한국인 알레르기비염 환자에서 TAP1 유전자 다형성에 관한 연구

한양대학교 의과대학 이비인후과학교실
김경래 · 조석현 · 정진혁 · 전성하 · 김수영 · 최석주 · 태 경

Polymorphism of the Transporters Associated with Antigen Processing 1 (TAP1) Gene in Korean Patients with Allergic Rhinitis

Kyung Rae Kim, MD, Seok Hyun Cho, MD, Jin Hyuk Jung, MD, Sung Ha Jeon, MD, Su Young Kim, MD, Suk Joo Choi, MD and Kyung Tae, MD
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Antigen peptides are actively transported across the endoplasmic reticulum by the transporters associated with antigen processing (TAP) and presented to self-restricted cytotoxic T lymphocytes by the HLA class I molecules. Polymorphisms in TAP genes could influence the selection of peptides that bind to class I molecules. We designed a case-control study to investigate the frequencies of TAP1 gene in control group and allergic rhinitis group, to analyze the association of TAP1 polymorphism with allergic rhinitis, and to compare the frequencies of TAP1 haplotypes among the various ethnic groups. **Subjects and Method** : TAP1 genotyping were performed for 110 Korean allergic rhinitis patients and 107 healthy controls. TAP1 polymorphic residues at codon 333 and 637 were found using amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (ARMS-PCR). **Results** : The frequencies of Ile/Ile and Ile/Val genotypes at TAP1 codon 333 were 74.5%, 23.7% in allergic rhinitis, and 50.5%, 49.5% in controls, respectively. The odds ratio of Ile/Val was 0.43 (95%CI, 0.24−0.80) in relation to Ile/Ile (p=0.001). The frequencies of Asp/Asp and Asp/Gly genotypes at TAP1 codon 637 were 69.0%, 27.3% in allergic rhinitis, and 51.4%, 46.7% in controls, respectively. The odds ratio of Asp/Gly was 0.43 (95%CI, 0.24−0.80) in relation to Asp/Asp (p=0.011). **Conclusion** : TAP1 gene polymorphism may be an important factor for the pathogenesis of allergic rhinitis and it could determine the individual susceptibility of allergic rhinitis in the Korean population. **(Korean J Otolaryngol 2005;48:482-8)**

KEY WORDS : Antigen · Polymorphism · Allergic rhinitis · Koreans.

서 론

알레르기 질환은 발병원인에 있어서 환경적 원인과 유전적 소인이 함께 관여하는 다인자질환으로 알려져 있고, 면역 글로블린 E, 항원전달에 관여하는 수송체, T 세포 수용체 및 interleukin 4 등 알레르기 병리현상에 관여하는 여러 가지 유전자의 다형성과 알레르기 질환과의 연관성에 대한 활발한 연구가 진행되고 있는 실정이다.[1-3]

항원 펩타이드는 항원전달세포의 세포질 내에서 단백분해효소에 의하여 올리고 펩타이드로 분해된 후 내형질세망(endoplasmic reticulum)으로 이동하여 MHC I형 중쇄 및 β2-microglobulin과 결합하며, 항원 펩타이드가 내형질세망으로 이동하는 과정은 TAP(transporters associated with antigen presentation)에 의하여 능동적으로 이루어진다.[4)5)] TAP 유전자에는 TAP1과 TAP2의 두 가지 아형이 존재하며, 내인성 항원전달과정에 관여하는 이질이량체 분자를 합성한다. 이러한 TAP 유전자의 다형성은 항원 펩타이드의 선택과 전달과정에 변화를 초래하여 알레르기 질환의 병리에 영향을 미칠 수 있으리라 생각된다. 그레이브스병, 류마티스 관절염, 당뇨병, 전신경화증 및 아토피 피부염과 같은 주요조직적합복합체(major histo[4)5)] compatibility ; MHC)와 연관된 질환에 있어서 TAP 유전자와의 연관성에 대하여 많은 연구가 진행되고 있으며, 현

논문접수일 : 2004년 8월 18일 / 심사완료일 : 2004년 11월 12일
교신저자 : 김경래, 133-792 서울 성동구 행당동 17
한양대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 2290-8580 · 전송 : (02) 2293-3335
E-mail : krkim@hanyang.ac.kr

재까지 한국인 알레르기비염 환자에서 TAP 유전자 다형성에 대한 연구는 없는 실정이다.[6-8)]

이에 저자는 대조군과 알레르기비염 환자를 대상으로 TAP1 유전자 다형성 빈도의 분포를 관찰하고, TAP1 유전자형 및 유전자형의 조합에 따른 상대적 위험도를 측정하여 한국인 알레르기비염 환자에서 유전자 다형성이 위험인자로 작용하는지 규명하고, 타 인종과 비교분석을 통하여 인종간에 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상

실험군은 본원 이비인후과에서 수양성 비루, 재채기, 소양증 및 비폐쇄 등의 증상이 있는 환자 중 피부단자검사(55종, Allergopharma®, German) 또는 MAST(multiple allergosorbent test) 상 양성으로 확인된 알레르기비염 환자 110명을 대상으로 하였고, 그 외에 총 IgE와 말초혈액 호산구(%)를 검사하였다. 대상 환자의 성별은 남자가 70명, 여자가 40명이었고, 연령은 5세에서 74세까지 분포를 보였으며, 평균 24.1세 이었다.

대조군은 비염의 증상이 없고, 알레르기 질환, 종양, 및 유전적 질환의 병력이 없는 환자 중 설문조사 및 혈액채취에 동의한 107명을 대상으로 하였다. 대조군의 성별은 남자가 67명, 여자가 40명 이었고, 연령은 7세에서 65세의 분포를 보였고, 평균 26.2세 이었다.

DNA 추출

실험군 및 대조군으로부터 각각 10 ml의 말초혈액을 채취하여 실험재료로 사용하였고, 채취한 말초혈액은 EDTA 항응고제가 들어있는 튜브에 넣어 -70℃에 보관 후 실험에 이용하였다. 말초혈액에서 DNA의 추출은 Wizard™ Genomic DNA purification kit(Promega, Madison, WI, USA)를 이용하였다.

TAP1 유전자형 결정

TAP1 유전자 코돈 333 및 637에 대하여 다형성을 분석하였으며, 각각 코돈의 이형성은 다음과 같다 : $TAP1^{333}$(A→G, Ile→Val, exon 4) ; $TAP1^{637}$(A→G, Asp→Gly, exon 10).[9)] TAP1 유전자에 대한 다형성 분석은 Newton 등[10)]이 제시한 ARMS(amplification refractory mutation system) - PCR 방법을 변형하여 이용하였다. 각각의 이형성 부위에 대하여 4개의 primer를 사용하였는데, 2개의 primer는 두 가지 이형성 각각에 특이적으로 맞게 제작하였고, 나머지 2개는 control을 위한 primer로 사용되었다. $TAP1^{333}$ 및 $TAP1^{637}$에 대한 primer는 Powis 등[11)]이 제시한 염기서열을 이용하였다(Table 1).

중합효소연쇄반응을 위하여 dNTP, Taq DNA polymerase 및 PCR buffer가 혼합되어 있는 dNTPs mix(Cat. No. BIO - 39029, London, UK) 2 μl, 4개의 primer 각각 1 μl, DW(distilled water) 13 μl를 DNA template 1 μl에 넣어 총 부피를 20 μl로 하였다. PCR은 DNA thermal cycler(GeneAmp PCR system 2400, Perkin Elmer, MA, USA)를 이용하여 94℃에서 5분간 incubation 한 후 94℃에서 1분간 변성반응, 62℃에서 1분간 결합반응, 72℃에서 1분간 확장반응을 35회 반복한 후 72℃에서 7분간 유지하였다. PCR 반응물 20 μl를 취하여 2% agarose gel에서 100 volt로 30분 동안 전기영동 한 후 Ethidium bromide로 염색하여 관찰하였다.

TAP1 코돈 333에서 241 bp, 351 bp 및 533 bp의 band가 모두 있으면 Ile/Val, 241 bp와 533 bp의 band가 있는 경우 Ile/Ile, 351 bp와 533 bp의 band가 있는 경우 Val/Val 유전자형으로 분류하였다(Fig. 1). TAP1 코돈 637에서 180 bp, 307 bp 및 429 bp의 band가 모두 있으면 Asp/Gly, 307 bp와 429 bp의 band가 있는 경우 Asp/Asp, 180 bp와 429 bp의 band가 있는 경우 Gly/Gly 유전자형으로 분류하였다(Fig. 2). Powis 등[11)]과 Jackson과 Capra[12)]가 제시한 기준에 따라 TAP1은 A, B, C, D의

Table 1. Oligonucleotide primers used for ARMS PCR typing of TAP1

Codon	Oligonucleotide sequence (5' to 3')	Specificity	Size (bp)
$TAP1^{333}$	CCCTGCACTGAGATTTGCAGACCTCTGGAG	5' flanking	Control ; 533 bp
	GATCAGTGTCCCTCACCATGGTCACCCGGA	Ile-333	Ile-333 ; 241 bp
	GGGCAGAAGGAAAAGCAGAGGCAGGGTCAC	Val-333	Val-333 ; 351 bp
	ACCTGGGAACATGGACCACAGGGACAGGGT	3' flanking	
$TAP1^{637}$	CATCTTCCCAGAATCTCCCCTATCCAGCTA	5' flanking	Control ; 429 bp
	CATCTTGGCCCTTTGCTCTGCAGAGGTACA	Asp-637	Asp-637 ; 307 bp
	ACCCCCTGACAGCTGGCTCCCAGCCTCCC	Gly-637	Gly-637 ; 180 bp
	TGGGGAGGCATCCAATGGAACTGGATTTGG	3' flanking	

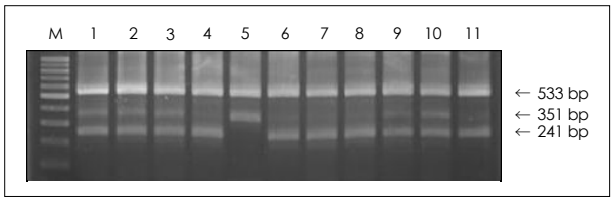

Fig. 1. Genotyping TAP1 codon 333 by ARMS PCR. Lane 4, 6, 7, 8 and 11 products consist of one control and one allele-specific 241 bp fragment, which define Ile/Ile homozygosity. Lane 1, 2, 3, 9 and 10 products consist of one control and two allele-specific differently sized smaller fragments (241 bp and 351 bp), which define Ile/Val heterozygosity. Lane 5 products consist of one control and one allele-specific 351 bp fragment, which define Val/Val homozygosity.

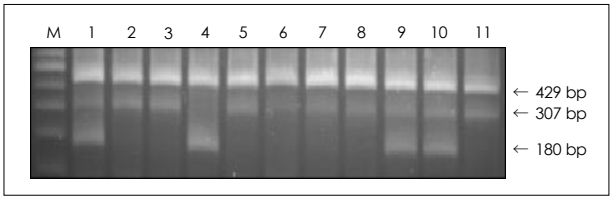

Fig. 2. Genotypes of TAP1 codon 637. Lane 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11 : Asp/Asp homozygote, Lane 1, 9, 10 : Asp/Gly heterozygote, Lane 4 : Gly/Gly homozygote.

4가지 일배체형(haplotype)으로 분류하였다(Table 2).

유전자형은 표본집단(n)에서 나타난 아미노산 및 일배체형의 쌍을 기준으로 개수하였고, 표현형은 표본집단(n)에서 나타난 아미노산 및 일배체형의 발현을 기준으로 개수하였으며, 대립형질은 표본집단의 염색체(2n)에서 나타난 아미노산 및 일배체형의 발현을 각각 개수하였다.

통계처리

유전자 다형성 및 임상변수에 대한 통계적 검증을 위하여 Chi - square test를 시행하였으며, p value의 유의수준은 0.05 이하로 하였다. 각 유전자 다형성 및 다형성의 조합에 따른 상대적 위험도(odds ratio)와 신뢰구간(confidence interval)의 측정은 Mantel - Haenszel χ^2 test를 이용하였다. 모든 통계처리는 SPSS 프로그램(ver. 10, SPSS Inc, Chicago, IL, UAS)을 이용하였다.

결 과

TAP1 유전자 다형성

TAP1 코돈 333에서 Ile/Ile, Ile/Val 및 Val/Val의 3가지 유전자형(genotype)은 대조군과 실험군에서 각각 54례(50.0%), 53례(49.5%), 0례(0%) 및 82례(74.5%), 26례(23.7%), 2례(1.8%) 이었다. Ile/Ile에 대한 Ile/Val 유전자형의 odds ratio는 0.32(95%CI, 0.17 - 0.60)로 알레르기비염 환자에서 Ile/Val의 빈도가 의미 있게 낮았다(p=0.001). TAP1 코돈 333에서 관찰된 Ile와 Val의 2가지 표현형(phenotype)은 대조군과 실험군에서 각각 107례(100%), 53례(49.5%) 및 108례(98.2%), 28례(25.5%)이었다. 표현형이 Ile인 경우에 비하여 Val인 경우가 odds ratio 0.52(95%CI, 0.30 - 0.92)로 알레르기비염 환자에서 Val의 빈도가 의미 있게 낮았다(p=0.016). 대립형질(allele)을 기준으로 하였을 때, Ile와 Val은 대조군과 실험군에서 각각 161례(75.2%), 53례(24.8%) 및 190례(86.4%), 30례(13.6%)의 분포를 보였고, 대립형질 Ile에 비하여 대립형질 Val의 odds ratio는 0.48(95%CI, 0.28 - 0.81)로 알레르기비염 환자에서 의미 있게 낮은 분포를 보였다(p=0.003).

Table 2. Nomenclature for TAP1 haplotypes

TAP1	Amino acid substitution			
	333		637	
	ATC	GTC	GAC	GGC
TAP1 A	Ile		Asp	
TAP1 B		Val		Gly
TAP1 C		Val	Asp	
TAP1 D	Ile			Gly

TAP1 코돈 637에서 Asp/Asp, Asp/Gly 및 Gly/Gly의 3가지 유전자형은 대조군과 실험군에서 각각 55례(51.4%), 50례(46.7%), 2례(1.9%) 및 76례(69.0%), 30례(27.3%), 4례(3.7%) 이었다. Asp/Gly의 odds ratio는 Asp/Asp와 비교하여 0.43(95%CI, 0.24 - 0.80)으로 알레르기비염 환자에서 Asp/Gly의 빈도가 의미 있게 낮았다(p=0.011). TAP1 코돈 637에서 관찰된 Asp와 Gly의 2가지 표현형은 대조군과 실험군에서 각각 105례(98.1%), 52례(48.6%) 및 106례(96.4%), 34례(30.9%) 이었고, 양 군 간의 의미 있는 차이는 보이지 않았다(p=0.094). 대립형질을 기준으로 하였을 때, Asp와 Gly은 대조군과 실험군에서 각각 160례(74.8%), 54례(25.2%) 및 182례(82.7%), 38례(17.3%)의 분포를 보였고, 대립형질 Gly의 odds ratio는 Asp와 비교하여 0.62(95%CI, 0.38 - 1.01)로 알레르기비염 환자에서 의미 있게 낮은 분포를 보였다(p=0.04) (Table 3).

TAP1 일배체형의 분포

TAP1에서 A, B, C 및 D의 4가지 일배체형이 관찰되었고, 표현형의 분포는 대조군과 실험군에서 각각 104례(97.2%),

Table 3. TAP1 polymorphisms in allergic rhinitis patients and controls

		Control		Allergic rhinitis		Odds ratio	CI* (95%)	*p* value
Genotype		(n=107)	(%)	(n=110)	(%)			
Codon 333	Ile/Ile	54	50.5	82	74.5	1		0.001
	Ile/Val	53	49.5	26	23.7	0.32	0.17 - 0.60	
	Val/Val	0	0	2	1.8			
Codon 637	Asp/Asp	55	51.4	76	69	1		0.011
	Asp/Gly	50	46.7	30	27.3	0.43	0.24 - 0.80	
	Gly/Gly	2	1.9	4	3.7	1.45	0.22 - 11.85	
Phenotype		(n=107)	(%)	(n=110)	(%)			
Codon 333	Ile	107	100	108	98.2	1		0.016
	Val	53	49.5	28	25.5	0.52	0.30 - 0.92	
Codon 637	Asp	105	98.1	106	96.4	1		0.094
	Gly	52	48.6	34	30.9	0.65	0.38 - 1.11	
Allele		(2n=214)	(%)	(2n=220)	(%)			
Codon 333	Ile	161	75.2	190	86.4	1		0.003
	Val	53	24.8	30	13.6	0.48	0.28 - 0.81	
Codon 637	Asp	160	74.8	182	82.7	1		0.04
	Gly	54	25.2	38	17.3	0.62	0.38 - 1.01	

*Confidence interval

Table 4. Distribution of TAP1 haplotypes in allergic rhinitis patients and controls

	Control		Allergic rhinitis		Odds ratio	CI* (95%)	*p* value
Genotype	(n=107)	(%)	(n=110)	(%)			
AA	29	27.1	71	64.5	1		
AB	28	26.2	21	19.1	0.31	0.14 - 0.66	
AC	26	24.3	5	4.5	0.08	0.02 - 0.24	
AD	22	20.6	7	6.4	0.13	0.04 - 0.37	
BC	0	0	2	1.8			
BD	1	0.9	0	0	0	0.00 - 7.38	
DD	1	0.9	4	3.7	1.63	0.16 - 41.08	
Phenotype	(n=107)	(%)	(n=110)	(%)			
A	104	97.2	104	94.5	1		0.006
B	29	27.1	23	20.9	0.76	0.41 - 1.52	
C	26	24.3	7	6.4	0.27	0.10 - 0.69	
D	24	22.4	11	10	0.46	0.20 - 1.04	
Allele	(2n=214)	(%)	(2n=220)	(%)			
A	134	62.6	175	79.5	1		0.0002
B	29	13.6	23	10.5	0.61	0.32 - 1.14	
C	26	12.1	7	3.2	0.21	0.08 - 0.52	
D	25	11.7	15	6.8	0.46	0.22 - 0.95	

*Confidence interval

29례(27.1%), 26례(24.3%) 및 24례(22.4%) 및 104례(94.5%), 23례(20.9%), 7례(6.4%), 11례(10.0%) 이었다. 표현형이 A인 경우에 비하여 C 및 D의 odds ratio는 각각 0.27(95%CI, 0.10 - 0.69) 및 0.46(95%CI, 0.20 - 1.04)으로 알레르기비염 환자에서 C 및 D의 빈도가 의미있게 낮았다(p=0.006).

TAP1에서 일배체형 A, B, C 및 D의 대립형질의 분포는 대조군과 실험군에서 각각 134례(62.6%), 29례(13.6%), 26례(12.1%), 25례(11.7%) 및 175례(79.5%), 23례(10.5%), 7례(3.2%), 15례(6.8%) 이었다. 대립형질이 A인 경우에 비하여 C 및 D의 odds ratio는 각각 0.21(95%CI, 0.08 - 0.52), 0.46(95%CI, 0.22 - 0.95)으로 알레르기비염 환자에서 C 및 D의 빈도가 의미 있게 낮았다(p=0.0002).

TAP1 일배체형의 조합에 의하여 AA, AB, AC, AD,

BC, BD 및 DD의 7가지 유전자형이 관찰되었다. TAP1에서 AA, AB, AC 및 AD는 대조군과 실험군에서 각각 29례(27.1%), 28례(26.2%), 26례(24.3%), 22례(20.6%) 및 71례(64.5%), 21례(19.1%), 5례(4.5%), 7례(6.4%)이었다. 유전자형이 AA인 경우에 비하여 AB, AC 및 AD의 odds ratio는 각각 0.31(95%CI, 0.14 - 0.66), 0.08(95%CI, 0.02 - 0.24) 및 0.13(95%CI, 0.04 - 0.37)으로 알레르기비염 환자에서 낮은 분포를 보였다(Table 4).

고 찰

항원전달세포는 주위 환경으로부터 항원을 받아들여서 세포내에서 항원 단백질을 펩타이드로 분해한 후 세포표면에 있는 MHC 분자의 틈새(groove)로 이동시켜서 T 세포로 항원 펩타이드를 전달하여 활성화시킨다. 항원전달세포가 항원을 섭취하는 과정은 주로 수용체가 관여하여 세포내이입(endocytosis)이 이루어진다. 이러한 수용체에는 C - type lectins, mannose receptor 및 IgG, IgA와 IgE에 해당하는 Fc 수용체 등이 있다.[13)14)] 일반적으로 항원전달세포 내에서 이루어지는 항원전달경로는 MHC Ⅰ형과 Ⅱ형이 서로 다른 것으로 알려져 있다. 바이러스와 같은 내인성 항원은 세포질내에 존재하는 proteasome 안에서 항원 펩타이드로 분해되어 내형질세망으로 이동하여 새로이 합성된 MHC I형 분자와 결합하여 펩타이드 - MHC 복합체를 형성하여 세포표면에서 발현된다. 항원 펩타이드가 내형질세망으로 이동하는 과정에 TAP 분자가 관여하여 능동적인 수송이 이루어진다. 박테리아와 같은 외인성 항원은 세포흡수작용(macropinocytosis)을 통해 항원전달세포의 세포질 내로 들어와서 lysosome 안에서 항원 펩타이드로 분해되고, 내형질세망에서 합성된 MHC Ⅱ형 분자와 결합하여 세포표면에서 발현된다.[15)] 그러나 Suto와 Srivastava[16)]는 외인성 항원도 MHC Ⅰ형 분자에 의해 매개되어 내인성 항원전달경로를 취하여 CD8 양성 T 림프구에 전달될 수 있다고 보고하였다. 따라서 TAP은 내인성 및 외인성 항원의 전달경로에 모두 관여하는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 흡인성 항원(화분, 집먼지 진드기 등)과 같이 체외에서 생성되어 비점막을 통하여 세포내로 유입되는 외인성 항원에 의하여 유발되는 질환인 알레르기비염을 대상으로 하였다. 알레르기비염은 비점막에 존재하는 항원전달세포의 MHC Ⅱ형을 매개로 하여 조력 T 림프구로 항원 펩타이드를 전달하는 외인성 경로를 취하는 질환이지만, TAP은 외인성 항원과 내인성 항원의 전달경로에 모두 관여하기 때문에 알레르기비염의 병리현상과 연관이 있을 것으로 생각된다.

TAP 유전자는 6번 염색체의 DPB1과 DQB1 위치 사이에 존재하며, TAP1과 TAP2의 두가지 아형으로 구성되어 있다. TAP1에는 Ile/Val - 333 및 Asp/Gly - 637의 두 가지 이형성 위치가 알려져 있으며, TAP2에는 코돈 379, 565, 651, 665 및 687의 다섯 가지 이형성 위치가 보고되어 있다.[17)] 이러한 TAP 유전자의 다형성으로 인해 TAP 단백질의 구조가 바뀌면 항원전달과정 및 epitope의 선택에 변화가 생겨 MHC와 연관된 질환의 발현에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

TAP 유전자의 다형성에 관한 연구는 주로 코카시안을 대상으로 하여 그레이브스병, 다발성 경화증, 인슐린 의존성 당뇨병과 같은 MHC II형에 연관된 질환에서 이루어졌다. 그러나, TAP 유전자 다형성과의 연관성은 보고자, 질환 및 인종에 따라서 매우 상이한 결과를 보였다. 문헌고찰에 의하면 알레르기비염을 대상으로 TAP 유전자 다형성과의 연관성에 대한 연구는 많지 않고, 한국인 알레르기비염 환자를 대상으로 TAP 유전자 다형성에 관한 연구는 현재까지 보고된 바 없었다. Ismail 등[2)]은 아토피 질환(알레르기성 천식, 알레르기비염, 아토피 피부염)에서 TAP1 유전자 다형성이 강하게 연관되어 있음을 보고하였고, Tacheuchi 등[18)]은 일본인 알레르기비염 환자에서 TAP1 유전자 다형성은 연관성이 없음을 보고하면서, 튀니지인과의 인종적인 차이에서 기인할 것이라는 주장을 하였다. 알레르기질환의 병리현상 중에서 항원의 전달경로에 관여하는

Table 5. Frequencies (%) of TAP1 haplotypes in four ethnic groups (control subjects)

TAP1 haplotypes			Frequency (%)				
	Codon		Korean*	Korean[19)]	Japanese[18)]	Tunisian[2)]	European[20)]
	333	637	(2n=214)	(2n=368)	(2n=124)	(2n=162)	(2n=138)
A	Ile	Asp	62.6	77.7	82.3	83.5	84.8
B	Val	Gly	13.6	17.1	9.6	9.5	13
C	Val	Asp	12.1	5.2	0.8	2	2.2
D	Ile	Gly	11.7	0	7.3	5	0

*the results of this study

TAP의 유전자 다형성이 실제 질환의 유병률에 영향을 미치는가에 대한 것은 매우 흥미로운 주제로 생각되며, 보고자마다 결과의 차이를 보여 아직 명확한 결론에 도달하지 못한 부분이 많고, 또한 동일한 한국인, 같은 동양인인 일본인과 서양인인 코카시안에서 보고된 TAP 유전자 분포의 차이가 있는지에 관한 연구도 아직 미비한 상태이다.

저자들은 Newton 등[10]이 제시한 ARMS - PCR 방법을 이용하여 한국인 알레르기비염 환자에서 TAP1 유전자 다형성에 대하여 조사하였다. ARMS - PCR은 방사선 동위원소를 취급하지 않아도 되고, 제한효소로 유전자를 조작할 필요가 없고, 염기서열을 분석하지 않아도 된다는 장점을 가지고 있는 편리한 방법이다.[11]

본 연구에서는 대조군에 비하여 알레르기비염의 환자군에서 $TAP1^{333}$ Ile/Val 이형접합체(heterozygote)와 $TAP1^{333}$ Val 표현형 및 대립형질, $TAP1^{637}$ Asp/Gly 이형접합체와 $TAP1^{63}$ Gly 표현형 및 대립형질, TAP1 일배체형 C 및 D의 표현형 및 대립형질, TAP1 유전자형 AB, AC 및 AD의 빈도가 의미 있게 낮았고, odds ratio가 감소하였다. 따라서 본 연구의 결과로 미루어 첫째, $TAP1^{333}$과 $TAP1^{637}$에서 발생한 염기의 치환은 TAP1 분자의 구조적 변화를 초래하며, 이것이 내인성 항원전달경로에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었고, 둘째, Suto와 Srivastava[16]가 주장한 바와 같이 알레르기비염과 같이 외인성 항원에 의해 유발되어 MHC II형에 의해 매개되는 질병도 내인성 항원전달경로를 취할 수 있음을 재확인할 수 있었다.

한국인, 일본인, 유럽인의 대조군에서 이미 보고된 바 있는 TAP1 일배체형 A, B, C 및 D의 분포를 본 연구결과와 비교해 보면, 일본인과 유럽인에 비하여 한국인에서 A형이 낮은 분포를 보였고, C 및 D가 높은 분포를 보여 인종간의 유전자 다형성 분포에 있어서 차이를 보임을 알 수 있었고, 이러한 유전적 다형성이 인종간의 알레르기비염의 감수성 차이로 나타날 수 있을 것으로 사료된다. 동일한 한국인에서도 약간의 차이를 보였는데, 본 연구의 결과는 Lee 등[19]의 보고에 비하여 A 및 B가 약간 낮고, C 및 D가 높은 분포를 보였다(Table 5).

본 연구는 case - control study로 대조군과 실험군 사이에 TAP 유전자 다형성 분포의 차이, 그리고 인종간의 차이에 대하여 검증하였는데, 이러한 유전자 다형성이 실질적으로 알레르기비염에 관여하는지를 알기 위해서는 비점막에서 TAP mRNA 및 TAP 단백질의 발현에 대한 연구와 원인항원으로 유발검사 시 TAP 및 MHC II형 분자와의 결합에 차이를 보이는지에 대한 기능적인 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

결 론

TAP1 코돈 333 및 TAP1 코돈 637에 존재하는 이형성 위치에서 발생한 염기의 치환은 유전자형, 표현형 및 대립형질의 분포에 의미 있는 변화를 초래하였고, 이것은 실제 알레르기비염의 발생에도 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었다. 또한 일본인과 코카시안의 대조군과 비교하여 볼 때 인종간에도 상당한 차이가 있음을 알 수 있었다. 따라서 TAP1 유전자 다형성은 한국인에 있어서 알레르기비염에 대한 감수성의 한 표식자로 이용될 수 있으리라 생각된다.

중심 단어 : 항원 · 다형 · 알레르기비염 · 한국인.

REFERENCES

1) Cox HE, Moffatt MF, Faux JA, Walley AJ, Coleman R, Trembath RC, *et al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. Br J Dermatol 1998;138:182-7.*
2) Ismail A, Bousaffara R, Kaziz J, Zili J, el Kamel A, Tahar Sfar M, *et al. Polymorphism in transporter antigen peptides gene (TAP1) associated with atopy in Tunisians. J Allergy Clin Immunol 1997;99:216-23.*
3) Moffatt MF, Traherne JA, Abecasis GR, Cookson WO. *Single nucleotide polymorphism and linkage disequilibrium within the TCR alpha/delta locus. Hum Mol Genet 2000;12:1011-9.*
4) Deverson EV, Gow IR, Coadwell WJ, Monaco JJ, Butcher GW, Howard JC. *MHC class II region encoding proteins related to the multidrug resistance family of transmembrane transporters. Nature 1990;348:738-41.*
5) Trowsdale J, Hanson I, Mockridge I, Beck S, Townsend A, Kelly A. *Sequences encoded in the class II region of the MHC related to the "ABC" superfamily of transporters. Nature 1990;348:741-4.*
6) Rau H, Nicolay A, Usadel KH, Finke R, Donner H, Walfish PG, *et al. Polymorphisms of TAP1 and TAP2 genes in Grave's disease. Tissue Antigens 1997;49:16-22.*
7) Kellar-Wood HF, Powis SH, Gray J, Compston DA. *MHC-encoded TAP1 and TAP2 dimorphisms in multiple sclerosis. Tissue Antigens 1994;43:129-32.*
8) van Endert PM, Liblau RS, Patel SD, Fugger L, Lopez T, Pociot F, *et al. Major histocompatibility complex-encoded antigen processing gene polymorphism in IDDM. Diabetes 1994;43:110-7.*
9) Heemels MT, Ploegh H. *Generation, translocation, and presentation of MHC class I-restricted peptides. Annu Rev Biochem 1995;64:463-91.*
10) Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, *et al. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). Nucleic Acids Res 1989;11:2503-16.*
11) Powis SH, Tonks S, Mockridge I, Kelly AP, Bodmer JG, Trowsdale J. *Alleles and haplotypes of the MHC-encoded ABC transporters TAP1 and TAP2. Immunogenetics 1993;37:373-80.*
12) Jackson DG, Capra JD. *TAP2 associated with insulin-dependent diabetes mellitus is secondary to HLA-DQB1. Hum Immunol 1995;43:57-65.*
13) Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, *et*

al. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol 2000;18: 767-811.

14) Maurer D, Fiebiger E, Reininger B, Ebner C, Petzelbauer P, Shi GP, *et al. Fc epsilon receptor I on dendritic cells delivers IgE-bound multivariant antigens into a cathepsin S-dependent pathway of MHC class II presentation. J Immunol 1998;15:2731-9.*

15) Cresswell P. *Invariant chain structure and MHC class II function. Cell 1996;23:505-7.*

16) Suto R, Srivastava PK. *A mechanism for the specific immunogenecity of heat shock protein-chaperoned peptides. Science 1995;269:1585-8.*

17) Donn RP, Davies EJ, Thomson W, Hillarby MC, Ollier WE. *TAP gene associations in UK Caucasoids. Eur J Immunogenet 1994;21: 159-67.*

18) Tacheuchi K, Abe S, Masuda S, Yuta A, Majima Y, Sakakura Y. *Lack of association between gene polymorphism of transporters associated with antigen processing and allergic rhinitis in a japanese population. Ann Otol Laryngol 2002;111:460-3.*

19) Lee HJ, Ha SJ, Han H, Kim JW. *Distribution of HLA-A, B alleles and polymorphisms of TAP and LMP genes in Korean patients with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2001;31:1867-74.*

20) Powis SH, Rosenberg WM, Hall M, Mockridge I, Tonks S, Ivinson A, *et al. TAP1 and TAP2 polymorphism in coelic disease. Immunogenetics 1993;38:345-50.*