



中枢记忆性 T 细胞和效应记忆性 T 细胞

Central Memory T Cells and Effector Memory T Cells

徐 林/XU Lin,熊思东/XIONG Si-dong

复旦大学免疫生物研究所,上海医学院免疫学系,上海 200032

Institute for Immunobiology and Department of Immunology, Fudan University, Shanghai 200032, China

[摘要] 免疫记忆是适应性免疫应答的重要特征,其细胞学基础的阐明是疫苗开发和疾病预防的关键。近年来的研究表明,记忆性 T 细胞可以被进一步划分为中枢记忆性 T 细胞和外周记忆性 T 细胞 2 个亚群,它们的分布和功能迥异,在生物学特性上也不尽相同。二者关系的深入探讨对于免疫记忆的认识和疾病防治均具有重大的理论和实践意义。

[关键词] 免疫记忆;记忆性 T 细胞;免疫分子

[中图分类号] R392.11

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2006)12-0020-03

Abstract: Immunological memory is an important characteristic of adaptive immune response and elucidation of its cellular basis is critical for vaccine exploration and disease prevention. Recent studies have shown that memory T cells could be divided into central memory T cells and effector memory T cells, which were different in distribution, function and biological characteristics. Further investigations on their relationship may contribute to our understanding of immunological memory and the clinical therapy of tumor.

Key Words: immunological memory; memory T cells; immune molecules

CLC number: R392.11

Document code: A

Article ID: 1000-7857(2006)12-0020-03

1 引言

当前,结核病、HIV 等多种传染病广泛传播的潜在危险使得人们再次认识到疫苗开发研制的重要性。因此,作为疫苗开发研制基础的免疫记忆及其机制的研究也就越

来越受到人们的关注。现有的研究显示,在适应性免疫应答过程中,特别是在免疫效应的后期,大部分效应性 T、B 细胞发生凋亡,其中一部分分化为抗原特异的记忆细胞保存下来,在抗原的再次刺激下快速增

殖,为机体提供免疫记忆保护。T 细胞在体液免疫应答和细胞免疫应答中所起的重要作用及其高度的异质性,使得人们对其的关注远远大于 B 细胞,而对记忆性 T 细胞产生和维持机制的研究也必将有力地推动

收稿日期:2006-08-18

基金资助:上海市卫生局领军人才计划资助项目(LJ06011)

作者简介:徐 林,男,上海市医学院路 138 号复旦大学免疫生物研究所、上海医学院免疫学系,博士生,主要从事肿瘤免疫方面的研究;E-mail: xulinzhouya@163.com

熊思东(通讯作者),男,上海市医学院路 138 号复旦大学免疫生物研究所、上海医学院免疫学系,教授,主要从事新型疫苗的分

子设计方面的研究;E-mail: sidxiong@shmu.edu.cn

[27] ZHU SHUGUANG, XU ANSHI, HONG GUO, et al. Quantum memory for photonic packets [J]. J Korean Phys Soc, 2003,43: 1015-1019.

[28] ZHU SHUGUANG, XU ANSHI, YU ZHANG, et al. Reversible storage of multiple light pulses in the EIT atomic medium [J]. Chin Opt Lett, 2003,1: 680-682.

[29] FENG XIAO, GUO HONG, LI LUMING, et al. Enhanced effects of subluminal and superluminal propagation [J]. Phys Lett, 2004,A 327: 15-20.

[30] LI LUMING, PENG XIANG, LIU CHENG, et al. The transition time induced narrow linewidth of electromagnetically induced transparency in caesium vapour[J]. J Phys

B: Atomic, Molecular and Optical Physics. 2004, 37:1873-1878.

[31] LI LUMING, GUO HONG, FENG XIAO, et al. The control of light in a M-type five-level atomic system [J]. J Opt Soc Am, 2005,B 22:1309-1313 .

[32] LI LUMING, GUO HONG, FENG XIAO,et al. The control of superluminal group velocity in a system equivalent to the Y-type four-level atomic system [J]. Phys. Lett, 2005,A 334: 214-219.

[33] TANG HUA, GUO HONG. The optical properties of a V-type atomic medium driven by an additional field [J]. Phys Lett, 2006,A 357: 92.

[34] LI LUMING, PENG XIANG, LIU CHENG,

et al. Deceleration and storage of light pulse in cesium vapor[J]. J Opt B : Semi-classical Quantum Opt, 2005,7:39-42.

[35] DUAN L -M, LUKIN M D, CIRAC J I., et al.Long-distance quantum communication with atomic ensembles and linear optics [J]. Nature, 2001,414: 413.

[36] MATSUKEVICH D N, KUZMICH A. Quantum state transfer between matter and light[J]. Science 2004, 306: 663.

[37] CHANELIÈRE T, MATSUKEVICH D N, JENKINS S D, et al. Storage and retrieval of single photons transmitted between remote quantum memories [J]. Nature, 2005,438: 833

(责任编辑 胡春华)



疾病的免疫防治。近年来的研究进一步显示,记忆性T细胞还可以被划分为中枢记忆性T细胞(TCM)和效应记忆性T细胞(TEM)2个功能迥异的亚群,这深化了人们对免疫记忆的理解。这2个功能亚群不但参与了免疫细胞库的维持,而且在免疫应答中均发挥了重要作用^[1-3]。

2 TEM 和 TCM 的分类

近来大量的研究使人们相信,至少人类记忆性T细胞可以根据2个标准来划分为中枢记忆性T细胞(TCM)和效应记忆性T细胞(TEM)2个功能亚群,一是是否具有快速的效应功能;二是表达相应的归巢受体,从而定位于次级淋巴器官或非淋巴组织。TCM组成性表达CCR7和CD62L,这与初始T细胞相似;而TEM却丢失了CCR7,主要表达向炎症部位迁移的趋化因子,并且CD62L的表达也是异质的。动物模型实验结果显示,TEM介导了保护性记忆,其迁移到外周炎症部位并发挥效应功能;而反应性记忆则由TCM发挥,其归巢到次级淋巴器官的T细胞区,几乎没有效应功能,但能稳定地增殖并在抗原刺激下分化为效应细胞。与天然的T细胞相比,TCM对抗原刺激高度敏感,对共刺激信号的依赖减弱,并上调表达了CD40L,可对DC和B细胞有更有效的刺激反馈。在TCR信号传导后,TCM主要产生IL-2,但增殖后,它们分化为效应细胞并产生大量的IFN- γ 或IL-4。和TCM相比,TEM能快速地执行效应功能,如CD8⁺TEM就带有大量的颗粒酶。在抗原的刺激下,CD4⁺TEM和CD8⁺TEM都能快速产生IFN- γ 、IL-4和IL-5等。一些表达CD45RA的CD8⁺TEM还带有大量的穿孔素。

在外周血中,TCM和TEM在CD4⁺和CD8⁺中的相对比例是变化的。TCM主要在CD4亚群,TEM主要在CD8亚群,但在组织中,TCM和TEM显示了不同的分布模式。TCM主要分布在淋巴结和扁桃体,而TEM主要分布在肺、肝和肠。在接触过抗原的个体,抗原特异的CD4⁺T细胞可在抗原刺激10年后检测出TCM和TEM,对CD8⁺T细胞亚群也一样,但二者的比例也是高度变化的。如对HIV特异的T细胞主要是TEM(CD45RA⁺CCR7⁻),然而对CMV特异的T细胞是TCM(CCR7⁺CD45RA⁺)。在小鼠模型中也已证实,在免疫数月后,CD4⁺记忆性T亚群里能检测到2群细胞的存在,TCM分布在淋巴结,分泌IL-2;TEM分布在非淋巴组织,产生IFN- γ 。同样,对CD8⁺T细胞亚群而言,分布在非淋巴组织中的在体外具有直接的杀伤活性,分布在脾的却没有。

3 TCM 和 TEM 的形成

在TCM和TEM的分化形成过程中,DNA的修饰十分重要,但这种修饰的具体机制不明,可能与局部微环境有关。现已有文献报道,循环中的CCR5⁺和CRTh2⁺TEM显示出了与体外培养的Th1和Th2相似的组氨酸甲基化模式和水平。而TCM则与天然T细胞相似。这种基因修饰状况的不同,在很大程度上决定了相关转录因子的水平,但这是可调节的。例如在Th2条件下,CCR5⁺Th1细胞可以上调GATA-3的表达,并且获得IL-4的去甲基化;同样,在IL-12的刺激下,CRTh2⁺细胞也能上调T-bet的表达并获得分泌IFN- γ 的能力^[5]。这些结果与淋巴细胞转输T-bet和GATA-3后能诱导IFN- γ 和IL-4分泌是一致的^[4-5]。另外,其他一些免疫分子和细胞对该过程也很重要,比如DC和OX40-OX40L的相互作用等^[6]。

对TCR受体库的分析有利于探讨TCM和TEM之间的关系。人们用CD62L去区分CD45RO⁺的CD8⁺T细胞,分为TCM和TEM2群,对6个流感病毒特异T细胞克隆的分析显示有2个克隆是被TCM和TEM共享的;而另外4个克隆是在TCM,9个月后再次检测得到了相似的结果。这表明相似的克隆扩增可以在TCM和TEM中进行,也就是TCM可以在一定程度上分化成为TEM。Huster等^[7]也证实,CD8⁺TCM可以分化为TEM和短期的效应T细胞,而TEM却只能分化为短期的效应T细胞。但在流感病毒感染模型中人们并未发现CD8⁺T细胞库里有证据显示CD62L⁺可以向CD62L⁻转化,反之亦然。Sallusto等^[8]却发现,TEM细胞在活化

后下调表达CCR1、CCR2和CCR6等,而上调表达CCR7,这有利于记忆T细胞向引流淋巴结的迁移与定位。这是否与各研究选择的模型不同有关还不清楚,还需要更多的实验研究来阐明TCM和TEM之间的关系。

4 TCM 和 TEM 的异质性

进一步的研究显示,TCM和TEM也是异质的。大部分TCM表达CCR7和CD62,这与它们归巢到淋巴结有关。还有一部分循环中的TCM却表达CXCR5(配体CXCL13主要由滤泡B细胞区产生),定位于扁桃体滤泡中,自身没有极化,表达CD40L和ICOS,对B细胞提供有效的辅助刺激功能,在抗原刺激活化后高表达IL-2和IL-10。

人TEM也可以进一步划分为Th1、Th2和CTL3个亚群。趋化因子的表达情况可以作为区分Th1和Th2的标志。CCR5和CXCR6可以区分Th1和CTL,而CCR3和CRTh2可以定义为Th2细胞。CXCR3和CCR4也表达在Th1和Th2上。功能性趋化因子受体表达的不同决定了TEM和TCM在体内分布和功能的差异。比如CLA和CCR4的表达是参与皮肤的T细胞归巢;而 α 4 β 7和CCR9的表达则与肠T细胞归巢有关。另外,一些皮肤和肠道归巢的TEM细胞也表达CCR7,提示它们还可以归巢到引流淋巴结或非淋巴组织。图1显示了记忆细胞不同亚群主要膜分子表达的异同性。

5 TCM 和 TEM 对抗原刺激的反应性

在体外刺激条件下,记忆性T细胞

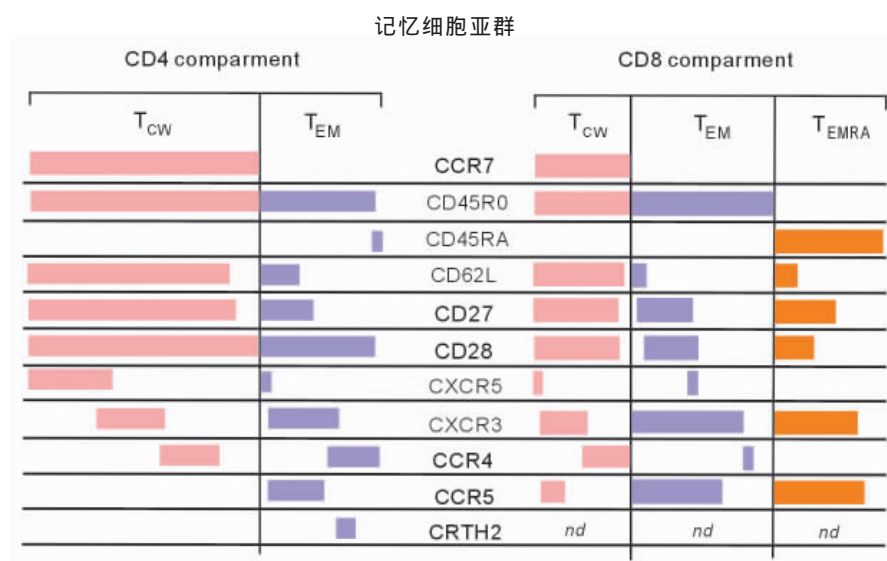


图1 记忆细胞亚群膜分子的表达情况

注:长度代表表达的比例。

Fig. 1 Expression pattern of membrane molecules on memory T cells

表现出很低的刺激阈和很强的增殖能力。TCM 和 TEM 都对抗原刺激表现出高度的敏感性,但 TCM 大于 TEM。这与端粒的长度和凋亡的概率增加有关。但这是可以补偿的,如活化后端粒酶的活性增加和抗凋亡分子的上调等就可以很好地调节记忆性 T 细胞的增殖。克隆水平的分析显示,TCM 在体外刺激条件下表现出了分化能力上的异质性^[8]。一些细胞可以在 IL-4 或 IL-12 存在的条件下被诱导分化为 Th1 和 Th2 型细胞;而另外一些细胞可以自发分化为 IL-4 和 IFN- γ 产生细胞,甚至在没有促进极化的细胞因子刺激下。因此,有文献认为,这是一种前 Th1 和前 Th2 细胞,并可用 CXCR3 和 CCR4 将其鉴定开来^[9],其在体内的作用和意义不清楚,推测可能与再次暴露的抗原有关。但当在中性刺激条件下,TEM 却保持它的 Th1 或 Th2 表型。至少在细胞因子基因表达谱上有研究给予了证实^[5]。然而,在一些极化条件下,TEM 也可以获得新的分泌表型,如主要产生 IFN- γ 的 Th1-TEM 也可以分泌较高的 IL-4;同样主要产生 IL-4 的 Th2-TEM 也可以分泌较高的 IFN- γ 。但人们发现在小鼠却不是这样的,具体原因不明,可能与人体复杂的回忆反应有关。在体内,已有的研究认为,TCM 在次级淋巴器官能够被成熟 DC 刺激;而 TEM 可以在外周被非专职 APC 刺激,并且并不需要太紧密成熟的细胞与细胞间的接触^[10-11],这可能是 TCM 和 TEM 获得抗原刺激的主要方式。

6 TCM 和 TEM 对自稳增生性细胞因子的反应性

记忆细胞在没有抗原刺激条件下,是维持低更新率的。体内的大量研究表明,由多种细胞产生的细胞因子如 IL-7 和 IL-15 对于记忆 T 细胞的自稳性增殖非常重要^[12-14]。研究显示,记忆 T 细胞的自稳性增殖是依赖 γ C 链细胞因子信号途径的,而非 TCR 依赖途径。Bianchi 等^[15]进一步发现,c-Myc 是自稳信号传递的重要下游分子。

最近的研究表明,TCM 在自稳性细胞因子的作用下,能进一步分化为效应细胞。在 IL-7 和 IL-15 的刺激下,CXCR3⁺TCM 能分化为 Th1 细胞,而 CCR4⁺TCM 分化为 Th2 细胞;在相似的刺激条件下 CD8⁺TCM 可以分化为 CD45RA⁺和 CD45RA⁻2 群 CTL 细胞。研究者们已利用 IL-15 有效地诱导了记忆 CD8⁺T 细胞介导的免疫应答^[2,16],并且发现其他功能分子也参与该过程^[17]。另外人们还发现与 TCM 不同的是 TEM-RA 的分化并不需要抗原驱动。

7 小结

免疫记忆作为一种重要的生命现象,其细胞学基础、发生和维持的机制至今不明。记忆 T 细胞两大功能亚群 TCM 和 TEM 的迥异也显示了免疫记忆机制的高度复杂性^[18]。而其他免疫细胞与记忆 T 细胞的关系也值得重视,如 Titanji 等^[19]的研究显示在 HIV 感染患者 B 细胞的数量与 CD4⁺记忆 T 细胞的维持相关。总之,对 TCM 和 TEM 的分化、膜分子表达、分布、功能和维持机制的深入探讨,必将有力地促进人们对免疫记忆现象和机制的理解,并对临床免疫防治提供帮助和理论指导。

参考文献 (References)

- [1] ZHANG Y, JOE G, HEXNER E, et al. Host-reactive CD8⁺ memory stem cells in graft-versus-host diseases[J]. *Nat Med*, 2005,11(12):1299-1305.
- [2] HUSTER K M, KOFFLER M, STEMBERGER C, et al. Unidirectional development of CD8⁺ central memory T cells into protective *Listeria*-specific effector memory T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2006,36(6):1453-1464.
- [3] TENA J G, MANZANO L, LEAL J C, et al. Distinctive pattern of cytokine production and adhesion molecule expression in peripheral blood memory CD4⁺ T cells from patients with active crohn's disease [J]. *J Clin Immunol*, 2006,26(3): 233-242.
- [4] INTLEKOFER A M, TAKEMOTO N, WHERRY E J, et al. Effector and memory CD8⁺ T cell fate coupled by T-bet and eomesodermin [J]. *Nat Immunol*, 2005,6(12):1236-1244.
- [5] AFKARIAN M, SEDY J R, YANG J, et al. T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naive CD4⁺ T cells[J]. *Nat Immunol*, 2002,3(6): 549-557.
- [6] SOROOSH P, INE S, SUGAMURA K, et al. OX40-OX40 ligand interaction through T cell-T cell contact contributes to CD4 T cell longevity[J]. *J Immunol*, 2006,176(10): 5975-5987.
- [7] SALLUSTO F, KREMMER E, PALERMO B, et al. Switch in chemokine receptor expression upon TCR stimulation reveals novel homing potential for recently activated T cells [J]. *Eur J Immunol*, 1999,29(6): 2037-2045.
- [8] GEGINAT J, LANZAVECCHIA A, SALLUSTO F. Proliferation and differentiation potential of human CD8⁺ memory T cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines [J]. *Blood*, 2003,101(11):4260-4266.

- [9] MESSI M, GIACCHETTO I, NAGATA K. Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human T(H)1 and T(H)2 lymphocytes[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(1):78-86.
- [10] GUNZER M, SCHAFER A, BORGMANN S, et al. Antigen presentation in extracellular matrix: interactions of T cells with dendritic cells are dynamic, short lived, and sequential [J]. *Immunity*, 2000,13(3): 323-332.
- [11] HARRIS N L, WATT V, RONCHESE F, et al. Differential T cell function and fate in lymph node and nonlymphoid tissues[J]. *J Exp Med*, 2002,195(3): 317-326.
- [12] BRADLEY L M, HAYNES L, SWAIN S L. IL-7: maintaining T-cell memory and achieving homeostasis [J]. *Trends Immunol*, 2005, 26(3):172-176.
- [13] MELCHIONDA F, FRY T J, MILLIRON M J, et al. Adjuvant IL-7 or IL-15 overcomes immunodominance and improves survival of the CD8⁺ memory cell pool[J]. *J Clin Invest*, 2005,115(5):1177-1187.
- [14] WANG L X, LI R, YANG G, et al. Interleukin-7-dependent expansion and persistence of melanoma-specific T cells in lymphodepleted mice lead to tumor regression and editing [J]. *Cancer Res*, 2005,65(22):10569-10577.
- [15] BIANCHI T, GASSER S, TRUMPP A, et al. c-Myc acts downstream of IL-15 in the regulation of memory CD8 T-cell homeostasis[J]. *Blood*, 2006,107(10):3992-3999.
- [16] KUTZLER M A, ROBINSON T M, CHATTERGOON M A, et al. Coimmunization with an optimized IL-15 plasmid results in enhanced function and longevity of CD8 T cells that are partially independent of CD4 T cell help[J]. *J Immunol*, 2005,175(1):112-123.
- [17] PULLE G, VIDIRC M, WATTS T H. IL-15-dependent induction of 4-1BB promotes antigen-independent CD8 memory T cell survival [J]. *J Immunol*, 2006,176(5): 2739-2748.
- [18] SALLUSTO F, GEGINAT J, LANZAVECCHIA A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22:745-763.
- [19] TITANJI K, De MILITO A, CAGIGI A, et al. Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serological memory during HIV-1 infection [J]. *Blood*, 2006,108(5):1580-1587.

(责任编辑 王 芷)