

Henoch-Schönlein Purpura에서 Interleukin 1β 유전자 다형성과 신장 침범과의 연관성

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, 생화학교실*

나형준 · 고일용 · 윤준호* · 예병일* · 김황민

= Abstract =

The Relationship Between Interleukin 1β Gene Polymorphism and Renal Involvement in Henoch-Schönlein Purpura

Na Hyoung Joon M.D., Go Il Yong M.D., Yoon Joon Ho, Ph.D.*
Yeh Byung Il* M.D. and Kim Hwang Min M.D.

*Department of Pediatrics and Biochemistry**
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose : High interleukin-1 beta(IL-1β) expression in the skin biopsy specimens of patients with Henoch-Schönlein Purpura(HSP) has been observed. We examined IL-1β gene polymorphism in patients with HSP. The purpose of this study is to examine the relationship between IL-1β gene polymorphism and renal involvement in HSP.

Methods : Patients from mideast Korea with HSP were studied. All patients had at least 6 months of follow up. Patients and ethnically matched controls were genotyped for IL-1β gene polymorphism by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

Results : Thirty-four patients(all younger than 15 years old) who had been diagnosed with HSP and 27 controls were examined. No allele or genotype differences between the HSP and control groups were observed. No significant association between the carriage of IL-1β (-511) T allele and renal involvement(P=0.525, OR : 1.417, CI : 0.545-3.686) was found.

Conclusion : In unselected patients with HSP, carriage of IL-1β(-511) T allele does not appear to influence renal involvement. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:125-131*)

Key Words : Henoch-Schönlein purpura, IL-1 β polymorphism, Renal involvement

서 론

Henoch-Schönlein Purpura(HSP)는 관절통, 자반증, 복부증상, 신장증상을 특징으로 하며 소

아 연령에서 발생하는 전신성 혈관염을 중 가장 흔한 빈도를 차지하고 있다. 이 중 신장 증상은 대부분의 경우에 양성의 경과를 보이지만, 일부 환자에서는 만성 신부전등의 경과를 취하기도 한다. 이 질환은 여러 유전적 요인이 병태생리에 관여할 것으로 생각되어 왔다[1].

Interleukin1(IL-1)은 항염증반응을 가지고 있는 시토카인으로써 2번 염색체 장완의 q13-q21 부위에 Interleukin-1 수용체(receptor) 길항제

접수 : 2006년 9월 18일, 승인 : 2006년 10월 1일
책임저자 : 김황민, 강원도 원주시 일산동 162
연세대학교 원주의과대학 소아과학교실
Tel : 033-741-1280 Fax : 033-732-6229
E-mail : khm9120@wonju.yonsei.ac.kr

(antagonist)(IL-1ra)와 가까이 위치한다[2]. IL-1은 내피세포에서 집락자극 인자(colony stimulating factor)와 여러 시토카인 등의 생산을 유도하며[3], 종양 피사인자와 IL-6와 같은 시토카인 등의 생산을 자극한다[4]. IL-1 β 는 자가분비 방식으로 내피세포를 자극하여 IL-1을 발현시킨다[5].

그 동안 여러 연구에서 HSP 환자들의 피부조직 검사에서 높은 IL-1 유전자의 mRNA 발현 소견이 보고되었으며[1, 5], HSP 신염이 있는 환자들에게서 혈청 내 IL-1 β 농도의 증가가 보고되었다[6].

IL-1 β 유전자에서 511번위치에 대립형질의 유전자 다형성이 있으며 이 다형성이 IL-1 β 생산에 영향을 주는 것으로 생각되고 있다[7].

이에 저자들은 HSP환자들을 대상으로 IL-1 β 유전자에서 이러한 다형성을 정상 대조군과 비교하였으며, 신장 침범 및 중증 경과에 어떠한 영향을 미치는지 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 6월부터 2005년 6월까지 연세대학교 원주기독병원 소아과를 방문하여 HSP로 진단된 환자 34명과 같은 기간 본원 건강검진 센터에서 진료받았던 정상 대조군 27명을 대상으로 하였다. HSP 환자들 중 요검사에서 신장 침범이 확인된 환자는 16명이었으며 HSP 환자들은 첫 진단 이후로 평균 24개월 동안 추적관찰 하였고 추적 관찰시 혈액검사, 신기능검사, 일반소변검사를 실시하였다. 신장 침범은 추적 관찰 기간 중 요검사에서 혹은 육안적으로 혈뇨 혹은 단백뇨가 나온 경우로 정의하였다. 중증 신장 침범에 대한 정의는 신증후군 소견이 있거나, 급성 신염(혈뇨 소견이 있으면서 다음 4가지 중 2가지 이상소견이 보일 때: 고혈압, 혈장 내 요소, 크레아티닌의 상승, 핏뇨) 혹은 신기능부전(renal insufficiency)

(혈장 크레아티닌의 농도가 정상 상한선은 150%이상)로 하였고, 정상 대조군은 신장 질환, 고혈압, 자가 면역성 질환의 가족력이 없고, 정상 건강상태였다.

2. 방법

1) 혈액에서의 DNA분리

환자군과 대조군에서 채취한 EDTA처리된 전혈에서 다음과 같은 방법으로 DNA를 추출하였다. 혈액 검체 100-200 μ L와 RBS lysis 완충액 300-350 μ L를 섞은 후 65 $^{\circ}$ C에서 10분간 incubation시켰다. 침전 용액 150 μ L을 넣고 13,000 rpm속도로 4 $^{\circ}$ C에서 10분간 원심분리하였다. 상층액을 다른 튜브에 옮긴 후 100% ethanol 1 mL을 넣고 20 $^{\circ}$ C에서 30분간 방치한 후, 13,000 rpm 속도로 4 $^{\circ}$ C에서 15분간 원심 분리하였다. 상층액을 버리고 80% ethanol 500 μ L을 넣고 섞은 후 13,000 rpm 속도로 4 $^{\circ}$ C에서 5분간 원심분리한다. 상층액을 모두 버리고 건조시켰다. TE 완충액 100 μ L에 RNase 2 μ L을 넣고 37 $^{\circ}$ C 증류수에서 30분간 incubation하였다.

2) PCR 반응

PCR 반응물은 100 ng의 25 mL의 DNA, 10 KCl 완충액(Bioline, London, UK), 0.2Mm dNTPs(Bioline, London, UK), 1U의 Taq DNA Polymerase(Bioline, London, UK)로 구성되었다. Sense primer는 5'-TGGCATTGATCTGG TTCATC-3'이고, antisense primer는 5'-GTT TAGGAATCTTCCCCTT-3'이었다. 반응조건은 95 $^{\circ}$ C, 5분간 반응시킨 다음, 95 $^{\circ}$ C, 45초, 54 $^{\circ}$ C, 45초, 72 $^{\circ}$ C, 45초를 40회 반응시키고, 마지막으로 72 $^{\circ}$ C, 2분간 연장하였다. PCR은 304bp 크기의 추출물을 보였고, 이것의 분석을 DNA ladder (New England Biolab, Hitchin, UK)을 사용하여 3단위의 Ava I 을 사용하여 190bp와 114bp에서 C allele를 자르는 효소 소화(enzyme digestion)를 시행하였다. 효소 소화는 37 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 동안 incubation시켰으며, 그 후에 그 산물

Table 1. IL-1 β Gene(-511 C/T) Polymorphism in Patients with HSP with or without Renal Manifestation and Controls(Frequency)

	Control Group (n=27)	HSP Group		
		No renal involvement (n=18)	Renal involvement	
			No severe renal manifestation(n=14)	Severe renal involvement(n=2)
Allele				
C	28(52)	16(44)	15(54)	2(50)
T	26(48)	20(56)	13(46)	2(50)
Genotype				
CC	7(26)	3(17)	4(25)	0(0)
CT	13(48)	10(56)	7(56)	2(100)
TT	7(26)	5(27)	3(19)	0(0)

들은 ethidium bromide로 염색된 3% agarose gel에서 관찰되었다.

3. 통계적 분석

HSP와 정상 대조군에서의 대립유전자(Allele) 혹은 IL-1 β 유전자사이의 상관정도는 대응 위험도(odds ratio)와 95%신뢰구간을 사용하여 측정하였으며, 통계적 유의성의 검증은 χ^2 검정 검사를 이용하였고, $P<0.05$ 를 유의성있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. IL-1 β 유전자 다형성의 allele 빈도

HSP 환자군과 정상 대조군에서의 IL-1 β 유전자 다형성의 T 대립유전자 빈도는 각각 47%, 48%였다(Table 1). 각 군에서 동종접합체(homozygotes)와 이형접합체(heterozygotes)의 균형은 Hardy-Weinberg Expectation에 의해 확인하였으며, 성별에도 차이가 없었다. 대조군과 HSP환자군 간에 IL-1 β 유전자 다형성에 있어서 통계학적 차이는 관찰되지 않았다($P=0.066$, OR : 1.05, 95% CI : 0.38-2.873).

2. 신장 침범 여부에 따른 IL-1 β 유전자 다형성

HSP군 중 신장 침범이 확인된 경우는 총 16

명으로 신장 침범군과 비 침범군에서의 T 대립유전자 빈도는 47%, 56%였으며, 양군간에 유의한 통계학적 차이는 관찰되지 않았다($P=0.525$, OR : 1.417, CI : 0.545-3.686).

3. HSP 신염군에서의 IL-1 β 유전자 다형성

HSP신염환자 16명 중에서 중증 침범의 경우는 2명이었고, 이들에서의 T 대립유전자 빈도는 50% 였으며, 경증 신장침범이나 대조군과의 유의한 통계학적 차이는 관찰되지 않았다($P=0.107$, OR : 0.87, CI : 0.107-7.049).

고 찰

HSP는 자반증, 복부증상, 관절통을 동반하는 전신성 혈관염으로, 어느 나이에서나 생길 수 있으며 성인보다는 소아에게 더 흔한 질환이다[8]. 50%에서 5세 이전에, 75%에서 10세 이전에 발생하고 남녀 비는 2:1로 남자에서 더 흔하며, 겨울철에 호발한다[9, 10].

원인은 알려지지 않았으나 선행감염, 약물, 종양 등과 관련이 있으며 선행 감염중에서 상기도 감염이 제일 흔한 것으로 보고되고 있다[11]. Farley 등[12]은 최근에 연쇄상구균 감염이 유발인자라고 하는 연구들이 보고되고 있으며, 그 외에 마이코플라즈마, 단순 헤르페스 바이러스, 아

데노 바이러스, B형 간염 바이러스 등이 관련되는 것으로 알려져 있다.

HSP에서 신장 침범률은 10-100%로 보고되며 초기 증상에서 신장증상이 나타나기까지 대부분 4주 이내이다[13-16]. 성인과 달리 소아에서는 대부분의 경우에서 후유증이 없거나 정도의 후유증을 가지며 단지 일부 환자에서 신부전으로 진행된다.

HSP신염은 사구체간질의 증식과 사구체간질 내 IgA 면역 복합체의 침착의 소견을 보인다. 이 때문에 HSP와 IgA 신병증은 동일한 면역 병리 소견과 같은 면역 기전으로 동일 질환의 다른 임상적 소견을 나타내는 질병으로 간주되기도 하였다. Santos 등[17]은 안지오텐신 전환 효소의 다형성이 소아 IgA 신병증의 예후와 연관이 있다고 보고하였다[18]. 반면에 Ha 등[19]은 HSP신염에서 안지오텐신 전환 효소의 다형성이 신염이 없는 군과의 차이가 없다고 보고하였다. 또한 HSP 신염의 병인과 진행에 있어서 IL-1, IL-4, IL-6, 종양괴사인자-알파, 인터페론 감마 등의 유전자 다형성이 관련되는 것으로 알려져 있다 [1]. Lee 등[20]은 HSP신염환자 에서 혈청 및 요중 IL-6이 유의하게 증가되어 있음을 보고하였다. 이러한 HSP 환자에서 신장침범에 대한 감수성과 중증도에 대한 여러 시토카인 유전자들의 다형성의 영향은 각각의 다형성의 단독적인 영향보다는 하나 이상의 다형성이 상호독립적으로 영향을 끼치기 때문인 것으로 생각된다.

IL-1은 거의 모든 세포에 영향을 끼치는 강력한 염증성 시토카인으로, IL-1은 IL-1 α 와 IL-1 β 두 개의 작용제(agonist)으로 이루어져 있다. 이 둘 모두는 다양한 세포의 표면에 있는 IL-1 수용체와 결합하여 일련의 면역 반응을 활성화시키게 된다. IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)는 구조적으로 IL-1 α , IL-1 β 와 비슷하면서 IL-1과 같이 IL-1 수용체에 결합하는데, 신호 전달(signal transduction)을 활성화시키지 않으므로 인해 IL-1을 억제하는 길항제(antagonist)이다

[21, 22]. IL-1 β 는 감염과 염증반응동안 거식세포(macrophage), 신경교세포, 신경원세포에서 분비되는 cytokine이며, IL-1 receptor는 해마(hippocampus)의 분자층(molecular cell layer), 과립세포층(granular cell layer)에 많이 분포되어 있다. IL-1은 염증이거나 감염이 있을 때 생산되고 여러 종류의 고형 종양, 자가면역질환 등에서 생산이 증가된다. 그러므로 염증이 야기된 부위에서의 IL-1 ra와 IL-1의 상대적 농도의 분포는 항염증 반응이 개시되어 지속되는지 혹은 종결되게 되는지를 결정하게 된다. 따라서 IL-1ra는 IL-1으로 야기되는 질환에서 이를 막는 데 중요한 역할을 담당할 것으로 생각되고 패혈성 속(septic shock) 등에서 치료제로 사용하려는 시도도 있다[23]. 또한 HSP 신염에서도 IL-1ra에 대한 연구들이 있다. Amoli 등[24]은 IL-1 ra 유전자 다형성이 HSP 환자군과 대조군 사이에는 아무런 차이점이 없지만, 신증후군이나 신 기능의 저하를 나타내었던 중증 신장 침범환자군에서 IL-1 ra 유전자 다형성이 유의하게 높음을 관찰하여, IL-1ra 유전자가 HSP발병보다는 중증 이상의 경과를 보이는 신장 침범과 연관이 있다고 주장하였다. 반면에 Hwang 등[25]은 IL-1 ra 유전자 다형성이 HSP 환자군에서 대조군과 비교해 볼 때 유의한 관련성은 보이지 않았으며, 신염이 있는 경우와 그렇지 않은 경우에 있어서도 IL-1 ra 유전자 다형성은 유의한 관련성은 보이지 않음을 보고하였다. IL-1 ra 대립유전자 2형(IL-1RN*2)는 IL-1ra의 생산을 증가시킨다고 보고되었다.

IL-1 β 유전자는 2번 염색체의 장완에 위치하며 촉진자(promotor) 부분의 -511위치와 exon 5 부분의 +3953위치의 염기에 따라서 단백질 생산에 영향을 미친다고 알려졌다. 이 중 IL-1 β 유전자 다형성은 -511위치의 염기 배열에 따라서 3가지의 유전자형이 존재하는데 C 대립유전자로 구성된 경우 IL-1 β -511*1이라 하고, T 대립유전자로 구성된 경우 IL-1 β -511*2라 하는데, T

대립유전자로 구성된 IL-1 β -511*2보유자의 경우 IL-1 β -511*1보유자보다 IL-1 β 의 생산이 증가된다[25, 26]. IL-1 β 유전자가 혈장 내 IL-1ra의 수치에 대해 직접적으로 영향을 미치지 않지만, 혈장 내 IL-1ra 수치에 있어서 IL-1RN*2의 증강된 효과는 IL-1 β T 대립유전자의 존재를 필요로 하며, 이는 IL-1 β 유전자가 IL-1ra 생산의 조절에 관여한다는 것을 의미한다[27, 28].

IL-1 β 유전자의 T 대립유전자는 IL-1 생산을 증가시킨다[29]. 따라서 IL-1 β T 대립유전자의 높은 빈도는 여러 질환에서 발견될 수 있다. Amoli 등[30]은 IL-1 β 유전자 다형성이 HSP에서 신장 침범 및 예후에 관련이 있음을 보고하였다.

IL-1 β 유전자 다형성이 특정 질환의 발생과 진행성 경과에 연관이 있는 지에 대해서는 일치되지 않은 보고들이 있다. 이런 결과들은 연구에 참여한 대상 집단들의 인종, 지역적 분포, 성별 그리고 동종접합체와 이형접합체 균형의 비와 같은 많은 변수들과 무관하지 않을 것으로 사료된다. 또한 연구 대상의 숫자가 통계적 오차의 범위를 극복할 만큼 많은 수를 했는지도 변수로 작용할 수 있다. 본 연구자들은 HSP에 있어서 신장 침범에 관해 IL-1 β 유전자 다형성이 연관성이 있다는 가설 하에 본 연구를 실시하였다. 그러나 본 연구의 결과에 있어서는 IL-1 β 유전자 다형성이 HSP 환자들의 신장침범에 있어서 통계학적으로 유의하지 않는 것으로 나타났다. 이러한 HSP 환자들에게 있어서 신장침범과 예후에 관하여 보다 큰 집단을 대상으로 하는 연구가 IL-1 β 과 신장침범을 명확히 하는 데 필요할 것으로 사료된다.

한 글 요 약

목적: HSP는 전신성 혈관염을 일으키는 질환으로 피부소견, 관절 증상, 복부증상을 특징으로 하며, 신장침범은 예후와 관계된 중요한 인자

로 알려져 있다.

Interleukin 1(IL-1)는 항염증반응을 가지고 있는 시토카인으로써 그 유전자는 2번 염색체장완의 q13-q21부위에 위치하며 Interleukin-1 receptor antagonist(IL-ra) 유전자와 인접해 있다. IL-1 β 유전자의 높은 mRNA발현이 HSP 환자들의 피부소견에 있어서 보고되었다. 이에 저자들은 HSP로 진단받은 환자들에게서 IL-1 β 유전자의 다형성과 신장 침범과의 연관성을 조사하였다.

방 법: 2003년 6월부터 2005년 6월까지 연세대학교 원주기독병원 소아과를 방문하여 HSP로 진단받은 34명의 환자와 정상 대조군 27명을 대상으로 하였다. EDTA 처리된 전혈에서 DNA를 추출하였으며, IL-1 β 유전자의 다형성은 PCR-RFLP로 측정하였다.

결 과: HSP 환자군과 정상 대조군에서의 IL1 β -511위치에서의 유전자 다형성의 T 대립유전자 빈도는 각각 47%, 48%로 유의한 차이는 없었다. HSP군 중 신장 침범이 확인된 경우는 총 16명으로 신장 침범군과 비침범군에서의 T 대립유전자 빈도는 각각 47%, 56%로 양군간에 차이는 없었다.

결 론: HSP 환자군과 정상 대조군에서 IL-1 β -511위치에서의 T 대립유전자의 다형성의 차이는 없었다. 또한 HSP환자군에서 신장 침범 유무에 따른 IL-1 β 유전자의 다형성의 차이도 통계학적으로 유의하지 않았다. 보다 정확한 유전자 다형성의 영향을 확인하기 위해서 보다 많은 증례를 대상으로 하여 장기간의 추적 관찰이 필요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, et al. The role of cytokine in Henoch-Schönlein purpura. Scand J Rheumatol 1997;26:456-460.
- 2) Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical

- map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1994;19:382-4.
- 3) Mantovani A, Dejana E. Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Immunol Today* 1989;10:307-5.
 - 4) Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, Smith JK, Chi DS. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines; molecular regulation and possible role in human disease. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:91-104.
 - 5) Marceau F, Grassi J, Frobert Y, Bergeron C, Poubelle PE. Effects of experimental conditions on the production of interleukin-1 alpha and -1 beta by human endothelial cells cultured in vitro. *Int J Immunopharmacol* 1992;14:525-34.
 - 6) Hirayama K, Kobayashi M, Muro K, Yoh K, Yamagata K, Koyama A. Specific T-cell receptor usage with cytokinemia in Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with *Staphylococcus aureus* infection. *J Intern Med* 2001;249:289-95.
 - 7) Di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at-511 in the human interleukin-1 beta gene(IL-1 beta). *Hum Mol Genet* 1992;1:450.
 - 8) Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2637-44.
 - 9) Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;80:380-3.
 - 10) Robson WLM, Leung AKC. Henoch-Schönlein purpura. *Advances in Pediatrics* 1994;41:163-94.
 - 11) Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2637-44.
 - 12) Farley TA, Gillespie S, Rasoulpuor M. Epidemiology of a cluster of Henoch-Schönlein purpura. *Am J Dis Child* 1989;143:798-803.
 - 13) Huh YJ, Shin JI, Park JM, Lee JS, Jeong HJ. Correlation between clinicomorphologic findings and clinical outcome in childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:30-37.
 - 14) Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr* 2001;160:689-95.
 - 15) Zurowska AM, Wrzolkowa T, Uszycka-Karcz M. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children-A clinicopathological study. *Int J Pediatr Nephrol* 1985;6:183-8
 - 16) Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999;13:816-23.
 - 17) Santos NM, Ault BH, Gharavi AG, Kritchevsky SB, Quasney MW, et al. Angiotensin-converting enzyme genotypes and outcome in pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002;17:496-502.
 - 18) Maruyama K, Yoshida M, Nishio H, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R, et al. Polymorphism of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001;16:350-5.
 - 19) Ha CW, Joo HJ, Park JK, Chung WY. Angiotensinogen M235T polymorphism in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004;8:10-7.
 - 20) Lee JS, Kwon MJ. The significance of Interleukin-6 in Henoch-Schönlein purpura nephritis in Children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1997;1:130-5.
 - 21) Dinarello CA, Wolff SM. The role of IL-1 in disease. *N Engl J Med* 1993;328:106-13.
 - 22) Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-147.
 - 23) Arend WP, Gabay C. Physiologic role of interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Res* 2000;2:245-248.
 - 24) Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequale in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002;29:1404-7.
 - 25) Pociot F, Molvig J, Wogensson L, Worsaae H, Nerup J. A Taq I polymorphism in the

- human interleukin-1 beta(IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992;22:396-402.
- 26) Santitila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2(IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1 beta production in vitro. *Scand J Immunol* 1998;47:195-8.
- 27) Hwang PK, Lee JN, Jeong WY. Interleukin-1 receptor antagonist(IL-1ra) gene polymorphism in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:175-82.
- 28) Hurme M, Santitila S. IL-1 receptor antagonist(IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 beta genes. *Eur J Immunol* 1998;28:2598-602.
- 29) Carter DB, Deibel MR Jr, Dunn CJ, Tomich CS, Laborde AL, Slightom JL, et al. Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1 receptor antagonist protein. *Nature* 1990;344:633-8.
- 30) Amoli MM, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Olliver W, Ganzalez-Gay MA. Interleukin-1 β gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequale in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2004;29:5-8.