

Mechanism of Allergic Asthma Pathogenesis by Protease Allergen

Seung-Hyo Lee

Graduate School of Medical Science and Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, Korea

Asthma is a complex immune mediated chronic inflammatory lung disease characterized by chronic inflammation of the airways, airway hyper-responsiveness and airway obstruction, and the prevalence of this disease has increased in recent years. It is well known that many features of allergic asthma are consequences of Th2 cell dominated immune responses against allergens, thus allergen specific Th2 cells play a critical role in the pathogenesis. In this review, we will discuss the properties of common indoor and outdoor allergens including house dust mite, fungus, pollen and cockroach, the activation and differentiation of naïve CD4 T cells by protease allergens, how specific allergens modify host's immune system to mediate immune evasion, and regulation of homing receptor expression and trafficking of allergen specific Th2 cells. Lastly, we will also overview the general course of pathogenesis of allergic asthma and discuss prospects of development of novel immuno-therapies to asthma.

Key Words: Asthma; Th2 cells; Allergens; Antigens, Differentiation, T-Lymphocyte; Receptors, Lymphocyte Homing

Correspondence to: Seung-Hyo Lee
우305-701, 대전시 유성구 대학로 291,
한국과학기술원 의과학연구소(E7)
3106호
Graduate School of Medical Science and
Engineering, Korea Advanced Institute of
Science and Technology, 291 Daehak-ro,
Yuseong-gu, Daejeon 305-701, Korea
Tel: +82-42-350-4235
Fax: +82-42-350-4240
E-mail: seung-hyo.lee@kaist.ac.kr

Received 15 November 2012
Revised 7 January 2013
Accepted 11 January 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

최근 현대 생활의 서구화는 우리 사회의 많은 변화를 야기하였는데, 새로운 질병의 출현 및 특정 질병의 유병률 증가가 이에 해당된다. 특히 주거 및 식생활의 변화에 기인하는 당뇨와 같은 대사질환과 아토피, 비염 등을 포함하는 알레르기 질환은 그 대표적인 예로 볼 수 있다. 알레르기 질환 중 천식은 기도 및 폐에 발병하는 만성 염증 질환으로 T세포, B세포(항체) 등에 의존하는 면역반응에 의해 발병한다. 천식의 주요 증상을 살펴보면, 호산구 위주의 기도 염증, 알레르겐에 특이적인 E형 항체 IgE의 역가 증가, 기도 점액 과분비 및 과민성 증가에 따른 가역적인 기도 폐쇄를 들 수 있다[1]. 천식의 중요 특징 중 하나는 기도 폐쇄가 가역적이라는 것인데, 이는

기도 폐쇄가 비가역적인 만성 폐쇄성 폐 염증(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)과 구분된다. 천식 발병의 원인은 크게 내적 요인과 외적 요인으로 구분할 수 있는데, 내적 요인은 유전적 요소가, 외적 요인은 주거환경, 식생활 등의 환경적 요인이 대표적인 예이다. 최근 20-30년간 천식 발병의 급격한 증가를 고려하면, 내적 요인 보다는 환경에 의존하는 외적 요인이 특히 중요하다고 할 수 있다. 본 리뷰 논문에서는 천식 질환의 직접적 원인이 되는 알레르겐의 특성과 이에 특이적인 T helper type 2 (Th2) 세포의 분화 및 이동의 기작을 살펴보고 천식을 포함한 알레르기 질환의 면역치료법 개발의 가능성을 살펴보고자 한다.

본 론

1. 알레르겐의 특성

알레르겐은 실내 및 실외 알레르겐으로 구분할 수 있는데, 대표적 실내 알레르겐으로는 집 먼지 진드기(house dust mite), 진균류와 같은 실내 곰팡이(fungus), 바퀴벌레(cockroach), 애완 고양이(cat) 등이 있고, 실외 알레르겐으로는 꽃가루(pollen), 곤충류(insect)가 있다[2]. 천식 발병을 유발하는 대표적 알레르겐인 집 먼지 진드기, 실내 곰팡이, 그리고 꽃가루 등은 상대적으로 많은 연구가 진행되었고, 일부는 유전자 재조합 기법으로 생산 및 분리도 가능하다. 이들 알레르겐에는 공통적인 성질이 있는데, 이를 살펴보면 먼저 융합막(tight junction)을 구성하는 단백질의 분해를 유도하여 혈관 혹은 림프관의 투과성을 증진시키거나, 보체 단백질의 활

성화를 초래하여 anaphylatoxin의 생성을 유도하거나, 기도 상피세포로부터 염증성 시토카인(tumor necrosis factor [TNF]- α , interleukin [IL]-6, IL-8)의 생성을 유도하기도 한다[3,4]. 이 외에도 IgE 항체에 결합하여 궁극적으로 비만세포 혹은 호염기구를 활성화시켜 히스타민 같은 지질 매개물의 분비를 촉진하기도 한다[5,6].

대표적인 알레르겐인 집 먼지 진드기, 실내 곰팡이, 꽃가루, 바퀴벌레 알레르겐을 Table 1에 정리하였다[7,8]. 알레르겐은 그 성질에 따라 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 단백질 분해 효소 활성이 있는 그룹과 생화학적 성질이 불분명한 군이 이에 해당된다. 그러나 다수의 연구에 의하면 효소 활성이 없는 알레르겐도 체내 다른 효소의 활성을 증진시킬 수 있는 가능성이 제기되었다[9]. 실제 알레르겐에 존재하는 효소 활성은 집 먼지 진드기, 진균류, 꽃가루 등의 생존에 직·간접적으로 연관되어 있다. 예를 들면, 기생충들이 효소의

Table 1. Representative allergens

Group	Name	Allergen	MW (kD)	Property	Note		
House Dust Mite	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p1	25	Cysteine protease	Similar to cathepsin B/H and papain		
		Der p2	14	Lysozyme			
		Der p3	30	Similar to trypsin			
		Der p4	60	Amylase			
		Der p6	25	Serine protease			
		Der p8	26	Glutathione S-transferase			
		Der p9	30	Collagenolytic serine protease			
		Der p10	37	Glucoamylase			
		<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f1	25		Cysteine protease	Bacteriolytic enzyme
			Der f2	14		Lysozyme	
	Der f3		30	Similar to trypsin			
	Der f6		25	Serine protease			
	Der f15		98	Chitinase			
	Der f18		60	Chitinase			
	<i>Dermatophagoides microceus</i>		Der m1	25	Cysteine protease	Bacteriolytic enzyme	
			<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Lep d2	14		
	Fungus	<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t10	37	Glycoamylase	Bacteriolytic enzyme	
			<i>Penicillium citrinum</i>	Pen c1	33		Alkaline serine protease
Pen c2				43	Serine protease		
<i>Penicillium notatum</i>		Pen n13	33	Alkaline serine protease			
<i>Aspergillus flavus</i>		Asp f1	33	Alkaline serine protease			
<i>Aspergillus fumigatus</i>		Asp f1	18	Mitogilin			
		Asp f6	33	Mn superoxide dismutase			
<i>Aspergillus oryzae</i>		Alkaline protease	49	Alkaline protease			
<i>Alternaria alternate</i>		Alt a11	31	Enolase			
<i>Cladosporium herbarum</i>		Cla h6	23	Enolase			
<i>Malassezia furfur</i>		Mal f3	20	Mn superoxide dismutase			
<i>Trichophyton tonsurans</i>		Tri t1	30	Serine protease			
Pollen		<i>Ambrosia artemisiifolia</i> (Ragweed)	Amb a1	38		Pectate lyase	
			Bet v1	17		PR-10	
			Bet v2	15		Profilin	
Cockroach	<i>Blattella germanica</i>	Bla g5	23	Glutathione S-transferase			

활성을 이용하여 숙주의 체내로 침입함으로써 개체의 증식을 유도할 수 있다. 또한, 진균류는 영양분 섭취를 위한 과일의 분해를 위해 효소 활성이 필요하다. 꽃가루의 경우에는 마이크로캡슐에 의해 보호되다가 적당한 시기가 되면 효소 활성을 이용하여 캡슐을 분해하여, 생식을 이룸으로써 개체 증식을 유지할 수 있다. 이와 같이 개체의 유지 및 증식을 위해 필요한 효소 활성을 가지는 알레르겐이지만 이들이 체내에서는 숙주의 면역반응을 조절함으로써 천식을 포함하는 알레르기 질환의 발병을 유도한다. 또한 이러한 알레르겐에 의한 숙주의 면역반응 조절은 곰팡이, 기생충과 같은 병원균의 면역회피 기전으로 이용되기도 한다. 예를 들면, fungal protease 알레르겐에 의한 숙주의 Th2 면역반응의 유도는 천식이나 아토피 질환을 유도함과 동시에 알레르겐을 가지고 있는 곰팡이의 감염을 더욱 용이하게 한다는 보고가 있다[10]. 이 외에도 진균류, 기생충뿐 아니라 호흡기에 감염되는 바이러스인 human rhinovirus도 단백질분해효소 활성을 이용하여 숙주의 면역반응을 변형시킴으로써 면역회피를 유도할 수 있는 가능성도 제기되었다[11]. 따라서 지금까지의 논의를 정리하면 1) 대표적 알레르겐의 공통적 성질은 효소 활성을 가진다. 2) 효소 활성이 알레르겐을 가지고 있는 병원균이나 개체의 유지 및 증식에 필수적이다. 3) 알레르겐을 통한 숙주의 면역반응 조절이 궁극적으로 면역회피를 유도하여 병원균의 감염에 더욱 호의적인 환경을 조성할 수 있다.

2. 알레르겐에 의한 보조 T세포의 활성화 및 분화

알레르겐과 같은 항원이 체내로 침입했을 때, 주로 선천성 면역세포인 수지상 세포, 대식세포와 같은 항원표출세포들이 pattern rec-

ognition receptor (PRR) 등을 통해 항원을 받아들인 후, 궁극적으로 major histocompatibility complex (MHC) 분자와 함께 세포 표면에 발현되고 이는 항원에 특이적인 보조 T세포의 활성화를 유도한다. 이때, 항원의 성질과 항원표출세포가 분비하는 시토카인에 의해 보조 T세포의 운명이 결정된다(Fig. 1). 보조 T세포의 분화를 살펴보면, toll like receptor (TLR)의 리간드인 LPS, peptidoglycan, 박테리아 DNA CpG motif, dsRNA, 편모 등이 존재할 때, 수지상세포와 대식세포들은 대표적 염증성 시토카인인 IL-12를 분비하게 되고, 이는 보조 T세포의 Th1세포로의 분화를 유도한다[12]. 이에 반해, T세포 분화단계에서 단백질분해효소 알레르겐에 의해 IL-4의 분비가 촉진되면 Th2세포로의 분화가 유도되고[9], 자가 항원의 인식 등에 의해 TGF-β의 생성이 촉진된다면 면역조절 T세포(Treg)로의 분화가 유도된다[13]. 마지막으로 TGF-β와 함께 염증성 시토카인인 IL-1β 혹은 IL-6가 동시에 존재할 시에는 Th17세포로의 분화가 촉진되어 염증반응을 매개하게 된다[14]. 또한 이들 보조 T세포들은 주요 전사인자를 발현하고 있는데, T-bet, GATA-3, RORγt, FOXP3가 각각 Th1, Th2, Th17, Treg세포들에 특이적인 전사인자이다[15-18]. 마지막으로 이들 보조 T세포들은 특이적 전사인자에 기인한 특정 시토카인을 분비함으로써 그 기능을 나타내는데, Th1세포의 경우 IFN-γ를, Th2세포는 IL-4, IL-5, IL-13의 분비를 통해, Th17세포는 IL-17, IL-6, IL-21을, Treg세포는 IL-10, TGF-β를 분비하여 체내 면역반응을 조절한다[19].

알레르겐에 의한 Th2세포로의 분화 기전은 명확하게 규명되지 않았으나 최근 연구결과에 의하면 알레르겐의 단백질분해효소 활성이 중요하다는 것이 증명되었다[20-22]. 이들 논문의 결과를 살펴보

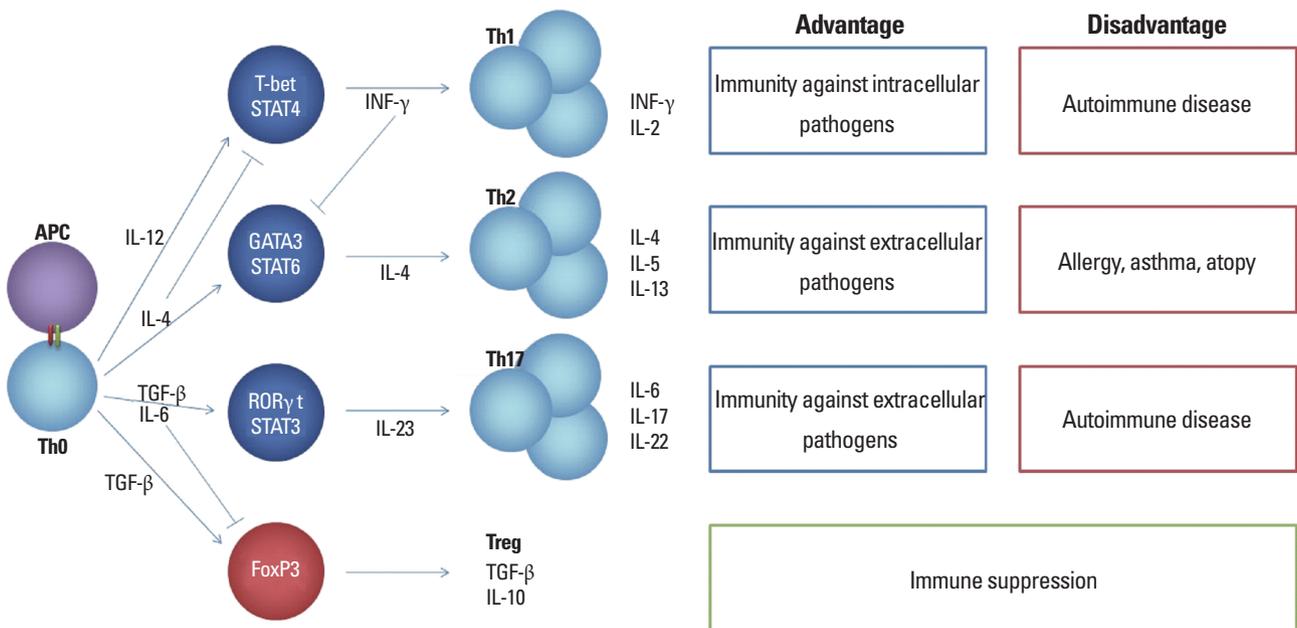


Fig. 1. Differentiation of helper T (Th) cells and their functional roles.

면, 마우스 골수 유래 혹은 사람 단핵세포 유래 수지상 세포를 단백질분해효소 활성을 가지고 있는 알레르겐으로 처리했을 때, MHC 분자와 co-stimulatory 분자인 CD80⁺, CD86⁺, CD40⁺의 발현이 증가하고, 염증성 시토카인인 IL-6, IL-8, TNF- α 등이 분비되었으나, 단백질분해효소 활성을 저해한 알레르겐을 처리했을 때, 이들 물질의 생성이 현저히 감소함을 보였다. 또한 단백질분해효소 활성을 가지고 있는 알레르겐을 처리한 수지상 세포와 naïve CD4 T세포를 공동 배양했을 때, T세포의 증식이 잘 유도되고, IL-4, IL-5, IL-13 등을 생성하는 전형적인 Th2세포로의 분화가 잘 유도되었으나, 단백질분해효소 활성을 제거한 알레르겐에서는 이러한 현상을 관찰할 수 없었다. 이 외에도 알레르겐에 의한 Th2세포로의 분화는 표면활성 단백질 A/D의 불활성화를 통한 선천성 면역반응의 손상, CD25 (IL-2 receptor α chain)의 분해에 의한 IL-2 매개 신호전달 저해에 따른 Treg세포로의 분화 억제, protease-activated receptor 2 (PAR2) 활성화에 의한 thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 및 IL-33의 생성 등이 또 다른 기전으로 제시되고 있다[2]. 이와 더불어 MD-2와 유사한 구조를 형성하여 지질과 결합할 수 있는 알레르겐에 의한 TLR4 활성화, β -glucan과 유사한 구조를 형성한 c-type lectin receptor의 활성화 및 활성산소 조절 등을 통해 알레르겐이 Th2세포로의 분화를 유도할 수 있음이 알려져 있다.

이상의 결과는 *in vitro* 실험을 통해 보조 T세포의 Th2세포로의 분화에 알레르겐의 단백질분해효소 활성이 중요하다는 것을 증명하였다. 실제 *in vivo* 모델에서도 알레르겐에 존재하는 단백질분해효소 활성이 중요함이 여러 연구에서 증명되었다[9,23]. 이들 논문의 연구 결과를 살펴보면, fungal 및 pollen 알레르겐에 단백질분해효소 활성이 존재하고, 단백질분해효소 활성을 가지고 있는 intact 형태의 알레르겐을 마우스 체내에 주입했을 때는 천식의 주요 증상이 잘 일어났으나, 열을 가하거나 inhibitor를 추가하여 단백질분해효소 활성을 제거한 알레르겐을 동일한 방법으로 마우스에 주입했을 시는 천식의 증상이 전혀 일어나지 않음을 보였다. 또한 단백질분해효소 활성 유무에 따라 체내로 주입한 알레르겐에 의한 보조 T세포의 분화 정도가 확연히 달라짐을 최근 우리 연구실에서 밝혔는데, 예를 들면 단백질분해효소 활성이 있는 알레르겐을 마우스 체내로 주입했을 시는 IL-4, IL-5, IL-13을 주로 분비하는 Th2세포로의 분화가 촉진되어 천식이 잘 일어나나, 단백질분해효소 활성을 없앤 알레르겐을 주입했을 시는 Th2세포가 아니라 IL-10, TGF- β 를 주로 분비하는 Treg세포로 분화가 일어남을 증명하였다. 특히, 이렇게 분화된 Treg세포들은 알레르겐에 특이적인 induced Treg (iTreg)임을 알 수 있었다.

3. 알레르겐에 의한 Th2세포의 이동

알레르겐 항원에 의해 활성화된 Th2세포는 메모리 세포로 분화된 후, 순환 시스템을 이용하여 우리 체내를 돌아다니게 된다. 이때

Table 2. Differential expression of chemokines receptors and cell adhesion molecules on subsets of helper T (Th) cells

Th cells	Chemokine receptor	Chemokine	Integrin	Ligand
Th1 cells	CXCR3	CXCL9, 10, 11	CD29 (β 1 integrin)	VCAM-1
	CCR5	CCL 3, 4, 5	VLA-2, VLA-4	
Th2 cells	CCR4	CCL17	CD18 (β 2 integrin)	ICAM-1
			LFA-1	
Th17 cells	CCR6	CCL20	LFA-1 (?)	ICAM-1

동일 알레르겐이 호흡기를 통해 다시 체내로 들어오게 되면, 알레르겐 특이적 Th2세포들은 폐로 이동하게 되고, 알레르겐에 의한 재활성화를 통해 시토카인, 케모카인 등의 물질들을 분비함으로써 천식 증상을 유도하게 된다. 알레르겐에 특이적인 Th2세포는 주로 폐로 이동하게 되는데, 이는 많은 알레르겐이 공기에 존재하여 호흡기를 통해 체내로 침입하기 때문이다. T세포를 포함한 많은 염증세포들의 이동은 케모카인 수용체와 cell adhesion molecule (CAM)에 의해 조절되는데, 특히 케모카인 수용체들은 각각의 보조 T세포에 다른 형태로 발현되어 있다(Table 2). 예를 들면, Th1세포는 CCR5, CXCR3를 발현하고 있어 CCL3, 4, 5 혹은 CXCL9, 10, 11에 반응하여 타겟 장기로 이동하여 면역반응을 담당하게 된다[24]. 이에 반해 Th2세포의 경우 CCR4를 발현하고 있는데, 주로 CCL17에 반응하여 폐 점막 및 피부로 이동한 후 면역반응을 야기한다[24]. 최근에 알려진 Th17세포는 특징적으로 CCR6를 발현하고 있는데 이 수용체는 CCL20에 반응하여 특정 장기로 이동하여 주로 곰팡이 혹은 체외 박테리아에 대한 면역반응을 담당하거나 만성 염증 질환의 주요 원인이 된다[25]. 이에 반해 Treg세포에 발현되어 있는 케모카인 수용체는 잘 알려지지 않았으나, 최근 연구결과에 의하면 앞에서 언급한 모든 케모카인 수용체를 발현함으로써, Th1, Th2, Th17세포와 같은 장소로 이동하여 면역반응의 조절을 야기하는 것으로 알려졌다.

케모카인 수용체와 더불어 CAM도 각 보조 T세포들 간에 다른 형태로 발현되어 있음이 알려졌는데, CAM은 4개의 subfamily로 나눌 수 있다. CAM에 속하는 family로는 selectin, selectin 리간드 (mucin like adressin), 인테그린, 인테그린 리간드 (immunoglobulin superfamily)로 분류된다. 이중 Th1세포의 이동이 P-selectin 및 E-selectin 리간드에 의해 조절된다는 것이 처음 알려진 후[26], 인테그린 또한 각 보조 T세포에 특이적으로 발현되어 있음이 최근 증명되었다. 인테그린은 α 및 β chain의 heterodimer로 이루어진 CAM으로 명명은 주로 β chain에 따른다 [27]. T세포의 경우 β 1 (CD29), β 2 (CD18), β 7 이렇게 3종류의 인테그린을 발현하고 있다. 이중 Th2세포는 β 2 인테그린인 lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1, CD11a/CD18 heterodimer)을 특이적으로 발현하고 있고, 이에 의한 Th2세포 이동조절을 통해 그 기능이 조절됨이 증명되었다[28,29]. 또 다른 결과에 의하면 Th2세포에 의해 발현되는 LFA-1

는 Th2세포에서 분비되는 IL-4에 의해 autocrine 형태로 유지되는 데 반해, $\beta 1$ 인테그린인 very late antigen-2 (VLA-2, CD49b/CD29 heterodimer)의 발현은 IL-4 signaling에 의해 억제됨이 밝혀졌다 [30]. 또한 다른 질병 모델이긴 하나, Th17세포의 이동도 LFA-1 및 ICAM-1에 의존한다는 최근 연구결과가 있다[31]. 따라서 이들의 결과를 정리하면, 케모카인 수용체와 마찬가지로 인테그린도 각각의 보조 T세포에 특이적으로 발현되어 각 보조 T세포의 이동을 조절함으로써 체내 면역반응을 조절한다.

마지막으로 알레르겐에 의한 Th2세포의 이동 및 천식 발병 기전을 살펴보면, 호흡기를 통해 체내로 침투한 알레르겐이 기도 상피세포 혹은 수지상 세포/대식세포와 같은 항원표출세포를 자극하여 IL-33, TSLP 등의 염증성 시토카인의 분비를 촉진함과 동시에 naïve CD4 T세포에 항원을 전달하여 T세포의 활성화와 Th2세포로의 분화를 유도하게 된다. 이렇게 유도된 Th2세포는 IL-4를 분비하여 autocrine 형태로 Th2세포에 발현되어 있는 IL-4 수용체에 결합하여 신호를 전달함으로써, 케모카인 수용체 및 LFA-1의 발현을 증진시키고 궁극적으로 알레르겐이 침투하는 폐 조직으로의 이동을 야기한다. 면역반응의 종료 즉, 알레르겐 항원 제거 후, Th2세포는 메모리 세포로 분화되어 순환 시스템을 통해 온 몸을 순환하다가 나중에 다시 동일 알레르겐이 호흡기를 통해 체내로 들어오게 되면, 다시 폐 조직으로 이동하게 된다. 이 기작을 살펴보면, 알레르겐에 의해 기도 상피세포가 활성화되고, 이때 활성화된 기도 상피세포로부터 특정 케모카인의 분비가 유도된다. 예를 들면, CCL17 등의 케모카인은 Th2세포에 발현되어 있는 CCR4에 결합하게 되고, 이는 inside-out 신호전달을 통해 인테그린 LFA-1의 구조 변화를 초래하여 ICAM-1에 보다 높은 친화력으로 결합하게 된다. 이러한 과정을 통해 알레르겐에 특이적인 보다 많은 수의 Th2세포들이 폐로 이동하게 되고, 이는 알레르겐에 의한 재활성화를 유도하여 effector 물질인 IL-4, IL-5, IL-13 등의 시토카인을 분비함으로써, 천식의 악화 및 만성 염증반응이 계속 진행되는 것이다.

결론

현대 사회의 급격한 변화 특히, 주거 환경 및 식생활의 서구화는 질병의 패턴 변화를 야기하였다. 비만, 당뇨를 포함한 대사질환, 천식을 포함하는 알레르기 질환이 그 대표적인 예인데, 지금까지 알레르기 천식을 유발하는 집 먼지 진드기, 진균류 등의 알레르겐의 특징, 알레르겐에 의한 T세포의 활성화 및 분화와 이에 따른 체내 면역반응의 변화, 그리고 천식 발병의 과정 등을 살펴보았다. 알레르겐은 종류가 다양한 만큼 여러 가지 특성을 가지고 있지만 그중 가장 큰 특징이 효소활성을 가지고 있다는 것이다. 이렇게 알레르겐이 지니고 있는 효소활성은 실제 알레르겐을 포함하는 개체의 생존 혹은 증식에 중요한 역할을 하지만, 숙주의 체내로 침입해서

는 숙주의 면역반응의 변형을 초래하여 결국 면역회피의 수단으로 작용할 수 있다. 이러한 시각은 실제 Th1 혹은 Th17 면역반응에 의해 바이러스, 박테리아 등의 병원균에 대한 저항성이 증대된다는 사실을 감안할 때 그 의미가 있다고 볼 수 있다. 구체적으로 알레르겐에 의한 IL-33, TSLP 및 특정 케모카인 생성의 유도는 Th2세포 위주의 숙주 면역반응을 유도하여 알레르겐을 포함하는 개체 유지에 오히려 도움이 된다. 특히, Th2세포에 의존하는 염증반응이 지속적인 알레르겐의 침입을 통해 만성으로 진행될 때, 만성 염증으로 발전하여 천식과 같은 알레르기 질환이 발병한다. 따라서, 알레르겐에 대한 감수성을 약화시키거나 알레르겐의 성질 변화를 유도하여 이에 의해 야기되는 면역반응의 변형을 피하는 면역요법의 개발이 절실한 실정이다. 보다 명확한 알레르겐의 특성과 알레르겐에 의한 체내 면역체계 조절 규명이 이루어진다면 지금까지 개발이 절실한 효과적인 면역치료법 개발이 가능할 것이고, 이는 난치성 질환인 천식질환의 완치가 가능할 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
2. Wills-Karp M, Nathan A, Page K, Karp CL. New insights into innate immune mechanisms underlying allergenicity. *Mucosal Immunol* 2010;3:104-10.
3. Roche N, Chinnet TC, Belouchi NE, Julié C, Huchon GJ. Dermatophagoides pteronyssinus and bioelectric properties of airway epithelium: role of cysteine proteases. *Eur Respir J* 2000;16:309-15.
4. Kawamoto S, Mizuguchi Y, Morimoto K, Aki T, Shigeta S, Yasueda H, et al. Cloning and expression of Der f 6, a serine protease allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *Biochim Biophys Acta* 1999;1454:201-7.
5. John RJ, Rusznak C, Ramjee M, Lamont AG, Abrahamson M, Hewitt EL. Functional effects of the inhibition of the cysteine protease activity of the major house dust mite allergen Der p 1 by a novel peptide-based inhibitor. *Clin Exp Allergy* 2000;30:784-93.
6. Takahashi K, Takai T, Yasuhara T, Yuuki T, Ohtake Y, Yokota T, et al. Production of enzymatically and immunologically active Der f 1 in *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:108-14.
7. Stewart GA. Dust mite allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995;13:135-50.
8. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal allergens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:161-79.
9. Kheradmand F, Kiss A, Xu J, Lee SH, Kolattukudy PE, Corry DB. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J Immunol* 2002;169:5904-11.
10. Porter P, Polikepahad S, Qian Y, Knight JM, Lu W, Tai WM, et al. Respiratory tract allergic disease and atopy: experimental evidence for a fungal infectious etiology. *Med Mycol* 2011;49 Suppl 1:S158-63.
11. Singh M, Lee SH, Porter P, Xu C, Ohno A, Atmar RL, et al. Human rhinovirus proteinase 2A induces TH1 and TH2 immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1369-78 e2.
12. Schnare M, Barton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol*

- munol 2001;2:947-50.
13. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012;30:531-64.
 14. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol* 2008;8:337-48.
 15. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell* 2000;100:655-69.
 16. Ouyang W, Löhning M, Gao Z, Assenmacher M, Ranganath S, Radbruch A, et al. Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment. *Immunity* 2000;12:27-37.
 17. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006;126:1121-33.
 18. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057-61.
 19. Bluestone JA, Mackay CR, O'Shea JJ, Stockinger B. The functional plasticity of T cell subsets. *Nat Rev Immunol* 2009;9:811-6.
 20. Lamhamedi-Cherradi SE, Martin RE, Ito T, Kheradmand F, Corry DB, Liu YJ, et al. Fungal proteases induce Th2 polarization through limited dendritic cell maturation and reduced production of IL-12. *J Immunol* 2008;180:6000-9.
 21. Kobayashi T, Iijima K, Radhakrishnan S, Mehta V, Vassallo R, Lawrence CB, et al. Asthma-related environmental fungus, *Alternaria*, activates dendritic cells and produces potent Th2 adjuvant activity. *J Immunol* 2009;182:2502-10.
 22. Kamijo S, Takai T, Kuhara T, Tokura T, Ushio H, Ota M, et al. Cupressaceae pollen grains modulate dendritic cell response and exhibit IgE-inducing adjuvant activity in vivo. *J Immunol* 2009;183:6087-94.
 23. Porter PC, Yang T, Luong A, Delclos GL, Abramson SL, Kheradmand F, et al. Proteinases as molecular adjuvants in allergic airway disease. *Biochim Biophys Acta* 2011;1810:1059-65.
 24. Syrbe U, Siveke J, Hamann A. Th1/Th2 subsets: distinct differences in homing and chemokine receptor expression? *Springer Semin Immunopathol* 1999;21:263-85.
 25. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007;8:639-46.
 26. Austrup F, Vestweber D, Borges E, Löhning M, Bräuer R, Herz U, et al. P- and E-selectin mediate recruitment of T-helper-1 but not T-helper-2 cells into inflamed tissues. *Nature* 1997;385:81-3.
 27. Pribila JT, Quale AC, Mueller KL, Shimizu Y. Integrins and T cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol* 2004;22:157-80.
 28. Lee SH, Prince JE, Rais M, Kheradmand F, Shardonofsky F, Lu H, et al. Differential requirement for CD18 in T-helper effector homing. *Nat Med* 2003;9:1281-6.
 29. Lee SH, Prince JE, Rais M, Kheradmand F, Ballantyne CM, Weitz-Schmidt G, et al. Developmental control of integrin expression regulates Th2 effector homing. *J Immunol* 2008;180:4656-67.
 30. Sasaki K, Tsuji T, Jinushi T, Matsuzaki J, Sato T, Chamoto K, et al. Differential regulation of VLA-2 expression on Th1 and Th2 cells: a novel marker for the classification of Th subsets. *Int Immunol* 2003;15:701-10.
 31. Yoshizaki A, Yanaba K, Iwata Y, Komura K, Ogawa A, Akiyama Y, et al. Cell adhesion molecules regulate fibrotic process via Th1/Th2/Th17 cell balance in a bleomycin-induced scleroderma model. *J Immunol* 2010;185:2502-15.