

CD29 및 CD98 활성화 매개에 의한 Jurkat T 세포의 유착과 그 활용

김병훈 · 조재열[#]

강원대학교 BT특성화학부대학 생명공학부 분자의생명공학전공
(Received February 22, 2009; Revised April 10, 2009; Accepted May 14, 2009)

Cell-cell Adhesion of Jurkat T Cells Induced by CD29 and CD98 Activation and its Application

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 — Cell-cell adhesion managed by various adhesion molecules plays an important role in regulating functional activation of cells. This event mediates attachment of inflammatory cells to endothelial cells, interaction of antigen-presenting cells with T cells and metastatic adherence of cancer cells to epithelial tissue cells. Therefore, this cellular response is considered as one of therapeutic target to treat various cancers and inflammatory diseases. To develop proper model for evaluation of functional activation of adhesion molecules, the ability of U937 and Jurkat T cells responsive to various adhesion inducers such as phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA), staurosporin and monoclonal antibodies to CD29, CD43 and CD98 was investigated using quantitative cell-cell adhesion assay. U937 cells made more cell-cell clusters by the treatment of antibodies to CD29 and CD43 than Jurkat T cells, while Jurkat T cells exhibited increased cell-cell adhesion ability in CD98 antibody treatment. In agreement, the surface levels of CD29 and CD98 were highly observed in U937 and Jurkat T cells, respectively. Therefore, our data suggest that Jurkat T and U937 cells can be used for model system to evaluate functional activation of adhesion molecules such as CD29 and CD98.

Keywords □ cell-cell adhesion, adhesion molecules, U937 cell, Jurkat T cell

T lymphocyte, 단핵구 및 대식세포는 염증반응을 담당하는 대표적인 면역세포다. 이들 세포들은 외부로부터 침입한 여러 감염원들에 대한 활성화 과정을 통해 종양괴사인자나 일산화질소 등과 같은 독성물질, 그리고 프로스타그란딘류와 같은 염증 매개 물질의 분비를 조절한다.¹⁾ 특별히, 이들 세포는 면역유발원의 탐식을 통해 제공된 항원성 펩타이드를 통해 T 세포의 T cell receptor(TCR)와 항원공여세포(APC)의 MHC class II간의 상호작용으로 세포간 활성을 유도하게 된다. 이를 위해 heterotype의 T cell-macrophage 혹은 수지상세포 간의 cell-cell adhesion이 진행된다.²⁾ 이는 APC에 의한 T 세포의 증식 및 활성을 위한 필수 과정으로 인식되고 있다.

APC/T 세포간의 상호작용은 signal 2로 작용하는 여러 costimulatory molecule들 간의 상호반응 이외에도, β 1-integrins (CD29) 혹은 β 2-integrins(CD18), CD43 및 CD98 등과 같은 세

포유착단백질(adhesion molecule)의 활성화도 필수적으로 요구된다.^{3,4)} 즉 APC/T 세포간의 상호작용은 β 1-integrins(CD29) 혹은 β 2-integrins(CD18)의 기능 억제 항체(function-blocking antibody)를 처리할 경우 거의 90% 이상 억제된다는 사실⁵⁾을 통해 이들 adhesion molecule의 중요성이 인식되어지고 있다. 이들 과정에서 리간드에 의해 활성화된 adhesion molecule은 관련 하부 단백질들을 활성화시키는 여러가지 다양한 신호전달과정(outside-in 혹은 inside-out signaling)을 동반하게 된다.⁶⁾

면역반응적 측면 이외에도, 세포유착단백질은 암세포의 이동성 및 전이시 암세포의 부착성에 매우 중요한 영향을 나타내는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 즉 대부분의 암세포들은 adhesion molecule의 높은 활성을 유지하고 있으며, 이에 따라 fibronectin이나 collagen 및 laminin 등과 같은 extracellular matrix protein에 유착되어 새로운 클론 형성을 이루는데 결정적인 역할을 수행하게 된다.

이와 같은 배경으로, 최근 세포유착단백질의 활성화 억제는 염증 과정을 동반한 관절염, 천식 등과 같은 다양한 질병이나 암세포의 전이시 요구되는 운동성의 저해약물 개발을 위한 새로운 표

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 033-250-6488 (팩스) 033-241-6480
(E-mail) jaecho@kangwon.ac.kr

적단백질로 인식되고 있다.⁸⁾ 그럼에도 불구하고 현재까지 adhesion molecule의 기능 억제제는 주로 이들 단백질의 합성 억제제로 집중되고 있는데,⁹⁾ 이는 adhesion molecule의 활성 자체를 측정하기 위한 간편하면서 정확한 시험모델의 부재에서 기인된 것으로 보고되고 있다. 이에, 본 연구자들은 최근 수 년간 주요 adhesion molecule인 CD29, CD43 및 CD98의 기능 활성화에 미치는 효과를 단핵구 세포주인 U937 세포를 이용하여 시험 모델로서의 사용 가능성을 보고한 바 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 그러나 최근 T 세포의 기능 분석 및 T 세포 관련 암세포에 관한 연구들이 활발히 진행되면서 T 세포의 유착과정에 관한 추가적인 연구 및 억제제 개발에 관한 필요성이 제기되고 있다.¹³⁾ 이에 본 연구에서는 T 세포주인 Jurkat T세포를 이용하여 U937과의 유착과정 비교를 통해, 본 조건이 향후 T 세포 adhesion molecule의 활성 평가 및 저해제 개발시 유용한 실험모델로서의 사용 가능성 유무를 조사하여 보고하고자 한다.

실험방법

실험재료

Staurosporin 및 phorbol 12-myristate-13-acetate(PMA)는 Sigma(St. Louis, MO, USA)제품을 구입하여 이용하였다. 인간 단핵구 세포주인 U937 세포와 T 세포주인 Jurkat T세포는 American Tissue Culture Center(Rockville, MD, USA)에서 분양받아 사용하였다. 세포배양을 위한 배양용 배지 RPMI1640 media, fetal bovine serum(FBS) 그리고 항생제(penicillin/streptomycin)는 Hyclone(Hyclone, South Logan, UT, USA)사 제품을 사용하였다. 항체들(CD18, CD29, CD43 및 CD98)은 각각 V. Horejsi(Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague)와 R Villela(Centre of Immunology, Barcelona, Spain) 박사로부터 제공받았거나, Immunotech(Marseille, France)사 제품을 구입하여 사용하였다.

세포배양

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

세포-세포간 유착반응 분석

U937 혹은 Jurkat T 세포(1×10^6 cells/ml) 용액을 80 ml를 처리하여 37°C에서 30분간 배양하였다.¹⁴⁾ 다시 여기에 10 ml의 유착 유도물질을 분주하여 시간 별로 사진을 촬영하였다. 유착 반응 정량은 round-bottom형태의 96 well plate에 2×10^6 cells/ml 농도로 조제된 U937 혹은 Jurkat T 세포용액 20 µl와 10 µl의 배지 그리고 10 µl의 유착유도 물질을 첨가한 후 각 시간 동안 배

양하였다. 이후 조심스럽게 배양용액을 부유시킨 후, 10 µl을 hemocytometer에 처리하고 single 세포와 clustered 세포의 수를 측정하였다. Cho 등의 보고에 따라, 얻어진 데이터로부터 % of aggregation 및 % of control 값을 계산하였다.¹⁴⁾

Adhesion molecule의 발현 정량

U937 혹은 Jurkat T 세포(1×10^6 cells/ml)를 12-well plate에 1 ml/well씩 분주 후 3시간 동안 전배양 하였다. 이 후 3.5시간 동안 BAY11-7082을 처리하고 이들 세포를 회수하여 96 well round plate에 일정하게 분주하였다. FACS buffer(2% FBS in PBS)로 세척한 후, 10% rabbit serum(in PBS)으로 blocking하고, 각종 항체를 처리하여 45분간 배양하였다. 이후 FACS buffer로 세척한 후 3.7% formaldehyde로 고정하고 flow cytometry로 형광정도를 측정하였다.

통계처리

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

실험결과 및 고찰

세포간 유착과정은 암 및 면역질환의 발생시 필수적인 현상으로 알려지면서, 이들 과정의 조절은 관련 질병을 제어할 수 있는 주요 질병 표적으로 간주되고 있다.⁸⁾ 본 저자 등은 대표적인 면역세포인 단핵구(U937)에 의한 세포간 유착반응에 관한 세포 간 유착과정 관련 실험 모델을 정립하여, 이들 모델을 이용한 치료제 개발 가능성을 제시한 바 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 이에 본 연구에서는 U937 세포 유착과정 연구 조건을 이용하여 T(Jurkat T) 세포주의 세포 간 유착과정을 조사하였으며, 이를 통해 T 세포의 CD18, CD29, CD43 및 CD98 매개성 유착과정을 이용한 약물 탐색 가능성 유무를 검토하고자 하였다.

세포-세포간 유착과정 비교

동일조건에서 준비된 U937 세포와 Jurkat T세포에 현재까지 알려져 있는 유착유도 자극원을 처리하여 각 세포가 나타내는 동종세포간 유착과정 패턴을 조사하여 보았다. 유착과정 촉진을 위해서, CD18, CD29, CD43 및 CD98의 활성을 유도할 수 있는 합성유도제인 PMA(CD18 발현 및 활성 자극원)와 adhesion-inducing 특이 단일클로날 항체(CD29항체: MEM101A, CD43항체: 161-46, CD98항체: ANH-1)를 처리한 후 반응초반기(1, 2, 3 및 4)와 후반기 (17) 시간 동안 세포 간 유착과정을 관찰하여 사진 촬영 및 정량적 유착 평가시험을 실시하였다.^{10,12,14)} 이들 유착과정은 function-blocking antibody 처리를 통해 각 adhesion

molecule 특이적으로 cell-cell clustering 현상이 발생된다는 것이 보고된 바 있다.^{10,12,14)}

CD29은 fibronectin receptor로 알려진 대표적인 adhesion molecule로서 leukocyte가 endothelial cell에 유착되는 과정에서 후반부 과정을 담당하는 단백질이다. CD29의 활성화형은 α -integrin (VLA-4)와 heterodimeric complex를 형성하여, 리간드인 vascular cell adhesion molecule-I(VCAM-1)과 상호작용을 통해 각 세포내로 다양한 활성화 유도신호를 전달하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ CD29은 배아형성 및 조직수복 현상을 조절하는 역할 이외에도 염증 및 암전이에서 매우 중요한 병리적 역할을 수행하는 것

으로 보고되어져 있다.^{8,15)} CD29의 조절단백질로 알려져 있는 CD98은 125 kDa heavy chain과 80 kDa light chain간의 heterodimeric complex로서 아미노산의 운반, APC기능 활성화 및 T cell proliferation 등을 조절하는 것으로 보고되어 있다.¹⁶⁾ 특별히 CD98은 virus 감염시 발생되는 염증과정과 CD29과 유사하게 여러 암세포의 전이 및 이동을 조절하는 당단백질로 알려져 있다.¹⁷⁾ Fig. 1 및 2에서 확인할 수 있듯이, CD29 및 CD98 매개성 유착 과정은 두 세포군 모두에서 뚜렷하게 시간 의존적으로 발생되었다. 특별히 CD29 활성화에 의한 유착반응은 U937 세포에서 더 신속하고 강력하게 진행되는 것으로 보이고, 반면에 CD98 매개성

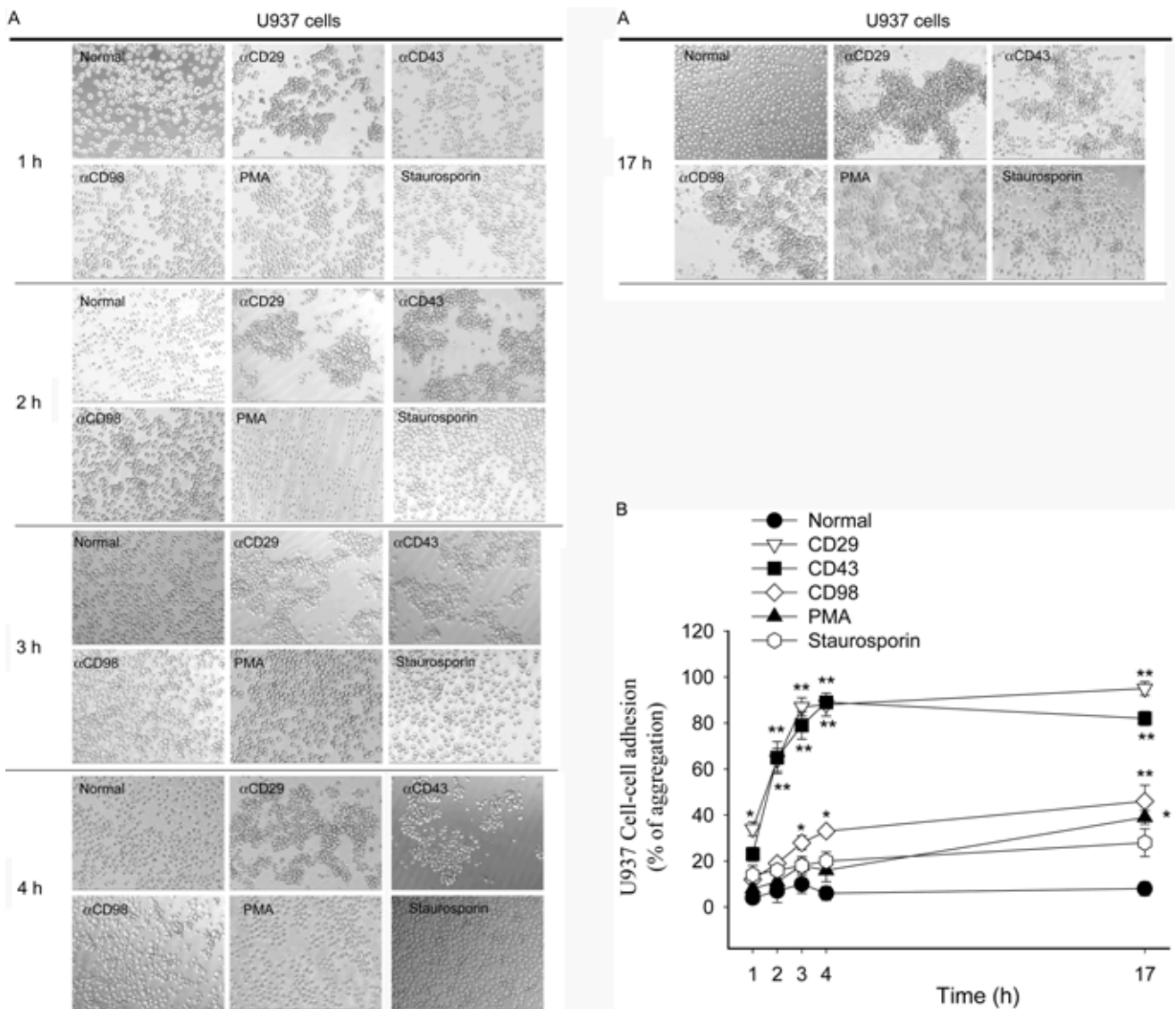


Fig. 1 – Effects of adhesion stimuli on homotypic cell-cell adhesion of U937 cells. (A and B) U937 cells were incubated in the presence or absence of pro-aggregative (activating) antibodies to CD29 (MEM 101A: 1 μ g/ml), CD43 (161-46: 1 μ g/ml), CD98 (ANH-1: 1 μ g/ml), PMA (10 ng/ml) or staurosporin (100 nM) for indicated times. The images of the cells in culture were obtained using an inverted phase contrast microscope attached to a video camera (A). Quantitative cell-cell adhesion was determined according to Materials and Methods (B). Data represent mean \pm SEM of three independent observations performed in triplicate. *: $p < 0.05$ and **: $p < 0.01$ compared to normal group.

유착과정은 Jurkat T 세포에서 더 효과적으로 발생하는 것으로 확인되었다. 즉, U937 세포에서의 경우는 초기 한 시간부터 35%의 세포가 유착과정을 보이다가, 3시간 부터는 85%의 세포가 유착되는 등 최대 정점을 보이기 시작했다(Fig. 1B). 이후 24시간까지는 꾸준히 최대 유착반응이 유지되는 것으로 나타났다. 반면에 Jurkat T 세포에서는 CD29매개성 반응이 24시간까지 지속적으로 상승되는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2B). 흥미롭게도 Jurkat T 세포의 경우에는 CD98매개성 유착과정이 단핵구(U937 세포)에서 발생하는 유착을 정도보다 더 확연하게 증가되는 것을 관찰할 수 있었다. 즉, CD98항체 처리에 의해 유도된 유착과

정은 U937 세포에서 최대 40% 정도까지 유도되었지만, Jurkat T세포에서는 CD29 항체 매개성 유착율과 유사한 85% 수준까지 상승된 것으로 나타났다(Fig. 2B). 이는 monocyte에서는 CD29 기능이, Jurkat T세포에서는 CD98의 기능이 각 세포의 유착과정시 매우 중요하게 작용할 가능성이 있다는 것을 시사한다고 하겠다. 이와 같은 가능성은 각 adhesion molecule의 function-blocking antibody 처리 및 관련 신호전달 과정연구를 통해 보다 자세하게 확인할 수 있을 것으로 판단되므로 차후 연관된 실험을 진행할 예정이다.

CD43는 leukosialin 혹은 sialophorin로 알려져 있는 adhesion

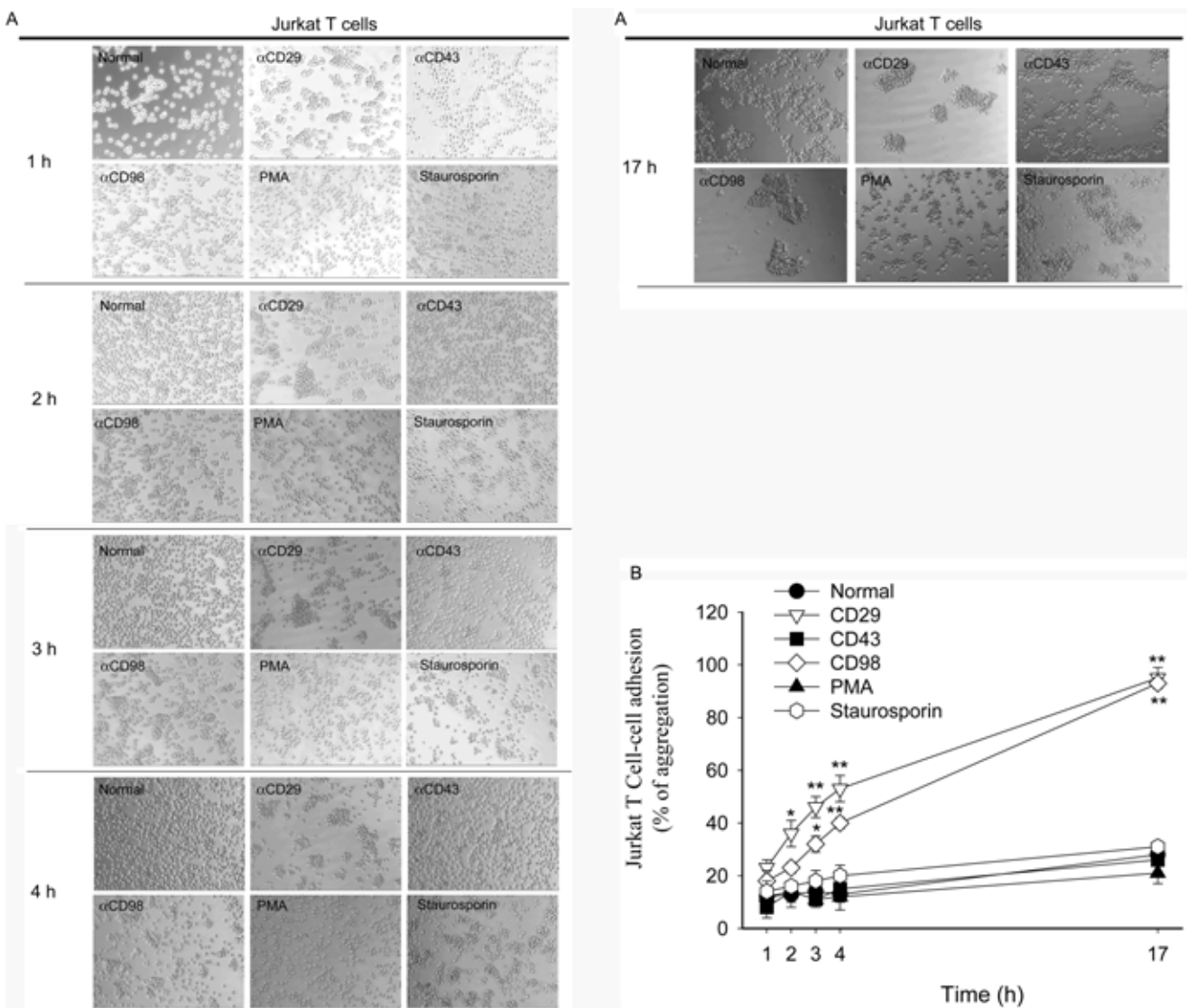


Fig. 2 – Effects of adhesion stimuli on homotypic cell-cell adhesion of Jurkat T cells. (A and B) Jurkat T cells were incubated in the presence or absence of pro-aggregative (activating) antibodies to CD29 (MEM 101A: 1 µg/ml), CD43 (161-46: 1 µg/ml), CD98 (ANH-1: 1 µg/ml), PMA (10 ng/ml) or staurosporin (100 nM) for indicated times. The images of the cells in culture were obtained using an inverted phase contrast microscope attached to a video camera (A). Quantitative cell-cell adhesion was determined according to Materials and Methods (B). Data represent mean ± SEM of three independent observations performed in triplicate. *: $p < 0.05$ and **: $p < 0.01$ compared to normal group.

molecule의 하나로서 neutrophil의 rolling을 조절하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ CD43 매개에 의한 세포 유착과정 역시 U937 세포에서만 현저하게 유도되었으며, Jurkat T세포에서는 유착반응 유도 효과가 관찰되지 않았다(Fig. 2). 이는 CD43의 유착활성 기능 수행은 T 세포 보다는 단핵구 세포에서 더 중요하게 작용할 수 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

PKC매개성 유착과정은 다양한 protein kinase의 활성화에 의해 유도되는 것으로 보고되고 있다.¹²⁾ 특별히 PKC 억제제인 staurosporin이나 PMA역시 cell-cell adhesion활성을 위해 conventional PKC의 막이동이 요구되는 과정으로 확인되어져 있다.¹²⁾ 그러나 Jurkat T 세포에서는 PMA나 staurosporin에 의한 유착과정은 거의 진행되지 않는 것으로 보아, 이들 세포에서는 PKC의 활성화와 관련된 막이동 현상이 상대적으로 단핵구와 비교 시 크지 않을 것으로 판단된다. 보다 자세한 이해를 위해 Western blotting법으로 PMA처리 후 두 세포에서 발생하는 PKC 막이동 현상을 비교 연구하고자 한다.

각 세포의 Surface adhesion molecule 발현수준 조사

세포유착 조절 단백질의 발현은 활성화와 매우 관련성이 큰 것으로 알려져 있으므로, 각 유착반응 유도자극원의 효과를 비교하기 위해 세포 표면 유착단백질의 발현 수준을 flow cytometry를 이용하여 측정하였다. Fig. 2에서 확인할 수 있듯이, 동일 조건에서 분석된 세포 표면 단백질의 발현 패턴은 세포마다 다소 다른 것으로 나타났다. 특별히 CD29와 CD98은 두 세포간의 상반된 발현형태를 보여주었다. 즉, U937세포는 CD29가, Jurkat T세포에서는 CD98이 더 높은 발현수준을 나타냈다. CD18의 경우는 두 세포 모두 매우 적은 양이 발현되는 것으로 보이나, U937

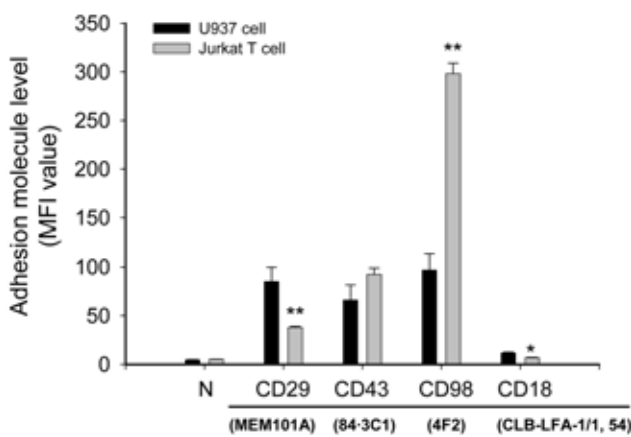


Fig. 3 – Surface levels of adhesion molecules in U937 and Jurkat T cells. U937 or Jurkat T cells (1×10^6 cells/ml) were cultured and surface levels of adhesion molecules were analysed by flow cytometry, as described in Materials and Methods. Data represent mean \pm SEM of three independent observations performed in triplicate. *: $p < 0.05$ and **: $p < 0.01$ compared to U937 cell group.

세포가 Jurkat T세포 보다는 CD18발현 수준이 다소 높은 것으로 나타났다. 반면에 CD43은 두 세포간에 거의 유사한 수준을 유지한 것으로 확인되었다. 뿐만 아니라 CD18의 발현수준은 두 세포 모두 매우 낮은 것으로 미루어 보아 정상적인 상태에서 보이는 이들 두 세포의 유착과정은 주로 CD29과 CD98의 활성화에 의해 매개될 것으로 사료된다. 두 세포간의 이들 단백질의 발현 차이에 관한 이유는 현재까지 확실하지 않다. 다만 이들 단백질의 발현 차이가 단순히 표면 발현양에서만 확인되는 것인지 혹은 전사수준에서부터 발생하는지는 RT-PCR 및 Western blotting 등의 방법으로 보다 자세히 연구할 예정이다.

Jurkat T세포 유착반응의 T 세포 유착 모델로서의 이용 가능성 검토

현재까지 다양한 약물들이 U937 세포의 유착과정을 억제하는 것으로 보고 되어졌기 때문에,^{11,19)} 액틴 세포골격의 재배열 억제제인 cytochalasin B를 Jurkat T 세포에 처리한 후 Jurkat T 세포의 유착 반응성을 조사하여 유착반응 모델로서의 적합유무를 평가하여 보았다. Fig. 4에서 나타난 것처럼, cytochalasin B (Cyt B)는 매우 강력히 CD29항체 처리에 의해 발생된 유착과정을 억제한 것으로 확인되었다. 특별히 Jurkat T 세포에서 확인된 cyto B의 억제효능은 U937 세포에서 확인된 효과보다는 다소 높은 것으로 나타났다. 이들 결과는 Jurkat T 세포가 T 세포 유착 약물 억제제 탐색연구시 활용될 수 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

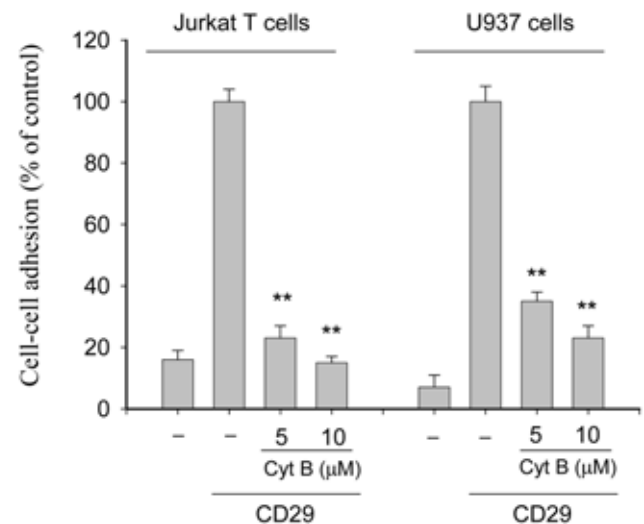


Fig. 4 – Effects of cytochalasin B on cell-cell adhesion of Jurkat T or U937 cells induced by CD29. Jurkat T or U937 cells were incubated in the presence or absence of pro-aggregative (activating) antibody to CD29 (MEM 101A: 1 μ g/ml) for 4 h. Quantitative cell-cell adhesion was determined according to Materials and Methods. Data represent mean \pm SEM of three independent observations performed in triplicate. **: $p < 0.01$ compared to CD29 alone.

결 론

단핵구 세포주인 U937 세포와 T 세포주인 Jurkat T 세포의 유착조절능을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 1. 단핵구에서는 CD29 및 CD98 활성 매개에 의한 세포간 유착현상이 뚜렷이 관찰되었다. 2. Jurkat T 세포를 이용한 실험에서는 CD29 및 CD98의 활성 매개에 의한 세포간 유착과정이 확인되었다. 3. CD18의 발현증가를 유도하는 PMA에 의한 유착과정은 U937 세포에서만 나타났다. 4. CD29은 U937 세포에서 그리고 CD98은 Jurkat T 세포에서 더 높은 발현 양상을 보였다. 5. 액틴세포골격 재배열 억제제인 Cyto B는 CD29의 활성매개에 의해 유도된 U937 및 Jurkat T 세포의 유착과정을 매우 강력하게 억제하였다. 이상의 결과를 종합하여 볼 때, Jurkat T 세포는 U937 세포와는 다소 다른 유착 형태를 나타내는 것으로 확인되었다. 즉, U937 세포가 CD43 및 CD29 매개성 유착조절 억제제 평가시 좋은 모델로 사용될 수 있는 반면, CD98 기능 평가를 위해서는 보다 높은 CD98매개성 유착율을 보인 Jurkat T 세포가 실험모델로서 더욱 효율적인 것으로 사료된다. 따라서 이들 시험모델을 이용하여 향후 각 adhesion molecule의 기능 조절제 탐색연구를 계속해서 진행하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 학술진흥재단의 재정적 도움[기초과학연구과제(KRF-2006-C00455)]으로 진행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Tetley, T. D. : Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* **4**, 607 (2005).
- 2) White, J. M. : ADAMs: modulators of cell-cell and cell-matrix interactions. *Curr. Opin. Cell Biol.* **15**, 598 (2003).
- 3) Murtaugh, M. P. and Foss, D. L. : Inflammatory cytokines and antigen presenting cell activation. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **87**, 109 (2002).
- 4) Caulfield, J. J., Fernandez, M. H., Sousa, A. R., Lane, S. J., Lee, T. H. and Hawrylowicz, C. M. : Regulation of major histocompatibility complex class II antigens on human alveolar macrophages by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the presence of glucocorticoids. *Immunology* **98**, 104 (1999).
- 5) Stonehouse, T. J., Woodhead, V. E., Herridge, P. S., Ashrafian, H., George, M., Chain, B. M. and Katz, D. R. : Molecular characterization of U937-dependent T-cell co-stimulation. *Immunology* **96**, 35 (1999).
- 6) Woods, M. L. and Shimizu, Y. : Signaling networks regulating beta1 integrin-mediated adhesion of T lymphocytes to extracellular matrix. *J. Leukoc. Biol.* **69**, 874 (2001).
- 7) Van Waes, C. : Cell adhesion and regulatory molecules involved in tumor formation, hemostasis, and wound healing. *Head Neck* **17**, 140 (1995).
- 8) Yusuf-Makagiansar, H., Anderson, M. E., Yakovleva, T. V., Murray, J. S. and Siahaan, T. J. : Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases. *Med. Res. Rev.* **22**, 146 (2002).
- 9) Kang, J. S., Yoon, Y. D., Han, M. H., Han, S. B., Lee, K., Lee, K. H., Park, S. K. and Kim, H. M. : Glabridin suppresses intercellular adhesion molecule-1 expression in tumor necrosis factor-alpha-stimulated human umbilical vein endothelial cells by blocking sphingosine kinase pathway: implications of Akt, extracellular signal-regulated kinase, and nuclear factor-kappaB/Rel signaling pathways. *Mol. Pharmacol.* **69**, 941 (2006).
- 10) 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).
- 11) Cho, J. Y., Kim, A. R., Joo, H. G., Kim, B. H., Rhee, M. H., Yoo, E. S., Katz, D. R., Chain, B. M. and Jung, J. H. : Cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, as a new strong regulator of CD29 and CD98 functions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **313**, 954 (2004).
- 12) Cho, J. Y., Katz, D. R. and Chain, B. M. : Staurosporine induces rapid homotypic intercellular adhesion of U937 cells via multiple kinase activation. *Br. J. Pharmacol.* **140**, 269 (2003).
- 13) Reddy, K. V. and Mangale, S. S. : Integrin receptors: the dynamic modulators of endometrial function. *Tissue Cell* **35**, 260 (2003).
- 14) 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).
- 15) Mettouchi, A. and Meneguzzi, G. : Distinct roles of beta1 integrins during angiogenesis. *Eur. J. Cell Biol.* **85**, 243 (2006).
- 16) Helming, L. and Gordon, S. : The molecular basis of macrophage fusion. *Immunobiology* **212**, 785 (2007).
- 17) Tsurudome, M. and Ito, Y. : Function of fusion regulatory proteins (FRPs) in immune cells and virus-infected cells. *Crit. Rev. Immunol.* **20**, 167 (2000).
- 18) Matsumoto, M., Shigeta, A., Miyasaka, M. and Hirata, T. : CD43 plays both antiadhesive and proadhesive roles in neutrophil rolling in a context-dependent manner. *J. Immunol.* **181**, 3628 (2008).
- 19) Cho, J. Y. : Chloroquine, an anti-malarial agent, acts as a novel regulator of beta 1-integrin-mediated cell-cell adhesion. *Biol. Pharm. Bull.* **31**, 726 (2008).