

## 好酸球と喘息気道リモデリング

大野 勲\*

### The role of eosinophils in asthmatic airway remodeling

Isao OHNO

(Received November 22, 2003)

#### 1. はじめに

好酸球は I 型過敏性反応において中心的な役割を演じるが, アレルギー疾患に加え, 腫瘍性疾患や自己免疫疾患, あるいは寄生虫感染における免疫炎症応答にも関わることを示されている。一方, 生体は様々な物理的, 化学的あるいは生物学的 (感染症など) 刺激に対し防御を目的に炎症応答を惹起し, 最終的には炎症の終焉とともに, 刺激と炎症反応により障害を受けた組織は修復され以前の正常な構築と機能を取り戻すこととなる。この際, 質的あるいは量的に以前と異なる状態に修復されることがあり, このような修復は再構築 (リモデリング) と称される。例えば, 肺線維症や関節リウマチは再構築を病理像とする疾患であり, 正常構築の破壊および線維芽細胞や筋線維芽細胞の増殖とこれらにより産生されるコラーゲンを初めとする細胞外マトリックスの過剰沈着により特徴付けられる。そしてリモデリングという形

態異常は多くの場合機能異常を伴い, 結果として臨床症状として現れる。リモデリングは様々な炎症性疾患で, またどの臓器にも起こりうるものであるが, リンパ球やマクロファージ, 好中球などの炎症細胞の集積・活性化の様相がリモデリングの形成の key point と考えられている。このような組織障害の修復・再構築の過程にも好酸球が関与することが, 1878 年に Paul Ehrlich により初めて示唆されて以来, scleroderma, eosinophilic fasciitis や心内膜線維症, 創傷治癒, 線維化を伴う呼吸器関連疾患 (鼻ポリープ, 肺高血圧症, 特発性肺線維症, 気管支喘息) で報告されている。ここでは, 気管支喘息に着目し, 好酸球の気道リモデリングにおける役割とそのメカニズムについて概説する。

#### 2. 気管支喘息の基本病態と好酸球

喘息は「気道の慢性炎症性疾患であり, その

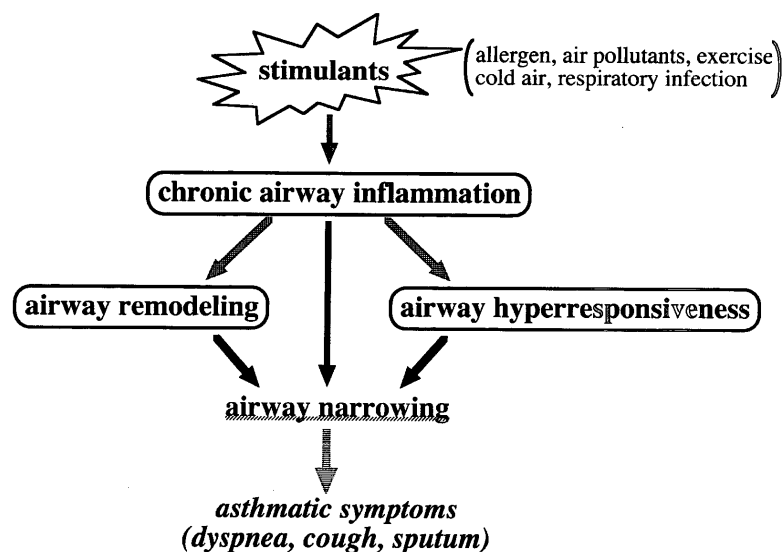


Fig. 1. The pathogenesis of airway responses in bronchial asthma.

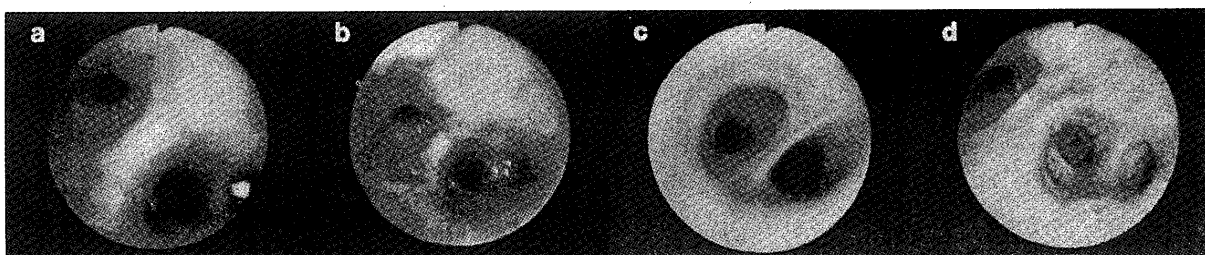


Fig. 2. Bronchoscopic findings of mucosal inflammation in asthmatic airways.

Shown are representative pictures of the first carina (a, c) and the right second carina (b, d) of asthmatics with (a, b) or without (c, d) airway narrowing evaluated with a peak expiratory flow meter. Note that redness and edema are apparent in bronchi showing airway narrowing (a, b).

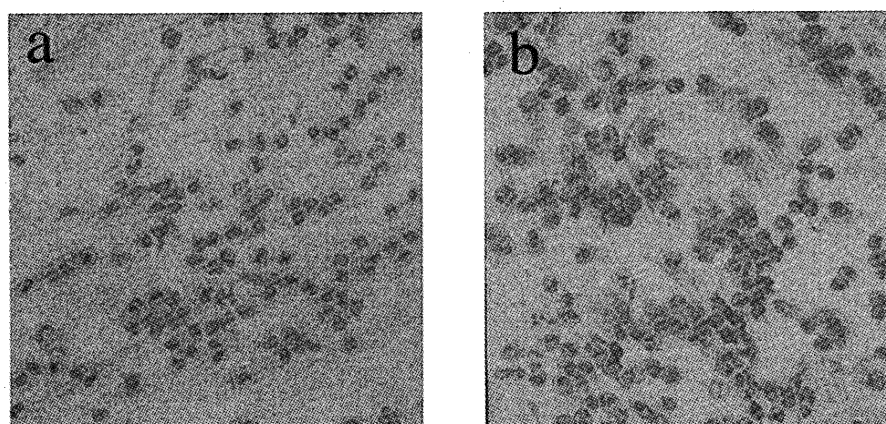


Fig. 3. Cells in sputum from patients with chronic airway inflammation.

Eosinophils are rich in sputum from patients with bronchial asthma (b), while neutrophils in sputum from those with chronic bronchitis (a). (eosinostain, X400)

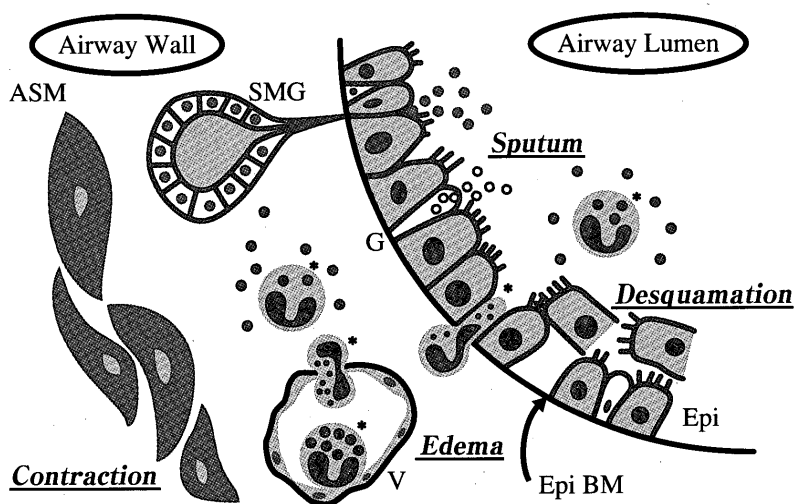


Fig. 4. Pathophysiological features of eosinophilic airway inflammation in asthma.

After extravasation from microvessels (V), eosinophils (\*) migrate from airway wall to airway lumen. During the migration, those cells release a variety of inflammatory mediators such as reactive oxygen species, toxic granule proteins, leukotrienes, prostaglandins and platelet-activating factors. These factors cause contraction of airway smooth muscle (ASM), permeability edema, mucous secretion (sputum) from goblet cells (G) and submucosal glands (SMG), and desquamation of epithelial cells (Epi). Epi BM: epithelial basement membrane

慢性炎症により気道過敏性は上昇し、様々な気道狭窄および呼吸器症状（喘鳴、息切れ、咳、痰）を伴う。これらのエピソードはしばしば自然にあるいは治療により寛解する」と定義されている<sup>1)</sup>。そして、喘息増悪すなわち気道炎症の増悪因子として、種々のアレルゲン、職業性物質を含む大気汚染物質、運動、冷気曝露、感染などが知られている（Fig. 1）。気道炎症（Fig. 2）の特徴は、気道粘膜および気道内腔の活性化した好酸球（Fig. 3）、肥満細胞、マクロファージおよびTリンパ球の増加である。アレルゲン特異的なIgEを保有した肥満細胞では、特異抗原結合によるIgEの架橋によって一連の起炎性物質（ヒスタミン、ロイコトリエン、サイトカイン）を産生・遊離する。活性化された好酸球は組織障害性の顆粒蛋白や活性酸素種、ロイコトリエン、血小板活性化因子などを遊離する。この遊離された種々の炎症性物質が、気道上皮細胞を剥離障害し気道分泌亢進（喀痰）、気道平滑筋収縮や気道粘膜微小血管の透過性亢進（粘膜浮腫）を惹起し（Fig. 4）、気道過敏性を誘発する。このような炎症細胞の骨髄レベルでの分化／増殖や血中から気道組織への遊走、さらに気道に集積した炎症細胞の活性化や生存延長に至る炎症の過程を制御するものとして、サイトカイン、特にIL-4、IL-5、IL-13などのTh2サイトカインやケモカイン（エオタキシン、RANTESなど）が喘息気道で過剰発現している。これらのサイトカインやケモカインはTリンパ

球、好酸球、肥満細胞などの活性化炎症細胞の他に気道上皮細胞や気道平滑筋細胞などの組織構成細胞からも産生されている<sup>2)</sup>。このように、好酸球は気道炎症のeffector cellとしてばかりでなくregulatory cellとしても機能しており、炎症さらに気道過敏性という喘息の基本病態の形成に重要な役割を演じている<sup>3)</sup>。

### 3. 喘息における気道リモデリング

喘息気道にみられるリモデリングとして、喘息患者の剖検組織において以前から気道線毛上皮の杯細胞化（goblet cell hyperplasia）、上皮基底膜（epithelial basement membrane）肥厚、気道平滑筋細胞（airway smooth muscle cells）および気管支粘膜下腺（bronchial submucosal glands）の肥大・過形成が認められている（Fig. 5）。気管支粘膜生検組織の検索により、上皮基底膜肥厚は基底膜成分であるIV型コラーゲンの減少を伴うIIIおよびV型コラーゲンの基底膜網状層（lamina reticularis）への過剰沈着であること、さらに、気道壁における血管新生や線維性変化（線維芽細胞の増加、筋線維芽細胞の出現、間質コラーゲン（I型、III型）の沈着増加）の存在も明らかにされている<sup>2)</sup>。喘息気道にみられるこのようリモデリングによる気道壁の肥厚は平滑筋収縮による気道狭窄を増強<sup>4)</sup>し気道過敏性と相関すること<sup>5)</sup>から、喘息の重症化、慢性化の重要な因子として認識されている<sup>6)</sup>。ステロイドホルモンによっても回復不可能な持

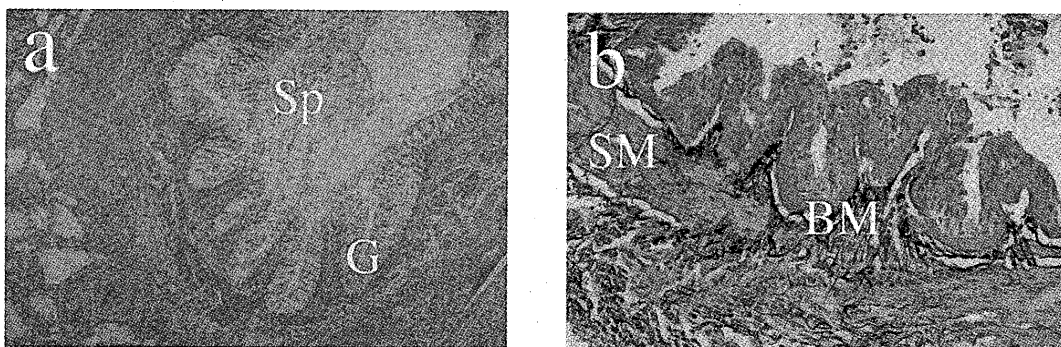


Fig. 5. Tissue remodeling in lung autopsy tissues from asthmatics.

G: goblet cell hyperplasia in epithelium, BM: thickening of epithelial basement membrane, SM: hypertrophy/hyperplasia of bronchial smooth muscle cells. Note that airway lumen is nearly occupied with sputum (Sp in a) secreted from goblet cells. (Elastica-Masson, a;X100, b;X200)

続的、不可逆的な気道狭窄がしばしばみられるが、リモデリングがこの一因とも考えられている。リモデリングは炎症と炎症により惹起される組織障害の修復反応の繰り返しの結果と考えられているが、その発症機序の詳細（関連細胞、分子など）は現在までのところ不明である。喘息としての病歴が短い軽症喘息患者でもリモデリングが既に認められることもあり<sup>7)</sup>、リモデ

リング発症の時期についても不明である。また、どのくらいの割合の喘息患者が将来リモデリングを伴ってくるのかもわかっていない。

#### 4. 好酸球によるリモデリング誘導因子の発現

##### 4-1 サイトカイン・増殖因子

喘息気道好酸球はリモデリングに関連する様々なサイトカインや増殖因子を発現している (Table 1)。これらの因子は直接に組織構築細胞

Table 1. The expression of cytokines and growth factors by airway eosinophils in asthmatics

| cytokines/growth factors | Ref. No.   | biological activities relevant to tissue remodeling in asthma  |
|--------------------------|------------|--|
| IL-4                     | 8          | proliferation and collagen synthesis by fibroblasts, phenotypical change to myofibroblasts, TGF $\beta$ production by bronchial epithelial cells   |
| IL-11                    | 9          | airway fibrosis and hyperplasia of airway smooth muscle cells in IL-11 gene-transferred mice   |
| IL-17                    | 10         | IL-1, TNF, IL-6 and IL-11 production by fibroblasts and macrophages  |
| GM-CSF                   | 11         | proliferation of fibroblasts, phenotypical change to myofibroblasts, airway fibrosis in GM-CSF gene-transferred mice   |
| TGF $\beta$ 1            | 12, 13, 14 | proliferation of and collagen synthesis by fibroblasts, phenotypical change to myofibroblasts, inhibition of MMP synthesis and induction of TIMP synthesis, collagen synthesis by bronchial epithelial cells, airway fibrosis in TGF $\beta$ 1 gene-transferred mice |
| PDGF                     | 15         | proliferation of and collagen synthesis by fibroblasts, proliferation of airway smooth muscle cells  |
| VEGF                     | 16         | angiogenesis   |

IL: interleukin, GM-CSF: granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, TGF $\beta$ 1: transforming growth factor $\beta$ 1, PDGF: platelet-derived growth factor, VEGF: vascular endothelial cell growth factor

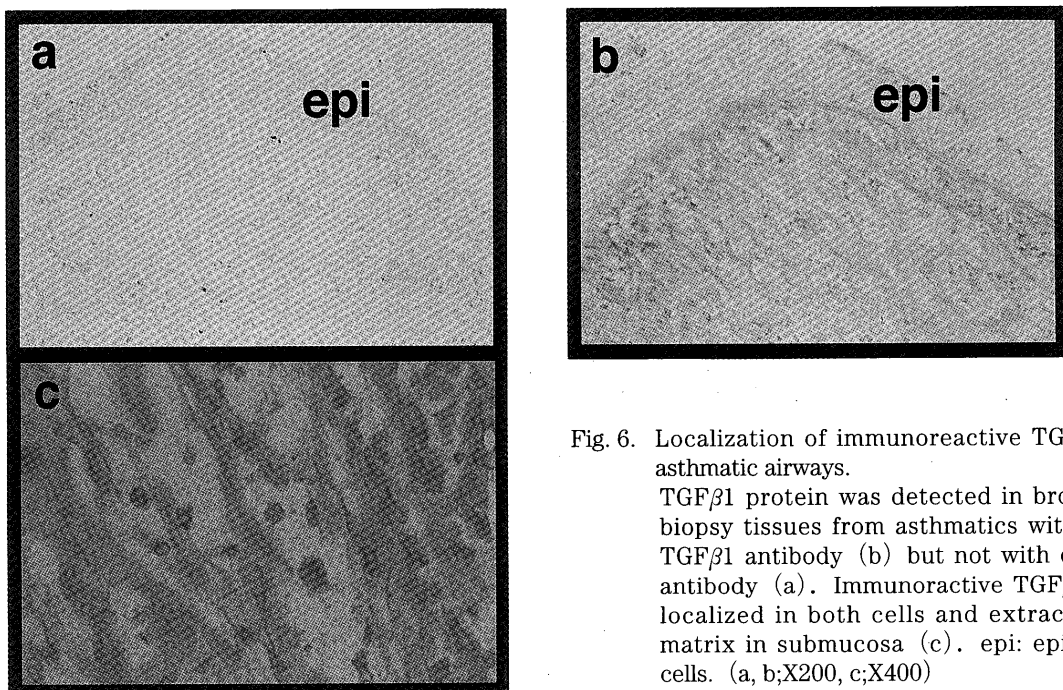


Fig. 6. Localization of immunoreactive TGF $\beta$ 1 in asthmatic airways.

TGF $\beta$ 1 protein was detected in bronchial biopsy tissues from asthmatics with anti-TGF $\beta$ 1 antibody (b) but not with control antibody (a). Immunoreactive TGF $\beta$ 1 was localized in both cells and extracellular matrix in submucosa (c). epi: epithelial cells. (a, b; X200, c; X400)

に作用するばかりではなく、IL-4 および IL-17 ではそれぞれ気道上皮細胞および線維芽細胞・マクロファージに作用しリモデリング誘導因子を発現させる。IL-11<sup>17)</sup>、GM-CSF<sup>18)</sup> および TGF $\beta$ 1<sup>19)</sup> の *in vivo* でのリモデリング誘導能は、それぞれの遺伝子導入マウスの肺組織において確認されている。特に TGF $\beta$ 1 は、喘息気道で過剰な蛋白発現がみられ (Fig. 6)、気道生検組織における発現細胞数と上皮基底膜肥厚との間の有意な相関から<sup>13)</sup>、リモデリングの形成に最も関連する因子として注目されている。喘息気道組織では主たる TGF $\beta$ 1 mRNA 発現細胞は好酸球であり<sup>15)</sup>、好酸球由来の TGF $\beta$ 1 が I 型コラーゲンの産生に関わる事が示唆されている<sup>20)</sup>。喘息気道では血管新生因子である VEGF も好酸球から発現されるが、気道粘膜組織の血管数が VEGF と相関することが報告されている<sup>21)</sup>。喘息気道と同様に好酸球を主体とする慢性炎症とリモデリングを特徴とする鼻ポリープにおいても、好酸球による GM-CSF<sup>22)</sup>、TGF $\beta$ 1<sup>23)</sup>、PDGF<sup>15)</sup>、TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )<sup>24)</sup> の発現がみられる。好酸球からの IL-4 および TGF $\beta$ 1 発現のシグナルとしてロイコトリエン<sup>25)</sup> および IL-3、IL-4、IL-5<sup>26)</sup> などの炎症性メディエーターが報告されている。また、ヒト化抗 IL-5 抗体製剤 (mepolizumab) を投与された喘息患者において、気道粘膜の好酸球浸潤さらに TGF $\beta$ 1 mRNA 発現好酸球が減少すると共に、上皮基底膜の肥厚の改善も観察されている<sup>27)</sup>。これらの事実は、Th2 サイトカインである IL-4 の線維芽細胞への作用<sup>28,29)</sup> も合わせて、炎症とリモデリングの関連を考える上で興味深い。好酸球はその細胞表面上の接着分子である VLA4 とフィブロネクチンとの結合を契機に GM-CSF を発現する<sup>30)</sup>。フィブロネクチンはリモデリングのひとつとして粘膜下組織に過剰に沈着しているマトリックス蛋白のひとつであることから、マトリックスのリモデリングが好酸球のさらなる活性化を引き起こす事も想定される。

#### 4-2 プロテアーゼ

細胞外マトリックス構築のリモデリングではマトリックス蛋白 (コラーゲンやフィブロネク

チンなど) の破壊と沈着 (合成) が同時に進行する。マトリックス蛋白の破壊は蛋白分解酵素とその阻害物質とのアンバランスから生じ、このアンバランスと喘息気道のマトリックスリモデリングとの相関が示されている。マトリックス蛋白分解酵素のひとつに matrix metalloproteinase (MMP) がある。MMP は酵素活性が文字通り金属イオン (亜鉛イオンとカルシウムイオン) 依存性であり、現在まで 23 種知られている。それぞれに構造や基質に特徴があり、炎症細胞や組織構成細胞からも産生される。MMP の発現は三段階で調節されている: 1) サイトカインによる転写レベルでの発現調節, 2) 前駆体として分泌された不活性型 MMP から活性型への修飾変換, 3) 内因性阻害物質である tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) による活性抑制。MMP は器官形成やマトリックス構築再生、創傷治癒などの生理的役割を担うが、感染症や癌、リモデリングを伴う慢性炎症性疾患 (関節リウマチなど) などでは発現過剰になっている<sup>31)</sup>。逸脱した酵素活性が、マトリックス蛋白ばかりでなく、様々な炎症性蛋白を分解あるいは活性化することにより病態形成に関与してることが示唆されている。喘息気道組織では、MMP-1、-2、-3 および -9 と TIMP-1 の発現が報告されている<sup>32,33)</sup>。MMP-9 の主たる発現細胞は好酸球であり (Fig. 7)、好酸球の約 30 %

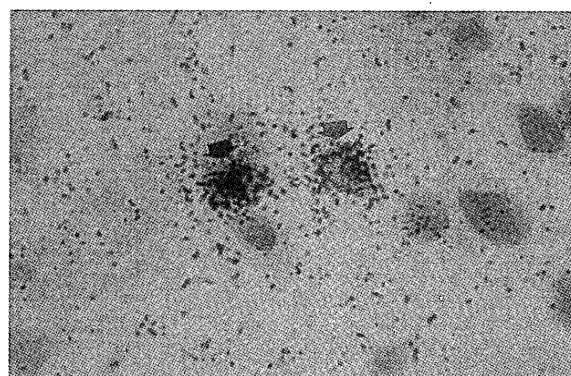


Fig. 7. Identification of cells expressing MMP-9 mRNA in asthmatic airways. Cells positive for MMP-9 mRNA by *in situ* hybridization were identified as eosinophils by the positive staining with chromotrope 2R (arrow heads). (X1000)

が MMP-9 mRNA を発現している<sup>34)</sup>。MMP-9 および MMP-2 は基底膜成分である IV 型コラーゲンを基質とする MMP である。MMP-9 によるマトリックス蛋白の破壊の一つとして、好酸球の粘膜下組織から気道内腔への移動の際の上皮基底膜障害 (Fig. 4 参照) が喘息マウスモデルで確認されている<sup>35,36)</sup>。すなわち、TIMP-2 や合成

MMP 阻害剤の投与により、気道内腔への炎症細胞浸潤が抑制され (Fig. 8), 同時に炎症細胞通過に伴う上皮基底膜障害が軽減されていることが 4 型コラーゲン免疫染色 (Fig. 9) や基底膜の電顕像にて確認された。好酸球から遊離される elastase 様活性<sup>37)</sup> や細胞表面にある urokinase-type plasminogen activator 受容体<sup>38)</sup> もマトリッ

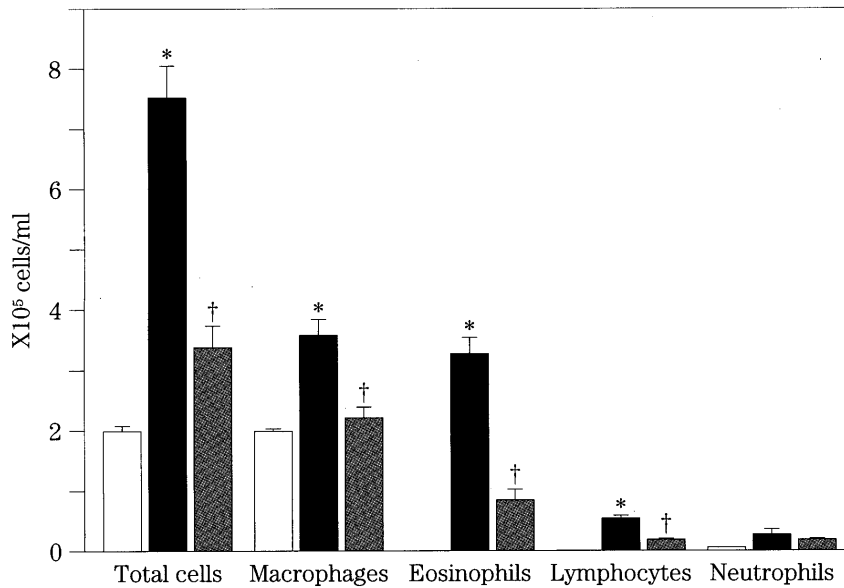


Fig. 8. The effect of TIMP-2 on cell migration to airway lumen in sensitized mice.

The numbers of total cells, macrophages, eosinophils, lymphocytes and neutrophils in lung lavage fluids from saline-inhaled mice with the administration of saline (open columns) and from allergen-inhaled mice with the administration of saline (closed columns) or TIMP-2 (hatched columns) were counted ( $n=4-6$ ). \* $p<0.01$  compared with saline inhalation group (open columns) and † $p<0.01$  compared with allergen inhalation group (closed columns).

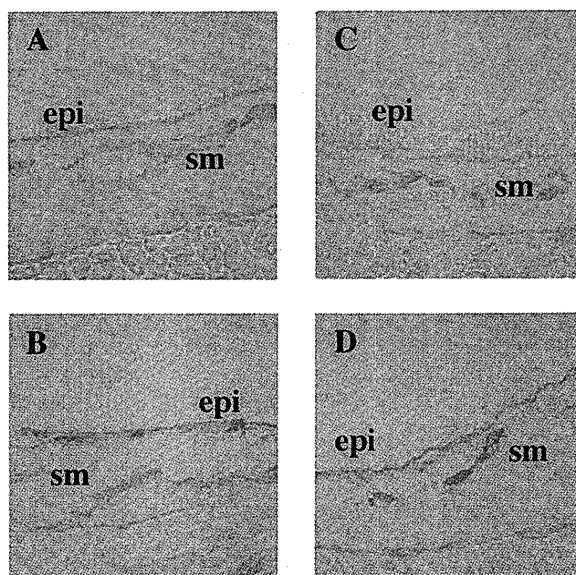


Fig. 9. Immunohistochemical staining for type IV collagen in tracheal tissues.

Shown are representative pictures of tracheal tissues, which were immunostained with anti-mouse collagen IV antibody, from sensitized mice before inhalation (A), 3 days after the inhalation of saline with intranasal administration of saline (B), and 3 days after the inhalation of specific allergen with intranasal administration of saline (C) or TIMP-2 (D). Note that the intensity of collagen IV staining in subepithelial basement membrane in allergen-inhaled mice (C) is decreased compared with that in saline-inhaled mice (B), while that in allergen-inhaled mice simultaneously administered with TIMP-2 (D) is similar to that in saline-inhaled mice (B). (X200)

クス蛋白の破壊に関与するかもしれない。

#### 4-3 ロイコトリエン

好酸球から主に産生・遊離される炎症性脂質メデイエーターがリモデリングにも関わることを示唆されている。アラキドン酸から5-lipoxygenase 経路で産生されるロイコトリエン (leukotriene: LT), 特に cysteinyl LT (LT-C4, LT-D4, LT-E4) が, 5-lipoxygenase 欠損マウス<sup>39)</sup> や cysteinyl LT 受容体拮抗薬投与<sup>40)</sup> の検討から気道壁の線維化にも関わることを示唆されている。また, 15-lipoxygenase によるアラキドン酸代謝産物である 15(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) の BAL 液中の濃度が好酸球数, 上皮基底膜肥厚そして TIMP-1 濃度とも相関す

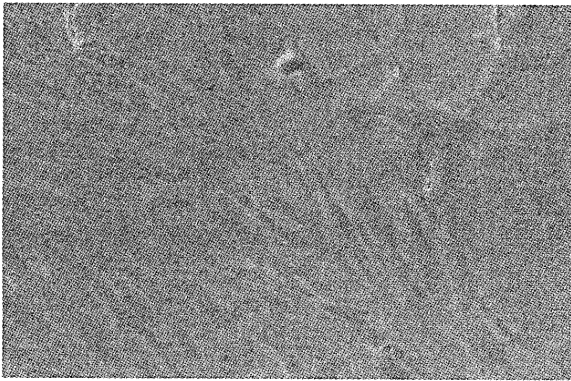
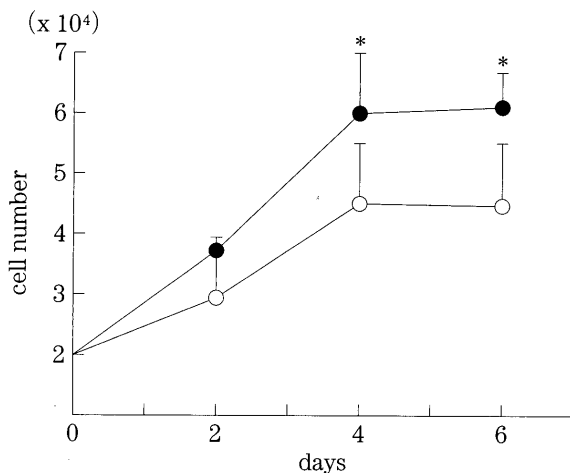


Fig.10. Primary culture of human tracheal smooth muscle cells. Smooth muscle cells were isolated from tracheal autopsy tissues of patients who died of other diseases than respiratory diseases. (X400)



ることが報告されている<sup>41)</sup>。

## 5. 好酸球と組織構築細胞

### 5-1 気道上皮細胞

好酸球顆粒蛋白の一つである eosinophil cationic protein (ECP) は気道上皮細胞の障害を引き起こすが, ECP の類似物質である poly-L-arginine による培養上皮細胞の障害は上皮細胞からの増殖因子 (basic fibroblast growth factor, PDGF, insulin-like growth factor-1, TGF $\beta$ 2, endothelin-1) の産生を引き起こす<sup>42)</sup>。IL-4 による TGF $\beta$  発現誘導<sup>43)</sup> とともに, リモデリング発症における好酸球と気道上皮細胞との相互作用が示唆される。

### 5-2 線維芽細胞

好酸球が TGF $\beta$ 1 を介して線維芽細胞の増殖や筋線維芽細胞への形質転換を誘導することが報告されている<sup>44)</sup>。また, 好酸球顆粒蛋白の添加により線維芽細胞の増殖やコラーゲン合成が促進される<sup>45)</sup>。

### 5-3 気道平滑筋細胞

気道炎症局所の好酸球は, Table 1 のごとく, 気道平滑筋細胞の増殖誘導活性を有する TGF $\beta$ 1 や PDGF を産生・遊離する。また, 末梢血好酸球の抽出蛋白分画には培養ヒト気管平滑筋細胞 (Fig.10) の増殖を促進する活性が検出されており (Fig.11)<sup>46)</sup>, 気道平滑筋細胞の周囲に集積した好酸球から活性化によりこの増殖促進因子が遊離されることが示唆される。

Fig.11. The effect of eosinophil lysates on airway smooth muscle cell proliferation.

Airway smooth muscle (ASM) cells isolated as in Fig. 10 were cultured with (closed circles) or without (open circles) 50% of eosinophil lysates (n=5). The number of ASM cells was counted on 2, 4 and 6 days culture. \*p<0.05 compared with the number of ASM cells cultured without eosinophil lysates.

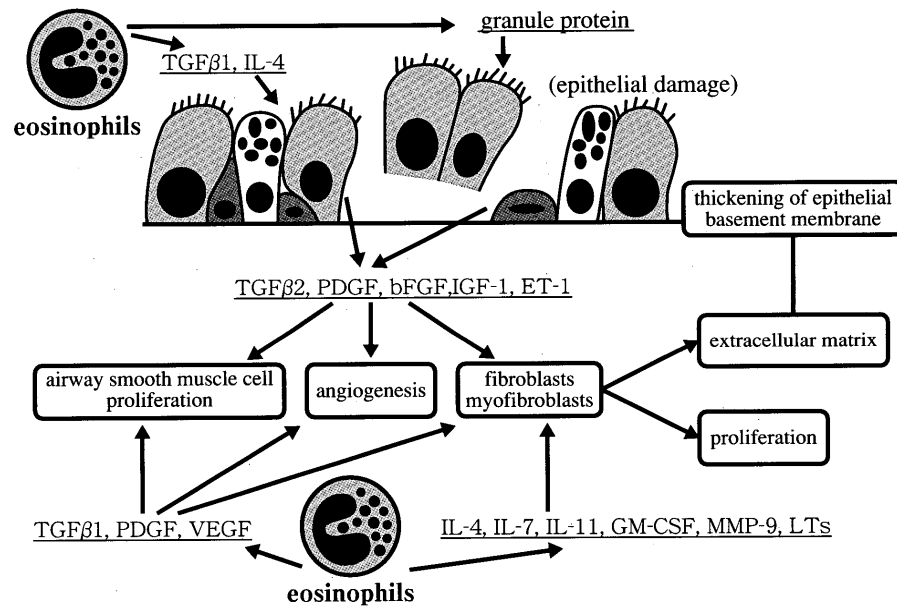


Fig.12. The possible roles of eosinophils in the pathogenesis of asthmatic airway remodeling. TGF: transforming growth factor, IL: interleukin, PDGF: platelet-derived growth factor, bFGF: basic-fibroblast growth factor, IGF-1: insulin-like growth factor-1, ET-1: endothelin-1, VEGF: vascular endothelial cell growth factor, GM-CSF: granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, MMP-9: matrix metalloproteinase-9, LTs: leukotrienes.

## 6. まとめ

一般にリモデリング（創傷治癒や肺線維症など）は炎症に伴う組織障害の修復機転のひとつとされ、組織構築細胞とともにマクロファージの関与が注目されている。一方、喘息においては、好酸球が気道炎症ばかりでなくリモデリングにおいても重要な役割を演じていることは、これまでのデータの蓄積から広く受け入れられつつあるが、好酸球がいつどのようにしてリモデリング形成に関わってくるかは結論が得られていない。ロイコトリエンが炎症の mediator であること、TGFβ1 や PDGF, MMP が炎症増悪時に検出されていること、また線維芽細胞や気道平滑筋細胞の増殖誘導活性は貯蔵蛋白であることから、少なくとも粘膜下組織に集積した好酸球は炎症と同時にリモデリングの形成にも動き始めているものと想像される。しかしながら、炎症の最終段階として気道内腔に移動した場合、好酸球から遊離されるリモデリング誘導因子が直接に粘膜下組織に作用することは考えにくく、むしろ上に述べたように気道上皮細胞への作用

を介してリモデリングに関わるものと思われる (Fig.12)。リモデリングは正常な回復を逸脱した異質な修復であり、その原因の一つとして障害-修復機転の繰り返し、慢性化が考えられる。例えば、喘息気道では障害を受けた気道上皮細胞に修復因子である EGF receptor が過剰に発現しているが、シグナル伝達が見られない。この障害-修復サイクルの不良により修復が完了せず、従って気道上皮細胞からは修復因子（サイトカインや増殖因子、マトリックスなど）が持続的に粘膜下に遊離され結果としてリモデリングが形成されるという仮説もある<sup>47)</sup>。従って、修復されない上皮細胞から常に好酸球へ何らかの刺激（生存延長や活性化）が伝えられ、好酸球からの過剰な修復反応が上皮細胞を介して粘膜下組織のリモデリング形成に関わることも考えられる。好酸球はリモデリング形成へ様々な局面から関与することが想像されるが、このメカニズムの解明が喘息気道リモデリングの予防・治療法の開発に繋がるものと期待される。



## REFERENCES

- 1) The 2002 report of NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NIH Publication No. 02-3659 <<http://www.ginasthma.com>>, January, 1995.
- 2) Bousquet J., Jeffery P. K., Busse W. W., Johnson M., Vignola A. M., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**, 1720-1745 (2000).
- 3) Lacy P., Moqbel R., *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, **1**, 79-84 (2001).
- 4) James A. L., Pare P. D., Hogg J. C., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **139**, 242-246 (1989).
- 5) Niimi A., Matsumoto H., Takemura M., Ueda T., Chin K., Mishima M., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **168**, 983-988 (2003).
- 6) Benayoun L., Druilhe A., Dombret M-C., Aubier M., Pretolani M., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **167**, 1360-1368 (2003).
- 7) Cokugras H., Akcakaya N., Seckin I., Camcioglu Y., Sarimurat N., Aksoy F., *Thorax*, **56**, 25-29 (2001).
- 8) Nonaka M., Nonaka R., Woolley K., Adelroth E., Miura K., Okhawara Y., Glibetic M., Nakano K., O'Byrne P., Dolovich J., *J. Immunol.*, **155**, 3234-3244 (1995).
- 9) Minshall E., Chakir J., Laviolette M., Molet S., Zhu Z., Olivenstein R., Elias J. A., Hamid Q., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105**, 232-238 (2000).
- 10) Molet S., Hamid Q., Davoine F., Nutku E., Taha R., Page N., Olivenstein R., Elias J., Chakir J., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108**, 430-438 (2001).
- 11) Broide D. H., Firestein G. S., *J. Clin. Invest.* **88**, 1048-1053 (1991).
- 12) Ohno I., Nitta Y., Yamauchi K., Hoshi H., Honma M., Woolley K., O'Byrne P., Tamura G., Jordana M., Shirato K., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **15**, 404-409 (1996).
- 13) Vignola A. M., Chanez P., Chiappara G., Merendino A., Pace E., Rizzo A., la Rocca A. M., Bellia V., Bonsignore G., Bousquet J., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **156**, 591-599 (1997).
- 14) Minshall E. M., Leung D. Y., Martin R. J., Song Y. L., Cameron L., Ernst P., Hamid Q., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **17**, 326-333 (1997).
- 15) Ohno I., Nitta Y., Yamauchi K., Hoshi H., Honma M., Woolley K., O'Byrne P., Dolovich J., Jordana M., Tamura G., Tanno Y., Shirato K., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **13**, 639-647 (1995).
- 16) Hoshino M., Nakamura Y., Hamid Q. A., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **107**, 1034-1038 (2001).
- 17) Tang W., Geba G. P., Zheng T., Ray P., Homer R. J., Kuhn C. 3rd., Flavell R. A., Elias J. A., *J. Clin. Invest.*, **98**, 2845-2853 (1996).
- 18) Xing Z., Ohkawara Y., Jordana M., Graham F., Gauldie J., *J. Clin. Invest.*, **97**, 1102-1110 (1996).
- 19) Sime P. J., Xing Z., Graham F. L., Csaky K. G., Gauldie J., *J. Clin. Invest.*, **100**, 768-776 (1997).
- 20) Nomura A., Uchida Y., Sakamoto T., Ishii Y., Masuyama K., Morishima Y., Hirano K., Sekizawa K., *Clin. Exp. Allergy*, **32**, 860-865 (2002).
- 21) Hoshino M., Takahashi M., Aoike N., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **107**, 295-301 (2001).
- 22) Ohno I., Lea R., Finotto S., Marshall J., Denburg J., Dolovich J., Gauldie J., Jordana M., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **5**, 505-510 (1991).
- 23) Ohno I., Lea R. G., Flanders K. C., Clark D. A., Banwatt D., Dolovich J., Denburg J., Harley C. B., Gauldie J., Jordana M., *J. Clin. Invest.*, **89**, 1662-1668 (1992).
- 24) Finotto S., Ohno I., Marshall J. S., Gauldie J., Denburg J. A., Dolovich J., Clark D. A., Jordana M., *J. Immunol.*, **153**, 2278-2289 (1994).
- 25) Bandeira-Melo C., Hall J. C., Penrose J. F., Weller P. F., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **109**, 975-979 (2002).
- 26) Elovic A. E., Ohyama H., Sauty A., McBride J., Tsuji T., Nagai M., Weller P. F., Wong D. T. W., *J. Immunol.*, **160**, 6121-6127 (1998).
- 27) Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S., Ying S., Wangoo A., Ludwig M. S., Barnes N., Robinson D., Kay A. B., *J. Clin. Invest.*, **112**, 1029-1036 (2003).

- 28) Postlethwaite A. E., Holness M. A., Katai H., Raghov R., *J. Clin. Invest.*, **90**, 1479-1485 (1992).
- 29) Hashimoto S., Gon Y., Takeshita I., maruoka S., Horie T., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **107**, 1001-1008 (2001).
- 30) Anwar A. R., Moqbel R., Walsh G. M., Kay A. B., Wardlaw A. J., *J. Exp. Med.*, **177**, 839-843 (1993).
- 31) Nagase H., "Zinc Metalloproteinases in Health and Disease", ed. by Hooper N. M., Taylor & Francis, London, 1996.
- 32) Atkinson J. J., Senior R. M., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **28**, 12-24 (2003).
- 33) Kelly E. A., Jarjour N. N., *Curr. Opin. Pulm. Med.*, **9**, 28-33 (2003).
- 34) Ohno I., Ohtani H., Nitta Y., Suzuki J., Hoshi H., Honma M., Isoyama S., Tanno Y., Tamura G., Yamauchi K., Nagura H., Shirato K., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **16**, 212-219 (1997).
- 35) Kumagai K., Ohno I., Okada S., Ohkawara Y., Suzuki K., Shinya T., Nagase H., Iwata K., Shirato K., *J. Immunol.*, **162**, 4212-4219 (1999).
- 36) Kumagai K., Ohno I., Imai K., Nawata J., Hayashi K., Okada S., Senoo H., Hattori T., Shirato K., *Clin. Exp. Allergy*, **32**, 1527-1534 (2002).
- 37) Lungarella G., Menegazzi R., Gardi C., Spessotto P., de Santi M. M., Bertoncini P., Patriarca P., Calzoni P., Zabucchi G., *Arch. Biochem. Biophys.*, **292**, 128-135 (1992).
- 38) Guilbert M., Ferland C., Bosse M., Flamand N., Lavigne S., Lavolette M., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **21**, 97-104 (1999).
- 39) Peters-Golden M., Bailie M., Marshall T., Wilke C., Phan S. H., Toews G. B., Moore B. B., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 229-235 (2002).
- 40) Henderson W. R. Jr., Tang L. O., Chu S. J., Tsao S. M., Chiang G. K., Jones F., Jonas M., Pae C., Wang H., Chi E. Y., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **165**, 108-116 (2002).
- 41) Chu H. W., Balzar S., Westcott J. Y., Trudeau J. B., Sun Y., Conrad D. J., Wenzel S. E., *Clin. Exp. Allergy*, **32**, 1558-1565 (2002).
- 42) Zhang S., Smartt H., Holgate S. T., Roche W. R., *Lab. Invest.*, **79**, 395-405 (1999).
- 43) Richter A., Puddicombe S. M., Lordan J. L., Bucchieri F., Wilson S. J., Djukanovic R., Dent G., Holgate S. T., Davies D. E., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **25**, 385-391 (2001).
- 44) Levi-Schaffer F., Garbuzenko E., Rubin A., Reich R., Pickholz D., Gillery P., Emonard H., Nagler A., Maquart F. A., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **96**, 9660-9665 (1999).
- 45) Pincus S. H., Ramesh K. S., Wyler D. J., *Blood*, **70**, 572-574 (1987).
- 46) Masu K., Ohno I., Suzuki K., Okada S., Hattori T., Shirato K., *Clin. Exp. Allergy*, **32**, 595-601 (2002).
- 47) Holgate S. T., Davies D. E., Lackie P. M., Wilson S. J., Puddicombe S. M., Lordan J. L., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105**, 193-204 (2000).