

Clara Cell Secretory Protein

아주대학교 의과대학 소아과학교실

박 문 성

Clara Cell Secretory Protein

Moon Sung Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

Clara cell

폐는 약 40여종의 세포들로 구성되어 있다. 이중에 Clara cells은 모세기관지의 분지(bifucation)에 주로 존재하는 조금은 생소한 세포로, 1881년 Kolliker에 의해 처음 발견되었으나, 1937년 Max Clara가 이 세포에서 점액이나 장액이 아닌 물질을 분비하는 외분비 기능이 있음을 밝혀냄으로 Clara cell로 명명되었다. 모세기관지 상피 안에 이 세포의 수는 종에 따라 많은 차이를 보이는데 백서의 경우 약 90%가, 사람은 약 10-20%가 Clara cell로 구성된다. 조직학적으로 주변의 다른 세포들과 달리 dorm 모양을 하고 있으며, 섬모가 없으며, 세포질 내에 다량의 분비과립(secretory granule)을 가진 것이 특징이다¹⁾(Fig. 1). 이 과립들은 Clara cell이 분비하는 여러 단백질로 이 중에는 cyto-

chrome P450 monooxygenase, surfactant protein (SP) A, SP-B, SP-D, leukocyte protease inhibitor, trypsin-like protease, 및 Clara cell secretory protein(CCSP) 등이 있다²⁾.

현재까지 Clara cell의 역할을 완전히 이해하지는 못하지만 폐의 생리에 다음 3가지 중요한 역할을 한다고 제기되어 왔다. 첫째로 세포질 내에 있는 분비과립 중 하나인 cytochrome P450 monooxygenase의 작용으로 유해한 대사 산물들로부터 폐를 보호한다는 것인데^{3, 4)}, Clara cell은 폐 안의 모든 세포들 중에 cytochrome P450 monooxygenase를 가장 많이 함유하고 있는 세포로 furan, aromatic hydrocarbon 또는 chlorinated hydrocarbon 등과 같은 유해물질을 해독함으로써 주위의 기관지 상피세포들을 보호한다. 둘째로 Clara cell은 자신 뿐 아니라 주변의 상처 받은 type II cell과 같은 섬모세포의 progenitor cell의 역할을

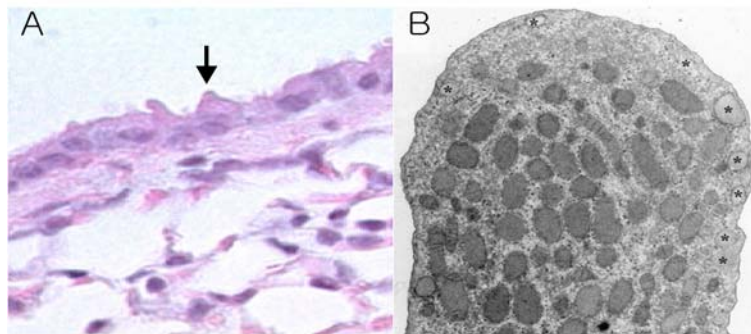


Fig. 1. (A) Light microscopic finding of distal bronchial epithelium in mice shows non-ciliated Clara cell (arrow). (B) Ultrastructural features of apical portion of Clara cells show abundant peripheral cytoplasmic secretory granules (astrisks).

하며, 셋째로 위에 열거한 여러 가지 단백을 기도 내로 분비하여 폐의 생리에 중요한 역할을 하는데 본 논문에서는 이중 폐 내에서 분비되는 단백 중 중요한 항 염증작용이 있는 것으로 알려져 있는 CCSP에 대해 기술하고자 한다.

CCSP의 특징

이 단백질은 1960년 토끼의 생식기와 폐에서 처음 발견되어 Uteroglobulin이라 명명되었으나⁵⁾, 그 발견된 장소나 물리적 특성에 따라 Blastokinin⁶⁾, urinary protein 1⁷⁾, polychlorobiphenyl binding protein⁸⁾, Clara cell 10 kDa protein(CC10)⁹⁾, Clara cell 16 kDa protein(CC16)¹⁰⁾, 및 CCSP¹¹⁾ 등으로도 불리어졌다. CCSP는 무게가 약 16 kDa으로 70개의 동일한 서열의 아미노산 2개가 antiparallel 하게 결합된 작은 homodimeric secretory protein으로(Fig. 2), 초기에 CC10으로 명명된 이유는 전기영동에서의 이동성이 높아 10-12 kDa의 크기로 보여졌기 때문이다. 사람에서 이 단백질은 주로 폐의 Clara cell에서 만들어지고 여자에서는 progesterone의 영향을 받아 자궁내막에서¹²⁾, 남성에서는 전립선에서도 일부 분비된다. 혈액 내에도 존재하고 신장에서 분비되지는 않으나 소변으로 배설되어⁷⁾ 이를 urinary protein 1이라고도 불렀다. 성인에서 bronchoalveolar lavage fluid(BALF)의 추출 단백 중의 2-3%가 이 단백질로 평균 1-2 mg/L의 농도로 존재하며¹³⁾, 담배를 피우지 않는 성인에서의 혈중농도는 10-15 µg/L이다¹⁴⁾.

CCSP의 여러 가지 생물학적 특성들 중에 임상적으로 가장 중요한 것은 항 염증성(anti-inflammatory property)을 갖는다는 점일 것이다. *In vitro* 연구를 통해 CCSP는 phospholipase A₂(PLA₂)의 활성을 억

제함으로써 leukotriene이나 prostaglandin 등과 같은 염증반응의 매개물질 생성을 막는다^{15, 16)}. 특히 CCSP의 아미노산서열 39-47번째 부위가 이와 같은 PLA₂ 억제 효과를 보여 이 부위를 특별히 antinflamins이라 부르기도 한다¹⁷⁾. 또한 CCSP는 백혈구 중 중성구와 단핵구의 화학주성(chemotaxis)을 억제하며¹⁸⁾, 임파구에서 IL-2에 의한 TNF-α, IL-1, 및 IFN-γ의 생성을 억제한다¹⁹⁾. 흥미로운 것은 CCSP gene은 염색체 11q12.2-13.1에 위치하는데 이곳은 항염증 반응을 나타내는 다른 단백질들의 유전자도 같이 위치한다는 것이다²⁰⁾.

CCSP 유전자를 knockout시킨 동물실험에서도 이들을 100% 산소에 장시간 노출시켰을 때 정상 대조군에 비해, 염증성 cytokine 및 염증성 백혈구들이 조기에 나타나고 폐부종도 더 심해져 결국 사망률이 더 높았다²¹⁾. 고농도의 산소 이외에도 오존(ozone)²²⁾, 바이러스 감염²³⁾, 등에 대해서도 이들은 대조군에 비해 심한 염증반응을 보임으로 CCSP가 여러 가지 자극으로 인한 염증반응으로부터 폐를 보호하는 것으로 생각한다. 호흡을 통해 대기중의 여러 가지 유해물질에 노출된 폐에 이와 같은 항 염증 물질의 존재는 오히려 당연하다고 하겠다.

CCSP는 이와 같은 항염증성의 기능 이외에도 다양한 성질을 가진다. 처음으로 보고된 기능은 토끼의 자궁내막에서 이 단백질이 발견되었을 때, progesterone과 결합한다는 것인데 자궁내막의 발달에 필요한 progesterone의 농도조절과 연관이 있을 것으로 생각되나 아직까지도 이의 의미는 밝혀지지 않았다. 역시 그 의미가 확실치 않으나, CCSP는 칼슘과 retinoic acid와도 결합을 하며 사람의 폐에서 추출된 CCSP는 phosphatidylcholine이나 phosphatidylinositol 등과 결합된 상태로 있어 surfactant 인지질의 이송과 연관된



1-10 Glu Ile Cys Pro Ser Phe Gln Arg Val Ile
 11-20 Glu Thr Leu Leu Met Asp Thr Pro Ser Ser
 21-30 Tyr Glu Ala Ala Met Glu Leu Phe Ser Pro
 31-40 Asp Gln Asp Met Arg Glu Ala Gly Ala Gln
 41-50 Leu Lys Lys Leu Val Asp Thr Leu Pro Gln
 51-60 Lys Pro Arg Glu Ser Ile Ile Lys Leu Met
 61-70 Glu Lys Ile Ala Gln Ser Ser Leu Cys Asn

Fig. 2. Ribbon diagram of the crystal structure of recombinant human Clara cell secretory protein dimer and its amino acid sequence.

기능이 있는 것으로 생각된다²⁰). 또한 CCSP 유전자의 noncoding 부위의 변이는 혈중 CCSP의 농도에 영향을 주고 소아천식환자는 CCSP의 혈중 농도가 낮다고 보고되고 있어²⁴), CCSP의 항 염증작용을 통해 천식이 예방되는 것으로 생각한다^{25, 26}). 이외에도 knockout 백서의 신장에 fibronectin의 침착에 의한 신부전이 오는 것으로 CCSP가 IgA 신증과 연관이 있을 것으로 생각되고 있으며^{27, 28}), CCSP가 정상 상피세포 내에는 존재하다가 암세포가 되면 없어지고, *in vitro* 연구에서 CCSP가 암세포의 기질 침범을 막는 것으로 이 단백질의 암 억제효과에 대한 연구도 계속되고 있다^{29, 30}).

CCSP 유전자의 조절

백서에서 CCSP의 genomic DNA는 전체 7700 base pair(bp)로 5'-flanking DNA가 3,300 bp, 3'-flanking DNA가 200 bp이고 114 bp, 187 bp 및 125 bp인 3개의 axon과 2,434 및 1,373 bp를 갖는 2개의 intron으로 구성되며, cDNA는 288 bp이다. Transient transfection분석과 transgenic mice분석을 통해 3,300 bp의 5'-flanking DNA 중 전사 시작부 위쪽 800 bp면 충분히 야생형 백서와 같은 양의 CCSP를 만들 수 있고³¹), 또한 전사 시작부 위쪽 166 bp만 가지고도 CCSP를 만들 수 있어 800 bp에서 166 bp까지를 원위부 촉진자(distal promoter), -166 bp에서 전사 시작부까지를 근위부 촉진자(proximal promoter)로 구별하여 부른다. Transient transfection 분석으로 보면 근위부 촉진자가 전사의 약 10%를 담당하고 원위부 촉진자가 나머지 90%를 담당하는 것으로 밝혀졌다. 또한 mutation 분석 및 transient transfection분석으로 hepatocyte nuclear factor(HNF), HNF3 α , HNF3 β , AP-1 및 Nkx2.1 등이 CCSP의 기본적인 전사인자(transcriptional factor)로 알려져 있다³²⁻³⁴).

초기의 CCSP 유전자에 대한 연구는 이 단백질이 분비되는 조직에서 steroid 호르몬에 대한 유전자 조절이었다. 여성생식기에서 이 단백질은 estrogen이나 progesterone과 같은 난소 호르몬에 의해 조절되고³⁵ 남 성생식기에서는 androgen에 의해 조절된다³⁶. 폐에서는 glucocorticoid³⁷, interferon gamma(IFN- γ)³⁸, interleukin-4(IL-4)³⁹ 및 고농도 산소(hyperoxia)⁴⁰

에 의해 조절된다고 알려져 있다. Dexamethasone을 *in vivo* 연구는 부신제거술을 시행한 백서에⁴¹, *in vitro* 연구는 백서의 변환 기관지 상피세포(transformed mouse brochial epithelial cell)에 투여 시⁴² CCSP mRNA가 증가하는 것이 관찰되었고, IFN- γ 를 *in vivo* 연구는 백서의 기관지 내에, *in vitro* 연구는 백서의 변환 Clara cell에 투여 시 역시 CCSP mRNA가 증가하는 것이 관찰되었다³⁸). 흥미로운 것은 고농도 산소에서 기관지 상피세포에서 분비되는 다른 단백질 예를 들면 SP-A, B 그리고 C 등의 mRNA는 증가하는 반면에 CCSP mRNA는 감소한다는 것인데, CCSP가 고농도 산소에 의한 폐의 손상을 막아주는 역할을 한다고 알려져 있기 때문에²¹) 고농도 산소에 의한 CCSP 분비의 감소는 더 큰 폐의 손상을 초래할 수 있다. 따라서 산소에 의한 CCSP 유전자의 조절의 기전을 연구함은 이와 같은 산소로부터의 폐 손상을 줄일 수 있는 길을 열어줄 수 있을 것으로 생각된다.

아직까지 확실한 기전이 밝혀진 것은 아니나, CCSP 유전자의 촉진자를 조사할 때 고농도 산소에 의한 분비조절은 잘 알려진 두 가지 전사인자에 영향을 줌으로써 일어나는 것으로 생각된다. 산소는 nuclear factor kappa B(NF κ B)나 AP-1과 같은 전사인자를 통해 항 산화 관련 효소를 조절한다고 알려져 있는데, CCSP 유전자의 촉진자에도 이중 AP-1 결합 부위가 있음이 확인되었다³³). 그런데 이 AP-1 결합 부위는 CCSP 생성의 중요한 전사인자 중 하나인 HNF3 β 가 결합하는 부위가 겹치고 있는데, 이곳에 이 두 가지 전사인자가 동시에 결합할 수는 없는 것으로 알려져 있어 고농도 산소에 의해 만들어진 AP-1이 경쟁적으로 HNF3 β 를 밀어내는 것이 하나의 기전으로 받아들여지고 있다³³) (Fig. 3A). 두번째 기전은 첫번째보다는 덜 확실하지만, CCSP 생성의 또 다른 중요한 전사인자인 NKx2.1은 의해 산화되면 자신들끼리 결합하여 중합체(multimer)를 형성하는데⁴³) 이러한 중합체는 DNA와 결합하지 않는 것으로 알려져 있어 전사인자로서의 불활성화 되므로 CCSP의 전사가 감소하게 된다(Fig. 3B). 아직까지 산소가 NKx2.1을 산화 시키는지도 확실치 않고, 또 SP-A, B 및 C의 경우는 NKx2.1이 공히 중요한 전사인자임에도 산소에 의해 전사가 증가되는 등 아직 이에 대한 이론은 더 많은 연구가 필요하다.

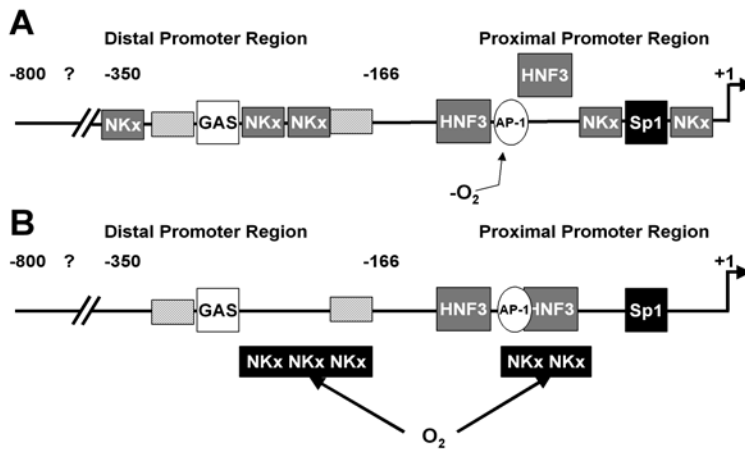


Fig. 3. The potential mechanisms of hyperoxic repression of Clara cell secretory protein gene expression. **(A)** Oxygen stimulates AP-1 binding to the Clara cell secretory protein proximal promoter region, which replaces the HNF3 binding. **(B)** Oxygen causes NKx2.1 to no longer bind the Clara cell secretory protein promoter.

신생아 호흡곤란 증후군과 기관지 폐이형성증에서 CCSP 치료의 전망

Surfactant 치료의 시작과 함께 신생아 호흡곤란 증후군(neonatal respiratory distress syndrome: nRDS)의 치료에 큰 전기를 맞았으나 이에 따라 기관지 폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia: BPD) 환아는 증가 추세에 있다. 최근 BPD의 병태생리는 주로 산전의 감염이나 산후 호흡기 치료로 인한 기도 및 폐포의 손상, 활성 산소, 동맥관 개존증 등에 의한 염증성 매개물질이 폐포와 폐혈관의 발달 장애를 초래함으로써 생긴다는 의견이 지배적이다⁴⁴). 또한 과거 많이 사용해오던 dexamathazone은 성장장애를 비롯하여 뇌 발달 및 심지어는 폐의 발달에도 좋지 않은 영향을 준다는 보고와 함께 그 사용이 점차 제한을 받고 있어 새로운 치료제의 개발이 시급한 실정이다.

미숙아의 BALF 또는 tracheal aspirate fluid (TAF) 내의 CCSP의 농도는 성인에 비해 매우 낮는데⁴⁵), 아직까지 발달이 덜된 미숙 폐에서 이와 같은 결과는 당연하다고 하겠다. 제태주령 12주경에 태아의 폐 조직에서 CCSP에 대한 면역반응이 보이고⁴⁶), 약 15주경에는 양수에서도 검출이 되어 30주까지 그 양이 계속 증가한다고 알려져 있다⁴⁷). 또한 계면활성단

백과 마찬가지로 CCSP도 분만 및 corticosteroid에 의해 단백질합성이 활성화된다. 이와 같은 결과는 CCSP가 *in vitro*상 retinoid⁴⁸)나 progesterone⁹)과 결합한다는 증거와 함께 호흡기나 소화기와 같이 양수에 직접 노출되어 있는 조직의 발달인자로 작용하는 것으로 추정하고 있어 양수 내의 CCSP 농도가 폐 발달의 지표로 추천되기도 한다⁴⁷). 그러나 아직까지 신생아나 미숙아에서 CCSP의 정상 범위가 밝혀지지는 않아 이와 같은 낮은 정도에 대한 정확한 의미를 알 수 없고, 또한 아직까지도 주된 출처가 태아의 폐인지, 태반인지 아니면 모체조직으로부터 인지도 확실치 않은 상태에서 이 부분에 대한 많은 연구가 진행 중에 있다.

CCSP knockout 백서의 연구에서 보인 대로 고농도 산소를 비롯한 여러 가지 자극으로 인한 염증반응으로부터 폐를 보호하는 CCSP가 미숙아에 결핍되어 있다는 중요한 이유 이외에도 다음과 같은 이유로 nRDS에서 이 단백질의 투여가 고려되어지고 있다. 첫째로 CCSP에 의한 PLA₂의 불활성화인데, 실제 surfactant 치료에 반응하지 않는 약 10%의 nRDS 환아는 PLA₂에 의한 surfactant의 불활성화에 의한다는 보고가 있다⁴⁹). 따라서 CCSP는 PLA₂에 의한 surfactant의 불활성화를 억제할 수 있으며 PLA₂에 의한 생성물인 eicosanoids나 platelet activating factor (PAF) 등과 같은 BPD의 발생과 연관이 있다고 알려

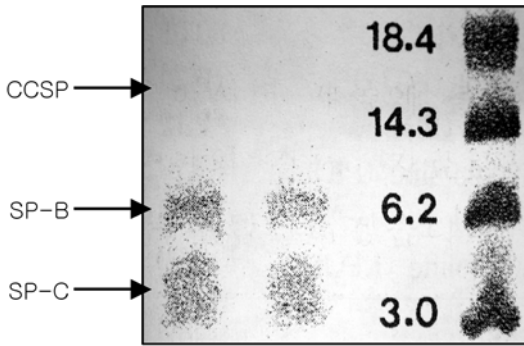


Fig. 4. Lipid soluble lipoproteins such as SP-B and SP-C were present while water soluble lipoproteins were absent in SDS-page of lipoproteins from Newfacten.

진 염증매개물질의 생성을 막을 수 있다. 그러나 바이러스 감염과 같은 염증 상태에서 CCSP knockout 백서를 정상 백서와 비교 시 surfactant 대사에는 차이를 보이지 않아⁵⁰⁾ CCSP가 surfactant의 대사에 영향을 주는지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 둘째로 CCSP는 fibronectin의 부적절한 침착을 억제함으로써 폐의 섬유화를 억제할 수 있는데²⁷⁾, surfactant 치료를 받은 nRDS 환자의 BALF에서 fibronectin 농도가 BPD의 발생과 연관이 있다는 보고가 있다^{51, 52)}. 셋째로 CCSP는 중성구, 단핵구 및 섬유모세포의 화학주성을 억제함으로써 폐의 염증반응을 차단한다. 이와 같은 여러 가지 이유에서 CCSP는 급성기의 nRDS 치료 시 뿐 아니라 BPD의 예방 목적으로도 이론적 배경을 충분히 갖추었다고 생각한다. 최근 Ramsay 등은 surfactant 치료받은 nRDS 환자의 생후 1, 3, 6일째의 TAF 내에서 CCSP 농도는 후에 BPD가 발생한 환자군 또는 사망한 환자군에 비해 BPD가 발생하지 않은 환자군에서 의미있게 높게 검출되는 것을 보고하였는데⁵³⁾ 이 역시 nRDS의 초기 치료에 CCSP가 유용할 수 있는 간접적인 증거라 할 수 있다.

우리가 흔히 사용하는 surfactant는 성분 재조정 폐 surfactant로 이 안에는 인지질과 함께 몇 가지 SP를 함유하고 있으나 수용성 단백질인 SP-A와 SP-D는 제조과정에서 제거되고 SP-B와 SP-C만 남게되는데, CCSP는 수용성 단백질로 성분 재조정 폐 surfactant 안에는 포함되어 있지 않다(Fig. 4).

따라서 미숙아의 nRDS 치료 시 surfactant와 아울러 부족한 천연의 항 염증 물질인 CCSP의 보충요법

을 병행함으로써 BPD의 발생을 조기에 예방하려는 시도가 진행되고 있는데, 현재 CCSP에 대한 연구는 미국에 Claragen이란 회사에서 유전자 재조합형태의 human CCSP(rhCC10)를 개발하여 임상실험을 진행하고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Plopper CG. Comparative morphologic features of bronchiolar epithelial cells. The Clara cell. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(2 Suppl):37S-41S.
- 2) Massaro GD, Singh G, Mason R, Plopper CG, Malkinson AM, Gail DB. Biology of the Clara cell. *Am J Physiol* 1994;266(1 Suppl):101S-106S.
- 3) Boyd MR. Evidence for the Clara cell as a site of cytochrome P450-dependent mixed-function oxidase activity in lung. *Nature* 1977;269:713-5.
- 4) Ji CM, Plopper CG, Pinkerton KE. Clara cell heterogeneity in differentiation: correlation with proliferation, ultrastructural composition, and cell position in the rat bronchiole. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:144-51.
- 5) Beier HM. Uteroglobulin: a hormone-sensitive endometrial protein involved in blastocyst development. *Biochim Biophys Acta* 1968;160:289-91.
- 6) Krishnan RS, Daniel JC, Jr. "Blastokinin": inducer and regulator of blastocyst development in the rabbit uterus. *Science* 1967;158:490-2.
- 7) Bernard AM, Lauwerys RR, Noel A, Vandeleene B, Lambert A. Urine protein 1: a sex-dependent marker of tubular or glomerular dysfunction. *Clin Chem* 1989;35:2141-2.
- 8) Andersson O, Nordlund-Moller L, Bronnegard M, Sirzea F, Ripe E, Lund J. Purification and level of expression in bronchoalveolar lavage of a human polychlorinated biphenyl(PCB)-binding protein: evidence for a structural and functional kinship to the multihormonally regulated protein uteroglobin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;5:6-12.
- 9) Singh G, Katyal SL, Brown WE, Kennedy AL, Singh U, Wong-Chong ML. Clara cell 10 kDa protein(CC10): comparison of structure and function to uteroglobin. *Biochim Biophys Acta* 1990;1039:348-55.
- 10) Kabanda A, Jadoul M, Pochet JM, Lauwerys R, van Ypersele de Strihou C, Bernard A. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1994;45:1689-96.
- 11) Stripp BR, Huffman JA, Bohinski RJ. Structure

- and regulation of the murine Clara cell secretory protein gene. *Genomics* 1994;20:27-35.
- 12) Rauch M, Loosfelt H, Philibert D, Milgrom E. Mechanism of action of an antiprogesterone, RU486, in the rabbit endometrium. Effects of RU486 on the progesterone receptor and on the expression of the uteroglobin gene. *Eur J Biochem* 1985;148:213-8.
 - 13) Bernard A, Dumont X, Roels H, Lauwerys R, Dierynck I, De Ley M, et al. The molecular mass and concentrations of protein 1 or Clara cell protein in biological fluids: a reappraisal. *Clin Chim Acta* 1993;223:189-91.
 - 14) Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:646-78.
 - 15) Levin SW, Butler JD, Schumacher UK, Wightman PD, Mukherjee AB. Uteroglobin inhibits phospholipase A2 activity. *Life Sci* 1986;38:1813-9.
 - 16) Mantile G, Miele L, Cordella-Miele E, Singh G, Kataly SL, Mukherjee AB. Human Clara cell 10-kDa protein is the counterpart of rabbit uteroglobin. *J Biol Chem* 1993;268:20343-51.
 - 17) Miele L, Cordella-Miele E, Facchiano A, Mukherjee AB. Novel anti-inflammatory peptides from the region of highest similarity between uteroglobin and lipocortin I. *Nature* 1988;335:726-30.
 - 18) Vasanthakumar G, Manjunath R, Mukherjee AB, Warabi H, Schiffmann E. Inhibition of phagocyte chemotaxis by uteroglobin, an inhibitor of blastocyst rejection. *Biochem Pharmacol* 1988;37:389-94.
 - 19) Dierynck I, Bernard A, Roels H, De Ley M. The human Clara cell protein: biochemical and biological characterisation of a natural immunosuppressor. *Mult Scler* 1996;1:385-7.
 - 20) Umland TC, Swaminathan S, Singh G, Warty V, Furey W, Pletcher J, et al. Structure of a human Clara cell phospholipid-binding protein-ligand complex at 1.9 Å resolution. *Nat Struct Biol* 1994;1:538-45.
 - 21) Johnston CJ, Mango GW, Finkelstein JN, Stripp BR. Altered pulmonary response to hyperoxia in Clara cell secretory protein deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:147-55.
 - 22) Mango GW, Johnston CJ, Reynolds SD, Finkelstein JN, Plopper CG, Stripp BR. Clara cell secretory protein deficiency increases oxidant stress response in conducting airways. *Am J Physiol* 1998;275:L348-56.
 - 23) Harrod KS, Mounday AD, Stripp BR, Whitsett JA. Clara cell secretory protein decreases lung inflammation after acute virus infection. *Am J Physiol* 1998;275:L924-30.
 - 24) Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Sugaya F, Hirasawa M, Yamada T, et al. Serum levels of Clara cell 10-kDa protein are decreased in patients with asthma. *Lung* 1999;177:45-52.
 - 25) Laing IA, Hermans C, Bernard A, Burton PR, Goldblatt J, Le Souef PN. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:124-7.
 - 26) Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Imada A, Hirasawa M, Yamada T, et al. Clara cell protein-positive epithelial cells are reduced in small airways of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:930-3.
 - 27) Zhang Z, Kundu GC, Yuan CJ, Ward JM, Lee EJ, DeMayo F, et al. Severe fibronectin-deposit renal glomerular disease in mice lacking uteroglobin. *Science* 1997;276:1408-12.
 - 28) Zheng F, Kundu GC, Zhang Z, Ward J, DeMayo F, Mukherjee AB. Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice. *Nat Med* 1999;5:1018-25.
 - 29) Leyton J, Manyak MJ, Mukherjee AB, Miele L, Mantile G, Patierno SR. Recombinant human uteroglobin inhibits the in vitro invasiveness of human metastatic prostate tumor cells and the release of arachidonic acid stimulated by fibroblast-conditioned medium. *Cancer Res* 1994;54:3696-9.
 - 30) Kundu GC, Mantile G, Miele L, Cordella-Miele E, Mukherjee AB. Recombinant human uteroglobin suppresses cellular invasiveness via a novel class of high-affinity cell surface binding site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2915-9.
 - 31) Ray MK, Magdaleno SW, Finegold MJ, DeMayo FJ. cis-acting elements involved in the regulation of mouse Clara cell-specific 10-kDa protein gene. In vitro and in vivo analysis. *J Biol Chem* 1995;270:2689-94.
 - 32) Bingle CD, Hackett BP, Moxley M, Longmore W, Gitlin JD. Role of hepatocyte nuclear factor-3 alpha and hepatocyte nuclear factor-3 beta in Clara cell secretory protein gene expression in the bronchiolar epithelium. *Biochem J* 1995;308:197-202.
 - 33) Sawaya PL, Stripp BR, Whitsett JA, Luse DS. The lung-specific CC10 gene is regulated by transcription factors from the AP-1, octamer, and hepatocyte nuclear factor 3 families. *Mol*

- Cell Biol 1993;13:3860-71.
- 34) Toonen RF, Gowan S, Bingle CD. The lung enriched transcription factor TTF-1 and the ubiquitously expressed proteins Sp1 and Sp3 interact with elements located in the minimal promoter of the rat Clara cell secretory protein gene. *Biochem J* 1996;316:467-73.
 - 35) Heins B, Beato M. Hormonal control of uteroglobin secretion and preuteroglobin mRNA content in rabbit endometrium. *Mol Cell Endocrinol* 1981; 21:139-50.
 - 36) Lopez de Haro MS, Garcia C, Nieto A. Localization of an estrogen receptor binding site near the promoter of the uteroglobin gene. *FEBS Lett* 1990;265:20-2.
 - 37) Miele L, Cordella-Miele E, Mukherjee AB. Uteroglobin: structure, molecular biology, and new perspectives on its function as a phospholipase A2 inhibitor. *Endocr Rev* 1987;8:474-90.
 - 38) Magdaleno SM, Wang G, Jackson KJ, Ray MK, Welty S, Costa RH, et al. Interferon-gamma regulation of Clara cell gene expression: in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 1997;272:L1142-51.
 - 39) Jain-Vora S, Wert SE, Temann UA, Rankin JA, Whitsett JA. Interleukin-4 alters epithelial cell differentiation and surfactant homeostasis in the postnatal mouse lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:541-51.
 - 40) Wikenheiser KA, Wert SE, Wispe JR, Stahlman M, D'Amore-Bruno M, Singh G, et al. Distinct effects of oxygen on surfactant protein B expression in bronchiolar and alveolar epithelium. *Am J Physiol* 1992;262:L32-9.
 - 41) DeMayo FJ, Damak S, Hansen TN, Bullock DW. Expression and regulation of the rabbit uteroglobin gene in transgenic mice. *Mol Endocrinol* 1991;5:311-8.
 - 42) Wikenheiser KA, Vorbroke DK, Rice WR, Clark JC, Bachurski CJ, Oie HK, et al. Production of immortalized distal respiratory epithelial cell lines from surfactant protein C/simian virus 40 large tumor antigen transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11029-33.
 - 43) Arnone MI, Zannini M, Di Lauro R. The DNA binding activity and the dimerization ability of the thyroid transcription factor I are redox regulated. *J Biol Chem* 1995;270:12048-55.
 - 44) Jobe AH, Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. *Respir Res* 2001;2:27-32.
 - 45) Dhanireddy R, Kikukawa T, Mukherjee AB. Detection of a rabbit uteroglobin-like protein in human neonatal tracheobronchial washings. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;152:1447-54.
 - 46) Khor A, Gray ME, Singh G, Stahlman MT. Ontogeny of Clara cell-specific protein and its mRNA: their association with neuroepithelial bodies in human fetal lung and in bronchopulmonary dysplasia. *J Histochem Cytochem* 1996; 44:1429-38.
 - 47) Bernard A, Thielemans N, Lauwerys R, Langhendries JP, Van Lierde M, Freund MM. Clara cell protein in human amniotic fluid: a potential marker of fetal lung growth. *Pediatr Res* 1994; 36:771-5.
 - 48) Lopez de Haro MS, Perez Martinez M, Garcia C, Nieto A. Binding of retinoids to uteroglobin. *FEBS Lett* 1994;349:249-51.
 - 49) Duncan JE, Hatch GM, Belik J. Susceptibility of exogenous surfactant to phospholipase A2 degradation. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:957-63.
 - 50) Ikegami M, Harrod KS, Whitsett JA, Jobe AH. CCSP deficiency does not alter surfactant homeostasis during adenoviral infection. *Am J Physiol* 1999;277:L983-7.
 - 51) Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Harris MC, Polin RA. Tracheal lavage and plasma fibronectin: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986;108:601-6.
 - 52) Gerdes JS, Harris MC, Polin RA. Effects of dexamethasone and indomethacin on elastase, alpha 1-proteinase inhibitor, and fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid from neonates. *J Pediatr* 1988;113:727-31.
 - 53) Ramsay PL, DeMayo FJ, Hegemier SE, Wearden ME, Smith CV, Welty SE. Clara cell secretory protein oxidation and expression in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:155-61.