

혈소판 활성화 인자 분해효소

이 태 윤

영남대학교 의과대학 미생물학교실

Platelet Activating Factor-Acetylhydrolase

Tae-Yoon Lee

*Departments of Microbiology,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Platelet activating factor (PAF) is a phospholipid with a strong inflammatory mediator. PAF is synthesized in a variety of cells in response to inflammatory stimuli. PAF is degraded by intracellular and extracellular PAF-acetylhydrolases (PAF-AHs) thus providing proper level of PAF. Plasma PAF-AH deficiency is associated with several diseases such as asthma, systemic lupus erythematosus, juvenile rheumatoid arthritis, acute myocardial infarction, diabetes, and membranous nephropathy. Cloning of plasma PAF-AH gene enabled the use of recombinant PAF-AH as a therapeutic tool for these PAF-mediated diseases.

Key Words: Platelet activating factor, Platelet activating factor-acetylhydrolase, disease, recombinant, treatment

서 론

천식(asthma), 만성 폐쇄성 호흡기질환 (chronic obstructive pulmonary disease), 류마티스성 관절염, 염증성 대장질환과 같은 면역 관련 질병들 (immune-related diseases)의 공통점은 만성염증 혹은 재발하는 급성염증이 존재한다

는 것이다. 염증과 관련된 국소적 조직손상에 반응하는 세포들은 복잡한 분비성 매개체들에 의해 활성화된다. 이들 매개체 중 하나인 혈소판 활성화 인자 (platelet activating factor, PAF)는 [1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine]의 구조를 가지는 인지질 (phospholipid)로서 chemoattractant로 작용할

수 있으며 백혈구를 활성화시키는 성질이 있어 PAF의 존재는 다양한 염증반응과 연관되어 있다.^{1,2)} PAF은 자극을 받은 토끼의 호염구 (basophil)에서 분비되는 액상의 물질로 처음 알려졌다³⁾ 내피세포 (endothelial cell), 중성구 (neutrophil), 호산구 (eosinophil), 거식세포 (macrophage), 단핵구 (monocyte), 비만세포 (mast cell) 등 다양한 세포가 생성한다. PAF은 매우 낮은 농도 (10^{-10} - 10^{-12} M)에서 G 단백질과 연결된 수용체 (G-protein-coupled receptor)와의 상호작용을 통해 여러 유형의 세포들을 활성화시켜 염증을 유발시킨다.⁴⁻⁷⁾

백혈구의 경우 혈관 내피세포에 부착하는 것이 필수적인 첫 단계이다. 급성 염증반응의 경우 이 부착에는 P-selectin이 관여한다. 즉, 적절한 자극에 의하여 내피세포 내에 저장되어 있던 P-selectin이 빠르게 세포표면으로 이동하며, 그 결과 평소에는 매끈하고 부착성이 없던 혈관 내피벽이 부착성을 띄게 된다. P-selectin은 백혈구 표면의 상대편 (counterpart)인 P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1)과 결합하여 활성화된 내피세포에 백혈구가 단단히 부착하게 된다. 다음 단계는 내피세포가 PAF을 표면에 발현하고, 내피세포에 부착된 백혈구는 PAF 수용체를 발현하여 PAF과 PAF 수용체간의 결합에 의한 신호를 받은 백혈구가 beta-integrin 유도성 migration을 통해 조직으로 이동하게 된다. 이와 같이 염증 과정에서 PAF의 역할 중의 하나는 내피세포에 발현된 특정 부착분자를 통해 혈관 벽에 부착되어 있는 백혈구를 활성화시켜 염증부위로 이동시키는 것이다.⁸⁾

이러한 방식으로 백혈구의 보충과 활성화가 혈관 내피세포에서 PAF의 합성에 의해 이루어진다. PAF 이외에도 유사한 특성을 가진

PAF 유사 인지질들이 있다. 이들 지질들은 세포막의 sn-2 arachidonyl moiety와 혈장의 phosphatidylcholine이 흡연, 염증 등에 의한 산화적 분해에 의해 생기며 구조적으로 PAF과 유사해서 PAF 수용체를 통해 세포를 활성화시킨다. PAF 및 PAF 유사 인지질의 분해에 관여하는 것이 혈소판 활성화 인자 분해효소 (PAF-acetylhydrolase, PAF-AH)이다.^{9,10)}

혈소판 활성화 인자 분해효소 (PAF-AH)

PAF-AH는 PAF의 sn-2 위치하는 acetyl 또는 산화 acyl기를 가수분해하여 활성을 상실한 lyso-PAF (1-O-alkyl-sn-glycero-3-phosphocholine)으로 변환시킨다 (Fig. 1).⁹⁻¹¹⁾ PAF-AH는 하나의 분비성 (혹은 혈장형, plasma type), 그리고 최소 4 가지의 세포 내에 존재하는 세포질성 (cytoplasmic) isoenzyme들로 구성된 효소 군이다. 세포 내 PAF-AH들은 혈장형 PAF-AH와 기본적으로는 동일한 반응을 촉진시키지만 세포질 내 다양한 부위에 존재하고 기질 특이성도 비교적 넓다. 한편 혈장형 PAF-AH는 순환과정 및 세포의 표면에서 작용한다. 이와 같이 PAF-AH 활성화는 여러 isoenzyme들에 의하여 그 위치와 isoform 유형에 따라 생리적, 병리적으로 다양한 영향을 미칠 수 있다. 세포 내 PAF-AH에는 Ia, Ib, II 및 적혈구형 (erythrocyte form) 등 적어도 4 가지의 다른 isoform이 보고 되어 있다.¹²⁻¹⁴⁾

1) 세포질성 PAF-AH

세포질성 PAF-AH들은 기본적으로 혈장형 PAF-AH와 동일한 반응을 촉진시키지만 보다 넓은 범위의 기질 특이성을 나타낸다. PAF와

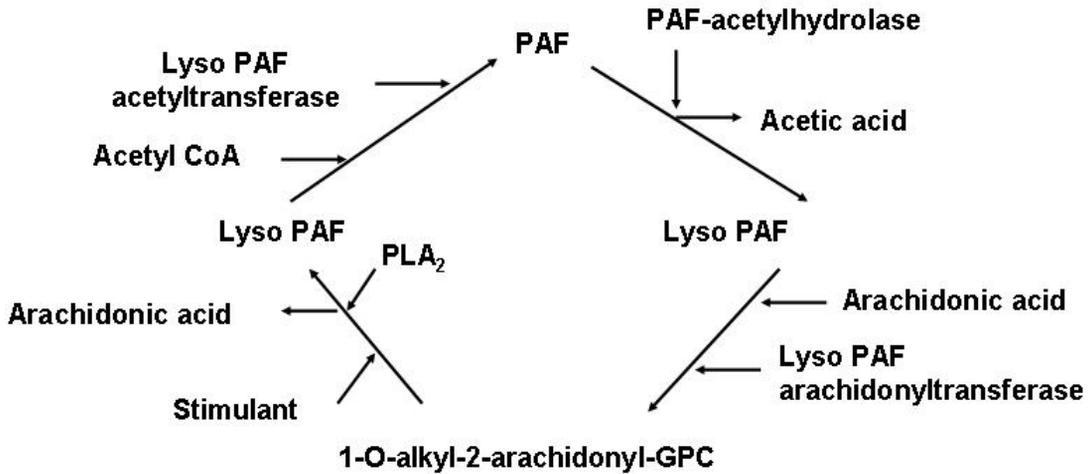


Fig. 1. Platelet activating factor cycle. PAF, Platelet activating factor; PLA₂, phospholipase A₂.

산화적으로 분해된 인지질의 세포내 분해는 실험한 조직에 따라 다른 생리적 중요성을 가지고 있는 것으로 보이는 반면에 혈장형 PAF-AH는 순환과정에서나 세포의 표면에서 작용한다. 따라서 PAF-AH의 활성이 여러 isoform으로 이루어진 것이라도 PAF-AH 효소의 위치와 isoform의 종류가 생리적, 병리적으로 다양한 영향을 미칠 수 있다. 세포질성 PAF-AH의 특징은 이들의 다량체 구조 (oligomeric structure)가 여러 가지라는 점이다. 어떤 것들은 monomer이고 어떤 것들은 dimer이며 또 heterotrimeric complex를 이루고 있는 것들도 있다. 어떤 subunit은 발생과정 중 효소활성을 조절하는데 관계되어 있다고 생각되고 있다. 일반적으로 더 복잡한 oligomeric structure를 형성하면 기질선택성도 더 엄밀해진다. Ia, Ib, II, 적혈구형 (erythrocyte form) 등 적어도 4가지의 다른 세포질성 PAF-AH isoform이 있다.

(1) PAF-AH Ia, Ib 및 II

PAF-AH Ia는 α1/α2의 heterodimer로 알려

져 있으며, Ib는 두 개의 catalytic α subunit (α1, α2)과 조절 기능을 가진 하나의 β subunit으로 이루어진 heterotrimer로서, PAF 및 PAF의 재료가 되는 PAF의 중간체를 분해하여 intracellular PAF를 조절한다. β subunit는 LIS1 유전자에 의해 만들어진다. 이 subunit에 돌연변이가 생기면 Miller-Dieker lissencephaly가 발생한다.^{12, 13)}

(2) PAF-AH II

PAF-AH II는 40 kDa 단백질이며, bovine liver에서 처음 분리되었다. 혈장형 PAF-AH 및 다른 lipase들과 높은 상동성 (43%)을 가지는 유일한 세포질성 PAF-AH isoform이다. 즉, lipase와 serine esterase들의 특징적인 GX SXG motif를 가진다. 활성부위를 둘러싸고 있는 부위가 다른 lipase나 esterase들과 상동성이 있다. 혈장형 PAF-AH들과 상동부위는 catalytic center의 N-말단 쪽에도 존재한다. PAF-AH II는 PAF와 짧은 sn-2 acyl group을 가지는 인지질들을 가수분해한다. PAF-AH II는 여러

system에서 antioxidant phospholipase로 작용한다는 것이 알려져 있다. 즉, oxidant에 의한 stress-induced cell death에서 방어적인 기능을 수행하며, N-myristoylated되어 있어 oxidant stress가 발생하면 membrane으로 이동하여 oxidized phospholipid들을 없애서 apoptosis를 저해하는 것으로 생각되고 있다. 즉, PAF-AH II는 세포의 산화환원상태를 감지하고 세포의 필요에 반응하여 그 위치를 변경하고 lipid oxidation에 의해 생기는 damage를 방지하는 역할을 수행한다.¹³⁾

(3) 적혈구형 PAF-AH

이는 사람의 적혈구를 이온교환 및 소수성 크로마토그래피와 전기영동을 거쳐 분리한 수용성 분획에서 분리한 성분으로, 이 효소는 두 개의 동일한 25kDa subunit로 구성되어 있으며 혈장에서 분리되는 활성과는 다른 생화학적 성질을 가지고 있다. 그러나, 이 효소 역시 PAF-AH 효소군의 isozyme으로서의 성질을 가진다. 이 효소는 calcium 비의존적이고, 짧거나 sn-2 위치에서 oxidized acyl group을 가지고 있는 인지질을 가수분해 한다. 이 효소는 최대 활성을 나타내기 위해 환원제를 필요로 하며 proteolysis에 비교적 민감하다. 적혈구형 PAF-AH는 높은 산소압력 (high oxygen tension)에 감작되거나 free-radical reaction의 부산물로서의 적혈구 내에서 생성되는 것으로 생각되어지는 산화적으로 분해된 인지질을 가수분해한다. 이 과정이 더 이상의 산화반응을 없애고 산화 지질의 독성 효과를 감소시키는 역할을 할 것으로 생각된다. 더욱이 가수분해의 결과로 적혈구에서 long chain fatty acyl group과 더불어 lyso derivative들의 reacylation에 의해 membrane

integrity가 회복되게 된다. Cerebral thrombosis가 있는 환자에서 적혈구의 PAF-AH 활성이 감소하는 것은 산화지질의 축적을 가져오게 되고 적혈구의 모양이 이상하게 된다. 적혈구의 PAF-AH가 낮아지면 사람이 적혈구의 microcirculatory behavior가 방해되어서 허혈성 질환에 이환될 가능성이 높아진다.¹⁴⁾

2) 혈장형 PAF-AH

사람의 혈장 내 이 효소의 활성은 67%에서 low-density lipoprotein (LDL)과 연관되어져 있으며, 나머지는 high-density lipoprotein (HDL)과 연관되어 있다.^{15, 16)} Site-directed mutagenesis 연구 결과 사람의 혈장형 PAF-AH에는 두 개의 domain이 있어 tryptophan-115, leucine-116, tyrosine-205 등이 중요한 부위로 알려졌으며, 이들은 특히 LDL과의 연관성에도 중요하다. LDL을 소량만 가지고 있는 포유동물들 (guinea pig, rat, mouse)에서는 모든 PAF-AH 활성이 HDL과 연관되어 나타났다. 사람의 tryptophan-115-leucine-116은 mouse에 보존되어 있지 않는데 어떤 mouse 단백질도 사람의 LDL과 결합하지 못한다. 혈장형 PAF-AH 유전자의 cDNA는 441개의 아미노산으로 번역될 것으로 생각되는 ORF를 가지고 있으며 전형적인 signal peptide가 앞쪽에 17개 붙어있다. N-말단 쪽에서 53개까지 아미노산을 제거한 경우에도 아무런 효소활성 변화를 일으키지 못했다. 마찬가지로 C-말단에서 21개까지의 아미노산을 제거했을 때는 지표에 아무런 영향을 주지 않았다. 이런 방식으로 이 효소의 critical core부분을 결정했다. 이 부위와 가장 가까운 것은 type II PAF-AH이다. 흥미롭게도 이들 두 효소들은 대부분의 esterase와 lipase가 가지고 있는

CXSXG motif를 가지고 있다. 이 motif의 중앙에 있는 serine은 이들 효소의 활성화부위의 nucleophile로 작용된다. PAF-AH내에 CXSXG가 있다는 것은 이들의 활성이 active site serine-specific inhibitor (diisopropyl fluorophosphate)에 의해 저해된다는 점과도 일치한다. 이외에도 혈장형 PAF-AH의 활성에는 aspartate-296, histidine-351 등도 필요하다.¹⁷⁾

3) 혈장형 PAF-AH의 생산세포 및 발현 조절

분자생물학적인 탐식자 (probe)를 이용하여 plasma PAF-AH가 어느 세포에서 유래하는지를 알 수 있게 되었다. Macrophage, rat liver의 1차배양 세포, 사람의 간세포암 세포주인 HepG2, 혈소판, 중성구, 분화된 HL-60 세포주에서 분비됨이 보고 되었다. Northern blotting을 통해서 PAF-AH mRNA가 in vitro에서 분화된 거식세포, 사람의 태반, 흉선, 편도선에 존재함이 증명되었고, 간에서는 PAF-AH mRNA가 거의 검출할 수 없을 정도로 낮게 발현되거나 LPS를 24시간 동안 처리하면 mRNA이 발현이 20배정도로 증가한다. 이와 같은 발현의 증가는 Kupffer 세포에서만 일어난다. Howard와 Olson에 따르면, LPS를 전신적으로 투여하면 여러 개의 조직에서 PAF-AH 발현이 증가한다. 폐에서 가장 높게 발현이 증가되었고, 다음으로는 비장, 간, 콩팥, 흉선, 순환하는 백혈구와 말초대식 세포 순으로 증가하였다. In vitro에서 배양된 Kupffer세포는 배양된 간세포 보다 많은 PAF-AH mRNA를 함유하고 있고 20~25배 이상의 활성을 가지고 있다. 따라서 간세포는 담즙내의 PAF-AH의 주요 생산원이지만 순환하는 PAF-AH와는 관련이 없는 것으로 보인다. 이는 순환하는 PAF-AH

는 hematopoietic origin을 갖는 세포에 의해 주로 생성되며, 발현 유도가 가능하다는 것을 시사한다. PAF-AH mRNA가 지질에 의해서 유발된 사람의 동맥경화증을 보이는 병소의 대식세포 그리고 활성화된 골수유래의 비만세포에서 검출되는 것과도 일치한다.¹⁸⁻²⁰⁾

Plasma PAF-AH의 발현은 다양한 인자에 의해 조절된다. 조직유래의 대식세포 등과 같은 hematopoietic origin 세포들이 혈장형 PAF-AH의 주요 생산원이다. 세포의 분화상태가 유전자발현 조절의 한 단계이다. 단핵구는 아주 낮은 PAF-AH를 발현한다. 그러나 혈액 유래의 단핵구들은 in vitro에서 대식세포로 분화되면서 PAF-AH mRNA가 검출될 수 있을 정도로 발현되고 배양액에 축적된다. 또한 myeloid precursor cell인 HL-60 세포에 phobol ester인 TPA를 처리하면 대식세포에서 나타내는 표현형질을 나타내며 PAF-AH를 분비한다. 그러나 in vitro 배양에 의해서 유도되는 분화 정도와 계속적인 PAF-AH의 발현은 조직 대식세포의 상태를 반영하지는 않는다. 혈청이 없는 배지에서 자란 혈액유래의 단핵구들은 PAF-AH를 거의 생산하지 않는 유사 대식세포로 분화되기 때문에 배지에 포함된 혈청이 중요한 것 같다. G-CSF 또는 GM-CSF를 배양 하루째 첨가하면 7일째에 가서 분비성 PAF-AH 활성이 회복된다.¹⁹⁾

4) 혈장형 PAF-AH와 사람의 질병

(1) 질병상태에서 PAF-AH 활성

Plasma PAF-AH의 활성은 정상 성인 내에서도 5배 정도의 차이가 난다. Guerra등은 60%가 유전요소에 기인한다고 보고하였는데, 이와 같은 요인들 중 몇 가지는 혈장 내 LDL

cholesterol (LDL-C)의 level과 관련이 있다.²¹⁾ 임신, 혈관계질환, 허혈성 뇌졸중, 당뇨병, 신우신염, 류마티스성 또는 비류마티스성 관절염, 만성 담즙울체 (chronic cholestasis) 등과 같은 염증과 관련된 다양한 질병에서 PAF-AH의 약간의 증가가 관찰되며, 대부분의 경우 초기 단계에서 효소활성이 증가한다.^{22, 23)} 반면, 정상적인 PAF-AH보다 낮은 활성을 나타내는 질병으로는 천식, 전신성 홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus, SLE), 연소기 류마티드 관절염 (juvenile rheumatoid arthritis), 다발성 장기부전, 급성 심근 경색, 패혈증, 크론씨 병 등이 있다.²²⁻²⁹⁾ 그러나, 이와 같은 질병에서 관찰되는 효소의 감소가 이들 질병에 의한 것인지 아니면 이들 효소의 수치가 낮기 때문에 유발되었는지는 알기 어렵다. 크론씨 병 환자에서 정상대조군 보다 아주 낮은 PAF-AH의 활성을 보이는데, 수술 후 4달째 이 질병에 대해 차도를 보였을 때 PAF-AH 활성이 정상화 되었으며, 이는 PAF-AH 효소 활성의 감소가 질병을 유발한 경우로 생각된다. Plasma LDL level은 혈장 내 PAF-AH level을 결정하는 주요인자이다. SLE 환자에서 PAF-AH의 활성이 감소된 LDL level과 관련성이 있다는 보고는 PAF-AH 활성이 다양한 질병상태에서 상승되거나 감소될 수 있다는 것을 보여준다.

선천적인 PAF-AH의 결손이 질병을 유발하는 위험요소로 작용하는 경우도 있다. 예를 들면, 심장수술 환자에서 수술 전에 PAF-AH 활성을 측정했을 때 수술 후 전신성 염증반응 증후군 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)을 보이는 환자가 그렇지 않은 환자에 비해서 수술 전 PAF-AH의 level 이 낮음을 보여주었다. 또 다른 예로 선천적인 PAF-AH

의 결손 때문에 발생하는 염증관련 질병의 위험군은 미성숙 신생아이다. 1500g 이하의 약 11%에 해당하는 신생아에서 괴사성 장염 (necrotizing enterocolitis, NEC)을 보이는데 NEC의 요인들은 아직까지 밝혀지지는 않았지만 PAF이 주요 요소인 것으로 생각된다. 실험적으로 rat에 PAF, LPS 및 TNF를 혈관 내 주사하거나 저산소증 (hypoxia)을 유발하면 NEC와 유사한 허혈성 장 괴사 (ischemic bowel necrosis)가 유발되며, 이와 같은 현상은 PAF 길항제를 사전에 처리하면 예방된다는 보고가 있다. 또한 PAF 길항제는 이 질병을 앓고 있는 신생 쥐에 투여하면 NEC로의 진행을 막을 수 있다. PAF-AH 효소활성은 성인에 비해 신생아에서 낮다. 흥미롭게도 모유에는 PAF-AH가 존재하며, 이는 신생아에서 NEC의 발생을 감소시키는 역할을 한다. 따라서 염증반응에 위험률이 높은 선천적인 결손을 보이는 신생아에게 PAF-AH를 공급하면 위험률을 감소시킬 수 있다.

(2) PAF-AH 유전자 변이와 질병

1988년에 Miwa등은 816명의 건강한 성인 중 32명에서 혈장형 PAF-AH의 활성의 활성이 관찰되지 않았다고 보고하였다. 가족에서 유전적인 상관성을 분석한 결과 PAF-AH의 결손은 autosomal recessive fashion에 의해 유전된다고 보고 되었다.³⁰⁾ 흥미로운 것은 PAF-AH의 결손 빈도가 호흡기 질환을 보이는 천식을 앓고 있는 아이들에서 높으며, 이는 낮은 PAF-AH 활성과 염증질환과의 관련성을 가장 명확히 보여주는 예라 할 수 있다. 사람 혈장형 PAF-AH cDNA가 클로닝되어 그 염기서열이 밝혀짐으로써 유전적인 분석이 가능해 졌는데, 이 유전

자는 염색체 6p12-12.1에 위치하며 12개의 exon으로 구성된다.^{9, 16)} PCR로 정상 또는 환자에서 각 exon을 분리한 결과, 전위, 결손, 또는 삽입 등과 같은 큰 유전자의 이상을 관찰할 수 없었던 반면, 점 변이는 관찰할 수 있었다. 예를 들어 exon 9의 점 변이 (V279F)에 의해 효소활성이 없어졌는데, 이 부위는 소, 개, 생쥐, 쥐, 기니피그, 닭 등에서 잘 보존되어 있는 것으로 보아 효소활성에 필수적인 것으로 여겨진다.

일본인에서 PAF-AH의 결손을 관찰한 보고에서 PAF-AH 활성 이상을 보이는 사람에게서 모두 돌연변이를 관찰할 수 있었고, 무작위로 선별된 127명의 환자에서 27%가 heterozygous, 4%가 homozygous mutant allele를 보임이 보고 되었다.³¹⁾ PAF-AH의 결손에 관여하는 또 다른 돌연변이로는 Q281R이 있다. V279F 변이와 같이 Q281R도 serine 활성부위 인근에 위치하여 catalytic region의 구조를 변화시켜 효소활성을 파괴한다.³²⁾

5) 유전자 재조합 혈장형 PAF-AH의 효과

(1) 천식

쥐에서 allergen으로 유도된 천식의 경우 재조합 PAF-AH는 후기 호흡기 염증에 효과가 있다. 즉, allergen에 의한 기도 내 호산구 침윤, 점액 과다분비, 기도 과민반응을 억제한다. 그러나, 임상실험에서 정맥 주사한 재조합 PAF-AH는 효과를 볼 수 없었는데, 이는 투여 경로, 용량의 문제일 수도 있을 것이다.³³⁾

(2) 과민성 쇼크 (Anaphylactic shock)

전신성 과민성 쇼크의 경우 PAF이 관여하는 것이 확실하다. 재조합 PAF-AH는 쥐에서 유도된 PAF에 의한 과민성 쇼크 모델에서 사

망물을 감소시킨다.^{34, 35)}

(3) 혈관질환

PAF은 myocardial reperfusion injury의 중요 인자이다.³⁶⁾ 중성구 활성화, chemotaxis, 혈관 투과성, 혈소판 활성화 등은 허혈-재관류 손상 (ischemia-reperfusion injury)의 임상증상에 기여한다. 재조합 PAF-AH를 정맥내 투여하면 허혈-재관류 후의 경색의 크기를 감소시키며 부분적으로 심실 기능 회복을 증강시킨다.³⁷⁾

(4) 당뇨병

PAF은 제1형 당뇨병의 발생에 관여한다. 이 당뇨병 환자의 경우 PAF 전구물질이나 PAF-AH 활성의 변화 없이 정상인에 비하여 혈중 PAF 수준이 50배 가량 증가한다.³⁸⁾ Diabetic-prone BB rat의 경우 재조합 PAF-AH 복강내 투여로 당뇨병 발병율이 90%에서 57%로 감소함이 보고 되었다.³⁹⁾ 이는 아마도 PAF-AH가 islet의 PAF level을 낮추어 베타세포에서 염증반응이 일어나는 것을 억제하기 때문으로 생각되고 있다.

결 론

혈장형 PAF-AH 유전자가 클로닝되고 그 염기서열이 밝혀짐에 따라 염증성 질병에서 이 효소의 역할에 대한 연구가 활발히 진행되었다. PAF-AH는 PAF 혹은 PAF 유사 인지질에 의한 이들 염증 질환에 예방적 역할이 있다고 생각되며 이는 PAF-AH 결손으로 염증성 질환을 갖는 환자에서 치료목적으로 PAF-AH 단백질을 사용할 수 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

1. Snyder F. Platelet-activating factor and its analogs: metabolic pathways and related intracellular processes. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1254: 231-49.
2. Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995; 238: 5-20.
3. Pinckard RN, Farr RS, Hanahan DJ. Physicochemical and functional identity of rabbit platelet-activating factor (PAF) released in vivo during IgE anaphylaxis with PAF released in vitro from IgE sensitized basophils. *J Immunol* 1979; 123: 1847-57.
4. Venable ME, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Platelet-activating factor: a phospholipid autacoid with diverse actions. *J Lipid Res* 1993; 34: 691-702.
5. Izumi T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor: gene expression and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1259: 317-33.
6. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. Platelet-activating factor: antagonists, terminators, molecular mimics, and microbial opportunism. *J Intern Med* 1996; 239: 463-66.
7. Karasawa K, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolases (PAF-AH). *Prog Lipid Res* 2003; 42: 93-114.
8. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM. Molecular Events in Acute Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 727-33.
9. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, Stafforini DM, Dietsch G, Schimpf B, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature (London)* 1995; 374: 549-53.
10. Akiyama M, Sugatani J, Suzuki T, Suzuki Y, Miwa M. Identification of a major PAF acetylhydrolase in human serum/plasma as a 43 kDa glycoprotein containing about 9 kDa asparagine-conjugated sugar chain(s). *J Biochem (Tokyo)* 1998; 123: 786-89.
11. Chen CH. Platelet-activating factor acetylhydrolase: is it good or bad for you? *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 337-41.
12. Hattori M, Arai H, Inoue K. Purification and characterization of bovine brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1993; 268: 18748-53.
13. Hattori K, Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, Inoue K. Purification and Characterization of platelet-activating factor acetylhydrolase II from bovine liver Cytosol. *J Biol Chem* 1995; 270: 22308-13.
14. Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolases. *J Biol Chem* 1997; 272: 17895-98.
15. Satoh K, Yoshida H, Imaizumi T, Takamatsu S, Mizuno S. Platelet-activating factor acetylhydrolase in plasma lipoproteins from patients with ischemic stroke *Stroke* 1992; 23: 1090-92.
16. Tew DG, Southan C, Rice SQ, Lawrence MP, Li H, Boyd HF, et al. Purification, properties, sequencing, and cloning of a lipoprotein-associated, serine-dependent phospholipase involved in the oxidative modification of low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 591-99.
17. Tjoelker LW, Eberhardt C, Unger J, Trong HL, Zimmerman GA, McIntyre TM, et al. Plasma Platelet-activating Factor Acetylhydrolase is a secreted phospholipase A2 with a catalytic

- triad. *J Biol Chem* 1995; 270: 25481-87.
18. Elstad MR, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism that regulates accumulation of platelet activating factor. *J Biol Chem* 1989; 264: 8467-70.
 19. Narahara H, Frenkel RA, Johnston JM. Secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase following phorbol ester-stimulated differentiation of HL-60 cells. *Arch Biochem Biophys* 1993; 301: 275-81.
 20. Howard KM, Olson MS. The expression and localization of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in endotoxemic rats. *J Biol Chem* 2000; 275: 19891-96.
 21. Stafforini DM, McIntyre TM, Carter ME, Prescott SM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1987; 262: 4215-22.
 22. Tsukioka K, Matsuzaki M, Nakamata M, Kayahara H, Nakagawa T. Increased plasma level of platelet-activating factor (PAF) and decreased serum PAF acetylhydrolase (PAFAH) activity in adults with bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 22-29.
 23. Hofmann B, Ruhling K, Spangenberg P, Ostermann G. Enhanced degradation of platelet-activating factor in serum from diabetic patients. *Haemostasis* 1989; 19: 180-84.
 24. Tetta C, Bussolino F, Modena V, Montrucchio G, Segoloni G, Pescarmona G, et al. Release of platelet-activating factor in systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 91: 244-56.
 25. Tselepis AD, Elisaf M, Basis S, Karabina SA, Chapman MJ, Siamopoulou A. Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-density lipoproteinemia and reduced lipoprotein associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 373-83.
 26. Partrick DA, Moore EE, Moore FA, Biffl WL, Barnett CC. Reduced PAF-acetylhydrolase activity is associated with postinjury multiple organ failure. *Shock* 1997; 7: 170-74.
 27. Serebruany VL, Gurbel PA, Murugesan SR, Lowry DR, Sturm E, Svetlov SI. Depressed plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in patients presenting with acute myocardial infarction. *Cardiology* 1998; 90: 127-30.
 28. Graham RM, Stephens CJ, Silvester W, Leong LL, Sturm MJ, Taylor RR. Plasma degradation of platelet-activating factor in severely ill patients with clinical sepsis. *Crit Care Med* 1994; 22: 204-12.
 29. Kald B, Smedh K, Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in intestinal mucosa and plasma of patients with Crohn's disease. *Digestion* 1996; 57: 472-77.
 30. Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, Sugatani J, Suzuki Y, Sakata S, et al. Characterization of serum plateletactivating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. *J Clin Invest* 1981; 82: 1983-91.
 31. Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, Tjoelker LW, Eberhardt C, Yoshida H, et al. Platelet activating factor acetylhydrolase deficiency. A missense mutation near the active site of anti-inflammatory phospholipase. *J Clin Invest* 1996; 97: 2784-91.
 32. Yamada Y, Yokota M. Loss of activity of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase due to a novel Gln281Arg mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 772-75.

33. Henderson WR Jr, Lu J, Poole KM, Dietsch GN, Chi EY. Recombinant human platelet-activating factor-acetylhydrolase inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. *J Immunol* 2000; 164: 3360-67.
34. Imaizumi T, Stafforini DM, Yamada Y, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995; 238: 5-20.
35. Fukuda Y, Kawashima H, Saito K, Inomata N, Matsui M, Nakanishi T. Effect of human plasma-type platelet-activating factor acetylhydrolase in two anaphylactic shock models. *Eur J Pharmacol* 2000; 390: 203-07.
36. Loucks EB, Symersky P, Qayumi AK. Platelet-activating factor antagonism: a new concept in the management of regional myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Invest Surg* 1997; 10: 321-38.
37. Morgan EN, Boyle Jr. E.M., Yun W., Kovacich J.C., Canty Jr. T.G., Chi E, et al. Platelet activating factor acetylhydrolase prevents myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 1999; 100: 365-68.
38. Nathan N, Denizot Y, Huc MC, Claverie C, Laubie B, Benveniste J, et al. Elevated levels of paf-acether in blood of patients with type I diabetes mellitus. *Diabete Metab* 1992; 18: 59-62.
39. Lee ES, Jiang J, Sund GC, Simonson WT, Graham J, Dietsch G, et al. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase reduces the frequency of diabetes in the diabetes-prone BB rats. *Diabetes* 1999; 48: 43-49.