

흰쥐 기도의 섬모를 이용한 담배의 품질평가 연구

임흥빈 · 강영국¹⁾ · 문자영 · 손형옥 · 이영구 · 이동욱*

한국인삼연초연구원 생화학연구소실

¹⁾대전대학교 생물학과

(1998년 12월 5일 접수)

In Vitro Evaluation of Cigarette Smoke Quality Using Tracheal Ciliostasis of Rat

Heung Bin Lim, Young Kook Kang¹⁾, Ja Young Moon, Hyung Ok Sohn,
Young Gu Lee and Dong Wook Lee*

Laboratory of Biochemistry, Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Shinsung-Dong,
Yusung-Ku, Taejon 305-345, Korea

¹⁾Biology Department, Taejon University, Taejon 300-716, Korea

(Received December 5, 1998)

ABSTRACT : Long-term exposure of cigarette smoke or air pollutants to human can induce damages in the airway mucociliary function and can be closely related to the irritation and sputum formation in the respiratory system. This study was undertaken to investigate whether rat trachea can be used as a tool for evaluating the cigarette smoke quality. It was identified that, through the examination with inverted microscope, ciliary beating in 1 mm long cut of rat trachea ring was continued for at least 48 hours in saline solution at 25°C. The ciliostasis time in a KCN solution as a positive control was decreased with increasing the concentration of KCN. There were no significant differences in the ciliostasis time by body weight and individual variation of rats. Ciliotoxicity of whole smoke trapped in saline was not significantly changed by aging for more than 6 hrs. The ciliostasis time was in inverse proportion to the number of sample cigarettes applied. As moisture in the cigarette was increased, ciliostasis time was linearly increased. Therefore, these data indicate that the ciliotoxicity test using rat trachea *in vitro* can be applied to evaluate the cigarette smoke quality and to search factors for the irritation and sputum formation by cigarette smoke as well as air pollutants.

Key words : cigarette smoke, trachea, ciliotoxicity, the ciliostasis time

담배연기는 수많은 화합물로 이루어져 있으며 이화학적으로 매우 복잡한 혼합물이다. 연기중의 개개의 성분들의 총 함량은 사용된 잎담배의 종류,

등급 및 착엽위치와 첨가향료, 필터, 기공도, 공기 희석율 등 연기의 생성조건에 따라 달라질 수 있다. 담배연기의 조성은 제조담배의 특성과 맛을 결

* 연락처자 : 305-345, 대전광역시 유성구 신성동 302, 한국인삼연초연구원

* Corresponding author : Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, 302 Shinsung-dong, Yusung-ku, Taejon 305-345, Korea

정하는 중요한 요소이기 때문에 연기분석과 특성 구명은 담배의 품질평가에 있어서 매우 중요하다. 특히 타르, 니코틴, CO 등은 담배의 인체 안전성과 관련하여 중요한 품질지표로 이용되고 있으며 지금까지 확인된 연기성분의 수는 4000여종에 이르고 있다(Dube와 Green, 1982; Green과 Rodgman, 1996). 그러나, 연기성분의 화학적 분석 자체만으로는 담배의 품질평가는 물론 흡연이 인체에 미치는 영향, 특히 담배연기에 의한 호흡기의 자극성과 가래발생 원인을 추론하는 것은 한계가 있었다.

담배연기 중에서 반응성이 큰 성분이나 생체에 자극성이 있는 성분들은 대부분 기체상에 존재하기 때문에 정량분석이 매우 어려우며, 특히 이들 성분은 호흡기계의 중요한 방어수단인 섬모에 직접 작용하여 손상을 줄 수 있기 때문에 이들의 영향을 측정하는 방법은 제조담배의 품질을 평가하는데는 물론 흡연위생상 매우 중요하다. 기도내의 상피조직은 대부분 섬모세포와 점액분비세포로 이루어져 있으며 입자의 흡착과 점액분비, 배설 기능을 갖고 있다(Wanner 등, 1996). 섬모독성 물질에 의한 과도한 노출은 일시적으로 상피조직 내의 점액분비세포를 과 성장시키고 부정형 세포를 생성하며(Jones, 1977; Bolduc 등, 1981; Rogers와 Jeffery, 1986; Rutten 등, 1988), 하기도내의 분비세포도 증가시키는 것으로 보고되고 있다(Rogers, 1994). 따라서 점액분비 세포수의 증가는 과도한 점액을 분비하게 되고 이들이 담배입자와 함께 축적되어 가래가 형성되게 되며 섬모세포의 자정기능이 감소하게 된다(Richardson과 Peatfield, 1987).

과도한 흡연은 가래생성의 원인이 될 수 있다. 그러나 가래의 발생은 개인의 건강상태나 생활환경의 차이에 따라 각기 다를 수 있기 때문에 임상적인 실험이 아니고는 그 정도를 정확히 알 수 없다. 이와 관련하여 제조담배의 품질평가 시에도 흡연할때 나타나는 목자극이나 가래발생에 대하여 시각평가 외에는 적당한 방법이 없어 그 원인을 규명하거나 담배의 품질을 개선하는데 많은 어려움이 있다. 따라서 담배연기가 기도에 미치는 영향을 객관적으로 평가할 수 있는 방법의 정립이 필요하다.

현재까지 생체 내 혹은 생체 외에서 섬모운동의

속도나 섬모생존시간을 측정함으로써 약물을 포함한 화학물질 (Kucera 등, 1995; Luker 등, 1993; Jackowski 등, 1991), 바이러스 (Shemer-Avni와 Lieberman, 1995; Stephens와 Earley, 1991), mycoplasma(Debey와 Ross, 1994; Stadlander 등, 1993)가 기도 섬모의 기능에 미치는 영향과 가래생성의 메카니즘에 대해서 많은 연구가 이루어지고 있다. 따라서 본 연구는 담배연기가 기도의 섬모에 미치는 영향을 측정하여 이를 담배의 품질 평가에 응용할 수 있는 지를 검토하였다.

재료 및 방법

기도조직 적출

기도조직의 적출은 Donnelly 등 (1974)의 방법을 일부 수정하여 실시하였다. 즉 체중 200 g의 웅성 흰쥐(Sp. D.)를 마취시킨 후 목 부위를 절개하여 혈액이 오염되지 않도록 기도를 적출하고, 이를 약 1 mm간격씩 횡단면으로 잘라 5-7개의 ring 모양으로 절편하여 멸균된 생리식염수에 담그고 사용할 때까지 온도를 25 °C로 일정하게 유지하였다.

담배연기 포집

담배연기의 포집은 자동흡연장치로 30개의 담배를 연소하고 얻은 전 연기를 gas washing bottle을 이용하여 20 ml의 생리식염수에 포집하였다. 이때 시험담배의 시료선별은 흡인저항-평균중량법으로 하였으며 담배의 연소조건은 CORESTA 표준법에 따라 한 puff당 흡연시간은 2초, 흡입부피는 35 ml로 하였고 흡연주기는 58초로 하였다.

섬모생존시간 측정

기도조직의 절편 하나를 petri dish (∅ 5 cm)에 옮기고 포집한 담배연기용액 1.5 ml에 담근 후, TV monitor가 달려있는 도립현미경(Inverted microscope, Nikon, Eclipse TE300)으로 섬모운동을 관찰하면서 Donnelly 등 (1974)의 방법에 따라 섬모운동이 멈출 때까지 걸리는 시간을 측정하였다. 최적 조건을 설정하기 위하여 양성 대조군으로 KCN용액을 사용하였으며, 섬모운동이 약 10-20분 부근에서 멎을 수 있도록 담배의 개피수를 조절하였다.

한 종의 담배에 대하여 기도의 위치, 연기포집 등의 제반 조건별로 평균 12-16회 반복 실험하였다.

시제담배의 제조

담배연기가 섬모운동에 미치는 영향을 조사하기 위하여 시제담배를 제조하여 사용하였다. 시제담배를 제조하는데 사용된 재료품 및 원료 잎담배는 동일하게 하였으며 담배의 연중 타르함량은 7 mg 수준으로 하였다. 수분함량이 섬모운동에 미치는 영향을 조사하기 위하여 수분을 10.3%에서 15.4%까지 함유한 시제담배를 제조하였으며, 두 번째로는 보습제의 종류와 이들의 농도의 변화가 연기의 섬모독성에 미치는 영향을 검토하기 위하여 glycerol과 propylene glycol의 농도를 각각 2, 3, 4%까지 달리하면서 시제담배를 제조하였다.

통계 분석

섬모운동의 정지시간의 값은 초 단위로써 평균 ± 표준편차로 표기하였으며, 양성대조군 및 대조구의 시제담배와 시험용 담배의 상호비교는 spss software의 paired-samples T-test검정에 의하였으며, $p < 0.05$ 의 경우 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

결 과

최적조건 설정

연기성분이나 화학물질에 의한 기도 섬모의 손상정도를 정량적으로 평가할 수 있는 방법을 정립하는 데 있어서 중요한 것은 재현성과 용량의존성이다. 이를 위해 우선적으로 섬모 독성물질로 알려져 있는 KCN을 이용하여 농도에 따라 기도의 섬모운동에 미치는 영향을 조사하였다. KCN 용액의 농도를 증가시키면서 섬모운동이 정지될 때까지의 시간을 측정했을 때, 0.1%용액에서는 734 ± 158 초, 0.25%용액에서는 463 ± 84 초와 0.5%용액에서는 345 ± 97 초로 KCN 농도가 증가함에 따라 섬모운동 시간이 감소되는 것을 확인할 수 있었고 생물학적 방법으로는 매우 높은 재현성을 나타내었다(그림 1). 한편, KCN이 첨가되지 않은 생리식염수에서는 48시간이 지난 후에도 섬모운동이 처음

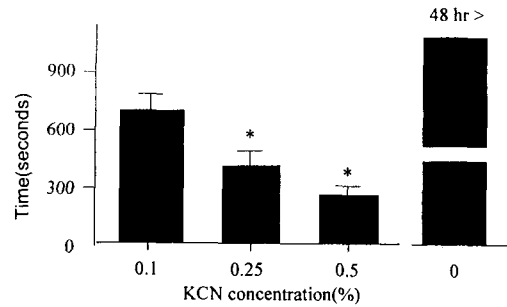


Fig. 1. Effect of KCN on the ciliostasis in rat trachea.

Table 1. Changes of tracheal ciliostasis according to body weight of rats

Body Weight (g)	Ciliostasis (sec)*
150	590 ± 87
200	599 ± 54
250	684 ± 108

*Ciliostasis is the mean value which obtained from five rats each with three replicates.

과 거의 같은 속도로 지속되었다. 이 실험결과를 바탕으로 하여 실험동물간의 오차요인을 줄이기 위하여 흰쥐의 몸무게의 차이에 따라 그리고 개체 차이에 따라 섬모운동의 정지시간이 달라질 수 있는가를 확인하였다. 표 1에서와 같이 몸무게가 150 g, 200 g과 250 g인 흰쥐를 대상으로 0.25%의 KCN용액에서 섬모운동이 정지될 때까지의 시간을 측정한 결과, 몸무게가 증가할수록 섬모운동시간이 약간 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 체중이 약 200 g되는 흰쥐를 대상으로 개체차이를 조사했을 때 0.25%의 KCN용액에서 섬모운동 정지시간은 개체간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2).

이 방법을 담배의 품질평가에 활용하기 위해 담배의 연소량에 대한 최적조건을 설정하였다. 즉, 시제담배의 개피수를 달리하면서 CORESTA 표준법에 따라 연소시켜 20 ml 생리식염수에 포집한 연기용액의 1.5 ml를 기도에 적용하여 섬모운동의 정지시간을 측정하였다. 그림 2에서와 같이 10개 피, 15개 피, 30개 피와 90개 피를 연소시켜 포집한

Table 2. Variations of tracheal ciliostasis by individual rat

Rats	Ciliostasis (sec)
Rat-1	584 ± 96
Rat-2	608 ± 87
Rat-3	634 ± 94
Rat-4	645 ± 76
Rat-5	592 ± 69

Rats with 200 g body weight were selected for the measurement of tracheal ciliostasis. Values are presented as mean ± SD of at least six replicates.

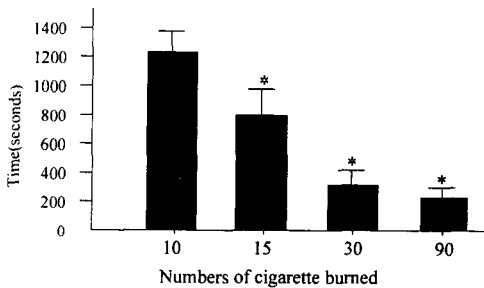


Fig. 2. Effect of the concentrations of cigarette smoke solution on ciliostasis in rat trachea. Various concentrations of cigarette smoke solution were prepared by burning 10 through 90 cigarettes according to the method described in Materials and Methods.

연기용액에서 섬모운동의 정지시간은 각 1203 ± 145, 814 ± 110, 304 ± 77과 231 ± 52초로써, 연소시킨 담배의 개피수가 증가함에 따라 섬모운동의 정지시간이 짧아지는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 1회 측정시 소요되는 시간을 20분 이내로 설정하기 위하여 담배연소 개피수를 시제담배의 경우 30 개피로 정하였다.

담배의 수분함량이 연기의 섬모독성에 미치는 영향

담배연기가 기도 섬모에 미치는 영향 중에서 각초의 수분함량은 매우 크다고 할 수 있다. 그 이유는 담배연기 중에 존재하는 연기성분 중에 acrolein과 같은 수용성 알데히드는 섬모운동에 큰 영향을 미치는 물질로서 이들은 타액이나 점액분비물에 잘 녹기 때문에 각초의 수분함량이 높을수록

Table 3. Effect of aging of cigarette smoke solution on ciliostasis of rat trachea

Aging of Smoke Solution (hr)	Ciliostasis (sec)
0	581 ± 87
3	604 ± 96
6	558 ± 113

Values are presented as mean ± SD of at least six replicates.

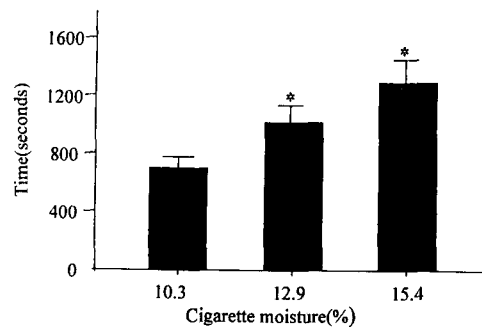


Fig. 3. Effect of cigarette moisture on the ciliostasis in rat trachea. *Significantly different from 10.3% of cigarette moisture (P<0.01).

기도에 도달하는 양은 줄어들게 된다(Petterso 등, 1982). 시제담배에 각초의 수분함량을 10.3%에서 15.4%로 조절하면서 섬모운동에 미치는 영향을 조사하였다. 그림 3에서와 같이 각초의 수분함량이 10.3%, 11.9%, 12.9%와 15.4%일 때 각각 섬모운동 정지시간은 709 ± 97초, 759 ± 66초, 949 ± 154초와 1328 ± 255초이었다. 즉 각초의 수분함량이 높을수록 담배연기의 섬모독성은 낮았다.

보습제가 연기의 섬모독성에 미치는 영향

담배 각초의 수분유지를 위해서 일반적으로 glycerol과 propylene glycol(PG)과 같은 보습제가 사용되고 있다. 시제담배에 두종의 보습제를 2%에서 4%까지 변화시키면서 담배연기에 의한 섬모운동 정지시간을 측정하였다. 표 4에서와 같이 같은 농도에서 glycerol을 첨가한 담배가 PG를 첨가한 담배보다 섬모운동 정지시간이 짧아졌으며 농도의존적으로 줄어들었다. 이 결과로서 기도섬모의 섬모독성 측면에서 보면 glycerol보다 PG가 좋다고

볼 수 있다.

Table 4. Effects of humectants treated to a cigarette on ciliostasis of rat trachea

Humectants (%)	Ciliostasis Time (sec)	
	Glycerol	Propylene glycol
0	1295±41	1295±141
2.0	1095±115*	1229±146
3.0	1020±109**	1152±120
4.0	912±99**	1154±147

Values are presented as mean±SD of at least six replicates. *Significantly different from no treatment (P<0.05), **Significantly different from no treatment (P<0.01).

고 찰

기도의 섬모 손상정도를 정량적으로 평가할 수 있는 방법을 정립하는 것이 본 연구의 궁극적인 목적이다. 휘발성 유기화합물들과 같은 환경 오염 물질이나 담배연기가 기도의 섬모에 미치는 영향을 측정하는 방법으로는 생체를 전신평로후 기도를 절개하고 조직표본을 만들어 손상정도를 직접 조사하는 방법(Miyabara 등, 1998)과 부화직전의 병아리(Petterso 등, 1982), 햄스터(Steel과 Hanrahan, 1997)나 토끼(Manna 등, 1995)등의 기도를 적출하여 *in vitro*에서 섬모생존시간을 측정하여 간접적으로 조사하는 방법이 있다. 이중 전신평로에 의한 평가는 노출 chamber나 monitoring system 등 특수한 시설과 공간이 필요하여 장기적인 실험에는 장점이 있는 반면 쉽게 이용할 수 없는 단점이 있다. 또한 기도 적출에 의한 평가에서도 병아리의 경우는 기도가 길어서 한 개체로 여러개의 기도조직 절편을 얻을 수 있고, 무균적으로 준비할 수 있어 장기간 배양하면서 사용할 수 있는 장점이 있으나 부화장에서 수시로 구입해야하는 번거러움과 편리한 시간에 이용할 수 없는 단점이 있다. 따라서 연구자들은 균일한 개체를 항상 손쉽게 얻을 수 있는 흰쥐의 기도를 이용하여 담배연기를 포함해 환경 오염물질에 의해 섬모운동에 독성을 나타내는 정도를 정량적으로 측정할 수 있는 새로운

측정법을 정립하였다.

정립한 방법으로 흰쥐의 개체별, 그리고 기도의 부위별로 섬모운동이 정지될 때까지의 시간의 차이를 검토한 결과 각각 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 이 조건에서 기도는 생리식염수에서 48시간 이상 생존하여 섬모운동이 계속되었다. 또한 실험결과에 있어서 재현성이 있고 매우 정확하게 평가할 수 있었다. 이 방법이 목 자극이나 가래의 생성량을 재는 것이 아닐 지라도 가래생성의 원인 중의 하나인 섬모의 손상을 직접 관찰하기 때문에 그 지표가 될 수 있다. 특히 흡연에 의한 자극성 및 가래발생과 관련하여 일부 연기성분의 함량을 정량하여 평가하는 것은 담배연기의 다양성을 고려할 때 극히 제한적이며 담배 연기성분의 대표성에 문제가 있는데 비해 이 방법은 총 연기성분이 기도 섬모에 미치는 영향을 알 수 있을 뿐만 아니라, 현재 담배 품질평가로서 편리하게 이용되고 있는 타르나 니코틴 함량과도 상관성이 적은 독립적인 것이어서 매우 의의가 있다고 사료된다.

먼저 이 방법을 상품담배 및 시제담배의 품질평가에 적용하기 위하여 담배연기가 흰쥐의 기도 섬모운동을 멈추게 하는 시간이 10-20분 사이에 이루어지도록 시험담배 개피 수를 정하였다. 그림 2에서와 같이 연기를 포집할 때 연소 개피수가 시제담배일 경우 30개피가 적당하였으며, 이 조건에서 담배연기의 기도 섬모독성의 요인구명을 위해서 여러 가지 실험을 수행하였다. 각초의 수분 함량은 연소율, 흡연회수 및 흡인저항을 변화시킬 뿐만 아니라 연기성분들의 함량변화 등 담배 연기의 물리적, 화학적 특성에 지대한 영향을 미친다고 알려져 있다(Ehmke와 Neurath, 1964). 각초의 수분 함량을 조절하면서 담배연기가 섬모에 미치는 영향을 조사했을 때, 수분함량이 높아질수록 그 영향은 농도 의존적으로 낮아지는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 담배 연기 중에 존재하는 물질들 중에 섬모독성이 강한 acrolein과 같은 수용성 aldehyde 성분이 연소 중 수분에 흡수되므로 인해 목으로 이행되는 양이 상대적으로 적어지기 때문인 것으로 사료된다. 담배 각초의 수분유지를 위한 보습제로는 일반적으로 glycerol 또는 PG가 2%에서 4%의 농도범위에서 사용되고 있는데, 이들 농도에

서 섬모운동 정지시간을 측정된 결과, 보습성과 담배 체재유지에 필요한 최소한의 양으로 유지하는 것이 바람직하며, 두 보습제 중에서 기도섬모에 미치는 독성은 PG보다 glycerol이 더 크다는 것을 확인하였다. 이 결과는 glycerol이 연소될 때 생성되는 acrolein 때문인 것으로 사료된다.

이 연구결과들로부터 저자들은 흰쥐의 기도를 이용하여 목 자극이나 가래생성의 요인을 구명할 수 있는 새로운 생물학적인 방법을 정립하였으며, 이 방법을 시험담배에 적용한 결과, 담배의 섬모독성을 줄이기 위해서는 가능한 한 수분을 높게 유지하며 보습제로서는 PG를 사용하는 것이 바람직하다는 결론을 얻었다. 담배 재료품, 제조공정 및 잎담배의 등급 등에 따른 영향을 면밀히 조사하여 자극성과 가래발생이 적은 담배개발에 활용할 예정이다.

결 론

대기오염물질이나 담배연기는 장기간 노출시 호흡기계를 자극하여 기도의 자정기능에 영향을 줄 수 있으며 객담생성의 원인이 될 수 있다. 본 연구는 흰쥐 기도에 담배연기가 기도섬모에 미치는 영향을 정량적으로 측정함으로써 이를 담배의 품질평가에 적용할 수 있는가를 조사하였다. 흰쥐기도의 섬모운동은 KCN 용액과 담배포집용액에 의해 농도 의존적으로 감소되었고 재현성있는 결과를 보여주었다. 이 방법을 이용하여 권련의 수분 및 보습제의 영향을 조사한 결과, 수분의 함량은 높을수록, 첨가되는 보습제의 농도는 낮을수록, 그리고 glycerol보다는 propylene glycol이 섬모에 미치는 독성이 감소함을 확인하는 등 의의있는 결과를 얻었다. 이 결과는 곧 연기성분에 의한 흰쥐 기도의 섬모 손상도를 정량적으로 측정함으로써 이를 담배의 품질평가 뿐만 아니라 신제품 개발에 적용할 수 있음을 확인하였다.

감사의 말씀

본 연구를 위해 시제담배 제조에 협조하여 주신 한국인삼연초연구원 이규서 책임연구원과 조시형

박사님, 그리고 시제담배의 수분을 조절을 위해 힘써주신 김기환 박사님과 김용옥 박사님께 감사드리며, 아울러 본 연구를 위해 많은 조언과 충고를 보내주신 임광수 박사님께 진심으로 감사의 말씀을 드립니다

참 고 문 헌

- Bolduc, P., Jones, R. & Reid, L. (1981) Mitotic activity of airway epithelium after short exposure to tobacco smoke and the effect of the anti-inflammatory agent phenylmethyloxadiazole. *Br. J. Exp. Pathol.* 62, 461-468.
- DeBey, M. C. & Ross, R.F. (1994) Ciliostasis and loss of cilia induced by Mycoplasma hyopneumoniae in porcine tracheal organ cultures. *Infect. Immun.* 62(12) 5312-5318.
- Donnelly, G. M., Mckean, H. E., Heird, C. S., Green, J. and Lexington, K. (1974) Ciliostasis as a bioassay: sources of variation and their control. *Arch. Environ. Health* 28, 350-355.
- Dube, M. F. & Green, C.R. (1982) Methods of collection of smoke for analytical purposes. In: *Recent Advances in Tobacco Science, Vol. 8. Symposium on the Formation, Analysis, and Composition of Tobacco Smoke.* 36th Tobacco Chemists's Research Conference, Raleigh, NC, pp. 42-102.
- Ehmke, H. and Neurath, G. (1964) Influence of moisture content of cigarettes on the composition of smoke. II. *Beitrag zur Tabakforschung.* 2, 205-208.
- Green, C. R. and Rodgman, A.(1996) The tobacco chemist' research conference: A half century forum for advances in analytical methodology of tobacco and its products. In: *Recent Advances in Tobacco Science, Vol 22. Symposium proceedings 50th meeting Tobacco Chemists's Research Conference.* pp. 131-304.
- Jackowski, J. T., Szeplafusi, Z., Wanner, D. A., Seybold, Z., Sielaczak, M.W., Lauredo, I.T.,

- Adams, T., Abraham, W.M. and Wanner, A. (1991) Effect of *P. aeruginosa*-derived products on tracheal ciliary function: role of O₂ radical. *Am. J. Physiol.* 260(2 Pt 1) L61-L67.
- Jones, R. (1977) Modification of mucus in animal models of disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 89, 397-412.
- Kucera, S. P., Swann, J. M., Kennedy, J. R. and Schultz, T.W. (1995) The effects of benomyl and its breakdown products carbendazim and butyl isocyanate on the structure and function of tracheal ciliated cells. *J. Environ. Sci. Health B* 30(6), 779-799.
- Luker, K. E., Collier, J. L., Kolodziej, E. W., Marshall, G. R. & Goldman, W. E. (1993) Bordetella pertussis tracheal cytotoxin and other muramyl peptides: distinct structure-activity relationships for respiratory epithelial cytopathology. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90(6), 2365-2369
- Manna, B., Ashbaugh, P. and Bhattacharyya, S.N. (1995). Retinoic acid-regulated cellular differentiation and mucin gene expression in isolated rabbit tracheal-epithelial cells in culture. *Inflammation* 19, 489-502.
- Miyabara, Y., Takano, H., Ichinose, T. Lim, H.B. and Sagai, M. (1998) Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1138-1144.
- Petterso, B., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1982) Effects of tobacco smoke compounds on the ciliary activity of the embryo chicken trachea in vitro. *Toxicol.* 23, 41-55.
- Richardson, P. S. & Peatfield A. C. (1987) The control of airway mucus secretion. *Eur. J. Respir. Dis.* 71(Suppl. 153), 43-51.
- Rogers, D. F. (1994) Airway goblet cells: responsive and adaptable front-line defenders. *Eur. Respir. J.* 7, 1690-1706.
- Rogers, D.F. & Jeffery, P.K. (1986) Indometacin and flurbiprofen speed recovery of rat epithelium after exposure to cigarette smoke. *Exp. Lung Res.* 10, 299-312.
- Rutten, A.A., Wilmer, J.W. & Beems, R.B. (1988) Effects of all-trans retinol and cigarette smoke condensate on hamster tracheal epithelium in organ culture. I. cell proliferation study. *Virchows Arch. B* 55, 167-175.
- Shemer-Avni, Y. and Lieberman, D. (1995) Chlamydia pneumoniae-induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J. Infect. Dis.* 175(5), 1274-1278.
- Stadtlander, C.T., Watson, H.L., Simecka, J.W. and Cassel, G.H. (1993) Cytopathogenicity of Mycoplasma fermentans(including strain incognitus). *Clin Infect. Dis.* 17 Suppl 1, S289-S301.
- Steel, D. M. and Hanrahan, J. W. (1997). Muscarinic-induced mucin secretion and intracellular signaling by hamster tracheal goblet cells. *Am. J. Physiol.* 272(2 Pt 1), L230-L237.
- Stephens, D. S. and Earley, M. M. (1991) Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae. *Rev Infect. Dis.* 13(1), 22-33
- Wanner, A., Salathe, M., & O'riordan, T.G. (1996) Mucociliary clearance in the airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154, 1968-1902.