

□ 원 저 □

인체 특발성 폐섬유증에서 Intercellular Adhesion Molecule-1의 발현에 관한 연구

한양대학교 의과대학 내과학교실 및 병리학교실*

박성수 · 신동호 · 김태화 · 이동후 · 이정희 · 이중달*

= Abstract =

Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 in Human Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Sung Soo Park, M.D., Dong Ho Shin, M.D., Tae Wha Kim, M.D., Dong Hoo Lee, M.D.

Jung Hee Lee, M.D. and Jung Dal Lee, M.D.*

Department of Internal Medicine and Pathology*, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

Background : Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a 90 kD surface glycoprotein, associated with $\alpha_5\beta_1$ and $\alpha_4\beta_2$ subunit of integrins, that serve as cell-cell and cell-substratum adhesion molecules and help regulate cellular morphology, differentiation, and proliferation. The adhesion molecules likely play important roles in maintaining the normal structure and function of the lung. ICAM-1 system among many cell adhesion molecules is importantly issuing in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.

Methods : By using IgG₁ monoclonal antibody for ICAM-1, we investigated immunohistochemical-ly the expression of ICAM-1 in the formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections of the 3 normal cases and 6 pieces of tissues taken 3 cases with idiopathic pulmonary fibrosis.

Results : In the 3 normal cases, the expressions of ICAM-1 were not discernible. Up-regulation of the ICAM-1 expression was showed in the interstitial fibroblast cells of alveolar septa in 5 pieces and proliferated alveolar pneumocytes in 1 piece among 6 pieces of tissues taken 3 cases with idiopathic pulmonary fibrosis.

Conclusion : It was concluded from these findings that up-regulation of the ICAM-1 expression may be related to pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.

Key Words: Expression, Intercellular adhesion molecule-1, Idiopathic pulmonary fibrosis

서 론

특발성 폐섬유증은 원인을 모르는 질환이며, 초기에는 염증성 병변이 폐포에 한정되어 있으나 병이 진행된 경우 병리학적으로 간질성 염증, 섬유화증 및 재생과 재편성으로 변화된 폐포 구조로 인한 벌집모양의 낭의 양상의 결과를 초래한다^{1,2)}.

ICAM-1은 90 kD의 표면 당단백이고, lymphocyte

function-associated antigen-1 (LFA-1), Mac-1의 ligand들 중 하나이다. ICAM-1은 주로 임파세포들 및 내피세포, 섬유아 세포, 상피세포 같은 비임파세포들에서 발현된다^{3,4)}. ICAM-2은 ICAM-1보다 분자가 작고 내피 세포에 발현한다⁵⁾. 백혈구의 접착과 침습은 ICAM-1 자체를 또는 단세포군 항체로 LFA-1 백혈구 수용체를 차단하였을 시 여실히 감소된다. 이런 점으로 보아 ICAM-1과 LFA-1의 상호작용이 깊음을 알 수 있다. 정상 상태에서는 내피와 상피세포에 낮은 치로 존재

하지만 내독소, tumor necrosis factor (TNF)와 interleukin-1 β (IL-1 β), 또는 interferon (INF) gamma 같은 여러가지 염증성 자극물들에 의하여 현저하게 상향조절 된다. 또한 이러한 ICAM-1이 상향조절은 염증조직에서 호중구나 단핵세포의 정착 및 이주를 조절하고, 기관지 천식의 병인에 관련이 있어, 기관지 상피에 호산구의 유입을 촉진한다⁶⁾. 또한 ICAM-1은 cytokine에 노출후 24시간에 최고도로 발현하며⁷⁾, T 세포 면역에 중요한 역할을 한다⁸⁻¹¹⁾.

ICAM-1은 특발성 폐섬유증을 포함한 만성 염증성 반응에 있어서 발병 시작과 진행에 있어서 중요한 역할을 한다¹²⁾. 특발성 폐섬유증에 있어서 ICAM-1의 발현에 대한 보고는 드물다. 이에 저자들은 사람의 특발성 폐섬유증에 있어서 ICAM-1의 발현양상에 대한 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 대상

병리 조직학적 진단을 위해 개흉 폐생검을 실시하여 얻은 폐조직들을 10% 완충 포르말린액으로 고정하여 파라핀 포매를 실시한 다음, hematoxylin과 eosin 염색 후 조직병리학적 진단이 확정된 특발성 폐섬유증 3예에서 얻은 조직 6절편과 또한 대조군으로 폐절제시 채취된 정상 조직 3예를 연구대상으로 삼았다. 특발성 폐섬유증의 진단 기준은 임상적으로 주위 환경 물질에 노출 병력이 없었고, 외인성 알러지성 폐포염, 만성 폐감염증, 좌심실 부전증 및 교원성 질환들의 증상들이 없었다. 방사선학적으로 흉부 X선 및 전산화 단층 촬영술상 기저부나 흉막하에 망상 결절양상을 나타내고, 폐기능검사상 제한형 양상과 일산화탄소 폐확산능의 감소 및 휴식이나 운동시 저산소혈증이 있는 환자들을 대상으로 하였다.¹³⁻¹⁵⁾

2. ICAM-1 단세포군 항체 탐지자

ICAM-1 (CD54) 단세포군 항체를 AMAC, Inc (Westbrook, ME, U.S.A.)로부터 구입하여 면역조직화학적 검색을 위한 일차 항체로 사용하였다 (Table 1).

3. 면역조직화학적 시그널 탐지과정

조직표본 슬라이드를 60°C에 6시간 건조하였다. 탈파

라핀을 위하여 xylene에 20분간 담갔다. 그 다음 100% ethanol에 10분, 70% ethanol에 5분 담근 다음, 흐르는 물에 30초간 씻었다. 3% H₂O₂에 5분 담근 다음 증류수에 5분 세척하였다. 다시 1 X phosphate-buffered saline solution (PBS)에 5분 담근 다음 non-immune goat serum/0.05 M Tris HCl (pH 7.6)의 blocking antibody를 20분간 처리한 후, 희석배수 1 : 200인 단세포군 항체 ICAM-1의 일차 항체를 20분간 각각 반응시켰다. 1 X PBS로 10분 세척후 bridging antibody로 도포 후 20분 뒤 1 X PBS로 10분 세척하였다.

표적 시그널은 시판 kit (Dako Co, Carpinteria, CA)의 peroxidase-conjugated streptavidin으로 30분간 반응시킨 다음 원충액으로 세척후 N, N-dimethyl-formamide에 3-amino-9-ethylcarbazole을 3% 함유시킨 기질 용액으로 20분간 발색 반응을 일으키고 hematoxylin으로 대조 염색을 실시하였다.

4. 발현의 평가

ICAM-1의 발현 평가는 광학 현미경 하에 임의의 시야에서 3곳을 관찰하여 시야의 1/3 이하 시그널이 발현될 때 약한 발현 (+)으로 하였고, 시야의 2/3의 시그널이 발현된 경우 강한 중등도의 발현 (++)으로, 시야의 2/3 이상을 (+++) 발현으로 평가하였다.

Table 1. Characterization of ICAM Monoclonal Antibody

ICAM-1	
Clone	84H10
Immunogen	K 562 cell line
Isotype	IgG ₁ (mouse)
Specificity	<ul style="list-style-type: none"> • Strongly expressed on monocytes, granulocytes and low levels on lymphocytes. • Present on EBV transformed B cells • Inducible at high levels by mitogenic lectins on lymphocytes and IL1 β. • INF gamma on different other cell types such as fibroblasts and endothelial cells.

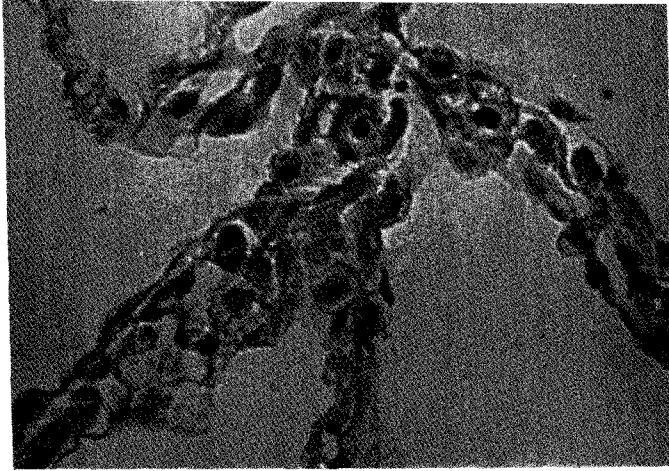


Fig. 1. Normal Lung.

Alveolar pneumocytes and epithelial cells of normal lung show negative reaction for ICAM-1 (Hematoxylin counterstain, x400).

결 과

ICAM-1은 정상 조직의 기관지 상피세포나 폐포세포에서 3예 모두 발현되지 않았다(Fig. 1). 6절편의 특발성 폐섬유증 중 5절편에서 주로 폐포벽의 간질성 섬유아세포들에서 풍부히 발현되었으며, 1절편에서는 증식된 폐포내 폐포세포에서 발현되었다. 그 정도는 비균질적인 양상을 보였다(Fig. 2). ICAM-1 발현 강도는 특발성 폐섬유증 6절편 중 5절편에서 강한 발현(+++)을, 1절편에서는 약한 발현(+)을 보였다(Table 2, Fig. 1, 2A and 2B).

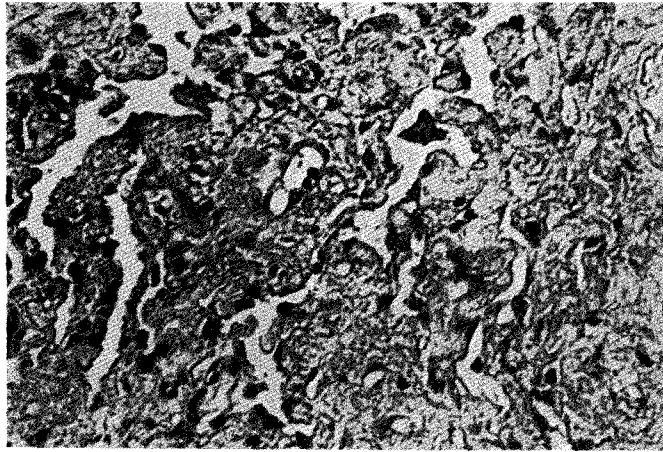
고 찰

특발성 폐섬유화증은 원인을 모르는 주로 하기도를 침범하는 만성병이며, 치명적인 질환이다. 또한 중년기에 운동시 호흡곤란이 나타나기 시작하며, 병의 발병 시작으로부터 사망하기까지는 4~5년이 걸린다. 병이 진행하면 할수록 폐는 공기중의 산소를 혈액내로 전이할 수 있는 능력이 점점 적어진다. 이러한 원인은 초기에는 염증성 병변이 폐포에 한정되어 있으나, 병이 진행 할수록 폐포벽의 세포 구성요소의 손상과 간엽 조직세포의 축적과 폐포벽과 폐포와 공기 공간내에 결합조직 생성물의

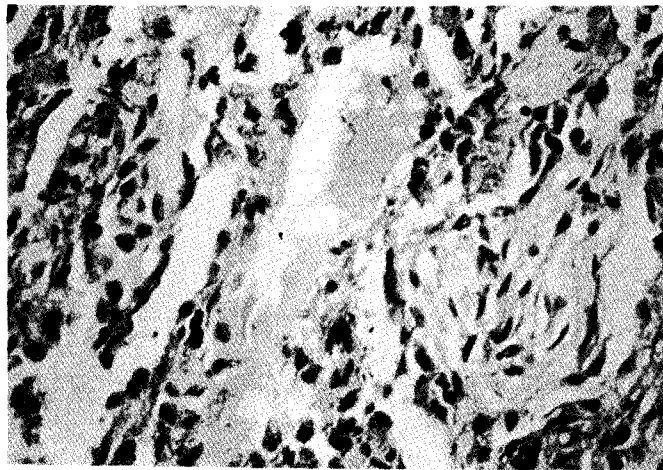
Table 2. ICAM-1 Expression in 6 Pieces of Tissues Taken from 3 Cases with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Histologic Type (Number of cases or piece)	Intensity with ICAM-1 Positivity by Immunohistochemistry			
	-	+	++	+++
Normal (3)	3			
Idiopathic Pulmonary Fibrosis (6)	0	1	0	5

축적을 포함한 폐실질부의 이상, 및 과다한 교원질의 침착, 재생과 재편성 때문이다^{1,2,15~17}. Hyde 등¹⁸)은 특발성 폐섬유증은 첫째, 폐포벽의 화생, 섬유증, 별집양상의 변화, 혈관과 평활근의 변화 등의 폐섬유증 두번째, 폐포벽간에 있어서 세포충실성의 범위와 심화 정도 셋째, 폐포내 세포충실성의 범위와 심화 정도 네째, 소기도내 육아조직과 함께 간질성 젊은 결합조직의 4가지 특징적인 병리학적 소견들을 갖는다 하였다. 특발성 폐섬유화증에 있어서 폐실질부의 이상은 만성 폐포염에 의하여 원인이 되는데 만성 폐포염은 주로 폐포내 대식세포와 호중구가 관여하며, 임파구, 호산구, 호염기구와 유양돌기 세포들도 관여한다^{19,20}). 염증 세포들은 섬유아 세포들을 조절하는 cytokine들을 생산하고, cytokine



A



B

Fig. 2. ICAM-1 in idiopathic interstitial fibrosis of the lung.

A: Reaction to ICAM-1 monoclonal antibody is expressed in the interstitial fibroblast cells of the alveolar septa. The alveolar epithelial cells reveal no reaction to the antibody (Hematoxylin counterstain, x400).

B: Proliferated alveolar pneumocytes show a weak degree of expression of ICAM-1, whereas interstitial mesenchymal cells demonstrate no positive reaction (Hematoxylin counterstain, x200).

들은 폐포 및 간질에 부분적인 섬유아세포의 증식과 교원질의 합성의 결과를 초래한다^{2,21,22}. 특발성 폐섬유증 환자의 폐포내 대식세포들은 자발적으로 fibronectin, 폐포내 대식세포로부터 유리되는 성장요소와 혈소판으로부터 유리되는 성장요소 같은 섬유아세포를 조절하는 peptide들을 분비한다^{23,24}. 최근 TNF, IL-1 등과 같은

cytokine들이 특히 폐섬유증의 중요한 매개체로 알려져 있다. 실제로 bleomycin이나 실리카에 의한 폐손상을 받았을시 전체 폐내 TNF mRNA가 증가한다는 보고가 있다^{25,26}. 외이식된 기도에 IL-1이나 TNF로 처치하였을시 면역조직화학적검사상 대부분의 상피세포 표면에 ICAM-1의 발현이 현저하게 증가된다. 이와같은 사실은

ICAM-1이 기도염증의 병인론에 있어서 호중구와 상피세포의 접착에 중요한 역할을 한다²⁷⁾. 실리카에 의하여 유발된 폐손상에 의한 교원질 침착은 anti-TNF 항체를 투여함으로써 현저하게 감소된다. 이와같은 사실은 TNF가 폐섬유증의 병인론에 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 또한 IL-1 역시 무기성 먼지에 노출되었을 시 대식세포로부터 유리된다²⁸⁾. IL-1은 간엽세포에서 cyclo-oxygenase의 활성도를 증가시킨다²⁹⁾. Wegner⁶⁾ 등은 in vivo 및 in vitro에서 cytokine들이 동물의 기도 상피세포에 대한 ICAM-1의 발현을 상향조절시킨다 하였다. 이와 같이 cytokine의 혈관의 내피세포 및 여러가지 세포에서 ICAM-1의 발현을 강화시킨다³⁰⁻³²⁾. 이와 같은 사실은 ICAM-1이 하기도의 만성 염증으로 특정되어지는 질환의 발현 및 진행에 있어서 중요한 역할을 함을 의미한다. Shijubo 등¹²⁾은 특발성 폐섬유증 환자의 혈청 ICAM-1 치가 유육종증이나 다른 장기의 염증성 질환에서 보다 높은치를 나타내고 추이 지속적으로 ICAM-1이 혈액내로 발산된다 하였다. 본 연구에서는 면역조직화학적 방법으로 ICAM-1의 발현은 정상 조직의 기관지 상피세포나 폐포세포에서 3예 모두 발현되지 않았으나, 3예의 특발성 폐섬유증 6절편 중 1절편에서는 주로 증식된 폐포내 폐포세포에서, 5절편에서 주로 폐포벽의 간질성 섬유아 세포들에서 풍부히 발현되었으며, 그 정도는 비균질적인 양상을 보였다. ICAM-1 발현강도는 특발성 폐섬유증 6절편 중 5절편에서 강한 발현 및 1절편에서 약한 발현을 보였다. 이와 같은 결과는 특발성 폐섬유증의 병인론에 있어서 간엽조직세포의 축적과 폐포벽과 폐포와 공기 공간내에 결합조직 생성물의 축적을 포함한 폐실질부의 이상 및 과다한 교원질의 침착, 재생과 재편성에 있어서 ICAM-1이 상당한 관련이 있음을 암시해 주는 것으로 생각된다. Shijuno 등¹²⁾은 면역조직화학적 분석에서 ICAM-1의 발현은 주로 폐포내 상피 세포에서 강하게 발현되고, 이러한 세포들에서 ICAM-1의 상향조절이 특발성 폐섬유증 환자의 혈청내 ICAM-1의 상승과 관련이 있다 하였다. 폐포내 대식세포와 호중구가 특발성 폐섬유증에서 만성 폐포염에 의한 폐실질부의 이상에 관여한다 알려져 있다^{19,20)}. 토끼에서 phorbol-ester로 유발시킨 폐염증은 ICAM-1에 대한 단세포군 항체로 전처리하였을 시 현저하게 감소된다³³⁾. 이와같은 사실은 ICAM-1이 CD18에 대한 ligand로서 작용할 뿐만 아니라 부분적

으로 염증부위에 호중구의 축적을 증대함을 시사한다.

ICAM-1은 90 kD의 표면 당단백이고 LFA-1, Mac-1의 ligand들 중 하나이다. ICAM-2은 ICAM-1보다 분자가 작고 내피 세포에 발현한다³⁾. ICAM-3은 ICAM-1과 유사하고, 5개의 면역 글로블린 domain으로 구성되어 있으며, 2개의 N-terminal domain을 통하여 LFA-1과 결합한다³⁴⁾. ICAM-3은 면역반응 개시에 있어서 LFA-1에 대한 가장 중요한 ligand이다. 최근 발견된 ICAM-R의 complementary DNA 길이는 1,781 bp이고, sequence 상 ICAM-1과 48%의 ICAM-2와는 31%의 상동성을 가지며, β_2 integrin CD11a/LFA-1 (CD18)에 대한 ligand이다³⁵⁾. ICAM-R은 ICAM-1과 ICAM-2와는 달리 모든 정지기의 백혈구계에서는 높게 발현되나, 정지기나 cytokine에 의해 활성화된 내피세포에는 발현이 결핍되어 있다³⁵⁾. 이와같은 사실은 ICAM-R은 ICAM-1과 ICAM-2과 다른 양상의 발현을 나타냄을 의미한다. 앞으로 인체 특발성 폐섬유증에 있어서 ICAM-1과 상호관계가 많은 이러한 ICAM-2, ICAM-3 및 ICAM-R의 발현양상 및 병인론에 있어서의 역할에 관한 규명이 있어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 ICAM-1의 발현은 정상조직의 기관지 상피세포나 폐포세포에서 3예 모두 발현되지 않았다. 3예의 특발성 폐섬유증 6절편 중 5절편에서 폐포벽의 간질성 섬유아세포들에서 풍부히 발현 되었으며, 1절편에서는 증식된 폐포내 폐포세포에서 발현되었다. 또한 그 정도는 비균질적인 양상을 보였다. ICAM-1 발현 강도는 특발성 폐섬유증 6절편 중 5절편에서 강한 발현 및 1절편에서 약한 발현을 보였다.

이상의 결과는 ICAM-1의 발현증가가 특발성 폐섬유증의 발생 및 진행과 상당한 관련이 있음을 암시해 주는 것으로 추정된다.

요 약

연구배경 : ICAM-1은 90 kD의 당단백으로서 β_2 integrin과 관계를 가지며, 특발성 폐섬유증의 병인론에 있어서 ICAM-1의 발현과 밀접한 관계가 있다고 보고되고 있다. 특발성 폐섬유증에 있어서 ICAM-1의 발현 정도는 상향조절된다. 특발성 폐섬유증에 있어서 ICAM-1의 발현 양상에 대한 보고는 드물다.

방법 : 본 연구는 특발성 폐섬유증에 있어서 ICAM-1

의 발현 양상을 연구하고자 개흉폐생검으로 채취된 특발성 간질성 폐섬유증 3예의 6절편과 폐절제시 채취한 3예의 정상조직을 연구재료로 하여 ICAM-1의 단세포군항체를 이용하여 면역조직화학적 검사를 실시하였다.

결과 : ICAM-1은 3예의 정상조직의 기관지 상피세포나 폐포 세포에서는 발현되지 않았다. 3예의 특발성 폐섬유증 6절편 중 5절편에서 폐포벽의 간질성 섬유아 세포들에서 발현되었고, 1절편에서는 증식된 폐포내 폐포 세포에서 발현되었다. 그 정도는 비균질적인 양상을 보였다. 3예의 6절편 중 5절편에서 강한 발현을 1절편에서는 약한 발현정도를 나타냈다.

결론 : 위의 연구 결과를 종합하여 보면, ICAM-1의 발현 증가는 특발성 폐섬유증의 병인과 상당한 관련이 있음을 암시해 주는 것으로 추정된다.

REFERENCES

- 1) Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA: Interstitial lung disease of unknown cause: Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Eng J Med* 310:154, 1984
- 2) Leibow A: Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. In *Progress in Respiration Research*, Vol 8 F, P 1-33, Baset and R. George editors, New York, Karger, 1975
- 3) Dustin M, Singer K, Tuck D, Springer T: Adhesion of T lymphoblasts to epidermal keratinocytes is regulated by interferon gamma and is mediated by intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1). *J Exp Med* 167:1323, 1988
- 4) Christensen PJ, Kim S, Simon RH, Toews GB, Paine R: Differentiation expression of rat alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8:9, 1993
- 5) Kishimoto TK, Larson RS, Corbi AL, Dustin ML, Staunton DE, Springer TA: The leukocyte integrin. *Adv Immunol* 46:149, 1989
- 6) Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R: Intercellular adhesion molecule (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 247:456, 1990
- 7) Pober JS, Cotran RS: The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 50:537, 1990
- 8) Makgoba MW, Sanders ME, Ginther Luce GE, Gugel EA, Dustin ML, Springer TA, Shaw S: Func-

tional evidence that intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for LFA-1-dependent adhesion in T cell-mediated cytotoxicity. *Eur J Immunol* 18:637, 1988

- 9) Frohman EM, Frohman TC, Dustin ML, Vayuvegula B, Choi B, Gupta A, van den Noort S, Gupta S: The induction of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression on human fetal astrocytes by interferon-gamma, tumor necrosis factor alpha, lymphotoxin, and interleukin-1: Relevance to intracerebral antigen presentation. *J Neuroimmunol* 23:117, 1989
- 10) Siu G, Hedrick SM, Brian AA: Isolation of the murine intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) gene: ICAM-1 enhances antigen-specific T-cell activation. *J Immunol* 143:3813, 1989
- 11) Nicod LP, Habre FEI: Adhesion molecules on human lung dendritic cells and their role for T-cell activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7:207, 1992
- 12) Shijubo N, Imai K, Aoki S, Hirasawa M, Sugawara H, Koba H, Tsujisaki M, Sugiyama T, Hinoda Y, Yachi A, Asakawa M, Suzuki A: Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) antigen in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Exp Immunol* 89:58, 1992
- 13) Müller NL, Miller RR, Webb WR, Evans KG, Ostrow DN: Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 160:585, 1986
- 14) Fulmer JD, Roberts WC, Van Gal ER: Morphological-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 63:665, 1979
- 15) Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 85:769, 1976
- 16) Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW: Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging, and therapy. *Am J Med* 70:542, 1981
- 17) Crouch E: Pathobiology of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol* 259:L 159, 1990
- 18) Hyde DM, King TE, Mcdermott T, Waldron JA, Colby TV, Thurlbeck WM, Flint A, Ackerson L, Cherniack RM: Idiopathic pulmonary fibrosis; Quantitative assessment of lung pathology. *Am Rev Respir Dis* 146:1042, 1992

- 19) Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG: Inflammatory and Immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* **97**:149, 1979
- 20) Koegh BA, Crystal RG: Aveolitis: the key to the interstitial lung disorders. *Thorax* **37**:1, 1982
- 21) Jordana M, Richards C, Irving LB, Gauldie J: Spontaneous in vitro release of alveolar-macrophage cytokines after the intratracheal instillation of bleomycin in rats: Characterization and kinetic studies. *Am Rev Respir Dis* **137**:1135, 1988
- 22) Wahl SM: Host immune factors regulating fibrosis. In *Fibrosis*, Vol 114, P 175-195 Evered D and Whela J editors, London, Pittman Ciba Foundation Symposium, 1985
- 23) Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG: Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* **317**:202, 1987
- 24) Lacroinque JG, Rennard SS, Bitterman PB, Ozaki T, Crystal RG: Alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis have glucocorticoid receptors, but glucocorticoid therapy does not suppress alveolar macrophage release of fibronectin and alveolar macrophage derived growth factor. *Am Rev Respir Dis* **130**:350, 1984
- 25) Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Kapanci Y, Vassalli P: Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis. *J Exp Med* **170**:655, 1989
- 26) 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
- 27) Tosi MF, Stark JM, Smith CW, Hamedani A, Gruenert DC, Infeld MD: Induction of ICAM-1 expression on human airway epithelial cells by inflammatory cytokines: Effects on neutrophil-epithelial cell adhesion. *Am J Respir Cell Mol Biol* **7**:214, 1992
- 28) Hartmann DP, Georgian MM, Oghiso Y, Kagan E: Enhanced interleukin activity following asbestos inhalation. *Clin Exp Immunol* **55**:643, 1984
- 29) Dayer JM, de Rochemonteix B, Burrus B, Demczuk S, Dinarello CA: Human recombinant interleukin 1 stimulates collagenase and prostaglandin E₂ production by human synovial cells. *J Clin Invest* **77**:645, 1986
- 30) Osborn L: Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Cell* **62**:3, 1990
- 31) Rothlein R, Czajkowski M, O'Neill MM, Marlin SD, Mainolfi E, Merluzzi VJ: Induction of intercellular adhesion molecule-1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines: regulation by pharmacologic agents and neutralizing antibodies. *J Immunol* **141**:1665, 1988
- 32) Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA: Induction by IL-1 and interferon γ , tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* **137**:245, 1986
- 33) Barton RW, Rothlein R, Ksiazek J, Kennedy C: The effect of intercellular adhesion molecule-1 on phorbol-ester-induced rabbit lung inflammation. *J Immunol* **143**:1278, 1989
- 34) Fawcett J, Holness CLL, Needham LA, Turley H, Gatter KC, Mason DY, Simmons DL: Molecular cloning of ICAM-3, a third ligand for LFA-1, constitutively expressed on resting leukocytes. *Nature* **360**:481, 1992
- 35) Vazeux R, Hoffman PA, Tomita JK, Dickinson ES, Jasman RL, John TS, Gallatin WM: Cloning and characterization of a new intercellular adhesion molecule ICAM-R. *Nature* **360**:485, 1992