

디젤분진 및 미세분진이 천식마우스에서 기도 재구성에 미치는 효과

리천주 · 이수진 · 장양호 · 박준홍 · 박세종 · 이정학 · 최농훈*

건국대학교 수의과대학

Received October 25, 2006 / Accepted December 12, 2006

The Effects of Diesel Exhaust Particulates and Particulate Matters on the Airway Remodeling in the Asthma-induced Mice. Tianzhu Li, Soojin Lee, Yangho Jang, Junhong Park, Sejong Park, Jeonghak Lee and Nonghoon Choe. *Konkuk University College of Veterinary Medicine, Seoul* - This research investigated whether exposure of diesel exhaust particulate (DEP) and particulate matter (PM) effects on airway remodeling in asthma induced Balb/c and IL-10 knock out (KO) mouse. Mice were sensitized with intraperitoneal injection with ovalbumin, followed by challenges with intranasal ovalbumin. After that mice placed in inhalation chamber and exposed to DEP and PM(10 mg/m³). The evidence of airway remodeling was assessed by masson's trichrome staining and PAS staining. The stainability of masson's trichrome and PAS reaction were increased in asthma-induced Balb/c mice groups compared with control mice groups. More intensive stainability for masson's trichrome and PAS were appeared in the asthma-induced DEP and PM-exposed groups than asthma-induced groups. But, not significantly increased subepithelial fibrosis and the number of goblet cell hyperplasia in asthma-induced IL-10 KO mice groups and asthma-induced+DEP and PM-exposed IL-10 KO mice than IL-10 KO mice groups. These results indirectly suggesting that exposure to DEP and PM in asthmatic patients might be aggravate clinical symptoms and IL-10 which seems to play a central role in allergic asthma. In conclusion, DEP and PM exposure might have additive effects on the ovalbumin-induced asthma in a murine model.

Key words - Asthma-induced mouse, IL-10 KO mouse, Airway remodeling, DEP and PM

서 론

최근의 많은 연구들에 따르면 전 세계적으로 환경오염이 증가하고 있다[12,17,22]. 다양한 환경오염 중 대도시의 대기 오염은 점차 악화되어 일반 시민의 건강을 위협하고 있고, 특히 심·폐 질환의 발병률과 이로 인한 사망률을 증가시키고 있다[2,7]. 심·폐 질환을 야기하는 대기 오염물질로는 이산화질소, 오존, 미세분진 등이 있는데, 미세분진의 흡입은 비염이나 천식과 같은 알레르기성 질환[17,22] 및 염증성 폐 질환을 악화시킨다고 한다[9,23]. 입자성 대기오염물질인 미세분진(particulate matter; PM) 및 미세분진의 주요 성분인 디젤자동차분진(diesel exhaust particles; DEP)과 호흡기질환 발생과의 연관성은 널리 알려져 있다[6,8,26].

천식은 기도가 광범위하게 수축되어 좁아지고, 기도의 수축이 수분내지 며칠 동안 지속되어 기관지 폐쇄와 기관지염 증을 일으키는 질환이다[14]. 간헐적 또는 지속적으로 알레르겐(allergen)에 노출되면 기도염증이 반복적으로 일어나 기도구조의 이상을 초래한다[10,16]. 만성적인 천식에 의한 기도 재구성(airway remodeling)은 조직손상의 회복현상으로 나타난다. 대표적인 기도 재구성의 증상으로는 술잔세포

의 증가, 점액선의 증식(mucous gland hyperplasia)과 아교질(collagen) 및 섬유결합소(fibronectin)의 침착으로 인한 기저막 비후와 세포외기질의 증식 등이 있다[5,15].

본 연구는 천식이 유발된 Balb/c 마우스와 동일한 품종과 조건의 IL-10 KO 마우스에 천식을 유발하는 것으로 알려진 DEP와 지하철역내에서 채집한 PM을 흡입시킨 후 기도 재구성의 특징인 상피하부 섬유화 및 술잔세포의 증식을 관찰하여 천식유발 혹은 악화에 DEP와 PM이 어떠한 영향을 미치는지 확인하고자 하였다. 또한 천식의 유발에 중요한 역할을 담당할 것으로 알려진 IL-10이 본 실험모델에서는 어떤 영향을 미치는지를 규명하고자 IL-10 KO 마우스를 이용하여 천식을 유발하였다.

재료 및 방법

DEP와 PM의 수집과 전처리

DEP는 보건복지부 자동차공해연구소에서 확보하였고, PM 시료는 서울시내 지하철역에 설치된 공기정화기의 membrane filter에 흡착된 것을 채취하여 사용하였다. 본 실험에 사용된 총미세분진(total suspended particle; TSP)은 서울시내 전철역 약 30곳에서 모은 혼합 미세분진이다. 확보된 DEP 및 PM은 *in vivo* 흡입실험에 사용하기 전 membrane filter에 통과시켜 섬유성분을 제거하였고, 생물

*Corresponding author

Tel : +82-2-450-3709, Fax : +82-2-450-3037

E-mail : nojamaji@hanmail.net

학적 요소(예: 바이러스, 세균, 곰팡이 등) 및 수분을 제거하기 위하여 가열건조기속에서 가열처리(200 °C에서 3시간)하였다.

천식유발

천식은 Balb/c 암컷마우스 및 동일한 품종과 조건의 IL-10 KO 마우스를 대상으로 유발시켰다. 본 연구를 위한 Balb/c 마우스는 (주)오리엔트바이오에서 구입하였으며, IL-10 KO 마우스는 한국생명공학연구원에서 제공받았다. 실험을 위한 대조군과 각 처치군에는 12마리를 배정하였고, 실험동물에서 천식을 유발시키기 위하여 실험 1일에 20 µg ovalbumin (Sigma, USA)과 2 mg aluminum hydroxide (Sigma)를 adjuvant로 하여 100 µl PBS에 녹여서 복강내로 투여하였다. 최초 감작 14일 후 동일한 방법으로 2차 감작을 실시하였다. 실험 28일, 29일, 30일에 1% ovalbumin (Sigma)을 ultrasonic nebulizer (Sunrise medical, USA)를 사용하여 aerosol 상태로 만든 후 하루에 60분씩 chamber 안에서 자연스런 호흡을 통하여 감작시켰다. 실험 30일째의 최종 감작 후 24시간이 경과한 다음 실험동물을 안락사 시켰고, 실험에 필요한 시료들을 채취하였다.

DEP와 PM 노출

천식이 유발된 실험동물에 5일간 (하루 4시간) DEP와 PM을 10mg/m³의 농도로 inhalation chamber 안에서 흡입 노출시켰다.

폐 조직의 Masson's trichrome 염색과 섬유화 측정

0.5 ml/200 g B.W Ketamin과 Xylazine (Rumpun[®])을 1:5로 혼합하여 마우스의 복강 내로 주사하여 마취하였다. 마취된 마우스에서 폐와 기관지를 절제해낸 후 10% 포르말린 3ml를 주입하여 고정한 후 파라핀 블록을 만들고 5 µm의 절편을 제작하였다. Masson's trichrome 염색은 Garvey[11]의 실험 방법대로 56 °C incubator에 30분 처리하여 파라핀을 녹인 후 xylene으로 제거하였다. 탈파라핀 한 조직 절편을 Bouin (Junsei, JAPAN)용액에 56 °C에서 1시간 후 고정하였다. 수돗물에 수세한 후 weigert iron hematoxylin (Showa, JAPAN)용액에 5분 염색하고 Biebrich scarlet-acid fuchsin (Junsei)용액에 10분 반응시킨 후 phosphomolybdic-phosphotungstic acid (Junsei)용액으로 5분 처리하고 aniline blue (Junsei)용액에 5분 염색한 다음 탈수한 후 mounting하였다.

상피하부의 섬유화 정도를 보기 위하여 상피하부에 섬유화로 염색되는 부위의 면적을 측정하였다. 모든 기관지는 기저막 둘레의 길이를 기준으로 크기가 유사하고 비교적 원형모양을 띄는 3개를 정해 평균값을 계산하였으며, 기저막 둘

레의 길이 100 µm당 섬유화염색부위의 면적을 계산하였고, 모든 측정은 computerized image analyzer (Image pro[®], USA)프로그램을 이용하였다.

폐 조직의 Periodic acid-Schiff (PAS) 염색과 술잔세포의 측정

PAS 염색은 McManus[19]의 실험방법을 따랐다. 조직절편을 탈파라핀 후 1% periodic acid (Showa)수용액에 5분간 산화시키고, Schiff (Tokyo, JAPAN)시약에 10분 반응시킨 다음 Harris's hematoxylin (Sigma)으로 대조염색을 한 후 탈수 처리하여 mounting하였다.

술잔세포의 증식 정도를 보기 위하여 기저막 둘레의 길이 100 µm에서 PAS 양성인 술잔세포의 수를 세어서 비교하였다. 기저막 둘레의 길이를 기준으로 크기가 유사하고 비교적 원형모양을 띄는 기관지 3개에서 술잔세포를 세어, 기저막 둘레의 길이 100 µm당 술잔세포의 평균수를 계산하였으며, 모든 측정은 computerized image analyzer (Image pro[®], USA)프로그램을 이용하였다.

통계처리

통계 프로그램인 SPSS (Ver 10.0 for windows)를 사용하여 실험설계에 대한 분산분석은 ANOVA로, 각 처치군들간의 비교는 independent sample T-test를 실시하여 유의성을 검정하였다. 각 자료는 3번 이상의 반복된 실험을 통하여 얻어진 결과를 평균±표준오차로 표시하였고, P<0.05인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

Masson's trichrome 염색

폐조직의 Masson's trichrome 염색에서 원형의 기관지 상피하부에 섬유화로 염색되는 부위의 면적을 측정된 결과 기저막 둘레의 길이 100 µm당 평균 섬유화 면적(µm²/100 µm)은 대조군(353.3±45.1)에 비해 천식유발실험군(2250.1±180.3) 및 천식유발 + DEP 노출실험군(4433.3±202.1)과 천식유발 + PM 노출실험군(5333.3±301.4)에서 유의하게 증가되었다. 또한, 천식유발실험군에 비해 천식유발 후 DEP 및 PM을 부가적으로 노출한 실험군에서 섬유화 정도가 유의하게 증가하였음이 관찰되었다(Fig. 1, Fig. 2). IL-10 KO 천식유발 마우스의 경우 IL-10 KO 대조군(346.7±56.9)과 IL-10 KO 천식유발 실험군(466.7±76.4) 및 IL-10 KO 천식유발 + DEP 노출실험군(513.3±32.3)과 IL-10 KO 천식유발 + PM 노출실험군(490.0±95.4)을 비교한 결과 정도차이에 유의성이 인정되지 않았으며, IL-10 KO 천식유발실험군과 IL-10 KO 천식유발 + DEP 노출실험군 및 PM 노출군에서도 통계학적 유의성이 인정되지 않았다(Fig 5, Fig 6).

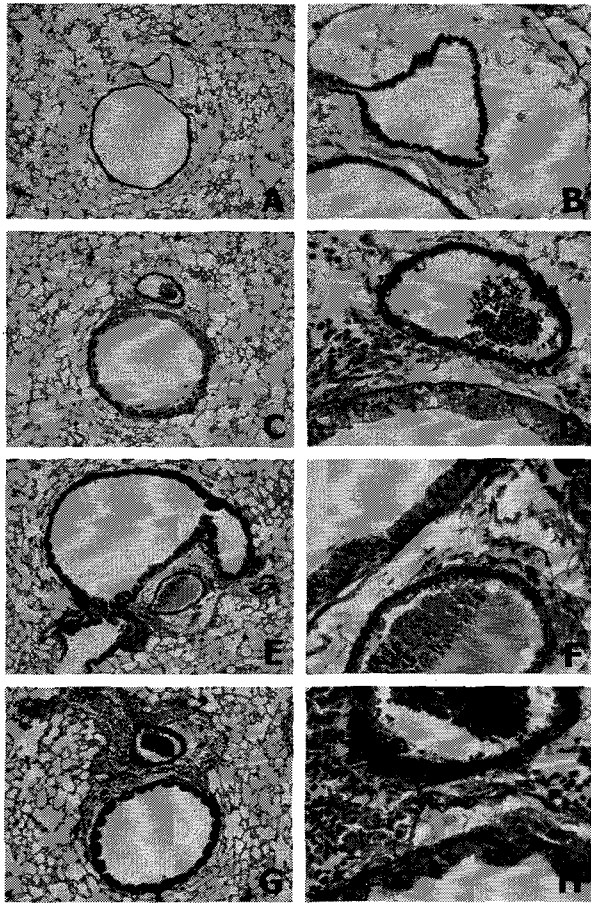


Fig. 1. Microscopic figures of subepithelial fibrosis by Masson's trichrome stain in lung tissue from the asthma-induced Balb/c mice and asthma-induced Balb/c mice after exposure with DEP or PM. A,B: Control mice, C,D: Asthma-induced mice, E,F: Asthma-induced mice after exposure with DEP, G,H: Asthma-induced mice after exposure with PM. A,C,E,G: $\times 100$, B,D,F,H: $\times 400$.

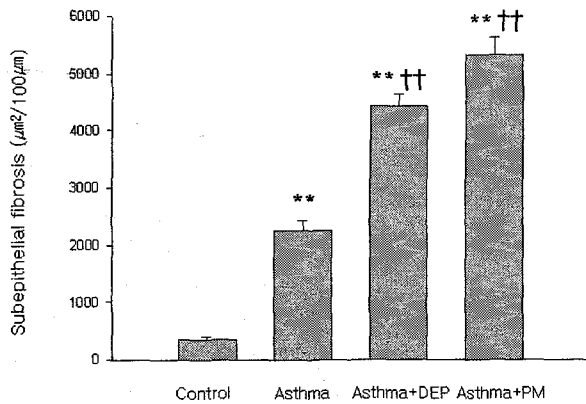


Fig. 2. Distribution of subepithelial fibrosis in asthma-induced Balb/c mice and asthma-induced Balb/c mice after exposure with DEP or PM. $^*P < 0.01$ versus control. $^{**}P < 0.01$ versus asthma. (each experiment's $n=3$, Mean \pm SEM).

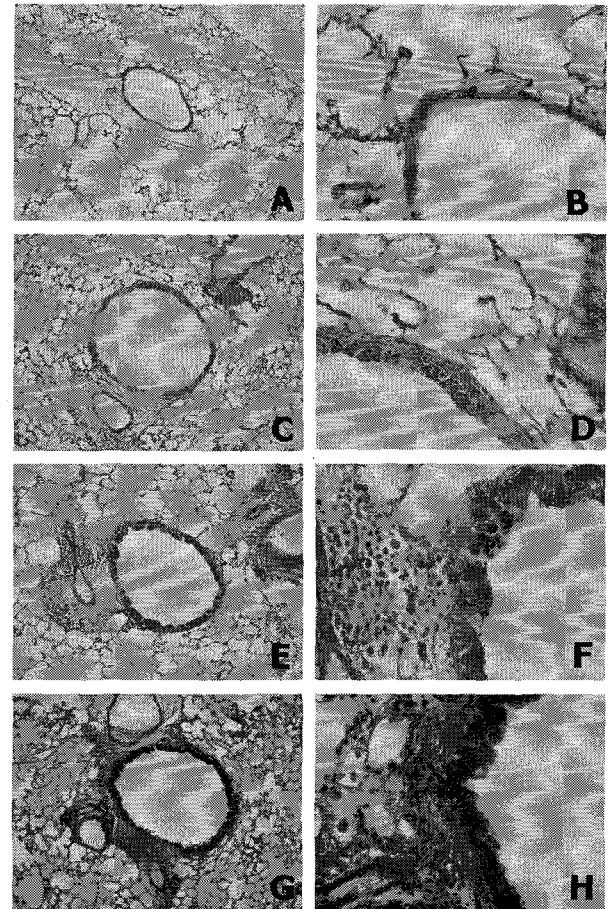


Fig. 3. Microscopic figures of goblet cell hyperplasia by PAS stain in lung tissue from the asthma-induced Balb/c mice and asthma-induced Balb/c mice after exposure with DEP or PM. A,B: Control mice, C,D: Asthma-induced mice, E,F: Asthma-induced mice after exposure with DEP, G,H: Asthma-induced mice after exposure with PM. A,C,E,G: $\times 100$, B,D,F,H: $\times 400$.

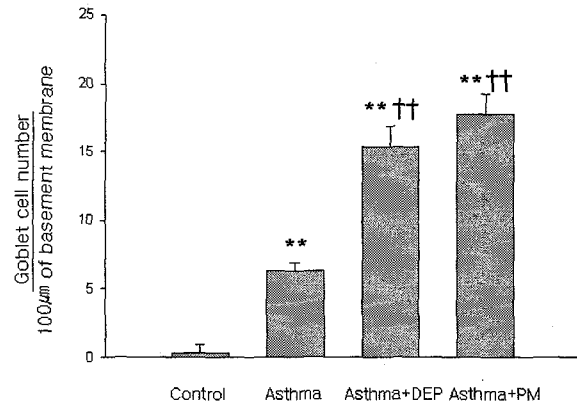


Fig. 4. The number of goblet cell hyperplasia in asthma-induced Balb/c mice and asthma-induced Balb/c mice after exposure with DEP or PM. $^*P < 0.01$ versus control. $^{**}P < 0.01$ versus asthma. (each experiment's $n=3$, Mean \pm SEM).

Periodic acid-Schiff (PAS) 염색

술잔세포의 수(cell number/100 μm)는 Balb/c 천식유발 마우스의 경우 대조군(0.7 ± 0.6)에 비해 천식유발실험군(6.0 ± 2.5) 및 천식유발 + DEP 노출실험군(14.3 ± 2.0)과 천식유발 + PM 노출실험군(10.3 ± 1.5)이 유의하게 증가되었으며, 또한, 천식유발실험군에 비해 천식유발 + DEP 및 PM 노출실험군에서도 술잔세포의 수가 유의하게 증가하였다(Fig 3, Fig 4). IL-10 KO 천식유발 마우스에 있어서는 IL-10 KO 대조군(0.3 ± 0.6)에 비해 IL-10 KO 천식유발실험군(1.0 ± 1.0) 및 IL-10 KO 천식유발 + DEP 노출실험군(2.0 ± 1.5)과 IL-10 KO 천식유발 + PM 노출실험군(2.3 ± 0.6)에 있어서 통계학적 차이점이 없었으며, IL-10 KO 천식유발실험군에 비해 IL-10 KO 천식유발 + DEP 노출실험군 및 PM 노출실험군에서도 유의하게 증가되지 않았다(Fig 7, Fig 8).

고 찰

천식의 발병과 PM과의 상관관계는 많은 연구자들에 의해 규명되었다. 대기오염도가 높은 날 호흡기계 질환자나 노약자의 심폐질환이 악화된다는 보고가 있으며, 대기중에 부유하는 미세분진에 의해 심혈관계 및 천식, 만성기관지염, 폐렴 등의 호흡기계 질환 발생률이 증가한다는 보고들이 있다[27].

PM과 마찬가지로 DEP도 대도시의 공기 중에 부유하는 미세분진의 일종이다. DEP는 디젤 연료가 불완전하게 연소되어 발생하는 공기오염물로 산업화에 따른 교통량 및 산업시설의 증가로 인하여 발생되는 양이 해마다 증가하고 있다[4,20]. DEP는 크기가 작아 세기관지와 폐포에 침전될 수 있으며, 이로 인해 새로운 호흡기계 질환을 유발하거나 기존의 염증성 호흡기계 질환을 악화시킨다고 한다[13,21].

알레르기성 천식은 반복적으로 알레르겐에 노출되어 나타나는 만성질환의 형태로서 궁극적으로 기도에 만성적인 염증상태가 지속되어 대다수의 구조적인 이상을 초래하여 기도개형이 일어난다. 이중에서도 술잔세포 증식이나 기저막하 구조변화들은 기능적인 장애를 만들어 기관지 과민반응이나 기도 협착 등의 전형적인 임상양상을 보인다[18]. 천식에서 기도 재구성 일어나면 상피세포의 탈락, 기저막 두께의 비후, 상피하부의 섬유화, 술잔세포 과형성 및 이형성, 기도평활근 및 점액선의 증식 등의 병리학적 소견을 보인다[1,3,24,25].

본 연구에서는 천식을 유발시킨 실험동물에 대기오염원의 주요 성분으로 밝혀진 DEP와 지하철역내에서 채집한 PM을 실험동물에 직접 호흡을 통해 노출시켜 DEP와 PM이 천식에 미치는 영향을 살펴보았다.

본 연구에서는 ovalbumin 감작 한 Balb/c 천식유발 마우스에서 상피하부 섬유화가 관찰되었다. 천식유발실험군과

천식유발 + DEP 및 PM 노출실험군에서 대조군에 비해 상피하부 섬유화가 537%, 1155% 및 1410% 각각 증가함을 관찰할 수 있었다. 또한, 천식유발 + DEP 노출실험군에서는 천식유발실험군에 비해 상피하부 섬유화가 97% 증가하였고, PM 노출실험군에서는 천식유발실험군에 비해 137% 증가하였다. 술잔세포의 증식정도를 관찰한 결과 천식유발실험군과 천식유발 + DEP 및 PM 노출실험군에서 대조군에 비해 술잔세포의 수가 21배, 51배 및 59배 각각 증가하였다. 또한, 천식유발 + DEP 노출실험군에서는 천식유발실험군에 비해 술잔세포의 수가 142% 증가하였고 PM 노출실험군에서는 천식유발실험군에 비해 180% 각기 증가하였다.

IL-10 KO 천식유발 마우스의 경우 IL-10 KO 대조군에 비해 IL-10 KO 천식유발실험군에서는 상피하부의 섬유화가 증가되지 않았지만, IL-10 KO 천식유발 + DEP 및 PM 노출실험군은 IL-10 KO 실험군에 비해 상피하부 섬유화가 48% 및 41% 각각 증가하였다. 하지만 증가된 양은 아주 적어 통계학적으로 유의하지 않았다. 술잔세포의 증식을 관찰한 결과 IL-10 KO 천식유발실험군과 IL-10 KO 천식유발 + DEP 노출실험군 및 PM 노출군 모두 IL-10 KO 실험군에 비해 술잔세포의 수가 증가하지 않았다.

이는 IL-10이 천식에 있어서 아주 중요한 역할을 하며, 천식의 소인이 있는 사람이 디젤분진이나 미세분진 등을 흡입할 경우 천식을 유발하는 매개인의 발현이 증가하고, 천식과 관련된 세기관지 염증이 심하게 나타날 수 있음을 간접적으로 증명하는 결과라고 해석된다.

본 연구의 결과 Balb/c 마우스와 IL-10 KO 마우스를 이용하여 소량의 ovalbumin의 자발적인 흡입으로 천식을 유발하고 천식유발군에 DEP와 PM을 노출시킨 결과 상피하부의 섬유화 정도와 술잔세포의 증식이 증가됨을 확인할 수 있었다. 그러나 IL-10 KO 마우스의 경우 상피하부의 섬유화 정도와 술잔세포의 증식이 거의 증가되지 않았음을 확인할 수 있었다. 이는 IL-10에 대한 항체요법이 천식의 증상완화에 사용될 수 있음을 시사한다고 하겠다.

요 약

천식이 유발된 Balb/c 마우스와 동일한 조건의 IL-10 KO 마우스에 천식의 원인으로 알려진 DEP와 지하철역내에서 채집한 PM ($10\text{mg}/\text{m}^3$)을 inhalation chamber에 넣고 하루 4시간씩 5일간 흡입시킨 후 시료를 채취하여 기관지 상피하부의 섬유화 정도와 술잔세포의 증식 정도를 살펴 천식증상의 악화에 DEP와 PM이 어떠한 영향을 미치는지 확인하였다.

본 실험의 결과 천식이 유발된 일반 Balb/c 마우스에 있어서는 DEP와 PM의 노출에 의하여 상피하부의 섬유화가 증가하였고, 술잔세포의 수도 증가함을 확인하였다. 그러나, IL-10 KO 마우스의 경우 상피하부의 섬유화 정도와 술잔세포

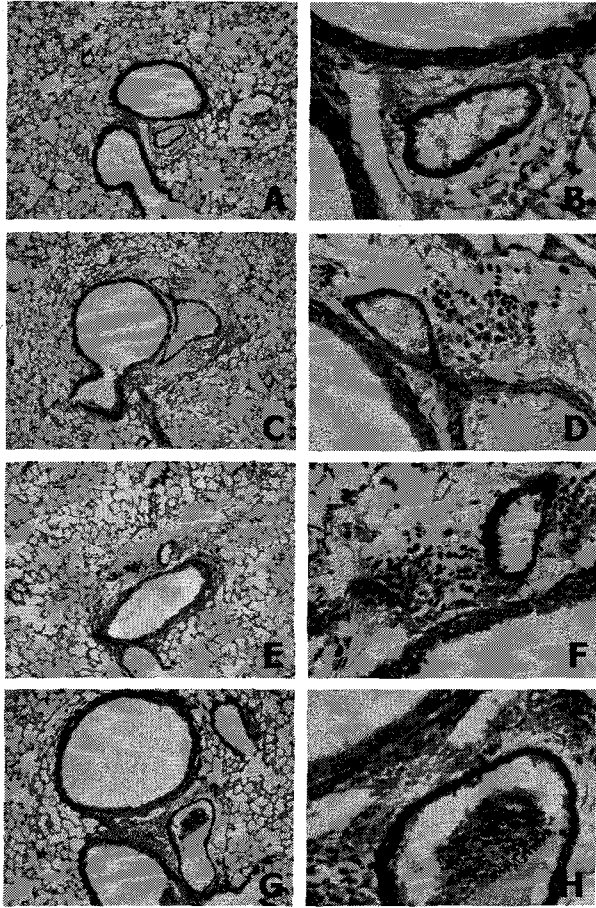


Fig. 5. Microscopic figures of subepithelial fibrosis by Masson's trichrome stain in lung tissue from the asthma-induced IL-10 KO mice and asthma-induced IL-10 KO mice after exposure with DEP or PM. A,B: IL-10 KO mice, C,D: Asthma-induced IL-10 KO mice, E,F: Asthma-induced IL-10 KO mice after exposure with DEP, G,H: Asthma-induced IL-10 KO mice after exposure with PM. A,C,E,G: $\times 100$, B,D,F,H: $\times 400$.

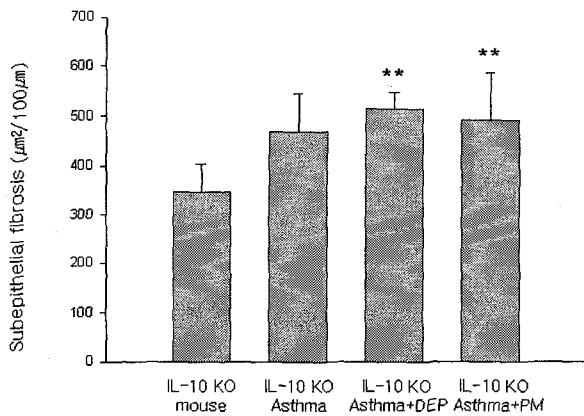


Fig. 6. Distribution of subepithelial fibrosis in asthma-induced IL-10 KO mice and asthma-induced IL-10 KO mice after exposure with DEP or PM. $^{**}P < 0.01$ versus control. (each experiment's $n=3$, Mean \pm SEM).

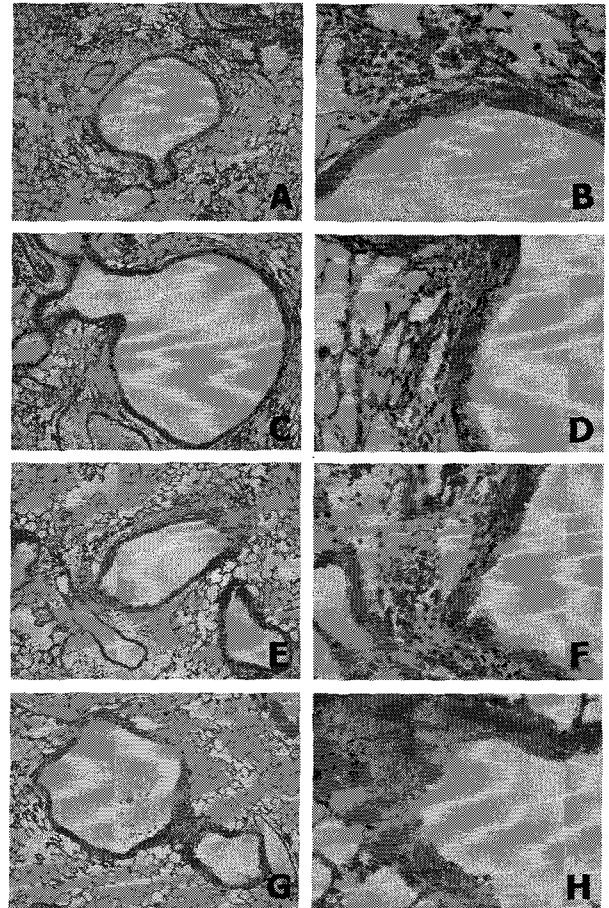


Fig. 7. Microscopic figures of goblet cell hyperplasia by PAS stain in lung tissue from the asthma-induced IL-10 KO mice and asthma-induced IL-10 KO mice after exposure with DEP or PM. A,B: IL-10 KO mice, C,D: Asthma-induced IL-10 KO mice, E,F: Asthma-induced IL-10 KO mice after exposure with DEP, G,H: Asthma-induced IL-10 KO mice after exposure with PM. A,C,E,G: $\times 100$, B,D,F,H: $\times 400$.

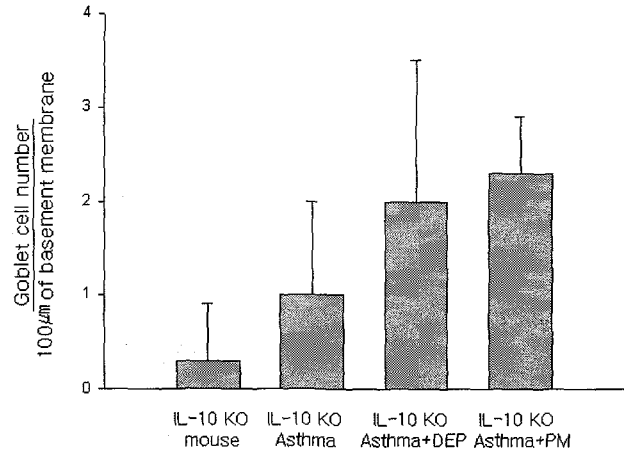


Fig. 8. The number of goblet cell hyperplasia in asthma-induced IL-10 KO mice and asthma-induced IL-10 KO mice after exposure with DEP or PM.

의 수가 거의 증가하지 않았다. 따라서, 본 결과는 IL-10에 대한 항체요법이 천식증상의 완화에 쓰일 수 있는 가능성을 암시하며, 한편 자동차 배기가스와 지하철 미세먼진의 발생을 예방할 경우 천식과 관련한 세기관지의 염증을 완화시킬 수 있음을 간접적으로 증명한 것이라 할 수 있다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2002-00571-0) 지원으로 수행되었음

참고 문헌

- Aikawa, T., S. Shimura, H. Sasaki, M. Ebina and T. Takishima. 1992. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* **101**, 916-921.
- Bascom, R., P. A. Bromberg and D. L. Costa. 1996. Health effects of outdoor air pollution. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **153**, 477-498.
- Bousquet, J., P. Chanez, J. Y. Lacoste, R. White, P. Vic, P. Godard and F. B. Michel. 1992. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* **47**, 3-11.
- Bunn, W. B. III., P. A. Valberg, T. J. Slavin and C. A. Lapin. 2002. What is new in diesel. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **75**, 122-132.
- Davies, D. E., J. Wicks, R. M. Powell, S. M. Puddicombe and S. T. Holgate. 2003. Airway remodeling in asthma: New insights. *J. Allergy. Clin. Immunol.* **111**, 215-225.
- Dockery, D. W., C. A. Pope, X. Xu, J. D. Spengler, J. H. Ware, M. E. Fay, B. G. Jr. Ferris and F. E. Speizer. 1993. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N. Engl. J. Med.* **329**, 1753-1759.
- Dockery, D. W. and C. A. III. Pope. 1994. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu. Rev. Public. Health.* **15**, 107-132.
- Dockery, D. W., F. E. Speizer, D. O. Stram, J. H. Ware, J. D. Spengler and B. G. Jr. Ferris. 1989. Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am. Rev. Respir. Dis.* **139**, 587-594.
- Emanuel, M. B. 1988. Hay fever, a post industrial revolution epidemic: a history of its growth during the 19th century. *Clin. Allergy* **18**, 295-304.
- Fish, J. E. and S. P. Peters. 1999. Airway remodeling and persistent airway obstruction in asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* **104**, 509-516.
- Garvey W. Modified elastic tissue-Masson trichrome stain. 1984. *Stain. Tech*
- Harre, E. S. M., P. D. Price and R. B. Ayrey. 1997. Respiratory effects of air pollution in chronic obstructive pulmonary disease: a three-month prospective study. *Thorax.* **52**, 1040-1044.
- Ichinose, T., A. Furutama and M. Sagai. 1995. Biological effects of diesel exhaust particles (DEP) II. Acute toxicity of DEP introduced into lung by intratracheal instillation. *Toxicology* **99**, 153-167.
- Kim, S. C. and S. H. Byun. 2005. The effects of oldenlandiae diffusae herba extract on eosinophil, IgE and IL-4 in experimental asthma induced by ovalbumin. *Kor. J. Herbology* **20(2)**, 35-42.
- Kips, J. C. and R. A. Pauwels. 1999. Airway wall remodeling: does it occur and what does it mean? *Clin. Exp. Allergy* **29**, 1457-1466.
- Laprise, C., M. Laviolette, M. Boutet and L. P. Boulet. 1999. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodeling. *Eur. Respir. J.* **14**, 63-73.
- Lebowitz, M. D. 1996. Epidemiological studies of the respiratory effects of air pollution. *Eur. Respir. J.* **9**, 1029-1054.
- Leigh, R., R. Ellis, J. Wattie, D. S. Southam, M. De Hoogh, J. Gauldie, P. M. O'Byrne and M. D. Inman. 2002. Dysfunction and remodeling of the mouse airway persist after resolution of acute allergen-induced airway inflammation. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* **27**, 526-535.
- McManus J.F.A. 1946. Histological demonstration of mucin periodic acid. *Nature* **158**, 202.
- Peterson, B and A. Saxon. 1996. Global increases in allergic respiratory disease: the possible role of diesel exhaust particles. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* **77**, 263-270.
- Pope, C. A. III., D. V. Bates and M. E. Raizenne. 1995. Health effects of particulate air pollution : time for re-assessment? *Environ. Health. Perspect.* **103**, 472-480.
- Pope, C. A. III., D. W. Deckery, J. D. Spengler and M. E. Raizenne. 1991. Respiratory health PM10 pollution. A daily time series analysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* **144**, 668-674.
- Pope, C. A. III. and R. E. Kanner. 1993. Acute effects of PM10 pollution on pulmonary function of smokers with mild to moderate COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* **147**, 1336-1340.
- Redington, A. E. and P. H. Howarth. 1997. Airway wall remodeling in asthma. *Thorax.* **52**, 310-312.
- Roche, W. R., R. Reasley, J. H. Williams and S. T. Holgate. 1989. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* **1**, 520-524.
- Schwartz, J. 1994. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. *Environ. Res.* **64**, 36-52.
- Schwartz, J. and D. W. Dockery. 1992. Increased mortality in philadelphia associated with daily air pollution concentration. *Am. Rev. Respir. Dis.* **145**, 600-604.