

단핵구 기능 수행에서의 CD29(β 1-integrins) 조절 역할

김병훈 · 조재열*

강원대학교 BT특성화 학부대학 생명공학부
(Received November 19, 2007; Revised December 24, 2007)

Regulatory Role of CD29 (β 1-integrins) in Monocytic Cell Functions

Byung Hun Kim and Jae Youl Cho*

School of Bioscience and Biotechnology, and Institute of Bioscience and Biotechnology,
Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

Abstract — CD29 (β 1-integrins) is one of major adhesion molecules involved in regulating cell adhesion, migration and morphological changes. In this study, we investigated the regulatory role of CD29 in monocytic functions using monocytic cell line U937 cells. CD29 was found to be one of highly expressed membrane proteins in U937 cells, according to flow cytometric analysis. The activation of CD29 by agonistic antibody MEM101A and extracellular matrix protein (ECM) fibronectin strongly induced cell-cell and cell-fibronectin adhesions. However, blocking antibodies to CD98 and CD147 showed different inhibitory features in these two adhesion events. Furthermore, U0126, an ERK inhibitor, only blocked cell-cell adhesion but not cell-fibronectin adhesion, indicating that cell-cell or cell-fibronectin adhesion events may be regulated by different molecular mechanisms. Meanwhile, CD29 activation also enhanced ROS generation but not phagocytic ability, and similarly radical scavenger N-acetyl-L-cysteine strongly blocked CD29-mediated cell-cell adhesion, implying that ROS may play a critical role in up-regulating cell-cell adhesion. Therefore, our data suggest that the activation of CD29 may be critically involved in regulating monocytic cell-mediated cell-cell adhesion and ROS generation.

Keywords □ CD29 (β 1-integrins), monocytes, cell adhesion, ROS generation, phagocytosis

식균 세포(phagocytes)들은 백혈구 중 약 6%를 차지하며, 면역계를 구성하는 중요한 세포집단이다.¹⁾ 이들 세포의 주요 기능은 세균이나 바이러스 감염세포 및 종양세포들을 제거하기 위한 대표적 내재성 면역반응(innate immunity)인 식균작용(phagocytosis)으로 알려져 있다.²⁾ 식균세포중 하나인 단핵구(monocytes)는 혈액에 분포하고 있으나, 조직으로 침윤되면서 분화되어 더욱 강력한 식균작용을 나타내는 대식세포(macrophage)로 전환된다. 조직내 대식세포(resident macrophage)는 여러가지 염증 및 면역학적 감각상태에서 T 세포가 만들어낸 IFN- γ , IL-4 및 GM-CSF 등과 같은 사이토카인이나 미생물유래 산물들 (예를 들면 endotoxin)에 의하여 활성화되면 미생물이나 암세포들을 효과적으로 파괴하고, 탐식하게 된다.³⁾ 식균 후 대식세포는 받아들인 단백질 항원을 작은 peptide로 분해하여(antigen processing), 자

신의 MHC와 결합시킨 후, 다시 세포표면에 제공하여(antigen presentation), T 세포에 의해 인식하게 하는 획득성면역(acquired immunity) 담당 항원제시세포(antigen-presenting cell, APC)로서의 역할을 수행한다. 따라서 단핵구와 대식세포는 세포매개성 면역반응과 체액성 면역반응에서 중요한 작용세포(effector cell)로 알려져 있다.⁴⁾

CD29(β 1-integrins)는 백혈구 세포막에 존재하는 주요 유착조절 단백질(adhesion molecule)의 하나로서 α 와 β subunit으로 이루어진 이성이합체(heterodimer) 단백질이다.⁵⁾ 이들 단백질은 리간드로 알려진 CD49와의 수용체-리간드 결합을 통해 세포내로 다양한 신호전달을 매개하게 된다.⁶⁾ 이들 신호전달 과정은 우리 몸의 면역반응에 중요한 백혈구와 혈관내피 사이의 유착현상, 침윤과정 및 염증 병변에서의 단핵구간 유착 유도 등을 통해 단핵구의 이동과정을 매개하게 된다.^{7,8)} 또한 CD29는 단핵구나 대식세포 또는 수지상세포 같은 APC/T cell간의 상호작용을 조절하여 T cell의 분열을 유도하는데 중요한 기능을 수행하고 있다. 세포들의 유착과정은 면역세포들의 상호 활성화촉진 작용을 통해,

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 033-250-6562 (팩스) 033-253-6560
(E-mail) jaecho@kangwon.ac.kr

cytokine의 생성·분비촉진 등의 면역세포 기능수행을 더욱 촉진하게 된다.⁹⁾ 또한 CD29는 collagen, laminin 및 fibronectin 등과 같은 세포외 기질 단백질[extracellular matrix(ECM) protein]들과의 상호작용을 통해 장기내 결합성 조직내에서 면역세포나 섬유아세포 등이 생존하거나 분열을 유도하게 하는 ECM protein의 수용체 역할을 수행하기도 한다.¹⁰⁾

위에서 언급한 대로 다양한 기능이 보고되고 있지만, 현재까지 CD29의 활성이 단핵구가 갖는 내재성 면역반응의 조절 기전은 정확히 연구되어 있지 않은 실정이다. 또한 이들 단백질들이 세포-세포간 유착과정이나 세포-ECM 단백질간의 유착현상의 조절 기전에 관한 연구 역시 여전히 많은 부분이 진행되어 있지 않다. 따라서 본 연구에서는 내재성 면역에서 단핵구의 주요 기능인 탐식과정이나 세균을 소거하기 위한 기능 등에서 CD29가 어떤 역할을 수행하는지 조사하였으며, 특별히 세포간 혹은 세포-fibronectin 간 유착현상 비교연구를 통해 단핵구에서 CD29의 기능을 이해하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

이 실험에서는 인간 단핵구 세포주인 U937 세포(ATCC, USA)를 사용하였다. 세포배양을 위한 배양용 배지로는 RPMI1640 media, fetal bovine serum(FBS) 및 항생제(penicillin/streptomycin)는 Hyclone(Hyclone, South Logan, UT, USA)사 제품을 이용하였다. Human fibronectin은 BD Biosciences(San Jose, CA USA)사 제품을 사용하였다. Flow cytometric analysis 및 유착유발을 위한 항체들[CD29(MEM101A, purified IgG1), CD98(BU89, purified IgG1), CD147(M6-1/4, purified IgG1), CD62L(Dreg56, purified IgG1), CD44(E1/2, purified IgG1) CD18(CLB-LFA1, purified IgG1), 및 CD43(MEM59, ascites, IgG1)는 각각 V. Horejsi와 R Villela로부터 제공받았다.^{11,12)} U0126, SB203580 및 SP600125는 Calbiochem(La Jolla, CA, USA)사 제품을 사용하였다. 그밖에 시약들은 Sigma 제품(St. Louis, MO, USA)을 사용하였다.

세포배양

U937 세포들은 5% CO₂, 37°C incubator에서 배양하였다. 배지는 penicillin(100 IU/ml) 및 streptomycin(100 µg/ml)과 10% FBS가 포함된 RPMI 1640을 사용하였다.

세포표면 단백질들의 발현량 검토

U937 세포(1×10⁶ cells/ml)를 96-well round plate의 해당 well에 200 µl를 분주 후, FACS buffer로 세 번 washing을 하였다. 이후, 10% rabbit serum(in PBS)을 15분간 처리하고, 해당

항체[MEM101A(CD29), CLB-LFA-1(CD18), MEM-59(CD43), Dreg56(CD62), BU89(CD98), M6-1/4(CD147)]를 1 µg/ml 농도로 처리하였다. 얼음에서 45분간 배양 후 FACS buffer로 세 번 washing을 하고, 이차 항체를 처리하여 얼음에서 45분간 추가 배양하였다. 이후 FACS buffer로 세 번 세척하고 FACScan(Becton-Dickinson, San Jose, CA, USA)을 이용해 세포표면 단백질의 발현량을 측정하였다.¹¹⁾

세포-세포간 유착반응 분석

U937 세포(1×10⁶ cells/ml) 용액을 80 µl를 처리하여 37°C에서 30분간 배양했다. 다시 여기에 10 µl의 항체(CD44, CD43 및 CD29 각 1 µg/ml)를 분주하여 2시간 후 유착된 정도를 사진촬영 하였다. 또한 세포-세포간 유착반응 정량은 이전 보고에서 처럼,¹¹⁾ 이들 중 일부 세포용액을 hemocytometer에서 전체 세포수와 응집된 세포수를 측정하고 아래 계산식을 이용하여 유착율(% of adhesion)을 산출하였다.

$$\% \text{ of adhesion} = (\text{유착세포수} / \text{전체세포수}) \times 100$$

세포-fibronectin간의 유착반응 정량

Fibronectin(최종농도 50 µg/ml)을 96-well plate의 해당 well에 100 µl씩 분주하고, 나머지 well에는 PBS를 분주 후, 4°C에서 18시간 동안 전배양 하였다. RPMI1640 배지로 세척 후 2 mg/ml bovine serum albumin으로 blocking시켰다. U937(5.6×10⁶ cells/ml) 세포용액을 99 µl를 처리하여 37°C에서 한 시간 동안 배양하였다. Blocking한 plate를 RPMI1640 배지로 세 번 세척 후, 약물이나 기능 활성억제 항체(function-blocking antibody)가 처리된 세포용액 100 µl을 fibronectin-coated plate로 옮겨 넣고, 4시간 추가 배양을 실시하였다. 세포-fibronectin 간 유착 정도는 0.1% crystal violet 용액을 첨가한 후 15분 동안 반응시키고, 10% acetic acid를 처리하여 발색된 정도를 540 nm에서 측정하였다.¹³⁾

라디칼 소거능 정량

U937 세포를 1×10⁶ cells/ml의 농도로 조절한 후, 6 well plate에 2 ml를 분주하고, 5% CO₂ 및 37°C에서 30분 동안 전배양했다.¹³⁾ 그리고 CD29 항체인 MEM101A(최종 1 µg/ml)를 처리하였다. 그리고 DCF-DA(최종농도 10 µM) 2 µl를 해당 well에 분주 후 호일로 싸서 배양기에서 3시간 배양하였다. 이후, 세포를 회수하고, 라디칼 소거 정도를 flow cytometer를 이용하여 측정하였다.

탐식작용 측정

U937 세포를 2×10⁶ cells/well로 조정하여 24 well plate에 1 ml를 분주하고 30분 동안 전배양하였다. 그리고 여기에 CD29 항체인 MEM101A를 처리하고, 6시간 동안 배양하였다. 이후,

형광으로 표지된 particle FITC-dextran(2 mg/ml) 1 ml을 세포에 처리하고 빛을 차단하여 30분간 배양하였다. 이들 세포들을 cold-PBS로 세척하고, 3.7% formaldehyde로 고정 후 flow cytometer로 형광정도를 측정하였다.¹³⁾

통계처리

각 data는 평균±표준편차로 나타낸 것이며, 그룹 간의 통계적 유의성은 SAS package를 이용하여 $P < 0.05$ 수준에서 Duncan의 다중비교법에 의해 분석하였다.

결과 및 고찰

사람의 단핵구 세포막의 주요한 adhesion molecule로서 CD29 ($\beta 1$ -integrins)

CD29이 단핵구 세포주인 U937 세포의 세포막에 얼마나 존재하는지 다른 adhesion molecule들과의 발현 비교를 통해 확인하여 보았다. Fig. 1에서 볼 수 있듯이, 각 단백질 특이 항체를 이용하여 flow cytometry로 분석한 CD29의 막 수준은 CD98 및 CD147 등과 같이 매우 높은 것으로 나타났다. CD98 및 CD147이 CD29-associated surface protein인 것을 고려해 보면 $\beta 1$ -integrins 관련 단백질들이 단핵구 세포에서 주요 adhesion event를 매개할 것으로 판단된다.

CD29($\beta 1$ -integrins)에 의한 U937 세포-세포간 유착 반응 조절 효과

실제 이들 단백질에 의한 단핵구 U937 세포의 유착과정을 이

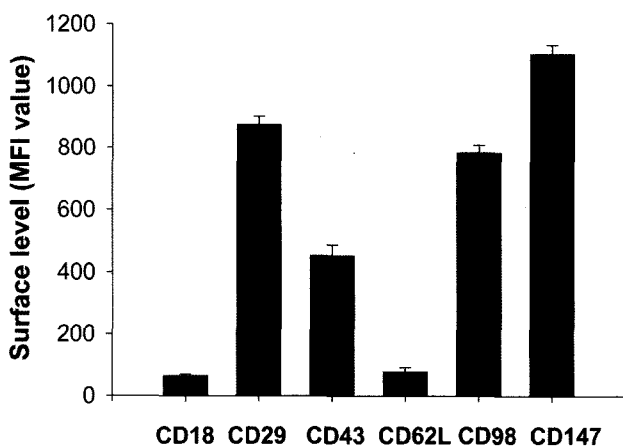


Fig. 1 - Surface level of CD29 in U937 cells. U937 cells (1×10^6 cells/ml) were treated with various antibodies ($1 \mu\text{g/ml}$) to CD18, CD29, CD43, CD62L, CD98 and CD147. Surface levels of stained molecules were analyzed by flow cytometry, as described in Materials and Methods. Data represent mean \pm SEM of three independent observations performed in triplicate.

들 단백질의 기능을 촉진시키는 특이 항체를 이용하여 조사하여 보았다. Fig. 2에서 확인할 수 있듯이 U937 세포에 CD29의 활성을 유도하는 항체 MEM101A 처리시 세포간 유착현상이 강력히 유도되었다. 이외에도 CD43의 활성을 유도하는 항체인 MEM59 처리시에도 세포간 유착현상이 발생되었다. 하지만 단핵구의 대표적인 세포막 단백질인 CD44 특이 항체인 E1/4 처리시 유착현상이 발생되지 않는 것으로 보아, U937 세포 간 유착현상은 단순 항체치리에 의해 발생되지 않는 것으로 나타났다. 이들 효과는 유착반응 정량법에서도 확인할 수 있었다. 즉 MEM101A와 동일한 isotype 항체인 E1/4 처리시에도 유착현상을 관찰할 수 없었으나, CD29 항체 처리시 60% 이상의 세포들이 세포간 유착현상을 나타냈다.

CD29는 다양한 종류의 단백질과 분자 수준에서 친화성을 갖는 것으로 보고되고 있다.^{6,11,14)} 특별히 세포막 단백질인 CD98 및 CD147 역시 co-associated protein으로 알려져 있다.¹¹⁾ 따라서, CD29 활성 매개에 의한 유착과정시 이들 단백질의 참여 가능성을 연구하기 위해 기능억제 항체들을 이용하여 유착억제 효과를 조사하였다. Fig. 2C에서 확인할 수 있듯이, CD29 매개성 유착과정은 CD98 및 CD147의 기능 억제 항체들(BU89 및 M6-1/4)에 의해 각각 50에서 70%까지 억제 되었다. 게다가 이들 기능억제 항체들은 CD43 매개성 유착과정을 억제하지 않은 것으로 보아 단백질 특이적 저해작용을 나타낸 것으로 판단되었다. 이는 기존 보고에서 증명되었던,¹¹⁾ 단백질 상호작용이 실제 이들 단백질의 유착기능 수행시 기능적으로 관련되어 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

CD29($\beta 1$ -integrins)에 의한 U937 세포-fibronectin간 유착 반응 조절 효과

결합조직내로 침윤된 단핵구와 같은 면역세포들은 자신의 생존과 분열을 위해 조직내 matrix와 상호작용을 수행해야 한다. 또한 정상적으로 존재하는 면역세포들은 병변 조직내로 유입된 병원균이나 면역유발 물질들을 소거하기 위해 일차적으로 조직내 이동과정이 발생되어야 한다. 이들 과정시 면역세포들은 세포외기질의 상호작용을 통해 병변으로 이동할 세포모양의 변화 및 운동성 등을 확보해야 한다.¹⁵⁾ 세포외기질은 콜라겐, laminin 및 fibronectin 등이 있으며, 현재까지 이들 단백질의 수용체는 $\beta 1$ -integrin(CD29)으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 따라서 다음으로 본 연구자들은 단핵구와 세포기질인 fibronectin간의 상호작용을 통한 유착현상을 세포-세포간 유착현상과 비교하였다. Fig. 3A에서 볼 수 있듯이, fibronectin($50 \mu\text{g/ml}$)을 코팅한 배양 well에서는 세포수 의존적으로 유착정도가 증가되었으나, PBS가 처리된 well에서는 세포유착 정도가 관찰되지 않았다. Fibronectin으로 coating한 well에서는 5×10^6 cells/ml 세포농도 이상 부터는 유착과정이 포화상태에 이른 것으로 나타났다(Fig. 3A). 비록 fibronectin-

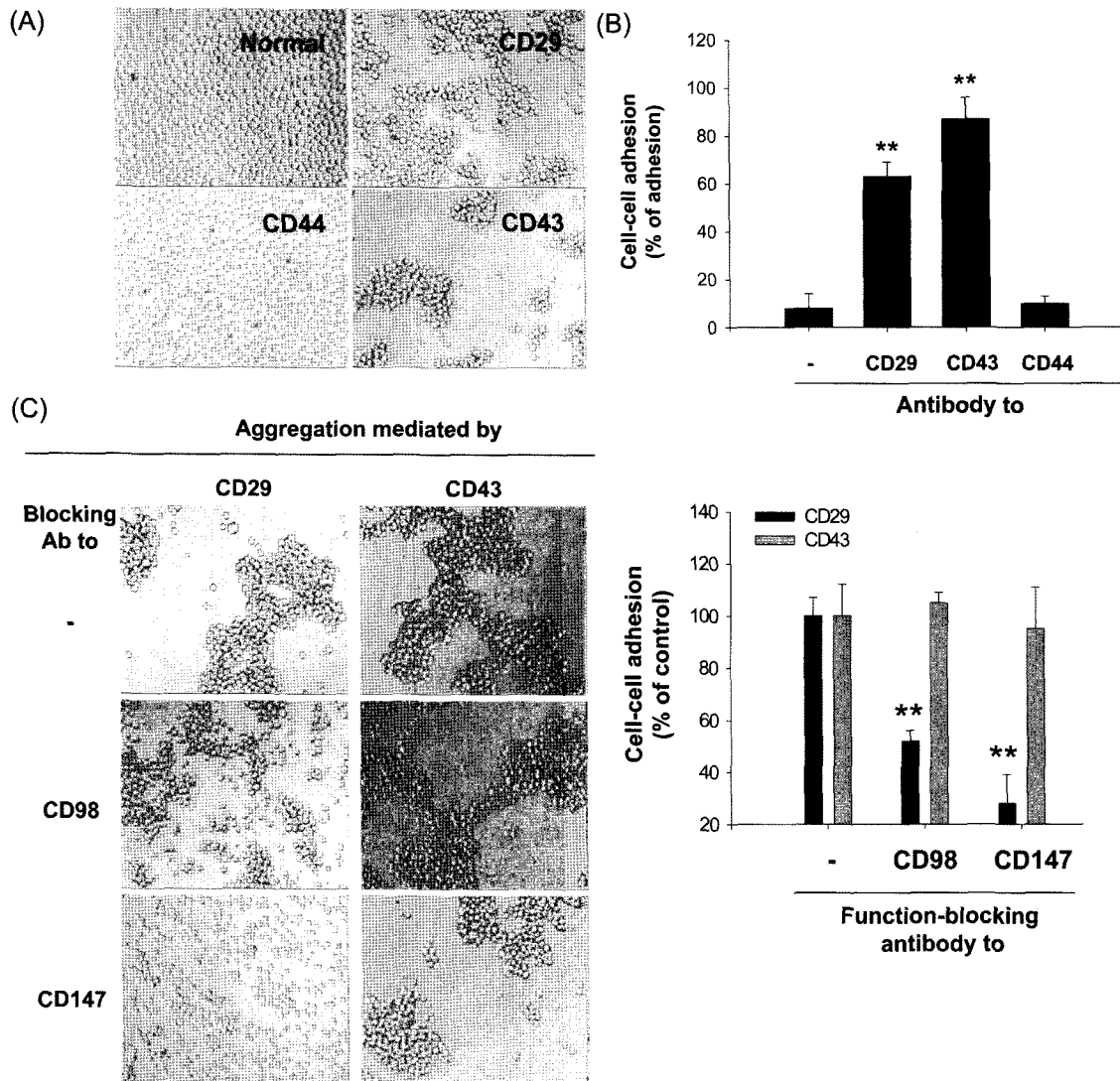


Fig. 2 – Effect of function-activating (agonistic) antibodies to CD29, CD43 and CD44 on cell-cell adhesion of U937. (A) U937 cells were incubated in the presence or absence of agonistic antibodies [antibodies (1 μ g/ml each) to CD29 (MEM 101A), CD44 (E1/4) and CD43 (MEM-59)] for 2 h. The images of the cells in culture were obtained using an inverted phase contrast microscope attached to a video camera. (B) The cell-cell adhesion events were quantitative measured by quantitative cell-cell adhesion assay as described in Materials and Methods. (C) The inhibitory effect of function-blocking antibodies (1 μ g/ml each) to CD98 (BU89) and CD147 (M6 1/4) on CD29- or CD43-mediated cell-cell adhesion events was examined by quantitative cell-cell adhesion assay. Data represent mean \times SEM of three independent observations performed in triplicate. **: $p < 0.01$ compared to normal (B) or control (C) groups.

coated well에 발생하는 세포유착과정은 CD29의 매개에 의해 진행된다고 알려져 있지만, 세포간 유착과 비교하기 위해 관련 adhesion molecule의 기능억제 항체를 전처리하여 유착과정 억제 정도를 확인하여 보았다. Fig. 3B에서 보여지듯, CD29 특이 기능억제 항체들(P5D2 및 MAR4)은 매우 강력하게 세포-fibronectin간 유착과정을 억제한 것으로 나타났다. 그러나 흥미롭게도, CD29 매개성 세포간 유착과정 결과와 달리, CD98 및 CD147 기능억제 항체들(BU89, M6/1)과 CD18(β 2-integrins) 기능억제 항체들(CLB/LFA-1/1)은 세포-fibronectin간 유착과정을 억제하지 않았다. 이는 세포간 유착과정과 세포-fibronectin 간 유

착과정시 CD29과 CD29 associated protein(CD98 및 CD147)들간의 상호조절 작용은 다르다는 것을 시사한다.

이와 같은 차이점은 mitogen-activated protein kinase inhibitor들의 처리시에도 확인할 수 있었다. 즉 Fig. 3C에서 보여지듯, ERK 저해제인 U0126은 강력하게 세포-세포간 유착과정을 억제하였다. 그러나 반면에 세포-fibronectin간 유착과정에서는 유의적인 억제경향을 나타내지 않았다. 이들 결과는 actin cytoskeleton rearrangement inhibitor인 cytochalasin B 처리에서도 유사하게 확인되었다(data not shown). 이는 CD29의 활성화에 의해 유도되는 세포간 신호전달 과정 역시 신호전달과정 및

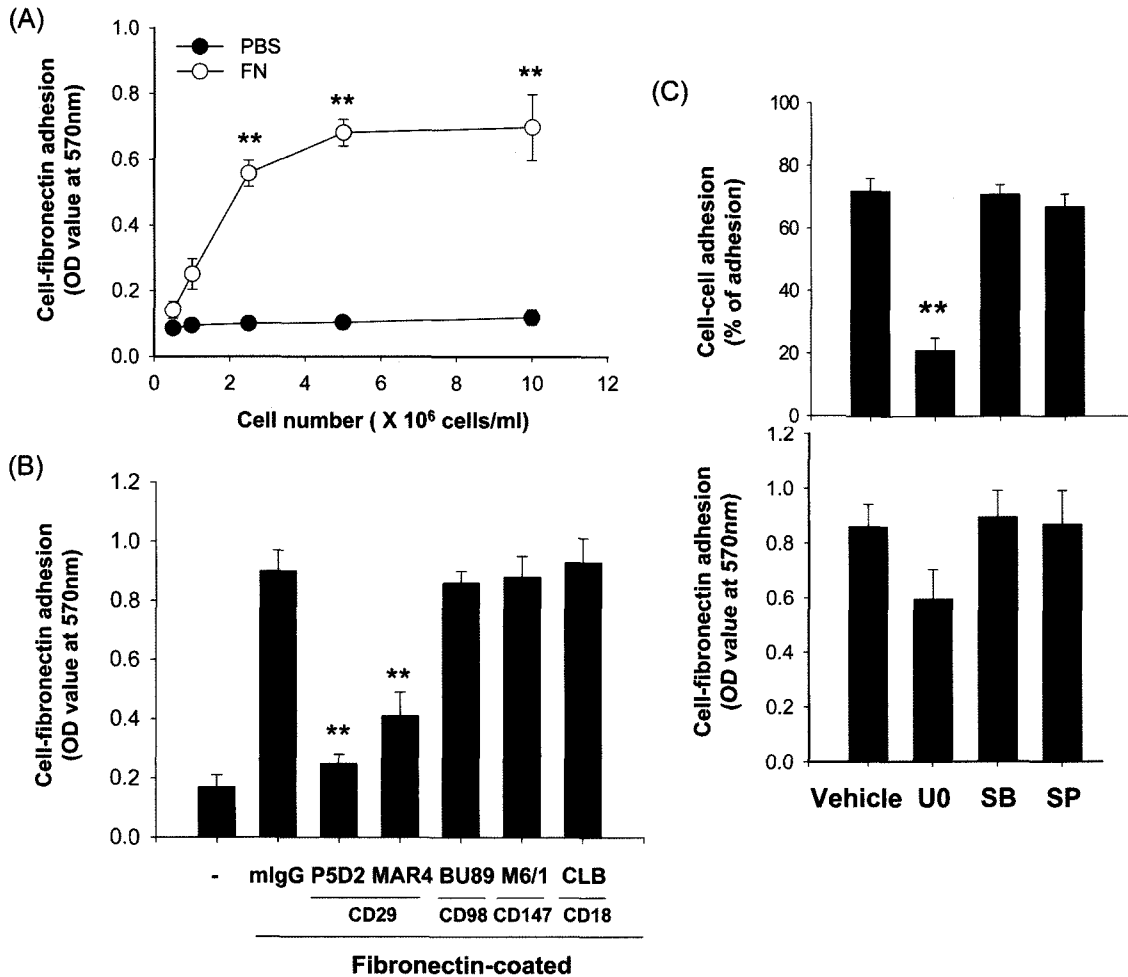


Fig. 3 – The involvement of CD29 in U937 cell-fibronectin adhesion event. (A) U937 cells were seeded on fibronectin (50 µg/ml)-coated plates and further incubated for 3 h. The attached cells were determined by crystal violet assay, as described in Materials and Methods. (B) Effect of function-blocking antibodies to CD29, CD98, CD147 and CD18 on U937 cell-fibronectin adhesion was examined using cell-fibronectin adhesion assay as described in Materials and Methods. (C) U937 cells (5×10⁶ cells/ml), pre-treated with various inhibitors [U0 (U0126, 40 µM), SB (SB203580, 20 µM), and SP (SP600125, 10 µM)] were seeded on fibronectin-coated plates and the inhibitory effect of these inhibitors was determined by cell-fibronectin adhesion assay. Data represent mean±SEM of three independent observations performed in triplicate. **: *p*<0.01 compared to normal (A) or control (B and C) groups.

actin cytoskeleton 관점에서 두 유착 반응간 차이가 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

CD29-매개 세포-세포간 유착과정시 ROS의 역할

ROS(reactive oxygen species)는 대개 산소가 필요한 대사과정 중에서 부산물로 생성되는데, 세포의 신호전달에서 중요한 역할을 수행하기도 한다. 그러나 환경적인 스트레스로 인해 ROS가 급격히 증가되면, 라디칼이 발생되어 세포구조에 심각한 손상을 초래하여 세포사멸과 같은 현상을 유도하게 된다.¹⁶⁾ 반면에 면역반응에서는 활성산소 유래 라디칼을 이용하여 대식세포나 과립구 등이 몸 안으로 침입한 미생물이나 종양세포를 공격하는 방어용 수단으로 사용한다.¹⁷⁾ 병리적으로는 이들 활성산소종 유래 라디칼이 과량으로 분비될 경우 노화나 암 및 염증질환

의 발생과 깊은 관련이 있어 ROS의 라디칼 소거능을 가지는 플라보노이드류 같은 항산화제들은 관련 질환의 치료 효능이 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁸⁾ 따라서, CD29의 활성이 단핵구 유래 ROS 분비에 어떤 영향을 미치는지 라디칼 측정시약인 DCF-DA (2,7-dichlorofluoresin diacetate)를 이용하여 조사하였다. Fig. 4A에서 보여지듯이, CD29 항체 MEM101A를 처리한 군에서 활성산소종이 정상군 대비 약 2배 정도 늘어난다는 것을 확인할 수 있었다. 다음으로 이들 활성산소 분비가 CD29 매개성 세포간 유착과정시 어떤 영향을 미치는지 항산화제인 N-acetyl-L-cysteine을 처리하여 유관성을 조사하였다. 흥미롭게도, N-acetyl-L-cysteine은 CD29 매개성 세포-세포간 응집 반응을 강력하게 억제하였다(Fig. 4B). 따라서 본 결과로 미루어 볼 때, CD29-매개성 세포-세포간 응집반응은 ROS 매개에 의해 유도되는 것으로

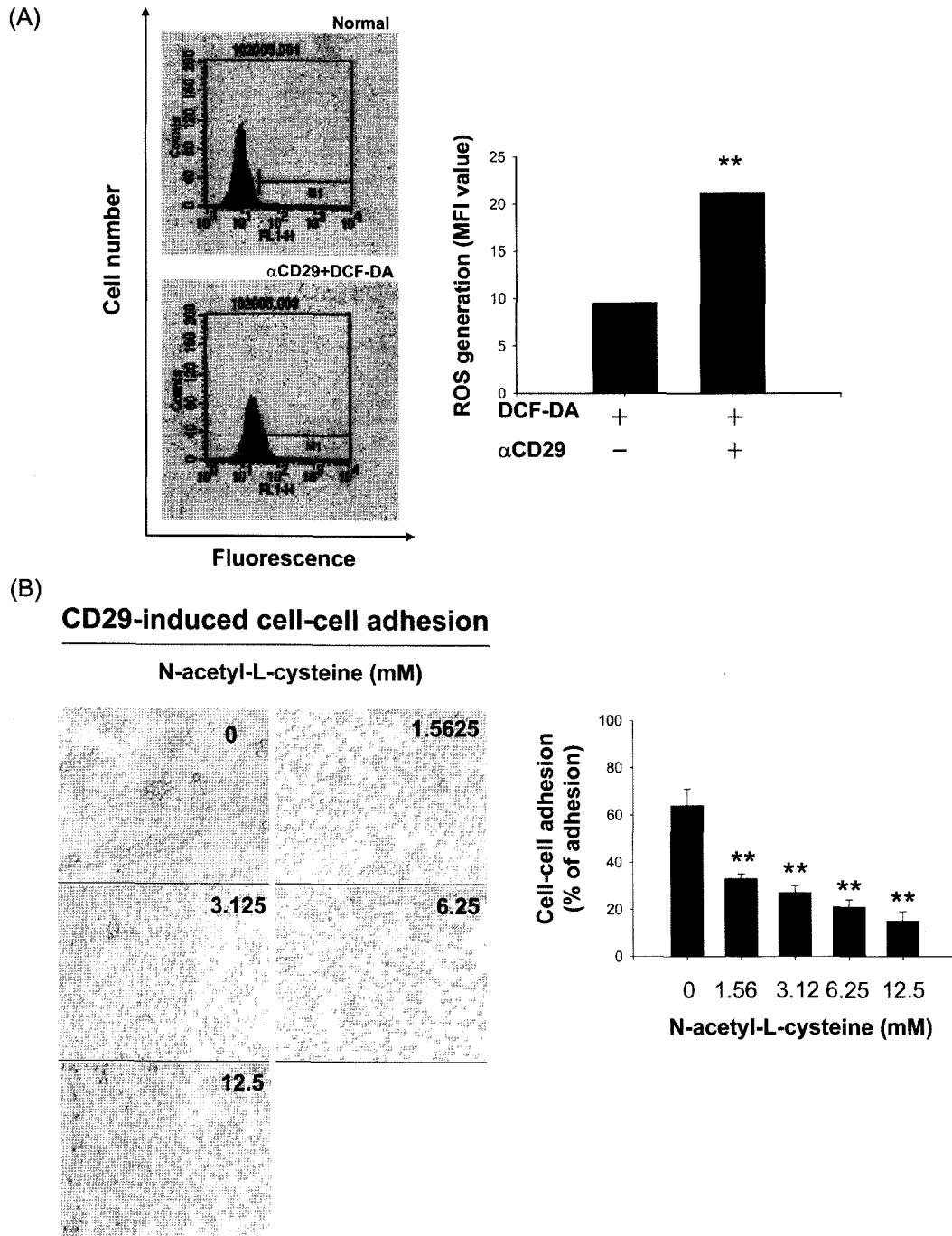


Fig. 4 – Effect of CD29 activation on ROS generation in cell-cell adhesion. (A) U937 cells were incubated in the presence or absence of agonistic antibody (1 μ g/ml each) to CD29 (MEM 101A) for 2 h. The level of radicals was determined by flow cytometric analysis as described in Materials and Methods. (B) Inhibitory effect of N-acetyl-L-cysteine on CD29-mediated cell-cell adhesion was investigated using quantitative cell-cell adhesion assay, as described in Materials and Methods. Data represent mean \pm SEM of three independent observations performed in triplicate. **: $p < 0.01$ compared to control group.

판단된다.

CD29-매개 세포-세포간 유착과정시 식세포 작용의 영향

마지막으로 식세포작용은 생체내에서 자연적으로 생겨나는 조

직파편이나, 낡은 혈구, 노폐조직 외에 외부에서 침입한 병원균 등을 세포 내로 끌어들여 세포내 소화를 일으켜, 제거하는 중요한 면역반응이다.²⁾ CD29 매개성 세포-세포간 유착과정이 식세포 작용에 미치는 영향을 조사했다. ROS 분비와는 달리, CD29

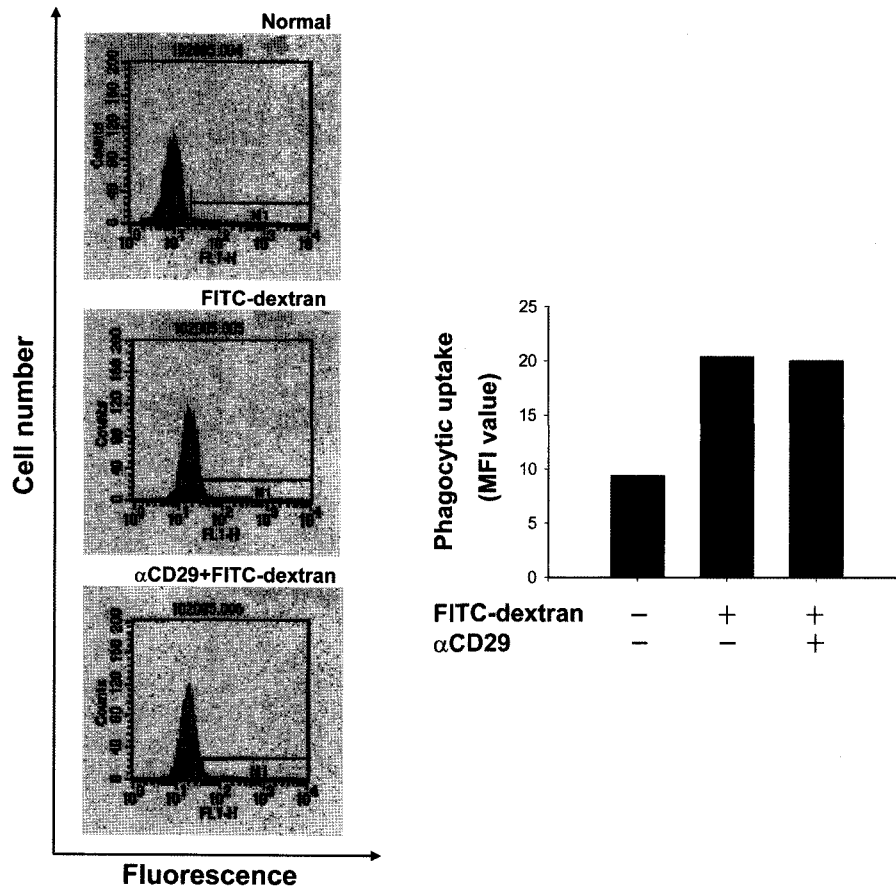


Fig. 5 – Effect of CD29 activation on the phagocytic activity of U937 cells. U937 cells (2×10^6 cells/ml), pretreated with MEM101A (1 μ g/ml), were stimulated with FITC-dextran (1 mg/ml) for 6 h. The extent of the phagocytic uptake was determined by flow cytometric analysis, as described in Materials and Methods.

항체에 의한 세포-세포간 응집은 U937 세포의 식세포작용에는 아무런 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

기능은 CD29의 활성화 매개의 의해 일부 조절되는 것으로 판단된다.

결 론

CD29 활성화 유도가 단핵구 기능에 미치는 영향을 확인하기 위해 세포-세포간 및 세포-fibronectin간 유착과정 비교, ROS 분비 및 식세포 작용에 미치는 조절효과를 조사하여 다음과 같은 결론을 도출하였다. 1. CD29은 단핵구의 주요 막 adhesion molecule의 하나이고, 2. CD29의 활성화는 세포-세포간 혹은 세포-fibronectin간 유착현상을 유도한다. 3. CD29-associated proteins (CD98 및 CD147)의 조절 기능 및 신호전달 과정 억제제(ERK inhibitor: U0126)의 억제 경향으로 미루어 보아, CD29 매개성 세포-세포간 유착현상과 세포-fibronectin간 유착현상은 각기 다른 분자적 조절기전이 매개되는 것으로 판단된다. 또한 4. CD29의 활성화는 유착현상에 필수적인 ROS 분비를 유도하였으나, 5. 단핵구의 탐식작용에는 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다. 따라서 본 결과로 미루어 볼 때, 단핵구의 다양한 내재성 면역조절

감사의 글

본 논문은 강원지역 바이오누리 인력양성 사업단의 4차년도 (2007-2008) 산학연계제품개발과제 사업으로부터 일부 재정적 지원을 받았기에 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Mansfield, J. M. and Paulnock, D. M. : Regulation of innate and acquired immunity in African trypanosomiasis. *Parasite Immunol.* **27**, 361 (2005).
- 2) Mortensen, R. F. and Zhong, W. : Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. *J. Leukoc. Biol.* **67**, 495 (2000).
- 3) Persidsky, Y. and Gendelman, H. E. : Mononuclear phagocyte immunity and the neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J. Leukoc. Biol.* **74**, 691 (2003).

- 4) Leon, B., Lopez-Bravo, M. and Ardavin, C. : Monocyte-derived dendritic cells. *Semin. Immunol.* **17**, 313 (2005).
- 5) Hemler, M. E. and Lobb, R. R. : The leukocyte beta 1 integrins. *Curr. Opin. Hematol.* **2**, 61 (1995).
- 6) Morimoto, C. and Tachibana, K. : Beta 1 integrin-mediated signaling in human T cells. *Hum. Cell* **9**, 163 (1996).
- 7) Hogg, N. and Leitinger, B. : Shape and shift changes related to the function of leukocyte integrins LFA-1 and Mac-1. *J. Leukoc. Biol.* **69**, 893 (2001).
- 8) Brakebusch, C. and Fassler, R. : beta 1 integrin function *in vivo*: adhesion, migration and more. *Cancer Metastasis Rev.* **24**, 403 (2005).
- 9) Bhatia, R. and Verfaillie, C. M. : The effect of interferon-alpha on beta-1 integrin mediated adhesion and growth regulation in chronic myelogenous leukemia. *Leuk. Lymphoma* **28**, 241 (1998).
- 10) Molla, A., Mossuz, P. and Berthier, R. : Extracellular matrix receptors and the differentiation of human megakaryocytes *in vitro*. *Leuk. Lymphoma* **33**, 15 (1999).
- 11) Cho, J. Y., Fox, D. A., Horejsi, V., Sagawa, K., Skubitz, K. M., Katz, D. R. and Chain, B. : The functional interactions between CD98, beta1-integrins, and CD147 in the induction of U937 homotypic aggregation. *Blood* **98**, 374 (2001).
- 12) Cho, J. Y., Chain, B. M., Vives, J., Horejsi, V. and Katz, D. R. : Regulation of CD43-induced U937 homotypic aggregation. *Exp. Cell Res.* **290**, 155 (2003).
- 13) Lee, Y. G., Byeon, S. E., Kim, J. Y., Lee, J. Y., Rhee, M. H., Hong, S., Wu, J. C., Lee, H. S., Kim, M. J., Cho, D. H. and Cho, J. Y. : Immunomodulatory effect of Hibiscus cannabinus extract on macrophage functions. *J. Ethnopharmacol.* **113**, 62 (2007).
- 14) Liu, A. Y., LaTray, L. and van Den Engh, G. : Changes in cell surface molecules associated with *in vitro* culture of prostatic stromal cells. *Prostate* **44**, 303 (2000).
- 15) Brooks, P. C. : Role of integrins in angiogenesis. *Eur. J. Cancer* **32A**, 2423 (1996).
- 16) Migliaccio, E., Giorgio, M. and Pelicci, P. G. : Apoptosis and aging: role of p66Shc redox protein. *Antioxid. Redox Signal.* **8**, 600 (2006).
- 17) Baran, C. P., Zeigler, M. M., Tridandapani, S. and Marsh, C. B. : The role of ROS and RNS in regulating life and death of blood monocytes. *Curr. Pharm. Des.* **10**, 855 (2004).
- 18) Katiyar, S. K., Matsui, M. S., Elmets, C. A. and Mukhtar, H. : Polyphenolic antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leukocytes in human skin. *Photochem. Photobiol.* **69**, 148 (1999).