

白细胞介素的分子生物学研究

田志刚 朱迅

(白求恩医科大学免疫学研究室,长春)

提 要

现代生化技术和分子克隆技术使白细胞介素 (Interleukine, IL) 的研究进入黄金时代。已经阐明六种 IL 的生物学功能和生化特性并建立了基因无性繁殖系。这些工作对于从理论上寻求免疫活性细胞相互调控的分子机制和探索自身免疫性疾病、免疫缺陷病和恶性肿瘤等难症的发病机理具有极大促进作用。基因重组白细胞介素 (rIL) 将成为前程无量的临床治疗用生物制剂。

多年来淋巴因子的研究仅仅限于对抗原或丝裂原激活的白细胞条件培养液 (Conditioned Medium) 做功能测定,因而造成学者们从各自的研究中描绘出近百种淋巴因子的局面。70年代末期免疫学家开始广泛应用生化技术(超滤、离子交换层析,亲和层析,高效液相层析、等电聚焦电泳,蛋白质序列测定,印迹技术等)对白细胞条件培养液中诸种淋巴因子进行分离,提取和鉴定,发现许多不同的生物活性可以源于同一种淋巴因子,从而可以将若干不同名称的淋巴因子归于一种,白细胞介素的概念则由此而生。1979年第二届国际淋巴因子会议规定联系白细胞相互作用的细胞因子称为白细胞介素 (Interleukine, IL) 当时将由单核—— M_0 产生并主要作用于淋巴细胞的单核因子称为 IL-1,由激活T细胞产生并在淋巴细胞间起作用的淋巴因子称为 IL-2。四年前又将同样是激活T细胞产生、与 IL-2生化性状完全不同、主要作用于骨髓造血干细胞而决定多种血细胞增殖分化的淋巴因子称为 IL-3。近二、三年来分子克隆技术使淋巴因子研究有了突破性进展,不仅从基因水平证实了 IL-1, IL-2 和 IL-3 的存在及其生化性状,而且在1986年相继成功获取了由激活T细胞产生,生化手段难以分离鉴

定、与B细胞增殖分化密切相关的另外三种 IL 的基因克隆: BCGFI (IL-4), BCGFII (IL-5), BSF-2 (IL-6? IL-6的命名来自日本大坂大学细胞工学研究所私人通信)。IL-4、IL-5的命名已在许多文献中引用,但由于尚未在国际会议正式命名,三种与B细胞增殖分化相关的 IL 本文仍将引用原名。六种 IL 在免疫系统内的作用及相互关系概括于图1。

一、生物学意义及临床应用前景

IL 是免疫活性细胞相互调控中传递信息的载体、直接与众多免疫活性细胞的分化、增殖和功能表达息息相关,在维持免疫系统乃至整个机体的生理平衡中起着举足轻重的作用。目前,IL 的研究不仅吸引了一大批免疫学工作者,而且在临床医学研究和疾病诊治中展示了光辉的前景。

1. IL-1 主要由 M_0 产生并作用于 Th 细胞以促进 IL-2 分泌,故又称为“IL-2 释放激素”。已知T细胞对抗原或丝裂原的刺激发生增殖反应时,一定要求有 M_0 参加。体外培养时去除 M_0 后, T细胞对上述刺激物的反应极低,但加入 IL-1 时反应大大增强。IL-1 引起 T细胞增殖是通过刺激 Th 细胞产生 IL-2

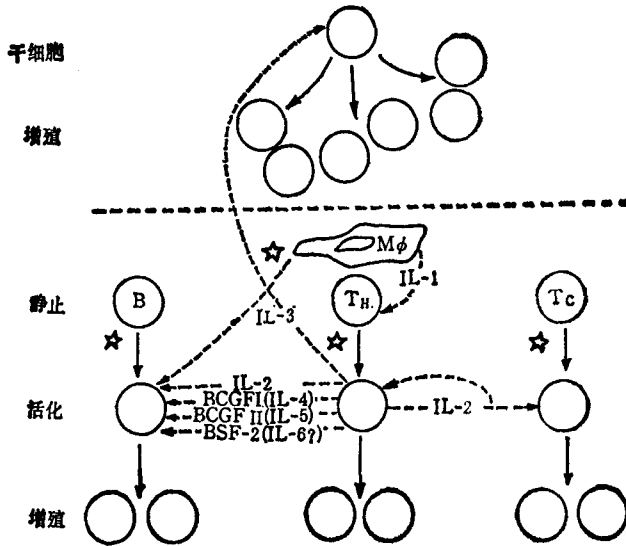


图1 白细胞介素在免疫系统中的作用

图中星号代表抗原或植物血凝素 $M\phi$: 巨噬细胞 T_H : 辅助性T细胞 T_C : 杀伤性T细胞 (CTL)

(早年又称 TCGF: T cell growth factor) 而实现的。近年来人们发现 IL-1 的产生细胞和作用靶细胞并非如此单一,它可以由表皮细胞、树突状细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、脑星形细胞等多种细胞产生,可以作用于 NK 细胞、单核—— $M\phi$ 细胞、B 细胞,破骨细胞、肝细胞、肌细胞、纤维母细胞,嗜中性粒细胞等多种细胞。IL-1 产生细胞和作用靶细胞分布如此之广正说明 IL-1 在维持机体生理平衡中的重要地位。概括而言,IL-1 的生物功能还表现在抗肿瘤免疫和炎症反应中所担负的重要使命。抗肿瘤免疫中,IL-1 一方面可以活化 NK 细胞, CTL 细胞、单核—— $M\phi$ 细胞和嗜中性粒细胞发挥肿瘤细胞毒效应;另一方面亦具有直接抑制和杀伤肿瘤细胞的效应^[1]。炎症反应中,IL-1 具有“内源性致热原”作用,它通过促进前列腺素 E_2 (PGE_2) 的产生而刺激下丘脑体温调节中枢引起发热,同时亦可作用于肝细胞产生急性期蛋白(如血浆 α -2 球蛋白,纤维蛋白原,甲胎蛋白, C 反应蛋白,血清淀粉样蛋白),作用肌细胞引起肌蛋白分解。综上所述,IL-1 具有二方面的生理学意义:一是作为内分泌激素而激发全身的炎症反应使机体处于应激状态;二是作为旁激素或自身激素 (Paracrine 或 Autocri-

ne) 对免疫系统内其余细胞或自身细胞起调控作用,完成此项功能所需 IL-1 浓度远较前者为低。

2. IL-2 T 细胞是免疫系统的中心细胞。IL-2 是由 T_H 细胞产生、为 T_s 细胞和 T_c 细胞分化增殖必需的调控因子。近年的资料表明 IL-2 同时对 B 细胞、NK 细胞、LAK 细胞、ADCC 细胞等多种淋巴细胞具有促进分化增殖效应。目前,IL-2 已进入临床研究和试用阶段,初步资料表明 IL-2 在抗肿瘤、免疫缺陷病和自身免疫性疾病的诊治中具有光辉前景:动物实验表明,体内给予 IL-2 能恢复无胸腺裸鼠的免疫缺陷,同种异体移植反应和环磷酰胺处理鼠的 CTL 反应。系统地给予高剂量重组 IL-2 (rIL-2) 可使已在小鼠体内建立的肺转移癌和各种皮肤移植癌消退。这些功能表达的细胞学基础是 IL-2 使体内淋巴样细胞大量增殖并具有溶解同种或异种肿瘤细胞的能力,其中之一是在体内诱生了大量淋巴因子活化杀伤细胞 (Lymphokine-activated kill cell, LAK cell)。应用 IL-2-LAK 系统已成功地治疗了膀胱癌,黑色素癌、胃癌腹壁转移,鼻咽癌和胶质瘤等病人。另外, AIDS 和重症联合免疫缺陷症患者接受 IL-2 治疗后,病人对丝裂原刺

激的 T 细胞增殖反应增强、血小板增多,迟发型皮试反应增强。IL-2 在恢复肿瘤患者因化疗和放疗造成的免疫功能抑制起重要作用,可有效地防止继发感染和癌转移。

3. IL-3 由激活 T 细胞产生、除了与 T 细胞分化增殖密切相关外,最重要的功能是作用于骨髓多能干细胞以促进多种血细胞(肥大细胞,中性粒细胞、单核细胞、红细胞,血小板)的分化增殖。早期又称为多向克隆刺激因子(Multi-CSF)。目前人 IL-3 尚未获取(生化分离或分子克隆),但分子杂交试验发现人染色体 DNA 中存在与长臂猿 IL-3 cDNA 杂交的基因片段^[2]。如果人 IL-3 (或对等物)确实存在,那么应用 IL-3 可刺激骨髓多能干细胞的功能特点,在治疗再生性障碍性贫血,化疗和放疗后肿瘤病人的骨髓抑制和骨髓移植后骨髓再生将是最理想的生物辅助治疗剂。小鼠体内、外实验已经为此提供了充足的资料。

4. BCCFI(IL-4),BCGFII(IL-5),BSF-2 (IL-6?) 均由激活 T 细胞产生,与 B 细胞分化增殖相关。自 1977 年 Dutton 提出 Th 对 B 细胞的作用由 Th 分泌的可溶性细胞因子介导以来,人们已从激活 T 细胞培养上清中分离出数种与 B 细胞分化增殖相关的细胞因子。从功能学角度划分为三大类:促进 B 细胞增殖但不使之分化产生 Ig 的“B 细胞增殖因子(BCGF)”,诱导活化 B 细胞产生 Ig 的“B 细胞分化因子(BCDF)”和兼具上述二种功能的“B 细胞增殖分化因子(BDGF)”。亦有人将所有与 B 细胞增殖分化相关的细胞因子统称为“B 细胞刺激因子(BSF)”。这些细胞因子的生物活性和生化特性互相交叉又难以完全区分,令免疫学家十分头痛。1986 年是 BSF 研究取得突破性的一年,成功地获取了 BCGFI、BCGFII、BSF-2 的基因克隆。功能检测表明 BCGFI 与 BSF-1、BCDF, (诱导 B 细胞分泌 IgG) 为同一物质,由研究者命名为 IL-4, BCGFII 与 BCDF_u (诱导 B 细胞分泌 IgM)、TRF (T 细胞替代因子,引起 B 细胞增殖分化),EDF (嗜酸性粒细胞分化因子)为同一物质,由研究者命

名为 IL-5, BSF-2 则与 BCDF 为同一分子,建议命名 IL-6。临床资料表明 IgA 缺损病人 B 细胞受 BCGFI (IL-4) 作用后 IgG 和 IgM 分泌增加,但 IgA 分泌量较对照仍低 10 倍之多。低 γ 球蛋白患儿脐血 B 细胞对 BCGFI 反应极低,导致 B 细胞增殖和 IgG、IgA 产生下降。心房内粘液肿病人的发热、关节炎、补体异常升高,抗 DNA 和抗核抗体升高在肿瘤切除后恢复正常,有趣的是病人的肿瘤细胞在体外培养时可持续分泌大量 BSF-2 (IL-6?) 提示此病与 BSF-2 产生相关。尽管三种与 B 细胞分化增殖相关的 IL 的发现和获取为时尚短,临床资料较少,但估计近期内还会有更大突破。

二、生化提取和生化性状

六种 IL 均已获取生化提纯并阐明了基本生化性状(表 1)。这些 IL 的生化性状有几点共同之处:(1)除 IL-1 为单纯蛋白外,其余均为糖蛋白。由于糖基化程度不同导致同一种 IL 的分子量有一定波动范围,表现为微不均一性(Microheterogeneity)。(2)均为单链多肽,不存在蛋白质合成后组装等过程,利于生产基因工程产品。(3)均具有“分泌型激素”的特性:细胞内外分子量有较大差异,N 末端有若干疏水性氨基酸构成信号肽,穿越细胞膜分泌于胞外时可以水解脱落。(4)除在人 IL-1 发现有 α 型和 β 型外,其余动物和人的其它 IL 均仅发现一种类型,而且不同种属动物的同一种 IL 具有相同的生化性状。(5)体内含量甚微,正常情况下体液中难以测出。如果以它们表现出 50% 的最大活性所需的剂量计算其有效浓度都在 10^{-11} M 以下。(6)生化提取的比活度均已达到进行多肽序列分析的要求。IL 的氨基酸序列分析结果已用于指导人工合成寡聚核苷酸探针用以筛选各自的 IL 的阳性基因克隆。此外,Guido 在人 IL-1 β 多肽序列分析基础上推测出人 IL-1 β 的立体结构,合成了由 9 个氨基酸组成的小肽(相当于人 IL-1 β 163—171 号氨基酸),发现这个小肽可以促进胸腺细胞增殖和脾细胞 IL-2 产生,但没有体内致热源和 PGE₂ 的诱生效

应。还有人证实 IL-2 的立体结构中 IL-2 受体结合的氨基酸残基为: Leu³⁵、Met³⁸、Leu⁴⁰、Phe⁴²、Phe⁴⁴、Met⁴⁶。应用多肽合成仪合成的鼠 IL-3 具有天然 IL-3 的一切功能,同时证明 IL-3 的完整序列和立体结构为完成 IL-3 的所有生物学功能所必需,而 1—79 位氨基酸组成的多肽仅仅可以维持 IL-3 依赖细胞株生长。IL 的序列分析及其立体化学研究将成为 IL 的第二代基因工程——蛋白质工程研究的基础。(7)

在生化提纯的基础上,大部分 IL 已有特异的单克隆抗体产生,这些 IL 的单克隆抗体在 IL 的生物活性研究和亲和层析进一步提纯 IL 的工作中发挥了极大的作用。(8) 进一步研究表明,和 IL-1 一样每种 IL 均不止一种来源。这些 IL 可来自不同种类细胞,亦可来自一种在各个组织中广泛分布的细胞。尤其是许多肿瘤细胞具有异常分泌不同 IL 的能力,其生物学意义和临床价值仍在探索之中。

表 1 六种白细胞介素的生物化学特性

	IL-1 _α	IL-1 _β	IL-2	IL-3	BCGFI (IL-4)	BCGFII (IL-5)	BSF-2 (IL-6?)
来源 ^(a)	人 PBMC	人 PBMC	人扁桃体	WEHI-3B	EL-4	B151	TCL-Na1
用量 (L)	10	10	3.5	150	10	3	5.7
纯品得量 (μg)	8	8	30	3.4	13	24	2.8
比活度 (U/mg 蛋白)	1.2×10 ⁷	2×10 ⁷	1×10 ⁷	2.5×10 ⁴	1.9×10 ⁴	9.6×10 ⁴	1.7×10 ⁷
浓缩倍数 (×10 ³)	—	27	19.5	1800	2.6	34	5.3
收获率 (%)	1.2	1.7	16	8.4	55	3.8	25
分子量 (KD, SDS-PAGE)	17.5	18	13~14	28	15	18	19~21
等电点 (pI)	5.2, 5.4	7	7.0, 7.7, 8.5	4.5~8.0	6.3~6.7	4.7~4.9	—
化学组成	单链, 蛋白	单链, 蛋白	单链, 糖蛋白	单链, 糖蛋白	单链, 糖蛋白	单链, 糖蛋白	单链, 糖蛋白
单克隆抗体	+	+	+	—	+	+	—
检测方法	胸腺细胞增殖反应	肿瘤细胞抑制试验	IL-2 依赖细胞株增殖反应	IL-3 依赖细胞株增殖反应	抗 IgM 抗体活化 B 细胞增殖反应	小鼠脾脏 B 细胞特异 IgG 检测	B 细胞系分泌 IgG, IgM 检测
文献	(3,4)	(1,4)	(5,6)	(7)	(8,9)	(10)	(11)

(a): PBMC: 外周血单个核细胞, WEHI-3B: 小鼠白血病细胞株, EL-4: 小鼠胸腺瘤细胞株 B151: 小鼠 T 细胞杂交瘤株, TCL-Na1: 人正常 T 细胞克隆株

三、分子克隆和基因结构

自从 1983 年 Taniguchi 等首次成功获取 IL-2 cDNA 克隆以来,六种 IL 的 cDNA 克隆相继成功。纵观各家实验室的研究工作 (表 2),可以大致划分为以下几大研究步骤。

1. 筛选 IL 的高产细胞株或正常组织,寻找高效诱生 IL 的方法,建立灵敏特异的 IL 检测方法 例如,人 Jurkat 细胞株 IL-2 产生效价可达人 PBL 或脾细胞的 100—300 倍之多。鼠 P388D1 细胞 (M₀ 瘤)经诱导后 IL-1 产量增加 10 余倍。IL 检测多采用生物活性测

定法,此法较 IL 抗血清或单克隆抗体检测要敏感 10—100 倍。

2. 从 IL mRNA 诱生动力学中确定 IL mRNA 高峰时相,分离、提取和富集 IL mRNA 并经蛋白质合成系统 (如非洲爪蟾卵母细胞翻译系统、兔网织红细胞无细胞系)鉴定其翻译活性 例如,人脾脏细胞诱导后 IL-2 mRNA 高峰出现于 20 小时,大小为 10S,每蟾卵细胞注入 8ng IL-2 mRNA 即可于培养上清中测出 IL-2。

3. 逆转录酶作用下以 IL mRNA 为模板合成 cDNA,然后用适当的载体将 cDNA 导

人宿主细胞而建成 cDNA 文库 载体多采用 pBR322 或由 pBR322 改建的新质粒。宿主细胞则采用 E. coli 的不同亚株。

4. 从 cDNA 文库中筛选 IL 阳性克隆

有三种方法。(1) 杂交翻译法, 让 IL mRNA 与各 cDNA 克隆的 DNA 限制性内切酶酶切片杂交, 然后回收与 DNA 结合的 mRNA 并经蛋白质合成系统检测其翻译 IL 的活性, 从而确定与此 mRNA 杂交的 DNA 片段是否含有 IL cDNA。大部分 IL (如 IL-1, IL-2, IL-3 BCGFI, BCGFII) 的起始工作均采用了这种方法。这种方法的最大困难是 IL mRNA 用量较大, IL mRNA 在操作中容易失活。(2) 人工合成寡核苷酸探针: 根据 IL 的氨基酸序列人工合成 ³²P 标记的寡核苷酸作为探针, 然后与 cDNA 克隆的 DNA 片段杂交, 经同位素自显影选出阳性克隆。人工合成寡核苷酸较短 (10—20 碱基), 特异性较差, 给筛选工作

造成很大困难。但此方法避免了大量制备 IL mRNA 和 IL mRNA 活性检测, 不少学者仍愿意采用此方法。例如 BSF-2 (IL-6?) 则用此方法获取了 cDNA 克隆。(3) 异源基因 cDNA 探针: 以已经获取的、³²P 标记的、其余种属动物 IL cDNA 为探针去筛选所研究动物的 cDNA 文库。Furutani 等用兔 IL-1 cDNA 为探针获取了人 IL-1_a cDNA 克隆。

5. 扩增 IL cDNA 阳性克隆并对 IL cDNA 作核苷酸序列分析 由此推导的氨基酸序列与生化提纯的 IL 氨基酸序列作吻合度比较, 以确定该 rIL 与天然 IL (nIL) 是否为同一物质。

6. 构建表达载体, 并将 IL cDNA 插入其中后导入新的宿主细胞 (表达宿主, 多用 E. coli 和酵母菌), 以获取高产量的基因重组 IL 例如, 纯化的 rIL-2 比活度可达 2—6 × 10⁶ U/mg 蛋白, 纯度在 99% 以上。有时亦将 IL cDNA

表 2 六种白细胞介素的分子克隆和基因结构

	IL-1 _a	IL-1 _β	IL-2	IL-3	BCGFI (IL-4)	BCGF II (IL-5)	BSF-2 (IL-6?)
mRNA 来源 ^(a)	HL-60	人 PBMC	Jurkat	Cl. Lyl ⁺ 2 ⁻ /g	2.19	2.19	TCL-Nal
mRNA S 值	18	—	11.5	12	7—11	15—17	—
克隆载体	pBR322	pBR322	pBR322	pcDV1	pSP6K	pSP6K	pQ
克隆宿主 (E. coli)	λ1776	MM294	K-12X1776	MC1061	γ ^(b)	γ ^(c)	MC1061
探 针	兔 IL-1 _a DNA	寡核苷酸	杂交翻译	杂交翻译	转录后翻译	转录后翻译	寡核苷酸
阳性克隆率 (×10 ⁻⁴)	2.5	—	5	2	7.5	1.4	0.3
cDNA 长度 (kb)	2.3	1.1	0.88	1	0.68	1.5	1.1
氨基酸数目 前体	271	269	153	166	140	133	212
分泌型	159	153	133	134	116	112	184
表达载体	pEP302	pKK223-3	pCE-1 ^d	pcDV1	pSP6K	pSP6K	pQ
表达宿主	E. coli HB 101	E. coli ΔHI	E. coli HB101 Cos-7 ^(d)	Cos-7	蟾卵细胞	蟾卵细胞	Cos-7
染色体 DNA 长度 (kb)	12	—	5.1	3.5	—	—	—
拷贝数目	1	—	1	1	—	—	—
内含子数目	6	—	3	4	—	—	—
外显子数目	7	—	4	5	—	—	—
文献	(12, 13)	(14)	(15, 16)	(17, 18)	(19)	(20)	(21)

(a): HL-60, 人单核细胞系; Jurkat, 人白血病细胞系, Cl. Lyl⁺2⁻/9, 正常 T 细胞克隆株; 2.19, 正常 T 细胞克隆株
(b): 文献仅列出为 E. coli, 未列亚株 (c): 同 (b) (d): 猴肾传代细胞株

导入哺乳动物细胞(如 Cos-7),以观察 IL 基因表达机制。

7. 经缺口翻译合成 ^{32}P 标记的 cDNA 探针,用此探针在染色体基因文库中筛选 IL 染色体基因克隆 对阳性 IL 基因克隆作 DNA 序列分析和基因结构分析,确定该 IL 的基因调控特点及分子进化特征。目前,BCGFI(IL-4),BCGFII(IL-5),BSF-2(IL-6?) 和人 IL-1 β 的基因结构分析尚在进行之中。

四、结 语

基因工程技术给淋巴因子研究带来了明媚的春天。除了六种 IL 外,另三种克隆刺激因子(GM-CSF, M-CSF, G-CSF),三种干扰素(IFN_α , IFN_β , IFN_γ),二种肿瘤坏死因子(TNF_α , TNF_β) 也均获取了基因工程产品,其中 IL-2, TNF_α , TNF_β , IFN_α , IFN_β , IFN_γ 均已完成了临床 I、II 实验。基因重组淋巴因子的大量生产同时为免疫学基础理论研究奠定扎实的基础,有助于彻底阐明机体复杂的免疫细胞相互作用及调节过程,同时也将促进对其余已知的和未知的淋巴因子的进一步探讨,使人类从新的高度和深度去重新认识淋巴因子。现在已经发现 IL-1 可以促进 TNF、CSF 的产生,IL-2 可以调节 TNF、 IFN_γ 的产生, TNF 可以与 IFN_γ 协同抵抗病毒感染, TNF 可以促进 GM-CSF 产生。相信在近期内淋巴因子研究还会获取更丰硕的成果,为临床诊治尤其是肿瘤病人带来福音。

与此同时,很大一部分研究人员应用同位素标记的重组淋巴因子或淋巴因子受体的单克

隆抗体展开了淋巴因子受体的研究。上述十多种淋巴因子的受体的基本特性已经阐明,它包括各类受体的亲和力,受体在不同组织和细胞的分布和密度,受体与其配基相互作用的特点。有的淋巴因子受体(如 IL-2R)的基因克隆已经成功。淋巴因子受体的研究工作从另一侧面——淋巴因子反应性研究揭开了淋巴因子研究的壮丽画卷。

参 考 文 献

- [1] 平井嘉勝·西田勉:《代谢》,1986,23(11, Supple), 97。
- [2] Yang, Y. C. et al.: *Cell*, 1986, 47, 3.
- [3] Cameron, P. M. et al.: *J. Exp. Med.*, 1986, 164, 237.
- [4] Kock, A. et al.: *J. Exp. Med.*, 1986, 163, 463.
- [5] 林碧瑚等《中国免疫学杂志》,1985,1(3), 2。
- [6] Smith, K. A. et al.: *J. Immunol.*, 1983, 131, 1808.
- [7] Ihle, J. N. et al.: *J. Immunol.*, 1982, 129, 2437.
- [8] Ohara, J. et al.: *J. Immunol.*, 1985, 135, 2518.
- [9] Ohara, J. et al.: *Nature*, 1985, 315, 333.
- [10] Takatsu, K. et al.: *J. Immunol.*, 1985, 134, 382.
- [11] Hirano, T. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 5490.
- [12] Furutani, Y. et al.: *Nucleic Acids Res.*, 1985, 13, 5869.
- [13] Furytani, Y. et al.: *Nucleic Acids Res.*, 1986, 14, 3167.
- [14] March, C. J. et al.: *Nature*, 1985, 315, 641.
- [15] Taniguchi, T. et al.: *Nature*, 1983, 302, 305.
- [16] Mita, S. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983, 117, 114.
- [17] Yokota, T. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81, 1070.
- [18] Campbell, H. D. et al.: *Eur. J. Biochem.*, 1985, 150, 297.
- [19] Noma, Y. et al.: *Nature*, 1986, 319, 640.
- [20] Hirano, T. et al.: *Nature*, 1986, 324, 73.
- [21] Kinashi, T. et al.: *Nature*, 1986, 324, 70.

[本文于 1987 年 4 月 28 日收到]

(上接第 90 页)

- [13] Klein, G. et al.: *Int. J. Cancer*, 1978, 21, 552.
- [14] Einhorn, L. et al.: *Cell Immunol.*, 1978, 35, 43.
- [15] Magroth, I. et al.: *J. Immunol.*, 1981, 127, 1039.
- [16] Wells, A. et al.: *J. Gen. Viral.*, 1983, 64, 449.
- [17] Fingerth, J. D. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1984, 81, 4510.
- [18] Tedder, T. F. et al.: *J. Immunol.*, 1984, 133, 678.

- [19] Shapiro, I. M. and Volsky, D. J.: *Science*, 1983, 219, 1225.
- [20] Nemerow, G. R. et al.: *J. Immunol.*, 1985, 135, 3608.

[本文于 1987 年 4 月 9 日收到]