

한국인에서의 소아 IgA 신병증과 HLA-G 유전자의 promoter haplotype과의 관계

경희대학교 의과대학 소아과학교실

정환희 · 한원호 · 조병수 · 김성도

= Abstract =

Association of HLA-G gene promoter haplotype with childhood IgA nephropathy in the Korean population

Hwan Hee Jung, M.D., Won Ho Hahn, M.D., Byoung Soo Cho, M.D. and Sung Do Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Kyunghee University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: IgA nephropathy (IgAN) is the most commonly occurring form of chronic glomerulonephritis in pediatric cases. Human leukocyte antigen (HLA) genes have been implicated in various inflammatory and autoimmune diseases. The present study was conducted to investigate the association between 2 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the HLA-G gene and childhood IgAN.

Methods: The authors analyzed and compared *HLA-G* gene SNPs (rs1736936 and rs2735022) in 174 patients with childhood IgAN and in 438 healthy controls. In addition, IgAN patients were dichotomized and compared with respect to proteinuria (< and >4 mg/m²/hour), the presence or absence of podocyte foot process effacement, and the presence of pathologically early and advanced disease markers such as interstitial fibrosis, tubular atrophy, or global sclerosis.

Results: No significant SNP frequency differences were observed for the *HLA-G* gene between IgAN patients and the control group. Moreover, no significantly associated SNP was observed with the presence of proteinuria, podocyte foot process effacement, or pathologically advanced markers. However, the haplotype, composed of rs1736936 and rs2735022, showed a significant association with the susceptibility to develop childhood IgAN (haplotype T/C: dominant model, $P=0.049$; haplotype C/T: recessive model, $P=0.030$).

Conclusion: Our results indicate that rs1736936 and rs2735022 as the *HLA-G* gene promoter haplotype might be associated with the susceptibility to develop childhood IgAN in the Korean population. (Korean J Pediatr 2010;53:548-553)

Key Words: *HLA-G*, Polymorphism, IgA nephropathy, Childhood

서 론

인간 조직 적합성 항원 G (human leukocyte antigen G, *HLA-G*)는 주요 조직적합유전자 복합체 1종(class I major histocompatibility complex, nonclassical MHC class I)을 만드는 역할을 하는데, 특히 면역체계에 있어 관용을 유도하고 유지하는 것과 관계가 있으며, 태아의 착상 과정에서 중요한 역할

을 하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 또한, *HLA-G*분자는 여러 형태의 고형암²⁾, 림프계 증식질환 및 동종이계 이식에 있어서 자연살상 세포(natural killer cell)와 세포독성 T 세포(cytotoxic T cell)에 의해 매개되어 세포 용해 반응을 일으키는 세포들의 민감도를 감소시켜 결국 면역 회피 작용을 일으킬 수도 있다고 한다^{3, 4)}. 더욱이 최근 연구에 따르면 근염 병변, 건선의 피부 병변, 아토피 피부염과 다발성 경화증과 같은 염증의 병리 과정에서도 *HLA-G*가 유도된다는 보고가 있으며^{5, 6)}, 자가면역 염증반응에 대한 조직 방어 기전에도 관여하여 면역 감시 기전으로 작용할 수 있다⁷⁾. 따라서, *HLA-G*가 IgA 신병증(immunoglobulin A nephropathy)의 병리과정에서도 중요한 역할을 할 가능성은 충분하다고 판단된다.

IgA 신병증은 소아환자의 만성 사구체 신염 중에서 가장 흔한 형태로 나타나며, IgA 신병증에서의 사구체 염증은 다양한 사이

Received : 17 July 2009, Revised : 9 September 2009

Accepted : 19 October 2009

Address for correspondence : Sung Do Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Kyung Hee University College of Medicine,

Hoegi-dong, Dondaemun-gu, Seoul 130-701, Korea

Tel : +82-2-958-8295, Fax : +82-2-967-1382

E-mail : kimsungdo@empal.com

이 연구는 서울 쌍문내과의원 연구비의 지원으로 연구되었음

토카인들과 연관되어 발생한다. IgA 신병증의 기전은 아직까지 잘 알려져 있지 않지만, 병인과 임상양상에 유전적 요인이 관여하고 있음은 의심할 여지가 없다. 그러나 현재까지 *HLA-G*가 IgA 신병증의 병리생태에 기여할 것이라는 몇 가지 증거에도 불구하고, *HLA-G*와 IgA 신병증 사이의 연관성은 아직 연구된 바가 없다.

따라서 저자들은 한국 소아에서 건강한 대조군과 IgA 신병증 환자군을 비교하여 IgA 신병증 발생의 감수성과 *HLA-G* 유전자의 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)과의 연관성에 관해 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 1월부터 2007년 12월까지 경희의료원 소아청소년과에 입원하여 신장 조직 검사를 시행한 후 IgA 신병증으로 확진받은 환자 중에서 부모가 연구에 동의한 174명의 소아 환자군[남자 99명, 11.96±5.47세(평균 연령±표준편차); 여자 75명, 11.93±5.49세]과 종합건강검진상 정상 판정을 받고 역시 연구에 동의한 438명의 정상 대조군(남자 193명, 40.89±11.78세; 여자 245명, 43.36±11.20세)을 대상으로 하였다. 환자 모두가 학교에서 실시한 학교 소변검사상 비정상적인 결과가 나와 정밀검진을 위해 본원으로 의뢰된 환자들이었으며, 설명할 수 없거나 지속되는 혈뇨 또는 단백뇨와 동반된 혈뇨가 발생한 환자에서 신장 조직 검사를 실시하였다. 단백뇨 없이 혈뇨만 나온 경우 고칼슘혈증, 가족성 질환, 요로계 질환의 가능성을 고려하고 일단 이 질환들이 배제되면 지속적인 단독 혈뇨의 원인이 사구체 기원인지를 확인하기 위해 조직 검사를 시행하여야 한다⁷⁾. 본원에서는 외부에서 지속적인 혈뇨(학교 검진 포함)를 주소로 올 경우에 일단 경과를 관찰하다가 1년 이상 지속적인 혈뇨를 보이는 경우에는 사구체 질환의 진단을 위해 신장 조직 검사를 시행하였으며, 단백뇨와 동반된 혈뇨를 보인 경우에는 단백뇨의 양과 관계없이 사구체 질환의 가능성이 높으므로 신장 조직 검사를 시행하였다. 정상 대조군은 특이 증상과 과거 병력에 대한 설문지 조사, 혈압 측정, 심전도와 복부 초음파 검사 실시, 일반 혈액 검사, 생화학 검사(공복 시 혈당, 혈중 총 콜레스테롤, 트리글리세라이드, HDL-콜레스테롤, 류머티즘 인자, B형과 C형 간염 항체, 당화혈색소, 간효소, BUN, 크레아티닌, 전해질)와 소변검사(단백뇨, 당뇨, 잠혈) 등의 기본 검사를 실시하였다. 위의 항목 중에서 한가지라도 비정상적인 결과를 보인 대조군 후보들은 연구에서 제외되었다.

HLA-G 유전자의 단일 염기 다형성이 IgA 신병증의 병리에서 가지는 의미를 보다 구분하여 알아보기 위해 환자들을 다시 여러 하위그룹들로 나누어 분석하였는데, 각각 (1) 단백뇨 동반 유무[단백뇨군(>4 mg/m²/hour; n=74; 남자 50명, 11.96±5.48세; 여자 24명, 11.93±5.49세)과 비단백뇨군(≤4 mg/m²/hour;

n=100; 남자 49명, 11.97±5.48세; 여자 51명, 12.02±5.51세)]에 따라 분류하였으며, 단백뇨를 보인 74명의 환자 중에서 신중후군 영역의 단백뇨(>40)를 보인 환자는 모두 12명이었다. 또한, (2) 전자 현미경 결과상 족세포(podocyte)의 돌기 소실(foot process effacement) 유무[소실군(n=76; 남자 49명, 12.04±5.50세; 여자 27명, 11.93±5.49세)과 비소실군(n=98; 남자 50명, 11.97±5.48세; 여자 48명, 12.02±5.51세)]에 따라, (3) 신장 조직검사상 간질 섬유화, 신세뇨관 위축, 미만성 경화와 같은 IgA 신병증의 병리학적 진행과 관련이 있는 표지자의 유무에 따라 병리학적 진행군과 비진행군으로 세분화 하였다. 이외에도 신장 조직 검사상 modified H. S. Lee's glomerular grading system⁸⁾의 분류에 의해 5개의 아형, 즉 I (정상이거나 사구체의 50% 미만에서 메산지움 증식을 보이는 경우), II (50%를 초과하는 사구체에서 메산지움 증식을 보이는 경우이거나 25% 미만의 사구체에서 반월체 형성이나 분절성 사구체 경화 또는 사구체 전경화를 보이는 경우), III (25-49%의 사구체에서 반월체 형성이나 분절성 사구체 경화 또는 사구체 전경화를 보이는 경우), IV (50-75%의 사구체에서 반월체 형성이나 분절성 사구체 경화 또는, 사구체 전경화를 보이는 경우), V (75%를 초과하는 사구체에서 반월체 형성이나 분절성 사구체 경화 또는 사구체 전경화를 보이는 경우)로 분류하였는데, 병리 소견에서 I 아형이 154명(88.5%), II 아형이 17명(9.7%), III 아형이 2명(1.1%), IV 아형이 1명(0.7%)이었으며, 단백뇨 없이 혈뇨만 나온 경우에는 I 아형이 98명(98%), II 아형은 1명(1%), III 아형은 1명(1%)이었다.

이 연구는 경희대학교 의과대학 임상연구 윤리위원회의 심의하에 수행하였으며, 모든 환자들로부터 연구 참여에 대한 서면 동의를 받았다. 또한, 본 연구의 환자 대상군은 타 연구인 "IgA 신병증 환자에서 Interleukin-17 수용체 A 유전자의 단일염기 다형성 연관성 연구"와 일부 중복되는 환자군을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 혈액 채취 및 DNA 추출

IgA 신병증 환자군과 정상 대조군으로부터 말초 혈관 정맥혈 2 mL를 채혈하여 항응고제(EDTA)가 들어 있는 튜브에 담아 응고를 방지한 다음, DNA를 추출하기 전까지 -20도에 냉동 보관하였다. Core One blood genomic DNA isolation kits (CoreBio-System, Seoul, Korea)을 사용하여 DNA를 추출하였으며, 일정 검체가 모아질 때까지 -70도에 보관하였다가 HLA 유전자 분석을 시행하였다.

2) Single nucleotide polymorphism (SNP) 선택과 유전자형 (genotyping)의 분석

HLA-G 유전자에 위치하는 여러 SNP들 중에서 데이터 베이스 검색(<http://www.ebi.ac.uk/ensemble/>, <http://ncbi.nlm.nih.gov/SNP>)을 통해 이형 접합도(heterozygosity) >0.49, minor allele frequency (MAF) >0.05인 두 개의 촉진유전자(pro-

moter) SNP [rs1736936 (-1202C/T), rs2735022 (-586C/T)]을 선별하여 polymerase chain reaction (PCR) 방법으로 유전자형을 분석하였다. 해당 SNP의 위치는 Fig. 1에 나타나 있다. 유전자형 분석은 direct sequencing 방법으로 수행하였으며, DNA 증폭은 특이 프라이머(primer) [rs1736936 SNP: Tsp 509I 제한 효소(sense, 5'-CCTCTGCTCCTTTTCCTCACCT C-3', antisense, 5'-CAAGTGCCTGACATTCTAGAAGC-3', product size: 259bp); rs2735022 SNP: Sau96I 제한 효소 (sense, 5'-GCCCTGGGATTGTAGGTGTAAG-3', anti-sense, 5'-GTGTGGTACTTTGTCTTGAGGAG-3', product size: 362bp)]를 이용하여 확인하였다.

각 유전자 다형성의 PCR product는 ABI Prism 377 자동 염기서열 분석기(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)을 사용하여 염기서열을 조사하였고, SeqManII software (DNASTAR Inc. Madison, WI, USA)을 이용하여 이를 분석하였다(Fig. 1).

3) 통계 분석

환자군과 대조군과의 연관성 연구를 위해 두 개의 SNP는 SNPStats software (<http://bioinfo.iconcologia.net/index.php>)을 사용하여 하디-바인베르크 법칙(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)에 관해 평가하였다⁸⁾. 유전자 다형성의 연관 불균형(linkage disequilibrium)은 Haploview (version 4.1)을 사용하여 평가하였다⁹⁾. IgA 신병증 환자군과 정상 대조군을 비교하기 위해 성별로 보정하였고, 또한 IgA 신병증 하위 그룹간의 비

교는 성별과 연령으로 보정하였다. 다중 논리 회귀 모델(logistic regression models)로 교차비(odds ratio), 95% 신뢰구간(confidence interval)과 P 대응값(corresponding P values)을 측정하였는데, 통계 프로그램은 SNPStats, HapAnalyzer version 1.0과 SNPAnalyzer (ISTECH, Goyang, Korea)을 이용하였으며, P<0.05를 유의 수준으로 하였고 사후 검정(permutation test)도 함께 시행하였다.

결 과

1. IgA 신병증 환자군과 정상 대조군의 SNP간의 유전자형 발현 빈도 비교

IgA 신병증 환자군과 정상 대조군의 SNP간의 유전자형 발현 빈도를 논리 회귀 모델을 이용하여 비교하였다. 논리 회귀 분석은 codominant model, dominant model과 recessive model의 세가지 분석 모델에 대하여 이루어 졌으며 성별로 보정하였다. 분석 결과, 세가지 모델 모두에서 IgA 신병증 환자군과 정상 대조군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. HLA-G 유전자의 일체배형(haplotype) 분석

HLA-G 유전자 내에서의 일체배형과 IgA 신병증 감수성 간의 관계를 알아보기 위해 haploview software version 4.1을 사용하여 연관 불균형과 일체배형을 분석하였다. 정상 대조군과 환자군 간의 모든 SNP에 대해 연관 불균형 데이터를 산정하였고 Gabriel 방법¹⁰⁾으로 HLA-G 유전자 내에 위치한 두 개의 SNP 사이에서 한 개의 연관 불균형 블록이 확인되었으며 둘 다 모두 강한 연관 불균형을 나타내었다(Fig. 2). 대조군과 환자군의 일체배형은 SNP analyzer를 사용하여 블록에 있는 일체배형 (frequency >0.1)을 분석하였으며, IgA 신병증 환자군과 정상 대조군 사이에 통계학적으로 유의한 일체배형이 발견되었다 (haplotype T/C: dominant model, P=0.049; haplotype C/T: recessive model, P=0.030) (Table 2).

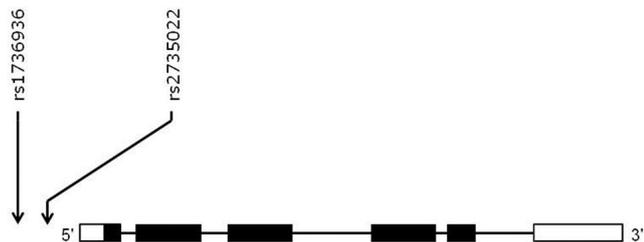


Fig. 1. Gene mapping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in human leukocyte antigen gene (HLA-G) (chromosome 15q13.2).

Table 1. Logistic Regression Analysis of 2 SNPs Genotyped from HLA-G in Controls and IgAN Patients after Adjusting for Gender (174 Cases of IgAN vs 438 Controls)

Gene Symbol	SNP Locus	Genotype	IgAN	Control	Codominant		Dominant		Recessive	
			n (%)	n (%)	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
HLA-G	rs1736936 promoter	C/C	25 (33.3)	29 (29.6)	1.24 (0.80-1.94)	0.330	1.26 (0.65-2.44)	0.490	1.44 (0.64-3.22)	0.370
		T/C	38 (50.7)	49 (50)						
		T/T	12 (16)	20 (20.4)						
	rs2735022 promoter	C/C	26 (35.1)	31 (31.6)	1.17 (0.74-1.83)	0.500	1.25 (0.65-2.40)	0.500	1.18 (0.51-2.69)	0.700
		T/C	36 (48.6)	50 (51)						
		T/T	12 (16.2)	17 (17.4)						

Abbreviations : SNP, single nucleotide polymorphism; n, number; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

3. IgA 신병증 환자에서 하위그룹간의 *HLA-G* 유전자 다형성의 비교

단백뇨군과 비단백뇨군, 족세포 돌기의 소실군과 비소실군 그리고 병리학적 진행군과 비진행군을 비교해 볼 때 *HLA-G* 유전자의 rs1736936과 rs2735022는 환자들의 하위그룹상에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(data not shown).

고 찰

*HLA-G*는 deoxyribonucleic acid (DNA)의 유전자 다형성 (polymorphism)이 적으며, 병적이지 않은 조건에서는 조직 내에 제한적으로 분포하고, alternative splicing에 의해 막 결합성 이성체(membrane bound isoform)와 수용성 이성체(soluble isoform) 두 가지 모두로 발현이 가능하다고 한다^{1, 11}. 또한

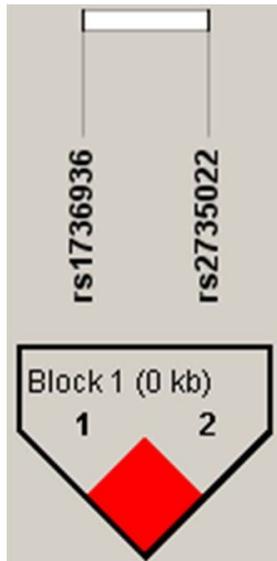


Fig. 2. Haplotype block organization of the human leukocyte antigen gene (*HLA-G*). Each box represents linkage disequilibrium (LD) (range 0–1) between pairs of single nucleotide polymorphism (SNP) markers as generated with the Haploview program. Black shading indicates strong LD.

*HLA-G*를 비롯한 *HLA*군은 여러 연구들을 통해 일부 면역 질환과 관련성이 있음이 알려졌는데, 그 중에서 류마티스 관절염 (rheumatoid arthritis)과 소아 류마티스 관절염 (juvenile rheumatoid arthritis)의 발생 및 치료에 대한 반응과 *HLA-G*와의 연관성^{1, 2}, 특히 류마티스 관절염에서 나타나는 *HLA-G*의 14-bp insertion/deletion 유전자 다형성이 관심을 끌고 있으며, 최근에는 셀리아병 (celiac disease)^{12, 13} 또는 제1형 당뇨병^{14, 15}의 발생 및 감수성과 *HLA*간의 관련성에 대한 연구도 있었다. 이처럼 현재까지 *HLA*군이 여러 자가면역질환의 병인에 있어 핵심 역할을 담당하고 있음을 알려주는 증거들은 많이 보고되고 있지만, 아직 신장이식을 제외하고는, IgA 신병증 같은 만성 신장 질환에 대한 연구는 많지 않다. 다른 신장 질환인 요세관간질성 신염 및 포도막염 증후군 (tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome, TINU)¹⁶, 당뇨병성 신증 (diabetic nephropathy)¹⁷과 만성 신부전에서 진행된 말기 신부전¹⁸의 *HLA*군의 다형성과 연관성에 관한 연구에서는 *HLA-A, B, C, DR*와 *DQ*의 다형성 혹은 일체배형이 질병의 감수성이나 경과와 관련성을 보였다. Spriewald 등의 연구에서 말기 신부전으로 진행된 베게너 육아종 환자들의 *HLA-DRB1*과 *DQB1* 대립유전자가 질병 감수성이나 혹은 예방적 효과를 가지지는 못하였으며¹⁹, 일본인의 항사구체기저막 항체매개질환 (Anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease) 환자들을 대상으로 한 연구에서는 *HLA-DRB1*의 유전자 다형성이 더 우세하였다²⁰. 한편, 최근에는 IgA 신병증과 단일 유전 표지자와의 관련성과 더불어, *HLA*군의 유전자 다형성에 관한 몇 가지 연구들을 통해 IgA 신병증 환자들이 어느 정도의 유전적 경향을 가지고 있다는 사실이 알려졌다^{21, 22}. Eurotransplant (Eurotransplant International Foundation)의 연구에서는 정상 대조군에 비해 말기 신부전으로 진행된 IgA 신병증 환자군에서 항원 *HLA-B*35*와 *HLA-DR5*의 발현 빈도가 더 높았으며²³, Cao 등은 중국 한족의 *HLA-DRB1* 대립 유전자를 통해서 IgA 신병증의 위험도와 질병 경과를 예측할 수 있다고 한다²⁴. Vidian-Jeras 등은 슬로베니아의 IgA 신병증 환자와 그의 모친에게서 novel *HLA-B*2730* allele와 일체배형 *HLA-A*03-B*2730-Cw*02-DRB1*16-DRB5*을 발견함으로써, 가족성 IgA 신병증 발생에 SNP가 미치는 영향

Table 2. Structure and Frequencies of Haplotypes in *HLA-G*

Ht	Type	IgAN	Control	Model	OR (95% CI)	P
TC	H/H	55	158	codominant	1.13 (0.87–1.47)	0.352
	H/-	87	209	dominant	1.71 (1.00–2.92)	0.049*
	-/-	19	84	recessive	0.96 (0.66–1.41)	0.842
CT	H/H	17	81	codominant	0.87 (0.67–1.13)	0.300
	H/-	86	204	dominant	1.03 (0.71–1.50)	0.860
	-/-	58	166	recessive	0.54 (0.31–0.94)	0.030*

*P < 0.05

Logistic regression analysis with the codominant, dominant, and recessive models was performed. Abbreviations : Ht, haplotype; IgAN, IgA Nephropathy; OR, odds ratio; CI, confidence interval

을 보고하였고²⁵⁾, Akiyama 등은 IgA 신병증이 있는 일본인의 HLA-DRA locus에 특정한 일체배형들이 존재한다고 하였다²⁶⁾. 위의 여러 연구들의 결과를 종합해 볼 때, IgA 신병증 환자들에게서는 어느 정도의 유전적인 경향이 있음을 알 수 있다^{21, 22)}.

현재까지HLA-G에 관해서는 자가면역질환, 바이러스 감염, 종양 질환과 장기 이식에서 극히 소수의 연구들만이 보고되고 있으며, 주로 신장세포암(renal cell carcinoma)에서 연구되었다. 비록 신장세포암의 투명세포 아형(clear cell subtype)에서 상대적으로 발현 빈도가 높은 것으로 되어 있으나, 아직 비정상적인 발현에서 가지는 역할은 규명되지 않았다. 하지만, 최근에HLA-G가 인간의 신장세포암에서 중요한 면역 회피 기전과 관련이 있음이 밝혀지면서, 세포독성 T 세포와 자연살상세포에 근거한 면역 요법을 설계하는데 도움이 되었는데²⁷⁻²⁹⁾, 특히 신장세포암의 HLA-G 발현을 조절하는 다중 메커니즘을 통해 신장세포암에 대한 특이 면역치료 개발에 도움이 되고 있다³⁰⁾. Komohara 등은 HLA-G를 신장세포암의 특이 면역치료에서 목표 분자(target molecule)로 제안하였으며³¹⁾, 신장 동종 이식에서의 HLA-G 발현과 tacrolimus의 사용은 이식 이후에 나타날 수 있는 급성 거부 반응과 만성 동종 이식 신병증의 발생 빈도 감소와 관계가 있다³²⁾. 그러나 아직 HLA-G가 IgA 신병증의 발병에 미치는 영향에 관한 연구는 보고된 바가 없다.

우리 연구에서는 IgA 신병증과 HLA-G의 SNP 빈도간의 유의한 관련성을 찾을 수 없었다. 또한 단백뇨의 발생, 족세포 돌기의 소실 유무, 질병의 진행 정도에 따라서 나뉘어진 IgA 신병증 환자들의 하위그룹과 그들의 SNP 간에도 어떠한 상관관계를 밝힐 수는 없었다. 그러나 환자-대조군 비교 연구에서 일체배형(rs1736936과 rs2735022)으로서 IgA 신병증의 발생과 HLA-G의 SNP 간에 유의한 관계가 있음을 알 수 있었다. 두 개의SNP 모두가 촉진유전자 영역에 위치하고 있기 때문에 이들이 전사인자(transcription factor)의 부착부위에 변화를 유발하는지를 간접적으로 알아보려고 하였다. Online program "AliBaba 2.1" (<http://www.gene-regulation.com/pub/programs/alibaba2>)을 사용하여 전사인자 부착부위들을 비교해 보았으나, 이런 간접적인 방법을 통해 테스트한 결과, 이 SNP들이 전사인자 부착에 변화를 유발하지는 않는 것으로 관찰되었다. 하지만, HLA-G 유전자는 IgA 신병증의 병리와 연관이 있을 것으로 생각되므로 추후의 연구에서는 Luciferase assay 등을 통해 이 SNP들이 실제적으로 HLA-G 단백 발현에 영향을 미치는지를 확인할 필요가 있다고 생각된다.

요약하자면, 이번 연구에서 HLA-G 유전자의 SNP 중 rs1736936과 rs2735022로 이루어진 일체배형과 IgA 신병증의 발생간에 유의한 상관 관계를 관찰하였다. 그러나 IgA 신병증 환자들의 단백뇨 발생 유무, 족세포 돌기의 소실 유무 및 질병 진행 정도로 구분된 하위 그룹과 후보 SNP들 간의 유의한 관계는 확인할 수 없었다.

요 약

목적: IgA 신병증은 소아들의 만성 사구체 신염 중에서 가장 흔하게 일어나며, HLA유전자는 다양한 염증성 질환과 자가면역 질환과 연관이 있어 왔다. 이 연구에서는 한국인에서 건강한 대조군과 IgA 신병증 환자군을 비교하여 IgA 신병증 발생 감수성 및 병리, 임상 양상과 HLA-G 유전자의 SNP와의 연관성에 관해 알아보려고 하였다.

방법: 소아 IgA 신병증을 앓고 있는 174명의 환자군과 438명의 정상 대조군에서 HLA-G 유전자의 promoter SNP (rs1736936과 rs2735022)를 분석하고 비교하였다. 또한 IgA 신병증 환자들을 단백뇨(4 mg/m²/hour 이하군과 이상군)의 유무, 족세포 돌기의 소실 유무, 간질의 섬유화 및 세뇨관 위축이나 미 만성 사구체 경화와 같은 병리학적 소견상 진행성 질환의 표지자 유무에 따라 하위그룹으로 나누어 비교하였다.

결과: IgA 신병증 환자군과 정상 대조군 간의 HLA-G에서의 SNP (rs1736936과 rs2735022) 빈도에 대한 유의한 차이는 발견되지 않았다. 또한 단백뇨의 유무, 족세포 돌기의 소실 유무, 질환의 병리학적 진행 정도를 의미하는 표지자의 유무와 SNP사이에서도 유의한 연관성을 보이지는 않았다. 그러나, 일체배형으로서 rs1736936과 rs2735022는 소아 IgA 신병증을 일으키는 감수성에 대해 통계학적으로 유의한 연관성을 나타내었다 (haplotype T/C: dominant model OR 1.71, 95% CI 1.00-2.92, P=0.049; haplotype C/T: recessive model OR 0.54, 95% CI 0.31-0.94, P=0.030).

결론: 이번 연구에서 HLA-G 유전자의 SNP 중 rs1736936과 rs2735022로 이루어진 일체배형과 IgA 신병증의 발생간에 유의한 관계를 관찰하였으며, IgA 신병증 환자들의 단백뇨 발생 유무, 족세포 돌기의 소실 유무 및 질병 진행 정도로 구분된 하위 그룹과 후보 SNP들간의 유의한 관계는 확인할 수 없었다.

References

- 1) Veit TD, Vianna P, Scheibel I, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM, et al. Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. Tissue Antigens 2008;71:440-6.
- 2) Verbruggen LA, Rebmann V, Demanet C, De Cock S, Grosse-Wilde H. Soluble HLA-G in rheumatoid arthritis. Hum Immunol 2006;67:561-7.
- 3) Warren HS, Smyth MJ. NK cells and apoptosis. Immunol Cell Biol 1999;77:64-75.
- 4) Rouas-Freiss N, Goncalves RM, Menier C, Dausset J, Carosella ED. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:11520-5.
- 5) Baricordi OR, Stignani M, Melchiorri L, Rizzo R. HLA-G and inflammatory diseases. Inflamm Allergy Drug Targets

- 2008;7:67–74.
- 6) Wiendl H. HLA-G in the nervous system. *Hum Immunol* 2007;68:286–93.
 - 7) Veit TD, Cordero EA, Mucenic T, Monticelo OA, Brenol JC, Xavier RM, et al. Association of the HLA-G 14 bp polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:424–30.
 - 8) HS Lee, MS Lee, SM Lee, SY Lee, ES Lee. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:342–8.
 - 9) Ellis DA, William EH, Patrick N. *Pediatric nephrology*. 5th ed. Philadelphia:Lippincott Co, 2003:475–6.
 - 10) Sole X, Guino E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 2006;22:1928–9.
 - 11) Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005;21:263–5.
 - 12) Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002;296:2225–9.
 - 13) LeMaoult J, Le Discorde M, Rouas-Freiss N, Moreau P, Menier C, McCluskey J, et al. Biology and functions of human leukocyte antigen-G in health and sickness. *Tissue Antigens* 2003;62:273–84.
 - 14) Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, Raki M, Kwok WW, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest* 2006;116:2226–36.
 - 15) Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469–77.
 - 16) Redondo MJ, Babu S, Zeidler A, Orban T, Yu L, Greenbaum C, et al. Specific human leukocyte antigen DQ influence on expression of antiislet autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ;91:1705–13.
 - 17) Rogus JJ, Poznik GD, Pezolesi MG, Smiles AM, Dunn J, Walker W, et al. High-density single nucleotide polymorphism genome-wide linkage scan for susceptibility genes for diabetic nephropathy in type 1 diabetes: discordant sibpair approach. *Diabetes* 2008;57:2519–26.
 - 18) Li JY, Yong TY, Bennett G, Barbara JA, Coates PT. Human leukocyte antigen DQ alpha heterodimers and human leukocyte antigen DR alleles in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:755–7.
 - 19) Karahan GE, Seyhun Y, Oguz FS, Kekik C, Onal AE, Yazici H, et al. Impact of HLA on the underlying primary diseases in Turkish patients with end-stage renal disease. *Ren Fail* 2009;31:44–9.
 - 20) Crispim JC, Mendes-Junior CT, Wastowski IJ, Palomino GM, Saber LT, Rassi DM, et al. HLA polymorphisms as incidence factor in the progression to end-stage renal disease in Brazilian patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2008;40:1333–6.
 - 21) Spriewald BM, Witzke O, Wassmuth R, Wenzel RR, Arnold ML, Philipp T, et al. Distinct tumour necrosis factor alpha, interferon gamma, interleukin 10, and cytotoxic T cell antigen 4 gene polymorphisms in disease occurrence and end stage renal disease in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:457–61.
 - 22) Kitagawa W, Imai H, Komatsuda A, Maki N, Wakui H, Hiki Y, et al. The HLA-DRB1*1501 allele is prevalent among Japanese patients with anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3126–9.
 - 23) Wada J, Sugiyama H, Makino H. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2003;23:556–63.
 - 24) Scolari F. Inherited forms of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2003;16:317–20.
 - 25) Doxiadis, II, De Lange P, De Vries E, Persijn GG, Claas FH. Protective and susceptible HLA polymorphisms in IgA nephropathy patients with end-stage renal failure. *Tissue Antigens* 2001;57:344–7.
 - 26) Cao HX, Li M, Nie J, Wang W, Zhou SF, Yu XQ. Human leukocyte antigen DRB1 alleles predict risk and disease progression of immunoglobulin A nephropathy in Han Chinese. *Am J Nephrol* 2008;28:684–91.
 - 27) Vidan-Jeras B, Kunilo S, Fae I, Kandus A, Fischer GF. A novel HLA-B*2730 allele found in a Slovene patient affected with IgA nephropathy. *Int J Immunogenet* 2006;33:371–3.
 - 28) Akiyama F, Tanaka T, Yamada R, Ohnishi Y, Tsunoda T, Maeda S, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the class II region of the major histocompatibility complex in Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *J Hum Genet* 2002;47:532–8.
 - 29) Seliger B, Schlaf G. Structure, expression and function of HLA-G in renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2007;17:444–50.
 - 30) Bukur J, Seliger B. The role of HLA-G for protection of human renal cell-carcinoma cells from immune-mediated lysis: implications for immunotherapies. *Semin Cancer Biol* 2003;13:353–9.
 - 31) Bukur J, Rebmann V, Grosse-Wilde H, Luboldt H, Ruebben H, Drexler I, et al. Functional role of human leukocyte antigen-G up-regulation in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:4107–11.
 - 32) Dunker K, Schlaf G, Bukur J, Altermann WW, Handke D, Seliger B. Expression and regulation of non-classical HLA-G in renal cell carcinoma. *Tissue Antigens* 2008 ;72:137–48.
 - 33) Komohara Y, Harada M, Ishihara Y, Suekane S, Noguchi M, Yamada A, et al. HLA-G as a target molecule in specific immunotherapy against renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2007;8:1463–8.
 - 34) Crispim JC, Duarte RA, Soares CP, Costa R, Silva JS, Mendes-Junior CT, et al. Human leukocyte antigen-G expression after kidney transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. *Transpl Immunol* 2008;18:361–7.