

# 款冬花가 천식모델 생쥐의 BALF내 면역세포 및 사이토카인에 미치는 영향

곽상교 · 최선미<sup>1</sup> · 박양춘\*

대전대학교 한의과대학 내과학교실, 1: 한국한의학연구원

## Effect of Farfarae Flos Extract Drug on Immune Cells and Cytokines in BALF of OVA-induced Asthmatic Mice

Sang Kyo Kwak, Sun Mi Choi<sup>1</sup>, Yang Chun Park\*

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University, 1: Korea Institute of Oriental Medicine

This experiment was designed to investigate the effect of Farfarae Flos(FF) on immune cells and cytokines in murine asthma model. C57BL/6 mice were sensitized and challenged with OVA(ovalbumin) for 9 weeks(3 times a week). The experimental group was treated with Farfarae Flos extract(FF) for the later 6 weeks(5 times a week). We measured IL-4, 1L-5, 1L-13, IgE, IFN- $\gamma$  in bronchoalveolar lavage fluid of ovalbumin induced asthmatic mouse and observed murine lung tissue. The results were obtained as follows: Total leukocytes and eosinophils in BALF of the mice group treated with FF decreased significantly compared with those of control group. The concentration of IL-4, IL-5, IL-13, IgE in BALF of the mice group treated with FF decreased significantly compared with those of control group. The concentration of IFN- $\gamma$  in BALF of the mice group treated with FF increased significantly compared with that of control group. According to the above results, it is suggested that FF extract might be useful applied for prevention and treatment of allergic asthma.

Key words : Farfarae Flos(FF), IL-4, 1L-5, 1L-13, IgE, IFN- $\gamma$ , asthmatic mouse

### 서 론

천식은 임상적으로 가역적인 기도폐쇄 증상을 보이면서, 병태생리학적으로 기도과민반응을 나타내고, 조직병리학적으로는 기도의 염증소견이 관찰되는 염증성 기도질환으로 정의된다<sup>1)</sup>. 특히 병리학적으로는 항원, 비만세포 및 IgE가 관여하여 분비되는 화학매체의 직접적인 약리작용에 의하거나, 화학매체, 사이토카인, 유착분자가 관여하여 기관지로 모여온 염증세포에 의해서 발생하는 기도의 만성 알레르기 염증성 질환으로 이해되고 있다<sup>2)</sup>. 따라서 이러한 천식의 병리에 관여하는 호산구를 비롯한 면역세포, 관련 사이토카인, 화학매체는 천식 치료에 있어 중요한 목표가 될 수 있다<sup>3)</sup>.

천식은 韓醫學에서 哮喘證의 범주에 속하는 질환으로 實證

은 크게 外感風寒, 痰濕內盛으로 나누어 宣肺定喘, 化痰定喘하는 처방을 사용하고, 虛證은 肺虛, 心腎虛損, 上實下虛로 나누어 養肺定喘, 補益心腎 納氣定喘, 瀉肺化痰 補益腎元하는 처방을 사용한다<sup>4)</sup>.

款冬花(Farfarae Flos; 이하 FF)는 菊花科(Compositae)에 속한 다년생 초본인 관동(머위, *Tussilago farfara* L.)의 花蕾로<sup>5)</sup>,性は 溫潤 無毒하고 味는 辛微甘하며 肺經에 들어가 潤肺化痰하여 止咳시키는 효능이 있어 咳嗽, 上氣, 喘息, 乾嘔, 胸痞 등의 증상이 나타나는 기관지천식 및 급만성기관지염, 폐렴 등의 질환에 外感, 內傷, 寒熱虛實을 막론하고 化痰止咳하는 처방에 配合되어 다양하게 응용되고 있다<sup>6)</sup>.

款冬花에 대한 기존의 연구로 한 등<sup>7)</sup>과 한 등<sup>8)</sup>이 款冬花가 기관지평활근에 미치는 영향을 보고하였으나, 기관지천식과 관련된 면역세포 및 관련 사이토카인에 대한 영향을 관찰한 연구는 접하지 못하였다. 이에 저자는 천식 상태의 개선에 있어 款冬花가 면역세포 및 사이토카인에 미치는 영향을 규명하고자 천식

\* 교신저자 : 박양춘, 청주시상당구용담동 대전대부속 청주한방병원 1내과

· E-mail : omdpyc@dju.ac.kr, · Tel : 043-229-3705

· 접수 : 2005/03/15 · 수정 : 2005/04/04/18 · 채택 : 2005/05/18

을 유발시킨 생쥐의 기관지폐포세척액(Bronchoalveolar lavage fluid; 이하 BALF)내의 호산구수, IL-4, IL-5, IL-13, IFN- $\gamma$ , IgE 등을 측정할 결과 유의한 결과를 얻어 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 동물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 18~25g의 C57BL/6 (한국화학연구소) 쥐로 사료와 물을 충분히 공급하면서 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 동물만을 선별하여 실험에 사용하였다.

### 2. 약물

실험에 사용된 款冬花(Farfarae Flos)는 대전대학교 부속한방병원에서 구입한 것을 정선하여 사용하였다.

### 3. 시약

Chicken egg albumin(ovalbumin : OVA; grade), aluminum potassium sulfate(alum), diethyl pyrocarbonate(DEPC), ethidium bromide(EtBr), collagenase 등은 Sigma사(U.S.A.)에서 구입하여 사용하였으며 기타 일반시약은 특급시약을 사용하였다.

### 4. 款冬花 추출물 분리

款冬花 200g에 증류수 2,000 ml를 가하여 열탕 추출기에서 3시간 추출하여 얻은 액을 흡입 여과하여 이를 감압 증류장치로 농축한 뒤, 동결 건조하여 냉동 보관하면서 희석하여 사용하였다.

### 5. 기관지 천식 생쥐 모델

100  $\mu$ g OVA를 0.2 ml로 조정하여 복강내로 주사하여 전신 감각을 시킨 뒤, 이후 2주째에 생쥐를 마취한 후 난알부민(500  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l를 기도투여하였다. 3주째부터 분무기를 이용하여 2.5 mg/ml 난알부민 용액을 하루에 30분씩 일주일에 3회씩 6주 동안 비강 및 기도내로 흡입시켰다.

### 6. 款冬花 추출물 경구 투여

OVA/Alum로 전신감작 시킨 후 3주째부터 款冬花 추출물(150 mg/kg)을 일주일에 5회 경구로 투여하였다. 대조군은 증류수를 동량 경구로 투여하였다.

### 7. 기관지폐포세척액(BALF)으로부터 세포의 분리

6주후 목부분을 해부하여 10% FBS/DMEM 배양액 1 ml을 넣은 주사기를 기관(trachea)에 주입시키고 끈으로 묶어 고정한 후 3회 순환시켜 분리한 후 ACK 용액을 37 $^{\circ}$ C에서 5분 동안 처리하여 적혈구를 용해시키고 다시 배지로 세척한 후 0.04% trypan blue로 염색한 후 세포수를 측정하였다.

### 8. 호산구 분리 및 측정

BALF로부터 세포를 분리한 후 cytopsin(한일과학)에서

1,000 rpm에서 5분간 원심 분리한 후 slide를 건조하였다. 건조된 슬라이드는 Diff-Quick 용액(Baxter Healthcare, U.S.A.)을 이용하여 염색하였다. 이 슬라이드로부터 세포의 모양과 염색 특징 등으로 면역세포의 type을 결정하였으며, 광학현미경(Nikon, japan) 400 $\times$ 에서 관찰하여 infiltration된 호산구 수를 측정하였다.

### 9. ELISA analysis

생쥐에서 분리한 폐포세척액에서 IL-4, IL-5, IL-13, IFN- $\gamma$ , IgE의 양을 측정하기 위하여 enzyme-linked immuno-sorbent assay(ELISA)를 실시하였다.

### 10. 통계처리

실험 결과는 unpaired Student's t-test를 사용하여 통계 처리하였으며 P<0.05, P<0.01 또는 P<0.001 수준에서 유의성을 검정하였다.

## 성 적

### 1. 호산구수에 미치는 영향

천식 유발에 따른 호산구의 수(No. of  $\times$ 400 photo)를 보면 정상군은 1.05 $\pm$ 0.58, 대조군은 127.7 $\pm$ 26.8, FF 투여군은 40.3 $\pm$ 10.7로 나타나 대조군에 비해 FF 투여군에서 유의성(p<0.001) 있는 감소 효과가 나타났다(Fig. 1).

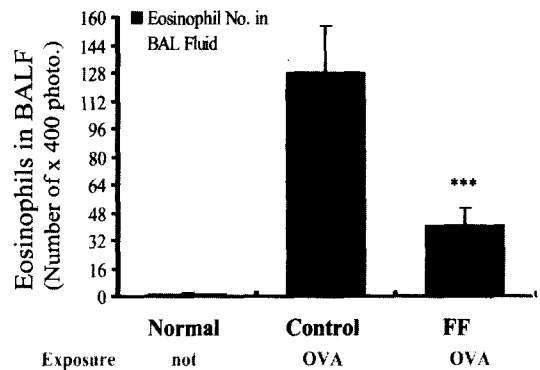


Fig. 1. Effect of FF extract drug on eosinophil in BALF of OVA-induced asthmatic mice. Normal : normal C57BL/6 mice. Control : ovalbumin inhalation. FF : ovalbumin inhalation + FF extract(150 mg/kg). The results are expressed the mean $\pm$ S.E(N = 10). Statistically significant value compared with control group data by t test(\*\*\*)p<0.001.

### 2. IL-4 분비에 미치는 영향

천식유발에 따른 IL-4 양(pg/ml)을 측정할 결과, 정상군은 4.7 $\pm$ 0.6, 대조군은 27.9 $\pm$ 2.1, FF 투여군은 13.1 $\pm$ 1.6으로 나타나 대조군에 비해 FF 투여군에서 유의성(p<0.001) 있는 감소 효과가 나타났다(Fig. 2).

### 3. IL-5 분비에 미치는 영향

천식유발에 따른 IL-5 양(pg/ml)을 측정할 결과, 정상군은 0 $\pm$ 0, 대조군은 8.7 $\pm$ 1.1, FF 투여군은 3.6 $\pm$ 1.2로 나타나 대조군에

비해 FF 투여군에서 유의성( $p < 0.01$ ) 있는 감소 효과가 나타났다 (Fig. 3).

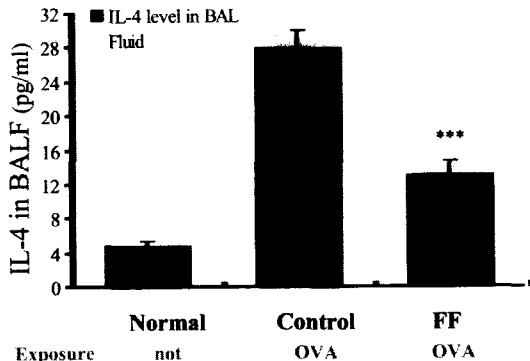


Fig. 2. Effect of FF extract drug on IL-4 level in BALF of OVA-induced asthmatic mice. Normal : normal C57BL/6 mice. Control : ovalbumin inhalation. FF : ovalbumin inhalation + FF extract(150 mg/kg). The results are expressed the mean±S.E(N=10). Statistically significant value compared with control group data by t-test(\*\* $p < 0.001$ ).

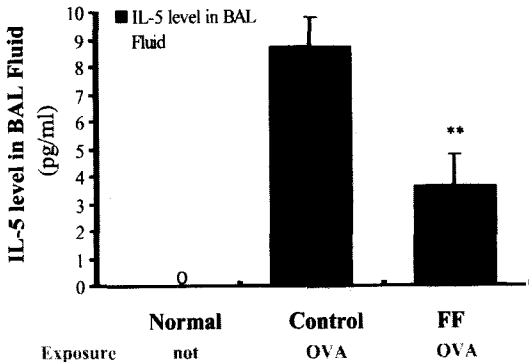


Fig. 3. Effect of FF extract drug on IL-5 level in BALF of OVA-induced asthmatic mice. Normal : normal C57BL/6 mice. Control : ovalbumin inhalation. FF : ovalbumin inhalation + FF extract(150 mg/kg). The results are expressed the mean±S.E(N=10). Statistically significant value compared with control group data by t-test(\*\* $p < 0.01$ ).

#### 4. IL-13 분비에 미치는 효과

천식유발에 따른 IL-13 양(pg/ml)을 측정된 결과, 정상군은  $4.3 \pm 0.9$ , 대조군은  $76.4 \pm 13$ , FF 투여군은  $33.4 \pm 4.4$ 로 나타나 대조군에 비해 FF 투여군에서 유의성( $p < 0.01$ ) 있는 감소 효과가 나타났다(Fig. 4).

#### 5. IFN- $\gamma$ 의 분비에 미치는 영향

천식유발에 따른 IFN- $\gamma$  양(pg/ml)을 측정된 결과, 정상군은  $2.4 \pm 0.5$ , 대조군은  $5.7 \pm 0.9$ , FF 투여군은  $11.2 \pm 2.1$ 로 나타나 대조군에 비해 FF 투여군에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있는 증가 효과가 나타났다(Fig. 5).

#### 6. IgE 분비에 미치는 효과

천식유발에 따른 IgE 양(ng/ml)을 측정된 결과, 정상군은  $0 \pm 0$ , 대조군은  $14.3 \pm 2.1$ , FF 투여군은  $8.1 \pm 2.2$ 로 나타나 대조군에 비해 FF 투여군에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있는 감소 효과가 나타났다

(Fig. 6).

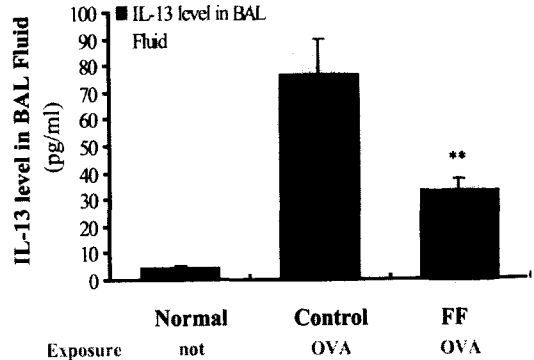


Fig. 4. Effect of FF extract drug on IL-13 level in BALF of OVA-induced asthmatic mice. Normal : normal C57BL/6 mice. Control : ovalbumin inhalation. FF : ovalbumin inhalation + FF extract(150 mg/kg). The results are expressed the mean±S.E(N=10). Statistically significant value compared with control group data by t-test(\*\* $p < 0.01$ ).

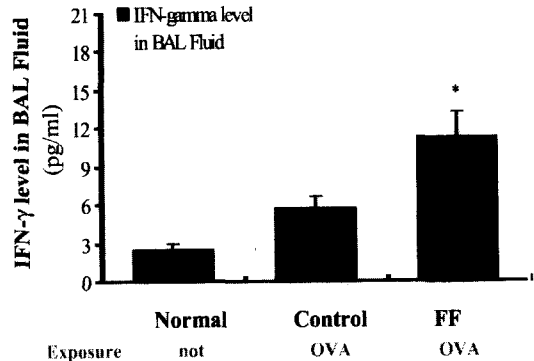


Fig. 5. Effect of FF extract drug on IFN- $\gamma$  level in BALF of OVA-induced asthmatic mice. Normal : normal C57BL/6 mice. Control : ovalbumin inhalation. FF : ovalbumin inhalation + FF extract(150 mg/kg). The results are expressed the mean±S.E(N=10). Statistically significant value compared with control group data by t-test(\* $p < 0.05$ ).

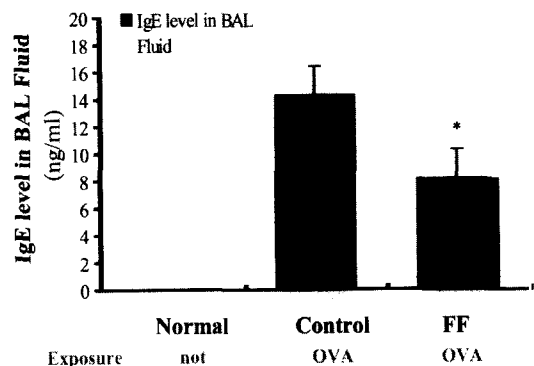


Fig. 6. Effect of FF extract drug on IgE level in BALF of OVA-induced asthmatic mice. Normal : normal C57BL/6 mice. Control : ovalbumin inhalation. FF : ovalbumin inhalation + FF extract(150 mg/kg). The results are expressed the mean±S.E(N=10). Statistically significant value compared with control group data by t-test(\* $p < 0.05$ ).

## 고 찰

1970년대 말부터 시행된 천식 환자에서의 기관지 점막 생검

은 경증의 천식 환자에서도 기도 염증 반응이 존재한다는 것을 밝혀냈는데 이는 일반 염증과 달리 호산구와 림프구의 침윤이 뚜렷하고 천식의 중증도에 따라서 기도 염증 반응이 심해지며 기도 상피세포의 탈락, 상피세포 기저막하 콜라겐 침착, 기도평활근 및 점액선의 증식 등의 소견을 보인다고 하였다<sup>9)</sup>. 따라서 현재 천식은 기존의 가역적인 기도폐색과 기관지 과민성 이외에 만성 호산구성 기도 염증 질환이라는 개념이 추가되었다.

호산구는 천식환자의 혈액, 기관지폐포액, 기도상피 그리고 객담에 많이 존재하고 있으며 자체에서 여러 가지 사이토카인들을 분비하여 다른 세포들을 활성화시켜 천식의 병태생리에 중요하게 작용한다<sup>10)</sup>. 기관지에 모여든 호산구는 활성화되어 있고 자사(apoptosis)가 억제된 상태로 major basic protein(MBP), eosinophil cationic protein(ECP), eosinophil derived neurotoxin(EDN), eosinophil peroxidase(EPO) 등의 세포독성 단백을 분비하여 기도 상피의 섬모운동을 억제하고 상피세포를 탈락시키며 기도 과민증을 초래한다. 또 활성화된 호산구는 지질 대사물질을 새로 형성하고 합성하는데 즉 arachidonic acid, leukotrien C4(LTC4), 혈소판 활성화 인자(platelet activating factor, PAF) 등을 유리하여 혈관과 기도 평활근에 작용함으로써 알레르기 흡입 유발시에 조기반응과 후기반응을 일으킨다<sup>11)</sup>.

기관지천식의 병인에 중요하게 관여하는 T조력(이하 Th) 림프구는 Th1, Th2 림프구로 나뉘는데 Th1 림프구는 주로 IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ 를 생산하며 지연형 과민반응, 결핵균이나 바이러스에 대한 방어작용, 종양에 대한 숙주반응에 관여하고, Th2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 등을 생산하며 즉시형 과민반응, 기관지천식과 같은 알레르기성 질환, 기생충감염에 대한 방어작용에 관여한다<sup>12,13)</sup>. Th1 림프구와 Th2 림프구는 서로 길항작용을 나타내어 기능이 억제되는 현상이 관찰되며 알레르기성 기관지천식 환자의 기관지 폐포세척액에서는 Th2 림프구의 기능이 활성화됨이 관찰되고 있다<sup>14)</sup>. 즉 항원에 의한 IgE 생성에 필수적인 요소인 IL-4를 분비하는 Th2 림프구는 naive CD4<sup>+</sup> T세포가 IL-4의 영향으로 항원과 반응시 분화되고 이때 IgE 생성을 방해하는 IFN- $\gamma$ 를 분비하는 Th1 림프구는 그 발달이 저해된다<sup>15)</sup>.

款冬花(Farfarae Flos; 이하 FF)는 菊花科(Compositae)에 속한 다년생 초본인 관동(머위, *Tussilago farfara* L.)의 花蕾로<sup>4)</sup>, 性은 溫潤 無毒하고 味는 辛微甘하며 肺經에 들어가 潤肺化痰하여 止咳시키는 효능이 있어 咳嗽, 上氣, 喘息, 乾嘔, 胸痞 등의 증상이 나타나는 기관지천식 및 급만성기관지염, 폐렴 등의 질환에 다용되고 있다<sup>5)</sup>.

款冬花에 대하여 기존의 연구로 한 등<sup>7)</sup>은 histamine, acetylcholine, 5-hydroxytryptamine, prostaglandin F2  $\alpha$ 에 의한 기관지수축을 억제한다고 하였고, 한 등<sup>8)</sup>은 款冬花가 교감신경수용체에 작용하여 histamine에 의한 기관지평활근 수축을 억제한다고 보고하였으나 기관지천식과 관련된 면역세포 및 관련 사이토카인에 대한 영향을 관찰한 연구는 찾아보기 어려웠다.

이에 저자는 款冬花가 천식에 있어서 면역세포 및 사이토카인에 미치는 영향을 실험적으로 규명하기 위해 천식유발 생쥐의 호산구 분비, IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-13, IgE의 발현을 측정하여 그

효과를 알아보고자 하였다.

BALF내 호산구의 수의 변화에서 대조군은 정상군에 비해 분비량이 증가하였던 반면, 대조군에 비하여 款冬花 투여군에서 유의성 있게 감소하였다(Fig. 1). 증상이 경한 천식환자의 BALF에서도 호산구가 증가되어 있으며<sup>16)</sup>, 천식 후기반응이 있는 환자의 6시간 후 BALF와 조직에서 호산구가 주로 관찰되는데<sup>17)</sup>, 款冬花로 인해서 호산구수가 감소되었다는 것은 款冬花가 천식 염증반응에 효과가 있음을 보여준다고 할 수 있다.

다음으로 ELISA 분석결과를 살펴보면, BALF내 IL-4는 대조군에서 정상군에 비해 분비량이 증가하였고 款冬花 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Fig. 2). IL-4는 B 세포의 성장과 분화에 작용하여 IgE 분비를 항진시키고 vascular cell adhesion molecule(VCAM)을 발현시켜 내피세포를 통한 호산구의 유입을 조장하는데<sup>18,19)</sup>, 款冬花가 BALF에서 IL-4의 발현을 감소시킴으로써 알레르기 반응에 효과를 나타낸다고 생각된다.

BALF내 IL-5는 대조군에서 정상군에 비해 분비량이 증가하였고 款冬花 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Fig. 3). IL-5는 IL-4의 B 세포 분화 및 성장작용을 상승시키고, 호산구의 분화, 활성화, 생존 연장에서 중요한 역할을 한다<sup>20,23)</sup>. 따라서 款冬花 투여군의 IL-5 감소는 기도내 호산구를 감소시키고 더불어 천식의 염증반응을 감소시키는 효과를 나타낸다고 할 수 있다.

BALF내 IL-13은 대조군에서 정상군에 비하여 분비량이 증가하였고 款冬花 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Fig. 4). IL-13은 B 세포와 단핵구의 작용을 조절하는 Th2 림프구에 의해 주로 생산되는 사이토카인으로서 IL-4와 25%의 구조적 동질성이 있다. IL-13의 기능은 B 세포의 증식, 세포표면의 integrin, MHC class II항원 및 CD23의 증가, IL-6의 분비증가, 항체의 class switching으로 IgE와 IgG4의 생산작용이 있다. 또한 IL-13은 혈관내피세포의 VCAM-1 발현을 선택적으로 유도시킬 수 있다<sup>24,26)</sup>. 따라서 款冬花 투여군에서 IL-13의 감소는 염증과 알레르기 반응의 감소를 의미한다고 할 수 있다.

BALF내 IFN- $\gamma$ 는 대조군에서 정상군에 비해 약간의 분비량이 증가하였고 款冬花 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있게 증가하였다(Fig. 5). IFN- $\gamma$ 는 세포매개 Th1 면역 반응의 유도에서 결정적 매개인자로 작용하고 B 세포의 분화와 증식을 억제하는데 Th1과 Th2 분화의 주요 조절 인자이다. IL-4에 대해 길항작용을 하여 IL-4에 의한 IgE 생성을 억제한다<sup>27,28)</sup>. 따라서 款冬花 투여군에서의 IFN- $\gamma$ 의 증가는 IgE 생성 억제로 알레르기 반응에 효과를 나타내는 것을 의미한다고 할 수 있다.

BALF내 IgE는 대조군에서 정상군에 비해 분비량이 증가하였고 款冬花 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있게 분비량이 감소되었다(Fig. 6). IgE 항체는 제1형 과민반응의 중심역할을 한다. 항원에 노출되어 생산된 IgE 항체는 비만세포 표면에 결합하게 되고 같은 항원에 재노출하게 되면 비만세포 표면에서 부착된 IgE 항체와 항원이 결합하여 비만세포로부터 여러 화학매체들을 분비하게 된다<sup>29)</sup>. 따라서 款冬花 투여군에서 IgE의 감소는 기도내 알레르기 염증반응의 감소를 나타낸다고 할 수 있다.

이상을 종합하여 보면 款冬花는 호산구를 비롯한 면역세포

및 천식과 관련된 사이토카인의 분비를 조절하는 효과가 있어 천식의 치료에 많은 활용이 가능할 것으로 생각되며 향후 호산구에서 분비되는 화학매체 및 세포독성단백질에 미치는 영향에 대한 후속 연구도 필요하리라 사료된다.

## 결 론

款冬花의 알레르기 천식모델 생쥐에서 천식 및 면역에 미치는 효과를 알아보기 위한 실험에서 款冬花가 BALF 내에서 호산구, IL-4, IL-5, IL-13, IgE의 생성을 감소시켰으며 IFN- $\gamma$ 의 생성을 증가시켰다. 이러한 결과는 관동화가 호산구를 비롯한 면역세포와 알레르기과 관련된 사이토카인의 분비를 조절하는 작용을 통하여 천식의 치료에 효과적으로 활용될 수 있음을 시사한다고 사료된다.

## 참고문헌

1. 박성화. 기관지천식-진단, 결핵 및 호흡기 질환, 42(5):635-645, 1995.
2. 홍천수, 김규언. 기관지천식-병인 및 역학, 대한 천식 및 알레르기학회, 천식과 알레르기 질환, 서울, 군자출판사, pp 244-245, 2002.
3. Muro, S., Minshal, E.M., Hamid, Q.A. The pathology of chronic asthma. Clin Chest Med. 21(2):225-244, 2000.
4. 전국한의과대학폐계내과학교실 : 동의폐계내과학, 서울, 한문회사, pp 329-331, 2002.
5. 全國韓醫科大學本草學教授 공편. 本草學, 서울, 永林社, pp 482-483, 1991.
6. 이상인, 안덕균, 신민교, 노승현, 이영중, 김선희 공편. 韓藥臨床應用, 서울, 傳統醫學研究所, p 478, 1993.
7. 한대길, 한상환. 款冬花散과 그 구성약물이 기관지평활근에 미치는 영향, 대한한방내과학회지, 13(1):1-20, 1992.
8. 한종현, 강성용, 유광석, 진상식, 하경화, 이경자. 款冬花煎湯液이 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 대한한방내과학회지, 17(1):210-217, 1996.
9. Haley, K.J., Drazen, J.M. Inflammation and airway function in asthma: what you see is not necessarily what you get. Am J Respir Crit Care Med. 157(1):1-3, 1998.
10. 이양근. 호산구와 천식, 결핵 및 호흡기질환, 46(1):5-16, 1999.
11. 안강모, 김미경, 조상현, 박춘식, 이민걸. 알레르기 염증반응에 관여하는 세포, 대한 천식 및 알레르기학회, 천식과 알레르기 질환, 서울, 군자출판사, pp 34-38, 2002.
12. 어수택, 정성환, 이상우, 김현태, 김용훈, 박춘식. 천식환자의 기도내 cytokines표현에 대한 연구, 결핵 및 호흡기질환, 42(1):2-3, 1995.
13. Kato, Y., Manabe, T., Tanaka, Y., Mochizuki, H. Effect of an orally active Th1/Th2 balance modulator, M50367, on IgE production, eosinophilia, and airway hyperresponsiveness in mice. J Immunol. 162(12):7470-7479, 1999.
14. Kasakura, S. A role for T helper type 1 and type 2 cytokine in the pathogenesis of various human diseases, Rinsho Byori, Symp, 46(9):915-921, 1998.
15. Hultner, L., Kolsch, S., Stassen, M., Kaspers, U., Kremer, J.P., Mailhammer, R., Moeller, J., Broszeit, H., Schmitt, E. In activated mast cells, IL-1 up-regulates the production of several Th2-related cytokines including IL-9. J Immunol, 164(11):5556-5563, 2000.
16. Vignola, A.M., Chanez, P., Campbell, A.M., Souques, F., Lebel, B., Enander, I., Bousquet, J. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 157(2):403-409, 1998.
17. Makino, S., Fukuda, T. Eosinophils and allergy in asthma. Allergy Proc 16(1):13-21, 1995.
18. Punnonen, J., Aversa, G., Cocks, B.G., de Vries, J.E. Role of interleukin-4 and interleukin-13 in synthesis of IgE and expression of CD23 by human B cells. Allergy. 49(8):576-86, 1994.
19. Steinke, J.W., Borish, L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin -4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. Respir Res. 2(2):66-70, 2001.
20. Brostoff, J., Hall, T. Hypersensitivity-Type I. Roitt I, Brostoff J, Male D, Immunology(5th ed.), London, Mosby, p 304, 313, 1998.
21. Hamelmann, E., Gelfand, E.W. IL-5-induced airway eosinophilia -the key to asthma? Immunol Rev. 179, 182-191, 2001.
22. Greenfeder, S., Umland, S.P., Cuss, F.M., Chapman, R.W., Egan, R.W. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. Respir Res. 2(2):71-79, 2001.
23. Mattes, J., Foster, P.S. Regulation of eosinophil migration and Th2 cell function by IL-5 and eotaxin. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2(2):169-174, 2003.
24. 송소향, 김관형, 문화식, 송정섭, 박성화. 호산구의 혈관내피 세포 접착에 대한 IL-13의 영향, 천식 및 알레르기 19(1):31-41, 1999.
25. Sironi, M., Sciacca, F.L., Matteucci, C., Conni, M., Vecchi, A., Bernasconi, S., Minty, A., Caput, D., Ferrara, P., Colotta, F., et al. Regulation of endothelial and mesothelial cell function by interleukin-13: selective induction of vascular cell adhesion molecule-1 and amplification of interleukin-6 production. Blood. 15, 84(6):1913-1921, 1994.
26. 이광훈. 알레르기 염증반응에서 유착분자, 대한 천식 및 알레르기학회, 천식과 알레르기 질환, 서울, 군자출판사, pp 59-60, 2002.
27. 김관형, 김석찬, 김영균, 권순석, 김치홍, 문화식, 송정섭, 박

- 성학, 이춘은, 변광호. 기관지천식에서 Interferon-Gamma 치료의 효과, 결핵 및 호흡기질환, 44(4):822-835, 1997.
28. Liu, X., Xing, Z. A study on rIL-4 and IFN-gamma regulating IgE synthesis in bronchial asthma patients. Chin Med J(Engl). 110(10):760-763, 1997.
29. 조상현. IgE 항체 생성과 조절, 알레르기, 13, 460-464, 1993.