Journal of Rheumatic Diseases
Vol. 19, No. 5, October 2012
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2012.19.5.248

□ Review Article □

척추관절염의 동물 모델

권 성 렬

인하대학교 의학전문대학원 내과학교실

Animal Models of Spondyloarthritis

Seong-Ryul Kwon

Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

The clinical spectrum of spondyloarthritis is included various diagnostic entities that share clinical, genetic and pathological characteristics. As human tissue specimens of the sacroiliac joints are very difficult to obtain, most of the new concepts have emerged from different animal models of disease. Animal models are available for the study of several different aspects of spondyloarthritis. The models include human leukocyte antigen (HLA) B-27 based on transgenic rat and mouse models, inflammation-driven models, and models of ankylosing enthesitis. Areas of investigation to which these models contribute include the role of HLA B-27, process of spinal and peripheral joint inflammation and calcification, immune responses to candidate antigens and the role of tumor necrosis factor.
Key Words. **Spondyloarthritis, Animal model, HLA B-27**

서 론

척추염은 공통된 임상적, 유전자적, 병리학적 특성을 함께 하는 여러 질환을 포함한다. 이 질환군에 강직척추염, 건선관절염, 염증성 장질환과 연관된 관절염, 반응성 관절염 등이 포함된다. 근래 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) α가 척추염 발생에 중심적인 역할을 한다는 것이 많은 연구에서 밝혀졌다. 항 종양괴사인자 α치료제가 강력한 항염작용으로 염증을 억제하여 증상을 호전시키는 것이 여러 연구에서 보고되었다. 하지만, 뼈 형성(bony proliferation)을 포함한 구조적 변화는 항 종양괴사인자 α 치료제에 의해 영향 받지 않는다는 보고들 (1-3)에 의해 뼈 강직에 대한 고위험군에 대해서는 다른 치료제가 필요하다는 의견이 대두되고 있다.

또한 척추염의 진단 및 치료의 비약적인 발전에도 불구하고 척추염의 원인 및 병인은 많이 밝혀지지 않았다. 사람 백혈구항원(Human leukocyte antigen, HLA) B-27이 척추염에서 중요한 인자라는 것이 알려진 지 오랜 세월이 지났지만 그 역할은 명확하지 않으며, TNF α의 작동기전도 더 많은 연구가 필요하다.

척추염 연구의 어려움 중 한 가지는 척추염 환자의 척추에서 조직을 얻기가 매우 어려운 것이다. 때문에 많은 척추염 동물 모델들이 척추염의 유전적 기전 및 세포내 기전 연구에서 매우 중요한 역할을 하고 있다. 척추염 동물 모델은 매우 다양한데 크게 HLA-B27 이식유전자(transgenic) 모델, 염증 유도형 모델, 강직 부착염(ankysosing enthesitis) 모델로 나눌 수 있다. 척추염의 발병기전을 올바르게 파악하기 위해서는 다양한 동물모델의 특징과 차이점을 구분해서 이해하고 있어야 한다. 저자는 여러 가지 척추관절염

＜Received : October 14, 2012, Revised : October 22, 2012, Accepted : October 22, 2012＞
Corresponding to : Seong-Ryul Kwon, Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, 7-206, 3-ga, Sinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea. E-mail : rhksr@inha.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718
Copyright ⓒ 2012 by The Korean College of Rheumatology
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commerical use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

동물 모델들의 발병기전, 장단점 및 효용을 정리해 보고자 한다. Table 1은 앞으로 논의될 동물모델들을 정리한 것이다.

HLA-B27 이식유전자(transgenic) 모델

강직척추염과 이외 척추관절염에서 주조직적합복합체(major histocompatibility complex, MHC) 항원 HLA-B27과의 연관성은 30년 전에 알려졌다 (4). 이후 척추염에서 HLA-B27은 중심적인 유전체가 되었으나 전체 유전적 위험성에서 절반 이하로 기여한다고 보고되었다 (5).

HLA-B27 이식유전자 마우스 모델

HLA-B27 이식유전자 마우스 모델은 여러 연구자들에 의해 만들어졌다. HLA-B27 이식유전자는 B10, B10 유사유전자형(congenic) 마우스에서 강직 부착염의 발병을 증가시킨다고 보고되었다 (6). 하지만 많은 연구자들이 이 마우스 모델에서 관절염이 자연발생적으로 나타나지 않는다고 하였다. 예외적으로 일부 연구자들이 마우스 β2 저분자 글로불린(β2microglobulin, β2m) 결손 HLA-B27 이식유전자 마우스 모델에서 말초 관절염(peripheral arthritis)의 발병율이 높아진다고 보고하였다 (7,8). HLA-B27이 MHC-I 무거운 사슬(heavy chain)에 부호화(encoding)되고 β2m이 MHC-I 분자들에 대한 불가변적인 가벼운 사슬(light chain)이므로 이 마우스들은 misfolding된 B-27 무거운 사슬을 발현한다. 주로 수컷 마우스에서 세균무리(bacterial flora)에 노출된 이후 발병된다 (7). 현재 이 모델은 많이 사용되지 않는다.

HLA-B27/사람 β2m 21-3계 이식유전자 쥐(rat) 모델

쥐 모델은 마우스모델보다 여러 관절염 유도 모델에 감수성이 높으며, 이는 HLA-B27 이식유전자 쥐 제작의 이론적 근거가 된다. 사람 β2m은 설치류 β2m보다 HLA-B27과 짝을 잘 이루며 세포표면발현을 잘 한다 (9). 이 때문에 B-27 이식유전자 쥐를 만드는데 쥐 HLA-B27에 사람 β2m를 첨가한다. B-27과 사람 β2m의 높은 복제수(copy number)를 첨가한 F1 21-3계 이식유전자 쥐에서 장염, 위염, 말초 관절염(peripheral arthritis), 건선형 피부염(psoriasiform dermatitis), 척추염, 심장염(carditis), 부고환-고환염(epididymo-orchitis) 등이 발생했다 (10,11). Lewis, F344, PVG 근친교배종에서 이 표현형(phenotype)이 잘 생긴다 (12). 무균상태에서 위장관계 염증, 관절염은 발생하지 않았으나 부고환-고환염이나 피부염은 발생하였다 (13). 척추염이 발생하지 않은 HLA-B27 이식유전자 쥐로부터 방사선을 조사한 척추염에 저항성이 강한 쥐와 이식유전자 없는 쥐에 골수이식을 하면 척추염이 발생하였다 (14,15). CD4 T 세포들이 세균 항원에 특이적이며, 대장염의 발병기전에 연관되어 있다 (16). 아직 척추염 환자나 이식유전자 쥐에서 관절염에 특이적인 T 세포반응는 밝혀지지 않았다. 다른 MHC-I 분자들보다 HLA-B27이 세포질그물(endoplasmic reticulum, ER)에 천천히 모이고, misfolding되어 이중화물 상호작용(disulfide interaction)에 의해 무거운 사슬 동종이합체(homodimer)를 형성하는 경향이 있다 (17,18). 이 무거운 사슬 동종이합체가 자연살해세포(natural killer cell)에게 인식되는데 관여하고 (19,20) unfolded protein response (UPR)를 유발하는 것으로 여겨진다 (18,21). 인터페론 γ나 종양괴사인자 α로 세포를 자극하여 HLA-B27을 상향조절(up- regulation)하면 UPR 표지자가 이에 대응하여 상향조절된다 (21). 만성적으로 활성화된 UPR은 염증상태를 유발하고 인터루킨 23의 뚜렷한 증가를 보인다 (22).

(21-3×283-2) F1 HLA-B27 이식유전자 쥐

B-27 misfolding이 척추염의 발병기전에 관련된다는 가설하에, 여분의 사람 β2m이 B-27 무거운 사슬의 misfolding을 막아 줄 것이라고 가정하고 더 높은 복제수의 사람 β2m을 B-27 이식유전자 쥐에 교배실험을 하였다. 실제로 Lewis종의 건강한 F1 수컷 21-3계(HLA-B27 20 복제수, β2m 이식유전자 15 복제수)에 건강한 283-2계(β2m 이식유전자 35 복제수, 여분의 사람 β2m)를 근친교배 시켰더니 건강한 283-2계의 여분의 사람 β2m (35 복제수의 이식유전자)가 B-27 무거운 사슬이 misfolding되는 것과 UPR이 촉

Table 1. Animal models of ankylosing spondylitis

Model	Arthritis	Enthesitis	Spondylitis	Ankylosis
HLA-B27 β2m transgenic mice	Destructive	O	X	O
HLA-B27/human β2m transgenic rats (21-3×283-2)	Destructive	O	O	O
Murine ANKENT	Remodeling	O	X	O
Ank/ank mice	Remodeling	?	O	O
TNF$^{\triangle ARE}$ mice	Destructive	O	O	X
Human TNF tg mice	Destructive	O	O	X (O after anti-DKK-1 treatment)
Spontaneous AE in aging ♀DBA/1 mice	Remodeling	O	X	O (inhibited by blocking BMPs)
PGIA	Destructive	O	O	X

AE: ankylosing enthesitis, ANKENT: ankylosing enthesopathy, β2m: β2 microglobulin, tg: transgenic, BMP: bone morphogenic protein, △ARE: deletion of TNF AU-rich element, DKK-1: Dickkopf-1, PGIA: proteoglycan-induced arthritis

발되는 것을 막아 주었다. 그러나 예상 밖으로, 관절염과 척추염의 강도와 기간이 심해지고, 높은 빈도로 나타났고 (23), 위장염은 발생하지 않았다. Lewis 종 이외에도 Fisher, PVG, Sprague-Dawley 쥐 중 발병에 취약한 주(strain)에서 사람 유전자이식 β2m 복제수를 높여서 척추염 발생빈도가 높아졌다.

(21-3×283-2) F1 중 70%의 수컷 쥐에서 앞발목, 뒷발목, 발가락의 말초관절염이 발생한다. 적어도 40%에서 꼬리에서 척추염이 발생하며 말기에는 육안으로 꼬리의 부종과 변형을 볼 수 있다. 조직학적으로 꼬리의 심한 염증, 섬유화, 새 뼈의 형성이 보인다 (23,24). 암컷 쥐는 100마리 중 한 마리만 관절염이 생길 정도로 건강하다.

근래의 연구에 의하면 (21-3×283-2) F1 수컷 쥐는 척추관절염의 훌륭한 모델이다. (21-3×283-2) F1 수컷 쥐의 70%에서 태어난 지 100일에서 200일 사이에 말초관절염이 생긴다. 꼬리의 척추염은 MRI에서 확인할 수 있으며, 초기 병변 상태에서도 연구가 가능하다. 또한 두 건강한 계(line)에서 교배했기 때문에 능률적으로 많은 수의 이식유전자 쥐를 만들 수 있다.

예전부터 척추염에 취약한(prone) 높은 복제수의 HLA-B27 이식유전자계에서 1차 혼합 백혈구 반응(primary mixed leukocyte response)에 결손 수지상 세포 자극(defective dendritic cell stimulation)을 보인다는 것이 알려졌고 (25) 근래에 이를 확인하는 결과들이 보고되었다 (26,27). (21-3×283-2) F1 쥐는 수지상세포의 손상을 대부분 가지고 있으나, 건강한 F1 21-3계와 건강한 283-2계에서는 수지상세포 손상이 정상이었다 (28). 또한 HLA-B27/사람 β2m 이식유전자 쥐에서, Th17 세포가 수지상세포에 의해 우선적으로 유도되고 확장된다 (29).

B-27 유전자가 T 세포에 특정한 펩티드(peptide)를 발현함으로써 척추염에 관여하는가는 아직 풀리지 않은 숙제다. 돌연변이 없는 CD8세포 동종접합(homozygous) (21-3×283-2) F1 쥐를 이용한 연구는 CD8 세포가 없어도 관절염과 척추염이 생기지 않았다고 보고하였다 (30). 또한 $CD8^{null/null}$ 쥐에서 세포독성 T 세포기능이 많이 감소되어 있었다. 이 결과들은 CD8 T 세포들이 특정한 B-27 발현 펩티드를 인식하는 것 이외의 다른 기전으로 척추염에서 B-27이 필수적인 역할을 한다는 것을 알 수 있다.

염증 유도형 모델

만성 관절염에 이르는 염증 연쇄반응(cascade)이 많이 밝혀짐에 따라 이에 대해 중요한 역할을 하는 싸이토카인(종양괴사인자 α, 인터루킨-6)과 세포들(T 세포, B 세포, 대식세포)에 대해서도 많은 지식이 쌓여졌다. 또한 이 분자 및 세포들에 대한 표적치료가 류마티스관절염, 강직척추염, 건선관절염 등에 행해지고 있다. 강직척추염이 항 종양괴사인자 α 제제로 성공적으로 치료되자 종양괴사인자 α의 염증반응에서의 중심적 역할이 각광을 받게 되었다. 그 결과 종양괴사인자 과발현(over-expression)에 기초한 모델들이 만들어졌고 척추관절염의 발병기전에 대해 중요한 정보들을 제공하고 있다.

$TNF^{\Delta ARE}$ 모델

사람 척추염을 닮은 가장 흥미로운 염증질환 모델은 $TNF^{\Delta ARE}$ 모델이다 (31). 마우스 유전체에서 종양괴사인자 유전자 내의 AU rich elements (AREs)를 결손 유도하면 종양괴사인자 전령리보핵산(messenger ribonucleic acid, mRNA)의 전사 후 조절(post-transcription regulation) 과정에서 내부적 결손(intrinsic defect)이 생긴다. 이 결과 조혈세포와 간질(stromal) 세포의 지속적인 종양괴사인자 전령리보핵산의 상승, 종양괴사인자 유전암호해독(translation)의 silencing의 감소 등으로 내부 종양괴사인자가 만성적이고 조절곤란상태로 과생산된다. 이 모델에서 크론병 양상의 염증성 장염, 척추염, 말초관절염 및 부착염이 생긴다 (31,32). 종양괴사인자 I 수용체(TNF Receptor I, TNFRI)를 통한 신호전달이 관절염과 염증성 장염 발생에 모두 필요조건이다 (31). 만성적인 종양괴사인자 과형성에 어떤 세포들이 반응하는지를 조사하기 위해 골수생착(engraftment) 실험을 하였고, 염증세포들이 종양괴사인자에 반응하지 않더라도 TNFRI가 기질(stroma)에 존재하는 세포에 있으면 충분하다고 보고하였다 (32). 이 자료들은 관절염 발생에 기질 또는 섬유모세포(fibroblast)양 세포군의 결정적인 역할을 보여준다. 하지만, 아직 기질세포들이 부착부위 같은 특정부위에서만 활성화되는 이유는 명확한 이론이 없다.

Proteoglycan 유도성 척추염 마우스 모델

BALB/c 그리고 일부 C3H 마우스 주에서 사람연골 proteoglycan을 접종하면 지속적인 관절염과 이에 동반된 척추염을 유도할 수 있다. Mouse의 자기 proteoglycan에 대한 자가면역반응에 의해 proteoglycan 접종 후 몇 주가 지나면 관절염이 생긴다 (33). 이때 엉치엉덩 관절 뿐 아니라 사람 척추염에서는 발생하지 않는 척추사이의 디스크에도 연골표면의 미란과 단핵세포들의 침윤이 생기며, 이 모델의 약점이다 (34). 하지만 이 모델은 자가면역반응 뿐만 아니라, 강직척추염 및 연관된 척추염이 특정부위에서 발현되는 기전의 연구에도 유용하게 사용된다. 강직척추염의 부착부위의 역할을 규명하는데 섬유연골(fibrocartilage) 항원들에 대한 자가면역반응이 제안되었다 (35). 또한 이 모델은 마우스 척추염의 취약한 유전자들을 찾아내는 연구에도 유용하다. 척추염에 긴밀히 연관되어 있으며 사람 유전체의 염색체 부위와 유사한 두 주요 non-MHC 염색체 위치 (*Pgis 1*과 *Pgis 2*)가 F2 잡종(hybrid) 마우스에서 발견되었는데 (36), F2 잡종(hybrid) 마우스를 발병에 민감한 BALB/c 마우스와 발병에 저항적인 DBA/2 마우스를 이종교배하여 만든다.

강직 부착염(ankylosing enthesitis) 모델

강직척추염에서 항 종양괴사인자 α 제제를 사용하면서 척추염의 증상 및 징후는 매우 호전되었다. 또한 임상가들과 연구자들의 관심이 척추염의 구조적인 손상(structural damage)로 옮겨졌다. 염증과 구조적인 손상이 진행되면 척추 및 엉치엉덩 관절의 강직이 나타나고 장기적인 장애도 생긴다 (37). 강직에 이르는 신생 연골, 뼈의 형성에 대한 연구는 대부분 동물 모델에서 얻어졌는데, 이는 환자에서 실험조직을 얻기는 매우 어렵고, 임상 및 방사선학적 자료는 제한되어 있기 때문이다.

자발적 관절염 유도된 고령의 DBA/1 마우스 모델

배아에서 뼈 형성은 서로 다른 분자 신호전달경로의 복잡한 상호작용체계에 의해 이루어진다. 병적인 신생 뼈 생성에 같은 경로가 활성화된다는 것이 여러 연구에서 뒷받침된다 (38). 이 경로들은 bone morphogenic protein (BMP), wingless-type like (WNT), hedgehog, 섬유모세포 성장인자, notch and parpthyroid hormone-like peptide 경로들이다. 척추염에서의 부착부위 연골내 뼈 형성에서 BMP와 WNT의 역할에 대해서는 여러 동물모델에서 연구되었다.

동기(litters)가 아닌 어린 DBA/1 수컷 마우스들을 함께 우리에 넣으면 12주 경부터 관절염이 생긴다 (39). 특히 뒷발의 interphalangeal joint에서 강직에 이르는 부착부위 세포들의 증식과 연골발생 분화에 특징적이므로 강직의 분자적 연구에 도움이 된다. 또한 건선관절염에서 나타나는 손발가락염(dactylitis), 발톱뼈막염(onychoperiostitis)이 잘 나타난다 (39). 부착부위에서 연골, 뼈 형성 때 시기마다 다른 아형의 BMP들이 발현되는데 (40,41) BMP2는 초기 연골발생세포들에서 주로 발견되며 BMP6는 비대연골세포(hypertrophic chondrocyte)에서 발견된다.

사람 종양괴사인자 이식유전자 마우스 모델(Human TNF transgenic (hTNFtg) mice model)

WNT 신호전달체계도 뼈 형성의 중요한 경로이다. WNT는 골모세포형성(osteoblastogenesis)에 강력히 연관되어 있고 연골내 뼈 형성에 중심적인 조절인자이다 (42,43). Dickhoff-1 (DKK-1)은 WNT 신호전달체계의 길항제이며 관절 리모델링에서 핵심적인 조절인자이다 (44). hTNFtg 마우스 모델은 활막염과 진행성 관절 파괴가 나타나지만, 자발적으로 뼈 강직은 나타나지 않는다. 이는 종양괴사인자가 강직의 추진력이 아님을 알려준다. 이 마우스 모델에 Dkk-1 항체로 치료하면 염증은 지속되지만, 뼈 파괴가 방해되고 말초관절에서 골극(osteophyte)이 생기고, 엉치엉덩 관절에서 강직이 생기는 등 신생 뼈 형성이 명확히 나타난다 (44,45). 뼈 형성은 골모세포 활동이 왕성해지는 것 이외에 파골세포 형성을 감소시켜서도 유발되는데 이는 구조적 손상을 막고 파골세포 형성의 억제인자인 osteoprotegerin (OPG) 농도를 높여서 파골세포 형성을 막는다. 동일한 hTNFtg 마우스 모델에서 DKK-1의 활동을 억제하는 R-spondin-1으로 처리하면 생체 내(in vivo) 실험에서 신생 뼈 형성을 증가시키는 WNT 신호체계를 활성화시킨다 (46).

ANKENT 마우스 모델

고령의 C57BL/10 마우스에서 뒷발목과 발가락 관절에서 관절염이 발생한다 (47). 일반적으로 이 마우스 모델에서 관절염이 발생하는 빈도는 낮다. 이 모델은 무균상태에서는 관절염이 발생하지 않으며 세균집락에 의존적이다 (48). 또한 쥐 H-2k 일배체형(haplotype)이 ANKENT 마우스 모델의 중요한 위험요소이다 (49).

Ank/ank 마우스 모델

세포막의 피로인산염(pyrophosphate) 전달체를 encoding하는 Ank 유전자의 돌연변이를 가진 ank/ank 마우스 모델은 사람의 강직척추염과 비슷한 표현형을 가진다. 이 모델은 특징적으로 관절 및 관절 주위의 섬유화 및 골화(ossification)가 생기고, 척추 및 관절의 강직이 나타난다 (50). Ank 유전자의 돌연변이는 세포 내 피로인산염의 증가와 세포 외 피로인산염의 감소를 일으켜, 수산화인회석(hydroxyapatite)의 결정을 만든다 (51). 하지만 ank gene과 동종인 사람 유전자 ANKH 변이는 강직척추염의 감수성 요인의 되지 않는다 (52).

결 론

척추관절염의 동물모델은 척추염 기전에 대해 새롭고 놀랄만한 인식을 제공하였고, 전통적인 개념에 도전하였다. 주요한 동물모델로는 크게 HLA-B27 이식유전자(transgenic) 모델, 염증 유도형 모델, 강직 부착염(ankysosing enthesitis) 모델로 나눌 수 있다. 각각의 척추염 동물 모델의 장단점과 특징을 이해하고, 발병기전, 동물모델의 원리 등을 잘 이해하여야 원하는 실험에 맞는 동물모델을 잘 선별하여 이용할 수 있다. 척추염에서 염증과 신생 뼈 형성의 연관성에 대한 질문은 기존의 동물모델 이외에 사람 척추관절염의 특성을 더욱 반영하는 새로운 모델의 개발 또한 필요하다.

참고문헌

1. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. Arthritis Rheum 2008;58:1324-31.
2. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al; Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2008;58:3063-70.
3. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, et al; Canadian

(M03-606) study group; ATLAS study group. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. Arthritis Res Ther 2009;11:R127.
4. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. Lancet 1973;1:904-7.
5. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. Immunol Rev 2010;233:162-80.
6. Weinreich S, Eulderink F, Capkova J, Pla M, Gaede K, Heesemann J, et al. HLA-B27 as a relative risk factor in ankylosing enthesopathy in transgenic mice. Hum Immunol 1995;42:103-15.
7. Khare SD, Luthra HS, David CS. Spontaneous inflammatory arthritis in HLA-B27 transgenic mice lacking beta 2-microglobulin: a model of human spondyloarthropathies. J Exp Med 1995;182:1153-8.
8. Khare SD, Lee S, Bull MJ, Hanson J, Luthra HS, David CS. Spontaneous inflammatory disease in HLA-B27 transgenic mice does not require transporter of antigenic peptides. Clin Immunol 2001;98:364-9.
9. Krimpenfort P, Rudenko G, Hochstenbach F, Guessow D, Berns A, Ploegh H. Crosses of two independently derived transgenic mice demonstrate functional complementation of the genes encoding heavy (HLA-B27) and light (beta 2-microglobulin) chains of HLA class I antigens. EMBO J 1987;6:1673-6.
10. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. Cell 1990;63:1099-112.
11. Taurog JD, Maika SD, Simmons WA, Breban M, Hammer RE. Susceptibility to inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rat lines correlates with the level of B27 expression. J Immunol 1993;150:4168-78.
12. Taurog JD, Maika SD, Satumtira N, Dorris ML, McLean IL, Yanagisawa H, et al. Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. Immunol Rev 1999;169:209-23.
13. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. J Exp Med 1994;180:2359-64.
14. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, Taurog JD. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. J Exp Med 1993;178:1607-16.
15. Breban M, Fernández-Sueiro JL, Richardson JA, Hadavand RR, Maika SD, Hammer RE, et al. T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats. J Immunol 1996;156:794-803.
16. Qian BF, Tonkonogy SL, Hoentjen F, Dieleman LA, Sartor RB. Dysregulated luminal bacterial antigen-specific T-cell responses and antigen-presenting cell function in HLA-B27 transgenic rats with chronic colitis. Immunology 2005;116:112-21.
17. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. J Biol Chem 2002;277:23459-68.
18. Tran TM, Satumtira N, Dorris ML, May E, Wang A, Furuta E, et al. HLA-B27 in transgenic rats forms disulfide-linked heavy chain oligomers and multimers that bind to the chaperone BiP. J Immunol 2004;172:5110-9.
19. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. J Immunol 2004;173:1699-710.
20. Kollnberger S, Chan A, Sun MY, Chen LY, Wright C, di Gleria K, et al. Interaction of HLA-B27 homodimers with KIR3DL1 and KIR3DL2, unlike HLA-B27 heterotrimers, is independent of the sequence of bound peptide. Eur J Immunol 2007;37:1313-22.
21. Turner MJ, Delay ML, Bai S, Klenk E, Colbert RA. HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: Implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease. Arthritis Rheum 2007;56:215-23.
22. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. Arthritis Rheum 2009;60:2633-43.
23. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, Richardson JA, Hammer RE, Shang J, et al. Additional human beta2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats. Arthritis Rheum 2006;54:1317-27.
24. Taurog JD. Ankylosing spondylitis: new improved treatment, new improved models. Drug Discovery Today 2006;3:27-31.
25. Stagg AJ, Breban M, Hammer RE, Knight SC, Taurog JD. Defective dendritic cell (DC) function in a HLA-B27 transgenic rat model of spondyloarthropathy (SpA). Adv Exp Med Biol 1995;378:557-9.
26. Hacquard-Bouder C, Falgarone G, Bosquet A, Smaoui F, Monnet D, Ittah M, et al. Defective costimulatory function is a striking feature of antigen-presenting cells in an HLA-B27-transgenic rat model of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2004;50:1624-35.
27. Hacquard-Bouder C, Chimenti MS, Giquel B, Donnadieu E, Fert I, Schmitt A, et al. Alteration of antigen-independent immunologic synapse formation between dendritic cells from HLA-B27-transgenic rats and CD4+ T cells: selective impairment of costimulatory molecule engagement by mature HLA-B27. Arthritis Rheum 2007;56:1478-89.
28. Fert I, Glatigny S, Poulain C, Satumtira N, Dorris ML, Taurog JD, et al. Correlation between dendritic cell func-

tional defect and spondylarthritis phenotypes in HLA-B27/HUMAN beta2-microglobulin-transgenic rat lines. Arthritis Rheum 2008;58:3425-9.
29. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, Lories RJ, Araujo LM, Chiocchia G, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. Arthritis Rheum 2012;64:110-20.
30. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. Arthritis Rheum 2009;60:1977-84.
31. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. Immunity 1999;10:387-98.
32. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. J Exp Med 2008;205:331-7.
33. Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features and histopathology. Arthritis Rheum 1987;30:201-12.
34. Bárdos T, Szabó Z, Czipri M, Vermes C, Tunyogi-Csapó M, Urban RM, et al. A longitudinal study on an autoimmune murine model of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005;64:981-7.
35. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis-at the interface of bone and cartilage. J Rheumatol 2000;27:2295-301.
36. Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Nesterovitch AB, Mikecz K, Glant TT, et al. Two major interacting chromosome loci control disease susceptibility in murine model of spondyloarthropathy. J Immunol 2005;175:2475-83.
37. Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KG, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2010;69:1465-70.
38. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:221.
39. Lories RJ, Matthys P, de Vlam K, Derese I, Luyten FP. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychoperiostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:595-8.
40. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. J Clin Invest 2005;115:1571-9.
41. Lories RJ, Daans M, Derese I, Matthys P, Kasran A, Tylzanowski P, et al. Noggin haploinsufficiency differentially affects tissue responses in destructive and remodeling arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:1736-46.
42. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. Nature 2003;423:332-6.
43. Johnson ML, Kamel MA. The Wnt signaling pathway and bone metabolism. Curr Opin Rheumatol 2007;19:376-82.
44. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med 2007;13:156-63.
45. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David JP, Zwerina J, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. Ann Rheum Dis 2010;69:592-7.
46. Krönke G, Uderhardt S, Kim KA, Stock M, Scholtysek C, Zaiss MM, et al. R-spondin 1 protects against inflammatory bone damage during murine arthritis by modulating the Wnt pathway. Arthritis Rheum 2010;62:2303-12.
47. Weinreich S, Capkova J, Hoebe-Hewryk B, Boog C, Ivanyi P. Grouped caging predisposes male mice to ankylosing enthesopathy. Ann Rheum Dis 1996;55:645-7.
48. Sinkorová Z, Capková J, Niederlová J, Stepánková R, Sinkora J. Commensal intestinal bacterial strains trigger ankylosing enthesopathy of the ankle in inbred B10.BR (H-2(k)) male mice. Hum Immunol 2008;69:845-50.
49. Weinreich SS, Hoebe-Hewryk B, van der Horst AR, Boog CJ, Ivanyi P. The role of MHC class I heterodimer expression in mouse ankylosing enthesopathy. Immunogenetics 1997;46:35-40.
50. Mahowald ML, Krug H, Taurog J. Progressive ankylosis in mice. An animal model of spondylarthropathy. I. Clinical and radiographic findings. Arthritis Rheum 1988;31:1390-9.
51. Ho AM, Johnson MD, Kingsley DM. Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis. Science 2000;289:265-70.
52. Timms AE, Zhang Y, Bradbury L, Wordsworth BP, Brown MA. Investigation of the role of ANKH in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2003;48:2898-902.