Review article

<http://dx.doi.org/10.5385/jksn.2011.18.2.165>
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

기관지폐형성이상의 폐포화 측면

서울대학교 의과대학 소아청소년과학교실, 분당서울대학교병원 소아청소년과
최창원

Alveolar Aspect of Bronchopulmonary Dysplasia

Chang Won Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

The pathologic hallmark of new bronchopulmonary dysplasia (BPD) is an arrest in alveolarization and vascular development. Alveoli are the fully mature gas-exchange units and alveolarization denotes the process through which the developing lung attains its fully mature structure. In human, alveolarization is mainly a postnatal event and begins in utero around 35 postmenstrual weeks and continues to 2 postnatal years. Beginning of respiration with very immature lungs as a result of preterm delivery renders the immature lung to be exposed to various injuries such as mechanical stretch, hyperoxia, infection/inflammation and leads to a disruption of normal alveolarization process, which is a main pathologic finding of BPD. Better understanding of the control mechanisms of normal alveolarization process should help us to figure out the pathophysiology of BPD and discover effective preventive or therapeutic measures for BPD. In this review, the pathologic evolution of BPD from 'old' to 'new' BPD, the detailed mechanisms of normal alveolarization, and the factors that disrupt normal alveolarization will be discussed.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia, Alveolarization, Alveoli

서론

최근의 새로운 유형의 기관지폐형성이상의 주된 병태생리는 폐포의 단순화 및 폐혈관 밀도감소이다^{1,2)}. 폐포란 최종적으로 완성된 가스교환 단위로서 이러한 폐포가 형성되는 과정인 폐포화는 임신나이 35주 경부터 시작되어 생후 2년까지 계속되는 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 새로운 유형의 기관지폐형성이상은, 정상적으로는 폐포화 과정이 자궁 내에서 순조롭게 이루어져야 하지만 조산으로 인해 미성숙된 폐가 호흡을 하게 됨으로써, 기계적 자극, 과산소, 염증 등의 여러 가지 요인들에 의해 정상적인 폐포화 과정에 장애가 발생하면서 초래되는 것으로 이해되고 있다⁵⁾. 따라서 이 질환의 병태생리를 이해하고 이 질환에 대한

효과적인 치료방법을 찾아내기 위해서는 정상 폐포화 과정과 이를 와해시키는 여러 인자들 및 이들이 정상 폐포화 과정을 와해시키는 구체적인 기전들에 대한 충분한 이해가 필요하다.

본론

1. 기관지폐형성이상의 병리학적 진화

최근 임상에서 경험하는 기관지폐형성이상은 주로 임신나이 23-26주, 출생체중 1,000 g 미만의 미숙아에서 발생한다. 이는 최근 십 수년 사이에 산전 스테로이드, 폐표면활성제, 과잉 산소 투여의 자제, 용적 손상을 줄이고자 하는 기계환기 전략의 도입 등으로 인해 미숙아의 생존율이 현저히 향상된 것에 기인한 바

Received: 1 November 2011, Accepted: 8 November 2011

Correspondence to: Chang Won Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, 166 Gumiro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7286, Fax: +82-31-787-4054, E-mail: choicw@snu.ac.kr

가 크다. 상당히 미숙한 이런 임신나이의 미숙아들에서 발생하는 기관지폐형성 이상의 병리소견은 과거 폐표면활성제가 임상에 도입되기 전에 좀 더 성숙된 미숙아에서 발생했던 구형(old) 기관지폐형성 이상의 병리소견과는 많은 차이를 보인다⁶⁾. 새로운 기관지폐형성 이상이 구형 기관지폐형성 이상으로부터 구별되는 특징은 무기폐와 과팽창의 혼재, 기도상피의 변화와 심한 섬유화가 매우 드물게 관찰되는 대신 크고 단순한 폐포, 폐 모세혈관 용적 감소 및 비정상적인 형태의 폐 모세혈관이 일관되게 관찰되는 주된 소견이라는 점이다(Table 1). 이러한 크고 단순한 폐포, 즉 '폐포화의 징지'가 새로운 기관지폐형성 이상의 가장 주된 소견인데 중요한 것은 이러한 새로운 기관지폐형성 이상은 미숙아가 산전 스테로이드나 폐표면활성제를 투여 받은 경우에도 발생한다는 것이다. 현재 기관지폐형성 이상이 주로 발생하는 임신나이가 23-26주는 폐 발달 과정에서 후기 세관기(canalicular stage)에서 초기 소낭기(saccular stage)이고, 이 시기는 폐 발달이 가장 왕성히 일어나는 시기이다. 따라서 새로운 기관지폐형성 이상은 이렇게 폐 발달 측면에서 중요하고 민감한 시기에 발생하는 만큼 구형 기관지폐형성 이상의 발병과 밀접한 연관이 있는 과도한 용적손상 및 과산소에 노출이 되지 않더라도 충분히 발생할 수 있을 것으로 생각된다.

2. 정상 폐발달 과정에서 폐포화(alveolarization)

1) 폐포화(alveolarization)와 폐포중격 형성(alveolar septation)

인간을 포함한 모든 포유류 동물들은 폐를 가지고 있는데 폐 또는 이 폐를 이루는 가장 기초적인 단위이다. 폐포화란 폐가 최

종적으로 성숙한 구조를 갖기 위해 거치는 폐 발달의 마지막 단계이며 폐포화를 통해 각 개체의 호흡요구를 충족시킬 수 있는 충분한 가스교환 면적을 확보할 수 있게 된다. 인간의 경우 폐포의 수는 출생 시 약 5천만 개에서 성인이 되면 4억 8천만 개 정도가 되는 것으로 알려져 있다^{3,7)}. 그러나 조산아에서 폐포의 존재가 생존의 필수조건은 아니다. 폐포화는 임신나이가 35주경부터 시작되기 때문에 최근 임상에서 많이 경험하는 임신나이가 24주에서 34주의 조산아들은 이러한 폐포화 단계 이전의 폐를 가지고 있음에도 생존하는 것이다. 그것은 비록 폐포화 이전 단계라도 소낭(saccule) 또는 폐포낭(alveolar sac)이 있어서 가능한 것인데 이 소낭 또는 폐포낭은 제 1형 폐포상피세포와 폐 모세혈관 내피세포가 서로 단단히 밀착되어 접하고 있는 구조를 가지고 있어 이를 통한 가스확산을 가능하게 한다. 인간의 경우 이러한 소낭 또는 폐포낭이 최초로 나타나기 시작하는 시기가 후기 세관기(late canalicular stage)인데 이 시기는 현재 조산아 생존의 한계라고 생각되는 22-24주에 해당하는 시기이다(Fig. 1)^{3,8)}. 설치류의 경우에는 폐포화 과정은 전적으로 출생 후(생후 4-14 일)에 진행된다⁹⁾. 폐 발달단계에서 소낭기(saccular stage)까지는 주로 세관(tubule)이 둘로 분지(branching)하는 방식으로 새로운 가스교환 영역을 만들어가지만 폐포화 단계부터는 기존의 소낭에 중격을 만드는 방식, 즉 폐포중격 형성으로 가스교환 면적을 넓혀나간다¹⁰⁾. 기존의 소낭벽 또는 일차격벽(primary septum)에서 이차격벽이 수직으로 솟아나오면서 소낭이 구획화(subdivision)된다¹¹⁾. 폐포화는 이러한 이차격벽 형성(secondary septation)이라는 특이한 발달방식으로 인해 그 이전 폐 발달단계의 분지와는 뚜렷이 구별된다. 폐포화란 이러한 이차격벽 형성을 주된 과정으로 하고 이차격벽 형성에 곧이어 진행되는 폐 모세혈관의 리모델링 과정을 통해 완성되는 폐 발달단계라고 생각할 수 있다. 이렇게 기존의 소낭에서 이차격벽 형성을 통해 폐포가 만들어지는 것이 주된 폐포화 과정이지만 일부에서는 이미 생성된 폐포가 커지면서 구획화되어 새로운 폐포들이 만들어지는 방식도 보고되었다(Fig. 2). 특히 폐포화가 전적으로 출생 후에 이루어지는 쥐에서는 오히려 주로 이러한 방식으로 폐포화가 진행되는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 따라서 폐 발달이 완성된 이후에도 새로운 폐포가 생성될 가능성은 열려 있다고 생각할 수 있다.

2) 폐 모세혈관 리모델링

폐포의 수가 늘어남에 따라 폐의 모세혈관 성장도 비례하여 증가되어 폐 모세혈관 망이 광범위하게 확장된다. 폐포화와 폐

Table 1. The Changes in Pathology of Bronchopulmonary Dysplasia

'Old' BPD

- Altered inflation pattern of atelectasis and overinflation
- Severe airway epithelial lesions (hyperplasia, squamous metaplasia)
- Airway smooth muscle hyperplasia
- Extensive fibroproliferation
- Prominent vascular hypertensive lesions
- Decreased internal surface area and alveoli

'New' BPD

- Decreased, large and simplified alveoli (alveolar hypoplasia, decreased acinar complexity)
- Decreased, dysmorphic capillaries
- Variable interstitial fibroproliferation
- Less severe arterial/arteriolar vascular lesions
- Negligible airway epithelial lesions
- Variable airway smooth muscle hyperplasia

Fig. 1. Stages of lung development and chronology in human. The limit of viability at around 24th postmenstrual weeks corresponds to the appearance of first functional air-blood barriers. Quoted from Basic mechanisms of alveolarization. In: Steven H. Abman, ed. Bronchopulmonary Dysplasia. New York: informa healthcare, 2010:56-88.

Fig. 2. The successive steps of alveolarization. Quoted from Basic mechanisms of alveolarization. In: Steven H. Abman, ed. Bronchopulmonary Dysplasia. New York: informa healthcare, 2010:56-88.

모세혈관의 성장은 서로 맞물린 과정으로 폐 모세혈관 성장을 방해하면 폐포화도 정지된다. 인간의 경우 폐의 모세혈관 면적은 출생 후 성인기까지 35배 이상 증가된다. 혈관의 폐포화 과정에서 일차 또는 이차격벽 안의 미성숙한 두 개의 모세혈관 층은 서로 융합되어 단일 모세혈관 층으로 리모델링된다(Fig. 3). 이러한 폐 모세혈관 리모델링 과정은 격벽 내의 간질조직의 부피 감소와 섬유아세포의 세포자멸(apoptosis)을 통한 격벽의 두께 감소와 함께 이루어져 최종적으로 성숙한 성인 형태의 폐포구조를 만들어내게 된다¹³⁻¹⁵⁾.

3) 후기 폐포화 및 신폐포생성(neoalveolarization)

폐포화는 정상 폐 발달단계의 최종단계이지만 폐포화가 어느 시기까지 가능한지에 대해서는 아직 분명하게 알려져 있지 않다. 최근 연구에 따르면 대부분의 폐포화는 생후 18-24개월 경까지는 완료가 되는 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 하지만 일부 연구에 따르면 이미 정상 폐 발달과정의 폐포화가 종료된 이후의 소아는 물론 성인에서도 새로운 폐포의 생성 가능성이 있는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 이러한 후기 폐포화는 쥐, 마우스를 포함하여 rhesus 원숭이와 같은 일부 영장류에서도 관찰되는 바, 특정 종에서만 관찰되는 것이 아닌 일반적인 현상으로 생각할 수 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 쥐를 대상으로 한 실험적 연구에서 고농도의 부신피질호

르몬을 투여하면 폐 모세혈관의 때 이른 리모델링과 격벽형성 저해를 가져오지만 투여를 중지하면 다시 폐 모세혈관이 복층 구조로 회귀하면서 전체적으로 따라잡기 폐포화를 하는 것이 관찰되어, 폐 모세혈관의 리모델링 과정이 불가역적인 것이 아니라는 증거가 확보되게 되었다²⁰⁾. 이전까지의 학계의 일반적인 견해와는 달리 최근에는 새로운 폐포를 생성할 수 있는 능력은 성인이 되어서도 계속 유지될 수 있다고 생각되고 있다. 설치류나 인간에서 음식을 제한하면 폐포가 소실되는데 음식이 다시 제공되면 폐포가 재생되는 것이 관찰되고^{21,22)}, 기니픽이나 개를 높은 고도에서 키우면 폐포의 생성이 증가되는 것이 관찰되고^{23,24)}, 마우스에서 폐를 절제한 후 새로운 폐포가 보상적으로 생성되는 것이 관찰되면서 신피포생성(neoalveolarization)의 개념이 제시되고 있다²⁵⁾. 즉 성인의 폐도 산소요구도가 증가되는 경우에는 정상 폐 발달과정을 다시 가동시켜 새로운 폐포를 형성할 수 있다는 것이다.

4) 기관지폐형성이상과 폐포화

기관지폐형성이상과 관련된 폐 발달과정의 장애는 주로 소낭 형성 및 이차격벽형성 등 폐포화기의 초기단계에 발생한다. 기

Fig. 3. The process of secondary septa formation. (1) Appearance of secondary septal crest. (2) Elongation of secondary septa. (3) Established secondary septa without microvascular maturation. (4) Mature secondary septa with fused capillary vessels. Quoted from Basic mechanisms of alveolarization. In: Steven H. Abman, ed. Bronchopulmonary Dysplasia. New York: informa healthcare, 2010: 56-88.

관지폐형성이상의 치료적인 관점에서 이러한 폐포화기의 초기 단계가 정상적으로 진행 또는 복구될 수 있도록 하는 것이 치료 목표가 될 수 있겠다. 또한 후기 폐포화 및 신피포생성의 존재 가능성은 정상 폐 발달이 종료된 이후에도 기관지폐형성이상으로부터의 회복을 기대해볼 수 있는 근거가 될 수 있다.

3. 폐포화와 폐 간질세포

1) 격벽의 엘라스틴(elastin) 형성과 섬유아세포

발달과정 중에 있는 폐에는 크게 두 가지 종류의 간질세포들이 있다. 근섬유아세포(myofibroblast)와 지방섬유아세포(lipofibroblast)이다²⁶⁾. 지방섬유아세포는 뿔어나가는 격벽의 밑바닥 부위에 위치하고, 폐포면활성제 인지질의 합성을 위한 triglyceride를 공급하며, 폐포화 과정에 매우 중요한 매개체로 알려져 있는 retinoic acid (RA)의 공급처로 생각되고 있다^{27,28)}. 최근 인간의 폐에서도 지방섬유아세포의 존재가 증명되었다²⁹⁾. 근섬유아세포는 평활근 액틴(actin)을 발현하고 수축할 수 있는 능력을 가지고 있으며, 격벽에 있는 엘라스틴의 주된 공급처이다. 근섬유아세포는 발달 중인 이차융기(secondary crest)와 뿔어나가는 격벽의 맨 앞부분에 위치하며 면역염색을 하면 엘라스틴과 평활근 액틴에 동시에 염색이 된다^{30,31)}.

2) 엘라스틴 섬유형성과 폐포 중격형성

이차격벽 형성과정의 첫 단계인 폐포용기가 만들어지는 데에는 엘라스틴 섬유가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 일차격벽 내부에 엘라스틴 섬유가 축적되면 그 부위가 소낭 쪽으로 용기되게 되고 주변의 모세혈관들도 같이 들려져 올라오게 된다. 이차격벽이 소낭 쪽으로 자라나오는 과정에서 엘라스틴 섬유의 축적부위는 계속 자라나오는 이차격벽의 선두부에 위치하게 된다(Fig. 3)³⁰⁾. 폐포용기로부터 이차격벽이 뿔어나오게 하는 원동력은 폐포의 굽어진 부분을 달리는 엘라스틴 섬유에 가해지는 기계적인 스트레스에 의한 것으로 생각되고 있다³¹⁾. 격벽형성에 엘라스틴이 매우 중요한 역할을 한다는 실험적 증거들은 많은데, 엘라스틴 형성을 방해하거나 비정상적인 엘라스틴 섬유가 형성되는 경우에는 폐포의 격벽형성에 장애가 오는 것이 잘 알려져 있다³²⁻³⁴⁾. 또한 기관지폐형성이상 동물 모델에서는 폐포화 장애에 동반하여 엘라스틴의 형성장애와 비정상적인 엘라스틴 섬유배열도 관찰이 된다³⁵⁾. 이런 경우 엘라스틴 섬유는 정상적으로 이차격벽의 선두부에 위치하지 않고 소낭벽을 따라 매우 두껍고 구불구불하게 비정상적으로 배열이 되어 있는 모습

Fig. 4. The location of elastic fibers in the lung parenchyma. Left column shows thick and tortuous elastic fibers formed disorganized meshwork along the saccular wall of 14 day-old rat exposed to 60% oxygen. Right column shows normal location of elastic fibers at the secondary septal tips of 14 day-old rat raised in room air.

으로 관찰된다(Fig. 4).

3) 근섬유아세포의 분화와 이동의 조절

근섬유아세포는 이차격벽 형성에 매우 중요한 역할을 하는 엘라스틴의 공급처이기 때문에 폐포화 과정에 근섬유아세포의 분화 및 이동의 조절은 매우 중요하다. 근섬유아세포의 분화에 가장 중요한 매개체는 transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)으로 알려져 있다³⁶⁾. TGF- β 1 경로를 차단시키면 엘라스틴 형성 및 폐포화의 장애가 초래되는 것으로 알려져 있다³⁷⁾. 그러나 TGF- β 1 경로의 과도한 활성화 역시 폐 섬유화, 폐포화 장애 및 기관지폐형성 이상의 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있어 정상 폐포화 과정에서의 TGF- β 1의 역할은 매우 정교히 조절되고 있을 것으로 생각된다^{38,39)}. 근섬유아세포의 이동은 주로 platelet-derived growth factor A (PDGF-A)에 의해 조절되는데, PDGF-A는 주로 폐 상피세포로부터 분비가 되고 근섬유아세포는 이 PDGF-A에 대한 수용체를 소유하고 있다. 폐포화 이전단계에서 근섬유아세포는 장차 세기관지의 벽이 될 부위에 위치하고 있는데 이 PDGF-A는 일종의 화학친화물질(chemoattractant)로서 작용하여 근섬유아세포들을 폐포화가 이루어져야 할 소낭 부위로 이동시키는 역할을 하게 된다⁴⁰⁾. PDGF-A 경로가 차단되면 소낭 부위에 엘라스틴의 축적 및 이차격벽의 형성이 전혀 일어나지 않음을 관찰할 수 있다⁴⁰⁾. 그밖에 insulin-like growth factor I (IGF-I)과 fibroblast growth factors (FGFs) 등이 근섬유아세포의 분화 및 이동에 관여하는 것으로 알려져 있다⁴¹⁾.

4) Fibroblast growth factors (FGFs)

FGF들은 헤파린(heparin)과 결합하는 성장인자들 중의 하나

로서 폐 발달의 여러 단계에서 중요한 역할을 한다⁴²⁾. FGF2는 격벽에서의 엘라스틴 생성을 방해하고⁴³⁾, FGF18은 반대로 엘라스틴 생성을 촉진시키는 것으로 알려져 있다⁴⁴⁾. FGF7은 keratinocyte growth factor로도 알려져 있는데 간질세포에서만 분비되고 이에 대한 수용체는 상피세포만 소유하고 있다^{45,46)}. 따라서 FGF7은 폐에서 중간엽세포와 상피세포간의 상호작용에 관여할 것으로 생각되나 최근 연구에 따르면 폐의 모세혈관 망을 증식시킴으로써 폐포화에 영향을 주는 것으로 알려져 있다⁴⁷⁾.

4. 세포외 기질(extracellular matrix)과 폐포화

정상적으로 폐포화가 이루어지기 위해서는 엘라스틴 생성 외에도 세포외 기질(extracellular matrix, ECM), 즉 콜라겐(collagen), fibronectin, 라미닌(laminin)과 proteoglycan의 축적이 필요하다⁴⁸⁾. 이러한 ECM의 축적에도 근섬유아세포의 역할이 중요한 것으로 알려져 있다⁴⁹⁾. 또한 ECM 구성성분의 축적 뿐 아니라 ECM의 리모델링도 폐포화에 매우 중요한데, 이차격벽이 활발히 만들어지는 시기에 새롭게 형성된 콜라겐의 40%는 급속히 분해되어 소실된다⁵⁰⁾. 여기에는 matrix metalloproteinase 2 (MMP2)와 MMP14가 중요한 역할을 하는 것으로 보이는데 특히 MMP14는 세포 주변의 단백질을 용해에 있어 알려진 기능과 반응하는 기질의 종류가 다양하여 섬유아세포와 혈관내피세포의 이동 경로 상의 ECM 통과에 중요한 역할을 할 것으로 보인다^{50,51)}.

5. 중간엽-상피세포간 상호작용과 폐포화

1) 폐포상피세포 분화와 폐포화

전체 폐 발달과정에 있어 중간엽 세포들은 paracrine 방식으로 주변의 상피세포들에 영향을 미친다⁵²⁾. 많은 실험적 연구에

서 제 1형 및 제 2형 폐포상피세포의 분화를 방해하였을 때, 폐포화가 저해되는 소견이 관찰되었다⁵³⁻⁵⁵. 폐포상피세포는 본격적인 폐포화가 시작되기 이전에 이미 분화가 완료되지만 이 과정이 제대로 되지 않았을 경우에는 그 다음 과정인 폐포화가 정상적으로 진행되지 않는다는 의미로, 일련의 폐 발달단계에서 한 단계의 완료가 다음 단계로의 진행에 하나의 조건으로 작용한다고 생각할 수 있다.

2) 폐포상피세포의 분화와 성숙에 관여하는 중간엽 매개체
제 2형 폐포상피세포의 증식, 분화 및 성숙에 관여하는 중요한 중간엽 매개체 중의 하나가 FGF7이다⁵⁶. FGF7은 부신피질호르몬의 제 2형 폐포상피세포 성숙효과를 매개하고⁵⁷, 여러 가지 손상으로부터 폐포상피세포를 방어하는 역할도 하는 것으로 알려져 있다⁵⁸. 그밖에 leptin, neuregulin 1 β 도 부신피질호르몬의 제 2형 폐포상피세포 성숙효과를 매개하는 것으로 알려졌다^{59,60}.

3) 중간엽-상피세포간 상호작용의 방향성

PDFG-A와 IGF-I은 상피세포에서 분비되어 근섬유아세포의 분화와 이동을 조절한다. 또한 제 2형 폐포상피세포에서 분비되는 prostaglandin E2와 parathyroid hormone-related protein (PTHrP)은 지방섬유아세포에 영향을 준다. 이 매개체들이 지방섬유아세포에 도달하면 지방섬유아세포는 leptin을 분비하여 폐포상피세포에서의 폐표면활성제의 분비를 촉진시킨다⁶¹. 이러한 지방섬유아세포와 제 2형 폐포상피세포 간의 양성 피드백 관계로 보아 중간엽-상피세포간의 상호작용은 일방적이 아닌 쌍방향성이라고 생각할 수 있다.

6. 상피-혈관내피세포간 상호작용과 폐포화

1) Vascular endothelial growth factor 신호전달체계 및 혈관생성과 폐포화

폐포발달의 정지 소견은 거의 항상 폐혈관의 비정상적인 성장 또는 성장정지 소견과 동반되고, 이런 경우 대부분 vascular endothelial growth factor (VEGF)와 이에 대한 수용체인 VEGFR1의 발현이 감소되어 있다⁶². VEGF가 폐에서의 혈관형성 및 폐포화에 매우 중요한 역할을 한다는 사실은 이미 여러 연구들을 통해 잘 알려져 있다⁶³. 폐에서 VEGF의 주된 공급처는 제 2형 폐포상피세포로 생각되고 있는데⁶⁴, 제 2형 폐포상피세포에서 분비되는 VEGF, 그 중에서도 특히 188 isoform이 폐의

혈관형성에 중추적인 역할을 하고, 따라서 폐포화에도 중요한 역할을 한다. 그런데 특이한 점은 VEGF의 공급처인 제 2형 폐포상피세포와 혈관내피세포 사이의 거리가 가깝지 않다는 것이다. 한 연구에 따르면 섬유아세포가 제 2형 폐포상피세포와 혈관내피세포를 연결하면서 이 두 세포들 간의 매개체 교환을 중재하는 것으로 보인다고 한다⁶⁵.

2) 그 외의 혈관형성 촉진인자와 억제인자

Angiopoietin 1 (Ang-1)은 모세혈관의 성숙과 유지에 관여한다⁶⁶. 이와는 반대로 Ang-2와 endostatin은 혈관형성을 저해한다^{67,68}. 이 매개체들과 기관지폐형성이상의 연관성은 잘 알려져 있다^{62,69-71}. 또 다른 혈관형성 억제인자인 endothelial monocyte-activating polypeptide II (EMAP II)도 발달 중인 폐의 혈관형성을 저해하고 제 2형 폐포상피세포의 분화를 촉진시키는 것으로 알려져 있다⁷². EMAP II는 이차격벽의 모세혈관들이 융합될 때 혈관의 생성을 억제하는 것으로 알려져 있고, 때이른 폐포화 정지와와의 연관성이 보고되어 있으며, 인간의 기관지폐형성이상이나 기관지폐형성이상 유인원 모델에서 그 발현이 증가되어 있음이 보고되었다^{73,74}. 결국 정상적인 폐발달을 위해서는 이러한 혈관형성 촉진인자와 억제인자간에 균형이 이루어져야 하고 이러한 균형이 깨지는 경우 정상적인 혈관형성 및 폐포화가 저해되는 것으로 생각할 수 있다. 폐포화 과정에 있어서 세포간 또한 세포와 세포의 간질간 상호작용 및 이와 연관된 매개물질들이 Fig. 5에 도식화되어 있다.

7. 기계적인 자극과 폐포화

1) Sheep 태아에서의 폐의 팽창과 폐포화

폐포화가 이미 출생 전에 진행되는 양(sheep)을 대상으로 한 실험적 연구들에서 발달과정 중의 폐의 상피세포에서 분비되는 액체에 의해 폐가 팽창되는 것이 폐포의 발달에 매우 중요하다는 사실이 알려졌다⁷⁵. 기관(trachea)를 묶어 분비된 액체가 폐에 차도록 하여 폐를 팽창시키면 엘라스틴의 생성이 증가되고 폐포화가 촉진되고 반대로 액체를 배액시키면 엘라스틴의 생성이 감소되고 폐포화도 저해된다⁷⁶. 폐의 팽창은 제 1형 폐포상피세포의 분화도 촉진시켰다⁷⁷. 이러한 폐의 팽창에 의한 폐포화 촉진효과와 관련된 인자들을 찾기 위한 연구가 진행되었는데 기존에 잘 알려진 VEGF와 TGF- β 1이 관여되는 것으로 알려졌다⁷⁸, 그 외에 vitamin D3-upregulated protein 1 (VDUP1)과 thrombospondin-1 (TSP-1)도 연관이 있는 것으로 보고되었다^{79,80}.

Fig. 5. Comprehensive view of cell-cell and cell-extracellular matrix interactions and their mediators during the alveolarization. Quoted from Basic mechanisms of alveolarization. In: Steven H. Abman, ed. Bronchopulmonary Dysplasia. New York: informa healthcare, 2010: 56-88.

2) 호흡을 하는 상태에서의 기계적인 힘과 폐포화

호흡을 하는 상태에서 폐에 가해지는 기계적인 힘을 평가하기는 기술적으로 어렵고 따라서 이것이 폐포화에 미치는 영향에 대한 연구도 별로 되어 있지 않다. 그러나 조산아들은 출생 후 많은 경우 기계환기기에 노출이 되어있고 이 때 가해지는 압력은 폐 손상의 중요한 요소로 인식되고 있다. 그러나 어느 정도의 기계적인 자극은 폐 발달을 촉진시키는 효과가 있는 것으로 보이는데, 일부 실험적 연구에서 폐 세포들에 호흡주기와 유사하게 지속적인 신장-이완 자극을 주었을 때 VEGF의 발현이 증가되었다⁸¹⁾. 또한 기계적인 자극이 배양된 폐의 섬유아세포에서 제 1형 콜라겐의 발현을 증가시켰다는 보고도 있다⁸²⁾. 그밖에 배양된 제 2형 폐포상피세포를 잡아당겼을 때 PTHrP 생성의 증가가 관찰되었고, 배양된 섬유아세포를 잡아당겼을 때 PTHrP에 대한 반응성의 증가가 관찰되었다⁸³⁾. 이는 잡아당기는 기계적인 자극이 PTHrP 신호전달체계를 활성화시킨다는 증거로 생각된다.

8. Retinoic acid

RA는 비타민 A로부터 생성되고 여러 종류의 수용체와 결합하여 발달 및 항상성 유지와 관련된 수많은 종류의 유전자의 발현을 조절한다⁸⁴⁾. 발달 중인 폐에는 많은 양의 비타민 A가 retinyl ester의 형태로 지방섬유아세포에 보관이 되어 있는데 출

생 전후가 되면 이 retinyl ester는 유리되어 나와 RA로 전환된다⁸⁵⁾. RA 신호전달체계가 폐포화에 매우 중요한 역할을 한다는 증거는 매우 많다. 비타민 A의 결핍은 폐포의 표면적을 감소시키고 RA의 투여는 쥐에서 출생 후의 폐포 형성을 촉진시켰고 dexamethasone과 과산소에 의한 폐포화 저해를 완화시켰다⁸⁶⁾. RA는 또한 엘라스틴의 합성을 증가시키고⁸⁷⁾, 근섬유아세포의 증식, 분화 및 이동에도 관여하는 것으로 알려져 있다⁸⁸⁾. 그러나 이러한 실험 결과들은 대부분 설치류를 대상으로 연구된 것이고 실제 임상류인 원숭이를 대상으로 한 실험에서는 비록 RA가 엘라스틴의 생성을 증가시키기는 했지만 기계환기에 의한 폐포화와 혈관생성의 저해를 복구시키지는 못하여 추가적인 연구가 필요한 상태이다⁸⁹⁾.

9. 호르몬과 폐포화

1) 부신피질호르몬

부신피질호르몬은 새로운 격벽이 자라나오는 것을 저해하고, 섬유아세포의 증식을 감소시키며, 제 2형 폐포상피세포의 제 1형 폐포상피세포로의 분화를 방해하고, 폐포벽 두께 감소와 모세혈관의 융합을 가속화시켜 결국 폐포화를 때이르게 종료시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다⁹⁰⁾. 그러나 이러한 작용의 구체적인 기전에 대해서는 일부 연구들에서 보고가 있었지만 아

직 잘 알려져 있지 않다. 부신피질호르몬은 이렇게 전반적으로 폐포화를 저해하는 효과가 있는 것으로 생각되지만 출생 전에는 오히려 부신피질호르몬 신호전달체계가 정상 소낭 및 폐포 발달을 위해 필요하다는 보고도 있다⁹¹⁾. 설치류를 대상으로 한 여러 동물실험 결과들을 종합해보면 부신피질호르몬의 생리적인 기능은 폐포화의 최종 마무리 단계를 조절하는 것으로 보이는데 여러 연구들에서 보고되는 부신피질호르몬의 폐포화 저해효과는 폐 발달단계에서 정상적으로 부신피질호르몬이 작용하는 시기 이외의 시점에 부신피질호르몬이 투여가 되었기 때문일 것으로 생각된다.

2) 그 외의 호르몬들

쥐를 대상으로 한 실험연구에서 갑상선 호르몬은 폐포 중격 형성 속도를 향상시키고 새로운 폐포의 생성을 증가시켰다⁹²⁾. 성장호르몬은 특히 말단비대증 환자들에서 폐용적의 증가가 관찰되어 폐포화에 대한 긍정적인 영향을 예상하였으나 쥐를 대상으로 한 실험연구에서는 성장호르몬의 투여가 신체크기 증가에 비례하는 정도만의 폐포면적 증가를 일으킬 뿐이었다^{93,94)}. 그러나 후기 폐포화와 신폐포생성에 성장호르몬이 작용할 가능성은 배제할 수 없을 것으로 생각된다.

10. 폐포화 장애를 초래하는 인자들

1) 출생 전 염증

조산 양을 대상으로 한 실험연구에서 양막강 내로 내독소를 주입한지 7일 이내에 말초에 위치한 소낭과 폐포들의 수가 줄고 크기가 커지는 소견, 즉 폐포화 정지 소견이 관찰된다⁹⁵⁾. 이러한 폐포화 정지소견은 조산으로 출생시키기 28일 전부터 지속적으로 내독소를 양막강 내로 투여한 경우에도 관찰된다⁹⁶⁾. 이렇게 태아 양에서 출생 전 염증으로 인해 초래되는 폐의 형태학적 소견은 인간의 경한 기관지폐형성이상의 병리학적 소견과 유사하다⁹⁵⁾. 그렇지만 연구에 따라 상이한 결과들이 보고되는 것으로 보아 출생 전 염증이 폐 발달에 미치는 영향은 폐 발달단계 중 염증이 가해진 시점, 염증반응의 크기, 염증에 노출된 기간, 동물에 따른 폐 성장 속도의 차이에 따라 다양하게 나타나는 것으로 생각된다. 그러나 태아기의 폐의 염증은 염증의 원인과 상관 없이 인간의 새로운 유형의 기관지폐형성이상에서 보이는 주된 병리소견인 비정상적인 폐포화를 초래한다는 사실은 분명한 것으로 보인다.

2) 과산소

신생 마우스나 쥐를 높은 농도의 산소에 노출을 시키면 폐포화가 저해되는 소견을 관찰할 수 있는데, 이는 가장 대표적인 기관지폐형성이상의 동물모델로 널리 사용되고 있다⁹⁷⁾. 과산소에 의한 폐포화 저해는 활성산소의 생성과 이로 인한 염증반응에 의해 발생할 것으로 생각되나 폐포화가 저해되는 구체적인 기전에 대해서는 아직 확실히 알려져 있지 않다. 그렇지만 쥐의 폐에서 분비한 섬유아세포를 과산소에 노출시키면 이차격벽 형에 중요한 엘라스틴의 생성이 감소되고⁹⁸⁾, 신생 마우스를 과산소에 노출시키면 TGF- β 1의 발현을 증가시키고 근섬유아세포로의 과도한 분화가 유발되는 것으로 알려져 있다⁹⁹⁾. 또한 과산소에 노출된 신생 쥐에서 폐포화와 관련된 중요한 성장인자 중의 하나로 알려진 FGF18이 현저히 감소되어 있다는 보고도 있었다¹⁰⁰⁾. 폐포화와 맞물려 있는 폐 모세혈관 형성에 주된 역할을 하는 VEGF 신호전달체계도 과산소에 의해 억제된다는 것은 잘 알려진 사실이다¹⁰¹⁾.

3) 기계환기

생리적인 수준의 폐의 팽창이나 기계적 자극은 정상적인 폐포발달을 촉진시키지만 기계환기 시 가해지는 과도한 압력 또는 용적은 폐손상을 유발할 수 있다. 기계환기는 발달 중인 폐 조직 및 세포에 직접적인 물리적 손상을 입힐 수 있고 이차적으로 조직 손상에 따른 염증반응을 초래함으로써 폐포화 과정을 방해할 수도 있다. 신생 마우스를 대상으로 한 한 실험연구에서는 기계환기가 엘라스틴의 생성을 저하시키고 폐포화를 정지시키는 것으로 보고하고 있다¹⁰²⁾.

4) 출생 후 감염 및 염증

출생 후의 감염 및 염증도 출생 전 염증과 마찬가지로 아직 폐포화가 완료되기 이전이라면 폐포화에 부정적인 영향을 줄 것으로 생각된다. 출생 후의 염증은 감염에 의해 발생할 수도 있지만 기계환기나 과산소에 의해서도 유발될 수 있다. 인간에서 출생 후의 감염 및 염증이 기관지폐형성이상의 발생을 증가시킨다는 임상연구 결과들은 이미 많이 보고되어 있다¹⁰³⁾. 현재 기관지폐형성이상이 가장 많이 발생하는 군은 폐 발달 단계에서 본격적인 폐포화가 시작되기 이전인 후기 세관기부터 초기 소낭기에 태어난 조산아들이기 때문에 이 때 가해지는 감염 및 염증은 정상적인 폐포화에 부정적인 영향을 줄 것으로 생각된다. 이러한 출생 후의 염증은 염증성 사이토카인의 분비를 통해 발달 중인 폐 조직 내로 각종 염증세포를 모이게 하여 조직손상을 유발하

고 정상적인 폐 발달에 필요한 각종 신호전달체계를 교란시켜 비정상적인 폐 발달을 초래한다¹⁰⁴⁾.

결론

새로운 유형의 기관지폐형성이상의 가장 큰 병리학적 특징은 폐포화 저해 또는 정지이다. 기관지폐형성이상이라는 질환은 폐 발달 단계의 후기 세관기 및 초기 소낭기에 태어난 조산아가 출생 전 염증, 과산소, 기계환기, 출생 후 감염 및 염증 등의 해로운 자극으로 인해 매우 복잡하고 정교한 폐의 정상적인 발달 과정, 특히 폐포화 과정이 와해되어 발생하는 일종의 폐 발달장애라고 생각할 수 있다. 정상적인 폐포화 과정이 매우 복잡하고 정교하다 보니 아직 각각의 해로운 자극에 의해 영향을 받는 구체적인 폐포화 과정이 무엇인지 알아내기란 무척 어렵다. 따라서 여러 해로운 자극 하에서 정상 폐포화를 유지 및 복구시키기 위한 방법도 아직 모르는 상태이다. 그러나 최근의 많은 연구결과들은 정상 폐포화 과정 및 이런 과정이 와해되는 기전에 대한 수많은 지식들을 제공하고 있고, 이런 지식의 축적을 통해 기관지폐형성 이상에 대한 새로운 치료법의 개발도 가능할 것으로 생각된다.

References

- Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-7.
- Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
- Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984;129: 607-13.
- Zeltner TB, Caduff JH, Gehr P, Pfenninger J, Burri PH. The postnatal development and growth of the human lung. I. Morphometry. *Respir Physiol* 1987;67:247-67.
- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
- Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
- Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Knudsen L, Voigt M, Wahlers T, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:120-4.
- DiMaio M, Gil J, Ciurea D, Kattan M. Structural maturation of the human fetal lung: a morphometric study of the development of air-blood barriers. *Pediatr Res* 1989;26:88-93.
- Amy RW, Bowes D, Burri PH, Haines J, Thurlbeck WM. Postnatal growth of the mouse lung. *J Anat* 1977;124:131-51.
- Metzger RJ, Klein OD, Martin GR, Krasnow MA. The branching programme of mouse lung development. *Nature* 2008;453:745-50.
- Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: MacDonald JA, editor. *Lung growth and development*. New York: Marcel Dekker, 1997:1-35.
- Massaro GD, Massaro D. Postnatal lung growth: evidence that the gas-exchange region grows fastest at the periphery. *Am J Physiol* 1993;265:L319-22.
- Zeltner TB, Burri PH. The postnatal development and growth of the human lung. II. Morphology. *Respir Physiol* 1987;67:269-82.
- Schittny JC, Djonov V, Fine A, Burri PH. Programmed cell death contributes to postnatal lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:786-93.
- Bruce MC, Honaker CE, Cross RJ. Lung fibroblasts undergo apoptosis following alveolarization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20: 228-36.
- Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development - alveolar formation and growth. *Biol Neonate* 2006;89:313-22.
- Wood JP, Kolassa JE, McBride JT. Changes in alveolar septal border lengths with postnatal lung growth. *Am J Physiol* 1998;275: L1157-63.
- Mund SI, Stämpfli M, Schittny JC. Developmental alveolarization of the mouse lung. *Dev Dyn* 2008;237:2108-16.
- Hyde DM, Blozis SA, Avdalovic MV, Putney LF, Dettorre R, Quesenberry NJ, et al. Alveoli increase in number but not size from birth to adulthood in rhesus monkeys. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L570-9.
- Tschanz SA, Makanya AN, Haenni B, Burri PH. Effects of neonatal high-dose short-term glucocorticoid treatment on the lung: a morphologic and morphometric study in the rat. *Pediatr Res* 2003;53: 72-80.
- Massaro GD, Radaeva S, Clerch LB, Massaro D. Lung alveoli: endogenous programmed destruction and regeneration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L305-9.
- Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:748-52.
- Hsia CC, Carbayo JJ, Yan X, Bellotto DJ. Enhanced alveolar growth and remodeling in Guinea pigs raised at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;147:105-15.
- Hsia CC, Johnson RL Jr, McDonough P, Dane DM, Hurst MD, Fehmel JL, et al. Residence at 3,800-m altitude for 5 mo in growing dogs enhances lung diffusing capacity for oxygen that persists at least 2.5 years. *J Appl Physiol* 2007;102:1448-55.
- Foster DJ, Yan X, Bellotto DJ, Moe OW, Hagler HK, Estrera AS, et al. Expression of epidermal growth factor and surfactant proteins during postnatal and compensatory lung growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L981-90.
- Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol* 1999;277:C1-9.
- Vaccaro C, Brody JS. Ultrastructure of developing alveoli. I. The

- role of the interstitial fibroblast. *Anat Rec* 1978;192:467-79.
- 28) Torday J, Hua J, Slavin R. Metabolism and fate of neutral lipids of fetal lung fibroblast origin. *Biochim Biophys Acta* 1995;1254:198-206.
 - 29) Rehan VK, Sugano S, Wang Y, Santos J, Romero S, Dasgupta C, et al. Evidence for the presence of lipofibroblasts in human lung. *Exp Lung Res* 2006;32:379-93.
 - 30) Nakamura Y, Fukuda S, Hashimoto T. Pulmonary elastic fibers in normal human development and in pathological conditions. *Pediatr Pathol* 1990;10:689-706.
 - 31) ad hoc Statement Committee, American Thoracic Society. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:319-43.
 - 32) Wendel DP, Taylor DG, Albertine KH, Keating MT, Li DY. Impaired distal airway development in mice lacking elastin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:320-6.
 - 33) Mäki JM, Sormunen R, Lippo S, Kaarteenaho-Wiik R, Soininen R, Myllyharju J. Lysyl oxidase is essential for normal development and function of the respiratory system and for the integrity of elastic and collagen fibers in various tissues. *Am J Pathol* 2005;167:927-36.
 - 34) McLaughlin PJ, Chen Q, Horiguchi M, Starcher BC, Stanton JB, Broekelmann TJ, et al. Targeted disruption of fibulin-4 abolishes elastogenesis and causes perinatal lethality in mice. *Mol Cell Biol* 2006;26:1700-9.
 - 35) Bland RD, Xu L, Ertsey R, Rabinovitch M, Albertine KH, Wynn KA, et al. Dysregulation of pulmonary elastin synthesis and assembly in preterm lambs with chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1370-84.
 - 36) Hashimoto S, Gon Y, Takeshita I, Matsumoto K, Maruoka S, Horie T. Transforming growth factor-beta1 induces phenotypic modulation of human lung fibroblasts to myofibroblast through a c-Jun-NH2-terminal kinase-dependent pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:152-7.
 - 37) Chen H, Sun J, Buckley S, Chen C, Warburton D, Wang XF, et al. Abnormal mouse lung alveolarization caused by Smad3 deficiency is a developmental antecedent of centrilobular emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L683-91.
 - 38) Sime PJ, O'Reilly KM. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment. *Clin Immunol* 2001;99:308-19.
 - 39) Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease. *Chest* 2004;125:754-65.
 - 40) Lindahl P, Karlsson L, Hellström M, Gebre-Medhin S, Willetts K, Heath JK, et al. Alveogenesis failure in PDGF-A-deficient mice is coupled to lack of distal spreading of alveolar smooth muscle cell progenitors during lung development. *Development* 1997;124:3943-53.
 - 41) Chetty A, Faber S, Nielsen HC. Epithelial-mesenchymal interaction and insulin-like growth factors in hyperoxic lung injury. *Exp Lung Res* 1999;25:701-18.
 - 42) Warburton D, Belluscio S. The molecular genetics of lung morphogenesis and injury repair. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S283-7.
 - 43) Rich CB, Fontanilla MR, Nugent M, Foster JA. Basic fibroblast growth factor decreases elastin gene transcription through an AP1/cAMP-response element hybrid site in the distal promoter. *J Biol Chem* 1999;274:33433-9.
 - 44) Chailley-Heu B, Boucherat O, Barlier-Mur AM, Bourbon JR. FGF-18 is upregulated in the postnatal rat lung and enhances elastogenesis in myofibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L43-51.
 - 45) Aaronson SA, Bottaro DP, Miki T, Ron D, Finch PW, Fleming TP, et al. Keratinocyte growth factor. A fibroblast growth factor family member with unusual target cell specificity. *Ann N Y Acad Sci* 1991;638:62-77.
 - 46) Orr-Urtreger A, Bedford MT, Burakova T, Arman E, Zimmer Y, Yayon A, et al. Developmental localization of the splicing alternatives of fibroblast growth factor receptor-2 (FGFR2). *Dev Biol* 1993;158:475-86.
 - 47) Padela S, Yi M, Cabacungan J, Shek S, Belcastro R, Masood A, et al. A critical role for fibroblast growth factor-7 during early alveolar formation in the neonatal rat. *Pediatr Res* 2008;63:232-8.
 - 48) Mariani TJ, Reed JJ, Shapiro SD. Expression profiling of the developing mouse lung: insights into the establishment of the extracellular matrix. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:541-8.
 - 49) Kaarteenaho-Wiik R, Pääkkö P, Herva R, Risteli J, Soini Y. Type I and III collagen protein precursors and mRNA in the developing human lung. *J Pathol* 2004;203:567-74.
 - 50) Arden MG, Adamson IY. Collagen degradation during postnatal lung growth in rats. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:95-101.
 - 51) Barbolina MV, Stack MS. Membrane type 1-matrix metalloproteinase: substrate diversity in pericellular proteolysis. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:24-33.
 - 52) Shannon JM, Hyatt BA. Epithelial-mesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol* 2004;66:625-45.
 - 53) Liu C, Ikegami M, Stahlman MT, Dey CR, Whitsett JA. Inhibition of alveolarization and altered pulmonary mechanics in mice expressing GATA-6. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L1246-54.
 - 54) Chen H, Zhuang F, Liu YH, Xu B, Del Moral P, Deng W, et al. TGF-beta receptor II in epithelia versus mesenchyme plays distinct roles in the developing lung. *Eur Respir J* 2008;32:285-95.
 - 55) Ramirez MI, Millien G, Hinds A, Cao Y, Seldin DC, Williams MC. T1alpha, a lung type I cell differentiation gene, is required for normal lung cell proliferation and alveolus formation at birth. *Dev Biol* 2003;256:61-72.
 - 56) Mason RJ, Lewis MC, Edeen KE, McCormick-Shannon K, Nielsen LD, Shannon JM. Maintenance of surfactant protein A and D secretion by rat alveolar type II cells in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L249-58.
 - 57) Deimling J, Thompson K, Tseu I, Wang J, Keijzer R, Tanswell AK, et al. Mesenchymal maintenance of distal epithelial cell phenotype during late fetal lung development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L725-41.
 - 58) Ray P. Protection of epithelial cells by keratinocyte growth factor

- signaling. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:221-5.
- 59) Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L405-10.
 - 60) Dammann CE, Nielsen HC, Carraway KL 3rd. Role of neuregulin-1 beta in the developing lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1711-6.
 - 61) Torday JS, Torres E, Rehan VK. The role of fibroblast transdifferentiation in lung epithelial cell proliferation, differentiation, and repair in vitro. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003;22:189-207.
 - 62) Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1971-80.
 - 63) Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol* 2005;67:623-61.
 - 64) Acarregui MJ, Penisten ST, Goss KL, Ramirez K, Snyder JM. Vascular endothelial growth factor gene expression in human fetal lung in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:14-23.
 - 65) Sirianni FE, Chu FS, Walker DC. Human alveolar wall fibroblasts directly link epithelial type 2 cells to capillary endothelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1532-7.
 - 66) Makinde T, Agrawal DK. Intra and extravascular transmembrane signalling of angiotensin-1-Tie2 receptor in health and disease. *J Cell Mol Med* 2008;12:810-28.
 - 67) Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277:55-60.
 - 68) Abdollahi A, Hahnfeldt P, Maercker C, Gröne HJ, Debus J, Ansorge W, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network. *Mol Cell* 2004;13:649-63.
 - 69) Maniscalco WM, Watkins RH, Pryhuber GS, Bhatt A, Shea C, Huyck H. Angiogenic factors and alveolar vasculature: development and alterations by injury in very premature baboons. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L811-23.
 - 70) Janér J, Andersson S, Haglund C, Lassus P. Pulmonary endostatin perinatally and in lung injury of the newborn infant. *Pediatrics* 2007; 119:e241-6
 - 71) Aghai ZH, Faqiri S, Saslow JG, Nakhla T, Farhath S, Kumar A, et al. Angiopoietin 2 concentrations in infants developing bronchopulmonary dysplasia: attenuation by dexamethasone. *J Perinatol* 2008;28:149-55.
 - 72) Schwarz MA, Zhang F, Gebb S, Starnes V, Warburton D. Endothelial monocyte activating polypeptide II inhibits lung neovascularization and airway epithelial morphogenesis. *Mech Dev* 2000;95:123-32.
 - 73) Schwarz MA, Wan Z, Liu J, Lee MK. Epithelial-mesenchymal interactions are linked to neovascularization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:784-92.
 - 74) Quintos-Alagheband ML, White CW, Schwarz MA. Potential role for antiangiogenic proteins in the evolution of bronchopulmonary dysplasia. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:137-45.
 - 75) Moessinger AC, Harding R, Adamson TM, Singh M, Kiu GT. Role of lung fluid volume in growth and maturation of the fetal sheep lung. *J Clin Invest* 1990;86:1270-7.
 - 76) Joyce BJ, Wallace MJ, Pierce RA, Harding R, Hooper SB. Sustained changes in lung expansion alter tropoelastin mRNA levels and elastin content in fetal sheep lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L643-9.
 - 77) Flecknoe SJ, Wallace MJ, Harding R, Hooper SB. Determination of alveolar epithelial cell phenotypes in fetal sheep: evidence for the involvement of basal lung expansion. *J Physiol* 2002;542:245-53.
 - 78) Wallace MJ, Thiel AM, Lines AM, Polglase GR, Sozo F, Hooper SB. Role of platelet-derived growth factor-B, vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor-II, mitogen-activated protein kinase and transforming growth factor-beta1 in expansion-induced lung growth in fetal sheep. *Reprod Fertil Dev* 2006;18: 655-65.
 - 79) Sozo F, Wallace MJ, Zahra VA, Filby CE, Hooper SB. Gene expression profiling during increased fetal lung expansion identifies genes likely to regulate development of the distal airways. *Physiol Genomics* 2006; 24:105-13.
 - 80) Sozo F, Hooper SB, Wallace MJ. Thrombospondin-1 expression and localization in the developing ovine lung. *J Physiol* 2007;584:625-35.
 - 81) Muratore CS, Nguyen HT, Ziegler MM, Wilson JM. Stretch-induced upregulation of VEGF gene expression in murine pulmonary culture: a role for angiogenesis in lung development. *J Pediatr Surg* 2000;35: 906-12.
 - 82) Breen EC. Mechanical strain increases type I collagen expression in pulmonary fibroblasts in vitro. *J Appl Physiol* 2000;88:203-9.
 - 83) Torday JS, Sanchez-Esteban J, Rubin LP. Paracrine mediators of mechanotransduction in lung development. *Am J Med Sci* 1998;316: 205-8.
 - 84) Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene* 2004;328:1-16
 - 85) Dirami G, Massaro GD, Clerch LB, Ryan US, Reczek PR, Massaro D. Lung retinol storing cells synthesize and secrete retinoic acid, an inducer of alveolus formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L249-56.
 - 86) Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol* 1996; 270:L305-10.
 - 87) McGowan SE, Doro MM, Jackson SK. Endogenous retinoids increase perinatal elastin gene expression in rat lung fibroblasts and fetal explants. *Am J Physiol* 1997;273:L410-6.
 - 88) Kim C, Nielsen HC. Hoxa-5 in mouse developing lung: cell-specific expression and retinoic acid regulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L863-71.
 - 89) Pierce RA, Joyce B, Officer S, Heintz C, Moore C, McCurnin D, et al. Retinoids increase lung elastin expression but fail to alter morphology or angiogenesis genes in premature ventilated baboons. *Pediatr Res* 2007;61:703-9.
 - 90) Roth-Kleiner M, Berger TM, Tarek MR, Burri PH, Schittny JC.

- Neonatal dexamethasone induces premature microvascular maturation of the alveolar capillary network. *Dev Dyn* 2005;233:1261-71.
- 91) Nemati B, Atmodjo W, Gagnon S, Humes D, McKelvie C, Kaplan F, et al. Glucocorticoid receptor disruption delays structural maturation in the lungs of newborn mice. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:125-33.
 - 92) Massaro D, Teich N, Massaro GD. Postnatal development of pulmonary alveoli: modulation in rats by thyroid hormones. *Am J Physiol* 1986;250:R51-5.
 - 93) García-Río F, Pino JM, Díez JJ, Ruíz A, Villasante C, Villamor J. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:852-7.
 - 94) Bartlett D Jr. Postnatal growth of the mammalian lung: influence of excess growth hormone. *Respir Physiol* 1971;12:297-304.
 - 95) Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Brennan S, Sly PD. Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res* 2000;48:782-8.
 - 96) Moss TJ, Newnham JP, Willett KE, Kramer BW, Jobe AH, Ikegami M. Early gestational intra-amniotic endotoxin: lung function, surfactant, and morphometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:805-11.
 - 97) Bonikos DS, Bensch KG, Northway WH Jr. Oxygen toxicity in the newborn. The effect of chronic continuous 100 percent oxygen exposure on the lungs of newborn mice. *Am J Pathol* 1976;85:623-50.
 - 98) Bruce MC, Honaker CE. Transcriptional regulation of tropoelastin expression in rat lung fibroblasts: changes with age and hyperoxia. *Am J Physiol* 1998;274:L940-50.
 - 99) Alejandre-Alcázar MA, Kwapiszewska G, Reiss I, Amaric OV, Marsh LM, Sevilla-Pérez J, et al. Hyperoxia modulates TGF-beta/BMP signaling in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L537-49.
 - 100) Lopez E, Boucherat O, Franco-Montoya ML, Bourbon JR, Delacourt C, Jarreau PH. Nitric oxide donor restores lung growth factor and receptor expression in hyperoxia-exposed rat pups. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:738-45.
 - 101) Hosford GE, Olson DM. Effects of hyperoxia on VEGF, its receptors, and HIF-2alpha in the newborn rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L161-8.
 - 102) Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, Xu L, Jacobson BE, Jiang S, et al. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:L3-14.
 - 103) Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:354-62.
 - 104) Speer CP. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2006;26 Suppl 1:S57-62.