

비만세포의 알레르기 염증 반응과 Innate Immunity에서의 역할

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과

안 강 모

Role of Mast Cells in Allergic Inflammation and Innate Immunity

Kangmo Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Mast cells play a key role in elicitation of the early-phase and late-phase IgE-mediated allergic inflammatory reactions. Mast cells are derived from pluripotent stem cells from the bone marrow. These cells migrate through circulation into connective tissues and mucosal surfaces where they mature. On the cell surfaces, mast cells have high affinity IgE receptor(Fc ϵ RI), which react with specific IgE to secrete preformed and newly synthesized mediators within minutes or over a period of hours. For human mast cells, two subtypes have been recognized by the distribution of granular neutral proteases. TC-type mast cells(MC_{TC}) contain tryptase together with chymase, cathepsin-G, and carboxypeptidase, while T-type mast cells(MC_T) contain tryptase only. They also produce Th2-type cytokines to persist chronic allergic inflammation in local tissues. Mast cells have been widely studied in the context of allergic reactions and parasite infections, but there is growing evidence that they participate in innate immunity, wound healing, fibrosis, remodelling and autoimmune disease. Much research works are expected to be underwent by the development of *in vitro* culture system of human mast cells in addition to mast cells obtained from animals, human biopsy or cell lines. In conclusion, it is clear that mast cells are pleiotropic, multipotential and complex. More detailed research remains to be needed for further understanding of biology of mast cells and it will be helpful to develop novel treatment modality in allergic inflammation. (Korean J Pediatr 2004;47:1137-1141)

Key Words : Mast cells, Allergy, Immunity

서 론

비만세포는 세포질내에 과립을 풍부하게 가지고 있는 세포로서 주로 결합조직과 점막에 존재하면서 알레르기 염증반응에 관여한다. 이 세포는 특이 IgE-Fc ϵ RI 반응에 의해 과립내의 화학매개체와 싸이토카인 등을 분비하면서 알레르기 염증의 초기 반응과 후기 반응을 일으키고 만성적으로 염증을 지속시키는데에 주요한 역할을 한다. 비만세포의 기능 및 역할을 규명하는 연구에서 가장 문제가 되었던 것은 비만세포를 대량으로 확보할 수 없다는 데에 있었다. 따라서 과거에는 비만세포를 확보하여 *in vitro* test를 하기 위해 동물 실험에 의존했었으나 이제는 인간의 원시조혈모세포를 채취하여 특수한 조건에서 배양함으로써

비만세포의 다량 확보가 가능해졌다. 여러 가지 제한점에도 불구하고 배양된 세포를 이용한 *in vitro* test, 동물실험 등을 통해 비만세포에 대한 연구가 이루어짐에 따라 최근 이러한 알레르기 염증 이외에도 innate immunity, 조직의 remodeling, 자가면역 질환에서의 역할 등에 관해서도 밝혀지고 있다.

비만세포의 형태 및 특징

비만세포는 직경 9-12 μ m 정도의 크기를 가진 세포로서 핵의 모양은 분절이 없이 타원형을 이루고 있다. 비만세포와 호염기구에는 여러 화학매개체가 들어있는 과립이 세포질내에 존재하는데, 이 과립이 Wright's 또는 Giemsa 염색에 의해 염기성을 띠게 되고 또한 toluidine blue, alcian blue, aniline dye 등에 의해서 metachromatic하게 발견되어 형태학적으로 타 세포와 구별된다.

접수 : 2004년 10월 25일, 승인 : 2004년 10월 28일
책임저자 : 안강모, 성균관대의대 삼성서울병원 소아과
Correspondence : Kangmo Ahn, M.D.
Tel : 02)3410-3530 Fax : 02)3410-0043
E-mail : kmaped@smc.samsung.co.kr

비만세포의 분화 및 종류

비만세포는 골수내 CD34⁺ progenitor cell로부터 발생하여 미성숙세포의 형태로 순환혈액으로 나오게 되며, 이 미성숙 비만세포는 각 조직으로 이동한 후 주위 미세환경의 영향을 받으며 성숙한 세포로 발달하게 된다(Fig. 1). 이러한 발달 및 분화 과정은 골수에서 이미 성숙한 상태로 발달한 후 순환혈액으로 나오게 되는 호염기구나 호산구의 분화과정과 대비된다.

인간 비만세포는 과립내에 존재하는 화학매개체에 따라 MC_{TC}, MC_T의 두 종류로 나뉜다.

MC_{TC}는 히스타민, tryptase, chymase, carboxypeptidase cathepsin G 등을 함유하고 있으며, 체내에서는 주로 피부, 혈관, 장(intestine)의 점막하(submucosa)에 존재한다. 반면 MC_T는 히스타민과 tryptase만을 가지고 있으며, 이 세포들은 주로 폐, 기관지, 소장, 점막 등에 존재하는 것으로 알려져 있다. 전자현미경 소견을 보면 MC_T는 과립이 scroll-rich pattern으로 보이는 반면, MC_{TC}는 격자모양(lattice/grating pattern)으로 보인다.

FcεRI과 비만세포를 활성화시키는 인자들

비만세포와 호염기구에는 특징적으로 IgE에 대한 고친화성 수용체인 FcεRI이 존재한다. 이 수용체는 세포당 10⁴-10⁶ 정도 존재하며 α-chain, β-chain, γ-chain 2개, 모두 4개의 subunit로 구성된다. 이중 α-chain은 IgE와 직접 결합하는 부분이며, γ-chain의 세포질내 부분은 signal transduction에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이 세포들에서는 FcεRI에 IgE가 결합하고, 여기에 multivalent antigen이 결합하여 2개의 FcεRI간에 bridging이 일어나면 활성화되어 면역반응이 일어나게 된다. FcεRI는 비만세포 및 호염기구 이외에도 Langerhans cell, 단핵구, 대식구, dendritic cell, 호산구 등에도 소량 존재하는 것

로 알려져 있다. 세포표면에 존재하는 이 수용체의 수는 혈중 IgE 농도와 비례한다. 즉, 혈중 IgE 농도가 높으면 수용체의 수가 증가하고 낮으면 감소한다. 따라서 혈중 IgE 농도가 높은 경우 수용체의 수가 증가하게 되므로 소량의 알레르겐에 대한 노출만으로 심한 알레르기 반응이 일어날 수 있다.

한편 비만세포는 이러한 알레르겐과 IgE를 통한 면역적 자극 이외에 비면역적인 물질에 의해서도 활성화된다^{1, 2)}. 이러한 물질에는 calcium ionophore, A23187, compound 48/80, basic polypeptides(polylysine, polyarginine), morphine sulfate, formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine(fMLP) peptides, substance P, anaphylatoxin C5a 등이 포함된다.

비만세포에서 분비되는 화학매개체 및 사이토카인

비만세포는 외부 자극에 의해 알레르기 염증반응을 일으키는 매개체를 생산, 분비하게 된다. 이러한 매개체에는 자극을 받기 전에 이미 생성되어 과립내에 저장되어 있는 물질(preformed mediators)과 자극을 받은 후에 새롭게 생성, 유리되는 물질(newly synthesized mediators)이 있다¹⁾.

비만세포의 과립내에는 히스타민, proteoglycan, serine proteases, carboxypeptidase A, sulfatases, exoglycosidases 등이 이미 생성되어 존재하고 있다. 과립내에는 heparin과 chondroitin sulfate proteoglycan이 혼합되어 있는데 히스타민, serine proteases 등은 이러한 proteoglycan과 이온결합을 함으로써 안정된 상태로 유지되고 있다. 일단 자극을 받으면 이러한 이온결합은 깨지게 되고 화학매개체들은 세포 외부로 유리된다.

비만세포는 2-5 pg/mast cell 정도의 히스타민을 과립내에 포함하고 있다. 히스타민은 호염기구내에도 존재하며 기관지수축, 점액분비 증가, 혈관확장, 혈관 투과성 증가 등을 일으킨다.

Tryptase는 134 kD의 tetramer로서 호염기구에도 존재한다. α-tryptase와 β-tryptase의 두 종류가 있는데, α-tryptase는 constitutive하게 생산되고 있으며 mastocytosis의 환자의 경우 혈중농도가 증가함을 볼 수 있다. 반면 β-tryptase는 과립내에 저장되어 있다가 자극에 의해 분비됨으로써 비만세포 활성화의 marker로서 이용되기도 한다. Tryptase는 35kD gelatinase, 4형 collagen, fibronectin 등의 분해, 기관지확장 peptide인 vasoactive intestinal peptide(VIP), peptide histidine methionine (PHM) 등의 분해, 상피세포의 증식 등에 관여하는 것으로 알려져 있다.

Chymase는 30 kD의 monomer로서 MC_{TC}의 과립내에 발견되어 있다. Chymase는 angiotensin I을 angiotensin II로 전환시키는 역할을 하며, 이러한 능력은 angiotensin-converting enzyme보다도 100배 이상 강하다. 또한 matrix metalloproteinases의 활성화시키고 laminin, type IV collagen, fibronectin 등을 분해(cleave) 시킨다.

비만세포가 자극을 받은 후 새롭게 생성하여 분비하는 가장

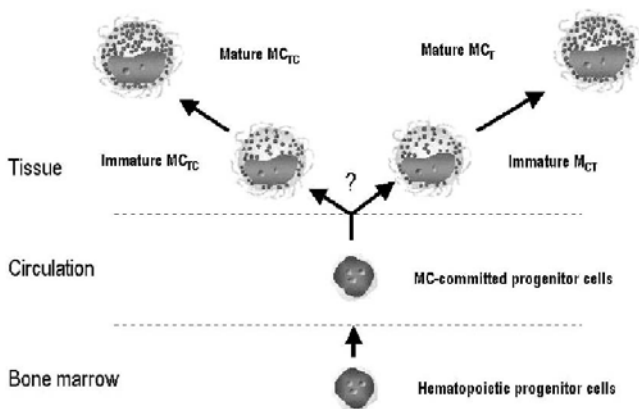


Fig. 1. Development of mast cells.

중요한 물질은 arachidonic acid로부터 유래된 대사산물이며, 여기에는 2가지 중요한 대사과정으로서 cyclo-oxygenase 경로와 lipoxygenase 경로가 있다. Cyclo-oxygenase 경로에 의한 대표적인 대사산물은 prostaglandin D_2 (PGD₂)이고, lipoxygenase 경로에 의한 대표적인 대사산물은 Leukotriene C₄(LTC₄), LTD₄, LTE₄ 등이며 이를 통틀어 sulfidoleukotrienes(LTs)라고 일컫는다. 그 외에 platelet activating factor(PAF)도 이러한 화학매개체의 범주에 속한다. Leukotriene 점액분비의 증가, 기도 내 염증세포의 침윤 증가, 혈관 투과성의 증가 및 부종 등을 일으킨다. 정상인에서 LTC₄나 LTD₄를 흡입할 경우 나타나는 기관지수축의 효과는 히스타민보다도 1,000배 강력하다고 하며, 특히 천식 환자의 기도는 정상인에 비해 LTD₄, LTE₄에 대한 반응도가 100-1,000배 정도 민감하다. Sulfidoleukotriene은 여러 세포에서 생산되는데 그 중에서도 주로 호산구, 비만세포, 단핵구 등에서 분비되는 것으로 알려져 있다.

인간 비만세포는 FcεRI의 자극을 통해 다양한 사이토카인을 생산, 분비하게 되는데 여기에는 IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, tumor necrosis factor-α(TNF-α), vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor(VPF/VEFG), Granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), stem cell factor(SCF), basic fibroblast growth factor(bFGF), monocyte inhibitory protein-1α(MIP-1α) 등이 포함된다.

비만세포의 체외배양 및 특성

비만세포에 관한 수많은 연구보고에도 불구하고 비만세포의 특징을 일반화하거나 직접적인 임상적용을 하기 어려운 이유중의 하나는 비만세포가 heterogeneity라는 특징을 보이기 때문이다^{3, 4}. 즉, 비만세포는 종(種)마다 특성이 조금씩 다르고 같은 종이라 하더라도 존재하는 조직에 따라 다른 특성을 보이기 때문에 비만세포에 관한 동물실험의 결과가 인간의 비만세포에서도 똑같이 적용될 것이라고 볼 수는 없다. 따라서 알레르기 반응에서의 비만세포의 역할을 파악하기 위해서는 인간의 비만세포를 이용한 실험이 필수적이라 할 수 있다.

인간의 비만세포를 얻을 수 있는 방법으로 그동안 사용되었던 방법은 인간의 조직을 생검한 후 그 조직에서 비만세포를 분리해내거나, 폐세척을 하여 비만세포를 얻는 방법이었다. 그러나 침습적 조작을 해야 하므로 조직을 얻기가 용이하지 않고 조직을 얻었다 하더라도 여기에서 분리해낸 비만세포는 그 수가 많지 않아 사용에 제한을 받을 수밖에 없다. 연구 목적으로 많이 사용되어 왔던 또 다른 비만세포로는 암세포의 일종인 HMC-1이 있다. 이 세포주는 다량의 비만세포를 안정적으로 공급받을 수 있다는 장점은 있지만 FcεRI이 없고 IL-5를 생성하지 못하는 등 실제 인간 비만세포와 다른 특성을 보이고 있어⁵⁻⁷ 아주 적절한 실험재료가 되지 못한다. 따라서 현재 시도하고 있는 방

법은 체외세포배양이다. 비만세포를 체외배양하기 위한 조혈모세포의 공급원으로는 골수^{8, 9}, 말초혈액^{10, 11}, 제대혈¹²⁻¹⁵, 태아간(fetal liver)^{16, 17} 등이 사용되어 왔다. 그 중에서도 실제로 체내에 존재하는 비만세포가 골수의 조혈세포로부터 분화 발달한다는 점을 고려하면 골수나 말초혈액으로부터 선택적으로 배양한 비만세포가 실제 비만세포에 가장 가까운 형태일 것이라고 생각할 수 있다. 그럼에도 불구하고 골수나 말초혈액이 많이 사용되지 않았던 이유는 골수의 경우 과정이 상당히 침습적이어서 자원을 구하기 쉽지 않고 말초혈액의 경우 조혈세포의 수가 많지 않기 때문에 배양 후에 만족할만한 수의 세포를 얻지 못했기 때문이다. 따라서 현재로서는 제대혈이 가장 알맞은 공급원이라고 판단되며, 그 이유는 제대혈이 통상적으로 분만과정에서 버려지던 적출물이므로 쉽게 구할 수 있고 경제적이며 자기복제능이 뛰어난 원시조혈모세포가 성인의 골수보다 오히려 많기 때문이다.

세포를 선택적으로 배양하기 위해서는 적절한 사이토카인의 투여가 필요하며, 비만세포의 배양에 획기적인 발전을 가져온 것은 비만세포의 성장과 분화, 생존에 기여하는 것으로 알려진 stem cell factor(SCF; steel factor, c-kit ligand, mast cell growth factor)의 발견이다. SCF의 존재는 Kitamura 등이 돌연변이 종인 W/W^u mouse와 Sl/Sl^d mouse에는 비만세포가 없고 이는 W locus와 Sl locus의 돌연변이에 의해 유발된다고 보고하면서 제기되었으며^{18, 19} SCF의 역할이 밝혀지면서 1992년 이후 비만세포의 배양에서 이용되고 있다^{10, 12-16, 20}. 또한 비만세포의 배양에서 세포수와 순수도를 높이기 위하여 여러 가지 사이토카인의 조합을 사용하고 있으며 현재까지는 SCF이외에 IL-6 또는 IL-11 등이 이용되고 있다^{14, 21}. 저자는 제대혈로부터 CD34(+) 세포를 분리한 후 SCF와 IL-6로 배양함으로써 다량의 비만세포를 선택적으로 확보할 수 있었고, 이를 통해 제대혈로부터 배양해낸 비만세포가 배양된 기간에 따라 MC_{TC}나 MC_T로 관찰되기는 하지만 실제로는 모두 MC_{TC}로 발현될 수 있다는 것을 발견하였다(Fig. 2)²². 이는 인간 비만세포가 MC_{TC}나 MC_T 등의 아형에 관계없이 chymase를 생성할 수 있는 능력이 있으며, chymase의 발현정도는 사이토카인의 영향을 받고, 이러한 영향은 아마도 세포의 성숙도와 관련이 있음을 시사하는 소견이다. 또한 같은 방법으로 배양한 비만세포를 이용하여 IL-9이 비만세포의 사멸을 억제하여 세포 수를 증가시키는 역할을 함을 알 수 있었다²³.

비만세포의 알레르기 염증반응에서의 역할

비만세포는 IgE와 알레르겐의 결합을 통해 활성화되면 다양한 화학매개체를 분비하여 점막부종, 기관지 평활근 수축, 점액 분비 증가 등을 일으킴으로써 조기 알레르기 반응에 기여한다.

그러나 비만세포는 이러한 조기반응에만 국한되어 작용하는 것이 아니라 후기반응이나 만성 알레르기반응에도 깊이 연관되

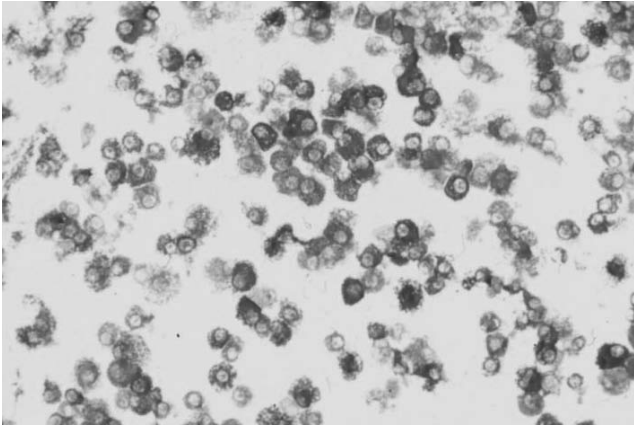


Fig. 2. Anti-chymase immunostaining of a typical cord blood-derived MC colony. Cord blood-derived CD34⁺ cells were cultured in serum free methylcellulose medium with SCF at 100 ng/mL and IL-6 at 50 ng/mL for 6 weeks and further cultured with SCF at 200 ng/mL, IL-6 at 50 ng/mL and IL-4 at 10 ng/mL for 4 weeks. The colony was lifted with an Eppendorf micropipette under direct microscopic visualization. All MC were stained with anti-chymase but staining intensity was divergent. Objective 20×(J Allergy Clin Immunol 2000; 106:321-8).

어 있음이 밝혀지고 있다. 즉, 비만세포에서 생성되어 분비되는 TNF- α 는 혈관내피세포의 유착분자(adhesion molecules)의 발현을 증가시켜 호산구 및 T 림프구의 표적기관으로의 유입을 촉진시킨다. 또한 tryptase, PAF, PGD₂, IL-5, GM-CSF 등을 분비하여 호산구에 대한 화학주성, 증식 등을 도와준다²⁴). 비만세포에서 생산되는 IL-4, IL-13, IL-6 등은 Th2 세포의 반응을 증가시키고, 결국 IgE의 생산을 증가시킴으로써 만성 알레르기 반응에 기여한다²⁵). 천식에서의 기관지과민성은 호산구 뿐만 아니라 평활근내로 침윤되는 비만세포의 수에 비례해서 나타난다는 보고도 있다²⁶). 그 이외에도 비만세포에서 분비되는 bFGF, TGF- β 등은 섬유아세포(fibroblast)의 유입 및 활성화를 증가시키고 collagen 합성을 촉진함으로써²⁷), 기도의 remodelling에도 관여하는 것으로 보인다.

이와 같이 비만세포는 IgE-Fc ϵ RI-알레르겐으로부터 시작하여 알레르기 염증반응을 일으키고 지속시키는 데에 중심축의 역할을 하고 있다. 그러나 비아토피성 천식에서 비만세포의 기도내 침윤이 발견되기도 하고²⁸), 반대로 비만세포의 침윤없이 천식이 발생하기도 하므로²⁹) 천식에서의 비만세포의 역할에 대해서는 아직 많은 연구가 필요하다.

비만세포와 innate immunity

비만세포는 외부 환경으로부터 들어오는 알레르겐과 마찬가지로 미생물에 대해서도 염증반응을 매개하는 것으로 보인다. Lipopolysaccharide(LPS)를 이용하여 c-kit가 없는 W/W^o mice와 c-kit knock-in mice를 감염시키면 비만세포로부터 TNF-

α 가 분비되어 중성구의 유입이 일어난다는 사실이 밝혀졌다³⁰). 또한 Maurer 등은 맹장(cecum)을 묶은 후 천자함으로써(ligation and pucuture) 급성 복막염을 유발한 동물 모델에서 SCF를 투여하여 비만세포 과다증이 발생한 쥐의 생존율이 높다는 사실을 증명하였고³¹). 이러한 비만세포의 세균에 대한 작용은 toll-like receptor(TLR)-2에 의해 매개된다는 것이 알려졌다³²). 이러한 증거들은 비만세포가 알레르기 염증반응 뿐만 아니라 세균에 대한 innate immunity에 직접 관여함을 보여주고 있으며 바이러스나 진균에 대한 면역반응에도 비만세포가 작용하고 있다는 연구결과들이 나오고 있다.

결론

비만세포는 아직까지 여러 가지 제한점이 있기는 하지만 방법론적인 면에서 다량의 세포를 확보할 수 있게 되어 앞으로 많은 연구가 이루어질 것으로 보인다. 현재까지 *in vitro* study를 통해 알려진 알레르기 염증반응에서의 비만세포의 작용은 *in vivo* study를 할 수 있는 근거를 제공하리라 생각되며 알레르기 질환의 좀더 정확한 병태생리를 규명하게 될 것이다. 알레르기 염증반응이외에도 최근 밝혀지고 있는 innate immunity나 섬유화, remodeling, 자가면역질환 등에서의 역할은 비만세포에 대한 이해를 더욱 넓힐 것이며 향후 비만세포를 표적으로 하는 항염증제제의 개발에도 도움이 될 것이다.

References

- 1) Schwartz LB, Huff TF. Biology of mast cells. In: Middleton E, editor. Allergy: Principles and practice. 5th ed. Mosby: St. Louis, 1998:261-76.
- 2) Church MK, Bradding P, Walls AF, Okayama Y. Human mast cells and basophils. In Allergy and allergic diseases. 1st ed. MA: Blackwell Science, 1997:149-70.
- 3) Katz HR, Stevens RL, Austen KF. Heterogeneity of mammalian mast cells differentiates in vivo and in vitro. J Allergy Clin Immunol 1985;76:250-9.
- 4) Bienenstock J, Befus D, Denburg J, Goto T, Lee T, Otsuka H, Shanahan F. Comparative aspects of mast cell heterogeneity in different species and sites. Int Arch Allergy Appl Immunol 1985;77:126-9.
- 5) Nilsson G, Blom T, Kusche-Gullberg M, Kjellen L, Butterfield JH, Sundstrom C, et al. Phenotypic characterization of the human mast cell line HMC-1. Scand J Immunol 1994; 39:489-98.
- 6) Moller A, Henz BM, Grutzkau A, Lippert U, Aragane Y, Schwarz T, et al. Comparative cytokine gene expression: regulation and release by human mast cells. Immunology 1998;93:289-95.
- 7) Nilsson G, Svensson V, Nilsson K. Constitutive and inducible mRNA expression in the human mast cell line HMC-1. Scan J Immunol 1995;41:76-81.
- 8) Kirshenbaum AS, Goff JP, Kessler SW, Mican JM, Zsebo

- KM, Metcalfe DD. Effect of IL-3 and stem cell factor on the appearance of human basophils and mast cells from CD34+ pluripotent progenitor cells. *J Immunol* 1992;148:772-7.
- 9) Bressler RB, Lesko H, Jones ML, Wasserman M, Dickason RR, Huston MM, et al. Production of IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by naive human mast cells activated by high-affinity IgE receptor ligation. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:508-14.
 - 10) Valent P, Spanblochl E, Sperr WR, Sillaber C, Zsebo KM, Agis H, et al. Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood* 1992;80:2237-45.
 - 11) Rottem M, Okada T, Goff JP, Metcalfe DD. Mast cells cultured from the peripheral blood of normal donors and patients with mastocytosis originate from a CD34+/FcεRI-cell population. *Blood* 1994;84:2489-96.
 - 12) Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, Irani AA, Schwartz LB, Inagaki N, et al. Development of human mast cells from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:735-9.
 - 13) Durand B, Migliaccio G, Yee NS, Eddleman K, Huima-Byron T, Migliaccio AR, et al. Long-term generation of human mast cells in the serum-free cultures of CD34+ cord blood cells stimulated with stem cell factor and interleukin-3. *Blood* 1994;84:3667-74.
 - 14) Saito H, Ebisawa M, Tachimoto H, Michitaka S, Fukagawa K, Matsumoto K, et al. Selective growth of human mast cells induced by steel factor, IL-6, and prostaglandin E2 from cord blood mononuclear cells. *J Immunol* 1996;157:343-50.
 - 15) Suzuki H, Takei M, Yanagida M, Nakahata T, Kawakami T, Fukamachi H. Early and late events in the FcεRI signal transduction in human cultured mast cells. *J Immunol* 1997;159:5881-8.
 - 16) Irani AA, Nilsson G, Miettinen U, Craig SS, Ashman LK, Ishizaka T, et al. Recombinant human stem cell factor stimulates differentiation of mast cells from dispersed human fetal liver cells. *Blood* 1992;80:3009-21.
 - 17) Xia HZ, Du Z, Craig S, Klisch G, Noben-Trauth N, Kochan JP, et al. Effect of recombinant human IL-4 on tryptase, chymase, and Fcε receptor type I expression in recombinant human stem cell factor-dependent fetal liver-derived human mast cells. *J Immunol* 1997;159:2911-21.
 - 18) Kitamura Y, Go S, Hatanaka S. Decrease of mast cells in W/W^v mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 1978;52:447-52.
 - 19) Kitamura Y, Go S. Decreased production of mast cells in Sl/Sl^d mice. *Blood* 1979;53:492-7.
 - 20) Yanagida M, Fukamachi H, Ohgami K, Kuwaki T, Ishii H, Uzumaki H, et al. Effects of T-Helper 2-type cytokines, Interleukin-3(IL-3), IL-4, IL-5, and IL-6 on the survival of cultured human mast cells. *Blood* 1995;86:3705-14.
 - 21) Nakahata T, Tsuji K, Tanaka R, Muraoka K, Okumura N, Sawai N, et al. Synergy of stem cell factor and other cytokines in mast cell development. In: Kitamura Y, Yamamoto S, Galli SJ, Greaves MW, editors. *Biological and molecular aspects of mast cell and basophil differentiation and function*. New York: Raven Press Co, 1995:13-24.
 - 22) Ahn K, Takai S, Pawankar R, Kuramasu A, Ohtsu H, Kempuraj D, et al. Regulation of chymase production in human mast cell progenitors. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:321-8.
 - 23) Ahn KM, Lee KS, Shin MY, Park HY, Ahn YH, Son DY, et al. Effect of interleukin-9 on cell proliferation and histamine release of cord blood-derived human mast cells. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2002;12:282-90.
 - 24) Temkin V, Kantor B, Weg V, Hartman ML, Levi-Schaffer F. Tryptase activates the mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 pathway in human peripheral blood eosinophils, causing cytokine production and release. *J Immunol* 2002;169:2662-9.
 - 25) Toru H, Pawankar R, Ra C, Yata J, Nakahata T. Human mast cells produce IL-13 by high-affinity IgE receptor cross-linking: enhanced IL-13 production by IL-4-primed human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:491-502.
 - 26) Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.
 - 27) Levi-Schaffer F, Weg VB. Mast cells, eosinophils and fibrosis. *Clin Exp Allergy* 1997;27(suppl):64-70.
 - 28) Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, Durham SR, Pfister R, Menz G. High-affinity IgE receptor(FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1931-7.
 - 29) Williams CM, Galli SJ. Mast cells can amplify airway reactivity and features of chronic inflammation in an asthma model in mice. *J Exp Med* 2000;192:455-62.
 - 30) Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-α. *Nature* 1996;381:77-80.
 - 31) Maurer M, Echtenacher B, Hultner L, Kollias G, Manuel DN, Langley KE, et al. The c-kit ligand, stem cell factor, can enhance innate immunity through effects on mast cells. *J Exp Med* 1998;188:2343-8.
 - 32) McCurdy JD, Olynch TJ, Maher LH, Marshall JS. Distinct Toll-like receptor 2 activators selectively induce different classes of mediator production from human mast cells. *J Immunol* 2003;170:1625-9.