

粘膜免疫系统与粘膜免疫应答的诱导

张永振 徐建国

(中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所 北京 102206)

成年人的粘膜表面积约为 400m^2 , 是病原体入侵机体的主要门户。除由昆虫传播的疾病外, 大部分的病毒和细菌性病原体都是经粘膜感染机体的。最近的研究表明肠道是 SIV 感染机体后 SIV 复制和 CD4^+ 细胞消亡的主要场所^[1]。为了预防局部粘膜疾病的发生, 粘膜组织形成了严密的防御体系—粘膜免疫系统, 构成机体抵抗病原体入侵的第一道免疫屏障。粘膜表面相关的淋巴组织由一个巨大的细胞群构成, 就淋巴细胞的数量而论, 其淋巴细胞总数远远超过存在于骨髓、胸腺、脾脏以及淋巴结中的淋巴细胞数量; 粘膜表面的抗体以分泌性免疫球蛋白 A(sIgA) 为主, 而且其总量显著高于循环 IgG 的总量^[2]。由此不难看出粘膜免疫系统在疾病预防与控制中的重要作用。本文对粘膜免疫系统的细胞分子生物学基础、粘膜免疫应答的诱导及其研究进展作一综述。

一、粘膜免疫系统的组成

粘膜免疫系统主要分布在呼吸道、消化道、生殖道, 以及外分泌腺的粘膜组织, 由集合粘膜相关淋巴组织和弥散粘膜相关淋巴组织组成。集合粘膜相关淋巴组织是捕捉抗原和产生免疫效应细胞与免疫记忆细胞的主要场所。免疫效应细胞和免疫记忆细胞游走并定居到较远的粘膜组织和腺体, 构成弥散粘膜相关淋巴组织的一部分。

1. 集合粘膜淋巴组织

集合粘膜淋巴组织存在于呼吸道、消化道及生殖道的粘膜组织, 其数量和位置存在着种间差异, 个体间也由于粘膜接受抗原的时间不同存在着差异。集合粘膜淋巴组织大多单个分散于呼吸道、消化道和生殖道, 在结肠和直肠的数量最多。部分形成大的集结, 如派伊尔氏小

结、扁桃体及口腔与鼻咽中的腺体等。派伊尔氏小结是粘膜免疫系统最重要的淋巴器官, 也是最典型的集合粘膜淋巴组织。派伊尔氏小结在结构上分为三个区: 圆顶区、具有发生中心的淋巴小结区(B 细胞区)和 T 细胞依赖区。值得注意的是圆顶区上的淋巴小结节相关上皮(FAE)中有特殊的抗原捕捉细胞—M 细胞(Microfold cell), 将抗原转运给上皮下的淋巴细胞。

在集合粘膜淋巴组织, B 细胞、树突细胞以及巨噬细胞存在于淋巴小结中, 而 T 细胞主要位于淋巴小结的结间区和副区^[3]。在小结外周和圆顶区的大部分 B 细胞表达 IgM 受体, 而在生发中心 90% 以上的 B 细胞表达 IgA 受体^[4]。集合粘膜淋巴组织内的 CD4^+ 细胞主要位于上皮下的圆顶区, 但在淋巴小结的副区 CD8^+ 细胞较多^[5], CD4^+ 细胞的这一位置有利于发动免疫应答。最近的研究发现在圆顶区和淋巴小结生发中心有 CD3^+ 和 CD4^+ B 细胞, 但无 CD8^+ 细胞; 在淋巴小结的结间 T 细胞区有 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 细胞和树突细胞^[3]。

在集合粘膜淋巴组织, 呈递抗原细胞有树突细胞、巨噬细胞和 B 细胞。巨噬细胞一直被认为是粘膜免疫的主要呈递抗原细胞。在圆顶区 B 细胞和巨噬细胞较少, 而树突细胞于圆顶区最多, 且分布于整个淋巴小结^[3], 加之少量的树突细胞即可刺激强烈的 T 细胞应答^[6], 这表明树突细胞可能是粘膜免疫的主要呈递抗原细胞。

2. 弥散粘膜淋巴组织

弥散粘膜淋巴组织分布于整个粘膜组织, 包括分散在固有膜、粘膜和腺体间质中的淋巴细胞、浆细胞以及上皮内淋巴细胞(IEL)。固有膜内的淋巴细胞主要是 B 细胞和 T 细胞, 其

中40%的淋巴细胞为IgA抗体产生细胞,25%的淋巴细胞表达T细胞标志,且以CD4⁺细胞为主^[7]。来自集合粘膜淋巴组织的IgA定型B细胞,在IL-6和TGF- β 等细胞因子的作用下,最后分化为可分泌IgA的浆细胞,产生IgA抗体。固有膜是产生IgA抗体的主要场所,但在不同部位的固有膜,IgA产生细胞的数量不同。固有膜内的CD4⁺细胞表达记忆细胞标志,对抗原的刺激不增殖,但分泌淋巴因子,介导辅助功能^[8]。另外,固有膜内还含有巨噬细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及肥大细胞等。

IEL是一类独特的细胞群,在细胞介导的粘膜免疫和维持上皮的完整性上起重要作用。人和动物消化道内的大部分IEL是T细胞,且主要为CD8⁺细胞(约85%),表达 $\alpha E\beta 7$ 整合素,但不表达CD28分子^[9]。在鼻腔和呼吸道粘膜表面IEL的数量较少,但CD4⁺Th细胞的数量多于CD8⁺细胞^[10]。值得注意的是IEL中有较多的 $\gamma\delta$ T细胞。IEL有许多重要功能。 $\gamma\delta$ T细胞对粘膜免疫具有重要的作用,小鼠缺失 $\gamma\delta$ T细胞,肠道固有膜和派伊尔氏小结中的IgA产生细胞数量减少,血液与外分泌物中的IgA水平显著下降^[11]。消化道内胸腺依赖和非依赖两类IEL均表现出细胞毒活性,而且胸腺非依赖的 $\gamma\delta$ T细胞还表现出NK细胞的活性^[12]。 $\alpha\beta$ T细胞具有MHC-I介导的抗SIV和弓形虫的杀伤性细胞毒活性^[9,13]。另外,IEL还可能杀伤受损伤和受病毒感染的上皮细胞,保持上皮的完整性。

二、粘膜组织中抗原的转运

粘膜腔内的抗原主要是经M细胞转运或树突细胞捕捉后传递给集合粘膜淋巴组织中的淋巴细胞。在单层上皮粘膜部位,抗原是由M细胞转运给上皮下的淋巴细胞。在M细胞基底面短而无规则的微绒毛或微褶之间有许多微功能域,这些功能域是胞饮部位^[14]。在M细胞的基底面有内陷的袋状口袋,口袋内有淋巴细胞,这一结构缩短了抗原转运的路径^[15](图

1)。M细胞粘附抗原后,经网格蛋白包被的小窝把它们传递到位于“口袋”上方的基顶膜下的内体^[16]。在M细胞的这一部位有少量多泡状内体,无含酸性磷酸酶的结构(compartment),溶酶体也很少,使抗原在转运中不致被降解。在复层或假复层上皮粘膜部位,树突细胞犹如游动的“巡逻舰”捕捉粘附到上皮上的抗原,然后游走回到局部或集合淋巴组织,将抗原呈递给淋巴细胞。

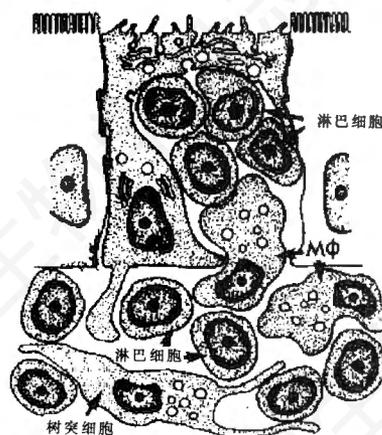


图1 肠道淋巴上皮中的M细胞^[16]

M细胞粘附和吸收粘膜腔内的抗原具有选择性。大量的病原性革兰氏阴性菌能选择性地粘附到M细胞上,如大肠杆菌、霍乱弧菌、沙门氏菌、志贺氏菌、小肠结肠耶尔森菌和空肠弯曲菌等^[17]。呼肠病毒、脊髓灰质炎病毒,以及HIV等也同样能选择性地粘附到M细胞上^[15]。但除霍乱毒素(CT)等少量蛋白质外,M细胞不能有效地转运可溶性蛋白质抗原。尽管细菌和病毒等能选择性地粘附到M细胞上,但至今还未找到M细胞基顶膜上的独特受体。另外,M细胞转运抗原的选择性,保证了对病原体发动粘膜免疫应答,但对食物和正常菌群不产生免疫应答,有利于人和动物的生长发育。

M细胞和树突细胞是病原微生物进入机体内环境的通道。M细胞转运病原体和树突细胞捕捉病原体的能力,使粘膜免疫系统能有效地对非侵袭性的病原体发动免疫应答,控制

疾病的病程和预防再次感染。然而,许多病毒和细菌性病原体(HIV、呼肠病毒、脊髓灰质炎病毒、沙门氏菌、志贺氏菌和小肠结肠耶尔森菌等)首次感染机体时,都是结合到M细胞或树突细胞上,利用M细胞的跨膜转运或树突细胞的游走进入血液,播散到机体的其他部位^[15,18]。在病毒或细菌进入粘膜系统后,尽管粘膜系统也产生了免疫应答,但病毒或细菌在粘膜免疫应答前已散播到其他部位。另外,研究发现经阴道感染的SIV的第一个靶细胞是树突细胞^[19]。

三、粘膜淋巴组织的免疫应答和IgA抗体的穿上皮转运

1. 粘膜淋巴组织的免疫应答

集合粘膜淋巴组织是产生sIgA免疫应答的主要场所。经M细胞转运的抗原或经树突细胞捕捉的抗原,由抗原呈递细胞呈递给淋巴细胞,诱导粘膜免疫应答。在圆顶区,IgM⁺B细胞、CD4⁺T细胞、树状突细胞以及巨噬细胞构成一个细胞网络,在此抗原可能被吸收、加工和呈递,激活淋巴细胞。集合粘膜淋巴组织中的T细胞、基质细胞的呈递抗原细胞及其产生的细胞因子,调节B细胞的转型和分化(图2)。

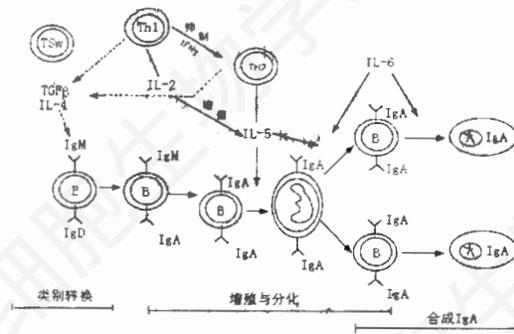


图2 T细胞与细胞因子对粘膜免疫应答的调节^[2]

免疫球蛋白类别的转换发生于集合粘膜淋巴组织。集合粘膜淋巴组织中各亚类的T细胞可以同B细胞相互作用,指导C_H基因的转

换,这种指导C_H基因转换的T细胞称为“转换”T细胞。转换T细胞有可能是CD4⁺Th细胞。由于CD4⁺Th2细胞在固有膜中的数量大于Th1^[7],以及能分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-10,以及TGF-β等,Th2可能促进IgA的免疫应答更有效。但最近的研究发现在派伊尔氏小结免疫诱导部位Th1或Th2均能诱导IgA粘膜免疫应答^[20]。

转换T细胞促进转换,但并不影响B细胞的最终分化、IgA的合成与分泌,细胞因子可能有助于B细胞的分化和定型。CD4⁺T细胞能分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12,以及TGF-β等,这些细胞因子诱导B细胞的分化和C_{Hα}基因的转换^[7,21]。从集合粘膜相关淋巴组织分离的IgA定型B细胞在体外经IL-6刺激可完成最后的分化。肠上皮细胞在TGF-β的作用下可产生IL-6。在B细胞的成熟过程中,上皮细胞和淋巴细胞相互协调,促进B细胞的成熟。活化的B细胞游走到较远的粘膜组织和腺体后,间质的微环境诱导其最后的分化和定型。

B细胞的最终分化和定型是一个复杂的过程,大致分为三个阶段:1)抗原、多克隆丝裂原和超抗原等激活幼稚静息的B细胞,使B细胞进入S期。活化过程中,伴随有MHC-II类分子和IL-5受体的表达,这一过程可能发生于集合粘膜淋巴组织的生发中心。2)在细胞和细胞因子的协同作用下,完成重链的重排。3)在较远的粘膜组织和腺体,IgA定型的B细胞分化形成为IgA浆细胞,同时浆细胞表达J链蛋白,合成与分泌多聚IgA抗体。

2. 粘膜效应分子的穿上皮转运

成年人,每天有约有3-5g的IgA被转运到粘膜表面和外分泌腺中。在粘膜和外分泌腺的间质,二聚体或多聚体IgA是由多聚免疫球蛋白受体(pIgR)主动转运到外分泌物中的(图3)。pIgR是一种糖蛋白,由5个Ig样的结构域和一个跨膜区以及100个氨基酸残基的尾巴组成^[23]。pIgR首先在上皮细胞内的粗面内质

网中合成,在高尔基体中糖化和磷酸化后到达细胞基底膜。不管有无配体,pIgR都将胞饮内化,进入内体腔形成胞转泡,进行穿细胞转运。到达基顶膜后,同细胞膜融合,pIgR的胞外区被酶解断裂,以游离的分泌片(SC)或 SC-IgA的形式释放到分泌物中。控制基底膜的靶向、胞饮和进入内体的信号同受体胞浆内的尾巴有关^[22]。研究表明 γ 干扰素、TNF- α 以及IL-4促进SC表达^[24],雌性激素对SC的调节具有组织特异性,在子宫具有上调作用,而在阴道则是下调作用^[25]。

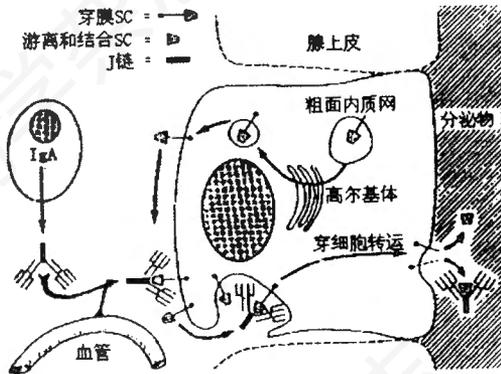


图3 IgA抗体的穿细胞转运^[22]

四、IgA的结构及其生物学功能

1. IgA的结构

sIgA是由两个或更多的IgA单体聚合而成。一个典型的sIgA分子由二个IgA单体,一条J链和一条SC构成(图4)。sIgA中所有的多肽均由免疫球蛋白基因超家族编码。J链仅有一个Ig样的结构域,而SC有5个Ig样的结构域。J链是在浆细胞分泌IgA前同IgA聚合的,SC则是IgA穿上皮转运过程中加上的^[22]。两个IgA单体的 α 链上的倒数第二半胱氨酸残基由二硫键联结酶联结到J链上的两个半胱氨酸残基。这样两个单体的Fc段相联接,Fab段的抗原结合区朝向外面,有利于结合抗原。SC

的结合使IgA更稳定,这可能是由于SC掩盖了IgA铰链区的酶裂解位点。

2. IgA的生物学功能

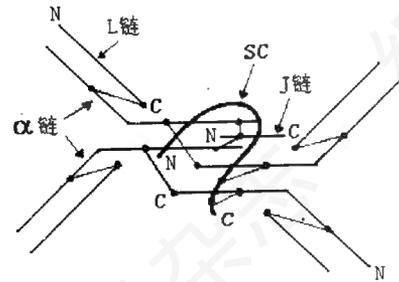


图4 二聚体IgA的结构^[2]

免疫排斥作用。粘附是微生物定居于粘膜表面和进入机体的第一步,抑制微生物粘附是粘膜免疫最主要的保护功能之一。sIgA与病毒结合后,能阻断病毒感染与进入宿主细胞^[26]。sIgA抗体能凝集大肠杆菌,抑制其粘附到上皮细胞上^[27]。sIgA与粘膜腔内的可溶性抗原、病毒和细菌等结合后,可能封闭了它们与上皮细胞、M细胞以及树突细胞上的受体相结合的分子,从而使它们不能附着在粘膜上或被粘膜吸收,避免了这些有害的物质定居于粘膜表面或进入机体内。

中和病毒。将抗仙台病毒的IgA单克隆抗体滴注于鼻腔,能阻止该病毒的感染^[28]。静脉注射的抗流感病毒IgA单克隆抗体,能被有效地转运到外分泌物中及抵抗流感病毒的侵袭^[29]。体外研究发现IgA经pIgR内在化到上皮细胞内,可以中和进入上皮细胞内的仙台病毒,阻断其在细胞内的组装或释放^[28]。Burns等^[26]利用带瘤小鼠模型发现IgA抗体能有效阻止轮状病毒的初次感染和清除慢性感染的病毒。这一研究结果也支持IgA抗体在细胞内的抗病毒机制。

中和毒素和酶等有害物质。粘膜是接触外界抗原最多的部位,尤其每天随饮食进入消化道的有害物质更多,主要有致癌物质、细菌产生的毒素和酶等。肠道中特异性IgA抗体可灭

活霍乱毒素和热不稳定肠毒素^[30]。另外,肠道中还存在着有多反应性 IgA 抗体,对清除有害物质具有重要意义。IgA 抗体中和毒素等可能是通过改变它们的构象或封闭结合位点等途径灭活其生物活性。

五、粘膜免疫应答的诱导

粘膜免疫系统是保护机体的第一道免疫屏障,而大部分的病毒和细菌性病原体是经粘膜感染机体的,因此诱导粘膜免疫应答将对包括艾滋病在内的传染性疾病的预防和治疗具有重要的意义。

1. 粘膜免疫的途径

粘膜免疫系统的区域化分布是粘膜外免疫不能有效诱导粘膜免疫应答和产生足够量 sIgA 的原因。消化道上具有丰富的集合粘膜淋巴组织,尤其是 M 细胞能有效地把抗原转运给上皮下的淋巴细胞,消化道是诱导粘膜免疫应答的有效部位。经消化道免疫可以产生良好的粘膜免疫应答,而且经消化道免疫简单方便易行,无副作用^[31]。现在口服脊髓灰质炎病毒疫苗已有效用来预防脊髓灰质炎。上呼吸道存在有气管相关淋巴组织,其结构类似于肠道上的派伊尔氏小结,而且 FAE 中有 M 细胞。蛋白质、病毒、细菌以及重组的 DNA 疫苗等经鼻腔内免疫可诱导粘膜免疫应答,同时还能诱导系统免疫的体液和细胞免疫应答^[32-33]。同消化道免疫相比,鼻腔免疫所用的抗原量少,粘膜免疫应答及抗感染的保护能力都高于消化道免疫^[31]。由于公用粘膜免疫系统的存在,无论是经消化道还是呼吸道免疫,同样可致敏相距很远的其他粘膜组织。另外,生殖道局部免疫也能诱导良好的粘膜免疫应答,是有效的粘膜免疫途径之一。

2. 粘膜免疫的抗原投递方式

消化道、呼吸道和生殖道是诱导粘膜免疫应答的有效途径,但上述的粘膜部位,尤其是肠胃道的分泌物中有许多蛋白酶及酸性环境,抗原在未被 M 细胞转运或树突细胞捕捉前,很容

易变性和被降解,从而不能诱导粘膜免疫应答。经粘膜部位免疫的抗原,结合到合适的载体上,使其能有效地被 M 细胞转运或树突细胞捕捉,可诱导粘膜免疫应答。能结合抗原形成颗粒的载体有脂质体,生物可降解的微球体等。将抗原包被到脂质体和生物可降解的微球体内,抗原性不变,口服或经鼻腔免疫可抵抗胃酸和蛋白酶的降解,能被 M 细胞转运,诱导产生良好的 IgA 和 IgG 免疫应答,保护机体免受病毒的攻击^[33,34]。利用脂质体作载体,还能减少抗原的用量。

利用 M 细胞的粘附特点及侵入并能在集合淋巴组织中增殖的细菌和病毒等作载体投递抗原,可诱导强烈的粘膜免疫应答。细菌具有较大的载体容量,是理想的粘膜疫苗载体。用沙门氏菌减毒株作载体,不但能诱导粘膜免疫应答,而且还能诱导系统免疫应答^[20]。沙门氏菌减毒株载体是至今使用最多的细菌载体。同细菌性载体一样,病毒载体也具有较大的载体容量,经粘膜免疫可诱导良好的粘膜、体液和细胞介导的免疫^[35]。但值得注意的是细菌和病毒载体本身能诱导粘膜免疫应答,sIgA 抗体可以阻断其再次进入粘膜组织,因此不能重复使用同一细菌或病毒载体携带外来同一抗原或不同抗原进行多次免疫。另外,将抗原基因克隆到质粒上,以质粒作载体,结合 CT 或脂质体等免疫佐剂,经鼻腔免疫也可诱导粘膜免疫应答^[33]。

3. 粘膜免疫的佐剂

CT 是目前研究最多最有效的粘膜免疫佐剂。M 细胞上有 CT 的受体(GM1)。CT 能提高蛋白质、病毒和细菌的粘膜免疫原性,诱导粘膜免疫应答;对同一抗原,加 CT 后不但使抗原的用量降低 10 倍,而且抗病毒感染的能力也显著提高^[31]。CT 的佐剂性与其能选择性地促进 B7.2 的表达有关^[36]。CTB 也具有粘膜佐剂性。因此 CT 作为潜在的人粘膜免疫佐剂引起科学家的注意。除 CT 可作为粘膜免疫佐剂外,热不稳定肠毒素、脂质体、细菌脂多糖、脂质

A 以及免疫增强复合体等也可用作粘膜免疫佐剂。

摘 要

粘膜免疫系统是机体抵抗病原体入侵的第一道免疫屏障。同机体的系统免疫相比,粘膜免疫系统的淋巴细胞总数远远超过存在于骨髓、胸腺、脾脏以及淋巴结中的淋巴细胞数量,粘膜表面分泌性免疫球蛋白 A(sIgA) 的量显著高于循环 IgG 的总量,而且粘膜分泌物中的抗体以 IgA 抗体为主。由于粘膜免疫系统的区域性分布,诱导系统免疫的免疫途径和免疫佐剂不能诱导粘膜免疫应答。经消化道、呼吸道和生殖道免疫可有效地诱导粘膜免疫应答。霍乱毒素是良好的粘膜免疫佐剂,能有效地诱导粘膜免疫应答。粘膜免疫的上述特点可能是某些疫苗经系统免疫后,尽管能诱导血液中产生高滴度的 IgG 抗体,但不能预防疾病的原因。

参 考 文 献

- [1] Veazey RS, De Maria M, Chalifoux LV, et al, 1998, *Science*, **280**:427 - 431.
- [2] Mestecky J and McGhee JR, 1993, In: *Local Immunity in Reproductive Tract Tissues*. eds. by Griffin DD and Johnson. DM. , Oxford University Press. Dehi. , p:53 - 72.
- [3] Kelsall BL and Strober W, 1996, *J. Exp. Med.* , **183**:237 - 247.
- [4] McGhee JR, Mestecky J, Elson CO, et al. , 1989, *J. Chin. Immunol.* , **9**:175 - 199.
- [5] Emak TH, Steger HJ, and Pappo J, 1990, *Immunology*, **71**:530 - 537.
- [6] Banchereau J and Steinman RM, 1998, *Nature* , **392**:245 - 252.
- [7] Taguchi T, McGhee JR, Coffman RL, et al. , 1990, *J. Immunol.* , **145**:68 - 77.
- [8] Kanof ME, Strober W, Fiocchi C, et al. , 1988, *J. Immunol.* , **141**:3029 - 3036.
- [9] Couedel-Courteille A, Grand RL, Tulliez M, et al. , 1997, *J. Virol.* , **71**:1052 - 1057.
- [10] Van Der Brugge Gamelkoom GJ, Van De Ende M, Sminia T. 1986, *Cell Tissue Res*, **245**:439 - 444.
- [11] Fujihashi K, McGhee JR, Kweon MN. et al. , 1996, *J. Exp. Med.* , **183**:1929 - 1935.
- [12] Guy-Grund D, Guenod-Jabri B, Malassis-Seris M, et al. , 1996, *Eur. J. Immunol.* , **26**:2248 - 2256.
- [13] Buzoni-Gatel D, Lepage AC, Dimier-Poisson IH, et al. , 1997, *J. Immunol.* , **158**:5883 - 5889.
- [14] Kraehenbuhl JP and Neutra MR, 1992, *Physiological Reviews* , **72**:853 - 879.
- [15] Neutra MR, Frey A, Kraehenbuhl JP, 1996, *Cell* , **86**:345 - 348.
- [16] Neutra MR, Pringault E, Krathenbuhl JP, 1996, *Annu. Rev. Immunol.* , **14**:275 - 300.
- [17] Jensen VB, Hartly JT, Jones BD, 1998, *Infect. Immun.* , **66**:3758 - 3766.
- [18] Jones BD, Ghorri N, Falkow S, 1994, *J. Exp. Med.* , **180**:15 - 23.
- [19] Spira AI, Max PA, Patterson BK, et al. , 1996, *J. Exp. Med.* , **183**:215 - 225.
- [20] Van Cott JL, Staats HF, Pascual DW, et al. , 1996, *J. Immunol.* , **156**:1504 - 1514.
- [21] Boyaka PN, Marinaro M, Jackson RJ, et al. , 1999, *J. Immunol.* , **162**:122 - 128.
- [22] Brandtzaeg P, Christiansen E, Muller F, et al. , 1993, In: *Local Immunity in Reproductive Tract Tissues*. eds. by Griffin DD and Johnson DM. , Oxford University Press. Dehi. p:97 - 130.
- [23] Mostov KE, 1994, *Annu. Rev. Immunol.* , **12**: 63 - 84.
- [24] Piskurich JF, France JA, Tamer CM, et al. , 1993, *Mol. Immunol.* , **30**:413 - 421.
- [25] Kaushic C, Frauendorf E, Wira CR, 1997, *Biol. Reprod.* , **57**:958 - 966.
- [26] Burns JW, Siadat-Pajouh M, Krishnaney AA, et al. , 1996, *Science* , **272**:104 - 107.
- [27] Wold A, Mestecky M, Kobata A, et al. , 1990, *Infect. Immun.* , **58**:3073 - 3077.
- [28] Mazanec MB, Kaetzel CS, Lamm ME, et al. , 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**:6901 - 6905.
- [29] Renegar PA and Small Jr. PA, 1991, *J. Immunol.* , **146**:1972 - 1978.
- [30] Smith, DJ, Taubman, MA, Ebersole JL, 1985, *Clin. Exp. Immunol.* , **61**:416 - 424.
- [31] O'Neal CM, Crawford SE, Estes MK, 1997, *J. Virol.* , **71**:8707 - 8717.
- [32] Staats HF, Nichols WG, Palker TJ, et al. , 1996, *J. Immunol.* , **157**:462 - 472.
- [33] Okada E, Sasaki S, Ishii N, et al. , 1997, *J. Immunol.* , **159**:3638 - 3647.
- [34] Periwal SB, Speaker TJ, Cebra JJ. 1997, *J. Virol.* , **71**:2844 - 2850.
- [35] Caley IJ, Betts MR, Irlbeck DM, 1997, *J. Virol.* , **71**:3031 - 3038.
- [36] Cong Y, Weaver TW, Elson CO, 1997, *J. Immunol.* , **159**:5301 - 5308.