ケモカイン・ヘパラン硫酸複合体と インテグリンの活性化

田中良哉*

mini review

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION

Chemokine and heparan sulfate proteoglycan in the context of integrin activation

Cytokines are diffusible and soluble factors with pleiotropic actions. However, heparan sulfate proteoglycan on either the cell surface or matrices promotes the accumulation of heparin-binding cytokines, such as chemokines, at high concentration by binding them on the appropriate location where they encounter with their target cells. We here propose that this paradigm is particularly relevant to the stimulation of integrin-mediated adhesion of circulating leukocytes and leukemic cells to endothelium induced by chemokines through their binding to heparan sulfate proteoglycan, which is relevant not only to the regulation of inflammation and leukocyte trafficking but also to the process of leukemic cell infiltration and tumor metastasis.

Rec. 2/25/1998, Acc. 3/16/1998, pp 279~286

Yoshiya Tanaka*

key words : chemokine, proteoglycan, integrin, adhesion, inflammation

サイトカインと接着分子は細胞間の情報伝達を媒介することにより、生体防御や炎症病態形成などにおいて中心的機能を司どり、両者はまた情報伝達を介して互いに制御・協調(クロストーク)し合う。このクロストークは2方向のシグナルによって調節される。細胞接着を介して細胞内へ伝達されるシグナル(outside-in)により細胞の活性化やサイトカイン産生が調節され、逆に、接着分子の接着性や発現は、サイトカイン刺激によって伝達される細胞内シグナル(inside-out)により誘導される。ICAM-1, VCAM-1やE-selectinの発現は、IL-1やIFN- γ などのサイトカイン刺激によって誘導される。一方、インテグリンは、十分な発現しても定常状態では結合できず、ケモカイン

などの刺激によって伝達される細胞内シグナルにより活性化されて接着可能となる。また、両者の過剰なクロストークは炎症病態形成やその遷延化をもたらす。

本稿では、主に炎症形成におけるインテグリンの接着性の調節を介するケモカインとヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割について述べる。

ケモカイン刺激によるインテグリン接着性の誘導(表1, 2)

(1) インテグリンは活性化されてはじめて接着できる

インテグリンは、細胞-細胞や細胞外基質との接着に中心的に関与し、①多細胞体の発生・分化、組織の支持・構築、②細胞の移動、遊走、ホーミング、③細胞内における細胞の認識と情報伝達に関与し、生体内の基本的機能全般において中心的な役割を担う。インテグリン β 鎖を欠損すると胎生早期に分化が阻害され、白血球粘着不全症は β_2

* First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health 産業医科大学医学部第一内科学教室
Offprint requests to : Yoshiya Tanaka, First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahata-nishi, Kitakyushu 807-8555, Japan

表 1 代表的なインテグリンスーパーファミリー分子

亜分類	機能性膜分子	リガンド(またはレセプター)
$\beta 1$ (VLA, CD29) サブファミリー		
	$\alpha 1\beta 1$ (VLA-1, CD49a/CD29)	ラミニン (LM), コラーゲン (COLL)
	$\alpha 2\beta 1$ (VLA-2, CD49b/CD29)	LM, COLL, エコーウイルス
	$\alpha 3\beta 1$ (VLA-3, CD49c/CD29)	COLL, フィブロネクチン (FN), LM
	$\alpha 4\beta 1$ (VLA-4, CD49d/CD29)	VCAM-1, FN (CS-1)
	$\alpha 5\beta 1$ (VLA-5, CD49e/CD29)	FN (RGD)
	$\alpha 6\beta 1$ (VLA-6, CD49f/CD29)	LM
	$\alpha v\beta 1$ (CD51/CD29)	ビトロネクチン (VN), FN (RGD)
$\beta 2$ (leukoadhesin, Leu-CAM, CD18) サブファミリー		
	$\alpha L\beta 2$ (LFA-1, CD11a/CD18)	ICAM-1, ICAM-2
	$\alpha M\beta 2$ (MAC-1, CD11b/CD18)	ICAM-1, C3b1, フィブリノーゲン (FB)
	$\alpha D\beta 2$ (—/CD18)	ICAM-3
$\beta 3$ (cytoadhesin) サブファミリー		
	$\alpha v\beta 3$ (CD51/CD61)	VN, FB, 第 8 因子 (vWF), 骨シアロ蛋白 (BSP)
	α II b $\beta 3$ (gp II b/III a, CD41/CD61)	VN, FB, vWF, FN
$\beta 7$ (MLA, mucosal lymphocyte-associated antigen) サブファミリー		
	$\alpha 4\beta 7$ (CD49d/CD—)	MAdCAM-1, VCAM-1, FN (CS-1)
	α IEL $\beta 7$ (CD103/CD—)	MAdCAM-1
その他		
	$\alpha 6\beta 4$ (CD49f/CD104)	LM
	$\alpha v\beta 5$ ($\alpha v\beta x$)	VN
	$\alpha v\beta 6$	VN, FN

鎖の発現障害による著しい免疫不全を伴う。

インテグリンは、自己免疫や細菌感染などによってもたらされる炎症や血液凝固、腫瘍転移などでも重要な役割を担う。しかし、インテグリンは十分量発現しても定常状態では結合できず、なんらかの細胞内シグナルにより活性化されて接着可能となる¹⁾。インテグリンは2価金属陽イオン依存性にリガンドと接着するが、その接着性は細胞内シグナルにより調節される。C-キナーゼを活性化する PMA や細胞内 Ca^{2+} レベルを上昇させる Ca イオノフォアは、インテグリンの強力な活性化分子である。また、細胞表面の CD3/TCR 複合体、CD28, CD31, インテグリンなどを介する刺激もインテグリンを活性化する²⁻⁴⁾。

筆者らは MIP-1 β をはじめとするケモカイン刺激によって T 細胞サブセットの LFA-1 や VLA-4 が活性化され、おのおの ICAM-1 や VCAM-1/フィブロネクチンとの接着が誘導されることを報告した⁵⁾。その後、MIP-1 α , RANTES, fractalkine も T 細胞サブセットに、MCP-1 は単球に、IL-8 は好中球に、PF-4 は血小板にインテグ

リンの活性化と内皮細胞との接着や凝集を誘導することが報告された。

ケモカインは、細胞遊走活性 (chemotaxis) を有する cytokine として命名され、IL-8 に代表される α (CXC) ファミリー、MIP-1 などの β (CC) ファミリー、膜結合型の fractalkine (CX₃X) に分類される 20 以上のサイトカインを含むファミリーの総称である。現在、ケモカインは遊走活性以外にもインテグリンの活性化を介する細胞接着の誘導の機能を有し、炎症病態の形成において重要な役割を担うことが明らかとなった^{2,6-8)}。

(2) ケモカインによるインテグリン活性化の機構

PMA や MIP-1 β 刺激によって伝達される細胞内シグナルは、インテグリンの発現量を変えずに T 細胞のインテグリンを活性化し、ICAM-1 や VCAM-1 への接着を 15 分以内に誘導する³⁻⁵⁾。ケモカインレセプターは七つの細胞膜通過部位を有する G 蛋白結合性 “serpentine” ファミリーに属す。ケモカインはレセプターに結合すると、会合する G 蛋白の α サブユニットをリン酸化し、 α と

表 2 インテグリンの活性化に関与する分子群

分類	分子名	反応細胞
薬理学的物質		
	PMA (phorbol myristate ester)	すべての白血球
	Calcimycin	T細胞
細胞表面機能分子		
	CD3/TCR(T cell receptor) complex	T細胞
	CD2	T細胞, NK細胞
	CD28	T細胞
	CD31 (PECAM-1)	T細胞, NK細胞, 単球
	Surface Ig (immunoglobulin)	B細胞
	(β 1 integrin : CD29)	T細胞, B細胞, 単球など
	(β 2 integrin : CD18)	好中球, T細胞, B細胞, 単球など
	(β 3 integrin : CD61)	血小板など
α (CXC)-chemokine		
	IL-8 (interleukin-8)	好中球, 好塩基球
	IP-10 (γ -interferon-induced peptide)	単球, T細胞サブセット
	PF-4 (platelet factor-4)	血小板
β (CC)-chemokine		
	MIP-1 α (macrophage inflammatory protein)	T細胞サブセット, 単球
	MIP-1 β	T細胞サブセット, 単球
	RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)	T細胞サブセット, 単球, 好酸球
	MCP-1/MCAF (monocyte chemotactic protein)	単球, 好塩基球, T細胞サブセット
成長因子		
	SCF (stem cell factor, c-Kit ligand)	骨髓幹細胞
	PDGF (platelet-derived growth factor)	マスト細胞
	HGF (hepatocyte growth factor, c-Met ligand)	T細胞サブセット
その他		
	fMLP (formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine)	好中球, 単球, 好酸球, 好塩基球
	Thrombin	血小板
	LTB4 (leukotriene)	単球, 好中球
	C5a (fifth complement component)	好中球
	Oxidized LDL (low density lipoprotein)	単球
	PAF (platelet-activating factor)	血小板, 単球, 好中球, 好酸球

$\beta\gamma$ サブユニットの解離をもたらした結果, PLC の活性化を介して PI3 キナーゼと会合し活性化する⁹⁾. PI3 キナーゼは, インテグリンの細胞外立体構造の変化に必要な細胞内骨格 F-actin の重合化を誘導しうる¹⁰⁾. すなわち, ケモカイン刺激によるインテグリンの接着性は, G 蛋白依存性の PI3 キナーゼの活性化とその結果もたらされる細胞内骨格線維 F-アクチンの重合化, 細胞内骨格依存性のインテグリンの細胞外立体構造の変化による affinity の増強, 多量体化による avidity の増強, 両者が組み合わさった clustering によって誘導される⁹⁾. 実際, MIP-1 β は T 細胞インテグリンの細胞内成分に会合する F-アクチンの重合化や再

構成を 30 秒以内に引き起こし, インテグリンを活性化して内皮細胞との接着を誘導する¹¹⁾.

また, MIP-1 β 刺激によって誘導された F-アクチンの重合化やインテグリンの活性化は, G 蛋白 uncoupler である百日咳毒素や PI3 キナーゼ阻害剤である wortmannin により減弱する¹²⁾. また, セリン/スレオニンキナーゼや R-Ras や RhoA などの small GTPase family 分子がインテグリン接着性の誘導へ関与するとの報告や, ケモカインは cAMP 依存性 A-キナーゼも活性化し, 細胞内骨格蛋白のリン酸化と接着部位へのインテグリンの集合化をもたらすとの報告もある¹³⁻¹⁵⁾.

インテグリンのリガンドとの結合部位は I (insert) ドメインとよばれ、複数の 2 価金属陽イオン結合部位を有し、活性化によってリガンド側に出する。また、LFA-1 の Ca^{2+} 依存性活性化エピトープを認識する抗体は、無刺激 T 細胞には結合しないが、PMA などで活性化された T 細胞には高度に結合する¹⁶⁾。一方、インテグリンの活性化の程度は刺激によって異なる。 Mn^{2+} は約 15~20 倍のもっとも強い親和性を誘導するのに対して、CD3/TCR やケモカインを介する刺激では弱い親和性を誘導する。また、CD31 や MIP-1 β 、RANTES を介する刺激では T 細胞の β_2 よりも β_1 インテグリンの活性化を誘導し、RANTES や MCP-3 を介する刺激では好酸球の β_1 インテグリンの活性化は一過性であるが β_2 インテグリンのそれは持続的である^{4,5,17)}。

炎症病態形成におけるインテグリン接着性の調節を介するケモカインの役割

(1) ケモカインの T 細胞の血管外遊出 (T 細胞接着カスケード) における作用

ケモカインによるインテグリンの活性化がもっとも重要な意義を発揮する臨床病態として炎症があげられる。炎症は、自己免疫のみならず、感染、アレルギー、腫瘍浸潤、移植片拒絶、さらには動脈硬化などを契機に誘導されるが、それらの病態組織では T 細胞をはじめとする炎症性細胞の集簇的浸潤が認められる。末梢血管内を循環する T 細胞は、以下のような異なるステップ (接着カスケード) を介して主に後毛細管細静脈の血管内皮細胞と接着することにより組織へ遊出する¹⁸⁾。

まず、循環血中の T 細胞は、セレクトインのレクチン様ドメインとシアロムチンの糖鎖との接触によりブレーキが掛かり一時的に血管内腔に留まる (tethering)。これは、一時的な on-off の速い接触に過ぎず、T 細胞のインテグリンは、ケモカインなどによって血管内腔に tether する瞬時に活性化されて接着性を獲得する (triggering)。その結果、T 細胞の LFA-1 や VLA-4 などと内皮細胞上の ICAM-1 や VCAM-1 などとの結合により接着が完成する (adhesion)。接着した T 細胞は、

CD31 や ICAM-1 などの Ig ファミリー分子の関与により内皮細胞間隙を移行して血管外へ遊出する (transmigration)。接着カスケードは好中球、単球と内皮細胞との接着や血小板の内皮上での凝集などにおいても適応される²⁾。

(2) さまざまな炎症病態形成におけるケモカインの役割とその意義

なぜ T 細胞が炎症部へ集簇しうるかを考える際、T 細胞上のインテグリンの接着性の誘導は重要な意味を有する。インテグリンに活性化が不要とするならば、T 細胞は正常組織内へつぎつぎと非選択的に遊出してしまはずである。また、ケモカインは静止期の細胞や正常組織からは産生されないが、特に炎症部に存在する活性化リンパ球などから大量に産生される¹⁹⁾。炎症部で大量に産生されたケモカインは、循環血中の T 細胞のインテグリンの活性化と内皮細胞への接着、それに引き続く組織内への遊出を効率的にもたらす。その機構は T 細胞のみならず、好中球、単球、好酸球などの炎症部への集簇においても同様に該当する。

ケモカインとレセプターの関係は複雑ではあるが、ケモカインの遊走活性やインテグリンの活性化機能の発現は、レセプターの発現様式の相違に基づく白血球のサブセット特異性を有し、ケモカインは特定の炎症組織に特定の炎症性細胞を集簇させる。たとえば、炎症早期部では IL-8 が産生されてまず好中球が内皮細胞と接着して浸潤する。RA 患者滑膜組織中の T 細胞などから産生される MIP-1 α 、MIP-1 β や RANTES は T 細胞の滑膜組織内への集簇をもたらし、滑液中には IL-8 が大量に認められむしろ好中球が検出される。また、アレルギー性炎症部では eotaxin、RANTES や MCP-3 が産生された結果、これらに対するレセプター CCR3 を発現する好酸球が集簇し、糸球体腎炎組織や動脈硬化性炎症部では組織内から産生された MCP-1 が単球の接着を誘導し同部位へ浸潤させる。

癌細胞周囲では、浸潤リンパ球が MIP-1 β や lymphotactin を産生し、おのおの癌細胞障害活性を有する CD8⁺ T 細胞と CD4⁺ T 細胞の集簇にお

いて重要な役割を担う。肝では liver and activation-regulated chemokine (LARC) が産生され、リンパ球の浸潤と炎症形成に関与する。さらに、IP-10 や Mig に対するレセプター CXCR3 は、特に活性化 T 細胞に特異的に発現し、癌細胞周囲、遅延型過敏症の皮膚、実験的自己免疫性脳脊髄炎などの炎症部への活性化 T 細胞の集簇をもたらす^{2,7,20~22)}。

ケモカインの機能発現とヘパラン硫酸プロテオグリカン

(1) ケモカインとヘパラン硫酸プロテオグリカンの結合

ケモカインは、ヘパリン結合部位を有する。ヘパリン結合性サイトカインは、生体内では細胞表面や細胞外基質のヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合する。プロテオグリカンはコア蛋白とそれに共有結合する二糖類の連鎖であるグリコサミノグリカン (GAG) 側鎖によりなる分子群である。

プロテオグリカンのなかで、ウロン酸とグルコサミンの反復により構成される GAG 側鎖を有するものをヘパラン硫酸プロテオグリカンという。ヘパラン硫酸側鎖は、強い陰性荷電を帯びており、C 末端に存在するリジン残基を多く含み高密度の陽性荷電を帯びた α ヘリックス構造を有するケモカインと容易に結合する。また、ケモカインとヘパラン硫酸プロテオグリカンとの結合は、コア蛋白の相違のみならず、GAG 側鎖組成や O-硫酸化様式の相違、硫酸鎖の長さなどにも依存する。たとえば、IP-10 のヘパラン硫酸への結合は、PF-4 と競合するが、その他のケモカインとは競合しない²³⁾。

ヘパラン硫酸プロテオグリカンはケモカインを結合することによって、ケモカインが標的細胞に対して機能を発現するべき部位にケモカインを集積することができる。すなわち、ケモカインは、ヘパラン硫酸プロテオグリカン上に“配置(固相)”された結果、ケモカインレセプターに効果的に“転送(提示)”される^{24,25)}。ヘパラン硫酸プロテオグリカンに対するサイトカインの親和性は通常シグナルレセプターに対する親和性よりも低く、そのた

め転送時には競合的に解離する。その結果、種々のヘパリン結合性サイトカインは、細胞表面上または細胞外基質に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合して、サイトカインの多様な機能を効率的に発現する。

(2) ヘパラン硫酸プロテオグリカンを介したケモカインの juxtacrine インテグリン活性化機構

サイトカインが産生細胞と接着する応答細胞のレセプターに結合して作用する機構を juxtacrine とよぶ。前述のように、循環血中の T 細胞が内皮細胞と接着して血管外へ遊出する際、ケモカインは内皮細胞上に tether する T 細胞上のレセプターに結合して、T 細胞インテグリンを活性化し内皮細胞との接着を誘導する。しかし、血管内腔に放出されたケモカインのような液性因子は血流により即時に流出されるはずであり、作用するには十分濃度が血管内腔に存在しうるかという疑問が生じる。

炎症部やリンパ組織の内皮細胞は、細胞表面にヘパラン硫酸プロテオグリカンを発現する。Rot や筆者らは、IL-8 や MIP-1 β が内皮細胞上のヘパラン硫酸と結合して、血管壁に血流に抗してインテグリンを活性化するに十分量存在することが可能で、その結果、循環血中の白血球の接着と血管外遊出をもたらすことを報告した^{5,24,26,27)}(図 1 A)。実際、ヘパラン硫酸プロテオグリカンは、RA 滑膜炎組織や移植肝拒絶組織などの炎症部の内皮細胞上に発現し、T 細胞と RA 滑膜由来血管内皮細胞との接着は、MIP-1 β により誘導されるが、MIP-1 α と MIP-1 β を内皮細胞上に固相化した際にはより強い接着が観察される²⁶⁾。

また、これらのケモカインは、リンパ節、扁桃組織や RA 患者滑膜の内皮細胞上に免疫組織染色により検出される。さらに、ヘパラン硫酸プロテオグリカンは、細胞表面の接着分子である L-セレクチンや CD31 とも結合し、サイトカインの情報伝達をもっとも効率に行われる立体構造を提供する²⁸⁾。一方、最近報告された CX₃X ケモカインファミリーに属する fractalkine は、自ら細胞膜結合部位を有し、ヘパラン硫酸プロテオグリカン

図 1 ケモカインのインテグリン活性化機構とヘパラン硫酸プロテオグリカンの関与

に固相化されずとも内皮細胞表面に発現して循環血中の白血球の血管外遊出を調節する²⁹⁾。

(3) ヘパラン硫酸プロテオグリカンを介したケモカインの autocrine インテグリン活性化機構

産生されたサイトカインが、自らの細胞上のレセプターに結合し作用を発揮することを autocrine 機構とよぶ。筆者らは、白血病細胞の臓器浸潤とインテグリンの活性化の関連性を認めている。成人T細胞性白血病(ATL)は、急性期には著明な臓器浸潤傾向を認め、患者より得た ATL 細胞は内皮細胞と無刺激下で接着する。ATL 細胞では、正常末梢血T細胞ではほとんど検出されな

い活性型 LFA-1 の発現が無刺激下で亢進し、無刺激状態で F-actin の著明な重合が認められる。すなわち、ATL 細胞の接着性の亢進は、インテグリンがすでに trigger されていることに起因する。さらに、ATL 細胞は、自発的に MIP-1 β や MIP-1 α などのケモカインを産生し、G 蛋白の阻害剤である百日咳毒素により F-actin の重合化は抑制され、また、ATL 細胞を予め MIP-1 β や MIP-1 α に対するアンチセンスで前処理すると内皮細胞との接着が抑制される。

以上、ATL 細胞が産生したケモカインがレセプターに autocrine に結合し、会合する G 蛋白を介する細胞内骨格 F-actin の重合化を誘導し、インテグリンを活性型に誘導することによって ATL 細胞の内皮細胞との自発的な接着と浸潤がもたらされる¹²⁾。

一方、ヘパラン硫酸プロテオグリカンは一般に造血系細胞には発現しないが、ATL 細胞上には特徴的に発現し、循環血中の ATL 細胞より産生されるケモカインを固相化して血流による希釈から防御して ATL 細胞上のレセプターに提示する。実際、ケモカインは ATL 細胞表面に発現し、特定のキシロサイドによるヘパラン硫酸合成阻害や細胞表面ヘパラン硫酸のヘパリチナーゼ分解によって、ケモカインの細胞表面上の発現やインテグリンを介する内皮細胞との接着も減少する³⁰⁾ (図 1 B)。また、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの発現や IL-8 などのヘパリン結合性サイトカイン産生は、特定の癌細胞の転移特性に関与するとされ、癌細胞の内皮細胞との接着、すなわち転移性の獲得において特定のサイトカインによる autocrine 刺激が重要な役割を担う可能性がある。

(4) ヘパラン硫酸プロテオグリカンを介したケモカインの matricrine インテグリン活性化機構

細胞外基質や基底膜に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカンは、サイトカインを結合することによって酵素による分解から保護し、貯蔵庫としての役割を果たすが、同時に、MIP-1 β や RANTES などを結合し、近傍の T 細胞上の G 蛋白結合性ケモカインレセプターへ転送し、T 細胞

のインテグリンを活性化して細胞外基質への接着を誘導する。また、CTAP-IIIなどのケモカインは自らヘパラーゼ活性を有し、細胞外基質のヘパラン硫酸を酵素分解する。すなわち、これらのヘパラン硫酸プロテオグリカンは、ケモカインを結合し近傍の応答細胞上のレセプターに転送することにより細胞-細胞外基質間の接着誘導機構に関与し、組織内の適当な反応部位へのリンパ球の移動・集簇に寄与する^{31,32)}(図1C)。

おわりに

以上、ケモカインをはじめとするサイトカインや接着分子は、細胞間情報伝達を媒介して、おのおののネットワークやカスケードのなかで、さらに、お互いのクロストークを介して炎症病態の形成や遷延化や白血病細胞浸潤において重要な役割を担う。また、サイトカインは本来拡散性と流動性の高い液性因子であるが、ヘパラン硫酸プロテオグリカンに固相化されることにより、物理的・化学的刺激に抗して必要な一定個所に大量に集積しうる。

ケモカインの産生やインテグリンの活性化は、炎症、凝固、腫瘍などなんらかの病態と関連してより効率的にもたらされるものである。いかに、炎症を特異的にかつ効率よく抑制しうるかは長年の課題であるが、ケモカインとレセプター、およびヘパラン硫酸プロテオグリカンの発現やその結果活性化されたインテグリンなどを抑制することによって、より選択的、かつ効率的な疾患抑制への道が開けるものと期待される。

文 献

- 1) Hynes RO : Integrins : versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 69 : 11-25, 1992.
- 2) Springer TA : Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu. Rev. Physiol.* 57 : 827-872, 1995.
- 3) Zell T, III SWH, Mobley JL, Finkelstein LD, Shimizu Y : CD28-mediated up-regulation of β -integrin adhesion involves phosphatidylinositol 3-kinase. *J. Immunol.* 156 : 883, 1996.
- 4) Tanaka Y, Albelda SM, Horgan KJ, van Seventer GA, Shimizu Y, Newman W, Hellam J, Newman PJ, Buck CA, Shaw S : CD31 expressed on distinct T cell subsets is a preferential amplifier of β 1 integrin-mediated adhesion. *J. Exp. Med.* 176 : 245-253, 1992.
- 5) Tanaka Y, Adams DH, Hubscher S, Hirano H, Siebenlist U, Shaw S : T-cell adhesion induced by proteoglycan-immobilized cytokine-MIP-1 β . *Nature* 361 : 79-82, 1993.
- 6) Campbell JJ, Qin S, Bacon KB, Mackay CR, Butcher EC : Biology of chemokine and classical chemoattractant receptors : differential requirements for adhesion-triggering versus chemotactic responses in lymphoid cells. *J. Cell Biol.* 134-141 : 255, 1996.
- 7) Proost P, Wuyts A, van Damme J : The role of chemokines in inflammation. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 26 : 211-223, 1996.
- 8) Butcher EC : Leukocyte-endothelial cell recognition : three(or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 67 : 1033-1036, 1991.
- 9) Shimizu Y, Hunt III SW : Regulating integrin-mediated adhesion : one more function for PI3-kinase? *Immunol. Today* 17 : 565-573, 1996.
- 10) Bokoch GM : Chemoattractant signaling and leukocyte activation. *Blood* 86 : 1649-1655, 1995.
- 11) Adams DH, Harvath L, Bottaro DP, Interrante R, Catalano G, Tanaka Y, Strain A, Hubscher SG, Shaw S : Hepatocyte growth factor and macrophage inflammatory protein-1 β : structurally distinct cytokines that induce rapid cytoskeletal changes and subset-preferential migration in T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 : 7144-7148, 1994.
- 12) Tanaka Y, Mine S, Figdor CG, Wake A, Hirano H, Tsukada J, Aso M, Fujii K, Saito K, Kooyk Yv, Eto S : Constitutive chemokine production results in activation of LFA-1 on adult T cell leukemia cells. *Blood* 91 : 3909-3919, 1998.
- 13) Zhang Z, Vuori K, Wang H, Reed JC, Ruoslahti E : Integrin activation by R-ras. *Cell* 85 : 61-70, 1996.
- 14) Laudanna C, Campbell JJ, Butcher EC : Role of Rho in chemoattractant-activated leukocyte adhesion through integrins. *Science* 271 : 981-983, 1996.
- 15) del Pozo MA, Sanchez-Mateos P, Sanchez-Madrid F : Cellular polarization induced by chemokines : a mechanism for leukocyte recruitment? *Immunol. Today* 17 : 127-131, 1996.
- 16) Gumbiner BM : Cell adhesion : The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* 84 : 345-350, 1996.
- 17) Weber C, Katayama J, Springer TA : Differential regulation of β 1 and β 2 integrin avidity by chemoattractants in eosinophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 : 10939-10944, 1996.
- 18) Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S : Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol. Today* 13 : 106-112, 1992.
- 19) Kunkel SL, Lukacs N, Kasama T : The role of chemokines in inflammatory joint disease. *J. Leuk. Biol.* 59 : 6-12, 1996.
- 20) Strieter RM, Huffnagle TJSGB, Colletti LM, Lukacs NW, Kunkel SL : Commentary : "The

- good, the bad, and the ugly": The role of chemokines in models of human disease. *J. Immunol.* 156 : 3583-3586, 1996.
- 21) Wenzel U, Schneider A, Valente AJ, Abboud HE, Thaïss F, Helmchen UM, Stahl RA : Monocyte chemoattractant protein-1 mediates monocyte/macrophage influx in anti-thymocyte antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* 51 : 770-776, 1997.
 - 22) Gonzalo JA, Lloyd CM, Kremer L, Finger E, Martinez AC, Siegelman MH, Cybulsky M, Gutierrez RJ : Eosinophil recruitment to the lung in a murine model of allergic inflammation. The role of T cells, chemokines, and adhesion receptors. *J. Clin. Invest.* 98 : 2332-2345, 1996.
 - 23) Luster AD, Greenberg SM, Leder P : The IP-10 chemokine binds to a specific cell surface heparan sulfate site shared with platelet factor 4 and inhibits endothelial cell proliferation. *J. Exp. Med.* 182 : 219-227, 1995.
 - 24) Tanaka Y, Adams DH, Shaw S : Proteoglycans on endothelial cells present adhesion-inducing cytokines to leukocytes. *Immunol. Today* 14 : 111-115, 1993.
 - 25) Tanaka Y, Kimata K, Adams DH, Eto S : Modulation of cytokine function by heparan sulfate proteoglycans : sophisticated models for the regulation of cellular responses to cytokines. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 110 : 118-125, 1998.
 - 26) Tanaka Y, Fujii K, Hubscher S, Aso M, Takazawa A, Saito K, Ota T, Eto S : Heparan sulfate proteoglycan on endothelium efficiently induces integrin-mediated T cell adhesion by immobilizing chemokines in patients with rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum.* (in press).
 - 27) Webb LMC, Ehrengreuber MU, Clark-Lewis I, Baggiolini M : Binding to heparan sulfate or heparin enhances neutrophil responses to interleukin 8. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 : 7158-7162, 1993.
 - 28) DeLisser HM, Yan HC, Newman PJ, Muller WA, Buck CA, Albelda SM : Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1(CD31)-mediated cellular aggregation involves cell surface glycosaminoglycans. *J. Biol. Chem.* 268 : 16037-16046, 1993.
 - 29) Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, Greaves DR, Zlotnik A, Schall TJ : A new class of membrane-bound chemokine with a CX₃C motif. *Nature* 385 : 640-644, 1997.
 - 30) Tanaka Y, Kimata K, Wake A, Mine S, Morimoto I, Yamakawa N, Habuchi H, Ashikari S, Yamamoto H, Sakurai K, Yoshida K, Suzuki S, Eto S : Heparan sulfate proteoglycan on leukemic cells is primarily involved in integrin triggering and its mediated adhesion to endothelial cells. *J. Exp. Med.* 184 : 1987-1997, 1996.
 - 31) Gilat D, Cahalon L, Hershkovich R, Lider O : Interplay of T cells and cytokines in the context of enzymatically modified extracellular matrix. *Immunol. Today* 17 : 16-20, 1996.
 - 32) Gilat D, Hershkovich R, Mekori YA, Vlodavsky I, Lider O : Regulation of adhesion of CD4⁺ T lymphocytes to intact or heparinase-treated subendothelial extracellular matrix by diffusible or anchored RANTES and MIP-1 β . *J. Immunol.* 153 : 4899-4906, 1994.