



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

알츠하이머병과 사람백혈구항원의
연관성 분석

2014년 2월

서울대학교 대학원
의학과 검사의학전공
홍성극

알츠하이머병과 사람백혈구항원의

연관성 분석

지도 교수 신 수

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2014년 2월

서울대학교 대학원

의학과 검사의학전공

홍성극

홍성극의 의학석사 학위논문을 인준함

2014년 2월

위 원 장 _____

부위원장 _____

위 원 _____

Association study between Alzheimer's disease and
human leukocyte antigen

by Sung Kuk Hong, M.D.

(Directed by Sue Shin, M.D., Ph.D.)

A thesis submitted in partial fulfillment

of the requirements for the degree of

Master of Medicine

(Laboratory medicine)

In Seoul National University, Seoul, Korea

February, 2014

Professor _____, Chairman

Professor _____, Vice Chairman

Professor _____

국문초록

서론: 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 퇴행성 뇌질환 중 하나로 노인치매의 주요한 원인이다. AD의 전 단계로 여겨지고 있는 기억성 경도인지장애(amnestic mild cognitive impairment, aMCI)는 개인의 나이와 교육을 기준으로 한 예상치 보다 기억 장애를 보이는 뇌질환이다. 후기발병형 알츠하이머병 (late onset Alzheimer's disease, LOAD)와 aMCI의 경우 APOE ϵ 4 대립유전자만이 유전적 위험인자로 확실히 정립되어 있다. AD의 병인에 염증반응이 주요한 역할을 한다는 것이 밝혀지면서 면역체계에서 자아를 인식하는 기능을 하는 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA)가 AD의 유전적 위험인자로 관심을 받고 있다. 면역반응에 관여하는 단백질인 보체수용체 1 (complement receptor 1, CR1) 유전자의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 AD의 위험인자라는 연구들도 있다. 이에 본 연구에서는 한국인에서 노령화와 관련되어 중요한 질환인 AD환자의 유전적 위험인자로써의 면역관련 유전자(HLA 및 CR1)와의 상관관계를 분석하여 AD의 질환에 대한 이해와 향후 한국인에서의 연구의 방향을 제시하고자 한다.

방법: 서울특별시 보라매병원의 정신건강의학과 외래를 방문한 65세 이상의 LOAD와 aMCI 환자를 연구대상으로 하였다. 말초혈액에서 유전체 DNA를 추출하였다. HLA 검사는 LABType[®] SSO kit (One Lambda, Canoga Park, CA, USA)를 사용하여 저에서 중해상도의 HLA-A, B, DRB1의 유형을 확인하였다. APOE 대립유전형 검사를 위해

서는 Seeplex[®] ApoE ACE Genotyping kit (Seegene, Seoul, Korea)를 사용하였다. CR1 유전자의 SNP를 확인하기 위해 염기서열분석을 시행하였다. 대조군은 한국인을 대상으로 한 기보고 된 논문 중에서 가장 많은 수의 정상 대조군을 포함한 연구의 결과를 참조하였다. 통계 분석은 SPSS 21.0 K (SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하였고, T-검정, 카이제곱 검정, Fisher의 정확한 검정을 이용하였다. 유의수준 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였고, 환자군과 대조군의 HLA 대립유전자 빈도의 차이가 유의수준 0.05 이하인 경우 Bonferroni correction을 적용하여 유의수준을 교정하였다.

결과: 연구에 등록된 총 환자의 수는 115명이었고, 환자들의 평균나이는 78.3세 였고, 여성은 75.7% (87/115)였다. 총 115명의 환자 중에서 LOAD 환자는 89명 aMCI 환자는 26명, APOE ϵ 4 대립유전자를 가지고 있는 환자는 30.4% (35/115), 교육연도의 평균은 5.3년, 한국형 간이정신상태 검사(Korean mini-mental state examination)의 평균은 16.5 였다. 환자군과 대조군의 APOE의 유전형과 대립유전자의 빈도를 비교하였을 때, 환자군에서 APOE ϵ 4 대립유전자를 포함한 유전형 (E2/4, E3/4, E4/4)의 빈도와 APOE ϵ 4 대립유전자의 빈도가 통계적으로 유의하게 높았다. 환자군과 대조군의 HLA 대립유전자의 빈도를 비교하였을 때, HLA-DRB1*08이 환자군에서 높은 빈도를 보였다. AD에 대한교차비는 HLA-DRB1*08를 가지고 있는 경우가 없는 경우에 비해 1.43 ($p=0.06$)으로 높았고, APOE ϵ 4 대립유전자를 가지고 있는 환자들을 제외한 경우 교차비는 1.87 ($p=0.0033$, $p_c=0.0429$)로 유의하게 높았다. 관찰된 CR1 유전자의 SNP (rs6691117)의 빈도는 환자군과 대조군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: 본 연구를 통해 한국인에서는 HLA-DRB1*08이 AD와 연관성이 있음을 확인하였다. 특히 APOE ϵ 4 대립유전자를 가지고 있는 젊은 환자들에서 HLA-DRB1*08과 AD와의 연관성이 더 명확하였다. 본 연구는 환자대조군 연구의 형식을 취하였지만 대조군으로 나이와 성별을 일치시킨 AD에 이환되지 않은 정상인의 유전자빈도가 아닌 한국인 일반 인구를 이용한 한계를 가지나, 한국인의 일반 인구를 사용하였음에도 환자군에서 높은 빈도를 보인 HLA-DRB1*08의 경우 AD와의 연관성이 있을 것으로 추측된다. 그러나 한국인에서 AD의 유전적 예후인자로서 HLA-DRB1*08의 역할을 보다 명확히 확인하기 위해서는 환자대조군 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

주요어: 알츠하이머병, 보체수용체 1, 사람백혈구항원, 유전적 위험인자

학 번: 2012 - 21727

목 차

국문초록	i
목차	iv
표 목록	vi
약어	vii
서론	1
연구 재료 및 방법	5
1. 연구대상	5
2. DNA 추출	5
3. HLA 검사	6
4. APOE 대립유전형 검사	6
5. CR1 유전자 SNP 검사	7
6. 대조군	7
7. 통계	8

결과	9
1. 환자의 특성	9
2. APOE 대립유전형 비교	10
3. HLA 대립유전자	11
4. CR1 유전자 SNP 비교	12
고찰	20
참고문헌	26
초록 (영문)	33

표 목 록

Table 1	13
Table 2	14
Table 3	15
Table 4	16
Table 5	17
Table 6	18
Table 7	19

약 어

AD	Alzheimer's Disease
aMCI	Amnestic mild cognitive impairment
APOE	Apolipoprotein E
Arg	Arginine
CI	Confidence interval
CR1	Complement receptor 1
Cys	Cysteine
EOAD	Early onset Alzheimer's disease
HLA	Human leukocyte antigen
IMGT	International ImMunoGeneTics information system
IRB	Institutional review board
LOAD	Late onset Alzheimer's disease
MCI	Mild cognitive impairment
K-MMSE	Korean mini-mental state examination
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorder Association
NS	Not significant
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction
SNP	Single nucleotide polymorphism

서 론

알츠하이머병 (Alzheimer' s disease, AD)은 퇴행성 뇌질환으로 기억, 언어, 판단능력 등 지적인 기능의 점진적인 감퇴와 일상생활능력, 행동양상 장애의 임상적인 특징을 가진다(1). AD는 2006년도에는 전세계 약 2,700만명 정도의 환자가 이환된 것으로 집계되었고, 2050년에는 2006년도의 4배인 약 11,000만명 정도로 유병율이 증가할 것으로 예측되는 노인치매의 주요한 원인 질환이다(2). 우리나라에서도 2008년 보건복지부 보고에 의하면 65세 이상 노인의 치매 유병률은 9.18%로 조사되었고, 전체 치매의 원인 중 70.5%가 AD에 의한 것이었다. 우리나라의 경우 노인 인구의 비율이 빠르게 증가하고 있어, AD의 유병률도 지속적으로 증가될 것으로 예측된다(3).

AD의 병태생리는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았지만, AD에 이환된 환자의 뇌의 병리학적인 특징으로는 아밀로이드반(amyloid plaque)과 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangles)이 현미경적으로 분명하게 관찰되는 것인데, 이들의 침착이 신경세포의 퇴화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(4).

AD는 발병 시기에 따라 65세 이전에 발병하는 조기발병형 알츠하이머병(early onset Alzheimer' s disease, EOAD)과 65세 이후에 발병하는 후기발병형 알츠하이머병(late onset Alzheimer' s disease, LOAD)으로 나뉘고, 두 형태의 AD 모두 유전적 인자를 가지고 있다(5, 6). 전

체 AD환자의 5-10% 정도를 차지하는 EOAD 환자는 presenilin 1, presenilin 2 또는 amyloid precursor protein 유전자의 변이에 기인한 것이 잘 밝혀져 있다(6). 그러나 AD 환자의 90% 이상을 차지하는 LOAD 환자의 유전적 위험인자로는 APOE ϵ 4 대립유전자만이 알려져 있지만(7), LOAD의 발병을 APOE ϵ 4 대립유전자의 존재 유무만으로 설명하기에는 충분하지 않다.

다수의 연구자들은 APOE ϵ 4 대립유전자 이외의 AD 환자의 유전적 위험인자 중 하나로 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA)에 관심을 가졌다. 다수의 질환의 원인인 염증반응과 시토카인이 AD의 병인에도 주요한 역할을 하는 것이 밝혀지면서, 면역체계에서 중요한 기능을 하는 HLA와 AD의 연관성에 관한 연구들이 이루어졌다(8-21). HLA와 AD와의 연관성에 관한 연구들에서는 HLA가 AD의 병인에 미치는 영향은 APOE ϵ 4 대립유전자에 비해서는 적은 것과 연구자에 따라 HLA와 AD와의 연관성의 유무와 AD와의 관련이 있는 HLA 유형의 차이가 있다는 결과를 발표하였는데, 이는 HLA와 AD와의 연관성이 민족마다 다를 수 있음을 시사하였다.

보체수용체 1 (complement receptor 1, CR1)은 신경아교세포와 연관된 면역반응에 관여하는 regulators of complement activation family에

속하는 단백질로(22), 보체계와 함께 AD의 병인에 영향을 미친다는 연구들이 이미 보고 되었다(23-26). AD에 이환된 환자의 뇌에서 보체인자가 과발현되었다는 보고가 있으며(26), AD 환자에서 결핍을 보인다고 알려진 적혈구의 아밀로이드베타단백의 제거에 CR1이 관련있다는 보고들도 있다(23-25). 특히, CR1과 AD와의 상관관계를 연구한 논문들에서는 CR1 유전자의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)의 차이가 AD의 위험인자라는 보고들도 있어, CR1 유전자의 SNP가 AD의 유전적 위험인자로 주목을 받고 있다(7, 27-31).

경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)는 일상생활에 있어서는 정상이거나 아주 약간의 기능이 저하되지만, 개인의 나이와 교육을 기준으로 한 예상치 보다 인지 기능의 저하를 보이는 장애를 의미한다(32). MCI는 인지기능 장애의 형태에 따라서 기억장애가 주된 증상일 경우 기억성 경도인지장애(amnestic mild cognitive impairment, aMCI)로 기억을 제외한 인지기능에 기능저하가 있는 경우를 비기억성 경도인지장애(non-amnestic mild cognitive impairment)로 나뉜다 (33). 정상 노인의 경우에는 1년에 1-2%만이 AD가 발병하는 것에 비해 aMCI의 경우 1년 후에 10-15% 정도 6년 후에는 80% 정도의 환자에서 AD로 진행하여 AD의 전 단계의 질환으로 여겨지고 있다(33, 34). 최근의 유전진

단의 기술적인 발전에도 불구하고, LOAD와 같이 MCI의 유전적 위험인자에 대해서도 APOE ϵ 4 대립유전자만이 확실히 정립되어 있고, 다른 유전적 위험인자로 정립된 것은 없다(35).

이에 본 연구에서는 한국인에서 노령화와 관계되어 중요한 질환인 LOAD 및 aMCI 환자의 유전적 위험인자로서 면역관련 유전자(HLA 및 CR1)의 역할을 규명하여, AD의 질환에 대한 이해와 향후 한국인에서의 연구의 방향을 제시하고자 한다.

연구 재료 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 서울특별시 보라매병원의 정신건강의학과 외래를 방문하신 65세 이상의 LOAD와 aMCI 환자이다. 노인정신의학을 전공한 정신과 전문의가 간이정신상태검사(Korean mini-mental state exam, K-MMSE), 학력, 나이, 교육연수, 환자의 과거 의료기록, 면담, 영상자료 등을 종합적으로 검토하여 임상진단을 하였다. LOAD 환자는 National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorder Association (NINCDS-ADRDA)의 probable AD의 진단 기준을 만족하였고(36), aMCI 환자는 Peterson 기준에 부합하였다(37). 본 연구는 서울특별시 보라매병원의 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)에서 연구승인을 받았다(IRB번호 26-2013-12).

2. DNA 추출

연구에 참여한 환자의 말초혈액을 항응고제가 들어있는 진공튜브에 채

혈하였고, 제조사가 제공하는 지침을 따라 Puregene® DNA purification kit (Gentra Systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 채혈한 말초혈액에서 유전체 DNA를 추출하였다.

3. HLA 검사

HLA-A, B, DRB1의 유형을 확인하기 위해서 LABType® SSO kit (One Lambda, Canoga Park, CA, USA)를 이용하였다. 제조사가 제공하는 지침을 따라 검사를 시행 후 저에서 중해상도의 HLA 유형을 얻었다. 검사를 통해 얻은 두 자리의 DNA 결과를 World Health Organization HLA 명명법(38)과 IMGT/HLA 데이터베이스(<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>) (39)를 기준으로 해서 혈청학적 HLA 유형으로 변환하였다.

4. APOE 대립유전형 검사

APOE 대립유전형 검사를 위해서 Seeplex® ApoE ACE Genotyping kit (Seegene, Seoul, Korea)를 이용하였다. 제조사가 제공하는 지침을 따라 APOE 유전자의 112번 (Cys/Arg)과 158번 (Arg/Cys) 아미노산

의 변이를 검사하였고, 6개 유전형 (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4)의 APOE 유전자 다형성을 확인하였다.

5. CR1 유전자 SNP 검사

CR1 유전자의 엑손 29번을 기존에 보고된 시발체 (forward primer; 5'-TTA CCA CCG TTC CAT TGT GAA AAG A-3', reverse primer; 5'-CAA TGG AGA CTT CTA CAG CAA CAA T-3')를 사용하여 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction, PCR)을 통해 증폭하였다(40). 동일한 시발체를 사용하여 633 베이스페어(base pair)의 염기서열을 분석하였고, 염기서열분석에는 ABI 3730xl DNA Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하였다.

6. 대조군

대조군은 한국인을 대상으로 한 기보고 된 논문 중에서 가장 많은 수의 정상 대조군을 포함한 연구의 결과를 참조하였다. HLA의 경우 한국의 일반 인구를 대표하는 서울특별시 제대혈은행에서 7,096 단위를 분석하여 보고한 HLA의 분포를 참조하였다(41). APOE 유전자 다형성은 삼성

서울병원 건강의학센터를 방문한 20세에서 85세의 건강한 성인 6,435명을 INNO-LiPA ApoE kit (Innogenetics, Ghent, Belgium) 방법으로 분석하여 얻은 분포를 참조하였다(42). CR1의 SNP (rs6691117)는 기증제대혈 238명을 분석한 결과를 참조하였다(43).

7. 통계

환자군에서 검사를 통해 얻어진 HLA의 빈도를 계수하였다. HLA-A, -B, DRB1 대립유전자는 Hardy-Weinberg equilibrium state에 있었다. 모든 통계 분석은 SPSS 21.0 K (SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 평균을 비교하기 위해서는 T-검정을 이용하였고, 빈도의 차이를 비교하기 위해서 카이제곱 검정 또는 Fisher의 정확한 검정을 이용하였다. 유의수준 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 판단한다. 환자군과 대조군의 HLA 대립유전자 빈도의 차이가 유의수준 0.05 이하인 경우 Bonferroni correction 을 적용하여 유의수준을 교정하였다.

결 과

1. 환자의 특성

본 연구에 참여한 총 환자의 수는 115명이었고, 환자들의 평균나이는 78.3세, 여성의 비율은 75.7% (87/115)였다. 총 115명의 환자 중에서 LOAD 환자는 89명, aMCI 환자는 26명이었다. APOE ϵ 4 대립유전자를 가지고 있는 환자는 30.4% (35/115), 교육연수의 평균은 5.3년, K-MMSE의 평균은 16.5였다(Table 1).

LOAD 환자군과 aMCI 환자군을 비교하였을 때, 남녀의 비율과 APOE ϵ 4 대립유전자의 비율에서는 통계적인 차이를 보이지 않았고, 나이의 평균, 교육연수, MMSE에서는 통계적인 차이가 있었다(Table 2). LOAD 환자군의 평균나이(79.1 ± 5.9)가 aMCI 환자군의 평균나이(75.3 ± 6.5)보다 많았다. aMCI 환자군에서 교육연수(7.3 ± 5.5)와 MMSE (21.3 ± 4.9) 항목은 LOAD 환자군의 교육연수(4.8 ± 5.7)와 MMSE (15.2 ± 5.4)에 비해 높았다.

APOE ϵ 4 대립유전자의 유무에 따라 대상 환자를 보인자와 비보인자로 나누어 비교하였을 때, APOE ϵ 4 대립유전자를 가진 보인자군의 평

군나이(76.1 ± 5.9)가 APOE $\epsilon 4$ 대립유전자를 가지지 않은 비보인자군의 평균나이(79.2 ± 5.9)에 비해 더 적은 것을 확인할 수 있었다(Table 3). 평균나이 이외에 보인자와 비보인자 군에서 LOAD 환자의 비율, aMCI 환자의 비율, 남녀의 비율, 교육 수준, MMSE 항목에서는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다.

전체 환자를 교육연수 6년이상을 기준으로 고학력군과 저학력군으로 나누어 비교하였을 때, APOE $\epsilon 4$ 대립유전자의 빈도의 차이는 보이지 않았다.

2. APOE 대립유전형 비교

총 115명의 환자군과 6,435명의 대조군의 APOE 유전형과 대립유전자의 빈도를 비교하였을 때, 환자군에서 APOE $\epsilon 4$ 대립유전자를 포함한 유전형(E2/4, E3/4, E4/4)의 빈도와 APOE $\epsilon 4$ 대립유전자의 빈도가 통계적으로 유의하게 높은 것을 확인하였다(Table 4). 환자군에서는 APOE $\epsilon 4$ 대립유전자의 빈도가 19.1% (44/230)였고, 대조군에서는 9.2% (1,183/12,870)로 관찰되었다. 환자군에서는 APOE $\epsilon 4$ 대립유전자를 포함한 E2/4, E3/4, E4/4의 빈도는 0%, 22.6%, 7.8% 였고, 대조군에서는 1.2%, 15.6%, 0.8% 였다.

3. HLA 대립유전자 비교

환자군의 HLA-A, -B and -DRB1의 HLA 유형은 총 48개였고, HLA-A에서는 HLA-A*02, *24, *33 대립유전자 순서대로 높은 빈도를 보였고, HLA-B에서는 HLA-B*15:01g (62), *51, *40:02/03/06g (61) 이 높은 빈도를 보였고, HLA-DRB1에서는 HLA-DRB1*04, *08, *12 가 높은 빈도를 보였다(Table 5).

환자군 115명과 7,096명의 대조군(41)의 HLA 대립유전자의 빈도를 비교하였을 때, HLA-DRB1*08 은 환자군에서 높은 빈도를 보였으나, 나머지 47개의 HLA 대립유전자는 환자군과 대조군에서 빈도가 유의한 차이를 보이지 않았다. 환자군에서 HLA 대립유전자의 빈도가 10% 이상인 HLA 유형(HLA-A*02, *11, *24, *33, HLA-B*15:01g (62), *51, HLA-DRB1*04, *08, *09, *12, *13, *15)의 환자군과 대조군에서 대립유전자 빈도를 비교한 결과는 Table 6에 기술하였다.

AD에 대한 교차비는 HLA-DRB1*08를 가지고 있는 경우가 없는 경우에 비해 1.43 ($p=0.06$)으로 높았고, APOE ϵ 4 대립유전자를 가지고 있는 환자들을 제외한 경우 교차비는 1.87 ($p=0.0033$, $p_c=0.0429$)로

유의하게 높았다.

4. CR1 유전자 SNP 비교

환자군 115명의 CR1 유전자의 엑손 29번을 분석하였을 때, 기존에 알려진 SNP인 rs6691117 (NM_000573.3: c.4843A>G)만이 다형성이 관찰되었다. 타 인종에서 CR1 유전자의 엑손 29번에서 다형성을 보인다고 분석된 5개의 SNP (rs17259045, rs41274768, rs17047660, rs17047661, rs4844609) 부위는, 환자군에서 100% 동일하여 다형성을 확인할 수 없었다.

환자군에서 rs6691117의 A/A, A/G, G/G의 빈도는 55.7%, 40.9%, 3.5% 로 관찰되었고, 238명의 대조군에서는 62.2%, 33.2%, 4.6% 로 관찰되었다. 환자군과 대조군의 유전형의 빈도를 비교하였을 때, 두 군에서 통계적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다 (Table 7). APOE ϵ 4 대립유전자 유무에 따른 아군(subgroup)을 대조군과 비교하였을 때, rs6691117의 SNP는 additive 및 dominant model에서 모두 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Basic characteristics of patients in our study

Characteristics	Patients (N=115)
Age	78.3 ± 6.2
Sex (M:F)	28:87
LOAD	89
aMCI	26
APOE ε4 carrier	35
Education, years	5.3 ± 5.7
MMSE	16.5 ± 5.9

Values were presented as number of patients or mean ± standard deviation. aMCI, amnesic mild cognitive impairment; F, female; LOAD, late-onset Alzheimer's disease; M, male; MMSE, mini-mental state examination.

Table 2. Characteristics of patients according to diagnosis in our study

Characteristics	LOAD (n=89)	aMCI (n=26)	<i>p</i> value
Age	79.1 ± 5.9	75.3 ± 6.5	0.01
Sex (M:F)	21:68	7:19	NS
APOE ε4 carrier	28	7	NS
Education, years	4.8 ± 5.7	7.3 ± 5.5	0.05
MMSE	15.2 ± 5.4	21.3 ± 4.9	< 0.001

Values were presented as number of patients or mean ± standard deviation. aMCI, amnesic mild cognitive impairment; F, female; LOAD, late-onset Alzheimer's disease; M, male; MMSE, mini-mental state examination; NS, not significant.

Table 3. Characteristics of patients according to apolipoprotein E ϵ 4 in our study

Characteristics	ϵ 4 noncarrier (n=80)	ϵ 4 carrier (n=35)	<i>p</i> value
LOAD	61	28	NS
aMCI	19	7	NS
Age, years	79.2 \pm 5.9	76.1 \pm 5.9	0.01
Sex (M:F)	20:60	8:27	NS
Education, years	5.2 \pm 5.9	5.7 \pm 5.5	NS
MMSE	16.3 \pm 5.7	17.1 \pm 6.3	NS

Values were presented as number of patients or mean \pm standard deviation. aMCI, amnesic mild cognitive impairment; F, female; LOAD, late-onset Alzheimer's disease; M, male; MMSE, mini-mental state examination; NS, not significant.

Table 4. Distribution of apolipoprotein E genotypes and alleles in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment and control groups

	Patients (n=115)		Control (n=6435)*	
Genotype				
E2/2	1	(0.9%)	27	(0.4%)
E2/3	10	(8.7%)	690	(10.7%)
E3/3	69	(60.0%)	4585	(71.3%)
E2/4	0	(0.0%)	78	(1.2%)
E3/4	26	(22.6%)	1005	(15.6%)
E4/4	9	(7.8%)	50	(0.8%)
<i>p</i> value	<0.001			
Allele				
ε2	12	(5.2%)	822	(6.4%)
ε3	174	(75.7%)	10865	(84.4%)
ε4	44	(19.1%)	1183	(9.2%)
<i>p</i> value	< 0.001			

*Reference (42)

Table 5. HLA-A, -B and -DRB1 allele frequencies in patients of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (n = 115)

HLA-A	AF(%)	HLA-B	AF(%)	HLA-DRB1	AF(%)
*01	0.9	*07	3.5	*01	5.2
*02	25.7	*13	4.8	*03	2.2
*03	1.7	*14 (64)	1.3	*04	17.8
*11	12.2	*15:01g (62)	13.5	*07	7.4
*24	25.2	*15:18g (71)	2.2	*08	13.5
*26	6.1	*15:02/11g (75)	3.0	*09	10.0
*29	1.3	*27	1.7	*10	0.4
*30	7.0	*35	6.1	*11	3.9
*31	4.8	*37	0.9	*12	11.3
*32	0.4	*39	1.7	*13	10.0
*33	14.8	*40:01g (60)	3.9	*14	6.5
		*40:02/3/6g (61)	9.1	*15	10.4
		*44	8.3	*16	1.3
		*46	5.2		
		*48	6.1		
		*51	12.6		
		*52	2.6		
		*54	3.0		
		*55	0.9		
		*56	0.9		
		*57	0.9		
		*58	6.5		
		*59	0.9		
		*67	0.4		

Abbreviations: AF; allele frequency, HLA; human leukocyte antigen.

Table 6. Comparisons between late-onset Alzheimer's disease and mild cognitive impairment and controls of numbers of those HLA types that occurred $\geq 10\%$

HLA type	APOE $\epsilon 4$	Patients (n)	Controls (n)	p	p_c	OR	(95% CI)
A*02		59	4144	NS			
	non-carrier	43		NS			
A*11		28	1476	NS			
	non-carrier	20		NS			
A*24		58	3236	NS			
	non-carrier	41		NS			
A*33		34	2257	NS			
	non-carrier	22		NS			
B*15:01g (62)		31	1448	NS			
	non-carrier	22		NS			
B*51		29	1391	NS			
	non-carrier	21		NS			
DRB1*04		41	2767	NS			
	non-carrier	30		NS			
DRB1*08		31	1391	0.06 (NS)		1.43	(0.98-2.10)
	non-carrier	27		0.0033	0.0429	1.87	(1.23-2.84)
DRB1*09		23	1448	NS			
	non-carrier	16		NS			
DRB1*12		26	1135	NS			
	non-carrier	18		NS			
DRB1*13		23	1519	NS			
	non-carrier	15		NS			
DRB1*15		24	1590	NS			
	non-carrier	15		NS			

Abbreviations: APOE, apolipoprotein E; CI, confidence interval; NS, not significant; OR, odds ratio.

Table 7. Comparison of genotype frequencies of rs6691117 in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment and control groups

Genotype	Patients (n=115)	Control* (n=238)
A/A	64 (55.7%)	148 (62.2%)
A/G	47 (40.9%)	79 (33.2%)
G/G	4 (3.5%)	11 (4.6%)
<i>p</i> value	0.25	

*Reference (43)

고 찰

AD의 병인에 면역체계의 역할의 중요성과 항염증제가 AD를 예방할 수 있다는 연구들은(22, 44, 45), LOAD의 잘 알려진 유전적 위험인자인 APOE ϵ 4 대립유전자 이외의 LOAD의 유전적 위험인자를 찾으려는 연구자들에게 면역체계에서 자아를 인식하는 주요한 역할을 하는 HLA가 강직성 척수염에서 질병의 감수성과 연관이 있는 것처럼 AD와 HLA의 연관성에 관심을 증가시켰다. 이에 여러 연구자들은 HLA와 AD의 연관성에 대한 연구를 수행하였고, 이 연구들에서는 HLA-A*01, *02, HLA-B*07, HLA-DRB1*03의 HLA 유형이 AD 환자에서 통계적으로 유의미하게 높은 빈도로 관찰되었다(16-18).

백인들을 중심으로 이루어진 연구들에서 HLA-A*02는 여러 연구자들에게서 동일하게 AD 환자에서 높은 빈도를 보이는 것이 관찰되었고, 이 결과는 HLA가 AD의 유전적 위험인자 중 하나일 수 있음을 시사하였다(9-11, 15, 17) 그러나 비슷한 시기에 수행된 HLA와 AD와의 연관성을 연구한 다른 연구들에서는 HLA-A*02와 AD가 연관성이 없다는 결과를 발표하였다(14, 46). HLA-A*02와 AD의 연관성에 대하여서는 연구자에 따라 결과가 상이하여 논란이 되었는데, 이에 대한 원인으로서는 연구

환자군의 차이, 연구에 참여한 환자수의 규모, 통계적 분석 시 알려진 위험인자인 성별과 APOE ϵ 4 대립유전자의 영향에 대한 고려의 유무 등으로 이해되었다(46). HLA-A*02와 AD의 연관성에 대해서 수행된 연구들에 따라 상이한 결과들을 보고하여, HLA-A*02가 AD의 유전적 위험인자 인지는 명확하게 확인되지 않았지만, AD와의 연관성이 있어도 기존에 알려진 유전적 위험요소인 APOE ϵ 4 대립유전자보다는 AD에 미치는 영향이 적다는 것이 연구자들의 공통된 연구 결과이다.

HLA-A*02가 연구자들의 관심을 많이 받는 동안 영국인들을 대상으로 한 연구들에서 다른 HLA 유형인 HLA-B*07과 HLA-DRB1*03의 빈도가 AD와 연관성이 있음을 보고하였고(16, 18), 최근에는 이탈리아인을 대상으로 한 연구에서는 HLA-A*01의 빈도가 AD와 연관성이 있다는 보고도 있었다(21). 백인이 아닌 중국인을 대상으로 한 연구에서는 HLA-A*02의 빈도가 AD환자군에서 더 높다는 보고도 하였다(20).

본 연구의 결과에서는 환자군에서 대조군에 비해 HLA-DRB1*08의 빈도가 높게 관찰되었고, HLA-DRB1*08와 AD와의 연관성은 APOE ϵ 4 대립유전자를 가지지 않은 비보인자군에서는 통계적으로 의미 있게 관찰이 되었다. 이는 AD의 위험인자로 잘 알려진 APOE ϵ 4 대립유전자보다는 HLA-DRB1*08이 AD에 미치는 영향이 더 적기 때문으로 판단

된다.

HLA-DRB1 유전자는 HLA class II의 β 당단백을 합성하는 유전정보를 가지고 있고, 이 부위의 다형성은 소아지방변증(celiac disease), 다발경화증(multiple sclerosis), 기면증(narcolepsy), 류마티스관절염(rheumatoid arthritis) 등의 질환과의 연관성이 알려져 있다. HLA-DRB1의 다형성은 AD와 파킨슨병과 관련이 있다는 연구들이 있다. 중국인을 대상으로 수행한 연구에서는 HLA-DRB1*0301이 파킨슨병의 위험인자로 프랑스인을 대상으로 수행한 연구에서는 HLA-DRB1*04가 위험인자라는 보고가 있다(47, 48). 영국인들을 대상으로 수행하였던 HLA와 AD와의 상관관계를 알아본 연구에서는 HLA-DRB1*03이 AD와 연관성이 있다고 보고하였다(16). 본 연구에서는 HLA-DRB1*08이 APOE ϵ 4 대립유전자를 가지지 않은 환자의 위험인자로 확인이 되었는데, HLA-DRB1 다형성과 뇌질환과 관련된 연구들을 통해서 인종과 뇌질환에 따라 연관성 있는 HLA-DRB1의 유형이 다른 것을 알 수 있었다.

CR1은 190~280 kDa의 단량의 type 1 membrane-bound glycoprotein이며, 1번 염색체 단완에 39개의 엑손으로 구성된 CR1 유전자가 위치한다. CR1은 C3b, C4b, C3bi, C1q 등의 펩티드의 수용체로

써 보체계의 활성을 유도할 수도 있고, 면역복합체의 제거에도 중요한 역할을 하여 조직 손상을 최소화하는 역할을 한다고 알려져 있다(49). CR1과 AD와의 상관관계를 연구한 논문들에서는 CR1 유전자의 SNP가 AD의 위험인자라는 보고들이 있다(7, 27-31). CR1 유전자의 SNP와 AD의 상관관계를 연구한 논문들은 전 유전체 관련분석(genome-wide association study) 법을 이용하였고, AD의 발병의 위험인자라고 보고된 SNP는 인트론 부위의 rs1408077, rs4844610, rs6656401, rs6656401과 엑손 5번의 rs116806486, 엑손 29번의 rs6691117이 있다(7, 27-31).

본 연구에서는 중국인에서 AD의 위험인자로 보고된 SNP인 rs6691117을 115명의 환자군과 238명의 대조군을 비교하였을 때, rs6691117는 한국인에서는 AD와 상관관계가 없는 것으로 분석되었다. 이는 본 연구에서 한국인 일반 인구를 대조군으로 참고하여 의미가 없게 분석되었을 수도 있고, CR1 유전자의 SNP와 AD와의 연관성을 보았던 다른 연구들에서는 유의하지 않았던 rs6691117이 중국인을 대상으로 한 연구의 연구에서만 유의 하게 분석되었는데, 이는 연구대상(환자군 50명, 대조군 50명)이 적기 때문에 생긴 분석적 오류 또는 AD에 영향을 미치는 SNP의 인종적 차이로 해석될 수 있다. 한국인에서 CR1 유전

자의 SNP와 AD의 연관성을 명확히 하기 위해서는 본 연구에서는 분석하지 않은 CR1 유전자의 다른 SNP에 대해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 환자대조군 연구의 형식을 취하였지만, 대조군으로 나이와 성별을 일치시킨 LOAD에 이환되지 않은 정상인이 아닌 한국인 일반 인구를 이용한 것과 환자의 수가 적어 LOAD 환자와 aMCI 환자를 함께 분석한 한계를 가진다. 질환에 이환되지 않은 정상인이 아닌 한국인 일반 인구를 대조군으로 참조함으로 인해서 비교하였던 HLA 유형, CR1 유전자의 SNP의 빈도가 통계적으로 유의미하게 분석되지 않을 수도 있다. 기존의 연구에서는 AD와 연관성이 알려진 HLA-A*01, *02, HLA-B*07, HLA-DRB1*03와 CR1 유전자의 SNP인 rs6691117의 경우 본 연구에서는 연관성이 없는 것으로 분석되었지만, 연구방법에 의한 결과일 수도 있다. 그러나 한국인의 일반 인구를 사용하였음에도 환자군에서 높은 빈도를 보인 HLA-DRB1*08은 실제적으로는 AD와의 연관성이 더 클 가능성도 있다.

LOAD 환자군과 aMCI 환자군을 함께 분석하여 이로 인한 영향을 완전히 배제할 수는 없었으나, 본 연구에서는 LOAD 환자와 aMCI 환자를 비교에서 성별의 분포와 APOE ϵ 4 보인자의 비율에 차이가 없었고,

APOE ϵ 4 보인자와 비보인자를 비교하였을 때도 성별의 분포에는 차이가 없었다. aMCI 환자군과 APOE ϵ 4 보인자군에서 환자의 나이가 유의하게 젊었는데, 이는 aMCI 환자군의 특징으로 APOE ϵ 4 대립유전자의 유전적 위험인자로 인한 것으로 판단하여, LOAD 환자군과 aMCI 환자군을 함께 분석하여도 기존의 위험인자에 의한 영향력은 크지 않을 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구는 한국인을 대상으로 처음으로 면역관련 유전자인 HLA와 CR1과 AD의 연관성을 알아보았고, 한국인에서 HLA-DRB1*08가 AD의 유전적 위험인자의 가능성이 있는 것을 확인하였다. 특히 APOE ϵ 4 비보인자에서 HLA-DRB1*08과 AD와의 연관성이 더 컸다. 그러나 본 연구의 한계로 인해 한국인에서 AD의 유전적 예후인자로서 HLA-DRB1*08의 역할을 보다 명확히 확인하기 위해서는 잘 계획된 환자대조군 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Mendez MF. 2006. The accurate diagnosis of early-onset dementia. *Int J Psychiatry Med* 36:401-412.
2. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. 2007. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 3:186-191.
3. Kim S, Han S. 2012. Prevalence of Dementia among the South Korean Population. *J Korean Diabetes* 13:124-128.
4. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. 2004. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*. 62:1984-1989.
5. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. 1993. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90:1977-1981.
6. Waring SC, Rosenberg RN. 2008. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 65:329-334.
7. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. 2013. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 12:92-104.
8. Sulkava R, Koskimies S, Wikstrom J, Palo J. 1980. HLA antigens in Alzheimer's disease. *Tissue Antigens*. 16:191-194.

9. Payami H, Kaye J, Becker W, Norman D, Wetzsteon P. 1991. HLA-A2, or a closely linked gene, confers susceptibility to early-onset sporadic Alzheimer's disease in men. *Neurology*. 41:1544-1548.
10. Small GW, Ebeling SC, Matsuyama SS, Heyman A, Reisner EG, Renvoize EB, et al. 1991. Variable association of HLA-A2 in men with early-onset Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 12:375-377.
11. Payami H, Schellenberg GD, Zarepari S, Kaye J, Sexton GJ, Head MA, et al. 1997. Evidence for association of HLA-A2 allele with onset age of Alzheimer's disease. *Neurology*. 49:512-518.
12. Aisen PS, Luddy A, Durner M, Reinhard JF, Jr., Pasinetti GM. 1998. HLA-DR4 influences glial activity in Alzheimer's disease hippocampus. *J Neurol Sci*. 161:66-69.
13. Middleton D, Mawhinney H, Curran MD, Edwardson JA, Perry R, McKeith I, et al. 1999. Frequency of HLA-A and B alleles in early and late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 262:140-142.
14. Small GW, Scott WK, Komo S, Yamaoka LH, Farrer LA, Auerbach SH, et al. 1999. No association between the HLA-A2 allele and Alzheimer disease. *Neurogenetics*. 2:177-182.
15. Ballerini C, Nacmias B, Rombola G, Marcon G, Massacesi L, Sorbi S. 1999. HLA A2 allele is associated with age at onset of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 45:397-400.

16. Neill D, Curran MD, Middleton D, Mawhinney H, Edwardson JA, McKeith I, et al. 1999. Risk for Alzheimer's disease in older late-onset cases is associated with HLA-DRB1 03. *Neurosci Lett.* 275:137-140.
17. Harris JM, Cumming AM, Craddock N, St Clair D, Lendon CL. 2000. Human leucocyte antigen-A2 increases risk of Alzheimer's disease but does not affect age of onset in a Scottish population. *Neurosci Lett.* 294:37-40.
18. Lehmann DJ, Wiebusch H, Marshall SE, Johnston C, Warden DR, Morgan K, et al. 2001. HLA class I, II & III genes in confirmed late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 22:71-77.
19. Zarepari S, James DM, Kaye JA, Bird TD, Schellenberg GD, Payami H. 2002. HLA-A2 homozygosity but not heterozygosity is associated with Alzheimer disease. *Neurology.* 58:973-975.
20. Ma SL, Tang NL, Tam CW, Lui VW, Suen EW, Chiu HF, et al. 2008. Association between HLA-A alleles and Alzheimer's disease in a southern Chinese community. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26:391-397.
21. Guerini FR, Tinelli C, Calabrese E, Agliardi C, Zanzottera M, De Silvestri A, et al. 2009. HLA-A 01 is associated with late onset of Alzheimer's disease in Italian patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 22:991-999.
22. Rogers J, Webster S, Lue LF, Brachova L, Civin WH, Emmerling M, et al. 1996. Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 17:681-686.

23. Zhou J, Fonseca MI, Pisalyaput K, Tenner AJ. 2008. Complement C3 and C4 expression in C1q sufficient and deficient mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 106:2080-2092.
24. Rogers J, Li R, Mastroeni D, Grover A, Leonard B, Ahern G, et al. 2006. Peripheral clearance of amyloid beta peptide by complement C3-dependent adherence to erythrocytes. *Neurobiol Aging.* 27:1733-1739.
25. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. 2000. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 21:383-421.
26. Shen Y, Li R, McGeer EG, McGeer PL. 1997. Neuronal expression of mRNAs for complement proteins of the classical pathway in Alzheimer brain. *Brain Res.* 769:391-395.
27. Ma XY, Yu JT, Tan MS, Sun FR, Miao D, Tan L. 2014. Missense variants in CR1 are associated with increased risk of Alzheimer' disease in Han Chinese. *Neurobiol Aging.* 35:443.e417-421..
28. Schjeide BM, Schnack C, Lambert JC, Lill CM, Kirchheiner J, Tumani H, et al. 2011. The role of clusterin, complement receptor 1, and phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein in Alzheimer disease risk and cerebrospinal fluid biomarker levels. *Arch Gen Psychiatry.* 68:207-213.
29. Brouwers N, Van Cauwenberghe C, Engelborghs S, Lambert JC, Bettens K, Le Bastard N, et al. 2012. Alzheimer risk associated with a copy number

- variation in the complement receptor 1 increasing C3b/C4b binding sites. *Mol Psychiatry*. 17:223-233.
30. Kok EH, Luoto T, Haikonen S, Goebeler S, Haapasalo H, Karhunen PJ. 2011. CLU, CR1 and PICALM genes associate with Alzheimer's-related senile plaques. *Alzheimers Res Ther*. 3:12.
 31. Chibnik LB, Shulman JM, Leurgans SE, Schneider JA, Wilson RS, Tran D, et al. 2011. CR1 is associated with amyloid plaque burden and age-related cognitive decline. *Ann Neurol*. 69:560-569
 32. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 56:303-308.
 33. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA, et al. 2004. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*. 61:59-66.
 34. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. 2001. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 58:1985-1992.
 35. Reitz C, Mayeux R. 2010. Use of genetic variation as biomarkers for mild cognitive impairment and progression of mild cognitive impairment to dementia. *J Alzheimers Dis* 19:229-251.
 36. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.

1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 34:939-944.
37. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. 1982. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 140:566-572.
38. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. 2010. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 75:291-455.
39. IMGT/HLA database at URL (database on the Internet). Available from: <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>.
40. Li Q, Han SS, Guo ZH, Yang Y, Zhou J, Zhu ZY. 2010. The polymorphism of the Knops blood group system among five Chinese ethnic groups. *Transfus Med*. 20:369-375.
41. Yoon JH, Shin S, Park MH, Song EY, Roh EY. 2010. HLA-A, -B, -DRB1 allele frequencies and haplotypic association from DNA typing data of 7096 Korean cord blood units. *Tissue Antigens*. 75:170-173.
42. Choi YH, Kim JH, Kim DK, Kim JW, Kim DK, Lee MS, et al. 2003. Distributions of ACE and APOE polymorphisms and their relations with dementia status in Korean centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 58:227-231.

43. Yoon JH, Oh S, Shin S, Park JS, Roh EY, Song EY, et al. 2013. The polymorphism of Knops blood group system in Korean population and their relationship with HLA system. *Hum Immunol.* 74:196-198.
44. Kalaria RN, Harshbarger-Kelly M, Cohen DL, Premkumar DR. 1996. Molecular aspects of inflammatory and immune responses in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 17:687-693.
45. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. 1996. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology.* 47:425-432.
46. Araria-Goumidi L, Lambert JC, Cotel D, Amouyel P, Chartier-Harlin MC. 2002. No association of the HLA-A2 allele with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 335:75-78.
47. Ahmed I, Tamouza R, Delord M, Krishnamoorthy R, Tzourio C, Mulot C, et al. 2012. Association between Parkinson's disease and the HLA-DRB1 locus. *Mov Disord.* 27:1104-1110.
48. Sun C, Wei L, Luo F, Li Y, Li J, Zhu F, et al. 2012. HLA-DRB1 alleles are associated with the susceptibility to sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population. *PLoS One* 7:e48594.
49. Khera R, Das N. 2009. Complement Receptor 1: disease associations and therapeutic implications. *Mol Immunol.* 46:761-772.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD), one of the degenerative brain diseases, is a main cause of dementia among elderly people. Amnesic mild cognitive impairment (aMCI), which is known to precede AD, is a disorder that impairs an individual's memory function to below the expected level (estimated based on their age and education). It has been reported that the *APOE* $\epsilon 4$ allele is a genetic risk factor for aMCI and late-onset Alzheimer's disease (LOAD). Additionally, an inflammatory response was found to play a significant role in causing AD; therefore, the human leukocyte antigen (HLA) has attracted attention as a genetic risk factor for AD. Studies investigating the relation between AD and complement receptor 1 (CR1) gene, which coding the protein mediating immune response had shown that single nucleotide polymorphisms (SNPs) of CR1 gene are associated with AD. This study analyzes the relevance of HLA and CR1 gene as genetic risk factors in patients with LOAD and aMCI, increasingly important diseases occurring in the aging Korean society, to suggest a deeper understanding of AD and present research tailored to suit the need of Korean patients.

Methods: The research was conducted on outpatients aged ≥ 65 years who visit the Department of Psychiatry at the Boramae Hospital in Seoul, South Korea. Genomic DNA was extracted from the peripheral blood of the patients. For the examination of the HLA, a LABType[®] SSO kit (One Lambda, Canoga Park, CA, USA) was used to identify the HLA-A, -B, and -DRB1 types low-to-intermediate resolution and a Seeplex[®] ApoE ACE Genotyping kit (Seegene, Seoul, Korea) was used to analyze the *APOE* allele. Sequencing was conducted to identify a CR1 gene SNP

(rs6691117). The control groups of earlier studies, which comprised the largest number of normal Korean individuals, were taken as the control groups of this research. For the statistical analysis, SPSS 21.0 K (Chicago, IL, USA) was used along with T-analysis, the chi-square test, and Fisher's exact test. The result was considered significant when the level of significance for the difference of HLA frequencies between the patients and the control group was < 0.05 ; in cases in which the level of significance was < 0.05 , the level of significance was corrected using the Bonferroni correction.

Results: The mean age of the 115 enrolled patients was 78.3 years, and 75.7% (87/115) of them were women. Among the 115 patients, 89 had LOAD and 26 had aMCI. A total of 30.4% (35/115) had the *APOE* $\epsilon 4$ allele, the mean education was 5.3 years, and the mean Korean mini-mental state examination (MMSE) score was 16.5. A comparison of the frequencies of the *APOE* genotype and allele between the patient and control groups revealed that the frequencies of the genotypes (E2/4, E3/4, E4/4) and of the *APOE* $\epsilon 4$ allele were significantly higher in patients than in the control group. The frequencies of HLA-DRB1*08 were higher in patients. The odds ratio of HLA-DRB1*08 of patients with the *APOE* $\epsilon 4$ allele was 1.43 ($p = 0.06$); when the patients with the *APOE* $\epsilon 4$ allele were excluded, the odds ratio of HLA-DRB1*08 was 1.87 ($p = 0.0033$, $p_c = 0.0429$). There was no statistically significant difference in frequency of CR1 gene SNP (rs6691117) between the patient and control groups.

Conclusions: This study suggested the relation between HLA-DRB1*08 and AD in Korean patients, which was clearer in the patients without the *APOE* $\epsilon 4$ allele. Although this was a case-control study, its limitation was that it involved the use of

control groups whose age and gender were not matched to those of the patients with AD. Nevertheless, the statistically significant results imply a substantial correlation of HLA-DRB1*08 with AD. To clearly identify the function of HLA-DRB1*08 as a genetic prognostic factor for AD among Koreans, a well-planned case-control study is necessary.

Keywords: Alzheimer's disease, complement receptor 1, human leukocyte antigen, genetic risk factor

Student number: 2012 – 21727