

인체 백혈구 항원-B27 연관 앞포도막염 환자의 방수 내 키모카인 및 키모카인 수용체 분석

김태완^{1,2,3} · 정 흠² · 유형곤^{2,3}

서울특별시립 보라매병원¹, 서울대학교 의과대학 안과학교실², 서울대학교 의학연구원³

목적: 재발성 앞포도막염 환자에서 HLA-B27 항원 유무에 따라 방수 내 키모카인 농도와 키모카인 수용체의 발현에 차이가 있는지 조사하였다.

대상과 방법: HLA-B27 연관 앞포도막염으로 진단 받은 환자의 말초혈액 및 방수를 채취하였다. 유세포 분석을 이용하여 수용체(CXCR1, CXCR3, CCR5)의 발현과 IL-8, IP-10과 RANTES의 농도를 측정하고 특발성 앞포도막염과 비교하였다.

결과: 17명의 HLA-B27 연관 앞포도막염, 14명의 특발성 앞포도막염 환자와 정상 대조군 5명이 포함되었다. 방수의 IL-8과 IP-10의 농도가 말초혈액에 비해 증가하였고, HLA-B27 연관 앞포도막염 환자에서 특발성 앞포도막염 환자보다 증가하였다. 한편, 방수 내 RANTES 농도는 말초혈액에 비해 감소되었으나, 두 군간의 차이는 없었다. 두 군 모두 방수에서 키모카인 수용체의 발현이 증가하였으나, 두 군 사이에 차이는 없었다.

결론: 이러한 결과는 앞포도막염 환자에서 키모카인이 염증 유발에 중요한 역할을 할 가능성이 있음을 나타낸다. 또한 재발성 앞포도막염 환자에서 키모카인 환경이 HLA-B27 항원 유무에 따라서 다를 가능성이 있음을 암시한다.

〈대한안과학회지 2008;49(9):1475-1482〉

내인성 포도막염은 안과에서 10%를 차지하며 면역병인으로 CD4+ T세포에 의한 자가면역기전이 중요한 역할을 할 것으로 알려져 있다.¹ 이 중 앞포도막염은 가장 흔한 형태로, 앞포도막염의 약 반수에서 인체 백혈구 항원(HLA) B27과 관련이 있다.² HLA-B27 연관 포도막염은 만성적으로 재발하여 양안을 교대로 침범하는 질환으로 주로 앞포도막염의 형태로 발현하며,^{3,4} HLA-B27 양성 환자의 18~25%에서 발생하는데,³ Shigella, Salmonella, Yersinia 같은 그람 음성 세균 및 H. pylori 감염이 포도막염의 면역병인에 관계될 것으로 생각되나,^{3,5-7} 확실한 원인은 아직 명확하지 않다.

키모카인은 염증 초기에 분비되는 매개체로 특정한 염증세포들을 염증 부위로 끌어들이는데 중요한 역할을 하며,^{8,9} 세포 표면에 있는 특정 키모카인 수용체와 결합하여 작용한다. T 세포의 아형에 따라 키모카인 수용체의 발현에 차이가 있으며, 포도막염에 중요한 역할을 하는 Th1 세포는 주로 CXCR3와 CCR5를 발현한다.^{10,11}

Klok et al¹²은 HLA-B27 연관 앞포도막염의 혈청 IL-8이 증가되며, 이는 전신 질환과 관련이 있다고 주장하였으나, 현재까지 HLA-B27 연관 앞포도막염에서 방수 내 키모카인에 대한 연구는 없다.

따라서, 본 연구에서는 HLA-B27 연관 포도막염 환자에서 안구 내에 초기 염증 유발 인자인 키모카인 환경을 알아보고자 한다. CXCR1/IL (interleukin)-8, CXCR3/IP (interferon-- inducible protein)-10, CCR5/RANTES (regulated-on-expression, normal-T-cell-expressed-and-secreted) 등 키모카인 수용체와 각각에 작용하는 키모카인의 농도를 분석하여 HLA-B27 연관 앞포도막염에서 염증 초기의 유발 물질에 대한 면역학적 기전을 제시하고자 한다.

〈접수일 : 2008년 3월 17일, 심사통과일 : 2008년 8월 25일〉

통신저자 : 유 형 곤
서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 안과
Tel: 02-2072-2438, Fax: 02-741-3187
E-mail: hgonyu@snu.ac.kr

* This work was supported by a grant from the Seoul National University Hospital Research Fund (04-2005-065).

대상과 방법

환자

2005년 12월부터 2007년 5월까지 서울대학교병원 포도막염 클리닉에서 활동성 앞포도막염을 진단 받은 환자를 대상으로 하였다. 백내장 수술 중에 특별한 합병증이 발생하지 않고, 성별 및 나이가 비슷한 5명의 정상 대조군이 포함되었다.

철저한 문진, 안과 및 전신 검사를 통하여 다른 외인성 포도막염의 원인인 되는 감염이나 다른 전신질환 여부가 의심될 때는 대상군에서 제외하였다. 연구 목적을 설명하고 동의한 환자 중 2+ 이상의 전방 염증 세포를 가진 환자만을 포함하였으며,¹³ 서울대학교병원 임상의학연구소에서 IRB 심의를 받은 후 연구를 진행하였다.

방수 및 말초혈액 채취

30G needle을 이용하여 0.2 ml 정도의 전방수를 뽑아 EDTA가 precoat된 microcentrifuge tube에 담는다. 1분간 10,000 g에서 원심분리 후 면역세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T세포, 단핵구의 키모카인 수용체를 분석하는데 이용하고 상층액은 -70 도에 냉동 보관한 후에 방수 내 키모카인 측정 시 녹여서 사용한다. 10 ml의 말초혈액을 채취한 후 2,500 rpm에서 원심 분리하였다. 상부의 연층(buffy coat layer)에서 말초혈액 단핵세포를 분리하고 적혈구를 제거하기 위해 두 번의 세척 과정을 거쳤다.

면역형광 염색 및 유세포 분석

방수와 말초혈액의 CD4와 CD8+ T 세포의 표현형을 분석하기 위하여 단일 클론 항체를 이용하여 4색 염색을 시행하였다. 세포의 크기와 과립화에 따라 림프구

를 gating한 후, 방수 및 말초혈액 샘플을 PE 형광색소를 결합시킨 mouse anti-human CXCR1 항체, allophycocyanin을 결합시킨 mouse anti-human CXCR3, PE를 결합시킨 mouse anti-human CCR4와 allophycocyanin을 결합시킨 mouse anti-human CCR5으로 염색하였다.

데이터 수집은 FACSCalibur flow cytometer (Becton Dickinson, San Jose, USA)를 이용하였고, CellQuest software (Becton Dickinson)로 분석하였다.

ELISA

방수와 말초혈액 내의 IL-8, IP-10과 RANTES의 농도를 측정하였다. 냉동 보관 중인 방수 및 말초혈액을 녹인 직후, sandwich ELISA kit(IL-8: Pierce Biotech., Rockford, IL, USA, IP-10 and RANTES: R&D system, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 3회에 걸쳐 측정하였다. 제조사에서 제시한 대로 표준 곡선을 그려 키모카인 농도를 구하였다.

결과 분석 및 통계

원인 질환에 따라 T 세포의 표현형 및 분율, 키모카인 수용체 발현 및 키모카인 농도를 측정, 비교하였다 (Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, Wilcoxon signed rank test). 0.05 미만의 P값은 통계적으로 유의한 것으로 생각하였다.

결 과

대상 환자는 특발성 급성 앞포도막염 14명, HLA-B27 연관 앞포도막염 17명의 환자가 포함되었다. 염증의 활성도는 두 군에서 비슷하였다.

Table 1. Clinical features in patients with idiopathic and HLA-B27-associated anterior uveitis

	Idiopathic anterior uveitis (n=14)	HLA-B27-associated anterior uveitis (n=17)	p-value
Age (years)	38.4±17.5	34.8±11.3	0.73
Sex (M:F)	6:8	7:10	0.93*
Duration of uveitis (mo)	2.4±3.2	2.2±2.4	0.71
Number of patients with topical steroid at sampling	6	12	0.12*
Systemic association		Ankylosing spondylitis: 3 Reiter syndrome: 1 Juvenile rheumatoid arthritis: 1	

p-value=Mann-Whitney test except * (* is calculated by Fisher's exact test).

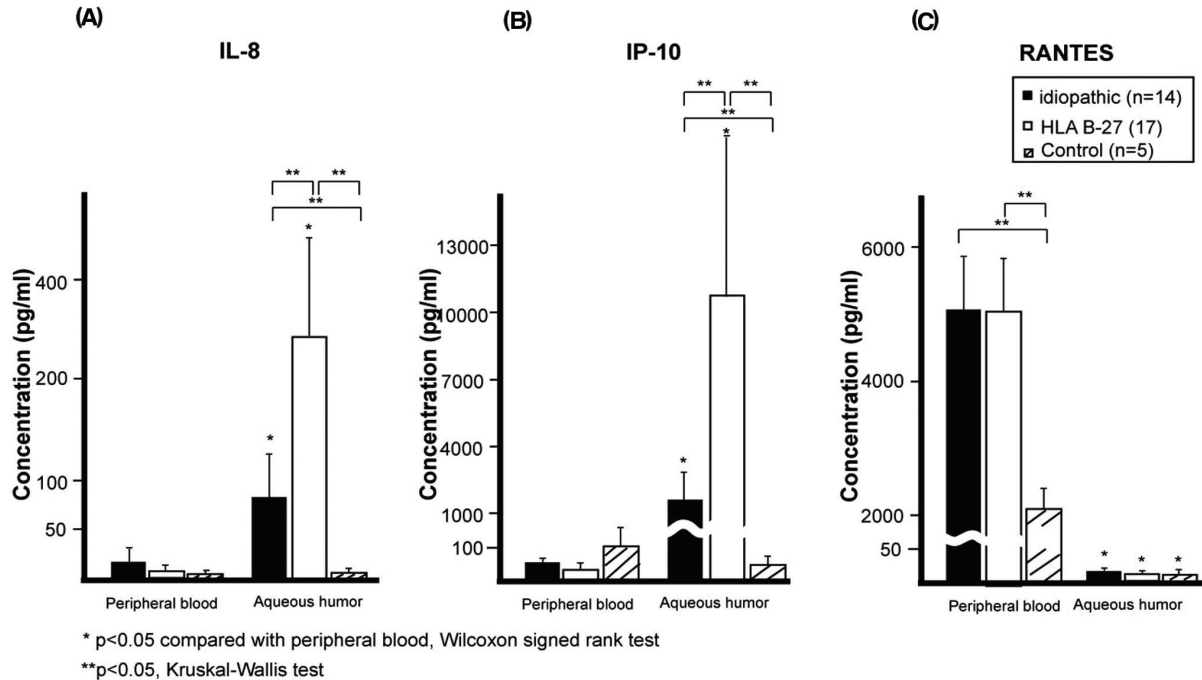


Figure 1. Chemokine levels in the peripheral blood (PB) and the aqueous humor (AH) from patients with idiopathic and HLA-B27-associated anterior uveitis (AU). (A, B) Intraocular IL-8 and IP-10 levels in patient groups were significantly increased than those of PB. IL-8 and IP-10 levels in the aqueous humor of patients with HLA B-27-associated AU were higher than in patients with idiopathic AU ($p=0.001$, Kruskal-Wallis test). (C) RANTES levels in AH were significantly lower than those in PB in all groups and were not different between the groups. RANTES levels in PB of patient groups were significantly higher than those of healthy controls, but RANTES levels in PB were not different between the patient groups.

방수 및 말초혈액 채취 당시 전신 스테로이드제를 복용중인 환자는 각각 1명이었고, 국소 스테로이드제를 점안 중인 경우는 특발성 급성 앞포도막염 6명, HLA-B27 연관 앞포도막염 12명이었다. HLA-B27 연관 앞포도막염 환자 중 전신 질환을 가진 환자는 5명이 있었고, 강직성 척추염 3명, Reiter 증후군 1명, 연소성 류마티스 관절염 1명이었다. 인구학적 및 임상적 특징은 Table 1에 정리되어 있다(Table 1).

포도막염의 원인에 따라 말초혈액과 방수의 키모카인 농도를 비교하였다. 정상 대조군과 포도막염 환자의 말초혈액에서 IL-8과 IP-10 키모카인 농도는 유의한 차이가 없었으나, RANTES 농도는 포도막염 환자군에서 정상 대조군보다 유의하게 높았다($p=0.01$, Kruskal-Wallis test). 방수의 IL-8, IP-10 농도는 정상 대조군보다 포도막염 환자에서 유의하게 높았고($p=0.001$, Kruskal-Wallis test), 특히 HLA-B27 환자에서 특발성 앞포도막염보다 유의하게 높았다($p=0.04$ and 0.01 , Mann-Whitney test, Fig. 1A, B).

두 환자군에서 방수 내 IL-8과 IP-10이 말초혈액보다 증가되었으나, 포도막염 환자의 방수 내 RANTES

의 농도는 말초혈액보다 유의하게 낮았다($p<0.05$, Wilcoxon signed rank test, Fig. 1).

말초혈액 및 방수의 T 세포의 표현형에 대한 분석을 하였다(Fig. 2~4). 두 군 모두 말초혈액에 비해 방수 내 CD4+ T 세포의 분율이 증가되었으나, CD8+ T 세포는 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군 간의 비교에서는 CD4+ T 세포는 차이를 보이지 않았으나, 방수 내 CD8+ T 세포의 분율은 HLA-B27 연관 앞포도막염이 특발성에 비해 더 높았다($p=0.05$, Mann-Whitney test, Fig. 4).

T 세포에서 키모카인 수용체의 발현을 조사하였다. 특발성 앞포도막염에서 말초혈액에 비해 방수 내 CD4+CXCR3+ T 세포, CD4+CCR5+ T 세포의 분율이 증가하였다. 또한, 특발성 앞포도막염 환자의 방수 내 CD4+CCR4+ T 세포는 말초혈액에 비해 유의하게 감소하였다($p<0.05$, Wilcoxon signed rank test, Fig. 4a). HLA-B27 연관 앞포도막염 환자의 방수 내 CD4+CCR5+ T 세포의 분율은 말초혈액에 비해 유의하게 증가하였으나, 방수 내 CD8+CCR5+ T 세포의 분율은 감소하였다($p<0.05$, Wilcoxon signed rank test, Fig. 4A, B).

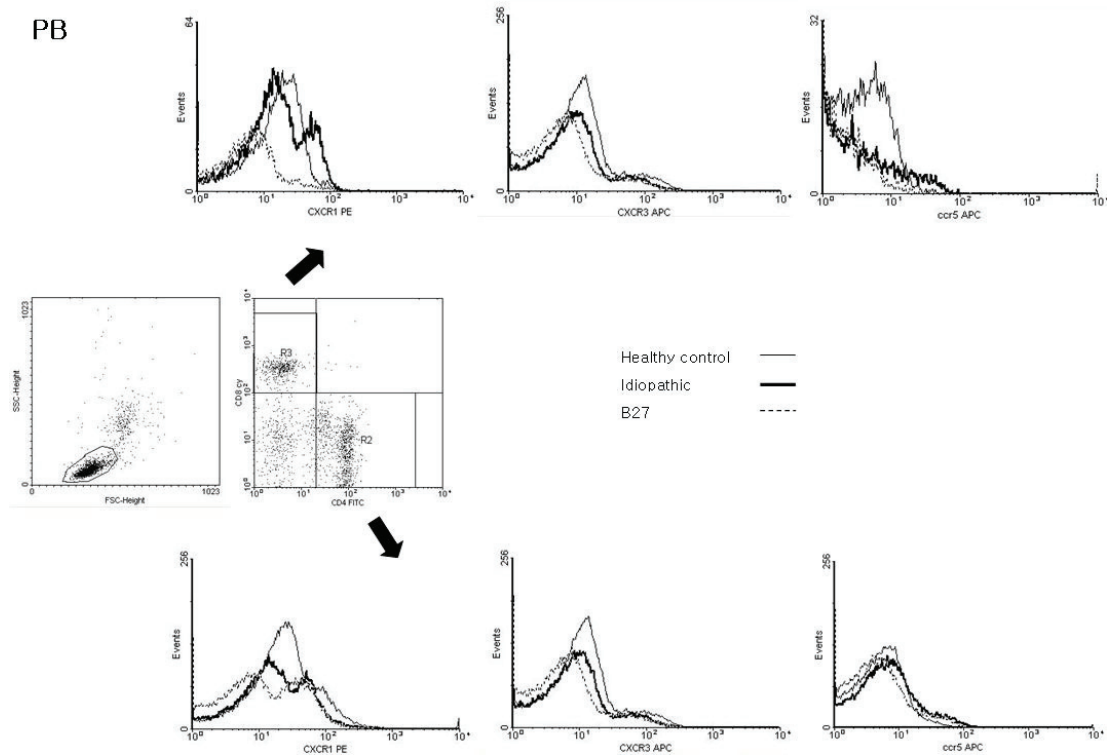


Figure 2. Representative dot-plot diagrams and histograms which show the expression of CXCR1, CXCR3, and CCR5 in the peripheral blood cells from patients with healthy controls, idiopathic and HLA-B27-associated anterior uveitis. (middle) The region where lymphocytes were accumulated was gated according to forward scatter and side scatter. The percentage of CD4+ and CD8+ T cells subsets among the lymphocytes were shown. The expression of CXCR1, CXCR3 and CCR5 in CD8+ (upper) and CD4+ (lower) T lymphocytes of peripheral blood samples was not different in comparisons among the groups.

고 찰

키모카인과 키모카인 수용체는 면역세포가 염증 조직으로 유입되는데 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.^{14,15} 염증 초기에 생성된 키모카인이 인테그린(integrin)을 활성화시키고, 면역세포 표면의 키모카인 수용체와 작용하여 면역세포를 혈관 밖 염증조직 안으로 끌어들이는.¹⁶ 키모카인은 안구내 염증에서도 중요한 역할을 할 것으로 생각되는데 실험적 자가면역 앞포도막염 모델에서 CXCR3, CXCR5 수용체의 발현이 증가하였고,¹⁷ 포도막염 환자의 말초혈액과 방수에서 IL-8, IP-10 등의 키모카인이 증가하였다고 보고되었다.^{18,19}

이번 연구에서는 방수 내 CD4+ T 세포가 많이 증가하여 포도막염의 병인에 CD4+ T 세포가 관여한다는 이전 보고와 일치하였다.¹ 특히 방수 내 CD4+ CXCR3+, CD4+CCR5+ T 세포의 분율이 많이 증가하고, Th2 환경에서 주로 작용하는 CCR4의 발현이 감소하여 포도막염에서 Th1 세포가 면역병인에 주로 관여함을 확인할 수 있었다.^{20,21}

HLA-B27 연관 앞포도막염 환자의 방수에서 CD8+ T 세포가 증가하는 경향이 있었으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나, 특발성 앞포도막염에 비하여 방수 내 CD8+ T 세포의 분율이 높아 면역병인이 두 군간에 차이가 있을 수 있음을 암시하였다.

또한, 이번 연구에서 앞포도막염 환자의 방수 내 IL-8 및 IP-10의 농도는 말초 혈액보다 유의하게 증가되어 있었고,²²⁻²⁵ 특히 HLA-B27 연관 앞포도막염에서 특발성 앞포도막염에 비해 더욱 증가되었다. 이러한 높은 키모카인 농도는 전방축농이나, 스테로이드 치료에도 불구하고 양안에 교대성으로 나타나는 재발성의 만성 경과 및 혈청검사 음성 관절병증, 염증성 장질환 등 전신 질환과 연관되는 HLA-B27 연관 앞포도막염의 임상적 특징과 연관되어 설명될 수 있다.²⁶ 또한, 염증의 정도가 심한 경우에 키모카인이 포도막염 염증의 활성도를 나타내는 지표로 사용될 수 있으며,^{12,27} 항키모카인 제제가 포도막염 치료에서 새로운 면역억제제로 사용 가능함을 암시한다.

한편, 모든 키모카인 및 키모카인 수용체의 발현이 각각 비례하여 증가된 소견을 나타내지는 않았다. 방수

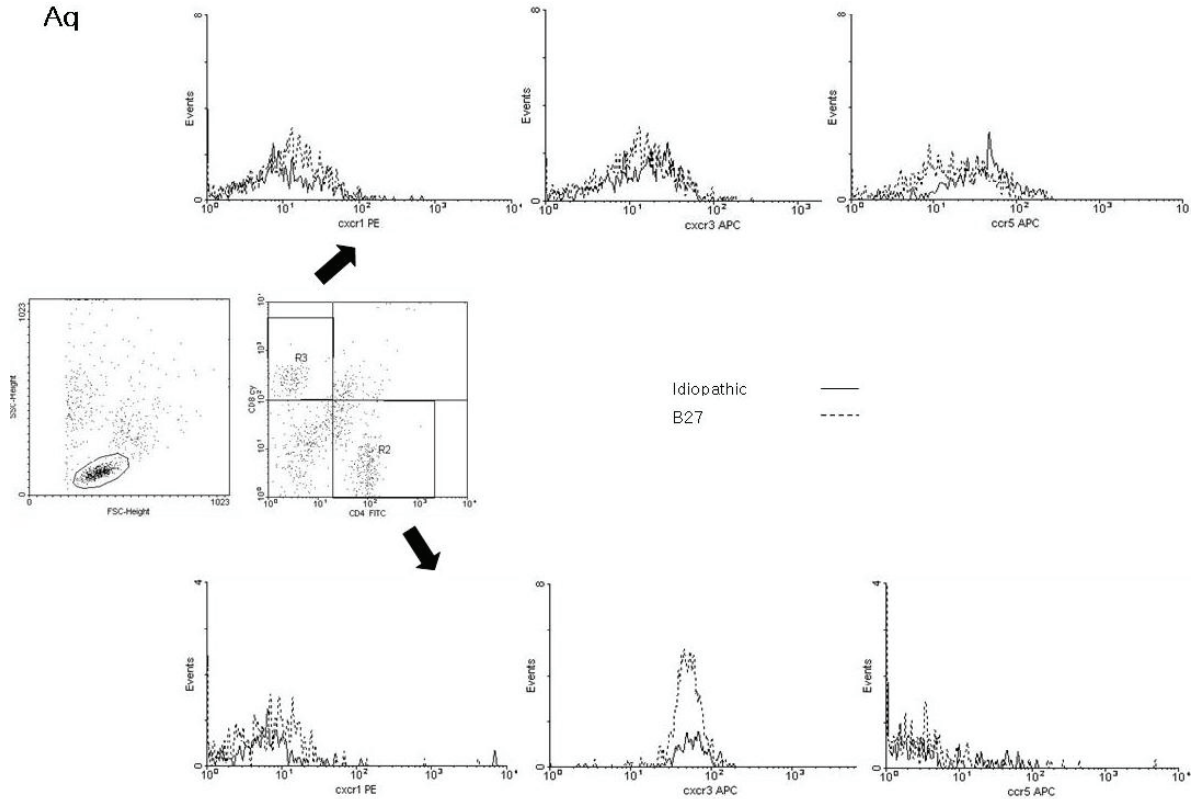


Figure 3. Representative dot-plot diagrams and histograms which show the expression of CXCR1, CXCR3, and CCR5 in the aqueous humor cells from patients with idiopathic and HLA-B27-associated anterior uveitis. (middle) The region where lymphocytes were accumulated was gated according to forward scatter and side scatter. The percentage of CD4+ and CD8+ T cells subsets among the lymphocytes were shown. The expression of CXCR1, CXCR3 and CCR5 in CD8+ (upper) and CD4+ (lower) T lymphocytes of aqueous humor samples was not different in comparisons among the groups. The surface phenotype of the cells from aqueous humor of healthy controls could not be identified because of the low cell count.

내 IL-8이 증가되었으나 T 세포에서 CXCR1 발현은 변화가 없었으며, 방수 내 CCR5의 발현은 증가되었으나 RANTES는 오히려 감소되었다. 이에 대한 명확한 기전을 알 수는 없으나, 두 가지 측면에서 생각해 볼 수 있다. 첫째, 포도막염의 발생 환경은 염증세포와 조직, 면역원(immunogen) 사이의 유기적이고 미세한 작용에 의해 키모카인 및 수용체의 발현이 조절되고, 음성 피드백 기전(negative feedback)에 의하여 염증세포의 유입이 조절되는 매우 복잡한 과정이다.^{17,28-31} 이번 연구는 단면적 연구로서 염증 과정의 한 시기만을 본 것이므로, 염증 전반에 걸친 키모카인 환경에 대한 연구가 필요하겠다. 둘째, 하나의 키모카인은 여러 종류의 키모카인 수용체와 작용하며, 여러 종류의 키모카인이 하나의 키모카인 수용체와 결합할 수 있다. 방수 내 작용 기전을 알기 위해서는 같은 수용체에 작용하는 모든 키모카인 및 한 종류의 키모카인이 작용하는 모든 키모카인 수용체에 대한 분석이 필요하다. 이번 연구는

대상 환자수가 작았고, 이전 연구에서 포도막염의 발생에 중요한 것으로 알려진 키모카인과 수용체의 일부에 대한 분석이라는 점에서 한계점을 가진다. 앞으로 방수 내 키모카인 및 키모카인 수용체에 대하여 좀 더 포괄적인 연구가 필요하겠다.

본 연구진은 이전 연구를 통하여 포도막염의 원인 진단에 따라 혈액과 안구 내 염증세포의 분포가 다르게 나타남을 보고하였다.^{32,33} 전신 질환과 연관되거나 염증이 안구 후부를 침범한 경우에도 염증세포의 표현형에 차이가 나는데,³² 이는 키모카인이 초기 염증 세포를 불러 모으는데 중요한 역할을 하기 때문으로 생각된다.

결론적으로, HLA-B27 앞포도막염과 특발성 앞포도막염에서 안구 내 키모카인 환경은 다를 수 있다. 원인 질환에 따라 유입되는 면역세포 및 키모카인 농도에 차이가 있으며, 이러한 결과는 포도막염의 원인에 따라 염증세포가 안구 내로 유입되는 면역학적 기전이 다를 수 있음을 암시한다.

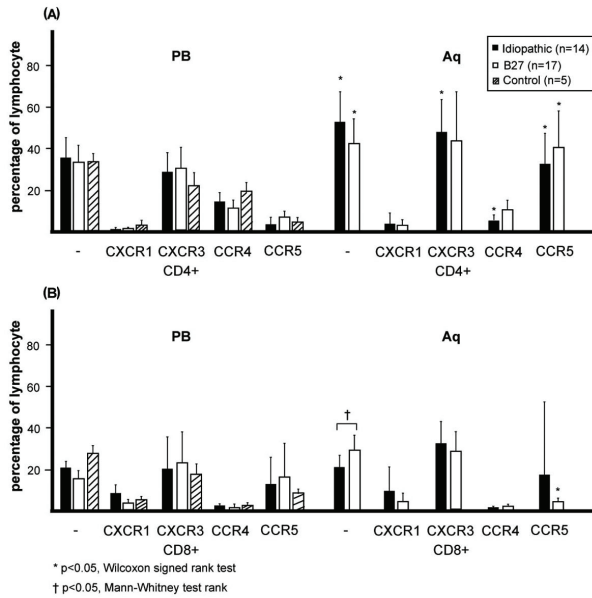


Figure 4. The expression of chemokine receptors in patients with idiopathic and HLA-B27-associated anterior uveitis (AU). In two groups, the CD4⁺ T cell population in the aqueous humor (AH) was higher than that in the peripheral blood (PB). (A) In patients with idiopathic AU, the percentages of intraocular CD4⁺CXCR3⁺ and CD4⁺CCR5⁺ T cells increased than those of PB. The percentage of CD4⁺CCR4⁺ T cells in AH was lower than that in PB ($p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test). In patients with HLA-B27-associated AU, the percentage of intraocular CD4⁺CCR5⁺ T cells increased than that of PB. (B) The percentage of CD8⁺CCR5⁺ T cells in AH was lower than that in PB ($p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test).

참고문헌

- de Smet M, Dayan M. Prospective determination of T cell responses to S-antigen in Behçet's disease patients and controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3480-4.
- Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;2:994-6.
- Ali A, Samson M. Seronegative spondyloarthropathies and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:476-80.
- Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology* 1998;105:1646-51.
- Otasevic L, Zlatanovic G, Stanojevic-Paovic A, et al. *Helicobacter pylori*: an underestimated factor in acute anterior uveitis and spondyloarthritis? *Ophthalmologica* 2007;221:6-13.
- Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005;118:592-603.
- Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:400-5.

- Magone MT, Whitcup SM. Mechanisms of intraocular inflammation. *Chem Immunol* 1999;73:90-119.
- Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000;12:121-7.
- Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, et al. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 1998;187:129-34.
- Sallusto F, Lenig D, MacKay CR, Lanzavecchia A. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med* 1998;187:875-83.
- Klok AM, Luyendijk L, Zaal MJ, et al. Elevated serum IL-8 levels are associated with disease activity in idiopathic intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:871-4.
- Bloch-Michel E, Nussenblatt R. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234-5.
- Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Ann Rev Immunol* 2000;18:217-42.
- Howard O, Dong H, Su S, et al. Autoantigens signal through chemokine receptors: uveitis antigens induce CXCR3- and CXCR5-expressing lymphocytes and immature dendritic cells to migrate. *Blood* 2005;105:4207-14.
- Wallace GR, Curnow SJ, Wloka K, et al. The role of chemokines and their receptors in ocular disease. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:435-48.
- Fang IM, Yang CH, Lin CP, et al. Expression of chemokine and receptors in Lewis rats with experimental autoimmune anterior uveitis. *Exp Eye Res* 2004;78:1043-55.
- Kaburaki T, Fujino Y, Kawashima H, et al. Plasma and whole-blood chemokine levels in patients with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:353-8.
- Abu El-Asrar AM, Struyf S, Descamps FJ, et al. Chemokines and gelatinases in the aqueous humor of patients with active uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004;138:401-11.
- Imai Y, Ohno S. Helper T-cell subsets in uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2002;42:25-32.
- Frassanito MA, Dammacco R, Fusaro T, et al. Combined cyclosporine-A/prednisone therapy of patients with active uveitis suppresses IFN- γ production and the function of dendritic cell. *Clin Exp Immunol* 2003;133:233-9.
- Yang CH, Fang IM, Lin CP, et al. Effects of the NF-kappa B inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate on experimentally induced autoimmune anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1339-47.
- Crane IJ, McKillop-Smith S, Wallace CA, et al. Expression of the chemokines MIP-1 α , MCP-1, and RANTES in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1547-52.
- Ohta K, Yamagami S, Wiggert B, et al. Chemokine gene expression in iris-ciliary body during experimental autoimmune uveoretinitis. *Curr Eye Res* 2002;24:451-7.

- 25) Keino H, Takeuchi M, Kezuka T, et al. Chemokine and chemokine receptor expression during experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:111-5.
- 26) Onal S, Kazokoglu H, Incili B. Prevalence and levels of serum antibodies to gram negative microorganisms in Turkish patients with HLA-B27 positive acute anterior uveitis and controls. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14:29309.
- 27) Gür-Toy G, Lenk N, Yalcin B, et al. Serum interleukin-8 as a serologic marker of activity in Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2005;44:657-60.
- 28) Murphy P. The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Annu Rev Immunol* 1994;12:593-633.
- 29) Sauty A, Colvin R, Wagner L, et al. CXCR3 internalization following T cell-endothelial cell contact: preferential role of IFN-inducible T cell alpha chemoattractant (CXCL11). *J Immunol* 2001;167:7084-93.
- 30) Hess C, Means T, Autissier P, et al. IL-8 responsiveness defines a subset of CD8 T cells poised to kill. *Blood* 2004;104:3463-71.
- 31) Hattar K, Fink L, Fietzner K, et al. Cell density regulates neutrophil IL-8 synthesis: role of IL-1 receptor antagonist and soluble TNF receptors. *J Immunol* 2001;166:6287-93.
- 32) Yu HG, Lee DS, Seo JM, et al. The number of CD8+ T cells and NKT cells increases in the aqueous humor of patients with Behçet's uveitis. *Clin Exp Immunol* 2004;137:437-43.
- 33) Ahn JK, Chung H, Lee DS, et al. CD8brightCD56+ T cells are cytotoxic effectors in patients with active Behçet's uveitis. *J Immunol* 2005;175:6133-42.

=ABSTRACT=

Analysis of Intraocular Chemokine and Chemokine Receptor in Patients with HLA-B27-associated Anterior Uveitis

Tae Wan Kim, M.D.^{1,2,3}, Hum Chung, M.D., Ph.D.², Hyeong Gon Yu, M.D., Ph.D.^{2,3}

Department of Ophthalmology, Seoul Metropolitan Boramae Hospital¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Korea

Medical Research Center, Seoul National University³, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the expression of chemokine and chemokine receptors in the aqueous humor (AH) of patients with recurrent anterior uveitis (AU) in terms of HLA-B-27-association.

Methods: Patients with endogenous uveitis were recruited from the uveitis clinic at Seoul National University Hospital. AH and peripheral blood (PB) were obtained from each patient. The expression of chemokine receptors in T-cells from AH and PB was measured using flow cytometric analysis. Interleukin (IL)-8, interferon- γ inducible protein (IP)-10, and regulated-on-expression, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) levels of PB and AH were measured. The expression of chemokine receptor and chemokine levels in PB and AH were compared between HLA-B27-associated AU and idiopathic AU patients.

Results: Seventeen patients with HLA-B27-associated AU, 14 patients with idiopathic AU and 5 healthy controls were included in this study. IL-8 and IP-10 levels of AH were shown to be increased more than in PB, and intraocular concentrations of IL-8 and IP-10 were higher in patients with HLA-B27-associated AU than in idiopathic AU patients. RANTES levels in AH were significantly lower than in PB for all groups. In all groups, the expression of chemokine receptor in AH increased more than in PB.

Conclusions: The results from this study show chemokine may play an important role in inflammation in patients with AU. This implies that the chemokine environment may be different in terms of HLA-B-27-association.

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(9):1475-1482

Key Words: Chemokine, Chemokine receptor, HLA-B27-associated anterior uveitis

Address reprint requests to **Hyeong Gon Yu, M.D., Ph.D.**

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine

#28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-2438, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: hgonyu@snu.ac.kr