

염증성 장질환의 실험동물 모델

Experimental Models of Inflammatory Bowel Diseases

유 효 민* · 김 원 호*

서 론

최근 10여년간 분자생물학, 세포생물학, 분자유전학 및 면역학의 발전과 더불어 만성 염증성 장질환의 실험동물 모델에 대한 연구는 염증성 장질환의 병태생리를 규명하는데 많은 단서를 제공하였다. 염증성 장질환의 병인은 아직 밝혀지지 않았으나 병태생리에서 면역체계(immune system) 및 유전적 민감성(genetic susceptibility)과 더불어 장내 세균으로 대표되는 환경적 요인(environmental factor)의 상호 작용이 관여한다는 사실은 분명하다. 크론병 및 궤양성 대장염 등의 만성 장염 및 이러한 질환과 관련된 전신적인 증상과 합병증은 장내 상재 세균에 대한 Th₁ 림프구와 대식세포로 매개되는 과도한 면역 반응에 의하여 유도된다^{1,2)}. 염증성 장질환의 발병과정은 개시 단계(initiation), 진행 단계(progression) 및 만성화 단계(chronicity and perpetuation)로 대별되는데, 동물 모델은 사람에서는 연구가 불가능한 병의 초기 발병 단계에 대한 연구 뿐만 아니라 면역 반응과 유전적 감수성의 상호 관계를 규명하는데 도움이 된다³⁾. 그러나 연구에 적합한 동물 모델은 수행하고자 하는 실험의 목적에 부합하는 특성을 지니고 있어야 하며, 동물 모델에서 관찰된 내용은 사람 염증성 장질환과의 유사성과 상이성을 함께 고려하여 해석하여야 한다(Table 1)²⁾.

염증성 장질환의 실험동물 모델은 크게 자연발병 모델과 인위적으로 질병이 유발되는 모델로 나뉜다(Table 2). 자연발병 염증성 장질환의 모델은 cotton-top tamarin과 C₃H/HeJ Bir 마우스 등이 있는데, 다양한 종류의 사이토카인 또는 상피세포의 구성 요소가 과도하게 발현되거나 상실되어

장염의 재발 및 관해가 반복된다. 한편 짧은 꼬리 원숭이(macaque)에서의 *Mycobacterium paratuberculosis*나 면역결핍 생쥐에서의 *Helicobacter hepaticus*는 자연적으로 감염을 일으켜 만성 장염을 유발하는 모델이다. 급, 만성 장염은 여러 가지 감염(*Salmonella sp.*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Trichinella spiralis*)과 독소[dextran sodium sulphate(DSS), indomethacin, trinitrobenzene sulphuric acid(TNBS)]에 대한 노출 또는 세균 생성물(peptidoglycan-polysaccharide(PG-PS) polymer, lipopolysaccharide(LPS), formylated chemotactic peptides(FMLP)]의 주입에 의하여 발생할 수 있으며, CD₃ε26 유전자를 과발현시키거나 면역결핍 쥐에 정상 쥐의 T 세포 특정 아군을 전이하여 유도할 수 있다. 그러나 이러한 모델은 염증의 만성도, 조직 손상의 정도, 임상 및 병리학적인 조건, 전신적인 장외 증상의 발현 정도 등에서 매우 다양한 형태를 보인다는 것을 알고 있어야 한다²⁾.

임상적 특징

크론병의 주요 증상은 설사, 체중감소 및 복통이며 궤양성 대장염의 증상은 혈성 및 점액성 설사이다. DSS로 유발된 장염에서는 혈성 설사가 특징적이지만 유전자를 조작한 설치류와 C₃H/HeJ Bir 마우스에서는 비혈성 설사를 보인다. 반면에 PG-PS 또는 indomethacin에 의한 장염에서는 설사가 드물다⁴⁾. DSS, indomethacin 및 TNBS를 처치한 설치류나 사이토카인 유전자 결실 모델 및 T 세포 또는 골수 전이 동물 모델에서는 체중감소가 있으나 PG-PS 주입 모델과 HLA B27 과발현 쥐에서는 체중감소가 없다. 만성 염증을 일으키는 많은 동물 모델이 있으나 cotton-top tamarin

* 연세대학교 의과대학 내과학교실

Table 1. Proposed Usefulness of the Different Experimental Models for Study of the Various Components Contributing to IBD

Experimental model	Component of IBD					
	Genes	Environment	Specific immunity	Innate immunity	Nonspecific inflammation	Wound healing
Acetic acid				+	++	++
Immune complex/formalin				+	++	++
TNBS/ethanol enema	+		+	++	++	++
Indomethacin	+	++		++	++	++
Carageenan		++		++	++	++
DSS		++		++	++	+
PG-PS	+	++		++	++	+
Lymphogranuloma venereum		++	+	++	++	+
Cyclosporin A			++	++	+	
HLA B27/ β 2m transgenic rat	++	++	++	++	++	+
Cotton top tamarin	++	++	+	+	++	+
C ₃ H/HeJ Bir mice	++	++	++	+	+	
Interleukin 2 knockout mice	++	++	++	+		
Interleukin 10 knockout mice	++	++	++	+		
T cell receptor knockout mice	++	+	++	+		
Gai2 knockout	++	+	+	+		
SCID transfer of CD45RB ^a	+	++	++	+	+	

+, probable usefulness; ++, definitive usefulness; DSS, dextran sodium sulphate; TNBS, trinitrobenzene sulphuric acid; PG-PS, peptidoglycan-polysaccharide

Table 2. Categories of Animal Models of Intestinal Inflammation

Spontaneous	Induced
Cotton-top tamarin	Infections
Inbred mice (C ₃ H/HeJ Bir)	Toxins
Transgenic rats (HLA-B27)	Bacterial products
Knockout mice	T-cell subsets transfer to immunodeficient mice
Infections	Bone marrow→CD3 ϵ 26 transgenic mice

을 제외하고는 실제 사람의 염증성 장질환과 같이 자연적으로 재발과 관해를 반복하는 모델은 없다¹⁾. 다만 TNBS로 유발된 장염 모델에서 아주 적은 양의 TNBS를 피하로 주입하면 장염이 재발성화 된다⁴⁾. PG-PS 주입 모델과 HLA B27 과발현 쥐는 장외 증상을 유발하는 대표적인 모델이다. Lewis 및 Wistar 쥐에서 인위적으로 소장내에 세균을 과증식시키면 염증성 장질환에서와 같은 경화성 담도염을 유발시킬 수 있고⁵⁾, 그 외에 indomethacin을 주입한 Lewis 쥐나 IL-2 유전자 결실 마우스에서 문맥 주위 염증(periportal inflammation)을, 그리고 PG-PS를 주입한 Lewis 쥐에서는 간 육아종을 관찰할 수 있다.

indomethacin 및 TNBS에 의하여 유도되는 장벽의 전층을 침범하는 염증 모델은 크론병과 유사하다. 유전자 결실 모델과 과발현 모델은 사람의 궤양성 대장염과 비교할 때 점막의 과증식은 뚜렷하나 중성구의 침윤은 미미하다. 선와(crypt) 탈락은 DSS로 유발한 장염에서, 그리고 장벽 전층을 침범하는 육아종성 염증은 PG-PS를 주입한 쥐에서 흔하다. Indomethacin으로 유도한 장염에서 육아종은 매우 드물지만 중추성 점막 궤양과 creeping fat은 매우 특징적으로 발현된다. 그러나 크론병의 합병증 중 농양과 누공은 어떤 동물 모델에서도 관찰되지 않는다^{1,2)}.

병리학적 특성

유전자 조작이나 DSS 및 면역 복합체에 의한 점막 염증은 궤양성 대장염과 유사하며, PG-PS,

병인론적 기전

1. 자연발병 동물 모델

자연발생적 장염은 마우스에서 흔히 있으나 대부분은 전염성 질환에 의한 것이므로 사람의 크론

Table 3. Cytokine Profiles in Experimental Colitis and IBD

Cytokines	Experimental colitis	Crohn's disease	Ulcerative colitis
IL-1	↑	↑	↑
IL-1RA	↑	↑	↑
IL-6	↑	↑	↑
TNF- α	↑	↑/N	N
Chemokines	↑	↑	↑
IFN- γ	↑	↑	N
IL-4	N	N	↑ (?)
IL-5	N	N	↑
IL-12	↑	↑	N

Table 4. T Lymphocyte Regulation of Experimental Colitis and IBD

	Experimental colitis	Crohn's disease	Ulcerative colitis
Activated T lymphocyte	+	+	+
Cytokine profile	Th ₁	Th ₁	Th ₂ (?)
Cyclosporin response	+(PG-PS, DSS)	+	+
Response to reduction of T lymphocyte	+	+	?
Response to IL-10	+(PG-PS)	+	?

병과는 임상적 및 병리학적 유사성이 적으며, 동물의 크기가 작아서 추적 관찰을 위한 반복적인 내시경검사나 조직검사에 기술적인 문제가 많다⁶⁾. Johne병은 가장 널리 알려진 크론병의 동물(반추동물) 모델로 *Mycobacterium paratuberculosis*에 의하여 유발되며, 육아종성 염증 및 장벽의 전층을 침범하는 염증과 장의 협착이 특징적이다⁶⁾. Johne병 모델로 인하여 사람의 크론병에서도 mycobacteria와의 연관성을 규명하기 위한 많은 연구가 이루어졌으나⁷⁾, 사람의 크론병과 동물의 Johne병은 근본적으로 다른 질환이라는 것이 일반적인 시각이다. 즉, Johne병은 mycobacteria가 높은 빈도로 발견되는 전염성 질환으로서 크론병에서 흔히 관찰되는 장의 질환이 동반되지 않는다.

영장류의 자연발생적인 장염은 사람의 염증성 장질환의 연구에 많은 도움을 준다. Rhesus macaques의 장염은 실험에 이용하기가 용이한 모델로서, nitric oxide synthase(NOS) 발현 유도가 발병과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며⁸⁾, 사람의 염증성 장질환에서 nitric oxide의 역할을 규명하는데 도움이 되었다⁹⁾. 영장류의 대표적인 염증성 장질환 모델인 cotton-top tamarin은 1758년 Linnaeus에 의하여 보고되었으며¹⁰⁾, 다음과 같은 5가지의 형태로 발현된다. 첫째는 *Campylobacter jejuni*에 의한 감염, 둘째는

Klebsiella pneumoniae 감염, 셋째는 사람의 위막성 장염과 유사한 형태, 넷째는 대부분의 경우를 차지하는 사람의 염증성 장질환과 유사한 형태, 다섯째는 일부의 개체에서 발견되는 크론병과 유사한 형태이다. 포획된 tamarin의 약 40%에서 케양성 대장염과 유사한 형태의 장염이 있는데⁶⁾, 사람과 마찬가지로 tamarin 장염의 원인은 불명이지만 장염의 경과와 재발과 관해를 반복한다. Tamarin의 MHC class I 유전자는 매우 독특하며 매우 제한된 다형성(polymorphism)을 보이는데, 사람의 HLA B27과 유사하게 환경적 자극에 대하여 민감하게 반응하므로 케양성 대장염을 일으킬 수 있는 유전적인 감수성과 관계될 것으로 생각되고 있다⁶⁾. 또한 이 모델에서는 특별한 병원체는 발견되지 않았으나 혈청 내에서 장 상피세포에 대한 자가항체의 존재가 규명되어 자가면역질환의 가능성도 제시되었다^{11,12)}. 조직학적으로 crypt distortion과 mucin depletion을 보이고, 사람에서와 마찬가지로 정상적인 대장형의 sulfated sialomucin이 소장형의 non-sulfated sialomucin으로 바뀐다¹³⁾. 또한 급성 염증기에는 사람의 케양성 대장염과 같이 prostaglandin(PG)과 leukotriene이 상승되고¹⁴⁾, 5-ASA 또는 스테로이드 치료에 반응한다. Cotton-top tamarin 장염의 합병증으로 대장에 선암이 발생하는데 사람과 같

이 우측 결장에 호발한다¹⁵⁾. 또한 경화성 담관염과 유사한 간내 염증도 유발된다.

2. 실험적으로 유도된 동물 모델

이상적인 동물 모델은 사람의 염증성 장질환과 유사한 임상적 및 병리학적 소견을 지닌 것이어야 한다. 또한 비용이 저렴하고 쉽게 재현되며 치료적 조작이 용이하여야 실제로 실험에 이용하는 것이 가능하다.

a. 면역 병인론

궤양성 대장염과 크론병은 특발성 질환이지만 조직 손상의 기전은 일부 밝혀져 있는데, 실험동물 모델의 조직 손상 기전과 부분적으로 중복되며 (Table 3, 4), 대식세포와 T 림프구의 활성화가 실험 동물과 사람의 염증성 장질환 모두에서 증명되었다^{3,16)}. 실험동물 모델의 장염에서 IL-1 및 TNF- α 의 봉쇄에 대한 일관된 반응과 PG-PS 모델에서 IL-10에 의한 염증의 호전은 활성화된 대식세포가 병인에 관련되는 것을 뒷받침한다¹⁷⁾. 만성 장염의 실험동물 모델과 사람의 크론병은 Th₁ 사이토카인(IL-12, IFN- γ)을 공유하는데, 동물 모델에서는 IL-12와 IFN- γ 의 봉쇄로 장염의 예방 및 호전이 관찰되나 아직 사람에서는 적용되지 못하고 있다. 반면에 궤양성 대장염에서는 Th₂와의 관련 가능성이 제시되었다¹⁸⁾. 그러나 실험 모델의 급성 장염에서는 T 림프구가 관련되지 않는 것으로 보이는데 PG-PS 모델과 DSS 모델의 급성기에 T 림프구가 작용하지 않으며, PG-PS 모델에서 cyclosporin에 반응하지 않는 것이 이를 증명한다¹⁹⁾.

여러 실험 모델에서 점막의 항상성(homeostasis)은 능동적인 면역 억제와 장내 물질에 대한 내성(tolerance)에 의해 유지된다는 것이 밝혀졌는데, 면역 억제 사이토카인인 IL-12와 TGF- β 1 유전자의 결실이 마우스에서 장염을 유발한다는 점이 이러한 가설을 뒷받침한다²¹⁾. Powrie 등²⁰⁾은 severe combined immunodeficiency(SCID) 마우스에 정상 마우스의 CD4⁺CD45RB^{high} 림프구를 전이하면 장염을 유발하고, CD4⁺CD45RB^{low} 기억 T 림프구를 동시에 전이하면 장염의 발생을 억제한다고 하였다. 최근에는 흉선 기능이 결손된 마우스에 IL-2 및 CD3 ϵ 26 유전자를 과발현시킬 경우의 장염은 비정상적인 'T림프구 교육(lack of negative selection of self-reactive clones)'에 의하여 매개된다고 보고되었다²¹⁾. 또한 동물 모델

에서 내인성 장내 세균에 대한 T 림프구 내성의 소실과 IL-2 수용체를 발현하는 세포의 용해가 실험적 장염을 악화시키는 것도 만성 장염이 면역 억제 반응의 결손에 의하여 유발된다는 가설을 입증하나 아직 인체에서는 연구가 시작되는 단계이다²²⁾.

유전적 동종 교배를 통한 돌연 변이 모델을 확립하는 것은 매우 소모적인 작업이다. 그러나 최근에는 유전자 재조합 기술의 발전으로 관심있는 유전자의 과발현(transgene) 또는 인위적인 결실(knockout)이 가능하게 되었다. 특정 사이토카인 유전자를 인위적으로 결실시킨 모델 중 염증성 장질환으로 이환되는 모델이 있는데, 이러한 실험 동물을 다른 종류의 inbred strain과 교배하면 염증성 장질환의 중증도가 변화하는 것으로 보아 염증성 장질환의 발현에 영향을 주는 유전자가 존재함을 알 수 있다²³⁾.

IL-2는 T 세포의 성장, B 세포의 분화, 대식세포, 림포카인 활성화 살해세포(LAK cell) 및 자연 살해세포(NK cell)의 활성화에 관여하는 사이토카인이다. IL-2 유전자가 결실된 마우스(IL-2 knockout)에서는 전체 대장에 걸쳐 염증이 발생할 뿐 아니라 활성화된 T 세포와 B 세포가 증가하고 IgG1, IgE, 항대장항체(anti-colon antibody) 및 대장 점막의 MHC class II 항원의 발현이 증가되며 T 세포의 Th₂ 반응이 증가된다²³⁾. 이 모델에서도 병원체를 발견할 수 없지만 무균(germ-free) 상태에서는 장염이 발생하지 않는 것으로 보아 정상 장내 세균에 대한 비정상적인 면역 반응이 병인에 관여할 것으로 생각되고 있다²³⁾.

IL-10은 대식세포와 Th₁ 세포에 대한 강력한 억제 사이토카인으로 IL-10 유전자 결실 마우스에서는 장 전체에 염증이 발생한다. 이 모델에서는 대장과 소장 상피세포의 MHC class II 항원의 발현이 증가되고 세균의 집락화로 염증이 유발되는데, 세균 항원에 대하여 Th₁ 반응이 증가되는 것이 중요한 병인으로 생각된다. 또한 항원 단백질을 실험 동물에 주사하면 지연성 과민반응(delayed hypersensitivity)이 유발되며 장에 염증이 발생하는데 이는 장 점막이 장내 세균에 의한 강한 항원성에 노출되기 때문으로 생각된다²⁴⁾. 이러한 결과는 IL-10이 장에서 항상성을 유지하는 사이토카인임을 시사한다.

T 림프구는 T 세포 수용체(T cell receptor)를 통하여 항원을 인식하는데 T 세포 수용체에는 α 와 β chain으로 구성된 수용체와 γ 와 δ chain으로 구성된 수용체가 있다. α 또는 β chain 유전자가 결

실된 실험 동물(T cell receptor knockout)에서 급성 및 만성 장염이 유발된다²⁵⁾. 이 모델에서는 γ δ T 림프구가 증가되고 B 림프구에 의한 IgA, IgG 및 IgM의 생성이 증가되는데, B 림프구에 의한 자가항체의 생성이 병인론으로 추정되고 있다. 또한 다양한 유전적 소인을 지닌 근친계(inbred) 마우스에서 질병의 발생 및 중증도가 다른 점으로 보아 유전적 감수성이 존재함을 시사한다. T 림프구와 B 림프구가 모두 결핍된 SCID 마우스에서도 과립구, 대식세포, 자연살해세포 등은 정상적으로 기능한다. 정상 쥐에서 CD45RB를 강하게 발현하는 T 림프구(CD4⁺, CD45RB^{high}) 아군을 분리하여 SCID 마우스에 전이(transfer)시키면 장염이 유발된다. 그러나 CD4⁺CD45RB^{high} 아군과 CD4⁺CD45RB^{low} 아군을 동시에 전이하거나 T 세포 전체를 전이하는 경우에는 장염이 발생하지 않는다^{26,27)}. 이 모델의 장염은 항 IFN- γ 항체나 항 TNF- α 항체 및 IL-10으로 예방할 수 있으며²⁰⁾, 항생제 투여로 호전되는 것으로 보아 장내 세균이 병인에 관여하는 것으로 생각된다.

G protein은 α , β 및 γ chain으로 구성되며 신호 전달체에서 중요한 역할을 담당한다. G₁₂의 α chain은 adenylyl cyclase를 통하여 신호를 전달하며, thymogenesis, T 세포 재순환 및 사이토카인의 생성에 관여하는데, G₁₂ 유전자의 결실(G₁₂ knockout)은 장염을 유발한다²⁸⁾. 이 모델은 세균이 없는 조건에서도 장염이 발생하며, 1/3에서 대장의 선암이 발생한다.

b. 미생물에 의한 만성 염증

실험동물 모델에서 급성 염증의 병인에는 내인성 장내 상재 균과 세균 생성물이 필수적인 요인으로 작용한다²⁹⁾. 사람의 크론병과 궤양성 대장염에서 혐기성 세균에 대한 광범위 항생제, 장의 휴식, 외과적 우회술 등이 유사한 치료 효과를 보인다. HLA-B27 유전자 과발현 동물 모델에서 모든 세균이 염증을 유발하지는 않는데, *Bacteroides vulgatus*가 일차적인 역할을 담당하는 반면, *E. coli*나 *Peptostreptococci*와 *Eubacteria*는 염증을 유발하지 않는다³⁰⁾. 사람의 크론병에서는 *Bacteroides*의 분변내 농도와 metronidazole의 치료 효과가 장내 세균과의 연관성을 시사하고, *Peptostreptococci*와 *Eubacteria*에 대한 혈청내 항체 역가가 상승되어 있다. 예비 실험의 결과이나 치료 불응성 pouchitis와 IL-10 유전자 결실 마우스에서 *Lactobacilli* 집락이 장염을 억제한다는 것

이 보고되었다³¹⁾.

c. 세균 생성물에 의한 장염

크론병 환자의 장조직을 분쇄하여 실험동물의 장벽에 주입하면 육아종성 염증과 점막 궤양이 유발되는 것으로 보아 한 개체에서 다른 개체로 전달될 수 있는 'biological factor'의 존재가 제시되었다³²⁾. 세균의 세포벽 구성 성분인 PG-PS를 실험동물의 장벽에 주입하면 만성 장염이 유발된다³³⁾. 그러나 근친계 쥐 중 Buffalo 쥐와 Fischer F344 쥐는 장염의 발생에 내성을 보여³⁴⁾ 염증성 장질환에서 유전적인 요인이 작용한다는 것이 입증되었다. 감수성인 Lewis 쥐에서는 급성 장염이 유발되고 12일 이후에는 염증이 재발성되어 장벽의 전층을 침범하는 육아종성 장염이 발생하며, 혈관염, 육아종성 간염, 비장 육아종 등의 장외 염증도 동반된다. 이 모델의 장염에서는 kallikrein/kinin이 활성화되고 IL-1과 IL-6 mRNA의 발현이 증가한다. 감수성인 Lewis 쥐는 내성인 Buffalo 쥐에 비하여 IL-1/IL-1 receptor antagonist(IL-1/IL-1RA)의 비율이 증가하며, IL-1 수용체에 대한 항체의 투여로 염증의 정도를 감소시킬 수 있다³⁴⁾. 한편 흉선이 없는 nude Lewis 쥐에서는 만성 장염이 유도되지 않는데 이것은 이 모델의 병인에서 T 세포가 중요한 역할을 수행하는 것을 시사한다³⁵⁾. 이 모델은 정상적인 장내 상재 세균도 유전적으로 감수성을 보이는 개체에서는 만성 육아종성 장염을 유발할 수 있음을 보여준다.

d. 독소에 의한 장염

장의 관강내로 어떤 물질을 주입하여 장염을 유발할 수 있는데, 상피세포에 의한 방어막의 파괴, 점막 면역계의 활성화, 과립세포의 점막내 유입 등에 의하여 급성 염증이 유발되며 장관내 항원 물질의 지속적인 유입 및 장내 세균총의 변화 등에 의하여 만성 염증으로 이행될 수도 있다³⁶⁾.

Acetic acid를 실험동물의 장내에 도포하면 궤양성 변화와 과립세포의 침착을 관찰할 수 있으나 급성 염증만이 유도된다³⁷⁾. 급성 염증은 상피세포 방어막의 파괴에 따른 결과로 생각되고, 장내 세균이 이차적인 역할을 할 것으로 보인다³⁸⁾. Acetic acid를 이용한 모델은 새로운 약제의 최초 검사나 점막 치유 기전의 평가 및 비특이적 염증반응을 지속시키는 관강내 요인의 역할 평가 등에 유용하게 이용될 수 있다²⁾.

Formaldehyde를 실험 모델의 관강내로 주입하

고 면역복합체(human serum albumin, rabbit antihuman serum)를 정맥내로 투여하면 실험동물의 결장 점막에 급성 괴사를 유도할 수 있다³⁹⁾. 이 모델의 염증반응에서는 다른 여러 가지 사이토카인이 출현하기 전에 IL-1이 먼저 증가되며, IL-1 길항제에 의하여 염증반응이 감쇠(attenuation)되는 것으로 보아 병인에 있어서 IL-1이 중심적인 역할을 하는 것으로 생각된다⁴⁰⁾. 이 모델은 급성 염증의 발생 병인과 예방에 대한 연구 대상으로 유용하지만 그 염증이 일과성이기 때문에 치료제의 효과를 평가하기에는 미흡하다.

Ethanol에 용해한 trinitrobenzene sulfonic acid(TNBS)를 실험동물의 장관내에 주입하면 급성 괴사와 이에 따른 단핵구의 침윤이 두드러지고 수 개월 이상 지속되는 만성 염증이 발생한다^{41,42)}. 이러한 반응은 마우스의 근친계에 따라서 감수성 또는 내성을 보이므로 감수성 유전자가 관여함을 시사한다⁴²⁾. Ethanol은 점막 방어층을 파괴하고, 세포 표면의 단백질에 결합하여 hapten으로 작용하는 TNBS에 의하여 자가 항원이 T 세포를 활성화시키며, 지연 과민반응(delayed hypersensitivity)에 의하여 만성 장염이 발생한다⁴³⁾. 이러한 실험 결과는 사람의 염증성 장질환에서 점막 투과도가 변화되어 장내의 항원이 점막 고유층(lamina propria)으로 유입되어 염증이 유발된다는 Ward⁴⁴⁾의 가설을 입증한다. 이 모델은 병리학적으로 중증도의 점수화가 가능하므로 새로운 치료제의 평가에 유용하며⁴⁵⁾, nitric oxide 길항제가 염증 반응을 차단할 수 있다는 보고도 있다⁴⁶⁾.

Indomethacin은 실험 동물에서 경구 또는 피하 주사로 투여량에 비례하는 장염을 유발할 수 있는데, 점막 투과도의 변화와 이에 뒤따르는 장내 세균 및 항원의 유입이 병인으로 생각되고 있다. Indomethacin 모델에서 PG를 투여하면 장염의 발생을 예방할 수 있으므로 indomethacin에 의한 PGE1, PGE2 및 prostacyclin의 억제가 장염을 매개하는 것으로 생각되고 있다. 이 모델에서 장내의 담즙이나 세균에 의하여 염증 반응이 악화되고 담관 결찰이나 항생제에 의하여 완화되는 것으로 보아 장내 요인에 영향을 받는다는 것이 밝혀졌으며^{46,47)}, 근친계 쥐에서 유전적 감수성도 입증되어 있다⁴⁸⁾.

해초에 함유된 carrageenan(sulfated polysaccharide)을 경구 투여하면 기니피그 및 마우스나 토끼에서 장염을 유발할 수 있는데 투여를 중단하면 장염도 자연 관해된다. 이 모델에서는 상피세포

의 융합막(tight junction)이 파괴되어 점막의 투과도가 증가되고⁴⁹⁾, carrageenan이 활성화된 점막 대식세포의 lysosome 내에 계속 존재하며⁵⁰⁾, *B. vulgatus* 등 혐기성 세균의 장내 과증식이 염증 유발에 필수적이다^{51,52)}. 이 모델은 음식 성분과 내재성 장내 세균과의 상호 작용에 대한 정보를 제공한다.

Dextran sulfate sodium(DSS)을 마우스, 쥐 또는 햄스터에 경구적으로 투여하면 장염과 더불어 혐기성 세균(*Bacteroides*, *Clostridium*)의 과증식을 유발한다⁵³⁾. DSS 투여에 따른 급성 변화는 비염증성 선과(crypt) 탈락이며⁵⁴⁾, 이후에 활성화된 면역 세포 및 사이토카인이 염증 반응에 관여한다. 그러나 급성 점막 손상은 SCID 마우스에서도 유발되므로 획득된 면역 체계(acquired immune system)는 급성 염증의 발생에 관여하지 않음을 알 수 있다⁵⁵⁾.

e. 유전적 조작

유전적 요인은 실험 모델의 장염에서 만성도(chronicity)와 중증도(severity)를 결정하는 요인이며, 사람의 염증성 장질환의 병인에도 관여되나¹⁾, 사람과 실험동물 모델에 관여하는 유전자가 유사한지의 여부는 더 연구되어야 한다. 유전적 영향은 궤양성 대장염에 비하여 크론병에서 더 중요한데 일란성 쌍생아에서의 높은 합치율(50%) 및 빈번한 가족력 등에 기초한다. 또한 non-MHC 염색체의 연관성도 크론병(염색체 3, 7, 16)에서 궤양성 대장염(염색체 12)보다 확립되어 있다⁵⁶⁾. 사람의 염증성 장질환에서는 궤양성 대장염과 HLA DR2의 약한 연관이 유일하게 확인된 유전적 인자이다. Lewis 쥐에서 PG-PS 및 indomethacin 주입으로 육아종성 장염이 유발되지만 Lewis와 MHC가 동일한 Fisher 및 Buffalo 쥐에서는 일시적인 장염만을 일으키며 장외 증상은 발생되지 않는 것으로 보아 실험 모델에서 non-MHC 염색체가 영향을 미치는 것이 확인되었다¹⁶⁾.

사람의 HLA B27은 척추관절증(spondyloarthropathy)의 감수성과 관련된 것으로 알려져 있다. HLA B27과 $\beta 2$ microglobulin 유전자가 과발현된 쥐(HLA B27/ $\beta 2m$ transgenic rat)에서는 장염, 관절염 및 교환염 등이 발생한다⁵⁶⁾. 마우스에서는 HLA B27 유전자의 과발현이 자연발생적 장염을 일으키지는 않지만 *Yersinia* 감염에 대한 감수성이 증가된다. 이 모델의 병인은 불명확하나 흥선이 없는 nude rat에서는 HLA B27 전이가

질병을 유발하지 않는 것으로 보아⁵⁷⁾ HLA B27을 인식하는 T 세포가 병인에 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다⁵⁸⁾. 또한 무균 동물에서는 장염이 유발되지 않는 것으로 보아 장내 정상 세균이 장염의 시작을 자극하는 항원으로 작용하는 것으로 생각된다⁵⁸⁾.

C₃H/HeJ Bir 마우스는 자연발생적인 급, 만성 장염을 일으키고⁵⁹⁾, C₃H/HeJ의 근친계는 TNBS나 DSS에 의한 장염에 높은 감수성을 보인다. 또한 장염의 발병은 장내 세균이 집락을 형성하면서 시작되며, 혈청 내에 장내 정상 세균에 대한 항체가 높은 빈도로 관찰되어⁶⁰⁾ 장내 세균이 병인에 관여함을 시사한다.

면역적 조작 및 구조 유전자(structural gene)의 과발현이나 결실은 진행성 장염을 유발하는데, 다양한 유전적 변이가 임상적 및 조직학적으로는 유사한 표현형으로 나타날 수 있다. 이러한 사실은 케양성 대장염과 크론병의 유전적 이질성을 설명할 수 있는 모델이 된다. 즉, 여러 인종에서 보이는 다양한 염색체의 연관성은 염증성 장질환의 유전적 이질성을 강력히 시사한다¹⁾.

치료에 대한 반응

면역학적 병인론의 유사성과 마찬가지로 면역 매개 실험동물 모델의 장염도 부신피질 호르몬제나 5-aminosalicylate 등의 염증성 장질환 치료제에 반응하나, 유전자 조작에 의하여 유도된 새로운 모델에서의 치료 효과는 아직까지 미지수이다. 항생제는 실험동물 모델과 크론병에는 효과적이거나 케양성 대장염에서의 치료효과는 이에 미치지 못한다¹⁾. Cyclosporin, 항 TNF- α 항체, 유전자 재조합 IL-10이 만성 장염에 효과적인 작용을 하는 것은 활성화된 대식세포와 T 림프구의 병인론적 역할과 관련된다. 실험동물의 장염에서 그 효과가 입증된 IFN- γ , IL-12, 세포접합 분자(adhesion molecule) 및 NF κ B에 대한 봉쇄의 치료효과는 Th₁ 면역 반응이 주로 관련된 크론병에서 활발히 연구되고 있다^{61,62)}. 하지만 사람의 염증성 장질환에 효과적인 약제가 모든 실험동물의 장염에 효과적이지 않다는 것은 중요한 사실이다. 치료 반응의 결정 요인으로는 치료의 시기, 치료 당시 염증의 진행 단계, 염증의 기전 등이 포함되며, 염증을 예방하거나 염증 초기 단계에서 효과적이지만 만성 단계에서의 치료효과는 미미한 약제도 흔하다. 예를 들면 PG-PS에 의한 장염에서 IL-10은 염증을

예방할 수 있으나 장염의 치료에는 효과가 없다¹⁾. Cyclosporin은 대식세포가 매개하는 PG-PS 유발 급성 장염에는 효과가 없으나, 만성 및 재발성 T 림프구 매개 장염의 치료에는 효과적이다³⁵⁾. Acetic acid와 같은 독소에 의하여 유발되는 비특이적 장염에서는 면역 매개 장염과는 전혀 다른 치료 반응을 보인다는 것도 기억해야 한다. 따라서 연구하고자 하는 치료제의 종류에 따라 적절한 실험동물 모델을 선택해야 하며, 치료 반응의 해석도 장염의 병인에 따라 달라져야 한다¹⁾.

실험동물 모델의 미래

유전적인 감수성이 여러 동물 모델에서 입증되고 있으며 최근에는 감수성을 가름하는 유전자를 확인하기 위한 노력이 계속되고 있다. 실험동물 모델에서 장염 발생에 감수성을 보이는 유전자를 확인할 수 있다면 사람의 염증성 장질환에서의 감수성 유전자를 연구하는데 많은 도움이 될 것이다.

사람의 염증성 장질환의 병인론에서 장내 세균이 관여한다는 직접적인 증거는 아직까지 없으나, 무균 상태인 동물 모델에서는 장염이 발생되지 않고, 세균 합성물의 주입이 만성 장염을 유발하는 것이 보고되고 있다. 앞으로 사람 질환에서 세균의 역할에 대한 계획된 연구가 가능하리라고 생각된다.

점막 면역계는 장내 항원과 숙주 사이의 상호 작용을 관장하며, 비정상적인 점막 면역는 만성 장염의 발병과 관계된다. 한가지 중요한 점은 유전자 결실 모델의 면역 기능 장애는 전신적인 변화이지만 장 점막은 장내 상재 세균으로 인하여 많은 양의 항원에 항상 노출되고 있으므로 만성 장염으로 발현된다는 점이며 앞으로 장내 세균에 대한 점막의 면역 반응을 규명하는 것이 사람 장질환의 병인을 규명하는데 있어서 매우 중요한 과제일 것이다. 또한 다양한 유전자 결실 모델에서 서로 상이한 면역 경로에 관여하는 다양한 림프구의 아형이 병인에 관여하지만 결과적으로는 유사한 임상적 및 병리적 소견을 보이는 장염이 발생한다는 점을 고려하면 이러한 여러 유형의 면역 반응에 대한 연구는 사람의 염증성 장질환을 세분화하는데 도움이 될 것이다.

결 론

현재 이용 가능한 동물 모델을 주의 깊게 선택하면 사람의 염증성 장질환과 유사한 실험 대상을 얻을 수 있다. 그러나 병리학적 소견, 조직 손상의 기

전, 면역 매개 기전, 치료제에 대한 반응 등의 관점에서 사람의 췌양성 대장염 및 크론병과 유사한 동물 모델은 있지만 정확하게 일치하는 동물 모델은 없다. 따라서 적절한 실험동물 모델은 병인론적 기

전, 감수성 유전자, 치료제의 효과에 관한 연구에서 이용될 수는 있으나 그 연구결과는 반드시 사람의 췌양성 대장염 및 크론병에서도 규명해야 한다.

REFERENCES

- Sartor RB (1997) : How relevant to human inflammatory bowel disease are current animal models of intestinal inflammation? *Aliment Pharmacol Ther*, 11(Suppl. 3) : 89-97
- Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH (1995) : Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 109 : 1344-1367
- Sartor RB (1995) : Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 24 : 475-508
- Appleyard CB, Wallace JL (1995). Reactivation of hapten-induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol*, 269 : 119-125
- Lichtman SN, Sartor RB, Schwab JH, Keku J (1990) : Hepatic inflammation in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology*, 98 : 414-423
- Warren BF, Watkins P (1997) : Animal models-naturally occurring. In: Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Fazio VW, eds. *Inflammatory bowel diseases*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, pp157-165
- Mcfadden JJ, Butcher PD, Chiadini R, Hermon-Taylor J (1987) : Crohn's disease-isolated mycobacteria are identical to *Mycobacteria paratuberculosis* as determined by DNA probes that distinguish between mycobacterial species. *J Clin Microb*, 25 : 796-801
- Ribbons KA, Zhang XJ, Thompson JH, Greenbers SS, Moore WM, Kornmeier CM, Currie MG, Lerche N, Blanchard J, Clark DA (1995) : Potential role of nitric oxide in a model of chronic colitis in Rhesus macaques. *Gastroenterology*, 108 : 705-711
- Boughton-Smith NK, Evans SM, Hawkey CJ, Cole AT, Balsitis M, Whittle BJ, Moncada S (1993) : Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lancet*, 342 : 338-340
- Mast RB, Rodriguez JV, Mittermeier RA (1993) : The Colombian cotton-top tamarin in the world. In : Clapp NK ed. *A primate model for the study of colitis and colonic carcinoma*. CRC Press Boca Raton, pp3-43
- Winter HS, Crum PJ, King N, Sehgal P, Roche JK (1989) : Expression of immune sensitization to epithelial cell-associated components in the cotton-top tamarin : a model of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 97 : 1075-1082
- Das KM, Squillante L, Henke MA, Clapp NK (1990) : The presence of circulating antibodies in cotton top tamarins (CTT) with spontaneous colitis against an epitope on MR 40,000 protein shared by human and CT colon epithelial cells. *Gastroenterology*, 98 : A444
- Makwakwa K, Warren BF, Watkins PE, Bradfield JW (1992) : Mucins in cotton top tamarin colitis. *J Pathol*, 168 : 144A
- Panzini B, King N, Sehgal P, Podolsky DK (1990) : Role of leukotrienes in the colitis of the cotton top tamarin : effect of a 5-lipoxygenase inhibitor. *Gastroenterology*, 98 : A468
- Clapp NK, Henke MA (1993) : Spontaneous colonic carcinoma. Observations in the Oak Ridge Associated Universities' 26 year old cotton top tamarin (*Saguinus oedipus*) colony. In : Clapp NK ed. *A primate model for the study of colitis and colonic carcinoma*. CRC Press Boca Raton, pp171-185
- Sartor RB (1996) : Cytokine regulation of experimental intestinal inflammation in genetically engineered and T-lymphocyte reconstituted rodents. *Aliment Pharmacol Ther*, 10(Suppl. 2) : 36-42
- Herfarth HH, Mohanty S, Rath HC, Sartor RB (1997) :

- Interleukin-10 therapy suppress experimental chronic, granulomatous inflammation induced by bacterial cell wall polymer. *Gut*, **39** : 836-845
18. Mullin GE, Maycon ZR, Braun-Elwert et al. (1996) : Inflammatory bowel disease mucosal biopsies have specialized lymphokine mRNA profiles. *Inflamm Bowel Dis*, **2** : 16-26
 19. Dieleman LA, Ridwan BU, Tennyson GS, Beagley KW, Elson CO (1994) : Dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis occurs in severe combined immunodeficient(SCID) mice. *Gastroenterology*, **107** : 1643-1652
 20. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Menon S, Caddle LB, Coffman RL (1994) : Inhibition of Th₁ responses prevents inflammatory bowel disease in SCID mice reconstituted with CD45^{RB} CD4⁺ T cells. *Immunity*, **1** : 553-562
 21. Ludviksson BR, Gray B, Strober W, Ehrhardt RO (1997) : Dysregulated intrathymic development in the IL-2-deficient mouse leads to colitis-inducing thymocytes. *J Immunol*, **158** : 104-111
 22. Duchmann R, Schmitt E, Knolle P, Meyer zum Buschenfelde KH, Neurath M (1996) : Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with interleukin-10 or antibodies to interleukin-12. *Eur J Immunol*, **26** : 934-938
 23. Sadlack B, Merz H, Schorle H, Schimpl A, Feller AC, Horak I (1993) : Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell*, **75** : 253-261
 24. Berg D, Leach M, Kuhn R, Rajewsky K, Muller W, Rennick D (1994) : Inflammatory bowel disease in IL-10 deficient mice. *FASEB J*, **8** : A208
 25. Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby MJ, Glimcher LH, Bhan AK, Tonegawa S (1993) : Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T cell receptor mutant mice. *Cell*, **75** : 274-282
 26. Morrissey PJ, Charrier K, Braddy S, Liggitt D, Watson JD (1993) : CD4⁺ T cell that express high level of CD45^{RB} induce wasting disease when transferred into congenic severe combined immunodeficient mice. Disease development is prevented by cotransfer of purified CD4⁺ T cells. *J Exp Med*, **178** : 237-244
 27. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Caddle LB, Coffman RL (1993) : Phenotypically distinct subsets of CD4⁺ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C.B-17 SCID mice. *Int Immunol*, **5** : 1461-1471
 28. Rodolph U, Finegold MJ, Rich SS, Harriman GR, Srinivasan Y, Brabet P, Boulay G, Bradley A, Birnbauer L (1995) : Ulcerative colitis and adenocarcinoma of the colon in G α -deficient mice. *Nature Genet*, **10** : 141-148
 29. Rath HC, Sellon RK, Sartor RB (1996) : Microbial factors in chronic intestinal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* **12** : 327-333
 30. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grenther WB, Hamum TE Jr, Balish E, Taurog ID, Hammer RE, Wilson KH, Sartor RB (1996) : Normal luminal bacteria, especially Bacteroides species mediate chronic colitis, gastritis and arthritis in HLA B27/human β 2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest*, **98** : 945-953
 31. Madsen KL, Tavernini MM, Doyle JSC, Fedorak RN (1997) : Lactobacillus sp. prevents development of enterocolitis in interleukin-10 gene deficient mice. *Gastroenterology*, **112** : A1030
 32. Cave DR, Mitchell DN, Brooke BN (1975) : Experimental animal studies of the etiology and pathogenesis of Crohn's disease. *Gastroenterology*, **69** : 618-624
 33. Sartor RB, Cromartie WJ, Powell DW, Schwab JH (1985) : Granulomatous enterocolitis induced in rats by purified bacterial cell wall fragments. *Gastroenterology*, **89** : 587-595
 34. McCall RD, Haskill S, Zimmerman EM, Lund PK, Thompson RC, Sartor RB (1994) : Tissue interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist expression in enterocolitis in resistant and susceptible rats. *Gastroenterology*, **106** : 960-972
 35. Sartor RB, Bender DE, Allen JB, Zimmerman EM, Holter LC, Pardo MS, Lund PK, Wahl SM (1993) : Chronic experimental enterocolitis and extraintestinal inflammation are T lymphocyte dependent. *Gastroenterology*, **104** : A775
 36. Wallace JL, Hogaboam CM (1997) : Animal models of inflammatory bowel disease-experimental. In : Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Fazio VW, eds. Inflammatory bowel diseases. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, pp167-171
 37. Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF (1984) : Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. *Gastroenterology*, **7** : 1344-1350
 38. Sartor RB, Bond TM, Schwab JH (1988) : Systemic uptake and intestinal inflammatory effects of luminal bacterial cell wall polymers in rat with acute colonic injury. *Infect Immun*, **56** : 2101-2108
 39. Hodgson HJF, Potter BJ, Skinner J, Jewell DP (1978) : Immune-complex mediated colitis in rabbits. *Gut*, **19** : 225-232
 40. Cominelli F, Nast CC, Duchini A, Lee M (1992) : Recombinant interleukin-1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology*, **103** : 65-71
 41. Kim HS, Berstad A (1992) : Experimental colitis in animal models. *Scand J Gastroenterol*, **27** : 529-537

42. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL (1989) : Happen-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*, **96** : 795-803
43. Beagley KW, Black CA, Elson CO (1991) : Strains differences in susceptibility to TNBS induced colitis. *Gastroenterology*, **100** : A560
44. Ward M (1997) : The pathogenesis of Crohn's disease. *Lancet*, **1** : 903-905
45. Miller MJ, Sadowska-Krowicka H, Chontinaruemol S, Kakkis JL, Clark DA (1993) : Amelioration of chronic ileitis by nitric oxide synthase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*, **264** : 11-16
46. Kent TH, Cardelli RM, Stampler FW (1969) : Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin. *Am J Pathol*, **154** : 237-249
47. Yamada T, Deitch E, Specian RD, Perry MA, Sartor RB, Grisham MB (1993) : Mechanism of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation*, **17** : 641-662
48. Sartor RB, Bender DE, Holter LC (1992) : Susceptibility of inbred rat strains to intestinal inflammation induced by indomethacin. *Gastroenterology*, **102** : A690
49. Ling K, Mhalla D, Hollander D (1988) : Mechanism of carrageenan injury of IEC18 small intestinal epithelial cell monolayers. *Gastroenterology*, **95** : 1487-1495
50. Abraham R, Fabian RJ, Goldberg L (1974) : Role of lysosome in carrageenan-induced cecal ulceration. *Gastroenterology*, **67** : 1169-1181
51. Breling JL, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL (1988) : *Bacteroides vulgatus* outer membrane antigens associated with carrageenan-induced colitis in guinea pigs. *Infect Immun*, **56** : 1754-1759
52. Onderdonk AB, Cisneros RL, Bronson RT (1983) : Enhancement of experimental ulcerative colitis by immunization with *Bacteroides vulgatus*. *Infect Immun*, **42** : 783-788
53. Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R (1990) : A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology*, **98** : 694-702
54. Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ (1993) : Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest*, **69** : 238-249
55. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP (1996) : Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Natur Genet*, **14** : 109-202
56. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD (1990) : Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m : an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*, **63** : 1099-1112
57. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, Taurog JD (1993) : Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *J Exp Med*, **178** : 1607-1616
58. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernandez-Sueiro JL, Balish E (1994) : The germ-free state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*, **180** : 2359-2364
59. Sundberg JP, Elson CO, Bedigian H, Birkenmeier EH (1994) : Spontaneous, heritable colitis in a new substrain of C3H/HeJ mice. *Gastroenterology*, **107** : 1726-1735
60. Brandwein SL, McCabe RP, Dadrat A, Ridwan BU, Birkenmeier EH, Sundberg JP, Elson CO (1994) : Immunologic reactivity of colitic C3H/HeJ Bir mice to enteric bacteria. *Gastroenterology*, **106** : A656
61. Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Buschenfelde KH, Strober W (1996) : Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. *Nature Med*, **2** : 998-1004
62. Picarella D, Hurlbut P, Rottman J, Shi X, Butcher E, Ringler D (1997) : Monoclonal antibodies specific for β 7 integrin and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) reduce inflammation in the colon of SCID mice reconstituted with CD45^{hi}CD4⁺ T cells. *J Immunol*, **158** : 2099-2106