

특발성 간질성 폐렴 환자의 기관지 폐포 세척액 내의 Clara Cell Secretory Protein 발현에 대한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 의학연구원 폐 연구소

엄상원, 한선진, 최창민, 이창훈, 유철규,
이춘택, 한성구, 심영수, 김영환

=Abstract=

The Expression of Clara Cell Secretory Protein in BAL Fluid of Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonia

Sang-Won Um, M.D., Seon Jin Han, Chang Min Choi, M.D.,
Chang-Hoon Lee, M.D., Chul-Gyu Yoo, M.D., Choon-Taek Lee, M.D.,
Sung Koo Han, M.D., Young-Soo Shim, M.D., Young Whan Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Idiopathic interstitial pneumonia is characterized by chronic inflammation and pulmonary fibrosis. The clara cell 10 kD protein (CC10, also designated CC16) is synthesized by the bronchial epithelium and has been suggested to have a potent anti-inflammatory effect. Therefore, CC-10 might be a candidate for controlling the inflammatory events in patients with idiopathic interstitial pneumonia. The aim of this study was to determine if the degrees of pulmonary fibrosis in idiopathic interstitial pneumonia is associated with CC-10 in the BAL fluid.

Methods : The BAL fluid was collected from 29 patients and 10 controls. Densitometric analysis of the western blot assay for the CC-10 was subsequently performed. The RI (relative intensity) of each band was compared according to the diagnosis, the radiological degrees of pulmonary fibrosis and the relative

*이 논문은 서울대학교 병원 기금 연구비 (04-2000-0050) 지원에 의해 이루어진 것임

Address for correspondence

Young Whan Kim, M.D.

Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center,
Seoul National University College of Medicine,
and Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital,
28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul 110-774, Korea

Tel : +82-2-760-2856 Fax : +82-2-762-9662 E-mail : ywkim@snu.ac.kr

proportion of inflammatory cells in the BAL fluid.

Results : There were no differences in the CC-10 expression levels in the BAL fluid between the patients ($RI\ 77.5 \pm 75.8\%$) and the controls ($70.7 \pm 39.8\%$) ($p > 0.05$). In addition, the degrees of pulmonary fibrosis and airway inflammation in patients with usual interstitial pneumonia were not associated with CC-10 expression in the BAL fluid ($p > 0.05$).

Conclusion : This study suggests that CC-10 expression is not associated with the degrees of pulmonary fibrosis in patients with usual interstitial pneumonia. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002, 53:127-135)

Key words : Uteroglobin, CC-10, Idiopathic interstitial pneumonia, Usual interstitial pneumonia, Western blot.

서 론

약 30 여년 전 두 연구소에서 임신 초기 토끼의 자궁에서 스테로이드 호르몬에 의존적으로 분비되는 단백질을 발견하였으며, 각각 blastokinin¹과 uteroglobin²이라고 명명하였다. 사람의 자궁에서도 uteroglobin과 유사한 단백질이 발견되었으며³, 이후 폐⁴와 전립선⁵에서도 발견되었다. 최근의 일련의 연구들^{6,7}은 결국 Clara cell 10-kD protein (CC10)⁸이 hUG (human uteroglobin)⁹과 동일한 단백임을 밝혀내게 되었다.

Clara 세포는 분비 기능을 담당하는 비섬모성 상피 세포이며, 폐 내에서는 주로 종말세기관지와 호흡세기관지에 주로 분포한다¹⁰. CC10은 clara 세포에서 생성되어 세기관지 내로 분비되는 단백질이며, 문헌에는 uteroglobin, blastokinin, clara cell secretory protein (CCSP), clara cell 10-kD protein (CC10), clara cell 16-kD protein (CC16), human protein 1, uterine protein 1, polychlorinated biphenyl-binding protein 등으로 명명되어 언급되어 왔다¹¹.

지난 30 여년간의 연구에도 불구하고 아직 이 단백질의 정확한 생리학적 역할은 밝혀져 있지 않은 상태이다. 그러나, 현재까지 알려진 CC10의 기능은 phospholipase A₂ 억제작용¹², phospholipase

C (PLC) 억제작용¹³, 면역조절작용¹⁴, 항염작용^{15,16}, 및 IFN- γ , tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 β 억제 등의 anti-cytokine 효과^{17,18}와 염증세포의 화학주성 억제작용¹⁹ 등이다.

최근 CC-10 유전자의 polymorphism이 IgA 신병증 및 전신성 홍반성 낭창과 같은 면역학적 질환과 연관되어 있다는 것이 보고 된 바 있다²⁰. 인간의 폐 질환과 CC-10과의 관련성에 관한 연구들로는, 천식 환자의 기도 내에 CC-10 양성인 상피세포가 감소되어 있고, 기관지 폐포 세척액에서도 CC-10 농도가 감소해 있음이 알려져 있다²¹. 또한, 흡연자에서 비흡연자보다 기관지 폐포 세척액 내에 CC-10 농도가 감소해 있다는 것이 알려져 있다²². 유육종증에서는 임상적으로 호전되는 환자들에서 악화되는 환자들보다 기관지 폐포 세척액 내에 CC-10 농도가 증가해 있다는 것이 알려져 있다²³. 이러한 일련의 연구들은 CC-10이 폐 내에서 염증의 조절자로서의 역할을 하리라는 것을 암시한다고 할 수 있다.

특발성 간질성 폐렴과 CC-10의 연관에 대한 연구는 아직 부족한 실정이나, Lesur 등에 의하면¹⁹, 통상형 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia) 환자에서 기관지 폐포 세척액 내에 CC-10 농도가 감소해 있고, sPLA₂의 활동도는 증가해 있다고 보고 된 바 있다.

Table 1. Characteristics of patients studied

	Control	Patient
Sex, male/female	5/5	22/7
Age, median (range)	62 (21-81)	61 (43-81)
Smoking habit NS/ES/S*	7/1/2	10/7/12

*NS are nonsmokers; ES are ex-smokers ; and S are current smokers

Table 2. Characteristics of BALF analysis

	Control	Patient
Subjects (No.)	10	29
Total cell counts 10^5 cells/ml (mean \pm SD)	27.8 ± 12.0	41.7 ± 27.5
Differential counts (%) (mean \pm SD)		
Macrophage		62.2 ± 23.6
Neutrophil		4.4 ± 9.1
Lymphocyte		28.2 ± 21.2
Eosinophil		2.1 ± 2.0
Serum albumin (mg/dl) (mean \pm SD)	4030 ± 362	3622 ± 257
BAL fluid albumin (mg/dl) (mean \pm SD)	6.3 ± 4.1	13.6 ± 12.4
BAL fluid albumin/ serum albumin (mean \pm SD) $\times 10^{-3}$	1.6 ± 1.0	3.8 ± 3.6

이에 저자들은 본 연구에서 특발성 간질성 폐렴 환자에서 그 진단과 기관지 폐포 세척액 내의 CC10 발현과 연관성이 있는지를 알아 보고자 하였으며, 아울러 CC-10이 폐 섬유화의 정도 및 기도 염증과 연관성이 있는지 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

환자군은 2000년 6월부터 2002년 7월 사이 서울대학교병원에서 기관지 폐포 세척술을 시행한 환자 중 특발성 간질성 폐렴으로 최종 진단된 29 명을 대상으로 하였다. 대조군은 동기간에 폐포 세척술을 시행한 사람 중 기도 및 폐 실질에 병변이 없는 6명, 조직학적으로 확진된 3명의 폐암 환자, 양성 폐 종괴를 가진 환자 1명을 대상으로 하였다.

폐 종괴가 있는 환자에서 기관지 폐포 세척술은 병변의 반대측 정상 폐야에서 시행하였다.

특발성 간질성 폐질환의 진단은 임상적, 방사선학적, 및 조직학적 소견에 의하여 이루어졌다. 폐에 대한 조직학적 검사가 시행된 환자는 13 명이었다. 환자군과 대조군의 성비, 연령, 흡연력은 Table 1과 같다. 모든 환자들은 단순 흉부 촬영과 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였다. 방사선 소견상 간유리 음영을 보인 환자는 19 명 (65.5 %), 망상형 음영을 보인 환자는 12 명 (41.4 %), 벌집모양의 음영을 보인 환자는 17 명 (58.6 %) 이었다. 환자군의 최종 진단은 통상형 간질성 폐렴이 19 명 (65.5 %), 비특이적 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia)이 6 명(20.7%), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP)이 4 명 (13.8 %)이었다. 환자군의 평균 DL_{CO} 는 $68.9 \pm$

23.1%이었고, 폐활량의 예측치(predicted FVC)의 평균은 $67.2 \pm 19.0\%$, 1초간 노력성 호기량의 예측치(predicted FEV₁)의 평균은 $77.2 \pm 21.2\%$, FEV₁/FVC의 평균은 $85.8 \pm 10.6\%$ 였다.

2. 기관지 폐포 세척술

굴곡형 내시경 시술 중 한 번에 50 ml의 무균의 0.9 % 생리 식염수를 기관지를 통하여 폐 내로 주입하여, 총 150 ml를 주입하였다. 기관지 폐포 세척액은 50ml 주입시마다, gentle suction에 의해 얻어졌다. 얻어진 기관지 폐포 세척액은 $1500 \times g$ 에서 10분간 원심 분리하였으며, 상층액은 사용 전 까지 $-4^{\circ}C$ 에서 보관 되었다. 얻어진 세포들은 총 세포수와 세포 감별 계산 (differential cell counts)에 이용 되었다. 면역침강법을 사용한 nephelometry로 기관지 폐포 세척액의 상층액의 알부민 농도를 측정하였다. 혈청 알부민 농도와 기관지 폐포 세척액의 알부민 농도비를 계산하여 개개인의 기관지 폐포 세척액의 상대적인 희석비를 구하여 Western blot시에 부하량 결정에 이용하였다. (Table 2.)

3. Western blotting

기관지 폐포 세척액으로부터 CC-10을 포함한 단백질을 추출하였으며, 변성 (denaturation) 시킨 후 $40 \mu g$ 의 단백질을 SDS-polyacrylamide gel로 전기영동하여 nitrocellulose membrane(Amersham Pharmacia Biotech)에 이전하였다. Blot을 차단완충액 (blocking buffer, skim milk in 1 PBS/0.1% Tween 20)에서 1시간 배양(incubation) 시킨 후, rabbit uteroglobin 항체와 함께 배양하였다. $1 \times$ PBST로 3회 세척 후 horseradish peroxidase conjugated anti-rabbit Ig-G로 2차 항체 반응을 거친 후, 다시 $1 \times$ PBST로 3회 세척하였다. 최종적으로, SuperSignal family[®] (Pierce, Rockford,

IL)를 이용하여 CC-10 blot을 시행하였다.

4. Densitometry

Western blot 시행 후 결과의 정량적 분석을 위하여²⁴, densitometer를 이용하여 각각의 band의 density of reflectance (DR)를 측정하였다(TINA 2.1). Interassay-assay variability를 배제하기 위하여 매 실험마다 동일한 대조군을 포함 시킨 후, 각각의 band의 DR 값을 DR of background 값으로 감산한 후 RI (relative intensity) 값을 계산하였다. RI 는 다음 공식에 의해 산출 되었다. RI of each band (%)=(DR of test sample-DR of background)/(DR of control-DR of background) $\times 100$.

5. 통계분석

각 군간의 비교는 Mann Whitney U 검정과 Kruskal Willis 검정을 사용하여 분석하였다. 모든 계산은 SPSS for Windows Release 10.0.1(SPSS Inc. USA)을 사용하고, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 진단과 기관지 폐포 세척액 내 CC-10 발현 사이의 관계

Western blot에서 환자군과 대조군에서 모두 CC10의 발현이 관찰되었다 (Fig. 1). 환자군과 대조군 band의 정량적 분석을 위하여 densitometry를 이용하여 전술한 방법에 의하여 RI 값을 산출하였다 (Table 3). 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이는 없었으며, 환자군을 진단별로 나누어 보았을 때도 유의한 차이는 없었다 (Kruskal-Wallis test, $p > 0.05$).

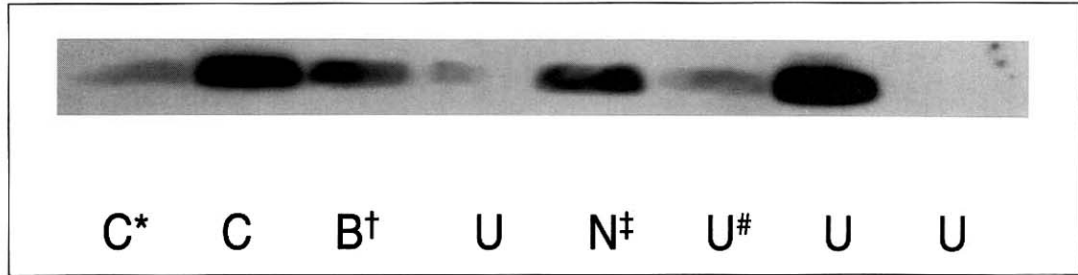


Fig. 1. Western blot with anti-CC10 antiserum
C* : Control, B[†] : BOOP, N[‡] : NSIP, U[#] : UIP

Table 3. Densitometric analysis of Western blot

	N	RI (%) mean \pm SD
Control	10	70.7 \pm 39.8
Patient	29	77.5 \pm 75.8
UIP	19	85.4 \pm 91.2
NSIP	6	71.1 \pm 22.3
BOOP	4	49.9 \pm 36.9

2. 폐 섬유화와 기관지 폐포 세척액 내 CC-10 발현 사이의 관계

UIP로 진단된 환자 중 흉부 방사선 검사상 별집모양의 음영과 같은 심한 폐 섬유화가 있는 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 폐포 세척액 내 CC-10 발현 사이의 관계를 분석해 보았다. 심한 폐 섬유화가 있는 군(N=15)의 RI의 평균값은 $80.1 \pm 93.7\%$ 였고, 심한 폐 섬유화가 없는 군(N=4)의 RI의 평균값은 $105.3 \pm 90.7\%$ 여서, 심한 폐 섬유화가 있는 군에서 폐포 세척액 내 CC-10 발현이 감소한 경향을 보였으나, 두 군 간에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$).

3. 비흡연자에서의 기관지 폐포 세척액 내 CC-10 발현

흡연이 폐포 세척액 내 CC-10 발현에 미치는 영

향을 배제하기 위해서, 비흡연자인 환자군과 대조군에서 폐포 세척액 내 CC-10 발현을 비교하여 보았다. 비흡연 환자군(N=10)의 RI 평균값은 $57.4 \pm 29.3\%$ 이었고, 비흡연 대조군(N=7)의 RI 평균값은 $62.4 \pm 45.4\%$ 로 양군간에 유의한 차이가 없었다 (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$).

4. 기관지 폐포 세척액 내 염증 세포 분율과 기관지 폐포 세척액 내 CC-10 발현

기관지 폐포 세척액 내의 염증 세포와 기관지 폐포 세척액 내 CC-10 발현 사이의 관계를 알아 보기 위하여, UIP 환자 중 기관지 폐포 세척액 내의 호중구 분율이 2% 이상인 군과 2% 미만인 군으로 나누어 분석하였다. 기관지 폐포 세척액 내의 호중구 분율이 2% 이상인 군(N=7)의 RI 평균값은 $95.8 \pm 78.7\%$ 이고, 2% 미만인 군(N=12)의 RI 평균값은 $79.3 \pm 100.6\%$ 으로 양군간에 유의한 차이는 없었다 (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$).

UIP 환자 중 기관지 폐포 세척액 내의 림프구가 20% 이상인 군과 20% 미만인 군으로 나누어 분석한 결과는, 림프구 분율이 20% 이상인 군(N=7)의 RI 평균값은 $94.2 \pm 109.9\%$ 이고, 20% 미만인 군(N=9)의 RI 평균값은 $75.6 \pm 70.2\%$ 로 양군간에 유의한 차이는 없었다 (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$).

고 찰

특발성 폐 섬유화증 (idiopathic pulmonary fibrosis)은 만성적 염증에 의한 폐섬유화를 특징으로 하는 병으로 알려져 있다^{25,26}. 그 병인은 잘 알려져 있지 않으나, 바이러스, 진균, 환경인자와 독성인자 등이 작용할 것으로 예측되며²⁷, 이러한 원인 인자들이 호흡기의 염증세포 및 면역계와 작용하는 것으로 알려져 있다. 염증세포는 다양한 염증 매개체 (inflammatory mediator), 사이토카인 그리고 성장인자 등을 통해 섬유모세포에 작용하며, 이러한 병리적 현상은 폐포나 종말세기관지와 같은 원위 부위에서 일어나는 것으로 알려져 있다²⁵. 병인에 대한 과거의 가설은 미지의 원인에 의해 만성적 염증이 지속되고, 이러한 염증에 의해 폐 섬유화가 생긴다는 것이었다 (inflammatory fibrosis). 그러나, 특발성 폐 섬유화증의 경우 코티코스테로이드나 세포 독성제 (cytotoxic agent)를 사용한 치료는 특발성 폐 섬유화증의 치료에 별 효과가 없다는 것은 명확하다. 최근의 병인에 대한 가설²⁸은 미지의 자극이 급성 폐 손상 (acute lung injury)을 야기하고, 이러한 손상 부위의 창상 치유(wound healing)가 결국 폐 섬유화로 이르게 한다는 것이다. 이러한 폐 손상과 창상 치유에는 다양한 염증 반응과 유전적 소인이 작용할 것으로 보고 있다. 만성적 염증이 폐 손상과 섬유화를 일으킨다는 과거의 가설과의 차이는, 잘못된 창상 치유 (aberrant wound healing)에 주안점을 주는 것이 새로운 가설의 특징이다.

CC10은 clara 세포에서 분비되는 단백질로 알려져 있다. CC10은 현재까지 phospholipase A₂ 억제작용¹², phospholipase C (PLC) 억제작용¹³, 면역조절작용¹⁴, 항염작용¹⁵⁻¹⁶, 및 IFN- γ , TNF- α , IL-1 β 억제 등의 anti-cytokine 효과^{17,18}와 염증세포의 화학주성 억제작용 등이 알려져 있다. 따라서, CC-10은 폐에서 염증의 조절자로서 고려될 수 있

을 것이다. 실제로, 천식이나 유육종증에서는 그 질환의 발생과 CC-10 발현이 관련이 있음이 알려져 있다. 그러나, 특발성 간질성 폐렴 환자에서 CC-10이 만성적 염증과 폐 섬유화에 어떠한 역할을 담당하는 지는 잘 알려져 있지 않다.

29명의 특발성 폐 섬유화증 환자를 대상으로 한 연구에서¹⁹, 환자군에서 건강한 대조군에 비해 ELISA로 검사한 CC-10 농도가 감소해 있다는 것이 보고 된 바 있다. 그러나, 앞의 연구에서 환자군은 방사선학적으로 모두 심한 폐 섬유화를 동반한 환자들이어서, 폐 섬유화의 정도와 CC-10 발현 사이의 연관성을 알 수는 없다. 이에 비하여 CC-10 발현의 정도를 정량적 Western blot으로 평가한 본 연구에서는 환자군과 대조군 사이에 CC-10 발현에 유의한 차이는 없었다. 그리고, 통상형 간질성 폐렴 환자 중 방사선학적으로 심한 폐 섬유화가 있는 군과 그렇지 않은 군에서 폐포 세척액 내 CC-10 발현에 유의한 차이는 없었으며, 기관지 폐포 세척액 내의 염증세포 분율과 CC-10 발현과도 연관성은 없었다.

결론적으로, 지금까지 강력한 항염 작용을 가진 것으로 알려진 CC-10이 폐 염증 세포 발현과 폐 섬유화에 영향을 미친다는 증거를 찾을 수는 없었다.

본 연구에서는 통상형 간질성 폐렴 환자에서 방사선학적으로 별집모양의 음영을 보이는 경우를 심한 섬유화가 있는 경우라고 정의하고, 그 유무에 따른 CC-10 발현의 정도를 비교하였으나, 향후 이에 대해서는 더 많은 수의 환자를 대상으로 하여, 방사선 소견 뿐 아니라, 병리학적 소견까지 포함하여 섬유화의 정도와 CC-10 발현을 비교하는 연구가 필요한 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

특발성 간질성 폐렴은 만성적 염증과 폐 섬유화가

특징적인 병이다. clara cell 10 kD protein(CC10)은 기관지 상피세포에서 만들어지는 강력한 항염 작용을 가진 것으로 알려진 단백질이다. 따라서, CC-10은 특발성 간질성 폐렴 환자의 염증 조절자로서의 역할을 기대할 수 있다. 본 연구에서는 폐 섬유화의 정도와 기관지 폐포 세척액 내의 CC-10 발현 사이의 연관성을 알아 보고자 하였다.

방 법 :

29명의 환자와 10명의 대조군에서 기관지 폐포 세척이 시행되었으며, 세척액을 이용하여, 정량적 Western blot 분석을 시행하였다. 각각의 band의 RI (relative intensity)를 산출하여, 환자의 진단, 기관지 폐포 세척액 내의 염증 세포 분율, 방사선학적 폐 섬유화의 정도와 비교하였다.

결 과 :

환자군 ($77.5 \pm 75.8\%$)과 대조군 ($70.7 \pm 39.8\%$)의 RI 값에는 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$). 그리고, 통상형 간질성 폐렴 환자의 폐 섬유화의 정도 및 기관지 폐포 세척액 내의 염증 세포 분율에 따라서도 RI 값에 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$).

결 론 :

통상형 간질성 폐렴 환자의 폐 섬유화 정도와 기관지 폐포 세척액내의 CC-10 농도는 관련이 없다.

참 고 문 헌

1. Krishnan RS, Daniel JC Jr. Blastokinin : Inducer and regulator of blastocyst development in the rabbit uterus. Science 1967;158:490-2.
2. Beier HM. Uteroglobin : A hormone sensitive endometrial protein involved in blastocyst development. Biochim Biophys Acta 1968;160:289-91.
3. Cowan BD, North DH, Whitworth NS, Fujita R, Schumacher UK, Mukherjee AB. Identification of a uteroglobin-like antigen in human uterine washings. Fertl Steril 1986;45:820-3.
4. Dhanireddy R, Fujita R, and Mukherjee AB. Detection of uteroglobin-like protein in the human neonatal lung. Biochem Biophys Res Commun 1988;152:1447-54.
5. Manyak MJ, Kikukawa T, and Mukherjee AB. Expression of a uteroglobin-like protein in human prostate. J Urol 1988;14:176-82.
6. Mathews JH, Pattabiraman N, Ward KB, Mantile G, Miele L, Mukherjee AB. Crystallization and characterization of the recombinant human clara cell 10kDa protein. Proteins : Structure, Function and Genetics 1994;20 :191-6.
7. Umland TC, Swaminathan S, Singh G, Warty V, Furey W, Pletcher J, et al. Structure of a human clara cell phospholipid-binding protein-ligand complexes at 1.9 Å resolution. Nat Struct Biol 1994;1:538-45.
8. Singh G, Katyal SL, Brown WE, Philips S, Kennedy AL, Anthony J, et al. Amino-acid and cDNA nucleotide sequences of human clara cell 10 kDa protein. Biochim Biophys Acta 1988;950:329-37.
9. Mantile G, Miele L, Cordella-Miele E, Singh G, Katyal SL, Mukherjee AB. Human clara cell 10 kDa protein is the counter part of rabbit uteroglobin. J Biol Chem 1993;267:0343-51.
10. James EB, Anton WA, Frederik BJM. Number and proliferation of clara cells in normal human airway epithelium. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1585-91.
11. Singh G and Kaytal SL. Clara cells and

- clara cell 10 kD protein (CC10). *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:141-3.
12. Levin S W, Butler ID, Schumacher U.K, Wightman PD and Mukherjee AB. Utero-globin inhibits phospholipase A2 activity. *Life Sci* 1986;38:18139.
13. Okunani R, Itoh Y, Yamaguchi J, Kawai K, Singh G. Preparation and characterization of human recombinant protein 1/clara cell 10 kDa protein. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:6916.
14. Mukherjee AB, Cordella-Miele E, Kikukawa T, Miele L. Modulation of cellular response to antigens by uteroglobin and transglutaminase. *Adv Exp Med Biol* 1988;231:13552.
15. Miele LE, Cordella-Miele E, Fachiano A, Mukherjee AB. Novel anti-inflammatory peptides from the region of the highest similarity between uteroglobin and lipocortin I. *Nature* 1988;335:72630.
16. Camussi G, Tetta C, Bussolino F, Baglioni F. Anti-inflammatory peptides (antiflammins) inhibit synthesis of platelet-activating factor, neutrophil aggregation and chemotaxis, and intradermal inflammatory reactions. *J Exp Med* 1990;171:91327.
17. Dierynck I, Bernard A, Roels H, Ley MD. Potent inhibition of both human interferon-gamma production and biological activity by clara cell protein CC16. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:205-10.
18. Dierynck I, Bernard A, Roels H, Ley MD. The human clara cell protein : biochemical and biological characterisation of a natural immunosuppressor. *Mult Scler* 1996;1:385-87.
19. Lesur O, Bernard K, Arsalane R, Lauwerys R, Begin A, Cantin A, et al. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:290-7.
20. Menegatti E, Nardacchione A, Alpa M, Agnes C, Rossi D, Chiara M, et al. Polymorphism of the uteroglobin gene in systemic lupus erythematosus and IgA nephropathy. *Lab Invest* 2002;82:543-6.
21. Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Imada A, Hirasawa M, Yamada T, et al. Clara cell protein-positive epithelial cells are reduced in small airways of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:930-3.
22. Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Shibuya Y, Morita Y, Hirasawa M, et al. Serum and BAL clara cell protein (CC10) levels and CC10-positive bronchiolar cells are decreased in smokers. *Eur Respir J* 1997;10:1108-14.
23. Shijubo N, Itoh Y, Shigerhara T, Yamaguchi T, Itoh K, Shibuya Y, et al. Association of clara cell 10-kDa protein, spontaneous regression and sarcoidosis. *Eur Respir J* 2000;16:414-9.
24. Calandrella M, Matteucci D, Mazzetti P, Poli A. Densitometric analysis of Western blot assay for feline immunodeficiency virus antibodies. *Vet Immunol Immunop* 2001;79:261-71.
25. Mason RJ, Schwartz MI, Hunninghake GW, Musson RA. Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: past, present, and future. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1771-7.
26. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmo-

- nary fibrosis:clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1301-15.
27. Lynch III JP, Towes GB. Chapter 70. Idiopathic pulmonary fibrosis. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Kaiser LR, Senior RM. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Inc. ; 1997. p. 1069-84.
28. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001; 345:517-25.
-