

마우스 심장에서 노화에 따른 ICAM-1 표현양상의 변화

류시윤¹ · 정규식* · 조성환 · 윤원기 · 박배근 · 김무강 · 권오덕** · 김성호***

충남대학교 수의과대학

*한국과학기술연구원 생명공학연구소 유전자원센터

**전북대학교 수의과대학

***진남대학교 수의과대학

Age related changes of ICAM-1 expression in the heart of mice

Si-Yun Ryu¹, Kyu-Shik Jeong*, Sung-Whan Cho, Won-Kee Yoon,

Bae-Keun Park, Moo-Kang Kim, Oh-Deog Kwon**, Sung-Ho Kim***

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Taejon, Korea

*Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, KIST, Taejon, Korea

**College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Chonju, Korea

***College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Kwangju, Korea

ABSTRACT : It is well established that IL-4, IL-6, IFN γ and immunoglobulin production are increased as a consequence of advancing age, and endothelial cells increase their expression of pro-inflammatory surface protein, such as ICAM-1, as a consequence of contact with inflammatory cytokines, including IL-1, TNF α or IFN γ . This study was designed to define the relationship between age-associated changes of cytokines and immunoglobulin production and ICAM-1 expression in aged mice. Serum from aged mice had elevated IL-6 and immunoglobulin levels compared to mature adult controls and activation-induced production of IFN γ of splenocytes from aged mice were increased above normal adult level. By immunoperoxidase staining, ICAM-1 in hearts of normal adult mice was expressed occasionally at low levels, but in aged mice, the number of positive blood vessels for ICAM-1 were increased and also the immunoreactivity were stronger. Therefore, these finding indicate that the altered expression of ICAM-1 with normal aging may actually be correlative to these age-related changes in cytokines and immunoglobulin production.

Key words : ICAM-1, heart, aged mice

서 론

세포매개성면역반응이 진행되는 동안에 모세혈관 이후 소정맥의 내피세포는 interferon γ (IFN γ), interleukin(IL)-1, tumor necrosis factor α (TNF α) 등과 같은 사이토카인에 의해 자극을 받게되면, 내피세포에서 표현되는 pro-inflammatory surface protein인 endothelial leukocyte adhesion molecule-1(ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)이 증가한다^{21,22}. ELAM-1은 사람의 정상적인 혈관내피세포에서는 거의 관찰되지

않지만, 내피세포가 lipopolysaccharide 혹은 사이토카인으로 자극을 받게되면 쉽게 관찰되어, ELAM-1의 표현 정도는 내피세포가 자극을 받았는지 유무를 확인하는데 유용한 지표로 이용되고 있다^{5,19,23}. ICAM-1은 내피세포, 진피섬유모세포, 각질세포, 윤활세포 등의 광범위한 세포에서 관찰되며, ELAM-1과는 달리 콘혈관 내피세포에서 정상적으로도 표현되지만, 혈관내피에서 표현되는 ICAM-1의 정도는 TNF α , IFN γ , IL-1 등에 의해 자극을 받게되면 증가한다^{23,32}. ICAM-1은 림프구, 단핵구 및 중성호흡백혈구에서 표현되는 β_2 integrin molecule과 결합하여 이들 백혈구가 혈관내피에 부착 및 유주하도록 하는데 관여할 뿐만 아니라, 항원 전달, 림프구의 활성, 세포독성 T림프구 증개성 표적

¹Corresponding author.

세포 용해, 면역글로브린의 생산 등에 중요한 역할을 한다^{17,24,25}. VCAM-1은 정상적인 마우스의 큰혈관내피에서 관찰되기도 한다³³. VACM-1은 림프구, 단핵구, 염기호성백혈구 및 산호성백혈구의 표면에 표현되어 있는 β_1 -integrin molecule과 결합하여 이것들이 혈관내피에 부착하는데 관여하지만, 중성호성백혈구의 부착에는 관여하지 않는다^{3,24}. 이상과 같이 혈관내피가 자극을 받지 않은 상태에서도 표현되는 ICAM-1 및 VCAM-1은 내피부착분자(endothelial adhesion molecule)로 순환중인 혈액으로부터 주위에 있는 조직으로 백혈구가 빠져나가는 기전에 중요한 역할을 하지만, 결합하는 integrin이 다르기 때문에, 작용하는 백혈구의 종류에 차이가 있음을 알 수 있다.

노화에 따라 사이토카인의 생산양상에 변화가 일어나 IL-2, IL-3과 GM-CSF는 감소하는데 반하여, IL-4, IL-6 및 IFN γ 는 증가하며, 이와함께 면역글로브린의 생산양상에도 변화가 일어난다^{3,7,8,11,29,34}. 이와같은 사실은 나이가 많아짐에 따라 면역반응이 저하되어 질병에 대한 감수성이 증가한다는 것을 의미한다. 그리고 이러한 사이토카인의 생산양상의 변화는 혈관내피 세포를 활성화시켜 ICAM-1 및 VACM-1과 같은 표면 백혈구 부착제위자(surface leukocyte adhesion ligand)의 생성을 자극하여 단핵-식세포계열 백혈구, 림프구 및 중성호성백혈구 등이 혈관벽에 부착한다든가 혈관밖으로 빠져나오게 하는데도 기여할 수 있으며, 특히 말초혈관에 있어서 중성호성백혈구의 부착은 중성호성백혈구 중개성 미세혈관손상에 의한 혈전증 및 조작괴사 등을 유발할 수 있다^{4,6,13,15,16,18,21,27,28,30,32}.

본 실험에서는 노화에 따라 신체의 모든 기능이 저하됨으로서 전염성질병에 대한 감수성, 종양, 자가면역질병의 발병률이 증가함은 물론 혈행장애를 호소하는 경우가 많은 점을 고려하여 노화에 따른 사이토카인 및 면역글로브린의 생산양상의 변화와 ICAM-1의 표현정도의 변화가 연관성이 있는지를 조사하였다.

재료 및 방법

실험동물

대조군으로는 생후 3-4개월된 C57BL/6 마우스를, 노화군으로는 23-26개월된 같은 종류의 마우스를 동일 조건하에 사육하면서 사용하였다.

면역조직화학염색

실험동물의 목부분을 탈골시켜 희생시킨 후 심장 및 폐조직을 채취하였다. 채취된 조직은 OCT compound

을 이용하여 포매한 후 액체질소로 미리 냉각시킨 2-methyl-butane에 넣어 급속냉동시킨 다음, 동결절편기를 이용하여 6 μm 두께의 연속절편을 만들어 poly-L-lysine으로 전 처리한 슬라이드에 붙여 견조사시킨 다음 4°C 아세톤에 5분간 고정한 후 PBS로 세척하였다. 이어 normal serum으로 30분간 처리한 다음 일차항체로 CD54(ICAM-1) (PharMingen, San Diego, CA)를 적정 회석하여 4°C에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 다시 PBS로 세척한 후 ABC Elite kit (Vector Labs, Burlingame, CA)를 이용하여 순서대로 반응시킨 다음 DAB-용액(Vector Labs)으로 발색시켜 종류수로 세척한 후 통상의 방법으로 탈수, 투명과정을 거쳐 봉입하였다. 대조군은 non-immune serum (Vector Labs)을 사용하여 실험군과 동일한 방법으로 처리하였다.

ICAM-1의 표현정도는 광학현미경을 이용하여 200배율로 관찰하면서 양성반응을 볼 수 없는 경우를 0, 한 시야내에 두군데 이하에서 양성반응을 볼 수 있는 경우를 1, 세군데 이상의 혈관에서 양성반응을 관찰할 수 있는 경우를 2로 나누어 표시하였다.

ELISA assay

사이토카인의 양은 Schumacher 등³⁶의 방법을 약간 변형하여 실시하였다. 혈청내 IL-6의 양을 측정하기 위해 사용된 purified rat anti-murine IL-6 antibody, biotinylated anti-IL-6 antibody 및 murine recombinant IL-6는 PharMingen (San Diego, CA)회사로부터 구입하였다.

IFN γ 를 측정하기 위해서는 비장을 채취한 다음 잘게 부수어 BSS로 씻어낸 후 anti-CD3 ϵ (1 $\mu\text{g/ml}$), 200 mM L-glutamine, 5×10^{-5} M 2-ME, genatamycin, 1% Nutritoma-SR (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN) 가 포함된 신선한 RPMI 1640 배지에 ml당 1×10^6 개의 비장세포를 부유시켜 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 24시간 배양한 후 배양액을 모아 원심분리한 다음 상층액을 이용하였다. IFN γ 의 측정에 이용된 purified rat anti-mouse IFN γ antibody, biotinylated anti-IFN γ antibody 및 murine recombinant IFN γ 는 PharMingen 회사로부터 구입하였다.

혈청내 면역글로브린의 농도는 horseradish peroxidase-labeled goat anti-murine isotype-specific Ig를 이용하여 측정하였다. Ig subclass standard와 murine Ig subclass에 대한 goat antibody는 Southern Biological Associates (Birmingham, AL)로부터 구입하였다.

통계처리

ELISA방법에 의해 얻어진 결과는 mean \pm SE으로

표시하였으며, 그룹간의 비교는 Student's t-test를 이용하여 실시하였다.

결 과

노화에 따라 사이토카인의 생산양상에 변화가 일어난다는 것은 잘 알려져 있다. 본 실험에 사용된 실험동물에 대해서도 지금까지 알려져 있는 것과 같은 변화가 있는지를 알아보기 위해 이중 IL-6와 IFN γ 의 생산양상의 변화를 조사한 결과 노화된 마우스의 혈청내 IL-6 수준이 젊은 대조군에 비해 상당히 높은 것을 알 수 있었다(Fig 1). 같은 샘플에 대해 IFN γ 의 양을 측정하기 위해 시도하였으나 본 실험에서 이용된 EL-ISA 값의 한계를 벗어나 그 수준을 비교할 수 없었지만, 비장을 채취하여 anti-CD₃로 자극을 가하면서 배양한 후 배액에 대해 capture ELISA방법으로 IFN γ 의 분비양을 조사한 결과에서는 나이가 많은 그룹이 젊은 대조군에 비해 IFN γ 를 많이 생산하는 것으로 나타났다(Fig 2).

노화에 따른 사이토카인 생산양상의 변화 이외에 혈중 면역글로브린의 변화도 노화에 따른 중요한 변화중의 하나이다. 본 조사에서도 이용된 실험동물에 대해 노화의 지표중의 하나로 이용되고 있는 이와 같은 변화가 일어나는지를 확인하기 위해 일부 면역글로브린의 변화를 관찰한 결과 나이가 많은 그룹에서 채취한 혈청내 면역글로브린의 수준은 대조군인 성숙

한 젊은 마우스에 비해 높다는 것을 확인할 수 있었다 (Fig 3).

사이토카인 및 면역글로브린 생산양상의 변화를 보인 실험동물을 대상으로 나이에 따라 ICAM-1의 표현정도의 차이가 있는지를 알아보기 위해 생후 3-4개월된 성숙한 젊은 마우스와 생후 23-26개월된 노화된 마우스의 심장조직을 채취하여 ICAM-1의 표현정도의

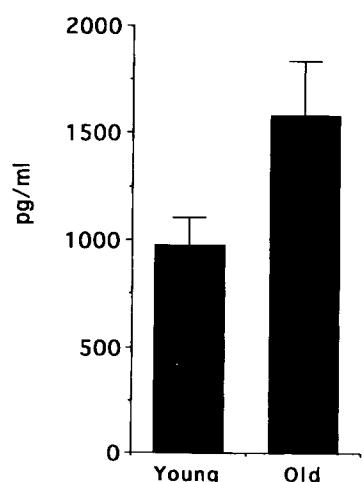


Fig 2. Amount of IFN γ produced by activated splenocytes from aged and mature adult mice. The quantity of IFN γ produced by activated splenocytes obtained from aged mice is significantly distinguished from mature mice ($p<0.05$). Bars represent the mean \pm SE of each value.

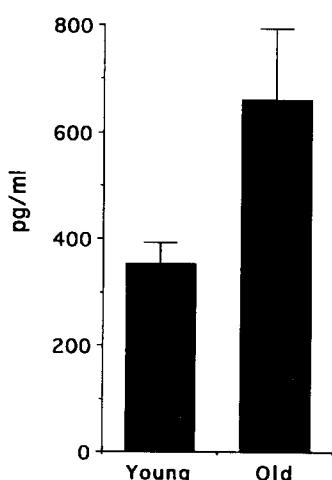


Fig 1. IL-6 levels in serum samples from aged and mature adult mice. Serum IL-6 value from aged mice was statistically different from mature mice ($p<0.05$). The bars indicate the mean \pm SE for each value.

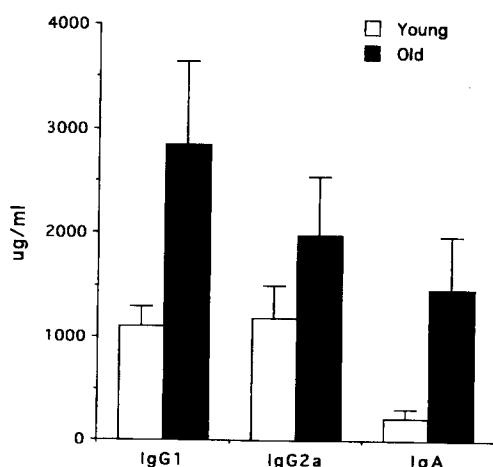


Fig 3. Serum Ig levels in aged and mature adult mice. Statistically significant differences were found for IgG1 and IgA ($p<0.05$, respectively). Values presented represent the mean \pm SE.

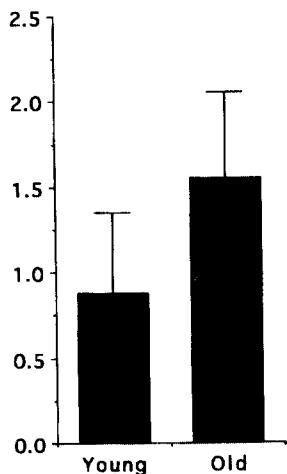


Fig 4. ICAM-1 expression in hearts. ICAM-1 expression was scored on a scale from 0 to 2; 0, not detectable; 1, positive less than two vessels in $\times 200$ field; 2, positive more than 3 vessels in $\times 200$ field. The results are expressed as the mean scores \pm SE of 18 biopsies.

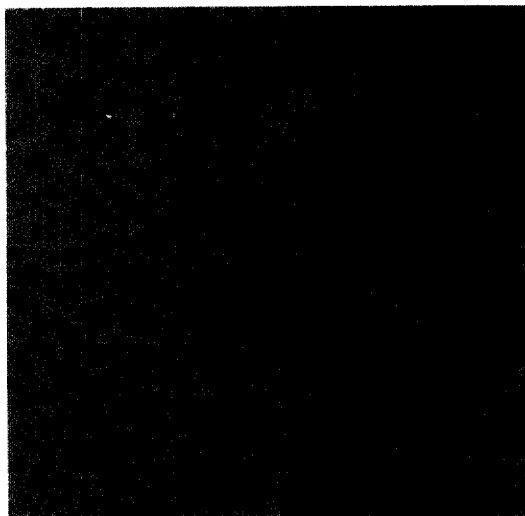


Fig 5. ICAM-1 reactivity in the heart from 3-month-old mouse. Note rarity of ICAM-1 positive vessel. Hematoxylin counterstain, $\times 100$.

차이를 면역조직화학적 방법으로 관찰하였다. 그 결과 젊은 대조군의 심장 혈관내피는 ICAM-1 항체에 드문드문 약한 양성반응을 나타내었지만(Figs 4, 5), 노화된 그룹에 있어서는 ICAM-1 항체에 양성반응을 보이는 혈관의 숫자가 성숙한 젊은 그룹에 비해 많은

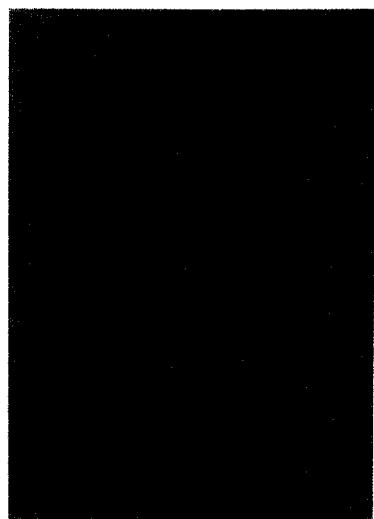


Fig 6. Heart from 26-month-old mouse show several ICAM-1 positive vessels. Methyl green counterstain, $\times 100$.



Fig 7. Immunoreactivity for ICAM-1 is present in small cardiac veins from 25-month-old mouse. Methyl green counterstain $\times 100$.

것이 인정될 뿐만 아니라 반응정도도 다소 강한 것으로 생각되었다(Figs 4, 6). 양성반응을 관찰할 수 있었던 혈관은 심장근육층, 심장속막 및 심장바깥막에 흩어져 있었는데, 그중 심장근육층의 혈관에서 가장 쉽게 관찰되었다. 그리고 직접 심장으로 연결되는 혈관 중 일부도 양성반응을 보였다(Fig 7).

고 칠

동물 및 사람은 나이가 많아짐에 따라 IL-6의 생산

이 증가하는데, 이와 같은 현상은 나이가 많은 개체에서 볼 수 있는 여러가지 질병과 깊은 연관성이 있다고 알려져 있다^{8,29,34}. 또한 IL-6의 생산이 적절하게 조절되지 못하고 정상수준을 벗어나 과도하게 생산되는 것을 HIV 감염, 류마チ스성 관절염과 사구체신염시 그리고 건선 및 암환자에서 볼 수 있는데^{1,10,14,20,31}, 이와 같은 사실은 정상적인 노화과정이 다른 임상적인 상태의 변화와 연관성이 있다는 것을 나타내지만, 매우 늙은 마우스에서 IL-6의 생산이 젊은 성숙한 그룹에 비해 증가하는 정확한 이유에 대해서는 아직 완전하게는 밝혀져 있지 않다. 육안적 소견으로는 늙은 마우스에서 볼 수 있는 일반적인 소견 이외에 특이점을 관찰할 수 없었던 마우스를 실험동물로 이용한 본 조사에서도 늙은 마우스의 혈청내 IL-6의 수준이 젊은 대조군에 비해 상당히 높은 것을 알 수 있었다.

또한 본 조사에서 노화된 마우스로부터 비장을 채취하여 배양한 후 IFN γ 의 생산량을 조사한 결과에서도, 이미 알려져 있는데로^{2,7} 나이가 많은 그룹이 성숙한 대조군에 비해 IFN γ 를 많이 생산하는 것으로 나타났다.

노화에 따른 또 다른 변화중의 하나는 면역글로브린의 증가이다^{8,11}. 본 조사에서도 늙은 마우스의 혈중 IgG와 IgA의 수준은 대조군인 젊은 성숙한 마우스에 비해 높았다. 이와 같은 사실은 IFN γ 가 IgG2a의 생산을^{9,21}, 그리고 IL-6가 B세포의 분화과정중 마지막 단계에 작용하여 고농도의 면역글로브린을 분비하도록 유도하는데 기여하는 점^{1,14}을 고려하여 볼 때 IFN γ 와 IL-6 증가에 의한 직간접의 영향으로 면역글로브린의 수준도 증가하는 것으로 생각된다.

이상의 조사 결과는 본 실험에 이용된 마우스가 생물학적으로 노화의 지표로 고려되고 있는 사이토카인 및 면역글로브린의 생산양상의 변화와 일치하였다고 생각되어, 본 조사에 이용된 노화된 마우스가 연령적으로나 생물학적 지표로 보아 젊은 대조군에 대해 ICAM-1의 표현정도를 비교하기에 적절하다고 생각되었다.

지난 수십년간 백혈구와 내피부착분자에 대한 괄목 할만한 연구가 이루어져왔다. 백혈구유주(leukocyte emigration)는 백혈구와 내피세포의 세포표면분자간의 특별한 조합에 의해 백혈구가 내피세포 표면위를 구르기, 세포의 활성화, 부착, 내피세포사이를 유주하여 내피밀층을 통과하는 과정을 거치기 때문에, 림프구, 뭇모양핵백혈구 및 단핵구와 내피세포와의 상호작용이 염증반응시는 물론 정상적인 과정에서 볼 수 있는 백혈구의 순환에 가장 중요하다. 염증부위에서의 백

혈구유주에는 부착분자, 사이토카인 및 chemoattractant 등이 관여하는데, 내피세포에서 부착분자가 표현되는 정도는 TNF α , IL-1, IFN γ 등과 같은 사이토카인에 의해 조절된다. 이중 IFN γ 는 내피세포의 ICAM-1 표현을 선택적으로 증가시킨다^{4,6,15,16,21,27,28,32}. 또한, IFN γ 는 큰포식세포활성인자(macrophage-activating factor)로 작용할 뿐만 아니라 B세포의 분화를 촉진하며, 중성호성백혈구를 활성화시키는 작용도 한다^{9,21}. 활성화된 뭇모양핵백혈구가 부착분자를 많이 표현하고 있는 내피세포에 부착하게 되면, 백혈구유래의 여러가지 단백효소 및 유독성산소대사물이 생성되는데, 일부는 혈장내의 항단백효소 및 free radical scavenger에 의해 불활성화되지만, 일부는 내피세포를 파괴하기도 한다. 이어 일어나는 뭇모양핵혈구 사이의 융집현상은 모세혈관과 모세혈관이후소정맥을 폐쇄하여 미세순환계의 장애를 초래하게되는 점^{12,13,18}³⁰을 고려하여 볼 때, 노화된 마우스에서 볼 수 있는 IFN γ 의 생산증가는 백혈구의 활성 및 부착분자의 표현을 증가시켜 말초순환의 장애를 초래할 수 있다고 생각된다. 그리고 본 조사에서 볼 수 있었던 바와 같이 노화된 마우스의 심장에서 ICAM-1 항체에 양성반응을 보이는 혈관의 숫자가 성숙한 젊은 그룹에 비해 많은 것은 앞에서 언급한 바와 같이 IFN γ 의 증가와 직접적인 연관성이 있다고 사료된다.

결 론

노화에 따라 IL-4, IL-6, IFN γ 및 면역글로브린이 증가한다는 것은 잘 알려져 있으며, IL-1, TNF α , IFN γ 와 같은 염증성 사이토카인의 작용에 의해 혈관내피세포에서는 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)과 같은 부착분자의 표현이 증가된다. 본 조사에서는 노화에 따른 사이토카인 및 면역글로브린의 생산양상의 변화와 ICAM-1의 표현정도의 변화가 서로 연관성이 있는지를 관찰하였다.

노화된 마우스의 혈청내 IL-6 및 면역글로브린의 수준이 젊은 대조군에 비해 높았으며, 노화된 마우스의 비장세포에서 생산되는 IFN γ 양도 젊은 대조군에 비해 높았다.

나이에 따른 ICAM-1의 표현정도의 차이를 관찰하기 위해, ICAM-1 항체를 이용한 면역조직화학염색에서 젊은 대조군 마우스의 심장 혈관내피는 드문드문 약한 양성반응을 보였지만, 노화 마우스에서는 ICAM-1에 양성반응을 보이는 혈관의 숫자가 대조군에 비해 많았으며, 반응정도도 다소 강하였다.

이상의 결과로 노화에 따른 사이토카인 및 면역글로브린의 변화와 혈관내피에서 ICAM-1의 표현정도의 변화는 직접적인 연관성이 있다고 생각된다.

참고문헌

- Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB J* 1990; 4: 2860-2867.
- Araneo BA, Dowell T, Diegel M, Daynes RA. Dihydrotestosterone exerts a depressive influence on the production of IL-4, IL-5, and γ IFN, but not IL-2 by activated murine cells. *Blood* 1991; 78: 688-699.
- Briscoe DM, Cotran RS, Pober JS. Effects of tumor necrosis factor, lipopolysaccharide, and IL-4 on the expression of vascular cell adhesion molecule-1 *in vivo*. Correlation with CD3 $^+$ T cell infiltration. *J Immunol* 1992; 149: 2954-2960.
- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
- Cotran RS, Gimbrone MA Jr, Bevilacqua MP, Menck DL, Pober JS. Induction and detection of a human endothelial activation antigen *in vivo*. *J Exp Med* 1986; 164: 661-666.
- Davies JR, Dyson M, Mustafa Y, Compton F, Perry ME. The ontogeny of adhesion molecules expressed on the vascular endothelium of the developing human skin. *J Anat* 1996; 189: 373-382.
- Daynes RA, Araneo BA. Prevention and reversal of some age-associated changes in immunologic responses by supplemental dehydroepiandrosterone sulfate therapy. *Aging: Immunol Infect Dis* 1992; 3: 135-154.
- Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, Maloney C, Li GZ, Ryu SY. Altered regulation of IL-6 production with normal aging. Possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J Immunol* 1993; 150: 5219-5230.
- Dobber R, Tielemans M, Nagelkerken L. The *in vivo* effects of neutralizing antibodies against IFN- γ , IL-4, or IL-10 on the humoral immune response in young and aged mice. *Cellular Immunol* 1995; 160: 185-192.
- Fukatsu A, Matsuo S, Tamai H, Sakamoto N, Matsuda T, Hirano T. Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney. *Lab Invest* 1991; 65: 61-66.
- Goidl EA, Stashak PN, Martin-MaEvoy SJ, Hienaux JR. Age related changes in serum immunoglobulin isotypes and isotype subclass levels among standard long-lived and autoimmune and immunodeficient strains of mice. *Aging: Immunol Infect Dis* 1988; 1: 227-236.
- Haught WH, Mansour M, Rothlein R, Kishimoto TK, Mainolfi EA, Hendricks JB, Hendricks C, Mehra JL. Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin: Further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease. *Am J Heart* 1996; 132: 1-8.
- Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1987; 253: H699-H703.
- Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology Today* 1990; 11: 443-449.
- Lee MS, Sarvetnick N. Induction of vascular addressins and adhesion molecules in the pancreas of IFN- γ transgenic mice. *J Immunol* 1994; 152: 4597-4603.
- Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J* 1992; 6: 2591-2599.
- Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) is a ligand for ligand for lymphocyte function-associated antigen(LFA-1). *Cell* 1987; 51: 813-819.
- Mileski W, Borgstrom D, Lightfoot E, Rothlein R, Faanes R, Lipsky P, Baxter C. Inhibition of Leukocyte-endothelial adherence following thermal injury. *J Surg Res* 1992; 52: 334-339.
- Munro JM, Pober J, Cotran RS. Recruitment of neutrophils in the local endotoxin responses: association with de novo endothelial expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1. *Lab Invest* 1991; 64: 295-299.
- Neuner P, Urbanski A, Trautinger F, Mller A, Kirnbauer R, Kapp A, Schpf E, Schwarz T, Luger TA. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 27-33.
- Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiological Reviews* 1990; 70: 427-451.
- Pober JS, Cotran RS. The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 1990; 50: 537-544.
- Redl H, Dinges HP, Buurman WA, van der Linden CJ, Pober JS, Cotran RS, Schlag G. Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in septic but not traumatic/hypovolemic shock in the baboon. *Am J Pathol* 1991; 139: 461-466.
- Rosales C, Juliano R. Signal transduction by cell adhesion receptors in leukocytes. *J Leukoc Biol* 1995; 57: 189-198.
- Scheynius A, Camp RL, Pure E. Reduced contact

- sensitivity reactions in mice treated with monoclonal antibodies to leukocyte function-associated molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1993; 150: 655-663.
26. Schumacher JH, O'Garra A, Shrader B, van Kimmenade A, Bond MW, Mosmann TR, Coffman RL. The characterization of four monoclonal antibodies specific for mouse IL-5 and development of mouse and human IL-5 enzyme-linked immunosorbent. *J Immunol* 1988; 141: 1576-1581.
 27. Smith CH, Barker JN. Cell trafficking and role of adhesion molecules in psoriasis. *Clinics in Dermatol* 1995; 13: 137-150.
 28. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Cell* 1994; 76: 301-314.
 29. Strauss S, Bauer J, Ganter U, Jonas U, Berger M, Volk B. Detection of interleukin-6 and α 2-macroglobulin immunoreactivity in cortex and hippocampus of Alzheimer's disease patients. *Lab Invest* 1992; 66: 223-230.
 30. Vedder NB, Winn RK, Rice CL, Chi EY, Arfors KE, Harlan JM. Inhibition of leukocyte adherence by anti-CD18 monoclonal antibody attenuates reperfusion injury in the rabbit ear. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2643-2646.
 31. Vitolo D, Palmieri MB, Ruco LP, Rendina E, Bonsignore G, Baroni CD. Cytokine production and expression of adhesion molecules and integrins in tumor infiltrating lymphomononuclear cells of non-small cell carcinomas of the lung. *Am J Pathol* 1994; 145: 322-329.
 32. Wuthrich RP, Jevnikar AM, Takei F, Glimcher LH, Kelley VE. Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) expression is upregulated in autoimmune murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1990; 136: 441-450.
 33. Wuthrich RP, Snyder TL. Vascular cell adhesion molecules-1(VCAM-1) expression in murine lupus nephritis. *Kidney Intl* 1992; 42: 903-914.
 34. 윤원기, 김무강, 조성환, 류시윤. 나이에 따른 대식 세포의 IL-6 생산양상의 변화. *동물의과학연구지* 1994; 2: 33-36.