

□ 연구보고 □

천식 환자의 기관지 조직에서 Eotaxin mRNA 발현에 관한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

인광호, 조재연, 강세용, 이상엽, 심재정, 강경호, 유세화, 나영순*, 김한겸*

= Abstract =

Eotaxin mRNA Expression in Bronchial Mucosa of Patients with Asthma

Kwang Ho In, M.D., Jae Yun Cho, M.D., Sae Yong Kang, M.D., Sang Youb Lee, M.D.,
Jae Jeong Shim, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.,
Young Soon Na, Han Gyum Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, & Department of Pathology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background : Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by a marked infiltration of eosinophils in the bronchial mucosa. Asthmatic bronchial mucosa produces many factors described as being chemotactic for inflammatory cells. IL-5, RANTES, and MCP-1 alpha are the chemotactic factors for eosinophils, but their roles are controversial. Recently eotaxin that is a potent eosinophil chemoattractant cytokine was detected in a guinea-pig model of allergic airway inflammation, and human eotaxin was cloned. Eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophils, but its role in asthma is not confirmed. We examined the in vivo expression of eotaxin in bronchi of asthmatic patients.

Methods : 11 asthmatics and 2 normal controls were enrolled. All subjects were underwent bronchoscopy with bronchial biopsies in 2nd or 3rd carina. RNA extraction from biopsy samples was done by acid-guanidium method. Semi-quantitative RT-PCR was done for evaluation of eotaxin mRNA expression. The extent of eosinophil infiltration was evaluated by counting the eosinophils in submucosa in HPF of microscope.

Results : Eotaxin mRNA expressed in symptomatic, uncontrolled asthma. Steroid inhibited expression of eotaxin mRNA in asthma. Expression of eotaxin mRNA correlated with eosinophil infiltration in bronchial tissues.

Conclusion : Expression of eotaxin mRNA increases in uncontrolled asthma and eotaxin is involved in the recruitment of eosinophils. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 697-704)

Key words : Eotaxin, Asthma, Bronchial mucosa.

서 론

천식은 기관지에 호산구의 침착을 동반한 염증을 특징으로 한다¹⁾. 말초 혈액에 존재하던 호산구가 천식 발병시 기관지 조직 내로 침착되는 과정에는 여러 종류의 호산구 화학 주성 인자들이 관여한다²⁻⁶⁾.

Chemokines은 염증 부위에 백혈구를 동원시키는 중요한 화학 주성 물질 중의 하나이다⁷⁻¹⁰⁾. 현재까지 약 40여종이 넘는 것으로 확인되었으며, 여러 종류의 chemokines들은 여러 종류의 백혈구에 작용하여 화학 주성을 유발한다. IL-8은 주로 중성구 화학 주성 물질로 작용하며⁸⁾, MCP-1은 주로 단핵구 및 T-세포 화학 주성 물질로 작용한다^{11, 12)}. 호산구 화학 주성에 관여하는 chemokines으로는 RANTES, MCP-3 등이 있지만 호산구뿐 아니라 다른 종류의 세포에도 작용한다¹³⁻¹⁵⁾. 최근에 호산구에만 특이적으로 작용하여 조직에 호산구의 침착을 유도하는 새로운 chemokine인 eotaxin이 guinea pig에서 cloning되었으며¹⁶⁾ guinea pig 폐에서 알러젠에 의해 eotaxin mRNA의 발현이 증가된다고 보고하여 천식의 유발에 중요한 매개물질로 생각되고 있다^{17, 18)}. 사람에서도 eotaxin이 cloning되어 호산구가 혈중에 증가되거나 조직에 침착하는 여러 알러지 질환의 중요한 매개물질로 연구되고 있다¹⁹⁻²²⁾. 최근 연구에 의하면 사람에서의 eotaxin은 호산구의 강력한 화학 주성 물질로 조직내의 호산구 침착의 주요 원인이며 천식에서 중요한 매개물질일 것으로 추측된다^{23, 24)}. 그러나 사람 eotaxin mRNA가 천식 환자의 기관지 조직에서 어느정도 발현되며, 발현된다면 어느 부위에서 발현되는가에 대해서는 연구가 부족한 상태이다.

따라서 본 연구에서는 천식 환자의 기관지 조직에서 eotaxin mRNA의 발현을 조사하고 기관지 조직 내 호산구의 침착과의 관계를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

최근 수개월간 특별한 치료없이 폐기능의 저하와 천식

증상을 갖고 있었던 천식 환자 4예(A 군), 흡입용 혹은 경구용 스테로이드 사용을 유지하면서 정상 범위의 폐기능을 유지하고 증상이 없었던 천식 환자 3예(B 군), 정상 대조군 2예(C 군), 최근 3개월 이상 어떤 천식 치료제를 사용하지 않고도 정상 범위의 폐기능을 유지하고 증상이 없었던 천식 환자 2예(D 군), 천식의 악화로 입원하여 기관지 확장제와 경구용 혹은 정맥용 스테로이드를 10일 이내 사용하여 증상은 호전되었으나 폐기능의 저하를 보였던 2예(E 군)를 대상으로 하였다. 천식 진단은 American Thoracic Society 진단 기준에 따랐다. 정상 대조군은 최근 4주 이내 호흡기 감염이 없었고 methacholine 유발 검사상 음성, 알러젠 피부단자시험상 음성인 사람으로 하였다.

2. 기관지 조직 검사

모든 대상 환자는 기관지 내시경을 이용하여 Humbert의 방법²⁵⁾을 이용하여 기관지 조직 검사를 시행했다. 기관지 조직 검사는 두 번째 및 세 번째 분지의 carina에서 3편의 조직을 얻었다. 2편의 조직은 reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 시행할 때까지 -70℃에 보관하고, 나머지 1편의 조직은 10% formalin에 고정하고 paraffin에 embedding 시킨 후 6μm 두께로 잘라 hematoxylin-eosin 염색을 하여 광학 현미경으로 확인하였다.

3. Semiquantitative RT-PCR

1) 조직에서 RNA의 분리

조직으로 부터 RNA의 분리는 acid-guanidium thiocyanate 분리 방법인 TRI Reagent(Molecular Research Center, Inc., Cincinnati, USA)을 사용했다. 방법을 요약하면 다음과 같다. -70℃에 얼려있는 조직 절편에 500 μl TRI Reagent을 넣고 homogenizer를 이용하여 분쇄하였다. 100 μl chloroform을 넣고 섞은 후 실온에서 약 10분간 방치하였다. 1200rpm으로 10분간 원심분리하여 상층액을 분리한

후 같은양의 isopropanol을 넣고 혼합하였다. -70°C 에 밤새 보관하고 1200rpm으로 5분간 원심분리하여 RNA를 침전시켜 Pellet을 확인한 후 1ml ice-cold 70% ethanol로 세척하였다. 상온에서 방치시켜 살짝 말린 후, DEPC를 처리한 3차 증류수 $20\mu\text{l}$ 에 녹여서 사용할 때 까지 -70°C 에서 보관하였다.

2) cDNA 합성

분리된 RNA로 부터 cDNA의 합성은 Behringer Mannheim사의 cDNA 합성 kit를 사용하였다. 방법은 이 제품사에서 지시하는 내용에 따랐다. 요약하면 $1.6\mu\text{g}$ Oligo d(T), 1 mM dNTP, 5mM MgCl_2 , 50 unit RNase inhibitor, 10X buffer, 20 unit reverse transcriptase를 일정량의 RNA에 가하고 42°C 에서 45분간 반응시킨 다음 95°C 에서 5분간 반응시켜 cDNA 합성을 중지시킨 후 얼음에서 냉각시켜 -20°C 에서 보관하였다.

3) 연쇄증합효소 반응

증폭시킬 각 cDNA $2\mu\text{l}$, 0.2mM dNTP, 10 X buffer, 10 pmols/ μl primer, 1.5 U Taq polymerase를 가하여 $25\mu\text{l}$ 되게 한 후 thermal cycler(Perkin Elmer 2400)를 사용하여 증폭시켰다. 94°C 에 5분간 가열하여 denaturation시킨 후 94°C 에 1분, 63°C 에 30초, 72°C 에 1분간 30 cycle로 증폭시킨 후 마지막으로 72°C 에서 7분간 확장시켰다. 증폭된 PCR 산물은 1.2% agarose gel에서 전기영동으로 확인하였다. PCR 양성 대조군으로 GAPDH에 대한 PCR을 실시하고, GAPDH 발현과 비교하여 상대적인 발현 정도를 비교하였다. 사용된 Primer들의 염기서열은 다음과 같다. PCR 5' primers: CATGAA GGTCTCCGACAGCAC (eotaxin), ATGGGGAA GGTGAAGGTCGG (GAPDH); PCR 3' primers: TTATGGCTTTGGAGTTGGAGA (eotaxin), CATGAGTCCTTCCACGATACC (GAPDH). 예상되는 증폭 cDNA의 길이는 eotaxin이 297bp, GAPDH가 535bp이다. 양성 대조군인 GAPDH

mRNA에 대한 eotaxin mRNA의 비(ratio)를 densitometer를 이용하여 정량화하여 eotaxin mRNA의 발현을 간접적으로 측정하였다.

4. 기관지 조직내 호산구 침착 측정

Eotaxin mRNA의 발현과 기관지 조직내의 호산구 침착 정도의 상호 관계를 보기 위하여 submucosa에서 5개의 high power fields(HPF) 당 침착된 호산구의 개수를 측정하여 50개 미만이면 0점, 50-100개이면 1점, 100-200개이면 2점, 200개 이상이면 3점으로 grading하여 eotaxin/GAPDH mRNA ratio와 상관 관계를 구하였다.

결 과

Eotaxin mRNA의 발현은 최근 수개월간 특별한 치료 없이 폐기능의 저하와 천식 증상을 갖고 있었던 현증 천식 환자 4예(A 군), 최근 수개월간 천식 치료를 받지 않았지만 천식 증상이 없었던 2예 중 1예(D 군), 천식이 악화되어 경구 혹은 정맥 스테로이드를 10일간 사용하였던 2예(E 군)에서 나타났다(Fig. 1). Densitometer로 eotaxin mRNA의 발현을 측정한 결과 A군은 4예 모두에서 높았으며 D, E 군은 상대적으로 낮았다(Fig. 2). Submucosa 내의 호산구 침착과 eotaxin mRNA의 발현은 상관 관계가 있었다(Fig. 3).

고 안

인체에서 염증반응은 백혈구의 조직내로의 이동에 의해 이루어진다. 이 과정을 유발하는 cytokine을 Chemokine이라고 부른다. 현재까지 약 40여종이 발견되었다⁷⁻¹⁰. Chemokine들은 약 8~10Kd의 단백질로 구성되어 있으며, 서로 유사성이 있어서 아미노산 서열이 20~70% 정도 일치한다. 단백질 구조상 cysteine residue의 위치에 따라서 4가지 계열로 분



Fig. 1. RT-PCR for eotaxin and GAPDH mRNA in bronchial tissues. *A~E : subjects group.

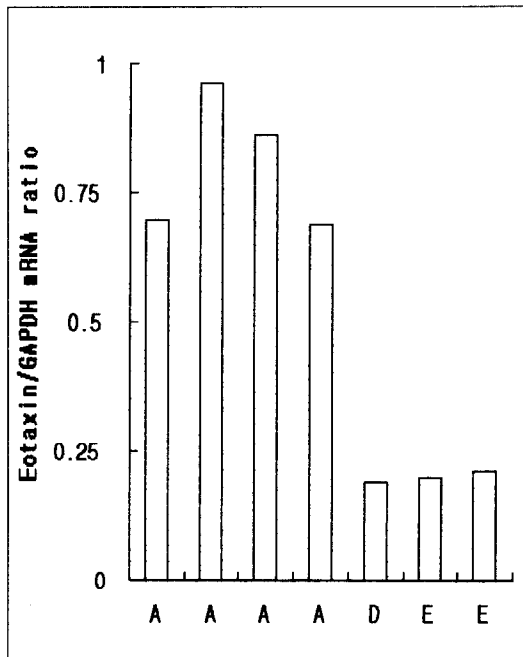


Fig. 2. Eotaxin mRNA expression in bronchial tissues.

* A.D.E : subjects group

류된다^{26, 27)}.

처음의 두 개의 cysteine residue 사이에 다른 1개의 아미노산이 끼어있을 때 CXC 계열이라고하며, cysteine-cysteine residue를 CC계, 처음 두 개의 cysteine residue 사이에 3개의 미상의 아미노산이 끼어 있을 때 CXXXC라고 하며, 1개의 cysteine residue로 끝난 경우를 C 계열이라고 명명한다. 이

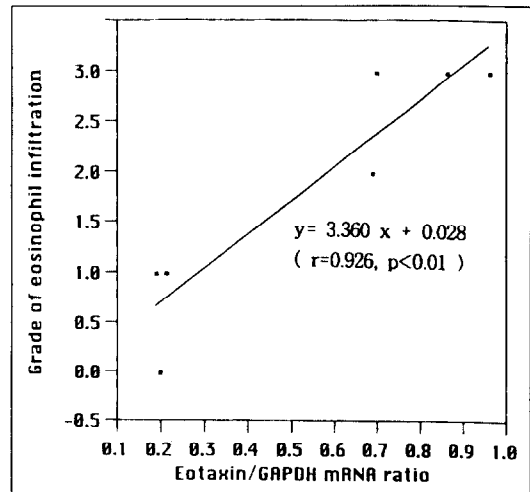


Fig. 3. Correlation between eotaxin mRNA expression and eosinophil infiltration in bronchial tissues.

중 CXC 계열과 CC 계열의 chemokine은 연구가 많이 진행되어 잘 밝혀져 있으나 나머지 두 계열의 chemokine은 잘 밝혀져 있지 않다. CXC 계열의 chemokine은 주로 호중구의 화학 주성 물질로 알려져 있으며, CC 계열의 chemokine은 단핵구, 호산구, 호염구, 림프구들의 화학 주성 물질로 생각된다^{26, 27)}.

천식은 기관지에 여러 염증세포의 침착이 동반된 염증 반응을 특징으로 한다. 말초혈액에 존재하던 여러 혈구들이 천식 반응시 기관지 조직내로 침착되는 과정에서 여러 화학 주성인자들이 관여한다. 특히 천식은 기관지내에 호산구의 침착이 특징인데 화학 주성인자

들 중 호산구 화학 주성인자로 RANTES, MCP-1, MCP-4, MIP-1 α 등이 있지만 호산구뿐 아니라 림프구, 단핵구, 호염구등에도 작용하여 특이적이지 못하다¹³⁻¹⁵).

Eotaxin은 CC 계열의 chemokine으로 guinea pig에서 호산구에 특이적으로 작용하는 화학주성인자이다. 알레르기 기도 염증 반응이 있는 guinea pig의 기도폐포세척액에서 처음으로 분리되었다. Eotaxin은 강력한 호산구 화학 주성인자로 알레르기성 자극에 의해 호산구의 폐 상피세포로의 이동을 유발시킨다. 동물실험에서 알러젠 유발후 폐조직내에서 eotaxin mRNA의 발현이 증가되는 것이 보고되어 알레르기성 질환의 중요한 매개물질로 생각된다¹⁶⁻¹⁸). 그후 사람의 eotaxin의 cDNA가 cloning되어 호산구가 혈중에 증가되거나 조직에 침착되는 여러 알러지 질환의 중요한 매개물질로 연구되고 있다. 사람의 eotaxin 유전자는 소장, 대장등에서 발현이 높으나, 그밖의 장기 조직에서의 발현은 낮다. 사람의 eotaxin 유전자의 염기서열은 MCP-1과 약 66%에서 유사성이 있으며, guinea pig eotaxin 유전자와는 약 60%에서 유사성이 있다¹⁹⁻²²).

실험실내 연구에 의하면 TNF- α 와 IL-1 β 의 자극에 의해서 폐 상피세포주인 A549과 BEAS 2B 세포주에서 eotaxin mRNA의 발현이 증가하는 것을 보고했다. 또한 eotaxin mRNA의 발현의 증가는 글루코코르티코이드를 투여했을 경우 억제된다고 보고했다²⁰). 따라서 천식에서 TNF- α 와 IL-1 β 의 역할을 고려해볼 때 eotaxin은 천식의 염증성 cytokine에 의하여 증가하며 스테로이드에 의해 억제됨에 따라 천식에서 중요한 매개 물질로 추정할 수 있다.

사람의 비염(nasal polyp)에서 eotaxin에 대한 면역조직화학 검사 결과 비염의 상피세포에서 eotaxin 단백질이 강하게 염색되었고 eotaxin의 발현이 증가된 곳에 호산구의 침착이 증가된 것을 관찰하여 사람에서의 eotaxin은 강력한 호산구 화학 주성물질로 생각되고 있다²²).

이와같이 eotaxin은 강력한 호산구 화학 주성인자

로 생각되지만 천식환자에서 eotaxin의 역할에 대한 연구는 거의 없다. 따라서 본 연구에서는 천식 환자의 기관지 점막에서 eotaxin의 발현을 조사하고 호산구 침착과의 관계를 규명하고자 하였다. Eotaxin mRNA는 천식 증상이 있으면서 특별한 치료 없이 지낸 환자의 기도에서 제일 높게 발현되었으며, 정상 대조군과 스테로이드 치료를 받으면서 천식증상이 없고 폐기능이 정상을 유지하고 있는 환자에서는 발현되지 않았다. 또한 eotaxin mRNA의 발현과 기도내 호산구 침착의 정도와는 상관 관계가 있었다.

이런 결과는 eotaxin은 천식환자의 기도내에 발현되며, 호산구 화학 주성인자라는 것을 말해준다. 또한 스테로이드를 사용하고 있으며 정상 폐기능을 유지하고 있는 환자에서는 발현되지 않아 스테로이드는 eotaxin mRNA의 발현을 억제하는 것으로 사료된다. 따라서 천식에서 eotaxin은 호산구의 조직내 침착을 유도하는 화학 주성 물질이며 천식 발병의 중요한 물질로 사료된다.

요 약

연구 배경 :

천식은 기관지에 호산구의 침착을 동반한 염증을 특징으로 한다. 말초 혈액에 존재하던 호산구가 천식 반응시 기관지 조직 내로 침착되는 과정에는 여러 종류의 호산구 화학 주성 인자들이 관여한다. Chemokines은 염증 부위에 백혈구를 동원시키는 중요한 화학 주성 물질 중의 하나이다. 호산구 화학 주성에 관여하는 chemokines으로는 RANTES, MCP-3등이 있지만 호산구뿐 아니라 다른 종류의 세포에도 작용한다. 최근에 호산구에만 특이적으로 작용하여 조직에 호산구의 침착을 유도하는 새로운 chemokine인 eotaxin이 cloning되었으며 호산구가 혈중에 증가되거나 조직에 침착하는 여러 알러지 질환의 중요한 매개물질로 연구되고 있다. 최근 연구에 의하면 사람에서의 eotaxin은 호산구의 강력한 화학 주성 물질로 조직내의 호산구 침착의 주요 원인이며 천식에서 중요한 매개물질일

것으로 추측된다.

따라서 본 연구에서는 천식 환자의 기관지 조직에서 eotaxin mRNA의 발현을 조사하고 기관지 조직 내 호산구의 침착과의 관계를 조사하였다.

연구 방법 :

최근 수개월간 특별한 치료없이 폐기능의 저하와 천식 증상을 갖고 있었던 천식 환자 4예(A 군), 흡입용 혹은 경구용 스테로이드 사용을 유지하면서 정상 범위의 폐기능을 유지하고 증상이 없었던 천식 환자 3예(B 군), 정상 대조군 2예(C 군), 최근 3개월 이상 어떤 천식 치료제를 사용하지 않고도 정상 범위의 폐기능을 유지하고 증상이 없었던 천식 환자 2예(D 군), 천식의 악화로 입원하여 기관지 확장제와 경구용 혹은 정맥용 스테로이드를 10일 이내 사용하여 증상은 호전되었으나 폐기능의 저하를 보였던 2예(E 군)를 대상으로 하였다. 모든 대상 환자는 기관지 내시경을 이용하여 기관지 조직 검사를 시행했다. 조직에서 분리된 RNA로 부터 semi-quantitative RT-PCR를 시행하였다. 양성 대조군인 GAPDH mRNA에 대한 eotaxin mRNA의 비(ratio)를 densitometer를 이용하여 정량화하여 eotaxin mRNA의 발현을 간접적으로 측정하였다. Eotaxin mRNA의 발현과 기관지 조직내의 호산구 침착 정도의 상호 관계를 관찰하였다.

결 과 :

Eotaxin mRNA의 발현은 최근 수개월간 특별한 치료 없이 폐기능의 저하와 천식 증상을 갖고 있었던 현증 천식 환자 4예(A 군), 최근 수개월간 천식 치료를 받지 않았지만 천식 증상이 없었던 2예 중 1예(D 군), 천식이 악화되어 경구 혹은 정맥 스테로이드를 10일간 사용하였던 2예(E 군)에서 나타났다. Densitometer로 eotaxin mRNA의 발현을 측정한 결과 A군은 4예 모두에서 높았으며 D, E 군은 상대적으로 낮았다. Submucosa 내의 호산구 침착과 eotaxin mRNA의 발현은 상관 관계가 있었다

결 론 :

천식환자 기도에서 eotaxin의 발현은 증가되며 호산

구의 기도내 침착을 유도하는 화학 주성 물질로 생각된다. 따라서 기도내 eotaxin mRNA의 발현은 천식의 발병의 중요한 요인으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Corrigan, C. J., and A.B. Kay. T cell and eosinophil in the pathogenesis of asthma. *Immunol. Today* 13 : 501, 1992
2. Wolpe, S.D., and A. Cerami. Macrophage inflammatory proteins 1 and 2 : members of novel superfamily of cytokines. *FASEB J.* 3 : 2565, 1989
3. Sherry, B., and A. Cerami. Small cytokine superfamily. *Curr. Opin. Immunol.* 3 : 56, 1991
4. Oppenheim, J.J., C.O.C. Zachariae, N. Mukaida, and K. Matsushima. Properties of novel proinflammatory supergene intrinsic cytokine family. *Annu. Rev. Immunol.* 9 : 617, 1991
5. Schall, T.J. Biology of RANTES/SIS cytokine family. *Cytokine* 3 : 165, 1992
6. Van Damme, B.J., P. Proost, J.-P. Lenaerts, and G. Opdenakker. Structural and functional identification of two human tumor-derived monocyte chemotactic proteins (MCP-2 and MCP-3) belong to the chemokine family. *J. Exp. Med.* 176 : 59, 1992
7. Springer, T.A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration : the multistep paradigm. *Cell* 76 : 301, 1994
8. Baggiolini, M., B. Dewald, and B. Moser. IL-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Adv. Immunol.* 55 : 97, 1994
9. Miller, M.D., and M.S. Krangel. Biology and biochemistry of the chemokines : a family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Crit. Rev. Immunol.* 12 : 17, 1992
10. Schall, T.J., and A.B. Bacon. Chemokine, leuko-

- cyte trafficking and inflammation. *Curr. Opin. Immunol.* 6 : 865, 1994
11. Carr. M.W., S.J. Roth.E. Luther, S.S. Rose, and T.A., Springer. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91 : 3652, 1994
12. Ernst, C.A., Y.J. Zhang, P. R. Hancock, B.J. Rutledge, C.L. Corless, and B.J. Rollins. Biochemical and biologic characterization of murine monocyte chemoattractant protein-1. Identification of two functional domain. *J.Immunol.* 152 : 3451, 1994
13. Rot, A., M.Krieger, T. Brunner, S.C.Bischoff, T.J. Schall, and C.A. Dahinden. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J.Exp.Med.* 176 : 1489, 1992
14. Dahinden, C.A., T.Geiser, T.Brunner, V.von Tschanner, D.Caput, P.Ferrara, A.Minty, and M. Baggiolini. Monocyte chemotactic protein 3 is a most effective basophil- and eosinophil-activating chemokine. *J. Exp. Med.* 179 : 751, 1994
15. Baggiolini, M., and C.A. Dahinden. CC chemokines in allergic inflammation. *Immunol. Today.* 15 : 127, 1994
16. Jose, P.J., I.M. Adcock, D.A. Griffiths-Johnson, N. Berkman, T.N.C. Wells, T.J. Williams, and C. A. Power. Eotaxin : Cloning of an eosinophil chemoattractant cytokine and increased mRNA in allergen-challenged guinea-pig lungs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 205 : 788, 1994
17. Rothenberg, M.E., A.D. Luster, C.M. Lilly, J.M. Drazen, and P. Leder. Constitutive and allergen-induced expression of eotaxin mRNA in the guinea pig lung. *J. Exp. Med.* 181 : 1211, 1995
18. Jose, P.J., D.A. Griffiths-Johnson, P.D. Collins, D.T. Walsh, R.Moqbel, N.F. Totty, O.Truong, J.J. Hsuan, and T.J. Williams. Eotaxin : a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation. *J. Exp. Med.* 179 : 881, 1994
19. Kitaoura, M., T. Nakajima, T. Imai, S. Harada, C. Combadiere, H.L. Tiffany, P.M. Murphy, and O. Yoshie. Molecular cloning of human eotaxin, and eosinophil-selective CC chemokine, and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J. Biol. Chem.* 271 : 7725, 1996
20. Ponath, P.D., S. Qin, T.W. Wang, N.P. Gerard, W. Newman, and C.R. Mackay. Molecular cloning and characterization of a human eotaxin receptor expressed selectively on eosinophils. *J. Exp. Med.* 183 : 2437, 1996
21. Bartels, J., C. Schler, E. Richter, N. Noso, R. Kulke, and E. Christophers. Human dermal fibroblasts express eotaxin: molecular cloning, mRNA expression, and identification of eotaxin sequence variants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 225 : 1045, 1996
22. Ponath, P.D., S. Qin, D.J. Ringler, I.Clark-Lewis, J. Wang, N. Kassam, H. Smith, X. Shi, J.A. Gonzalo, W. Newman, J.C. Gutierrez-Ramos, and C.R. Mackay. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. Expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. *J. Clin. Invest.* 97 : 604, 1996
23. Elsner, J., R. Hstetter, D. Kimmig, and A. Kapp. Human eotaxin represents a potent activator of the respiratory burst of human eosinophils. *Eur. J. Immunol.* 26 : 1919, 1996
24. Garcia-Zepeda, E.A., M.E. Rothenberg, R.T. Ownbey, J. Celestin, P. Leder, and A.D. Luster. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to

- explain tissue eosinophilia. *Nat. Med.* 2 : 449, 1996
25. Humbert, M., J.A. Grant, L. Taborda-Barata, S. R. Durham, R. Ptister, G. Menz, J. Barkans, S. Ying, and A.B. Kay. High affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and non-atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153 : 1931, 1996
26. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Adv Immunol.* 55 : 97, 1994
27. Idem. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol.* 15 : 675, 1997
28. Lilly CM, Nakamura H, Kesselman H, Nagler-Anderson C, Asano K, Gracia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Drazen JM, Luster AD. Expression of eotaxin by human lung epithelial cells: induction by cytokines and inhibition by glucocorticoids. *J Clin Invest* 99(7) : 1767, 1997
-