扁桃2次リンパ濾胞におけるBリンパ球増殖の場と 濾胞樹状細胞の役割

—細胞周期マーカーによる解析—

大類 広¹⁾²⁾, 山川 光徳¹⁾, 山田 和彦¹⁾
尾形 隆¹⁾, 角田 卓哉¹⁾, 柘植 通¹⁾
新野 恵司¹⁾, 鈴木 明彦¹⁾, 須田 昭男²⁾
渡辺 好博²⁾, 湯田 文朗³⁾, 今井 大⁴⁾

1) 山形大学医学部第二病理

2) 山形大学医学部整形外科

3) 山形市立病院済生館病理

4) 山形市医師会健診センター病理

(平成7年7月31日受付)
(平成7年10月6日受理)

The proliferation site of B-lymphocytes and the role of follicular dendritic cell in secondary lymphoid follicle of the tonsil

Hiroshi Orui¹⁾²⁾, Mitsunori Yamakawa¹⁾, Kazuhiko Yamada¹⁾
Takashi Ogata¹⁾, Takuya Tsunoda¹⁾, Toru Tsuge¹⁾
Keiji Niino¹⁾, Akihiko Suzuki¹⁾, Akio Suda²⁾
Yoshihiro Watanabe²⁾, Fumiaki Yuda³⁾, Yutaka Imai⁴⁾

1) Second Department of Pathology, Yamagata University School of Medicine

2) Orthopaedic Department, Yamagata University School of Medicine

3) Department of Pathology, Yamagata Saiseikan Hospital

4) Department of Pathology, Medical Examination Center of Yamagata City Medical Association

The proliferation site of B lymphocytes in secondary lymphoid follicle of the tonsil was evaluated. Five follicles were selected to detect histon H3 mRNA as marker of cells in S-phase of the cell cycle by in situ hybridization. Moreover, 11 follicles were selected and stained immunohistochemically with serial frozen sections with cyclin B1 as a G2-M phase marker, p34cdc2 as a marker mainly of G2-M phase, cyclin E as a marker mainly of late G1 phase, and Ki-67 as a marker of cells in the cell cycle. Secondary lymphoid follicles were divided into five zones by the HE stain and the

expression of CD23 (Fc ϵ receptor II) to calculate the positive rate of histon H3 mRNA and these proteins. The positive rates of histon H3 mRNA, cyclin B1, and p34cdc2 were the highest in the dark and the outer zones. The result implies that the outer zone as well as the dark zone is a proliferation site of B cells.

Nextly, the phase of the cell cycle of B cells in the follicular dendritic cell (FDC)-lymphocytes clusters, which were obtained from the germinal center of the secondary lymphoid follicle of human tonsils, is evaluated. The rate of cyclin B1-positive lymphocytes in the cluster (4.6%) is lower than that of the lymphocytes out of the cluster in germinal center (27.7%) and, moreover, the rate of Ki-67-positive cells in the cluster (35.9%) is lower than that of cells out of clusters (61.5%). The result shows that few G2-M phase lymphocytes are retained in the FDC-lymphocytes clusters and support that the B lymphocytes actively do not proliferate in the clusters.

Key words : germinal center, cell cycle, cyclin B1, p34cdc2, follicular dendritic cell (FDC)

はじめに

2次リンパ濾胞内の胚中心はBリンパ球の増殖、細胞選択および分化の場であり、暗調部で分裂したBリンパ球は明調部で選択され、記憶B細胞や形質芽球に分化するとされている¹⁾。しかし、暗調部以外での増殖動態や外層の機能など、リンパ球に関する各領域の役割は必ずしも明らかではない。一方、最近、細胞周期のメカニズムの解明に伴い、特定の細胞周期に出現する蛋白質の存在が知られ、サイクリンと名付けられた。たとえば、cyclin B1は主にG2-M期に出現し、cyclin EはG2後期から出現するとされている²⁾。また、cyclin Bと結合してM期の促進因子となるp34cdc2はG2期後期からM期にかけてその活性が上昇するとされ、histon H3のmRNAはS期のみに発現するとされている³⁾。従来より、Ki-67による2次リンパ濾胞の免疫染色は行われていたが⁴⁾、細胞増殖の詳細な解析は行われていなかった。さらに、Ki-67は細胞周期に入っているほとんど全ての細胞に存在する⁵⁾ため細胞周期の長い細胞をも検出していると考えられる。今回我々は、Bリンパ球の増殖部位をさらに詳細に検討するために、細胞周期の一時期のみを標識すると考えられる上述のいわゆる細胞周期マーカーを用いて、*in situ* hybridizationおよび免疫組織学的に扁桃内2次リンパ濾胞内の増殖性リンパ球の分布を調べた。さらに、胚中心から分離した濾胞状細胞(follicular dendritic cell; FDC)-リンパ球クラスター内のリンパ

球が増殖状態にあるかどうかをcyclin B1とKi-67で染色し、クラスター内外の陽性率を比較した。

材料と方法

1. 2次リンパ濾胞内 histon H3mRNA 陽性細胞の検出

【材料】2例の慢性扁桃炎組織を用いた。

【*in situ* hybridization】4% paraformaldehydeで4℃、12時間固定した扁桃組織から、厚さ4 μ mのパラフィン連続切片を作成した。37℃、0.8%ペプシン-0.2規定塩酸内で3分間除蛋白後、ヒト histon H3のmRNAに対する一本鎖DNAプローブ(DAKO社製)を滴下して55℃にて6時間 hybridizationを行った。

アルカリフォスファターゼ標識抗 FITC (Fluorescein isothiocyanate)抗体(DAKO社製)との反応後、BCIP/NBT(DAKO社製)にて発色を行い、メチルグリーンで核染した。

2. 2次リンパ濾胞内細胞周期マーカー陽性細胞の検出

【材料】4例の慢性扁桃炎組織を用いた。

【免疫組織染色】periodate-lysine-paraformaldehyde (PLP) fixativeで4℃、8時間固定した扁桃組織をOCT-compoundに包埋後、凍結材料とした。その後、厚さ7 μ mの連続クライオスタット切片を作成した。表1に用いた抗体を示す。cyclin B1, p34cdc2, Ki-67⁶⁾, CD23 (Fc ϵ receptor II), cyclin Eに対する抗体を用いて、Hsuの方法⁶⁾に準じて

表1 使用抗体

Antigen	Clone	Ig subtype	Source	Dilution
cyclin B1	GNS-1	IgG	Pharmingen	×400
p34cdc2	Bcdc2.1	IgG2a	Japan Tanner	×10
cyclin E	(rabbit heterologous)	IgG	UBI	×100
Ki-67	MIB-1	IgG1	Immunotech	×50
FDC	R4/23	IgM	DAKO	×10
CD23	H107	IgG2b	Nichirei	×50
CD62L	SK11	IgG2a, κ	Becton Dickinson	×25
CD77	38-13	IgM	Immunotech	×1

図1 a 2次リンパ濾胞の構造

Avidin-biotinylated peroxidase complex (ABC) 法を行った。1次抗体は4℃で12時間反応させた。2次抗体は、ビオチン化抗マウスまたは抗ラットIgG(DAKO社製)を用いた。3,3'-diaminobenzidine (DAB)にて発色後、メチルグリーンで核染した。

3. 陽性率の計測

histon H3のmRNAの*in situ* hybridizationにおいては、連続切片のHE染色にて被殻、明調部頂部、明調部基部および暗調部を確認できる2次リンパ濾胞を6個選択した(図1 a)。これらの領域をすべて含む濾胞の中央部を通る帯状の領域を定め、顕微鏡写真(×660)上で各領域の全細胞数に占める陽性細胞数の割合を求め陽性率とし、領域間の比較を行った(Mann-Whitney U-test)。

cyclin B1, p34cdc2, Ki-67およびcyclin Eの免疫組織化学においては、各領域の境界はMacLennanらの報告¹⁾⁴⁾⁷⁾に従い、CD23による染色性によっ

て定めた。即ち、HE染色にて被殻、明調部、暗調部が確認でき、CD23による免疫染色にて陽性を示す明調部頂部、弱陽性を示す被殻と明調部基部、陰性を示す暗調部、陰性または弱陽性を示す外層を確認できる2次リンパ濾胞11個選択した(図1 a, 1 b)。histon H3のmRNAの*in situ* hybridizationと同様に、2次リンパ濾胞の中央部を通る帯状の領域を定め、計測に用いた切片の連続切片におけるCD23の染色性によって各領域を区分し(図1 a, 1 b)、顕微鏡写真(×660)上で各領域の全細胞数に占める陽性細胞数の割合を求めて、領域間の比較を行った(Mann-Whitney U-test)。

4. 濾胞樹状細胞(FDC)-リンパ球クラスター内リンパ球のcyclin B1, Ki-67陽性率

【材料】5例の慢性扁桃炎組織を用いた。

【クラスターの採取】4℃にて12時間PLP固定した扁桃組織をAgar noble (Difco laboratories製)

図1 b CD23 (FcεR II)による2次リンパ濾胞の免疫組織染色

明調部頂部は最も強い陽性を示す。被殻(写真上)と明調部基部は陽性を示すが、暗調部と外層は染色されない。(メチルグリーン核染, ×57)

図2 2次リンパ濾胞における histon H3 の mRNA の *in situ* hybridization (図2 a) および cyclin B1 (図2 b), p34cdc2 (図2 c), Ki-67 (図2 d), cyclin E (図2 e) の免疫組織染色

histon H3 の mRNA, cyclin B1, p34cdc2 では暗調部に最も陽性細胞が多く、次いで外層に陽性細胞は多い。Ki-67 では暗調部に陽性細胞は比較的多いが、胚中心全体に陽性細胞は分布している。

cyclin E では陽性細胞は胚中心内にはほぼ均等に分布している。(メチルグリーン核染, ×57)

内に包埋後、4℃でマイクロスライサー(DTK-1000, D.S.K.社製)にて200μmに薄切し実体顕微鏡下(×20)に胚中心のみを採取した。Lilet-Leclercqらの方法⁹⁾の変法にて、FDC-リンパ球クラスターと胚中心内リンパ球を分離した。即ち、0.05% collagenase を

加えた RPMI1640 (Gibco 社製)にて、37℃、30分消化し、100μm nylon cell strainer (Becton Dickinson 社製)にて濾過後、7000rpm で5分間サイトスピンをかけスライドガラスにマウントした。

なお、このようにして得られた FDC-リンパ球ク

図3 2次リンパ濾胞における各細胞周期マーカーの分布

cyclin B1, p34cdc2 および Ki-67 では暗調部に最も強い陽性を、次いで外層、明調部頂部の順に陽性率が高かった。

ラスターと胚中心内リンパ球が胚中心に由来することを確認するために、CD62-L と CD77 (表1) の免疫染色を ABC 法を用いて行った。即ち、今回採取されたクラスター内のリンパ球は、胚中心のリンパ球に陽性を示す CD77 に陽性で、被殻のリンパ球に陽性を示す CD62-L には陰性であった。

性を示す CD62-L には陰性であった。

【2重染色】cyclin B1 および Ki-67 の免疫染色を ABC 法を用いて 3-amino-9-ethylcarbazole 法にて赤色に発色後、FDC を R4/23 によって標識し alkaline phosphatase 標識 2 次抗体を介して

図4 濾胞樹状細胞 (FDC)-リンパ球クラスター内リンパ球の cyclin B1, Ki-67 陽性率
FDC-リンパ球クラスター内のリンパ球の cyclin B1 陽性率は、クラスター外のリンパ球の陽性率に比して有意に低く、クラスター内のリンパ球の Ki-67 の陽性率もクラスター外のリンパ球の陽性率に比して有意に低かった。

BCIP/NBT にて青紫色に発色した。R4/23 に染色された FDC-リンパ球クラスターを各症例ごと10個選択し、クラスター内の全リンパ球に占める cyclin B1 および Ki-67 陽性細胞の比率 (%) を調べた。各症例ごと無作為に高倍率 (×400) 10視野を選択し、クラスターに含まれない遊離状態の全リンパ球に対する cyclin B1 および Ki-67 陽性細胞の比率を調べ、両者を比較した (Wilcoxon test)。

5. cyclin B1 による免疫電顕法

PLP 固定した扁桃組織をマイクロスライサー (DTK-1000, D.S.K.社製) にて60 μ m 厚に薄切し、ペルオキシダーゼ標識二次抗体を用いた間接法にて免疫染色を行った。その後、1.25% glutaraldehyde 固定 (30分) および 2% osmic acid 固定 (2時間) 後、エタノール脱水を経てエポン包埋し、超薄切片を作製した⁹⁾。Zeiss Electron Microscope EM109 にて観察した。

結 果

1. 2次リンパ濾胞内における細胞周期マーカーの分布

細胞内の局在についてみると、胚中心芽球および大型中心細胞において histon H3 mRNA は主に胞体に、cyclin B1 は胞体や核の周囲に、p34cdc2 は胞

体や核に陽性であった。Ki-67 は大部分の胚中心芽球や一部の大型および小型胚中心細胞の核に陽性を示した。cyclin E は胚中心芽球や胚中心細胞の胞体に陽性を示した。なお、cyclin B1 については免疫電顕的観察においても胚中心芽球の胞体内に陽性を示すことを確認した。

2次リンパ濾胞内における局在についてみると、cyclin B1 では、有意差 ($P < 0.05$) をもって暗調部 ($36.7 \pm 13.8\%$) に陽性率が高く、外層 ($22.5 \pm 9.3\%$) がこれに続いた。明調部頂部 ($19.0 \pm 7.5\%$) と明調部基部 ($19.8 \pm 8.4\%$) の間には有意な差はみられず、被殻 ($3.3 \pm 9.3\%$) の陽性率は最も低かった。また、histon H3 の mRNA, p34cdc2 は Ki-67 と同様、有意差 ($P < 0.05$) をもって暗調部に陽性率が高かったが、外層、明調部頂部と明調部基部のあいだには有意な差はみられず、被殻は最も低かった。しかし、histon H3 の mRNA では明調部頂部 ($6.6 \pm 1.5\%$) および基部 ($13.5 \pm 2.5\%$) と比較し、暗調部 ($22.0 \pm 5.7\%$) について外層 ($14.9 \pm 3.8\%$) に陽性細胞が多い傾向がみられた。外層において cyclin B1, p34cdc2 および histon H3 の mRNA に陽性を示す細胞は、暗調部同様ほとんどが胚中心芽球であった。一方、Ki-67 陽性細胞は胚中心芽球と胚中心細胞の両者に陽性を示し、暗調部 (59.0 ± 12.7

%)に最も多かったが、胚中心全体にわたって存在し(外層; $44.6 \pm 11.7\%$, 明調部頂部; $43.8 \pm 11.7\%$, 明調部基部; $39.3 \pm 12.0\%$), 被殻の陽性率($5.5 \pm 1.2\%$)は低かった。cyclin E 陽性細胞は胚中心全体にわたりほぼ均等に分布していた(図2, 3)。

2. 濾胞樹状細胞(FDC)-リンパ球クラスター内リンパ球の cyclin B1, Ki-67 陽性率

FDC-リンパ球クラスター内のリンパ球の cyclin B1 陽性率 (4.6%) は, クラスター外のリンパ球の陽性率 (27.7%) に比して有意に低かった。また FDC-リンパ球クラスター内のリンパ球の Ki-67 陽性率 (35.9%) は, クラスター外のリンパ球の陽性率 (61.5%) に比して有意に低かった (図4)。

考 察

2次リンパ濾胞におけるBリンパ球の増殖の場を調べるため、従来より Ki-67 やその他の増殖マーカーが用いられてきた⁷⁾。しかし、Ki-67 は細胞周期にあるほとんど全ての細胞に出現するとされている⁸⁾。これに対して、histon H3 mRNA は S 期にピークを示し、G2 期に消失する⁹⁾。また、cyclin B1 は mitotic cyclin のひとつであり、G2 期から M 期の細胞にのみ出現し G1 期には消失することが知られ、さらに G2 期が進むにつれ胞体から核周囲に集まり、M 期には核内へ移動するという phase ごとの局在が調べられている²⁾。このように、Ki-67 が growth fraction 反映するのに対し、S 期を標識する histon H3 の mRNA や G2 期と M 期を標識する cyclin B1 の陽性率は proliferative index と同様に細胞周期の回転の速さを反映すると考えられ、細胞増殖の指標としてより有用と考えられる。さらに、cyclin B1 においては細胞周期によって細胞内の局在が異なるため、個々の細胞がどの細胞周囲にあるかを知ることができる可能性もある。一方、p34cdc2 は、cyclin dependent kinase のひとつであり、cyclin B1 と結合して M phase promoting factor を形成し、その活性は G2 期から M 期に上昇すると考えられている。その細胞周期における局在は間期に核と細胞質の両者に存在するという報告¹⁰⁾や、間期には核のみに存在し、mitosis の間は中心体に集積するという報告¹¹⁾、さらに核周囲に集まるとする報告¹²⁾などが見られる。このように、p34cdc2 の細胞周期における細胞内局在の報告にはばらつきが見られるが、増殖因子の性格を有するという点から今回

の検討に加えた。なお、cyclin E は G1 期後期に出現し cyclin dependent kinase と結合し、S phase promoting factor となるとされている¹³⁾。

MacLennan らは 2 次リンパ濾胞を被殻、外層、明調部頂部、明調部基部、暗調部の 5 領域に分けた⁷⁾。今回我々も彼等の区分法を用いた。その結果、histon H3 の mRNA、cyclin B1 および p34cdc2 はほぼ同様の結果を得た。即ち、最も陽性率が高い部位は暗調部であり、ここがリンパ球の増殖の場であるという従来の説を支持していた。次に陽性率の高い部位は外層であった。外層は従来明調部と暗調部の外周を囲み抗原刺激を受けた被殻のリンパ球が暗調部へ移動する際の、あるいは明調部において成熟した形質芽球や記憶 B 細胞がリンパ濾胞外へ移動する際の通路であると説明されている¹⁾。実際に外層には、胚中心芽球様細胞、胚中心細胞様細胞、形質芽球等多種類の細胞が混在している。この説に従えば、リンパ球は暗調部に入る前にすでに分裂増殖を開始している可能性がある。いずれにしても、従来明確な役割の説明がなされなかった外層において、増殖しつつある相当数の胚中心芽球様の大型リンパ球の存在が認められたことは、外層の機能を考える上で重要である。cyclin B1 では、明調部頂部と基部の陽性率はどちらも暗調部や外層より低いが、20%程度の陽性率がみられた。陽性細胞は主に胚中心芽球或いは芽球様細胞であったことを考えると、明調部自体がわずかながら細胞増殖の場の性格をあわせ持つ可能性がある。また、被殻においては、いずれのマーカーの陽性率も低く、細胞増殖の場ではないと考えられた。

次に、FDC-リンパ球クラスター内にある細胞の増殖を考えて見る。明調部における FDC は B リンパ球を抱え込みクラスターを形成し、B リンパ球の分化に重要な役割を持つとされる¹³⁾。しかし、B リンパ球の増殖に関する FDC の役割は必ずしも明らかではない。FDC が B リンパ球の増殖を誘導し、FDC-リンパ球クラスター内のリンパ球は DNA を合成するという説もある¹⁵⁾¹⁶⁾。我々はこの点を、FDC-リンパ球クラスター内のリンパ球について細胞周期の観点から検討した。クラスターの分離は Lilet-Leclercq らの方法⁸⁾を一部変更し、PLP 固定したヒトの慢性扁桃炎の組織を薄切後、胚中心の細胞のみを採取¹⁷⁾して、クラスターとリンパ球を分離した。FDC のマーカーとして用いた R4/23 (DRC-1) は組織染色上で 2 次濾胞の主として明調部に強陽性を示

す。なお、採取されたクラスターは被殻のリンパ球マーカーである CD62-L に陰性で、胚中心内 B リンパ球マーカーである CD77 に陽性であった。従って、採取された細胞は、主に明調部と暗調部の細胞であると考えられる。我々の結果ではクラスター内のリンパ球がクラスター外のリンパ球より cyclin B1 の陽性率が低かった。このことはクラスター内のリンパ球の方が細胞周期の回転が遅く、分裂増殖の速度が遅いことを示唆している。なお、クラスター内のリンパ球において、Ki-67 より cyclin B1 の陽性率が低いことは、Ki-67 が細胞周期内にあるほとんどすべての細胞に存在するのに対し、cyclin B1 は G2 期および M 期の細胞のみに存在することと合致している。

以上の結果を、従来考えられてきた 2 次リンパ濾胞におけるリンパ球の動態と照らし合わせてみる。後毛細管静脈から遊走してきた B リンパ球は被殻に入り込み、休止期 B 細胞となって FDC-リンパ球クラスター内に取り込まれるとされている。ここで何らかの抗原刺激を受け細胞周期に入るが、我々の結果からは、B 細胞はクラスターを離れた後、細胞分裂を開始し、外層ですでに一部は胚中心芽球になると考えられる。分裂を経たリンパ芽球は明調部基

部へ移動し、選択を受けて FDC-リンパ球クラスターに取り込まれるか、または tingible body macrophage に貪食され则认为られている。明調部においてクラスターに取り込まれた B リンパ球に G2M 期の細胞はほとんどみられず、クラスター外の細胞に G2M 期細胞が少なからずみられたという我々の結果から、明調部へ移動した時点で分裂を終了している細胞は明調部で選択を受けるが、明調部に到達した時点で分裂中の細胞は選択されないままクラスター外に存在するという可能性がある。

今回我々は、細胞周期マーカーを用いて 2 次リンパ濾胞内の細胞増殖の局在を検討し、外層は B リンパ球増殖の場としての性格も有すること、FDC-リンパ球クラスター内のリンパ球は増殖能に乏しいことを指摘した。同時に、cyclin B1 や histon H3 mRNA などの G2-M fraction の細胞周期マーカーは増殖マーカーとしてより有用であることを確認することができた。

謝 辞

貴重な研究材料を御恵与下さいました山形大学医学部、山形市立病院済生館、県立河北病院および米沢市立病院耳鼻咽喉科の先生方に深謝いたします。

文

- 1) MacLennan ICM, Liu Y, and Johnson GD: Maturation and dispersal of B-cell clones during T cell-dependent antibody responses. *Immunol Rev.* 126: 143-161 1992
- 2) Pines J, Hunter T: Human cyclins A and B1 are differentially located in the cells and undergo cell cycle-dependent nuclear transport. *J Cell Biol* 115: 1-17 1991
- 3) Chou MY, Chang ALC, McBride J, Donoff B, Gallagher GT, and Wong DTW: A rapid method to determine proliferation patterns to normal and malignant tissues by H3 mRNA *in situ* hybridization. *Am J Pathol* 136(4): 729-733 1990
- 4) Hardie DL, Johnson GD, Khan M, MacLennan ICM: Quantitative Analysis of molecules which distinguish functional compartments within germinal centers. *Eur J Immunol* 23: 997-1004 1993
- 5) Brown DC and Gatter KC: Monoclonal antibody

献

- Ki-67: its use in histopathology. *Histopathol* 17: 497-503 1990
- 6) Hsu SM, Raine L, Fanger H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 29: 577-580 1981
- 7) MacLennan ICM, Johnson GD, Liu Y, and Gordon J: The heterogeneity of follicular reactions. *Res Immunol* 141: 253-257 1991
- 8) Lilet-Leclercq C, Radoux D, Heinen E, Kinet-Denoel C, Defraigne JO, Houben-Defresne MP, Simar LJ: Isolation of follicular dendritic cells from human tonsils and adenoids. I. Procedure and morphological characterization. *J Immunol Meth* 66: 235-244 1984
- 9) Yamakawa M, Imai Y: Complement activation in the follicular light zone of human lymphoid

- tissues. *Immunology* 76 : 378-384 1992
- 10) Bailly E, Doree M, Nurse P, Bornens M : p34cdc2 is located in both nucleus and cytoplasm; part is centrosomally associated at G2/M and enters vesicles at anaphase. *EMBO J* 8 : 3985-3995 1989
- 11) Riabowol K, Draetta G, Brizuela L, Vandre D, Beach D : The cdc2 is a nuclear protein that is essential for mitosis in mammalian cells. *Cell* 57 : 393-401 1989
- 12) Akhurst RJ, Flavin NB, Worden J, Lee MG : Intracellular localization and expression of mammalian cdc2 protein during myogenic differentiation. *Differentiation* 40 : 36-41 1989
- 13) Dulic V, Lees E, and Reed SI : Association of human cyclinE with Periodic G1-S phase protein kinase. *Science* 257 : 1958-1961 1992
- 14) Imai Y, Yamakawa M, Masuda A, Sato T, and Kasajima T : Function of the follicular dendritic cell in the germinal center of lymphoid follicles. *Histol Histopathol* 1 : 341-353 1986
- 15) Kosco MH, Pflugfelder E, and Gray D : Follicular dendritic cell-dependent adhesion and proliferation of B cells in vitro. *J Immunol* 148 : 2331-2339 1992
- 16) Burton GF, Conrad DH, Szakal AK, and Tew JG : Follicular dendritic cells and B cell costimulation. *J Immunol* 150 : 31-38 1993
- 17) Tsunoda R, Nakayama M, Heinen E, Miyake K, Suzuki K, Sugai N, and Kojima M : Emperipoiesis of lymphoid cells by human follicular dendritic cells in vitro. *Virchows Arch B cell Pathol* 62 : 69-78 1992