

朴 京 淑 教授指導

碩士學位 請求論文

한국인 베체트병 환자의 만노즈-결합 렉틴
유전자의 다형성

**Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphisms in Korean
Patients with Behcet's Disease**

2004

誠信女子大學校 大學院

生物學科

閔 京

감사의 글

"사람을 향상시켜주는 것은 사랑입니다. (1 고린토 8:1)"

항상 부족하고 모자란 것 투성이었던 저에게 제 앞길을 열어주시고, 부족한 논문을 완성하기까지 세심한 지도와 관심으로 이끌어 주신 박경숙 교수님께 가장 먼저 감사의 말씀을 드리고 싶습니다. 그리고 부족한 논문을 바쁜 시간을 내주셔서 심사해주시고 논문은 자기의 작품이라고 하시며 힘을 주신 연세의료원 방동식 교수님과 서울대학교 병원 송영욱 교수님께도 감사를 드립니다.

성신에서의 6년간의 시간속에서 나의 길은 이곳이다 라고 확신과 자부심을 갖게 해주셨던 생물학과 오용자 교수님, 배인하 교수님, 김전일 교수님, 강혜순 교수님, 그리고 윤진호 교수님께 감사를 드립니다.

멀리 일본에서도 논문 잘 쓰라고 격려해주신 지원언니..무엇보다도 학위를 끝낼 수 있도록 항상 옆에서 힘과 용기를 넣어주신 너무도 고마운 정현언니와 궁금한 것이 생길 때마다 전화해도 항상 다정하게 받아주시고, 많은 도움을 주시고, 논문 잘쓰라고 격려해준 정수언니, 명진언니, 감사를 드리고 싶습니다. 2년 간의 대학원 생활중에 만날 때마다 환한 웃음을 짓게 해주었던 발생학 연구실의 원언니, 성아언니, 식물분류연구실의 성민언니, 화영언니, 은정이, 동물분류연구실의 태우오빠, 상언오빠, 생태학연구실의 정운언니, 경진언니, 선영이...그리고 사랑하는 우리 유전학연구실의 식구들 착한 미정이, 씩씩한 진선이, 다소곳한 희진이, 활기찬 정아, 그리고 막강한 막내들 진아, 나영, 진실이에게도 고맙다고 전하고 싶습니다.

학위과정 중에 항상 열심히 하라고 기도해주신 가톨릭 청년 성서모임 흥인식 마티아 신부님과 김 마리킷다 수녀님께도 감사드립니다. 논문쓴다고 잘 참여하지는 못했지만, 열심히 하라고 항상 응원해준 가톨릭 청년 성서모임 찬양부 민영언니, 승경언니, 정혜언니, 현정언니, 지현언니, 근화언니, 준화오빠, 세영오빠, 우방오빠, 원홍오빠, 언경이, 수연이, 연수실의 지은이, 나의 Exodus 기석오빠, 혜동언니, 열심히 학위과정 중인 지영이와 소중한 동생 태운이, 308, 317, 326, 333, 343, 351 봉사자분들..너무나 사랑합니다..그리고, 사랑하는 준철이와 지혜..모두모두 고맙다고 전하고 싶습니다.

항상 투정부리며 힘들다 해도 옆에 있는 것만으로도 힘이 되어준 나의 고마운 친구들..미연, 수진, 주연, 지혜, 은하, 나리, 은경에게도 너무 고맙다고 전하고 싶습니다.

한결 같은 사랑으로 끝까지 할 수 있다면서 믿어주고 이 끝까지 가도록 많은 기도와 응원을 해주신 사랑하는 아빠, 엄마, 그리고 기흥이..너무너무 감사합니다.

마지막으로 저의 모든 힘이신 하느님...

정말 감사합니다...그리고 사랑합니다.

論 文 概 要

만노즈-결합 렉틴 (Mannose-Binding Lectin, MBL)은 간에서 생성되는 혈장단백질로 감염원의 세포막표면 만노즈에 결합하여 보체를 활성화시켜서, 감염원을 중화시키거나, 옹소닌화 시키는 선천적 면역작용을 한다. *MBL2* 유전자의 promoter의 변이는 혈중 MBL 분비량에 변화를 일으키고, 엑손 1의 변이는 MBL 단백질의 Gly-X-Y 구조에 이상을 일으킨다. 이러한 MBL 혈중 농도와 구조적 변이는 감염성, 염증성 질병과 관계가 있다. *MBL2* 유전자의 promoter 부위와 구조적 이상을 일으키는 *MBL2* 유전자 다형성을 만성염증성질환인 베체트병 환자의 임상적인 특징과의 관계를 분석하였다. *MBL2* -550*G/*G형은 환자군에서 건강인에 비해 높게 나타났다 (35.4 % vs. 22.2 %, p=0.0035, OR=1.9, 95% CI=1.24-2.99). *MBL2G-221C*와 *MBL2C+4T*의 유전자 다형성은 베체트병 환자와 건강인 사이에서 차이가 없었다. 구조적인 이상을 초래하는 엑손 1의 변이인 *MBL2Arg52Cys*, *MBL2Gly54Asp*, *MBL2Gly57Glu*의 다형성을 베체트병 환자와 건강인에서 분석하였을 때 *MBL2Arg52Cys*과 *MBL2Gly57Glu*에서는 변이가 없었으며, *MBL2Gly54Asp*에서는 차이를 보이지 않았다. MBL의 양을 증가시키는 *MBL2* -550*G/*G형이 베체트병 환자에서 빈도가 높은 것으로 보아, 혈중 MBL의 증가로 보체가 더 활성화가 되고 염증매개체인 C3a, 그리고 C5a가 생성됨으로써 베체트병 환자에서 염증을 증가하는 것으로 생각된다.

Contents

논문 개요

서론 1

대상 및 방법 4

결과 및 토론 9

Tables 13

Reference

Abstract

서 론

만노즈 결합 렉틴 (Mannose-Binding Lectin, MBL)은 간에서 합성되는 혈장단백질로서 보체 C1q와 유사한 구조를 이루고 있으며, 96kd인 subunit가 총 6개가 있는 다중결합분자이다 (Turner, 1996; Jack *et al.*, 2001). MBL는 herpes simplex virus (HSV), *Streptococcus sanguis*, hepatitis C virus (HCV)와 같은 병원체의 표면에 mannose, *N*-acetylglucosamine, fucose, *N*-acetylmannosamine 등의 당을 인식하여 결합한 후 식균작용, 옵소닌화, 보체활성화를 유도한다 (Madsen *et al.*, 1995; Turner, 1996; Kilpatrick, 2002; Kielgast *et al.*, 2003; Mullighan *et al.*, 2000a). 혈중 MBL은 mannose-associated serine protease-2 (MASP 2) 와 복합체를 이룬 후 보체 C4를 자르고 잘린 C4b조각은 C2와 복합체를 형성하여 C3 convertase인 C4b2a를 형성한다 (Petersen *et al.*, 2001a; Thiel *et al.*, 2002; Thielens *et al.*, 2002; Jack *et al.*, 2001). MBL의 가장 주된 기능은 보체를 활성화시키는 것이다. 보체의 활성화로 인해 C4와 C3가 잘린 후 생긴 생성물인 C4b와 C3b가 병원체를 옵소닌시키거나 막 공격 복합체를 형성하여 직접적으로 감염원을 분해시키는 역할을 하는 선천적인 면역반응을 유도한다.

MBL2 (OMIM 154545)유전자는 10번 염색체 장완의 11.2-21에 위치하고 있으며 4개의 엑손으로 구성되어 있다. 엑손 1은 신호전달 펩타이드인 cysteine-rich 부위와 collagen-like 부위의 일부분으로 구성되어 있다. 엑손 2는 남아있는 collagen-like domain 부분이며, 엑손 3은 'neck-region'이라 부르며, α -helical coiled-coil 부분으로 되어있다. 엑

손 4는 탄수화물 인식 부위 (carbohydrate recognition domain, CRD)로 구성되어 있다 (Madsen *et al.*, 1998; Minchinton *et al.*, 2002; Turner, 1996). 엑손 1에는 C223T (*Arg52Cys*, A/D variants), G230A (*Gly54Asp*, A/B variants), 그리고 G239A (*Gly57Glu*, A/C variants)에 변이가 존재한다 (Madsen *et al.*, 1994; Turner, 1996). 이들 변이는 엑손 1의 Gly-X-Y 구조를 파괴하거나, N-terminal에 disulphide 결합을 추가하여 기본적인 MBL 단백질 구조에 변형을 일으킨다. Promoter의 -550과 -221 부위에 G에서 C로 바뀌는 다형성이 있는데, 이 다형성은 혈중 MBL의 양에 영향을 준다고 알려져 있다. 5'-UTR의 +4 부위에 C에서 T로 변하는 다형성이 존재한다 (Ip *et al.*, 2000). *MBL2* 유전자의 엑손 1과 promoter 부위는 비평형상태로 강하게 연결이 되어있는데, HYPA, HYPD, LYPA, LXPA, LYQA, LYPB, 그리고 LYQC의 7가지의 haplotype이 알려져 있다 (Madsen *et al.*, 1998; Petersen *et al.*, 2001b; Madsen *et al.*, 1995; Matsushita *et al.*, 2001). -550^*G , -221^*G haplotype은 가장 높은 혈중 MBL의 양에 관련이 있고, -550^*C , -221^*C haplotype은 중간 양에, -550^*C , -221^*C haplotype은 가장 낮은 MBL의 양에 관련이 있다 (Madsen *et al.*, 1995; Wang *et al.*, 2001).

베체트병 (Behcet's disease; BD, OMIM 109650)은 한국, 일본을 포함한 극동 아시아, 터키와 그리스, 스페인 등의 지중해 연안 지역에서 특징적으로 높은 빈도로 발병하는 전신성 재발성 만성 염증성 복합질환이다 (Bang *et al.*, 2001; Sakane *et al.*, 1999). 베체트병은 주로 눈과 점막성 표피 조직에 염증이 반복적이고 만성적으로 나타나며, 그 외 중추신경계, 소화기계 및 관절염 등의 전신 증상을 동반한다. 베체트병의 병인은 헤르페스 바이러스 감염, 연쇄상 구균 항원에 대한 알레르기 및 자가

면역 설 등이 거론되고 있으나 아직 명확하게 규명되어 있지는 않다 (Bang *et al.*, 2001, 2003; Chang *et al.*, 2003; Sakane *et al.*, 1999; Saylor *et al.*, 1999; Verity *et al.*, 2003). 그러나 유전적 원인으로 조직 적합 항원 (Human Leukocyte Antigen, HLA)의 유전자, *HLA-B51*과 *MICA*06*, *ICAM1K469E*, *FV Leiden*등과 같은 유전자가 연관이 있는 것으로 보이고 있다 (Gonzalez-Escribano *et al.*, 1998; Mizuki *et al.*, 1997; Park *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2003; Verity *et al.*, 1998).

이 연구에서는 선천적인 면역반응을 하는 *MBL2*의 유전자의 다형성을 베체트병 환자의 임상적인 특징과 비교하여 한국인 베체트병의 발병의 유전적 소인으로 *MBL2* 유전자의 susceptibility를 분석한다.

대상 및 방법

대상

연세대학교 세브란스 병원 베체트 병 특수클리닉의 베체트병 환자 195명의 혈액과 건강인 203명의 혈액에서 분리한 buffy coat에서 genomic DNA를 QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, CA, USA)를 이용하여 추출하였다. 베체트병 환자는 International Study Group for Behcet's Disease (ISGBD, 1990)와 Shimizu의 분류법 (Mizushima *et al.*, 1988)을 기준으로 진단하였다.

MBL2 유전자 다형성 분석

*MBL2*의 유전자 코돈 54에서 보이는 다형성 분석은 PCR-RFLP 방법으로, 15 ng의 genomic DNA를 10 × reaction buffer (100 mM Tris-HCl, 400 mM KCl, 15 mM MgCl₂, pH 9.0), 10 μM dNTP와 0.75 U의 *Taq* DNA polymerase (Bioneer, Korea)의 혼합물과 함께 Perkin-Elmer 9600 (Perkin Elmer Biosystems, Foster City, CA, USA)에서 각각 증폭하였다. Primer는 *MBL2* 54F : 5'-GTA GGA CAG AGG GCA TGC TC-3', *MBL2* 54R : 5'-CAG GCA GTT TCC TCT GGA AGG-3' (Bioneer, Korea)를 사용하였다. 증폭조건으로 코돈 54는 94 °C에서 4분간 변성 후 94 °C 30초, 64 °C 1분, 72 °C 50초에서 30회 반복 후 마지막으로 72 °C에서 4분간 진행하였다. 증폭된 코돈 54의

DNA에 1 U *BanI* (NEB, Beverly, MA)를 처리하여 37 °C에서 overnight한 후에 5% polyacrylamide gel에서 전기영동하여 확인하였다. 코돈 54에서 *BanI* 제한효소 부위를 갖는 *MBL2 54*Gly*는 245/84 bp로, *BanI* 제한효소 부위를 갖지 않는 *MBL2 54*Asp*는 329 bp로 나뉜다 (Matsushita *et al.*, 1998a).

코돈 57에서 보이는 유전자 다형성 분석을 위해 코돈 54에서 사용한 primer를 사용하였고, 증폭이 끝난 DNA에 1 U의 *MboII* (NEB, Beverly, MA)를 처리하여 37°C에서 overnight한 후 5% polyacrylamide gel에서 전기영동하였다. 코돈 57에서 *MboII* 제한효소 부위를 갖는 *MBL2 57*Glu*는 266/63 bp로, *MboII* 제한효소 부위를 갖지 않는 *MBL2 57*Gly*는 329 bp로 나타난다 (Matsushita *et al.*, 1998a).

코돈 52에서 보이는 유전자 다형성을 분석하기 위하여 SDM-PCR RFLP방법을 사용하였다. 15 ng의 genomic DNA를 10 × reaction buffer (100 mM Tris-HCl, 400 mM KCl, 15 mM MgCl₂, pH 9.0), 10 μM dNTP와 0.75 U의 *Taq* DNA polymerase (Bioneer, Korea)의 혼합물을 증폭하였다. Primer는 *MBL2 52F* : 5'-CTA CAA CGG CTT CCC AGG CAA AGA CGC G-3', *MBL2 52R* : 5'-AGG ATC CAG GCA GTT TCC TCT GGA AGG-3' (Bioneer, Korea)를 사용하였다. 증폭조건으로 코돈 52는 94 °C에서 1분간 변성 후 94 °C 20초, 55 °C 50초, 72 °C 20초에서 30회 반복 후 마지막으로 72 °C에서 5분간 진행하였다. 증폭된 코돈 52의 DNA에 1 U *HhaI* (NEB, Beverly, MA)를 처리하여 37 °C에서 overnight한 후에 8% polyacrylamide gel에서 전기영동하였다. 코돈 52에서 *HhaI* 제한효소 부위를 갖는 *MBL2 52*Arg*는 100/25 bp로 나타난다. 증폭된 코돈 52의 DNA에 1 U *MluI* (NEB, Beverly,

MA)를 처리하여 37 °C에서 overnight한 후에 8% polyacrylamide gel에서 전기영동하였다. 코돈 52에서 *MluI* 제한효소 부위를 갖는 *MBL2* 52**Cys*는 100/25 bp로 나타난다 (Madsen *et al.*, 1994).

Promoter -550 부위의 유전자 다형성을 분석하기 위하여 PCR-RFLP방법을 사용하였다. 15 ng의 genomic DNA를 10 × reaction buffer (100 mM Tris-HCl, 400 mM KCl, 15 mM MgCl₂, pH 9.0), 10 μM dNTP와 0.75 U의 *Taq* DNA polymerase (Bioneer, Korea)의 혼합물을 증폭하였다. Primer는 *MBL2* -550F : 5'-GGG GCT AGG CTG CTG AGG TTT C-3', *MBL2* -550R : 5'-TTG CTT CCC CTT GGT GTT GTA-3' (Bioneer, Korea)를 사용하였다. 증폭조건으로 promoter -550은 94 °C에서 4분간 변성 후 94 °C 30초, 63 °C 20초, 72 °C 40초에서 35회 반복 후 마지막으로 72°C에서 4분간 진행하였다. 증폭된 Promoter -550의 DNA에 1 U *AccI* (NEB, Beverly, MA)를 처리하여 37 °C에서 overnight한 후에 8% polyacrylamide gel에서 전기영동하였다. Promoter -550에서 *AccI* 제한효소 부위를 갖는 *MBL2* -550**C*는 239/22 bp로, *AccI* 제한효소 부위를 갖지 않는 *MBL2* -550**G*는 261 bp로 나타난다 (Tsutsumi *et al.*, 2001).

Promoter -221 부위의 유전자 다형성을 분석하기 위하여 PCR-SSP방법을 사용하였다. 15 ng의 genomic DNA를 10 × reaction buffer (100 mM Tris-HCl, 400 mM KCl, pH 9.0), 10 μM dNTP와 0.75 U의 *Taq* DNA polymerase (Bioneer, Korea)의 혼합물에 *MBL2* -221**G*와 *MBL2* -221**C*의 각각 다른 농도의 MgCl₂ (1.4 mM 그리고 2.5 mM)를 혼합하여 증폭하였다. Primer는 *MBL2* -221G F : 5'-CCT GCC AGA AAG TAG AGA GG-3', *MBL2* -221G R : 5'-CTG GAA

GAC TAT AAA CAT GCT TTC C-3', *MBL2 -221C* F : 5'-CCT GCC AGA AAG TAG AGA GG-3', *MBL2 -221C* R : 5'-GGA AGA CTA TAA ACA TGC TTT CG-3' (Bioneer, Korea)를 사용하였다. 증폭조건으로 promoter -221은 95 °C에서 10분간 변성 후 94 °C 30초, 59 °C 30초, 72 °C 45초에서 30회 반복하였다. *MBL2 -221*G* 대립인자가 있을 경우 443 bp에서 나타나며, *MBL2 -221*C* 대립인자가 있을 경우 440 bp에서 나타난다 (Steffensen *et al.*, 2000).

5'-UTR의 +4부위의 유전자 다형성을 분석하기 위해 SDM-PCR RFLP방법을 사용하였다. 15 ng의 genomic DNA를 10 × reaction buffer (100 mM Tris-HCl, 400 mM KCl, 15 mM MgCl₂, pH 9.0), 10 μM dNTP와 0.75 U의 *Taq* DNA polymerase (Bioneer, Korea)의 혼합물을 증폭하였다. Primer는 *MBL2 +4C* F : 5'-CAG ATT GTA GGA CAG AGG GCG AGC T-3', *MBL2 +4T* F : 5'-CAG ATT GTA GGC ACG AGG GCA AGC T-3', *MBL2 +4C/T* R : 5'-CAC CAT ACT CAG GAG AAG GC-3' (Bioneer, Korea)를 사용하였다. 증폭조건으로 5'-UTR *MBL2 +4*C*는 94 °C에서 4분간 변성 후 94 °C 30초, 55 °C 30초, 72 °C 1분에서 35회 반복 후 마지막으로 72 °C에서 4분간 진행하였다. 5'-UTR *MBL2 +4*T*는 94 °C에서 4분간 변성 후 94 °C 30초, 55 °C 30초, 72 °C 40초에서 40회 반복 후 마지막으로 72 °C에서 4분간 진행하였다. 증폭된 5'-UTR의 DNA에 1 U *SacI*과 1 U *HindIII* (NEB, Beverly, MA)를 처리하여 37 °C에서 overnight한 후에 8% polyacrylamide gel에서 전기영동하였다. 5'-UTR의 *SacI* 제한효소 부위를 갖는 *MBL2 +4*C*는 110/26 bp로 나타나며, 5'-UTR *HindIII* 제한효소 부위를 갖는 *MBL2 +4*T*는 110/26 bp로 나타난다 (Madsen *et*

al., 1995).

통계분석

베체트병 환자와 건강인과의 유의성은 SAS v 8.1을 사용하여 χ^2 방법과 Fisher exact 방법으로 검정하였고, haplotype은 EH plus program을 사용하여 분석하였다 (Zhao *et al.*, 2000).

결과 및 토론

베체트병 환자의 *MBL2* 유전자 다형성을 분석한 결과 *MBL2* -550*G/G 유전자형이 베체트병 환자에서 35.4%로 건강인의 22.2%보다 유의성 있게 높은 빈도를 보였다 (p=0.0035, OR=1.9, 95% CI=1.24-2.99) (Table 1). 그러나 *MBL2* -221*G의 대립인자빈도 (0.903 vs. 0.903)와 *MBL2* +4*C (0.923 vs. 0.955)의 대립인자 빈도는 베체트병 환자와 건강인에서 차이를 보이지 않았다. *MBL2* -550의 유전자형들과 베체트병 환자의 임상특징별로 보았을 때, *MBL2* -550*G/G 유전자형은 혈관염과 안질환, 관절염, 중추신경계 이상 등 모든 증상에서 증가하였다 (Table 2). *MBL2* 유전자의 구조적인 이상을 초래하는 엑손 1의 유전자 다형성을 분석한 결과, *MBL2* 52와 57의 변이형인 *MBL2* 52*Cys과 *MBL2* 57*Glu 유전자형은 환자군과 건강인에서 모두 발견되지 않았다. Glycine이 Aspartic acid로 바뀌는 코돈 54의 유전자 다형성은 환자군과 건강인에서 *MBL2* 54*Gly 대립인자 빈도가 0.754와 0.771로 차이가 없었다. 이러한 결과로 베체트병이 MBL 구조 이상에 따른 기능손실로 인한 것은 아니라고 생각된다.

MBL2 유전자 다형성은 MBL의 구조와 기능에 이상을 초래하여 혈중 MBL의 양과 보체 활성화에 영향을 미친다. 자가면역질환으로 알려진 류마티스성 관절염 (Rheumatoid Arthritis, RA)와 전신성 홍반성 낭창 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE)에서 *MBL2* 유전자의 다형성이 연관이 있다는 연구보고가 있다 (Baxter *et al.*, 2001; Garred *et al.*,

1999; Jack *et al.*, 1997; Malik *et al.*, 2003; Mullighan *et al.*, 2000b; Huang *et al.*, 2003; Ip *et al.*, 2000; Stanworth *et al.*, 1998). *MBL2* 유전자의 변이형이 증가할 수록 RA와 SLE에 걸릴 확률이 높아진다고 보고가 있으며, 혈중 MBL의 양이 감소할수록 HIV와 HCV 감염 등에도 연관이 되어있다고 알려져 있다 (Thomas *et al.*, 1996; Song *et al.*, 2003; Matsushita *et al.*, 1998b; Malik *et al.*, 2003; Loch *et al.*, 2003; Kilpatrick 2003; Huang *et al.*, 2003, Heggelund *et al.*, 2003). 이러한 이유는 *MBL2* 유전자의 변이로 인해 감염원을 옹소닌화 시키는 MBL 단백질의 구조에 이상이 생기고 면역계의 보체를 활성화 시키는 조절을 잘 하지 못하기 때문으로 알려져 있다. 그러나, 이 연구에서는 *MBL2* -550*G/G 유전자형의 빈도가 환자군에서 건강인에 비해 유의하게 높게 나왔다. *MBL2* -550*G의 유전자는 혈중 MBL의 양을 높게 한다고 알려져 있다 (Garred *et al.*, 1992; Matsushita *et al.*, 1998b; Garred *et al.*, 2003; Kilpatrick *et al.*, 2002). 이 실험의 결과로 MBL의 과다발현은 보체를 더욱 활성화시키고 이 과정이 진행되면서 염증매개체인 C3a와 C5a가 생성되어 베체트병 환자에서 만성염증성인 질환으로 나타나는 것으로 생각이 된다.

MBL2 엑손 1의 유전자 다형성은 민족에 따른 특이성이 있다 (Table 4). 한국인 *MBL2* 54*Asp의 대립인자 빈도는 0.23으로 Caucasian의 *MBL2* 54*Asp 대립인자빈도 (0.11-0.12) 보다 높으며, 일본인의 *MBL2* 54*Asp 대립인자빈도 (0.16-0.27)과 비슷하다 (Hakozaki *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2001; Tsutsumi *et al.*, 2001; Matsushita *et al.*, 1998a). 그러나 *MBL2* 57*Glu의 대립인자 빈도는 한국인을 포함한 아시아인과 Caucasian에서는 나타나지 않으나 아프리카 인에서는

0.23-0.26의 빈도로 나타난다 (Alan *et al.*, 1998; Madsen *et al.*, 1994; Lipscombe *et al.*, 1992; Steffensen *et al.*, 2000). *MBL2 52^{*}Cys*의 대립인자 빈도는 아프리카인 (0.05)과 Caucasian (0.05-0.11)으로 나타난다 (Crosdale *et al.*, 2000; Foley *et al.*, 2000; Rector *et al.*, 2001; Alan *et al.*, 1994).

*MBL2*의 haplotype 또한 민족에 따른 특이성이 나타난다 (Table 5). 한국인의 HYPA haplotype 빈도는 0.44로 일본인과 비슷하나 (Matsushita *et al.*, 1998b) 에스키모인 (0.81-0.83)보다 낮으며 (Madsen *et al.*, 1998), Caucasian (0.31-0.33)과 아프리카인 (0.06-0.08) 보다는 높았다 (Madsen *et al.*, 1995, 1998). 그러나 파라과이 원주민인 Chiriguano (0.54)와 칠레원주민인 Mapuche (0.38)은 같은 남미인이지만 HYPA haplotype의 빈도가 차이가 있었다 (Madsen *et al.*, 1998). HYPD haplotype은 *MBL2 52^{*}Cys* 대립인자 빈도가 있었던 Caucasian (0.05-0.06)과 아프리카인 (0.04)에서 나타났다 (Madsen *et al.*, 1995). Promoter -550의 변이형에 의한 haplotype의 빈도는 코돈의 다형성에 따라 그 빈도가 달라진다. 에스키모인에서 LYA의 빈도가 0.04로 나타났고, 한국인과 일본인에서 0.24와 0.23의 빈도로 나타났다 (Matsushita *et al.*, 1998b). 그리고 Caucasian에서 0.23으로 나타났으며 (Madsen *et al.*, 1995), 아프리카인 케냐와 모잠비크에서 0.38과 0.57의 빈도로 나타나 (Madsen *et al.*, 1998), 적도를 기준으로 아래로 내려갈수록 그 빈도가 높아졌다. 그러나 남미의 칠레 원주민 (0.08)과 파라과이의 원주민 (0.03)에서는 에스키모인의 빈도와 비슷했다 (Madsen *et al.*, 1998). LYB haplotype의 빈도는 에스키모인에서 0.09에서 0.12의 빈도로 나타났고 (Madsen *et al.*, 1998), 한국인에서는 0.23, 일본인에서

는 0.22로 나타났다 (Matsushita *et al.*, 1998). Caucasian에서는 0.11-0.13의 빈도로 나타났으나 (Madsen *et al.*, 1995) 아프리카 인에서는 거의 나타나지 않았다 (0.0-0.02) (Madsen *et al.*, 1998). 그러나 남미의 원주민에서는 칠레의 원주민의 경우 0.46, 파라과이의 원주민에서는 0.42의 빈도로 나타나 (Madsen *et al.*, 1998) 태평양을 중심으로 각 민족별로 haplotype의 빈도에 차이가 있었다. 코돈 57의 변이형 대립인자, *MBL2* 57**Glu*를 가지고 있는 haplotype의 빈도는 코돈 57의 변이형 대립인자가 높은 빈도로 나타났던 아프리카인에서 나타났으나 (0.24-0.30) (Madsen *et al.*, 1998), 다른 민족에서는 거의 나타나지 않았다. promoter -550과 -221 두 부위에 변이형이 있는 LX haplotype의 빈도는 아프리카인으로 갈수록 높은 빈도를 보였다.

베체트병은 여러 가지 병인이 혼합되어 나타나는 질환이다. *HLA B51*과 *ICAM1K469E*, 그리고 *MICA*06*과 같은 유전적인 요인과 환경적인 요인이 베체트병과 연관이 되어있는 것으로 보고되었다. 이 실험에서는 *MBL2* -550**G/G* 유전자형의 빈도가 환자군에서 높게 나오는 것으로 관찰이 되었다. *MBL2*의 유전자 다형성과 지금까지 알려진 유전적인 요인이 한국인 베체트병 환자에서 어떤 영향을 미치는 지 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Table 1. Genotypes and allele frequencies of *MBL2* in Korean patients with BD

	BD n (%)	Controls n (%)	p-value	OR (95% CI)
<i>MBL2G-550C</i>				
<i>MBL2 -550*G/*G</i>	69 (35.4)	45 (22.2)	0.0035 ¹	1.9 (1.24-2.99)
<i>MBL2 -550*G/*C</i>	89 (45.6)	103 (50.7)		
<i>MBL2 -550*C/*C</i>	37 (19.0)	55 (27.1)		
	195 (100.0)	203 (100.0)		
<i>MBL2 -550*G</i>	0.582	0.475		
<i>MBL2G-221C</i>				
<i>MBL2 -221*G/*G</i>	159 (81.5)	166 (81.8)		
<i>MBL2 -221*G/*C</i>	34 (17.4)	35 (17.2)		
<i>MBL2 -221*C/*C</i>	2 (1.1)	2 (1.0)		
	195 (100.0)	203 (100.0)		
<i>MBL2 -221*G</i>	0.903	0.903		
<i>MBL2C+4T</i>				
<i>MBL2 +4*C/*C</i>	166 (85.1)	185 (91.1)		
<i>MBL2 +4*C/*T</i>	28 (14.4)	18 (8.9)		
<i>MBL2 +4*T/*T</i>	1 (0.5)	0 (0.0)		
	195 (100.0)	203 (100.0)		
<i>MBL2 +4*C</i>	0.923	0.955		

¹*MBL2 -550 *G/*G* vs. **G/*C* plus **C/*C* between BD patients and controls

Table 2. Genotype frequencies of *MBL2G-550C* in Korean patients with BD

	n	*G/*G n (%)	*G/*C n (%)	*C/*C n (%)	*G	p-value ¹	OR	95% CI
Control	203	45 (22.2)	103 (50.7)	55 (27.1)	0.475			
Patients with BD	195	69 (35.4)	89 (45.6)	37 (19.0)	0.582	0.0035	1.9	1.24-2.99
with vasculitis	43	17 (39.5)	16 (37.2)	10 (23.3)	0.581	0.0172	2.3	1.14-4.06
without vasculitis	152	52 (34.2)	73 (48.0)	27 (17.8)	0.582	0.0118	1.8	1.14-2.92
with ocular lesions	151	50 (33.1)	71 (47.0)	30 (19.9)	0.566	0.0215	1.7	1.08-2.79
without ocular lesions	44	19 (43.2)	18 (40.9)	7 (15.9)	0.636	0.0039	2.7	1.34-5.28
with arthritis	112	37 (34.2)	50 (44.7)	25 (22.3)	0.549	0.0354	1.7	1.04-2.90
without arthritis	83	33 (39.8)	38 (45.8)	12 (14.5)	0.626	0.0024	2.3	1.34-4.02
with CNS	10	5 (50.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	0.750	0.0570	3.5	0.97-12.67
without CNS	185	64 (34.6)	84 (45.4)	37 (20.0)	0.572	0.0065	1.9	1.19-2.91
with GI	11	3 (27.3)	5 (45.4)	3 (27.3)	0.500	0.7131	1.3	0.34-5.17
without GI	184	66 (35.8)	84 (45.7)	34 (18.5)	0.586	0.0029	2.0	1.26-3.07

¹*MBL2 -550* *G/*G vs. *G/*C plus *C/*C between BD patients and controls

CNS : central nervous system

GI : gastrointestinal

Table 3. Genotype and allele frequencies of the *MBL2* Exon 1 in Korean patients with BD

Table 4. Allele frequencies of *MBL2* Exon 1 variants in different ethnic populations

	BD n (%)	Controls n (%)
<i>MBL2</i> Arg52Cys		
<i>MBL2</i> 52*Arg/*Arg	195 (100.0)	203 (100.0)
<i>MBL2</i> 52*Arg/*Cys	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>MBL2</i> 52*Cys/*Cys	0 (0.0)	0 (0.0)
	<u>195 (100.0)</u>	<u>203 (100.0)</u>
<i>MBL2</i> 52*Arg	1.000	1.000
<i>MBL2</i> Gly54Asp		
<i>MBL2</i> 54*Gly/*Gly	113 (57.9)	119 (58.6)
<i>MBL2</i> 54*Gly/*Asp	68 (34.9)	75 (36.9)
<i>MBL2</i> 54*Asp/*Asp	14 (7.2)	9 (4.5)
	<u>195 (100.0)</u>	<u>203 (100.0)</u>
<i>MBL2</i> 54*Gly	0.754	0.771
<i>MBL2</i> Gly57Glu		
<i>MBL2</i> 57*Gly/*Gly	195 (100.0)	203 (100.0)
<i>MBL2</i> 57*Gly/*Glu	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>MBL2</i> 57*Glu/*Glu	0 (0.0)	0 (0.0)
	<u>195 (100.0)</u>	<u>203 (100.0)</u>
<i>MBL2</i> 57*Gly	1.000	1.000

	n	<i>MBL54*Asp</i>	<i>MBL52*Cys</i>	<i>MBL57*Glu</i>	Reference
Asian					
Korean	203	0.23	0.0	0.0	this study
Japanese	260	0.16	nt ¹	nt	Hakozaki <i>et al.</i> , 2002
	243	0.26	nt	nt	Wang <i>et al.</i> , 2001
	50	0.21	0.0	0.0	Sasaki <i>et al.</i> , 2000
	129	0.17	0.0	0.0	Tsutsumi <i>et al.</i> , 2001
	218	0.26	0.0	0.0	Matsushita <i>et al.</i> , 1998a
Chinese	196	0.12	0.0	0.0	Ip <i>et al.</i> , 2000
	123	0.11	nt	nt	Lipscombe <i>et al.</i> , 1992
Eskimo	73	0.13	0.0	0.0	Alan <i>et al.</i> , 1998
Caucasian	98	0.17	nt	nt	Lipscombe <i>et al.</i> , 1992
	114	0.14	nt	nt	Stanworth <i>et al.</i> , 1998
	169	0.18	nt	0.04	Werth <i>et al.</i> , 2002
	123	0.13	0.05	0.0	Alan <i>et al.</i> , 1998
Dane	100	0.14	0.09	0.02	Steffensen <i>et al.</i> , 2000
English	54	0.12	0.07	0.01	Crosdale <i>et al.</i> , 2000
	164	0.11	0.02	0.09	Foley <i>et al.</i> , 2000
Flemish	308	0.11	0.07	0.02	Rector <i>et al.</i> , 2001
African	56	0.03	0.05	0.23	Alan <i>et al.</i> , 1998
East African	42	nt	nt	0.25	Madsen <i>et al.</i> , 1994
Gambian	199	nt	nt	0.26	Lipscombe <i>et al.</i> , 1992

¹nt : not tested

Table 5. *MBL2* haplotypes in different ethnic populations

Group	n	HYP A	HYP D	LYQA	LYP A	LYP B	LYQC	LXP A	Reference
Korean	203	0.44	0.0	0.04	0.20	0.23	0.0	0.09	this study
Japanese	218	0.44(HYA)	0.0	0.23(LYA)		0.22(LYB)	0.0(LYC)	0.11(LXA)	Matsushita <i>et al.</i> , 1998b
Eskimo	72	0.81	0.0	0.04		0.12	0.0	0.03	Madsen <i>et al.</i> , 1998
	69	0.83(HYA)	0.0	0.0	0.04	0.09(LYB)	0.0(LYC)	0.03(LXA)	Madsen <i>et al.</i> , 1995
Danish	250	0.31	0.06	0.19	0.04	0.11	0.03	0.26	"
Caucasian	120	0.33(HYA)	0.05(HYD)	0.23(LYA)		0.13(LYB)	0.03(LYC)	0.24(LXA)	"
Africans	61	0.08(HYA)	0.0(HYD)	0.39(LYA)		0.0(LYB)	0.30(LYC)	0.23(LXA)	"
Kenya	61	0.08	0.04	0.25	0.13	0.02	0.24	0.24	Madsen <i>et al.</i> , 1998
Mozambique	154	0.06	0.0	0.27	0.30	0.0	0.24	0.13	"
Chiriguanos	43	0.54	0.0	0.01	0.02	0.42	0.0	0.01	"
Mapuche	25	0.38	0.0	0.0	0.08	0.46	0.04	0.04	"

Reference

Alan R, Ezekowitz B. (1998) Genetic heterogeneity of mannose-binding proteins ; The Jekyll and Hyde of innate immunity? *Am J Hum Genet.* 62 : 6-9

Bang D, Lee JH, Lee ES, Lee S, Choi JS, Kim YK, Cho BK, Koh JK, Won YH, Kim NI, Park SD, Ahn HJ, Lee YW, Wang HY, Lee WW, Eun HC, Song ES, Lee SW, Lee CW, Lee CJ, Park JH, Song YW, Kim ST, Kim CY, Park JK, and Kwon KS. (2001) Epidemiologic and clinical survey of Behcet's disease in Korea : the first multicenter study. *J Korean Med Sci.* 16:615-8

Bang D, Oh SH, Lee KH, Lee ES, and Lee S. (2003) Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *J Korean Med Sci.* 18:231-5

Baxter N, Sumiya M, Cheng S, Erlich H, Regan L, Simons A, and Summerfield A. (2001) Recurrent miscarriage and variant alleles of mannose binding lectin, tumour necrosis factor and lymphotoxin α genes. *Clin Exp Immunol.* 126:529-534

Bergmann OJ, Christiansen M, Laursen I, Bang P, Hansen NE, Ellegaard J, Koch C, and Andersen V. (2003) Low levels of mannose-binding lectin do not affect occurrence of severe infections or duration of fever in acute myeloid leukemia during remission induction therapy. *Eur J Haematol.*

70:91-97

Chang HK, and Kim SY. (2003) Survey and validation of the criteria for Behcet's disease recently used in Korea: a suggestion for modification of the international study group criteria. *J Korean Med Sci.* 18:88-92

Crosdale DJ, Ollier WER, Thomson W, Dyer PA, Jensenius J, Johnson RWG, and Poulton KV. (2000) Mannose binding lectin (MBL) genotype distributions with relation to serum levels in UK caucasoids. *Eur J Immunogenet.* 27:111-117

Foley PJ, Mullighan CG, McGrath DS, Pantelidis P, Marshall S, Lympny PA, Welsh KI, and du Bois RM. (2000) Mannose-binding lectin promoter and structural gene variants in sarcoidosis. *Eur J Clin Invest.* 30:549-552

Garred P, Thiel S, Madsen HO, Ryder LP, Jensenius JC, and Svejgaard A. (1992) Gene frequency and partial protein characterization of an allelic variants of mannan binding protein associated with low serum concentrations. *Clin Exp Immunol.* 90:517-521

Garred P, Madsen HO, Hofmann Bo, Pedersen C, Gerstoft J, and Svejgaard A. (1997) Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet.* 349:236-240

Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A,

Andersen V, and Jacobsen S. (1999) Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 42:2145-2152

Garred P, Larsen F, Madsen HO, and Koch C. (2003) Mannose-binding lectin deficiency-revisited. *Mol Immunol.* 40:73-84

Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez MR, Walter K, Sanchez-Roman J, Garcia-Lozano JR, and Nunez-Roldan A. (1998) Association of HLA-B51 subtypes and Behcet's disease in Spain. *Tissue Antigen* 42:78-80

Hakozaki Y, Yoshiba M, Sekiyama K, Seike E, Iwamoto J, Mitani K, Mine M, Morizane T, Ohtani K, Suzuki Y, and Wakamiya N. (2002) Mannose-binding lectin and the prognosis of fulminant hepatic failure caused by HBV infections. *Liver.* 22:29-34

Heggelund L, Mollnes TE, Ueland T, Christophersen B, Aukrust P, and Fröland SS. (2003) Mannose-binding lectin in HIV Infection : Relation to disease progression and highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 32:354-361.

Horiuchi T, Tsukamoto H, Morita C, Sawabe T, Harashima S, Nakashima H, Miyahara H, Hashimura C, and Kondo M. (2000) Mannose binding lectin (MBL) gene mutation is not a risk factor for systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) in Japanese. *Genes Immun.* 1:464-466

Huang YF, Wang W, Han JY, Wu XW, Zhang ST, Liu CJ, Hu QG, Xiong P, Hamvas RMJ, Wood N, Gong FL, and Bittles AH. (2003) Increased frequency of the mannose-binding lectin LX haplotype in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *Eur J Immunogenet.* 30:121-124

Ip WK, Lau YL, Chan SY, Mok CC, Cahn D, Tong KK, and Lau CS. (2000) Mannose-binding lectin and rheumatoid arthritis in southern Chinese. *Arthritis Rheum.* 43:1679-1689

International study group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. (1990) *Lancet.* 335: 1078-80

Jack D, Bidwell J, Turner M, and Wood N. (1997) Simultaneous genotyping for all three known structural mutations in the human mannose-binding lectin gene. *Hum Mutat.* 9:41-46

Jack DL, Klein Nj, and Turner MW. (2001) Mannose-binding lectin : targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis. *Immunological Review.* 180:86-99

Kielgast S, Thiel S, Henriksen TB, Bjerke T, Olsen J, and Jensenius JC. (2003) Umbilical cord mannan-binding lectin and infections in early childhood. *Scand J Immunol.* 57:167-172

Kilpatrick DC. (2002) Mannan-binding lectin and its role in innate

immunity. *Transfusion Medicine*. 12:335-351

Kilpatrick DC, Delahooke TES, Koch C, Turner ML, and Hayes PC. (2003) Mannan-binding lectin and hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol*. 132:92-95

Kim EH, Mok JW, Bang D, Lee ES, Lee S, and Park KS. (2003) Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci*. 18: 415-418

Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AVS, Lau YL, Levinsky RJ, Summerfield JA, and Turner MW. (1992) High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Gen*. 1:709-715

Locht H, Christiansen M, and Laursen I. (2003) Reactive arthritis and serum levels of mannose binding lectin-lack of association. *Clin Exp Immunol*. 131:169-173

Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JAL, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S, and Svejgaard A. (1994) A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics*. 40:37-44

Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JAL, Lamm LU, Ryder LP, and Svejgaard A. (1995) Interplay between promoter and structural gene variants control basal level of mannan-binding protein. *J Immunol*.

155:3013-3020

Madsen HO, Satz ML, Høgh B, Svejgaard A, and Garred P. (1998) Different molecular events results in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from southeast Africa and south America. *J Immunol.* 161:3169-3175

Malik S, Arias M, Di Flumeri C, Garcia LF, and Schurr E. (2003) Absence of association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and HIV-1 infection in a Colombian population. *Immunogenet.* 55:49-52

Matsushita M, Hijikata M, Ohta Y, Iwata K, Matsumoto M, Nakao K, Kanai K, Yoshida N, Baba K, and Mishiro S. (1998a) Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene *MBL*. *Arch Virol.* 143:645-651

Matsushita M, Hijikata M, Matsushita M, Ohta Y, and Mishiro S. (1998b) Association of mannose-binding lectin gene haplotype LXPA and LYPB with interferon-resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients. *J Hepatol.* 29:695-700

Matsushita M, Miyakawa H, Tanaka A, Hijikata M, Kikuchi K, Fujikawa H, Arai J, Sainokami S, Hino K, Terai I, Mishiro S, and Gershwin ME. (2001) Single nucleotide polymorphisms of the mannose-binding lectin are associated with susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun.* 17:251-257

Mizuki N, Ohno S, Ando H, Chen L, Palimeris GD, Stavropoulos-Ghiokas E, Ishihara M, Goto K, Nakamura S, Shindo Y, Isobe K, Ito N, and Inoko H. (1997) A strong association between HLA-B*5101 and Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens*. 50:57-60

Mizushima Y, Inaba G, Himura Y, and Ohno S. (1988) Diagnostic criteria for Behcet's disease in 1987, and guideline for treating Behcet's disease. *Saishin Igaku*. 43 : 391-393

Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, and Mullighan CG. (2002) Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol*. 56:630-641

Mullighan CG, Marshall SE, and Welsh KI. (2000a) Mannose binding lectin polymorphisms are associated with early age of disease onset and autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 51:111-122

Mullighan CG, Bardy PG, Lester S, Rischmueller M, and Gordon TP. (2000b) Lack of association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 43:2851-2852

Park SH, Park KS, Seo YI, Min DJ, Kim WU, Kim TG, Cho CS, Mok JW, Park KS, and Kim HY (2002) Association of MICA polymorphism with

HLA-B51 and disease severity in Korean patients with Behcet's disease. *Korean Med Sci.* 17(3):366-70.

Petersen SV, Thiel S, Jensen L, Steffensen R, and Jensenius JC. (2001a) An assay for the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *J Immunol Methods.* 257:107-116

Petersen SV, Thiel S, and Jensenius JC. (2001b) The mannan-binding lectin pathway of complement activation : biology and disease association. *Mol Immunol.* 38:133-149

Rector A, Lemey P, Laffut W, Keyaerts E, Struyf F, Wollants E, Vermeire S, Rutgeerts P, and Ranst MV. (2001) Mannan-binding lectin (MBL) gene polymorphisms in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Genes Immun.* 2:323-328

Sakane T, Takeno M, Suzuki N, and Inaba G. (1999) Behcet's disease. *N Engl J Med.* 341: 1284-1291

Saylan T, Mat C, Fresko I, and Melikoğlu M. (1999) Behcet's disease in the middle east. *Clinics in Dermatology.* 17:209-223

Sasaki K, Tsutsumi A, Wakamiya N, Ohtani K, Suzuki Y, Watanabe Y, Nakayama N, and Koike T. (2000) Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol.* 35:960-965

Schmiegelow K, Garred P, Lausen B, Andreassen BL, and Madsen HO. (2002) Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 100: 3757-3760

Stanworth SJ, Donn RP, Hassall A, Dawes P, Ollier W, and Snowden N. (1998) Absence of an association between mannose-binding lectin polymorphism and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 37: 186-188

Song LH, Binh VQ, Duy DN, Jülicher S, Bock TC, Luty AJF, Kremsner PG, and Kun JFJ. (2003) Mannose-binding lectin gene polymorphisms and hepatitis B virus infection in Vietnamese patients. *Mutat Res*. 522:119-125

Steffensen R, Thiel S, Varming K, Jersild C, and Jensenius JC. (2000) Detection of structural gene mutations and promoter polymorphisms in the mannan-binding lectin (MBL) gene by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *J Immunol Methods*. 241:33-42

Thiel S, Möller-Kristensen M, Jensen L, and Jensenius JC. (2002) Assay for the functional activity of the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *Immunobiol*. 205:446-454

Thielens NM, Tacnet-Delorme P, and Arlaud GJ. (2002) Interaction of C1q and mannan-binding lectin with viruses. *Immunobiol*. 205:563-574

Thomas HC, Foster GR, Sumiya M, McIntosh D, Jack DL, Turner MW, and Summerfield JA. (1996) Mutation of gene for mannose-binding protein associated with chronic hepatitis B viral infection. *Lancet*. 348:1417-1419

Tsutsumi A, Sasaki K, Wakamiya N, Ichikawa K, Atsumi T, Ohtani K, Suzuki Y, Koike T, and Sumida T. (2001) Mannose-binding lectin gene : polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Genet Immun*. 2:99-104

Turner MW. (1996) Mannose-binding lectin : the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunology today*. 17:532-539

Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, and Stanford MR. (1998) Behcet's disease, the silk road and HLA-B51 : historical geographical perspectives. *Tissue Antigens*. 54:213-220

Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, and Stanford MR. (2003) Behcet's disease : from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol*. 87:1175-1183

Wang ZY, Morinobu A, Kanagawa S, and Kumagai S. (2001) Polymorphisms of the mannose binding lectin gene in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 60:483-486

Werth VP, Berlin JA, Callen JP, Mick R, and Sullivan KE. (2002) Mannose

binding lectin (MBL) polymorphisms associated with low MBL production in patients with dermatomyositis. *J Invest Dermatol.* 119:1394–1399

Zhao H, Curtis D, and Sham PC. (2000) Model free analysis and permutation tests for allelic associations. *Hum Hered.* 50: 133–139

Abstract

Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphisms in Korean Patients with Behcet's Disease

Min, Kyung

Department of Biology

Graduate School

SungShin Women's University

Mannose-binding lectin (MBL) is a serum protein and is considered an important component of innate immunity. MBL binds to a wide variety of pathogens and opsonizing or neutralizing pathogens by activating the complement. *MBL2* gene promoter variants are associated with the serum MBL level and exon 1 variants disrupt Gly-X-Y structure. These *MBL2* variants are known to be associated with infectious and inflammatory disease. This study analyzed promoter region which is associated with serum MBL level and exon 1 variants which are associated with MBL Gly-X-Y structure. The frequency of *MBL2* -550*G/*G was significantly higher in BD patients than in controls (35.4% vs. 22.2%, $p=0.0035$, OR=1.9, 95% CI=1.24-2.99). *MBL2* G-221C and *MBL2* C+4T polymorphisms were not different in BD patients and

in controls. Although codons 52, 54, and 57 variants which disrupt the MBL collagen-like domain and MASP helps binding site were not different between in patients with BD and in controls. *MBL2* 52**Cys* variant and *MBL2* 57**Glu* variant were not found in patients with BD and in controls. It could suggest that *MBL2* -550**G/G* genotype may be one of the risk factor of the BD but exon 1 variants could not influence the BD. The *MBL2* -550**G/G* genotype may be create the inflammatory agents C3a, and C5a, as a result patients with BD present recurrent inflammation.