

산 · 학 · 연 논문

염증성 장질환에 있어서 Cytokine Network 해석에 관한 연구

임병우^{*} · 조여원

경희대학교 동서의학대학원 임상영양연구소

Analytical Study on Cytokine Network in Inflammatory Bowel Disease

Beong Ou Lim^{*} and Ryo Won Choue

Graduate School of East-West Medical Science, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

서 론

염증성 장질환에는 만성 비특이성 염증성장질환(CD, UC, 장관 Behcet병, 단순성 장폐양), 급성 비특이성 장질환(허혈성장염), 만성감염성장질환(장결핵, Whipple disease), 그리고 급성감염성장질환(*Salmonella*, O-157 등을 대표로 하는 장관출혈성 대장균) 등 여러 가지 유형이 있다(1,2). 이러한 염증성 장질환들의 작용기전을 규명하기 위하여 동물에 adhesion molecule의 항체를 투여하여 염증과정을 명확히 설명하고 인체에 적용하고자 하는 연구가 시도되고 있으며, cytokine network에 대한 연구는 주로 UC와 CD의 염증발생기준으로부터 연구되었다(3,4).

일반적으로, 장 점막내의 임파구는 임파관을 거쳐 말초 순환 혈액에 들어가 다시 장점막내로 돌아오는 homing과정을 거치지만, 염증성 장질환의 경우에는 장 점막내의 미세정맥 내피세포에서 MAdCAM-1이 발현하고, 여기에 α 와 β integrin 양성의 임파구가 부착하는 것이 알려져 있다.

Th1 세포와 Th2 세포

CD4양성 T세포는 cytokine 생산형태에 따라 Th1 세포와 Th2 세포로 나눌 수 있다. 전자는 IL-2와 IFN- γ 등을 생산하여 염증세포를 활성화하며 세포성 면역반응을 담당하는데 비하여 후자는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10과 IL-13을 생산하여 항체생산을 촉진한다. Th1 세포로부터 생산되는 IFN- γ 는 Th2세포의 분화와 기능을 억제하고, 역으로 Th2 세포로부터 생산되는 IL-4와 IL-10은 Th1 세포의 분화와 기능을 억제한다. 감염 미생물과 면역자극의 종류에 의해 Th1 세포가 많은가 혹은 Th2 세포가 많은가에 의해 면역 및 염증반응의 방향이 결정된다. 감염방어기전에서 병원체에 대한 저항성과 Th1/Th2 세포의 균형에 밀

접한 상관관계가 있는 것이 mouse에서의 장내세균 감염에 관한 연구에 의해 명백하게 되었다. 즉, Th1 세포의 우위 면역반응을 일으키는 C57BL/6 mouse는 IFN- γ 를 생산하여 macrophage를 활성화시켜 장내세균에 저항성을 보이지만, Th2 세포 우위 면역반응을 일으키는 Balb/c mouse에서는 IL-4과 IL-10이 생산되어 IFN- γ 생산을 억제하기 때문에 장내세균에 대한 저항성이 없다. 그러나, Balb/c mouse에서도 감염 직후에 항 IL-4 항체 또는 IL-12을 투여 받으면 Th1 세포 우위가 되어 감염저항성이 나타난다. 이러한 결과는 cytokine 또는 항 cytokine 항체의 투여에 의해 환자의 Th1/Th2 균형의 정도를 제어할 수 있는 가능성을 시사한다. 따라서, Th1과 Th2의 균형이 무너지면 여러 가지 질환이 발생할 수 있다.

Atopy성 피부염과 기관지 천식 등의 알러지 질환의 염증 부위에서는 Th2 우위 면역 반응이 일어나 IgE 생산과 호산구 증대 및 활성화로 인하여 알러지 증상이 발생한다(5-7). 만성관절 류마티스, 제 1형 당뇨병, 갑상선염, CD 등 장기 특이적 자가면역질환에서는 Th1 우위의 면역반응이 일어나 장기 손상이 야기된다. 장기 특이적 자가면역질환의 동물모델에서는 Th2 cytokine의 투여에 의해 Th1 우위의 면역반응을 Th2 우위로 유도하는 것에 의해 발병을 억제하기도 하고 증상을 완화할 수 있다.

Ulcerative colitis(UC)와 cytokine

UC에 있어서 염증은 주로 대장점막에 나타나고 활성기가 되면 염증과 궤양이 형성되어 비만성 비특이적 염증이 된다. 활동기의 대장점막을 조직학적으로 살펴보면, 대장점막 고유층의 임파구와 형질세포에 염증이 번지는 외에도 호중구, 호산구, 마크로파지 등의 변성이 점막 고유층 특히, 분비하는 관 주위에 생김으로서 세포가 죽어 고름이 생기는 심하고 만성적인 염증의 증상을 나타낸다(8). 또

^{*}Corresponding author. E-mail: beongou@khu.ac.kr
Phone: 02-961-9215. Fax: 02-964-0325

한, 점막 고유층을 따라 흐르는 미세혈관에는 적혈구의 정체와 혈관 확장이 나타나고, 미세한 순환 장애를 보인다. 또한, 점막 고유층내의 미세혈관 투과성이 증가하고, 각가지의 염증성 세포가 대장점막에 이동해 가는 것이 쉽게 관찰된다. 따라서 cytokine과 chemokine 및 생리활성 물질 등이 혈관내피세포와 염증에 관여하는 세포를 활성화하는 것이 필요하다.

UC 염증부위에서의 cytokine pattern: UC 환자의 장관점막에는 무수의 임파구와 형질세포가 활성화되어 HLA-DR항원을 발현하며, 다른 많은 임파구는 naive T세포(CD45RA)로부터 memory T세포(CD45RO)로 분화된다. 그러나, 이러한 현상은 정상적인 장점막에서도 나타나는 것으로 임파구는 Fas 항원을 발현하고 activation induced cell death(AICD)의 기전에 의해 장내로부터 과잉 유입된 항원자극에 대해서 apoptosis로 제거되고, 경구면역관용의 상태로 된다. 그러나, UC 환자에서는 경구면역관용 반응이 일어나지 않아 과잉으로 증식한 임파구는 Fas 항원 뿐만 아니라, Fas ligand를 발현하고 장내의 면역조절기전에 손상을 일으킨다. 활성화된 임파구는 활성화된 macrophage와 공동으로 IL-1, 6, 8, 12, 15 그리고 TNF-alpha, colony stimulating factor(GM-CSF), interferon-gamma, MIP-1 등을 장관 점막 내에 과잉으로 생산한다(9,10). 이렇게 과잉 생산된 cytokine은 다른 염증성 세포, 혈관내피세포, fibroblast 등을 활성화시키고 염증 network를 확장시켜 adhesion molecule의 발현을 촉진한다. 한편, 억제성 cytokine인 IL-1 수용체 길항물질(IL-1ra)과 macrophage 그리고 CD4Th1계의 임파구를 억제하는 IL-10의 생산은 촉진되고 있지 않다.

면역담당세포의 활성화: 정상적으로 대장점막 고유층에서는 임파구와 형질세포의 가벼운 염증이 일어나지만 UC 활동기에는 더욱 많은 임파구와 단구·macrophage계의 세포 그리고 활성화도의 지표가 되고 있는 transferrin 수용체(CD71), IL-2수용체(CD25), HLA-DR항원양성 임파구의 감염이 진행된다. HLA-DR양성 T 임파구의 비율은 CD8 양성 임파구보다 CD4 양성 임파구에서 더 높고 활성화도 더 높다(11). 마우스에서는 helper/inducer CD4 양성 임파구를 두개로 나누어, Th1 임파구에서는 IL-2, IFN-gamma, lymphotoxin, GM-CSF 등을 생산하고, Th2 임파구에서는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 등을 생산하며 항체 생산을 촉진하는 작용도 보고되고 있지만, UC 환자에서는 CD4 양성 임파구를 확실히 분리하는 데에는 무리가 있다. 정상적인 점막에서는, 장관 내에서 항원자극을 받아도 경구면역관용의 기구, 즉 clonal anergy 기구 또는 IL-4, IL-10, TGF- β 등을 사용하는 suppression 기구에 의해 T임파구의 작용이 억제된다. 이 작용은 대장 점막내의 임파구는 말초혈액중의 임파구에 비하여, apoptosis의 하나

의 지표인 Fas 항원을 강하게 발현하여 programmed cell death에 빠지기 쉬운 상태가 되지만, UC에서 임파구의 Fas 항원발현을 분석해 보면, CD4와 CD8 양성세포에 똑같이 Fas 양성세포 비율이 증가하는 것을 볼 수 있다. 장관 점막내의 임파구는 naive T 임파구로부터 CD45RO 양성의 memory T임파구로 되어 있으며, 어느 정도는 UC의 원인에 관계하는 항원일 뿐 만 아니라, 장내세균의 항원자극을 받는 것으로 알려져 있다. 여러 연구보고에서 장내세균은 염증의 initiator로는 작용하지 않으나, 염증의 pro-motor로서 작용할 가능성을 제시하고 있다.

Cytokine 생산세포: Cytokine 생산세포를 동정하는 방법은 항cytokine 항체를 사용하여 효소항체법이나 형광항체법으로 조사하는 방법과 cytokine mRNA의 상보적인 cDNA를 사용하여 in situ hybridization으로 cytokine mRNA 발현세포를 동정하는 방법이 있다. UC의 활동기에는 IL-6양성세포, TNFalpha 분비세포, IL-8양성세포의 증가가 나타나지만, 비활동기가 되면 그 양성세포는 감소하고 정상화된다. 한편, cytokine mRNA 양성세포 검토에서는 TNF-alpha mRNA와 IL-1 β mRNA 양성세포는 건강한 대조 군보다 2~3배의 양성세포가 나타나지만, UC에서는 7~8배로 양성세포가 나타나며, 이 양성세포는 CD68 양성의 macrophage로 생각된다(12). 그러나, TNF-alpha mRNA 양성세포와 IL-1 β mRNA 양성세포의 대장점막내의 분포율은 다르며, IL-1 β mRNA 양성세포는 점막고유층 전체에서 보여진다. 즉, IL-1 β mRNA 양성세포는 대장점막상피세포 내의 macrophage에서도 나타나는데 반해, TNF-alpha mRNA 양성세포는 주로 점막고유층의 깊은 내부에 잘 나타난다. 이것은 새로운 점막에 염증이 감염된 단구에서 macrophage계의 세포가 TNF-alpha를 생산했을 것으로 생각된다. IL-8 mRNA 양성세포는 macrophage나 임파구의 일부 외에, 호중구와 대장상피세포, 경우에 따라서는 혈관 내피세포에도 그 발현이 나타난다.

환자의 대장점막을 샘플링하여 비중원심법으로 단핵세포를 분류하여 AGPC법으로 mRNA를 추출하여 RT-PCR법으로 cytokine mRNA의 발현을 검토한 연구에서는 IL-1 β , IL-6, IL-2R, IL-8 등과 같은 pro-inflammatory cytokine mRNA 발현이 현저히 촉진되었다(13). 그러나 TNF의 mRNA의 발현에 있어서는 촉진 또는 저하되었다는 엇갈리는 보고가 있으나 UC환자의 배변 중에 TNF-alpha의 단백질은 현저히 증가되었다. 그밖에 IL-2, IL-4, IL-10, IFN-gamma mRNA의 발현에 대한 연구는 아직 보고되어 있지 않다(표 1).

Cytokine의 단백질 레벨의 검토에서, 말초혈액 단구의 배양액중 cytokine의 분비를 검토하여 보면 IL-1 β 의 분비향진, IL-1ra의 약간 저하, IL-1ra/IL-1 β 의 저하가 UC

표 1. UC와 CD에서의 각종 cytokine

Cytokine	Ulcerative colitis	Crohn disease
IL-1 β	↑↑↑	↑↑
IL-1ra	↓ 또는 →	↓
IL-1ra/IL-1 β	↓↓	↓↓
IL-2	↓ 또는 →	↑↑
IL-2R	↑	↑↑↑
IL-4	↑ 또는 →	↑ 또는 ↓
IL-6	↑↑	↑↑↑
IL-7	↑↑	?
IL-7R	↑↑	?
IL-8	↑↑↑	↑↑
IL-10	↑ 또는 ↓	→
IL-15	↑↑	↑↑
TNF- α	→ 또는 ↑↑	→ 또는 ↑
IFN- γ	↑→↓	→
MCP-1	↑↑	↑↑

의 활동기에 나타나지만(14), 회복기가 되면 IL-1ra의 생산이 촉진되고, IL-1ra/IL-1 β 의 분비가 항진된다. 말초혈액 단구에 있어서 lectin의 일종인 pokeweed mitogen에 자극에 의한 TNF-alpha의 증가도 나타나고 있다.

IL-8을 포함한 chemokine family는, CXC subfamily와 CC subfamily로 분류할 수 있으며, CXC subfamily에는 IL-8과 GRO(MIP-2)가, CC subfamily에는 MCP-1(MCAF), MCP-2, MIP-1 α , β , RANTES 등을 포함한다. UC 환자에서는 GRO, RANTES, MCP-1의 mRNA 발현이 촉진되어 있다. 또한 UC 환자에서는 IL-8 단백질과 myeloperoxidase 농도의 상관관계를 나타내므로, IL-8이 호중구의 점막내 염증에 깊이 관여하고 있다는 것을 시사한다(15).

Crohn's disease(CD)와 cytokine

CD는 주로 10~20세에 발병하며 염증과 궤양을 동반하여 염증성병변이 소화관의 모든 부위에 발생하지, 주로 발생하는 부위는 임파구 반응이 발달한 회장부위이다. 그 밖에 항문부 병변, 십이지장 병변(염증, 궤양)도 나타난다. CD의 주요증상으로는 발열, 복통, 만성이질 그리고 체중 감소 등이 있으며 이러한 증상은 완만하게 나타난다.

CD의 병변은 소화관벽 전층에 나타날 뿐만 아니라 속속 임파절에도 상피성육아종을 동반하는 임파구의 변성이 나타난다. 본 질환에서 점막에 염증이 감염된 macrophage에서 classical scavenger macrophage의 비율이 높고, CD71양성 또는 HLA-DR항원 양성이 증가한다. 또한, IL-2receptor(CD25) 양성 macrophage와 T 임파구의 점막 내 감염이 나타나고, 혈액에서 검출한 soluble IL-2 receptor의 농도는 CD의 활동성 CDAI(Crohn's disease activity index)와 상관관계에 있다.

CD의 cytokine의 동태는, 혈액과 점막에서 IL-1 β , IL-6, IL-8의 농도가 증가하고, 점막의 단핵세포의 IL-1,

IL-6, IL-8뿐만 아니라 IL-2 mRNA의 발현도 증가한다. 또한, 배변 중에 TNF-alpha도 현저히 증가해 있다. CDAI가 저하한 CD 환자의 정맥에 항 TNF-alpha monoclonal 항체를 주사하면 증상이 완화되는 것에 의해 TNF-alpha가 CD의 중요한 원인으로 생각된다(16).

CD 환자의 점막을 배양하여 adhesion molecule의 생산을 분석하여 보면, UC 환자보다 ICAM-1과 ELAM-1의 생산이 촉진되어 있으며(17), 염증세포, 장점막상피세포, 정맥내피세포에서 macrophage MCP-1의 발현도 촉진되어 있다. 이와 같이 염증에 관여하는 많은 인자들의 발현이 CD 환자에서 항진되어 있다.

CD 염증부위에서의 cytokine : 앞에서 cytokine 생산 패턴으로 Helper T세포를 Th1과 Th2로 나누며, Th1계는 세포성 면역계와 관련이 있고 IL-2, IFN-gamma, TNF-alpha를 생산하며, Th2계는 항체 생산조절 면역계와 관련이 있으며 IL-4, IL-5, IL-10를 생산하는 것으로 서술하였다. CD는 Th1계의 병태와 관련이 있는 것으로 보고되어 있다. CD 환자의 장점막 중의 macrophage는 IL-2 receptor와 transferrin 수용체의 활성화 marker에 양성을 보이며, TNF-alpha와 IL-1 β 의 생산을 높인다. 각각의 cytokine의 상보적 DNA를 이용하여 in situ hybridization법으로 mRNA의 발현을 살펴보면 TNF-alpha mRNA, IL-1 β mRNA, lysozyme mRNA를 발현한 세포가 장점막내에 분포되어 있는 것이 나타난다. 말초혈액에 IL-6이 증가함으로써 IL-6는 CD의 활성도와 상관관계를 나타내어 CD 질환에 있어서 경과의 지표로 사용되고 있으나 IL-6 mRNA의 발현은 주로 장점막 고유층의 깊은 부위에 새로 이동해 온 macrophage에서 생성되는 것이다. 호중구의 점막내 염증반응에 관여하는 IL-8은 CD 환자의 혈액과 점막에서 농도는 증가되어 있지만 UC 환자만큼은 증가되어 있지 않다. CD 환자의 장점막의 단핵세포에서 IFN-gamma의 생산과 IL-2 mRNA의 발현이 항진되어 있는 것으로부터 CD는 Th1계의 병태일 것으로 생각된다. 최근, CD 환자에게 TNF-alpha chimera monoclonal 항체를 정맥투여한 후 CD의 증상이 완화되는 것으로부터 TNF-alpha가 CD의 키 포인트가 되는 cytokine일 것으로 보고되고 있다.

급성장염과 cytokine

급성 소화기 질환의 병태를 규명하기 위하여 장관 내부에 알코올, acetic acid, cytokine 또는 갖가지 세균이나 세균이 생산하는 독소를 투여하는 in vivo의 실험장염과 대장암 등의 배양세포를 사용하여 여러 가지 세균이나 세균 독소에 의한 in vitro 실험이 행해지고 있다. 급성 소화기 질환인 세균성 이질은 대장중의 S자상 결장과 직장에 염증이나 궤양을 형성하여 피고름의 혈변에 이르는 질환이며, 세균성 이질에는 *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*,

*S. sonnei*의 4종이 있다. 세균성 이질 침입균을 대장암 세포 HT29와 T84세포에 첨가하면 IL-1, IL-8, TNF- α 등의 생산이 촉진된다(18). 한편, 장관계에서 출혈성 대장균(O157)은 Shiga 독소와 아미노산 조성이 동일한 Vero 독소 I과 거의 50~60% 아미노산 조성이 비슷한 Vero 독소 II를 생산한다. 이 Shiga 독소는 N-glycosidase 활성을 가지고 있는 단백질 합성을 억제하여 세포에 손상을 일으킨다. 그러나 *in vitro*의 배양상피세포에 이질균을 첨가하면 세균은 상피세포 내를 왔다 갔다 할 뿐 세포는 파괴되지 않는다. 즉, 이것은 세균의 자극을 받은 장관의 상피세포가 IL-8을 비롯하여 여러 가지의 cytokine을 방출하여 장관의 호중구와 단구, macrophage계 세포를 활성화시켜 free radical, leukotriene, protease를 생산함으로써 장관 점막에 손상을 입힌다고 할 수 있다(19). 또한, 항생물질 기인성 대장염의 병원균에서는 enterotoxin과 cytotoxin을 생산하지만, 이들의 독소를 rat의 소장결장 loop 내에 투여하면, 4~6시간에 호중구 염증을 동반하는 출혈성 장염이 유발된다. 이 때에 rat을 항호중구 항체로 처리하여 호중구를 감소시키면 출혈성 장염은 완화된다. 이와 같이, 세균이 생산하는 Shiga 독소와 Vero 독소는 어떤 때는 단순한 수용성 이질과 출혈성 장염으로 끝나지만, 개체에 의해 세균독소와 그것이 생산하는 물질에 의해 급성장염과 관련된 질환이 유발한다.

한편, 장내의 ethanol과 hapten이 되는 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid(TNBS)와 황산 dextran의 장기 투여 등으로 만성적인 실험 장염의 동물모델을 만들 수 있으나, cytokine의 면에서 볼 때 IL-1, IL-6, TNF- α 등의 염증성 cytokine의 생산이 나타난다(20,21). 또한, Th1 임파구(helper T임파구 중, 지연형 과민반응에 관여하는 것)에서 생성되는 IFN- γ 는 실험 장염 증상 초기에 관여하지만, 장염이 완성된 때에는 관여하지 않는다는 보고도 있다. 실험동물모델 장염에서 cytokine의 생산은 염증을 일으키는 인자에 의한 것으로 보는 보고도 있으나, 염증을 억제하는 IL-1ra(수용체 길항물질)의 투여, IL-1과 TNF- α 의 생산에 관여하는 NF- κ B의 mRNA의 활성을 억제하는 antisense를 투여하는 것에 의해 실험동물모델 장염의 염증은 억제될 수 있다(22,23). 즉, Neurath(23)등은, TNBS에 의한 실험장염에 NF- κ B의 하나의 단백질 p65의 유전자번역에 관여하는 곳에 antisense를 주사하는 것에 의해 염증을 완화 할 수 있는 것으로 보고하였다. 이는 항원자극을 받은 임파구나 macrophage가 생산하는 cytokine이 염증의 결과이며 염증을 촉진시킨다는 것을 알게 되었다. 그러나, cytokine중에도 TGF- β , IL-10, IL-1ra, IL-4 등은 어떤 경우에는 IL-1과 TNF- α 의 생산을 억제하기도 하기 때문에 cytokine이 모든 염증을

촉진한다고 할 수 없다(그림 1, 2).

결론

Crohn's disease(CD)와 ulcerative colitis(UC) 환자의 소화관 점막 혈관 내피세포 및 면역담당세포에서는 adhesion molecule인 E-selectin 및 intracellular adhesion molecule-1(ICAM-1) 등이 발현되고 있다. 이들 adhesion molecule의 발현에는 염증반응과 관련이 있는 cytokine의 자극이 중요한 요인이며, antigen-presenting에 있어서는 costimulatory molecule의 B7-1, B7-2와 CD28 pathway가 관여하고 있다. 현재 많은 국내외 연구실에서 여러 종류의 cytokine 농도를 측정하여 염증성 장질환의 작용기전의 해석이 진행되는 것에 비하여 어느 한 항목도 임상검사로써 의의가 밝혀진 항목은 없다. UC와 CD 환자에서 염증성 cytokine인 IL-1, IL-6, IL-8 등의 항진이 나타나지만, 그 밖의 다른 cytokine의 발현은 염증의 정도에 따라 차이가 나기 때문에 임상적인 해석에는 충분한 주의가 필요하다. Cytokine network의 해석은 염증성 장질환

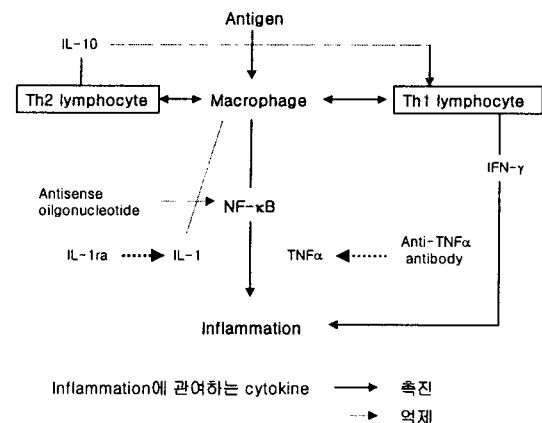


그림 1. Inflammation cytokine과 길항물질.

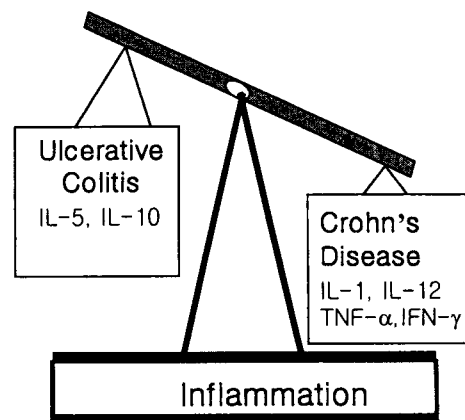


그림 2. 염증에 있어서 cytokine의 균형.

의 진단을 위한 임상검사의 영역에서 뿐만 아니라 각종 질환의 병리학적인 해석과 진행속도의 진단에 기여할 수 있는 한 분야로 발전할 것으로 사료된다. 따라서, 임상검사 연구실에서 활약하고 있는 의사와 연구원은 cytokine network에 대하여 정확한 이해가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Gudmand-Hoyer E, Binder V, Soltoft J. 1975. The small intestinal disaccharidase activity in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 10: 209-12.
2. Munkholm P, Langholz E, Hollander D, Thornberg K. 1994. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis and their first degree relatives. *Gut* 35: 68-72.
3. Kusugami K, Youngman KR, West GA. 1989. Intestinal immune reactivity to interleukin-2 differs among Crohn's disease, ulcerative colitis, and controls. *Gastroenterology* 101: 1594-1605.
4. Hosokawa T, Kusugami K, Ina K. 1999. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 987-996.
5. Andresen AFR. 1925. Gastrointestinal manifestations of food allergy. *Med J Rec* 122: 171-5.
6. Andresen AFR. 1942. Ulcerative colitis-an allergic phenomenon. *Am J Dig Dis* 9: 91-8.
7. Rowe AH. 1942. Chronic ulcerative colitis-allergy in its etiology. *Ann Intern Med* 17: 83-100.
8. Fiocchi C. 1998. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 115: 182-205.
9. Funakoshi K. et al. 1998. Spectrum of cytokine gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion* 59: 73-78.
10. Anezaki et al. 1998. Correlations between interleukin-8, and myeloperoxidase or luminol-dependent chemiluminescence in inflamed mucosa of ulcerative colitis. *Intern Med* 37: 253-258.
11. Sasakawa T, Takizawa H, Bannai H, et al. 1995. Activated CD4+ and CD8+ cell in the colonic mucosa of ulcerative colitis patient: Their relationship to HLA-DR antigen expression on the colonic epithelium and serum soluble Cd25 levels. *Digestion*. 56: 516-522.
12. Cappello M, Keshav S, Prince C, et al. 1992. Detection of m RNAs for macrophage products in inflammatory bowel disease by in site hybridization. *Gut* 33: 1214-1219.
13. Sartor RB. 1994. Cytokine in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 106: 533-539.
14. Schreiber S, Heinig T, Panzer U, et al. 1994. Impaired response of activated mononuclear phagocytes. *Gastroenterology* 106: 533-539.
15. Ina K, Kusugami K, Yamaguchi T, et al. 1997. Mucosal interleukin-8 is involved in neutrophil migration and binding to extracellular matrix in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 82: 1342-1346.
16. Van Dullenmen HM, Van Deventer SJH, Hommes DW. et al. 1995. Treatment of Crohn's disease with antitumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109: 129-135.
17. Pooley N, Ghosh L, Sharon P. 1995. Up-regulation of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 differs between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 40: 219-225.
18. Kagnoff MF, Eckmann L, Yang SK. et al. 1996. Intestinal epithelial cells: an integral component of the mucosal immune system. In *Essentials of mucosal immunology*. Kagnoff MF, Kiyono H, eds. Academic Press, San Diego. p 63-71.
19. Rachmilewitz D, Simon PL, Schwartz LW. et al. 1989. Inflammatory mediators of experimental colitis in rats. *Gastroenterology* 97: 326-337.
20. Takizawa H, Shintani N, Natsui M, et al. 1995. Activated immunocompetent cells in rat colitis mucosa induced by dextran sulfate sodium and not complete but partial suppression of colitis by FK 506. *Digestion* 56: 259-264.
21. Vantol EAF, Sartor RB. 1996. Cytokine networks in animal models in intestinal inflammation. In *Cytokine in inflammatory bowel disease*. Fiocchi C, ed. Springer, New York. p 203-224.
22. Kojouharaff G, Hans W, Obermeier F. et al. 1997. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) but not of IL-1 reduces inflammation in chronic dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Clin Exp Immunol*. 107: 353-358.
23. Newrath MF, Pettersson S, Meyer zum Buschenfeld KH. et al. 1996. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF- κ B abrogates established experimental colitis in mice. *Nature Medicine* 2: 998-1004.