

# MUC5AC 프로모터의 유전자 다형성과 천식과의 연관성

<sup>1</sup>강원대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>생화학교실, <sup>3</sup>강원대학교병원 임상의학연구소  
한선숙<sup>1</sup>, 성지현<sup>2</sup>, 이미은<sup>3</sup>, 이승준<sup>1</sup>, 이성준<sup>1</sup>, 김우진<sup>1</sup>

## Association Analysis of MUC5AC Promoter Polymorphism with Asthma

Seon-Sook Han, M.D.<sup>1</sup>, Ji Hyun Sung,<sup>2</sup> Mi-Eun Lee,<sup>3</sup> Seung-Joon Lee, M.D.<sup>1</sup>, Sung Joon Lee, M.D.<sup>1</sup>, Woo Jin Kim, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Molecular and Cellular Biochemistry, College of Medicine, Kangwon National University, and <sup>3</sup>Clinical Research Institute of Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea

**Background:** Airway mucus hypersecretion plays an important role in the pathogenesis of asthma, and is associated with the induction of *MUC5AC* expression in airway secretion. The *MUC5AC* gene is highly polymorphic; however, there are few studies about the association between the polymorphisms of the *MUC5AC* gene and asthma susceptibility or asthma phenotypes. We have investigated the association of *MUC5AC* promoter polymorphisms with the risk of asthma and asthma phenotypes.

**Methods:** We determined the genotypes of the *MUC5AC* promoter (-1274G>A) in 78 asthma patients and in 78 age, sex-matched control individuals in the Korean population. Genomic DNAs from blood were analyzed by PCR and RFLP (restriction fragment length polymorphism) determination. We examined FEV<sub>1</sub>, total eosinophil count, serum IgE level, PC<sub>20</sub> and the presence of atopy (by a skin test) in asthma patients.

**Results:** The mean age of the patients was 47.7 ± 16.1 years and 38.5% were men, and the mean FEV<sub>1</sub> was 84.4 ± 22.3% of predicted in the asthma patients. The -1274G>A polymorphism of the *MUC5AC* promoter in asthma patients was not significantly different as compared with normal individuals (GG 57.7%, AG 34.6% and AA 7.7% in asthma patients vs. GG 56.4%, AG 38.5% and AA 5.1% in control subject, p = 0.752, Cod). Several clinical parameters in asthma patients such as FEV<sub>1</sub>, total eosinophil count, serum IgE level, PC<sub>20</sub> and the presence of atopy, were not associated with the -1274G>A polymorphism of the *MUC5AC* promoter.

**Conclusion:** The -1274G>A single nucleotide polymorphism (SNP) frequency of the *MUC5AC* promoter was not associated with asthma in a Korean population. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 235-241)

**Key Words:** Asthma, MUC5AC, Single nucleotide polymorphism.

## 서 론

기관지 천식은 임상적으로는 가역적인 기도폐쇄의 증상을 보이면서 생리학적으로는 일시적인 호기 기류의 장애와 함께 기도과민반응을 나타내고 조직병리학적으로는 기도의 염증소견을 보이는 만성 염증성 기도질환으로 정의하고 있다<sup>1</sup>. 천식에서 기도 저항의 증

가를 일으키는 주된 기전으로는 기도 평활근의 수축, 기도 염증 및 기도 내 점액성 분비물의 증가 등이 알려져 있으며, 이 중에서 기도 내 점액성 분비물의 증가는 기관지 상피에서 술잔세포의 증식(goblet cell hyperplasia)과 점막하샘(submucosal gland)의 수적 증가와 관련이 있다<sup>2</sup>.

점액분비와 관련되어 인간에게서 알려진 점액소 유전자들로는 MUC1~2, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC6~9, MUC11~13, MUC15~20 등이 있으며<sup>3</sup>, 이 중에서 천식환자에서 점액분비의 증가와 관련된 유전자는 MUC5AC와 MUC5B가 있다<sup>3,4</sup>. MUC5AC는 주로 기관지 상피세포와 기관지의 점막하샘에 존재하고 있는 것으로 알려져 있으며<sup>5</sup>, 이는 정상인에 비해 천식환자들에서 더 많이 발현된다는 것이 이전 연구들에 의해 밝혀졌다<sup>4,6</sup>.

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (A040153)

Address for correspondence: Woo Jin Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, 17-1 Hyoja-3-dong, Chuncheon, Kangwon-do 200-947, Korea  
Phone: 82-33-258-2337, FAX: 82-33-258-2455  
E-mail: pulmo2@kangwon.ac.kr  
Received: Aug. 7. 2007  
Accepted: Sep. 19. 2007

이전의 동물 실험에서 같은 종(species)에서도 혈통(strain)이 다르면 유전정보가 완전히 일치하지 않기 때문에 같은 자극을 받더라도 점액의 발현이 다르게 나타날 수 있다는 연구결과가 있으며<sup>7</sup> 이는 MUC 단백질의 발현이 유전자 다형성의 영향을 받을 수 있음을 시사하며, 천식환자에서 정상인에 비해 의미 있는 차이를 보이는 것도 유전적 다형성과 관련이 있을 가능성이 있음을 보여주고 있는 것이다.

MUC 유전자는 특징적으로 유전자 서열이 반복적으로 나타나는 tandem repeat(TR)를 가지며, 이러한 특징 때문에 이전의 논문들에서 MUC 유전자의 tandem repeat에 대한 다형성이 보고되고 있다<sup>5,8,9</sup>. 그러나 이들에서 보고된 MUC 유전자의 다형성은 대부분이 길이에 따른 대립유전자(allele)의 빈도에 대한 것이며, 단일 유전자 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)에 대해서는 보고된 것이 거의 없다.

1998년 Li 등에 의해 MUC5AC 프로모터의 -3 kbp에 해당하는 DNA 정보가 밝혀졌고<sup>10</sup>, Chen 등에 의해 MUC5AC 프로모터의 -1.4 kbp 내에서의 변화가 MUC5AC 유전자의 전사(transcription)에 중요한 영향을 미치는 것으로 보고 되었다<sup>11</sup>. 또한 Kamio 등에 의해서 MUC5AC의 프로모터 부위에는 -221C>T와 -1274G>A의 두 가지 SNP가 존재한다는 것이 이미 밝혀졌다<sup>12</sup>. 그러나 이 프로모터 부위에서의 SNP가 천식환자에서 어떠한 차이를 보이는 지는 알려진 바 없다.

따라서 저자들은 천식환자에서의 MUC5AC 프로모터 부위의 유전자 다형성에 대해 연구하였다. 천식환자들과 대조군에서 MUC5AC 프로모터의 유전자다형성의 빈도의 차이를 알아보고, 이러한 차이가 천식의 여러 가지 표현형과 관련이 있는 지를 알아보고자 연구를 수행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

천식환자에서의 SNP를 분석하기 전에 예비실험으로 MUC5AC 프로모터 부위의 -221C>T와 -1274G>

A SNP 확인을 위한 DNA 염기서열 분석을 시행하였다. 이는 천식과 만성폐쇄성폐질환을 포함하는 만성 기도질환을 가지고 있는 137명의 환자를 대상으로 하였다.

MUC5AC 프로모터의 -1274G>A SNP 분석을 위한 대상환자는 천식환자 78명과 이들과 나이, 성별이 일치하는 대조군 78명으로 하였다. 대상자 중 남자는 30명(38.5%)이었다. 천식 환자는 GINA 2006 권고안<sup>1</sup>에 따라 임상적으로 진단된 환자들이었으며, 이 중에서 메타콜린 기관지 유발검사를 시행하여 PC<sub>20</sub> (FEV<sub>1</sub>을 20% 떨어지게 하는 메타콜린의 농도) < 8 mg/mL로 천식으로 진단된 환자들은 19명, 기관지확장제에 양성 반응을 보인 환자가 15명이었고, 나머지 44명은 임상 증상 및 신체 검진으로 진단하였다. 모든 대상환자는 의무기록지를 검토하여 주된 증상과 투여 약제를 확인하였으며, 이들에서의 폐기능, 총 호산구수, 혈청 IgE, 피부반응검사 결과를 조사하였다.

대조군은 건강한 강원대학교병원 직원들과 외래에 내원한 환자들 중에서 천식 병력이 없는 환자들을 대상으로 하였으며, 이들 중에서 천식환자와 성별, 나이가 일치하면서 연구에 동의한 사람들로 선정하였다.

모든 대상환자와 대조군에서 동의서를 받았고, 연구내용은 강원대학교병원 기관심의위원회의 승인을 받았다.

### 2. 방 법

#### 1) Chromosomal DNA의 분리

만성 기도 염증성 질환 환자군과 천식환자, 대조군으로부터 EDTA가 포함된 시험관에 전혈 5 cc를 채취하였다. 이를 DNA isolation kit (Core-One™ Genomic DNA isolation kit, CoreBioSystem, Seoul, Korea)를 이용하여 DNA를 추출하였다.

#### 2) 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)

만성 기도 염증성 질환 환자군과 천식 환자, 대조군에서 추출된 모든 DNA는 MUC5AC 프로모터의 -1274G>A를 포함하도록 하기 위하여 -1651부터

-1048부위를 포함할 수 있게 길잡이(primer)를 제작하여 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 길잡이의 준비는 전향길잡이(forward primer) 5'-ACC TGT TCA CTC ACT CGC TC-3', 뒷길잡이(reverse primer) 5'-CAC TGT GGC TAG ACT CTC CC-3'로 제작하여 10 pmol의 농도로 중합효소연쇄반응에 사용하였다.

준비된 대상 환자와 대조군의 chromosomal DNA 1 µg을 10 pmol 길잡이, MOP 완충액(Bioneer, Seoul, Korea)와 함께 PCR Pre-mix(Bioneer, Seoul, Korea)에 넣은 후 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 중합효소연쇄반응의 반응조건은 94°C에서 5분간 pre-denaturation 시킨 후 94°C에서 45초간 denaturation, 58.5°C에서 45초간 primer annealing, 72°C에서 45초간 extension하여 35 cycle을 반응시킨 후 최종적으로 72°C에서 6분간 final extension 시켰다. 그 결과 464 bp의 결과물을 얻었다.

만성 기도 염증성 질환 환자군을 대상으로 MUC5AC 프로모터의 -221C>T 부위에 대해서도 동일한 실험을 수행하였다. 이의 전향길잡이는 5'-GGA GAG TCT AGG GTG GGG TA-3'이었으며, 뒷길잡이는 5'-GTG GCA GGA GCT TTT TGT AG-3'이었다. 이후 위와 유사한 조건으로 중합효소연쇄반응을 시행하여 239 bp의 산물을 얻었다.

3) DNA 염기서열 분석(Sequencing)

만성 기도 염증성 질환(천식, 만성폐쇄성폐질환) 환자들에서 중합효소연쇄반응을 통해 얻어진 464 bp, 239 bp의 산물은 Applied Biosystems 3730xl Genetic Analyzer를 이용하여 각각의 염기서열을 분석하였다.

4) 제한효소 처리(RFLP)에 의한 유전자 다형성 분석

천식환자와 대조군에서 중합효소연쇄반응을 통해 얻어진 464 bp의 산물로 -1274G 부위를 인식하는 제한효소인 Taq<sup>I</sup>을 이용하여 RFLP (restriction fragment length polymorphism)를 시행하였다. 중합효소연쇄반응 산물로부터 얻은 DNA 3 µg을 취한 뒤 여기에 Taq<sup>I</sup>, 완충액(10×), BSA(100×), 3차 증류수를 넣어 총 15 µl가 되게 한 후 65°C에서 3시간 반

응시켰다. 이를 2% 아가로스겔(agarose gel)에서 전기영동을 시행하였고, Ethidium Bromide로 염색하여 관찰하였다.

3. 통 계

모든 데이터는 SPSS version 12.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. MUC5AC 프로모터의 유전자 다형성과 천식과의 상관관계는 chi-square test로, 천식의 여러 가지 표현형과 MUC5AC 프로모터의 유전자 다형성과의 관계는 일반선형모델(general linear model)로 확인하였다. 통계학적 유의성은 p value 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 만성 기도 염증 질환군에서 MUC5AC 프로모터의 -1274G>A와 -221C>T의 관계

만성 기도 염증 질환(천식, 만성폐쇄성폐질환)에서 MUC5AC 프로모터의 -1274G>A와 -221C>T에 대한 염기서열 분석을 통해 96.4%(132/137)의 일치율을 보이는 것을 확인하였다. 즉, -1274G>A의 염기서열이 GG이면 -221C>T의 염기서열은 TT, AG이면 CT, AA이면 TT를 보였다. 따라서 이후에 시행되는 천식

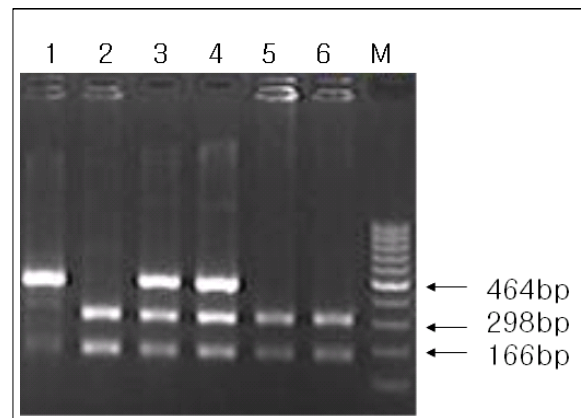


Figure 1. Agarose gel (2%) of PCR products showing polymorphism of MUC5AC promoter. Lane 1: AA homozygote; Lane 2,5,6: GG homozygote; Lane 3,4: AG heterozygote; Lane 7: marker.

환자와 대조군 사이의 SNP 비교는 -1274G>A 한 부위만 검사하였다.

## 2. 천식 환자와 대조군에서의 -1274G>A의 유전자 다형성

GG 동형접합체(homozygote)는 Taq<sup>I</sup>에 의해 잘려지므로 298 bp / 166 bp 두 가지 산물이 생기고, AA 동형접합체는 잘리는 산물이 없기 때문에 464 bp 만 존재하게 되며, AG 이형접합체(heterozygote)는 464 bp / 298 bp / 166 bp 모두 보이게 된다(Figure 1).

전체 천식환자 78명 중에서 GG형은 45명(57.7%), AG형은 27명(34.6%), AA형은 6명(7.7%)이었으며, 78명의 대조군에서는 GG형은 44명(56.4%), AG형은 30명(38.5%), AA형은 4명(5.1%)이었다. 이들 두 군간에 *MUC5AC* 프로모터의 -1274G>A의 유전자 다형성은 차이가 없었다(p=0.752, Cod, Table 1).

**Table 1. Frequency of *MUC5AC* promoter -1274G>A polymorphism in asthmatics and non-asthmatics**

Genotype	Asthma n=78, (%)	Control n=78, (%)	p value		
			Cod	Dom	Rec
GG	45 (57.7%)	44 (56.4%)			
AG	27 (34.6%)	30 (38.5%)	0.752	0.513	0.872
AA	6 (7.7%)	4 (5.1%)			

Cod: Codominant; Dom: Dominant; Rec: Recessive; p value: chi-square test.

## 3. 천식의 여러 가지 표현형에 따른 -1274G>A의 유전자 다형성

천식환자에서 FEV<sub>1</sub>의 평균은 84.4±22.3%이었으며, 이들의 이환 기간의 중앙값은 1.5년(1-40년)이었다. 천식환자에서 총 IgE의 중앙값은 204.1 IU/ml(5.0-1000), 혈청 호산구의 중앙값은 184.5×10<sup>3</sup> μl(41.0-2072.0), PC<sub>20</sub>의 중앙값은 0.7 mg/ml(0.2-4.3)이었다 (Table 2).

천식의 여러 가지 지표들 즉, FEV<sub>1</sub> (% of predicted), 혈청 총 IgE, 혈청 호산구수, PC<sub>20</sub>, 아토피의 유무와 *MUC5AC* 프로모터의 -1274G>A의 유전자 다형성과는 무관하였다(Table 2).

천식환자에서 증상의 심한 정도를 GINA 2006 권고안<sup>1)</sup>에 따라 간헐적인 경미한 천식, 지속적인 경미한 천식, 지속적인 중등증의 천식 및 지속적인 중증의 천식 4단계로 구분하여 *MUC5AC* 프로모터의 유전자 다형성과의 관계를 분석하였다. 전체 천식 환자 중에서 간헐적인 경미한 천식은 4명, 지속적인 경미한 천식은 13명, 지속적인 중등증의 천식은 34명, 지속적인 중증의 천식은 26명 있었으며, 이들의 중증도와 *MUC5AC* 프로모터의 -1274G>A의 유전자 다형성과는 무관하였다(p=0.397, Cod, Table 3).

천식 환자들 중에서 가래를 주증상으로 표현하는 환자들은 16명(20.5%)이었으며, 이들과 *MUC5AC* 프로모터의 유전자 다형성과는 무관하였다(p=0.228,

**Table 2. The association of genotypes of the *MUC5AC* promoter with clinical parameter**

Clinical parameter	Genotype			p value		
	GG	AG	AA	Cod	Dom	Rec
FEV1 (%) (n=68)	39	24	5			
Mean (± SD)	82.3 (± 21.7)	85.3 (± 24.7)	96.2 (± 12.2)	0.419	0.221	0.382
Serum total IgE (IU/ml) (n=26)	15	8	3			
Median (range)	152.0 (5.02-1000)	389.9 (188.9-1000)	147.5 (102.4-1000)	0.511	0.877	0.264
Serum eosinophil count (×10 <sup>3</sup> /μl) (n=26)	23	14	3			
Median (range)	204.0 (49.0-996.0)	186.0 (41.0-2072.0)	64.0 (61.0-148.0)	0.236	0.530	0.202
PC <sub>20</sub> (mg/ml) (n=19)	7	10	2			
Median (range)	1.0 (0.2-3.8)	0.5 (0.2-4.3)	1.9 (0.7-3.2)	0.511	0.527	0.868
Presence of atopy (n=33)						
Atopy	11	9	2	0.362	0.302	0.213
Non-atopy	8	3	0			

SD: standard deviation; p value: general linear model.

**Table 3. The association of genotypes of the MUC5AC promoter with severity of asthma**

Severity of asthma	Genotype				p value		
	GG	AG	AA	Total	Cod	Dom	Rec
Intermittent	2	2	0	4	0.397	0.253	0.840
Mild persistent	9	2	2	13			
Moderate persistent	19	12	3	34			
Severe persistent	15	11	0	26			

p value: chi-square test.

Cod).

## 고 찰

본 연구에서는 천식환자에서 중요한 점액 유전자로 알려진 MUC5AC 프로모터의 유전자 다형성이 천식환자에서 감수성이나 표현형의 차이를 나타내는지 알아보려고 하였으며, 분석결과 천식환자와 대조군 사이에서 MUC5AC 프로모터 -1274G>A의 유전자 다형성에 따른 차이는 없었으며, 객담을 주 증상으로 호소하는 환자와 그렇지 않은 환자로 나누어 보았을 때에도 연관성이 없었다. 또한 천식의 중증도에 따른 차이도 보이지 않았다.

MUC 유전자는 점액분비와 관련된 것으로 잘 알려진 유전자로 사람에게서 그 종류가 20여 개가 밝혀져 있다<sup>3</sup>. 이들 중에서 기관지 내 점액분비와 관련이 있는 것은 MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC8, MUC19 등이다. 정상인의 기관지 상피세포에서는 MUC1과 MUC4, 기관지 술잔세포에서는 MUC5AC와 MUC2, 기관지의 점막하샘에서는 MUC5B, MUC8, MUC19 등이 많이 발현되는 것으로 알려져 있으며<sup>6,13</sup>, 이들 중에서 천식환자와 관련된 것은 MUC5AC와 MUC5B이다<sup>3-4,13-16</sup>.

MUC5AC는 1994년 Daoud 등에 의해 처음으로 기관지 기관지의 점액으로부터 분리되었다<sup>17</sup>. MUC5AC는 MUC2, MUC5B, MUC6, MUC15, MUC18 등과 함께 11번 염색체의 단완에 위치한다<sup>3</sup>. MUC 단백질은 특징적으로 NH<sub>2</sub>-말단(terminal) 도메인(domain)을 갖는 MUC 단백질 기골(backbone)과 중앙에 1개 이상이 직렬로 반복되는 TR 도메인을 갖는 중앙 도메인, 그리고 COOH-말단 도메인을 갖는 구조로 이루어져

있다. MUC5AC도 마찬가지로 구조를 가지며 중앙의 TR 도메인의 반복 횟수에 따라 많은 유전자 다형성을 보이게 된다<sup>9</sup>.

지금까지 이루어진 천식환자에서 MUC 유전자 다형성에 관한 보고들은 중앙 TR 구조의 반복횟수에 따른 대립유전자의 차이를 본 것들이 대부분이었다. 2000년 Vinall 등은 천식환자에서 MUC 유전자의 길이에 따른 유전자다형성에 대하여 연구하였다<sup>5</sup>. 이들은 MUC2가 아토피를 동반한 천식환자들이 천식은 없고 아토피만 있는 환자들에 비해 더 짧은 대립유전자를 갖는 경향을 보이며, MUC5AC는 이들 사이에서 길이에 따른 유전자 다형성의 차이는 없다고 보고하였다. 2001년에는 Kirkbride 등이 천식환자에서 MUC7의 길이에 따른 유전자다형성에 대해 조사하였으며, 천식환자들이 대조군에 비해 짧은 대립유전자(MUC7\*5)를 갖는 경우가 더 적다는 것을 보고하였다<sup>8</sup>.

그러나, MUC5AC 프로모터의 유전자 다형성에 관한 보고는 매우 드물다. MUC5AC 프로모터의 유전자 다형성에 관하여, 미만성 범세기관지염(diffuse pan-bronchiolitis) 환자들을 대상으로 일본에서 Kamio 등에 의해 최근 보고된 바 있다<sup>12</sup>. MUC5AC의 프로모터 부위에는 2개의 SNP가 존재하고 있으며, 그 위치는 -1274G>A (rs17859811 by SNP database; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)와 -221C>T (rs17859812 by SNP database)이며, 이 SNP는 미만성 범세기관지염과는 무관하였다. 이들은 일본인에서 MUC5AC의 프로모터의 -1274A 대립 유전자 빈도가 38.7%라고 보고하였으며, 본 연구에서는 24.7%로 일본의 보고보다는 낮은 경향을 보였다. 본 연구에서는 137명의 만성 기도 염증 질환 환자(만성폐쇄성폐질환, 천식)를 대상으로 수행한 사전실험에서 MUC5AC 프로모터의 -1274G>A, -221C>T의 염기서열 분석하여 두 SNP 간에 96.4%의 일치율을 보였다. 이는 MUC5AC 프로모터의 -1274G>A와 -221C>T SNP 사이에 연관불균형(linkage disequilibrium)이 존재함을 시사한다. 따라서 이후 실험에서는 -1274G>A 부위에 대한 SNP만 조사하였다.

본 연구는 다음의 몇 가지 제한점을 갖는다. 우선 연구에 참여한 환자와 대조군의 수가 충분하지 않다

는 점이다. 그러나, 한국인에서 처음으로 천식의 병태 생리에서 중요한 역할을 할 것으로 생각되는 *MUC5AC* 프로모터의 유전자 다형성에 대한 빈도를 분석하였는데 그 의의를 둘 수 있겠다. 두 번째로, *MUC5AC* 프로모터의 단일 유전자 다형성에 따른 유전자 발현의 정도를 보지 못했다는 것이다. 실제로 *MUC5AC* 유전자 발현은 질병에 따라 차이를 보일 수 있으며<sup>18</sup>, 2006년 Chen 등에 의해 *MUC5AC* 프로모터의 -1.4 kbp가 전사에 중요한 역할을 한다는 것이 보고된 바 있다<sup>11</sup>. 따라서 이 부위에 속하는 -1274G>A SNP가 전사(transcription)에 어떠한 영향을 미치는가에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구에서는 천식환자들에서 *MUC5AC* 프로모터의 -1274G>A 유전자의 다형성에 따른 차이는 없었으며, 이는 천식의 중증도나 증상에 따라서도 차이가 없었다. 그러나, 천식환자들을 대상으로 *MUC5AC* 프로모터의 SNP를 조사한 첫 연구라는 데 그 의의가 있으며, 향후 이 SNP에 따른 발현의 차이에 관한 연구가 이루어져야 할 것이다.

## 요 약

**연구배경:** 기관지 점액의 과분비는 천식의 중요한 기전중의 하나이며, 특히천식 환자에서는 *MUC5AC*가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. *MUC5AC*는 다양한 유전자 다형성을 갖는 것으로 알려져 있으나 *MUC5AC* 유전자 다형성과 천식과의 관계를 본 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구는 *MUC5AC* 프로모터 부위의 유전자 다형성과 천식과의 관계를 조사하였다.

**방 법:** 강원대학교 병원에서 78명의 천식환자와 이들과 성별, 나이가 일치하는 78명의 대조군을 선정하였다. 이들로부터 전혈을 채취하여 DNA를 분리하여 PCR과 RFLP를 이용하여 *MUC5AC* 프로모터의 -1274G>A 유전자 다형성을 분석하였다. 모든 대상환자는 의무기록지를 검토하여 주된 증상과 투여 약제를 확인하였으며, 이들에서의 폐기능, 총 호산구수, 혈청 IgE, 피부반응검사 결과를 조사하였다.

**결 과:** 천식환자의 평균 나이는 47.7±16.1세, 남자가 38.5%이었으며, 평균 FEV1은 84.4±22.3%이었다. *MUC5AC* 프로모터의 -1274G>A 유전자 다형성은 두 군간에 차이가 없었다(p=0.752, Cod). 천식 증상의 심한 정도, FEV1, 총 호산구수, 혈청 IgE, PC<sub>20</sub>, 아토피의 유무에 따라서도 *MUC5AC* 프로모터의 -1274G>A 유전자 다형성은 차이가 없었다.

**결 론:** *MUC5AC* 프로모터의 -1274G>A 유전자 다형성은 천식과는 무관하였으며, 여러 가지 임상적인 지표들과도 상관관계를 보이지 않았다.

## 참 고 문 헌

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute; 2006.
2. Morcillo EJ, Cortijo J. Mucus and MUC in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:1-6.
3. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006;86:245-78.
4. Fahy JV. Goblet cell and mucin gene abnormalities in asthma. *Chest* 2002;122:320S-6S.
5. Vinall LE, Fowler JC, Jones AL, Kirkbride HJ, de Bolos C, Laine A, et al. Polymorphism of human mucin genes in chest disease: possible significance of MUC2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:678-86.
6. Hovenberg HW, Davies JR, Herrmann A, Linden CJ, Carlstedt I. MUC5AC, but not MUC2, is a prominent mucin in respiratory secretions. *Glycoconj J* 1996;13: 839-47.
7. Bartalesi B, Cavarra E, Fineschi S, Lucattelli M, Lunghi B, Martorana PA, et al. Different lung responses to cigarette smoke in two strains of mice sensitive to oxidants. *Eur Respir J* 2005;25:15-22.
8. Kirkbride HJ, Bolscher JG, Nazmi K, Vinall LE, Nash MW, Moss FM, et al. Genetic polymorphism of MUC7: allele frequencies and association with asthma. *Eur J Hum Genet* 2001;9:347-54.
9. Debailleul V, Laine A, Huet G, Mathon P, d'Hooghe MC, Aubert JP, et al. Human mucin genes MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC, MUC5B, and MUC6 express stable and extremely large mRNAs and exhibit a variable length polymorphism. An improved method to analyze large mRNAs. *J Biol Chem* 1998;273:881-90.
10. Li D, Gallup M, Fan N, Szymkowski DE, Basbaum

- CB. Cloning of the amino-terminal and 5'-flanking region of the human MUC5AC mucin gene and transcriptional up-regulation by bacterial exoproducts. *J Biol Chem* 1998;273:6812-20.
11. Chen Y, Nickola TJ, DiFronzo NL, Colberg-Poley AM, Rose MC. Dexamethasone-mediated repression of MUC5AC gene expression in human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:338-47.
  12. Kamio K, Matsushita I, Hijikata M, Kobashi Y, Tanaka G, Nakata K, et al. Promoter analysis and aberrant expression of the MUC5B gene in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:949-57.
  13. Voynow JA, Gendler SJ, Rose MC. Regulation of mucin genes in chronic inflammatory airway diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:661-5.
  14. Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando R, Wu R, Hyde DM, et al. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:517-23.
  15. Rogers DF. Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology? *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:241-50.
  16. Williams OW, Sharafkhaneh A, Kim V, Dickey BF, Evans CM. Airway mucus: from production to secretion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;24:527-36.
  17. Meezaman D, Charles P, Daskal E, Polymeropoulos MH, Martin BM, Rose MC. Cloning and analysis of cDNA encoding a major airway glycoprotein, Human Tracheobronchial Mucin (MUC5). *J Biol Chem* 1994;269:12932-9.
  18. Martinez-Anton A, Debolos C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, et al. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. *Clin Exp Allergy* 2006;36:448-57.
-