

## 천식에서 기도 상피세포의 역할

영남대학교 의과대학 내과학교실

정진홍

### The Role of the Epithelial Cell in Bronchial Asthma

Jin Hong Chung

Department of Internal Medicine  
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

#### - Abstract -

Although traditionally viewed as a physical barrier between the host and a variety of inhaled irritants and pathogens, it has become clear that the epithelium has a much broader functional scope. Epithelial cells are metabolically active and can play an important role in the regulation of the allergic inflammatory response. This review provides a consideration of the role of the epithelial cell as both a "target" for exogenous and endogenous stimuli and as an "effector" cell that is capable of producing a variety of products that can influence the inflammatory response in the airways.

**Key Words:** Epithelial cell, Allergic inflammatory response

#### 서론

최근 10년동안 천식의 병인론에 대해서 많은 변화가 있었다. 천식은 비만세포로부터 유리되는 histamine 등의 여러가지 화학 매개체에 의한 단순 기도 폐쇄성 질환으로 인지되어 왔으나, 이러한 기도 폐쇄가 단순한 기도 평활근 수축에 의해서 뿐만 아니라 주로 기도내 염증반응에 의한 기도 과민성 때문인 것으로 밝혀지면서, 천식은 임상적으로 기침, 천

명, 호흡곤란 등 기도 폐색의 증상을 보이면서, 병태생리학적으로 다양한 자극들에 대한 기도의 과민성을 가지며, 병리학적으로 호산구등 여러 염증세포들의 기도내 침윤을 보이는 질환이라 정의하게 되었다(McFadden와 Gilbert, 1992; Mac Cochran 등, 1996).

천식환자의 기도 조직 검사의 특징적 소견은 기도 상피세포의 탈락인데, 심한 천식 발작으로 사망한 환자들의 부검에서 기도의 상피세포층의 탈락과

염증 세포들의 침윤이 보고되었고(Cutz 등, 1978; Filley 등, 1982). 증상이 경미한 천식환자들에게서도 기관지내시경을 이용한 조직검사시 기도 상피세포의 손상과 염증세포의 침윤이 관찰되었다(Laitinen 등, 1985). 이러한 사실은 염증 반응에 의한 기도 상피세포의 손상이 기도 과민반응을 유발하고 기도의 재형성(remodelling)을 일으키는 천식의 병인에 필수적이라 생각되었다.

기도는 외부에 가장 많이 노출되는 기관중의 하나로서 독성 물질, 알레르기 유발 항원, 세균 혹은 바이러스에 의한 감염 등에 이환되기 쉽다. 이러한 유해한 조건으로부터 호흡기를 보호하는 일차 방어벽이 기도의 상피이다. 기도 상피는 섬모 상피세포를 비롯한 다양한 세포들의 연속적인 나열로 구성되어 있고 이들 세포는 물리적인 방어벽을 형성하여 호흡기를 보호할 뿐만 아니라 염증 및 면역반응, 섬모운동, 신경 조절, 항염증 물질 분비 등으로 호흡기를 다양한 질병으로부터 보호하고 있다.

기도 상피세포는 흡입 물질과 병원체에 대한 방어벽으로만 알고 있었으나, 최근에는 다양한 기능을 가진 세포로 밝혀졌으며 특히 천식을 일으키는 알레르기성 염증의 조절에 중요한 역할을 한다고 알려졌다(Levin, 1995; Shelhamer 등, 1995). 저자는 천식의 발병기전에서 기도 상피세포가 기도 염증에서 단순한 "표적세포(target cell)"가 아니라, 다른 세포들과의 상호작용을 통하여 기도 반응을 조절하는 "효과기세포(effector cell)"로서의 역할에 대해서 고찰하고자 한다.

### 천식에서의 기도 염증

사후 부검조건, 기관지 내시경 생검조건, 기관지 세척액 분석 및 cytokine 등 염증성 매개체의 존재 확인으로, 천식이 단순한 기도 평활근 수축질환에서 현재의 기도 염증질환으로 인식하게 되었다(Holgate, 1993; Mac Cochrane 등, 1996; Busse 등, 1998). 천식에서 볼 수 있는 염증형태는 급성 염증, 만성 염증 그리고 기도 재형성 등 3 가지 단계로 구분할 수 있으며 기도 점막에 침윤하는 주요 염증세포는 비만세포, 호산구, 호중구 등이다. 비만세포에서 분비되는

histamine 등 화학매개체에 의해 기관지 평활근 수축, 혈관 출혈, 기도벽 부종 등 심한 국소 염증성 반응이 야기되어 초기 천식반응을 일으키고, 한편으로 주화성 인자(chemokine)의 분비로 반응 부위에 호산구, 호중구, 혈소판등을 집결시켜 만성화가 뒤따르게 된다. 그리고 임파구는 interleukin-3 (IL-3), IL-4, IL-5 그리고 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 등 cytokine을 분비하여 immunoglobulin E (IgE) 생성과 지속적인 호산구성 염증을 조장한다. 또한 매개체의 급, 만성적 유리와 염증세포의 침착은 기도 내의 신경세포의 종말부를 함유하는 상피세포의 손상과 축색 반응의 활성화를 야기한다고 한다. 염증세포 중 호산구는 천식의 기도 염증에서 중요한 역할을 하는 세포로, 호산구의 탈과립으로 주요 기본 단백질과 호산구 양이온 단백질을 기도로 유출시켜 기관지 상피의 손상을 유발시킨다. 그리고 상피세포 등에서는 성장인자를 유리시켜 상피화 섬유화와 goblet 세포의 증식을 일으키고, 이러한 결과로 기도는 재형성되어 비가역적인 기도폐색이 초래된다 (그림 1).

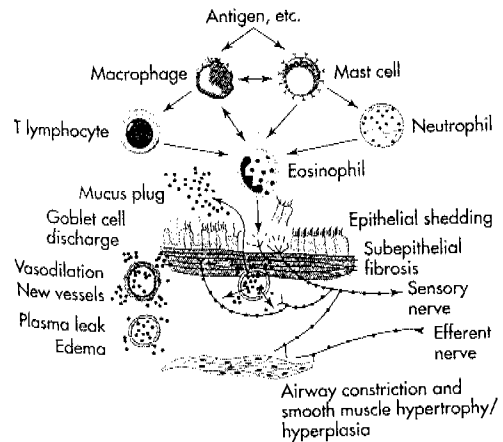


Fig. 1. Inflammation in asthma involves acute and chronic effects.

### 기도 상피세포와 기도 과민성

건강한 정상인에서도 바이러스성 호흡기 감염, 오존이나 이산화질소 같은 산화 대기 오염원에 노출

Table 1. Effect of epithelial cell loss on airway hyperreactivity

Mechanism	Effect	Result
Loss of physical barrier	Increased exposure of inflammatory & resident cell to noxious stimuli Increased exposure & stimulation of sensory afferent nerves	Activation of inflammatory cells leading to increased infl. response Axon reflex & bronchoconstriction
Loss of catabolic state	Reduced degradation of 1) excitatory neurotransmitters: Sub-P, NK-A 2) inflammatory mediators: 5-HT, histamine	Neruogenic inflammation Bronchoconstriction: ↑allergic response
Loss of receptors		
β-adrenoreceptors	↓ action of bronchodilators ↓ production of E <sub>p</sub> DIF	↓ production of secretion ↓ bronchodilation
H <sub>2</sub> -receptors	↓ production of PGE <sub>2</sub> ↓ capacity for inhibitory response to histamine, NK-A	↓ ability of inhibit airway smooth muscle contraction
Loss of cytokines		
IL-2, IFN-γ	↓ activity of cyclooxygenase	Unregulated airway m. contraction: ↓ inflammatory response to insult
TGF-β	↓ epithelial chemotaxis	Compromised repair to damaged epithelium
Loss of inhibitors		
E <sub>p</sub> DIF	↓ modulation of airway smooth muscle tone	Unregulated muscular contraction: ↓ vascular clearance
Nitric oxide	Compromised mucosal vascular regulation: ↓ inhibitory NANC response	Unregulated airway & vascular m. contraction ↓ clearance of noxious chemicals

된 기도 상피세포의 손상으로 기도 과민성이 발생한다고 보고되어(Laitinen, 1974; Golden 등, 1978). 기도 상피세포의 손상이 기도 과민성을 유발시키리라 추측된다. 또한 경증의 아토피성 천식환자에서 항원 기관지 유발시험시에, 기관지폐포 세척액내의 기도 상피세포수와 비례하여 histamine에 대한 비특이적 기관지 과민성이 증가함도 보고되고 있어(Beasley 등, 1989). 기도 상피세포의 손상이 기도 과민성의 발생에 관여하리라 생각된다.

기도의 상피세포가 탈락되면 물리적 방어벽이 깨져 자극제나 알레르기 유발 항원의 침투가 용이해진다. 이들 물질은 기도내 세포와 구심신경에 노출되어 활성화되므로 염증 반응과 축색반응에 의해 기관지 수축을 일으킨다(Boucher 등, 1980; Elwood 등, 1983; O'Byrne 등, 1985). 또한 기도 상피세포로부터 neutral endopeptidase 등의 효소가 유리되어

기도수축제인 substance-P 등의 tachykinin 등을 분해시키는데, 기도 상피세포가 유실된 경우는 이들의 분해가 저해되어 기도 수축이 발생하게된다(Dusser 등, 1989). 이외에도 기도 상피세포 손상시 기도 과민성이 유발되는 기전에 대해서는 여러 가설들이 제시되고 있으나(Empey 등, 1976; Flavahan 등, 1985; Vanhoutte, 1987; Jones 등, 1988; Busse와 Calhoun, 1992; Matsukura 등, 1996) 정확하게 규명된 바는 없으며 이런 가설들이 복합적으로 작용하여 기도 과민성이 유발된다고 생각하고 있다(표 1).

### 기도 상피세포에서 유리되는 매개체

기도 상피세포에서 유리되는 매개체에는 15-

Table 2. Known epithelial cytokines

Cytokines	Inducing stimuli
<b>Chemoattractant cytokines</b>	
C-C/ $\beta$ chemokines	
RANTES	IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$
Eotaxin	TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$
MCP 1	TNF- $\alpha$
C-X-C/ $\alpha$ chemokines	
IL-8	IL-1, TNF- $\alpha$ , ozone, NO <sub>2</sub> , asbestos, elastase Viruses (rhinovirus, RSV, influenza type A) Bacterial products (Pseudomonas), cell deformation
GRO- $\alpha$	TNF- $\alpha$
GRO- $\gamma$	TNF- $\alpha$
Other	
IL-16	Histamine
<b>Pleiotropic cytokines</b>	
IL-6	IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , ozone, toluene 2,4 diisocyanate, histamine, elastase Bacterial products (Pseudomonas) Viruses (rhinovirus, RSV)
IL-11	IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , RSV
IL-10	?
IL-1	Asbestos, toluene 2,4-diisocyanate
TNF- $\alpha$ (?)	NO <sub>2</sub>
<b>Colony-stimulating factors</b>	
GM-CSF	IL-1, TNF- $\alpha$ , NO <sub>2</sub> , histamine, elastase Viruses (rhinovirus, RSV) Bacterial products (Pseudomonas)
G-CSF	IL-1, TNF- $\alpha$
CSF-1	?
M-CSF (?)	?
<b>Growth factors</b>	
TGF- $\beta$	Retinoic acid

hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) 및 prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 같은 지질 매개체, 기도 수축제인 endothelin, nitric oxide (NO), proinflammatory cytokine, chemokine, 성장인자 등이 보고되고 있다(Alving 등, 1993; Kharitonov 등, 1994; Knight 등, 1994; Furie와 Randolph, 1995; Nakamura 등, 1995; Barnes, 1998). IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, GM-CSF 같은 proinflammatory cytokine 은 기도에서 염증반응을 증폭시키는 역할을 하며, IL-8, RANTES (regulated on activation, normal

T cell expressed and secreted) 및 MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ) 같은 chemokine은 기도로 호산구, 호중구, 임파구 등 염증세포 유입에 기여하고, platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 등과 같은 성장인자는 상피하 섬유화와 기도 평활근의 증식 및 비후에 관여한다. NO는 이전에 endothelial derived relaxing factor(EDRF)로 알려졌으며 정상인에서는 기도에 저농도로 존재하여 기도확장 및 혈관 확장물질로 작용한다. 그러나 천식환자에서는 기도 염증에 의한

inducible nitric oxide synthase (iNOS)의 활성화로 NO의 농도가 증가되어 기도 손상 및 천식성 염증의 만성화를 조장할 수 있다 (그림 2).

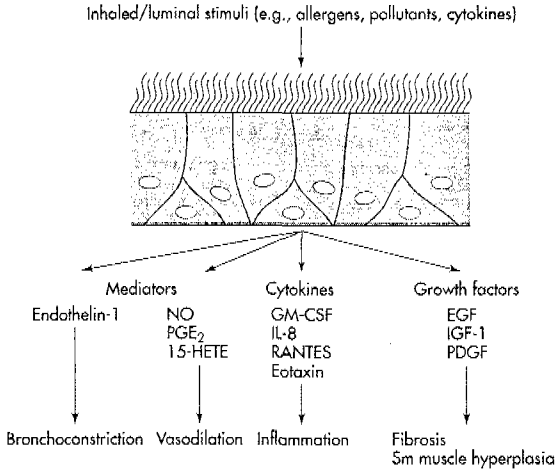


Fig. 2. Epithelial cells as a source of inflammatory mediators.

이미 기술한대로, 기도 상피세포에서는 다양한 cytokine을 생성한다고 알려져 있다(Proud, 1998). 기도 상피세포는 이들 cytokine을 통해서 여러 염증세포들을 기도내로 이동하도록 하며, 이동한 염증세포들을 활성화시키고 생존을 증가시킴으로써, 급성 및 만성적인 기도 염증반응의 유발과 지속에 관여한다고 생각되므로, 기도 상피세포에서 생성 및 분비되는 cytokine에 대해 상술하고자 한다(표 2).

### 1) Chemokines

Chemokine은 2개의 분자내 disulfide로 연결되는 4개의 cystein residue를 공통적으로 가지며, 처음 2개의 cystein residue간에 amino acid의 존재 여부에 따라 C-X-C (또는  $\alpha$ )와 C-C (또는  $\beta$ ) chemokine으로 나누어진다(Baggiolini, 1993; Baggiolini 등, 1994).

C-X-C chemokine family에는 IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\gamma$  등이 있다. IL-8은 호중구의 화학주성, 탈과립, 기도내로의 급격한 이동, 부착, 형태의 변화, 칼슘이온의 동원과 CD11b/CD18 당단백의 발현을 증가시키고, T-림파구의 화학주성도 일으키고, IL-

3나 GM-CSF에 의해 초회항원자극이 된 호산구의 화학주성과 IL-3, IL-5, GM-CSF에 의해 초회항원자극이 된 호염기구의 화학주성 및 호염기구에서의 histamine, leukotriene의 유리도 일으킬 수 있다고 알려져 있다(Larson 등, 1989; Bischoff 등, 1991; Nakamura 등, 1991; Warringa 등, 1991; Yuo 등, 1991; Cromwell 등, 1992; Warrongga 등, 1993). GRO $\alpha$ 와 GRO $\gamma$ 는 호중구와 호염기구의 화학주성을 일으켜 호중구성 기도 질환에 관여하리라 생각되고 있다(Baggiolini 등, 1994; Becker 등, 1994).

C-C chemokine family에는 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), RANTES, eotaxin 등이 있다. MCP-1는 단백질과 호염기구의 화학주성물질로 기도 상피세포에서도 생성된다고 보고되었고(Becker 등, 1994), 유사분열물질 (mitogen)로 자극한 말초혈액의 단백질에서 유리된 MCP-1이 활성화된 memory T 세포에 대하여 화학주성을 나타내는 점을 보아(Carr 등, 1994), 천식에서 단백질, 호염기구, 활성화된 memory T 세포들이 기도내로 이동하는데 관여한다고 생각된다. RANTES는 T-림파구, 혈관 내피세포, 섬유아세포, 혈관간세포, 신장 세노관세포 등에서 분비된다고 알려져 있으며, 최근 기도 상피세포에서도 RANTES의 mRNA가 발현되는 것이 증명되었다(Wang 등, 1996). 천식환자의 기관지폐포 세척액에서 RANTES의 농도가 증가되어 있다고 보고되고 있으며, RANTES는 호산구 표면에 CD11b/CD18의 발현을 증가시킴으로써 호산구의 화학주성을 증가시키고, 호산구 과립단백의 유리를 일으켜 호산구를 탈과립상태로 변환시킨다는 보고도 있다(Alam 등, 1993; Alam 등, 1996). Ebisawa 등(1994)은 사람의 재정맥 내피세포를 이용한 실험에서 RANTES가 혈관 내피세포층에서 호산구의 선택적인 경내피 이주를 일으킨다고 보고하였고, Meuer 등(1993)은 human RANTES, MCP-1, MIP- $\alpha$  및 IL-8을 실험동물에 피내주사한 경우에 RANTES만이 주사 4시간후에 주사부위로 호산구의 침윤이 유발된 결과로 보아, 생체내에서도 RANTES의 호산구에 대한 작용도 in vitro에서와 비슷할 것이라고 하였다. 그러나 현재까지는 천식의 발병기전에서 RANTES가 어느 정도의 역할을 하는지에

대해서 알려지지 않은 부분이 더 많다. Eotaxin은 처음에는 major eosinophil chemoattractant로 기술되었으며 RANTES와 달리 염증부위로 호산구만 선택적으로 유입시킨다(Ponath 등, 1996).

2) Lymphocyte chemoattractant factor (LCP)

기도 상피세포는 CD4+ T 세포의 화학주성을 유발하는 IL-16으로 알려진 분자량 56kD의 LCP를 분비하며, LCP는 천식환자의 기도 상피세포 배양액 내에서 정상 대조군에 의해 유의하게 증가되어 있다고 보고되었다(Bellini 등, 1993; Laberge 등, 1996). 이는 천식에서 임파구의 기도 침윤에 기도 상피세포가 관여하리라는 점을 시사한다.

3) Colony-stimulating factors 및 pleiotropic cytokines

Chemokine에 의하여 기도내로 이동된 염증세포들은 여러 colony-stimulating factor와 pleiotropic cytokine에 의하여 생존의 증가와 활성화 및 분화가 일어나게 되는데, 기도 상피세포는 TNF- $\alpha$ 나 IL-1과 같은 proinflammatory cytokine의 자극에 의하여 IL-6, IL-8, IL-11, GRO $\alpha$ , MCP-1, GM-CSF, G-CSF 등을 분비하여 염증반응을 증폭시키고, histamine등과 같은 비만세포의 생산물질들은 기도 상피세포에서 IL-6 와 LCF 분비를 유발하고, 호중구에서 유리된 elastase는 IL-6, IL-8, GM-CSF의 분비를 유발한다.

증상이 있는 천식환자의 기관지폐포 세척액에서 IL-6와 GM-CSF의 농도가 대조군에 비하여 증가되어 있다고 보고되었으며(Mattoli 등, 1991), 천식환자들의 기도 상피세포에서 IL-6, IL-8, GM-CSF의 mRNA의 발현이 증가되어 있음도 보고되었다(Marini 등, 1992). 기도 상피세포에서 분비된 GM-CSF는 호산구를 활성화시키고 생존을 연장시키는 cytokine으로(Cox 등, 1991), 천식의 기도 염증반응에 있어 중요한 역할을 하리라 생각된다. IL-6는 T 세포의 활성화와 증식을 유발하며, 기도에서 점액의 분비를 증가시킨다고 알려져 있다(Holsti와 Raullet, 1989; Levine 등, 1994).

4) 성장인자 (growth factor)

기도 상피세포 배양에서 TGF- $\beta_1$  및 TGF- $\beta_2$ 의 생성이 보고되고 있으나(Sacco 등, 1992), 성장인자의 생성에 대한 보고들간에는 아직도 논란이 많아 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

호산구 - 상피세포의 상호작용

기관지 조직 분석에서 호산구-상피세포간의 상호작용은 기도 손상의 중요한 요인으로 나타난다. 혈관내의 호산구가 여러가지 화학 주성인자와 유착분자, cytokine, chemokine등에 의해 혈관 내피세포, 간질 및 기도 상피세포층을 통해 기도내로 유입되면, 유입된 호산구는 intracellular adhesion

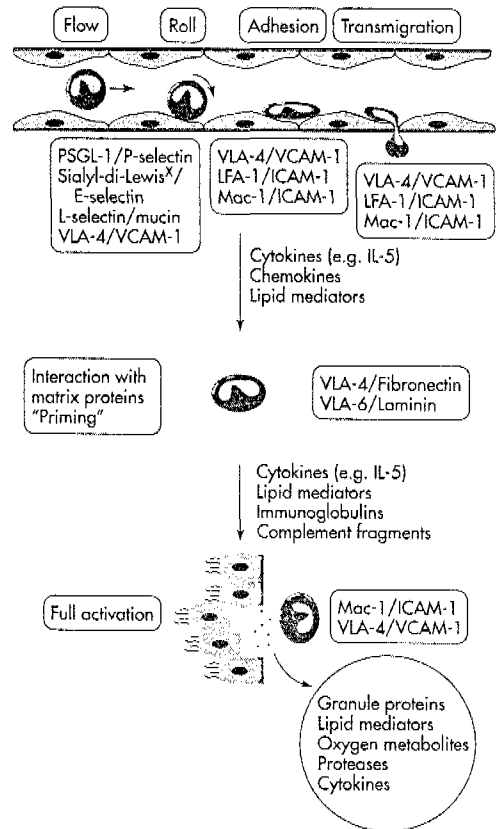


Fig. 3. Schematic diagram of eosinophil recruitment to and activation in the tissues with attention to adhesion molecules and mediators involved in the processes.

molecule-1 (ICAM-1) 같은 유착분자를 통해서 상피세포와 상호작용을 하며 비로소 호산구는 완전히 활성화된다(그림 3). 기도 상피세포에서의 ICAM-1의 발현은 IL-1, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ 의 자극시 증가되며, 이 때 기도 상피세포층에 대한 호산구의 부착도 증가된다. 활성화된 호산구에서는 과립단백, 산소기, metalloendoprotease 등을 유리시켜, 기도 상피세포층의 손상을 유발시킨다(Leff 등, 1991; Herbert 등, 1993; Kita 등, 1998).

### 결 론

기도 상피세포는 천식에서 단순히 여러 염증세포들에 의하여 공격을 받는 세포가 아니며 능동적으로 화학매개체들과 cytokine들을 생성 및 유리함으로써 기도의 염증반응을 조절하는 역할을 한다. 또한, 기도 상피세포의 손상은 기도의 과민성을 유발시켜 기도 평활근의 수축을 일으킨다. 기도 염증반응에서 기도 상피세포의 역할에 관하여 많은 연구들이 이루어졌으나 아직도 미지의 부분이 많으며, 기도 염증반응을 효과적으로 억제하기 위해서는 기도 상피세포의 역할에 관한 보다 깊은 연구들이 필요하다.

### 참 고 문 헌

Alam R, Stafford S, Forsythe P, Harrison R, Faubion M, Lett-Brown MA, Grant JA: RANTES is chemotactic and activating factor for human eosinophils. *J Immunol* 150: 3442-3448, 1993.

Alam R, York J, Boyars M, Stafford S, Grant JA, Lee J, Forsythe P, Sim T, Ida N: Increased MCP-1, RANTES and MIP- $\alpha$  in bronchoalveolar lavage fluid of allergic asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1398-1404, 1996.

Alving K, Weizberg E, Lunberg JM: Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 6: 1368-1370, 1993.

Baggiolini M: Novel aspects of inflammation: Interleukin-8 and related chemotactic cytokines. *Clin Inves* 71: 812-814, 1993.

Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Interleukin-8 and related cytokines: CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 55: 97-109, 1994.

Barnes PJ: Pathophysiology of allergic inflammation. In Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr F, Yunginger JW, Busse WW: Allergy. Principles and practice. 5th ed. Mosby-Year Book Inc, Missouri, 1998, pp 356-365.

Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST: Cellular events in the bronchi in mild asthma after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 139: 806-817, 1989.

Becker S, Quay J, Koren HS, Haskill JS: Constitutive and stimulated MCP-1, GRO $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  expression in human airway epithelium and bronchoalveolar macrophages. *Am J Physiol* 266: L278-L286, 1994.

Bellini A, Yoshimura H, Vittori E, Marini M, Mattoli S: Bronchial epithelial cells of patients with asthma release chemoattractant factors for T-lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*: 92: 412-424, 1993.

Bischoff SC, Baggiolini M, de Meck AL, Dahinden CA: Interleukin-8: Inhibitor and inducer of histamine and leukotriene release in human basophils. *Biochem Biophys Res Commun* 179: 628-633, 1991.

Boucher RC, Johnson J, Inoue S, Hubert W, Hogg JC: The effect of cigarette smoke on the permeability of guinea pig airways. *Lab Invest* 43: 94-100, 1980.

Busse WW, Calhoun WJ: Infection. In Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC: Asthma: basic mechanisms and clinical management. 2nd ed. Academic Press, London, 1992.

Busse WW, Horwitz RJ, Reed CE: Asthma: Definition and pathogenesis. In Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr F, Yunginger JW, Busse WW: Allergy. Principles and practice. 5th ed. Mosby-Year Book Inc, Missouri, 1998, pp 838-858.

Carr MW, Roth SJ, Luther E, Rose SS, Springer TA: Monocyte chemoattractant protein 1 acts a

- T-lymphocyte chemoattractant. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 3652-3656, 1994.
- Cox G, Ohtoshi T, Vaccheri C, Denburg JA, Dolovich J, Gauldie J, Jornada M: Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 4: 525-531, 1991.
- Cromwell O, Hamid Q, Corrigan CJ, Barkan J, Meng Q, Collins PD, Kay AB: Expression and generation of interleukin-8, IL-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by the bronchial epithelial cells and enhancement by IL-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Immunology* 77: 330-337, 1992.
- Cutz E, Levison H, Cooper DM: Ultrastructure of airways in children with asthma. *Histopathology* 2: 407-421, 1978.
- Dusser DJ, Jacoby DB, Djokic TD, Rubinstein I, Borson DB, Nadel JA: Virus induces airway hyperresponsiveness to tachykinins: role of neutral endopeptidase. *J Appl Physiol* 67: 1504-1511, 1989.
- Ebisawa M, Yamada T, Bickel C, Klunk D, Schleimer RP: Eosinophil transmigration induced by cytokines III. Effect of chemokine RANTES. *J Immunol*, 153: 2153-2160, 1994.
- Elwood RK, Kennedy S, Belzberg A, Hogg JC, Paré PD: Respiratory mucosal permeability in asthma. *Am Rev Respir Dis* 128: 523-527, 1983.
- Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infections. *Am Rev Respir Dis* 113: 131-139, 1976.
- Filley WV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ: Identification by immunofluorescence of eosinophil granule major basic protein in lung tissues of patients with bronchial asthma. *Lancet* 2: 11-15, 1982.
- Flavahan NA, Aarhus LL, Rimele TJ, Vanhoutte PM: Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 58: 834-838, 1985.
- Furie MB, Randolph GJ: Chemokines and tissue injury. *Am J Pathol* 146: 1287-1302, 1995.
- Golden JA, Nadel JA, Boushey HA: Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis* 118: 287-294, 1978.
- Herbert CA, Edwards D, Boot HR: In vitro modulation of the eosinophil-dependent enhancement of the permeability of epithelium. *Br J Pharmacol* 104: 391, 1993.
- Holgate S: Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 48: 103-109, 1993.
- Holsti MA, Raulot DH: IL-6 and IL-1 synergize to stimulate IL-2 production and proliferation of peripheral T cells. *J Immunol* 143: 2514-2519, 1989.
- Jones GL, Lanc CG, O'Byrne PM: Release of epithelium-derived relaxation factor (EpDRF) after ozone inhalation in dogs. *J Appl Physiol* 65: 1238-1243, 1998.
- Kharitonov SA, Tates D, Robbins RA, Logan-Scinclair R, Shincbourne EA, Barnes PJ: Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 343: 133-135, 1994.
- Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ: Biology of eosinophils. In Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr F, Yunginger JW, Busse WW: Allergy. Principles and practice. 5th ed, Mosby-Year Book Inc, Missouri, 1998, pp 242-260.
- Knight DA, Stewart GA, Thompson PJ: The respiratory epithelium and airway smooth muscle homeostasis: its relevance to asthma. *Clin Exp Allergy* 24: 698-706, 1994.
- Laberge S, Ernst P, Ghaffar O, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM, Hamid O: Bronchial epithelial cells are the major source of interleukin-16 (IL-16) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153: A880, 1996.
- Laitinen LA: Histamine and methacholine challenge in the testing of bronchial hyperreactivity. *Scand J Respir Dis* 86: 1-48, 1974.
- Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with



- asthma. *Am Rev Respir Dis* 139: 806-817, 1985.
- Larsen CG, Anderson AQ, Appella E, Oppenheim JJ, Matsushima K: The neutrophil activating protein(NAP-1) is also chemotactic for lymphocytes. *Science* 243: 1464-1466, 1989.
- Leff AR, Hamman KJ, Wegner CD: Inflammation and cell-cell interaction in airway hyperresponsiveness. *Am J Physiol* 260: L189-L206, 1991.
- Levin SJ: Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation. *J Invest Med* 443: 241-249, 1995.
- Levine SJ, Larivee P, Logun C, Shelhamer J: IL-6 induces respiratory mucous glycoprotein secretion and MUC-2 gene expression by human airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 149: A27, 1994.
- Mac Cochrane G, Jackson WF, John Rees P: Asthma: Current perspectives. Mosby-Wolfe, London, 1996, pp5-12.
- Mac Cochrane G, Jackson WF, John Rees P: Asthma: Current perspectives. Mosby-Wolfe, London, 1996, pp17-23.
- Marini M, Vittori E, Hollemborg J, Mattoli S: Expression of the potent inflammatory cytokines, granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 and interleukin-8, in bronchial epithelial cells of patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 89: 1001-1009, 1992.
- Matsukura S, Kokubu F, Noda H, Tokunaga H, Adachi M: Expression of IL-6, IL-8, and RANTES on human bronchial epithelial cells, NCI H292, induced by influenza virus A. *J Allergy Clin Immunol* 98: 1080-1087, 1996
- Mattoli S, Mattoso VL, Soloperto M, Allegra L, Fasoli A: Cellular and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in symptomatic non-allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 87: 794-802, 1991.
- McFadden ER, Gilbert IA: Medical progress: Asthma. *N Engl J Med* 327: 1928-1937, 1992.
- Meurer R, vanRiper G, Feeney W, Cunningham P, Hora D, Springer MS, MacIntyre DE, Rosen H: Formation of eosinophilic and monocytic infiltrate intradermal inflammatory sites in the dog by injection of human RANTES but not human monocyte chemoattractant protein-1, human macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  or human interleukin-8. *J Exp Med* 178: 1913-1921, 1993.
- Nakamura H, Yoshimura K, Jaffe HA, Crystal RG: Interleukin-8 gene expression in human bronchial epithelial cells. *J Biol Chem* 266: 19611-19617, 1991.
- Nakamura Y, Tate I, Ertl RF, Kawamoto M, Mio T, Adachi Y, Romberger DJ, et al: Bronchial epithelial cells regulate fibroblast proliferation. *Am J Physiol* 269: L377-L387, 1995.
- O'Byrne PM, Dolovich M, Dirks R, Roberts RS, Newhouse MT: Lung epithelial permeability: relation to nonspecific airway responsiveness. *J Appl Physiol* 57: 77-84, 1984.
- Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, Smith H, et al: Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin: expression, receptor binding, and functioning properties suggest a mechanism for selective recruitment of eosinophils. *J Clin Invest* 97: 604-612, 1996.
- Proud D: Biology of epithelial cells. In Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr F, Yunginger JW, Busse WW: Allergy. Principles and practice. 5th ed, Mosby-Year Book Inc, Missouri, 1998, pp 309-313.
- Sacco O, Romberger D, Rizzino A, Beckmann JD, Rennard SI, Spurzem JR: Spontaneous production of transforming growth factor- $\beta$ 2 by primary cultures of bronchial epithelial cells: effects on cell behavior in vitro. *J Clin Invest* 90: 1379-1385, 1992.
- Shelhamer JH, Levine SJ, Wu T, Jacoby DB, Kaliner MA: NIH conference. Airway inflammation. *Ann Int Med* 123: 288-304, 1995.
- Vanhoutte PM: Airway epithelium and bronchial reactivity. *Can J Physiol Pharmacol* 65: 448-450, 1987.
- Wang JH, Devalia JL, Xia C, Davies RJ: Expre-

ssion of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effects of corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 14: 27-35, 1996.

Warringa RA, Koenderman L, Kok PT, Kreukniet J, Bruijnzeel PL: Modulation and induction of eosinophil chemotaxis by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *Blood* 77: 2694-2700, 1991.

Warringa RA, Mengelers HJ, Raaijmakers JA,

Bruijnzeel PL, Koenderman L: Upregulation of formyl-peptide and interleukin-8 induced eosinophil chemotaxis in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 91: 1198-1205, 1993.

Yuo A, Kitagawa S, Kasahara T, Matsushima K, Saito M, Takaku F: Stimulation and priming of neutrophils by interleukin-8: cooperation with tumor necrosis factor and colony-stimulating factors. *Blood* 78: 2708-2714, 1991.