

原 著

地方病性牛白血病リンパ腫細胞における
腫瘍壊死因子受容体の発現に関する研究

池田 学^{1,2)}, 御領政信³⁾, 岡田幸助³⁾

要 約

リンパ増殖性腫瘍疾患およびレトロウイルス疾患の病態進行に腫瘍壊死因子 (TNF- α) が重要な役割を演ずることが報告されている。そこで我々は29例の地方病性牛白血病 (EBL) 牛を用いて、腫瘍細胞での腫瘍壊死因子受容体 (TNF-R I, R II) の発現パターンを免疫組織化学的に検索した。腫瘍組織は病理組織学的にDiffuse mixed type (10例), Diffuse large type (9例), Diffuse large cleaved type (10例) の3タイプのリンパ腫に分類され、牛リンパ球表面抗原に対するモノクローナル抗体を用いた腫瘍細胞のフェノタイプングでは、B-1 a (CD5⁺/CD11b⁺), B-1 b (CD5⁻/CD11b⁺), B-2 (conventional B) (CD5⁻/CD11b⁻) の3タイプに分類された。興味深いことに、全ての症例の腫瘍細胞においてTNF-R IIの発現は認められたが、TNF-R Iの発現は認められなかった。EBLでは組織学的、免疫フェノタイプで症例ごとに異なるリンパ腫が形成されていたが、TNF-Rの発現パターンは全てのリンパ腫細胞において統一性を有していた。細胞増殖反応を誘発するTNF-R IIが全ての腫瘍細胞に発現し、アポトーシスを誘発するTNF-R Iが発現していなかったという結果は、TNF-RがEBLにおいてB細胞の腫瘍性増殖とリンパ腫の形成に重要な役割を演ずることを示していた。

緒 言

地方病性牛白血病 (Enzootic bovine leucosis: EBL) はBリンパ球好性レトロウイルスである牛白血病ウイルス (Bovine leukemia virus: BLV) の感染によって起こる腫瘍性疾患である。BLVに感染した牛の多くは臨床的になんら症状を示さない非白血性牛 (Aleukemic: AL) のまま経過するものや、末梢血中のリンパ球数が数ヶ月にわたり高値を示す持続性リンパ球増多症 (Persistent lymphocytosis) を示す。それらALやPLを示す内の数パーセント、

約5%の感染牛において長期に渡る潜伏後、全身リンパ節や各臓器にB細胞リンパ腫が形成される [2]。リンパ腫の発症に長期間を経ることからBLVの感染と宿主免疫機構が密接に関連することが報告されている [16]。BLV感染の進行に関与する多くの宿主免疫機構因子が報告されており、それらには細胞性免疫の活性化 [29]、主要組織適合抗原 (Major histocompatibility complex: MHC) ハプロタイプの相違 [22]、p53遺伝子の点突然変異 [39] などがある。加えて、病態の進行にいくつかのサイトカ

1) 岐阜大学大学院連合獣医学研究科病態獣医学連合講座, 2) 独立行政法人放射線医学総合研究所

3) 岩大支会 岩手大学農学部獣医学科獣医病理学研究室

イン, インターロイキン2 (Interleukin-2 : IL-2), IL-10, IL-12, インターフェロン γ (Interferon- γ) が重要な働きを示すことが報告された [18, 19, 25-27, 36]. これらの報告はBLVの感染と臨床症状の増悪化にサイトカインが主要な働きを示すことを指摘した [16]. さらに, 最近になって, BLV感染と腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor α : TNF- α) が密接な関連を有し, 病態進行の主要因子であることが報告された [1, 15, 17, 18, 23, 24]. BLV感染ではB-1細胞というCD5⁺B細胞が非悪性のポリクローナルな増殖を示し (PL期) [6], その後リンパ腫が形成される [2]. またリンパ腫の腫瘍細胞は免疫組織化学的にB-1a (CD5⁺/CD11b⁺), B-1b (CD5⁻/CD11b⁺), B-2 (CD5⁻/CD11b⁻) の3種類に分類される [35]. TNF- α は抗ウイルス反応と腫瘍形成に重要な働きを示すことが解っている [3, 20, 28, 31, 37]. ヒトレトロウイルス感染による慢性リンパ球性白血病 (Chronic lymphocytic leukemia : CLL) では非白血性のB-1細胞のポリクローナルな増殖に関与することが知られており [7, 12, 13, 21, 33], CLLなどと同様にB-1細胞型のリンパ増殖性疾患であるEBLでもTNF- α が重要な働きを示すことが想像される. しかし, EBLとTNF- α の関連についてはまだ明らかになっていない.

この研究ではEBLから得られた腫瘍細胞において, TNF受容体の発現を調べ, さらに腫瘍細胞の免疫組織学的フェノタイプとTNF受容体の発現パターンを比較しEBLの病理発生を明らかにすることを目的とした.

材料と方法

動物 : 臨床病理学的ならびに病理学的にEBLと診断された29頭のウシを用いた. これらの動物は岩手大学農学部獣医学科病理学教室で1991年から2003年にかけて病理解剖されたものであ

る. 用いた症例の詳細は表1に示す. 5頭のBLV非感染牛を正常対照材料として用いた.

血液学的検査 : 全ての症例について頸静脈から得られた血液を用いて血液学的検査を実施した. 血中リンパ球数は自動血球測定器 (Sysmexcc-110, Tokyo, Japan) を用いて測定した. 白血球百分比は血液スメアをメイ・ギムザ染色を施し測定した. BLVのgp51とp24に対する抗体検査は免疫沈降テストを用いて実施した.

病理組織学的検索 : 全ての動物は全血の放血により安楽殺後, 剖検を実施した. 詳細な肉眼的観察を行った後, 腫瘍組織と正常牛リンパ節は10%ホルマリン液で固定後パラフィン包埋し, 薄切片を作成後定法に従いヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施し鏡検した. また, 同部位の組織を液体窒素にて急速凍結後, 免疫組織学的検索に供した.

免疫組織学的検索 : 免疫組織学的検索に用いた牛リンパ球分化抗原に対するモノクローナル抗体 (MoAbs) は, MM1A (anti-BoCD3) (VMRD, Pullman, WA), MM10A (anti-BoCD11b) (VMRD), CACT138 (anti-BoCD4) (VMRD), CACT80C (anti-BoCD8) (VMRD), TH14B (anti-BoMHC class II) (VMRD), LCT27A (anti-B cell) (VMRD), PIg45A (anti-sIgM) (VMRD), BIg501E (anti-I light chain) (VMRD), BIg623A (anti-IgG2) (VMRD), CC17 (anti-BoCD5) (Serotec, UK) である. すべてのMoAbsは15mg/mlの濃度で使用した. クリオスタットにて薄切片を作製し, DAKO EnVision+TM kit (goat anti-mouse immunoglobulins conjugated to peroxidase labeled-dextran polymer) (Dako Cytomation, Via Real Carpinteria, CA) を用いてデキストランポリマー法を実施した. ペルオキシダーゼ活性は3, 3'-diaminobenzidine tetrahydrochlorideにより可視化した.

腫瘍壊死因子受容体 (TNF-Rs) の発現解析 : H-271 (rabbit anti-human TNF-R I antibody,

表1 臨床および血液学的所見

症例 No	Protocol No	品種 ^{a)}	性別 ^{b)}	年齢 ^{c)}	ID ^{d)} gp, p	血液学的所見		
						白血球数	リンパ球(%)	異型単核細胞(%)
1	2654	HF	F	4y	+, -	71,400	79	6
2	2662	HF	F	7y	+, +	9,800	46	20
3	2663	HF	F	5y	+, -	171,000	10	88
4	2673	HF	F	5y	+, -	24,800	31	46
5	2682	HF	F	4y	+, -	9,000	45	16
6	2686	JB	F	7y	+, -	24,600	70	29
7	2726	F1	F	9y	+, +	38,300	21	36
8	2732	HF	F	7y	+, +	8,400	65	8
9	2737	JB	F	6y	+, +	15,000	18.5	0
10	2738	JB	F	10y	+, +	162,000	18.5	54.5
11	2744	JB	F	5.5y	+, +	10,540	0	95
12	2745	JB	F	4.9y	+, +	33,700	47.5	7
13	2746	JB	F	5y	+, -	20,700	43.5	4.5
14	2684	HF	F	6y	+, -	75,500	7	89
15	2687	HF	F	10y	+, +	40,500	28	70
16	2747	JB	F	9y	+, -	8,600	10	15
17	2752	JB	F	10y	+, +	18,300	0	98
18	2197	HF	F	4y	+, -	11,800	43	22
19	2377	HF	F	10y	+, -	13,800	21	8
20	2406	HF	F	7y	+, -	24,100	60.7	15.9
21	2648	JB	M	6y	+, +	18,400	40	37
22	2660	JB	F	10y	+, -	13,100	20	57
23	2681	JB	F	13y	+, -	7,300	29	32
24	2685	JB	F	11y	+, +	39,700	33.5	59.5
25	2739	JB	F	7y	+, +	14,700	25.5	3.5
26	2750	HF	F	7y	+, +	12,000	24	1
27	2513	JB	F	7y	+, +	133,600	83	16
28	2193	JS	F	9y	+, -	6,000	39.8	23
29	2614	JB	F	5y	+, -	6,900	68	1

Notes a) JB: Japanese black, JS: Japanese shorthorn, HF: Holstein-Friesian, F1: First filial of Japanese black/Holstein-Friesian

b) M: Male, F: Female.

c) y: Years

d) ID: Immunodiffusion test, gp, p: Serum antibodies to glycoprotein and protein antigens of BLV.

Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) とH-202(rabbit anti-human TNF-R II antibody, Santa Cruz Biotechnology) 抗体を用いて間接蛍光抗体法(indirect fluorescent antibody: IFA)を実施した。両抗体の特異性はコンカナバリンA(Con A)刺激培養牛末梢血リンパ球を用いたフローサイトメーター分析により確認した。

TNF-Rs発現の評価と統計学的解析: FITC像と同部位の透過光像をデジタルカメラ顕微鏡装置でコンピューターに取り込み, アドビフォトショップ(Version 6, Adobe Systems)を用いて両画像の合成像を作製した。合成画像

によりTNF-Rsを特異的に発現する細胞が明瞭となり, 陽性細胞を200個カウントした。同一症例で合成像を4視野分作製し, Student t検定により有意差の有無を確認した。

結果

1. 血液学的検査

血液学的所見のまとめを表1に示した。9頭(Nos. 5, 9, 16, 19, 23, 25, 26, 28, 29)は非白血性白血病と診断され残りは白血性白血病と診断された。全てのEBL症例はBLV抗体陽性であった。

2. 腫瘍組織の病理組織学的検索

腫瘍組織は、腫瘍細胞の形態学的特徴から3型に分類された。び漫性混合細胞型 (diffuse mixed type) は小型でくびれのある核を有するリンパ球様細胞と大型の免疫芽球様リンパ球細胞からなり、核分裂像は希であった (図1)。び漫性大細胞型 (diffuse large type) は円形核を有する大型の免疫芽球様リンパ球細胞からなり、核分裂像は希であった (図3)。び漫性大型陥凹型 (diffuse large cleaved type) はくびれのある核を有する大型免疫芽球様リンパ球細胞からなり、核分裂像は少数であった (図5)。症例ごとの組織型別を表2にまとめた。混合型、大細胞型、大細胞陥凹型はそれぞれ10, 9, 10症

例であった。全ての症例は、腫瘍細胞が種々の臓器に浸潤性に増殖しており、悪性と診断された。

BLV非感染健康牛のリンパ節では胚中心と小型リンパ球からなる傍皮質が認められ、リンパ腫細胞はみられなかった。

3. 腫瘍細胞の免疫組織学的検索

腫瘍細胞の免疫組織学的所見を表2にまとめた。全ての症例の腫瘍細胞はCD3, CD4, CD8に陰性であった。いくつかの症例でこれらマーカーに陽性を示すリンパ球が観られたが、それらの細胞は腫瘍組織内に浸潤した正常Tリンパ球であった。腫瘍細胞の全てはBリンパ球マーカー (LCT27A) に陽性を示

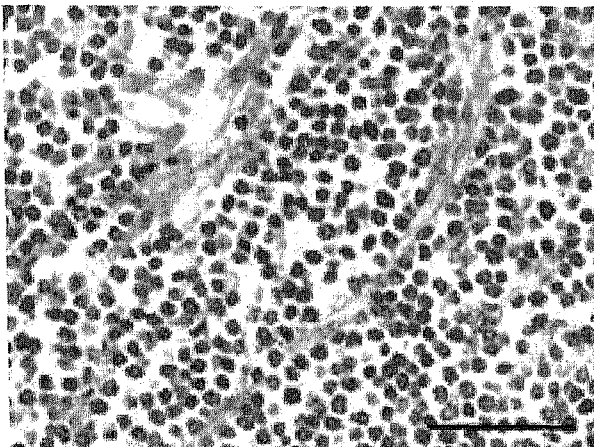


図1

症例No.26. び漫性混合細胞型 (diffuse mixed type). 腫瘍細胞は小型から大型でび漫性に増殖している。HE染色。スケール=50 μ m

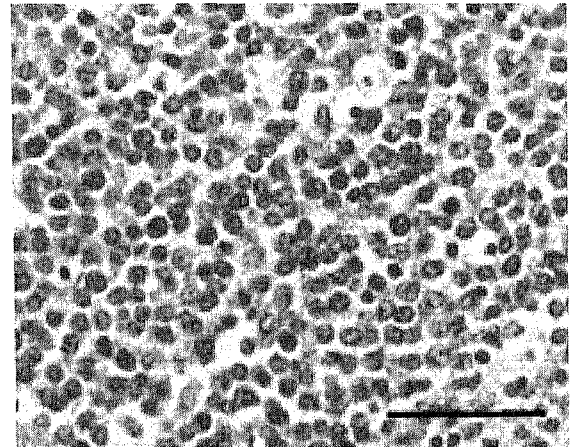


図3

症例No. 19. び漫性大細胞型 (diffuse large type). 腫瘍細胞は大型でび漫性に増殖している。HE染色。スケール=50 μ m

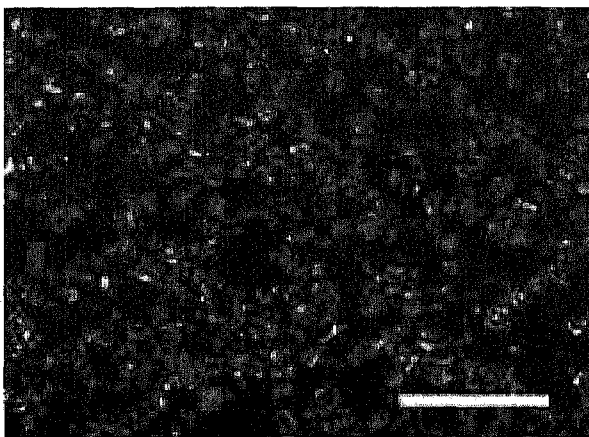


図2

凍結腫瘍組織での間接蛍光抗体法像 (症例No. 26). 全ての腫瘍細胞はTNF-R IIを発現している (FITC像)。スケール=50 μ m

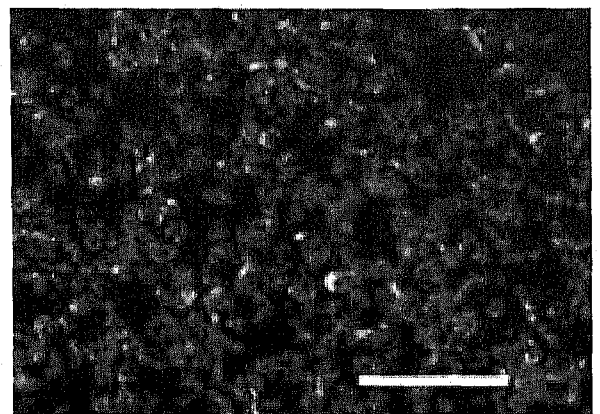


図4

凍結腫瘍組織での間接蛍光抗体法像 (症例No. 19). 全ての腫瘍細胞はTNF-R IIを発現している (FITC像)。スケール=50 μ m

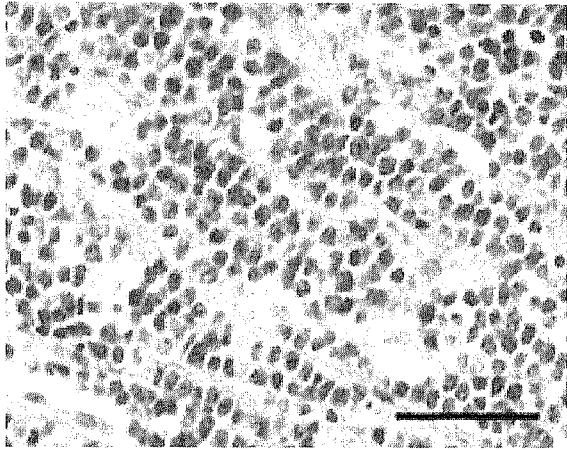


図5

症例No. 12. び漫性大型陥凹細胞型 (diffuse large cleaved type). 腫瘍細胞は大型でくびれのある核を有する. HE染色. スケール=50 μ m

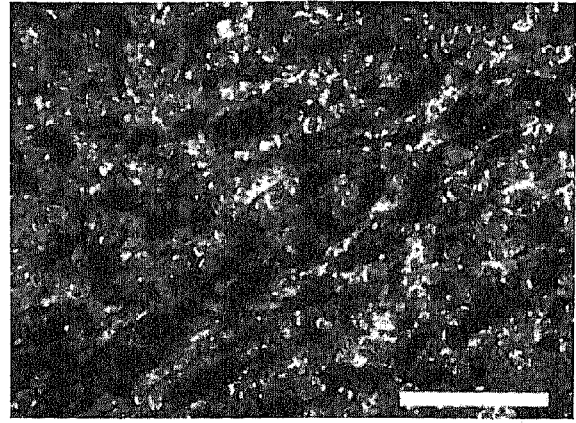


図6

凍結腫瘍組織での間接蛍光抗体法像 (症例No. 12). 全ての腫瘍細胞はTNF-R IIを発現している (FITC像). スケール=50 μ m

表2 腫瘍細胞の免疫組織化学ならびに組織学的所見

症例 No	ウシリンパ球分化抗原										組織型
	BoCD 5	BoCD11b	slgM	IgG ₂	B cell	λ light chain	MHC class II	BoCD 3	BoCD 4	BoCD 8	
1	+ ^{a)}	± ^{b)}	±	- ^{c)}	+	±	+	-	-	-	large
2	+	+	+	-	+	±	+	-	-	-	mixed
3	+	+	-	-	+	±	+	-	-	-	mixed
4	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	mixed
5	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	large cleaved
6	+	+	-	-	+	+	±	-	-	-	large
7	+	+	±	-	+	+	+	-	-	-	mixed
8	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	mixed
9	+	+	±	-	+	+	+	-	-	-	mixed
10	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	mixed
11	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	large
12	+	+	-	-	+	±	+	-	-	-	large cleaved
13	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	large cleaved
14	-	+	-	-	+	+	±	-	-	-	large
15	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	large
16	-	±	+	-	+	+	+	-	-	-	large cleaved
17	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	large cleaved
18	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	large cleaved
19	-	+	+	±	+	±	+	-	-	-	large
20	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	large
21	-	+	±	-	+	+	+	-	-	-	mixed
22	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	large
23	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	large cleaved
24	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	large cleaved
25	-	-	-	-	+	+	±	-	-	-	large cleaved
26	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	mixed
27	-	-	-	±	+	+	+	-	-	-	large
28	-	-	±	-	+	±	+	-	-	-	large cleaved
29	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	large

Notes a) - : negative, ± : diffusely positive, + : positive.

し、Bリンパ球由来であることが証明された。MHC class IIは、ほぼ全ての腫瘍細胞で陽性であった。CD5、CD11bの両者が陽性の細胞が13例 (Nos.1-13)、CD5陰性、CD11b陽性の細胞が8例 (Nos.14-21)、CD5、CD11b両陰性の細胞が8例 (Nos.22-29)で認められた。

sIgM陽性の細胞は11例 (Nos.1, 2, 5, 7, 9, 11, 15, 16, 19-21, 28)、IgG2陽性細胞は4例 (Nos.5, 19, 20, 27)であった。症例10, 26, 29を除いてλ light chain陽性であった。

CD5とCD11bの発現様式から腫瘍細胞はB-1a (CD5⁺/CD11b⁺)細胞型13例、B-1b (CD5⁻/CD11b⁺)細胞型8例、B-2 (CD5⁻/CD11b⁻)細胞型8例の3フェノタイプに分類された。sIgM、MHC class II、IgG2、λ light chainの発現様式を加味するとさらに13フェノタイプに細分類された。

4. 腫瘍細胞におけるTNF-Rs発現様式の検索

正常牛のCon A刺激培養末梢血リンパ球においてTNF-Rsの発現様式に差は認められず、TNF-R IとTNF-R IIの両方は、BLV非感染健康牛のリンパ節、傍皮質領域のリンパ球で発現していた。

TNF-Rsの発現様式の解析結果を腫瘍細胞の3フェノタイプごとに表3にまとめた。全ての腫瘍細胞はTNF-R II発現し (図2, 4, 6) ていたがTNF-R Iは発現していなかった (表3)。

29症例間、腫瘍細胞の3組織型別ならびに3つの免疫学的フェノタイプ間においてTNF-R II陽性細胞数に統計学的有意差は認められなかった。全ての腫瘍細胞は普遍的にTNF-R IIを発現し、TNF-R Iを発現していなかった。

表3 TNF-Rsの発現解析

フェノタイプ: B-1a細胞型

症例 No	TNF-Rs陽性細胞 (Mean±SD)	
	TNF-R II	TNF-R I
1	187.50±11.21	0
2	185.00±4.83	0
3	189.50±6.56	0
4	186.25±4.11	0
5	196.00±2.94	0
6	191.50±6.45	0
7	190.00±6.58	0
8	197.00±1.83	0
9	187.25±4.03	0
10	192.75±4.79	0
11	194.75±2.06	0
12	186.00±13.93	0
13	192.50±5.51	0
Mean±SD	190.46±3.97	0

フェノタイプ: B-1a細胞型

症例 No	TNF-Rs陽性細胞 (Mean±SD)	
	TNF-R II	TNF-R I
14	192.50±3.70	0
15	199.25±1.50	0
16	197.50±3.00	0
17	193.25±1.71	0
18	195.25±3.86	0
19	157.50±3.86	0
20	160.25±11.79	0
21	167.00±12.44	0
Mean±SD	182.81±17.90	0

フェノタイプ: B-1a細胞型

症例 No	TNF-Rs陽性細胞 (Mean±SD)	
	TNF-R II	TNF-R I
22	187.00±8.49	0
23	188.50±12.82	0
24	187.50±7.94	0
25	187.00±5.83	0
26	194.75±1.71	0
27	181.75±9.00	0
28	191.50±5.92	0
29	174.00±14.35	0
Mean±SD	186.50±6.29	0

考 察

TNF- α は免疫または炎症反応を促進する多機能サイトカインで、感染性因子を排除する重要な働きも有する [18]. 一方で、病気の進行促進にも寄与する [9, 10]. TNF- α の活性は2つの機能の異なる細胞表面受容体TNF-R Iと-R IIによって仲介される [30]. TNF-R Iと-R IIはいくつかの異なる組織細胞上に共発現し、ヒトB細胞では、多くの休止期末梢血B細胞では低レベルの、活性化末梢血B細胞では高レベルのTNF-R IIを発現している. 一方で、活性化末梢血B細胞においてTNF-R Iの発現は低いとされている [35]. TNF- α のアポトーシスの抑制と誘発という相反する代表的機能はこれら2つの受容体によって引き起こされる [8, 9, 31, 32, 36].

TNF- α とその受容体がB細胞の悪性的増殖、例として、Epstein-Barrウイルス転化B細胞 [33, 36] やバーキットリンパ腫 [9] に関与することが報告されている. これらのリンパ腫ではTNF- α がTNF-R IIに結合することにより腫瘍細胞の増殖が起こるとされている. 本研究では、EBLの腫瘍細胞はTNF-R IIのみを発現していた. この結果はBLV感染B細胞を線化したKU-1細胞と同様の結果であり [15], TNF-R IIがBLV誘発白血病に重要であることを示している. EBLの病理発生として、BLV非感染ウシのリンパ球ではTNF-R IとTNF-

R IIの両者を発現しており、TNFの作用があった場合でも、個体内では細胞増殖とアポトーシスが拮抗しており細胞数が一定に保たれていることが考えられる (図7). しかし、EBLの腫瘍細胞ではTNF-R IIのみを発現していたことからTNFの作用により、より一段と細胞増殖のみが促進され、発症に至ることが考えられる (図7). 本研究では、ALウシでのTNF受容体の発現解析は実施していないが、ALウシの場合、BLV感染細胞にはTNF-R IとTNF-R IIの両者を発現し、TNFの作用があった場合、細胞数は拮抗し、無症状を維持していることが推察される (図7).

EBLの1つの症例では免疫フェノタイプ、組織型で単一のリンパ腫が形成されるが、症例ごとでは、異なる免疫フェノタイプ、組織型のリンパ腫が形成される [4, 5, 11, 14, 34, 37, 38, 40]. 本研究でも、免疫フェノタイプによる分類では大きく3タイプに、細分類すると13タイプに、組織型では3タイプに分類された. これらの結果はBLVに起因するリンパ腫では腫瘍細胞の免疫フェノタイプと組織型には多様性があり、それら腫瘍細胞の起源として単一のB細胞に起源を有しないことを示している. EBLの腫瘍形成機序としては、おそらくPL期には種々のフェノタイプにあったBLV感染B細胞の内、TNF-R IIのみを発現する特定のBLV感染細胞が、TNF- α の増殖・悪性転化の

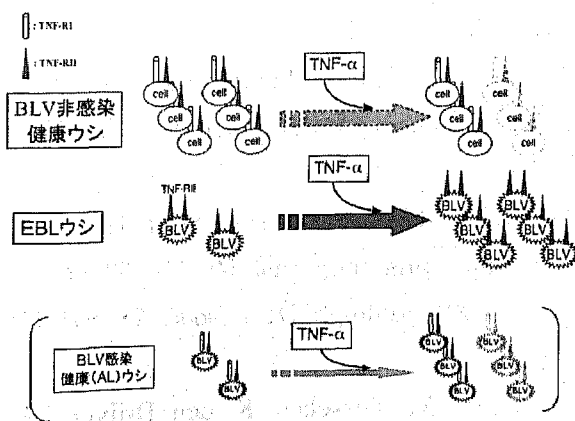


図7 EBLの腫瘍発生機序(1)

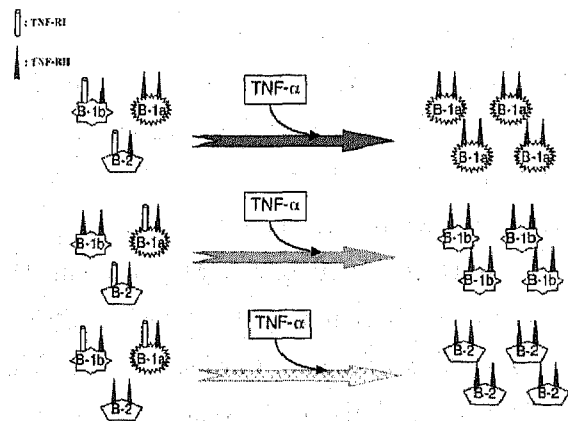


図8 EBLの腫瘍発生機序(2)

修飾を受けた結果、最終的に単一のフェノタイプのリンパ腫が形成されることが考えられる(図8).

EBLのより完全な病理発生を解明するには、今後、AL期、PL期にあるウシのリンパ組織を用いて、TNF受容体や、TNF- α の発現レベルを解析する必要がある。しかし、本研究によってEBLの病理発生の糸口をつかむことができた。

謝 辞

本研究を終えるにあたり、ご助言とご協力をいただきました北海道大学大学院獣医学研究科動物疾病制御学講座感染症学教室の小沼操教授、今内覚博士、および岩手大学農学部家畜病理学教室の沼宮内茂先生に謹んで感謝いたします。また、終始ご協力をいただいた岩手大学農学部獣医学科獣医病理学教室教室員の皆様に感謝いたします。

引用文献

- 1) Amills M, Norimine J, Olmstead CA, Lewin HA : Cytokine 28, 25-28 (2004)
- 2) Burny A, Cleuter Y, Kettmann R, Mammerickx M, Marbaix G, Portetelle D, van den Broeke A, Willems L, Thomas R : Vet Microbiol, 17, 197-218 (1988)
- 3) Butera ST : J Cell Biochem, 53, 336-342 (1993)
- 4) Chiba T, Ajito T, Okada K : Leukemia Suppl 1, S206-210 (1994)
- 5) Chiba T, Hiraga M, Aida Y, Ajito T, Asahina M, Wu D, Ohshima K, Davis WC, Okada K : Vet Pathol, 32, 513-520 (1995)
- 6) Depelchin A, Letesson JJ, Lostriest-Trussart N, Mammerickx M, Portetelle D, Burny A : Immunol Lett, 20, 69-76 (1989)
- 7) Foa R, Massaia M, Cardona S, Tos AG, Bianchi A, Attisano C, Guarini A, Celle PF, Fierro MT : Blood, 76, 393-400 (1990)
- 8) Gehr G, Gentz R, Brockhaus M, Loetscher H, Lesslauer W : J Immunol, 149, 911-917 (1992)
- 9) Gibbons DL, Rowe M, Cope AP, Feldmann M, Brennan FM : Eur J Immunol, 24, 1879-1885 (1994)
- 10) Guidotti L, Chisari FV : Virology, 273, 221-227 (2000)
- 11) Heeney JL, Valli VEO : Lab Invest, 62, 339-346 (1990)
- 12) Higuchi M, Nagasawa K, Horiuchi T, Oike M, Ito Y, Yasukawa M, Niho Y : Clin Immunol Immunopathol, 82, 133-140 (1997)
- 13) Ikematsu W, Ikematsu H, Okamura S, Otsuka T, Harada M, Niho Y : Blood, 83, 2602-2610 (1994)
- 14) Jacobs RM, Messick JB, Valli VE : In : Meuten DJ. [ed] Tumors in Domestic Animals, 4th ed., pp. 119-159. Iowa State Press, Iowa (2002)
- 15) Kabeya H, Fukuda A, Ohashi K, Sugimoto C, Onuma M : Vet Immunol Immunopathol, 81 : 129-139 (2001)
- 16) Kabeya H, Ohashi K, Onuma M : J Vet Med Sci, 63, 703-708 (2001)
- 17) Kabeya H, Ohashi K, Oyunbileg N, Nagaoka Y, Aida Y, Sugimoto C, Yokomizo Y, Onuma M : Vet Immunol Immunopathol, 68, 255-265 (1999)
- 18) Keefe RG, Choi Y, Ferrick DA, Stott JL : Vet Immunol Immunopathol, 56, 39-51 (1997)
- 19) Keefe RG, Ferrick DA, Stott JL : Vet Immunol Immunopathol, 59, 271-283 (1997)
- 20) Lai RB, Rudolph DL : Blood, 78, 571-574 (1991)
- 21) Lens SM, Tesselaar K, den Drijver BF, van Oers MHJ, van Lier RAW : J Immunol,

- 156, 507-514 (1996)
- 22) Lewin HA, Wu MC, Stewart JA, Nolan TJ : Immunogenetics, 27, 338-344 (1988)
- 23) Meirum R, Moss S, Brenner J, Heller D, Trainin Z : Leukemia, 11, 219-220 (1997)
- 24) Muller C, Coffey TJ, Koss M, Teifke JP, Langhans W, Werling D : Vet Immunol Immunopathol, 92, 15-22 (2003)
- 25) Pyeon D, O'Reilly KL, Splitter GA : J Virol, 70, 5706-5710 (1996)
- 26) Pyeon D, Splitter GA : J Virol, 72, 6917-6921 (1998)
- 27) Stone DM, Hof AJ, Davis WC : Vet Immunol Immunopathol, 48, 65-76 (1995)
- 28) Stone DM, McElwain TF, Davis WC : Leukemia, 8, 1057-1061 (1994)
- 29) Stone DM, Norton LK, Davis WC : Clin Immunol Immunopathol, 83, 156-164 (1997)
- 30) Tartaglia LA, Goeddel DV : Immunol Today, 13, 151-153 (1992)
- 31) Tartaglia LA, Pennica D, Goeddel DV : J Biol Chem, 268, 18542-18548 (1993)
- 32) Tartaglia LA, Weber RF, Figari IS, Reynolds C, Palladino MA, Jr, Goeddel DV : Proc Natl Acad Sci USA, 88, 9292-9296 (1991)
- 33) Trentin L, Zambello R, Agostini C, Enthammer C, Cerutti A, Adami F, Zamboni S, Semenzato G : Blood, 84, 4249-4256 (1994)
- 34) Valli VEO, Parry BW : In : Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N [ed] Pathology of Domestic Animals Vol. 3. 4th ed., pp. 133-157. Academic Press, California (1993)
- 35) Waage A, Espevik T : Leuk Lymphoma, 13, 41-46 (1994)
- 36) Waage A, Liabakk N, Lien E, Lamvik J, Espevik T : Blood, 80, 2577-2583 (1992)
- 37) Wu D, Takahashi K, Liu N, Koguchi A, Makara M, Sasaki J, Goryo M, Okada K : J Comp Pathol, 120, 117-127 (1999)
- 38) Wu D, Takahashi K, Murakami K, Tani K, Koguchi A, Asahina M, Goryo M, Aida Y, Okada K : Vet Immunol Immunopathol, 55, 63-72 (1996)
- 39) Yakobson B, Brenner J, Ungar-Waron H, Trainin Z : Vet Immunol Immunopathol, 64, 207-218 (1998)
- 40) Yin S, Makara M, Pan Y, Ishiguro N, Ikeda M, Numakunai S, Goryo M, Okada K : J Vet Med Sci, 65, 599-606 (2003)