

Respiratory Syncytial Virus에 의한 급성 세기관지염에서 비분비물 내 Interleukin-33 측정치의 증가

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

양승호 · 추미애 · 박혜진 · 이계향 · 김우택 · 정혜리

=Abstract=

Increased Nasal Interleukin-33 in the Infants with Acute Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis

Seung Ho Yang, MD, Mi Ae Chu, MD, Hye Jin Park, MD,
Kye Hyang Lee, MD, Woo Taek Kim, MD, Hai Lee Chung, MD

Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : Interleukin (IL)-33, a member of the IL-1 cytokine family, is considered to be important for innate-type mucosal immunity of the lung and also has been suggested to induce Th2-type immune responses. We aimed to investigate if IL-33 is involved in airway inflammation due to respiratory syncytial virus (RSV) infection in young children.

Methods : Thirty-eight infants (≤ 24 months of age) admitted with their first episode of RSV bronchiolitis were enrolled in the study. Atopy was defined by having at least 1 allergen-specific immunoglobulin E (IgE), positive result to skin prick test, or high serum IgE levels. The patients were assessed to have severe symptoms when they had ≥ 2 of the following clinical findings: hypoxemia ($< 92\%$ oxygen saturation), rapid breathing (and/or lower chest wall indrawing), and > 7 days of hospital stay. The levels of IL-33 and the IL-33 receptor (sST2) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay in nasal secretion samples collected from the patients on admission and compared with 20 age-matched controls. We also investigated the levels of IL-33 and sST2 in relation to the atopic status and symptom severity of the patients.

Results : Nasal IL-33 levels in the patients with acute RSV bronchiolitis were significantly increased ($P < 0.05$), but sST2 showed no difference compared to the controls. Neither IL-33 nor sST2 showed significant difference in relation to the atopic status or severity of symptoms.

Conclusion : Our study showed significantly increased IL-33 in the nasal secretions of the young infants admitted with acute RSV bronchiolitis and suggests that IL-33 is involved in the pathogenesis of RSV-induced airway inflammation. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:383-389]

Key Words : Interleukin-33, Interleukin-33 receptor, Respiratory syncytial virus, Bronchiolitis, Infant

서 론

접수: 2012년 5월 24일, 수정: 2012년 8월 15일

승인: 2012년 9월 21일

책임저자: 정혜리, 대구광역시 남구 대명 4동 3056-6번지

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: (053) 650-4245 Fax: (053) 622-4240

E-mail: hlchung@cu.ac.kr

Interleukin (IL)-33은 IL-1 계열에 속하는 사이토카인으로 그 면역학적 특성이 비교적 최근에 규명되었다.¹⁾ 호흡기 점막에서의 선천 면역 반응의 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 관찰된 바 있으며,²⁾ IL-1 계열에 속하는 다른 사

이토카인들인 IL-1- α , - β , IL-18 등과 달리 비만 세포, 호산구, 호염기구 등으로부터 Th2 면역 반응을 유도하는 것으로 알려져 있다.³⁻⁷⁾ 특히 기도의 염증 반응에서 IL-5, IL-13 등 Th2 사이토카인의 생성을 유도하고 호산구 활성화에 기여하는 것으로 보고된 바 있다.³⁻⁷⁾

IL-33은 수용체로 알려져 있는 ST2와의 결합을 통하여 활성화되고 여러 가지 생리적 효과를 나타내게 된다. 지금까지 알려진 바에 의하면 ST2 유전자에 의해서 적어도 3가지의 isoform이 생성되는 것으로 보고되어 있다. 세 가지 isoform 중 세포막에 존재하는 ST2L과 IL-33의 결합은 세포 내 신호 전달 체계를 통하여 여러 가지 염증 매개 물질들의 생성에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 그 외에 분비형으로 존재하는 IL-33 수용체(sST2)는 IL-33에 대한 decoy 수용체로서 IL-33의 작용을 조절하는 역할을 하며¹¹⁾ 또 다른 형태인 ST2V는 주로 위장관에 분포하는 것으로 보고되었다.⁹⁾

IL-33은 실험 동물에서 respiratory syncytial virus (RSV)에 의한 호흡기 감염에서 Th2 면역 반응에 의해 유도되는 호산구성 염증 반응의 발생 이전에 중요한 역할을 한다고 이전의 한 연구에서 보고된 바 있다.¹²⁾ RSV는 어린 소아에서 급성 세기관지염의 가장 흔한 원인임에도 불구하고 이와 관련된 IL-33의 역할에 대해서는 아직 보고된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는, RSV 감염에 의한 급성 세기관지염으로 입원하였던 소아들의 비분비물에서 IL-33과 sST2 수용체를 측정하여 실제 감염에서 이들 측정치가 대조군과 비교하여 어떤 차이를 나타내는지, 아토피나 증상의 심한 정도와 관련이 있는지 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2010년 10월부터 2011년 3월까지의 기간 동안 대구가톨릭대학병원 소아청소년과에 급성 세기관지염으로 인해 입원 치료하였던 24개월 미만 연령의 소아들 중 RSV 감염이 증명되었던 38명의 소아들을 대상으로 하였다. 이들은 모두 출생 이후 처음으로 급성 세기관지염에 이환된 소아들이었으며 입원 시에 호흡 곤란, 빈호흡, 호기 연장을 보였으며 청진 시에 천명음이 관찰되었다.

대상아들은 모두 태대 연령 38주 이후에 출생한 만삭아들이었고 특별한 병력이 없는 경우로 정하였다. 입원 전에 단순 상기도 감염을 제외한 하루 기도의 호흡기 질환을 앓은 적이 있거나 만성 폐 질환, 선천성 심장병을 비롯한 다른

선천성 질환을 가지고 있는 경우는 제외하였다. 아토피는 최소한 1개 이상의 알레르겐에 대해 0.35 kU/L 이상의 특이 immunoglobulin E (IgE) 항체를 가지고 있거나(ImmunoCAP, Phadia, Uppsala, Sweden), 알레르기 피부 시험 (skin prick test)에서 1개 이상의 양성 반응을 보였거나 (Allergopharma, Reinbeck, Germany), 연령에 비해 높은 혈청 IgE (>평균치+2SD)를 나타낸 경우로 정의하였다. 알레르기 진단에 사용된 항원들은 집먼지 진드기 (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 혼합 꽃가루 항원 (grass pollen mixture, tree pollen mixture, weed pollen mixture, mould pollen mixture), 음식 항원 (우유, 계란, 콩) 등이었다. 알레르기 피부 시험의 경우 히스타민에 대해 3 mm 이상, 음성 대조액에 대해 음성 반응을 보이면서 알레르겐에 대한 팽진의 크기가 히스타민에 대한 팽진 크기 이상인 경우를 (A/H ratio ≥ 1) 양성으로 판정하였다. 앞서 제시한 아토피의 정의에 해당되지 않고 임상적으로도 아토피 소견을 보이지 않았던 군을 비아토피군으로 정의하였다.

이전에 보고되었던 하기도 질환의 증상 분류와 관련된 기준들을 참고하여^{13,14)} 본 연구에서는 입원 중 증상의 심한 정도를 점수로 나타내었다 (severity score). 입원 중 산소 흡입을 하지 않은 상태에서 산소 포화도 92% 이하, 빈호흡, 1주일 이상 천명 지속 등을 심한 증상으로 정의하여 이들 심한 증상들이 관찰되지 않았던 경우를 0점으로 하고 0에서 3까지의 severity score를 산정하였다. 2점 이상이 관찰되었던 경우를 증상이 심했던 군 (severe-group), 2점 미만이었던 군을 심하지 않았던 군 (nonsevere group)으로 정의하였다.

같은 연령대의 대조군 20명을 선정하여 비분비물 내 IL-33 및 IL-33 수용체의 측정치를 대상군과 비교하였다. 이들 대조군은 경미한 외과 수술을 위해 입원하였던 환자들로 입원 당시 호흡기 감염을 비롯한 다른 감염성 질환이 없었으며 병력상 알레르기 질환이나 다른 염증성 질환이 없었던 경우로 정하였다.

본 연구는 대구가톨릭대학병원 임상심사위원회 (Institutional Review Board)의 심의를 받고 수행되었다.

2. 방 법

RSV 감염의 진단을 위해서는 환아들의 비인두 분비물에서 RSV 항원에 대한 단클론 항체를 측정하는 immuno-chromatographic system (RSV Respi-Strip, Coris BioConcept, Belgium) 또는 multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction (Seeplex RV De-

tection kit, Seegene, Seoul, Korea)을 이용하였다.

환아들의 비분비물 채취는 입원 24시간 이내에 시행하였다. 환자를 옆으로 눕힌 상태에서 0.5 mL 생리식염수를 비강 상부에 흘려 넣고 feeding catheter를 이용하여 부드럽게 흡인하여 가검물의 양이 250 µg이 되게 하여 -70℃에서 검사할 때까지 보관하였다.

IL-33과 IL-33 수용체의 측정은 각각 Quantikine colorimetric sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (IL-33, Enzo Life Sciences Inc., Farmingdale, NY, USA; and IL-33 receptor, R&D, Minneapolis, MN, USA)를 이용하였으며 ELISA 측정의 하한치는 IL-33은 1.7 pg/mL, IL-33 수용체는 5 pg/mL이었다.

3. 통계적 분석

통계 분석은 window 용 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. IL-33과 IL-33 수용체의 측정치는 평균과 표준 편차를 이용하여 표시하였다. 각 군의 측정치가 모두 정규 분포를 보이지 않아서 그 결과의 비교에는 Mann-Whitney *U* test를 이용하였고 *P* < 0.05 를 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 대상군의 특성

환자군과 대조군 간에 연령 및 성별은 차이를 보이지 않

았으며 이들의 임상적 특성은 Table 1에 제시하였다. 38명 중 11명이 severity score 2점 이상을 나타내어 증상이 심했던 군으로 분류되었으며 13명이 아토피를 가지고 있는 것으로 관찰되었다. 아토피를 가진 소아들의 특성은 Table 2에 제시하였다.

2. IL-33 및 IL-33 수용체(sST2)의 측정치

RSV 감염에 의한 급성 세기관지염 환아들의 비분비물에서 IL-33은 같은 연령의 대조군에 비해 유의하게 높은 측정치를 나타내었다(63.8±80.5 pg/mL vs. 11.4±14.4 pg/mL, *P* < 0.05) (Fig. 1).

증상의 심한 정도에 따라 두 군을 분류하여 비교하였을 때 증상이 심했던 군(*n*=11)과 심하지 않았던 군(*n*=27) 간에 연령, 성별, 아토피 유무 등은 차이를 보이지 않았고,

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients and Controls

Characteristic	Patients (n=38)	Controls (n=20)
Age (mo)	7.5±4.5	8.5±5.2
Sex		
Male/female	23/15	13/7
Severe/nonsevere	11/27	-
Atopic/nonatopic	13/25	-
Total serum IgE (kU/L)		
Atopic patients	125.4±102.1	-
Non-atopic patients	2.0±3.5	-

Values are presented as mean±standard deviation. IgE, immunoglobulin E.

Table 2. Characteristics of Atopic Patients

Subject no.	Age (mo)	Total serum IgE (kU/L)	ImmunoCAP (kUA/L)	Skin prick test
1	10	91.2	ND	Egg, D.f
2	3	19.1	Egg, Milk	ND
3	4	68.9	Milk	ND
4	5	235.7	Egg	ND
5	3	27.6	Egg	ND
6	2	73.1	ND	ND
7	6	46.5	Milk, D.p	ND
8	15	192.7	ND	D. p, D.f
9	7	339.7	ND	ND
10	13	124.3	D. p, D.f	ND
11	4	271.5	ND	ND
12	8	90.9	ND	Egg
13	5	49.1	Milk, soy	ND

IgE, immunoglobulin E; ND, not done; D.p, *Dermatophagoides pteronyssinus*; D.f, *Dermatophagoides farina*.

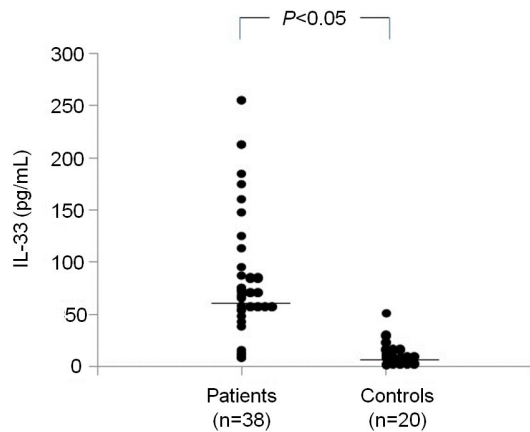


Fig. 1. Interleukin (IL)-33 levels in nasal secretion of the patients with respiratory syncytial virus bronchiolitis were significantly increased compared to the control levels.

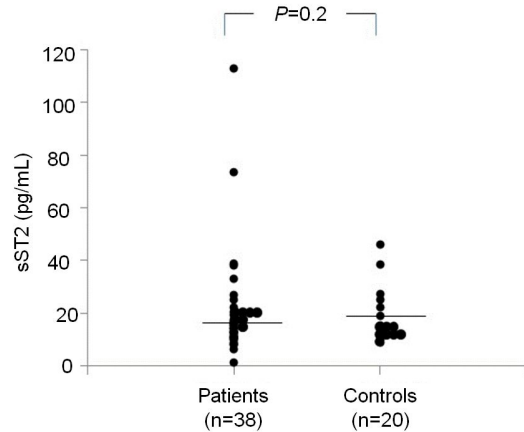


Fig. 2. Interleukin (IL)-33 receptor (sST2) levels showed no significant difference between the patients with respiratory syncytial virus bronchiolitis and controls.

Table 3. Characteristics of Severe vs. Nonsevere Group

Characteristic	Severe group (n=11)	Nonsevere group (n=27)	P-value
Age (mo)	7.5±3.7	8.7±5.2	NS
Sex			
Male/female	7/4	19/8	NS
Atopic/nonatopic	3/8	10/17	NS
Severity score	2.5 (2-3)	0.5 (0-1)	<0.01
IL-33 (pg/mL)	61.8±68.2	66.5±88.7	NS
sST2 (pg/mL)	14.4±6.3	13.3±4.6	NS

Values are presented as mean±SD or median (range). NS, nonspecific; IL, interleukin; sST2, IL-33 receptor.

IL-33 측정치도 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다 (61.8±68.2 pg/mL vs. 66.5±88.7 pg/mL, $P=0.8$) (Table 3).

아토피 군과 비아토피 군 간의 비교에서는 아토피 군(n=13)에서 비아토피 군(n=25)에 비해 높은 측정치를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(73.8±89.4 pg/mL vs. 43.1±63.6 pg/mL, $P=0.3$). IL-33 측정치와 말초 혈액 호산구 수 간에 유의한 상관 관계는 관찰되지 않았다(data not shown).

sST2수용체는 같은 연령의 대조군과 비교하여 차이를 보이지 않았다(15.2±11.2 pg/mL vs. 19.2±12.6 pg/mL, $P=0.2$) (Fig. 2) 또한 증상의 심한 정도에 따라 두 군을 분류하여 비교하였을 때 심했던 군과 심하지 않았던 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(14.4±6.3 pg/mL vs. 13.3±4.6 pg/mL, $P=0.7$). 아토피 군과 비아토피 군 간에

도 유의한 차이를 보이지 않았다(18.1±8.9 pg/mL vs. 14.5±4.6 pg/mL, $P=0.09$).

고 찰

본 연구의 결과에서 RSV 감염에 의한 급성 세기관지염으로 입원하였던 소아들의 비분비물에서 대조군에 비해 IL-33의 측정치가 유의하게 증가되어 있는 것을 관찰할 수 있었다.

IL-33은 IL-1 계열에 속하는 사이토카인으로 주로 상피 세포 및 내피 세포에 의해 표현되는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 이전의 *in vitro* 및 *in vivo* 연구들에서 IL-33이 IL-4, IL-5, IL-13 등 Th2 사이토카인의 생성을 유도하는 것으로 보고되었고, 동물 실험에서 IL-33의 투여로 인해 동맥 내벽, 폐, 및 소화기의 점막에 심한 손상이 초래되는 현상이 관찰된

바 있다.¹⁾ 또한 IL-33과 관련된 폐 조직의 손상은 호산구성 염증 반응의 특징을 나타내는 것으로 보고되었으며^{15,16)} 심한 천식을 가진 환자의 기도 조직 소견에서 IL-33의 표현이 증가되어 있는 현상이 관찰되었다.¹⁷⁻¹⁹⁾

감염성 질환에서 IL-33과 IL-33 수용체의 결합은 기생충에 의한 감염이 있을 때 개체를 보호하는 기전으로 작용한다는 연구 결과와²⁰⁾ *Pseudomonas aeruginosa*나 *Mycobacterium tuberculosis*의 병리 기전에도 중요하게 관여한다는 결과들이 나와 있다.^{21,22)} 이전의 한 연구는 동물 실험에서 호흡기의 RSV 감염에 의해 생성된 Th2 사이토카인으로 인해 유도되는 기도의 호산구성 염증 반응이 IL-33 수용체에 대한 단일 클론 항체에 의해 약화되는 양상을 보였다고 보고한 바 있다. 이 결과는 RSV 감염에 의한 기도 염증 반응의 기전에 IL-33과 IL-33수용체의 결합이 중요한 역할을 할 가능성을 제시하고 있다.¹²⁾ 본 연구에서는 RSV 감염에 의한 급성 세기관지염으로 입원하였던 소아들의 비분비물에서 IL-33의 측정치가 같은 연령의 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있는 양상을 관찰할 수 있었으며 이러한 결과는 실제로 RSV 감염에 의한 어린 소아들의 호흡기 질환에서 IL-33이 중요한 역할을 할 가능성을 시사하는 것으로 생각되었다. 그러나 IL-33 측정치는 증상의 심한 정도와 관련성을 보이지 않았으며 아토피를 가진 소아들에서 비아토피군에 비해 측정치가 높기는 하였으나 유의하지는 않았다. 본 연구에서의 개체 수가 적었던 제한점을 고려하면 이와 관련해서는 좀 더 많은 대상군에서의 조사가 필요할 것으로 생각되었다. 본 연구에서 IL-33은 말초 혈액의 호산구수와 유의한 관련성을 보이지 않았다. 그러나 비분비물 내의 호산구와의 직접적인 관련성은 조사하지 못하였으며 기도의 호산구 염증 반응의 기전에 IL-33과 수용체 간 결합이 관련되어 있다는 이전 연구 결과¹²⁾를 볼 때 앞으로 이에 대한 연구가 더 있어야 할 것으로 생각된다.

IL-33 수용체의 3가지 isoform 중 분비형인 sST2는 이전의 여러 연구들에서 천식과 같은 알레르기 질환의 혈청 내 측정치와 조직에서의 표현이 증가해 있는 양상을 보여 Th2 면역 반응의 유도와 관련된 질환에서 중요한 biomarker로서의 역할을 할 것으로 제시된 바 있었다.^{23,24)} 이후의 연구들에서 sST2는 세포막에 부착된 형태인 ST2L과 경쟁적으로 IL-33과 결합하며 이로 인해 IL-33과 ST2L간의 결합에 의해 유도되는 Th2 사이토카인의 생성을 오히려 억제하는 역할을 하는 것으로 보고되었다.²⁵⁾ 실제로 천식 동물에게 sST2를 투여한 결과 기도의 알레르기성 염증 반응을 억제하는 효과를 나타냈고 기관지 폐포 세척액 내의

호산구 수가 감소하고 IL-4와 IL-5 측정치가 감소하는 현상이 관찰되었으며 이러한 연구들은 천식 치료제로서의 sST2의 역할에 대한 가능성을 제시하였다.²⁴⁾ 본 연구에서는 RSV에 의한 실제 감염에서 sST2의 역할을 조사해 보고자 급성 세기관지염 소아들의 비분비물에서 sST2를 측정하였으나 대조군과 비교하여 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 이러한 결과에서 보면 천식과 같은 알레르기 질환과 RSV와 같은 바이러스 감염에 의한 호흡기 질환에서 sST2의 역할에 차이가 있을 것으로 생각되었다.

RSV에 의한 호흡기 감염에 있어 IL-33의 역할에 대해서는 지금까지 동물 실험에서의 결과만 보고되어 있다. 본 연구에서는 실제로 어린 소아들의 RSV 세기관지염에서 IL-33이 어떤 역할을 하는지를 알아 보고자 하였다. 이전의 여러 연구들에서 IL-33이 IL-5, IL-13 등 Th2 사이토카인의 생성에 관여하여 알레르기성 염증 반응의 기전에 중요한 역할을 할 것으로 제시된 바 있으나 본 연구는 그러한 관련 사이토카인에 대한 조사를 시행하지 못하였다. 다만 RSV에 의한 세기관지염에서 IL-33의 유의한 증가가 관찰된 만큼 RSV 감염에 의해 유도되는 기도의 염증과 Th2 면역 반응에 있어서 IL-33과 그 수용체의 역할을 규명하기 위해 앞으로 더 많은 연구가 필요하다는 것을 제시하는 의미가 있다.

결론적으로, 본 연구에서는 RSV 감염에 의한 급성 세기관지염으로 입원하였던 소아들의 비분비물에서 IL-33이 유의하게 증가해 있음을 관찰하였고 이러한 결과는 RSV 감염에 의한 호흡기 염증 반응의 기전에 IL-33이 중요하게 관여할 가능성을 시사하는 것으로 생각된다.

요 약

목 적: Interleukin (IL)-33은 IL-1 계열에 속하는 사이토카인으로 호흡기 점막의 선천 면역에 기여하며 Th2 면역 반응을 유도하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 RSV 감염에 의한 급성 세기관지염으로 입원하였던 소아들에서 IL-33이 기도 염증 반응의 기전에 관여하는지 알아보고자 하였다.

방 법: 출생 이후 처음으로 respiratory syncytial virus (RSV) 감염에 의한 급성 세기관지염으로 입원 치료하였던 38명의 24개월 미만 연령의 소아들을 대상으로 하였다. 아토피는 최소한 1개 이상의 혈청 내 알레르겐 특이 immunoglobulin E 항체를 가지고 있거나 알레르겐에 대한 피부 반응 검사에서 1 개 이상의 양성 반응을 보였던 경우로 정의하였고 입원 중 산소 포화도가 92% 이하인 상태가 있

었거나, 빈호흡이 있었거나, 천명의 지속 기간이 1주일 이상 이었던 경우들 중 2가지 이상의 소견을 나타내었던 경우를 심한 호흡기 증상을 나타내었던 경우로 정의하였다. IL-33 과 IL-33 수용체(sST2)는 입원 당시 채취한 비분비물에서 enzyme-linked immunosorbent assay 방법으로 측정하여 대조군과 비교하였으며 또한 소아들의 아토피 상태 및 증상의 심한 정도에 따른 차이가 있는지 조사하였다.

결 과: 비분비물의 IL-33 측정치는 RSV 세기관지염 환 자군에서 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었으나($P < 0.05$), IL-33 수용체는 두 군간에 차이를 보이지 않았다. IL-33과 IL-33 수용체는 모두 소아들의 아토피나 증상의 심한 정도와는 관련성을 보이지 않았다.

결 론: 본 연구의 결과는 RSV 감염에 의한 호흡기 염증 반응의 기전에 IL-33이 중요하게 관여할 가능성을 시사하 는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479-90.
- Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, et al. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:18581-6.
- Chow JY, Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Intracellular signaling mechanisms regulating the activation of human eosinophils by the novel Th2 cytokine IL-33: implications for allergic inflammation. *Cell Mol Immunol* 2010;7:26-34.
- Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009;113:1526-34.
- Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, et al. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008;88:1245-53.
- Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:81-8.
- Stolarski B, Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Xu D, Liew FY. IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation. *J Immunol* 2010;185:3472-80.
- Iwahana H, Hayakawa M, Kuroiwa K, Tago K, Yanagisawa K, Noji S, et al. Molecular cloning of the chicken ST2 gene and a novel variant form of the ST2 gene product, ST2LV. *Biochim Biophys Acta* 2004;1681:1-14.
- Tago K, Noda T, Hayakawa M, Iwahana H, Yanagisawa K, Yashiro T, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:1377-83.
- Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *Eur J Biochem* 1999;264:397-406.
- Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Saito H, Nakae S. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int* 2010;59:143-60.
- Walzl G, Matthews S, Kendall S, Gutierrez-Ramos JC, Coyle AJ, Openshaw PJ, et al. Inhibition of T1/ST2 during respiratory syncytial virus infection prevents T helper cell type 2 (Th2)- but not Th1-driven immunopathology. *J Exp Med* 2001;193:785-92.
- Mathisen M, Strand TA, Sharma BN, Chandyo RK, Valentiner-Branth P, Basnet S, et al. Clinical presentation and severity of viral community-acquired pneumonia in young Nepalese children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:e1-6.
- Kin Key N, Araujo-Neto CA, Nascimento-Carvalho CM. Severity of childhood community-acquired pneumonia and chest radiographic findings. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:249-52.
- Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, et al. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. *J Immunol* 2010;185:5743-50.
- Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyper-responsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008;20:791-800.

17. Lloyd CM. IL-33 family members and asthma - bridging innate and adaptive immune responses. *Curr Opin Immunol* 2010;22:800-6.
18. Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009;183:5094-103.
19. Prefontaine D, Nadigel J, Chouiali F, Audusseau S, Semlali A, Chakir J, et al. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:752-4.
20. Kropf P, Herath S, Klemenz R, Muller I. Signaling through the T1/ST2 molecule is not necessary for Th2 differentiation but is important for the regulation of type 1 responses in nonhealing *Leishmania* major infection. *Infect Immun* 2003;71:1961-71.
21. Hazlett LD, McClellan SA, Barrett RP, Huang X, Zhang Y, Wu M, et al. IL-33 shifts macrophage polarization, promoting resistance against *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1524-32.
22. Garlanda C, Anders HJ, Mantovani A. TIR8/SIGIRR: an IL-1R/TLR family member with regulatory functions in inflammation and T cell polarization. *Trends Immunol* 2009;30:439-46.
23. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1520-6.
24. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:277-81.
25. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007;282:26369-80.