

인체 기관지 상피세포에서 *Mycoplasma pneumoniae* 감염에 의한 천식 매개물질의 발현

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소, 국립보건원 세균부 리케치아과*

김경원 · 이병철* · 이경은 · 김은수 · 송태원 · 박미연* · 손명현 · 김규언

Mycoplasma pneumoniae-induced production of proasthmatic mediators in airway epithelium

Kyung Won Kim, M.D., Byung Chul Lee, BA.*, Kyung Eun Lee, MSc., Eun Soo Kim, M.D.
Tae Won Song, M.D., Mi Yeoun Park, Ph.D.*, Myung Hyun Sohn, M.D. and Kyu-Earn Kim, M.D.

Department of Pediatrics and Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine and
Rickettsial and Zoonotic Diseases Division, Seoul, Korea
Department of Microbiology*, National Institute of Health, Seoul, Korea

Purpose : There has been an increasing amount of literature concerning the association between *Mycoplasma pneumoniae* and asthma pathogenesis. Interleukin(IL)-6 stimulates the differentiation of monocytes, and can promote Th2 differentiation and simultaneously inhibit Th1 polarization. IL-8 is a potent chemoattractant and, it has been suggested, has a role in asthma pathogenesis. Nitric oxide (NO) synthesized by airway epithelium may be important in the regulation of airway inflammation and reactivity. Vascular endothelial growth factor(VEGF) has been reported to be a mediator of airway remodeling in asthma. We investigated the effects of *M. pneumoniae* on IL-6, IL-8, NO and VEGF production in human respiratory epithelial cells.

Methods : A549 cells were cultured and inoculated with *M. pneumoniae* at a dose of 20 cfu/cell. After infection, the presence of *M. pneumoniae* in epithelial cell cultures was monitored by immunofluorescence and confirmed by polymerase chain reaction(PCR) detection. IL-6, IL-8 and VEGF were determined by an enzyme-linked immunosorbent assay and reverse transcriptase-polymerase chain reaction. NO was measured using the standard Griess reaction.

Results : In A549 cells, *M. pneumoniae* induced IL-6, IL-8, NO and VEGF release in time-dependent manners. It also induced mRNA expression of IL-6, IL-8 and VEGF in similar manners.

Conclusion : These observations suggest that *M. pneumoniae* might have a role in the pathogenesis of the allergic inflammation of bronchial asthma. (Korean J Pediatr 2006;49:977-982)

Key Words : Epithelial cells, Interleukin-6, Interleukin-8, Nitric oxide, Vascular endothelial growth factor, *Mycoplasma pneumoniae*

서 론

*Mycoplasma pneumoniae*는 세포벽이 없는 세포 외 병원균으로 호흡기 점막의 섬모상피세포에 부착하거나 기도상피세포를 파괴함으로써 소아와 성인 모두에서 폐렴, 기관지염, 모세기관지

염, 인후염, 중이염 등의 호흡기 질환을 일으킨다¹⁻³⁾. 또한 호흡기 감염은 제 1형 과민 반응에 의한 기도 폐색으로 인하여 천명 및 기도과민반응의 주된 원인이 되고 기관지 천식을 유발한다고 알려져 있다⁴⁾. 특히 *M. pneumoniae* 감염이 천식 환자에서 더 흔하게 나타나며, 이러한 이유로 만성 천식의 병인이나 천식의 급성 악화의 원인과 관련이 있을 것이라는 주장이 계속되고 있다⁵⁻⁹⁾. 또한 최근의 몇몇 보고에 의하여 동물실험에서 *M. pneumoniae* 감염이 기관지과민성과 폐의 염증을 유발하는 것으로 알려지면서 이러한 주장이 뒷받침되고 있다¹⁰⁻¹²⁾. 그러나 천식의 병인론에서 *M. pneumoniae*와 같은 비정형 세균 감염의 역할에 대하여는 아직 논란이 있다²⁾.

접수 : 2006년 6월 2일, 승인 : 2006년 7월 10일

이 논문은 2005년도 대한소아과학회 삼아학술상 보조에 의한 연구임.

책임저자 : 김규언, 연세의대 영동세브란스병원 소아과

Correspondence : Kyu-Earn Kim, M.D.

Tel : 02)2019-3353 Fax : 02)3461-9473

E-mail : kekim@yumc.yonsei.ac.kr

Interleukin(IL)-6은 Th2 면역반응으로의 분화를 촉진함과 동시에 Th1 면역반응으로의 분화는 억제하는 기능을 담당하며, IL-8은 또 다른 중요한 염증성 사이토카인으로 호중구 화학주성 및 활성화 인자로 알려져 있다¹³⁾. 이들은 기관지 상피세포에서 발현되며, 기관지 천식의 알레르기 염증반응에 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다¹³⁾. *M. pneumoniae* 감염에 의해 IL-6과 IL-8의 분비가 유도되는 것이 세포 수준에서 확인되었고¹⁴⁻¹⁶⁾, 동물모델에서 *M. pneumoniae* 감염에 의한 기관지과민성과 폐의 염증이 이러한 IL-6, IL-8과 같은 사이토카인과 관련이 있음이 보고되었다¹⁷⁾.

기관지 상피세포에서 생성되는 Nitric oxide(NO)는 기도에서 호중구의 이동, 섬모 주기의 상향조절 및 감염에 대한 숙주의 보호 등의 다양한 기능을 가지는 중요한 물질이다¹⁸⁾. 천식 환자에서 코 분비물과 하부 기도에서 NO의 생성이 증가되어 있다는 보고가 있었으며¹⁹⁾, 최근에 호기 NO의 농도가 기도 염증의 생물학적 지표로 제시되면서, 이것의 증감이 천식의 조절 정도를 반영하고 치료의 지침이 되는 표지자로 주목받고 있다^{20, 21)}.

혈관생성과 미세혈관 재형성은 만성적인 심한 천식에서 볼 수 있는 특징적인 소견이다. Vascular endothelial growth factor (VEGF)는 혈관 생성에 중요한 역할을 할 뿐 아니라 혈관의 투과성을 증가시켜 천식에서 기도 벽의 부종에 기여하는 것으로 잘 알려져 있다²²⁾. 최근 이러한 VEGF가 기도개형을 유도하고 Th2 면역반응에 중요한 항원감작 및 폐 내의 염증 반응을 촉진하는 것이 밝혀졌으며²³⁾, 또한 VEGF가 기도개형에 중요한 역할 수행할 뿐 아니라 기관지과민성에 관여하는 것으로 알려져 기관지 천식의 중요한 매개물질이라는 것을 뒷받침하고 있다^{22, 24, 25)}.

천식의 병인을 밝히려는 노력은 다각적으로 끊임없이 이루어지고 있다. 천식의 병인에 있어서 호흡기 감염, 특히 *M. pneumoniae* 감염과의 연관성에 대하여도 아직 충분히 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 인체 기관지 상피세포에 *M. pneumoniae* 감염시켰을 때 IL-6, IL-8 및 최근 주목받고 있는 NO, VEGF와 같은 천식성 매개물질들의 발현 여부에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

1. 기관지 상피세포 배양

기관지 상피세포주인 A549 세포(American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA)를 평판하여 배양액으로 Ham's F-12 배지(Life Technologies, Grand Island, NY, USA)을 사용하고 10% 우태아 혈청, penicillin(100 U/mL), streptomycin(100 µg/mL) 등을 배양액에 추가하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하고 배양액은 3-4일 간격으로 갈아주었다. 90-100%의 합류(confluency)를 이루는 시점에서 세포들을 분리하여 6 well 배양접시에 충분히 분화할 때까지 배양 후 0.5% 우태아 혈청이 포함되지 않은 DMEM 배지에서 24시간 배양 후

PBS로 세척하였다. *M. pneumoniae*를 감염시킨 후 이들을 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 여러 시간 간격으로 배양하여 세포와 배양 상층액을 수거하였다. 수거된 배양 상층액은 9,000 g에서 5분간 원심시킨 후 그 상층액을 수거하여 세포와 함께 -20°C에서 보관하였다.

2. *M. pneumoniae*의 배양 및 기관지 상피세포 감염

M. pneumoniae 균주(American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA No. 29342)를 10% 말혈청, 25% 효모 추출물과 penicillin(100 U/mL)이 포함된 PPLO 배지에 접종하여 4일간 배양하였다. 균체의 수거 및 정량을 위하여 10,000 g, 10°C에서 15분간 원심하고, 상층액을 제거한 후 균체들만을 다시 PBS로 2회 씻은 다음 Ham's F-12 배지로 부유시켰다. 이미 알고 있는 농도의 표준 곡선에 의하여 660 nm에서 광밀도를 측정하여 균 부유액의 농도(colony-forming units(cfu)/mL))를 측정하였다(1 O.D. unit=1.3×10⁹ viable cfu/mL)²⁶⁾. 균 부유액을 Ham's F-12 배지로 희석하여 기관지 상피세포에 20 cfu/cell의 농도로 접종하였다.

3. *M. pneumoniae* 감염의 확인

6 well 배양접시에 덮개유리를 깔고 기관지 상피세포를 배양하여 *M. pneumoniae*를 감염시키고 2시간 후 PBS로 세척한 후에 아세톤으로 10분간 고정시켰다. 1% bovine serum albumin(BSA)으로 15분간 배양함으로써 2차 항체의 비특이적인 결합을 막았다. *M. pneumoniae*에 대한 토끼 다클론 항체로 2시간 동안 실온에서 배양하고 50 mM Tris-buffered saline (TBS)로 3번 세척한 후, 2차 항체로 FITC(fluorescein isothiocyanate)가 표지되어있는 항 토끼 면역 글로불린을 이용하여 반응시킨 후에 confocal laser scanning microscopy를 사용하여 세포 수준에서의 감염을 확인하였다. 또한 *M. pneumoniae* 16S ribosomal RNA gene의 3 flanking 부위에 특이적인 oligonucleotide primers(sense: 5-AAGGACCTGCAAGGGTTCGT-3, antisense: 5-CTCTAGCCATTACCTGCTAA-3)를 이용하여 중합효소 연쇄반응으로 확인하였다²⁶⁾.

4. IL-6, IL-8, NO, VEGF의 측정

IL-6, IL-8 및 VEGF는 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) kits(R & D Systems; Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 측정하였고 이미 알고 있는 농도의 표준 곡선에 의하여 농도를 계산하였다. 검사의 민감도는 IL-6은 4.69 pg/mL, IL-8은 15.6 pg/mL, VEGF는 15.6 pg/mL 이하였다. NO의 농도는 nitrate/nitrite colorimetric assay kit(Cayman Chemical Company; Ann Arbor, MI, USA)를 사용하여 측정하였고, 검사의 민감도는 2.5 µM 이하였다.

5. IL-6, IL-8과 VEGF mRNA 검색을 위한 역전사 중합효소 연쇄반응

배양된 A549 세포에서 RNeasy Mini Kit(Qiagen, Valencia, Calif., USA) 이용하여 total RNA를 분리하였다. 추출한 3 µg의 total RNA를 100 µg/µL random hexamer 1 µL와 200 U의 Superscript II 역전사효소(GibcoBRL, MD, USA)와 함께 42°C 50분, 80°C 10분간 반응시켜 cDNA를 만들었다. 이 cDNA를 10 mM Tris(pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 200 µM씩의 dATP, dCTP, dGTP 및 dTTP, 그리고 25 pmol씩의 sense primer와 antisense primer가 포함된 100 µL의 buffer에서 Taq DNA 중합효소(Takara, Shiga, Japan)를 첨가하여 PCR thermal cycler로 증폭시켰다. Cycle의 총 횟수는 35회로 시행하였다. 중합효소 연쇄반응 산물은 1.5% agarose gel로 전기영동한 뒤 ethidium bromide 염색으로 확인하였다. IL-6 mRNA는 Human IL-6 Primer Pair(BioSource International, Inc., Camarillo, CA, USA), VEGF mRNA는 Human VEGF Primer Pair(R & D System Inc., Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 측정하였다. IL-8 mRNA 검색을 위한 primer 순서는 sense 5'-AGA TAT TGC ACG GGA GAA-3', antisense 5'-GAA ATA AAG GAG AAA CCA-3', GAPDH는 sense 5'-ACC ACA GTC CAT GCC ATC AC-3', antisense 5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA-3'였다.

결 과

1. *M. pneumoniae* 감염의 확인

배양된 A549 세포에 *M. pneumoniae*를 20 cfu/cell로 접종한 후 면역 형광 염색 방법을 통해서 감염을 확인하였다(Fig. 1). 또한 *M. pneumoniae* 16S ribosomal RNA gene의 primers를 이용하여 중합효소 연쇄반응으로 확인하였다.

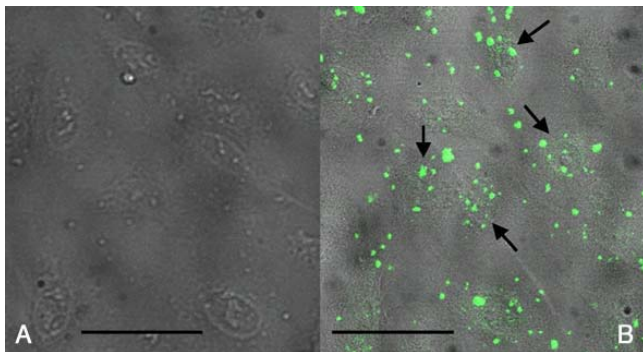


Fig. 1. *M. pneumoniae* was detected by confocal laser scanning microscopy in infected human airway epithelial cell cultures(B, arrows), but not in uninfected cell cultures(A). Scale bar represents 50 µm.

2. *M. pneumoniae* 감염에 의한 기관지 상피세포의 IL-6, IL-8, NO, VEGF의 생산

배양된 A549 세포에 *M. pneumoniae*를 20 cfu/cell로 감염시킨 후 시간이 경과함에 따라 IL-6의 생성은 감염 1시간 후 126.34±19.85 pg/mL, 3시간 후 240.62±34.52 pg/mL, 6시간 후 343.88±38.61 pg/mL, 24시간 후 477.88±50.57 pg/mL로 증가되었다. IL-8은 감염 1시간 후 229.21±42.56 pg/mL, 3시간 후 477.94±98.27 pg/mL, 6시간 후 699.85±111.16 pg/mL, 24시간 후 1,540.87±140.04 pg/mL로 생산이 증가되었다. NO의 생성은 감염 1시간 후 3.60±0.20 µM, 3시간 후 7.92±0.61 µM, 6시간 후 12.55±0.59 µM, 24시간 후 19.24±1.09 µM로 증가되었다. 또한 VEGF의 생성은 감염 6시간 후 29.95±11.42 pg/mL, 24시간 후 332.21±59.44 pg/mL, 72시간 후 1,256.87±289.67 pg/mL로 증가되었다(Fig. 2).

3. *M. pneumoniae* 감염에 의한 기관지 상피세포의 IL-6, IL-8, VEGF mRNA 발현 유도

배양된 A549 세포에 *M. pneumoniae*를 20 cfu/cell로 감염시켰을 때 시간이 경과함에 따라 IL-6, IL-8, VEGF mRNA 발현이 증가됨을 관찰할 수 있었다(Fig. 3).

고 찰

본 연구에서는 기관지 상피세포에 *M. pneumoniae*를 감염시켰을 때 시간이 경과함에 따라 IL-6, IL-8, VEGF 단백질의 생성이 증가되었고, NO의 생성 또한 증가됨을 관찰할 수 있었다. 또한 시간이 경과함에 따라 IL-6, IL-8, VEGF의 mRNA 발현도 증가됨을 확인할 수 있었다. 이러한 결과들로 미루어 보아 기관지 상피세포에 *M. pneumoniae*를 감염시킴으로써 IL-6, IL-8, NO, VEGF의 생성이 유도됨을 알 수 있었다.

*M. pneumoniae*는 주로 소아와 젊은 성인에서 폐렴을 포함한 급성 호흡기질환을 일으키는 병원체로 잘 알려져 있으나 영유아에서도 감염될 수 있으며, 호흡기 뿐 아니라 혈액, 위장관, 신경, 피부 등을 침범하는 것으로 알려져 있다. 국내 보고에 의하면 급성 또는 만성 호흡기질환 환자를 대상으로 한 *M. pneumoniae* 특이 항체 검출율은 3-4년을 주기로 증가하며 최고치가 10-37.8%로 다양하게 보고되었다²⁷⁾. 특히 천명이 있는 환자에서 *M. pneumoniae*가 더 많이 검출되며, 천식 환자에서도 정상 대조군과 비교하여 *M. pneumoniae* 검출율이 현저히 높았다는 보고들이 있다⁵⁻⁷⁾. 또한 만성 천식 환자에서 *M. pneumoniae* 집락화 빈도가 높은 것으로 나타났으며, *M. pneumoniae* 감염이 천식의 급성 악화로 인한 입원과 관련이 있다는 보고도 있다⁸⁾. 동물 모델에서 *M. pneumoniae* 감염으로 폐의 염증 및 기관지과민성이 유발되었고, 이러한 기관지과민성은 감염 후에도 지속되는 것이 관찰되었다¹⁰⁻¹²⁾. 그러나 이러한 기관지

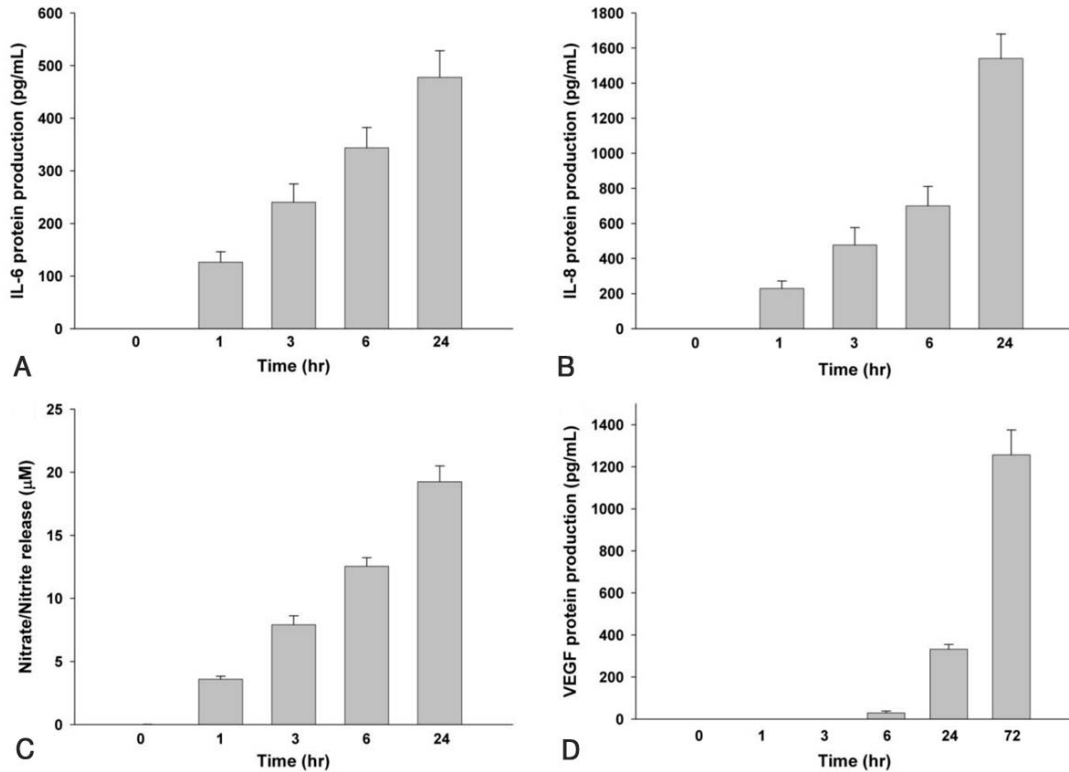


Fig. 2. Time-dependent production of A) IL-6 protein, B) IL-8 protein, C) NO, and D) VEGF protein. A549 cells were infected with *M. pneumoniae* at a dose of 20 cfu/cell. After infection, culture supernatants were collected and assayed for IL-6, IL-8, NO, VEGF. The data represent the mean \pm SEM from four separate experiments.

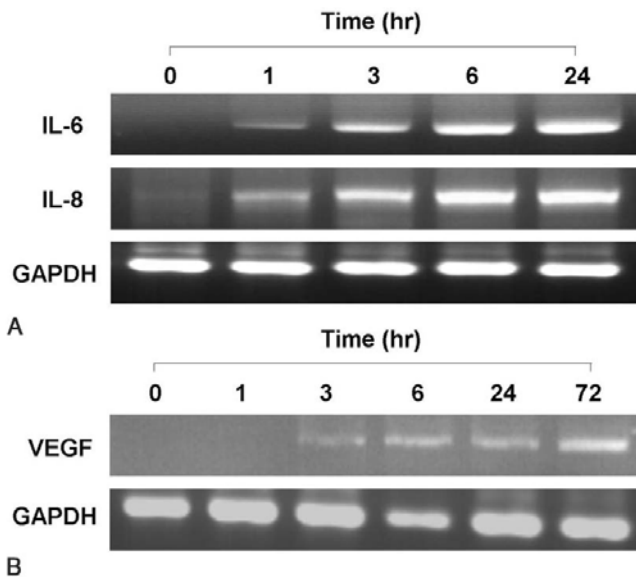


Fig. 3. Induction of A) IL-6 and IL-8 mRNA expressions, and B) VEGF mRNA expressions in human lung epithelial cells during *M. pneumoniae* infection. Cells were infected with *M. pneumoniae* at a dose of 20 cfu/cell. After each incubation, total RNA was extracted. The RT-PCR products were run on agarose gels, stained with ethidium bromide, and visualized with UV light. GAPDH was used as an internal control.

염증 및 과민성은 숙주에 따라 그 표현이 다르게 나타난다는 보고도 있었다¹⁷⁾. 최근 사람에서도 *M. pneumoniae*로 인한 호흡기 질환을 앓은 후 기관지과민성이 계속 유지됨이 확인되었는데²⁸⁾, 이러한 기관지과민성의 기전으로는 기도의 직접 손상으로 인한 콜린성 들뜸유의 과민성, 베타 아드레날린성 기능의 감소, 기도 상피 손상, 특히 IgE 항체의 생산, 화학 매체 방출의 변화 등이 제시되고 있다⁴⁾.

M. pneumoniae 감염으로 인하여 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, interferon(IFN)- γ 등이 생성되어 염증반응을 매개한다고 알려져 있으며¹³⁾, 최근에는 *M. pneumoniae* 감염으로 regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted(RANTES), transforming growth factor (TGF)- β 1이 유도된다고 하였다²⁶⁾. 기관지 과민성을 보이는 생쥐의 기관지 폐포 세척액에서 tumor necrosis factor(TNF)- α , INF- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-8 등이 현저하게 증가하지만 IL-4, IL-10의 농도는 현저한 증가를 보이지 않는다는 보고도 있었다¹²⁾. 이러한 많은 연구에도 불구하고 *M. pneumoniae*가 인체 내 호흡기로 들어왔을 때 기관지 상피세포의 변화 및 기능 등에 대한 병인 기전은 아직 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 *M. pneumoniae*를 배양하여 기관지 상피세포에 감염시킨 후 유도되는 염증 매개물질을 측정하였다. *M.*

pneumoniae 감염을 면역 형광 염색 기법으로 확인하였으며 이는 국내에서는 아직 보고된 바가 없어 그 의미가 있다. 감염 확인 후 측정된 IL-6과 IL-8은 단백질과 mRNA 수준 모두에서 감염 시간이 지남에 따라 그 생성이 증가함을 확인하였고, 이는 이전의 보고들과 일치하는 바이다¹⁴⁻¹⁶.

기관지 상피세포에서 합성되는 NO는 기도의 염증과 반응성을 조절하는데 중요한 역할을 한다¹⁸. 이러한 NO가 천식 환자의 기도에서 생성이 증가됨이 보고된 이후 기도의 염증 반응을 반영하여 임상적인 천식 조절 정도를 잘 반영하는 지표 중의 하나로 주목받고 있으며¹⁹, 나아가 천식 환자에서 호기 NO가 높은 경우에 monteleukast보다 흡입 corticosteroid로 치료했을 때 증상 및 폐기능의 호전을 보였다는 보고가 있어 약물 반응의 예측인자로도 제시되고 있다²¹. 이러한 NO가 기관지 상피세포에 *M. pneumoniae*를 감염시킨 후 시간이 지남에 따라 그 생성이 증가함을 확인하였고, 이것은 *M. pneumoniae* 감염으로 인한 기관지 염증반응에 NO가 관여한다는 것을 의미한다.

VEGF는 가장 강력한 혈관 형성을 조장하는 물질 중의 하나로 혈관생성의 과정에 주된 역할을 하여 기도개형을 매개하며, 또한 혈관 투과성을 증가시켜 혈장 단백질이 혈관 밖으로 빠져나와 부종을 야기하며 세포 외 기질을 변화시킨다²⁰. 최근 소아와 성인의 천식 환자에서 유도 객담 내의 VEGF가 증가되어 있고, 이들의 농도는 기도 협착 및 과민성과 기도 혈관의 투과성과 관련이 있다고 하여 천식 병인에 중요한 역할을 수행하는 것으로 주목받고 있다^{24, 29}. 본 연구에서 기관지 상피세포에 *M. pneumoniae*를 감염시킨 후 시간이 지남에 따라 VEGF 단백질 및 mRNA의 생성이 증가하였다. 이것은 *M. pneumoniae* 감염으로 인한 기관지 상피세포 내의 염증반응에 VEGF가 직접적으로 관여한다는 것을 의미한다고 할 수 있다.

결론적으로 본 연구에서는 기관지 상피세포에 *M. pneumoniae*를 감염시킨 후 IL-6 및 IL-8의 발현을 확인하였고, 기도 염증 및 천식 조절 정도를 반영하는 생물학적 표지자인 NO와 기도개형에 관여하며 최근에 특히 천식의 매개물질로 주목받고 있는 VEGF가 발현됨을 관찰하였다. 천식의 *M. pneumoniae*의 감염과 연관된 병인에서 앞서 밝혀진 여러가지 사이토카인과 더불어 NO 및 VEGF가 어떤 역할을 수행하는 것으로 생각되며, 앞으로의 연구에서는 이러한 매개물질들이 기관지 상피세포 내에서 어떠한 경로를 통하여 신호전달이 이루어지고, 매개물질의 유전자 촉진부위(promotor)의 어떤 부위에서 어떤 전사인자를 활성화시켜 물질들을 생산하는 지에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

요 약

목 적 : *M. pneumoniae*는 기도 점막의 상피세포에서 증식하면서 호흡기 질환을 일으키며 기관지 천식의 발생이나 악화와 관계된다고 알려져 있다. IL-6은 급성 염증을 유도하는 사이토

카인으로 B 세포의 분화에 관여하며 Th2 염증반응을 촉진시키며, IL-8은 기도에서 염증부위의 세포이동을 매개하는 케모카인으로 알레르기 염증 반응에 밀접한 관련을 가진다. 기도 상피세포에서 생성되는 NO는 기도 염증과 기도과민성의 조절에 중요하다. VEGF는 천식에서 기도개형에 주된 역할을 담당한다. 본 연구에서는 기관지 상피세포에 *M. pneumoniae*를 감염시켰을 때 IL-6, IL-8, NO 및 VEGF의 발현을 살펴보았다.

방 법 : *M. pneumoniae*를 기관지 상피 세포주인 A549 세포에 감염시킨 후 여러 시간 간격으로 배양하여 세포와 배양 상층액을 수거하였다. 면역 형광 염색과 *M. pneumoniae* 16S ribosomal RNA gene의 oligonucleotide primers를 이용한 중합효소 연쇄반응을 시행하여 감염을 확인하였다. IL-6, IL-8, VEGF 단백질 생성은 ELISA kit를 이용하여 정량하였고, NO는 Griess 반응을 이용하여 측정하였다. 역전사 중합효소 연쇄반응을 이용하여 IL-6, IL-8, VEGF의 mRNA 발현을 관찰하였다.

결 과 : 기관지 상피세포에 *M. pneumoniae*를 감염시킨 후 시간이 지남에 따라 IL-6, IL-8, NO, VEGF의 생성이 증가하였고, IL-6, IL-8, VEGF mRNA 발현이 증가됨을 관찰하였다.

결 론 : *M. pneumoniae* 감염은 IL-6, IL-8, NO, VEGF 등의 매개물질의 발현을 증가시켜 기관지 천식의 알레르기 염증 반응에 관여할 것으로 사료된다.

References

- 1) Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 1:37-46.
- 2) Johnston SL, Martin RJ. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1078-89.
- 3) Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728.
- 4) Busse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:671-83.
- 5) Esposito S, Blasi F, Arosio C, Fioravanti L, Fagetti L, Droghetti R, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000;16:1142-6.
- 6) Gil JC, Cedillo RL, Mayagoitia BG, Paz MD. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from asthmatic patients. *Ann Allergy* 1993;70:23-5.
- 7) Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:998-1001.
- 8) Lieberman D, Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:406-10.
- 9) Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A

- link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:595-601.
- 10) Chu HW, Honour JM, Rawlinson CA, Harbeck RJ, Martin RJ. Effects of respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection on allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and lung inflammation in mice. *Infect Immun* 2003;71:1520-6.
 - 11) Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, Hatfield J, Iglehart J, Rogers BB, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces chronic respiratory infection, airway hyperreactivity, and pulmonary inflammation: a murine model of infection-associated chronic reactive airway disease. *Infect Immun* 2002;70:649-54.
 - 12) Martin RJ, Chu HW, Honour JM, Harbeck RJ. Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness after *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:577-82.
 - 13) Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, Talkington DF. Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:157-68.
 - 14) Sohn MH, Lee KE, Choi SY, Kwon BC, Chang MW, Kim KE. Effect of *Mycoplasma pneumoniae* lysate on interleukin-8 gene expression in human respiratory epithelial cells. *Chest* 2005;128:322-6.
 - 15) Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, Talkington DF. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun* 2002;70:3649-55.
 - 16) Marini M, Vittori E, Hollemborg J, Mattoli S. Expression of the potent inflammatory cytokines, granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-6 and interleukin-8, in bronchial epithelial cells of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1001-9.
 - 17) Fonseca-Aten M, Rios AM, Mejias A, Chavez-Bueno S, Katz K, Gomez AM, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces host-dependent pulmonary inflammation and airway obstruction in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:201-10.
 - 18) Watkins DN, Peroni DJ, Basclain KA, Garlepp MJ, Thompson PJ. Expression and activity of nitric oxide synthases in human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:629-39.
 - 19) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
 - 20) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.
 - 21) Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:45-52.
 - 22) Lazaar AL, Panettieri RA. Airway smooth muscle: a modulator of airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:488-95.
 - 23) Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) induces remodeling and enhances Th2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med* 2004;10:1095-103.
 - 24) Asai K, Kanazawa H, Kamoi H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003;33:595-9.
 - 25) Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1034-8.
 - 26) Dakhama A, Kraft M, Martin RJ, Gelfand EW. Induction of regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted(RANTES) and transforming growth factor-beta 1 in airway epithelial cells by *Mycoplasma pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:344-51.
 - 27) Yu J, Yoo Y, Kim DK, Kang H, Koh YY. Distributions of antibody titers to *Mycoplasma pneumoniae* in Korean children in 2000-2003. *J Korean Med Sci* 2005;20:542-7.
 - 28) Wongtim S MS. Methacholine inhalation challenge in patients with post-*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995;13:5-10.
 - 29) Abdel-Rahman AM, el-Sahrigy SA, Bakr SI. A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. *Chest* 2006;129:266-71.