

유리규산분진에 폭로된 흰쥐의 폐포대식세포에 있어 아라키돈산 대사산물의 변화

가톨릭 의과대학 산업의학센터

임 영·윤 임 중

= Abstract =

Changes of Arachidonic Acid Metabolites in Silica-Exposed Alveolar Macrophage of Rats

Young Lim, M.D. and Im Goung Yun, M.D.

Catholic Industrial Medical Center, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background: The alveolar macrophage may metabolize arachidonic acid through cyclooxygenase- and lipoxygenase- catalyzed pathways to produce a variety of metabolites of arachidonic acid. The production of these metabolites of arachidonic acid may enhance the defensive ability of the challenged lung. However, continued stimulation with the consequent production of proinflammatory metabolites of arachidonic acid, may ultimately enhance the disease process by contributing to chronic bronchoconstriction, fibrosis, and the persistent release of toxic oxygen species. Silicosis is an example of a disease process resulting from chronic exposure of the lung to foreign particles. This study was carried out to evaluate the changes of arachidonic acid metabolites from macrophages in experimental silicosis.

Methods: We measured PGE₂ and LTB₄ in cultured macrophages taken from rats by radioimmunoassay at 24 and 48 hours after stimulation by silica dust, natural carbon dust, lipopolysaccharide, calcium ionophore (A23187) and medium (RPMI) as a control. For the experimental silicosis, 50 mg silica in 0.5 ml saline was administered intratracheally into the rat and grown to 20 weeks and measured PGE₂ and LTB₄ in the cultured macrophages lavaged from that rat. The used stimulants were the same as above.

Results:

- 1) The amount of PGE₂ in the cultured macrophages from normal rat was significantly decreased in the group which was stimulated with silica dust for 48 hours compare with control non-stimulated group.
- 2) In the experimental silicosis group, PGE₂ release in cultured macrophages after 48 hours incubation with silica and natural carbon dust tended to be lower than those of non-stimulated group.
- 3) There were marked changes of LTB₄ in the groups of normal rats which were incubated with silica for 24, 48 hours and natural carbon for 48 hours compared with non-stimulated group.
- 4) In the experimental silicosis group, the release of LTB₄ was significantly increased macrophages cultured with silica and natural carbon dust after 24 and 48 hours incubation compared with non-stimulated group.

Conclusion: The results of these studies suggest that the in vitro exposure of rat alveolar macrophage to silica and coal dust results in an alteration in alveolar macrophage metabolism of arachidonic acid that may promote an inflammatory reaction in lung tissue.

Key Words: PGE₂, LTB₄, alveolar macrophages, silicosis

본 논문은 1991년도 산업보건협회 연구비의 보조로 이루어 졌음.

서 론

진폐증은 공기중에 있는 호흡성 분진을 흡입함으로써 발생하는 폐의 조직반응을 의미하는데¹⁾ 흡입된 분진의 종류, 병리학적 변화 또는 흉부 사진상 진폐증의 진행 정도에 따라 여러가지 유형으로 구분한다. 우리나라에서는 탄광 근로자에서 발생하는 탄광부 진폐증이 주종을 이루고 있으나 근래 공업화가 진행됨에 따라 각종 제조업 근로자에서 발생하는 진폐증이 점차 증가하고 있다. 이는 가속화 되어가는 산업화와 분진 폭로자의 다양화에 의한 것으로 생각되어진다. 이와 같은 추세는 앞으로도 계속될 것으로 예상됨으로 진폐증에 관한 연구는 과거와 같이 탄광부 진폐증이나 규폐증에 국한되지 말고 보다 포괄적인 방법으로 이루어져야 할 것이다. 주지하는 바와 같이 진폐증은 일종의 염증 반응으로 시작하여 비가역적인 폐조직의 섬유화를 유발하는 특징을 가지고 있으며 이에 따라 여러 연구에서 실험 규폐증을 이용하여 질환의 병태 생리를 규명하려는 노력, 즉 분진의 종류, 분진의 폭로기간에 따른 조직섬유화의 정도와 세포학적인 변화, 교원질의 정량 그리고 폐조직에 치명적인 해를 미칠 것이라고 알려진 유리산소 반응기에 관한 연구가 관심을 모으고 있다^{2,3)}.

그러나 최근 분진에 폭로되었을때 초기에 일어나는 독성과 이를 조절하는 물질에 관한 연구 즉, 분진에 의한 염증반응에 있어 각종 세포막에 풍부히 존재하는 인지질이 생체반응에 중요한 조절물질로서 작용함이 알려져, 대식세포나 호중구 또는 섬유모세포에서 생산하는 prostaglandin이나 leukotriene 등 대사산물의 측정을 통하여 질환의 진행정도를 파악하려는 노력이 계속되고 있으나 아직 명백한 결론을 얻지 못하고 있다.

본 연구는 시험관내 세포를 유리규산으로 자극시켰을 때 변화할 수 있는 아라키돈산의 대사산물을 측정하여 초기 진폐증의 병태 생리를 알아보기 위하여 시도하였다.

대상 및 방법

1. 진폐증 유발 방법과 기관지폐포세척과 세포처리 방법

1) 대조군은 체중 250~300 그램의 정상 흰쥐 (Sprague-Dawley) 8마리를 대상으로 ketamine(25 mg/kg)을 근육주사하여 전신마취 시킨 후 경부를 절개하여 기관을 노출시킨 다음 정맥도자(14번)를 우측기관지에 삽입하여 생리식염수 0.3 ml/g로 기관지폐포세척을 실시하였다. 회수된 기관지 폐포세척액은 거즈를 통과시켜 점액을 여과한 후 원심분리(400 g×12분, 4°C)하여 세포만을 HBSS용액(Calcium, Magnesium free)에 10⁶ 개/ml로 희석하였으며 hemocytometer로 상피세포를 제외한 세포를 300개까지 세어 폐포대식세포가 90% 이상인 것을 실험에 사용하였고 그 이하인 것은 대상에서 제외하였다.

이 폐포대식세포를 HBSS에 10⁶개/ml로 적정하여 24 well plate에 각 well당 1ml씩 분주하여 lipopolysaccharide (E. coli) 1 mg/ml, silica 0.5 mg/ml, natural coal dust 5 mg/ml으로 자극시켰으며 무자극균은 배지(RPMI)만을 첨가하여 용량을 맞추어 모두 이산화탄소 배양기(37°C)에서 배양하여 24시간과 48시간 경과후 PGE₂와 LTB₄를 측정하였다.

2) 실험군으로 흰쥐 8마리에게 ketamin(25 mg/kg)을 근육 주사하여 전신마취 시킨후 경부절개하여 기도내에 생리적 식염수에 잘 섞은 유리규산 50 mg(sigma제)을 주사기로 주입하였다. 주입후 마취에서 깨어난 것을 확인하고 20주까지 기른후 전술한 바와 같이 기관지폐포세척술을 시행하여 폐포대식세포를 수거하였으며 역시 같은 방법으로 자극제 및 배지만을 추가한 상태로 세포를 배양하여 24시간 및 48시간 경과후 PGE₂와 LTB₄를 측정하였다.

2. 방사선동위원소(¹²⁵I)를 이용한 PGE₂의 측정

PGE₂는 전술한 세포배양액을 400 g, 15분간 원심분리하여 상층액만을 모은후 PGE₂(¹²⁵I) kit (Amersham, USA)을 사용하여 측정하였는데, 이러한 방법으로는 1.25~160 pg/tube의 측정이 가능하며 이는 표준 시료 방사능 수치(cpm)표준곡선을 이용하여 계속하였다. 모든 시료는 2배수로 준비하여 감마 계수기로 측정하였고 실험에서 나타난 결과는 10⁶개 세포당 nanogram으로 표시하였다.

3. 방사선 동위원소(³H)를 이용한 LTB₄의 측정

같은 방법으로 LTB₄(³H) kit (Amersham, USA)를 사용하였고, 측정범위는 1.6~200 pg/tube로 2배수의

Table 1. The Change of PGE₂ Released from Alveolar Macrophages of Control and Experimental Silicosis According to the Various Stimulants (ng/10⁶ cells)

Stimulants	Control		Exp. silicosis	
	24 hrs.	48 hrs.	24 hrs	48 hrs
None	0.3 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.8 ± 0.4
LPS	2.7 ± 0.8*	6.0 ± 1.5*	1.6 ± 0.1*	5.5 ± 1.6*
A23187	0.5 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.9 ± 0.4*
Silica	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.4*	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2*
NC	0.4 ± 0.2	0.7 ± 0.6	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.2*

* p < 0.05 (compared with non-stimulated) by paired t-test

Table 2. The Change of LTB₄ Released from Alveolar Macrophages of Control and Experimental Silicosis According to the Various Stimulants (ng/10⁶ cells)

Stimulants	Control		Exp. silicosis	
	24 hrs.	48 hrs.	24 hrs.	48hrs.
None	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.3
LPS	0.4 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.1
A23187	7.1 ± 0.5*	12.3 ± 2.0*	6.0 ± 0.5*	40.0 ± 5.2*
Silica	5.1 ± 0.5*	10.2 ± 1.2*	2.4 ± 0.3*	9.8 ± 0.5*
NC	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.2*	1.2 ± 0.3*	1.8 ± 0.4*

* p < 0.05 (compared with non-stimulated) by paired t-test

시료를 베타 계수기로 측정하였으며 그 결과는 nano-gram/10⁶ cells로 표시되었다.

4. 유의성 검정

각 군간의 통계학적 유의성은 Student's paired t-test로 검정하였다.

결 과

1. Prostaglandin E₂의 변화

시험관 내에서 배양된 폐포대식세포에서 PGE₂의 변화는 몇가지 종류의 자극에 따라 Table 1과 같이 변화하였다. 즉 정상 환경 대식세포에서 무자극군은 배양후 24시간과 48시간에서 각각 0.3±0.2, 1.0±0.2 ng/10⁶ 세포인데 반하여 lipopolysaccharide (LPS)군에서는 2.7±0.8, 6.0±1.5 ng/10⁶ 세포로 유의하게 증가하였고, 유리규산군은 0.2±0.1, 0.5±0.4 ng/10⁶ 세포로 48시간군에서 유의한 감소를 나타냈다. 그 이외 Cal-

cium Ionophore (A23187)와 자연산 석탄분진 투여군에서는 24시간과 48시간에 있어 0.5±0.4, 1.1±0.3, 0.4±0.2, 0.7±0.6 ng/10⁶ 세포로 무자극군에 비하여 큰 변화를 보이지 않았다.

한편 유리규산을 경기관지로 투여한 후 20주가 경과하여 규폐증을 유발시킨 쥐의 폐포대식세포에서 PGE₂ 측정결과, LPS에 대하여는 역시 무자극군의 0.2±0.1, 0.8±0.4 ng/10⁶ 세포에 비하여 뚜렷한 증가(1.6±0.1, 5.5±1.6 ng/10⁶ 세포)를 보였고, 유리규산과 자연산 석탄분진의 48시간군에서는 각각 0.4±0.2, 0.4±0.2 ng/10⁶ 세포로 유의한 감소를 보였으나 24시간군에서는 0.3±0.2, 0.4±0.3 ng/10⁶ 세포로 뚜렷한 변화를 보이지 않고 A23187에 대하여도 0.4±0.2, 0.9±0.4 ng/10⁶ 세포로 무자극군에 비하여 유의한 변화는 없었다.

2. Leukotriene B₄의 변화

Table 2는 각종 자극에 대한 LTB₄의 변화를 보여 정상 환경 대식세포의 무자극군에서는 배양후 24, 48시간

에서 각각 0.6 ± 0.2 , $0.7 \pm 0.3 \text{ ng}/10^6$ 세포인 반면 A23187투여시에는 7.1 ± 0.5 , $12.3 \pm 2.0 \text{ ng}/10^6$ 세포로 현저한 자극효과를 보였다. 그리고 유리규산으로 자극한 군의 24시간, 48시간군, 그리고 자연산 석탄분진의 48시간군에서 LTB_4 는 각각 5.1 ± 0.5 , 10.2 ± 1.2 , $1.0 \pm 0.2 \text{ ng}/10^6$ 세포로 무자극군에 비하여 유의하게 증가하였다. 자연산석탄분진 투여후 24시간군에서는 $0.8 \pm 0.4 \text{ ng}/10^6$ 세포로 무자극군에 비하여 유의한 변화가 없었다.

유리규산 투여후 20주가 경과한 실험규폐증 쥐의 폐포대식세포에서 A23187투여시 LTB_4 는 24, 48시간후의 6.0 ± 0.5 , $40.0 \pm 5.2 \text{ ng}/10^6$ 세포로 무자극군의 0.8 ± 0.2 , $1.0 \pm 0.3 \text{ ng}/10^6$ 세포에 비하여 뚜렷이 증가하였고, 유리규산 자극후의 2.4 ± 0.3 , $9.8 \pm 0.5 \text{ ng}/10^6$ 세포와 자연산 석탄분진 투여후 24, 48시간후의 1.2 ± 0.3 , $1.8 \pm 0.4 \text{ ng}/10^6$ 세포에서도 역시 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였다. LPS투여군은 배양후 24, 48시간에서 0.5 ± 0.1 , $0.8 \pm 0.1 \text{ ng}/10^6$ 세포로 무자극에 비하여 큰 변화를 관찰할 수 없었다.

고 안

과거에는 폐장내의 대식세포를 이물질의 탐식능으로만 평가하였으나 최근에는 염증 및 면역반응의 매개 뿐 아니라 자체의 항원처리 과정이나 각종 효소 및 cytokine의 생성과 조절에 중요한 목표세포로 알려졌다⁴⁾.

즉 폐포대식세포는 폐장내에 존재하는 세포의 90% 이상을 차지하며 이물질에 대하여 탐식작용을 하는 동시에 이에 의한 산소 유리기를 방출하고 세포막에 풍부한 phospholipase A₂의 작용으로 아라키돈산 대사물질을 세포외로 유리시키는데 이는 폐장내로 유출되어 순환하는 다형핵 백혈구와 함께 폐의 대사과정을 유지하는데 매우 중요한 역할을 한다⁵⁾. 본 연구에서 저자들은 여러 가지 자극제를 사용하여 아라키돈산의 cyclooxygenase와 lipoxigenase pathway의 중간산물인 prostaglandin E₂와 leukotriene B₄의 변화를 관찰하였다. PGE₂는 섬유모세포로부터 다량 생산되며 대식세포에서도 일부 유리된다고 알려져 있으며⁶⁾, fibronectin⁷⁾이나 interleukin-1^{8,9)}, tumor necrotic factor⁹⁾의 분비를 조절하여 섬유화의 억제작용을 한다고 보고된 바 있다. 또한 leukotriene B₄는 강력한 기관지 수축작용이 있으며

respiratory burst에 관여하여 칼슘 의존성 반응성 산소 유리기의 생성에 직접 관계할 것으로 생각되나¹⁰⁾ 아직 밝혀진 바는 없다. 한편 lipopolysaccharide는 cyclooxygenase pathway만을 선택적으로 자극시켜 PGE₂를 증가시키는데 반하여 A23187은 lipoxigenase pathway의 선택적인 활성제로 LTB_4 의 생성을 자극시킨다고 보고되어¹¹⁾ 본 실험에서도 PGE₂와 LTB_4 의 측정에 있어 특이도와 민감도를 알아보기 위하여 사용되었다. 따라서 아라키돈산 중간산물의 측정은 이들이 염증반응을 비롯하여 섬유화 그리고 면역반응의 생물학적 반응을 매개하는 조절능을 평가하는데 있어 중요하다고 생각되며, 이전의 여러 연구에서도 사람의 폐포대식세포에 여러가지 방법으로 자극을 가한 후 아라키돈산 대사물질을 측정하는 바 있으나 대부분의 경우 cyclooxygenase 또는 lipoxigenase pathway에 제한하여 결과를 보고하였다. 본 실험에서 대식세포를 유리규산과 석탄분진으로 자극시켜 그에 대한 반응을 관찰한 것은 PGE₂나 LTB_4 의 생성이 단순한 분진의 탐식작용에 의한 것인지 또는 각 분진의 특이한 세포독성에 의한 것인지 알아보기 위함이었다.

한편 Baud등¹²⁾은 LTB_4 은 산소 유리기를 증가시키지만¹³⁾ PGE₂는 이의 생산을 감소시킨다고 하였고, Metzger등¹⁴⁾은 PGE₂가 섬유화의 중간조절물질로서 용량에 비례하여 섬유모세포 증식을 억제한다고 보고하였다. 석면섬유는 phospholipase A₂(PLA₂)를 자극시키고 PGE₂를 분비한다는 것이 알려져 있고¹⁵⁾ 특히 William¹⁶⁾은 chrysotile섬유로 처리한 대식세포로부터 LTB_4 의 분비가 증가된 것을 보고한 바 있다.

유리규산을 이용한 실험 진폐증에서 아라키돈산의 중간산물인 PGE₂와 LTB_4 의 변화를 관찰하기 위하여 본 저자들은 in vitro로 폐포대식세포 배양시 유리되는 이들 물질을 방사선 동위 원소법을 이용하여 측정하였다. 즉 일반적인 자극제인 LPS, A23187, 유리규산분진, 그리고 모탄광에서 채취하여 분쇄한 자연산 석탄분진을 혼합하여 폐포대식세포를 배양시킨 결과 유리규산분진 자극시에는 LTB_4 가 상당히 증가 하였으나 PGE₂는 대조군에 비하여 오히려 감소되었다. 이러한 경향은 자연산 석탄분진 투여군에서 미약하게나마 같은 결과를 보이는 바 이는 자연산 석탄분진내에 일부 섞여 있는 유리규산에 의한 것으로 추측되었다. 생쥐복강내 대식세포, 사람 혈액의 단구 또는 중성구에서도 모두 유사한 결과를 보

였는데 이는 다른 보고^{17,18)}와 일치하였다. 한편 본 실험에서 사용한 세포는 기관지폐포 세척액내의 것으로 Giemsa염색으로 대식세포가 90%이상인 경우만 취하여 배양하였는데, 실험규폐증군은 중성구가 10%이상을 차지하는 경우가 빈번하였으며 이는 주지하는 바와 같이 유리규산으로 인한 보체(C5a fragment)활성화 및 중성구 화학주유성에 의한 반응일 것으로 생각되었다. Janos등¹⁹⁾에 의하면 특발성 폐섬유화 환자를 대상으로 기관지폐포 세척액에서 대식세포를 분리 배양한 결과 분리하지 않았던 성격과 큰 차이가 없음을 보고하였다.

그의 본 실험에서는 정상 흰쥐와 기도내 유리규산을 주입하여 실험진폐증을 유발시킨 흰쥐의 기관지 폐포세척액 내에서 대식세포에서의 반응이 다소 강하게 나타나는 경향을 보여 이미 기도를 통하여 주입, 흡수된 유리규산 분자의 독성에 의한 것으로 사료되었다. Monick 등²⁰⁾에 의하면 LPS에 의한 단핵세포의 자극결과 다량 생성된 PGE₂는 IL-1의 생산을 일부 억제시켜 교원질 합성을 감소시켰으며, 이러한 결과를 통하여 여러 signal transduction을 통한 PGE₂의 생산 증가를 유도시킬 경우 진폐증에 있어 장차 유발될 수 있는 폐 섬유화증을 어느정도 예방할 수 있을 것으로 생각되며 여기에는 폐섬유화증에 직접적으로 작용한다고 알려진 fibrogenic cytokine의 측정을 통한 연구가 추가되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 : 폐포대식세포에서 아라키돈산 대사산물의 생성을 자극하는 일부 인자에 의해서 지속적인 자극시 이와같은 자극으로 인해 생산된 아라키돈산 대사산물이 만성적인 기관지 수축과 섬유화, 계속되는 독성 산소기의 분비를 통하여 질환의 진행을 항진시키게 된다고 알려져 있고 또한 폐가 외부 물질에 만성적으로 폭로됨으로 인한 질환은 진폐증이 그 대표적인 예라고 할 수 있다. 그러므로 대식세포나 호중구 또는 섬유모세포에서 생산하는 prostaglandin이나 leukotriene등 대사산물의 측정을 통하여 진폐증의 질환의 진행정도를 파악하려는 노력이 계속되고 있으나 아직 명백한 결론을 얻지 못하고 있다. 본 연구는 시험관내에서 폐포대식세포를 유리규산으로 자극시 아라키돈산 대사산물의 측정을 통하여 섬유화 과정에 미치는 prostaglandin E₂와 leu-

kotriene B₄의 영향을 연구하기 위하여 시행되었다.

방법 : 쥐의 폐포대식세포를 유리규산분진, 자연산 석탄분진, Lipopolysaccharide, calcium ionophore 과 같은 자극제와 같이 배양하고 24, 48시간후 방사선 동위원소를 이용하여 PGE₂와 LTB₄를 측정하였다.

결과 :

1) 정상 흰쥐의 폐포대식세포에서 PGE₂는 유리규산 자극시 48시간에서 무자극군에 비하여 유의한 감소를 보였다.

2) 실험규폐증군의 폐포대식세포에서 유리된 PGE₂는 유리규산 및 자연산 석탄분진으로 자극시 48시간에서 무자극군에 비하여 유의하게 감소하였다.

3) 정상 흰쥐의 폐포대식세포에서 LTB₄는 유리규산 자극후 24시간 및 48시간, 그리고 자연산 석탄분진으로 자극시 48시간에서 무자극군에 비하여 유의한 증가를 보였다.

4) 실험 규폐증의 폐포대식세포에서 유리된 LTB₄는 유리규산 및 자연산 석탄분진 자극시 24시간 및 48시간에서 무자극군에 비하여 모두 유의하게 증가하였다.

결론 : 본 실험 결과 시험관에서 유리규산과 자연산 석탄분진에 폐포대식세포가 폭로시 폐에 염증반응을 항진시킬 수 있는 방향으로 아라키돈산 대사가 이루어짐을 알았고 이와같은 아라키돈산 대사의 변화가 진폐증의 병태생리에 중요한 인자로서 작용할 가능성이 있다고 하겠다.

REFERENCES

- 1) ILO. Guideline of the use ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis. Occupational Safety and Health Series, 22, Geneva, 1980
- 2) 김경아, 정장영, 오상용, 임현우, 노영만, 임영, 윤임중 : 자연산 석탄분진 및 유리규산분진 주입에 따른 흰쥐폐에서의 병리조직학적인 변화. 결핵 및 호흡기 질환 39(2):131, 1992
- 3) 박영우, 윤임중 : 실험적 진폐증에서의 분진의 종류, 투여량 그리고 관찰기간에 따른 폐조직의 변화. 1992 인쇄중
- 4) Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG: Inflammatory and immune process in the human lung in health and disease: Evaluation by bronchoalveolar lavage. Am J Pathol 97:149, 1979

- 5) Brown GP, Monik MM, Hunninghake GW: Amino acid metabolism. *Am J Physio* **254**:809, 1988
- 6) Jack AE, Kelvin G, Bruce F: Human alveolar macrophage and blood monocyte inhibition of fibroblast proliferation. *Am Rev Respir Dis* **138**:1595, 1988
- 7) Toshio O, Hiroki M, Youidri N, Toshihiki K, Surunu Y, Takeshi O: Regulatory effect of PGE₂ on fibronectin release from human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* **141**:965, 1990
- 8) Steven LK, Stephen WC, Sem HP: Prostaglandins as endogeneous mediators of interleukin-1 production. *J Immuno* **136**(1):186, 1986
- 9) Paul JAB, Nicole P, John JME, Wim AB: Spontaneous and stimulated release of TNF-alpha from blood monocytes of miners with coal worker's pneumoconiosis. *Am Rev Respir Dis* **138**:1589, 1988
- 10) Joseph PL, Richard ADL: Immunologically Mediated Pulmonary Disease, Philadelphia. JB Lippincott Company, 111-147, 1991
- 11) Marc PG, Gandace S: Inhibition of alveolar macrophage 5-lipoxygenase metabolism by auranofin. *Biochemical Pahrmacology* **38**(10):1589, 1989
- 12) Baud, Lancet, Raymond A: Reactive oxygen Species: Production and role in the kidney. *Am J Physiol* **251**:765, 1986
- 13) Helmut S: Oxidative Stress, London. Academic Press Inc 399-420, 1991
- 14) Metwger L, Raymond C, Sergle P, Pierre B: Decreased leukotriene B₄ of the production of oxygen intermediates by LPS-activated macrophages. *J Immuno* **127**(3):1109, 1981
- 15) Serge K, Arnole RB, Paul N, Thomas: Production of aminoacid metabolites by macrophage, exposed in vitro to asbestos, carbonyl iron particle or calcium ionophore. *Am Rev Respir Dis* **131**:625, 1985
- 16) William NR, William DT, Arnold RB: Cellular and molecular basis of the asbestos-related disease. *Am Rev Respir Dis* **143**:408, 1991
- 17) Edward AH, Denis DS, Mary EZ, Harry WD, Ermengilda M, Frederrick AK: Inhibition by prostaglandins of leukotriene B₄ released from activated neutrophils. *Cell Biology* **80**:4349, 1983
- 18) William HB, Nigel PH, Geraldine AM, Lesle GC: Auranofin stimulator LTA hydrolase and inhibits 5-lipoxygenase LTA syntheses activity of isolated human neutrophils. *Biochemical Pharmacology* **39**(7):1232, 1990
- 19) Janos EG, Gray WH, Ray LZ, Ronald GC: Regulation of the release of alveolar macrophage derived neutrophil chemotatic factor. *Am Rev Respir Dis* **121**:723, 1980
- 20) Monick M, Raymond C, Sergle P, Pierre B, Pieere B: Human alveolar macrophage suppress interleukin-1 (IL-1) activity via the secretion of prostaglandin E₂. *Am Rev Respir Dis* **135**:72, 1987
- 21) Michel L, Raymond C, Sergle P, Pierre A, Pieere B: Decreased leukotriene B₄ synthesis in smokers alveolar macrophge in vitro. *J Clin Invest* **77**:54, 1986