

淸肌散이 Th2 세포 분화와 염증에 미치는 영향

구영희 · 홍승욱

동국대학교 한의과대학 안이비인후피부과교실

Therapeutic Effects of *Cheonggisan* Extract on Th2 cell differentiation and NF- κ B p65 activation

Young-Hui Ku · Seung-Ug Hong

Objectives : Atopic dermatitis is a recurrent or chronic eczematous skin disease with severe pruritus. Although the pathogenic mechanisms of atopic dermatitis are yet unknown, recently hyperresponsive Th2 cells in the acute phase are reported as the important mechanisms. *Cheonggisan*(CGS) is used in oriental clinics for curing acute skin lesions of eczema, atopic dermatitis or urticaria. There have been no studies on the therapeutic mechanism of CGS for curing atopic dermatitis. We aimed to find out the therapeutic mechanism of CGS on atopic dermatitis, so we observed Th2 cell differentiation in EL 4 cells and NF- κ B p65 activation in RAW 264.7 cells.

Materials and Methods : EL 4 cells were induced the increase of IL-4 mRNA expression by phorbol-12-myristate-13-acetate(PMA) and 4-tert-Octylphenol(OP) and treated with CGS extract. RAW 264.7 cells were induced the increase of cyclooxygenase(COX)-2 mRNA expression by lipopolysaccharide(LPS) and treated with CGS extract.

Results : The PMA and OP induced IL-4 mRNA expression was dose-dependantly decreased in CGS treated EL 4 cells. The LPS-induced COX-2 mRNA expression was dose-dependantly decreased in CGS treated RAW 264.7 cells.

Conclusion : The results may suggest that the CGS inhibits Th2 cell differentiation in EL 4 cells and inhibits NF- κ B p65 activation in RAW 264.7 cells.

Key word : atopic dermatitis, Th2 cell differentiation, NF- κ B p65 activation, *Cheonggisan*.

교신저자: 홍승욱, 경기도 고양시 일산구 식사동 814
동국대 일산한방병원 한방안이비인후피부과
(Tel: 031-961-9085, Fax: 031-961-9009,
E-mail: heenthsu@duih.org)

• 접수 2007/10/31 • 수정 2007/11/21 • 채택 2007/12/03

1. 서 론

아토피피부염은 특징적 임상증상을 갖고 있는 만성 재발성의 습진성 질환으로¹⁾ 주로 유아기와

소아기에 발생하며 일부 소수는 성인기로 진행되는²⁾. 아토피피부염이 발생하는 데에는 유전학적 소인, 환경적 요인, 약리학적 이상, 면역학적 요인 등 여러 가지 인자간의 상호작용이 관여한다³⁾. 최근 연구들에서는 다양한 면역학적 이상을 동반한 질환으로 보고되고 있으며¹⁻³⁾ 이러한 면역학적 이상은 면역계 발달 과정 중 비정상적 성숙으로 인해 Th1과 Th2 세포의 불균형으로 Th2 반응에 치우침을 주된 기전으로 보고하고 있다¹⁾.

淸肌散은 元代 危亦林的『世醫得效方』⁴⁾에 처음 수록된⁵⁾ 이래 다양한 피부질환에 사용되었으며⁶⁾, 이 등⁷⁾은 아토피피부염의 진행양상에 따라 급성기나 아급성기에 활용할 수 있을 것이라 보고하였다. 淸肌散의 실험 연구들에서 김 등⁸⁾은 진통, 진정, 해열, 항염증, 항histamine 작용에 유의성이 있다고 하였고, 김⁹⁾은 histamine, serotonin, picryl chloride 등을 이용한 I 형과 IV형 알레르기 반응에서 두 가지 모두에 항알레르기 효과가 인정된다고 하였고, 박 등¹⁰⁾은 대식세포의 탐식능을 증가시키거나 혈관투과성을 감소시켜 과민반응을 억제시킬 수 있다고 보고하였다.

이러한 실험들은 淸肌散의 항염증 및 항알레르기 작용의 유의성에 대한 연구들이었으나, 아토피피부염에 관한 최근 연구들^{1,3,11)}에서 주된 기전 중 하나로 인식하고 있는 Th2 면역반응으로 인한 염증의 조절에 관한 보고는 아직 접해보지 못했다.

이에 저자는 淸肌散의 아토피피부염 치료 기전을 규명하기 위한 첫 단계로 *In vitro* 상태에서 Th2 면역반응과 관련된 염증에 미치는 영향을 실험적으로 확인하기 위해 EL 4 세포와 RAW 264.7 세포를 이용하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험 재료

1) 세포주와 세포 배양

Th2 세포 분화에 淸肌散 추출물이 미치는 영향을 조사하기 위한 실험에 사용한 마우스의 EL 4 세포는 Korean Cell Line Bank(KCLB; Korea)에서 구입하였다. 세포는 37°C, 5% CO₂ incubator에서 10% Fetal Bovine Serum(FBS, Sigma, USA)이 함유된 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, USA)을 사용하여 배양하였다. 오염방지를 위해 항생제로 1,000unit/ml penicillin, 1,000µg/ml streptomycin(Gibco/BRL, USA)을 첨가하였다. 세포는 플라스크의 80% 정도 자랐을 때 PBS로 씻어주고, Trypsin- EDTA(Gibco/BRL)를 처리하여 계대 배양하였다. 배지는 2일마다 교환하여 주었다. 한편 염증효소 유전자 발현에 미치는 淸肌散 추출물의 영향을 조사하기 위해서 마우스의 대식세포(macrophage)인 RAW 264.7 세포를 KCLB(Korean Cell Line Bank)에서 구입 후 사용하였으며, EL 4 세포와 동일한 방법으로 배양하였다.

2) 淸肌散 추출물의 제조, 투여 및 첨가

실험에 사용한 약제는 경희대학교 강남경희한방병원에서 구입하였고 처방은 東醫寶鑑⁵⁾을 기준으로 하였다. 淸肌散(*Cheonggisani*; CGS) 2침을 증류수 500ml에 넣고 2시간동안 전탕한 후 여과하였다. *In vitro*에 사용될 淸肌散 추출은 감압-농축 후 동결 건조하여 사용하였는데, 약물의 첨가농도를 결정하기위해 MTT assay를 실시하였다. 96 well plate에 RAW 264.7 cell - 5 × 10³ cells/well의 농도를 plating 하고 12시간 후에 FBS를 첨가하지 않은 serum free medium 으로 배지를 교환하고, 4시간 후 1, 5, 10, 20mg/ml의 약물을 첨가하였다. 24시간 경과 후 세포생존률을 측정하였는데, MTT solution(2mg/ml, 3-(4,5- Dimethylthiazol-2-YL)-2,

5-Diphenyl-2H- tetrazolium bromide, Sigma)을 넣고, incubator에서 4시간 배양 후 DMSO (dimethylsulfoxide, Sigma)로 용해시킨 후 595nm 의 파장에서 microplate reader(Molecular devices, USA)를 이용하여 흡광도를 측정하였다. 淸肌散 추출물 10mg/ml까지는 세포생존률의 변화가 일어나지 않아 0.5, 1, 1.5 그리고 2mg/ml를 첨가량으로 결정하였다.

Table 1. The Amount and Composition of Cheonggisan(CGS)

Herb	Scientific Name	Amount (g)
荊芥	<i>Nepetae Herba</i>	4g
防風	<i>Ledebouriellae Radix</i>	4g
人蔘	<i>Ginseng Radix alba</i>	4g
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	4g
前胡	<i>Anthrisci Radix</i>	4g
羌活	<i>Angelicae Koreanae Radix</i>	4g
獨活	<i>Araliae Cordatae Radix</i>	4g
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	4g
赤茯苓	<i>Hoelen rubra</i>	4g
桔梗	<i>Platycody Radix</i>	4g
枳殼	<i>Auranti Fructus</i>	4g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4g
天麻	<i>Gastrodiæ Rhizoma</i>	4g
薄荷	<i>Mentae Folium</i>	4g
蟬退	<i>Cicadae Periostracum</i>	4g
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	6g
Total amount		66g

Table 2. The Primer of IL-4 and β-actin mRNA

Primer		Primer sequences	Product(bp)	No. of cycles
IL-4	sense	5'-TAGTTGTCATCCTGCTCTT-3'	404	35
	antisense	5'-CTACGAGTAATCCATTTGC-3'		
β-actin	sense	5'-GGAGAAGATCTGGCACCACACC-3'	840	35
	antisense	5'-CCTGCTTGCTGATCCACATCTGCTGG-3'		

Abbreviation : IL-4, interleukin-4.

2. 실험 방법

1) Th2 세포 분화 유도

EL 4 세포 - 5×10^5 cells/well을 6 well 에 plating 하고 12시간 후에 phorbol-12-myristate-13-acetate(PMA, Final 1 ng/ml)과 4-tert-Octylphenol(OP, Final 5 μm/ml)를 1시간 처리하여 IL-4 mRNA 발현 증가를 유도한 다음 淸肌散 추출물 0.5, 1, 1.5 그리고 2mg/ml을 농도별로 첨가하여 24시간동안 배양한다.

2) COX-2 발현 유도

RAW 264.7 세포 - 5×10^5 cells/well을 6 well 에 plating하고 12시간 후에 lipopolysaccharide (LPS; Final 1 μg/ml)를 2시간 처리하여 염증효소 cyclooxygenase(COX)-2 mRNA 발현을 유도한 다음 淸肌散 추출물 0.5, 1, 1.5 그리고 2mg/ml을 농도별로 첨가하여 24시간동안 배양한다.

3) IL-4 생성 억제 효과 조사

① IL-4 mRNA 발현 억제 효과 조사

배양한 EL 4 세포의 RNA를 trizol reagent(Sigma)를 사용하여 추출한 다음 UV-spectrophotometer(Shimadzu, Japan)로 순도와 농도를 측정하였다. RT-PCR kit (Premega, USA)를 이용하여 cDNA를 합성한 후, IL-4 primer를 PCR machine으로 온도 조건에 따라 반응시켰다 (Table 2). PCR 산물은 1-2% agarose gel 상에서 전기영동 하여 relative intensity로 측정하였다. 한

Table 3. The Primer of COX-2 mRNA

Primer		Primer sequences	Product(bp)	No. of cycles
COX-2	sense antisense	5'-TCTCCAACCTCTCCTACTAC-3' 5'-GCACGTAGTCTTCGTTCACT-3'	624	35

Abbreviation : COX-2, cyclooxygenase-2.

편 RT-PCR의 정확성을 평가하기 위하여 internal standard인 β -actin의 증폭을 동시에 실시하였다.

4) NF- κ B 활성 억제를 통한 항염증 효과 조사

① COX-2 mRNA 발현 억제 효과 조사

배양한 RAW 264.7 세포의 RNA를 trizol reagent를 사용하여 추출한 다음 UV-spectrophotometer (Shimadzu, Japan)로 순도와 농도를 측정하였다. 위에 기술된 동일방법으로 COX-2 primer(Table 3)를 이용한 RT-PCR를 실시하였다.

5) 영상분석과 통계처리

Relative intensity와 면역조직화학 결과의 수치화를 위해 Optimas 5.2 (Optima Co., USA)를 이용한 영상분석(image analysis)을 실시하였다. 영상 분석 결과는 Sigma plot 2000(Sigma)을 통한 Student t test(p < 0.05)로 유의성을 검증하였다.

III. 결 과

1. IL-4 생성 억제 효과

1) IL-4 mRNA 발현 억제

PMA와 OP 자극에 의해 EL 4 세포에서의 IL-4 mRNA 발현은 증가하였는데, 淸肌散 추출물 처리 후 농도 의존적으로 발현이 감소되었다. 즉, PMA와 OP 자극시 발현되는 IL-4 mRNA 발현량에 비해 0.5mg/ml에서 32.9%, 1mg/ml에서 37.9%, 1.5mg/ml에서 41.7%, 2mg/ml에서 45.4%가 감소하였다

(Fig. 1).

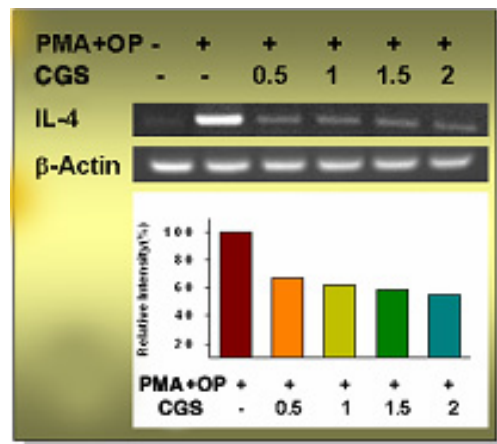


Fig. 1. The inhibition of Th2 cell differentiation by CGS

In vitro (IL-4mRNA expression). The phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) and 4-tert-Octylphenol (OP) induced IL-4 mRNA expression was dose-dependantly decreased in CGS treated EL 4 cells.

Abbreviations : IL-4, interleukin-4; CGS, Cheonggisan.

2. NF- κ B 활성 억제를 통한 항염증 효과

1) COX-2 mRNA 발현 억제

RAW 264.7 세포에서 LPS 자극에 의한 COX-2 mRNA 발현은 증가하였는데, 淸肌散 추출물 처리 후 농도 의존적으로 발현이 감소되었다. 淸肌散 추출물 처리후 LPS 자극시 발현되는 COX-2 mRNA 발현량에 비해 0.5mg/ml에서 13.4%, 1mg/ml에서 16.4%, 1.5mg/ml에서 26.7%, 2 mg/ml에서 29.1%가 감소하였다(Fig. 2).

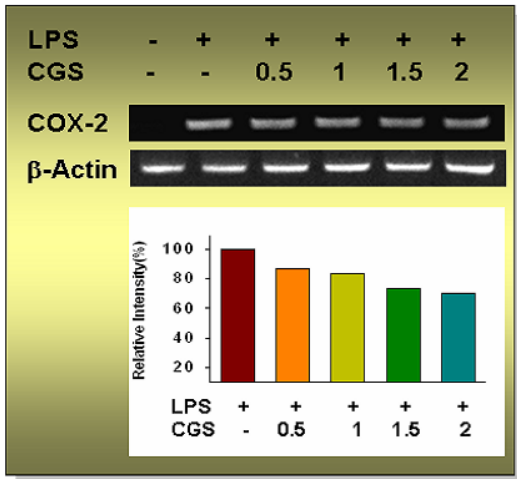


Fig. 2. Anti-inflammatory effects of CGS

In vitro : Inhibition of COX-2 mRNA expression. The RAW 264.7 cells were treated with lipopolysaccharide (LPS) for 1 hours prior to the addition of indicated concentrations (0.5 - 2 mg/ml) of CGS, and the cells were further incubated for 24 hours. The LPS-induced COX-2 mRNA expression was dose-dependantly decreased in CGS treated RAW 264.7 cells.
Abbreviations : COX-2, cyclooxygenase-2; CGS, *Cheonggisan*.

IV. 고 찰

아토피피부염은 근래에 발생빈도가 증가하여 서구에서는 소아의 10% 이상이 아토피피부염을 경험하며, 대기오염, 주거환경 변화로 인한 항원에 대한 노출의 증가, 모유 수유 감소, 소아기 감염질환의 감소 등이 증가의 원인으로 추측된다¹²⁾. 아토피피부염의 원인과 발병기전은 아직까지 확실하게 밝혀져 있지 않으며 이 질환의 진단에 필요한 특정한 방법이나 검사법이 없기 때문에 대개의 경우 임상 증상에 따라 진단하고 있다.

아토피피부염이 발생하는 데에는 유전적 배경부터 음식에 대한 알레르기, 면역학적 이상, 피부장벽의 이상, 환경적 사회적 인자 및 심리적 연관성 등이 제기되고 있으며²⁾, 그 중에서도 면역학적인 장애는 Th2 림프구의 활성화로 알려져 있으며 급

성기에 피부림프구항원을 높게 발현하는 CD4(+) 기억/작동 Th2 세포의 현저한 혈관주위 침윤, 병변부위의 Th2 사이토카인의 분비 증가와 IL-4에 대한 말초혈액 단핵구의 고반응성 등을 특징적으로 보인다¹³⁾. 환자의 말초 혈액은 Th2 표현 세포가 증가되어 있고 Th1 표현 세포는 감소되어 있으며, IL-13의 표현이 증가되어 있어 전신적인 Th2 환경이다¹⁴⁾. 급성 피부병변에는 많은 수의 IL-4, IL-5, IL-13 mRNA 표현 세포가 존재하지만 IFN- γ 이나 IL-12 mRNA 표현 세포는 적은 편이다. 따라서 아토피피부염의 급성기에는 주로 Th2 cytokine이 염증반응에 관여됨을 알 수 있다¹⁵⁾.

아토피피부염 치료에 사용되고 있는 淸肌散은 『世醫得效方』⁴⁾에서 “治風寒暑濕外搏 肌膚發爲癢疹 遍身搔癢 或赤或白 口苦咽乾 或作寒熱”이라 하여 風寒暑濕의 邪氣가 肌膚에 울체된 피부질환을 치료하기 위해 입방되어 아토피피부염을 포함한 다양한 피부질환에 활용할 수 있는 처방이다. 구성 약물의 효능을 살펴보면 人蔘은 大補元氣, 固脫生津, 安神하고 生薑은 解表散寒, 甘草는 解毒, 調和諸藥하며 柴胡는 和解退熱, 疎肝解鬱하고 前胡는 降氣祛痰, 宣散風熱한다. 羌活은 散表寒, 祛風濕하고 獨活은 祛風除濕, 解表止痛하며 桔梗은 宣肺祛痰, 枳殼은 破氣, 行痰, 消積하고 川芎은 活血行氣, 祛風止痛한다. 赤茯苓은 行水, 利濕熱하고 荊芥는 發表, 透疹, 散風, 利血하며 防風은 解表祛風, 勝濕, 止痛하고 天麻는 平肝息風, 薄荷는 宣散風熱, 透疹하고 蟬蛻는 疏散風熱, 透疹止痒의 효능을 가지고 있다¹⁶⁾.

扶正祛邪하는 人蔘이 포함되어 肌膚에 울체된 邪氣를 풀어줄 수 있는 淸肌散은 稟性不耐하여 內外邪氣가 肌膚에 울체되어 발생하는¹⁷⁾ 아토피피부염에 유용한 내복약으로 생각된다. 아토피피부염에 내복할 수 있는 淸肌散의 치료기전을 확인하기 위한 첫 단계로 *In vitro* 상태에서 Th2 면역반응과

관련된 염증에 미치는 영향을 살펴보기 위해 EL 4 cells와 RAW 264.7 cells를 이용하여 실험하였다.

1986년 B cell에서 immunoglobulin κ light chain에 결합하는 인자로서 발견된 전사인자 nuclear factor kappa B (NF- κ B)는 p50 subunit family (p50, p52)와 p65 subunit family (p65, c-Rel, RelB)의 homodimer 또는 heterodimer로 구성되며, 보통 상태에서는 세포질에서 그 inhibitor인 I κ B protein (I κ B α , I κ B β , I κ B γ , I κ B ϵ , Bcl3)들과 결합하고 있어 불활성화된 상태로 세포질에 존재한다. 그러나 cytokine (TNF- α , IL-1), bacterial/viral infection (LPS, dsRNA), stress (ROI, UV, adriamycin, 방사선) 등의 다양한 자극에 의해 I κ B protein이 인산화되어 분해됨으로서 유리된 NF- κ B는 핵으로 들어가 target 유전자의 NF- κ B binding site (consensus sequence: 5'-GGGpuNNPyPyCC-3')에 결합하여 염증관련유전자, anti-apoptosis 유전자 등의 발현을 유도한다¹⁸⁾.

전사인자 NF- κ B는 TNF- α , IL-1 β 등의 proinflammatory cytokine과 LPS 등에 활성화가 유도되어 염증효소 COX-2 등의 발현 증가를 통해 염증반응의 가속화에 의한 조직손상을 유도한다¹⁹⁻²²⁾. 유도성 동종효소(inducible isoform)로 섬유모세포와 대식세포를 포함한 여러 세포에서 발현되는 COX-2는 성장인자와 mitogen에 유도되어 prostaglandin 분비 지속을 통한 다양한 만성염증질환들을 유발하며, 혈관이완과 혈관신생성에도 관여한다²³⁻²⁵⁾.

한편 면역반응의 유도는 상당부분이 분화된 도움 T 세포가 분비하는 cytokine에 의해서 결정되는데, IL-4의 자극에 의한 Th2 cell의 과도한 분화는 IL-4, IL-5, IL-6 분비 증가로 기인된 아토피피부염을 야기한다. IL-4에 의한 Th2 반응은 Janus family tyrosine kinase (Jak) - signal transducers and activators of transcription (STAT) 경로를

통해 ligand 자극에 대한 특정 반응을 정확하고 빠르게 유도함으로써 유전자의 발현을 유도하게 된다²⁶⁾. Th2 세포로 IL-4을 분비하여 IgE의 합성과 IgE 수용체의 발현을 유발한다²⁷⁾.

본 실험에서 淸肌散 추출물은 PMA와 OP로 유도된 EL-4 세포에서 IL-4 mRNA 발현을 농도 의존적으로 억제하였고, LPS로 NF- κ B 활성이 유도된 RAW 264.7 cell에서 COX-2 mRNA 발현도 농도 의존적으로 억제하였다. 즉 淸肌散 추출물은 IL-4 생성억제를 통한 과도한 Th2 세포분화를 조절하여 아토피피부염의 진행과정을 차단할 수 있으며, 염증전사인자 NF- κ B 활성 조절을 통한 항염증작용으로 피부손상을 완화시킬 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

淸肌散의 아토피피부염 치료 기전을 규명하기 위한 첫 단계로 *In vitro*상태에서 Th2 세포 분화 조절과 NF- κ B 활성 억제를 통한 항염증작용을 확인하기 위해 EL 4 세포에 PMA와 OP를 처리하여 IL-4 mRNA 발현 증가를 유도한 후 淸肌散 추출물을 농도별로 첨가하여 IL-4 mRNA 발현 변화를 관찰하고, RAW 264.7 세포에 LPS를 처리하여 염증효소 COX-2 mRNA 발현을 유도한 다음 淸肌散 추출물을 농도별로 첨가하여 COX-2 mRNA 발현 변화를 관찰함으로써 Th2 세포 분화와 염증에 관여하는 유전자의 발현 변화를 조사하였다.

1. EL 4 세포에서 IL-4 mRNA의 발현이 淸肌散 추출물에 의해 농도 의존적으로 감소되었다.
2. RAW 264.7 세포에서 COX-2 mRNA의 발현이 淸肌散 추출물에 의해 농도 의존적으로 감소되었다.

이상의 결과로 淸肌散은 IL-4 생성억제를 통해

과도한 Th2 세포분화를 조절함으로써 아토피피부염의 진행을 차단할 수 있으며, NF-κB 활성 억제를 통해 항염증 효과로 피부손상을 완화하기 위해 사용 가능할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 김정원. 알레르기 및 면역학적 관점에서의 아토피피부염. 대한피부과학회지. 2003;41(6):687-9.
2. 안성구. COMMON SKIN DISEASE. 서울:피시픽출판사. 2003:68.
3. 박용민. 아토피피부염 병태생리에 대한 최신 지견. 소아알레르기 및 호흡기. 2006;16(3):189-96.
4. 危亦林. 世醫得效方. 上海:上海科學技術出版社. 1997:962.
5. 허준. 對譯東醫寶鑑. 서울:법민문화사. 1999:732.
6. 이종대. 새로 보는 빈용 202처방. 서울:도서출판 정담. 2005:758.
7. 이상현, 윤용갑. 아토피피부염 치료 처방에 대한 방제학적 고찰. 한방안이비인후피부과학회지. 2006;19(3):103-17.
8. 김혜정, 채병윤. 淸肌散의 효능에 관한 실험적 연구. 대한한방외관과학회지. 1990;3(1):25-39.
9. 김영신. 淸肌散 및 淸肌散加味方の 항알레르기 및 면역반응에 대한 실험적 연구. 경희대학교 박사논문. 1990.
10. 박은정, 김양귀. 淸肌散과 加減淸肌散이 마우스의 항알레르기 및 면역반응에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지. 1998;12(1):183-210.
11. Allam JP, Bieber T, Novak N. Recent high-lights in the pathophysiology of atopic eczema. Int Arch Allergy Immunol. 2005;136:191-7.
12. 대한피부과학회 교과서 편찬위원회. 개정4판 피부과학. 서울:여문각. 2001:161-6.
13. 나영호. 아토피피부염 발병기전에서 케모카인의 역할. 소아알레르기 및 호흡기학회지. 2005;15(3):238-41.
14. 김정희. 아토피피부염의 최신 지견. 소아알레르기 및 호흡기학회지. 2004;14(1):12-23.
15. Qgawa H, Yoshiike T. A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. J Dermatol Sci. 1993;5:197-204.
16. 전국한의과대학 본초학교수. 본초학. 서울:도서출판 영림사. 2000: 127,128,131,136,142,149, 155,260,302,351,409,458,460,504,531,540.
17. 박민철, 김진만, 홍철희, 황충연. 아토피피부염의 동서의학적 문헌 고찰. 대한안이비인후피부과학회지. 2002;15(1):226-52.
18. Baeuerle P. A. and Baltimore D. NF-κB - Ten years after. Cell. 1996;87:13-20.
19. Andrea H., Thomas k., Josef P. and Konrad S. Physiology and pathophysiology of sphingolipid metabolism and signaling. Biochemica et Biophysica Acta. 2000; 1485:63-99.
20. Baeuerle P. A. IκB-NF-κB structure: at the interface of inflammation control. Cell. 1998;95:729-31.
21. Z. Morise, S. Komatsu, J. W. Fuseler, D. N. Granger, M. Perry, A.C. Issekutz, and M. B. Grisham. ICAM-1 and P-selectin expression in a model of NSAID-induced gastropathy. Am J Physio. 1998;27:G246-52.
22. Y.-X. Li, N. Li, Y.-S Li, B. Wu, and J.-S. Li. Upregulated intragraft gene expression, ICAM-1 and IL-2R molecules, and apoptotic epithelial cells during rejection of rat small intestine allografts. Transplant Proceed. 2000;32:1283-6.

23. Groszmann, R.J. Hyperdynamic state in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 1993; 17(2):S38-40.
24. H. J. Rothkötter, R. Pabst, and M. Bailey. Lymphocyte migration in the intestinal mucosa : entry, transit and emigration of lymphoid cells and the influence of antigen. *Vetrinary Immuno immunopath.* 1999;72:157-65.
25. Tsujii, M., Kawano, S., Tsuji, S., Sawaoka, H., Hori, M., DuBois, R.N. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93(5):705-16.
26. 이충은 : JAK-STAT pathway를 경유하는 cytokine과 호르몬의 작용기전. *대한내분비학회.* 2000;15(3):367-87.
27. Friedmann P. S., Tan B. B., Musaba E. Pathogenesis and management of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy.* 1995;25: 799-806.