

만성 기관지 천식 마우스 모델에서 항 IgE 항체가 기도염증에 미치는 효과

가톨릭대학교 의과대학 ¹응급의학교실, ²내과학교실

홍태용¹ · 이숙영² · 강지영² · 김주상² · 김승준² · 박성학² · 김영균²

The Effect of Anti-IgE Antibody on Airway Inflammation in a Mouse Model of Chronic Asthma

Tai-Yong Hong¹, Sook Young Lee², Ji Young Kang², Ju Sang Kim², Seung Jun Kim², Sung Hak Park² and Young Kyoan Kim²

Departments of ¹Emergency Medicine, ²Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Asthma is a disease characterized by chronic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. Immunoglobulin E (IgE) plays a key role in the pathogenesis of allergic diseases and asthma. Recently, nonanaphylactogenic antihuman IgE antibody has been used as a therapeutic agent for asthma.

Objective: The present study investigated the effect of anti-IgE antibody on the airway inflammation and hyperresponsiveness (AHR) in a mouse model of chronic asthma.

Method: We developed a mouse model of chronic asthma for which ovalbumin (OVA)-sensitized female BALB/c-mice were repeatedly exposed to intranasal OVA administration twice a week for 3 months. Anti-IgE antibodies were intravenously administered starting on the 38th day,

the next day after 3 challenges and there after once a month during the intranasal OVA challenge of 3 months.

Result: Mice chronically exposed to OVA developed sustained eosinophilic airway inflammation and AHR to methacholine compared with control mice. Treatment with anti-IgE antibody inhibited the development of AHR and eosinophilic inflammation. Moreover, anti-IgE antibody treatment reduced the interleukin-5 and interleukin-13 in bronchoalveolar lavage fluid but did not show the change in interleukin-10 and transforming growth factor- β 1 levels.

Conclusion: These results suggest that anti-IgE treatment can modulate airway inflammation via regulation of Th2 cytokines. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2009;29:53-59)

Key words: Asthma, Anti-IgE antibody, Th2 cytokine

서 론

기관지 천식은 비만세포, 호산구, 림프구 등 여러 세포들이 관여하는 기도의 만성 염증성 질환으로, 반복적 호흡기계 증상, 특히 밤이나 이른 새벽에 악화되며 가역적으로 호전되는 기류 장애, 기도과민성을 특징으로 하는 질환으로 알려져 있다. 최근에는 병태 생리에 대해 많은 연구들이 진행되어, 기관지 천식을 기도 염증반응, 기도과민성, 기도 개형을 특징으로 하는 질환으로 보고 있다. 기관지 천식의 병태 생리에 대한 이해가 깊어졌음에도 불구하고 현재 사용되는 베타-2 항진제, 스테로이드제, 항히스타민제, 테오필린, 크로몰린제와 같은 치료 약물들은 비특이적으로 작용하고 장기간 사

용할 경우 부작용이 문제가 되기 때문에 치료에 제한적이다. 따라서 기관지 천식에 특이적으로 작용하여 생리적 부작용을 최소화하는 새로운 항염증 약물의 필요성이 대두되고 있다.

IgE는 기관지 천식에서 중요한 역할을 한다. 알레르겐에 감작이 되면 특이 IgE 항체가 형성되어 혈중에 존재하거나 비만세포, 호염구 세포 표면에 부착하게 된다. 특이 알레르겐에 다시 노출되면 이 알레르겐이 비만세포에 붙어 있는 IgE에 결합되면서 많은 염증매개 물질이 분비되어 기도 염증 및 기관지 수축을 일으킨다. 이전 연구들에서 혈중 IgE 농도가 기관지 천식의 중증도와 상관관계가 있음이 보고됨에 따라,^{1,2)} 기관지 천식 발생에 IgE의 중요성이 인식되고 있다. 최근 항 IgE 항체(omalizumab)가 개발되어³⁾ 여러 임상 연구에서 천식 증상이 개선되고 급성 악화를 감소시키는 결과를 보여 현재 기관지 천식 환자의 치료에 이용되고 있다.⁴⁻⁷⁾

항 IgE 항체의 치료 효과의 기전을 알아보기 위한 동물 실험이 그동안 연구되어 왔다. Coyle 등⁸⁾은 항 IgE 항체가 증가된 IgE의 농도를 중화시켰을 뿐만 아니라 Th2 세포와 사이토

책임저자 : 김영균, 서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 우: 137-701
Tel: 02) 590-2756, Fax: 02) 596-2158
E-mail: youngkim@catholic.ac.kr

투고일: 2008년 10월 22일, 심사일: 2009년 2월 6일
게재확정일: 2009년 2월 24일

카인 생산을 감소시켜 호산구의 기도 침윤을 감소시켰다고 보고하였다. 한편, Hamelmann 등⁹⁾은 항 IL-5 항체는 기도 염증과 기도 과민성을 호전시켰지만, 항 IgE 항체는 유의한 결과를 얻지 못했다고 보고하였다. 지금까지의 동물 천식 모델은 짧은 기간동안 난황(ovalbumin)을 흡입시키는 급성 모델이었기 때문에 만성 염증을 보이는 천식 환자의 특징을 보여주지 못하는 한계가 있다. 이러한 급성 천식 모델로는 만성 천식 환자에서 항 IgE 항체의 항염증 기전을 설명할 수 없다.^{10,11)}

이에 저자는 사람 천식과 비슷한 상황의 만성 기관지 천식 동물 모델을 만들어 항 IgE 항체 투여 후 기도 염증반응과 기도 과민성이 호전되는지 알아보고, 기도내 염증 관련 사이토카인을 측정하여 항염증 효과의 기전을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물의 준비

실험동물은 생후 7주의 암컷 BALB/c 마우스(The Dae-Han Experimental Animal Center, Daejeon, Korea) 22마리로, 실험 시작 일주일 전 사육실에서 일반 고형물질 사료와 물을 주면서 실내 환경에 적응시켰다. 실험동물은 대조군을 I군(n=16)으로, OVA로 4주 감작시킨 후 12주간 천식 유발을 시킨 만성 천식군을 II군(n=16)으로, 만성 천식군에 항 IgE 항체 치료를 시행한 만성 천식 치료군을 III군(n=16)으로 나누었다. 첫날, 7일째, 14일째, 21일째에 OVA (Grade V; Sigma, St. Louis, MO) 25 μ g을 피하 주사하여 감작시켰다. 이때 OVA는 Aluminum hydroxide (Aldrich, Milwaukee, WI, USA) 1 mg과 생리식염수 200 μ L에 각각 녹여, 실온에서 충분히 섞어 주었다. 비강내로 주입하는 OVA는 20 μ g을 50 μ L phosphate buffered saline (PBS)에 녹여 사용하였다. Isoflurane (Vedco, St. Joseph, MO) 마취하에 31일째, 33일째, 35일째 매일 일회씩 비강내로 흡입시켰다. 38일째부터 주 2회 12주 동안 반복하여 흡입시켜 만성 천식군을 만들었으며(Fig. 1), 이는 이전 다른 연구들에서 기

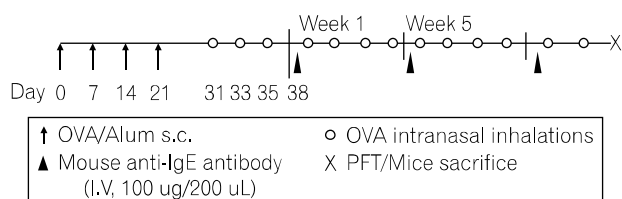


Fig. 1. Schematic diagrams of systemic ovalbumin sensitization and challenge protocol with anti-mouse immunoglobulin E (IgE) capture mAb treatment time (OVA = ovalbumin; Alum = aluminum hydroxide; I.V. = intravenous).

술된 방법을 적용하였다.¹²⁻¹⁴⁾

2. 항 IgE 항체의 투여

OVA challenge 20분전 100 μ g/200 μ L의 anti-mouse immunoglobulin E (IgE) mAb (clone R35-72; pharmingen, San Diego, CA, USA)을 실험 38일, 66일, 94일에 꼬리정맥에 주사했다.

3. 기도과민성 측정

각 군별로 마지막 OVA 비강 흡입 24시간 후 기도 저항 측정기(OCF 2000, Allmedicus, AnYang, Korea)를 이용하여 메타콜린에 대한 기도과민성 정도를 측정한다. 메타콜린은 3.125 mg/mL, 6.25 mg/mL, 12.5 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL로 농도별로 증량시켜 측정하였다. 각 농도별로 메타콜린을 3분간 Ultra-Neb (3650p, DeVilbiss, Pennsylvania, PA, USA)을 이용하여 흡입시키고 이후, 3분 동안 enhanced Pause (Penh) 값을 측정한다. 기도반응은 enhanced Pause (Penh)으로 표시하며, 제조사 지침서에 따라 아래와 같은 공식으로 계산한다.

$$\text{Penh} = (\text{Expiratory time/Relaxation time}-1)$$

$$\times (\text{Peak expiration flow/Peak inspiration flow})$$

결과 수치는 각 농도의 메타콜린 흡입 후 Penh의 증가 백분율로 표현하고, 기저 Penh (saline challenge)은 100%로 표시한다.

4. 기관지폐포세척 및 폐조직 염색

각 군별로 기도과민성 측정 후 바로 케타민과 자일라진을 섞어 복강 내 마취시키고 개흉하였다. 좌측 주 기관지는 실로 묶고 22게이지 주사바늘을 기관에 삽입하고 우측 폐에서 기관지폐포세척을 시행하였는데 1회당 0.4 mL의 PBS를 3회 주입하여 수거하였고 수거율은 90% 이상이었다. 수거된 기관지폐포세척액은 4°C, 2,000 rpm에서 7분간 원심분리하고, 상층액은 -70°C에 보관하였다. 세포 침전물은 혈구계산판을 이용하여 총세포수를 세고, 1×10^6 개/mL가 되도록 만든 후 50 μ L를 700 rpm에서 5분간 원심 분리하여 유리 슬라이드에 도말하고, Diff-Quik (Sysmax, Japan)으로 염색하여 400배 시야에서 500개의 세포를 세어 폐포대식세포, 호산구, 림프구, 호중구를 감별 계산하였다. 좌측 폐조직은 포르말린 용액에 넣어 고정시킨 후 헤마톡실린-에오신 염색을 시행하여 광학현미경으로 검경하였다.

5. 기관지폐포세척 상층액에서 사이토카인 측정

기관지폐포세척 상층액에서 IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β 1을 ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA or Biosource International, Camarillo, CA, USA)를 사용하여 권장된 방법으로 측정하였다.

6. 통계처리

통계 프로그램은 window용 SPSS 11.0을 이용하여 분석하였고 각 군의 차이는 비모수적 Kruskal-Wallis 분산분석으로 검정하였으며, 사후 검정은 Dunn's post test를 이용하였다. 통계 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 유의수준은 P 값이 0.05 이하인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 보았다.

결 과

1. 항 IgE 항체의 기도과민성에 대한 효과

메타콜린의 농도 증가에 따라 Penh의 값이 증가하여 기도 과민성이 증가하는 소견을 보였다. 항 IgE 항체 치료군에서 천식군에 비해 메타콜린에 대한 Penh 값이 유의하게 감소되

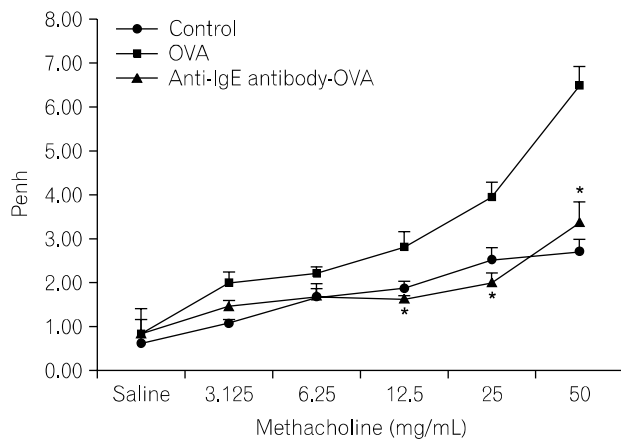


Fig. 2. Effect of anti-IgE Ab on airway hyperresponsiveness (AHR) to methacholine. Compared with the non-treated group, the anti-IgE Ab treated group showed significant decrease of AHR (* $P < 0.05$ compared to OVA group).

는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

2. 항 IgE 항체의 기도 염증에 대한 효과

천식군에서 대조군에 비하여 총세포수가 유의하게 증가하여 기도 염증이 발생하였음을 관찰할 수 있었으며, 특히 호산구와 대식세포의 증가가 뚜렷하였다. 기관지폐포세척액에서 총세포수의 경우 만성 천식군에 비해 항 IgE 항체 치료군에서 유의하게 감소하였고(262.6 ± 17.5 vs. $157.5 \pm 11.7 \times 10^4$ /mL, $P < 0.05$), 호산구도 만성 천식군에 비해 항 IgE 항체 치료군에서 유의하게 감소하였다(108.9 ± 11.4 vs. $58.2 \pm 7.0 \times 10^4$ /mL, $P < 0.05$)(Fig. 3). 폐조직 헤마톡실린-에오신 염색에서도 항 IgE 항체 치료군이 만성 천식군에 비해 염증세포의 침윤이 현저히 감소된 소견을 보였다(Fig. 4).

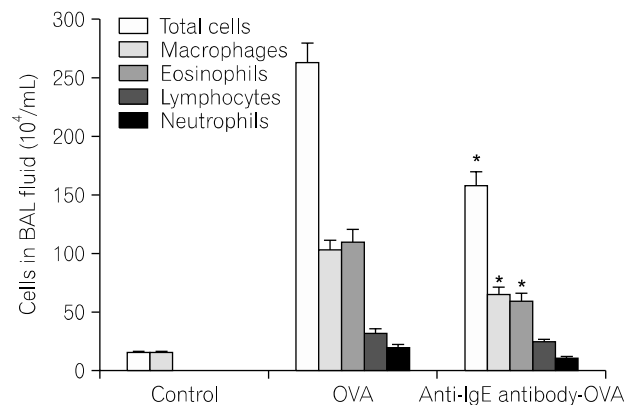


Fig. 3. Changes of inflammatory cell counts of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in each group of mouse asthma model. Compared with the asthma group with OVA challenge only, the groups treated with anti-IgE Ab showed significant reduction of total cell number and inflammatory cell number, eosinophil in particular (* $P < 0.05$ compared to OVA group).

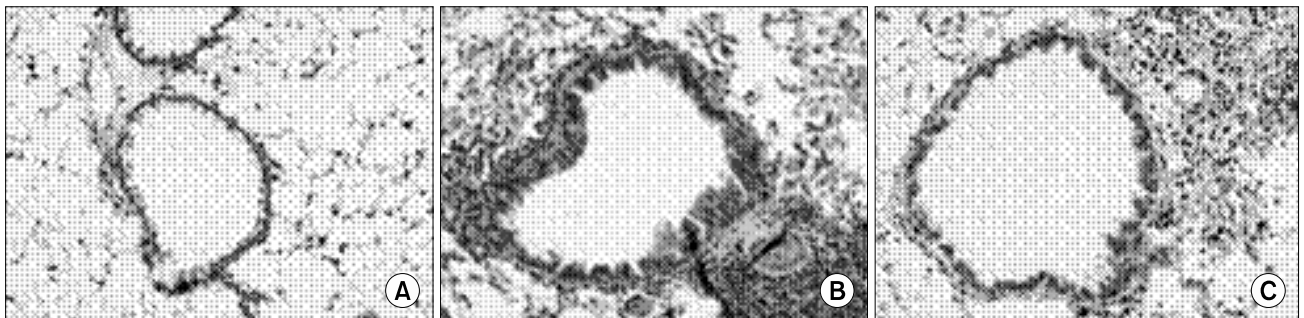


Fig. 4. Histopathologic changes in control mice (A), asthma mice (B), anti-IgE Ab treated asthma mice (C). Lung tissue sections were stained with hematoxylin & eosin ($\times 200$) to assess inflammatory cell infiltrate. There were accumulation of numerous inflammatory cells throughout lamina propria of airway in mice of chronic asthma and sparse inflammatory cells infiltrate in anti-IgE Ab treated mouse.

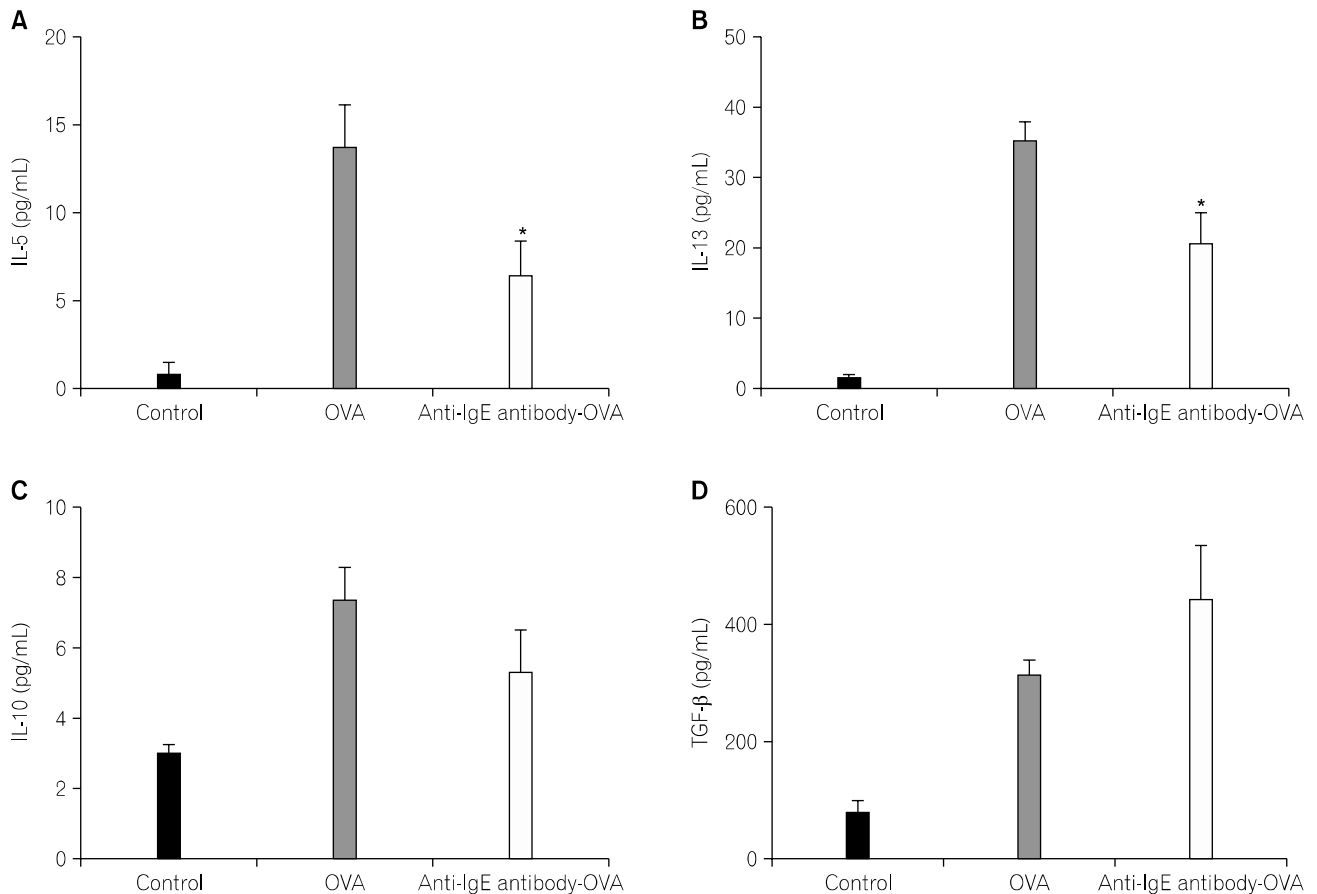


Fig. 5. Measurements of cytokine levels in BALF. Anti-IgE Ab treated group showed decreased IL-5 (A), IL-13 (B) compared with non-treated group (* $P < 0.05$ compared to OVA group). There was no significant difference of IL-10 (C), TGF- β (D) between anti-IgE Ab treated group and non-treated group ($P > 0.05$ compared to OVA group).

3. 항 IgE 항체가 사이토카인(IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β)에 미치는 효과

IL-5는 항 IgE 항체 치료군에서 6.3 ± 2.0 pg/mL로, 천식군의 13.6 ± 2.4 pg/mL에 비해 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). IL-13은 항 IgE 항체 치료군에서 20.5 ± 4.3 pg/mL로 천식군의 35.0 ± 2.7 pg/mL에 비해 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 한편 IL-10은 항 IgE 항체 치료군과 천식군 간에 통계학적으로 차이가 없었다(5.2 ± 1.2 pg/mL vs. 7.3 ± 0.9 pg/mL, $P > 0.05$). TGF- β 1은 항 IgE 항체 치료군에서 천식군보다 높은 수치를 보였으나 통계학적으로 두 군간의 유의한 차이는 없었다(442.1 ± 91.8 pg/mL vs. 311.9 ± 27.3 pg/mL, $P > 0.05$) (Fig. 5).

고 찰

본 연구는 만성 천식 모델에서 항 IgE 항체 치료로 기도 염증 및 기도과민성이 억제됨을 보여 주고 있다. 또한 이러

한 항염증 효과는 염증 관련 사이토카인 조절과 관계가 있음을 제시하였다.

기관지 천식은 기도 염증, 기도과민성, 기도 개형 등을 특징으로 하는 만성 기도 질환으로 약 4~10%의 높은 유병율을 보이고 있으며 최근 점차 증가하는 추세에 있다. 최근 개발된 항 IgE 항체(omalizumab)는 알레르기 기관지 천식, 비염 환자에서 효과가 있는 것으로 인정되어 주목받고 있는 새로운 천식 치료제이다. 지금까지 천식 환자를 대상으로 시행한 연구들은 항 IgE 항체 치료로 천식 증상, 메타콜린에 대한 기도과민성, 폐기능(FEV₁), 급성 악화의 빈도, 삶의 질 등의 임상 지표 호전을 보고하고 있다.⁴⁻⁷⁾ 또한 이와 같은 항 IgE 항체 치료 효과는 여러 가지 사이토카인이나 염증 세포들과 연관된 항염증 작용을 통해 나타나는 것으로 설명하고 있다.^{15,16)} 그러나, 이러한 임상 연구는 기관지 천식이 있는 모든 환자를 대상으로 하지 않고 질병의 중등도가 비슷한 환자군에 대해서만 시행한 것으로 결과 해석에 제한점이 있다. 과거 천식 동물 모델 연구에서도 항 IgE 항체에 의해 기도 염증

반응이 억제됨을 보고한 논문이 있으나,⁸⁾ 이 역시 급성 천식 모델을 이용한 연구이기 때문에 실제 천식 환자에서 변화를 설명하기는 어렵다.

IgE는 천식 병인에 중요한 매개물질이다. IgE는 고친화 또는 저친화 IgE 수용체를 통하여 여러 가지 작동세포(effector cell)에 결합한다.¹⁷⁾ IgE 관련 알레르기 연속반응은 조기 알레르기 반응(early allergic response)과 후기 알레르기 반응(late allergic response)의 이상성으로 반응한다. 조기 알레르기 반응은 알레르겐이 특이적 IgE가 붙은 비만세포와의 상호작용에 의해 발생한다. 비만세포에서 히스타민과 류코트리엔같은 매개체를 분비하여 기관지 수축을 유발한다. 이론적으로 항 IgE 항체는 혈중에 존재하는 IgE와 결합하여 면역 복합체를 만들어 IgE가 비만세포를 활성화 시키는 것을 막는다.¹⁸⁾ 그러나 실제 기관지 천식 환자의 기도 병리 소견을 보면 비만세포의 침윤보다는 호산구 및 림프구 침윤과 같은 후기 알레르기 반응 소견이 특징적으로 더 많이 나타나기 때문에 비만세포에 대한 작용만으로 항 IgE 항체의 효과를 설명하기 어렵다. 본 연구에서 항 IgE 항체를 처치한 치료군에서 기관지폐포세척액내 총 염증 세포수가 감소하였는데 특히 호산구 수가 감소하였다. 이는 항 IgE 항체가 비만세포 활성화를 억제할 뿐만 아니라 호산구성 기관지 염증반응을 억제하여 항염증 효과 및 기도과민성을 호전시키는 결과를 보임을 제시한다.

본 연구에서 항 IgE 항체 치료로 나타나는 항염증 효과의 기전을 알아보기 위해 기관지폐포세척액내 염증 관련 사이토카인을 측정하였다. 기관지 천식에 관여하는 사이토카인의 종류는 많으며 림프구, 호산구, 비만세포 등 염증세포 뿐만 아니라 상피세포, 혈관내피세포, 기관지 평활근 세포 등 기관지 구조 세포에서 다양하게 분비된다. 이중 Th2 림프구에서 분비되는 사이토카인이 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 알레르겐이 기도내로 들어오면 기도의 폐포 대식세포나 수지상 세포는 항원제공세포로 작용하여 naive T 림프구를 활성화시킨다. 천식에서 naive T 림프구는 주로 Th2 림프구로 분화하여 IL-4, -5, -9, -13 등의 사이토카인을 분비하여 호산구, 비만세포, B 림프구 등에 작용하여 염증 반응을 증폭시킨다. 한편 음성 되먹이기 작용으로 염증 억제에 관여하는 사이토카인이 증가하는데 주로 조절(regulatory) T 림프구에서 분비되는 IL-10, TGF- β 1 등이 대표적인 항염증 사이토카인이다.¹⁹⁾

IL-5는 호산구의 형성, 기도내 침윤, 활성화에 가장 중요한 사이토카인인데,⁹⁾ 본 연구에서 항 IgE 항체 치료군에서 기도내 호산구 감소와 더불어 IL-5 감소가 관찰되었다. 이는 항 IgE 항체가 Th2 림프구에서 IL-5 분비를 억제하여 호산구성 염증반응을 억제하였음을 추정하게 하는 근거가 될 수 있다.

하지만, 호산구나 Th2 림프구에는 IgE 수용체가 없으므로 항 IgE 항체의 직접적 효과일 수는 없을 것으로 생각된다. 항 IgE 항체가 IL-5 분비 및 호산구성 염증반응을 억제하는 기전으로 다음과 같은 가능성을 생각해 볼 수 있다. 첫째 기도내 수지상 세포는 표면에 결합되어 있는 IgE를 통해 일부 항원 전달 기능을 갖고 있는데, 항 IgE 항체가 항원 제공 세포의 IgE 수용체를 통한 알레르기 반응의 시작을 막아 Th2 림프구 활성화를 억제할 가능성이 있다. 둘째 난황에 의해 활성화된 비만세포들은 히스타민이나 류코트리엔 뿐만 아니라 호산구성 화학주성인자, IL-5, eotaxin 등의 호산구 친화성 물질들을 분비한다. 항 IgE 항체에 의해 비만세포에서의 이러한 호산구 친화성 물질의 분비 감소로 호산구의 기관지내 이동이 억제되었을 가능성도 있다. IL-13 또한 대표적인 Th2 사이토카인으로 호산구에 대한 직접적인 효과는 없으나 혈관내피세포의 VCAM-1 표현을 증가시켜 호산구를 혈관에서 조직내로 이동(transmigration)시켜 호산구 침윤에 관여한다.²⁰⁾ 본 연구에서 항 IgE 항체 치료로 기관지폐포세척액내 IL-13이 감소하였는데 이 또한 호산구성 염증 억제와 연관이 있을 것이다. 이외에도 IL-13은 기도 평활근의 증식과 콜린성 수축을 증가시키고, 섬유모세포를 활성화시켜 기도 내 저항을 유발하는 기전을 통해 기도과민성을 일으키는 데 중요한 역할을 한다.²¹⁾ 본 연구에서도 항 IgE 항체 치료군이 의미 있게 기도과민성이 감소하였는데, 이는 기관지폐포세척액내 호산구 수의 저하와 함께 IL-13의 감소로 인한 결과로 추정해 볼 수 있다.

기관지 천식에서 IL-10, TGF- β 1은 항염증 사이토카인으로 잘 알려져 있다. Hansen 등²²⁾은 동물 모델연구에서 TGF- β 1의 과도 표출이 알레르겐 유발성 기도과민성과 염증반응을 억제한다고 하였다. Schramm 등²³⁾은 T 림프구의 TGF- β 1 신호가 파괴된 마우스 천식모델에서 야생종 마우스와 비교하여 기도과민성이 증가함을 보고하였다. 본 연구에서 항 IgE 항체 치료군에서 TGF- β 1의 농도가 천식군과 비교하여 상승하는 경향을 보였지만 통계적 유의성은 관찰할 수 없었다. IL-10도 대표적인 항염증 사이토카인으로 Th2 면역 반응 뿐만 아니라 Th1 면역 반응도 억제하는 면역 조절 사이토카인이다. IL-10은 IL-5와 GM-CSF의 억제나 호산구의 세포자멸사의 직접적 영향 등으로 호산구 침윤을 억제하며,²⁴⁾ 실제 천식 환자에서 기도 내 IL-10 표현이 감소되어 있을수록 기도 염증반응도는 증가되어 있음이 증명된 바 있다.²⁵⁻²⁷⁾ 또한 알레르기 질환 치료방법의 하나인 특이 알레르겐 면역요법은 기도 내 조절 T 림프구에 의한 IL-10 증가를 유도함으로써 치료 효과를 나타낸다.²⁸⁾ IL-10은 대식세포, 수지상 세포, B 림프구, 조절 T 림프구와 비만세포에서도 분비된다. 본 연구에서는 항 IgE 항체 치료군에서 기도 내 IL-10의 증가가 관찰되지

않았다. 이러한 결과로 기관지 천식에서 항 IgE 항체는 항염증 사이토카인 증가보다는 Th2 림프구에서 분비되는 염증관련 사이토카인을 억제하는 기전을 통해 그 효과를 나타낸다. 한편 IgE에 대한 수용체는 비만세포 이외에도 수지상 세포, 기도 상피세포, 기관지 평활근 세포, B 림프구 등에도 저친화 IgE 수용체가 표현되어 있기 때문에 생체 내에서 항 IgE 항체가 이들 세포에 미치는 영향에 대해서 추후 연구가 필요하다.

결 론

결론적으로 만성 천식 모델에서 항 IgE 항체가 급성 천식 모델에서와 같이 항염증 효과가 있는데, 그 기전은 IL-5, IL-13 같은 Th2 사이토카인의 억제를 통해서 일어났을 가능성이 높다. 이러한 결과로 미루어 기관지 천식 환자에서 항 IgE 항체 치료의 효과에 대한 기전을 추정할 수 있으며, 궁극적으로 항 IgE 항체를 기존의 고식적인 약물에 반응하지 않는 중등도 이상의 천식을 치료하는 데 대한 이론적 근거를 제시한다.

참 고 문 헌

- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7
- Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71
- Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S6-11
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90
- Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61
- Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87-90
- Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:1088-94
- Coyle AJ, Wagner K, Bertrand C, Tsuyuki S, Bews J, Heusser C. Central role of immunoglobulin (Ig) E in the induction of lung eosinophil infiltration and T helper 2 cell cytokine production: inhibition by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody. *J Exp Med* 1996;183:1303-10
- Hamelmann E, Cieslewicz G, Schwarze J, Ishizuka T, Joetham A, Heusser C, et al. Anti-interleukin 5 but not anti-IgE prevents airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:934-41
- Kumar RK, Foster PS. Murine model of chronic human asthma. *Immunol Cell Biol* 2001;79:141-4
- Leong KP, Huston DP. Understanding the pathogenesis of allergic asthma using mouse models. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:96-109
- Cho JY, Miller M, Baek KJ, Han JW, Nayar J, Rodriguez M, et al. Immunostimulatory DNA inhibits transforming growth factor-beta expression and airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:651-61
- Cho JY, Miller M, Baek KJ, Han JW, Nayar J, Lee SY, et al. Inhibition of airway remodeling in IL-5-deficient mice. *J Clin Invest* 2004;113:551-60
- Lee SY, Cho JY, Miller M, McElwain K, McElwain S, Sriramara P, et al. Immunostimulatory DNA inhibits allergen-induced peribronchial angiogenesis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:597-603
- Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:46-52
- Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93
- Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000;18:157-62
- Chang TW, Shiung YY. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1203-12
- Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:159-73
- Bochner BS, Klunk DA, Sterbinsky SA, Coffman RL, Schleimer RP. IL-13 selectively induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *J Immunol* 1995;154:799-803
- Wills-Karp M. IL-12/IL-13 axis in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:9-18
- Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, Berry G, Thorbecke GJ, Chen L, et al. C4(+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta1 reverse allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Clin Invest* 2000;105:61-70
- Schramm C, Herz U, Podlech J, Protschka M, Finotto S, Reddehase MJ, et al. TGF-beta regulates airway responses via T cells. *J Immunol* 2003;170:1313-9
- Ogawa Y, Duru EA, Ameredes BT. Role of IL-10 in the

- resolution of airway inflammation. *Curr Mol Med* 2008;8:437-45
- 25) Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14
- 26) Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+ CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1255-61
- 27) Fellrath JM, Kettner A, Dufour N, Frigerio C, Schneeberger D, Leimgruber A, et al. Allergen-specific T-cell tolerance induction with allergen-derived long synthetic peptides: results of a phase I trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:854-61
- 28) Vissers JL, van Esch BC, Hofman GA, Kapsenberg ML, Weller FR, van Oosterhout AJ. Allergen immunotherapy induces a suppressive memory response mediated by IL-10 in a mouse asthma model. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1204-10
-