

# 가와사끼병의 동물 모델

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

한 지 환

## Animal Model of Kawasaki Disease

Ji Whan Han, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

### 서 론

가와사끼병은 1974년 가와사끼 등<sup>1)</sup>이 Pediatrics에 처음 발표한 이후 전 세계적으로 발병하는 소아기 후천성 심장 질환의 하나로 아직 정확한 병인을 모르고 있다. 그러나 많은 의과학자들이 다양한 각도로 연구를 하고 있어 향후 병인의 베일이 벗겨질 것으로 확신한다. 현재 진행되고 있는 연구는 환아를 대상으로 한 임상 연구와 동물 모델을 이용한 실험 연구로 크게 나눌 수 있다. 저자는 오래 전부터 후자에 관심을 많았지만 현실적으로 어려워 연구를 진행할 수가 없었다. 하지만 캐나다 토론토대학 소아 병원의 가와사끼병 연구소에서 연수를 할 기회가 생겨 1년간 환아의 혈액을 이용한 분자생물학적 연구와 mice를 이용한 동물 실험에 참여하였다. 따라서 우리나라에서는 시도되지 않는 가와사끼병의 동물 모델을 이용한 실험 연구에 관하여 알아보고 이를 통하여 가와사끼병의 병인과 병태 생리를 규명하려는 노력, 새로운 치료제를 개발하려는 노력을 간접적으로 관찰하고자 한다.

### 자연적으로 발생한 Canine 모델

연소성 다발동맥염 증후군(juvenile polyarteries syndrome, JPS)은 어린 개에서 발병하는 원인 불명의 다기관(multisystem) 괴사성 혈관염이다. 동통 증후군, 비글견(beagle) 동통 증후군, 그리고 견(犬) 동통 증후군 등으로 불리는데 급성기에 심한 전신성 동통을 나타내기 때문이다. 이 질환은 역학적, 임상적, 검사실적,

병리학적 그리고 면역학적으로 급성기 가와사끼병과 유사성을 갖고 있다. 첫째, 역학적으로 JPS는 생후 3-18개월된 어린 개에서 대체적으로 매 5년마다 현저한 유행을 하는데 가와사끼병도 역시 4세 미만의 영·유아에서 매 4년마다 유행을 한다는 보고가 있다<sup>2,3)</sup>. JPS와 가와사끼병이 모두 일정한 나이에, 일정한 주기를 두고 발병하는데 이것은 두 질환이 공히 감염성 질환이라는 사실을 뒷받침한다. 임상적으로 항생제에 반응하지 않는 40℃ 이상의 고열이 72시간 이상 지속되며 구강 점막이 발적되고 식욕이 감소한다. 중요한 임상 증상은 방위(guarding)를 동반한 복통과 특징적으로 등을 구부리고 서서 목을 뻗뻗하게 펴는 자세를 3-7일간 지속하는 것이다. 임상 증상은 15-45일 간격으로 규칙적으로 재발된다. 둘째, 검사실 소견으로는 호중구의 증가(>15,000/mm<sup>3</sup>)를 동반한 현저한 백혈구의 증가(>25,000/mm<sup>3</sup>), 급성 반응 단백질의 증가, 저알부민혈증, 혈소판 수의 증가, 경한 빈혈 및 적혈구 침강 속도의 증가 등이 있다. 셋째, 병리학적으로 주로 작거나 중간 크기의 동맥 특히 심장의 관상 동맥과 수막 혈관을 선택적으로 침범한다. 급성기에는 단핵 세포(mononuclear cells)의 침윤과 함께 혈관 내막이 두꺼워지고 이 침윤이 동맥벽의 전 층으로 진행되며 혼합염증 세포의 침윤이 이어진다. 아급성기에는 혈관 내막과 중막이 섬유소양(fibrinoid) 괴사에 의해 파괴되어 혈관내 혈전증을 일으킨다. 회복기에는 혈관이 섬유성 반흔으로 치유되고 혈관 내막이 두꺼워진다. JPS는 부검에 의해서 확진이 된다. 넷째, 면역학적인 소견으로는 혈청 IgA의 증가, 말초혈액 B세포의 증가, 말초혈액 전체 T세포의 감소, 다클론성 활성화에 따른 면

역글로불린-분비 형질세포로의 생성 불능, 항중성구 세포질 항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)의 존재, 그리고 단구(monocyte)/대식세포(macrophage)의 활성화 등이 있다<sup>4)</sup>. 가와사키병 환아에서의 혈청 IgA의 농도 증가는 관상 동맥 합병증의 발생과 유의한 연관이 있다는 보고가 있다<sup>5)</sup>. 말초혈액 B세포의 유의한 증가와 전체 T세포의 유의한 감소도 가와사키병 환아에서의 보고<sup>6-9)</sup>와 일치하는데 전체 T세포의 감소는 CD8<sup>+</sup> 억제 세포군의 감소에서 기인한다. 다클론성 활성화에 따른 B세포에서 형질세포로의 분화 불능은 면역글로불린의 생성을 억제하는데 가와사키병에서도 관찰되었다<sup>6)</sup>. ANCA는 근원이 미상이지만 아마도 다클론성 활성화의 영향으로 생성된다고 추측하고 있고 혈관염에서의 병태생리학적 역할도 아직 명확하지는 않지만 급성기에 증가하고 정맥용 면역글로불린 치료후와 회복기에는 소멸된다<sup>10, 11)</sup>. 그러나 면역 복합체의 침착은 관찰되지 않았다<sup>12, 13)</sup>. 자연적으로 발생한 이 동물 모델은 일반적인 괴사성 혈관염과 특히 가와사키병의 병인을 규명하고 병태생리를 연구하며 새로운 치료법으로의 접근을 평가하는데 유용할 것으로 생각되며 의과학자와 수의학자들의 연구가 계속되고 있다.

**유산균에 의하여 발생한 Mice 모델**

우선 mice에서 관상 동맥 염증을 발생시키기 위하여 사용되는 유산균의 종류와 특성 등을 알아보고, 다음에는 실험 과정과 실험 결과를 통한 분석을 알아본다.

**1. 유산균**

1919년 Orla-Jensen<sup>14)</sup>은 유산균(lactic acid bacteria)을 *Betacoccus*, *Streptococcus*, *Tetracoccus*, *Betabacterium*, *Streptobacterium*, 그리고 *Thermobacterium* 등의 6가지 속(genus)으로 분류하였다. 유산균은 사람, 동물, 유제품, 포도, 목초, 그리고 식물 등과 같은 다양한 근원에서 분리할 수 있다. 유산균 중 연쇄 구균(*Streptococci*)은 대개 사람, 동물, 그리고 새와 연관이 있고 그들의 대부분은 숙주의 부생(腐生) 균류로서 생활하지만 몇몇 종류는 병원성이 있다. 락트산간균(*lactobacilli*)은 자연 어디에나 존재하고 사람, 동물, 가축의 사료, 목초, 다양한 유 가공품,

발효된 음료, 그리고 살아있는 식물에서 발견할 수 있다. 락트산간균은 동물에서는 비글견<sup>15)</sup>과 mice<sup>16)</sup>의 위 장관에서, 사람에서는 각각 구강<sup>17)</sup>과 요로<sup>18)</sup>에서 분리한다. 유산균은 사람과 동물의 구강 내에서 잘 나타나는데 락트산간균이 사람의 구강 내 정상 균총(flora)의 약 1%를 차지하는 반면 연쇄 구균은 대부분을 차지한다<sup>19)</sup>. Camilleri와 Bowen<sup>20)</sup>은 사람 구강의 치태(plaque), 타액, 그리고 상아질(dentin)로부터 분리한 균종 중에서 *L. casei*가 가장 많다는 것을 증명하였다. 이어서 Bowen<sup>20)</sup>은 *L. casei*가 주로 치태와 상아질에서 발견할 수 있다는 것을 발표하였으며 Shovlin과 Gillis<sup>21)</sup>는 25개의 충치 중 24개에서 *L. casei*를 분리하였다. *Streptobacteria*는 충치를 발생시키는 것 이외에 다른 병원성을 나타내었는데 Sharpe 등<sup>22)</sup>은 몇몇 아급성 세균성 심내막염과 전신성 패혈증 환자에서 *L. casei* subsp. *rhamnosus* 또는 *L. plantarum*의 균주를 분리하여냈다. Axelrod 등<sup>23)</sup>도 또한 아급성 세균성 심내막염 환자의 혈액 배양 검사로부터 *L. plantarum*을 분리하였다. Sharpe<sup>32)</sup>는 락트산간균을 세포벽의 항원형과 항원의 화학적 성질에 따라 6군으로 분류하였다(Table 1). 같은 시기에 Knox와 Hall은<sup>24, 25)</sup> 군(group)-특이 B항원과 C항원이 다당질(polysaccharide)이라고 발표하였는데 *L. casei*의 3가지 아종 중 *L. casei* subsp. *casei*와 *L. casei* subsp. *rhamnosus*가 각각 여기에 속하고 그들은 glycerol과 teichoic acid를 함유한다. 또한 Schleifer과 Kandler<sup>26)</sup>은 peptidoglycan, 특히, 두 인접한 peptidoglycan을 공유적으로 연결하는 interbridge peptide의 아미노산 서열이 유산균을 분류하는데 매우 훌륭한 지표가 된다고 제시하였다. 결론적으로 lactobacilli는 유산균 중에서 가장 중요한 부분을 차지하고 계통 발생학적으로 연쇄 구균과 밀접하게 연관되어 있다.

**Table 1.** Antigenic composition of some lactobacilli

Species used to prepare antisera	Group antigen	Chemical nature of the antigens
<i>L. helveticus</i>	A	teichoic acid
<i>L. casei</i>	B	carbohydrate
<i>L. casei</i>	C	carbohydrate
<i>L. plantarum</i>	D	teichoic acid
<i>L. lactis</i>	E	teichoic acid
<i>L. fermentum</i>	F	carbohydrate

2. mice 모델

1985년 Lehman 등<sup>27)</sup>은 사람과 설치류의 장내 정상 균총의 혼한 구성 성분<sup>28)</sup>인 B군 *Lactobacillus casei*(ATCC 11578, American Type Culture Collection, Rockville, MD, *L. casei*) cell wall fragments를 이용한 동물 실험을 하였다. 실험 과정을 살펴보면 500  $\mu$ g의 *L. casei* cell wall fragments를 무균성 phosphate buffered saline(PBS) 1 ml에 첨가하여 수용성 현탁액(suspension)을 만들었다. 실험 동물로는 생후 6-8주된 다양한 inbred mouse strains가 사용되었는데 복강 내에 현탁액을 한번 투여한 후, 일정한 시간 간격(투여후 5일, 10일, 14일, 28일, 그리고 56일)을 두고 사망시켰다. 심장을 비롯한 여러 장기를 적출하고 일상의 조직학적 기법으로 처리하여 광학 현미경하에서 비대칭적, 국한성(focal) 관상 동맥 염증과 심근염을 비교하여 관찰하였다. 약 70%의 C57BL/6 inbred mice(Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)는 *L. casei* cell wall fragments 투여 후 14일째 얻은 조직 표본에서 주로 단핵 세포가 혈관 전층에 비대칭적, 국한성으로 침윤되어 있는 것을 관찰하였다. 그리고 빈번히 동반되는 혈관 내막의 증식으로 인한 혈관 내경의 좁아짐을 볼 수 있었고 더 심한 경우는 관상 동맥류의 형성으로 인한 내막과 중막의 파열을 나타내었다. *L. casei* cell wall fragments를 투여 한 후 28일이 경과한 후에 얻은 조직에서는 혈관 내막과 중막의 현저한 증식으로 말미암아 혈관 내경이 거의 완전히 폐쇄되는 현상을 관찰하였다(Fig. 1-3). *L. casei* cell wall fragments 투여



Fig. 1. Longitudinal section of a normal coronary from a C57BL/6 mouse 28 Days following the i.p. injection of 1 mL of phosphate buffered saline(hematoxylin and eosin stained).

후 56일이 경과한 후에는 관상 동맥을 둘러싸는 혈관 외막 섬유 조직의 두드러진 증식으로 좁아진 혈관에 혈전증과 더불어 재소통(recanalization)의 소견을 관찰할 수 있었다. 여기서 과거에 시행된 연구를 잠깐 살펴보기로 한다. 1966년 Cromartie와 Craddock<sup>29)</sup>는 A군 *Staphylococcus pyogenes*(*S. pyogenes*)의 cell wall fragments를 Swiss Webster mice의 복강 내에 투여한 후 *L. casei*의 cell wall fragments에서처럼 시기별로 조직 표본을 만들었다. 광학 현미경하에서 보니 심한 심근염, 류마티스 열의 특징적인 소견인 Aschoff body와 비슷한 심근의 국한성 육아 조직 병변, 다양한 관상 동맥 병변(혈관 내막 증식, 혈관 중막의 부종, 혈관 중막과 외막의 단핵 세포 침윤), 판막의 병변 등을 관찰할 수 있었다. 또한 Lehman 등

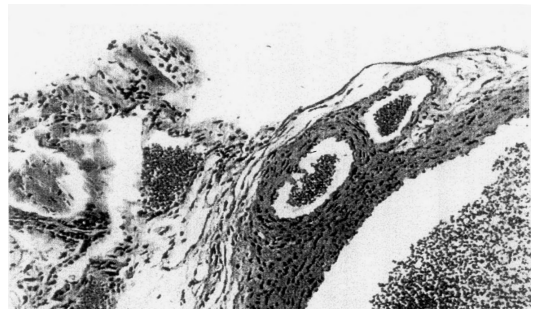


Fig. 2. Transverse section of a coronary artery from a C57BL/6 mouse 28 days following the i.p. injection of 500  $\mu$ g of *Lactobacillus casei* cell wall fragments showing minimal indications of pathology. Myocardium shows evidence of lymphocytic hypercellularity(hematoxylin and eosin stained).

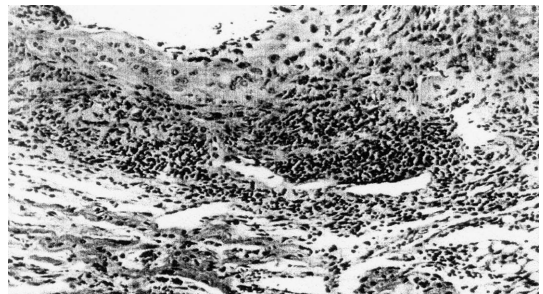


Fig. 3. Transverse section of a coronary artery from a C57BL/6 mouse 28 days following the i.p. injection of 1,000  $\mu$ g of *Lactobacillus casei* cell wall fragments illustrating a transmural vasculitis with lymphocytic and neutrophilic incursion, intimal proliferation, fibrohistiocytic proliferation, and a mild lymphocytic myocarditis(hematoxylin and eosin stained).

<sup>30, 31)</sup>은 A군 *S. pyogenes*와 *L. casei*의 cell wall fragments를 이용하여 rats에서 다발성 관절염을 일으키는 능력을 비교 관찰하였다. 이 두가지 서로 다른 그람 양성 세균으로부터 추출된 cell wall fragments가 mice에서 비슷한 양상의 만성 염증을 일으키는 것은 아마도 대식세포의 리소자임(lysozyme)에 의한 분해(degradation)에 대한 저항성과 높은 함량의 cell wall polysaccharide rhamnose 성분 때문으로 생각된다<sup>32)</sup>. 그러나 mice에서는 활액(synovial) 염증 없이 관절 동맥 염증이 발생하고, rats에서는 관절 동맥 염증이 만성 다발성 관절염만을 일으키는 기전은 아직 모른다. A/J(보체결 결핍), Balb/c, C57BL/6, C3Heb/FeJ, 그리고 nC57BL/6 inbred mice strain에서 *L. casei* cell wall fragments를 투여 후에 급성 관절 동맥 염증이 동맥류, 또는 만성 관절 동맥 염증이 혈전증의 발생은 면역계의 어느 부분의 이상에 의한 것인지를 평가할 수 있게 하였다. 즉, T세포-매개 면적이 정상인 "Nude" A/J(nA/J)와 "Nude" C57BL/6(nC57BL/6)는 같은 양의 *L. casei* cell wall fragments를 투여했지만 유의한 체액성 면역 반응을 일으키지 않았고 다른 inbred mouse strains에 비하여 병변이 경미하였다. 이것은 정상적인 T세포-매개 면역은 관절 동맥 염증이 생성에 크게 관여하지 않는다는 것을 의미할 수도 있다. 또한 대식세포의 기능이 결여된 C3H/HeJ에서는 관절 동맥 질환이나 심근염을 관찰할 수가 없었는데 이 경우는 대식세포의 lipopolysaccharide(LPS) 항원 공정(processing) 능력이 결핍되고 적은 수의 Fc수용체 소유에 따른 세포 살해 활동(cytotoxicity)의 감소 때문으로 생각된다<sup>33)</sup>. 또한 *S. pyogenes*의 cell wall fragments도 대식세포의 리소자임에 의한 분해에 저항성이고<sup>34, 35)</sup> 투여 후 10 주 이상 중격동 림프절과 그 주위 조직에 잔존한다<sup>36)</sup>는 사실을 보고하였는데 이것은 심근의 병변이 아마도 다량의 염증 효소를 함유한 대식세포에 의하여 연장된 방출(release)과 연관된 cell wall fragments의 독성 효과에서 기인하는 것으로 추측한다. 따라서 대식세포는 관절 동맥 염증이 병태 생리에 매우 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

**새로운 치료제 개발을 위한 연구 : AGM-1470**

혈관내피세포(endothelial cell)는 혈관의 염증 발생

에 중요한 역할을 할 수 있다. 따라서 동물 모델에서 면역억제제가 아닌 비스테로이드성 혈관 형성 저해제(angiogenesis inhibitor)인 AGM-1470(O-(chloroacetylcarbonyl)fumagillol); Takeda Chemical Industries, Osaka, Japan)의 치료적 잠재력(potential)을 평가하기 위하여 시험되었다<sup>37, 38)</sup>. AGM-1470은 1990년 Ingber 등<sup>37)</sup>에 의해서 최초로 합성되었는데 소의 말초혈관 내피세포의 오염된 배양에서 분리된 곰팡이 *Aspergillus fumigatus fresenius*에서 자연 분비된 항생제<sup>39)</sup>인 fumagillol의 유사체(analogues)이다. 이것은 in vitro에서 혈관내피세포의 증식을, in vivo에서는 종양에 의한 혈관 형성을 저해하고 또한 mice에서 전신적으로 투여 시 다른 기존의 항암제에서 흔히 나타나는 독성 부작용이 없이 종양 증식을 억제할 수 있다. AGM-1470은 섬유모세포(fibroblast cell)에 대하여 선택적으로 작용하며 교원-유도 관절염(CIA, collagen-induced arthritis) rats에서 혈관내막 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 TNF- $\alpha$ 를 유의하게 저하시킨다<sup>40)</sup>. 혈관내막 성장인자는 강력한 혈관 투과성과 혈관 형성의 매개체<sup>41)</sup>이고 저산소증에 의해서 유도되는 단백질이며 혈관내피세포에 매우 특이(specific)하다<sup>42, 43)</sup>. 혈관내막 성장인자는 주로 대식세포에서 분비되는 전혈관형성(proangiogenesis) 매개체이고 단구의 chemoattraction을 유도하고 혈관내피세포에서는 von Willebrand's factor와 endothelial collagenase를 분비하도록 자극하며 혈관내피세포에 의한 thromboplastin을 조절하는 TNF- $\alpha$ 의 활성도를 증가시킨다<sup>40)</sup>. 이는 내피세포에 직접 영향을 주거나 또는 thrombospondin, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha_2$ , fibroblast growth factor, FGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , 혈관내막세포 성장인자(endothelial cell growth factor, ECGF) 등의 사이토카인을 자극 또는 저하시킨다<sup>44-49)</sup>. 1999년 Brahn<sup>50)</sup> 등은 *L. casei* cell fragments를 사용하여 mice에 관절 동맥 염증을 만든 후 AGM-1470의 관절 동맥 염증 발생 억제 효과를 관찰하였다. 생후 6-8주된 C57BL/6 mice(Chales River Laboratories, Wilmington, MA)의 복강내에 *L. casei* cell fragments를 주입하고 AGM-1470은 정상 식염수에 섞여 *L. casei* cell fragments 주입 후 2일째부터 격일로 투여하였으며 대조군은 정상 식염수만을 역시 같은 날에 투여하였다. 50%는 *L. casei* cell fragments 주입

후 14일에, 나머지 50%는 *L. casei* cell fragments 주입 후 28일에 사망시켰다. 심장 조직은 대동맥의 근부(根部, roots)를 따라 절제되어 고정되고 염색되어 혈관 염증에 대한 severity index(4 = maximum)에 따라 점수를 매겼다. 또한 관상동맥류 혹은 심근염의 유무도 관찰하였다. *L. casei* cell fragments 주입 후 28일에 얻어진 조직 절편의 심장 조직 점수는 다음과 같다. 모든 대조군 mice가 관상동맥염증을 나타낸 반면 AGM-1470 치료군은 단지 30%에서 관상동맥염증이 관찰되었고 혈관염증의 severity score도 통계학적으로 유의하게 낮았으며 관상동맥류가 관찰되지 않았다. 대조군 mice는 현저하게 좁아진 내경과 뚜렷한 협착 및 tunica media내의 내피와 평활근/섬유모세포의 증식을 나타내었다. 염증세포는 특히 단핵세포들이 뚜렷하였다. 소수의 mice에서 국소적인 심근염을 드물게 관찰하였다. AGM-1470 치료군은 광범위한 개통성(patent) 혈관 구경(lumen)과 미세한 염증이나 혈관벽의 증식을 나타내었다. 그러나 *L. casei* cell fragments 주입 후 14일에 얻어진 양군의 심장은 거의 혈관 염증을 관찰할 수가 없었고 비록 대조군에서 약간 낮은 조직 score를 나타냈지만 통계학적으로 유의한 조직학적인 차이는 없었다. 혈관내피세포는 병적인 과정에서 능동적인 기능을 할 수 있고 AGM-1470와 같은 혈관생성 저해제는 혈관 염증의 치료와 이해를 위해서 중요한 도구가 될 수 있을 것이다.

**결 론**

결론적으로 앞에서 언급한 동물 모델 실험은 소아기 후천성 심장질환의 가장 중요한 원인인 가와사키병의 합병증인 관상 동맥 염증의 병인, 병태 생리, 그리고 치료 연구에 중요한 기회를 제공할 것이다. 더불어 동물 모델의 병변과 가와사키병 환자의 병변이 유사하므로 새로운 치료제나 치료 방침이 개발될 경우에 동물 모델에 먼저 약물을 투여하고 치료 효과를 평가하는 등 매우 유용한 기회를 제공할 것으로 생각된다.

**참 고 문 헌**

1) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile

mucocutaneous lymph node syndrome(MLNS) prevailing in Japan. Pediatrics 1974;54:271-6.  
 2) Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Shulman ST. Kawasaki syndrome. Rev Infect Dis 1988;10:1-15.  
 3) Melish ME, Hicks RV. Kawasaki syndrome: Clinical features, pathophysiology, etiology and therapy. J Rheumatol 1990;17 Suppl 24:2-10.  
 4) Felsburg PJ, Hogenesch H, Somberg RL, Synder PW, Glickman LT. Immunologic abnormalities in canine juvenile polyarteritis syndrome; a naturally occurring animal model of Kawasaki disease. Clin Immunol 1992;65:110-18.  
 5) Sundel RP, Loh RKS, Meyerson H, Burns JC, Newburger JW. Immunoglobulin levels in Kawasaki disease. Arthritis Rheum 1990;33: 120S-.  
 6) Barron K, DeCunto C, Montalvo J, Orson F, Lewis D. Abnormalities in immunoregulation in Kawasaki syndrome. J Rheumatol 1988;15:1243-9.  
 7) Leung DYM, Siegel RL, Grady S, Krensky A, Meade R, Reinherz EL, et al. Immunoregulatory abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. Clin Immunol 1982;23:100-12.  
 8) Leung DYM, Chu ET, Wood N, Grady S, Meade R, Geha RS. Immunoregulatory abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. J Immunol 1983;130:2002-4.  
 9) Leung DYM. Immunologic aspects of Kawasaki syndrome. J Rheumatol 1990;17 Suppl 24:15-8.  
 10) Specks U, Rohrbach MS, DeRemee RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Lancet 1988;2: 1416.  
 11) Savage CO, Tizard J, Jayne D, Lockwood CM, Dillon MJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Kawasaki disease. Arch Dis Child 1989;64: 360-3.  
 12) Burns JC, Felsburg PJ, Wilson H, Rosen FS, Glickman LT. Canine pain syndrome is a model for the study of Kawasaki disease. Perspect Biol Med 1991;35:68-73.  
 13) Scott-Moncrieff JC, Synder PW, Glickman LT, Felsburg PJ. Systemic necrotizing vasculitis (juvenile polyarteritis syndrome) in nine young beagles. J Am Vet Med Assoc 1992;15:1553-8.  
 14) Orla-Jensen S, Otte NC, Snog-Kjaer A. K. Dan. Vidensk. Selsk. Skr. Naturvidensk. Math Afd 1919;8:81-197.  
 15) Balish E, Shih CN, Yale CE, Mandel AD. Effect of a prolonged stay in a locked environment on the microbial flora in dogs. Aerosp Med 1974; 45:1248-54.  
 16) Tannock GW, Savage DC. Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract. Infect

- Immun 1974;9:591-8.
- 17) Theilade E, Fejerskov O, Prachyabrued W, Kilian M. Microbiologic study on developing plaque in human fissure. *Scand J Dent Res* 1974;82:420-7.
  - 18) Elkins IB, Cox CE. Perineal, vaginal and urethral bacteriology of young women. I. Incidence of gram negative colonization. *J Urol* 1974;111:88-92.
  - 19) Bowen WH. Dental caries in monkeys. *Adv Oral Biol* 1968;3:185-216.
  - 20) Camilleri GE, Bowen WH. *J Dent Res* 1963; 42:1104-5.
  - 21) Shovlin FE, Gillis RE. Biochemical and antigenic studies lactobacilli isolated from deep dentinal caries. I. Biochemical aspects. *J Dent Res* 1969; 48:356-60.
  - 22) Sharpe ME, Hill LR, LePage SP. Pathogenic lactobacilli. *J Med Microbiol* 1973;6:281-6.
  - 23) Axelrod J, Keusch GT, Bottone E, Cohen SM, Hirschman SZ. Endocarditis caused by *Lactobacillus plantarum*. *Ann Intern Med* 1973;78:33-7.
  - 24) Knox KW, Hall EA. The linkage between the polysaccharide and mucopeptide components of the cell wall of *Lactobacillus casei*. *Biochem J* 1965;96:302-9.
  - 25) Hall EA, Knox KW. Properties of the polysaccharide and mucopeptide components of the cell wall of *Lactobacillus casei*. *Biochem J* 1965; 96:310-8.
  - 26) Schleifer KH, Kandler O. Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. *Bacteriol Rev* 1972;36:407-77.
  - 27) Lehman TJA, Walker SM, Mahnovski V, McCurdy D. Coronary arteries in mice following the systemic injection of group B *Lactobacillus casei* cell walls in aqueous suspension. *Arthritis Rheum* 1985;28:652-9.
  - 28) London J. The ecology and taxonomic status of the *Lactobacillus*. *Ann Rev Microbiol* 1976;30: 279-301.
  - 29) Cromartie WJ, Craddock JG. Rheumatic-like cardiac lesions in mice. *Science* 1966;154:283-4.
  - 30) Lehman TJA, Allen JB, Plotz PH, Wilder RL. Polyarthritis in rats following the systemic injection of *Lactobacillus casei* cell walls in aqueous suspension. *Arthritis Rheum* 1983;26: 1259-65.
  - 31) Lehman TJA, Allen JB, Plotz PH, Wilder RL. *Lactobacillus casei* cell wall-induced arthritis in rats: cell wall fragment distribution and persistence in chronic arthritis-susceptible LEW/N and -resistant F344/N rats. *Arthritis Rheum* 1984;27:939-42.
  - 32) Lehman TJA, Allen JB, Plotz PH, Wilder RL. Bacterial cell wall composition, lysosomal resistance, and the induction of chronic arthritis in rats. *Rheumatol Int* 1985;5:163-7.
  - 33) Oppenheim JJ, Potter M. Cellular functions in immunity and inflammation. New York: Elsevier/ North-Holland, 1981:1-26.
  - 34) Schwab JH, Ohanian SH. Degradation of streptococcal cell wall antigens in vivo. *J Bacteriol* 1967;94:1346-52.
  - 35) Smialowicz RJ, Schwab JH. Processing of streptococcal cell walls by rat macrophages and human monocytes in vitro. *Infect Immun* 1977; 17:591-8.
  - 36) Ohanian SH, Schwab JH, Cromartie WJ. Relation of rheumatic-like cardiac lesions of the mouse to localization of group A streptococcal cell walls. *J Exp Med* 1969;129:37-48.
  - 37) Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, Sudo K, Kanamaru T, Brem H et al. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth. *Nature* 1990;348:555-7.
  - 38) Peacock DJ, Banquerigo ML, Brahn E. Angiogenesis inhibition suppresses collagen arthritis. *J Exp Med* 1992;175:1135-8.
  - 39) McCowen MC, Callender ME, Lawlis Jr. JF. *Science* 1951;113:202-3.
  - 40) Oliver SJ, Cheng TP, Banquerigo ML, Brahn E. Suppression of collagen induced arthritis with an angiogenesis inhibitor AGM-1470 in combination with cyclosporin: Reduction of vascular endothelial growth factor(VEGF). *Cell Immunol* 1995;166:196-206.
  - 41) Connolly DT. Vascular permeability factor: a unique regulator of blood vessel function *J Cell Biochem* 1991;47:219-23.
  - 42) Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
  - 43) Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 1994;90:649-52.
  - 44) Frater-Shroder M, Risau W, Hallmann R, Gautschi P, Bohlen P. Tumor necrosis factor type alpha, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5277-81.
  - 45) Sidky YA, Borden EC. Inhibition of angiogenesis by interferons: effects of tumor and lymphocyte-induced vascular responses. *Cancer Res* 1987;47:

- 5155-61.
- 46) Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.
- 47) Heinmark RL, Twardzik DR, Schwartz SM. Inhibition of endothelial regeneration by type-beta transforming growth factor from platelets. *Science* 1986;233:1078-80.
- 48) Wiseman DM, Polverini PJ, Kamp DW, Leibovich SJ. Transforming growth factor-beta (TGF Beta) is chemotactic for human monocytes and induces their expression of angiogenic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157:793-800.
- 49) Sato N, Nariuchi H, Tsuruoka N, Nishihara T, Beitz JG, Calabresi P et al. *J Invest Dermatol* 1990;95 Suppl 6:85S-89S.
- 50) Brahn E, Lehman TJA, Peacock DJ, Tang C, Banquerigo ML. Suppression of coronary vasculitis in a murine model of Kawasaki disease using an angiogenesis inhibitor. *Clin Immunol* 1999;90:147-151.
-