T 세포가 발견되었다고 보고하였고(13), Nickoloff 등은 SCID (severe combined immunodeficient) 마우스 모델에서 NK-T 세포들이 건선 플라크를 유도한다고 보고하였다(14).

이러한 NK-T 세포가 발현하고 있는 NKR는 크게 C-type lectin family와 immunoglobulin superfamily로 나뉘어지는데, immunoglobulin superfamily 중에 하나인 KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor)은 건선과 밀접한 연관성이 있다고 밝혀진 HLA-C를 포함하는 HLA class I 대립유전자를 인지하는 수용체로 알려져 있다. KIR은 19번 염색체의 LRC (human leukocyte receptor cluster)라 불리는 지역에 위치하며 억제성 수용체 유전자인 2DL (1~5형), 3DL (1~3형)과 활성화 수용체 유전자인 2DS (1~5형), 3DS (1형)를 포함하는 12개 이상의 유전자로 구성되어 있다. 이들 각각의 유전자는 높은 다형성을 나타내며 이와 같이 높은 다형성을 갖는 KIR 대립유전자들의 다양한 조합에 의해 높은 수준의 일배체형 다형성이 만들어진다(15).

최근에는 KIR 유전자가 감염성 질환 및 자가 면역성 질환의 결과와 연관되어 있다는 연구들이 많이 보고되고 있는데, Martin 등은 HIV (human immunodeficiency virus)의 감염에서 KIR3DS1과 HLA-Bw4 대립유전자의 상호작용이 AIDS 진행과정의 지연과 연관되어 있다고 보고하고 있으며(16), Khakoo 등은 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)의 감염에서 HLA-C1과 KIR2DL3의 동형접합성이 감염의 소실과 연관되어 있다고 보고하고 있다(17). 또한 Nelson 등은 HLA-C 동형접합성과 KIR2DS1 또는 KIR2DS2 사이의 조합이 건선성 관절염(psoriatic arthritis)에 대한 감수성과 연관되어 있다고 보고하고 있으며(18), Łuszczek 등은 HLA-Cw*06과 KIR2DS1의 조합이 심상성 건선(psoriasis vulgaris)의 위험인자와 연관되어 있다고 보고하고 있고(19), Koeleman 등은 HLA-C2와 HLA-Bw4가 없을 때 HLA-C1에 결합하는 KIR2DS2가

type I형 당뇨병에 대한 감수성과 연관되어 있다고 보고하고 있다(20).

이와 같이 KIR 유전자와 건선과의 연관성에 관한 연구는 일부 인종에서만 보고되고 있으며 한국인을 대상으로 한 연구는 보고되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 건선 환자군과 정상인군의 KIR 유전자형 분포를 비교 분석하여 한국인 건선환자와 KIR 유전자와의 연관성을 조사하고 연관된 일배체형을 분석하였다.

재료 및 방법

대상. 본 연구는 강남성모병원과 의정부성모병원 내 원한 건선환자 96명과 가톨릭대학교 의과대학에 재학 중인 정상 한국인 86명을 대상으로 실시하였으며 건선 환자는 발병 연령(onset age)에 따라 type I (<30세)과 type II (\geq 30세)로 나누었고(7) 환자 특성에 대한 분류는 Table I과 같다.

DNA 분리. DNA의 추출은 AccuPrep Genomic DNA Extraction kit (Bioneer corporation, Korea)를 이용하여 이루어졌으며 이를 요약하면 다음과 같다. 혈액 2 ml에서 RBC lysis buffer (1 M Tris-HCl, pH7.6, 1 M KCl, 0.5 M MgCl₂, 0.5 M EDTA, 2.5% N-P40)를 이용하여 림프구를 분리한 후 이를 PBS 200 μ l에 현탁 시키고 proteinase K (20 ug/ml) 20 μ l와 Binding buffer (GC) 200 μ l를 첨가하여 60°C에서 10분 동안 반응시킨다. 반응이 끝나면 Isopropanol을 100 μ l 첨가해주고 이 반응액을 Binding column으로 옮겨준 후 washing buffer (W1, W2)를 이용하여 세척한다. 세척된 column에 증류수를 200 μ l 넣어준 후 원심분리 시켜 DNA를 추출한다. 추출된 DNA를 spectrophotometer를 이용하여 농도를 측정한 후 100 ng/ μ l의 농도로 하여 KIR유전자형을 분석하기 위한 PCR의 주형으로 사용하였다.

KIR 유전자형 분석. 14종류의 KIR 유전자의 다양성을 분석하기 위해 PCR-SSP 방법을 사용하였으며 KIR 유전

Table I. Characteristics of the patients with psoriasis in Korean

Characteristics	Number (%) n=96
Sex	
Male	53 (55.2)
Female	43 (44.8)
Onset	
Type I (<30 years)	70 (72.9)
Type II (\geq 30 years)	26 (27.1)
Family History	
Positive	24 (25.0)
Negative	72 (75.0)

자 부위를 증폭하기 위해 사용된 특이적인 primer의 염기서열은 Brizard 등의 문헌을 참조하였다(21). Internal control primer로는 APC 유전자에 대한 primer(최종 농도 0.1 uM)와 HLA-DR beta 유전자에 대한 primer(최종 농도 0.5 uM)를 사용하였다. KIR에 특이적인 primer는 최종 농도를 0.2, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 uM로 사용하였으며 이들 primer들과 100 ng/ul DNA, 0.25U I-start *Taq* Polymerase (Intron Biotechnology, Korea), 200 uM dNTPs (I.D.Gene, Inc, Korea), 10×PCR buffer (500 mM KCl, 100 mM Tris-

HCl pH 9.0, 15 mM MgCl₂, 1% Triton X-100)에 증류수를 혼합하여 총 volume이 10 μl가 되도록 하였다. Mycycler™ thermal cycler (Bio-RAD, Hercules, CA, USA)를 사용하여 PCR을 하였으며 사용된 조건은 다음과 같다. 92°C 40초 1회, 91°C 25초(denaturation), 65°C 45초(annealing), 72°C 30초(elongation) 4회 반복, 91°C 25초(denaturation), 60°C 45초(annealing), 72°C 30초(elongation) 26회 반복, 91°C 25초(denaturation), 55°C 1분(annealing), 72°C 2분(elongation)을 5회 반복한 뒤 마지막으로 72°C에서 10분간 반응시켰

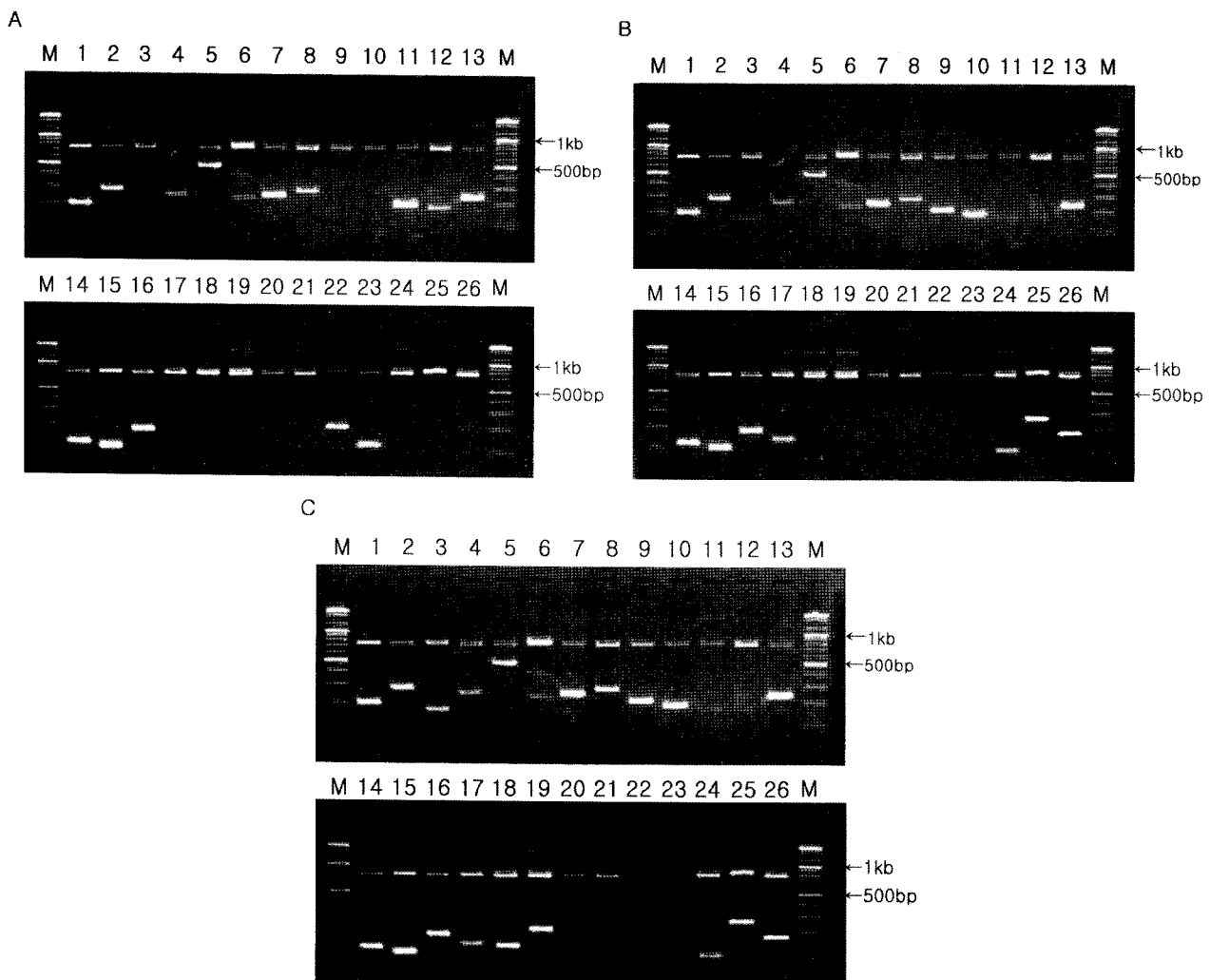


Figure 1. Generic KIR genotyping results obtained from three individuals. Each PCR reaction included the positive control primer pair of APC and HLA-DR beta, which gave rise to a 256 bp-amplified fragment and 796 bp-amplified fragment, respectively. 2DL1: lane 1 (204 bp), lane 2 (270 bp); 2DL2: lane 3 (173 bp), lane 4 (750 bp); 2DL3: lane 5 (550 bp), lane 6 (800 bp); 2DL4: lane 7 (254 bp), lane 8 (288 bp); 2DL5: lane 9 (214 bp), lane 10 (194 bp); 3DL1: lane 11 (197 bp), lane 12 (181 bp); 3DL2: lane 13 (245 bp), lane 14 (130 bp); 3DL3: lane 15 (112 bp), lane 16 (190 bp); 2DS1: lane 17 (149 bp); 2DS2: lane 18 (173 bp), lane 19 (240 bp); 2DS3: lane 20 (242 bp), lane 21 (190 bp); 2DS4: lane 22 (204 bp), lane 23 (129 bp); 2DS5: lane 24 (125 bp); 3DS1: lane 25 (900 bp), lane 26 (177 bp). (A) The haplotype combination AA is a homozygous A haplotype that were determined by the presence of only a set of KIRs: 2DL1, 2DL3, 2DL4, 3DL1, 3DL2, 3DL3, and 2DS4. (B) The haplotype combination BB has combinations of two B haplotypes without 3DL1 and 2DS4 that were determined by the presence of only a set of KIRs: 2DL1, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL2, 3DL3, 2DS1, 2DS5, and 3DS1. (C) Another haplotype combination BB were determined by the presence of only a set of KIRs: 2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL2, 3DL3, 2DS1, 2DS2, 2DS5, and 3DS1.

다. 증폭된 PCR 생산물을 loading buffer와 혼합한 후, 1.5% agarose gel에 전기영동하여 EtBr로 염색한 뒤 결과를 확인하였다(Fig. 1).

통계 분석. 검사 결과의 통계적 유의성은 대상이 5예 이상인 경우는 Chi-square 검정으로 하고 5예 이하인 경우는 two-tailed Fisher's exact 검정으로 시행하였다. 상대 위험도(Relative risk, RR) 값은 Woolf와 Haldane의 방법을 수정하여 사용하였으며 p 값이 0.05 이하의 경우 통계적으로 유의한 것으로 여겼다(22).

결 과

KIR 유전자와 건선과의 연관성. 정상 한국인에서 KIR 유전자의 분포는 억제성 KIR 유전자의 빈도가 높게 나

타난 반면 활성화 KIR 유전자의 빈도는 낮게 나타났으며 억제성 KIR 유전자 중 KIR2DL1, 2DL3, 2DL4, 3DL2, 3DL3 유전자는 100%의 빈도로 나타났고 KIR2DL2는 가장 낮은 빈도(22.1%)로 나타났다. 활성화 KIR 유전자에서는 KIR2DS4가 가장 높은 빈도(98.8%)로 나타났으며 KIR2DS3이 가장 낮은 빈도(18.6%)로 나타났다. 건선 환자군과 정상인군의 KIR 유전자형을 비교해 본 결과, KIR3DL1과 2DS4의 빈도는 정상 한국인에 비해 환자군에서 유의하게 감소하였으나(RR=0.21, $p < 0.02$) 그 밖의 다른 KIR 유전자형의 빈도는 건선 환자군과 정상인군 사이에서 유의한 차이가 나타나지 않았다. 건선 환자군을 발병 연령에 따라 type I (<30세)과 type II (≥ 30 세)로 구분한 후 KIR 유전자형의 빈도를 정상인군과 비교해

Table II. Comparison of the distribution in KIR genotype frequencies of patients with psoriasis (type I and type II) to normal controls

Function	KIR gene		Total	Age of onset		Normal controls
			patients with psoriasis n=96 (%)	Type I n=70 (%)	Type II n=26 (%)	n=86 (%)
Inhibitory	2DL	1	96 (100.0)	70 (100.0)	26 (100.0)	86 (100.0)
		2	16 (16.7)	11 (15.7)	5 (19.2)	19 (22.1)
		3	95 (99.9)	69 (98.6)	26 (100.0)	86 (100.0)
		4	96 (100.0)	70 (100.0)	26 (100.0)	86 (100.0)
		5	34 (35.4)	26 (37.1)	8 (30.8)	33 (38.4)
	3DL	1	91 (94.8) ^a	67 (95.7) ^c	24 (92.3) ^c	85 (98.8)
		2	96 (100.0)	70 (100.0)	26 (100.0)	86 (100.0)
		3	96 (100.0)	70 (100.0)	26 (100.0)	86 (100.0)
Activating	2DS	1	34 (35.4)	26 (37.1)	8 (30.8)	32 (37.2)
		2	17 (17.7)	12 (17.1)	5 (19.2)	20 (23.3)
		3	13 (13.5)	11 (15.7)	2 (7.7) ^f	16 (18.6)
		4	91 (94.8) ^b	67 (95.7) ^d	24 (92.3) ^e	85 (98.8)
		5	21 (21.9)	15 (21.4)	6 (23.1)	19 (22.1)
	3DS	1	30 (31.3)	22 (31.4)	8 (30.8)	31 (36.1)

^a $p < 0.02$, RR=0.21; ^b $p < 0.02$, RR=0.21; ^c $p < 0.005$, RR=0.26; ^d $p < 0.005$, RR=0.26; ^e $p < 0.0006$, RR=0.14; ^f $p < 0.05$, RR=0.36; ^g $p < 0.0006$, RR=0.14.

Table III. Comparison of KIR genotype frequencies between the two psoriasis patients groups; age of onset and family history

Function	KIR gene		Age of onset		Family history	
			Type I n=70 (%)	Type II n=26 (%)	Positive n=24 (%)	Negative n=72 (%)
Inhibitory	3DL	1	67 (95.7)	24 (92.3) ^a	24 (100.0)	67 (93.1) ^d
Activating	2DS	3	11 (15.7)	2 (7.7) ^b	4 (16.7)	9 (12.5) ^c
		4	67 (95.7)	24 (92.3) ^c	24 (100.0)	67 (93.1) ^f

^a $p < 0.004$, ^b $p < 0.04$, ^c $p < 0.004$, ^d $p < 0.007$, ^e $p < 0.05$, ^f $p < 0.007$.

본 결과 환자군을 분류하기 전과 마찬가지로 type I과 type II 모두에서 KIR3DL1과 2DS4의 빈도가 유의하게 감소하였다(RR=0.26, p<0.005; RR=0.14, p<0.0006). 반면에 KIR2DS3의 빈도는 type II 환자군에서만 유의하게 감소하였다(RR=0.36, p<0.05)(Table II).

건선 환자군을 발병 연령과 가족력에 따라 분류하여 정상인군과 유의한 차이를 나타낸 KIR3DL1과 2DS4, 2DS3의 빈도를 환자군 간에 비교한 결과 type I에 비해 type II에서 KIR3DL1과 2DS4, 2DS3의 빈도가 유의하게 감소하였으며(p<0.004; p<0.004; p<0.04) 가족력이 있는 환자에 비해 가족력이 없는 환자에서 유의하게 감소하였다(p<0.007; p<0.007; p<0.05)(Table III).

KIR 일배체형과 건선과의 연관성. 건선 환자군과 정상인군의 KIR 유전자형 분석결과(profile)를 KIR 일배체형으로 분류하였다(23,24). A 일배체형은 KIR2DL1, 2DL3, 2DL4, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 2DS4 유전자의 존재 여부로 결정하였고 B 일배체형은 KIR2DL2, KIR2DL5 유전자와 활성화 KIR 유전자의 다양한 조합 여부로 결정하였다. 이들을 다시 동형접합성의 A 일배체형인 AA 일배체형 조합, A 일배체형의 표지인 KIR3DL1과 2DS4를 포함하지 않는 두 가지 B 일배체형의 조합인 BB 일배체형 조합, A와 B 일배체형의 다양한 이종성 조합으로 구성된 AB 일배체형 조합 3 종류로 분류한 후 건선 환자군과 정상인군의 일배체형 조합을 비교 분석하였다(25). 그 결과 동형접합성의 AA 일배체형 조합은 건선 환자군과 정상인군 모두에서 가장 높은 빈도로 나타났으나 BB 일배체형 조합은 정상인군에 비해 건선 환자군에서 유의하게 증가하였다(RR=2.74, p<0.009). 일배체형 조합을 B 일배체형의 유무에 따라 B 일배체형을 하나도 가지고 있지 않은 경우(AA 일배체형 조합)와 B 일배체형을 적어도 하나 가지고 있는 경우(AB/BB 일배체형 조합)로 나누어 건선 환자군과 정상인군을 비교해 본 결과 두 그룹 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table IV).

고 찰

본 연구에서는 자가 면역성 질환인 건선과 이 질환과 강력하게 연관되어 있는 HLA를 리간드(ligand)로 갖는 KIR 유전자와의 연관성을 조사하고자 건선 환자군과 정상인군의 KIR 유전자형을 비교 분석하였다. 그 결과, 억제성 KIR 유전자인 KIR3DL1과 활성화 유전자인 2DS4의 유전자 빈도가 건선 환자군에서 유의하게 감소하는 것을 관찰하였다. KIR 유전자와 심상성 건선과의 연관성을 조사한 Suzuki 등의 연구에서는 본 연구의 결과와 유사하게 환자군에서 KIR3DL1과 2DS4의 빈도가 감소하는 것을 관찰하였으나 통계적인 유의성은 나타나지 않았는데 이는 연구의 대상인 정상인군이 50명 정도 밖에 되지 않아 이와 같은 결과가 나타난 것이라 사료된다.

Table IV. Representative KIR genotypes in 96 patients with psoriasis and 86 healthy controls and frequencies of their haplotype combination

Assumed haplotypes	Inhibitory KIR					Activating KIR					Assumed haplotype	psoriasis n=96 (%)	control n=86 (%)			
	2DL		3DL			2DS			3DS							
	1	2	3	4	5	1	2	3	1	2				3	4	5
AA																
BB																
BB																

^ap<0.01, RR=3.70

AA: a homozygous A haplotype; BB: combination of two B haplotypes without 3DL1 and 2DS4, makers of A haplotype; AB: combinations other than haplotypes combination AA and BB; AB/BB: haplotype combination AB or BB, combination with at least one B haplotype.

이들은 또한 KIR2DS1과 2DL5의 빈도가 환자군에서 유의하게 증가하는 것을 관찰하였으며 KIR2DL2, 2DL5 유전자와 다양한 활성화 KIR 유전자의 조합을 갖는 B 일배체형을 적어도 하나 포함하고 있는 일배체형의 조합도 유의하게 증가하는 것을 관찰하였다(25). Łuszczek 등은 심상성 건선에서 KIR2DS1이 유의하게 증가하고 이의 리간드로 작용하는 HLA-Cw6 또한 유의하게 증가하는 것을 보고 이 둘이 비록 독립적으로 작용하는 요소이긴 하나 함께 상호작용하여 질환의 감수성에 영향을 미친다는 사실을 보고하였으며(19), Nelson 등은 억제성 수용체인 KIR2DL1과 2DL2/3의 HLA 리간드가 없을 때 상동의 활성화 수용체인 KIR2DS1과 2DS2 유전자가 건선성 관절염 발달에 영향을 미친다는 사실을 보고하였다(18).

이들 대부분의 연구들은 KIR2DS1 유전자가 건선과 연관성이 있다고 보고하고 있으나 본 연구에서는 KIR2DS1 유전자가 건선과 연관성이 없는 것으로 나타났다. 본 실험의 연구 대상은 대다수가 관절염(arthritis)을 갖고 있지 않은 건선 환자군으로 건선성 관절염 환자와는 임상적으로 차이가 있다. 또한 KIR 유전자형 빈도는 인종에 따라 많은 차이를 보였는데 한국인의 KIR2DL1, 2DL3, 3DL1, 2DS4 유전자의 빈도는 다른 연구자들의 연구 대상인 코카서스인의 유전자 빈도보다 높게 나타났으며 KIR2DL2, 2DL5, 2DS1, 2DS2, 2DS5의 빈도는 코카서스인의 유전자 빈도보다 낮게 나타났다(26). 이러한 질환에 따른 임상적 차이와 인종에 따른 유전적 배경의 차이가 결과에 영향을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서는 KIR3DL1의 빈도가 정상인군에 비해 건선 환자군에서 유의하게 감소하였는데 이와 같은 결과를 자연살해세포와 일부 T세포 아집단들의 활성화 기작에서 생각해 보면 자연살해세포와 같은 세포의 표면에 억제성 KIR 수용체를 발현시키는 유전자인 KIR3DL1을 갖고 있지 않은 사람은 KIR3DL1을 갖고 있는 사람들보다 세포의 표면에 억제성 수용체가 적게 발현되고 그 결과 억제성 신호가 활성화 신호에 비해 상대적으로 약해져 자연살해세포가 활성화되기 쉽기 때문에 건선과 같은 자가 면역성 질환에 높은 감수성을 나타낼 것이라 사료된다. 활성화 KIR 수용체를 발현시키는 KIR2DS4 유전자도 건선 환자군에서 유의하게 감소하였는데 이는 KIR3DL1 유전자와 동일한 일배체형에 위치하기 때문에 나타나는 효과이거나 또는 KIR2DS4가 non-MHC 분자를 리간드로 인지하므로 다른 기작에 의하여 이와 같은 결과가 나타났을 것으로 추정된다.

건선 환자군을 발병 연령과 가족력에 따라 분류한 후 정상인군과 유의한 차이를 나타낸 KIR3DL1과 2DS4, 2DS3의 빈도를 환자군 간에 비교한 결과 type II와 가족력이 없는 환자군에서 KIR3DL1과 2DS4, 2DS3의 빈도가 유의하게 감소하였다. 따라서 HLA-Cw*0602는 type I 과

가족력이 있는 환자군에서 유의하게 증가되어 위험인자(risk factor)인 것으로 추정되는 반면 이와 같은 KIR 유전자형은 type II와 가족력이 없는 환자군에서 방어인자(protective factor)인 것으로 추정된다.

KIR 유전자와 건선의 연관성을 조사한 뒤 KIR 유전자형 분석표를 추정되는 일배체형으로 분류한 후 일배체형 조합을 만들어 건선 환자군과 정상인군의 빈도를 비교해 본 결과 Suzuki 등의 결과와 유사하게 AA 일배체형 조합은 건선 환자군과 정상인군 모두에서 가장 높은 빈도로 나타났으나 BB 일배체형 조합은 건선 환자군에서 유의하게 감소하였다(25). 이들 조합을 건선 환자군과 정상인군에서 유의한 차이를 보인 B 일배체형의 유무에 따라 재분류했을 때에는 두 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. A 일배체형은 단순하고 보편적이며 하나의 활성화 KIR 유전자만을 포함하고 백인(Caucasians)과 일본인(Japanese)에서 높은 빈도로 나타나는 반면 B 일배체형은 다양하고 복잡하며 보다 많은 활성화 KIR 유전자를 포함하고 북부 인디언(North Indians)과 오스트레일리아 원주민(Australian aborigines), 파키스탄인(Pakistanis)을 포함하는 몇몇 아시아인에서 높은 빈도로 나타난다(27,28). 이와 같이 A 일배체형은 일본인에서 높은 빈도로 나타나기 때문에 일본인과 유사한 유전적 배경을 갖고 있는 한국인에서 또한 높은 빈도로 나타난 것으로 사료되며 또한 A 일배체형에는 활성화 수용체 유전자가 KIR2DS4 하나밖에 존재하지 않는 반면 B 일배체형에는 다양한 활성화 수용체 유전자가 존재하기 때문에 활성화 수용체 유전자를 많이 포함하고 있는 B 일배체형을 가진 사람은 자연살해세포나 일부 T세포 아집단의 세포 표면에 활성화 리간드를 인지하는 활성화 수용체가 많이 발현되어 활성화 신호에 의한 억제성 신호의 극복이 쉬우므로 건선과 같은 자가 면역성 질환에 대해 높은 감수성을 나타낼 것이라 생각한다.

본 연구에서는 한국인에서 KIR 유전자형과 건선과의 연관성만을 보았으나 생물학적으로 KIR과 그의 리간드인 HLA class I이 함께 상호작용하므로 앞으로 KIR과 HLA 유전자의 조합이 건선에 미치는 영향을 규명하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Barker JN: Psoriasis as a T cell-mediated autoimmune disease. *Hosp Med* 59;530-533, 1998
2. Robert C, Kupper TS: Inflammatory skin disease, T cells and immune surveillance. *N Engl J Med* 341;1817-1828, 1999
3. Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H, Kuwata S, Tokunaga K, Ishibashi Y, Juji T: Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 97;254-258, 1991
4. Asahina A, Kuwata S, Tokunaga K, Juji T, Nakagawa H: Study of aspartate at residue 9 of HLA-C molecules in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 13;125-133,

- 1996
5. Ikaheimo I, Silvennoinen-Kassinen S, Karvonen J, Tiihikainen A: Alanine at position 73 of HLA-C is associated with psoriasis vulgaris in Finland. *Br J Dermatol* 131:257-259, 1994
 6. Henseler T: The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 37:S1-11, 1997
 7. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H: The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol* 114:309-313, 2000
 8. Samuelsson L, Enlund F, Torinsson A, Yhr M, Inerot A, Enerback C, Wahlstrom J, Swanbeck G, Martinsson T: A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach. *Hum Genet* 105: 523-529, 1999
 9. Kim TG, Pyo CW, Hur SS, Kim YK, Hwang HY, Youn JI, Kim TY: Polymorphisms of tumor necrosis factor (TNF) alpha and beta genes in Korean patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 295:8-13, 2003
 10. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 13:450-456, 1985
 11. Capon F, Dallapiccola B, Novelli G: Advances in the search for psoriasis susceptibility genes. *Mol Genet Metab* 71:250-255, 2000
 12. Fierlbeck G, Rassner G, Muller C: Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 126:351-355, 1990
 13. Nickoloff BJ, Wrono-Smith T: Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 155:145-158, 1999
 14. Nickoloff BJ, Bonish B, Huang BB, Porcelli SA: Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system. *J Dermatol Sci* 24:212-225, 2000
 15. Hsu KC, Chida S, Geraghty DE, Dupont B: The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. *Immunol Rev* 190:40-52, 2002
 16. Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, Buchbinder S, Hoots K, Vlahov D, Trowsdale J, Wilson M, O'Brien SJ, Carrington M: Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet* 31:429-434, 2002
 17. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J, Cheng J, Goedert JJ, Vlahov D, Hilgartner M, Cox S, Little AM, Alexander GJ, Cramp ME, O'Brien SJ, Rosenberg WM, Thomas DL, Carrington M: HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science* 305:872-874, 2004
 18. Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M: Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protein/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol* 173:4273-4276, 2004
 19. Luszczyk W, Manczak M, Cislo M, Nockowski P, Wisniewski A, Jasek M, Kusnierczyk P: Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *Hum Immunol* 65:758-766, 2004
 20. van der Slik AR, Koeleman BP, Verduijn W, Bruining GJ, Roep BO, Giphart MJ: KIR in type 1 diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects. *Diabetes* 52:2639-2642, 2003
 21. Gagne K, Brizard G, Gueglio B, Milpied N, Herry P, Bonneville F, Chencau ML, Schleinitz N, Cesbron A, Follea G, Harrousseau JL, Bignon JD: Relevance of KIR gene polymorphisms in bone marrow transplantation outcome. *Hum Immunol* 63:271-280, 2002
 22. Haldane JB: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 20:309-311, 1956
 23. Yawata M, Yawata N, McQueen KL, Cheng NW, Guethlein LA, Rajalingam R, Shilling HG, Parham P: Predominance of group A KIR haplotypes in Japanese associated with diverse NK cell repertoires of KIR expression. *Immunogenetics* 54: 543-550, 2002
 24. Gomez-Lozano N, Vilches C: Genotyping of human killer-cell immunoglobulin-like receptor genes by polymerase chain reaction with sequence-specific primers: an update. *Tissue Antigens* 59:184-193, 2002
 25. Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, Ishikawa K, Yoshikawa Y, Sasazuki T, Muto M: Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 122: 1133-1136, 2004
 26. Whang DH, Park H, Yoon JA, Park MH: Haplotype analysis of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in 77 Korean families. *Hum Immunol* 66:146-154, 2005
 27. Rajalingam R, Krausa P, Shilling HG, Stein JB, Balamurugan A, McGinnis MD, Cheng NW, Mehra NK, Parham P: Distinctive KIR and HLA diversity in a panel of north Indian Hindus. *Immunogenetics* 53:1009-1019, 2002
 28. Uhrberg M, Parham P, Wernet P: Definition of gene content for nine common group B haplotypes of the Caucasoid population: KIR haplotypes contain between seven and eleven KIR genes. *Immunogenetics* 54:221-229, 2002