

## 한탄바이러스가 혈소판활성인자 수용체 발현 및 혈소판활성인자 분해효소 활성에 미치는 영향

황지영 · 박종원\* · 홍세용† · 박호선

영남대학교 의과대학 미생물학교실, 내과학교실\*, 순천향대학교 의과대학 내과학교실†

### The Effects of Hantaan Virus on the Expression of Platelet Activating Factor Receptor and on the Activity of Platelet Activating Factor Acetylhydrolase

Ji Young Hwang, Jong Won Park\*, Sae Yong Hong†, Ho Sun Park

*Department of Microbiology, Department of Internal Medicine\*,*

*College of Medicine, Yeungnam University, Deagu, Korea*

*Department of Internal Medicine†,*

*Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea*

—Abstract—

**Background :** The central physiological derangement of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by hantaan virus (HTNV) is a vascular dysfunction, manifested by hemorrhage, impaired vascular tone and increased vascular permeability. Platelet activating factor (PAF), whose actions are mediated through a specific receptor, is a potent bioactive lipid. PAF has diverse biological functions in the vascular system, such as increasing vascular permeability, adhesion of leukocytes to the endothelium and reduction of cardiac output, which result in hypotension and shock. The goal of the present study was to investigate whether PAF is involved in the pathogenesis of HFRS. For this purpose, we evaluated the effect of HTNV on the expression of PAF receptor (PAF-R) and on the activity of PAF-acetylhydrolase (PAF-AH) instead of PAF because PAF is rapidly degraded by PAF-AH *in vivo*.

**Materials and methods :** To evaluate the expression of PAF-R, we performed reverse-transcription PCR, western blot and FACS analyses using HTNV-infected human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and non-infected (control) HUVECs. In addition, we measured

the activity of plasma PAF-AH in HFRS patients and normal healthy persons.

**Results :** The mRNA and protein expression of PAF-R was increased in HTNV-infected HUVECs compared with control HUVECs at 2 and 3 days post-infection (d.p.i.). FACS analysis showed that HTNV induced the surface expression of PAF-R in HUVECs from 2 d.p.i. The activity of plasma PAF-AH was 2.5-fold lower in HFRS patients than in normal healthy persons.

**Conclusion :** Increased PAF-R expression by HTNV might increase the responsiveness to PAF in endothelial cells. Reduced PAF-AH activity in the blood of HFRS patients might delay PAF degradation. These results suggest that changes in PAF-R and PAF-AH by HTNV might influence to PAF activity and might be involved in the vascular dysfunction of HFRS.

**Key Words:** HFRS, Platelet activating factor, PAF receptor, PAF-acetylhydrolase

## 서 론

한타바이러스속 (Hantavirus Genus)에 속하는 바이러스들 (한탄바이러스, Puumala 바이러스, 서울바이러스, Dobrava 바이러스, Sin Nombre 바이러스, New York 바이러스 등)은 크게 두 가지의 질병 즉, 신증후출혈열 (Hemorrhagic fever with renal syndrome)과 한타바이러스 폐증후군 (Hantavirus Pulmonary syndrome)을 유발하며, 이들은 최근 재출현 질환 (reemerging disease)으로 분류되고 있다. 신증후출혈열의 주 표적 장기는 신장으로 급성신부전이 나타나고 한타바이러스 폐증후군에서는 급성호흡곤란증이 대표적인 증상이다.<sup>1)</sup> 과거 우리나라와 러시아, 북유럽에서 많이 발생하던 신증후출혈열 (hemorrhagic fever with renal syndrome)의 병원체들과 같은 한타바이러스속 (Hantavirus genus)에 속하는 바이러스들이 최근에는 북아메리카와 남아메리카쪽에서 한타바이러스 폐증후군 (Hantavirus pulmonary syndrome)을 유

발하고 있으나 아직까지 한타바이러스들에 의한 병리기전은 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 한타바이러스의 prototype 바이러스이며, 우리나라에서 주로 신증후출혈열을 유발하는 한탄바이러스에 의한 병리기전의 이해는 주로 환자의 임상증상과 병리소견에 의존하였었다. 한탄바이러스에 감염된 환자에서 나타나는 특징 중 대표적인 증상이 출혈 및 울혈, 저혈압, 급성신부전과 속 등이다. 그러나 한탄바이러스가 감염된 혈관내피세포에서는 뚜렷한 형태학적인 변화가 관찰되지 않는다. 따라서 한탄바이러스에 의한 출혈이나 울혈은 혈관의 투과성 증가에 기인한 것으로 생각되나 아직까지 한탄바이러스가 혈관 투과성을 증가시키는 기전은 확실하게 밝혀지지 않았다.<sup>1-5)</sup> 따라서 이 연구에서는 한탄바이러스가 감염되는 혈관내피세포를 이용하여 한탄바이러스의 병리기전을 이해하고자 한다.

혈소판활성인자 (Platelet activating factor, PAF)는 인지질의 염증 매개 인자로 호중구,

호산구, 대식세포, 비만세포, 혈소판, 혈관내피 세포, 신장의 수질세포와 간질세포, 폐 등에서 생산되며 극히 미량으로 다양한 생리 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 혈소판활성인자는 혈소판을 활성화시켜 탈과립과 응집을 유발하며, 심장과 혈관에 작용 시 수축력 저하, 혈관투과성 항진, 전신혈압강하를 유발하고, 위나 소장에서는 점막괴사, 혈류량 저하 등이 나타난다. 특히 신장의 수질세포나 간질세포에서 유래하는 혈소판활성인자는 강한 혈압강하 작용을 나타내는 것으로 알려졌다.<sup>6-9)</sup> 혈소판활성인자의 작용은 G 단백질이 결합된 수용체인 혈소판활성인자 수용체 (platelet activating factor receptor, PAF-R)를 통하여 신호가 전달된다.<sup>10)</sup> 또한 혈소판활성인자는 미량으로도 강력한 활성을 나타내므로 생체 내에서 혈소판활성인자 분해효소 (PAF-acetylhydrolase, PAF-AH)에 의해서 신속히 분해된다.<sup>11-13)</sup>

한탄바이러스 환자의 임상 증상 및 병리소견, 검사 소견 등을 종합해 보면 한탄바이러스 병리 기전에 혈소판활성인자가 연관되어 있을 가능성이 의심되나 아직까지 한탄바이러스 감염에서 혈소판활성인자에 대한 연구가 없었으므로 본 연구를 계획하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 바이러스 및 세포의 배양

한탄바이러스 ROK 84-105주를 Vero E6 세포에서 7일간 배양하였다. 배양액을 수거하여 1,500 rpm에서 15분 동안 원심 분리 한 다음 상층액을 취하여 -80℃에 보관하고 이를 실험에 사용하였다. 사람 제대혈 내피세포 (Human umbilical vein endothelial cell)는 Modern Cell

& Tissue Technologies (MCTT, Seoul, Korea)에서 분양 받아 본 실험에 사용하였다. 증식용 배지는 2% FBS, human fibroblast growth factor (hFGF), human recombinant insulin-like growth factor (R3-igf-1), ascorbic acid, vascular endothelial growth factor (VEGF), human recombinant epidermal growth factor (hEGF), heparin 그리고 hydrocortisone이 함유된 EBM-2 (Cambrex, Walkersville, USA) 배지를 사용하여 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다.

혈소판활성인자 수용체에 대한 한탄바이러스의 영향을 알아보기 위하여 사람 제대혈 내피세포에 한탄바이러스를 감염시킨 후 1, 2, 3일에 세포를 수거하여 실험에 사용하였다. 대조세포로는 바이러스를 감염시키지 않고 동일한 기간 동안 배양한 사람 제대혈 내피세포를 사용하였다.

### 2. RNA 분리 및 역전사 중합효소연쇄반응

세포에 trizol 900  $\mu$ l와 100  $\mu$ l의 클로로포름을 첨가하여 10분간 얼음에 정치시킨 후, 원심 분리하여 상층액을 조심스럽게 취한 뒤 동량의 이소프로필알코올을 첨가하여, -20℃에서 45분간 정치시켰다. 이 용액을 다시 원심 분리하여 75% 에탄올로 세척한 후 diethylpyrocarbonate (DEPC)가 첨가된 증류수에 녹여 RNA 농도를 측정하였다.

cDNA의 합성은 AMV Reverse Transcriptase System (Promega, Madison, USA)을 이용하여 실시하였다. 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 10× buffer, 10 mM dNTP mixture, RNAase inhibitor, AMV reverse transcriptase, oligo(dt)<sub>15</sub> (Promega, Madison, USA), DEPC가 첨가된 증류수에 1

$\mu\text{g}$ 의 RNA를 혼합하여,  $42^\circ\text{C}$ 에서 15분 동안 반응시켜 cDNA를 합성시키고, 이어  $95^\circ\text{C}$ 에서 5분간 반응시켜 역전사효소를 불활화 시킨 다음 중합효소연쇄반응을 실시하였다.  $\text{MgCl}_2$ 가 포함된 10x PCR Buffer  $5\ \mu\text{l}$ , 2.5 mM dNTP mixture  $2\ \mu\text{l}$ , DNA polymerase (Bio Tools, Madrid, Spain)  $0.5\ \mu\text{l}$ 와 멸균된 증류수, 25 pmole의 sense primer와 anti-sense primer를 각각  $1\ \mu\text{l}$  씩 첨가하고, 합성된 cDNA를 혼합하여 전체 양이  $50\ \mu\text{l}$ 가 되도록 하여 중합효소연쇄반응을 실시하였다.

사용된 primer의 염기 서열은 혈소판활성인자 수용체: Sense 5'-TAT AAC CGC TTC CAG GCA GT-3', Antisense 5'-GAA ACA GTA GAT AAC AGG GTC-3', GAPDH : Sense 5'-ACC CAC TCC TCC ACC TTT G-3', Antisense 5'-CTC TTG TGC TCT TGC TGG G-3'와 같다. 혈소판활성인자 수용체와 GAPDH의 thermal cycling 단계는  $95^\circ\text{C}$ 에서 1분 동안 불활화 단계, 각각  $57^\circ\text{C}$ 와  $61^\circ\text{C}$ 에서 1분 동안 결합반응 단계와  $72^\circ\text{C}$ 에서 1분 동안의 핵산중합단계로 구성하여 30회의 thermal cycling을 실시한 뒤 별도로  $72^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 더 핵산중합반응을 실시하여 부분적으로 신장된 산물을 완전한 가닥으로 완성시켜주는 단계를 거쳤다.

증폭된 cDNA를 확인하기 위하여 ethidium bromide가 함유된 1.5% agarose gel 상에서 100 volt로 30분 동안 전기 영동하여 띠를 관찰하였다.

### 3. Western Blot

세포에 lysis buffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 0.5% NP-40, 5 mM

DTT, 0.2 mM NaOrthovanadate, 100 mM NaF, 1 mM PMSF,  $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 leupeptin 그리고 증류수)를 첨가하여 얼음에서 1시간 동안 정치시키면서 세포를 파쇄한 후 원심 분리하여 상층액을 수거하였다. 수거한 단백질의 농도는 Bradford법으로 정량하였다.  $30\ \mu\text{g}$ 의 단백질을 sodium dodecyl sulfate (SDS) loading buffer와 섞어 끓인 후 10% SDS-PAGE gel을 이용하여 전기 영동하고, polyvinylidene fluoride (PVDF) membrane에 60 volt로 2시간 동안 전이 하였다. 단백질이 흡착된 PVDF membrane을 5% 탈지유로 blocking 한 후 혈소판활성인자 수용체에 대한 항체(Alexis Biochem, Grünberg, Germany)를 125배 희석하여  $4^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 반응시키고, 0.1% tween 20이 함유된 인산완충용액으로 3회 세척하였다. 2차 항체인 goat anti-rabbit IgG-horseradish peroxidase (HRP) (Zymed, San Francisco, USA)를 2000배 희석하여 상온에서 2시간 동안 반응시키고 나서, 3회 세척 후 membrane을 chemiluminescence agent (Santa Cruze Biotechnology, Santa Cruze, USA)로 발색하여 X-ray 필름에 감광시켜 띠를 관찰하였다. 이때 사용된 house keeping 단백질은  $\alpha$ -tubulin (Sigma, Saint Louis, USA)을 사용하였다.

### 4. Fluorescent activated cell sorter (FACS) 분석

세포 표면의 혈소판활성인자 수용체 발현을 확인하기 위하여 FACS 분석을 실시하였다. 바이러스 감염 1, 2, 3일째 대조세포와 감염된 세포를 트립신 처리하여 세포를 수거한 후 anti-PAF-receptor rabbit 다가항체 (Alexis

Biochem)로 4℃에서 45분간 반응시키고 인산 완충용액으로 3번 세척 후 anti-rabbit IgG-FITC (Sigma)로 다시 4℃에서 45분간 반응시킨 다음 FACS Calibur E1895 (Becton-Dickinson, Mountain View, USA)로 분석하였다. Isotype control의 일차 항체는 anti-rabbit IgG (Dako Cytomation, Hamburg, Germany)를 사용하였다.

##### 5. 혈소판활성인자 분해효소 활성 측정

신증후출혈열 환자 혈장 내 혈소판활성인자 분해효소의 활성을 보기위하여 신증후출혈열로 진단 받은 16명 환자의 혈장을 천안 순천향대학병원과 영남대학교의료원으로부터 제공받아 PAF-AH Assay kit (Cayman chemical, Ann Arbor, USA)로 혈소판활성인자 분해효소 활성을 측정하였으며, 건강한 성인 4명의 혈장을 대조군으로 사용하였다. 또한 2명의 신증후출혈열 환자의 급성기와 회복기 혈장 내 혈소판활성인자 분해효소 활성을 비교하였다.

#### 결 과

##### 1. 혈소판활성인자 수용체 mRNA 발현

혈소판활성인자 수용체 mRNA의 발현은 감염 후 1일째는 한탄바이러스로 감염시킨 세포와 대조세포 사이에 차이가 없었다. 그러나 감염 후 2일째와 3일째에는 mRNA의 발현이 대조세포에 비하여 각각 2.9배, 2.7배 증가하였다 (Fig. 1).

##### 2. 혈소판활성인자 수용체 단백질 발현

한탄바이러스 감염 후 1일 제에는 감염세포와 대조세포에서 혈소판활성인자 수용체 단백질 발현의 차이가 보이지 않았다. 그러나 감염 후 2일 제와 3일 제에 단백질 발현이 대조세포에 비하여 각각 1.8배, 1.3배 증가하였다 (Fig. 2).

##### 3. 세포표면의 혈소판활성인자 수용체 발현

배양된 세포를 수거하여 혈소판활성인자 수용체에 대한 항체를 반응시킨 후 FITC가 결합된 2차 항체를 이용하여 혈소판활성인자 수용체의 세포표면 발현정도를 FACS 분석법으로 확인하였다. 바이러스 감염세포와 대조세포 모

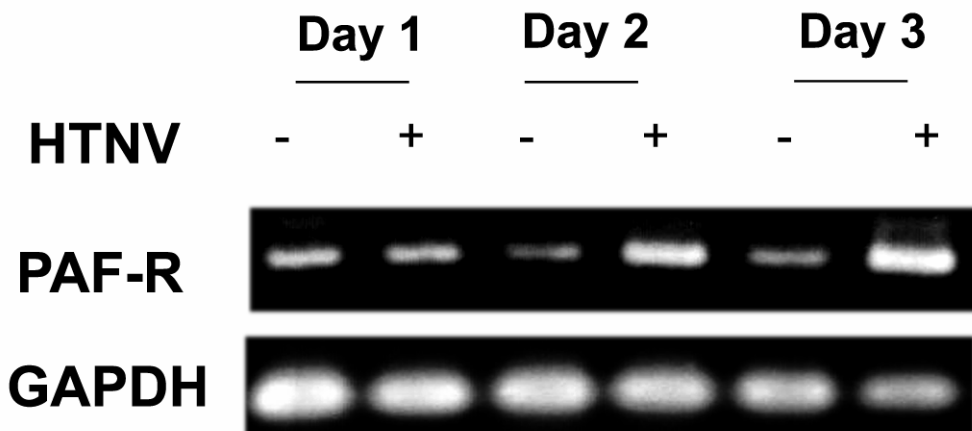


Fig. 1. PAF-R mRNA expression in control and HTNV-infected HUVECs. RT-PCR analysis was performed to detect PAF-R gene expression in control and HTNV-infected HUVECs from 1st to 3rd days post HTNV infection.

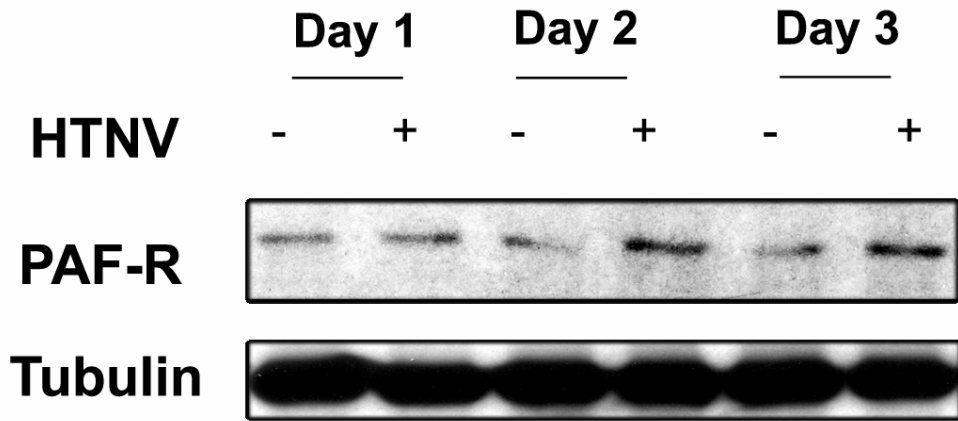


Fig. 2. PAF-R protein expression in control and HTNV-infected HUVECs. Protein extracts (30  $\mu$ g) from control and HTNV-infected HUVECs were separated by SDS-PAGE, and then were transferred to PVDF membrane for immunoblot.

두 수용체를 발현을 하고 있었으며, 바이러스 감염 2일 제와 3일 제 모두 수용체의 세포표면 발현이 대조세포에 비하여 증가하였다 (Fig. 3).

#### 4. 신증후출혈열 환자의 혈액 내 혈소판활성인자 분해효소의 활성

건강한 성인 4명과 신증후출혈열 환자 16명의 혈액 내 혈소판활성인자 분해효소 활성을 assay kit로 측정한 결과, 신증후출혈열 환자의

분해효소 활성이 건강한 성인의 활성에 비하여 약 2.5배 낮은 것으로 나타났다 (Fig. 4A). 신증후출혈열 환자에서 급성기에는 혈소판활성인자 분해효소의 활성이 낮으나 회복기로 가면서 다시 정상 수준으로 회복되는 것이 확인되었다 (Fig. 4B).

#### 고 찰

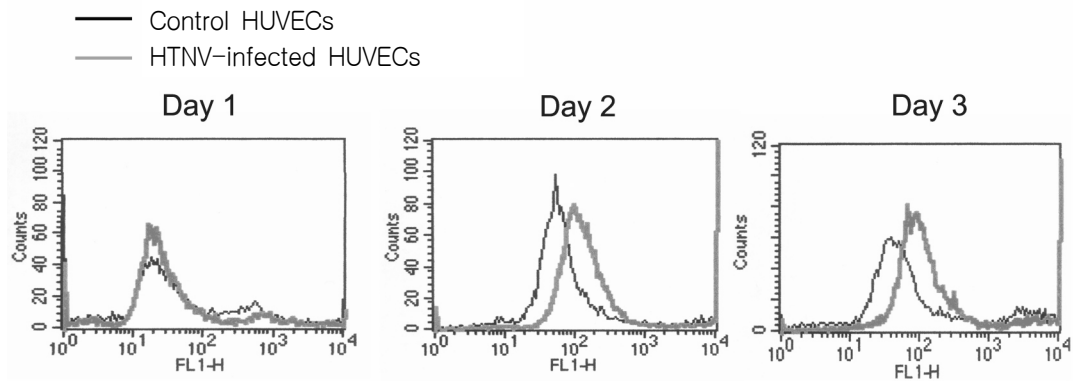


Fig. 3. Surface expression of PAF-R in HUVECs. HUVECs were harvested and stained with PAF-R antibody as a primary antibody and followed by anti-rabbit IgG-FITC as a secondary antibody. Stained cells were analyzed by FACS.

한타바이러스에 의한 질환들은 아직까지 이들과 동일한 질병이 발생하는 동물모델이 발견되지 않아 이들 질병에 대한 병리기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 사망한 신증후출혈열 환자의 부검 조직조건에 의하면 혈관 파열을 동반하지 않은 혈장 및 적혈구의 혈관외 유출, 혈관내피세포의 부종, 기저막의 파괴, 뇌하수체 전엽이나 신수질의 응고성 괴사, 혈관주의 평활근의 손상, 후복강 연조직의 심한 부종, 폐울혈 및 부종, 체강 내 삼출물의 정류, 사구체에 면역복합체의 침착 등이 관찰된다.<sup>2)</sup> 따라서 한타바이러스 질환에서 혈관내피세포가 병변의 중추적인 역할을 할 것으로 생각되어 현재 외국에서는 혈관내피세포에서 한타바이러스를 감염 시킨 후 다양한 사이토카인 변화, 인터페론 관련 물질들의 변화를 관찰함으로써 병리기전을 이해하고자 하는 연구들이 진행되고 있다.<sup>14-16)</sup>

혈소판활성인자는 매우 낮은 농도 ( $10^{-11}$ - $10^{-9}$  M)에서 혈소판활성인자 수용체와의 상호작용을 통해 혈소판의 형태 변화와 응집과 같은 혈소판 활성화, 혈관내피세포의 형태 변화, 혈관 투과성 항진, 사구체 투과성 항진 등과 같은

생물활성을 나타내어 여러 가지 질병을 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>6, 9, 17)</sup> 혈소판활성인자의 생물학적 작용은 신증후출혈열 환자에서 나타나는 증상들과 매우 유사함을 보이므로 이 연구에서는 한탄바이러스가 혈소판활성인자의 작용에 영향을 미치는지 알아보기 위하여 간접적으로 혈소판활성인자 수용체의 발현과 혈소판활성인자 분해효소의 활성을 측정하였다.

한탄바이러스에 감염된 혈관내피세포에서 혈소판활성인자 수용체 유전자 발현과 단백질의 발현을 관찰한 결과 감염 후 2, 3일째에 한탄바이러스에 감염된 혈관내피세포가 감염되지 않은 세포에 비하여 발현이 증가하였다 (Fig. 1, 2). 세포 표면에 발현되는 혈소판활성인자 수용체의 양도 한탄바이러스에 감염된 혈관내피세포에서 더 증가하였음을 확인하였다 (Fig. 3). 즉, 한탄바이러스가 혈관내피세포에 감염되면 혈소판활성인자 수용체의 발현을 증가시킨다는 것을 알 수 있었다. 따라서 한탄바이러스에 감염된 혈관내피세포는 혈소판활성인자에 대한 반응성이 정상세포 보다 증가되어 혈관 투과성 증가와 같은 다양한 혈소판활성인자의 영향이 나타날 것으로 예상된다.

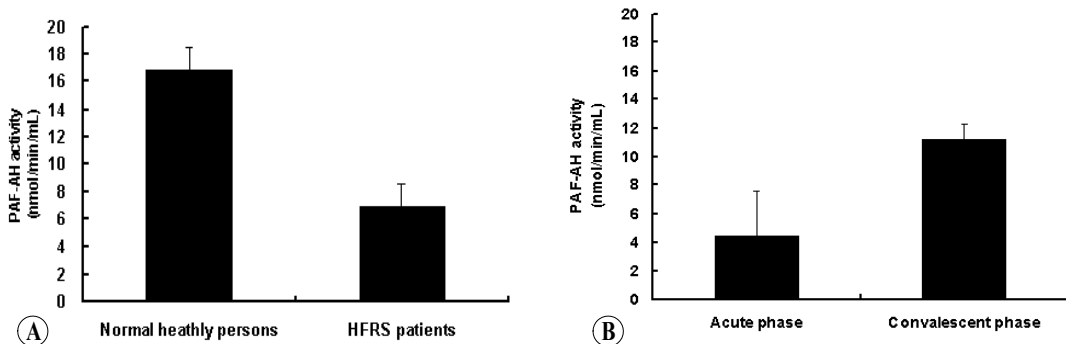


Fig. 4. PAF-AH activity (pmol/min/mL) in the blood. The plasma obtained from 16 HFRS patients and 4 normal healthy persons were analyzed by PAF-AH activity kit (A). Two acute and convalescent phase paired plasma from HFRS patients were analyzed (B).

혈소판활성인자는 생체 내에서 미량으로 강력한 활성을 나타내므로 혈소판활성인자 분해효소에 의해서 빠르게 분해된다. 따라서 혈액 내에 존재하는 혈소판활성인자를 직접적으로 측정하는 것은 매우 어렵기 때문에 이 실험에서는 간접적으로 혈소판활성인자 분해효소의 활성을 측정하였다. 정상인과 비교하였을 때 신증후출혈열 환자 혈장 내 혈소판활성인자 분해효소 활성은 2.5배 낮은 것으로 측정 되었다 (Fig. 4A). 또한 동일 환자의 급성기와 회복기 혈액에서 혈소판활성인자 분해효소의 활성을 비교하여 보니 급성기에는 낮았던 활성이 회복기에는 정상 수준으로 증가 되는 것으로 관찰 되었다 (Fig. 4B). 즉 신증후출혈열의 환자에서는 정상인에 비하여 혈소판활성인자를 분해하는 능력이 낮아 혈소판활성인자의 작용이 증가될 수 있음을 시사해 준다.

위의 결과들을 종합해 볼 때 한탄바이러스는 혈관내피세포의 혈소판활성인자 수용체의 발현을 증가시킴으로써 혈액 내 존재하는 혈소판활성인자와의 반응이 증가될 수 있고, 혈액 내의 혈소판활성인자 분해 효소의 활성을 감소시켜 혈소판활성인자의 작용 시간이 늘어나게 되어 결과적으로 혈관 투과성 증가와 혈액내의 혈소판 응고를 가속화 시켜 출혈과 울혈, 저혈압, 속 및 파종혈관내응고 등을 유발 시킬 것으로 사료된다.

## 요 약

한탄바이러스가 혈소판활성인자 활성에 영향을 미치는지 알아보기 위하여 간접적으로 혈소판활성인자 수용체의 발현과 분해효소의 활성을 측정하였다.

혈관내피세포에서 혈소판활성인자 수용체의 유전자를 역전사 중합효소연쇄반응으로, 단백질을 western blot으로 측정하였다. 또한 세포 표면에 발현된 혈소판활성인자 수용체의 양은 FACS로 분석하였다. 한탄바이러스에 감염된 혈관내피세포에서 혈소판활성인자 수용체의 유전자, 단백질, 세포 표면의 발현 모두 바이러스에 감염되지 않은 대조 세포보다 감염 후 2, 3 일째 증가 하였다. 혈액 내 혈소판활성인자 분해효소의 활성을 비교한 결과 신증후출혈열 환자에서 정상인에 비하여 2.5배 낮았다. 그리고 신증후출혈열 환자가 회복됨에 따라 혈소판활성인자의 활성이 다시 정상 수준으로 회복되는 것으로 나타났다. 따라서 한탄바이러스에 의해 증가된 혈소판활성인자 수용체의 발현이 혈소판활성인자와 혈관내피세포와 반응성을 증가시키고, 신증후출혈열 환자 혈액에서 감소된 혈소판활성인자 분해효소가 혈소판활성인자의 분해를 지연 시켜 작용시간을 증가 시킴으로써 과다한 혈소판활성인자의 생물학적 작용이 신증후출혈열의 병리현상을 초래할 것으로 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 2005년도 재단법인 천마의학연구재단 지원에 의하여 이루어 졌음.

## 참 고 문 헌

1. Kanerva M, Mustonen J, Vaheri A. Pathogenesis of Puumala and other Hantavirus infection. Rev Med Virol 1998 Apr;8(2):67-86.
2. 김용일. 한국형 출혈열의 병리학적 소견. 대한내과학회 잡지 1976; 19(5):384-91.



3. 이호왕. Korea hemorrhage fever. *Pro Med Virol* 1982; 28:96.
4. Cosgriff TM. Mechanism of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Infect Dis* 1991 Jan-Feb;13(1):97-107.
5. Nolte KB, Feddersen M, Foucar K, Zaki SR, Koster FT, Madar D, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol* 1995 Jan;26(1):110-20.
6. 장현욱. Platelet activating factor (PAF). *생화학 뉴스* 1991; 11:101-7.
7. Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1990 Oct;265(29):17381-4.
8. 하대유, 박영민, 류현열. Platelet activating factor 가 전신성 anaphylaxis에 미치는 영향 *Korean J Immunol* 1990 Nov;12(2):145-59.
9. Yamada Y, Yokota M. Roles of plasma Platelet activating factor acetylhydrolase in allergic, inflammatory, and atherosclerotic disease. *Jpn Circ J* 1998 May;62(5):328-35.
10. Ishii S, Nagase T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2002 Aug;68:599-609.
11. Arai H, Koizumi H, Aoki J, Inoue K. Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH). *J Biochem* 2002 May;131(5):635-40.
12. Stafforini DM, Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. platelet-activating factor acetylhydrolases. *Biochim Biophys Acta* 1996 Jun;1301(3):161-73.
13. 이태윤. 혈소판 활성화 인자 분해효소. *영남의대 학술지* 2007 Dec;24(2):142-51.
14. Seol MJ, Kang ET, Lee TW, Kim CH, Choi JY, Yoo SJ, et al. ICAM-1 and VCAM-1 on human umbilical vein endothelial cells infected by Hantaan virus. *Korean J Nephrol* 2002 Sep;21(5):706-12.
15. Kim IW, Hwang JY, Kim SK, Kim JK, Park HS. Interferon-stimulated genes response in endothelial cells following Hantaan virus infection. *J Korean Med Sci* 2007 Dec;22(6):987-92.
16. Geimonen E, Neff S, Raymond T, Kocer SS, Gavrilovskaya IN, Mackow ER. Pathogenic and nonpathogenic hantaviruses differentially regulate endothelial cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 Oct;99(21):13837-42.
17. Bussolino F, Camussi G, Aglietta M, Braquet P, Bosia A, Pescarmona G, et al. Human endothelial cells are target for platelet-activating factor. I. Platelet-activating factor induces changes in cytoskeleton structures. *J Immunol* 1987 Oct;139(7):2439-46.