

가토에서 TGF-β 길항제인 Decorin이 창상치유에 미치는 영향

송상훈 · 유준영 · 김선현* · 김민석** · 양병은***

서울특별시 지방공사 강남병원 구강악안면외과, 전남대학교 치과대학 구강해부학교실*
강릉대학교 치과대학 구강해부학교실**, 관동대학교 의과대학 명지병원 구강악안면외과***

Abstract

THE EFFECT OF DECORIN, TGF-β ANTAGONIST, ON WOUND HEALING IN RABBITS

Sang-Hun Song, Jun-Young You, Sun-Hun Kim*, Min-Suk Kim**, Byung-Eun Yang***

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, Kangnam General Hospital, Public Corporation, Seoul, Korea

*Dept. of Oral Anatomy, College of Dentistry, Chonnam National University, Kwang-Ju, Korea**

*Dept. of Oral Anatomy, College of Dentistry, Kangnung National University, Kangnung, Korea***

*Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, Myongji Hospital, College of Medicine, Kwandong University, Korea****

There have been many trials to decrease the scar formation followed by wound treatment. TGF-β plays a important role on wound healing in adult. Therefore the repression of TGF-β expression will be helpful to decrease scar formation. Decorin is known to competitively inhibit TGF-β expression. Decorin were subcutaneously administered in surgical wounds in rabbits to investigate the preventing effect of scar formation for clinical application.

Histologic findings of wound healing progresses is similar with control and experimental group at 2week. 2.5 μg decorin of administrated group was similar to those of control group at 4 and 8week. In wound healing process 10 μg decorin of administrated groupsat showed that thickness of immature collagen fibers(Scar) was decreased as compared with control group at 4, 8 weeks. 20 μg decorin of administrated group showed similar histologic features to 10 μg administrated group.

The wounds of 8week experimental group(10, 20 μg) were completely recovered to the normal surrounding skin tissue including sweat gland and hair follicle. These results suggested that decorin can be of help to the prevention of local scar formation.

Key words : TGF-β, Decorin, Scar

I. 서 론

창상 치유를 위한 새로운 재건술의 발전에도 불구하고 치유과정에서 발생하는 반흔의 형성은 기능적인 문제와 심미적인 문제를 야기하게 된다. 특히 반흔은 심한 외상에 의해 조직이 결손되거나 비후성 반흔 및 켈로이드성 피부에서의 경우 더욱 심하다. 반흔 형성은 과거에 환자나 시술자에게 모두 당연시 여겨져 왔으나 Rawalt¹⁾가 태자의 창상이 반흔을 남기지 않고 치유되었다는 사실을 보고한 이래로 태자와 성숙개체의 차이점을 밝히는 많은 연구가 시도되어 왔으며 성숙 개체의 창상치유과정을 태자의 것과 유사하게 함으로써 반흔 형성을 줄이려는 노력이 있어

왔다²⁻⁵⁾.

Transforming Growth Factor-beta(TGF-β)는 창상치유에 관계되는 많은 세포 활성물질 중에 염증반응과 세포의 기질축적 등 창상치유의 모든 과정에 영향을 미치는 인자로서 창상치유 과정에서 많은 교원섬유를 생산하게 하여 반흔 형성에 관여하게 된다^{13,20)}. TGF-β는 태자의 창상치유 과정동안 발현되지 않으며, 역으로 태자에서 창상이 치유되는 과정 중에 TGF-β를 투여하면 성숙 개체와 비슷하게 반흔 형성이 된다^{7,9,11)}. 이러한 결과는 성숙 개체에서도 창상이 치유되는 동안 태자에서의 유사하게 TGF-β를 억제할 수 있는 물질을 넣어주면 반흔의 형성을 줄일 수 있는 가능성을 제시한다^{19,21,30)}. Shah 등²⁴⁾은 TGF-β에 대한 항체를 이용하여 반흔 형성을 줄였다고 하였고, Scott 등²⁵⁾은 세포외기질을 이루는 주요 단백질인 decorin이 TGF-β와 결합하여 반흔 형성을 억제하는 작용을 한다고 하였다. Yamaguchi²²⁾과 Kahari²⁰⁾ 등의 보고에 의하면 단백질인 decorin은 성장인자인 TGF-β에 결합하여 음성 되먹이기 조절자로서 작용한다고 보고하였고 Border¹⁹⁾는 신우신염이 있는 백서에서 decorin를 이용하여 TGF-β를 억제함으로써 섬유성 변성을 억제할 수 있음을 보고하였다. 국내에서는 유 등²⁶⁾

송 상 훈

135-090, 서울시 강남구 삼성동 171-1
지방공사 강남병원 치과 구강악안면외과

Sang-Hun Song

Dept. of OMFS, Dept. of Dentistry, Kangnam General Hospital Public Corporation
#171-1, Samsung-Dong, Kangnam-Ku, Seoul, 135-090, Korea
Tel : 82-2-3430-0491, 0685 Fax : 82-2-552-9011

이 decorin을 백서에 투여하여 창상치유에 미치는 영향을 보고한 바 있다. 아직 국내에서는 이 약제에 대한 연구가 부족한 상태이고 decorin의 용량에 따른 창상치유의 효과에 대해서 보고된 바 없으므로 임상적용을 위해 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

본 연구는 가토에서 창상 치유과정에서 decorin이 창상치유에 미치는 영향과 용량에 따른 decorin의 효과를 구명하고자 시도되었다.

II. 연구재료 및 방법

2.5kg 내외의 New Zealand White계 성숙 가토 9마리를 실험동물로 사용하였다. Decorin(Sigma, St. Louis, MO, USA)를 phosphate buffered saline (PBS)에 농도 5mg/dl로 희석하였다.

성숙 가토에게 ketamine(35mg/kg)을 근육주사하여 전신마취하고 배부의 체모를 깎고 통상의 방법으로 소독을 시행한 후 정중부에서 일정한 거리가 되도록 hard vinyl film template를 이용하여 피부에 표시를 하였다. 가토 배부 여섯 군데에 각 세로 3mm×가로 10mm 크기의 전층 피부창상을 형성한 후 세 부위는 대조군으로 PBS를 주입하고, 나머지 세 부위는 각각 2.5 μ g, 10 μ g, 20 μ g의 decorin을 각각 창상연의 진피 내에 주사한 후 5-0nylon을 사용하여 봉합하였다. 가토는 실험 후 2, 4, 8주에 각각 세 마리씩 희생하여 통상의 과정으로 조직을 처리한 후 H-E염색 및 Masson의 trichrome으로 염색을 시행한 후 광학현미경으로 상피의 두께, 반흔의 두께, 염증세포와 섬유아세포의 분포 및 교원섬유의 성숙도를 관찰하였다.

III. 결 과

1. 2주 소견

대조군은 피부 전층에 걸쳐 반흔이 형성되어 있었으며 표면 상피는 2층의 정상 상피 조직에 비하여 5-6층으로 두꺼워져 있었

다. 상피하 결합조직에는 섬유 아세포 및 다수의 염증세포가 관찰되었고 상피 하방에서 교원 섬유가 표면층 약 1/4정도 두께로 미성숙 형태로 존재하였다(Fig. 1).

Decorin을 2.5 μ g 투여한 군에서 상피층은 대조군과 유사하게 5-6층으로 구성되어 있었다. 결합조직의 염증세포 및 섬유아세포는 대조군과 비슷한 양상을 보여 주었고 교원섬유의 경우 상피 하방에서는 미성숙 교원섬유 즉 반흔이 보이고 있지 않지만 심부 결합조직에서는 보이고 있다(Fig. 2).

10 μ g을 투여한 군에서도 상피층이 두터워져 대조군과 비슷한 양상을 보여주고 있고 결합 조직내로 침윤의 소견을 보이고 있었다. 세포 성분 중 염증세포가 소량 증가된 소견을 보여주었고 교원섬유는 상피 하방에서 미성숙한 형태로 보여지고 있었다(Fig. 3).

20 μ g을 투여한 군의 경우 반흔이 피부 전층에 걸쳐서 나타나 있었고 상피층이 대조군과 비슷하게 5-6층으로 구성되어 있었다. 세포 성분은 10 μ g 투여한 군에 비해서 소량 감소하였고 미성숙 교원섬유는 상피하방에서 표면층 약 1/4과 전체에 걸쳐 보이고 있다 (Fig. 4).

2. 4주 소견

대조군은 2주 대조군, 실험군에 비하여 상피층의 두께가 3-4층으로 감소하였으나 여전히 주위 정상 조직에 비해 두꺼워져 있었고 반흔은 피부 전층에 걸쳐 나타났다. 2주에 비하여 섬유아세포가 증가하였고 염증세포의 경우 피하 직하방에서 나타났다. 교원섬유의 경우 2주 대조군에 비해서 약간 두꺼워 졌으나 미성숙 교원 섬유 즉 반흔이 결합조직의 상당부분을 차지하였고 이 미성숙 섬유는 표면에 평행하게 배열되었다(Fig. 5).

2.5 μ g을 투여한 군에서 상피층은 대조군과 비슷하게 4층으로 구성되어 있었으며 2주의 대조군 및 실험군에 비해서 약간 얇아져 있었다. 소량의 염증세포가 발견되었고 섬유아세포도 대조군과 유사한 정도를 보여주고 있었다. 반흔의 두께를 보면 2주의

Table 1. 대조군과 실험군에서의 상피층 두께

| | 2 주 | 4 주 | 8 주 |
|-------------|------|------|------|
| 대조군 | 5-6층 | 4층 | 2-3층 |
| 2.5 μ g | 5-6층 | 4층 | 2층 |
| 10 μ g | 5-6층 | 2-3층 | 2층 |
| 20 μ g | 5-6층 | 2-3층 | 2층 |

Table 2. 반흔의 두께, 교원섬유의 성숙도(소, 중, 대)

| | 2 주 | 4 주 | 8 주 |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 대조군 | 두께 : 표면층 약 1/4 미성숙(소) | 두께 : 피부 전층 미성숙(중) | 두께 : 표면층 약 1/2 미성숙(대) |
| 2.5 μ g | 두께 : 거의 없음 미성숙(소) | 두께 : 피부 전층 미성숙(중) | 두께 : 표면층 약 1/2 미성숙(대) |
| 10 μ g | 두께 : 표면층 약 1/4 미성숙(소) | 두께 : 표면층 약 1/2 미성숙(중) | 두께 : 피하직하방 거의 정상 |
| 20 μ g | 두께 : 표면층 약 1/4 미성숙(소) | 두께 : 표면층 약 1/4 거의 정상 | 두께 : 피하직하방 거의 정상 |

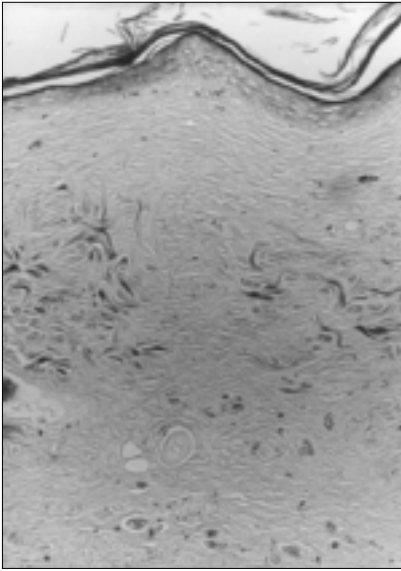


Fig. 1. In 2 weeks after wound, control group, scar band is shown in a superficially quarter of connective tissue and collagen fibers are narrower than normal tissue collagen fibers.(Trichrome, X100)

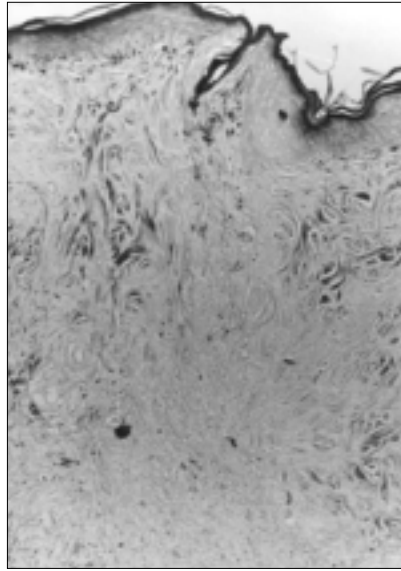


Fig. 2. In 2 weeks after wound, decorin 2.5 μg , collagen fibers are amorphous and thin and a thickened epithelium is seen. (Trichrome, X100)

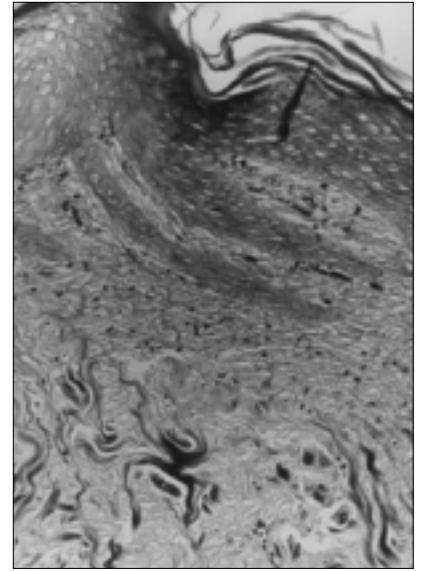


Fig. 3. Histologic findings at 2 weeks after wound in 10 μg decorin administrated group.(Trichrome, X200)

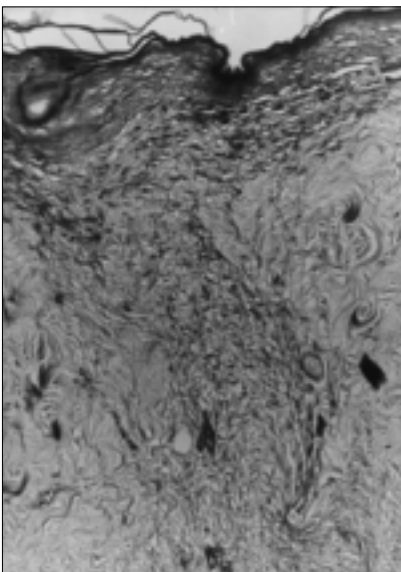


Fig. 4. Histologic findings at 2 weeks after wound in 20 μg decorin administrated group.(Trichrome, X200)

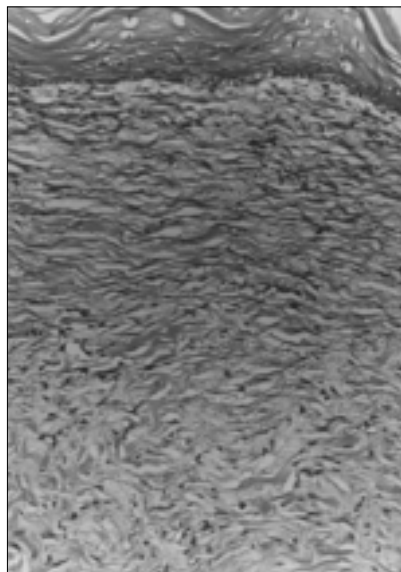


Fig. 5. In 4 weeks after wound, control group, some fibroblasts are seen and collagen fiber are arranged parallel to the skin surface.(H&E, X200)

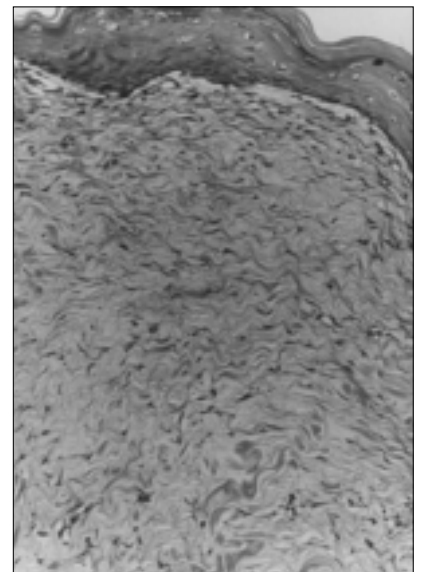


Fig. 6. Histologic findings at 4 weeks after wound, in 2.5 μg decorin administrated group. Thickened epithelium, some of fibroblasts and inflammatory cells are seen. Collagen fibers are thin and increased. (H&E, X200)

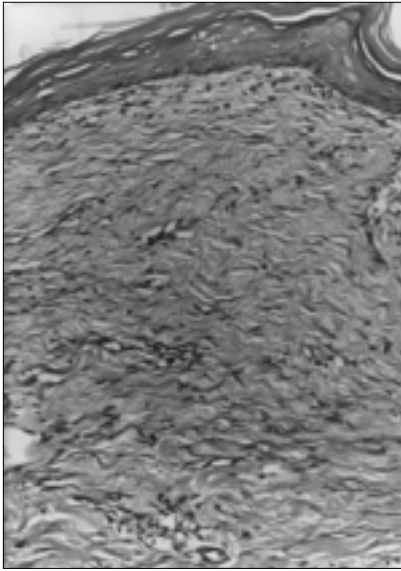


Fig. 7. In 4 weeks after wound, decorin 10 μg , a deep connective tissue is shown similar with around normal tissue. The epithelium is thinner as compared by 2 weeks group. (H&E , X200)

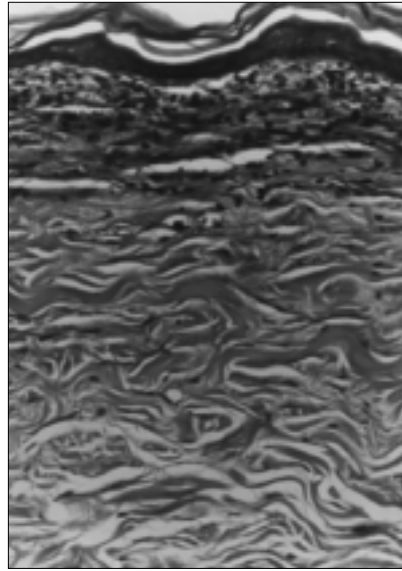


Fig. 8. Histologic feature at 4 weeks after wound, decorin 20 μg administrated group. Most of tissue is healed like normal tissue. Some inflammatory cells are observed under epithelium, but fibroblast are rarely seen. (H&E, X200)

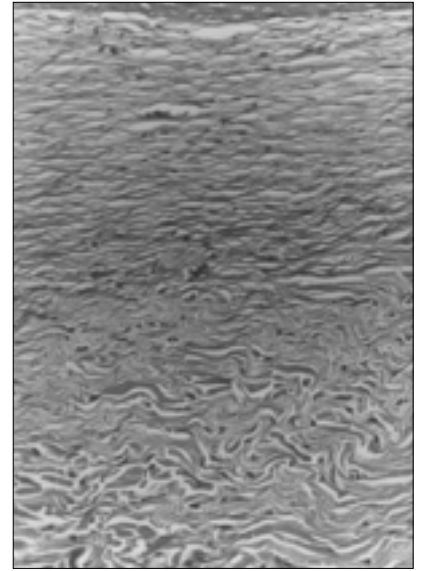


Fig. 9. In 8 weeks after wound, control group, a thin epithelium is recovered and the deep connective tissue was healed. (H&E, X200)

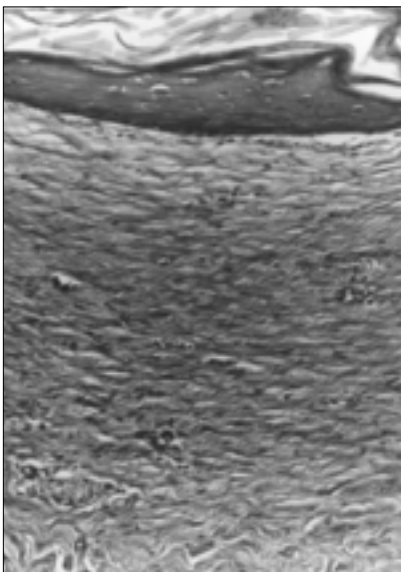


Fig.10. In 8 weeks after wound, decorin 2.5 μg , collagen fibers are arranged parallel with surface, shown rare cell component. (H&E, X200)

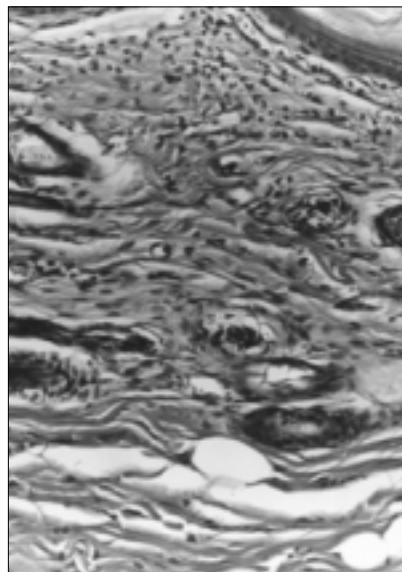


Fig. 11. In 8 weeks after wound, decorin 10 μg , most of wound is healed like a normal tissue, inflammatory cells appeared in only subcutaneous area. (H&E, X200)

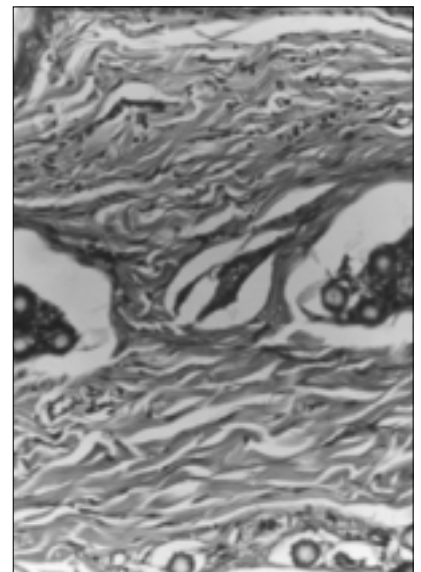


Fig. 12. Histologic findings at 8 weeks after wound in 20 μg decorin administrated group. (H&E, X200)

동실험군에 비해 상당히 많은 양의 미성숙 교원섬유가 피하부위 및 결합조직에서 차지하고 있었으며 대조군과도 유사한 양상을 보여주고 있었다(Fig. 6).

10μg을 투여한 군에서는 상피층이 2~3층으로 많이 얇아졌으며 결합조직의 심부층 약 1/2는 주위 조직과 거의 유사하게 창상치유가 되었다. 표면층 약 1/2에서는 미성숙의 교원섬유가 표면에 평행하게 배열되어 있었다. 세포 성분은 2.5μg군과 유사한 양상을 보여주고 있으나 섬유아세포는 상피 하방에서는 소량 감소하였다(Fig. 7).

20μg의 경우 상피층이 2~3층으로 얇아져 있었고 세포 성분을 보면 피하 직하방에서 다량의 염증세포가 발견되었고 섬유아세포는 거의 발견되지 않았다. 또한 표면층 약 1/4을 제외하고는 대부분의 조직이 정상조직으로 회복이 되어 정상적인 교원섬유 다발과 소수의 섬유아세포가 발견되었다. 교원섬유의 경우 피하 직하방에서만 미성숙의 교원섬유로 구성되어 표면에 평행하게 배열되어 있었다(Fig. 8).

3. 8주 소견

대조군을 보면 상피층은 정상 조직과 비슷하게 얇아져 있었으며(2~3층) 결합 조직내 세포성분 감소가 뚜렷하게 보여졌다. 또한 4주 대조군에 비해 결합조직내 미성숙 교원섬유가 다소 두꺼워졌으며 반흔의 두께도 조금 감소하였지만(표면층 약 1/2) 여전히 상피와 평행하게 배열되어 있었다(Fig. 9).

2.5, 10, 20μg를 투여한 군 모두에서 상피층이 2~3층으로 정상 인접 조직의 상 피와 같이 얇아져 있었다. 2.5μg을 투여한 군에서는 반흔이 표면층 약 1/2두께로 보여지고 있으며 4주의 동 실험군에 비해서 많이 감소하였다. 세포성분도 많이 감소하였지만 대조군과 유사한 양상을 보여주고 있다. 미성숙 교원섬유는 상피에 평행하게 배열되어 있었다(Fig. 10).

10, 20μg을 투여한 두 군에서는 교원섬유를 보면 대조군 및 2.5μg군과 달리 거의 성숙한 상태로 피부에 평행하게 배열되어 있었다. 또한 상피 직하방을 제외한 나머지 조직은 주위 정상 결합 조직과 유사한 양상을 보였으며 정상적인 교원섬유 다발과 소수의 섬유아세포 및 분비선과 모낭 등이 결합조직내에서 존재하고 있었다(Fig. 11, 12).

IV. 고 찰

창상에 대한 많은 새로운 재건술의 발전에도 불구하고 창상 치유과정에서 발생하는 반흔의 형성은 기능적인 문제와 심미적인 문제를 야기하게 된다. 심한 외상에 의해서 조직이 결손되었거나 비후성 반흔 및 켈로이드성 피부에서의 경우 더욱 심하게 반흔이 형성된다. 이러한 반흔 형성을 감소시키기 위해서 여러 가지 방법들이 사용되었는데, 수술을 통한 절제, 압력을가하여 저산소증 유발시켜서 섬유아세포의 변성을 유발시키는 방법, 일정기간의 방사선 치료법, 비타민 E, 스테로이드, 트리암시놀론, 콜키친 등 약제투여 방법, 레이저 수술 등이 있다^{27,28}.

창상치유 과정 중에서 중요하게 작용하는 인자로써 PDGF와 TGF-β가 있다. TGF-β는 성인 조직의 창상치유에서 중요한 조절 인자¹⁹로 작용하고 있고 이것은 손상된 조직에서 혈소판과 임파구, 대식세포에 의해 분비가 되며 염증반응과 기질 축적을 포함한 창상 치유 전 과정에 영향을 미친다. 즉, TGF-β는 섬유아세포로 하여금 교원섬유와 세포외 기질성분의 침착을 촉진시키고, 치유과정에서 염증을 거치지 않고 증식기로 넘어가게 하며, 플라스미노젠 억제인자를 억제, 혈관화를 향상시킬 뿐만 아니라, 대식세포, 단핵세포, 섬유아세포의 화학유도체로써 작용한다^{10,11,14-16,19,29}.

반흔의 병리생태는 명확하지는 않지만 TGF-β와 같은 섬유모세포의 분화를 촉진하는 cytokine이 비정상적으로 높은 상태로 유지되어 섬유아세포가 교원섬유 등의 세포외기질을 과도하게 생산하기 때문이다²⁰. TGF-β는 hepatic fibrosis, pulmonary fibrosis, scleroderma, eosinophilic fascitis와 같은 섬유성 병소에서 교원섬유 유전자의 발현을 상승 조절하여 I형 교원섬유 합성을 증진시킨다. 또한 켈로이드 부위에서 면역형광검사 결과 TGF-β가 발현되었고 동일 부위에 I형 교원섬유의 mRNA가 증가되어 있었으나 인접 정상조직에서는 TGF-β는 발현되지 않는 것으로 보아 TGF-β는 반흔의 형성에 중요한 역할을 한다^{18,25}.

Rawalt⁹가 태자의 창상 치유시 성인에서와 달리 반흔 형성 없이 치유가 되었다고 보고를 한 이래로, Krummel⁷와 Whitby⁸는 24일 된 가토와 성숙 가토에서 창상 치유를 비교한 결과 성체에서 창상에 중요한 역할을 하는 TGF-β가 태자에서는 발현되지 않았고 나아가 이 인자를 이용하여 태자에서 성체에서와 비슷한 반흔을 유도하는데 성공하였다. 또한 Nath¹¹은 태자 피부에서는 TGF-β염색이 되지 않았지만 성체의 조직에서의 경우 창상 유발 7일째에서 TGF-β가 증가된다고 하였다. Sullivan^{12,13}은 태자의 창상 조직에서 TGF-β가 발현되지 않았으나 성체에서 창상유발 후 6시간부터 21일까지 TGF-β가 발현되었으며 slow-releasing TGF-β를 태자에게 넣은 경우 성체에서처럼 반흔 형성을 하였다고 하였다. 이러한 결과로 볼 때 TGF-β가 반흔 형성에 중요한 작용을 한다는 증거로 볼 수 있다.

상기의 보고를 토대로 치유과정 중에서 TGF-β를 조절함으로써 반흔 형성을 감소시키려는 여러 시도가 있어왔다^{19,21-24,30-32}. Shar²⁴은 TGF-β에 대한 항체를 이용하여 동물실험에서 TGF-β를 억제함으로써 반흔 형성을 감소시킬 수 있다고 보고한 바 있다. 이전의 연구인 Yamaguchi²⁹과 Kahari³⁰ 등의 보고에 의하면 단백질인 decorin은 성장인자인 TGF-β에 결합하여 음성 되먹이기 조절자로서 작용한다고 보고하였고, Border³¹는 신우신염이 있는 백서에서 decorin를 이용하여 TGF-β를 억제함으로써 섬유성 변성을 억제할 수 있음을 보고하였다. Scott²⁵은 화상 후 비후성 반흔에서 decorin이 상피층 하방에서와 진피의 심부에서만 존재하는 반면 정상조직에서는 전층에 걸쳐 고르게 분포하며⁹, 정상 피부에서는 TGF-β의 염색이 없었지만 비후성 반흔에서는 진피의 심부와 결절 부분에서 발견되었고 성숙된 반흔에서는 진피 전체에서 강하게 염색되었던 결과로 미루어 보아 세포외기질을 이루는 주요 단백질인 decorin이 TGF-β와 결합하여 억제작용을 한다고 보

고하였다.

국내에서 유 등²⁰⁾은 decorin을 투여한 백서에서 창상치유 과정 중 반흔 형성이 억제되었다고 발표하였다. 본 실험에서도 대조군과 decorin을 일정 용량 투입한 실험군과 비교한 결과 실험군 일부에서 염증세포의 출현이 많고 섬유아세포가 감소된 것으로 보아 TGF- β 의 작용중의 하나인 염증을 건너뛰고 증식기로 넘어가는 것이 억제되어 나타나는 소견이라고 사료된다.

조직표본에서 교원섬유의 양상과 배열에 대한 소견을 보면 비후성 반흔에서의 경우 교원섬유의 구성이 정상 진피와 다르게 나타나는데 교원섬유가 얇고 더 넓게 퍼져 있으며 표면과 평행하게 주행하는 교원섬유 다발과는 달리 둥글거나 결절의 형태로 배열되어 있다³⁹⁾. 본 실험에서는 대조군중 2주군은 교원섬유의 배열과 두께가 가늘게 형성되고 무정형의 형태를 띠고 있지만 4주군은 표면에 평행하게 교원섬유가 배열되어 있었다. 그리고 8주에서는 표면층 약 1/2부위를 제외한 부위가 주위조직과 유사한 형태를 띠고 있었으며 상피 하방 즉 표면층 약 1/2부위에서 교원섬유가 표면에 평행하게 배열되어 있었다. 반면에 decorin을 투여한 실험군에서는 세포의 구성성분, 조직의 치유상태와 교원섬유의 배열이 대조군과는 다르게 나타났고 특히 심부 결합조직에서의 치유속도는 용량이 증가함에 따라 빨라지는 경향을 보였다.

본 실험의 결과에서 대조군과 2.5 μ g을 투여한 실험군의 조직학적 소견은 별 차이가 없었고 10 μ g를 이상 투여한 조직에서는 상피층의 변화 및 미성숙 교원섬유의 두께 및 층에 있어서 변화를 보여주었다.

10 μ g을 투여한 군을 보면 2주에서의 반흔이 표면층 약 1/4 및 전층에 존재하였고 교원질은 아주 미성숙한 상태였고 4주에서는 피부 질반에 걸쳐 나타났으나 교원섬유는 중등도의 성숙성을 가지고 상피에 평행한 배열을 보여주다가 8주에서는 거의 정상조직으로 치유가 되었다. 20 μ g를 투여한 군에서도 이와 비슷한 양상을 보여주고 있었다. 이상의 결과는 용량의 증가함에 따라 창상치유 속도에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

V. 결 론

성숙 가토의 배부에 창상을 유발한 후 TGF- β 억제제인 단백질-decorin을 각각 0, 2.5 μ g, 10 μ g, 20 μ g를 주입하여 조직을 비교한 결과 2주에서는 대조군과 실험군에서 비슷한 조직학적 소견을 보여주었고 4주, 8주의 군에서는 대조군과 2.5 μ g을 투여한 실험군의 창상치유 소견이 유사하게 나타났고 decorin을 10 μ g을 투여한 실험군에서 대조군에 비해 상피층 및 미성숙 교원섬유 층 즉 반흔의 두께가 현저하게 감소하는 모습을 보여주고 있었다. 20 μ g을 투여한 군은 10 μ g군과 비슷한 양상을 보여주었고 8주에서는 거의 정상조직과 유사하게 회복되어 결합조직내에 모낭과 분비선이 형성되어 있었다.

이상의 결과는 decorin이 창상 치유과정에서 반흔 억제에 이용될 수 있음을 보여주었다.

참고문헌

1. Rawlitt V: Intrauterine wound healing in a 20-week human fetus. *Virchows Arch* 381:353, 1979.
2. Burrington JD: Wound healing in the fetal lamb. *J Pediatr Surg* 6: 523-528, 1971.
3. Robinson BW, Goss AN. Intrauterine healing of fetal rat cheek wounds. *Cleft Palate J* 18:251-255, 1981.
4. Rowsell AR. The intra-uterine healing of fetal muscle wounds: Experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 37:635-642, 1984.
5. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL: Comparison of fetal newborn and wound healing by histologic, enzyme-histochemical and hydroxyproline determinations. *J Pediatr Surg* 20: 315-319, 1985.
6. Krummel TM, Nelson JM, Diegelmann RF: Fetal response to injury in the rabbit. *J Pediatr Surg* 20:640-644, 1987.
7. Krummel TM, Michana BA, Thomas BL: TGF- β induces fibrosis in a fetal wound model. *J Pediatr Surg* 23:647, 1988.
8. McGrath MH: Peptide growth factor and wound healing. *Clin Plastic Surg* 17:421, 1990.
9. Whitby DJ, Ferguson MWJ: Immunohistochemical localisation of growth factors in fetal wound healing. *Dev Biol* 147:207, 1991.
10. Pierce GF, Tarpley JE, Yangagihiro D, Mustoe TA, Fox GM: PDGF (BB homodimer), TGF- β 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. *Am J Pathol* 140: 1375, 1992.
11. Nath RK, LaRegina M, Markham H, Ksander GA, Weeks PM: The expression of transforming growth factor type beta in fetal and adult rabbit skin wounds. *J Pediatr Surg* 29:416-421, 1994.
12. Lin RY, Sullivan KM, Argenta PA, Meuli M, Lorenz HP, Adzick NS: Exogenous transforming growth factor-beta amplifies its own expression and induces scar formation in a model human fetal skin repair. *Annual of Surgery* 222:146-154, 1995.
13. Sullivan KM, Lorenz HP, Meuli M, Lin RY, Adzick NS: A model of scarless Human fetal wound repair is deficient in transforming growth factor beta. *J Pediatr Surg* 30(2):198, 1995.
14. Sporn MB, Roberts AB: Transforming growth factor β : Recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 119:1017-1021, 1992.
15. Hardy MA: The biology of scar formation. *Physical Therapy* 69: 1014-1024, 1989.
16. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM: Transforming growth factor- β : Biological function and chemical structure. *Science* 233:532-534, 1986.
17. Mustoe TA, Pierce GF, Thomas A, Gramates P, Sporn MB, Deue TF: Accelerated healing of incisional wound in rat induced by TGF- β . *Science* 237:1333, 1987.
18. Peltonen J, Hsiao LL, Jaakkola S, Sollberg S, Aumailley M, Timpl R: Activation of collagen gene expression in keloids: Co-localization of type I and VI collagen and transforming growth factor- β 1 mRNA. *J Invest Derma* : 240-248, 1991.
19. Border WA, Okuda S, Languino: Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against TGF- β 1. *Nature* 346:371-374, 1990.
20. Pessa ME, Bland KI, Copeland EM III: Growth factors and determinants of wound repair. *J Surg Res* 42:207-217, 1987.
21. Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Harper JA, Yamaguchi Y, Pierschbacher MD, Rouslahti E: Natural inhibitor of TGF- β protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature* 360:361, 1992.
22. Yamaguchi Y, Mann DM, Rouslahti E: Negative regulation of transforming growth factor-beta by the proteoglycan decorin. *Nature* 346:281, 1990.
23. Yasuhiro T, Yoshiaki K, Toshio M: Bone matrix decorin binds transforming growth factor-beta and enhances its bioactivity. *J Bio Chem* 269:51:32634, 1994.
24. Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ: Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta. *Lancet* 339:213, 1992.
25. Scott PG, Dodd CM, Tredget EE, Grahary A, Rahemutulla F:

- Immunohisto-chemical localization of the proteoglycans decorin, biglycan and versican and TGF-beta in human post-burn hypertrophic and mature scars. *Histopathology* 26:423, 1995.
26. 유원민, 박철, 나동균, 박병윤: TGF- β 의 길항제인 decorin이 백서의 창상치유에 미치는 영향. *대한성형외과학회지*. 25(2):191, 1998.
 27. Rockwell WB, Cohen IK, Enrich HP: Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Recon Surg* Nov:827, 1989.
 28. Levy DS, Salter MM, Roth RE. Postoperative irradiation in the prevention of keloids. *Am J Res* 127:509, 1976.
 29. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA: Transforming growth factor- β in human platelets. *J Biol Chem* 258:7155-7160, 1983.
 30. Kahari VM, Larjava H, Uitto J: Differential regulation of extracellular matrix proteoglycan(PG) gene expression. *J Biol Chem* 266:10608-10615, 1991.
 31. Bianco P, Fisher LW, Young MF, Termine JD, Robey PG: Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues. *J Histochem Cytochem* 38:1549, 1990.
 32. Tan EML, Hoffren J, Rouda S, Greenbaum S, Fox IV JW, Moore JH, Dodge GR: Decorin, versican, biglycan gene expression by keloid and normal dermal fibroblasts: Differential regulation by basic fibroblast growth factor. *Exp Cell Res* 209:200-207, 1993.
 33. Linares HA, Kischer CW, Dobrkovsky K, Larson DL: The histiotypic organization of the hypertrophic scar in humans. *J Invest Derma* 59:323-331, 1972.
 34. Steijlen PM, Maessen E, Kresse H, Vlijmen I: Expression of tenascin, biglycan and decorin in disorders of keratinization. *Br J Derma*. 130:564-568, 1994.