

## Sulfur Dioxide 가스 흡입 후 흰쥐 기관 점막에서 Laminin의 발현에 대한 연구

한양대학교 의과대학 이비인후과학교실, 해부학교실<sup>†</sup>

이형석 · 유연희 · 조석현 · 김경래 · 정호삼<sup>†</sup>

=Abstract=

### Expression of Laminin in Rat Tracheal Mucosa after Exposure to Sulfur Dioxide Gas

Hyung Seok Lee, MD, Yean Hee Yu, MD, Seok Hyun Cho, MD,

Kyung Rae Kim, MD, Ho Sam Chung, PhD<sup>†</sup>

*Department of Otolaryngology and Anatomy<sup>†</sup>,  
College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea*

**Background and Objectives** : The concentration of sulfur dioxide(SO<sub>2</sub>) gas in the ambient air appears increasing in the industry and urban area day by day. It was known that SO<sub>2</sub> is noxious gas. SO<sub>2</sub> can be irritating to the eyes, nose, throat, upper respiratory tract and skin. It produces sulfurous acid on contact with water and is extremely irritating to the nasopharynx and respiratory tract. Laminin is a family of extracellular matrix glycoproteins localized in the basement membrane that separates epithelial cells from the underlying stroma. The biological activities of laminin are to promote cell migration, wound healing, growth and differentiation.

**Materials and Methods** : The histologic changes and the expression of laminin in tracheal mucosa sacrificed at every weeks (to 7 weeks) after continued SO<sub>2</sub> exposure of 250ppm for 30 minutes a day were studied in rats.

---

교신 저자 : 이형석(Hyung Seok Lee, MD)

133-792 서울특별시 성동구 행당동 17번지 한양대학교 의과대학 이비인후과학교실

Tel : (02) 2290-8580 Fax : (02) 2293-3335 E-mail : HYENT@chollian.net

† 본 연구는 일부 1999년도 한양대학교 교수 연구비 지원에 의하여 이루어졌음

**Results** : Pathologic tissue was formed at the tracheal mucosa and the underlying tissue by the infiltration of the monocytes and epithelium was transformed to the single cell layered epithelium above 5 weeks after exposure. At the 6 weeks after exposure, epithelial cells were partially lost and epithelial cell layer was transformed to be leaf-shaped. Submucosal tissue was transformed to be lymphatic tissue. An intense positive staining for laminin was found in apical cytoplasm and lateral surface of the normal epithelial cells and basement membrane but at the 5 and 6 weeks after exposure, laminin activity was decreased to the moderate activity. At the 7 weeks after exposure, laminin activity was decreased to the weak activity.

**Conclusion** : Our finding suggests that SO<sub>2</sub> makes histologic damage on the tracheal mucosa and decreases immunoreactivity for laminin. Longer duration of the exposure of SO<sub>2</sub> makes more histologic damage on the tracheal mucosa and decreases immunoreactivity for laminin.

**Key Words** : SO<sub>2</sub> gas · Tracheal mucosa · Laminin

## I. 서 론

대기 중에 아황산 가스(Sulfur Dioxide)는 산업 공단과 도시 지역에서 나날이 농도가 높아져 가고 있으며, 인체에 유해한 가스로 알려져 있다. 아황산 가스(SO<sub>2</sub>)는 눈, 코, 인후 및 호흡기계와 피부에 자극을 줄 수 있다. 수용성이므로 물과 접촉하면 황화산(sulfurous acid)이 발생하여 비인강과 호흡계에 심한 자극을 주게 된다<sup>1)2)3)</sup>. Okuyama 등<sup>4)</sup>은 병아리에 SO<sub>2</sub>(3.4~18.5 parts per million ppm)를 14일 동안 폭로한 결과 기관의 점막은 증식되었으며 분열 중인 점막 상피 세포, 대식 세포, 임파구, 형질 세포 및 중성 백혈구 등이 상피와 고유판에서 발견되었다고 하였다. Vai 등<sup>5)</sup>은 여러 가지 방법과 정도로 SO<sub>2</sub>를 흰쥐에 폭로한 결과 기관과 기관지의 상피 조직에서 외부 단백질의 섭취와 수송에 이상이 있었다고 하였다. 즉 점막의 침투성은 높아지고 비정상적으로 되었으며 SO<sub>2</sub> 폭로 후 3개월이

지나서야 정상화되었다고 하였다. Bauer<sup>6)</sup>는 조류에서 SO<sub>2</sub>를 흡입시킨 후 기관과 기관지의 분비 변화를 연구한 결과 정상보다 350%까지 점액 분비가 있었고 당단백질은 50% 정도 증가하였다고 밝혔다. Scherrer<sup>7)</sup>는 SO<sub>2</sub>는 상기도에 자극적인 가스라고 하였다. SO<sub>2</sub>에 의한 기관지 수축은 작업 중 일부에서 흔히 일어나며 SO<sub>2</sub> 폭로양에 따른 반응에 대하여 SO<sub>2</sub> 농도와 기관지 과민성을 관찰한 결과 기관지벽의 조직 내 대식세포를 죽이고 감염을 증진하고 세포막이 파괴되며 lipogenase가 생기며 중성 백혈구가 기관지 주위 조직에 나타나는 등 병리조직학적 변화와 기능성 변화가 일어났다고 하였다.

Ohyama 등(1999)<sup>8)</sup>은 F344 흰쥐에 nitrogen dioxide와 sulfur dioxide를 동시 폭로시킨 결과 폐장에 종양이 유발되었다고 보관 바 있고, Iwase 등(1997)<sup>9)</sup>은 토끼에 SO<sub>2</sub>를 흡입시킨 결과 기관지염(bronchitis)이 유발되었고 short circuit current가 유발된다고 주장하였

다. Killingsworth 등(1996)<sup>10)</sup>은 SO<sub>2</sub> gas를 흰쥐에 지속적으로 폭로시키면 사람에서 발견되는 만성기관지염과 비슷한 증상이 일어났다고 주장하였다.

Laminin은 세포나 세포 기저막에 존재하는 세포외 기질(extracellular matrix)을 형성하는 당단백질로 세포와 기질 부착, 세포의 성장과 이동, 종양의 증식 및 전이, 이식 조직의 생존에 중요한 기능을 담당하고 있다<sup>11)12)13)</sup>.

이에 일정 농도의 아황산 가스를 지속적으로 장기간 실험 동물인 흰쥐에 매일 폭로하여 호흡기의 관문인 기관에서의 조직의 손상 여부를 관찰하고 또한 폭로 기간에 따른 손상 정도를 비교하고 아울러 세포 기저막에 존재하는 세포외 기질을 형성하는 당단백질인 laminin의 활성도에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 재료

실험 동물은 생후 4주의 체중 200gm 내외의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 이용하여 대조군 2마리와 실험군 14마리를 사용하였으며, 실험군은 SO<sub>2</sub> 가스 최초 폭로 후 1주일부터 제 7주까지 1주일 간격으로 7개의 실험군으로 나누었다.

### 2. 실험 방법

#### (1) 실험 처치

실험 동물은 1m×1m×1m 크기의 plastic chamber에 넣고 매일 30분간 농도 250ppm의 SO<sub>2</sub> 가스에 지속적으로 폭로하였다. 최초 폭로 후 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주와 7주 후 흰쥐를 경추탈구법으로 2마리씩 희생시켜 기

관을 절취하였다.

#### (2) 기관 조직의 탈회(decalcification)

흰쥐 기관 내 laminin의 분포 및 형성 정도를 일반적인 H-E 염색과 면역 조직 화학적 염색으로 관찰하기 위하여 각 조직을 면역 고정 용액(pH 7.4)에 7일 간 고정시킨 후 기관 연골의 경도를 약화시키기 위하여 탈회 용액(Schmidt sol. pH 7.38)에 7일 간 탈회시켰다.

#### (3) H-E 염색

6 $\mu$ m의 파라핀 절편을 제작하고 탈파라핀 및 합수 과정을 거친 후 Harris Hematoxylin 용액에 2분 간 반응시킨 후 수도물에 세척하고 1% HCl alcohol 용액에 침적시켰다. 암모니아로 5번 침적시키고 수도물에 세척 후 Eosin 용액에 1분간 반응시키고 탈수, 청명 후 봉입하고 광학 현미경으로 관찰하였다.

#### (4) Laminin 면역 반응

탈파라핀 및 합수 과정을 거친 후 phosphate buffered saline(PBS)용액에 세척하고 2-3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> methanol 용액에 5분 간 반응시킨 다음 PBS 및 0.4% pepsin in HCl 용액에 37°C에서 30분간 적용하였다. 일차 항체는 rabbit anti-laminin(Sigma CO, USA)을 1:30으로 희석하여 37°C에서 90분간 반응시켰으며 PBS로 세척하고 이차 항체로 biotinylated goat anti-rabbit IgG(Vectastain Co, USA)를 30분간 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. 이어서 ABC(avidin-biotin complex, Vectastain Co, USA) kit로 30분간 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. 발색은 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride(DAB)를 이용하였으며, 1% methylene green으로 대조 염색 후 탈수, 청명 후 봉입하

고 광학 현미경으로 관찰하였다.

### III. 결 과

#### 1. 흰쥐 기관의 H-E 염색소견

흰쥐 기관의 조직은 위중층 섬모 원주 상피형의 상피 조직과 기저막, 고유판 및 점막하 조직인 소성 및 치밀 결합조직으로 구성되어 있으며 다수의 혈관이 분포되어 있다. 연골판은 초자 연골 조직으로 연골 세포와 투명한 연골 기질로 구성되어 있었다(Fig. 1). SO<sub>2</sub> 폭로 후 5주 짜의 흰쥐 기관 조직은 상피 조직과 점막하 결합 조직에는 수많은 단핵구의 침투와 울혈을 일으킨 수많은 혈관이 관찰되었으며 연골 조직의 일부는 연골기질의 투명도가 낮아져 있었다(Fig. 2). SO<sub>2</sub> 폭로 후 6주 짜 조직이 증식되었고 울혈된 혈관이 관찰되었으 의 흰쥐 기관 조직은 점막이 단핵구에 의해며,



Fig. 1. A photograph of control rat trachea. Pseudostratified ciliated columnar cell type epithelium and thick basement membranes are normally arranged, the submucosal layers are slightly dense irregular fibrous connective tissue with several blood vessels. Cartilage rings are intact. (Hematoxylin and eosin stain, X100)

상피 조직은 단층 원주 상피형으로 변형되었으며 점막이 엽상(leaf shape)으로 굴곡을 나타내었다. 점막하 조직은 다수의 단순 림프절이 점유한 성긴 림프 조직으로 변형되었으며 두께가 증가되었다(Fig. 3). SO<sub>2</sub> 폭로 후 7주 짜의 흰쥐 기관 조직은 상피 조직이 완전히 단핵구에 의한 두터운 림프 조직으로 변형되었고 상피 조직은 소실되었다. 한편 점막하 조직은 성긴 림프 조직이 형성되었고 울혈된 혈관이 관찰되었다(Fig. 4).

#### 2. 흰쥐 기관의 laminin 면역 반응 소견

정상 대조군의 흰쥐 기관에서 상피 조직의 침투 세포질과 외측 세포 표면 및 기저막에 강한 면역 반응이 나타났으며 점막하 조직의 기질에서 혈관 주위에 강한 면역 반응이 관찰되었다(Fig. 5). SO<sub>2</sub> 폭로 후 5주 짜의 흰쥐 기관 조직은 조직 전반에 중등도의 laminin 면역

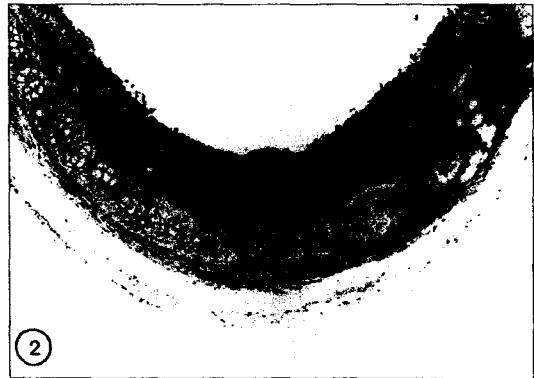


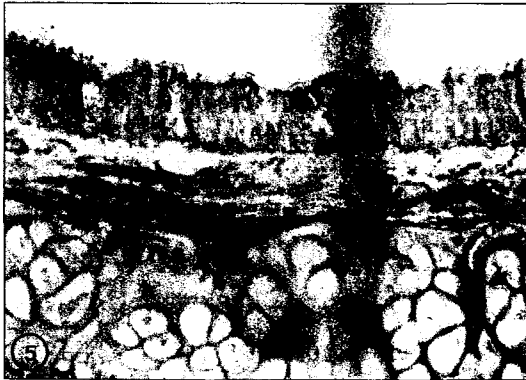
Fig. 2. A photograph of rat trachea at 5 week after SO<sub>2</sub> exposure. The epithelium were invaded mononuclear cells and changed into stratified squamous cell type. Submucosal fibrous connective tissue layers were also invaded numerous mononuclear cells with congested blood vessels, basement membrane are more thicker than that of control group. Cartilage plates lost their transparency. (Hematoxylin and eosin stain, X100)



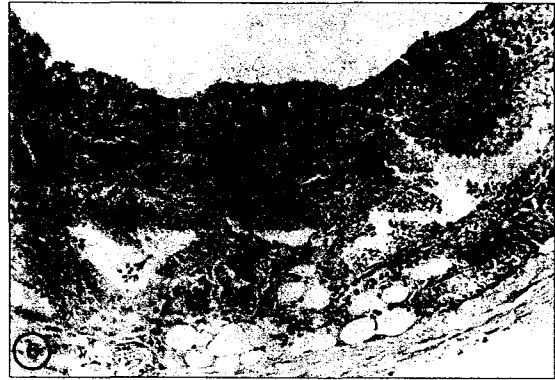
**Fig. 3.** A photograph of rat trachea at 6 week after  $SO_2$  exposure. The mucosa increased in thickness with numerous mononuclear cells and congested blood vessels. The epithelium were changed into simple columnar cell type. Fibro-muscular layer became to diffuse lymphatic tissue. Fibro-muscular layer became to diffuse lymphatic tissue contained large solitary lymph nodules. (Hematoxylin and eosin stain, X100)



**Fig. 4.** A photograph of rat trachea at 7 week after  $SO_2$  exposure. Mucosa increased in thickness with numerous mononuclear cells and congested blood vessels and epithelium disappeared. Submucosal fibrous tissue changed into lymphatic tissue. (Hematoxylin and eosin stain, X100)



**Fig. 5.** A photograph of laminin reactive trachea of control rat. Laminin immunoreactions are seen in apical cytoplasm and lateral surface of epithelial cells, the basement membrane of epithelium and extracellular matrix of submucosal fibrous tissue revealed strong laminin immunoreactions. (Immunostain, X400)



**Fig. 6.** A photograph of laminin reactive rat trachea at 5 week after  $SO_2$  exposure. Moderate laminin immunoreactions were seen in all over the tracheal tissue. (Immunostain, X200)

반응이 고르게 관찰되었고(Fig. 6),  $SO_2$  폭로 후 6주 짜의 흰쥐 기관 조직에서 laminin 면역반응은 상피의 표면(surface of epithelium)과 기저막에 중등도의 laminin 면역 반응이 관찰되었고 세포 사이의 기질에는 약한 면역 반응이

나타났다(Fig. 7).  $SO_2$  폭로 후 7주 짜의 흰쥐 기관 조직은 상피 조직의 표면, 세포의 외측 표면 및 기저막에 약한 면역 반응이 나타났고 점막의 표면과 조직의 기질에는 미약한 laminin 면역반응이 나타났다.



Fig. 7. A photograph of laminin reactive rat trachea at 6 week after SO<sub>2</sub> exposure. Moderate laminin immunoreactions were seen in the surface of epithelium and basement membrane. Weak laminin reactions were seen in the mucosa and submucosal layer. (Immunostain, X200)

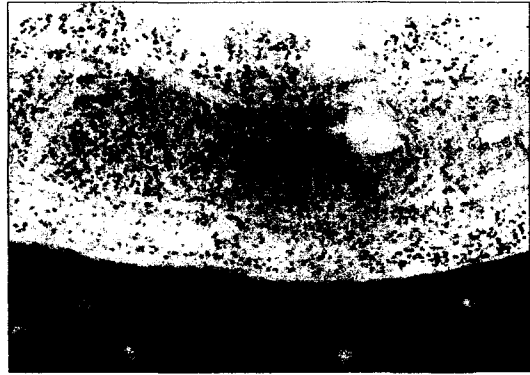


Fig. 8. A photograph of laminin reactive rat trachea at 7 week after SO<sub>2</sub> exposure. Weak laminin immunoreactions were seen on all over the tissue, especially surface of epithelium and basement membrane. (Immunostain, X200)

#### IV. 고 찰

아황산가스(SO<sub>2</sub>)는 실내 및 실외 환경에서 흔히 관찰되는 공기 오염물질이다. 무색의 불인화성 유독 가스로 주로 산업체에 사용되는 형태는 압축된 가스이다. 그러나 과일과 야채의 색깔과 맛을 보존하고 주류와 가공 식품의 살균 소독제로 사용된다. 또한 종이 펄프와 직물의 표백제로, 곡물의 소독을 위한 훈연제로도 사용된다. 이외에도 광물 가공 시 철의 환원제로, 리튬 전지의 산화제로, 석유 정제 및 유리 제품 공정 시 산소 제거 및 추출 용매로 사용된다<sup>2)</sup>.

대부분의 사람들은 0.3~1 ppm의 농도에서 아황산가스의 냄새를 맡을 수 있으며 3 ppm 이상의 농도에서는 자극적이다<sup>3)</sup>. 액체 상태의 이산화황에 직접 접촉할 경우 동상을 유발할 수도 있다. 정상적인 대기 온도에서는 이산화황은 기체 상태로 존재하며 눈, 코, 인후 및 호흡기계와 피부에 자극을 줄 수 있다<sup>1)</sup>. 수용성이므로 물과 접촉하면 황화산이 발생하여

비인강과 호흡계에 심한 자극을 주게 된다. 급성 노출 시 5 ppm의 농도에서 코와 인후의 건조를 일으키고 기관 내 기류의 저항이 증가하게 되며 6~8 ppm의 농도에서는 tidal volume이 감소한다. 10 ppm의 농도에서는 재채기, 기침, 질식, 비분비물의 증가 및 비출혈을 일으키게 된다<sup>1)</sup>. 천식 발작 경향이 있는 경우 수일 간 지속되는 천식 발작이 일어나기도 한다<sup>14)</sup>. 20 ppm에서는 기관지 경련을 일으키며 50 ppm은 심한 불편을 느끼나 노출 시간이 30분 이내일 경우 손상을 주지 않는다. 그러나 50~100 ppm의 농도에서는 수분간 성문의 반사적 폐쇄를 유발할 수 있다. 400~500 ppm의 농도는 생명이 위협할 수 있으며 1000 ppm이상의 농도에서는 호흡 억제로 10분 이내에 사망할 수 있다<sup>15)16)</sup>.

200 ppm 이상의 농도에서는 기관지의 해부학적 그리고 기능적 이상이 야기되고 폭로가 중지되고 시간이 경과함에 따라 형태학적으로 회복되나 기능적 이상은 지속될 수 있다<sup>17)18)19)20)</sup>. 포유 동물에서 실험적 SO<sub>2</sub> 가스 접촉

으로 인한 조직학적 손상은 대부분 이 가스의 높은 수용성과 점액 용해성에 기인한다<sup>16)</sup>. Okuyama 등<sup>4)</sup>은 병아리에 SO<sub>2</sub>(3.4~18.5 parts per million ppm)를 14일 동안 폭로한 결과 기관의 점막은 증식되었으며 분열 중인 점막 상피 세포, 대식 세포, 임파구, 형질 세포 및 중성 백혈구 등이 상피와 고유판에서 발견되었다고 하였다. Vai 등<sup>5)</sup>은 여러 가지 방법과 정도로 SO<sub>2</sub>를 흰쥐에 폭로한 결과 기관과 기관지의 상피 조직에서 외부 단백질의 섭취와 수송에 이상이 있었다고 하였다. 즉 점막의 침투성은 높아지고 비정상적으로 되었으며 SO<sub>2</sub> 폭로 후 3개월이 지나서야 정상화되었다고 하였다. Bauer<sup>6)</sup>는 조류에서 SO<sub>2</sub>를 흡입시킨 후 기관과 기관지의 분비 변화를 연구한 결과 정상보다 350%까지 점액 분비가 있었고 당단백질은 50%정도 증가하였다고 밝혔다<sup>6)</sup>. Scherrer<sup>7)</sup>는 SO<sub>2</sub>는 상기도에 자극적인 가스라고 하였다. SO<sub>2</sub>에 의한 기관지 수축은 작업 중 일부에서 흔히 일어나며 SO<sub>2</sub> 폭로 양에 따른 반응에 대하여 SO<sub>2</sub> 농도와 기관지 과민성을 관찰한 결과 기관지벽의 조직 내 대식세포를 죽이고 감염을 증진하고 세포막이 파괴되며 lipogenase가 생기며 중성 백혈구가 기관지 주위 조직에 나타나는 등 병리조직학적 변화와 기능성 변화가 일어났다고 하였다. 본 연구에서는 250 ppm의 농도에 4주 이상 폭로된 경우 조직학적으로 기관 상피의 변화와 림프절이 형성되었다.

Laminin은 1979년 Timpl 등<sup>21)</sup>에 의해서 처음 발견되었으며 collagenase에 저항성이 있는 제 IV형 collagen의 3번째 chain에서 기원하는 것으로 알려져 있는 세포 기저막을 형성하는 당단백질이다<sup>11)</sup>. Laminin은 처음 종양세포에서 분리되었으나 laminin의 항체를 이용한

연구에서 신체 내에 다양한 조직에 분포하는 것으로 알려져 있다<sup>11)12)13)</sup>. Laminin은  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 의 3개 chain으로 구성되어지는 십자 형태 (cruciform-like structure)를 나타내며, 400 kDa의  $\alpha$  chain은 3개의 globular domain을 형성하며, 200 kDa의  $\beta$ ,  $\gamma$  chain은 각각 2개의 globular domain을 형성한다. 각각의  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  chain의 아미노산 배열의 차이에 의하여 여러 가지의 아형이 존재하며 각 아형이 분포하는 조직은 조금씩 다른 것으로 알려져 있다<sup>11)12)13)</sup>. Laminin의 역할은 세포 기저막을 형성하는 제 IV형 collagen, entactin 등과 서로 결합하여 세포와 기질의 부착 기능을 담당하며, 세포의 성장과 이동, 창상 치유, 종양의 증식 및 전이, 이식조직의 생존, 신경축삭의 성장 등에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>11)12)13)</sup>. laminin은 면역 화학 염색 시 정상 상피의 기저막과 혈관의 기저막, 근육과 신경 섬유에서 강한 양성 반응을 보인다<sup>22)</sup>. Laminin은 기저막내 heparan sulfate proteoglycan, fibronectin, entactin 및 nidogen과 함께 기저판(basal lamina)을 구성하는 당단백질로 기저판과 기저막아래에 존재하는 결합조직을 강하게 부착시키는 역할을 하고, 물질의 이동 과정에서 여과 관문(filtration barrier) 혹은 확산 관문(diffusion barrier)을 정상적으로 유지시켜주며 상피 세포의 재생의 필수적 구조 단백질 역할을 한다. 또 상피에서 생겨나는 암세포 등은 기저막이 부분적으로 파괴되었을 때 그 결손 부위를 통하여 다른 조직으로 전이를 유발한다고 알려져 있어(정, 1998)<sup>20)</sup>, 기저막내 laminin의 감소나 증가는 조직의 병변(pathological change)을 야기한다고 생각할 수 있다. 본 실험에서 SO<sub>2</sub> 폭로는 기저막내 laminin의 감소를 나타내었는데 기관

의 상피조직에 이상을 초래하는 원인이 될 수 있다고 생각할 수 있다.

본 연구에서는 SO<sub>2</sub>에 5주 이상 노출된 경우 발현 정도가 상피 표면과 기저막에 중등도로 관찰되었고 폭로 기간이 길수록 기관의 상피 조직의 표면, 세포 외측 표면 및 기저막에 laminin의 면역 발현 정도가 더 감소하였다. 따라서 SO<sub>2</sub>가 기관의 조직 내 발현되는 laminin의 활성이나 분포에도 영향을 미치는 것을 알 수 있었다.

유독 가스로 알려져 있는 SO<sub>2</sub> 폭로 후 발생하는 호흡 기관의 조직학적 변화와 세포 기저막에 존재하는 세포의 기질을 형성하는 당단백질인 laminin의 활성도의 변화를 백서를 모델로 동물 실험 결과 매일 SO<sub>2</sub> 250 ppm을 30분간 폭로 5주 후부터는 기관 점막과 점막하 조직에 단핵구의 침투로 병조직이 형성되고 상피조직은 단층 상피 조직으로 변태되었다가 제 7주에는 상피세포가 소실되었으며 상피층의 형태가 엽상으로 변화되었다. 점막하 조직에는 다수의 임파절이 형성되는 임파 조직으로 변화되었다. 기관 조직 내 laminin 면역 반응은 정상 대조군의 경우 강한 면역 반응을 보이거나 SO<sub>2</sub> 폭로 후 5주와 6주 쯤에는 전반적으로 중등도의 laminin 면역 반응이 고르게 관찰되었고 SO<sub>2</sub> 폭로 후 7주 쯤에는 약한 면역 반응이 관찰되었다.

이상의 결과는 흡입된 아황산 가스는 백서 호흡 기관에 심한 병변을 일으키며 폭로 시간이 길수록 조직 손상이 더 크고 조직의 분화와 접착 기능을 유지하는 laminin의 활성과 분포에 촉진적인 영향을 미치는 것으로 사료되었다.

중심 단어 : 아황산 가스 · 기관 점막 · laminin

## References

1. Robinson DG, Lakshminarayan S : *Acute inhalation injury. Environmental Emergency* 1992; 10: 409-435
2. Burg RV : *Sulfur dioxide. Journal of applied toxicology* 199; 616(4): 365-371
3. Petruzzi S, Musi B, Bignami G : *Acute and chronic sulphur dioxide exposure: an overview of its effects on humans and laboratory animals. Ann Ist Super Sanita* 1994; 30(2): 151-156
4. Okuyama H, Majima Y, Dannerbery AM Jr, Suga M, Bang BG, Bang FB : *Quantitative histologic changes produced in tracheal mucosa of young chickens by the inhalations of sulfur dioxide in low concentrations. J Environ Sci Health.* 1979; 13: 267-300
5. Vai F, Fournier MF, Lafuma JC, Touaty E, Pariente R : *SO<sub>2</sub>-induced bronchopathy in the rat : abnormally permeability of the bronchial epithelium in vivo and in vitro after anatomic recovery. Am Rev Respir Dis.* 1980; 121(5): 851-858
6. Bauer E : *In vivo sampling and biochemistry of tracheobronchial secretions in the gowl. Influence of sulfur dioxide inhalation Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1981; 34: 547-550
7. Scherrer M : *Air-burden and respiratory and vascular diseases. Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115(30): 1042-1048
8. Ohyama K, Ito T, Kanisawa M : *The roles of diesel exhaust particles and the promotive effects of NO<sub>2</sub> and/or SO<sub>2</sub> exposure on rat lung tumorigenesis. Cancer Lett.* 1999; 139(2): 189-197



9. Iwase N, Sasaki T, Shimura S : *Signature current of SO<sub>2</sub>-induced bronchitis in rabbit.* *J Clin Invest.* 1997; 99: 1651-1661
10. Killingsworth CR, Paulauskis JD, Shore SAL : *Substance P content and prepro-tachykinin gene-I mRNA expression in a rat model of chronic bronchitis.* *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996; 14(4): 334-40
11. Katherine MM, Hynda KK : *The laminins.* *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1996; 28: 957-959
12. Campell JH, Terranova VP: *Laminin: mole-cular organization and biological function* *Journal of Oral Pathology.* 17: 309-323, 1988
13. Monique A, Neil S: *The role of laminins in basement membrane function.* *J Anat.* 1998; 193: 1-21
14. Wardlaw AJ : *The role of air pollution in asthma.* *Clin Exp Allergy* 1993; 23(2): 81-96
15. Ellenhorn MJ, Barceloux DG : *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning.* Elsevier, New York, 1988
16. Atkinson DA, Sim TC, Grant JA : *Thiens Sodium metabisulfite and SO<sub>2</sub> release: an under-recognized hazard among shrimp fishermen.* *Ann Allergy.* 1993; 71(6): 563-566
17. Reid L : *An experimental study of hypersecretion of mucus in the bronchial tree.* *British J Exp Pathol.* 1963; 44: 437-445
18. Spicer S, Cherkin L, Wardell J : *Effect of chronic sulfur dioxide inhalation on the carbohydrate histochemistry and histology of the canine respiratory tract.* *Am Rev Respir Dis.* 1974; 110: 13-24
19. Rall D : *Review of the health effects of sulfur oxides.* *Environ Health Resp.* 1974; 8: 97-116
20. François V, Michel FF, Jacque CL, Lafuma ET, Rene P : *SO<sub>2</sub>-Induced Bronchopathy in the Rat: Abnormal permeability of the Bronchial Epithelium In Vivo and In Vitro after Anatomic recovery* *American Review of Respiratory Disease* 1980; 121: 851-858
21. Timpl R, Rohde H, Gehron RP, Rennard SI : *Laminin-a glycoprotein from basement membrane.* *J Biol. Chem.* 1979; 254: 9933-9937
22. Terranova VP, Lyall RM : *Chemotaxis of human gingival epithelial cells to laminin. A mechanism for epithelial cell apical migration.* *J Periodontol* 1986; 57: 311
23. 정진웅 : *조직 생물학.* 초판, 수문사, 1998; 102-104