

Cyclosporin A에 의한 치은 증식증에서 FGF-5와 FGF-7의 발현 양상에 대한 연구

정미향 · 김성곤* · 윤경인** · 남동석

서울대학교 치과대학 치과교정과, *한림대학교 의과대학 성심병원 구강악안면외과,
**을지의과대학교 을지병원 구강악안면외과

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2006;32:216-221)

THE EXPRESSION OF FGF-5 AND FGF-7 IN THE CYCLOSPORIN A-INDUCED GINGIVAL HYPERPLASIA

Mi-Hyang Jeong, Seong-Gon Kim*, Kyoung-In Yun**, Dong-Seok Nahm

Dept. of Orthodontics, College of Dentistry, Seoul National University

**Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Hallym University*

***Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Eulji University*

Cyclosporin A-induced gingival hyperplasia is frequently found in the patients who have been received an immunosuppressant for the organ transplantation. However, its exact mechanism is still unknown. The expression of FGF-5 and FGF-7 were studied in cyclosporine A-induced gingival hyperplasia (CGH) and inflammatory gingival hyperplasia (IGH). Immunohistochemistry and in situ hybridization were used for localization of protein and mRNA. The expression of FGF-5 and FGF-7 was different from CGH and IGH. FGF-5 and FGF-7 was strongly expressed in fibroblast in CGH ($P<0.005$ and $P<0.05$, respectively). FGF-5 mRNA was localized in the middle portion of connective tissue. FGF-7 mRNA was also identified in fibroblasts and mast cells. In conclusion, FGF-5 and FGF-7 were produced excessively by fibroblasts in CGH. Considering their known functions, their expression in CGH is important for production of collagen and proliferation of fibroblasts.

Key words: Cyclosporin-A, Gingival hyperplasia, FGF-5, FGF-7

I. 서 론

치은 증식증은 구강 내에서 가장 흔히 관찰되는 질환으로 대부분의 경우 염증성 증식인 경우가 많다. 하지만 특정한 약제와 연관된 치은 증식증도 있는데, 이는 고혈압 치료제로 흔히 사용되는 calcium channel blocker나 장기이식 후에 면역억제제로 사용되는 cyclosporine A, 그리고 항경련제로 사용되는 phenytoin이다. 이들 약제는 그 특성 상 환자가 중단에 약제의 복용을 중단할 수 없다는 어려움이 있고 다른 대체 약물도 많지 않은 경우가 대부분이라 치은증식증이 치은 절제술 후에도 반복적으로 나타나는 경우가 많다. 이러한 반복적인 치은증식증은 치과 치료시에 많은 문제를 야기하며 특히 교정 치료나

보철치료에 많은 어려움을 초래한다.

이번 연구에서는 cyclosporin A에 의한 치은증식증과 염증성 치은증식증에서 다르게 발현되는 cytokine에 대하여 시행되었다. Cyclosporin A는 T형 림프구의 작용을 억제함으로써 면역억제 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다^{1,3}. Cyclosporin A에 의한 면역 억제는 두 가지 경로를 통하여 나타난다고 알려져 있고, 이는 CD95L과 관련된 경로와 RANKL과 연관된 경로이다^{4,5}. 이 중에서 CD95L과 관련된 경로는 일부 섬유아 세포의 세포 사멸을 유도할 수 있다⁶. 따라서, cyclosporin A를 투약 받고 있는 환자에서 CD95L의 작용이 억제되어 있을 것이며, 이로 인해 섬유아 세포의 수가 상대적으로 증가되어 있을 것으로 생각된다.

FGF-5와 FGF-7은 섬유아 세포에 대한 성장 인자이다. FGF-7은 섬유아 세포의 콜라겐 합성을 증가시킬 수 있으며, 상피세포에서는 세포분열을 촉진시킴으로서 상피층의 두께를 증가시킬 수 있다⁸. 그러나, FGF-7은 섬유아 세포에서는 세포분열을 촉진시키는 기능은 없다⁹. 이에 비하여 FGF-5는 섬유아 세포의 세포 분열을 촉진시켜 그 수를 증가시키는 기능이 있고 발생단계에서 FGF-6의 발현을 억제하면 FGF-5가 발현되는 데, 이때 간엽세포는 섬유아세포로 분화되는 것으로 알려져

김성곤

431-070 경기도 안양시 동안구 평촌동 896번지
한림대학교 성심병원 구강악안면외과

Seong-Gon Kim

Dept. of OMFS, Sacred Heart Hospital, Hallym University,
#896, Pyungchon-Dong, Dongan-Gu, Anyang city Kyoungkido,
431-070 Republic of Korea
Tel: 82-31-380-3870 Fax: +82-31-387-2475:
E-mail: epker@chollian.net

있다⁷⁾.

염증성 치은 증식의 경우 T형 림프구는 정상적인 기능을 가지고 있으므로, CD95L의 기능은 정상적이다. 따라서, Cyclosporin A에 의한 치은 증식과 염증성 치은 증식에서 T형 림프구의 영향을 받는 성장인자가 존재한다면 그 인자의 발현 양상이 두 집단에서 서로 다르게 나타날 것이다.

본 연구에서는 면역조직화학적 방법을 통하여 cyclosporin A에 의한 치은 증식과 염증성 치은 증식에서 FGF-5와 FGF-7의 발현 양상에 대해 조사하였다. 또한 in situ hybridization을 통하여 어떤 세포에서 FGF-5와 FGF-7의 mRNA가 존재하는지를 조사하였다. 이를 통하여 FGF-5가 FGF-7이 cyclosporin A에 의한 치은 증식증에서 과발현되는지를 먼저 밝히고, 기존의 문헌을 고찰하여 이들이 치은증식증에 어떻게 기여하는지를 토의해 보고자 한다.

II. 환자 및 방법

1. 환자

2000년 1월에서 12월까지 강남성모병원에 치은증식증으로 내원한 33명의 환자를 대상으로 하였다. 연령은 33세에서 70세까지였다. 11명(남성 8명, 여성 3명; 평균연령 54.5 ± 11.3)은 신장 이식 후 Cyclosporin A를 투약받고 있는 환자로 치은 증식의 소견을 보이는 환자들이었다(Cyclosporin A 유도 치은 증식군, 이하 CGH군). 22명(남성 13명, 여성 9명; 평균연령 45.4 ± 5.5)은 특별한 약제를 투여 받고 있지 않은 환자로 염증성 치은 증식으로 진단된 환자들이었다(염증성 치은 증식군, 이하 IGH군). 염증성 치은 증식군은 진단 또는 일반적인 치료 후 치은 조직을 얻었으며, cyclosporin A 유도 치은 증식군은 치은 절제술 및 치은 성형술시 치은 조직을 얻었다. 두 군 모두 시술 전후 항생제를 투여하였다. 얻어진 치은조직은 추후 이루어질 면역화학염색법과 in-situ법을 위하여 포르말린에 고정된 후에 파라핀에 포매하였다.

2. 면역조직화학적 검사

사람의 유전자를 기반으로 얻어진 FGF-5와 FGF-7의 단백질에서 peptide mapping을 시행하여 염소에 주입한 후 얻어진 polyclonal antibody를 사용하였으며, 이는 Santa Cruz Biotechnology Inc.(Santa Cruz, CA, USA)에서 구입하여 사용하였다. 면역화학검사를 위해 표본을 $4\mu\text{m}$ 두께로 절단하였다. 배양을 제외한 모든 과정은 실온에서 행해졌다. 면역화학 염색법은 Universal LSAB[®]+ Kits (Dako, Glostrup, Denmark)를 이용하여 시행하였는데, 방법은 제조사에서 제공한 지침서에 따라서 시행하였고 다음과 같다.

표본에서 파라핀을 제거하고 합수시킨 후 메탄올에서 7분간 3% 과산화수소로 처리하여 내재성 peroxidase를 차단하였다.

표본을 PBS로 세척한 후 10% 정상 가토 혈청에서 30분간 전배양을 시행하였다. 이 표본을 1차 항체와 함께 4°C 에서 하루 동안 배양하였다. 배양된 표본을 PBS로 다시 세척한 후 항염소면역단백질에서 60분간 배양하였으며, 이것을 다시 PBS로 세척한 후 streptavidine에서 30분간 배양하였다. 표본을 0.05% 3,3-diaminobenzidine과 0.03% hydrogen peroxide의 50mM Tris-HCl 완충액에 3분동안 담구어 발색시켰다. 역염색은 Mayer hematoxylin으로 시행하였다.

3. In situ hybridization

FGF-5 및 FGF-7에 대한 탐체의 제작을 위하여 인터넷 상의 NCBI site (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)에서 각각에 대한 mRNA 유전자 서열을 얻어 시발체를 디자인하였다. 시발체의 디자인은 다음과 같으며 일반적인 원칙에 준하여 하였고, 얻어진 PCR 산물의 유전자 서열을 조사하여 이들이 FGF-5 및 FGF-7의 mRNA에서 얻어진 PCR산물인지를 확인하였다. 얻어진 PCR 산물을 이용하여 digoxigenin으로 표지한 탐침의 제작은 DIG RNA Labeling Kit (Roche, Mannheim, Germany)를 이용하여 시행되었다.

RNAase가 존재하지 않는 상태로 준비된 슬라이드를 Xylene에 담가 파라핀을 제거한 후 에탄올로 합수시켰다. DEPC (diethyl-pyrocabonate)-PBS로 5분간 처리한 후 proteinase K (Dako, Glostrup, Denmark)에서 5분간 반응시켰다. 4% paraformaldehyde 용액으로 10분간 처리한 후, 0.2N HCl로 10분, DEPC-PBS로 5분, 0.1M TEA(triethanolamine)로 10분간 반응시켰다. 0.1M TEA + 0.25% acetic acid로 10분간 처리한 후 DEPC-PBS로 10분간 처리하였다. 이 사이에 hybridization 용액을 55°C 물 증탕에서 데운 후, DIG(digoxigenin) labeled RNA probe와 혼합하였다. 이를 슬라이드 위에 펄어트리고 hyperslip으로 덮은 후 주위를 봉하고, 55°C 습윤 상태에서 15시간동안 반응시켰다. 이를 50°C 물 증탕 상태에서 2xSSC 50% formamide 용액으로 30분간 반응시켰다. Hyperslip을 제거한 후, 50°C 물증탕에서 2xSSC 50% formamide 용액으로 30분간 반응시켰다. 이를 다시 상온에서 2xSSC로 10분간 처리한 후, blocking reagent (Roche, Mannheim, Germany)로 1시간 처리하였다. 슬라이드를 모두 꺼낸 후에 anti-DIG antibody (Roche, Mannheim, Germany)로 처리한 후 parafilm으로 표본을 덮은 후 8시간 이상 4°C 에서 반응시켰다. 이를 Tris (Roche, Mannheim, Germany)로 3회 세척하였다. Chromogen 용액은 1 ml pH 9.5 Tris (Roche, Mannheim, Germany) 용액과 2M MgCl_2 25 μl 를 혼합하여 만들었다. 9 μl 의 NBT(nitroblue tetrazolium salt) 용액과 7 μl 의 BCIP(5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate) 용액을 첨가하였다. 표본이 진한 푸른색을 띠 때까지 발색하였으며, 발색 후 Tris (Roche, Mannheim, Germany)에 EDTA (Roche, Mannheim, Germany)를 첨가한 용액으로 반응을 중단시켰다. 역염색은 methyl green (Sigma, St. Louis, U.S.A.)으로 10분간 시행하였다.

4. 면역조직화학 염색 결과의 판독과 통계 분석

FGF-5와 FGF-7의 염색 강도를 다음의 4군으로 나누었다. 즉, (0)군은 정상 구강 점막과 같은 염색 강도를 보이는 군으로 0점을 부여하였으며; (0.5)군은 정상 구강 점막보다 약간 강하게 염색되는 군으로 0.5점을 부여하였다.; (1)군은 정상 구강 점막보다 중등도 이상의 강도로 염색되는 군으로 1점을 부여하였으며; (2)군은 정상 구강 점막보다 심하게 염색되는 군으로 2점을 부여하였다. 슬라이드의 판독은 2명의 연구자가 blind로 시행하였고 결과는 independent sample t-test를 시행하여 두 집단 사이의 발현량에 있어서 통계적으로 유의할만한 차이가 있는지를 분석하였다.

Ⅲ. 결 과

면역조직화학적 검사 결과 FGF-5와 -7 모두 CGH군에서 발현되었고 정도는 미미하나 IGH군에서도 발현되었다(Table 1). 결합조직의 경우만 관찰할 경우 CGH군과 비교하여 (Fig. 1A, B),

IGH군의 어떤 표본에서는 발현이 거의 관찰되지 않는 경우도 있었다(Fig. 1B, D). FGF-5는 CGH군의 섬유아 세포와 혈관내피 세포에서 주로 발현되었다(Fig. 1A). FGF-7은 CGH군의 섬유아 세포, 혈관내피 세포에 이어서 상피세포에서도 발현되었다(Fig. 1C).

상피세포에서는 FGF-5의 발현은 관찰되지 않았고, FGF-7만 두 집단 모두에서 관찰이 되었는데, 발현 정도에 통계적으로 유의할만한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 섬유아 세포의 경우 FGF-5와 FGF-7를 모두 발현하였는데, 발현 정도를 보면 FGF-5의 경우 CGH군은 1.69±0.48이었고 IGH군의 경우 0.44±0.45였다(p<0.005). FGF-7의 경우에도 CGH군은 1.31±0.87이었고 IGH군의 경우 0.50±0.48로 통계적으로 유의할만한 차이가 인정되었다(p<0.05). 혈관내피세포에서의 발현의 경우, FGF-5에서 CGH군은 1.19±0.70이었고 IGH군의 경우 0.43±0.53으로 통계적으로 유의할만한 차이가 인정되었다(p<0.05). 하지만 FGF-7의 혈관내피세포에서의 발현은 두 집단 사이에 통계적으로 유의할만한 차이가 없었다.

In situ hybridization 결과 FGF-5는 상피에서 멀리 떨어진 부분

Table 1. FGF-5 and -7 expression intensity score[§] (mean ± standard deviation)

	FGF-5		FGF-7	
	CGH group (n=11)	IGH group (n=22)	CGH group (n=11)	IGH group (n=22)
Epithelial cell	0.00±0.00	0.00±0.00	0.25±0.42	0.33±0.52
Fibroblast	1.69±0.48*	0.44±0.45	1.31±0.87**	0.50±0.48
Endothelial cell	1.19±0.70**	0.43±0.53	0.67±0.82	0.22±0.67

(CGH: cyclosporin A induced gingival hyperplasia, IGH: inflammatory gingival hyperplasia)

§ 0; negative expression/ 0.5; faint expression/ 1; moderate expression/ 2; strong expression

*p<0.005, **p<0.05

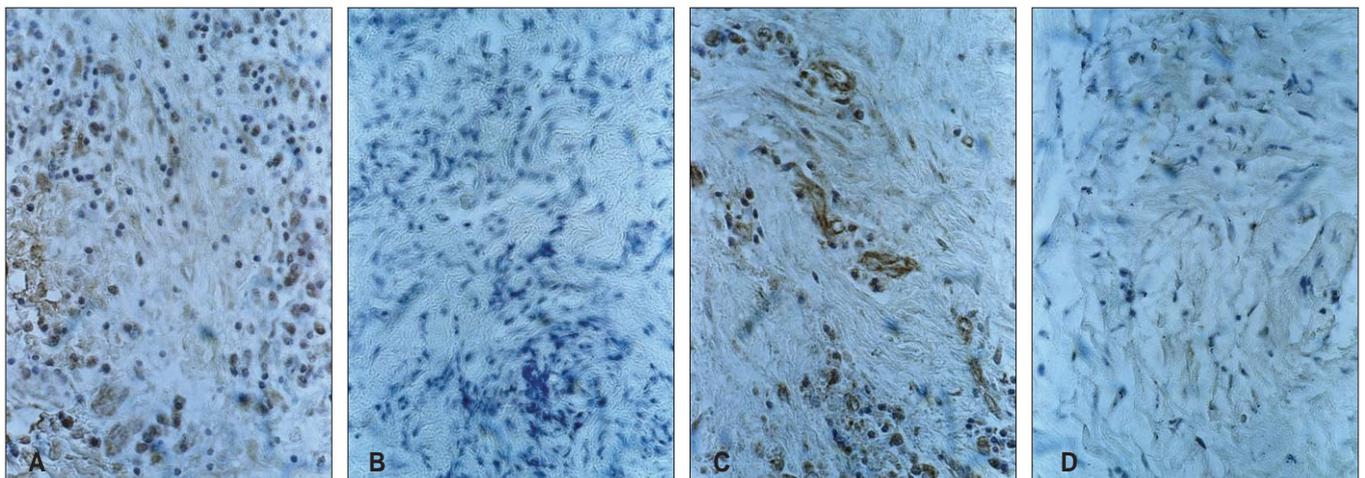


Fig. 1. Immunohistochemical findings. A. FGF-5 in the cyclosporin A induced gingival hyperplasia (×400). B. FGF-5 in the inflammatory gingival hyperplasia (×400). C. FGF-7 in the cyclosporin A induced gingival hyperplasia (×400). D. FGF-7 in the inflammatory gingival hyperplasia (×400).

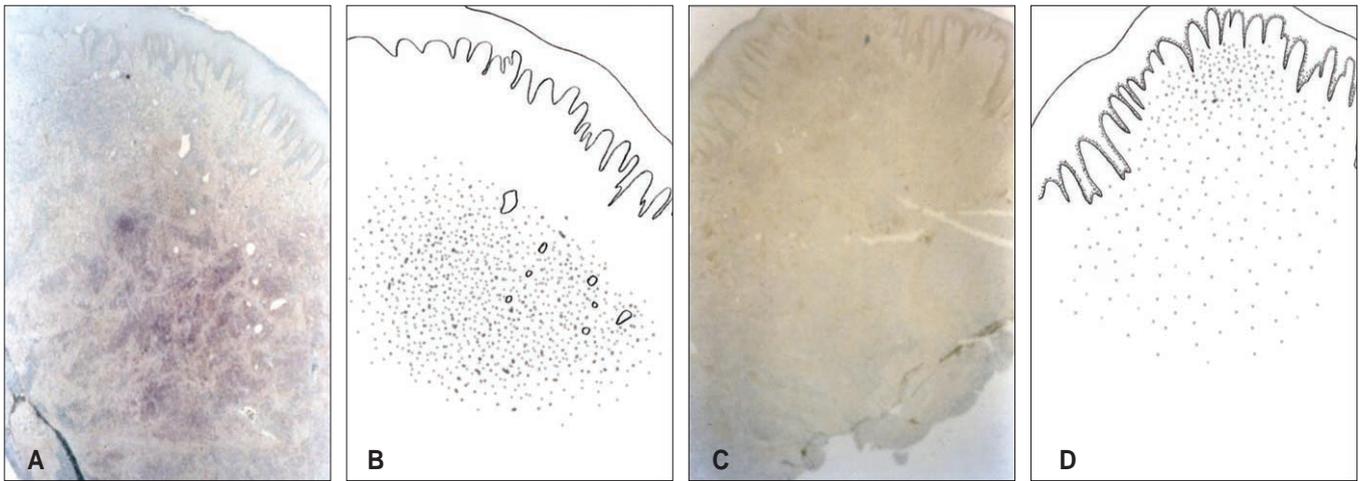


Fig. 2. In-situ hybridization. A, B. Localized FGF-5 mRNA in the middle of the connective tissue ($\times 25$). C, D. Diffusely distributed FGF-7 mRNA in the connective tissue and low portion in the epithelium ($\times 25$)

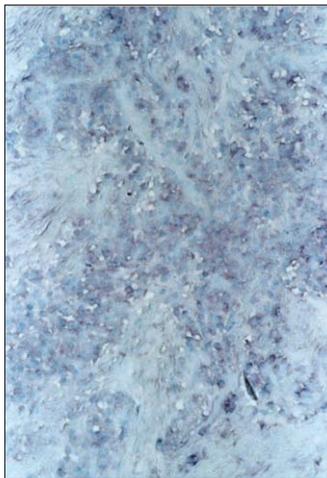


Fig. 3. FGF-5 mRNA was localized in the fibroblast in the middle of the connective tissue ($\times 200$).

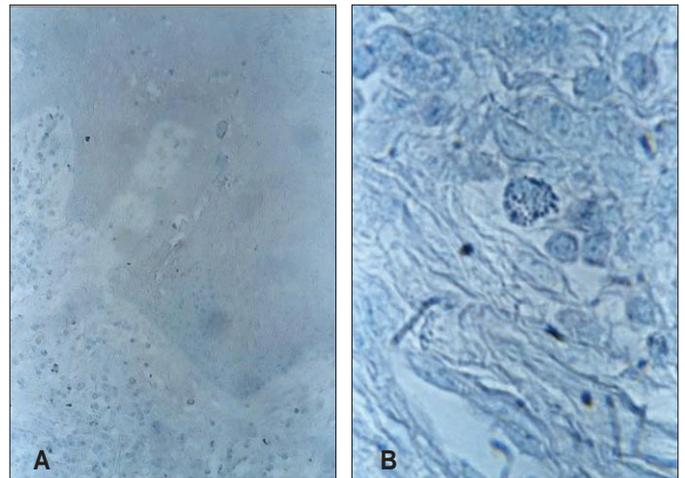


Fig. 4. A. FGF-7 mRNA was observed in the epithelial cell, fibroblast, and mast cell ($\times 200$). B. Mast cell showed high expression of FGF-7 mRNA ($\times 1000$).

의 섬유아 세포에서 주로 발현되었다(Fig. 2A, B). FGF-5의 발현 양상은 결합 조직의 중심부에 밀집되어 있었다(Fig. 3). 그러나, FGF-7은 결합 조직 전반에 걸쳐 발현되었다(Fig. 2C, D). FGF-7은 상피와 인접한 부위의 섬유아 세포와 비만세포에서 주로 발현되었다(Fig. 4A, B).

IV. 고 찰

Cyclosporin A는 친균성 대사물로 장기 이식 환자에서 거부 반응을 억제하기 위해 많이 이용한다³⁾. 이것은 주로 T형 림프구의 cytokine 생산을 억제함으로써 T형 림프구의 성장과 기능을 억제함으로써 면역 억제 작용을 하는 것으로 알려져 있다³⁾.

본 연구에서는 CGH군과 IGH군에서 FGF-5와 -7의 발현량과 발현양상에서 유의할만한 차이를 보였다. 발현량에서 FGF-5와 -7 모두 CGH군에서 유의할만큼 과발현되었다(Table 1; 각각 $P < 0.005$, $P < 0.05$). 하지만 CGH에서 FGF-5가 주로 발현되는 장소는 상피에서 떨어진 섬유아세포였고(Fig. 2A, B), FGF-7은 상피와 인접한 섬유아세포 및 비만세포에서 주로 발현되었다(Fig. 4A, B).

FGF-7은 구강 점막의 lamina propria에서 생산되어 주로 상피 세포에 대한 증식유도 유전자로 작용한다⁴⁾. FGF-7은 상피세포와 결합조직 간 신호 전달에 관여하여 상피의 증식과 분화에 관여한다고 알려져 있다⁴⁾. 본 연구에서도 CGH군 및 IGH군에서 FGF-7이 상피 세포뿐만 아니라 섬유아 세포에서도 발현되

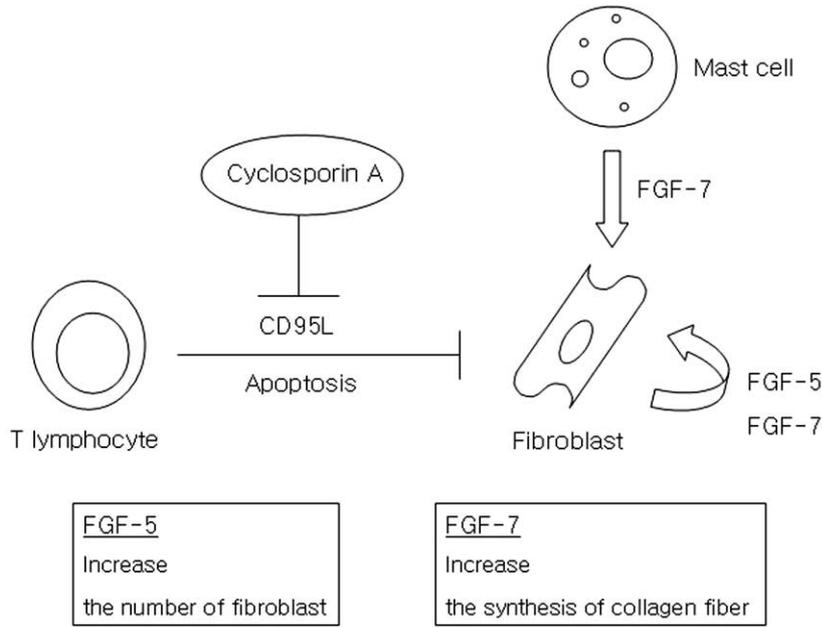


Fig. 5. Schematic drawings of suggested mechanism for the cyclosporin A induced gingival hyperplasia.

었다(Table 1). 실제로 과잉 증식한 반흔 조직이나 keloids에서는 FGF-7 유전자에 대한 억제 유전자의 결손이 발견되고 있다⁹⁾.

하지만 면역화학염색법 및 in situ hybridization 결과, FGF-7은 상피에 인접한 결합조직의 섬유아 세포와 비만세포에서 주로 발견되었다. 현재까지의 연구에 의하면 cyclosporin A 유도 치은 증식 표본에서 비만세포가 많이 발견되어 비만세포가 cyclosporin A 유도 치은 증식에 관여하는 것으로 추측되고 있다⁷⁾. 하지만 Ashara 들은 비만세포는 cyclosporin A 유도 치은 증식에서 2차적인 역할을 하고 있는 것으로 보고하였다¹⁰⁾. 최근에는 비만세포가 collagen 섬유 합성에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 밝혀지고 있다¹¹⁾. 본 연구의 결과 비만세포는 FGF-7을 분비하고 있으며, FGF-7이 교원섬유 합성을 증가시킴을 고려하면 비만세포의 교원섬유 합성증식은 FGF-7을 신호물질로 하여 이루어지는 것으로 보인다. FGF-7은 섬유아 세포에 의해서도 분비되는데, 이는 섬유아 세포의 교원섬유 합성을 증가시킨다⁷⁾. 즉, FGF-7은 collagen 합성을 증가시킴으로써 치은 증식에 관여하는 것으로 생각된다. 그런데 이러한 기전은 IGH군에도 동일하게 일어날 수 있으므로 CGH에서 관찰되는 섬유아세포의 과다한 형성을 모두 설명할 수는 없다. 비록 IGH군에는 비만세포의 다량 출현을 관찰할 수 없어서 CGH군처럼 많은 양의 FGF-7 발현을 기대하기는 힘들지만 이것이 염증성 치은 증식에 FGF-7이 아무런 기능을 하지 않고 있음을 의미하지는 않을 것으로 사료된다.

몇 가지의 cytokine은 특별한 수용체를 통하여 세포 사멸 기전에 관여한다. 이러한 것에는 TNF- α (tumor necrosis factor- α), Fas ligand 등이 있는데, 이들은 주로 대식세포와 T형 림프구에서

분비된다¹²⁾. 특별한 항체나 ligand를 Fas와 결합시키면 세포는 사멸과정을 거치게 된다¹³⁾. 세포 사멸 유도 수용체인 CD95 (Fas/Apo-1)와 CD95 ligand(CD95L/Fas L)간의 상호작용은 세포 사멸 기전에서 매우 중요하다⁵⁾. Ortiz 들은 TNF- α 와 agonistic anti-Fas antibodies가 신장의 섬유아 세포에서 시간과 농도에 따라 세포 사멸을 유도한다고 보고하였다¹²⁾. 또한 Jelastka 들은 섬유아 세포에서 Fas가 강하게 발현된다고 보고하였고, Fas가 강하게 발현되는 것은 세포 사멸이 잘 일어날 수 있다는 것을 의미한다고 하였다¹⁴⁾. Fas(CD95/Apo-1)는 다양한 세포의 표면 수용체로 세포의 사멸을 유도한다⁵⁾.

따라서, Cyclosporin A에 의한 치은 증식에서 다음과 같은 가정을 할 수 있다(Fig. 5). 즉, Cyclosporin A는 T형 림프구의 활성을 억제하기 때문에 세포 사멸 기전에 관여하는 Fas ligand의 분비가 저하될 것이다. 이로 인해 Cyclosporin A를 투여한 경우 섬유아 세포에 대한 세포 사멸 신호가 차단되어 섬유아 세포의 수가 증가할 것이다. 이는 FGF-5의 과발현으로 나타날 것이며 새로이 생성된 섬유아 세포가 교원섬유의 합성을 시작하면 이는 FGF-7의 발현을 통하여 증가되며 밀집된 비만세포에서 만들어지는 FGF-7은 섬유아세포에서 교원섬유의 합성을 더욱 증가시킬 것이다.

FGF-5는 섬유아 세포의 증식을 유도할 수 있다⁸⁾. 섬유아 세포의 수는 FGF-5에 의해 autocrine manner로 조절될 것이다. 그러나, Cyclosporin A 유도 치은 증식의 경우 이 조절 기전에 장애가 발생한 것으로 생각된다. 실제로 In vitro 상에서 cyclosporin A 투여 시 섬유아 세포의 수가 증가한다는 보고가 있다¹⁰⁾. CGH군에서 섬유아 세포의 증식은 상피세포의 영향을 받지 않는 것으

로 생각된다. *In situ* hybridization 결과 FGF-5는 상피와 멀리 떨어진 결합조직의 심부에서 주로 발현되었기 때문이다. FGF-5의 섬유아 세포에 대한 세포분열 촉진 효과와 주된 발현 부위가 결합조직 심부인 것으로 보아, 정상치은에서도 새로운 섬유아 세포는 결합조직의 심부에서 공급되는 것으로 생각된다. 이것은 섬유모 세포군은 상피세포와의 상호 작용없이 결합조직에서 조절된다는 것을 암시한다. 결국, 결합조직 내 섬유아 세포의 수는 T형 림프구와의 상호작용에 의해 조절되는 것으로 생각된다(Fig. 5).

본 연구에서 FGF-5와 -7이 IGH군에 비해 CGH군에서 강하게 발현되었다. FGF-5와 -7의 과발현은 cyclosporin A에 의한 것으로 추정되며, 이들이 이전의 문헌에 따르면 치은 증식에 관여하는 것으로 보인다. 그러나, FGF-5와 -7의 발현 기전과 발현에 영향을 미치는 다른 부가적인 요소가 존재할 가능성도 있으며, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and molecular immunology. W.B.Saunders company. 1991:165.
2. Kronke M, Leonard WJ, Depper JM, Arya SK, Wong-Staal F, Gallo RC, et al: Cyclosporine A inhibits T-cell growth factor gene expression at the level of mRNA transcription. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:5214-5218.
3. Shevach EM: The effects of cyclosporin A on the immune system. Ann Rev Immunol 1985;3:397-423.
4. Partridge M, Kiguwa S, Luqmani Y, Langdon JD: Expression of bFGF, KGF and FGF receptors on normal oral mucosa and SCC. Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;32B:76-82.
5. Garrone P, Neidhardt EM, Garcia E, Galibert L, van Kooten C, Banchereau J: Fas ligation induces apoptosis of CD40-activated human B lymphocytes. J Exp Med 1995;182:1265-1273.
6. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al: OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature 1999;397:315-323.
7. Mariani G, Calastrini C, Carinci F, Bergamini L, Calastrini F, Stabellini G: Ultrastructural and histochemical features of the ground substance in cyclosporin A induced gingival hyperplasia. J Periodontol 1996;67:21-27.
8. Clase KL, Mitchell PJ, Ward PJ, Dorman CM, Johnson SE, Hannon K: FGF-5 stimulates expansion of connective tissue fibroblast and inhibits skeletal muscle development in the limb. Dev Dyn 2000; 219: 368-380.
9. Werner S, Peters KG, Longaker MT, Fuller-Pace F, Banda MJ, Williams LT: Large induction of keratinocyte growth factor expression in the dermis during wound healing. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 6896-6900.
10. Asahara Y, Nishimura F, Yamada H, Naruishi K, Kataoka M, Kido J, et al: Mast cell are not involved in the development of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia : A study with mast cell-deficient mice. J Periodontol 1990; 71: 1117-1120.
11. Berton A, Levi-Schaffer F, Emonard H, Garbuzenko E, Gillery P, Maquart FX: Activation of fibroblast in collagen lattices by mast cell extract : a model of fibrosis. Clin Exp Allergy 2000; 30: 485-492.
12. Ortiz A, Lorz C, Gonzalez-Cuadrado S, Garcia del Moral R, O' Valle F, Egidio J: Cytokines and Fas regulate apoptosis in murine renal interstitial fibroblast. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1845-1854.
13. Garrone P, Neidhardt E, Garcia E, Galibert L, van Kooten C, Banchereau J: Fas ligation induces apoptosis of CD40-activated human B lymphocytes. J Exp Med 1995; 182: 1265-1273.
14. Jelaska A, Arakawa M, Broketa G, Korn JH: Heterogeneity of collagen synthesis in normal and systemic sclerosis skin fibroblasts. Increased proportion of high collagen-producing cells in systemic sclerosis fibroblasts. Arthritis Rheum 1996; 39: 1338-1346.
15. Wolf G, Thaiss F, Stahl RA: Cyclosporine stimulates expression of transforming growth factor-beta in renal cells. Possible mechanism of cyclosporines proliferative effects. Transplantation 1995; 60: 237-241.
16. Bartold PM: Regulation of human gingival fibroblast growth and synthetic activity by cyclosporin-A in vitro. J Periodont Res 1989; 24: 314-321.