

치성낭종과 낭종액에서 IL-1, TNF- α 의 농도분포에 관한 연구

공형규 · 박동성* · 임성삼

서울대학교 치과대학 치과보존학교실, 삼성의료원 치과진료부 보존과*

ABSTRACT

LEVELS OF IL-1 AND TNF- α IN ODONTOGENIC CYST & CYSTIC FLUID

Hyung-gyu Gong, D.D.S., Dong-Sung Park, D.D.S., M.S.D., Ph.D*., Sung-Sam Lim, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Dept. of Conservative Dentistry, Graduate School, Seoul National University

**Institute of Oral Health Science SamSung Medical Center*

Ko, Lim⁴³⁾ found some differences in the concentrations of bone resorptive cytokines, especially IL-1 α and IL-1 β in periapical lesions and inflamed pulps. And they suppose that these differences may be due to the type of cells which produce each cytokine. The purpose of this study was to analyze the human odontogenic cysts & cystic fluid for their contents of IL-1 α , IL-1 β and TNF- α and to compare the concentrations of each cytokine according to the cytokine producing cells.

The cystic tissues used in this experiment, were obtained from periapical surgery or cyst enucleation surgery. Cystic fluid was obtained from root canal during routine endodontic therapy(n=5). Cystic tissues were subdivided into two groups, inflammatory radicular cyst group(n=15) and developmental odontogenic keratocyst group(n=3). Normal periapical tissues of extracted third molar(n=5) were also obtained to be used as control group. Each specimen was incubated in 0.5ml homogenizing buffer (0.1mol/L potassium chloride, 0.02mol/L TRIS;pH=7.6) for two hours and then homogenized with glass homogenizer. Each specimen was centrifuged in a microcentrifuge for 3 minutes, and supernatants were extracted. The concentrations of cytokines were measured with R&D ELISA kit. The data were analyzed by Mann-Whitney U test for the differences among the diseases and t test for the correlations among each cytokine.

Following results were obtained :

1. For IL-1 α and IL-1 β , all experimental groups showed significantly higher concentrations of each cytokine than the control group ($p < 0.05$).
2. In radicular cysts, the concentrations of IL-1 α were higher than IL-1 β , but not statistically significant ($p > 0.05$). In odontogenic keratocysts, the concentrations of IL-1 α were significantly higher than IL-1 β ($p < 0.05$). In cystic fluid, the concentration of IL-1 β was significantly higher than IL-1 α ($p < 0.05$).
3. Between odontogenic keratocysts and radicular cysts, the concentrations of IL-1 α were significantly higher in odontogenic keratocysts than in radicular cysts ($p < 0.05$).
4. For TNF- α , only cystic fluid group showed significantly higher concentrations than the control group ($p < 0.05$).

Key Words : radicular cyst, odontogenic keratocyst, cystic fluid, IL-1 α , IL-1 β

I. 서 론

치성낭종은 인간의 골격계에 있어서 아마도 가장 흔한 파괴성병소라 할 수 있으나, 그들의 발생과 성장의 기전은 아직 명확히 확립되지 않았다. 이러한 낭종은 발육성 낭종과 염증성 낭종으로 나눌 수 있는데, 모두 치아형성 기관의 상피잔사로부터 발생한다^{1, 2)}. 염증성 치근단 낭종의 발생기전은 잘 알려져 있는데, 치수괴사가 치근단 염증을 일으키고 결국 낭종의 형성과 성장을 일으킨다^{3, 5)}. 치근단 낭종에서는 많은 수의 단핵세포들의 침윤을 볼 수 있다. 치근단 낭종을 일으키게 하는 가장 주요한 자극은 bacteria의 내독소(endotoxin)이며 괴사된 치수조직과 치근단 육아종에서 높은 농도의 내독소가 발견된다는 것은 주지의 사실이다^{6, 7)}.

내독소는 여러 가지 생물학적 작용을 일으키는데, 상피세포의 분화인자로 작용하고⁸⁾, 주위의 염증세포와 결합조직세포를 자극하여 cytokine의 유리를 일어나게 한다⁹⁾. 치근단 육아종에 있어서 내독소의 존재는 염증의 정도에 비례하지만⁷⁾ 성장한 낭종에 있어서의 내독소의 측정은 거의 이루어지지 않았으므로 내독소의 낭종의 성장에 미치는 영향은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 또한 발육성 낭종은 치근단 낭종과는 달리 괴사된 치아와 연관되어 발생하지 않으므로 그러한 낭종에서의 내독소의 역할은 치근단 낭종보다 더욱 적을 것이다. 모든 낭종에 있어서 골의 파괴는 세포의 성장과 골을 흡수하는 그들의 능력에 달려있다. Hydrostatic pressure에 의한 낭종의 성장이론같은 biomechanical theory는 prostaglandin, collagenase, 그리고 IL-1(Interleukin-1), TNF(Tumor necrosis factor) 등을 포함하는 낭종성장의 세포적인 측면과 골 흡수의 기전을 무시하고 있다¹⁰⁻¹²⁾. 치성낭종에서 그 농도가 증가되는 prostaglandin은 파골세포성 골 흡수의 강력한 자극인자이므로 골 흡수의 국소적인 매개체로 중요시 되어왔다. 그러나 indomethacin과 같은 prostaglandin의 생성을 억제하는 약제를 써도 낭종에서의 골 흡수를 완전히 억제하지는 못한 것으로 미루어 볼 때 이는 prostaglandin 외에도 다른 인자들이 골 흡수를 일으킨다는 것을 시사하였다¹¹⁾. Prostaglandin 외에도 다른 arachidonic acid 대사산물인 lipoxygenase products도 치근단 낭종에서 발견된 바 있으며 이러한 대사물들인 leukotriene과 hydroxyeicosatetraenoic acids(HETEs)가 골 흡수능을 가진다고 밝혀졌다^{13, 14)}. 또한 TGF(transforming growth factor), IL-1, TNF 등을 포함하는 거대분자 골 흡수인자인 cytokine이 치수질환과 치근단병소에서 발견되었으며, 낭종을 포함하는 치근단 병소에서의 골 파괴에 중요한 역할을 하리라 생각되어지고 있다¹⁵⁻¹⁷⁾. 이 중 IL-1과 TNF가 많이 연구되어 왔는데 이들은 많은 생물학적 작용을 나타낸다. 많은 생물학적 작용중 섬유아세포 증식, 면역반응의 강화, 골 흡수자극등이 낭종, 육아종 등의 치근단질환과 관련이 있다¹⁸⁻²⁰⁾. 치성낭종에서 유리되는 cytokine인 IL-1은 여러 가지 골

흡수성 세포반응을 일으키게 되는데, 첫째로는, IL-1이 직접 파골 세포의 활성화를 일으켜 골 흡수를 일으키고, 결합조직 세포의 prostaglandin의 생산을 자극하여 골 흡수를 유도할 수도 있으며, 결합조직세포의 collagenase 생산도 자극하여 골 기질의 파괴를 가져오게 할 수도 있다^{16, 21)}. IL-1은 IL-1 α , IL-1 β 의 두 가지형이 있는데, 이 둘은 30%이하의 구조적 동일성을 가지지만 동일한 세포수용기와 결합하고 동일한 생물학적 활성을 갖는다^{22, 23)}. TNF도 파골세포 활성작용을 가지며 골 조직에서 calcium의 유리를 유도하여 골 조직흡수를 동반하는 염증성 질환에서 중요한 역할을 한다²⁴⁾. 이러한 IL-1과 TNF와 관련된 기전들은 치성낭종에서의 골 및 결합조직의 파괴에 중요한 역할을 하므로 이들 질환에서 cytokine의 수준을 측정하는 것은 매우 중요하다. Cytokine의 수준을 측정하는 방법에는 생물학적 특성을 이용하는 방법, 면역학적 특성을 이용하는 방법, 그리고 mRNA의 전사를 추론하는 방법 등이 있으나 그 중 재현성과 특이성이 우수하고 손쉽게 다룰 수 있는 면역학적방법인 ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)가 많이 사용되고 있다^{22, 25)}. ELISA는 각각의 cytokine에 특이성을 갖는 단일클론성 항체가 coating되어 있는 plate well내에서 진행되는데 각각의 cytokine의 수준을 측정하고자 하는 sample을 plate well에 첨가하면 sample내에 존재하는 cytokine이 immobilized antibody에 결합하게 되며, 결합하지 않은 substance를 제거한 후 각각의 cytokine에 특이성을 갖는 enzyme-linked 다클론성 항체를 well에 첨가한다. 결합하지 않은 antibody-enzyme reagent를 제거한 후 적절한 substrate와 반응시켜 발색되게 하여 cytokine의 수준을 측정한다. 치성낭종 등의 치근단 질환, 치수질환, 치수염 등에서 cytokine의 수준을 측정할 연구는 많이 이루어져 왔다. 1997년 Ko와 Lim⁴³⁾은 치근단질환에 이환되어있는 조직과 급, 만성 치수염이있는 치수조직에서의 골 흡수성 cytokine인 IL-1 α , IL-1 β , TNF의 수준을 측정할 연구를 진행하여 치근단질환조직과 치수염조직사이에 각각의 cytokine, 특히 IL-1 α 와 IL-1 β 농도분포에 상당한 차이가 있음을 밝히고 이러한 차이는 각각의 조직에서 그 분포를 달리하는 cytokine을 생산하는 세포들의 차이에 기인한다고 추론하고 IL-1 α 와 IL-1 β 를 서로 다른 농도로 생산하는 세포들을 제시하였다. 이에 본 연구에서는 건전 치근단 조직과 cytokine 생성세포들의 분포가 다른 치근단낭종, 치성각화낭종과 치성낭종을 ELISA로 검색하여 각각의 조직에서의 cytokine의 level을 측정하고 그 분포를 분석하여 cytokine producing cell의 분포의 차이에 따른 cytokine농도의 차이를 비교하여 이를 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 표본 추출

a. 낭종의 적출

보존과에서 치근단 수술시 소파술을 통해 얻어낸 낭종과 구강외과에서 낭종적출술을 통해 얻어낸 낭종을 상피층과 결합조직층으로 구분하여 상피층만을 분리하도록 노력하여 liquid N₂에 보관하였다. 적출된 낭종은 추후의 조직검사를 통해 치근단낭종(n=15) 치성각화낭종(n=3)으로 세분하였다. 또한 발치된 제삼대구치에서 얻어낸 치근단조직(n=5)을 대조군으로 사용하기 위해 역시 liquid N₂에 보관하였다.

b. 낭종액의 추출

치성낭종이 있는 치아의 근관치료시 needle aspiration을 통해 얻어낸 낭종액(n=5)을 liquid N₂에 보관하였다.

2. 추출물 처리

냉동된 조직을 scalpel과 surgical scissor를 이용하여 잘게 다지고 0.5ml homogenizing buffer²⁶⁾ (0.1mol/L potassium chloride, 0.02mol/L TRIS; pH=7.6)에 두 시간 놓아 둔 후 glass homogenizer로 균일하게 간다. 잔사는 원심분리로 제거하고 추출물을 얻었다. 낭종액의 경우 0.5ml homogenizing buffer와 섞어서 마찬가지로 2시간동안 보관하여 원심분리 후 추출물을 얻었다.

3. ELISA

추출물은 R&D사의 ELISA kit를 이용하여 분석하였다. 각각의 cytokine에 특이성을 갖는 단일클론성 항체가 coating 되어있는 microtiter plate내에서 실험을 진행하였다. 첫 번째 단계로 제조사의 지시대로 8가지 농도로 준비된 standard와 실험용 sample을 각각 200 μ 씩 microtiter plate의 각각의 well에 담고, adhesive strip으로 덮은 후 실온에 2시간 동안 놓아두었다. 2시간 후 plate를 뒤집고 흔들어 주어 각각의 well을 비우고 wash buffer로 수세하는 과정을 세 번

Table 1. Concentrations of each cytokine in normal periapical tissue(pg/mg tissue)

Sample	IL-1 α	IL-1 β	TNF- α
1	0.34	0.11	0
2	0.40	0.10	0
3	0.28	0.08	0
4	0.35	0.05	0
5	0.34	0.15	0

반복하였다. 두 번째 단계로 각각의 cytokine에 대한 conjugate를 200 μ 씩 각각의 well에 담고 adhesive strip으로 덮어놓은 후 실온에 1시간 동안 놓아 둔 후 수세 과정을 세 번 반복하였다. 여기서 사용된 conjugate는 horseradish peroxidase를 결합시켜 놓은 각각의 cytokine에 대한 다클론성 항체이다. 세 번째 단계로 각각의 well에 substrate용액을 200 μ 씩 담고 실온에서 20분간 놓아두었다. Substrate는 발색을 일으키는 colour reagent이며 hydrogen peroxide와 stabilized chromosom이다. 마지막으로 발색이 진행된 후 50 μ 의 stop solution을 첨가하였다. 여기서 사용된 stop solution은 2N의 황산이다. Stop solution을 첨가한 후 바로 450nm으로 setting된 microtiter plate reader에서 optical density를 측정하였다.

4. 통계 분석

Mann-Whitney U test와 t test를 통하여 분석하였다.

III. 실험성적

각 실험군에서 측정된 각각의 cytokine의 양은 Table 1, 2, 3, 4에서와 같았고, 각 실험군의 평균은 Table 5와 같았다. IL-1 α 의 경우 모든 실험군에서 대조군보다 cytokine의 평균값이 높았으며(p<0.05), 치성각화낭종군, 치근단낭종군, 치성낭종액군 순으로 평균값이 나타났다. IL-1 β 의 경우 모든 실험군에서 대조군보다 cytokine의 평균값이 높았으며(p<0.05), 치성낭종액군에서의 농도가 치근단낭종군과 치성각화낭종군에

Table 2. Concentrations of each cytokine in radical cysts(pg/mg tissue)

Sample	IL-1 α	IL-1 β	TNF- α
1	16.56	0	0
2	26.20	3.54	0
3	13.71	2.06	0
4	13.05	0	0
5	14.26	4.16	21.79
6	10.55	0	13.19
7	26.29	36.98	0
8	15.36	6.43	0
9	6.56	0	0
10	8.79	0	8.24
11	18.17	29.87	0
12	87.18	73.07	8.21
13	44.47	25.06	0
14	10.46	35.96	0
15	2.46	0	12.29

Table 3. Concentrations of each cytokine in odontogenic keratocysts(pg/mg tissue)

Sample	IL-1 α	IL-1 β	TNF- α
1	85.20	23.80	0
2	97.70	11.14	0
3	58.00	13.20	0

Table 4. Concentrations of each cytokine in cystic fluid(pg/ml fluid)

Sample	IL-1 α	IL-1 β	TNF- α
1	9.43	103.7	113.14
2	10.15	121.9	81.23
3	6.60	82.50	33.00
4	6.67	253.35	0
5	5.76	86.40	0

Table 5. Mean concentrations of each cytokine(pg/mg tissue or pg/ml fluid)

Group	mean concentration \pm SEM*		
	IL-1 α	IL-1 β	TNF- α
Normal periapical tissue	0.35 \pm 0.05	0.10 \pm 0.01	0
Radicular cyst	20.95 \pm 5.40	15.72 \pm 5.92	4.24 \pm 1.78
Odontogenic keratocyst	80.30 \pm 11.72	6.03 \pm 6.81	0
Cystic fluid	8.71 \pm 1.86	102.70 \pm 19.72	75.78 \pm 23.28

*SEM(Standard error of mean)

서보다 유의성있게 높게 나타났다(p<0.05). TNF- α 의 경우 치성낭종액에서만 대조군보다 유의성있게 높은 농도의 cytokine 평균값을 나타내었다.

IV. 총괄 및 고안

모든 치성낭종은 prostaglandin, leukotriene, IL-1, IL-6와 TNF를 생산할 수 있다.

Prostaglandin, IL-1, IL-6와 TNF는 모두 골흡수능을 가지며 낭종에서의 골파괴와 성장에 영향을 미친다. 파골세포성 골 흡수의 강력한 자극인자인 prostaglandin은 낭종에 있어서의 골파괴에 있어서 전부터 중요시 되어왔는데 적출된 낭종에서 추출된 prostaglandin은 골 조각으로부터 칼슘의 유리를 일어나게 할 수 있다¹⁰⁾. 그러나 Meghji 등¹³⁾은 indomethacin과 같은 prostaglandin의 생성을 억제하는 약물을 첨가하였을 때보다 IL-1의 생성을 억제하는 antiIL-1을 첨가했을 때 칼슘의 유리가 더욱 현저하게 줄어드는 것으로 보아 IL-1등의 cytokine이 낭종에 있어서의 골 흡수에 더욱 중요하다고 하였다. IL-1은 염증반응과 면역반응의 주요한 조절 인자이며 대식세포, 단핵세포, 각질세포, 상피세포, 섬유아세포, B 세포와 T 세포 등에서 생산되며, TNF는 대식세포, 단핵세포, 간의 Kupper세포 등에서 생산되는 골 흡수를 자극하는 cytokine으로 IL-1과 비슷한 작용을 나타내나 IL-1보다는 골흡수능이 매우 작다고 알려져 있다^{17,27,29)}. IL-1은 IL-1 α 와 IL-1 β 두 가지 형이 있는데 두 subtype은 생화학적으로 서로 다른 물질이며 각각의 능력이 있어서는 아직 많은 이견을 보이고 있다^{30,31,32)}. IL-1, TNF는 치근단질환, 치주질환과 치수

염에서 그 농도분포가 측정되고 비교되어져 왔는데, 치주질환에 있어서 Masada 등²²⁾은 치근단 삼출액에서 IL-1 β 의 농도가 IL-1 α 보다 높았다고 하였으며, Stashenko 등²⁶⁾은 치주질환에 이환된 조직에서도 Masada와 비슷한 결과를 얻었다고 하였다. 1997년 Ko와 Lim⁴³⁾은 치근단질환과 치수염에서의 IL-1 α , IL-1 β 와 TNF- α 의 수준을 측정 한 결과 치근단질환과 치수염 사이에 각각의 cytokine, 특히 IL-1 α 와 IL-1 β 의 농도 분포에 있어서 상당한 차이가 있음을 밝혔다. 즉, 치수염에서는 IL-1 α 와 IL-1 β 의 농도가 큰 차이를 보이지 않았으나 치근단 질환에서는 IL-1 α 의 농도가 IL-1 β 의 농도보다 높게 나타났다. 이는 Stashenko 등²⁶⁾의 연구나, Masada 등²²⁾의 연구와는 다른결과를 보이는데, Ko와 Lim은 이러한 차이는 치수와 치근단 병소사이에 cytokine을 생성하는 세포의 차이에 기인한다고 추론하였는데 특히 치근단 병소군에서의 상피내에 존재하는 각질세포의 역할을 제시하였다. Kupper 등³⁵⁾은 주로 IL-1 β 를 생산하는 단핵세포와는 달리 사람의 각질세포가 생산하는 IL-1은 대부분이 IL-1 α 라 하였으며, Ansel 등³⁶⁾은 murine keratinocyte를 bacteria의 endotoxin에 노출시켰을 때 IL-1 α mRNA가 10배정도 증가하였으며 이때에도 IL-1 β mRNA는 거의 발견할 수 없었다고 하였다. 이에 본 실험에서는 각질세포를 포함하여 cytokine 생성세포들의 분포가 다른 치근단낭종, 치성각화낭종과 치성낭종액을 ELISA로 분석하여 IL-1 α , IL-1 β , TNF- α 의 농도수준을 비교하였다. 그 결과 각질세포의 분포가 높은 조직에서 IL-1 α 의 농도가 높게 나타났다. 즉, 낭종상피군에서 낭종액군에서보다 높은 IL-1 α 농도를 보였고 낭종상피군 중에서도 치성각화낭종상피군에서 치근단낭종상피군보다 높은 농도의 IL-1 α 가 검출되었는데 이

V. 결 론

는 Ko와 Lim의 가정과 Ansel, Kupper 등의 연구결과와 일치한다. Meghji 등³⁷⁾도 치근단낭종, 치성각화낭종과 낭종액을 ELISA로 분석하였는데, 치성각화낭종에서 치근단 낭종보다 IL-1 α 를 두 배 정도 많이 검출하였다. 본 실험에서 낭종상피를 얻을 때 상피층과 결합조직층을 정확히 분리하지 못하여 상피세포 뿐 아니라 결합조직세포에서 생산되는 cytokine도 함유되었을 가능성이 있다. 그러나 Bando 등³⁸⁾은 치성낭종에서 immunocytochemical localization을 하였을 때 IL-1 α 와 IL-1 β 는 모두 상피세포에 집중된다고 하였다.

앞서 언급했듯이 상피세포로 하여금 염증성, 골 흡수성 cytokine을 생산하게 하는 주요한 자극은 bacterial lipopolysaccharide이다. 근관감염 후 내독소는 치근단 조직에서 염증과 면역반응을 일으키며 감염된 근관과 치근단낭종상피와 그 낭종액에서 높은 농도의 내독소가 검출된다^{6,39)}. Ko와 Lim의 경우 치근단낭종뿐 아니라 육아종도 치근단질환에 포함시켰었는데 이 육아종에서도 높은 농도의 내독소가 검출되었다⁷⁾. 이렇듯 염증성 치근단낭종의 원인인자로 내독소가 중요하고 이 내독소가 cytokine의 자극인이므로 치근단낭종과 낭종액에서 높은 농도의 IL-1이 발견된다는 것은 당연하다. 그러나 발육성 치성각화낭종에서의 내독소의 역할은 미미하고 실제로 치성각화낭종에서는 내독소가 발견되지 않은 바, 이런 병소에서 왜 높은 농도의 골 흡수성 cytokine이 존재할 수 있는지에 대해서는 의문이 남는다. 이에 대해 Luger, Sauder, Barker 등은 각질세포가 IL-1, IL-6를 지속적으로 생산할 수 있다고 하였고⁴⁰⁻⁴²⁾, Meghji 등¹³⁾은 치성각화낭종의 상피를 배양하여 LAF assay(lymphocyte activating factor assay)를 하였을 때 IL-1의 활성도가 증가함을 보고하였다.

Harris 등³⁷⁾은 ELISA를 이용하여 치근단낭종과 치성각화낭종에서 cytokine을 검출한 결과 치근단 낭종에서는 IL-1 α 와 IL-1 β 를 모두 검출할 후 있었으나 치성각화낭종에서는 IL-1 α 만을 검출하였다고 보고하였다. 그러나 Harris 등은 RT-PCR을 이용한 분석에서는 치성각화낭종에서도 IL-1 β mRNA를 검출할 수 있었으며, 이는 치성각화낭종에서는 IL-1 β 를 mRNA 수준에서는 생산하지만 단백질 수준에서는 생산하지 않음을 의미한다고 하였다. 이는 본 실험과는 차이가 있는 것으로 분석법에 따른 각각의 cytokine 수준에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

본 실험에서 치근단낭종, 치성각화낭종, 치성낭종액에서의 IL-1 α , IL-1 β , TNF- α 의 분포를 ELISA를 이용하여 분석한 결과 IL-1 α , IL-1 β 의 경우 세 가지 모두에서, TNF- α 의 경우 낭종액에서 정상 조직보다 유의성있게 높은 cytokine농도를 나타낸다는 것을 알 수 있었다. 하지만 치성낭종의 골 파괴 정도와 병소크기에 따른 cytokine분포의 차이, 각각의 cytokine의 작용의 차이에 대해서는 아직 논란이 있고 밝혀진 바가 적으므로 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구의 목적은 치성낭종과 낭종액에서의 IL-1 α , IL-1 β 와 TNF- α 의 분포를 관찰하고, 그 분포의 차이를 규명하는 것으로 발생과정이 다른 두 낭종인 염증성 치근단낭종과 발육성 치성각화낭종, 치성낭종액군, 정상 치근단 조직군(대조군) 등으로 분류된 병소로부터 얻은 조직을 실험대상으로 하였다. 얻어진 조직은 liquid N₂에 보관하였다가, homogenizing buffer에 놓이둔 후 grinding하고 원심분리를 거쳐 얻은 상층액을 ELISA kit로 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. IL-1 α 와 IL-1 β 의 경우 모든 실험군의 농도가 대조군보다 유의성있게 높았다(p<0.05).
2. 치근단낭종군에 있어서는 IL-1 α 의 농도가 IL-1 β 보다 높았으나 통계적 유의성은 없었다(p>0.05). 치성각화낭종군에 있어서는 IL-1 α 의 농도가 IL-1 β 보다 유의성있게 높았다(p<0.05). 치성낭종액군에서는 IL-1 β 의 농도가 IL-1 α 보다 유의성있게 높았다(p<0.05).
3. 낭종군 중에서는 치성각화낭종에서의 IL-1 α 농도가 치근단낭종군에서의 농도보다 유의성있게 높았다(p<0.05).
4. TNF- α 의 경우 치성 낭종액군에서만 대조군보다 유의성있게 높은 농도를 보였다(p<0.05).

참고 문헌

1. Harris M, Toller P. Pathogenesis of dental cysts. Br. Med. Bull. 31: 159-163, 1975.
2. Gao Z, Mackenzie IC, Rittman BR, Corszun AK. Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granuloma and odontogenic cysts. J Oral Pathol. 17: 84-90, 1988.
3. Shear M. Cysts of the jaws. Recent advances. J Oral Pathol 14: 43-59, 1985.
4. Kontiainen S, Ranta H, Lautenschlager I. Cells infiltration human periapical inflammatory lesions. J Oral Pathol 15: 544-546, 1986.
5. Valdehaug J. A histologic study of experimentally induced radicular cysts. Int. J. oral Surg. 3: 137-147, 1972.
6. Dahlen G, Bergenholtz G. Endotoxin activity in teeth with necrotic pulps. J. dent. Res 30: 879-884, 1980.
7. Schonfeld SE, Greening AB, Glick DH, Frank AL, Simon JH. Endotoxin activity periapical lesions. Oral Surg. 53: 82-87, 1982.
8. Meghji S, Wilson M, Henderson B, Kinnane D. Anti-proliferative and cytotoxic activity of surface-associated material from periodontopathogenic bacteria. Archs oral Biol. 37: 637-644, 1992.
9. Hanazawa S, Nakada K, Ohmori Y. Functional role of interleukin-1 in periodontal disease: induction of interleukin-1 production by *Bacteroides gingivalis* lipopolysaccharide in peritoneal macrophages from C3H/HeN and C3H/HeJ mice. Infect. Immunol. 50: 262-270, 1985.
10. Harris M, Jenkins M, Bennett A, Willis MR. Prostaglandin production and bone resorption by dental

- cysts. *Nature* 245: 213-214, 1973.
11. Meghji S, Henderson B, Bando Y, Harris M. Interleukin-1: The principal osteolytic cytokine produced by keratocysts. *Archs oral Biol.* 37: 190-194, 1992
 12. Donoff R, Harper E, Guralnick WC. Collagenolytic activity in keratocysts. *J Oral Surg* 30: 879-884, 1972.
 13. Matejka M, Porteder H, Ulrich W. Prostaglandin synthesis by dental cysts. *Br Jr of Oral and Max. Surg.* 23: 190, 1985.
 14. Meghji S, Sandy JR, Scutt AM, Harvey W, Harris M. Stimulation of bone resorption by lipoxygenase metabolites of arachidonic acid. (in press)1988.
 15. Ibbotson K, D'Souza S, Osborne CK, Niall M. Tumor-derived growth factor increase resorption in tumors associated with humoral hypercalcaemia of malignancy. *Science* 221: 1292, 1983.
 16. Gowen M, Wood DD, Ihrle EJ, McGuire MK, Russel RC. An interleukin 1-like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature.* 306: 378, 1983.
 17. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 319: 526, 1986.
 18. Yavuzylmaz E, Yamalik N. The gingival crevicular fluid IL-1 β and tumor necrosis factor- α levels in pts with rapidly progressive periodontitis. *Australian Dent Jr.* 40(1): 46-49, 1995.
 19. D'Souza R, Brown R, Newland JR. Detection and characterization of IL-1 in human dental pulps. *Archs Oral Biol.* 34(5): 307-313, 1989.
 20. Jandinski JJ, Staschenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar JE, Deasy MJ. Localization of IL-1 β in human periodontal tissue. *J Periodontol.* 62: 36-43, 1991.
 21. Mizel S, Dayer JM, Krane SM, Mergenhagen SE. Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and PG production by partially purified lymphocyte activation factor(IL-1). *Proceedings of the National Academy of Science.* 78: 2474, 1981.
 22. Masada MP, Persson R, Kemmey JS. Measurement of IL-1 α and IL-1 β in gingival crevicular fluid. *J Perio Res.* 25: 156-163, 1989.
 23. Tatakis DN. IL-1 and bone metabolism: A review. *J Periodontol.* 64: 416-431, 1993.
 24. Safavi KE, Rossomando EF. Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 17: 12-14, 1991.
 25. Brennan FM, Haworth C. *Encyclopedia of immunology.* Academic press. 430-433, 1992.
 26. Staschenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol.* 62: 504-509, 1991.
 27. Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. TNF- α in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archs Oral Biol.* 35(6): 431-434, 1990.
 28. March CJ, Mosley B, Larsen A. Cloning. Sequence and expression of two distinct human IL-1 complementary DNAs. *Nature,* 315: 641, 1985.
 29. Johnson RA, Boyce BF, Mundy GR, Roodman GD. Tumors producing human tumor necrosis factor induce hypercalcaemia and osteoclastic bone resorption in nude mice. *Endocrinology.* 123: 1424-1427, 1989.
 30. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ. Synergistic interaction between interleukin-1, tumor necrosis factor and lymphotoxin in bone resorption. *J immunol.* 138: 1464-1468, 1987.
 31. Bosma T, Levine L, Tashjian AH. Recombinant human interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta: comparative activities and actions on neonatal mouse calvaria. *J Bone Miner Res.* 1988.
 32. Rupp EA, Cameron PM, Ranawat CS. Specific bioactivities of monocyte-derived interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta are similar to each other on cultured murine thymocytes and on cultured human connective tissue cells. *J Clin Invest.* 78: 836, 1986.
 33. Cavaillon JM, Haeffner-Cavaillon N. Signals involved in interleukin-1 synthesis and release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes/macrophages. *Cytokine.* 2: 313-329, 1990.
 34. Dinarello CA. IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood.* 77: 1627-1652, 1991.
 35. Kupper TS, Ballard DW, Chua AO. Human keratinocytes contain mRNA indistinguishable from monocyte IL-1 alpha and beta mRNA. Keratinocyte epidermal cell-derived thymocyte-activation factor is identical to IL-1. *J Exp Methods.* 164: 2095, 1986.
 36. Ansel JC, Luger TA, Lowry D, Perry P, Roop DR, Mountz JD. The expression and modulation of interleukin-1 alpha in murine keratinocytes. *J Immunol* 140: 2274-2277, 1988.
 37. Meghji S, Qureshi W, Henderson B, Harris M. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Archs oral Biol.* 41: 523-531, 1996.
 38. Bando Y, Henderson B, Meghji S, Poole S, Harris M. Immunocytochemical localization of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptors in radicular cysts. *J. oral Pathol.* 22: 221-227, 1993.
 39. Schein B, Schilder H. Endotoxin content in endodontically involved teeth. *J. Endodont.* 1: 19-21, 1975.
 40. Barker J, Mitra RS, Griffiths CE. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet.* 337: 211-214, 1991.
 41. Luger TA, Stakler BM, Katz SI. Epidermal cell(keratinocyte)-derived thymocyte-activation factor(ETAF). *J. Immunol.* 127:1493-1498, 1981.
 42. Sauder DN. Interleukin 1. *Archs Derm.* 125: 679-682, 1989.
 43. Ko HJ, Lim SS. 치수 및 치근단병소에서 interleukin-1 α , interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α 의 분포에 관한 연구. *대한치과보존학회지.* 1997.