

□ 원 저 □

유리규산에 의하여 자극된 폐포 대식세포의 H_2O_2 와 PGE_2 생성

가톨릭대학교 의과대학 병리학교실

이성범 · 최문주 · 박원상 · 이정웅
채규태 · 김상호 · 김주성

= Abstract =

Production of PGE_2 and H_2O_2 from Alveolar Macrophage Stimulated by Silica

Seong Beom Lee, M.D., Moon Ju Choi, M.D., Won Sang Park, M.D., Jung Yong Lee, M.D.
Gue Tae Chae, M.D., Sang Ho Kim, M.D. and Choo Soung Kim, M.D.

Department of Pathology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background: The pathogenesis of silicosis has been focused on the interaction between alveolar macrophages and silica particle. Although fibrosis in silicosis has been studied extensively, the mechanism is still not fully understood.

There is increasing evidence that monokines and arachidonic acid metabolites produced by macrophage are involved in pathogenesis of silicosis.

Recently, it was reported that prostaglandin E2 produced from macrophage counteracts the stimulatory effects of other monokines on fibroblast proliferation or collagen production.

Until now, it was remained uncertain by which mechanism silica particle may activate alveolar macrophage to an enhanced release of prostaglandin E2.

Methods: In order to investigate the relationship between the activity of alveolar macrophage and the production of PGE_2 from activated alveolar macrophage, the authors measured hydrogen peroxide and PGE_2 from alveolar macrophages activated by silica in vitro and from alveolar macrophages in the silicotic nodules from rat.

Experimental silicosis was induced by intratracheal infusion of silica(SiO_2) suspended in saline (50 mg/ml) in Sprague-Dawley rats.

Results:

1) The silicotic nodules with fibrosis were seen from the sections of rat lung at 60 days after intratracheal injection with 50 mg aqueous suspension of silica(Fig. 1).

2) In vitro, silica caused the dose dependent increase of hydrogen peroxide($p<0.05$, Fig. 2A) and PGE_2 ($p>0.05$, Fig. 2B) release from alveolar macrophages.

Alveolar macrophages from rat with silicotic nodules released more hydrogen peroxide and PGE_2 than those of control group($p<0.05$, Fig. 3).

Conclusion: These results suggest that silica particle could activate macrophage directly and enhanced the release of PGE₂ and hydrogen peroxide from the alveolar macrophage.

Key Words: Silicosis, Macrophage, Hydrogen peroxide, Prostaglandin E₂

서 론

규폐증은 유리규산 분진을 흡입하여 폐에 섬유화를 일으키는 질환이다. 규폐증에 관한 연구는 유리규산에 폭로된 실험동물의 폐에서 일어나는 조직학적 변화를 중심으로 여러가지 요인들을 관찰함으로써^{1~3)}, 규폐증의 섬유화 기전을 이해하려고 노력하여왔다. 그러나 아직 그 기전은 명확히 규명되고 있지 않다. 최근 규폐증의 섬유화 기전에 대한 연구에서는 대식세포에서 생산되는 종양괴사인자(tumor necrosis factor- α)와 interleukin-1이 육아종 형성 및 섬유화를 일으키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 보고되는 등 자극된 대식세포에서 생성되는 monokine들의 역할에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다^{4~9)}.

한편 Mohr 등¹⁰⁾은 실험적으로 규폐결절을 만든 흰쥐로부터 분리한 폐포 대식세포에서 prostaglandin E₂ (이하 PGE₂)가 증가한다고 보고하였다.

일반적으로 아라키돈산의 대사산물인 PGE₂는 염증 및 면역작용을 억제할 뿐만 아니라^{11,12)}, 섬유모세포의 기능을 억제함으로써 섬유화를 억제한다고 알려져 있다^{13,14)}.

이는 규폐증이라는 질환이 섬유화를 동반한다는 것이 가장 큰 문제점이라고 생각할 때 규폐결절을 가진 흰쥐로부터 분리한 폐포 대식세포에서 PGE₂가 증가하는 점은 서로 상반된 결과라고 할 수 있다. 따라서 Mohr 등¹⁰⁾이 한 실험은 규폐증이 진행하고 있는 폐로부터 분리한 대식세포에서 PGE₂를 측정하여 증가하였다고 하나 이것이 유리규산에 의한 직접적인 자극인지 아니면 규폐증이 진행하고 있는 만성 염증상태에서 유리규산이 아닌 다른 요인에 의해 대식세포가 활성화되어서 PGE₂가 증가되었는지에 대해서는 불확실하다고 할 수 있다.

일반적으로 활성화된 대식세포는 세포막으로부터 아라키돈산과 그 대사산물의 분비가 증가한다고 알려져 있으나¹⁵⁾, 아직 유리규산에 의한 대식세포의 활성화와

그 활성화된 대식세포의 아라키돈산 대사산물인 PGE₂의 생성에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

이에 저자들은 실험적 규폐결절을 가진 흰쥐로부터 분리한 폐포 대식세포에서 생성된 PGE₂ 및 H₂O₂의 증가여부를 추적 조사해보고자 하였으며 아울러 유리규산이 직접적으로 대식세포를 활성화시켜 PGE₂ 및 H₂O₂의 증가를 유발하는지를 알아보고자 하였다. 규폐증이 진행되는 동안 폐포 미세환경으로부터 대식세포에 미칠 수 있는 영향을 배제하기 위하여 배양 대식세포에 직접적으로 유리규산을 주어서 대식세포에 의한 PGE₂와 H₂O₂의 생성을 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

실험동물은 암수의 구별없이 체중 200gm 가량의 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 사용하였다. PGE₂에 대한 1차 항체는 미국 루이지니아 주립대학의 Daniel Hwang 교수로부터 제공 받아 사용하였으며 유리규산(SiO₂)은 입자의 80% 이상이 직경 1~5 μ m 크기의 미국 Sigma 사제를 사용하였다.

2. 규폐증유발

한 등¹⁾의 방법에 따라서 에테르로 전신마취시킨 흰쥐를 고정대 위에 고정시키고 경부를 절개하여 기도를 노출시킨 다음 기도내에 유리규산 50 mg을 1 ml의 생리식염수에 혼합하여 주입하였다. 규폐결절 형성의 확인은 기관지 및 폐포를 세척하여 폐포 대식세포를 분리한 후 양쪽폐를 적출하여 10% 포르말린액에 48시간 이상 고정시켰다. 그 후 파라핀에 포매하고, 절편을 만들어 hematoxyline-eosin과 Masson's trichrome 염색을 한 후 조직병변을 확인하였으며 규산분진 입자를 확인하기 위해서는 편광현미경(Olympus, Japan)을 이용하였다. 그 결과 규폐결절이 확인된 경우에만 실험군에 포함시켰다.

3. 폐포 대식세포의 분리, 배양 및 유리규산 처리

정상흰쥐와 규폐결절을 갖는 흰쥐를 에테르로 전신마취 시킨 후 후두 밑에서 기도를 절단하고 정맥도자를 기관지에 삽입하였다. 생리 식염수 5 ml로 기관지 및 폐포를 10회 반복 세척하고 이 세척액을 4°C에서 150 x g로 10분간 원심 분리한 다음, 상청액을 버리고 침전된 세포를 Hank's balanced salt solution(Sigma, 이하 HBSS)에서 2번 세척하였다. 세포들은 20 % FBS-RPMI 배양액(Sigma)에서 배양하였으며 배양액에는 25mM HEPES완충액(N-2-Hydroxyethylpiperazine-N-2-ethanesulfonic acid, U.S.A), 2 mM glutamine, 100 mM gentamicin(Sigma), 2 ng/ml lipopolysaccharide(Sigma)를 첨가하였다. 분리된 대식세포를 각 well에 3×10^5 cell이 되도록 96 well culture plate에 넣고 37°C, 5 % CO₂에서 2시간 배양한 후 HBSS로 세척하여 비부착세포를 제거하였다. 분리된 대식세포의 생존율은 trypan blue exclusion방법을 이용하여 측정하였으며 평균 92 %이었다.

정상 흰쥐에서 분리한 대식세포의 각 well에는 실험 계획대로 0, 100, 200, 400 µg/ml의 농도로 유리규산을 주고 규폐결절을 갖는 흰쥐에서 분리한 대식세포는 아무 처리없이 5% CO₂, 37°C에서 24시간 배양한 후 H₂O₂, PGE₂를 측정하였으며 이중 유리규산을 처리하지 않은 실험군의 H₂O₂와 PGE₂의 측정치를 대조군 값으로 하였다.

4. 대식세포에서 생성된 Hydrogen Peroxide (H₂O₂)의 측정

위와같이 분리한 폐포대식세포의 각 well에 Pick 등¹⁶⁾의 방법에 따라서 만든 phenol red 용액(이하 PRS) 100 µl를 각 well에 넣어준 후 90분간 배양하였다. 이 PRS에는 140 mM NaCl, 10 mM potassium phosphate buffer, pH 7.0, 5.5 mM dextrose, 0.56 mM phenol red, 19 U/ml의 horse radish peroxidase가 포함되어있다. 배양종료시 1N NaOH 용액을 10 µl씩 가하여 반응을 정지시킨 후 phenol red의 산화정도에 의한 색의 변화를 600 nm filter를 장착한 ELISA reader(Dynatech)를 사용하여 측정하였다. H₂O₂의 정량은 Sigma 제의

H₂O₂로 표준곡선을 구하여 정량하였으며 각 well의 protein의 양을 Pierce사의 BCA protein reagents를 이용하여 측정하였다¹⁷⁾. H₂O₂ 측정 결과는 protein 양에 대한 H₂O₂의 양으로 표현하였다(nM H₂O₂/mg protein).

5. Prostaglandin E₂의 방사선 면역측정

위와같이 분리한 폐포 대식세포를 24시간 배양한 후 그 배양액을 모아서 4°C, 400 x g에서 15분간 원심분리하여 상청액을 -20°C에 보관하였다가 방사선 면역 측정을 하였다. PGE₂의 방사선 면역 측정은 채 등¹⁸⁾의 방법을 변형하여 측정하였다. 분리한 상청액 100 µl에 [³H]-PGE₂를 총 dpm 이 8,000 - 10,000 이 되게 희석하여 100 µl를 첨가 하였다. 이 희석용액(이하 PBS-gel)은 pH 7.0 인산완충식염수(phosphate buffer saline, 이하 PBS)에 0.1 % 젤라틴(Sigma)을 섞어 만들었다. PGE₂에 대한 항체는 PBS-gel로 1 : 4,000으로 희석하여 200 µl를 넣고 4 °C에서 12시간 동안 반응시켰다. 유리된 항원과 항원-항체 복합체를 분리하기 위하여 활성탄(activated charcoal, Sigma)을 600 µl 씩 넣고 실온에서 15분간 반응시킨 후 150 x g에서 5분 동안 원심침전시켜서 상청액을 분리하였다. 이 상청액에 scintillation cocktail buffer 13 ml를 첨가하여 잘 섞은 다음 liquid scintillation counter(Beckman)에서 방사선 면역 측정을 하였다. 이 scintillation cocktail은 xylene(Fisher), triton x-114(octylphenoxy polyethoxyethanol, Sigma), 2,5-diphenyloxazole(Sigma), dibutylphosphate(Kodak)을 섞어 만들었다. standard는 Sigma사로부터 구입한 PGE₂를 PBS-gel로 희석하여 시료와 같이 처리 및 측정하였다.

6. 통계학적 유의성 검정

통계학적 처리는 Student's t-test로 하였으며 유의수준 5%에 검정하였다.

결 과

1. 실험적 규폐증

유리규산 50mg을 생리 식염수 1 ml에 희석하여 흰쥐의 기도내에 주입하고 60일 후에 양쪽폐를 적출하였다. 육안적으로 평균지름 0.3 cm의 흰반점(macule)들을 주

로 우측폐 상엽에서 확인할 수 있었으며 hematoxyline-eosin 과 Masson's trichrome 염색을 하여 조직학적 검사를 시행한 결과 대부분의 조직절편에서 규폐결절이 형성됨을 확인할 수 있었다.

규폐결절은 대부분 대식세포와 섬유모세포들로 구성되어 있었으며 섬유화가 진행되어 있었다(Fig. 1A). 편광현미경 관찰하에서는 유리규산입자가 규폐결절내에 고루 퍼져 있음을 확인할 수 있었다(Fig. 1B).

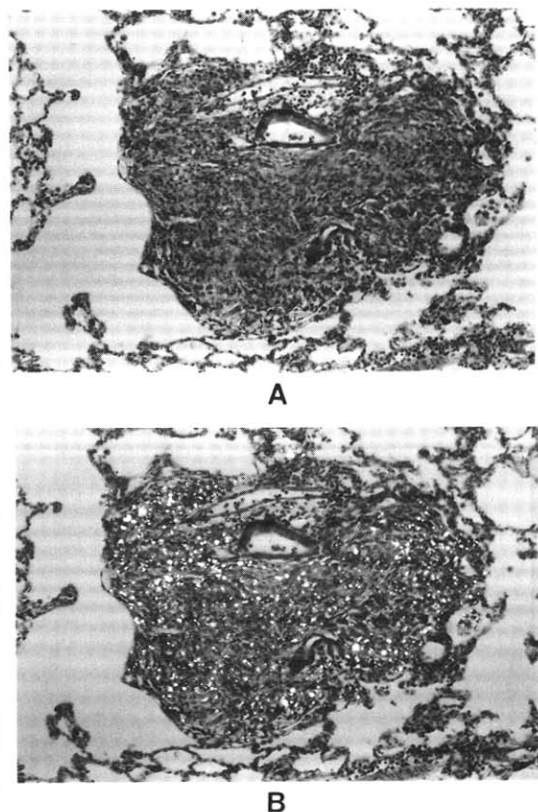


Fig. 1. A: A portion of granuloma formation from the section of rat lung at 60 days after intratracheal injection with 1 ml aqueous suspension of 50 mg of silica. It is composed of a collection of histiocytes, a few fibroblast, and admixed collagenous tissue(H & E stain).
B: Polarizing microscopic view of silicotic granuloma, silica particles are distributed in the silicotic nodule.

2. 유리규산으로 자극한 폐포대식세포의 H_2O_2 와 Prostaglandin E2 생성

시험관내에서 유리규산 0, 100, 200, 400 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 자극한 폐포 대식세포에서 생성된 H_2O_2 의 양은 각각 12.5, 25.3, 49.1, 70.6 nM/mg protein으로 유리규산 농도에 대하여 용량 의존성으로 증가하였으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, Fig. 2A).

또 위와같이 유리규산을 0, 100, 200, 400 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 자극한 폐포 대식세포의 배양액에서 측정된 PGE_2 의 양은 각각 6.01, 8.96, 9.58, 10.16 ng/ml로 유리규산

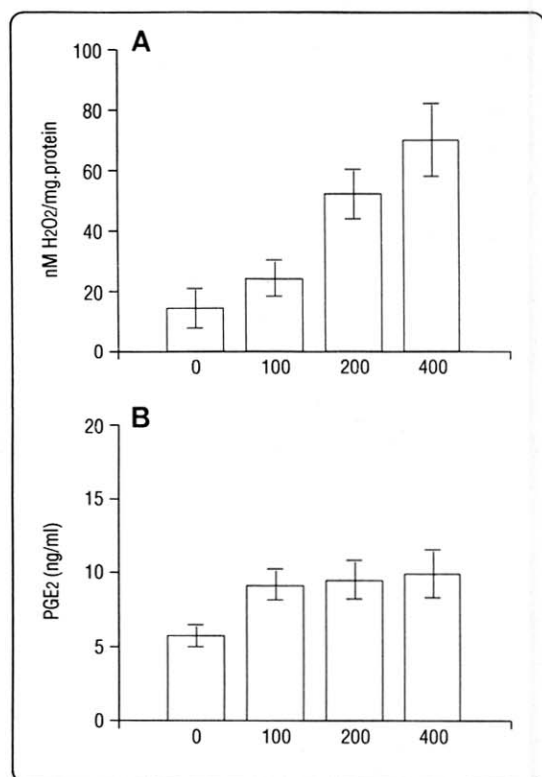


Fig. 2. A: Production of H_2O_2 by alveolar macrophages activated by silica *in vitro* culture (mean \pm S.D., $n=3$)
Between groups: $p < 0.05$
B: Production of PGE_2 by alveolar macrophages activated by silica *in vitro* culture (mean \pm S.D., $n=3$)

농도에 대하여 용량 의존성으로 증가하는 경향을 보였으나 유리규산 농도간의 차이는 통계학적으로는 유의하지 않았다(Fig. 2B).

규폐결절을 가진 흰쥐의 폐포 대식세포에서 생성된 H_2O_2 와 PGE_2 의 양은 각각 52.5 nM/mg protein, 15.1 ng/ml로 대조군의 12.5 nM/mg protein, 6.01 ng/ml에 비하여 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$, Fig. 3).

고 찰

규폐증의 연구에서 대식세포와 유리규산 간의 관계에

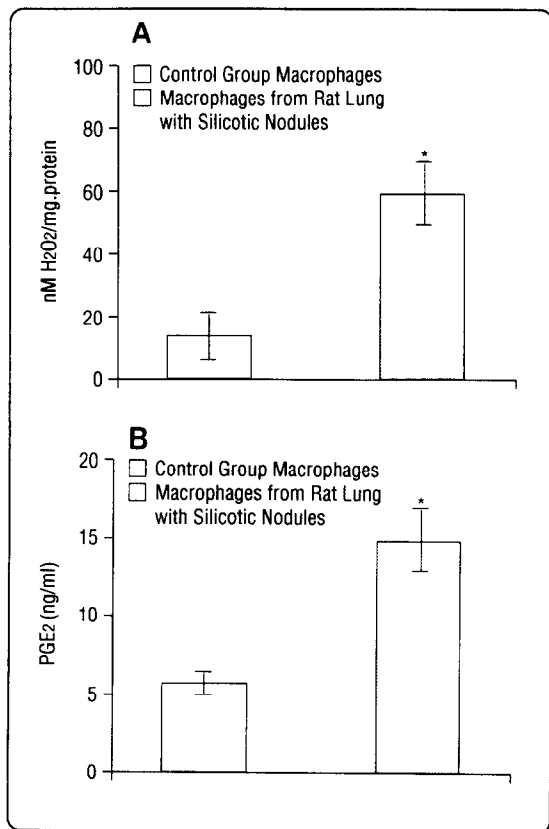


Fig. 3. A: Production of H_2O_2 by alveolar macrophages from rat lung with silicotic nodules (mean ± S.D., n=3)

* : $p < 0.05$ vs. control group

B: Production of PGE_2 by alveolar macrophages from rat's lung with silicotic nodules (mean ± S.D., n=3)

* : $p < 0.05$ vs. control group

대한 생각은 유리 규산에 의하여 대식세포가 손상을 받느냐, 받지 않느냐에 따라 크게 두가지로 나뉘어진다¹⁰⁾. 첫째는 주로 시험관 내에서의 실험 결과들로 증명되는 것으로 유리 규산에 의하여 손상을 받은 대식세포가 죽으면서 흘러나오는 효소 등과 그 밖의 매개물질등에 의하여 규폐증의 병변이 진행된다는 생각이고^{19,20)}, 둘째는 주로 생체 실험을 통하여 입증되어 있는 것으로 유리 규산에 의한 손상없이 대식세포가 자극을 받아서 활성화 되고 지속적으로 여러가지 매개물질 등을 분비 함으로써 규폐증의 병변을 진행시킨다는 생각이다^{6,8)}. 규폐증의 진행에 있어서 이 두가지를 명확하게 분리하여 생각할 수는 없지만 저자들은 후자와 같이 대식세포가 손상없이 자극을 받아서 활성화되고 지속적으로 여러가지 매개물질을 분비한다는 생각을 바탕으로 하여 본 실험에 임했다. 본 연구에서 유리규산에 의한 대식세포 손상을 완전히 배제할 수는 없었지만 대식세포의 분리과정 및 측정시 실시한 culture plate의 세척을 통하여 비부착세포 또는 죽은 세포를 제거하고 실험을 실시하였다.

실험적으로 동물에서 규폐증을 일으키는 방법으로는 기관지에 유리규산을 1회 또는 반복 주사하거나¹⁾ 공기 중 유리규산을 일정한 농도로 유지하여 분진이 흡입되도록 하는 방법이 있다¹⁰⁾. 본 실험에서는 유리규산 입자를 1회 흰쥐의 기도내에 주입하여 규폐증을 일으켰다. 이와같은 방법을 사용한 것은 그 방법이 비교적 간단하고 실험동물 간의 개체차이가 비교적 적을 것이라고 생각하였기 때문이다.

흰쥐의 기도내에 유리규산을 주입한후 1, 10, 30, 60 일에 도살하여 폐를 조직검사한 결과 30일 이후에 대부분 흰쥐의 폐조직에서 섬유화를 동반한 규폐결절을 확인할 수 있었다.

대식세포는 외부의 직접적인 자극 및 여러가지 cytokine에 의하여 활성화되며 그 활성화의 지표로서는 대식세포의 세균살해능력, 암세포 살해능력, 대식세포 표면의 class II 항원의 표현력 및 산소유리기(O_2^- , H_2O_2) 생산능력등이 이용되고 있다^{21,22)}. 본 실험에서는 H_2O_2 를 측정하여서 대식세포 활성화의 지표로 이용하였다. 저자들은 시험관내에서 유리규산입자를 정상 흰쥐의 폐포대식세포에 주었을때 대식세포의 H_2O_2 생성이 유리규산의 농도에 대하여 용량 의존성으로 증가됨

을 확인함으로써 대식세포는 시험관 내에서 직접적인 유리규산의 자극에 비례하여 활성화됨을 알 수 있었다. 또 유리규산의 직접적인 자극에 의한 대식세포의 PGE_2 생성은 H_2O_2 생성 즉 활성화에 비례하여 증가하였다. 그러나 유리규산 농도가 증가함에 따라 대식세포의 H_2O_2 생성은 유의하게 증가한 반면 PGE_2 의 생성은 대조군에 비하여만 유의하게 증가하였고 유리규산 농도에 따른 생성은 증가하는 경향을 보였지만 통계학적으로는 유의하지 않았다. 그 이유는 명확히 알 수 없지만 자극제로 사용한 유리규산의 농도가 높은 반면 PGE_2 의 중요한 공급원인 아라키돈산의 함량이 대식세포막에 한정되어 있어서 일정한 조건과 자극에 의해 대식세포로부터 생성될 수 있는 PGE_2 의 양은 어느정도 한계가 있기 때문이라고 생각하였다²³⁾.

또 실험적으로 규폐결절을 가진 흰쥐로부터 분리한 대식세포에서도 대조군에 비하여 H_2O_2 와 PGE_2 의 생성이 증가하였다. 이러한 결과로써 저자들은 폐포 대식 세포는 시험관 및 흰쥐의 폐포 미세환경내에서 유리규산에 의하여 직접적으로 자극되어 활성화되면서 PGE_2 를 생성한다는 사실을 확인할 수 있었다.

유리규산은 섬유화를 주된 병변으로하는 규폐증을 일으키면서 또 그 과정에서 대식세포를 활성화시켜서 섬유모세포의 기능을 억제하는 PGE_2 를 증가시킨다. 이와 같은 사실은 증가된 PGE_2 가 규폐증의 섬유화기전에 있어서 억제요소로서도 작용할 수 있다는 점을 시사하는 것이다.

한편 Dubois 등⁶⁾은 유리규산 자극에 의하여 대식세포는 염증 반응을 촉진시키는 물질로 알려진 leukotriene B_4 도 생성한다는 보고를 한바 있다.

따라서 앞으로의 유리규산에 의해 활성화된 대식세포와 그 생성된 아라키돈산 대사산물의 기능을 이해하기 위해서는 아라키돈산의 cyclooxygenase 경로의 대사산물인 PGE_2 뿐만아니라 lipoyxygenase의 경로 산물인 LTB_4 의 변화 및 두 물질간의 상호작용에 대한 다각적인 연구가 진행되어야 한다고 생각한다.

요 약

연구배경: 규폐증은 유리규산분진을 흡입하여 폐의

섬유화를 일으키는 질환이다. 최근 규폐증의 섬유화 기전에 대한 연구에서는 유리규산 입자에 의해 자극된 대식세포에서 생산되는 monokine들과 아라키돈산의 대사산물들의 역할에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있다. 일반적으로 활성화된 대식세포는 세포막으로부터 아라키돈산과 그 대사산물의 분비가 증가한다고 알려져 있으나 아직 유리규산에 의한 대식세포의 활성화와 그에 따른 아라키돈산 대사산물의 생성에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

이에 저자들은 유리규산이 직접적으로 대식세포를 활성화시켜 PGE_2 의 증가를 유발하는지를 알아보기 위하여 유리규산의 직접적인 자극에 의한 대식 세포의 H_2O_2 와 PGE_2 의 생성을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

방법: 시험관내에서 정상 흰쥐에서 분리한 폐포대식세포에 유리규산을 농도별로 가하여 대식세포에서 생성된 H_2O_2 를 측정함으로써 대식세포의 활성도를 관찰하였고 그 배양액의 상청액에서 PGE_2 의 생성을 방사선면역 측정을 통하여 확인하였다. 또 체중 200 gm 흰쥐의 기도내에 유리규산 50 mg을 생리식염수 1ml에 섞어서 주입하고 60일후에 적출한 폐를 조직검사하여 규폐결절 형성을 확인하였고 그 규폐결절을 갖는 흰 쥐에서 분리한 폐포대식세포의 H_2O_2 와 PGE_2 의 생성을 같은 방법으로 측정하였다.

결 과:

1) 실험적 규폐증: 유리규산을 흰쥐의 기도내에 주입하고 60일 후에 양쪽 폐를 적출한 결과 육안적으로 평균 지름 0.3 cm의 흰반점(macule)의 병변을 주로 우측폐 상엽에서 확인할 수 있었으며 조직학적적 검사를 시행한 결과 대부분의 조직절편에서 규폐결절이 형성됨을 확인할 수 있었다.

규폐결절은 대부분 대식세포와 섬유모세포들로 구성되어 있었으며 섬유화가 진행되어있었다(Fig. 1A). 편광현미경 관찰하에서는 유리규산입자가 규폐결절내에 고루퍼져 있음을 확인할 수 있었다(Fig. 1B).

2) 유리규산으로 자극한 폐포대식세포의 H_2O_2 와 Prostaglandin E_2 생성: 시험관내에서 유리규산 0, 100, 200, 400 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 자극한 폐포대식세포에서 생성된 H_2O_2 의 양은 각각 12.5, 25.3, 49.1, 70.6 nM/mg

protein으로 유리규산 농도에 대하여 용량의존성으로 증가하였으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, Fig. 2A).

또 위와같이 유리규산을 0, 100, 200, 400 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 자극한 폐포대식세포의 배양액에서 측정된 PGE_2 의 양은 각각 6.01, 8.96, 9.58, 10.16 ng/ml 로 유리규산농도에 대하여 용량의존성으로 증가하는 경향을 보였으나 유리규산농도간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(Fig. 2B).

규폐결절을 가진 흰쥐의 폐포대식세포에서 생성된 H_2O_2 와 PGE_2 의 양은 52.5 nM/mg protein , 15.1 nM/mg protein 으로 대조군의 12.5 nM/mg protein , 6.01 ng/ml 에 비하여 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$, Fig. 3).

결론: 위와같은 결과로 저자들은 폐포 대식 세포가 유리규산에 의하여 직접적으로 자극되어 활성화되면서 PGE_2 및 H_2O_2 를 증가시킨다는 사실을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- 1) 한순자, 윤임중: 실험규폐증의 시기별 변화에 대한 조직학적 소견. Korean J Occup Health 17:1, 1987
- 2) Bowden DH, Adamson IYR: The role of cell injury and the continuing inflammatory response in the generation of silicotic pulmonary fibrosis. J Pathol 144:149, 1984
- 3) 임영, 윤임중: 실험규폐증에서 기관지 폐포 세척액 내 세포변화. 가톨릭대학 의학부 논문집 43:437, 1990
- 4) 이정상, 김수연, 강형식, 윤석란, 이충은, 변광호: 규폐증 발생에서 Monokine들의 역할. 대한내과학회 잡지 43:79, 1992
- 5) Bitterman PB, Rennard SI, Hunninghake GW: Human alveolar macrophage growth factor for fibroblasts. J Clin Invest 70:806, 1982
- 6) Dubois CM, Bissonnette E, ROLA-Pleszczynski M: Asbestos fibers and silica particles stimulate rat alveolar macrophages to release tumor necrosis factor. Am Rev Respir Dis 139:1257, 1989
- 7) Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Sappino AP, Vassalli P: Requirement of tumor necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. Nature 344:245, 1990
- 8) Schmidt JA, Oliver CN, Lepe-Zuniga JL, Green I, Gery I: Silica stimulated monocyte release fibroblast proliferation factors identical to interleukin 1. J Clin Invest 73:1462, 1984
- 9) Schmidt JA, Mizel SB, Cohen D, Green I: Interleukin 1, a potential regulator of fibroblast proliferation. J Immunol 128:2177, 1982
- 10) Mohr C, Davis GS, Graebner C, Hemenway DR, Gerns D: Enhanced release of prostaglandin E_2 from macrophages of rats with silicosis. Am J Respir Cell Mol Biol 6:390, 1992
- 11) Hwang D: Essential fatty acids and immune response. FASEB 3:2052
- 12) Kozlov V, Poveshchenko A, Gromykhina N: Some mechanisms involved in the prostaglandin E_2 immunosuppressive effect in(CBA X C57BL)F₁ Mice *in Vivo*. Cell. Immunol 128:242, 1990
- 13) Clark JG, Greenberg J: Modulation of the effects of alveolar macrophages on lung fibroblast collagen production rate. Am Rev Respir Dis 135:52, 1987
- 14) Elias JA, Rossman MD, Zurier RB, Daniele RP: Human alveolar macrophage inhibition of lung fibroblast growth. Am Rev Respir Dis 131:94, 1985
- 15) Bromberg Y, Pick E: Unsaturated fatty acids as second messengers of superoxide generation by macrophages. Cell Immunol 79:240, 1983
- 16) Pick E, Mizel D: Rapid microassays for the measurement of superoxide and hydrogen peroxide production by macrophages in culture using an automatic enzyme immunoassay reader. J Immunol Methods 46:211, 1981
- 17) Smith PK, Krohn RI, Hermanson GI, Mallia AK, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC: Measurement of protein using

- bicinchoninic acid. Anal. Biochem. **150**:76, 1985
- 18) 채규태, 최시룡: 나균감염이 대식세포 Arachidonic acid metabolism에 미치는 영향. 대한의학협회지 **32**:1, 1990
- 19) Allison AC, Harington JS, Birbeck M: An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. J Exp Med **124**:141, 1966
- 20) Kane AB, Stanton RP, Raymond EG, Dobson ME, Knafelc ME, Farber JL: Dissociation of intracellular lysosomal rupture from the cell death caused by silica. J Cell Biol **87**:643, 1980
- 21) North RJ: The concept of the activated macrophage. J Immunol **121**(3):806, 1987
- 22) Sibley LD, Krahenbuhl JL: Induction of unresponsiveness to Gamma interferon in macrophages infected with Mycobacterium leprae. Infect Immun **56**:1912, 1987
- 23) Scott WA, Pawlowski NA, Murray HW, Andreach M, Zrike J, Cohn ZA: Regulation of arachidonic acid metabolism by macrophage activation. J Exp Med **155**:1148-60, 1982
-