

□ 원 저 □

기관지 천식 환자에서 기관지 특이항원 유발검사후 RANTES농도의 변화

전북대학교 의과대학 내과학교실
이 양 근 · 김 재 현 · 이 용 철

= Abstract =

Change of Soluble RANTES Levels in Serum from Patients with Atopic Bronchial Asthma

Yang Keun Rhee, M.D., Jae Hean Kim, M.D. and Yong Chul Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Korea

Background : RANTES is associated with chemotaxis and activation of eosinophils. RANTES is up-regulated in allergic inflammation and play a critical role in the pathogenesis of allergic inflammation. Recently, circulating form of RANTES have been identified in the peripheral blood.

Method : In the present study, we measured soluble RANTES levels in 17 patients with atopic bronchial asthma (8 patients: early response to allergen challenge, 8 patients : early and late response to allergen challenge) on 30mins, 2hrs and 8 hrs after allergen challenge with house dust mite, prechallenge period.

Result : RANTES levels in sera from patients with bronchial asthma in prechallenge conditions were higher than in normal control subjects. But, RANTES levels in sera from patients with bronchial asthma in 30mins, 2hrs and 8hrs after challenge were no significantly higher than prechallenge conditions.

Conclusion : These results suggest that RANTES plays a role in the pathogenesis of patients with atopic bronchial asthma and may be related to persistence of subclinical allergic inflammation.

Key Words : RANTES, Bronchial asthma.

서 론

RANTES(Regulated on Activation, Normal T cell expressed and presumably Secreted)는 8-10K Da의 저분자량 화학매체로 염증반응에 관여하고 있다¹⁾. RANTES는 주로 활성화된 T 임파구와 일부 혈소판에서 분비되어, 기억형 CD-4 T 임파구와 호산구에 화학주성을 가지고 있으며²⁾, 호산구 및 호염기성구의 활성화에 관여하여 기관지 천식의 병인에 중요한 역할을 하고 있다고 알려져 있다³⁾.

일반적으로 기관지 천식은 기도의 염증반응, 기관지 과민 반응의 증가 및 가역적인 기도의 수축을 특징으로 하는 질환으로 알려져 있으며, 이러한 염증 반응은 혈관 내피세포와의 유착(adhesion), 염증세포가 혈관 밖으로 나오는 누출(diapedesis), 염증 부위로의 세포의 이동(migration) 및 활성화(activation)와 세포-세포간의 반응등의 과정을 통하여 일어난다. 현재까지는 이러한 염증반응에 있

어서 cytokine, 유착 분자, 염증성 매개체등이 주된 관심의 대상이었으나, 기관지 염증반응의 단계 중에서도 호산구등의 염증세포들이 혈관벽을 통과한 후 염증 부위로의 이동 및 활성화에 관여하는 RANTES의 농도를 특이 항원으로 유발 후 측정하여 보고한 결과는 미미하다.

이에 따라, 저자들은 기관지 천식 환자에서 RANTES의 역할을 알기 위해 아토피성 기관지 천식 환자를 대상으로 특이항원으로 기관지 유발을 시킨 후 혈청에서 RANTES 농도의 변화를 측정하여, 기관지 천식의 병인과의 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년 3월부터 1995년 3월까지 전북대학교 병원 내과에 내원한 환자 중 알레르기 피부시험과 비특이적 기관지유발 시험에서 양성반응을 보인

Table 1. Characteristics of Asthmaatics

	Subject No.	Sex/Age (years)	Baseline FEV ₁ (***% pred)	methacholine PC ₂₀ (mg/ml)	Skin test (*D.P./**D.F.)	Challenge Provocation (D.P./D.F.)
Group I	1	M/19	86	1.29	4+/4+	D.P.
	2	M/38	88	2.48	4+/4+	D.P.
	3	F/15	84	7.83	4+/4+	D.P.
	4	M///20	88	6.89	4+/4+	D.P.
	5	M/21	86	2.73	4+/4+	D.P.
	6	M/19	95	5.2	4+/3+	D.P.
	7	F/46	86	0.27	3+/4+	D.P.
	8	M/19	83	7.67	3+/4+	D.P.
Group II	9	M/50	71	3.5	4+/4+	D.P.
	10	F/31	94	2.79	4+/4+	D.P.
	11	M/18	82	1.33	4+/4+	D.P.
	12	M/15	83	2.79	4+/4+	D.P.
	13	F/33	94	3.39	3+/3+	D.P.
	14	F/17	84	2.37	4+/4+	D.P.
	15	M/25	80	1.89	4+/4+	D.P.
	16	M/33	105	7.28	3+/4+	D.P.
Group III	Control Subject(n=8)					
	M(n=5)/F(n=3)	36 ± 4.5	101 ± 4.7	60.2 ± 7.8	Negative	

*D.F.: Dermatophagoides farinae, **D.P.: Dermatophagoides pteronyssinus, ***% pred: % of normal predictive value

아토피성 기관지 천식 환자 16명과 정상대조군 8명을 대상으로 실시하였다. 아토피성 기관지 천식 환자 16명은 15세에서 50세까지의 연령 분포를 보였으며, *Dermatophagoides farinae*와 *Dermatophagoides pteronyssinus* 피부 시험에서 3이상의 양성반응들을 보였다. 이들중 조기 천식 반응만 보인 경우 8명을 Group I이라 하였고, 이들의 평균 나이는 25 ± 3.5 세이었고, 기저 FEV₁치는 $87 \pm 1.2\%$ (%예측치), methacholine PC20치는 $4.0 \pm 0.9\text{mg/ml}$ 이었고, 조기 및 후기 양성반응을 보인 8명을 Group II라고 정하였는데 이들의 평균 나이는 28 ± 3.5 세이었고, 기저 FEV₁치는 $87 \pm 3.7\%$ (%예측치), methacholine PC20치는 $3.2 \pm 0.6\text{mg/ml}$ 이었다. 정상 대조군 8명의 평균 나이는 36 ± 4.5 세이었고, 기저 FEV₁치는 $101 \pm 4.7\%$ (%예측치), methacholine PC20치는 $60.2 \pm 7.8\text{mg/ml}$ 이었으며, 이들은 Group III라 정하였다. (Table 1).

2. 방 법

1) 기관지 유발 검사

환자에게 FVC, FEV₁의 기저치 측정후 영국 Bencard사의 *D. farinae*와 *D. pteronyssinus* 항원 추출물을 1:300, 1:100, 1:10의 비율로 희석하여, 20psi(AP 50, DeVilbiss)의 압축공기로 작동되는 DeVilbiss 646 nebulizer에서 생성된 aerosol을 0.6초동안으로 설정된 dosimeter(Rosenthal-French, model 2A)를 통하여 희석된 각 농도에서 최대 흡입을 5회씩 시행하였다. 폐기능 검사는 미국 Sensor Medics사의 model 2200을 이용하였고, 각 농도 흡입후 15분후에 FEV₁을 측정하여 기저치의 80%이하가 되면, 이것을 조기 천식 반응으로 정의하였고, 더 이상의 항원흡입을 중단하였다. 이후 8시간 동안에 1시간 간격으로 FEV₁을 측정하였으며, 이중 기저치로부터 가장 크게 저하된 측정치가 기저치의 80%이하가 되면, 후기 천식 반응으로 정의하였다.

항원 추출물 흡입후 심한 호흡곤란등의 증상을

보인 환자들에게 항히스타민제, 스테로이드제 및 항 알레르기제제등의 약물은 투여하지 않았으며, Terbutaline sulfate만을 흡입시켰다.

2) 기관지 세척 방법

특이 항원 기관지 유발을 시킨후 30분과 8시간에 유발후 30분에는 우중엽의 기관지분절에, 유발후 8시간에는 좌설상엽에 기관지 내시경을 wedging시킨후 warm saline 150cc를 투여후 60-80 mmHg 압력하에서 회수하였다.

3) 혈액 채취 방법

특이 항원 기관지 유발전과 유발후 30분, 2시간, 8시간에 혈액 10cc를 채취하여 4℃에서 1000rpm으로 10분간 원심분리후 혈청을 분리하였다.

4) RANTES의 측정

R & D system사의 RANTES ELISA kit를 이용하여 Benchtop protocol로 측정하였다.

혈청과 sample diluent를 1:50으로 희석시킨후, 희석한 검체 100uL를 96 well microtiter plate의 각 well에 담은 다음, 2시간을 상온에서 배양후 RANTES conjugate 200uL씩을 각 well에 첨가하였다. 이를 1시간동안 실온(18-24℃)에서 배양한후, 배양이 끝나기 직전, 각 well에 200uL의 substrate reagent를 혼합하고, 20분간 배양한후, 발색 정도를 450nm에서 spectrophotometer를 사용하여, 관찰한다음 표준 용액에서 관찰한 발색도와 비교하여, 검체의 RANTES농도를 계산하였다.

3. 통계 분석

측정된 결과는 평균 (\pm S.E)으로 나타내었고, 모든 성적의 통계적 유의성은 Mann Whitney U 와 Wilcoxon signed rank검사법을 이용하여 검증하였으며, p값은 0.05미만시 유의있는 것으로 하였다.

Table 2. RANTES Levels in Patients with Bronchial Asthma after Allergen provocation Test

	Group I	Group II	Group III
pre-challenge	57740±21851	54430±15638	31087±8906
post-challenge			
30 min	51508±3556	51723±15121	
2hr	51288±3253	50110±12298	
8hr	52264±3173	55674±10841	

(unit: pg/ml)

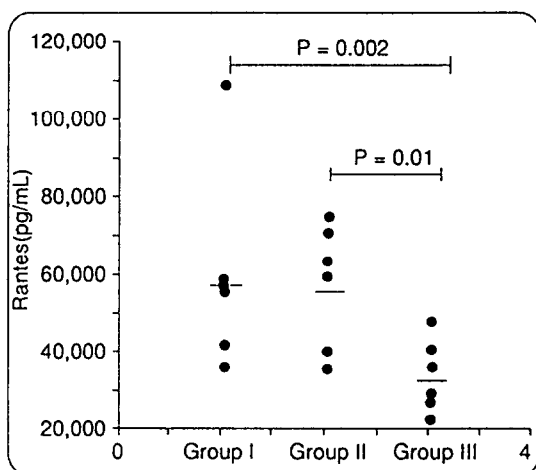


Fig. 1. RANTES levels in patients with bronchial asthma before allergen challenge.

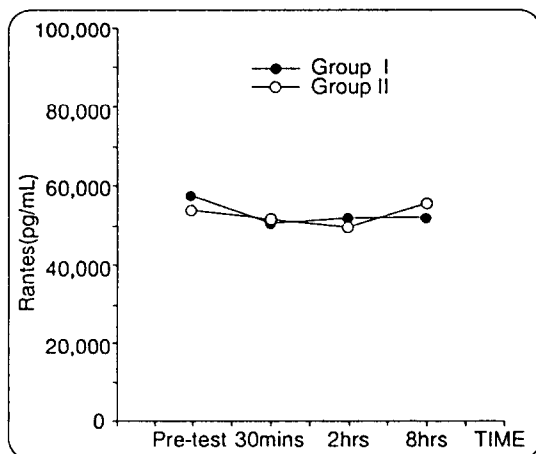


Fig. 2. RANTES levels in patients group I, II bronchial asthma after allergen challenge test.

결 과

특이 항원 기관지 유발 검사 전 혈청내 RANTES농도는, Group I에서 57740pg/ml, Group II에서 54430pg/ml로 Group III에서 31087pg/ml로 정상 대조군에 비해 기관지 천식 환자군에서 유의있게 증가하였으나($P < 0.05$), 조기 천식환자군에 비해 이중 천식환자군에서 유의한 증가는 볼 수 없었다. 기관지 천식환자에서 특이 항원 유발 후 30분, 2시간, 8시간후에 측정된 RANTES농도는 Group I이 각각 51,508, 51,288, 그리고 52264pg/ml로 유발전에 비해 유의있는 변화는 관찰할 수 없었으며, Group II역시 각각 51723, 50110, 그리고 55674pg/ml로 유발전에 비해 유의있는 변화는 관찰할 수 없었다(Table 2).

Fig 1은 기관지 특이항원 유발 검사 전 각 Group간 RANTES농도의 분포도로 Group I은 대조군에 비해 P값이 0.002로, Group II는 0.01로 유의하게 증가되어진것을 보여준다.

Fig 2는 기관지 특이항원 유발 검사 후, 시간의 변화에 따른 각 Group간의 RANTES농도의 변화를 도식화한 것으로 Group I, Group II 모두 시간에 따른 유의한 변화는 관찰할 수 없었다.

고 찰

최근 수년동안 몇몇 병리 생화학적 반응에 관여하는 염증 유도작용을 가지는 저분자량 화학매체에 대한 연구가 이루어져 왔다. 이들은 *intercrine* 또는 *small cytokine*으로 불리어져 오다가 1992년 *chemotactic cytokine*에 관한 제 3차 국제 심포지엄에서 *chemokine*이라고 명칭하기로 하였다.

이들 *chemokine*은 8 - 10 kDa의 *heparin binding polypeptide*로 4개의 *cystein motif*가 특징적으로 존재하는 일차구조로 이루어져 있으며, *cystein* 잔기의 위치에 따라 2개의 *subgroup*으로 분류되고 있다. α *subfamily*는 2개의 *cystein*잔기 사이에 다른 아미노산이 첨가되어 "C-X-C"구조로 되어 있으며, β *subfamily*는 2개의 *cystein*잔기

사이에 다른 아미노산이 첨가없이 서로 cystein잔끼리 인접해있는 "C-C"구조로 되어 있다^{4,5}). α subfamily에 속하는 것으로는 IL-8(neutrophil activating peptide 1, NAP-1), GRO/MGSA, platelet factor 4, β thromboglobulin, IP-10이 있으며, 이들은 염색체 4번에 gene이 위치하고 있다. β subfamily에 속하는 것으로는 RANTES, monocyte chemotactic protein(MCP), macrophage inflammatory peptide -1 α (MIP-1 α), MIP-1 β , I-309등이 있으며, 이들은 염색체 17번에 gene이 위치하고 있다^{6,7,8}). 주로 α subfamily의 구성원은 호산구에 작용하며, β subfamily의 구성원은 macrophage에 작용한다.

β subfamily에 속하는 RANTES의 cDNA는 1988년 Schall⁹)에 의해 T 임파구의 subtractive hybridization에 의해 발견되었으며, 최근에는 혈소판에 트롬빈으로 자극을 주면 호산구에 대한 화학주성을 가지는 성분인, RANTES와 동일하다는 것이 발견되었다⁷). 실험쥐에서도 RANTES가 발견되었으며, 사람과 85%의 동일성을 가진다는 것이 밝혀졌다^{10,11}). T 임파구와 혈소판의에도 renal tubular epithelium, synovial fibroblast, rheumatoid synovium, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma cell등에서도 생성된다는 것이 밝혀지고 있다^{12,13}).

Rothenberg¹⁴)등이 동물 실험에서 특이 항원 유발후 RANTES를 측정한 보고는 있지만 아토피성 기관지 천식환자를 대상으로 특이 항원 유발후 RANTES를 측정한 보고는 거의 없었다는데 착안하여 본 연구를 실시하였다. 저자들의 실험에서 혈청에서 측정된 RANTES의 농도가 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었는데, 결국 이와 같은 결과를 볼때 알레르기 염증반응이 있는 경우에 혈관 내피세포 및 호산구 등의 세포 표면에 이미 RANTES표현의 증가가 일어나 있으며, 기관지 천식환자에서 항원에 의한 임상 증상이 나타나 있지 않은 기저 상태에서도 기관지 염증 반응이 지속적으로 존재하고 있음을 추정할수 있었다. 또한 유발후 30분, 2시간, 8시간후에 측정된 RANTES농도는 Group I,II 모두 유발전에 비해 유의

는 변화는 관찰할수 없었다.(Table 2, Fig 2). 즉 기존의 알레르기성 염증반응이 이미 존재하고 있는 기관지 천식환자에서 항원의 자극에 의해 기도 의 과민성 증가 및 기도내의 염증반응의 증가된다는 사실은 이 RANTES가 기관지 천식의 병인에 중요한 역할을 하고 있으리라는 것을 암시하고 있으며, 기관지 특이 항원에 대한 유발후 30분, 2시간, 8시간의 측정치가 서로 유의한 차이가 없는것은 1988년 Schall⁹)등이 설명한것처럼 lymphokine 등이 항원에 노출후 수시간내에 조기 염증반응에 관여하는 것과는 달리, RANTES는 항원에 노출후 5일에서 7일후에 RANTES mRNA 발현이 최고조에 달한다는 실험 결과와 유사하다는 것을 볼수 있었다.

Human RANTES cDNA는 총 91개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 23개의 hydrophobis signal peptide와 signal peptide제거후에도 남게되는 8 kDa의 68개의 염기성 아미노산으로 구성되어 있다¹⁵).

이러한 RANTES의 주된 기능은 monocyte과 memory type CD4+/CD45RO+ T cell에 화학주성을 가지며²), 호산구에도 화학주성및 호산구내의 과립분비에 관여하며³), 염기구에서의 화학 주성및 히스타민분비에 관여한다^{16,17}). 호산구에 대한 화학주성에 가지는 cytokine으로는 lymphocyte chemotactic factor와 IL-5가 있는데 이중 IL-5는 아주 미약한 화학 주성을 가지고 있다. 이러한 화학주성에 대한 기전으로는 유착분자와 세포내 미세골격구조가 관여하는데 유착 분자의 integrine family의 up-regulation이 염증 부위로의 호산구의 이동에 주요한 역할을 한다. 호산구는 CD11b/CD18(MAC-1), CD49d/CD29(VLA-4), ELAM에 대한 ligand등이 있는데, RANTES와 PAF는 호산구의 CD11b/CD18를 발현케 하는 강력한 촉진제 역할을 한다^{18,19}). 그러나 RANTES가 호산구의 활동을 강력하게 촉진하게는 하지만 호산구의 수명에는 영향을 끼치지 않는다. 현재까지 알려진 호산구의 수명에 관여하는 cytokine으로는 IL-3, IL-5, GM-CSF등이 있다^{20,21,22}). 염증 부위로의

호산구의 이동은 염증 반응에 있어서 중요한 과정인데, 순환중이던 호산구의 유착분자와 상피 세포 간의 상호 결합으로 시작되어, 상피 세포를 통과하여 염증 부위로의 세포내 간질에서의 이동이 이루어지는데 이과정에서, 호산구에 대한 화학적 자극이 필수적이다. 이러한 호산구 자극물질로는 비교적 약한 화학주성이 있는 IL-3, IL-5, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor)와, 강력하지만 비특이적으로 화학 주성을 갖는 PAF(platelet activating factor), C5a가 있다²³).

RANTES의 수용체는 7개의 transmembrane domain을 가지는 rhodopsin-like, G-protein coupled receptors이 밝혀지고 있으며, IL-8의 제 1형 및 제 2형 수용체와 각각 31%와 33%의 동일성을 가지고 있음이 밝혀지고 있다²⁴). ligand binding에 중요한 β -chemokine 수용체의 NH2 말단기의 아미노산 구조가 CMV의 opening reading frame (US 28)의 아미노산구조와 50%정도 유사성이 밝혀져 CMV 감염과 밀접한 연관이 있으리라 추측되어지고 있다.

실험관 상태에서 RANTES의 생물학적 특성은 RANTES가 면역 및 염증 반응에 중요한 역할을 하리라는 것을 암시하는데, 최근에는 동맥경화 병변에서, RANTES, MCP, MIP-1 α , MIP-1 β 등이 풍부하게 존재하고 있다는 것이 밝혀지고 있다. 이외에도 RANTES는 자궁내막증에서도 생성되며, 생성량이 자궁내막증의 중증도와 비례한다는 것도 밝혀지고 있다.

최근의 RANTES의 정량 분석은 RANTES가 monocyte과 T 림파구에 화학 주성 및 활성화에 관여한다는 특성을 이용한 면역학적인 방법이 사용되고 있다. 여기에는 3.5시간 내에 측정하는 Benchtop protocol과 1.75시간 내에 측정하는 Optional shaker protocol이 있다. 본 저자들은 Benchtop protocol을 사용하였다.

결론적으로, 저자들은 혈청의 RANTES농도의 증가가 기관지 천식환자에서 RANTES의 표현 증가를 반영하고, RANTES가 아토피성 기관지 천식의 병인과 밀접한 관계가 있을 것이라고 생각되며,

RANTES의 보다 정확한 기능과 RANTES의 표현에 영향을 줄수 있는 조절 기관 및 기관지 천식의 치료에 도움을 줄수 있는 가능성에 대해 향후 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구목적 : 기관지 천식은 기도의 염증반응, 기관지 과민 반응의 증가 및 가역적인 기도의 수축을 특징으로 하는 질환으로, 기관지 염증반응의 단계 중에서도 호산구등의 염증세포들이 혈관벽을 통과한후 염증 부위로의 이동 및 활성화에 관여하는 RANTES의 농도를 특이 항원으로 유발후 측정하여 기관지 천식의 병인과의 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1994년 3월부터 1995년 3월까지 전북대학교 병원 내과에 내원한 환자중 알레르기 피부시험과 비특이적 기관지유발 시험에서 양성반응을 보인 아토피성 기관지 천식 환자 16명과 정상 대조군 8명을 대상으로 RANTES를 측정하였다.

결과 :

1) 특이 항원 기관지 유발 검사 전 혈청내 RANTES농도는, 초기 천식반응군이 57740pg/ml, 이중 천식반응환자군이 54430pg/ml로 정상 대조군의 31087pg/ml에 비해 기관지 천식 환자군에서 유의있게 증가하였으나($P < 0.05$), 초기 천식환자군에 비해 이중 천식환자군에서 유의한 증가는 볼수 없었다.

2) 기관지 천식환자에서 특이 항원 유발후 30분, 2시간, 8시간후에 측정한 RANTES농도는 초기 천식반응군이 각각 51508, 51288, 그리고 52264pg/ml로 유발전에 비해 유의있는 변화는 관찰할수 없었으며, 이중 천식환자군역시 각각 51723, 50110, 그리고 55674pg/ml로 유발전에 비해 유의있는 변화는 관찰할수 없었다

결론 : 아토피성 기관지 천식 환자의 병인에 RANTES농도의 증가가 중요한 역할을 하며, 특히 천식의 만성 염증성 변화에 깊이 관여한다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Oppenheimer JJ, Zachariae N, Mukaida N : Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *annu Rev Immunol* **9** : 617, 1991
- 2) Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV : Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* **347** : 669, 1990
- 3) Gleich GJ : The eosinophil and bronchial asthma. *J allergy Clin Immunol* **85** : 422, 1990
- 4) Holt JC, Harris ME, Holt AM, Lange E, Henschen A, Niewiarowski S : Characterization of human platelet basic protein, a precursor form of low-affinity platelet factor 4 and betathromboglobulin. *Biochemistry* **25** : 1988, 1986
- 5) Van Damme JP, Proost JP, Lenaerts, Opdenakker G : Structural and functional identification of two human, tumor-derived monocyte chemotactic protein belong to the chemokine family. *J Exp Med* **176** : 59, 1992
- 6) Wolpe SD, Davatelis G, Sherry B, Beutler B, Hesse G, Nguyen HT, Moldawer L, Nathan CF, Lowry SF, Cerami A : Macrophage secrete a novel heparin binding protein with inflammatory and neutrophil chemokinetic properties. *J Exp Med* **178** : 570, 1988
- 7) Kameyoshi Y, Dorschner A, Mallet AI, Christophers E, Schroder JM : Cytokine RANTES release by thrombin-stimulated platelets is potent attractant for human eosinophils. *J Exp Med* **176** : 587, 1992
- 8) Matsushita K, Oppenheim JJ : Interleukin 8 and MCAF ; novel inflammatory cytokine inducible by IL 1 and TNF. *Cytokine* **1** : 2, 1989
- 9) Schall JS, Jan J, Bradley JD, Jeffrey J, Carol C, Mark MD, Alan K : A human T cell-specific molecule is a member of a new gene family. *J Immunol* **141** : 1018, 1988
- 10) Schall TJ, Nancy JS, John YM : Molecular cloning and expression of murine RANTES cytokine: structural and functional conservation between mouse and man. *Eur J Immunol* **22** : 1477, 1992
- 11) Rafeul A, Susan S, Patricia F, Robert H, Debra F, Michael A, Lett B, Andrew G : RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophil. *J Immunol* **150** : 3442, 1993
- 12) Heeger P, Wolf G, Meyers C, Sun MJ, Susan C, Alan M, Eric GN : Isolation and characterization of cDNA from renal tubular epithelium encoding murine RANTES. *Kidney International* **41** : 220, 1992
- 13) Rathanaswami P, Hachicha, Sadikt M, Schall TJ, McColl SR : Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblast. *J Biochemistry* **268** : 5834, 1993
- 14) Rothenberg ME, Luster AD, Lilly CM, Drazen JM, Leder P : Constitutive and allergen-induced expression of eotaxin mRNA in the guinea pig lung. *J Exp Med* **181** : 1211, 1995
- 15) Von Heijne G : Patterns of amino acids near signal sequence cleavage sites. *Eur J Biochemistry* **133** : 17, 1983
- 16) Alam R, Forsythe PA, Lett-brown MA, Grant JA : Interleukin-8 and RANTES inhibit basophil histamine release induced with monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant peptide-1 and histamine releasing factor. *Am J Respir Cell* **7** : 427, 1992
- 17) Kuna PS, Reddigari R, Schall J, Rucinski D, Viksman Y, Kaplan P : RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine release histamine from human basophils. *J Immunol* **149** : 636, 1992
- 18) Walsh GM, Mermod JJ, Hartnell A, Kay B, Wardlaw AJ : Human eosinophil, but not neutrophil, adherence to IL-1 stimulated human umbilical vascular endothelial cell. *J immunol* **146** : 3419, 1991
- 19) Kyan aung UD, Haskard O, Poston RN, Thornhill MH, Lee TH : Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and intracellular adhesion molecule-1 mediate the adhesion of eosinophils to endothelial cells in vitro and are expressed by endothelium in

- allergic inflammation in vivo. *J Immunol* **146** : 521, 1991
- 20) Rothenberg YY, Owen WF, Silverstein DS, Woods J, Soberman RJ : Human eosinophils have prolonged survival, enhanced function propertites, and become hypodence when exposed to human interleukin-3. *J Clin invest* **81** : 1986, 1988
- 21) Yamaguchi YY, Hayashi Y, Sugama Y, Miura T, Kasahara T, Kitamura M, Torisu S, Mita A, Tominaga K, Suda T : Highly purified murin interleukin-5 stimulates eosinophil function and prolongs in vitro surval. *J Exp Med* **167** : 1737, 1988
- 22) Owen WF, Rothenberg ME, Silverstein DS, Gasson JC, Stevens RL, Austen KF, Soberman RJ : Regulation of human eosinophil viability, density, and function by granulocyte/macrophage colony stimulating factor in the presence of 3T3 fibroblasts. *J Exp Med* **166** : 129, 1987
- 23) Rand TH, Cruikshank WW, Center DM, Weller PF : CD4-mediated stimulation of human eosinophils, Lymphocyte chemoattractant factor and other CD4-binding ligands elicit eosinophil migration. *J Exp Med* **173** : 1521, 1991
- 24) Gao JL, Dogglas B, Kuhns B, Kuhns H, Tiffany L, McDermott D, Francke U : Structure and functional expression of the human macrophage inflammatory protein 1a/RANTES receptor. *J Exp Med* **177** : 1421, 1993