

## B형 간염의 만성화 및 간세포암종 발생과 Interleukin-12 유전자 다형성

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실, 간 및 소화기질환 유전체연구센터, SNP Genetics\*

박진선 · 정재연 · 강준구 · 조진희 · 유수경 · 신형두\* · 박병래\* · 조성원

### Association of Interleukin-12 Gene Polymorphism with Persistence of Hepatitis B Virus Infection and Hepatocellular Carcinoma

Jin Sun Park, M.D., Jae Youn Cheong, M.D., Joon Koo Kang, M.D.,  
Jin Hee Cho, M.D., Sukyong Yu, M.D., Hyoung Doo Shin, Ph.D.\*,  
Byung Lae Park, Ph.D.\*, and Sung Won Cho, M.D.

Department of Gastroenterology, Genomic Research Center for Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon,  
Department of Genetic Epidemiology, SNP Genetics Inc.\*, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Infection with hepatitis B virus (HBV) may result in various conditions. Natural course of HBV infection is influenced by various host immune factors and cytokines play a crucial role in host immune defense. This study was undertaken to investigate the association between HBV persistence and development of hepatocellular carcinoma (HCC) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of interleukin (IL)-12A. **Methods:** Between March 2002 and December 2004, seven hundred thirty Korean patients with HBV infection and 320 healthy individuals who recovered from HBV infection were enrolled. We assessed polymorphisms and haplotype in IL-12A, and the genotype distributions of the HBV clearance and persistence groups were compared in order to investigate the association between HBV persistence and SNPs of IL-12A. Moreover, the genotypic distributions between patients with HCC and without HCC were compared to investigate the association between the development of HCC and SNPs of IL-12A. **Results:** We assessed the SNPs of IL-12A at position +6400, +6624 and +7003. On the basis of logistic regression analysis, no statistically significant association with HBV persistence was observed with IL-12A exon 7 +6400, +6624, 3' UTR +7003 SNP and haplotype of IL-12A +6400/+6624/+7003. Furthermore, no statistically significant association of HCC development with IL-12A exon 7 +6400, +6624, 3' UTR +7003 SNP and haplotype of IL-12A +6400/+6624/+7003 was observed. **Conclusions:** These results suggest that SNPs and haplotype of IL-12A are not associated with HBV persistence and development of HCC. Further studies are needed to identify the host genetic factors in immune defense including cytokine gene polymorphisms of both IL-12A and IL-12B. (**Korean J Gastroenterol 2007;50:313-318**)

**Key Words:** Hepatitis B; Interleukin-12; Single nucleotide polymorphisms

접수: 2007년 7월 13일, 승인: 2007년 10월 1일  
연락처: 조성원, 443-721, 경기도 수원시 영통구 원천동  
산 5  
아주대학교 의과대학 소화기내과학교실, 간 및  
소화기질환 유전체연구센터  
Tel: (031) 219-5106, Fax: (031) 219-5999  
E-mail: sung\_woncho@hotmail.com

본 연구는 보건복지부 보건과학기술진흥사업의 지원에 의  
하여 이루어진 것임(A010383).

Correspondence to: Sung Won Cho, M.D.  
Department of Gastroenterology, Genomic Research Center  
for Gastroenterology, Ajou University School of Medicine,  
San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea  
Tel: +82-31-219-5106, Fax: +82-31-219-5999  
E-mail: sung\_woncho@hotmail.com

## 서 론

B형 간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) 감염은 세계적으로 약 3억 5천만 인구가 감염되어 있으며, 국내에서 가장 흔한 만성 간질환의 원인이다.<sup>1</sup> HBV 감염은 건강보균자부터 만성간염, 간경변증 및 간세포암종에 이르기까지 다양한 임상 경과를 갖는다.<sup>2</sup> B형 간염의 만성화의 원인으로는 바이러스, 숙주, 환경 인자들이 서로 상호 작용하는 것으로 추측하고 있다. 한국을 포함한 아시아 지역과 같은 HBV 만연 지역에서는 수직 감염을 포함하여 주산기에 모친으로부터의 감염이 HBV 만성화의 흔한 원인으로 알려져 있고,<sup>1</sup> 신생아기 HBV 감염 후 임상 경과는 감염 경로 및 감염 당시의 나이가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 그러나 이것만으로 HBV 감염 후 자연 경과를 설명하기에는 미흡한 부분이 많다.

최근 유전자 다형성을 포함한 숙주 요인이 HBV 감염의 경과를 결정 짓는 중요한 인자로 대두되고 있다. 숙주 면역계에서 사이토카인은 자연 면역과 특이 면역에서 다양한 역할을 담당하는데, 이들 사이토카인은 복잡한 상호작용을 통해 숙주의 면역능에 영향을 미친다. Interleukin-2 (IL-2), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 및 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )를 포함한 T-helper (Th) 1 사이토카인은 주로 세포 면역에 관여하여, 세포 내 병원균으로부터 숙주를 보호하는 역할을 한다.<sup>4,5</sup> IFN- $\gamma$ 는 B형 간염 바이러스에 감염된 세포의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있고,<sup>6</sup> 몇몇 연구에서는 HBV 감염 후 바이러스 제거 및 만성 간염 진행에 연관이 있는 것으로 보고되었다.<sup>7,8</sup> 그러나 한국인을 대상으로 한 연구에서 IFN- $\gamma$  single nucleotide polymorphism (SNP)은 HBV 감염 후의 자연 경과와 연관 관계가 없었다.<sup>9</sup>

IL-12는 주로 항원제공세포에서 생성되는 염증 사이토카인으로, NK 세포 및 T 세포를 활성화시켜 IFN- $\gamma$ 의 분비를 유도하는 생물학적인 기능을 가진다.<sup>10</sup> 활성화된 IL-12는 IL-12p35와 IL-12p40의 두 가지 소단위로 구성되어 있고, 각각의 유전자는 3번 염색체 (IL-12A;3p12-3q13.2)와 5번 염색체(IL-12B;5q31-33)에 위치한다. 활성화된 이중이합체를 생성하기 위해서는 두 개의 유전자 모두가 발현되어야 하고, 두 유전자 모두 세포의 활성화 이후에 전사가 이루어진다.<sup>11</sup> IL-12p35의 전사가 상대적으로 적기 때문에 속도 제한 단계로 작용한다.<sup>12</sup>

저자 교실에서 한국인을 대상으로 한 연구에서 HBV의 자연 경과와 IFN- $\gamma$  SNP의 연관성은 관찰되지 않았으나, IFN- $\gamma$ 의 분비를 유도하고 조절하는 상위 단계의 사이토카인인 IL-12 유전자의 SNP와 HBV 감염 후의 자연 경과와 상관성은 조사된 바가 없다. 따라서 이번 연구는 HBV 감염 후의 자연 경과 및 간세포암종 발생과 IL-12p35 유전자

IL-12A의 SNP와의 상관성에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 3월부터 2004년 12월까지 아주대학교병원 소화기 내과 외래를 방문한 환자 중 HBV 감염 후 자연 회복된 “HBV 제거군” 320명과 건강보균자, 만성간염, 간경변증 및 간세포암종을 포함한 “HBV 만성화군” 730명을 포함하여 총 1,050명을 대상으로 하였다. 대상 환자군에서 HBV 만성화군은 건강보균자, 만성간염, 간경변증 등 간세포암종이 없는 “비간세포암종군” 637명과 간세포암종이 진단된 “간세포암종군” 93명으로 구분하였다.

HBV 만성화군은 6개월 이상 HBsAg 양성, anti-HBc 양성, anti-HBs 음성인 환자로 정의하였고, HBV 제거군은 HBsAg 음성, anti-HBc 양성, anti-HBs 양성으로 정의하였다. HBV 만성화군은 간염의 진행 여부를 관찰하기 위하여 주기적으로 혈청 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), HBeAg, anti-HBe, alpha-fetoprotein (AFP)를 조사하였고, 6개월 간격으로 복부초음파 검사 혹은 전산화단층 촬영을 시행하였다. HBV 만성화군 중 HBeAg 및 HBV DNA 음성이고, 지속적으로 ALT치가 정상인 경우 “건강보균자”로 분류하였다. 간세포암종의 진단은 간조직 검사로 진단하거나, 복부초음파 검사, 전산화단층촬영, 혈관조영술 및 자기공명영상촬영에서 전형적인 간세포암종 형태를 보이고, AFP가 400 ng/mL 이상일 때로 정의하였다.

대상 환자들의 임상 특성은 HBV 제거군과 HBV 만성화군을 비교하였을 때, HBV 제거군의 평균 연령은 48.93세, HBV 만성화군의 평균 연령은 43.98세로 HBV 제거군의 나이가 많았고, 성별은 HBV 제거군은 총 320명 중 남자 231명, 여자 89명이었고, HBV 만성화군은 총 730명 중 남자 529명, 여자 201명이었다.

HBV 만성화군 730명 중 비간세포암종군의 평균 연령은 42.06세였고, 간세포암종군의 평균 연령은 56.79세로 간세포암종군의 나이가 많았으며, 성별은 비간세포암종군은 총 637명 중 남자 457명, 여자 180명이었고, 간세포암종군은 총 93명 중 남자 72명, 여자 21명이었다.

### 2. 유전자형 분석

IL-12A 유전자 SNP는 번역 시작 부위로부터 +6400, +6624, +7003 부위에서 조사하였고, 5예의 환자에서는 DNA 분석에 실패하여 총 1,045명에 대한 분석을 시행하였다. 환자의 혈액 5 cc를 헤파린 튜브에 채취하고, 전혈 300  $\mu$ L로부터 DNA purification kit (GENTRA, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여

genomic DNA를 추출한 후 polymerase chain reaction (PCR) 증폭에 의해 IL-12A exon 7의 +6400과 +6624 두 부위 및 3'untranslated region (UTR) +7003 한 부위에서 유전자 다형성을 조사하였다. IL-12A 유전자 SNP 분석은 single base primer extension assay (SNP ITTM)의 방법을 이용하였다.<sup>13</sup>

3. 통계분석

각 대립 유전자가 Hardy-Weinberg 평형을 만족하는지 여부는  $\chi^2$  test를 이용하여 확인하였고, 각 대립유전자의 연관 불균형(linkage disequilibrium)에 대한 확인은  $\chi^2$  test 및 Lewontin's D'과 d2 방법을 이용하였다. 단변량 분석에서 정상 분포를 보이는 연속 변수의 분석은 independent sample t-test를 이용하였다. HBV 만성화 및 간세포암종 진행에 영향을 미치는 유전자 다형성의 분석은 연령 및 성별을 보정한 후 이중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 조사하였다.

결 과

1. IL-12 유전자형의 분포

IL-12A의 SNP는 IL-12A 유전자 번역 시작 부위로부터 +6400, +6624, +7003 부위에서 조사하였고, 이들 유전자형은 Hardy-Weinberg 평형을 만족하였다. 대상 환자들을 HBV 제거군과 HBV 만성화군으로 나누고, HBV 만성화군을 간세포암종군과 비-간세포암종군으로 재분류한 뒤 IL-12A exon 7 및 3' UTR 유전자형을 분석하였다. IL-12A exon 7 +6400 부위는 C/C 유전자형이 가장 흔하였고, T/T 유전자형은 발견되지 않았다. IL-12A exon 7 +6624 부위는 G/G 유전자형이 가장 흔하였고, IL-12A 3'UTR +7003 부위는 T/T 유전자형이 가장 흔하게 발견되었다(Table 1).

Table 1. Frequencies of IL-12A Polymorphisms

Loci	Position	Genotype	Frequency	Heterozygosity	HWE*				
					CC	SR	HCC	No HCC	
+6400 C>T	Exon 7	CC	0.005	0.010	0.986	0.998	0.994	0.990	
		CT							11
		TT							0
+6624 G>A	Exon 7	GG	0.123	0.216	0.220	0.962	0.315	0.456	
		AG							233
		AA							11
+7003 T>C	3' UTR	TT	0.122	0.215	0.139	0.976	0.345	0.302	
		CT							233
		CC							10

\* p value of deviation from HWE among CC, SR, HCC and HBV carriers  
 HWE, Hardy-Weinberg equilibrium; CC, chronic carrier; SR, spontaneously recovered; HCC, hepatocellular carcinoma; No HCC, HBV carriers.

Table 2. Association between IL-12A Polymorphisms and HBV Persistence

Loci	Position	CC	SR	Co-dominant		Dominant		Recessive	
				OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
+6400 C>T	Exon 7	0.006	0.003	1.94 (0.41-9.12)	0.40	1.94 (0.41-9.12)	0.40	—	—
+6624 G>A	Exon 7	0.126	0.119	1.10 (0.81-1.49)	0.53	1.17 (0.84-1.62)	0.35	0.53 (0.15-1.80)	0.31
+7003 T>C	3' UTR	0.124	0.121	1.06 (0.78-1.44)	0.70	1.13 (0.82-1.56)	0.47	0.41 (0.11-1.48)	0.17
ht1 (CGT)	—	0.870	0.876	0.738	0.46	—	—	—	—
ht2 (CAC)	—	0.123	0.117	-0.538	0.59	—	—	—	—

Genotypic distribution and p-value for logistic analysis of three alternative models (co-dominant, dominant and recessive model) controlling for age and sex as covariates are shown. P-values of haplotype associations were calculated by the algorithm developed by Schaid et al. (Haplo. Score), while controlling for age and sex as covariates. Haplotypes with frequency >0.05 are presented. UTR, untranslated region; ht, haplotype; OR, odds ratios; CI, confidence interval.

**Table 3.** Association between IL-12A Polymorphisms and Development of Hepatocellular Carcinoma

Loci	Position	HCC	No-HCC	Co-dominant		Dominant		Recessive	
				OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
+6400 C>T	Exon7	0.011	0.006	—	—	—	—	—	—
+6624 G>A	Exon7	0.137	0.124	0.98 (0.52-1.85)	0.94	1.06 (0.54-2.09)	0.86	—	0.99
+7003 T>C	3' UTR	0.133	0.122	0.98 (0.51-1.91)	0.96	1.04 (0.52-2.08)	0.90	—	0.99
ht1 (CGT)	—	0.837	0.871	-0.488	0.63	—	—	—	—
ht2 (CAC)	—	0.125	0.123	0.165	0.87	—	—	—	—

Genotype distribution and P-value for logistic analysis of three alternative models (co-dominant, dominant and recessive model) controlling for age and sex as covariates are shown. p-values of haplotype associations were calculated using the algorithm developed by Schaid et al. (Haplo. Score), while controlling for age and sex as covariates. Haplotypes with frequency >0.05 are presented. UTR, untranslated region; ht, haplotype; OR, odds ratios; CI, confidence interval.

**2. IL-12A SNP와 B형 간염의 만성화**

대상 환자를 HBV 만성화군과 HBV 제거군으로 분류하고, IL-12A SNP와 HBV 만성화와의 관련성을 조사하였다. IL-12A exon 7 +6400 및 +6624 두 부위의 SNP와 3' UTR +7003 한 부위의 SNP와 양 군 간에 연관성을 확인하기 위하여 연령 및 성별을 보정한 후 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 IL-12A exon 7 +6400 및 +6624 두 부위 및 3' UTR +7003 한 부위의 SNP는 HBV 만성화군과 HBV 제거군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, +6400/+6624/+7003 haplotype에 따른 HBV 만성화 관련성 조사에서도 양 군 간에 유의한 차이점은 관찰되지 않았다(Table 2).

**3. IL-12A SNP와 간세포암종**

HBV 만성화군을 대상으로 간세포암종군과 비간세포암종군으로 분류하고, IL-12A SNP와 간세포암종과의 관련성을 조사하였다. 연령 및 성별을 보정한 후 시행한 로지스틱 회귀분석에서 IL-12A exon 7 +6400 부위의 SNP는 대립 유전자의 빈도수가 0.005로 낮아 분석 값이 도출되지 않았다. IL-12A exon +6624 부위의 SNP와 3' UTR +7003 한 부위의 SNP는 양 군 간에 유의한 차이점을 보이지 않았고, +6400/+6624/+7003 haplotype에 따른 HBV 감염 후 간세포암종 발생의 관련성 조사에서도 유의한 차이점은 관찰되지 않았다 (Table 3).

**고 찰**

B형 간염 바이러스(HBV) 감염은 아시아, 아프리카, 남유럽 및 라틴 아메리카에 만연하고 있고,<sup>14</sup> 국내에서도 가장

흔한 만성 간질환의 원인으로 알려져 있다.<sup>1</sup>

HBV 감염의 자연 경과의 다양성을 결정짓는 인자로 바이러스, 숙주, 환경 인자들이 서로 상호 작용하는 것으로 추측되고 있다. 최근 유전자 다형성을 포함한 숙주 요인이 HBV 감염의 자연 경과를 결정짓는 중요한 인자로 대두되고 있다. 한국인에서는 human leukocyte antigen (HLA)-DR13과 HBV 감염의 자연 경과와 연관성이 보고되었고,<sup>15</sup> TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 등 숙주의 면역체계에 연관 있는 사이토카인 유전자 다형성과 HBV 감염의 자연 경과와의 연관성에 대한 연구가 시도되었다.<sup>8,9,16</sup>

사이토카인은 복잡한 상호작용을 통해 숙주의 면역능에 영향을 미치게 된다. T-helper (Th) 1 사이토카인으로 알려져 있는 IL-2, IFN- $\gamma$  및 TNF- $\alpha$  등은 주로 세포 면역에 관여하며, 세포내 병원균으로부터 숙주를 보호하는 역할을 한다.<sup>4,5</sup>

IL-12는 주로 항원제공세포에서 생성되는 염증 사이토카인으로, NK 세포 및 T 세포를 활성화시켜 IFN- $\gamma$  분비를 유도하는 생물학적인 기능을 담당하고 있다.<sup>10</sup> 활성화된 IL-12는 IL-12p35와 IL-12p40의 두 가지 소단위로 구성되어 있고, 활성화된 이중이합체를 생성하기 위해서는 두 개의 유전자 모두가 발현되어야 한다.<sup>11</sup> IL-12는 IFN- $\gamma$ 의 분비를 유도하고 조절하는 상위 단계의 사이토카인으로 IFN- $\gamma$ 의 분비를 유도 및 조절함으로써 HBV 감염의 자연경과에 영향을 줄 것으로 판단된다. IFN- $\gamma$ 는 급성 감염 시 염증 반응을 증진시키는 대표적인 사이토카인으로, B형 간염바이러스에 감염된 세포의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> HBV 감염 후 자연 경과의 다양성은 IL-12의 유전자 다형성과 연관이 있을 가능성이 있고, IL-12p35와 IL-12p40 두 가지 소단위 중에서 IL-12의 속도 제한 단계인 IL-12p35의 유전자인 IL-12A의 유전자 다형성과 HBV 감염의 자연 경과와의 연

관성을 알아보고자 하였다.

이번 연구에서는 1,050명을 대상으로 single base primer extension assay (SNP ITTM)의 방법을 이용하여 IL-12A 유전자의 SNP 분석을 시행하여 IL-12A exon 7 +6400과 +6624 두 부위와 3' UTR +7003 한 부위에서 유전자 다형성을 확인하였고, 이들 IL-12A 유전자 다형성과 HBV 만성화 및 간세포암종 진행과의 상관관계를 분석하였다. 연령 및 성별을 보정 후 시행한 로지스틱 회귀 분석 결과 IL-12A SNP는 HBV 만성화 및 간암 진행에 영향을 미치지 않았고, 6400/+6624/+7003 haplotype에 따른 연관성 또한 유의한 차이를 보이지 않았다.

IL-12p35와 IL-p40 두개의 소단위는 진화론적으로 기원이 다르고, 이들의 발현은 독립적으로 조절된다. p40을 발현하지 않는 세포들에서 p35를 발현함을 볼 수 있고, 이는 두 개의 소단위의 기원이 다르다는 사실을 증명해 준다.<sup>17</sup> 그러나 생물학적으로 활성화된 이종이합체를 생성하기 위해서는 같은 세포 내에서 발현되어야 한다.<sup>18</sup> IL-12p35 단독으로는 활성화된 이종이합체를 생성할 수 없기 때문에, IL-12B의 유전자 다형성에 대한 영향을 고려하지 않을 경우, IL-12A 유전자 다형성 분석만으로는 정확한 IL-12A의 유전자 다형성과 HBV 감염의 자연 경과와의 연관성을 평가하기 어려우리라 생각한다. 또한 IL-12p40은 IL-12의 합성과 연관이 있을 뿐 아니라, T 세포가 Th1 T 세포로 분화하는 것을 활성화 시키고, Th2 T 세포로의 분화를 억제하여, Th1/Th2의 균형을 변화시켜 숙주의 면역능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> HCV 감염에서 IL-12B 유전자 다형성과 IFN- $\alpha$ 와 ribavirin 혹은 peglyated IFN- $\alpha$ 와 ribavirin의 치료 후 반응과의 상관성 연구에서, IL-12B 3' UTR +1188 부위의 유전자형에 따라 치료 후 재발률에 유의한 차이를 보임을 보고하였다.<sup>20</sup> HBV 감염의 자연경과와 IL-12B와의 유전자 다형성의 연관 관계에 대한 연구는 현재까지 보고되지 않았으나, 숙주의 면역계에서 IL-12B의 역할 및 HCV 감염에서 치료반응과 IL-12B 유전자 다형성과의 연관성 등으로 유추해 볼 때, IL-12B의 유전자 다형성도 HBV 감염의 자연 경과에 영향력이 있을 것으로 판단된다.

결론으로, 이번 연구를 통하여 IL-12A 단독의 유전자 다형성은 HBV 감염의 만성화 및 간세포암종 발생과 연관이 없음을 확인할 수 있었으나, IL-12가 IL-12p35와 IL-12p40의 이종이합체라는 점과, IL-12p40의 숙주의 면역계에 미치는 영향력 등을 고려했을 때, IL-12A 단독보다는 IL-12A와 IL-12B의 유전자 다형성을 동시에 고려하여, HBV 감염의 자연 경과에 따른 차이점을 확인하는 연구가 필요하다고 생각한다.

## 요 약

**목적:** B형 간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) 감염은 다양한 임상 경과를 갖는다. HBV 감염의 자연경과의 다양성의 원인으로 유전자 다형성을 포함한 숙주 요인을 들 수 있으며, 사이토카인은 숙주 면역능에 중요한 역할을 한다. 이번 연구는 HBV 감염 후의 자연 경과와 간세포암종 발생에서 interleukin (IL)-12A 유전자 다형성(single nucleotide polymorphisms, SNP)과의 상관성을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 2002년 3월부터 2004년 12월까지 외래를 내원한 HBV 만성화군 730명과 HBV 감염 후 자연 회복된 HBV 제거군 320명을 포함하여 총 1,050명을 대상으로 하였다. B형 간염의 만성화와 IL-12A의 유전자 다형성과의 관련성을 조사하기 위하여, HBV 만성화군과 HBV 제거군의 IL-12A SNP 및 haplotype에 따른 차이를 비교 분석하였고, 간세포암종 발생과 IL-12A의 유전자 다형성과의 관련성을 조사하기 위하여, HBV 만성화군을 간세포암종군과 비간세포암종군으로 나누어 IL-12A SNP 및 haplotype에 따른 차이를 비교 분석하였다. **결과:** IL-12A의 SNP는 IL-12A 유전자 변역 시작 부위로부터 +6400, +6624, +7003 부위에서 조사하였다. 대상 환자를 HBV 만성화군과 HBV 제거군으로 분류하고, IL-12A SNP와 HBV 만성화와의 관련성을 조사한 결과 IL-12A exon 7 +6400 및 +6624 두 부위 및 3' UTR +7003 한 부위의 SNP는 HBV 만성화군과 HBV 제거군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 +6400/+6624/+7003 haplotype에 따른 HBV 만성화 관련성 조사에서도 양 군 간에 유의한 차이점은 관찰되지 않았다. IL-12A SNP와 간세포암종과의 관련성을 조사한 결과 각각의 SNP 및 +6400/+6624/+7003 haplotype에 따른 HBV 감염 후 간세포암종 발생과의 연관성도 관찰되지 않았다. **결론:** IL-12A SNP 및 haplotype은 HBV 감염 진행 및 간세포암종 진행과는 무관함을 알 수 있었다. HBV 감염의 자연 경과에서 숙주의 유전적인 인자의 중요성을 인지하고, 향후 환자의 유전 소인에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 판단한다.

**색인단어:** B형 간염, Interleukin-12, 유전자 다형성

## 참고문헌

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Eng J Med* 1997; 337:1733-1745.
2. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Eng J Med* 1997;336:347-356.
3. Shimbo S, Zhang ZW, Qu JB, et al. Urban-rural comparison of HBV and HCV infection prevalence among adult women

- in Shangdong Province, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28:500-506.
4. Guidotti LG, Ando K, Hobbs MV, et al. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a non-cytolytic mechanism in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3764-3768.
  5. Rico MA, Quiroga JA, Subira D, et al. Hepatitis B virus-specific T-cell proliferation and cytokine secretion in chronic hepatitis B e antibody-positive patients treated with ribavirin and interferon alpha. *Hepatology* 2001;33:295-300.
  6. Romero R, Lavine JE. Cytokine inhibition of the hepatitis B virus core promoter. *Hepatology* 1996;23:17-23.
  7. Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, et al. Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2003;98:144-150.
  8. Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, et al. Association of TNF-alpha promoter polymorphism with the clearance of hepatitis B virus infection. *Hum Mol Genet* 2003;12:2541-2546.
  9. Cheong JY, Cho SW, Chung SG, et al. Genetic polymorphism of interferon-gamma, interferon-gamma receptor, and interferon regulatory factor-1 genes in patients with hepatitis B virus infection. *Biochem Genet* 2006;44:246-255.
  10. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:495-521.
  11. Ma X, Trinchieri G. Regulation of interleukin-12 production in antigen-presenting cells. *Adv Immunol* 2001;79:55-92.
  12. Snijders A, Hilkens CM, van der Pouw Kraan TC, Engel M, Aarden LA, Kapsenberg ML. Regulation of bioactive IL-12 production in lipopolysaccharide-stimulated human monocytes is determined by the expression of the p35 subunit. *J Immunol* 1996;156:1207-1212.
  13. Syvanen AC. From gels to chips: "minisequencing" primer extension for analysis of point mutations and single nucleotide polymorphism. *Hum Mutat* 1999;13:1-10.
  14. Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2003;9:641-644.
  15. Ahn SH, Han KH, Park JY, et al. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. *Hepatology* 2000;31:1371-1373.
  16. Cheong JY, Cho SW, Hwang IL, et al. Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1163-1169.
  17. Trinchieri G. Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes. *Blood* 1994;84:4008-4027.
  18. Gubler U, Chua AO, Schoenhaut DS, et al. Coexpression of two distinct genes is required to generate secreted bioactive cytotoxic lymphocyte maturation factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4143-4147.
  19. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3:133-146.
  20. Mueller T, Mas-Marques A, Sarrazin C, et al. Influence of interleukin 12B (IL 12B) polymorphisms on spontaneous and treatment-induced recovery from hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004;41:652-658.