

- [48] Wakimoto B. T. and Kaufman T. C., 1981, *Devel. Biol.*, 81:55—64.
- [49] Martinez-Arias A., 1985, *J. Embryo. EHP. Morphol.*, 87:99—114.
- [50] Struhl C., 1982, *PNAS USA*, 79: 7380—4.
- [51] Duncan I. and Lewis E. B., 1982, In *Developmental Order: Its Origin and Regulation* by Subtelny S. eds pp. 533.
- [52] Ingham P. et al., 1986, *EMBO J.*, 5: 1659—65.
- [53] Gahring W. and Hiromi Y., 1986, *Rnn. Rev. Genetics.*, 20:147—73.
- [54] Langhoh A. and Scott M. P. 1984, *Nature.*, 310:25—31.
- [55] Shephard et al., 1984, *Nature*, 310:70—1.
- [56] Campos-Ortega J. and Hartenstein U., 1985, *The Embryonic Development of Drosophila melanogaster* Springer Berlin.
- [57] Nüsslein-Uolhard C. and Wieschaus E., 1980, *Nature*, 287:795—801.
- [58] Scott M. P. and Carrol S. 1987, *Cell*, 51:689—98.
- [59] Tautz D. and Jäckle H. in press.

B 淋巴细胞表面抗原及其生物学意义

夏齐全 陈 璋

(中国医科院血液学研究所)

B 细胞是免疫系统的主要细胞之一，负责体液免疫。人类 B 细胞主要在骨髓中发育，成熟后进入外周血。在其个体发育过程中，依其明确的表面抗原和 DNA 重排情况可分为：前-B 细胞前体(pro-B)、前-B 细胞(pre-B)、sIgM⁺(μ⁺)细胞、sIgM⁺和 sIgD⁺(μ⁺、δ⁺)细胞、激活 B 细胞(actB)、B 母细胞和浆细胞等 7 个主要分化阶段。pro-B 阶段免疫球蛋白重链可变区基因重排已完成；pre-B 细胞浆中有 μ 链；μ⁺细胞表面表达 IgM；μ⁺δ⁺ 细胞表面同时表达 IgM 和 IgD；actB 呈 CD 23⁺；B 母细胞呈 CD 10⁺、细胞体积大；浆细胞除 CD 38⁺外，其它表面抗原丧失，表达浆细胞特异性抗原 PCA-1，胞浆 Ig 阳性。

在 B 细胞分化发育中，其表面分化抗原呈规律性消长，而且在细胞增殖分化过程中起重要的调节作用。在成熟 B 细胞受到抗原或致丝裂原激活过程中，细胞由 G₀ 期进入 G₁ 期，而且细胞生理和生化特征都有明显变化，表现在：1. 胞浆 Ca²⁺ 浓度增加；2. 细胞体积变大；3. mRNA 合成增加；4. 表达 c-myc 基因。活化的 B 细胞可在辅助细胞及其可溶性因子的协助下完成 G₁ 到 G₂/M 的转变，成为分

裂相的 B 细胞，即 B 细胞母细胞。进而在分化因子的作用下分化为抗体分泌细胞——浆细胞。

现有的研究结果表明 B 细胞表面抗原十分复杂。第 1—3 届(1982—1986)国际人类白细胞分化抗原命名委员会正式命名的 B 细胞分化群(CD)就有 11 个。它们的分布谱(表 1)和免疫化学特性(表 2)已基本明确。目前不但知道了许多 CD 抗原的生物学功能，而且与功能相关的生化基础也有了大量报道，许多实验室已使用分子生物学技术克隆各 CD 抗原的编码基因，从分子水平上进行研究。下面就这些 CD 抗原作进一步介绍。

MHC class II 抗原：人们一直认为 MHC class II 只是 T 细胞与 B 细胞或 T 细胞与巨噬细胞之间相互作用的遗传限制因素。可是，最近几年的研究表明，MHC class II 抗原也与非 T 细胞依赖的 B 细胞激活有关，抗-class II 单抗(mAb)能抑制 SAC 和抗-μ 诱导的 B 细胞增殖。

1985 年，Bonagura 报道抗人 class II mAb Q 5/13 和 CR 10.343 抑制了抗-μ 诱导的人外周血 B 细胞的增殖^[1]。随后 Clemenr 发现抗

表 1 主要 B 细胞分化抗原分布谱

分化群	分化阶段							
	pro	pre	μ^+	$\mu^+ \delta^+$	act B	blast	PC	
MHC								
Class II								
CD10								
CD19								
CD20								
CD21								
CD22								
CD23								
CD24								
CD37								
CD38								
CD39								
CD40								

表 2 分化抗原的免疫化学性质

抗原	代表性抗体	抗原分子量(KD)	四级结构	糖基化
CD 10	J 5	100	单链	糖基化
CD 19	B 4	95	单链	未知
CD 20	B 1	35	单链	非糖基化
CD 21	B 2	145	单链	糖基化
CD 22	HD 39	13/14	二聚体	未知
CD 23	MHM 6	45	二聚体(?)	糖基化
CD 24	BA 1	42	单链	糖基化
CD 37	G 28-1	40-52	单链	糖基化
CD 38	T 10	45	单链	糖基化
CD 39	AC 2	70-100	未知	未知
CD 40	G 28-5	48/45	二聚体(?)	未知

-class II mAb 不但抑制抗- μ , 也抑制 SAC 诱导的 B 细胞增殖^[2]。最近 Tanaka 证明抗-class II mAb 抑制 B 细胞激活^[3], 发现如果在反应的最后一天加入抗-class II mAb, 就不能抑制已激活的 B 细胞增殖。我们研究结果完全支持上面的发现。我们用七个 II 类抗体进行的研究表明: 不论是提纯的抗-class II mAb, 或是用产生 II 类 mAb 的杂交瘤培养上清 均对 SAC 和抗 IgM 诱导的 B 细胞增殖有明显的抑制作用。进一步研究抑制作用动力学, 发现在 48 小时以

前加入 mAb, B 细胞增殖受到显著抑制; 但在 48 小时以后加入, 则对 B 细胞的抑制活性迅速减弱, 直至无作用。因此, 抗-class II mAb 影响了 B 细胞激活的早期阶段。

CD 10 即常见急性淋巴母细胞白血病抗原(CALLA), 是一个 100 KD 的单链糖蛋白。在前-B 细胞和 B 母细胞两个阶段表达, 而且也在上皮细胞和少数 T-ALL 和成熟的多形核细胞表面表达。尽管 CD 10 的生物功能目前还不清楚, 但 CD 10 mAb 已用于临床诊治。

CD 19 是 B 细胞特有的抗原分子, 分子量为 95 KD, 最初是通过 B 4 mAb 发现的, 现在报告的 CD 19 mAb 已有 10 多个。CD 19 抗原的分布谱很宽, 除浆细胞外, 它还表达在从前-B 细胞到 B 母细胞各个阶段。

现有的研究表明 CD 19 抗原与 B 细胞激活后期的信号传递有关。Pezzutto 等人^[4]发现 HD 37(CD 19)mAb 在低剂量(0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)就能强烈抑制抗 Ig 诱导的 B 细胞增殖, 这种抑制作用不是 Fc 段介导的, 因为 F(ab')₂ 具有完整 HD 37 mAb 同样的抑制活性。另外已经证实 HD 37 抑制 B 细胞 G₀ 期进入 G₁ 期。对 CD 19 mAb 抑制作用的生化基础进行的研究表明: 用交联的 CD 19 mAb 可提高 B 细胞的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$, 但是如先于抗 Ig 加入 CD 19 mAb, 可阻断抗 Ig 诱导的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加。

另一方面, Ledbetter 等人^[5]发现 B 43(CD 19) mAb 不仅能刺激白血病 B 祖细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加, 也能增强其对 LMW-BCGF 的增殖应答。由此看来 CD 19 mAb 既有刺激又有抑制作用。其作用的性质取决于靶细胞所处的分化阶段。最近, Tedder 已克隆出 CD 19 基因, 对 CD 19 蛋白结构的研究表明它具有 Ig 的结构域, 大约有一半的肽链定位于胞内, 可变区也位于胞内。Southern 分析结果表明 CD 19 不是一个多基因家族, 提示胞内部分的变异性是由于不同的外显子拼接的结果^[6]。只是目前还不清楚 CD 19 抗原结构特征的生物学意义。

CD 20 即 Bp 35, 它是由 B₁ mAb 确定的一个 35 KD 的含糖单肽链分子。CD 20 表达在从前-B 细胞到激活 B 细胞阶段。已经证明 B₁ mAb 具有抑制 SAC 刺激 B 细胞增殖的作用^[7]。相反 Gotay 等人^[8]发现, 1 F 5(CD 20) mAb 诱导正常休止 B 细胞和幼淋白血病细胞体积变大, 快速合成 RNA, 使之能对混合淋巴细胞反应上清液起反应。此外, 1 F 5 还能诱导 B 细胞发生轻微的 $[\text{^3H}]$ -TdR 掺入, 但不增加细胞的数量, 也没有细胞进入 S 期或进行有丝分裂。这提示 1 F 5 只能启动休止 B 细胞

由 G₀ 期进入 G₁ 期。这一结论也得到 Clark 等大研究结果的支持, 他们发现 T 细胞因子和 1 F 5 一起能诱导 B 细胞增殖^[9]。

比较 CD 20 mAb 和抗 Ig 发现, 尽管两者诱导休止 B 细胞 C-myc mRNA 增加, 细胞体积增大, MHC Class II 抗原表达增加, B 细胞由 G₀ 期进入 G₁ 期, 但两者还有许多差别。与抗 Ig 不同, CD 20 mAb 不能引起三磷酸肌醇(IP₃)和 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的增加, 用半定量 Northern 印迹法分析 C-myc mRNA 水平的变化发现: PKC 的抑制剂能阻断抗 Ig 和 CD 20 mAb 诱导的 C-myc mRNA 水平的增加, 但霍乱毒素只能阻断 CD 20 mAb 的刺激信号, 不能阻断抗 Ig 的信号。因而 CD 20 mAb 和抗 Ig 是通过不同的信号途径激活 B 细胞。

最近, 编码 CD 20 的基因已克隆成功。比较 CD 20 序列和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶底物的序列, 发现 CD 20 可能是几种激酶的底物。Valentine 等人^[10]用几种激酶抑制剂进行的研究表明: PKC 抑制剂 H₇ 增加 CD 20 的磷酸化, 相反钙调素抑制剂 W₇ 对 CD 20 磷酸化没有作用。因而 CD 20 可能是 PKC 的底物, 当 PKC 被抑制时, CD 20 的磷酸化增加。因此, CD 20 的磷酸化可能导致了 CD 20 的不同活性状态。

CD 21 又称补体受体 II 型(CR 2), 是一个分子量为 145 KD 的糖蛋白。主要表达于 B 细胞、咽部上皮细胞、树突状细胞和 T 细胞系, 但不表达在外周血 T 细胞、NK 细胞表面。CR 2 也是 EB 病毒(EBV)的受体, 介导病毒感染 B 细胞。CD 21 有两个不同的结合位点: EB 病毒结合位点和 C₃d 结合位点。早先对 EBV/C₃d 的研究提示该受体与 B 细胞的生长和分化有关。近几年 CD 21 mAb 的出现大大推进了 CD 21 抗原的研究, 并认为 CD 21 调节了 IgM 激活途径。

1985 年, Nemerow 等人^[11]研究了四个 CD 21 mAb 的功能, 发现 OKB₁ 和 AB₁ 能够提高外周血单个核细胞的 DNA 合成, 且与剂量

相关。抗-B₂则只有轻微的刺激活性,而HB-5没有活性。同时发现CD 21 mAb也能诱导B细胞产生Ig,且以IgM为主。随后,Carter发现HB-5和少量AD 4.4(抗-IgM)mAb一起协同增强B细胞的钙应答,与用最适DA 4.4浓度的结果相同,他们还发现,与Sephrose偶联的HB-5单独不能或极少诱导DNA合成,而与少量DA 4.4-Sephrose一起能诱导富含B细胞的外周血单个核细胞增殖^[12]。这提示CD 21参与IgM途径的调节。

CD 22 由两条肽链组成,分子量为13或14 KD,表达在原始B细胞和前-B细胞浆中,到 μ^+ 阶段则出现于细胞表面。CD 22在急性非-T淋巴瘤细胞和B慢性淋巴白血细胞上的表达都很弱,只有50%B细胞淋巴瘤有表达,在Waldenstrom巨球蛋白血症和骨髓瘤细胞表面不表达。相反CD 22在毛细胞白血细胞表面有高表达。这提示CD 22在B细胞激活和增殖中不能有重要作用。

Pezzutto^[13]证明HD 6(CD 22)mAb协同抗Ig诱导休止B细胞增殖,对LMW-BCGF和G 28-5(CD 40)mAb的刺激活性有增强作用。进一步对CD 22 mAb的作用动力学研究显示CD 22 mAb作用于B细胞激活的早期,可能放大了抗Ig诱导的信号。不但如此,最近他们又报告^[14]CD 22⁺细胞能被抗IgM或抗IgD启动,并导致 $[Ca^{2+}]_i$ 增加,而CD 22⁻细胞无同样效应。抗Ig或者抗Ig和BCGF共同诱导的增殖应答也只限于CD 22⁺细胞群。这提示CD 22在决定B细胞对抗Ig的应答反应和使 $[Ca^{2+}]_i$ 增加中有重要作用,否定了以前认为是sIgD决定应答反应的假说。此外,他们还报告CD 22 mAb单独与B细胞结合不能使 $[Ca^{2+}]_i$ 增加,但能增加抗Ig诱导的 $[Ca^{2+}]_i$ 。推测CD 22是向胞浆传递信号的传递者。

CD 23 是目前发现的最有意义的B细胞分化抗原之一,是B细胞表面IgE低亲和力受体(Fc ϵ RL),或称IgE受体II型(Fc ϵ R II)。一般认为它是B细胞激活的标志,在B细胞

受激活剂作用6小时后开始出现于细胞表面。Gordon等人证明CD 23可能是LMW-BCGF受体。他们发现MHM 6(CD 23)mAb能刺激PMA激活的扁桃体B细胞合成DNA^[15]。进一步的研究表明MHM 6 mAb和LMW-BCGF针对了同一个受体,这是基于:1. MHM 6和LMW-BCGF以相同的方式诱导激活B细胞对IL-2的应答反应;2. LMW-BCGF能抑制激活B细胞表达CD 23;3. 如果用MHM 6 mAb封闭激活B细胞,则激活B细胞对LMW-BCGF的吸收能力降低。因此提示CD 23可能是LMW-BCGF的受体^[16]。

近两年的工作表明CD 23参与了B细胞的自分泌生长。Gordon首先发现LMW-BCGF使CD 23释放出一个35 KD的片段进入细胞外介质中,在设有蛋白抑制因子存在的情况下,35 KD片段将迅速裂解产生一个25 KD的片段,并认为此片段可能就是来自B细胞的B细胞生长因子(B-BCGF)^[17]。随后Swendeman等人^[18]用亲和层析法从EBV-转化的B细胞株的培养上清中分离出从膜上脱落入介质中的sCD 23(shed CD 23),并发现sCD 23具有自身刺激活性。最近Gordon和Callard两个实验室的工作进一步支持了上面的发现。前者报道sCD 23与IL-4一样,具有发展因子(progression factor)的活性^[19]。而后者则发现sCD 23可刺激EBV——转化的B 95-8细胞进行增殖^[20]。因此CD 23抗原与B细胞的自分泌生长密切相关。

CD 24 是一个分子量为42 KD的糖蛋白,主要表达于周血的B细胞和粒细胞上,不表达于T细胞、单核细胞、红细胞和血小板上。已被命名的CD 24 mAb有10多个,依其识别表位的不同可分为四组。Pirrucello等人^[21]为了测定CD 24能否产生增殖相关的信号。用CD 24 mAb处理REH细胞48小时,并分别在24和48小时测定细胞周期时相分布,但没有阳性发现。因此至今还不清楚CD 24抗原的生物学意义。

CD 37 一个分子量为40~52 KD的糖蛋白,从 μ^+ B细胞到B母细胞都表达,在粒细胞上有弱表达,但T细胞和骨髓细胞呈阴性。CD 37的生物学意义不太明确,推测可能与B细胞的增殖调节有关。功能试验显示:CD 37单独不能诱导 $[Ca^{2+}]_i$ 的变化;不能调节抗IgM诱导的 $[Ca^{2+}]_i$ 变化;对PMA(2 ng/ml)刺激的B细胞增殖活性没有增强作用;也不能与B细胞生长因子(BCGF)一起产生协同刺激作用。可是它能增强抗 μ 和BCGF诱导的B细胞增殖,但却抑制了CD 20和BCGF诱导的B细胞增殖^[9,22]。最近Sohwartz-Albiez发现CD 37的生化特性和亚细胞定位都与46-KD的6-磷酸甘露糖受体相似^[23]。

现在知道CD 37是目前发现的糖基化最高的分化抗原,其碳水化合物含量高达50%。因此CD 37是研究分化抗原糖基化对B细胞激活、增殖和分化影响的理想分子。但这方面的报道较少,只有Schwartz等人^[24]进行了一些探索。他们发现:1)不同的白血病细胞上CD 37的糖基化程度不一样;2)在CLL细胞受到PMA刺激24小时后,CD 37表达暂时减弱,随后在48小时到72小时之间有强表达,并高度糖基化。这可能反映了在与配基结合的过程中,需要复杂的寡糖链;3.用糖苷内切酶F和D处理BJAB细胞能使之与HD 28(CD 37)mAb结合的能力丧失。同样,蛋白酶的降解也阻止了HD 28与CD 37的结合反应。这提示糖苷内切酶和蛋白酶都破坏了抗原决定簇,从而阻止了抗原抗体反应。以上三方面的结果有力地表明CD 37的糖基化作用与其生物功能密切相关。

CD 38 一个分子量为45 KD的糖蛋白,最初是作为一个未成熟T细胞标志被发现的。现在知道,它也表达在前-B细胞、B母细胞和浆细胞上。最近,Stamenkovic对编码CD 38的cDNA克隆的分析表明:CD 38缺乏典型的导肽提示该肽链的N-末端位于细胞内,其胞外结构中可能有4个糖基化位点,与其他的分

化抗原的比较研究发现CD 38和其他分子没有显著的一致性^[25]。关于CD 38的功能,目前尚不了解。

CD 39 在第三届人类白细胞分化抗原会议上,把G 28-8、G 28-10和AC 2归于识别同一个分子的mAbs。但在1989年2月召开的第四届会议上得到重新命名,认为G 28-8和G 28-10不属于CD 39 mAb,是针对一个分子量为95 KD的新抗原。而AC 2、R 22和LB₁才是针对CD 39的mAb,其分子量为70~100 KD。最近,Hadam对大量病人和T细胞系的研究发现某些细胞表达CD 39⁺、CD 25⁻。因此提示CD 39表达可能反映了一种不依赖CD 25的T细胞激活作用^[26]。CD 39的生物学功能还不清楚。

CD 40 分子量为48/45 KD的糖蛋白,表达于前-B到B母细胞阶段和树突状细胞上,以非二硫键连接的二聚体形式存在。Clark和Ledbetter首先发现G 28-5(CD 40)mAb能诱导经PMA和抗 μ 激活的B细胞发生强增殖应答。Gordon和Paulie则发现另一个CD 40 mAb S2C6也能显著地提高PMA诱导的B细胞 $[^3H]$ -TdR掺入。表明CD 40抗原似乎参与了B细胞激活后的进一步转变。因为CD 40 mAb具有类似生长因子的活性,能增强激活剂诱导的B细胞增殖。但是Gordon等人的发现却提示CD 40抗原与B细胞的激活有关,他们发现G 28-5和IL-4能协同诱导强烈的B细胞增殖应答,然而G 28-5和IL-4单独却没有作用^[27,28]Cairns等人的报道为上面两种CD 40抗原作用的统一性提供了答案。他们发现IL-4和G 28-5能诱导正常B细胞释放sCD 23^[29],而前面已经提到sCD 23可能介导了B细胞的自分泌生长,因此CD 40抗原可能是通过调节sCD 23来影响B细胞增殖的。

Inui等人^[30]将CD 40 cDNA转染小鼠B细胞系M 12和胸腺瘤细胞系EL-4,观察CD 40 mAb对PMA刺激细胞的影响,发现90%的CD 40⁺的M 12和EL-4转染体的增殖

被抑制了。这个结果表明 CD 40 抗原介导了生长信号。进一步用 CD 40 胞内片段的缺失或取代突变型转染体证明 CD 40 的胞内肽片段传递了 CD 40 的生长信号。

总之, B 细胞表面抗原的研究进展很快, 新抗原不断被发现。去年二月份在维也纳召开的第四届人类白细胞分化抗原会议又命名了七个新的 B 细胞特异性分化群 CD 72-78。更主要的是对抗原的生物学功能研究更加深入。如上所述, 已经知道不少抗原在 B 细胞激活、增殖和分化中起重要作用, 且抗原的生物功能的生化和分子生物学基础也正在为人们所认识。随着对 B 细胞表面抗原全面、深入的研究, B 细胞激活、增殖和分化的调控机制将日益明确, 它不仅有助于基础免疫学的发展, 而且对一些疾病的发病机制的阐明也有重要作用, 以致可能提出新的诊治途径。

摘 要

B 细胞表面抗原是目前研究 B 细胞激活、增殖和分化调控的两个重要领域之一。B 细胞表面抗原作为 B 细胞表面标志, 其研究已相当深入, 这些抗原的表达细胞种类、分布谱和生化特性都已基本明确。其中一些抗原的生物学意义也已明确, 如已证明 CD 19 抗原的功能是抑制 B 细胞激活、相反 CD 20 抗原能启动 B 细胞激活; CD 21、CD 22 和 CD 40 却能增强 B 细胞的增殖; CD 23 则又能与 B 细胞自分泌生长有关等。不但如此, 许多实验室已使用分子生物学技术克隆各 CD 抗原的编码基因, 从分子水平上进行研究。

参 考 文 献

- [1] Bonagura, V. et al., 1985, *Cell Immunology*, 96:442.
- [2] Clement, L. T. et al., 1986, *J. Immunol.*, 136:2375.
- [3] Tanaka, Y. et al., 1988, *Cellular Immunol.*, 112:251.
- [4] Pezzutto, A. et al., 1987, *J. Immunol.*, 138:2793.
- [5] Uckun, F. M. et al., 1989, *Tissue Antigen*, 33:146.
- [6] Tedder, T. F. et al., 1989, *Tissue Antigen*, 33:140.
- [7] Tedder, T. F. et al., 1985, *J. Immunol.*, 135:973.
- [8] Golay, I. T. et al., 1985, *J. Immunol.*, 135:3795.
- [9] Clark, E. A. et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 82:1766.
- [10] Valentine, M. A. et al., 1989, *Tissue Antigen*, 33:147.
- [11] Nemerow, et al., 1985, *J. Immunol.*, 135:3068.
- [12] Carter, R. H. et al., 1988, *J. Immunol.*, 141:457.
- [13] Pezzutto, A. et al., 1987, *J. Immunol.*, 138:98.
- [14] Pezzutto, A. et al., 1988, *J. Immunol.*, 140:1791.
- [15] Gordon, J. et al., 1986, *Eur. J. Immunol.*, 16:1075.
- [16] Gordon, J. et al., 1986, *Eur. J. Immunol.*, 16:1627.
- [17] Gordon, J. et al., 1986, *Immunol. Today*, 8:339.
- [18] Swendeman, S. L. et al., 1987, In *Leukocyte Typing III*, edited by J. A. McMichael. et al., Oxford. P. 453.
- [19] Gordon, J. et al., 1988, *Eur. J. Immunol.*, 18:1561.
- [20] Callard, R. F. et al., 1988, *Immunology*, 65:379.
- [21] Pirruccello, S. J. et al., 1989, *Tissue Antigen*, 33:137.
- [22] Ledbetter, J. A. et al., 1987, In *Leukocyte Typing III*, edited by J. A. McMichael. et al., Oxford. P. 339.
- [23] Schwartz-Albies, R. et al., 1988, *J. Immunol.*, 140:905.
- [24] Schwartz, R. et al., 1987, In *Leukocyte Typing III*, edited by J. A. McMichael. et al., Oxford. P. 345.
- [25] Stamenkovic, I. et al., 1989, *Tissue Antigen*, 33:139.
- [26] Hadam, M. R. et al., 1989, *Tissue Antigen*, 33:133.
- [27] Gordon, J. et al., 1988, *J. Immunol.*, 140:1425.
- [28] Gordoan, J. et al., 1987, *Eur. J. Immunol.*, 17:1535.
- [29] Cairns, J. et al., 1988, *Eur. J. Immunol.*, 18:349.
- [30] Inui, S., et al., 1989, *Tissue Antigen*, 33:133.