KISEP Original Articles
臨床耳鼻：第10卷 第2號 1999
J Clinical Otolaryngol 1999;10:217-223

비용에서 CC Chemokine Receptor 3 mRNA의 발현

중앙대학교 의과대학 이비인후과학교실
정환우 · 박성호 · 이정훈 · 황찬승 · 양훈식 · 김춘길

Expression of CC Chemokine Receptor 3 mRNA in Human Nasal Polyps

Hwan-Woo Jung, MD, Seng-Ho Park, MD, Jung-Hoon Lee, MD, Chan-Seung Hwang, MD, Hoon-Sik Yang, MD and Chun-Gil Kim, MD
Department of Otolaryngology, Chungang University College of Medicine, Seoul, Korea

－ ABSTRACT －

Background and Objectives：Nasal polyp can be defined as a chronic inflammatory disease of the paranasal sinus mucosa, histologically characterized by massive edema and accumulaiton of eosinophils. Eosinophils in the inflammatory tissue release mediators capable of causing tissue damage. The recruiment of eosinophils to the site of inflammation are mediated by a number of chemokines, particularly eotaxin, RANTES, MCP-3, MCP-4. The receptor that mediates these action has been known CCR3 which are expressed highly on the surface of eosinophils. This study was designed to determine whether there is increased expression of CCR3 in nasal polyp and whether this is associated with eosinophil count in histopathology. **Materials and Methods**：We performed the light microscopic examination for histopathology and the analysis of CCR3 mRNA with RT-PCR in 20 nasal polyps, 7 allergic inferior turbinate mucosas and 6 hypertrophic inferior turbinate mucosas. **Results**：The number of eosinophil were higher in nasal polyps than in allergic inferior turbinate mucosas and hypertrophic inferior turbinate mucosas. The expression levels of CCR3 mRNA were higher in nasal polyps than in allergic inferior turbinate mucosas and hypertrophic inferior turbinate mucosas. The infiltrating eosinophils were correlated the expression levels of CCR3 mRNA ($p<0.001$, $r=0.877$). **Conclusion**：These results suggest that CCR3 is a host factors highly specialized for eosinophil recruitment in inflammation, and may be good targets for the development of selective drug for inflammatory disease where eosinophils contribute to pathogenesis. **(J Clinical Otolaryngol 1999;10:217-223)**

KEY WORDS：Nasal polyp · Eosinophil · CCR3.

서 론

비용은 부비동 점막의 만성 염증질환으로 비도를 통해 비강내로 양성 부종성 용종(benign edematous polyp)이 돌출된 것이라 정의되어지며[1] 그 원인과 병인은 아직 확실하게 규명되어 있지 않다. 비용은 병리조직학적 소견상 호흡상피세포로 둘러쌓여져 있고 부종성 기질과 염증세포의 침윤, 특히 국소적인 호산구의 조직내 축적이 특징이다.[2)3)]

호산구는 알레르기성 비염, 피부염, 결막염, 기관지 천식, 기생충 감염 등에 중요한 역할을 하며 조직내로의 호산구 침윤과 질병의 증상간에 연관성이 있다고 알려

논문접수일 : 1999년 10월 10일
심사완료일 : 1999년 10월 25일
교신저자 : 황찬승, 140 - 013 서울 용산구 한강로 3가 65
중앙대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 748 - 9575 · 전송 : (02) 792 - 6642
E - mail : cauent@netsgo.com.

져 있고, 이러한 호산구의 조직내로의 선택적인 침윤에는 여러가지 chemokine들이 관여하는 것으로 알려져 있다.[4)]

Chemokine은 특정세포에 대하여 화학주성을 가지는 cytokine으로 정의되는 8 10 kD의 단백질로 chemotaxis, degranulation, synthesis of lipid mediator, integrin activation과 같은 proinflammatory effects를 중개한다.[5)] Chemokine은 세포표면의 G-protein coupled receptor에 부착하여 작용을 나타내게 되는데 현재까지 알려진 8종류의 CC chemokine receptors중 CCR3는 eotaxin, RANTES(regulated and normal T cell expressed and secreted), monocyte chemotactic protein(MCP)-3 및 MCP-4와 높은 친화력으로 결합하고,[4-7)] 호산구에 다량 발현되며 호중구, 단핵구, 림프구에서는 발현되지 않기 때문에 선택적인 호산구의 조직내 침윤을 연구하는데 중요한 가치가 있다.

저자들은 비용, 알레르기 하비갑개 비점막, 비후된 하비갑개 비점막 조직에서 호산구 특이적인 CC chemokine receptor인 CCR3 mRNA 발현율을 역전사-중합효소연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction : RT-PCR)을 이용하여 관찰하고 조직내 침윤된 호산구 수와 상관관계를 알아봄으로서 선택적 호산구 침윤 기전에서 CCR3의 역할을 이해하고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

연구대상

중앙대학교 이비인후과에서 부비동염 및 비용으로 진단받고 내시경하 부비동 수술을 받은 환자 20례와 수양성 비루, 비폐색, 재채기 및 소양감 등의 비알레르기 4대 증상중 2가지 이상이 1년중 6개월 이상 지속되고, 전체 혈청 IgE가 100 IU/ml 이상이고, 피부반응 검사상 1가지 이상에서 강양성을 보인 알레르기 비염 환자 7명에서 하비갑개 절제술을 통하여 하비갑개 비점막 조직을 채취하였고, 대조군으로는 위와 같은 알레르기 검사에서 음성반응을 보이고 비후성 비염이 관찰된 6명의 환자에서 하비갑개 절제술을 통하여 하비갑개 비점막 조직을 채취하였다. 채취된 조직은 즉시 eppendorf tube에 담아 액화질소 용기에 보관하여 운반 후 -70℃ 냉장고에 보관하였고, 조직의 일부를 광학현미경 조직표본 제작을 위해 10% buffered neutral formaline에 고정하였다.

방 법

호산구 수의 산출

비용 20측, 알레르기 하비갑개 비점막 7측, 비후된 하비갑개 비점막 6측에서 광학현미경 조직 표본을 제작하였다. 10% 포르말린용액에 24시간 고정한 조직을 파라핀 포매과정을 거쳐 4 5 μm 두께로 박절하여 절편을 얻어 Hematoxylin-Eosin 염색을 시행하고 광학현미경 400배율에서 한 시야당 호산구 수를 세고 한 절편당 10시야를 관찰하여 그 평균을 산출하여 호산구 수를 산출하였다.

CCR3, β-actin primer의 제작

중합효소반응을 위한 CCR3 및 β-actin mRNA의 primer는 다음과 같으며, 각각의 중합효소반응 산물의 크기는 각각 307 bp, 334 bp이다(Table 1).

Total RNA의 추출

-70℃에서 냉동 보관된 비용 및 비점막 조직에 각각 TRIzol 용액(Life Technologies, Gaithersberg, MD USA) 1 ml를 첨가하여 glass homogenizer로 균질화

Table 1. Primer sequences and expected length of PCR products

Primers	Oligonucleotide sequences		Length of PCR products
CCR-3	Sense	5'TTCTTCCACAGGCACTTGC3'	307 bp
	Antisense	5'GTGGTAATGACCTTAGGGTAC3'	
β-actin	Sense	5'ACCTGTACGCCAACACAGTG3'	334 bp
	Antisense	5'GCCATGCCAATCTCATCTT3'	

시킨 후 chloroform 용액(Sigma chem. Co., St. Louis, MO USA) 0.2 ml을 넣어 혼합한 후 14,000 rpm, 4℃에서 15분간 원심분리 후 상층액만을 분리하여 새 eppendorf tube에 옮겨 담고 isopropanol 0.5 ml을 첨가하여 다시 14,000 rpm, 4℃에서 10분간 원심분리하여 남은 침전물에 DEPC treated ethyl alcohol 1 ml 첨가하여 RNA 침전물을 세척하였다. 10,000 rpm, 4℃에서 5분간 원심분리 후 상층액을 제거하고 30분간 대기 건조시킨 후 남은 침전물을 DEPC treated water 50 μl 첨가하여 녹인후 sphectrophotometer로 260 nm에서 OD(optimal density)를 측정하였다.

역전사(Reverse transcription)

Total RNA 0.5 μg에 DEPC treated water, oligo dT primer 1 μl를 넣어 70℃에서 10분간 보온하고 5 × buffer 4 μl, 0.1 M DTT 2 μl, 10 mM dNTP 1 μl를 첨가하여 42℃에서 5분간 보온 후 M-MLV 역전사효소(molohey murine leukemia virus reverse transciptase, Gibco BRL)를 첨가하여 42℃에서 50분, 70℃에서 15분간 보온하여 전령 RNA(mRNA)를 cDNA로 역전사시키고 -20℃에 보관하였다.

중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction : PCR)

역전사과정을 통해 형성된 cDNA 1 μl에 sense 및 antisense primer 각 1 μl, 10× PCR buffer 5 μl, 10 mM dNTP 2 μl, dH_2O 39.6 μl, Taq polymerase 0.4 μl를 넣은 후 PCR을 시행하였다. PCR에는 Gene Amp PCR system 2400(Perkin Elmer)을 사용하였고 95 ℃로 30초간 변성시킨 후 반응조건은 95℃ 30초, 58℃ 30초, 72℃ 1분 30초로 총 38cycles를 시행하였다.

전기영동(electrophoresis) 및 CCR3 mRNA 양의 측정

PCR로 증폭된 cDNA를 전기영동시키는 과정은 2% agarose gel에 0.13 μl/ml ethidium bromide로 염색한 후 PCR 반응물 10 μl와 dye 1 μl를 넣고 1% TAE buffer에서 100 voltage로 시행하여 각각의 band를 자외선 투사기(ultraviolet transilluminator)로 관찰한 후 폴라로이드 카메라로 사진을 촬영하였다. NIH image analysis software(version 1.60)을 이용하여 각 조직의 CCR3, β-actin band 면적을 측정한 후 CCR3 band의 면적을 β-actin band의 면적으로 나누어 각 조직의 CCR3 mRNA의 양을 산출하였다. 양성대조군으로 β-actin과 CCR3가 pGEM-T Easy Vector(Promega, Medison, WI USA)에 함유된 plasmid DNA 1 μg을 사용하여 PCR을 시행하였고 음성대조군으로는 cDNA대신 dH2O를 사용하였다.

연구자료의 분석

비용, 알레르기 하비갑개 비점막, 비후된 하비갑개 비점막 조직에서 호산구 수와 CCR3 mRNA 양을 비교하기 위하여 ANOVA test를 이용하여 5% 유의수준에서 분석하였고, 호산구 수와 CCR3 mRNA 발현정도와의 상관관계는 Pearson 상관계수를 이용하여 분석하였다. 통계학적 분석은 SPSS version 7.2를 이용하였으며 p값이 0.05이하인 경우를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

광학현미경 소견

비용, 알레르기성 하비갑개 점막, 비후된 하비갑개 점막의 호산구 수는 비용조직에서 12.27±10.0개, 알레르기 하비갑개 비점막 조직에서 10.6±7.3개, 비후된 하비갑개 비점막 조직에서 5.15±1.6개로 비용조직에서 호산구가 가장 많이 관찰되었으나 각 군간의 호산구 수는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$, ANOVA test)(Table 2). 호산구는 주로 상피층과 기저막 아래 고유층에서 관찰되었고, 비용조직중 염증성 비용보다는 부종성 비용에서 더 많은 호산구가 관찰되었다(Fig. 1).

CCR3 mRNA의 발현

CCR3 mRNA는 비용조직에서 0.79±0.7, 알레르기 하비갑개 점막조직에서 0.75±0.7, 비후된 하비갑개 점막조직에서 0.42±0.2로 비용조직에서 가장 높았으나 각 군간의 발현양의 차이는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$, ANOVA test)(Table 2, Fig. 2).

Table 2. CC chemokine receptor 3 mRNA expression levels and numbers of infiltrated eosinophils

	Nasal polyp (N=20)	AT† (N=7)	NAT‡ (N=6)
No of eosinophil* (mean±SD)	12.27±10.0	10.6±7.3	5.15±1.6
CCR3/β-actin (mean±SD)	0.79± 0.7	0.75±0.7	0.42±0.2

*Number of eosinophil/high power field (×400), †Allergic inferior turbinate mucosa, ‡Non-allergic inferior turbinate mucosa

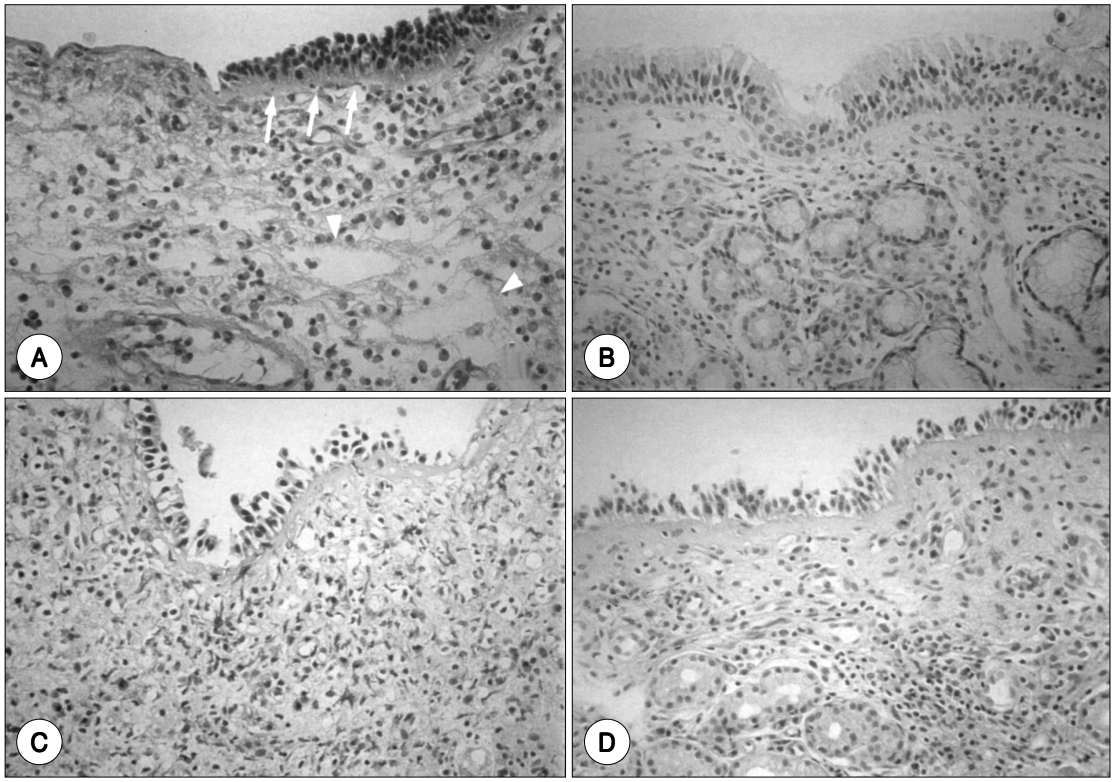

Fig. 1. A : Edematous eosinophilic polyp. Abundance of inflammatory cell, most of which are eosinophils, the thickning of the basement membrane (arrow), loose stroma contains pseudocystic spaces filled with fluid (arrow head) (H & E, ×200). B : Chronic inflammatory polyp. Respiratory epithelium has areas with cuboidal metaplasia but no goblet cell hyperplasia. The basement membrane does not show any pronounced hyalinization. The stroma consists of connective tissue with some dilated vessels and a moderate amount of lymphocytes (H & E, ×200). C : Allergic inferior turbinate mucosa. The stroma consisted of a few of eosinophils and lymphocytes (H & E, ×200). D : Hypertrophic inferior turbinate mucosa. Pseudostratified ciliated columnar epithelium with few inflammatory cell in the stroma (H & E, ×200).

CCR3 mRNA 발현과 호산구 수와의 상관관계

조직내 침윤된 호산구 수는 CCR3 mRNA 발현양과 상관관계가 있었다(Fig. 3)($p<0.001$, $r=0.877$).

고 찰

비용의 발생기전은 확실하게 규명되어 있지 않다. 알레르기, 염증, 유전적 소인, 해부학적 구조변이, 비점막 혈관의 자율신경 조절장애, 유전자 장애, 결체조직내 다당류대사이상, 점액선의 변이, 혈관운동의 불균형, 기류변화 등 여러 가지 원인이 제시되고 있으나 염증이나 알레르기가 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다.[8] 그러나 피부반응검사에서 양성인 비율이 비용환자와 정상인 사이에 차이가 없고,[9] 특이 항체 IgE도 비용 환자에서 검

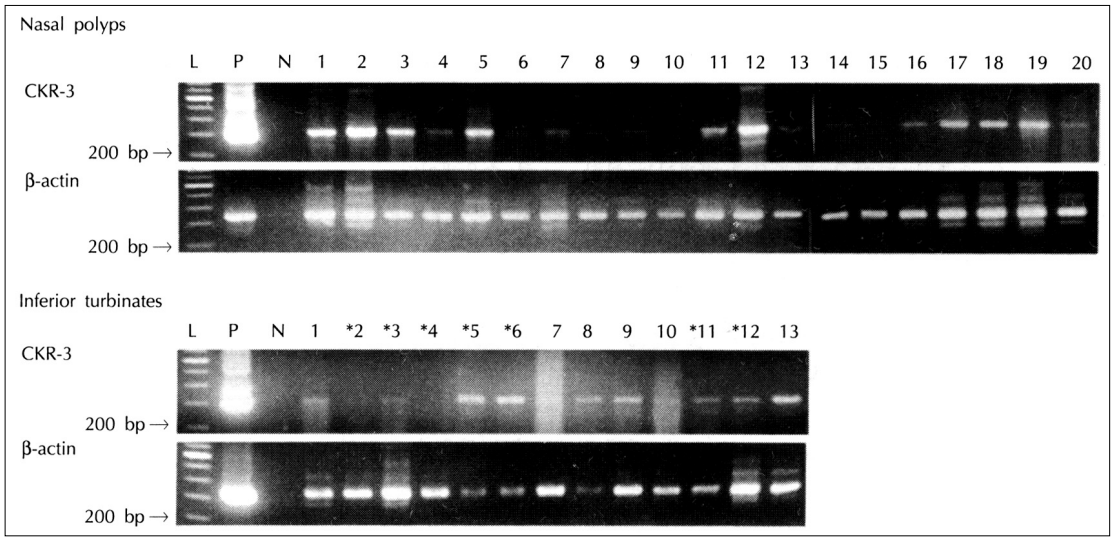

Fig. 2. CC chemokine receptor 3 and β-actin analysis in the nasal polyps, allergic inferior turinate mucosas and hypertrophic inferior turbinate mucosas by RT-PCR. L indicates 100 bp ladder. P means positive control clone includeing CC chemokine receptors inserts in pGEM-T Easy plasma vector and N means PCR amplification without template. Symbol (*) means allergic inferior turbinate mucosas.

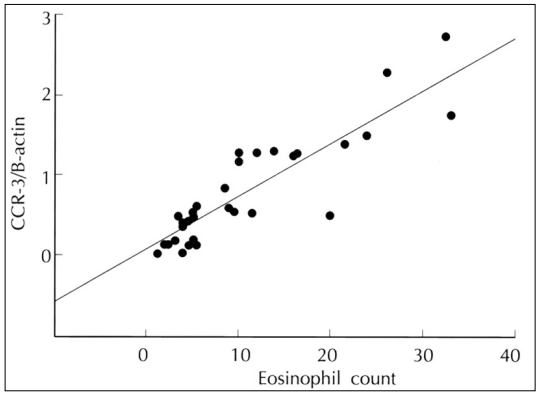

Fig. 3. Relationship between CCR3 mRNA expression and numbers of infiltrated eosinophils ($r=0.877$, $p<0.001$).

출율이 높지 않은 것으로 보아[10] 알레르기 보다는 염증이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 비용의 조직소견에서는 호산구, 림프구, 대식세포, 형질세포, 비반세포 등의 염증세포가 주로 관찰되며 다형핵 백혈구는 많이 관찰되지 않고, 특히 호산구가 많이 관찰되는 것으로 알려져 있다.[2)3)]

본 연구에서도 비용조직내의 호산구의 침윤이 알레르기 비점막이나 비후된 비점막보다 많았다. 비용조직을 조직학적 분류에 따라 크게 부종성 비용과 염증성 비용으로 분류할 수 있으며 염증성 비용에서보다 부종성 비용에서 호산구의 침윤이 더 많은 것으로 알려져 있는데 본 연구에서도 동일한 소견을 보였다.[11)] 염증 조직내로 침윤한 호산구는 ECP(eosinophil cationic protein), EDN(eosinophil derived neurotoxin), EPO(eosinophil peroxidase)와 같은 cytotoxic protein, lipid mediators, oxygen metabolites를 생성 분비하여 세포소멸 및 조직손상을 초래하고, cytokine을 분비하여 호산구의 이차적인 침윤 및 활성화를 유도하고, 상피세포의 분화를 촉진하고, 조혈세포의 기능을 조절하며 염증세포의 생존기간을 연장시킴으로써 비용의 성장에 관여한다.[12)]

염증세포의 조직으로의 이동기전은 rolling, adhesion, diapedesis(transendothelial migration), chemotaxis (migration to tissue) 등의 과정을 통하여 이루어진다.[13)] 최근 분자생물학적 연구가 발달하면서 특정 세포에 대해 화학주성을 갖는 chemokine에 대한 연구에 관심이 집중되어 왔다. Chemokine은 처음 두개의 cysteins의 위치에 따라 두개의 주된 subfamily로 구분되어진다. CXC chemokine은 두개의 cystein기 사이에 다른 아미노산 구조를 포함한 것으로 주로 다형핵 백혈구와 림

프구의 화학주성에 관여하고, CC chemokine은 두개의 인접한 cystein기를 가진 것으로 다형핵 백혈구에는 작용하지 않고 단핵구, 호산구, 호염기구에 화학주성을 가지고 있다.[14] 많은 종류의 chemokine들이 호산구에 작용하는 것으로 보고되고 있으나 eotaxin, RANTES, MCP-3, MCP-4 등이 호산구의 화학주성에 주로 관여한다.[14)15)]

Eotaxin은 호중구, 단핵구, 림프구에 대해서는 화학주성을 갖지 않고 호산구에 대해서만 선택적으로 화학주성을 갖는 chemokine으로 RANTES에 비해 호산구에 대해 강력한 화학주성을 갖는다. 또한 호산구에서 생성분비된 eotaxin이 자가반응(autocrine reaction) 기전으로 호산구에 작용함으로써 호산구 침윤이 많은 알레르기 질환에서 호산구 침윤을 더욱 촉진시킬 수 있다.[12] RANTES는 기억세포(memory T cell), 단핵구 및 호산구에 화학주성을 가지며[14] 호산구와 림프구를 활성화시키고 히스타민과 ECP 분비에 의하여 급만성 알레르기 염증반응에 관여한다.[16] MCP-3는 구조적으로 RANTES와 비슷하고 단핵구, T림프구, 호염기구, 호산구에 화학주성을 가지며 특히 호산구에 대해 강력한 화학주성을 나타내는 것으로 알려져 있다.[17)18)]

모든 chemokine은 세포표면의 G-protein coupled receptor에 부착하여 작용을 나타낸다. 현재까지 4개의 CXC chemokine 수용체와 8개의 CC chemokine 수용체가 알려져 있으며 CXC chemokine과 CC chemokine 수용체는 서로 결합하지 못하고, 1개의 CC chemokine은 1개 이상의 chemokine 수용체와 결합한다.[19] CCR1은 단핵구, T림프구에 분포하며 MIP-1α, RANTES, MCP-3 chemokine과 결합한다.[20] CCR2은 단핵구, T림프구, 호염기구에 분포하며 MCP-1, MCP-3, MCP-4 chemokine과 결합한다.[20] CCR3은 호산구, 호염기구에 분포하며 eotaxin, RANTES, MCP-3, MCP-4 chemokine과 결합한다.[4)5)] CCR4은 T림프구, 호염기구에 분포하며 RANTES, MIP-1α, MCP-1 chemokine과 결합한다.[20] CCR5은 T림프구, 단핵구에 분포하며 RANTES, MIP-1α, MIP-1β와 결합한다.[20]

호산구에 작용하는 chemokine의 다양성에 비해 호산구에서는 CCR3가 주로 발현되고 CCR1, CCR4, CCR5 등은 CCR3에 비해 1 5% 정도만이 발현된다.[15] CCR3는 호산구의 주된 CC chemokine receptor로서 eotaxin, RANTES, MCP-3, MCP-4와 높은 친화력으로 결합하고, CCR1, CCR2이 단핵구나 T림파구에서 한 세포당 3,000 sites 이하가 발현되는데 비해 호산구에서는 한 세포당 40,000 400,000 sites 정도의 많은 양이 발현되며, 현재까지 확인된 선택적 호산구 조직침윤에 밀접한 연관성 있는 eotaxin의 유일한 수용체이다.[21] 이러한 CCR3의 특성으로 인해 CCR3는 호산구의 선택적 조직침윤과 깊은 연관이 있을 것으로 생각된다.

본 연구 결과에서도 CCR3 mRNA 발현율이 비용조직, 알레르기성 비점막, 비후성 비점막순으로 호산구 침윤이 관찰되는 것과 CCR3 발현양이 조직내 침윤된 호산구 수와 상관관계가 있는 것으로 보아 CCR3는 호산구 침윤과 밀접한 연관성이 있는 것으로 생각한다. 향후 CCR3에 대한 차단항체가 개발되어 임상적으로 응용된다면 현재 호산구와 연관된 질환에서 많이 사용되고 있는 스테로이드제제에 비하여 부작용도 적고 보다 효과적인 치료제가 될 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

비용조직 20례, 알레르기 하비갑개 점막 조직 7례, 비후된 하비갑개 점막 조직 6례에서 역전사-중합효소연쇄반응을 이용한 CCR3 mRNA 발현양을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 호산구 침윤은 비용조직에서 12.27±10.0개로 가장 많았으나 각 군간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

2) CCR3 mRNA 발현양은 비용조직에서 0.79±0.7로 가장 높았으나 각 군간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

3) 조직내 침윤된 호산구 수는 CCR3 mRNA 발현양과 상관관계가 있었다.

이상의 결과에서 비용 조직내 호산구 침윤에 CCR3가 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 비용 · 호산구 · CCR3.

이 논문은 1999학년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.

REFERENCES

1) Jankowski R. *Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. Acta Otolaryngol (Stockh) 1996;116:160-3.*
2) Ogawa H. Ato*pic aspect of eosinphilic polyposis and a possible mechanism of eosinophil acumulation. Acta Otolaryngol (Stockh) 1986;Suppl 430:12-7.*
3) Jankowski R, Bene M, Haas F, Faure G, Simson C, Wayoff M. *Immunohistological characteristics of nasal polyps: A comparison with healthy mucosa and chronic sinusitis. Rhinology 1989;8:51-8.*
4) Kita H, Gleich GH. *Chemokine active on eosinophils potential roles in allergic inflammation. J Exp Med 1996; 183:2421-6.*
5) Ponath PD, Qin S, Post TW, Wang J, Wu L, Gerard NP, *et al. Molecular cloning and characterization of a human eotaxin receptor expressed selectively on eosinophils. J Exp Med 1996;183:2437-48.*
6) Uguccioni M, Loetscher P, Forssmann U, Dewald B, Li HD, Lima SH, *et al. Monocyte chemotactic protein 4 (MCP-4), a novel structural and functional analogue of MCP-3 and eotaxin. J Exp Med 1996;183:2379-84.*
7) Luster AD. *Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. N Engl J Med 1998;338:436-45.*
8) Bernstein JM, Gorfien J, Noble J, Yankaskas JR. *Nasal polyposis: Immuno chemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyp). J Allergy Clin Immunol 1997;99:165-75.*
9) Drake-Lee A. *Nasal polyps. In: Mygind N. Naclerio RM, editors. Allergic & non allergic rhinitis: Clinical aspects. Copenhagen: Munksgaard;1993. p.167-73.*
10) Shatkin JS, Delsupehe KG, Thisted RA, Corey JP. *Mucosal allergy in the abscence of systemic allergy in nasal polyposis and rhinitis: A meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 1994;111:553-6.*
11) Davidsson A, Hellquist HB. *The so-called allergic nasal polyp. ORL J Relat Spec 1993;55:30-5.*
12) Murrol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, *et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells: A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. Clin Exp Allergy 1995; 25:607-15.*
13) Hernicks PAJ, Bloemen PGM, Nijkamp FP. *Adehesion molecules and the recruitment of eosinophils to the air ways. Research in Immunology 1997;148:18-28.*
14) Alam R. *Chemokines in allergic inflammation. J Allergic Clin Immunol 1997;99:273-7.*
15) Heath H, Qin S, Rao P, Wu L, LaRosa G, Kassam N, *et al. Chemokine receptor usage by human eosinophils. J Clin Invest 1997;99:178-84.*
16) Kameyoshi Y, Dorschner A, Mallet AI, Christopher E, Schroder J. *Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils. J Exp Med 1992;176:587-92.*
17) Dahinden CA, Geiser T, Brunner T, von Tscharner V, Caput D, Ferrara P, *et al. Monocyte chemotactic protein 3 is a most effective basophil-and eosinophil-activating chemokine. J Exp Med 1994;179:751-6.*
18) Ben-Baruch A, Xu L, Young PR, Bengali K, Oppenheim JJ, Wang JM. *Monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3) interacts with multiple leukocyte receptors. J Bio Chem 1995;270:22123-8.*
19) Murphy PM. *The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. Annu Rev Immunol 1994;12:593-633.*
20) Mackey CR. *Chemokine receptors and T cell chemotaxis. J Exp Med 1996;184:799-802.*
21) Daugherty BL, Siciliano SJ, Demartine JA, Malkowitz L. *Cloning expression and characterization of eosinophil eotaxin receptor. J Exp Med 1996;183:2349-54.*