

알레르기와 유전*

계명대학교 의과대학 가정의학교실

신동학

서론

1906년 Clemens von Pirquet에 의해 항원에 2번 째 노출되었을 때 첫 노출때와는 다른 반응이 일어난다(Altered Reaction)는 뜻으로 Allergy라는 말이 처음 사용되었으며 현재는 주로 과민반응(Hyper-sensitivity)을 의미하는 말로 사용되고 있다. 알레르기에는 선천적 알레르기와 후천적 알레르기가 있으며 알레르기 반응을 유발하는 3대요소는 알레르겐(Allergen)의 접촉, 생체내의 allergic 반응, 표적기관의 과반응으로서 이들의 연관으로 여러 알레르기 증상들이 발현된다. 알레르기의 발생에 관여하는 여러 요소를 도식화하면 Fig. 1과 같다.

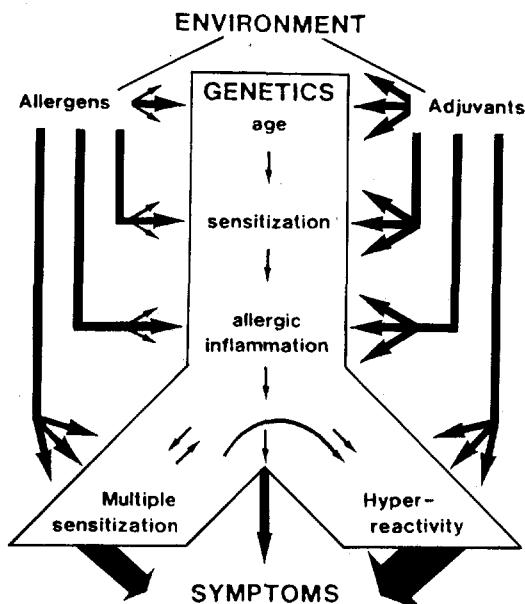


Fig. 1. Development of Allergies.

알레르기는 유전적인 요소와 나이, 알레르겐,

Adjuvant 등의 환경적인 요소가 복합적으로 작용하여 sensitization, hyperreactivity 등이 야기되어 발생한다. 소아 알레르기는 성장에 따라 증상의 발현이 달라 영유아기는 습진, 식품과 관련된 위장관 알레르기, 호흡기 알레르기 등이 빈발하며 학동기에는 공중알레르겐에 의한 천식 및 알레르기 비염이 많다가 학동기 후반에는 대부분 사라지나 성인까지 계속되는 수가 있다. 이러한 변화는 역학적, 면역학적 및 해부학적 변화에 기인한다고 생각되고 있다. 근래에 알레르기는 증가하는 경향을 보이고 있으며 이에는 디젤 흄(fume), nitrogen oxide 같은 증가된 대기오염물질들의 adjuvant effect와 접막표면을 파괴하여 항원의 도입과 IgE 형성을 유도하는 sulfur dioxide 같은 공해물질의 영향이 큰 것으로 생각되고 있다.^{1,2)}

면역학은 주로 세포면역학 수준에서 연구되어 왔으나 최근 급속히 발전된 분자생물학의 영향으로 HLA복합체, cytokine, T cell receptor, Immuno-globulin 등의 유전자 염기서열과 분자적 구조 그리고 이들간의 상호관계 등이 분자생물학적 수준에서 연구가 깊이 있게 진행되고 있으며, 분자생물학적 연구방법들^{3~7)} 즉 유전자클로닝법, Southern, Northern, Western blotting법, site directed mutagenesis법, Polymerase chain reaction법, gene transfer기법, antisense RNA기법, Chromosome microdissection법, in situ hybridization법 등의 도입으로 면역학의 새로운 부분들이 많이 밝혀지고 있으며 이에 분자면역학(Molecular Immunology)라는 용어까지 등장하고 있다.

저자는 알레르기 반응에 관여하는 HLA복합체, T림프구, B 림프구, 비만세포, cytokine, Immuno-globulin 등의 면역계통에 대한 분자면역학적 기전을 알레르기 발생 기전을 중심으로 설명하고 알레르기에 대한 유전적 측면을 서술하고자 한다.

* 이 논문은 1994년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

알레르기의 발생기전

과민반응에는 Type I에서 Type IV까지 4종류가 있으며, 이중 Type I hypersensitivity(즉시형 과민반응)를 통상적으로 알레르기라 한다. 알레르기를 즉시형 과민반응으로 부르는 이유는 알레르겐에 감작된 개체가 알레르겐에 노출된 후 과민반응이 나타나기까지의 기간이 매우 짧기 때문이며, 이것은

preformed IgE가 mast cell 표면에 붙어있기 때문에 가능하다. 아토피성을 가진 사람은 정상인에 비하여 혈청 IgE 농도가 높으며 mast cell의 숫자와 세포당 가지는 high affinity Fc_e receptor의 수가 많다. 또한 이 receptor에 더 많은 부분이 IgE와 결합되어 있다.

알레르기의 발생과정을 크게 대별해 보면 다음과 같다(Fig. 2).

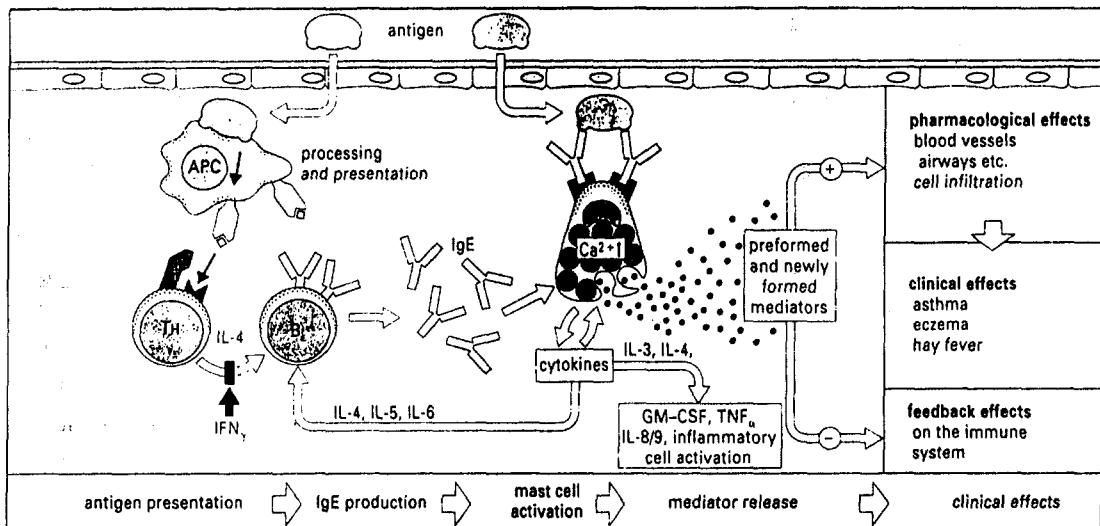


Fig. 2. Induction and effector mechanisms in Type I hypersensitivity.

Innocuous environmental antigens(allergens) enter via mucosal surfaces, and are taken up by local antigen presenting cells(APCs) which process and present them to T_H cells. Cognate recognition between the T_H cell and B cell, and the release of soluble factors, are also required for B cell proliferation and differentiation, which leads to the production of allergen-specific IgE. The IgE binds, via Fc_e receptors(Fc_eRI), to mast cells thus sensitizing them. When allergen subsequently reaches the sensitized mast cell it cross-links surface-bound IgE, causing an increase in intracellular Ca^{2+} which triggers the release of pre-formed mediators such as histamine and proteases and lipid-derived mediators such as leukotrienes and prostaglandins, which are newly-synthesized. These produce the clinical effects of allergy. Feedback effects of mediators on cells of the immune system may help damp down the allergic reactions.

1. B cell로부터 알레르겐에 특이하게 반응하는 항체의 생산.
2. mast cell 표면에 IgE의 부착과 재침입한 알레르겐에 의한 mast cell의 활성화.
3. mast cell이 분비하는 mediator에 의한 임상증상의 발현.

결국 알레르기의 발생과정은 면역계의 각종 세포 및 이들이 분비하는 여러가지 생물학적 활성물질(Biological Response Modifier)들이 복잡한 상호관계로 연결되어 있으며, 여기에 한 세포의 분화와 증

식, 각종 단백질의 합성 등을 명령, 조절하는 유전자들이 관여하고 있다. 알레르기의 발생에 관여하는 각 요소들의 각각의 특성과 작용기전을 설명하면 다음과 같다.

1. HLA복합체(Human Leukocyte Antigen Complex)

HLA유전자는(Fig. 3) 인간의 6번 염색체의 단완에 존재하는 Immune Response(Ir) gene으로서 약 3500Kilobase(Kb)에 달하는 거대한 유전자군이다

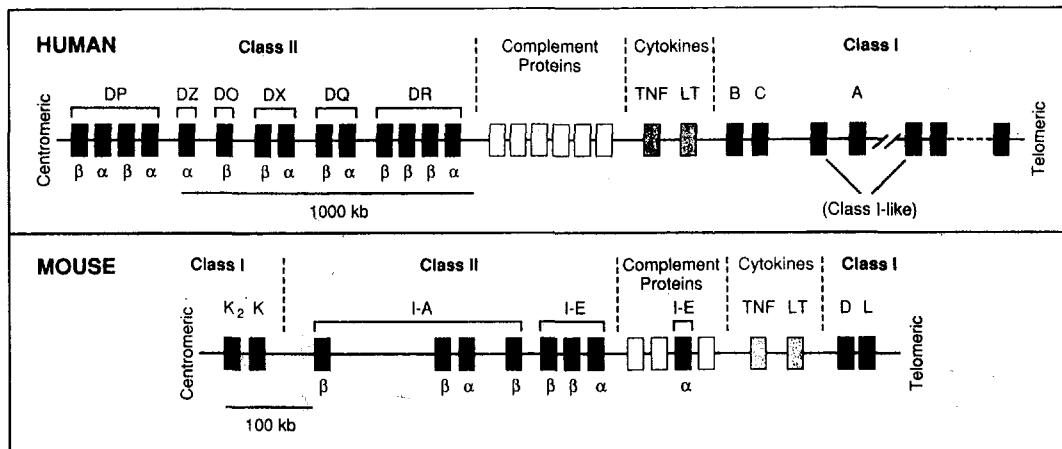


Fig. 3. Genomic organization of human and mouse MHC loci.

Genes comprising each locus and intervening distances are of approximate relative size. The number of α and β genes in each human class II locus varies among alleles. The mouse cytokine genes(TNF and LT) are assigned tentatively based upon the location in humans. TNF, tumor necrosis factor, LT, lymphotoxin.

(대장균의 유전자 크기는 약 3500Kb이다). 이들은 크게 class I, II로 나눌 수 있다(class I과 class II 사이에 존재하는 보체(complement)유전자를 class III라 하기도 한다⁹⁾. class I유전자는 A, B, C 3개의 loci와 이와 관련된 여러 유전자 loci로 구성되며 이에 의해 지령되는 class I MHC(major histocompatibility) molecule은 분자량 44kilodalton(KD)의 α (Heavy) chain과 분자량 12KD의 β_2 -microglobulin으로 구성되며 대부분의 유핵세포에 존재한다^{9, 10)}. class II 유전자는 HLA-DR, DP, DQ 등의 loci로 구성되며, class II MHC molecule은 분자량 32~34 KD의 α chain과 29~32 KD의 β chain으로 구성되며 B cell, macrophage, dendritic cell 등에 존재한다⁹⁾. HLA molecule들은 세포표면에 존재하며 구조는 크게 Peptide binding region, Ig like region, Transmembrane region, intracellular trafficking에 관여

하는 cytoplasmic region으로 나눌 수 있다(Fig. 4). peptide binding region에는 10~20개의 아미노산으로 구성된 peptide와 결합할 수 있는 cleft가 구조적으로 존재하여 processing 과정을 거친 allergen fragment가 결합한다¹¹⁾. Class I과 II HLA Antigen의 특징을 비교하여 Table 1에 나타내었다.

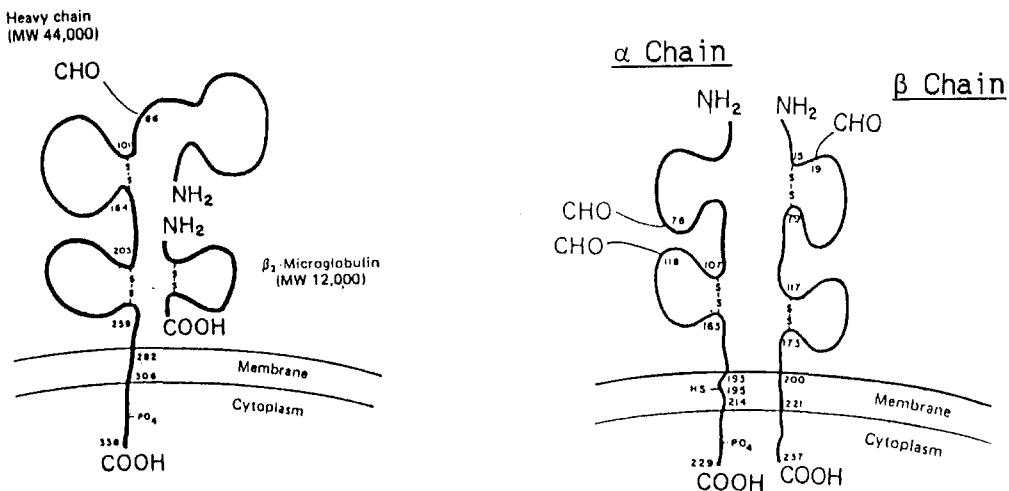
HLA유전자는 polymorphic하고 allele들은 codominant하게 발현되며, HLA유전자는 각종 질병과 연관되어 있으며 특정 HLA형에서 특정 질환의 이환율이 높은 것으로 알려져 있다(Table 2).

2. T림프구의 활성화 및 알레르기에서의 작용

T 림프구는 Antigen presenting cell(APC: Macrophage, B cell, Langerhans cell, dendritic cell 등)의 표면에 MHC molecule과 연결되어 나타나는 항원만을 인식할 수 있다. CD4⁺ helper T 림프구는

Table 1. Comparision of class I and class II MHC antigens

	class I	class II
Antigen include	HLA-A, B, C	HLA-DP, DQ, DR, DO, DZ
Detected by	Serology	Serology and mixed lymphocyte reaction
Tissue distribution	Most nucleated cells	B-cell, macrophages dendritic cells activated T-cells
Function	Regulate cytotoxic T-cell activity	Regulate regulatory T-cell activity



HLA class I 분자의 모형도 :

분자량 44,000의 glycoprotein인 heavy chain과 분자량 12,000의 non-polymorphic protein인 beta2-microglobulin으로 구성되어 있다.

HLA-DR 분자 모형도 :

분자량 34,000의 glycoprotein인 α-chain과 분자량 29,000의 β-chain으로 이루어져 있다.

Fig. 4. Class I and class II MHC molecules.

Table 2. HLA and disease association

Ankylosing spondylitis	B27	88
Reiter's syndrome	B27	37
Acute anterior uveitis	B27	10
Juvenile arthritis	B27, Dw5, or Dw8	4
Rheumatoid arthritis	Dw4(DR4)	4
Chronic hepatitis	Dw3(DR3)	14
	B8	9
Celiac disease	Dw3(DR3)	11
Grave's disease	Dw3(DR3)	4
Hashimoto's thyroiditis	Dw5(DR5)	3
Idiopathic Addison's disease	Dw3(DR3)	6
Juvenile onset DM	Dw4(DR4)	6
	Dw3(DR3)	3
Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)	B47	15
Myasthenia gravis	B5	4
	B8	4
	Dw3(DR3)	3
Multiple sclerosis	Dw2(DR2)	4
Systemic lupus erythematosus	Dw3(DR3)	6
Chronic myelocytic leukemia	A2	39
Chronic lymphocytic leukemia	B18	5
Acute lymphoblastic leukemia	A2	1
Hodgkin's disease	A1, A2, B8, B15	1-8

class II MHC molecule과 연결된 항원을 인지할 수 있으며(Class II MHC-restricted recognition), CD8⁺ cytolytic T 림프구(CTL)은 class I MHC molecule과 연결되어 APC의 표면에 나타나는 항원 단을 인지할 수 있다(class I MHC-restricted recognition). Exogenous foreign protein은 탐식구등의 APC 세포들에 탐식되어 세포내의 endosome에서 protease 등에 의해 작은 fragment로 processing된 후 class II MHC molecule과 부착되어 세포표면에 표현된다. 바이러스 항원과 같은 endogenously synthesized protein은 processing과정을 거친 후 Class I MHC molecule과 부착되어 세포표면으로 표현된다^{11~14)}. 표현된 항원-MHC molecule 복합체는 T 림프구의 TCR(T cell receptor)에 결합하여

T cell을 활성화 시키게 된다. APC와 T 림프구의 상호접촉에는 Ag-MHC 복합체와 TCR과의 결합외에도 CD4, CD8, CD2, LFA-1(Lymphokine Function Associate Antigen-1)등 림프구의 세포표면분자들과 APC의 ICAM-1(Inter Cellular Adhesion Molecule-1), LFA-3등 여러 분자들이 관여한다. CD4, CD8 molecule들은 각각 class II, Class I MHC molecule들과만 선택적으로 결합할 수 있어 이로 인하여 CD4⁺ helper T lymphocyte와 CD8⁺ cytolytic T lymphocyte의 MHC restricted recognition이 일어난다. LFA-1, ICAM-1, CD2, LFA-3는 intercellular adhesion을 증가시키는 기능을 한다(Fig. 5)^{15~18)}. TCR는 α chain(40~50KD acidic glycoprotein)과 β chain(40~45KD basic or

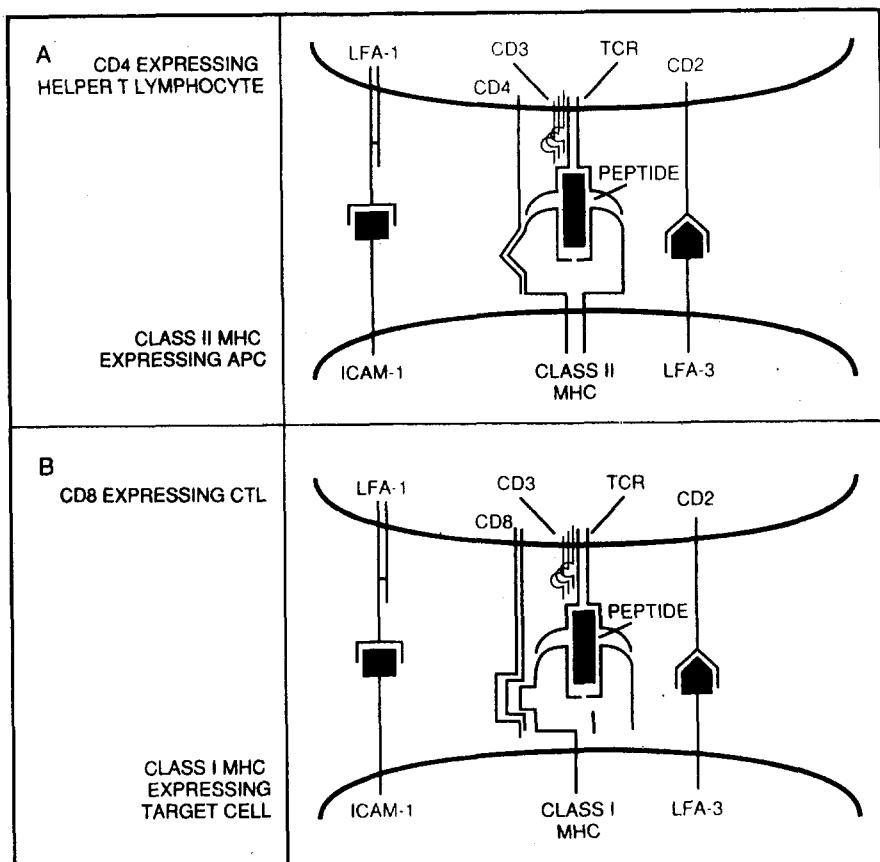


Fig. 5. *T lymphocyte surface molecules and their ligands involved in antigen recognition and T cell responses.* Interactions between a CD4⁺ T cell and an antigen-presenting cell(APC) (A) or a CD8⁺ cytolytic T lymphocyte(CTL) and a target cell(B) involve multiple T cell surface proteins that recognize different ligands on the APC or target cell.

uncharged glycoprotein)의 disulphide bond로 결합된 heterodimer로서 CD3 complex(비공유결합으로 연결된 5개 이상의 membrane protein으로 구성)와 비공유적으로 연결되어 있다(Fig. 6)^{19,20)}. CD3 complex는 TCR의 Ag-MHC molecule complex와 결합 시 T림프구내로의 신호전달(signal transduction)의 주요소로 작용하며 또한 CD4, CD8, CD2 등도 세포내 신호전달에 관여한다. 이때 세포내로의 신호전달에는 GTP binding protein(G-protein), phospholipase C, PIP2(phosphatidyl inositol 4, 5-diphosphate), diacylglycerol, IP3(inositol 1, 4, 5-triphosphate), calcium channel, Proteinkinase C 등이 매개한다. 이로서 T cell이 활성화되면 IL(interleukin)-2, IL-4 등의 cytokine이 분비되어 여러가지 작용을 나타낸다²¹⁾. 이때 분비되는 cytokine은 T cell clonal expansion, B cell proliferation 및 Isotype class switching 등을 일으키게 된다. 알레르기 발생에 있어서 helper T cell의 가장 중요한 역할은 cytokine 특히 IL-4를 분비하여 B 세포로 부

터 IgE를 생산하도록 유도하는 일이다.

3. B림프구의 활성화와 IgE의 생산

Bone marrow에서 성숙되어 한번도 항원에 노출되지 않은 B림프구는 표면에 IgM과 IgD를 표현하고 있다. 여기에 항원이 결합하게 되면 B cell이 활성화되어 세포분열(proliferation)하여 clone expansion을 일으키며 isotype switching, affinity maturation 등의 분화과정을 거쳐 항체분비세포(plasma cell)이 된다. 이때 세포분열과 분화에 helper T세포와 cytokine 등의 자극들이 관여한다. 항원의 B림프구에 대한 작용은 크게 두가지로 나눌 수 있다. 첫째는 세포내 신호전달체계를 자극하여 B림프구를 세포분열하도록 자극하는 작용이며, 둘째는 항원이 B림프구내로 도입되어 MHC II molecule과 결합하여 세포표면에 표현됨으로서 CD4⁺ helper T 림프구의 TCR(T Cell Receptor)와 결합되어 helper T 림프구가 cytokine을 분비하게 하는 것이다²¹⁾. 이때 분비된 cytokine들은 림프구의 세포분열과 Ig분비 그

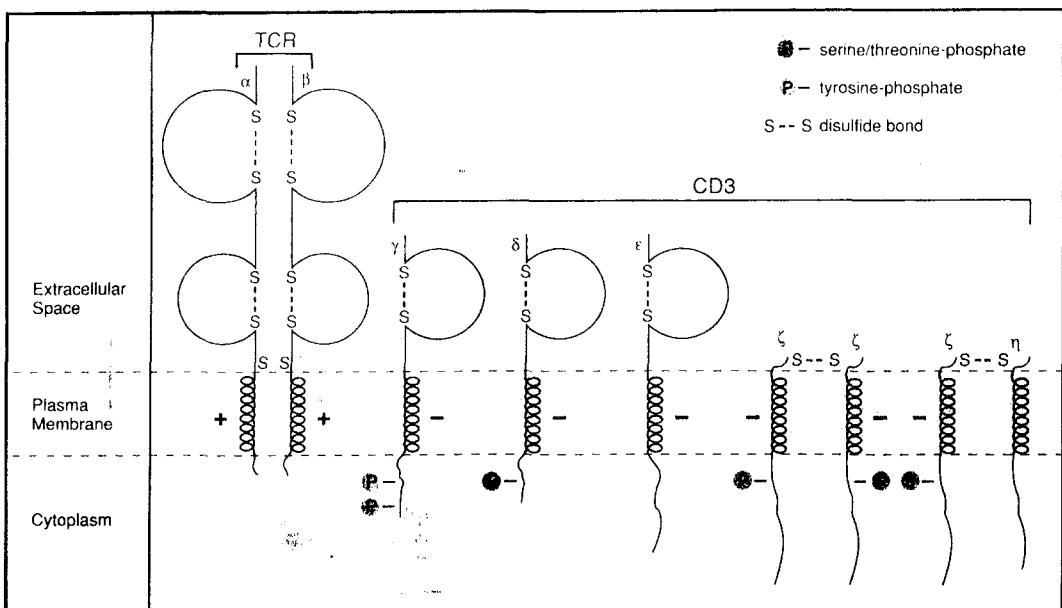


Fig. 6. Components of the TCR:CD3 complex. The γ , δ , and ϵ chains are present as monomers, non-covalently associated with the T cell receptor $\alpha\beta$ heterodimer and with one another ζ and η chains are present as $\zeta\zeta$ homodimers or as $\zeta\eta$ heterodimers, and these chains may also physically associate with the TCR or with other CD3 chains. Disulfide-bonded loops of Ig-like domains are indicated in the extracellular regions of the TCR α and β chains and the CD3 γ , δ , and ϵ chains. The + and - symbols refer to charged residues in the transmembrane regions that probably mediate association of chains. Approximate sites where the proteins may be phosphorylated are indicated.

리고 isotype class switch를 유도한다^{22~24)}. B림프구의 세포분열에는 IL-2가 관여하며(mouse에서는 IL-2, IL-5), Ig분비는 IL-2, IL-6등(mouse에서는 IL-4, IL-5)에 의해 자극되고 isotype switch는 IFN- α , TGF- β , IL-2, IL-4등이 관여한다. 특히 IgE로의 class switch는 IL-4에 의해서만 일어난다. 활성화된 T cell 및 B cell은 시간경과에 따라 차차 소실되나 memory cell이 존재하여 항원에 다시 노출될 때 빠르고 강하게 면역계의 활성화가 이루어진다.

항원에 노출된 후 즉시형 과민반응이 일어나게 되는 원인은, B세포에 의해 새로 형성된 IgE 때문이 아니라 preformed IgE가 mast cell에 붙어있기 때문이다. 알레르겐에의 노출과 cytokine의 영향 등으로 IgE를 생성하는 B cell에 의해 생성된 IgE는 Mast

cell, Basophil등의 표면에 Fc receptor를 통하여 부착되게 된다. 이때 알레르겐이 재침입하여 Mast cell, Basophil등의 표면에 부착된 IgE와 결합해 IgE cross linking이 일어나면 mast cell, basophil내로 신호전달(signal transduct)이 됨으로서 cell이 activation되어 여러종류의 mediator를 분비하게 되고 분비된 mediator들에 의해서 Target organ의 여러 반응이 야기되어 알레르기 증상을 일으키게 된다.

4. Interleukin-4

cytokine은 많은 유핵세포(림프구, 대식세포, endothelial cell, fibroblast 등)에서 생산되는 intercellular regulatory peptide로서 natural and acquired immunity를 매개하는 물질들이다(Table 3)^{25~30)}.

Table 3. The main features of the best-studied cytokines

cytokine	mol. wt	cell source(s)	main cell target(s)	main actions
IFN γ	40-50 000 (dimer)	T cells, NK cells	lymphocytes, monocytes, tissue cells	immunoregulation, B cell differentiation, some antiviral action
IL-1 α	33 000	monocytes, dendritic cells,	thymocytes,	immunoregulation,
IL-1 β	15 500	some B cells, fibroblasts, epithelial cells, endothelium, astrocytes, macrophages	neutrophils, T and B cells, tissue cells	inflammation, fever
IL-2	15 000	T cells NK cells	T cells, B cells, monocytes	proliferation, activation
IL-3	15 000	T cells	stem cells, progenitors	pan-specific colony stimulating factor
IL-4	15 000	T cells	B cells, T cells	division and differentiation
IL-5	? 15 000 (153 amino acids)	T cells	B cells, eosinophils	differentiation
IL-6	20 000	macrophages, T cells, fibroblasts, some B cells	T cells, B cells, thymocytes, hepatocytes	differentiation, acute phase protein synthesis
IL-8 (family)	8 000	macrophages, skin cells	granulocytes, T cells	chemotaxis
TNF α	50 000	macrophages,	fibroblasts,	inflammation, catabolism
TNF β (lymphotoxin)	50 000 (trimer)	lymphocytes	endothelium	(cachexia) fibrosis; production of other cytokines (IL-1, IL-6, GM-CSF) and adhesion molecules

IL-4는 cytokine의 일종으로서 처음에는 B cell stimulatory factor로 불리웠다. IL-4는 CD4⁺ T cell, activated mast cell에서 분비되며 이들은 mouse에서 B cell의 growth and differentiation factor, mast cell의 growth factor, macrophage의 activating factor로 작용하나, 사람에서는 단지 B 림프구의 분화에 관여하여 IgE를 합성하게 하는 isotype class switching에 주로 관여하며 B 림프구, macrophage에서 CD3(IgE의 Fc 부위에 대한 low affinity receptor)의 표현을 증가시키는 기능을 가지고 있다.

5. Mast cell(비만세포)

지연형 과민반응에서 주작동세포가 macrophage라면 알레르기에서의 주작동세포는 mast cell이며 이들이 분비하는 mediator들에 의해 증상이 발현된다. 비만세포는 주로 혈관, 신경, 표피세포 직하부에 주로 존재하며 round, oval 또는 spindle 형태의 세포로서 세포질에는 metachromatic granule과 lipid body가 있다. rodent에서는 염색양상과 존재하는 조직 등에 따라 mucosal mast cell(MMC)과 connec-

tive tissue mast cell(CTMC)로 2가지 type을 분류할 수 있으나³¹⁾ 아직 인간 비만세포에서는 명확한 분류가 없다. 그러나 분비하는 mediator의 종류는 해부학적 존재장소에 따라 다르다. Mast cell granule의 분비양상은 종에 따라 다르다. 즉 rodent에서는 자극시 granule이 각각 단독으로 분비되나 인간의 비만세포에서는 분비전에 granule들이 fusion된 후 exocytosis된다.

Mast cell의 antigen receptor 역할을 하는 것이 IgE이며 mast cell 표면에는 IgE의 Fc 부위에 대한 receptor(FcεR)가 존재한다. FcεR은 IgE에 대하여 High affinity를 가지는 FcεRI과 low affinity를 가지는 FcεRII 2종류로 분류된다³²⁾. FcεRI은 mast cell, basophil 등에 존재하며 α chain, β chain 그리고 2개의 동일한 γ chain의 4 polypeptide로 구성되어 있다. α chain은 45KD의 glycosylated polypeptide로서 세포표면에 노출되어 있어 IgE와 결합하는 부위이며 한개의 β-chain(33KDa)과 2개의 γ-chain(9KD, disulfide bond로 연결)은 signal transduction에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다 (Fig. 7). FcεRII는 사람에게서 FcεRIIa, FcεRIIb

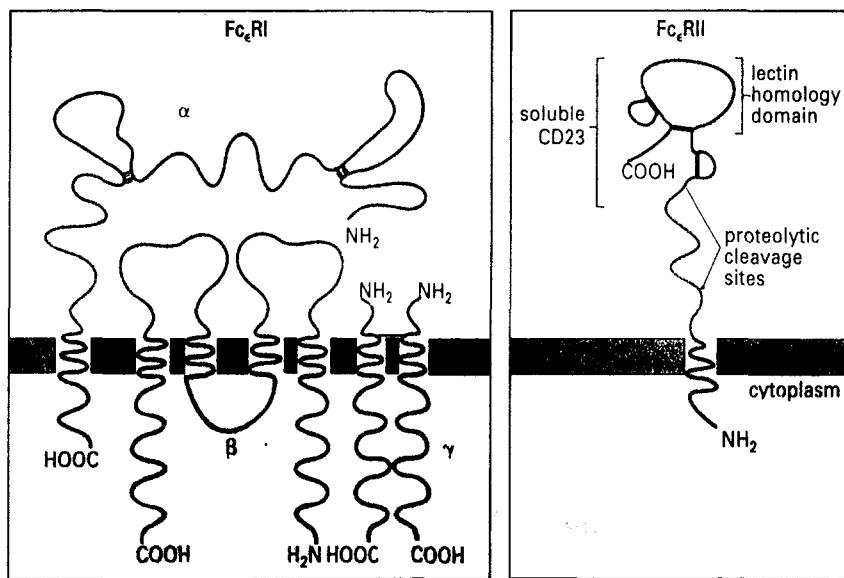


Fig. 7. The Fcε Receptors.

The model for FcεRI proposes a tetramer consisting of one α-chain with two disulphide-linked immunoglobulin-like loops. The β-chain has two extracellular portions near two γ-chains which are linked by a disulphide bond. The α-chain is crucial for IgE binding. The potential model for the FcεRII is based on sequence data and the homology with animal lectins. Proteolytic cleavage can release several IgE-BF species including the 25 kDa soluble CD23 molecule, which contains the lectin binding domain. This cleavage is inhibited by IgE, accounting for the apparent increase of FcεRII expression on lymphocytes cultured in the presence of IgE.

의 2종류가 존재하며 이들은 N-terminal cytoplasmic region만 다르며 다른 부위는 동일하다. FcεR IIa와 FcεR IIb는 동일한 유전자에 의해 만들어지며 mRNA processing 과정에서 alternative splicing에 의해 두 종류가 만들어진다. FcεR IIa는 B림프구, monocyte, eosinophil 등이 IL-4에 의해 활성화 될 때에만 표현된다. FcεR II의 기능은 확실히 밝혀져 있지 않으나 atopy 특히 atopic eczema, hay fever 등을 가진 사람에서 FcεR IIb⁺ lymphocyte, monocyte 들이 혈중에서 증가한다.

Mast cell의 활성화는 FcεR I이 항원에 의해서 또는 anti-IgE, anti-FcεR I 등에 의해서 cross linking될 때 이루어진다. cross linking된 FcεR I은 GTP binding protein(G protein)을 활성화하고 이것은 다시 phospholipase C를 활성화 시키게 되며 이로서 활성화 된 phospholipase C는 PIP₂(phosphatidyl inositol bisphosphate)를 inositol triphosphate(IP₃)와 diacyl glycerol(DAG)로 가수분해시킨다. IP₃는 endoplasmic reticulum에서 calcium을 release시키고 cytoplasm의 증가된 calcium은 phospholipase A₂를 활성화시킨다. DAG은 Protein kinase C를 활성화시킨다. 활성화된 phospholipase A₂는 phosphatidyl choline을 arachidonic acid로 분해하여 prostaglandin D2, leukotriene C4 등의 합성이 시작되게 한다³³⁾. 한편 FcεR I의 cross linking이 다른 종류의 G protein을 활성화하여 cAMP를 증가시켜 protein kinase A를 활성화함으로서 degranulation을 방해하기도 하는데 이는 negative feedback pathway로 생각된다. Mast cell의 활성화로 분비되는 물질들은 biogenic amine(histamine, serotonin), Lipid mediator(prostagrandin D2, leukotriens, platelet-activating fator), cytokine (TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-3, GM-CSF) 등으로서 chemoattractant, activator, spasmogen 등의 역할을 수행하게 된다^{31, 34, 35)}.

알레르기와 유전

알레르기의 발생에서 유전적 요소가 관여한다는 것은 예전부터 주장되어 왔다. 12세기 이집트의 Mainmonides는 천식이 가족적으로 발생하는 경향을 서술하였으며 Wyman(1872) 등은 알레르기의 형태와 증상의 특이성이 가족적으로 나타난다고 하였다. 알레르기와 유전과의 관계는 지금까지 많은 연

구들이 이루어지고 있다. 다수의 연구결과들에서 알레르기의 유전경향을 보이고 있어 알레르기 발생에서 여러가지 유전적 소인들이 관여하리라 생각되고 있으나 정확한 기전은 확실히 규명되어 있지 않다. 아토피성 알레르기의 유전적 조절은 다음과 같은 4 가지의 단계로 조절된다고 생각할 수 있다.

1) Ig E 생합성의 조절

2) HLA와 연관된 면역반응 유전자에 의한 특이 면역반응조절

3) 염증 매개물질(inflammatory mediator) 분비의 조절

4) 전반적 면역과반응(immune hyperresponsiveness)의 조절

1. Familiar Inheritance

가족 중 Atopy 질환에 이환된 환자가 있을 때에는 그 가족 구성원 중에서 아토피 질환의 발생률이 높다. Cookson³⁶⁾의 연구에 따르면 가족내 특히 부모가 아토피성 질환을 가지고 있는 율이 높을수록 대조군에 비해 기관지 천식(P<0.005) 및 Food allergy 등의 아토피 질환 발생률이 높다. 기관지천식의 기왕력이 있는 직계가족의 천식발병률에 대한 연구에서 기관지천식의 기왕력이 없는 대조군에 비하여 기왕력이 있는 가족군에서의 천식발병률이 통계적으로 유의하게 높게 나타난다. 또한 Asthmatic probands에서 Atopy, Hay Fever, Eczema 등을 가지는 소아가 더 많으며 Asthma의 가족력이 있는 군에서 Asthmaticus에 대한 반응은 훨씬 높다³⁷⁾. 즉 가족 중 아토피가 있을 때 Asthma의 발병률이 높고, Asthmatic relative에서 atopic asthma가 더 일반적이며 atopy는 그 자체가 Asthma의 predispose는 아니지만 유전적 민감성(genetic susceptibility)을 증가시킨다고 생각되고 있다.

2. Human Leukocyte Antigen(HLA) Complex

HLA 유전자형은 아토피의 발생과 연관이 있으며 여러 Loci 중에서 D region이 allergen에 대한 immune response의 결정에 가장 중요하리라 여겨진다. Asthma는 HLA-B8, Dw3/DR3와 관계가 있다고 보고되어 있으나 HLA의 높은 이형성(heterogeneity) 때문에 반드시 일치하지는 않는다. Ragweed allergy 환자에서는 약 40%에서 HLA B8을 표현하고 있으며 skin test 양성환자일 때에는 음성군에 비하여 Dw3, B8, Dw2가 각각 2배, 2.5배, 2배

로 관련성이 높으며³⁹⁾ phenotype combination에서 A3, B7, Dw2가 가장 강하고 B7, Dw2, Dw3의 순이다.

3. Immunoglobulin E

Atopy의 빈도는 혈청 IgE의 농도와 관련이 있으며 아토피 환자에서 정상인보다 혈청 IgE 평균농도가 높다(Fig. 8). IgE의 합성은 유전인자, 연령, 인종, 성, 계절 등에 영향을 받으며(Table 4), 많은 population study에서 IgE level이 다형성 유전적 요소에 의해 결정된다는 실험결과들을 보이고 있다. 쌍생아 연구는 여러가지 질병에 대한 유전적 요소를 연구하는데 많이 사용되고 있으며 이는 IgE농도의 유전적 소인 연구에도 도움을 주고 있다. Hamburger 등³⁹⁾, Bazazal 등⁴⁰⁾의 연구결과를 요약해 보면 Table 5과 같다. 이들의 연구결과에서 혈중 IgE에 대한 유전계수치가 Hamburger 등의 연구에서는 twin adult가 0.84, Bazazal 등의 연구에서는 twin adult 0.59, twin children 0.79로 나타나 혈중 IgE

농도에 유전적 영향이 있음을 알 수 있다.

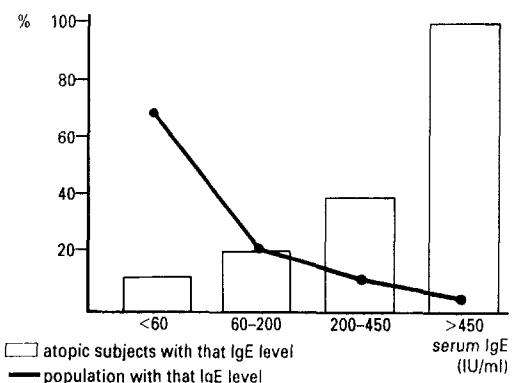


Fig. 8. Ig E levels and atopic disease.

The higher the level of IgE the greater the likelihood of atopy; where the level is greater than 450IU/ml the majority of subjects are atopic.

Table 4. Factors associated IgE biosynthesis

Factors	Significance
Genetics	<ul style="list-style-type: none"> High concordance in monozygotic than dizygotic twins Mendelian vs polygenic inheritance
Age	<ul style="list-style-type: none"> Very low level at birth Gradual rise during infancy and childhood Peaks around 10 years More or less stable between 15 & 50 year Decline in old age
Race	<ul style="list-style-type: none"> Higher in American Indians and Orientals than in others In USA, higher in blacks than in whites
Sex	<ul style="list-style-type: none"> Slightly higher in males than in females
Season	<ul style="list-style-type: none"> In USA, peaks in May
Mode of infant feeding	<ul style="list-style-type: none"> Higher in formula-fed than in breast-fed infants Higher with early introduction of solid food
Tobacco smoking	<ul style="list-style-type: none"> Enhancement by light smoking Suppression by heavy smoking

4. Basophil Releasability

적어도 한가지씩의 알레르겐을 가지고 있는 14쌍의 일란성과 12쌍의 이란성 쌍생아를 대상으로 Anti-IgE항체를 사용한 basophil의 histamine rele-

asability를 연구한 Marone 등⁴¹⁾에 따르면 일란성 쌍생아들에서는 anti-IgE induced histamine releasability가 intrapair correlation($r=0.84$, $P=0.001$) 가 있으며 이란성 쌍생아에서는 의미있는 상관 관

Table 5. Genetic effects on serum IgE level

Hereditability Index	
Hamburger	Bazalal
Twin Adults=0.84	Twin Adults=0.59
Monozygous(n=56)	Monozygous(n=54)
Dizygous(n=52)	Dizygous(n=39)
	Twin Children=0.79
	Monozygous(n=10)
	Dizygous(n=13)

계가 없었다. 이러한 결과로 보아 면역학적으로 유도된 basophil histamine release에서 의미있는 유전적 소인이 존재하는 것으로 생각된다.

5. General Hyperresponsiveness

광범위한 종류의 알레르겐에 대하여 알레르기 반응을 나타내는 General hyperresponsiveness의 유전적 요소에 대한 연구에 따르면 대조군에 비하여 pollens, house dust, mite등에 general hyperresponsiveness를 나타내는 알레르기 군에서 HLA-B8, HLA-Dw3을 표현하는 빈도가 높다. 또한 HLA B8을 표현하는 환자는 총 IgE 농도도 높게 나타난다. HLA-B8은 또 다른 형태의 면역과반응(immune hyperreactive)라 할 수 있는 autoimmune disease에서도 발현율이 높아 HLA-B8이 면역반응의 Ts cell의 조절과 연관이 있으리라고 생각된다. 즉 IgE 반응이나 자가항체 반응의 조절에 suppress T cell이 관여하며 이 Ts cell의 억제로 과반응성(hyperreactivity)가 발생하리라고 추측되고 있다^{2,42)}.

결 론

최근 급격하게 발전하고 있는 분자생물학은 각종 연구를 DNA, RNA등의 수준에서 실험 가능하게 하여 생명현상에 대한 이해수준을 급격히 높여 놓았으며 이러한 발전을 바탕으로 면역학에서는 면역계의 각종 세포와 물질 그리고 세포내 신호전달 체계등 이들간의 상호관계의 많은 부분이 밝혀지고 있다.

알레르기는 알레르기성 비염, 습진, 천식, 위장관 알레르기 등을 일으키는 질환으로서 근래 산업화 사회에서 증가하는 추세를 보이고 있다. 알레르기는 알레르겐, Adjuvant등의 환경적 요인과 B림프구, T림프구, 비만세포, Immunoglobulin등의 면역기구들

이 관여하는 면역반응들의 복잡한 상호관계에 의해서 발생되어지며 면역반응들은 여러가지의 genetic control 하에서 이루어진다. 아토피환자는 알레르겐에 대하여 면역계통이 비정상적인 특이반응을 일으켜 증상이 발생된다. 아토피성을 가진 사람은 정상인에 비하여 혈청 IgE 농도가 높으며 mast cell의 숫자와 세포당 가지는 high affinity Fcε receptor의 수가 많다. 또한 이 receptor에 더 많은 부분이 IgE와 결합되어 있다.

아토피성 알레르기의 발현은 환경적 영향의 복합적인 관계뿐 아니라 여러가지 다른 유전자 조절기전에 의하며 이는 antigen non-specific immune response에 의한 IgE 생산조절과 HLA-linked immune response gene products에 관련된 major antigen specific factors 등에 의해 조절된다. 앞으로 아토피와 유전과의 관계는 현재 급격히 발달하고 있는 분자생물학에 힘입어 면역학의 많은 부분들이 밝혀짐으로서 더 확실히 규명될 것으로 기대되며, 아토피성 질환의 치료를 위해서는 아토피 발생의 환경적 요인뿐만 아니라 유전적 요인을 포괄하는 복합요인을 평가하여 치료법의 개선에 도움이 되도록 하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Scadding G: Atopic allergy, in Roitt IM, Delves PJ(eds): *Encyclopedia of Immunology*, ed 1. London, Academic Press, 1992, pp 170-172.
- Roitt IM, Brostoff J, Male PK: *Immunology*. ed 3, London, Mosby-Year Book Europe Ltd, 1993, 19. 1-19. 22.
- Blin N, Stafford DW: A general methods for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes. *Nucleic Acids Res* 1976; 3: 2303-2306.
- Chomczynski P, Sacchi N: Single-step method of RNA isolation by acid guanidium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987; 162: 156-159.
- Southern EM: Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975; 98:503-517

6. Mueller PR, Wold B: *In vivo* footprinting of a muscle specific enhancer by ligation mediated PCR. *Science* 1989; 246: 780-786.
7. Brahic M, Haase AT: Detection of viral sequences of low titeration frequency by *in situ* hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 6125-6129.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: *Cellular and Molecular Immunology*. ed 1. Philadelphia, WB. Saunders, 1991, pp98-114.
9. Bjorkman PJ, Parham P: Structure, function and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 253-288.
10. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC: Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987; 329: 506-512.
11. Brown JH, Jardetzky T, Saper MA, Samraoui B, Bjorkman PJ, Wiley DC: A hypothetical model of the foreign antigen binding site of class II histocompatibility molecules. *Nature* 1988; 332: 845-850.
12. Allen PM: Antigen processing at the molecular level. *Immunol Today* 1987; 8: 270-273.
13. Harding CV, Unanue ER: Cellular mechanisms of antigen processing and the function of class I and class II major histocompatibility complex molecules. *Cell Regulation* 1990; 1: 499-509.
14. Babbit BP, Allen M, Matsueda G, Haber E, Unanue ER: Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature* 1985; 317: 359-361.
15. Wade WF, Davoust J, Salamero J, Andre P, Watts TH, Cambier JC: Structural compartmentalization of MHC class II signaling function. *Immunol Today* 1993; 14(11): 539-546.
16. Bierer BE, Sleckman BP, Ratnofsky SE, Burakoff SJ: The biologic roles of CD2, CD4 and CD8 in T-cell activation. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 579-600.
17. Doyle C, Strominger JL: Interaction between CD4 and class II MHC molecules mediates cell adhesion. *Nature* 1987; 330: 256-259.
18. Parnes JR: Molecular biology and function of CD4 and CD8. *Adv Immunol* 1989; 44: 265-312.
19. Marrack P, Kappler JW: The antigen-specific, major histocompatibility complex-restricted receptor on T cells. *Adv Immunol* 1986; 38: 1-30.
20. Raulet DH: The structure, function, and molecular genetics of the γ/δ T cell receptor. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 175-208.
21. Chesnut RW, Grey HM: Antigen presentation by B cells and its significance in T-B interactions. *Adv Immunol* 1986; 39: 51-94.
22. Abbas AK: A reassessment of the mechanisms of antigen-specific T cell-dependent B cell activation. *Immunol Today* 1988; 9: 89-94.
23. Cambier JC, Ransom JT: Molecular mechanisms of transmembrane signaling in B lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1987; 5: 175-199.
24. Snapper CM, Paul WE: Interferon- γ and B cell stimulatory factor-1 reciprocally regulate Ig isotype production. *Science* 1987; 236: 944-947.
25. Arai K, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T: Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 783-836.
26. Balkwill FR, Burke F: The cytokine network. *Immunol Today* 1989; 10: 299-304.
27. diGiovine FS, Duff GW: Interleukin 1: the first interleukin. *Immunol Today* 1990; 11: 13-20.
28. Nicola NA: Hematopoietic cell growth factors and their receptors. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 45-77.
29. Paul WE, Ohara J: B-cell stimulatory factor-1/interleukin 4. *Annu Rev Immunol* 1987; 5: 429-460.
30. Roberts AB, Sporn MB: Transforming growth factor. *Adv Cancer Res* 1988; 51: 107-145.

31. Richard LS, Austen KF: Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells. *Immunol Today* 1989; 10(11): 381-386.
32. Metzger H, Kinet JP, Blank H, Miller L, Ra C: The receptor with high affinity for IgE, in Chadwick D, Ewered D, Whelan J(eds): *IgE, Mast Cells, and the Allergic Response*. Ciba Foundation Symposium 147, 1989, pp 93-101.
33. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: *Cellular and Molecular Immunology*. ed 1, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1991, pp 283-297.
34. Gordon JR, Burd PR, Galli SJ: Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *Immunol Today* 1990; 11(12): 458-464.
35. Schwartz LB, Austen KF: Structure and function of the chemical mediators of mast cells. *Prog Allergy* 1984; 34: 271-321.
36. Cookson WOCM, Hopkin JM: Dominant inheritance of atopic IgE responsiveness. *Lancet* 1988; i: 86-88.
37. Sibbald B: Genetic factors in childhood asthma, *Thorax* 1980; 35: 671.
38. Marsh DG: Molecular studies of human immune recognition of allergens. *Allergy* 1988; 43(8): 7.
39. Hamburger RN, et al: *Genetics of Human Serum IgE Levels*. Marcel Dekker, 1973, p 131.
40. Bazaral M, Alice Orgel H, Hamburger RN: Genetics of IgE and allergy: Serum IgE levels in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54(5): 288-304.
41. Marone, et al: Control mechanisms of human basophil releasability. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 922.
42. Gerrad J, Rao D, Morton N: A genetic study of immunoglobulin E. *Am J Hum Genet* 1978; 30: 46-58.