

염증성 사이토카인 유전자 다형성이 감염후 과민성 장 증후군의 발생에 미치는 역할

연세대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 두뇌 한국21 의과학사업단*

김희선·박효진·임정현*·지상원·이상인

The Role of Pro- and Anti-inflammatory Cytokine Gene Polymorphisms in the Development of Post-infectious Irritable Bowel Syndrome

Hee Sun Kim, M.D., Hyo Jin Park, M.D., Jung Hyun Lim, B.S.*, Sang Won Ji, M.D. and Sang In Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Brain Korea 21 Project for Medical Science*,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Bacterial gastroenteritis is known as a risk factor of irritable bowel syndrome (IBS). Mild inflammatory stimuli can perturb the sensory-motor system of the gut and contribute to symptoms associated with IBS. Thus, it is suspected that pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms have an important role in the development of IBS. The aim of this study was to investigate the association of genetic polymorphisms of: tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), and transforming growth factor- α 1 (TGF- α 1) with the development of postinfectious IBS (PI-IBS). **Methods:** The subjects were recruited from our previous case-control study, where we investigated the incidence and risk factors of PI-IBS in patients with shigellosis during an outbreak. The presence of IBS and its subtypes were determined at 12 months after shigellosis infection using the Rome II criteria. In 13 patients with PI-IBS (group 1) with age- and sex-matched patients, 17, not having PI-IBS (group 2) and 20 normal controls (group 3), genotypes for TNF- α (-308*G/A), IL-10 (-1082*G/A) and TGF- α 1 (+869*T/C, codon 10) were examined using the amplification refractory mutation system (ARMS) polymerase chain reaction (PCR). **Results:** Allele frequencies and genotypes for TNF- α , IL-10, and TGF- α 1 were found to have no significant differences among the three groups. Comparing two groups at a time, there were also no differences between groups. **Conclusions:** Our findings suggest that genetic polymorphisms of TNF- α , IL-10, and TGF- α 1 have no significant role in the development of PI-IBS. (Kor J Neurogastroenterol Motil 2006;12:41-47)

Key words: Irritable bowel syndrome, Postinfectious irritable bowel syndrome

서 론

과민성 장 증후군(Irritable bowel syndrome, IBS)은 복통, 변비, 설사, 복부 팽만감 등을 주된 증상으로 하는 비교적 흔한 소화관 질환으로 성인의 약 10-20%에서 나타난다.^{1,2} 증상을 일으키는 요인은 매우 다양한데 내장 감각 인지 변화, 운동 이상 등의 장기능 이상, 장내 세균총의 변화, 대장 감염 및 정신병리학적 영향 등이다.^{1,3} 이 중 대장 감

염으로 인한 장염 후에 발생한 과민성 장 증후군(post infectious IBS, PI-IBS)은 추적 기간에 따라 다소 차이가 있으나 약 7-31%에 이른다.^{1,2,4,5} 이는 염증으로 인한 소화관 내 감각 및 운동 변화에 기인한 것으로 생각된다. 염증 반응에는 다양한 사이토카인이 관여하며 질병과 관련하여 연구된 염색체 위치에는 일부 다생산 대립 유전자가 알려져 있다. 예를 들면 강력한 친염증성 사이토카인인 Tumor necrosis factor- α (TNF- α) -308G/A 대립 유전자 중 -308A가 다생산 대립 유전자이고,⁶ 대표적인 두가지 항염증성 사이토카인 중 Interleukin-10 (IL-10)의 -1082 G/A 대립 유전자 중 -1082 G가,⁷ 그리고 Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)의 +869T/C에서는 +869T가 다생산 대립 유전자로 추측되고 있다.⁸ Gonsalkorale 등⁹은 230명의 IBS 환자군과 정상

접수: 2005년 11월 4일, 승인: 2006년 1월 5일
 책임저자: 박효진, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92 (135-270)
 영동세브란스병원 내과
 Tel: (02) 2019-3318, Fax: (02) 3463-3882
 E-mail: HJPARK21@yumc.yonsei.ac.kr
 * 본 논문은 2005년도 대한소화관운동학회 중의약학 연구비의 지원으로 이루어졌음.

대조군에서 IL-10과 TGF- β 1의 유전자형을 분석하여 비교한 결과 환자군에서 IL-10의 다생산 대립 유전자(-1082G) 및 유전자형(-1082GG)이 저생산 대립 유전자(-1082A) 및 나머지 유전자형(-1082AA or GA)에 비해 감소되어 있고 TGF- β 1의 codon 10과 codon 25의 대립 유전자 및 유전자형은 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 이들은 IBS와 염증과의 연관성을 고려할 때 개인마다 항염증성, 친염증성 사이토카인을 생산하는 유전자형의 차이가 있을 것이라고 가정하여 항염증성 사이토카인인 IL-10을 많이 생산하는 유전자형의 빈도가 낮았음을 확인하였으나 TGF- β 1의 생산량과 유전자형과의 연관성은 확인할 수 없었다. 이 연구에서는 사이토카인 유전자의 다형성이 IBS의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 추측되는 바, IBS 환자 중 PI-IBS 환자를 선별하여 TNF- α , IL-10 및 TGF- β 1의 유전자 다형성과 PI-IBS 발병과의 연관성을 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 영동 세브란스병원에서 발생한 이질 집단 감염 당시 PI-IBS환자의 유병률 및 위험 인자에 대한 연구를 보고한 바 있으며 당시 대상으로 하였던 참가자 중 나이, 성별을 고려하여 발생 12개월 후에 로마기준 II에 합당한 PI-IBS 환자 13명(1군)과 연령 및 성별을 맞추어 이질 감염은 되었으나 회복 후 장 관련 증상이 발생하지 않았던, non PI-IBS 17명(2군) 및 장염 기왕력이 없는 정상 대조군 20명(3군)을 선정하였다. 그리고 IBS 환자는 다시 변비 우세형, 설사 우세형, 변비, 설사 교대형으로 세분하였으며 각각 4명, 3명, 6명이었다. 세 군의 나이는 32.4±9.7세, 32.1±8.9세 및 27.5±2.0, 성별은 남:녀 2:11, 4:13, 6:24로 세 군간에 유의한 차이는 없었다.

Table 1. Primer Sequences

	Primer	Sequences
TNF- α (-308)	Generic primer (antisense)	5'-tctcggtttctctccatcg-3'
	Primer G (sense)	5'-ataggttttgagggcatgg-3'
	Primer A (sense)	5'-aataggttttgagggcatga-3'
IL-10 (-1082)	Generic primer (antisense)	5'-cagtgccaactgagaatttgg-3'
	Primer G (sense)	5'-ctactaaggcttcttggag-3'
	Primer A (sense)	5'-actactaaggcttcttggaa-3'
TGF- β 1 (codon10)	Generic primer (sense)	5'-tccgtgggatactgagacac-3'
	Primer C (antisense)	5'-gcagcggtagcagcagc-3'
	Primer T (antisense)	5'-agcagcggtagcagcagca-3'

2. 방법

1) Genomic DNA 추출

1군, 2군, 3군에서 각각 10 cc의 전혈을 채혈한 뒤 QIAmp DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Valencia, CA, U.S.A.)를 이용하여 DNA를 추출하였다.

2) 중합효소 연쇄 반응(Polymerase chain reaction, PCR)

AccuPower HotStart PCR PreMix (Bioneer, Daejeon, Korea)를 이용하여 PCR을 시행하였다. 추출된 DNA는 20 μ l의 반응액에서 PTC-200 Peltier Thermal cyler (MJ research, San Francisco, USA)를 이용하여 증폭시켰으며 그 성분은 다음과 같다. 20 ng의 DNA, 1 μ M의 specific primer mix, 1 unit의 1 \times PCR완충액, 250 μ M의 dNTP. PCR의 조건은 Perrey 등¹⁰이 기술한 방법을 참조하여 95 $^{\circ}$ C에서 15분간 초기 열활성화 과정을 거친 후 95 $^{\circ}$ C 15초, 65 $^{\circ}$ C 50초, 72 $^{\circ}$ C 40초를 10회 반복한 후 95 $^{\circ}$ C 20초, 59 $^{\circ}$ C 50초, 72 $^{\circ}$ C 50초를 20회 반복하였으며 TNF- α 의 경우에는 마지막 반복 횟수를 15회로 하였다. 증폭된 생성물은 0.5 mg/ml의 ethidium bromide를 포함한 2% agarose gel에서 전기 영동하여 분석하였다. 시발체의 염기 서열은 Table 1과 같다.

3) 통계

세 군에서 대립 유전자 및 유전자형의 빈도를 구하여 chi-square test나 Fisher's exact test를 통하여 비교하였다. P값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의하다고 보았다.

결 과

TNF- α , IL-10, TGF- β 1의 중합효소 연쇄반응 결과는 Fig. 1과 같다.

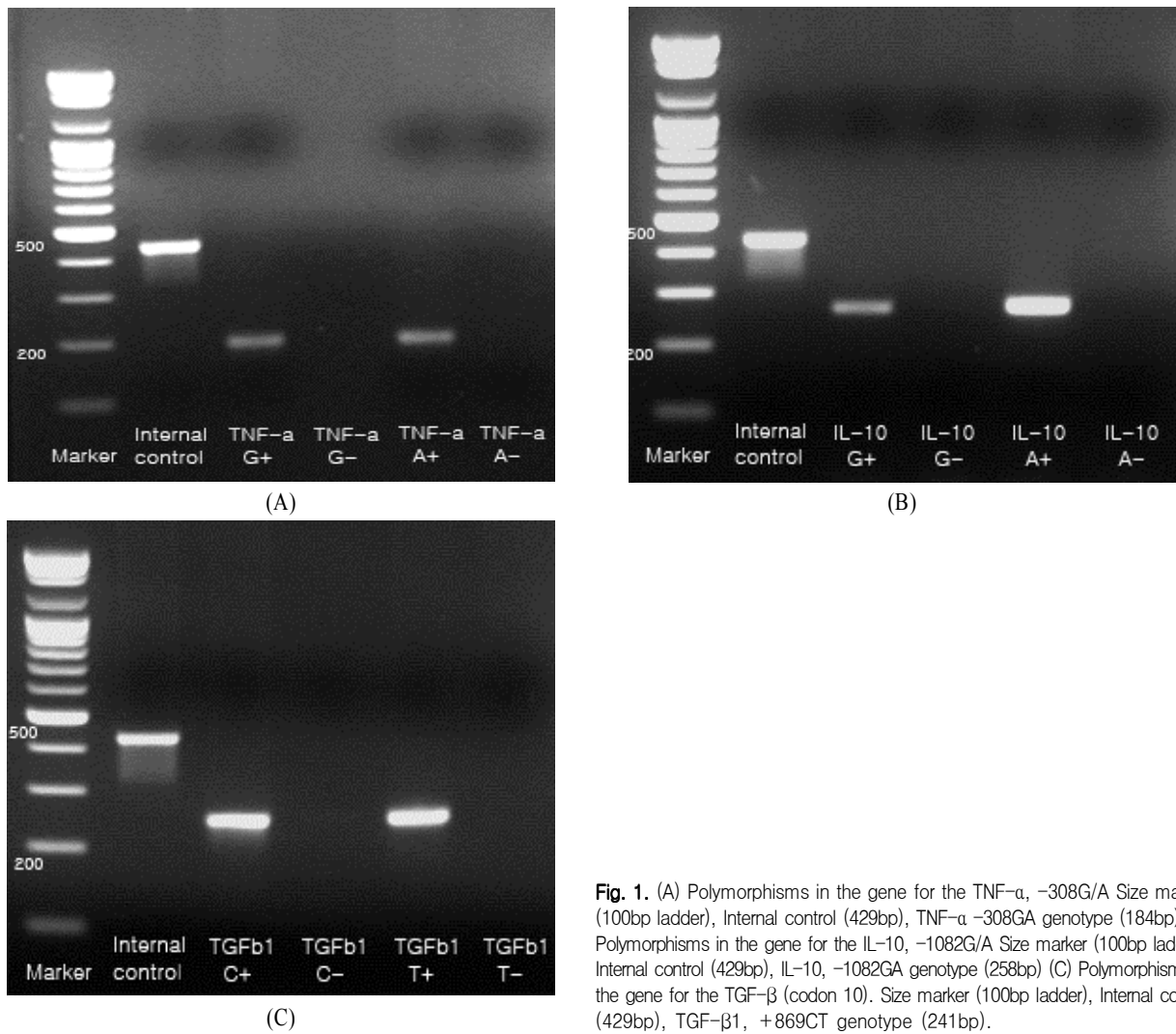


Fig. 1. (A) Polymorphisms in the gene for the TNF- α , -308G/A Size marker (100bp ladder), Internal control (429bp), TNF- α -308GA genotype (184bp) (B) Polymorphisms in the gene for the IL-10, -1082G/A Size marker (100bp ladder), Internal control (429bp), IL-10, -1082GA genotype (258bp) (C) Polymorphisms in the gene for the TGF- β (codon 10). Size marker (100bp ladder), Internal control (429bp), TGF- β 1, +869CT genotype (241bp).

Table 2. Allele Frequencies

	TNF- α -308		IL-10 -1082		TGF- β 1 +869	
	allele	%	allele	%	allele	%
PI-IBS (N=13)	A	3.8	G	19.2	T	37.5
	G	96.2	A	80.8	C	62.5
Non PI-IBS (N=17)	A	3.0	G	5.9	T	37.5
	G	97.0	A	94.1	C	62.5
Normal (N=20)	A	12.5	G	2.5	T	60
	G	87.5	A	97.5	C	40
	<i>p</i> =0.318		<i>p</i> =0.063		<i>p</i> =0.093	

PI-IBS, Post infectious irritable bowel syndrome.

Table 3. Genotype Frequencies

	TNF- α -308		IL-10 -1082		TGF- β 1 +869	
	genotype	%	genotype	%	genotype	%
PI-IBS (N=13)	AA	0	GG	15.4	TT	8.3
	AG	7.7	GA	7.7	TC	58.4
	GG	92.3	AA	76.9	CC	33.3
Non PI-IBS (N=17)	AA	0	GG	0	TT	12.5
	AG	5.9	GA	11.8	TC	50.0
	GG	94.1	AA	88.2	CC	37.5
Normal (N=20)	AA	6.3	GG	0	TT	40
	AG	12.5	GA	5	TC	40
	GG	81.3	AA	95	CC	20
	<i>p</i> =0.814		<i>p</i> =0.243		<i>p</i> =0.200	

PI-IBS, Post infectious irritable bowel syndrome.

1. TNF- α

-308위치의 대립 유전자 A와 G 및 유전자형의 빈도는 1군(PI-IBS), 2군(non PI-IBS) 및 3군(정상 대조군), 세 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2, 3).

2. IL-10

세 군간에 -1082위치 대립 유전자 G와 A의 빈도 및 유전자형의 빈도는 유의한 차이는 보이지 않았고(Table 2, 3), 1군과 2군, 1군과 3군을 각각 비교하였을 경우에도 차이가 없었다. 또한 다생산 유전자형(-1082GG)과 그 이외의 그룹(-1082GA, -1082AA)으로 나누어 1군과 2군, 1군과 3군을 각각 비교하였을 경우에도 유의한 차이는 없었다.

3. TGF- β 1

+869위치의 대립 유전자 T와 C의 빈도 및 유전자형의 빈도는 세 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 IBS의 아형별로 세분하였을 때 유전자 T의 빈도는 변비 우세형, 설사 우세형, 변비, 설사 교대형에서 각각 37.5%, 66.7%, 20.0%로 설사 우세형이 변비, 설사 교대형에 비하여 대립 유전자 T의 빈도가 높은 경향을 보였다(*p*=0.062).

고 찰

IBS의 발생 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 최근 에 급성 염증, 즉 장염후 발생한 과민성 장 증후군의 인과

관계에 대한 여러개의 전향적 연구가 발표되었다.^{3,11-13} 이들 보고에 의하면 PI-IBS의 발생율은 약 7-31%에 이르고 주로 설사 우세형이 흔하였다. 그 위험 요인은 장염의 심한 정도 및 기간이며 그 외에 논란의 여지는 있으나 정신적 요인, 여성 성별 및 유당 불내성 등이 관여한다고 하였다. 1960년 Hiatt와 Katz 등¹⁴은 수술 후에 얻어진 대장 전층 조직에서 비만 세포의 수가 외근육층(muscularis externa)에 증가되어 있음을 보고하였고 다른 연구자들¹⁵은 대장 점막 조직의 고유층에 면역 세포수가 증가했다고 보고하였다. 염증 반응이 일어나면 비만 세포, 대식 세포 및 T 림프구 등의 면역 세포 뿐 아니라 장관 내분비세포, 특히 세로토닌을 포함하는 장크롬친화성 세포의 증가를 관찰할 수 있다.¹⁶⁻¹⁹ Weston 등²⁰은 IBS 환자의 회장 말단부에 강력한 염증 및 면역 매개 물질을 분비하여 신경 및 근육 운동을 변화시키는 비만 세포의 수가 증가되어 있음을 보고하였다. 급성 염증 반응에 의해 상피 보호막이 파괴되고 장관 내에 광범위하게 분포하고 있는 신경 조직인 장근 신경총과 점막하 신경총을 손상시켜 장관의 투과성, 흡수 및 분비, 감각 및 운동 기능 등에 이상을 초래하여 IBS가 발생할 것이라고 생각된다. 염증 반응에는 여러가지 사이토카인의 균형이 중요한 역할을 한다. 사이토카인의 생산은 유전자형에 의해 결정되며 많은 연구자들이 사이토카인 유전자들의 다형성을 보고하였다.^{6-8,21} TNF- α 는 강력한 친염증성 사이토카인으로 잘 알려진 유전자 다형성 부위는 촉진자 위치의 -869C/A, -308G/A로 특히 -308위치의 guanine 잔기

가 arginine으로 대체될 경우 생산이 증가된다는 보고가 있다.⁶ IL-10은 대표적인 항염증성 사이토카인으로 유전자는 염색체 1q31-32에 위치하는데 촉진자(promotor) 위치에 적어도 23개의 single nucleotide polymorphism (SNP)이 보고되어 있으며,²¹ 여러 가지 질병과 관련되어 가장 많이 연구된 부분은 전사 시작 부위로부터 5' 방향 -1082, -819, -592 위치이다. 유전자형에 따라 생산의 차이를 보이는데 -1082 위치 G 대립 유전자(guanine)가 A 대립 유전자(arginine)에 비해 많은 양의 IL-10을 생산한다.⁷

TGF- β 1은 많은 세포의 증식과 분화를 조절하는 다기능 사이토카인으로 콜라겐과 기질 단백질 생산에 관여하며 특히 섬유화에 중요한 역할을 한다. TGF- β 1의 생산과 관련하여 이식된 폐의 거부 반응에 대한 연구에서 codon 10, leucine \rightarrow proline (+869, T \rightarrow C), codon 25, arginine \rightarrow proline (+915, G \rightarrow C)의 다형성 중 codon 25가 proline으로 대체될 경우 생산량이 감소하였고 codon 10에 leucine 잔기가 존재할 경우 이식폐의 섬유화가 현저히 증가하여 아직 확인된 바 없으나 codon 10의 T 대립 유전자가 다생산 대립 유전자일 가능성이 높다.⁸

Gonsalkorale 등⁹은 IBS와 염증과의 연관성을 고려할 때 개인마다 항염증성, 친염증성 사이토카인을 생산하는 유전자형의 차이가 있을 것이라고 가정하여 230명의 IBS 환자군과 정상인에서 IL-10과 TGF- β 1의 유전자형을 분석하여 비교한 결과 환자군에서 IL-10의 다생산 대립 유전자(-1082G) 및 유전자형(-1082GG)이 저생산 대립 유전자(-1082A) 및 나머지 유전자형(-1082AA or GA)에 비해 감소되어 있고 TGF- β 1의 codon 10과 codon 25의 대립 유전자 및 유전자형은 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 그런데, 이들 연구의 대상 환자들은 과거 장염 병력 등의 기질이 없는 이질적인 집단이었기 때문에 본 연구에서는 대상을 이질 감염 후 발병한 PI-IBS 환자군(1군)과 무증상 non PI-IBS군(2군), 그리고 정상 대조군(3군)으로 환자군을 국한하여 TNF- α 의 -308G/A, IL-10의 -1082G/A, TGF- β 1의 +869T/C, codon 10, 세가지 사이토카인의 대립 유전자와 유전자형을 비교한 결과 세 군 사이에 어떠한 통계적 유의성도 확인할 수 없었다. 한편 본 연구에서 IL-10, -1082위치의 G와 A 대립 유전자는 PI-IBS 환자군에서 19.2%:80.8%, non PI-IBS군에서 5.9%:94.1%로 Gonsalkorale 등⁹이 보고한 48%:52%, 52%:48%보다 -1082A 대립 유전자의 빈도가 월등히 높았고 TGF- β 1 역시 +869T와 +869C 중 양 군 모두 +869C가 많았다. 또한 TNF- α 는 -308G와 -308A를 비교했을

때 PI-IBS 환자군에서 96.2%:3.8%, non PI-IBS군에서 97%:3%로 -308G가 많았다. TNF- α 와 IL-10 대립 유전자의 빈도는 김 등²²이 보고한 한국인 염증성 장질환 환자와 정상군간의 유전자 분석에서도 유사한 빈도를 나타냈다. 이는 인종간의 유전자형 및 대립 유전자 빈도의 차이가 현저한 것으로 생각되고 유전자 수준의 지배를 받는 여러 질환들의 발생과 치료 반응에 상당한 차이를 보일 것으로 예상되나 실질적으로 본 연구진이 조사한 PI-IBS의 발생 빈도⁵는 장염 발생 6개월후 10.9%, 12개월후 14.9%로 외국 보고와 큰 차이를 보이지는 않았다. 이는 염증 반응에 관여하는 사이토카인은 이 외에도 상당히 많고 사이토카인 수용체 유전자의 다형성 가능성 및 유전자 이외에 염증 반응을 일으키는 보체의 양, 세포의 이동 및 접촉 등 환경적 요인들이 영향을 미치므로 단순하게 염증성 질환과 항염증, 친염증성 사이토카인 유전자간의 양적인 연관 관계만을 고려하는 것은 다소 무리가 있다. 그러나 이미 염증성 장질환에서 anti-TNF antibody 및 재조합 IL-10 (recombinant human IL-10)의 효과가 입증되고 있는 바^{23,24} 앞으로 유전자의 최종 생산물인 단백질 정량, 다른 사이토카인 및 SNP, 사이토카인 수용체 유전자형 등에 대한 후속 연구도 필요할 것으로 생각된다. 또한 설사 우세형 IBS 환자에서 변비, 설사 교대형 환자와 비교하여 TGF- β 1의 +869T 대립 유전자의 빈도가 약간 높았는데 PI-IBS 환자 대다수가 설사 우세형이고²⁵ 원인을 구분하지 않고 일반적인 IBS 환자를 대상으로 조사했던 Gonsalkorale 등⁹의 보고에서는 아형과의 연관성을 발견하지 못하였으나, 본 연구에서는 변비, 설사 교대형이 가장 많아 각 아형과 사이토카인 유전자 빈도와 연관성은 아직 의견의 일치를 이루지 못하였다.

본 연구는 선행 연구에서 조사된 PI-IBS 환자가 14.9%, 15명이므로⁵ 다수의 환자를 대상으로 할 수 없는 제한점이 있었다. 그러나, 한국인을 대상으로 TNF- α , IL-10 및 TGF- β 1의 유전자 다형성을 조사한 여러 보고들^{22,26,27}에서 정상 대조군의 대립 유전자 및 유전자형의 빈도는 본 연구의 대조군과 유사한 분포를 보였다. 요약하면, 장염 후 발생한 과민성 장 증후군환자 13명과 과민성 장 증후군이 발생하지 않은 대조군 17명 및 정상 대조군 20명에서 친염증성 사이토카인인 TNF- α 와 항염증성 사이토카인인 IL-10, TGF- β 1의 유전자 다형성을 조사한 결과 유의한 연관 관계를 보이지 않아 인종별 차이는 있겠으나 이들 세 유전자의 다형성이 한국인의 감염후 과민성 장 증후군 발생에는 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

요 약

목적: 장염은 과민성 장 증후군을 일으키는 다양한 위험 인자 중 하나로 감염후 과민성 장 증후군은 약 7-31%에 이른다. 이는 염증으로 인한 소화관 내 감각 및 운동 변화에 기인한 것으로 생각되며 염증에 중요한 역할을 하는 사이토카인 유전자의 다형성이 과민성 장 증후군의 발병에 중요한 역할을 할 것으로 추측되는 바, 본 연구에서는 친염 증성 사이토카인인 Tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 항염 증성 사이토카인인 Interleukin-10 (IL-10) 및 Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)의 유전자 다형성과 감염후 과민성 장 증후군의 발생과의 연관성을 밝히고자 하였다. **대상 및 방법:** 2001년 영동세브란스병원에서 발생한 이질 집단 감염 당시 보고하였던 환자-대조군 연구에서 대상으로 한 참가자 중 12개월 후 로마 기준 II에 합당한 PI-IBS (1군) 환자군 13명과 연령 및 성별을 맞추어 이질 감염은 되었으나 회복 후 장 관련 증상이 발생하지 않았던 non PI-IBS (2군) 17명 및 정상 대조군(3군) 20명을 선정하였다. 참가자의 전혈을 채취하여 중합효소 연쇄반응을 이용하여 사이토카인 유전자 다형성을 조사하였다. **결과:** TNF- α , IL-10, TGF- β 1의 대립 유전자 및 유전자형은 세 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 1군과 2군, 1군과 3군을 각각 비교하였을 경우에도 역시 유의한 차이는 없었다. **결론:** 인종별 차이는 있겠으나 TNF- α , IL-10, TGF- β 1의 유전자 다형성이 한국인의 감염후 과민성 장 증후군의 발생에는 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

색인단어: 과민성 장 증후군, 감염후 과민성 장 증후군, 사이토카인, 유전자 다형성

참고문헌

1. Park H. Post infectious irritable bowel syndrome. In: Rhee PL, et al, ed. Irritable bowel syndrome. 1st ed. Seoul: Jin, 2003:139-155.
2. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. Lancet 1996;347:150-153.
3. Collins SM, Piche T, Rampal P. The putative role of inflammation in the irritable bowel syndrome. Gut 2001;49:743-745.
4. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. BMJ 1997;314:779-782.
5. Ji SW, Park HJ, Lee DY, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with shigella infection: A

- prospective case-control study. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:381-386.
6. Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, et al. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF- α and TNF- β by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Immunol. 1993;23:224-231.
7. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An Investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunogenet 1997;24:1-8.
8. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor β 1 gene: association with transforming growth factor β 1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. Transplantation 1998;66:1014-1020.
9. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? Gut 2003;52:91-93.
10. Perrey C, Turner SJ, Pravica V, Howell WM, Hutchinson IV. ARMS-PCR methodologies to determine IL-10, TNF- α , TNF- β and TGF- β 1 gene polymorphisms. Transpl Immunol 1999;7:127-128.
11. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome-post salmonella infection. J Infect 1994;29:1-3.
12. Thornley JP, Jenkins D, Neal K, et al. Relationship of Campylobacter toxigenicity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. J Infect Dis 2001;184:606-609.
13. Parry SD, Stansfield R, Jelley D, et al. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. Am J Gastroenterol 2003;98:1970-1975.
14. Hiatt RB, Katz L. Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 1962;37:541-545.
15. Salzman JL, Peltier-Koch F, Bloch F, et al. Morphometric study of colonic biopsies: a new method of estimating inflammatory diseases. Lab invest 1989;60:847-851.
16. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:349-357.
17. Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJG. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. Gut 1998;42:42-46.
18. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut 2000;47:804-811.
19. O'sullivan M, Clayton N, Breslin NP, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2000;12:449-457.
20. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 1993;38:1590-1595.
21. Opdal SH. IL-10 gene polymorphisms in infectious disease and SIDS. FEMS Immunol Med Microbiol 2004;42:48-52.
22. Kim TH, Kim BG, Sin HD, et al. Tumor necrosis factor- α and Interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease. Korean J Gastroenterol 2003;42:377-386.
23. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 study group. N Engl J Med 1997;337:1029-1035.

24. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin-10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's disease IL-10 cooperative study group. *Gastroenterology* 2000;119:1461-1472.
25. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1578-1583.
26. Kwon OS, Song SH, Ju KT, et al. Polymorphism in codons 10 and 25 of the transforming growth factor-beta1 gene in Korean population and in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:212-219.
27. Koh BK, Kim JS, Han H, Lee KH, Kim JW. Expression of genetic polymorphism of interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- β (TNF- β) in patients with atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2002;40:488-495.