Ginsenoside Rb1의 세포간 유착, 세포표면 단백질 발현 및 세포형태변화에 미치는 효과

김병훈 · 조재열*

강원대학교 BT학부대학 생명공학부 분자의생명공학전공

(2009년 9월 23일 접수; 2009년 11월 6일 수정; 2009년 11월 19일 수리)

Effect of Ginsenoside Rb1 on Cell Adhesion, Surface Molecule Expression and Morphological Changes

Byung Hun Kim and Jae Youl Cho*

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

(Received September 23, 2009; Revised November 6, 2009; Accepted November 19, 2009)

Abstract : Cell-cell adhesion managed by various adhesion molecules is known to be one of important phenomena found in numerous immunological responses or diseases such as immunostimulation, rheumatoid arthritis and allergic diseases. In this study, we examined the regulatory role of ginsenosides (G)-Rb1, reported to display immunostimulatory and anti-cancer effects, on cell adhesion, the up-regulation of surface adhesion molecules and morphological changes using monocytic U937 and macrophage-like RAW264.7 cells. G-Rb1 significantly up-regulated U937 cell-cell adhesion mediated by both CD29 and CD43. It also enhanced U937 cell-fibronectin adhesion, while CD29 blocking antibody P5D2 strongly suppressed it. In agreement, this compound also significantly increased the surface level of CD29 as well as CD43. Furthermore, this compound differentially modulated CD82 up-regulation and morphological changes triggered by lipopolysaccharide (LPS) and phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA). Therefore, these results suggest that G-Rb1 may have differential modulatory function on cell adhesion events, surface molecule expression and morphological changes responsible for immune responses.

Key words : ginsenoside Rb1, cell-cell adhesion, adhesion molecule, U937 cell, RAW264.7 cell

서 론

면역 세포간의 상호작용은 생체내에서 효과적인 면역반응 진행을 위해 매우 필수적인 현상이다. 이들 상호작용은 주로 β 1-integrins (CD29) 혹은 β 2-integrins (CD18), CD43 및 CD98 등과 같은 세포유착단백질 (adhesion molecule)의 상호활성에서 기인된 복잡한 분자적 상호작용 반응을 요구한다.^{1,2)} 이들 과정에서 리간드에 의해 활성화된 수용체 adhesion molecule은 관련 단백질들의 추가적인 활성화 유도를 위한 여러가지 다양한 신호전달과정 (outside-in 혹은 inside-out signaling)과 이를 통한 세포표면 단백질의 발현양 증가 및 세포의 모양변화를 동반하게 된다.³⁾ 이를 통해 면역세포들은

보다 많은 사이토카인의 분비, 타 면역세포들의 활성화 유도 및 높은 생존력을 유지하게 되어 더욱 강력한 면역반응을 매개하게 된다.⁴⁾ 이외에도, 세포유착단백질의 활성화는 암세포의 전이성에 매우 중요한 요인인 암세포의 이동성에 영향을 나타내는 것으로 보고되어져 있다.⁵⁾ 실제로, 대부분의 암세포들은 높은 활성화 혹은 발현비율을 보이는 adhesion molecule들을 보유하고 있으며, 이들 단백질의 매개에 의해 전이성 암세포들은 다른 조직이나 장기로 이동이 가능한 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 또한 이들 전이성 세포들은 이동 후, adhesion molecule의 활성화 매개에 의해 fibronectin이나 collagen 및 laminin 등과 같은 extracellular matrix protein에 쉽게 유착되어 주 종양 조직으로부터 독립된 암조직을 형성할 수 있는 것으로 보고되어져 있다.⁷⁾ 이와 같은 배경으로, 세포유착단백질의 활성화 역제는 관절염이나 천식 등과 같은 다양한 염증질환

*Corresponding author. E-mail: jaecho@kangwon.ac.kr
Phone: 033-250-6488, Fax: 033-241-6480

환과 암 전이 등을 치료할 수 있는 중요 표적방법으로 인식되고 있다.⁸⁾ 그러나 많은 노력에도 불구하고, adhesion molecule의 기능을 효과적으로 억제하는 약물이나 기술은 개발되어 있지 않은 실정이다.

인삼은 항당뇨, 항동맥경화증, 항암, 항스트레스, 항염, 인지능력 개선 및 면역증강능 등 다양한 약리작용을 나타내는 보약으로 알려져 있다.⁹⁻¹¹⁾ 대부분의 이들 효능은 ginsenoside (G)류라 불리는 saponin들이 매개하는 것으로 보고되고 있다. 이중 G-Rb1은 혈관 염증 치료효과, lymphocyte 증식유도억제효과, TNF- α 분비 억제효과 등의 항염증 관련 효과와, lymphocyte 분열증가 등과 같은 면역증강효과 그리고 대장암 세포사멸 촉진작용, 간암세포 분열억제작용 및 전이억제작용 등과 같은 항암효과가 보고되어져 있다.¹²⁻¹⁷⁾ 특별히 면역증강효과, 암 및 염증과 같은 면역질환에서 세포유착과정이 매우 중요한 작용 중 하나이므로, 본 연구에서는 G-Rb1이 갖는 단핵구 세포주인 U937 세포의 유착반응 및 관련 세포생물학적 반응 조절효능을 조사하여 보았다. 이를 통해 본 화합물이 갖는 면역질환 치료효능에 관한 세포수준에서의 치료기전을 이해하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

G-Rb1은 KT&G 중앙연구원 (대전)로부터 확보하였다. Lipopolysaccharide (LPS) 및 phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구매하였다. 인간 단핵구 세포주인 U937 세포 및 murine macrophage-like 세포주인 RAW264.7세포는 ATCC에서 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 (CD29 및 CD43)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 제공받아 사용하였다. CD82 항체는 Immunotech (Marseilles, France)로부터 구입하여 사용하였다.

세포배양

U937 및 RAW264.7 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

G-Rb1이 처리된 U937 세포 (1×10⁶ cells/ml) 용액을 80 µl를 처리하여 37°C에서 30분간 배양하였다.¹⁸⁾ 다시 여기에 10 µl의 유착 유도항체 (MEM101A 및 161-46, 각 1 µg/ml)를 분주하여 시간 별로 사진을 촬영하였다. 유착 반응 정량은 round-bottom형태의 96 well plate에 2×10⁶ cells/ml 농도로 조제된 U937 세포용액 20 µl와 10 µl의 약물 그리고 10 µl의 유착유도 물질을 첨가한 후 각 시간 동안 배양하였다. 이후 조심스럽게 배양용액을 부유시킨 후, 10 µl를 hemocytometer에 처리하고 single 세포와 clustered 세포의 수를 측정하였다. Cho 등의 보고에 따라, 얻어진 데이터로부터 % of aggregation 및 % of control 값을 계산하였다.¹⁸⁾

세포-fibronectin간 유착반응 분석

G-Rb1이 처리된 U937 세포 (5×10⁶ cells/well) 용액을 50 µg/ml의 fibronectin이 처리된 96 well plate에 처리하고 37°C에서 3 시간 동안 배양하였다.¹⁹⁾ 이후 인산완충액으로 유착되지 않은 세포들을 제거하고 0.1%의 crystal violet을 15분간 처리한 후 흡광도를 540 nm에서 분광광도계를 이용하여 측정하였다.

Adhesion molecule의 발현 정량

U937 or LPS (1 µg/ml)-treated RAW264.7 세포 (1×10⁶ cells/ml)를 12-well plate에 1 ml/well씩 분주 후 3시간 동안 전배양하였다. 이 후 3.5시간 동안 G-Rb1을 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 항체 (CD29, CD43 및 CD82)를 처리하여 45 분간 배양하였다. 이후 FACS buffer로 세척한 후 3.7% formaldehyde로 고정하고 flow cytometry로 형광정도를 측정하였다.

세포 모양변화

U937 or LPS (1 µg/ml)-treated RAW264.7 세포 (1×10⁵ cells/ml)를 12-well plate에 1 ml/well씩 분주 후 3시간 동안 전배양하였다. 이 후 G-Rb1과 PMA 혹은 LPS를 추가적으로 처리한 후 24시간 동안 배양하였다. 세포의 모양변화는 현미경으로 시간 별 사진 촬영을 통해 관찰하였다

통계처리

각 data는 얻어진 결과는 평균 ± 표준편차로 나타낸 것이며, 통계적 유의성은 Student *t*-test를 이용하여 P<0.05 수준에서 분석하였다.

결과 및 고찰

세포간 유착과정은 면역세포간 상호작용 촉진을 통해 면역 반응 수행시 필수적인 활성 상태를 조절하는 중요한 세포생물학적 반응이기도 하다.⁴⁾ 그러나 이들의 과도한 촉진이 만성 혹은 급성염증 및 암질환의 발생시 필수적인 현상이라고 알려지면서, 이들 과정의 제어는 관련 질병을 치료할 수 있는 주요 질병 표적으로 간주되고 있다.⁸⁾ 본 연구팀은 adhesion molecule들 (CD18, CD29, CD43 및 CD98)의 활성을 유도할 수 있는 합성유도제인 PMA (CD18발현 및 활성 자극원) 혹은 단일클로날 항체 (CD29항체: MEM101A, CD43항체: 161-46, CD98항체: ANH-18)를 수시간 동안 처리하여 유착 과정을 유도할 수 있는 실험 모델을 정립하여 보고한 바 있

Fig. 1. Chemical structure of G-Rb1.

다.²⁰⁻²²⁾ 이에 본 연구에서는 U937 세포 유착과정 연구 조건을 이용하여 대표적인 면역조절 및 항암 효능성 진세노사이드인 G-Rb1의 세포간 유착현상 조절능과 관련 세포생물학적 변화에 관한 효능을 분석하고자 하였다.

흥미롭게도, Fig. 2에서 보여지듯, G-Rb1은 50 μ M 처리시 CD29 활성 매개 항체인 MEM101A에 의해 유도된 유착 과정을 35% 정도 유의적으로 상승시켰다. 이와 같은 현상은 leukosialin 혹은 sialophorin으로 알려져 있는²³⁾ CD43 매개성 유착과정에서도 유사하게 일어났다 (Fig. 3). 이는 G-Rb1이 이들 adhesion molecule 매개성 세포-세포간 유착반응을 더욱 촉진시킨다고 하겠다. 한편, 50 μ M의 G-Rb1은 U937 세포 생존율에 전혀 영향을 미치지 않았다 (Data not shown). 특별히 유착과정 유도 효능은 1시간 정도의 약물처리에 의해 확인된 것이므로 장시간의 약물처리에서 기인된 비특이적 현상은 더욱 아닌 것으로 판단된다. 한편 protein kinase C δ (PKC) 억제제인 rottlerin (20 μ M)은 CD29매개성 세포유착 과정을 58% 정도 억제하였다 (data not shown).

G-Rb1의 CD29-매개성 유착현상 유도 효능을 추가적으로 확인하기 위해 fibronectin을 이용한 유착실험을 추가적으로 진행하였다. 이는 CD29이 fibronectin의 수용체로 작용하여 세포의 유착성을 증가시켜주는 원리를 이용한 실험으로서 CD29 기능조절성 평가시 이용되는 또다른 실험조건으로 알

Fig. 2. Effect of G-Rb1 on CD29-mediated cell-cell adhesion. (A and B) U937 cells (1×10^6 cells/ml) pretreated with G-Rb1 (50 μ M) were incubated in the presence or absence of pro-aggregative antibody (1 μ g/ml each) to CD29 (MEM101A) for 30 min. Images (A) of the cells in culture were obtained using an inverted phase contrast microscope attached to a video camera. (B) Quantitative analysis of cell-cell clusters was assessed by quantitative cell-cell adhesion assay as described in Materials and methods. #: $p < 0.05$ compared to normal and *: $p < 0.05$ compared to control.

Fig. 3. Effect of G-Rb1 on CD43-mediated cell-cell adhesion. (A and B) U937 cells (1×10^6 cells/ml) pretreated with G-Rb1 (50 µM) were incubated in the presence or absence of pro-aggregative antibody (1 µg/ml each) to CD43 (161-46) for 30 min. Images (A) of the cells in culture were obtained using an inverted phase contrast microscope attached to a video camera. (B) Quantitative analysis of cell-cell clusters was assessed by quantitative cell-cell adhesion assay as described in Materials and methods. #: $p < 0.05$ compared to normal and *: $p < 0.05$ compared to control.

려져 있다.²⁴⁾ 실제로, CD29의 활성을 억제하는 function-blocking 항체인 P5D2는 매우 강력하게 cell-fibronectin 유착현상을 억제하였다 (Fig. 4). 그러나, 이와 달리, G-Rb1은

Fig. 4. Effect of G-Rb1 on cell-fibronectin adhesion. U937 cells (1×10^6 cells/ml) pretreated with G-Rb1 (50 µM) or CD29 blocking antibody P5D2 (1 µg/ml) were seeded on fibronectin (50 µg/ml)-coated plates and further incubated for 3 hours. Attached cells were determined by crystal violet assay, 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 control.

fibronectin에 대한 유착율을 23% 정도 더 상승시켰다 (Fig. 4). 따라서 본 결과들로 미루어 볼 때 G-Rb1은 미약하긴 하지만 CD43-매개성 유착현상과 더불어, CD29-매개성 유착과정 (cell-cell 및 cell-fibronectin간)을 유의적으로 상승시키는 것으로 판단된다.

세포유착 조절 단백질의 발현은 이들의 세포유착 활성과 매우 관련성이 큰 것으로 알려져 있으므로, 각 유착반응 유도 자극원의 효과를 비교하기 위해 세포 표면 유착단백질의 발현 수준을 flow cytometry를 이용하여 측정하였다. Fig. 5에서 확인할 수 있듯이, G-Rb1 처리는 CD29 및 CD43의 발현을 유의적으로 상승시킨 것으로 나타났다. 이는 G-Rb1에 의한 세포 유착현상의 조절 상승작용이 CD29 및 CD43의 세포 표면 발현과 매우 밀접한 관계가 있다는 것을 시사한다고 하겠다. 세포표면 단백질 발현 현상은 CD82에서도 유사하게 보여졌다 (Fig. 6). 그러나 흥미롭게도, U937 세포의 활성을 유도하게 하는 PKC 활성화제 (PMA) 처리시 CD82의 발현은 G-Rb1처리에 의해 오히려 억제된 것으로 확인되어졌다. 즉, 이는 PKC활성을 나타내게 되는 조건에서의 약물 반응과 약물단독 처리시의 효과는 상이할 수 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

한편 세포유착과 더불어 세포형태 변화는 세포의 활성조절에 매우 중요한 역할을 수행한다. 따라서, G-Rb1의 활성약물 조건에 대한 조절성을 추가적으로 조사하기 위하여

Fig. 5. Effect of G-Rb1 on the surface levels of CD29 and CD43. U937 cells (1×10^6 cells/ml) were treated with G-Rb1 (50 μ M) for 2 h. Surface levels of CD29 and CD43 were determined by flow cytometry as described in Materials and Methods. Results show one experiment out of three. *: $p < 0.05$ compared to control.

Fig. 6. Effect of G-Rb1 on the upregulated level of surface CD82 induced by PMA. U937 cells (1×10^6 cells/ml) treated with G-Rb1 (50 μ M) for 30 min were incubated with or without PMA (20 ng/ml) for 24 h. Surface levels of CD82 in U937 cells were determined by flow cytometry as described in Materials and Methods. Results show one experiment out of three. *: $p < 0.05$ compared to control.

RAW264.7 세포를 이용하여 형태변화를 유도하는 PMA 및 LPS를 처리하고 이에 대한 G-Rb1의 조절성을 조사하여 보았다. Fig. 7에서 확인할 수 있듯이, G-Rb1은 세포형태 변화를 유도하는 두가지 자극원에 대한 각기 다른 반응을 나타냈다. 즉, 대식세포주에서 G-Rb1은 LPS에 의해 유도되는 형태 변화는 억제하였으나 (Fig. 7A), PMA에 의해 유도되는 형태 변화는 더욱 촉진한 것으로 나타났다 (Fig. 7B). 이는 세포 활성 조건에 따라 G-Rb1의 조절능이 다양하다는 것을 제시한다고 하겠다.

Fig. 7. Effect of G-Rb1 on the morphological changes of RAW264.7 cells during PMA or LPS treatment. (A and B) RAW264.7 cells (1×10^6 cells/ml) pre-treated with G-Rb1 (50 μ M) for 30 min were incubated LPS (1 μ g/ml) (A) or PMA (20 ng/ml) (B) for 24 h. Images of the cells in culture were obtained using an inverted phase contrast microscope attached to a video camera. Results show one experiment out of three.

CD29은 $\beta 1$ -integrin인 fibronectin 수용체로 알려진 대표적인 adhesion molecule로서 백혈구가 endothelial cell에 유착되는 반응에서 후반부 과정을 조절하는 당단백질이다.²⁵⁾ CD43는 leukosialin 혹은 sialophorin로 알려져 있는 adhesion molecule의 하나로서 neutrophil의 rolling을 조절하는 것으로 보고되었다.²³⁾ 이들 활성화는 대식세포나 단핵구, 수지상세포와 같은 APC와 T 세포간의 분자간 상호작용을 촉진하고 이에 따른 T 세포의 분열을 촉진하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 G-Rb1에 의한 활성 조절은 관련 면역반응 유도시 매우 중요한 역할을 수행할 것으로 판단된다.

요 약

G-Rb1에 의한 단핵구 세포주인 U937 세포와 대식세포주인 RAW264.7 세포의 유착조절 능, 세포표면 단백질 발현을 및 세포모양 변화능 조절효과를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 1. G-Rb1은 CD29항체 (MEM101A) 및 CD43 항체 (161-46) 처리에 의해 유도된 세포-세포간 유착현상을 20%에서 35%까지 유의적으로 상승하였다. 2. G-Rb1은 fibronec-

tin처리에 의해 유도된 U937 세포-fibronectin간 유착현상을 상 승시켰다. 3. G-Rb1은 CD29 및 CD43의 세포표면 발현 수 준을 유의적으로 증가시켰으나 CD82의 발현은 억제시켰다. 4. G-Rb1은 PMA에 의해 유도된 형태변화는 촉진경향을 반면에 LPS에 의한 변화는 억제경향을 나타내었다. 인삼의 주요사포 닌 성분인 G-Rb1의 약리작용이 활발히 연구되고 있다. 특별 히, 본 화합물이 갖는 면역증강 및 항암 효능은 인삼이 갖는 이들 효과를 대신하는 것으로 보고 되어져 있다.^{17,26)} 그러나, 세포유착과정이 다양한 염증과정, 알러지 반응 및 암세포의 이동과 전이성 등에 관련이 있다²⁷⁾ 는 관점에서 볼 때 본 연구결과는 이들 약물이 갖는 치료기전을 설명하기에는 충분 하지 않는 것으로 판단된다. 오히려, 본 결과는 G-Rb1이 특 정 농도 (25-50 μ M 수준)에서 세포의 활성을 촉진할 수 있 다는 가능성을 시사한다고 하겠다. 특별히, G-Rb1의 세포유 착 촉진 기능에 관한 기전 이해를 위해, 이후, 세포유착 유도 신호전달 단백질의 활성을 포함한 다양한 분자적 수준에서의 추가적인 실험들을 진행하고 한다.

감사의 말씀

본 연구는 한국인삼공사 인삼 용역 과제 (2009)에 의해 진 행되었으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

- Murtaugh MP, Foss DL. Inflammatory cytokines and anti-gen presenting cell activation. *Vet Immunol Immunopathol* 87: 109-121 (2002)
- Caulfield JJ, Fernandez MH, Sousa AR, Lane SJ, Lee TH, Hawrylowicz CM. 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: 104-110 (1999)
- Woods ML, Shimizu Y. Signaling networks regulating beta1 integrin-mediated adhesion of T lymphocytes to extracel-lular matrix. *J Leukoc Biol.* 69: 874-880 (2001)
- Keibel A, Singh V, Sharma MC. Inflammation, microen-vironment, and the immune system in cancer progression. *Curr Pharm Des.* 15: 1949-1955 (2009)
- Van Waes C. Cell adhesion and regulatory molecules involved in tumor formation, hemostasis, and wound heal-ing. *Head Neck* 17: 140-147 (1995)
- Skubitz AP. Adhesion molecules. *Cancer Treat Res.* 107: 305-329 (2002)
- Sheibani N, Frazier WA. Thrombospondin-1, PECAM-1, and regulation of angiogenesis. *Histol Histopathol.* 14: 285-294 (1999)
- Yusuf-Makagiansar H, Anderson ME, Yakovleva TV, Murray JS, Siahaan TJ. Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases. *Med Res Rev.* 22: 146-167 (2002)
- Yun TK, Lee YS, Lee YH, Kim SI, Yun HY. Anticarcinogenic effect of Panax ginseng C.A. Meyer and identification of active compounds. *J Korean Med Sci* 16 Suppl: S6-18 (2001)
- Choi KT. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* C A Meyer. *Acta Pharmacol Sin.* 29: 1109-1118 (2008)
- Kim BH, Lee YG, Park TY, Kim HB, Rhee MH, Cho JY. Ginsenoside Rp1, a ginsenoside derivative, blocks lipopolysaccharide-induced interleukin-1beta production via suppression of the NF-kappaB pathway. *Planta Med.* 75: 321-326 (2009)
- Hasegawa H, Uchiyama M. Antimetastatic efficacy of orally administered ginsenoside Rb1 in dependence on intestinal bacterial hydrolyzing potential and significance of treatment with an active bacterial metabolite. *Planta Med.* 64: 696-700 (1998)
- Luo YM, Cheng XJ, Yuan WX. Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 14: 401-404 (1993)
- Hu S, Concha C, Lin F, Persson Waller K. Adjuvant effect of ginseng extracts on the immune responses to immunisation against *Staphylococcus aureus* in dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol.* 91: 29-37 (2003)
- Wang CZ, Xie JT, Zhang B, Ni M, Fishbein A, Aung HH, Mehendale SR, Du W, He TC, Yuan CS. Chemopreventive effects of Panax notoginseng and its major constituents on SW480 human colorectal cancer cells. *Int J Oncol.* 31: 1149-1156 (2007)
- Chai H, Wang Q, Huang L, Xie T, Fu Y. Ginsenoside Rb1 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Biol Pharm Bull.* 31: 2050-2056 (2008)
- Cho JY, Yoo ES, Baik KU, Park MH, Han BH. In vitro inhib-itory effect of protopanaxadiol ginsenosides on tumor necro-sis factor (TNF)-alpha production and its modulation by known TNF-alpha antagonists. *Planta Med.* 67: 213-218 (2001)
- Cho JY, Fox DA, Horejsi V, Sagawa K, Skubitz KM, Katz DR, Chain B. The functional interactions between CD98, beta1-integrins, and CD147 in the induction of U937 homotypic aggregation. *Blood* 98: 374-382 (2001)
- Larrucea S, Gonzalez-Rubio C, Cambronero R, Ballou B, Bonay P, Lopez-Granados E, Bouvet P, Fontan G, Fresno M,

- Lopez-Trascasa M. Cellular adhesion mediated by factor J, a complement inhibitor. Evidence for nucleolin involvement. *J Biol Chem.* 273: 31718-31725 (1998)
20. Cho JY, Katz DR, Chain BM. Staurosporine induces rapid homotypic intercellular adhesion of U937 cells via multiple kinase activation. *Br J Pharmacol.* 140: 269-276 (2003)
21. Cho JY, Chain BM, Vives J, Horejsi V, Katz DR. Regulation of CD43-induced U937 homotypic aggregation. *Exp Cell Res.* 290: 155-167 (2003)
22. Cho JY, Kim AR, Joo HG, Kim BH, Rhee MH, Yoo ES, Katz DR, Chain BM, Jung JH. Cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, as a new strong regulator of CD29 and CD98 functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 313: 954-961 (2004)
23. Matsumoto M, Shigeta A, Miyasaka M, Hirata T. CD43 plays both antiadhesive and proadhesive roles in neutrophil rolling in a context-dependent manner. *J Immunol.* 181: 3628-3635 (2008)
24. Cho JY. Chloroquine, an anti-malarial agent, acts as a novel regulator of beta 1-integrin-mediated cell-cell adhesion. *Biol Pharm Bull.* 31: 726-730 (2008)
25. Cordes N, Park CC. beta1 integrin as a molecular therapeutic target. *Int J Radiat Biol.* 83: 753-760 (2007)
26. Kawahira K, Sumiyoshi M, Sakanaka M, Kimura Y. Effects of ginsenoside Rb1 at low doses on histamine, substance P, and monocyte chemoattractant protein 1 in the burn wound areas during the process of acute burn wound repair. *J Ethnopharmacol.* 117: 278-284 (2008)
27. Deane JA, Hickey MJ. Molecular mechanisms of leukocyte trafficking in T-cell-mediated skin inflammation: insights from intravital imaging. *Expert Rev Mol Med.* 11: e25 (2009)