

文章编号: 1004-0374(2013)01-0028-08

## IL-17<sup>+</sup>γδT细胞与疾病关联性的研究进展

周晓薇<sup>1</sup>, 胡朝英<sup>2</sup>, 张冬青<sup>1\*</sup>

(1 上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025; 2 上海市徐汇区中心医院, 上海 200031)

**摘要:** γδT 细胞是一群异质细胞, 人和小鼠不同组织部位的 γδT 细胞亚群表型多变、功能丰富。γδT 细胞经过胸腺选择, 形成 IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞、IFN-γ<sup>+</sup>γδT 细胞或 IL-4<sup>+</sup>γδT 细胞, 它的分化受到很多因素的调控。γδT 细胞是炎症介质 IL-17 的重要来源, IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞可以参与多种疾病的诱发和发展, 如过敏、自身免疫性疾病, 甚至恶性肿瘤。此外, 它们也在宿主防御中发挥保护作用, 防治传染病和诱导细胞毒性 T 淋巴细胞对癌症的反应。就 IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞的发育、分化和调节机制以及在各种疾病中的作用进行综述。

**关键词:** γδT 细胞; IL-17; 分化; 感染; 自身免疫性疾病; 肿瘤

**中图分类号:** R392.11      **文献标志码:** A

## Research progress of IL-17 producing-γδT cell in disease

ZHOU Xiao-Wei<sup>1</sup>, HU Chao-Ying<sup>2</sup>, ZHANG Dong-Qing<sup>1\*</sup>

(1 Shanghai Institute of Immunology, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200025, China;

2 Central Hospital of Xuhui District, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** γδT cells are a group of cells of high heterology, which can be divided into several phenotypic and functional categories. Through an unique thymic selection, γδT cells differentiate into IL-17<sup>+</sup>γδT cells, IFN-γ<sup>+</sup>γδT cells or IL-4<sup>+</sup>γδT cells, which is influenced by many factors. γδT is a source of IL-17, which is an important mediator of inflammation. IL-17<sup>+</sup>γδT cells participate in a variety of diseases, such as allergies, autoimmune disease and malignant tumor. In addition, they also play a protective role in host defense, promoting the response of CTLs to cancer. This paper reviewed IL-17<sup>+</sup>γδT cell development, differentiation and regulation mechanism as well as its roles in various diseases.

**Key words:** γδT cell; IL-17; differentiation; infection; autoimmune disease; tumor

Th17 细胞是一种以分泌促炎因子 IL-17 为特征的新型效应性 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 与多种自身免疫性疾病相关, 可介导胞外防御反应、抗肿瘤和移植排斥等病理生理过程, 是近几年免疫学的研究热点<sup>[1]</sup>。但是 Th17 细胞并不能解释压力应答和宿主防御中起重要作用的由 IL-17 调节的早期免疫应答。上皮细胞受损或模式识别受体激活的几小时后, IL-17 调节的免疫途径就被诱导, 然而这么短时间内还来不及激活 Th17 细胞<sup>[2]</sup>。此外, 重组活化基因 (RAG) 不足的小鼠能被 IL-23 诱导表达 IL-17, 由于 RAG 缺乏时, T 和 B 细胞表达都会不足, 这就意味着存在固有免疫细胞能快速产生 IL-17, 参与免疫反应。近些年关于自身免疫疾病和感染的研究, 发现固有

免疫细胞如 γδT 细胞、CD3<sup>+</sup>iNKT 细胞、LTi 样细胞、NK 细胞、骨髓细胞都能产生 IL-17, γδT 是重要的产生 IL-17 的固有细胞<sup>[1]</sup>。

γδT 细胞是一群异质细胞, 能迅速识别 TCR 信号和模式识别受体信号作出应答, 因此将 γδT 细胞归为固有免疫细胞, 然而它又有部分记忆性免疫及适应性免疫反应的特征, 所以 γδT 细胞被认为是

收稿日期: 2012-06-04; 修回日期: 2012-07-11

基金项目: 上海市科委重点项目(10JC1408500); 上海市科委重点学科(外科学)开放课题(S30204-K01); 上海市免疫学研究所项目(08-A04)

\*通信作者: E-mail: dqzhang1333@yahoo.com.cn

适应性免疫和固有免疫的桥梁。外周血中γδT细胞约占核细胞的1%~10%,而在组织,特别是上皮层内含量很丰富,并且是IL-17的一个重要来源,Umamura等<sup>[3]</sup>研究结核鼠模型时发现,由γδT细胞产生的IL-17占总量的60%~70%,且IL-17<sup>+</sup>γδT细胞占γδT细胞总数的45%;同样,大肠杆菌感染后,小鼠体内IL-17也主要由γδT产生,用抗体中和γδT细胞后,IL-17产量明显下降<sup>[4]</sup>。这都表明γδT细胞能大量产生IL-17,参与疾病进程。γδT细胞可以根据(TCR) $\gamma$ 链和 $\delta$ 链的不同组合分为不同亚群,目前关于人源和鼠源γδT细胞的分类和功能研究越来越多。研究发现,γδT细胞亚群间生物特性各异,功能广泛,可以分泌多种细胞因子,影响T、B细胞反应、提呈抗原等,在感染、过敏反应、自身免疫性疾病,甚至恶性肿瘤的发生发展过程中都有参与,也在宿主防御中发挥一定的保护作用。本文就γδT细胞在胸腺的发育,γδT细胞的亚型分类、功能多样性,IL-17<sup>+</sup>γδT的分化调节机制以及在各种疾病中的作用作一综述。

## 1 γδT细胞在胸腺的发育

γδT细胞和 $\alpha\beta$ T细胞都是在胸腺内由双阴性细胞DN(CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>)发育而来,γδTCR异二聚体产生的强TCR信号会阻止DN细胞向CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>细胞(DP)转化,从而驱动DN细胞向γδT分化;pre-TCR前体产生的弱TCR信号和强Notch信号会促进DN细胞转化为DP细胞,进而向 $\alpha\beta$ T分化<sup>[5]</sup>,一些在TCR重排和TCR信号同时期发生的因素也会影响分化方向,所以表达Sox13CD44的CD44<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>DN2,倾向于向γδ家系发展,而表达CD44<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>DN3则倾向于向 $\alpha\beta$ 家系发展。所以,只有合适的DN亚群成功重排TCR $\gamma\delta$ 并提供强的TCR信号才向γδT发育<sup>[6]</sup>。

有关小鼠的研究发现,CD24<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>γδT细胞是最早期的TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup>胸腺前体细胞,其表达较少的TCR $\gamma\delta$ ,有很强的增殖能力。随着TCR $\gamma\delta$ 信号启动,细胞表面CD25下调且TCR $\gamma\delta$ 上调,从而发展为CD24<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>γδT细胞,这种细胞被认为可能是一系列不同的CD24<sup>+</sup>TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup>成熟胸腺细胞的共同前体,可进一步发育为IL-17A<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>γδT、IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>γδT或IL-4<sup>+</sup>γδT细胞<sup>[7]</sup>,由一个独特的胸腺选择进程决定。胸腺选择对γδT细胞的TCR特异性影响很小,但其可以部分决定γδT细胞功能亚群的分化。由于γδT在胸腺的发育可以不依赖配

体诱导的TCR信号,而是由TCR $\gamma\delta$ 寡聚化提供其所需信号,因而就存在大部分外周γδT细胞在胸腺发育和外周时都没有接触到抗原,由V(D)J重排形成抗原特异性,胸腺选择对这部分细胞特异性的影响很小。研究发现刚离开胸腺的成熟γδT细胞带有接触过抗原的T细胞的标志,因此可能并不存在初始γδT细胞,表明其分化成为特殊的效应亚群的能力可能在胸腺就已经被确定<sup>[8]</sup>。进一步研究发现,对于没受到外来抗原刺激的胚胎期γδT细胞,胸腺环境诱导其产生IL-17;而暴露在抗原中的γδT细胞倾向于产生IFN- $\gamma$ ,与抗原接触后反应剧烈的γδT细胞分泌IL-4,过强的TCR信号则会诱导细胞死亡<sup>[9-10]</sup>。此外,研究γδT细胞表面分子CD27对分化的影响,发现胎儿胸腺CD27<sup>+</sup>γδT细胞表达编码T-bet的*Tbx21*,从而促进产生IFN- $\gamma$ ;CD27<sup>+</sup>γδT细胞则组织性表达ROR $\gamma$ t和RUNX1,促进产生IL-17。由于CD27的配体CD70在胸腺上皮细胞组成性表达,所以CD27<sup>+</sup>γδT细胞经胸腺发育后预活化产生IFN- $\gamma$ <sup>[11]</sup>。这也解释了为什么健康人外周血中50%~80%的V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T细胞分泌IFN- $\gamma$ ,而只有<1%的细胞分泌IL-17。但一些患者体内分泌IL-17的γδT明显增加,如脑膜炎患者体内IL-17<sup>+</sup>V $\gamma$ 9V $\delta$ 2γδT细胞富集<sup>[12]</sup>,这是感染导致功能重排引起的还是γδT细胞功能存在较大可塑性,还需进一步验证。一般认为稳定表达CD27的γδT细胞,在胚胎期接触到胸腺上皮细胞表达的Skint-1或受到TCR信号刺激,其倾向于表达转录因子Egr3、NFAT、NF- $\kappa$ B、T-bet,并分泌IFN- $\gamma$ 。相反的,没有受到TCR信号刺激的CD27<sup>-</sup>γδT细胞倾向于表达IL-23R、Scart-2、CCR6及转录因子Sox13、ROR $\gamma$ t,并分泌IL-17。此外,Egr3、NFAT、NF- $\kappa$ B会促进IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>γδT细胞核内重要转录因子T-bet的表达,并抑制IL-17<sup>+</sup>γδT细胞核转录因子Sox13、ROR $\gamma$ t的表达<sup>[8]</sup>(详见图1)。虽然已有较多研究关注胚胎期γδT细胞的分化,且发现了部分起作用的因素,但γδT前体细胞功能亚群选择的信号通路还有很多尚不清楚,待进一步研究完善。

## 2 人和小鼠γδT细胞的亚群分类

γδT细胞分为典型和非典型两类。典型γδT细胞有TCR限制性,在胚胎发育期离开胸腺,进入特殊生态有机体,如定居在皮肤上皮层的树突状上皮细胞(DETC);而非典型γδT细胞TCR具有高度多样性,一般定居在次级淋巴组织<sup>[8]</sup>。成熟的γδT

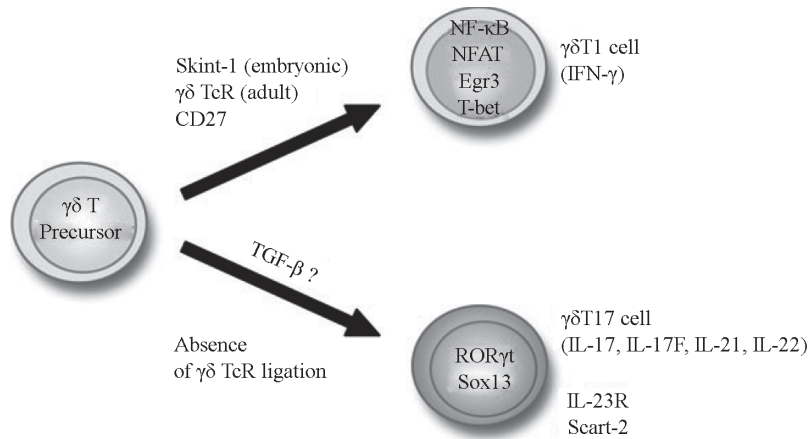


图1 决定 $\gamma\delta$ T细胞分化为不同功能亚群的关键分子<sup>[5]</sup>

细胞具有不同表型，小鼠中目前研究最多的是小鼠上皮  $V\gamma 5^+V\delta 1^+$  DETC 细胞，这群细胞为  $CD44^+CD62^-CD103^+CD122^+$  表型，胚胎期 DETC 细胞与胸腺上皮细胞表达的 Skint-1 接触后，具有分泌 IFN- $\gamma$  的能力<sup>[13]</sup>，成熟 DETC 细胞能被 IL-15 刺激增殖，也可以与压力诱导的配体结合发挥作用。小鼠真皮  $\gamma\delta$ T 多表达  $V\gamma 4^+$ TCR、CCR6 和 SCART2，从舌头、腹腔及生殖系统中分离出的  $\gamma\delta$ T 也有类似表型，都能被诱导分泌 IL-17A。次级淋巴组织及肺中主要为  $V\delta 1^+$  和  $V\delta 2^+$  $\gamma\delta$ T，属于 IFN- $\gamma^+$  $\gamma\delta$ T，它们在发育过程中没有受到 TCR 配体刺激，具有原始  $CD44^+CD62^+CD122^-$  表型。脾和肝中多为分泌 IFN- $\gamma$  的  $CD27^+CD44^+CD122^+$  $\gamma\delta$ T 细胞。另外，还有一类在肠上皮层定居的 IEL 细胞 ( $\gamma\delta$  上皮内淋巴细胞)，主要表达  $V\gamma 1^+$  或  $V\gamma 7^+$ TCR，具有  $CD27^+CD122^bCD122^-CD90^-CD2^-$  表型，这群细胞可以通过分泌 IFN- $\gamma$  发挥免疫防御功能，也可以发挥一定免疫调节作用<sup>[7]</sup>。

人  $\gamma\delta$ T 细胞一般根据 TCR $\delta$  链的不同来源区分亚群，可分为  $\delta 1$  链和  $\delta 2$  链亚群。 $V\delta 1^+$  $\gamma\delta$ T 细胞是黏膜表面最丰富的群落，与小鼠 IELs 有一些共同的特征，都表达 CD8，表现出细胞毒特性，并可分泌 IFN- $\gamma$ 。值得一提的是， $V\delta 1$ T 细胞有维持组织内稳态和免疫监视的功能，可通过 CD1 分子识别内源性脂质，由巨细胞病毒刺激后，可以发生 TCR 驱动的无性系扩增。人外周血则是  $V\delta 2^+$  $\gamma\delta$ T 细胞 ( $\gamma$  链主要为  $V\gamma 9^+$ ) 占主导地位，感染某些病毒后， $V\gamma 9V\delta 2$ T 细胞在血液有核细胞中的比例甚至可以占到 50%。关于人  $\gamma\delta$ T 细胞，目前的研究多集中在  $V\gamma 9V\delta 2$ T 细胞。 $V\gamma 9V\delta 2$ T 亚群还可以根据表面 CD45RA 及 CD27 进一步细分，初始 T 具有  $CD45RA^+$ -

$CD27^+$  表型，表达 CCR7 和 CD62L，在淋巴结中含量较多，能被较高浓度的 IPP 刺激增殖但不产生 IFN- $\gamma$ 。用 IPP 和 IL-12 刺激 12 d 后，发展为  $CD45RA^-CD27^+\gamma\delta T_{CM}$  细胞，这群细胞能被较低浓度的异戊烯焦磷酸 (IPP) 刺激增殖，并能产生少量 IFN- $\gamma$ 。继续刺激 12 d 后，发展为  $T_{EM}$  细胞，不再表达 CCR7 和 CD62L，但能表达细胞因子受体如 CCR2、CCR5、CCR6 及 CXCR3。这群细胞能在血液及炎症部位检测到，其增殖能力相对较弱，在 IPP 和 IL-2 协同刺激下能产生丰富的 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$ 。改用 IL-15 刺激  $T_{CM}$ ，则能使其发展为与  $CD8^+$ T 有相似表型的  $CD45RA^+T_{EMRA}$ ，其能分泌穿孔素、颗粒溶素，有细胞毒作用，但很少分泌 IFN- $\gamma$ ，对 TCR 刺激不再做出应答，增殖能力差，处于分化末端状态<sup>[7]</sup>。

### 3 $\gamma\delta$ T 细胞功能多样性及对 $\gamma\delta$ T 细胞分泌 IL-17 的调节

$\gamma\delta$ T 细胞虽然是固有细胞，但其具有 TCR 多样性及丰富的功能亚群。 $\gamma\delta$ T 细胞分化为特殊效应亚群的能力在胸腺发育时就部分被确定，不过在不同的组织部位及刺激环境，其功能格局也能有所改变。如初始 C57BL/6 小鼠脾脏  $\gamma\delta$ T 细胞中，有 10% 的  $V\gamma 4^+$ T 细胞在 PMA 刺激后产生 IL-17，而其  $V\gamma 1^+$ T 细胞亚群几乎都不产生 IL-17<sup>[12]</sup>。但从初始 C57BL/6 小鼠肺中分离的  $\gamma\delta$ T 细胞，经抗 CD3 抗体和病毒脂多糖刺激后， $V\gamma 1^+$ T 能产生 IL-17，而  $V\gamma 4^+$ T 细胞只产生 IL-10<sup>[14]</sup>。人源  $\gamma\delta$ T 细胞在 TCR 激活后具有良好的可塑性<sup>[11]</sup>。以人外周血主要亚群  $V\gamma 9V\delta 2$ T 细胞为例，IL-12 和抗 IL-4 抗体刺激或



HMB-PP 和 IL-21 使细胞向分泌 IFN- $\gamma$  的 Th1 样细胞发展, IL-4 和抗 IL-12 抗体使细胞向分泌 IL-4 的 Th2 样细胞发展。(E)-4- 羟基 -3- 甲基 -2- 丁烯基 - 焦磷酸 (HMB-PP) 和 IL-21 协同刺激, 能诱导细胞表现 T<sub>FH</sub> 细胞表型。Casetti 等研究发现 IPP、IL-15 及 TGF- $\beta$  共同刺激下, 细胞胞内会表达 Foxp3, 成为 T<sub>REG</sub> 样细胞<sup>[7]</sup>。Hu 等<sup>[15]</sup> 用 IPP 和低浓度 IL-2 刺激 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T 细胞, 细胞持续增殖, 并向 T<sub>EM</sub> 方向发育, 表面 HLA-DR 和 CD80/86 表达增加, 表现出抗原提呈活性。

分泌 IL-17 的  $\gamma\delta$ T 细胞是最近的研究热点 (图 2)。由于  $\gamma\delta$ T 细胞组成性表达 IL-1R1 和 IL-23R, 给小鼠体内注射 IL-1 $\beta$  和 IL-23, 仅在 4 h 内就能诱导  $\gamma\delta$ T 细胞表达 IL-17 mRNA<sup>[1]</sup>; 用含 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TGF- $\beta$  和 IL-23 的芳香培养液培养 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T 细胞, 能诱导其分泌 IL-17<sup>[16]</sup>;  $\gamma\delta$ T 细胞在体外接受 PMA/ 离子霉素刺激后也能分泌 IL-17<sup>[17]</sup>。一般认为  $\gamma\delta$ T 细胞分化产生 IL-17 并不需要 TCR 刺激, 用 CD3 和 CD28 刺激后反而诱导  $\gamma\delta$ T 细胞向 IFN- $\gamma$  方向分化<sup>[1]</sup>, 然而 Wakita 等<sup>[18]</sup> 发现中和  $\gamma\delta$ TCR 会大量降低肿瘤微环境中 IL-17 产量。说明 TCR 是否影响 IL-17 产生可能跟细胞所处的微环境有关。IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 细胞还能通过转录因子 ROR $\gamma$ t 和 AHR 调节, ROR $\gamma$ t 可以诱导 IL-17 编码基因的转录, 且能和 AHR 协同诱导最大量的 IL-17 和 IL-22, 并抑制 TGF- $\beta$  诱导的 FOXP3 表达<sup>[19]</sup>。由于依赖于 IL-6 的 STAT3 的激活对 ROR $\gamma$ t 的表达至关重要, 所以 IL-6 可以诱导 IL-17 的产生。IL-6<sup>-/-</sup> 小鼠体内 IL-17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> $\alpha\beta$  T 细胞量减少 90%, 但包括  $\gamma\delta$ T 细胞在内的 IL-17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞只减少 50%, 表明  $\gamma\delta$ T 细胞中可能还存在其他的 STAT3 激活物, 如 IL-21 和 TGF- $\beta$  能启动  $\gamma\delta$ T 细胞中 ROR $\gamma$ t 调节过程。研究也发现 IL-

21<sup>-/-</sup> 小鼠  $\gamma\delta$ T 表达的 IL-17 量减少 90%, 同时 T 细胞增殖细胞因子 TGF- $\beta$  而非 IL-6 或 IL-23 被证实是 IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 细胞发育和维持所必需的<sup>[20-21]</sup>。

## 4 IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 细胞与疾病的关系

### 4.1 IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 细胞在感染性疾病中的作用

$\gamma\delta$ T 细胞不同于 Th17 细胞, 在微生物入侵时能快速应答, 感染早期的用大肠杆菌感染腹膜几小时后,  $\gamma\delta$ T 细胞能迅速分泌 IL-17, 且 IL-17 量维持数天<sup>[4]</sup>。肝脏感染胞内病原体的最初 3 d 也可以检测到 IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 细胞。同时有研究发现,  $\gamma\delta$ T 细胞不足会导致真皮层内金色葡萄球菌感染 8 h 内 IL-17 产量的缺陷, 然而  $\alpha\beta$ T 细胞不足并不会影响 IL-17 的早期产量<sup>[22]</sup>。这些都表明在病原微生物感染早期, IL-17 主要由  $\gamma\delta$ T 细胞产生, 而非 Th17 细胞。

病原体感染早期, IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 在抗病原体 and 维持黏膜屏障完整性方面起了重要作用 (图 3)。病原体入侵时, IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 细胞会分泌粒细胞集落刺激因子和 CCL20 等, 大量募集中性粒细胞, 其分泌的 IL-17 能和其他细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF 协同作用, 促进组织中中性粒细胞的浸润, 从而高效而快速地控制细菌和真菌感染。白色念珠菌感染早期,  $\gamma\delta$ T 细胞就在肺部发挥了保护作用, 通过分泌 IL-17, 促进中性粒细胞浸润并清除了受损真菌<sup>[23]</sup>。此外, IL-17 还可以诱导上皮细胞、组成性表达 IL-17R 的中性粒细胞和巨噬细胞产生抗微生物成分, 如  $\beta$ - 防御素、调节蛋白 REG、S100 蛋白、脂钙蛋白。同时, IL-17 还可以增强紧密连接蛋白如水阀蛋白的合成, 这些水阀蛋白在上皮细胞间形成相互紧密连接的结构, 使腔内物和共生体隔离在外, 中和 IL-17 会加剧慢性伤害动物模型上皮细胞的破坏, 表明 IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 对维持肠上皮细胞的完整性是至关

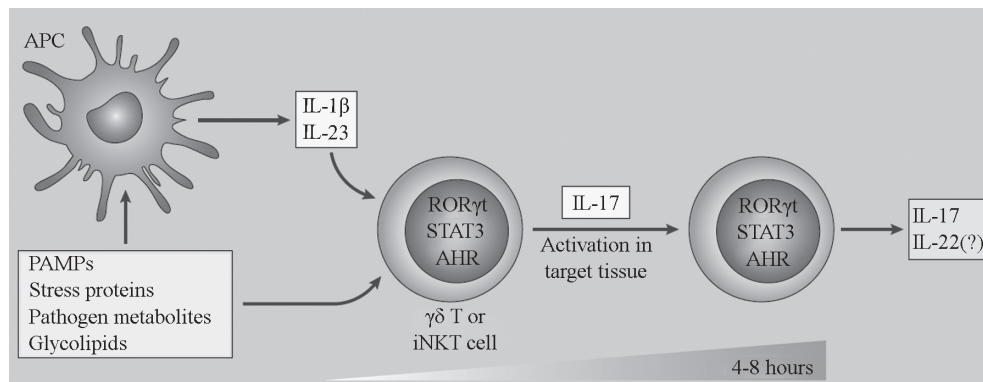


图2  $\gamma\delta$ T 在体外激活被诱导分泌 IL-17<sup>[1]</sup>

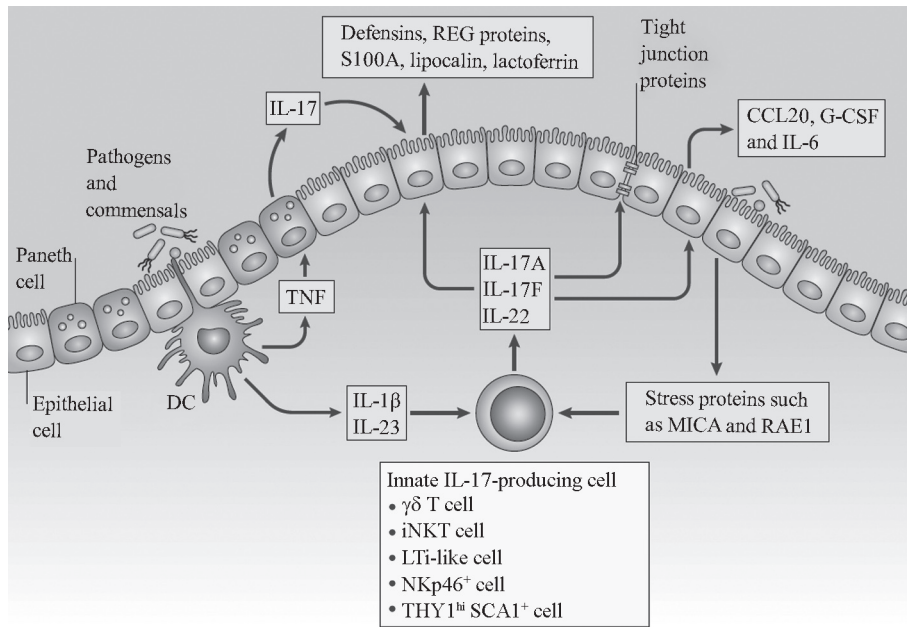


图3 健康或疾病状态下IL-17<sup>+</sup>γδT在维持黏膜屏障中的作用<sup>[1]</sup>

重要的<sup>[1]</sup>。但对于乙型肝炎病毒所致慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 患者, γδT 细胞可能通过分泌炎症因子发挥细胞毒作用, 从而加重疾病发展<sup>[24]</sup>, 表明 IL-17<sup>+</sup>γδT 发挥保护作用可能一般在感染早期。

IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞还可以影响适应性免疫应答阶段的抗感染作用。γδT 细胞不足会影响其他淋巴细胞招募受损, 如肺结核分歧杆菌感染时, 真皮层 γδT 细胞缺失, 会使引流淋巴结中对肺结核分歧杆菌某些表位特异性的 CD4<sup>+</sup>T 细胞减少, 进而影响中性粒细胞的招募<sup>[25]</sup>。研究还发现, 感染早期 γδT 细胞分泌的 IL-17 可以诱导 Th1 细胞分泌 IFN-γ, 从而对随后产生的 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 特别是 Th1 细胞应答产生调节, 从而影响感染后的适应性免疫应答。这些研究都表明 IL-17<sup>+</sup>γδT 在病原体感染早期, 通过调节固有免疫反应和适应性免疫反应, 发挥重要的抗感染作用。

#### 4.2 IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞在自身免疫性疾病中的作用

γδT 细胞是炎症性自身免疫性疾病如脑脊髓炎、关节炎、肌炎等疾病靶器官中主要的浸润细胞。对胶原 II 诱导的关节炎研究发现, IL-1β 和 IL-23 信号诱导后, γδT 细胞是 IL-17 的重要来源, 并影响疾病发展, IL-17 缺陷动物中疾病进程能被显著抑制<sup>[1]</sup>。Cui 等<sup>[26]</sup> 研究发现, IL-23 能刺激真皮 γδT 细胞大量产生 IL-17, 并在银屑病患者受损皮肤处扩增, 从而加剧局部炎症反应, 促进病情发展。这些均表明 γδT 细胞在自身免疫疾病病灶处大量聚

集, 产生 IL-17, 参与诱导自身免疫性疾病的发生和发展。

IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞在病原体侵入组织后作用失调, 将导致效应调节性 T 细胞的平衡被打破, 在靶组织局部造成有利于引发慢性炎症的细胞因子微环境, 而且 γδT 细胞可以通过连接固有免疫应答和适应性免疫应答, 加剧自身免疫性疾病的进展。目前关于 Th17 细胞在自身免疫性疾病中的作用已有大量研究, IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞可能通过调节 Th17 细胞的反应, 影响自身免疫性疾病的发展。在 EAE 模型中, 免疫启动时 γδT 细胞不足, 会引起体内由髓磷脂 / 少突神经胶质细胞糖蛋白刺激产生的抗原特异性 Th17 细胞减少。同样的, 在感光细胞间维生素 A 类结合蛋白 (IRBP) 免疫小鼠前, 向 γδTCR<sup>-/-</sup> 小鼠注入少量 γδT 细胞, IL-17<sup>+</sup>αβTCR<sup>+</sup>IRBP 特异性 T 细胞数量会增加<sup>[27]</sup>。这都表明 γδT 细胞可能会促进抗原特异性 Th17 细胞的扩增。不过 Nian 等<sup>[27]</sup> 研究发现, 应答性 T 细胞中 γδT 细胞比例的适当增加会促进 IL-17<sup>+</sup>αβT 细胞产生, 但是高比例的 γδT 细胞反而会抑制 IL-17<sup>+</sup>αβT 细胞数量, 表明 γδT 细胞的数量可以调节 Th17 细胞的产生, 从而参与调节适应性免疫应答。关于 IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞作用于 Th17 细胞的机制的猜测有很多, 一种是 IL-17 充当旁分泌因子促进 Th17 细胞的激活, 另一种推测是早期产生的 IL-17 作用于表达 IL-17R 的 APCs, 如巨噬细胞、DC 细胞, 直接诱导 APC 产生促 Th17 细胞生长的细胞因子

IL-23、IL-1、IL-6 和 TGF-β。此外, γδT 细胞可以通过一种 IL-23 依赖的机制限制 Treg 细胞反应, 阻止 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>T 细胞发育, 并使 Th17 细胞对 Treg 细胞的调节作用产生耐受, 从而使免疫负调作用失效。IL-23 间接调控 Treg 细胞的具体机制还不明确, 但发现 γδT 被诱导分泌 IL-17、IL-21、IL-22 及其他一些可溶性介质, 可能起到抑制 Treg 细胞生成的作用, 从而加剧自身免疫性疾病的进展<sup>[28]</sup>。关于风湿性关节炎的研究则发现, 记忆性效应 Vγ9Vδ2T 细胞对 B 细胞有抗原提呈作用, 可以辅助胶原特异性自身抗体 IgG2α 的产生<sup>[29]</sup>。上述研究表明, γδT 细胞在自身免疫疾病中通过多种途径发挥作用, 但在不同自身免疫疾病的具体作用机制有待深入研究。

### 4.3 IL-17<sup>+</sup>γδT细胞在肿瘤免疫中作用

通过恶性胶质瘤、骨髓瘤、肾细胞瘤等肿瘤的体外研究以及动物模型和临床研究, γδT 细胞的过继性免疫治疗得到了实验和临床的验证<sup>[30-32]</sup>。肿瘤细胞容易形成免疫逃逸, 主要是由于癌症细胞上 HLA 和肿瘤抗原表达量低。但是 γδT 细胞能以 MHC 非限制的形式, 通过 NKG2D 受体, 识别多种上皮癌症细胞压力诱导表达的 MICA/B 和维甲酸早期转录因子 RAET1。γδT 细胞还能识别肿瘤细胞内积累的 IPP 和肿瘤细胞表面表达的 F1-ATPase<sup>[33]</sup>, 这都为 γδT 细胞识别肿瘤细胞提供了可能, 进一步研究发现, γδT 细胞对某些癌症有抑制作用。Zheng 等<sup>[34]</sup>用 γδT 细胞初次免疫接种黑色素瘤细胞的 SCID 小鼠, 能暂时阻止肿瘤生长, 一周后肿瘤会恢复生长, 再次免疫两周后肿瘤才能继续生长; 组织学研究发现, 注入小鼠体内的 γδT 细胞 2 d 后可在肿瘤坏死区聚集, 而该部位的浸润细胞 6 d 后就会全部消失。同样, Kabelitz 等用阿屈膦酸盐 (Alendronate) 激活的 γδT 细胞结合 IL-21、阿屈膦酸盐在一个月内 5 次免疫小鼠, 接种人类肿瘤细胞的 SCID 小鼠存活时间大大延长。这些都表明, 给患肿瘤的小鼠多次注射 γδT 细胞可以减缓肿瘤的发生。为研究 γδT 细胞抗癌的机理, Ma 等<sup>[35]</sup>发现 IL-17<sup>+</sup>γδT 能够促进化疗后 Tc1 CTL 细胞在肿瘤部位浸润并发挥作用。Brandes 等<sup>[36]</sup>发现 γδT 细胞可以充当 APC 细胞, Vγ9Vδ2T 细胞会向 CD8<sup>+</sup>T 细胞交叉提呈抗原, 产生肿瘤抗原特异性的 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 发挥抗肿瘤作用。Lai 等研究发现, 将 γδT 细胞和卵巢癌症干细胞 (CSCs) 共培养后, 发现癌症细胞的增殖率大幅下降, 对化疗的敏感性大幅增加; 同

时, 癌症干细胞标记基因表达明显下调, HLA-DR 抗原表达量逐渐上升, 且 γδT 细胞还能通过阻遏癌细胞周期, 诱导其凋亡。由于 CSCs 和 γδT 细胞共培养后, IL-17 产量也显著增加, 猜测 γδT 细胞可能是通过产生 IL-17 有效地杀死 CSCs<sup>[28]</sup>。这些研究发现都为 γδT 细胞抑癌机理的阐明奠定了基础。

但是, 最近有研究发现 IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞有促癌作用。Numasaki 等<sup>[37]</sup>研究 IL-17 对癌症的作用, 发现对接种纤维肉瘤细胞的 C57BL/6 小鼠转入 IL-17, 会诱导血管生成从而促进体内肿瘤的形成; 对接种人宫颈癌的裸鼠体内转入 IL-17 也得到同样结果, 表明 IL-17 具有促癌作用<sup>[38]</sup>。先前的研究多认为肿瘤组织中的 IL-17 由 αβCD4<sup>+</sup>T 细胞或 αβCD4<sup>+</sup>T 细胞产生, Wakita 等研究首次发现, MCA 诱发肿瘤、CMC-1 皮肤癌和 CT26 结肠癌组织的肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 中, γδT 细胞是 IL-17 的主要来源, 这些产生 IL-17 的 TILγδT 主要为外周循环中的 Vγ5<sup>+</sup>γδT 细胞, 而非定居皮肤的具有抑制肿瘤作用的 Vγ5<sup>+</sup>γδT 细胞, 肿瘤微环境能刺激这部分 IL-17<sup>+</sup>TIL-γδT 大量产生 IL-17, 促进肿瘤生长<sup>[19]</sup>。对 IL-17 促癌机理的研究还发现, 外源性 IL-17 在体内表达, 能刺激小鼠成纤维细胞和其他细胞分泌血管内皮生长因子、前列腺素 E1、前列腺素 E2, 从而诱导血管形成; 另一方面, IL-17 还可以刺激 MMP 的表达, 导致血管生成依赖的细胞外基质破坏, 从而促进肿瘤生成。然而, 由于 γδT 细胞亚群丰富, 其在肿瘤免疫中可能有多重功能, 就 IL-17<sup>+</sup>γδT 而言, 其究竟对肿瘤发生发展发挥促进作用还是抑制作用, 可能与肿瘤的免疫原性、宿主免疫状态和疾病所处的阶段有关。有学者设想, 面对急性进展期的肿瘤, IL-17 可能通过激活肿瘤特异性的 CTLs 发挥抗肿瘤作用; 当疾病处于缓慢进展阶段, IL-17 开始发挥促血管生成作用, CTL 细胞杀伤作用和促血管生成之间的平衡决定 IL-17 的作用方向<sup>[19,28]</sup>。

再者, 本课题组也十分关注 IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞在免疫失调疾病中的重要作用<sup>[15]</sup>。本课题组研究表明, 经胸腺选择的 γδT 的分化与发育有别于 αβT 细胞。其亚群的异质性决定了 γδT 功能的多样性。多种细胞因子驱动了 γδT 细胞的分化与成熟。特别是 IL-17<sup>+</sup>γδT 细胞在免疫调节中的重要作用一直是本课题组的研究重点; 经 IPP 诱导分化的 γδ TEM 细胞在抗原递呈和免疫识别中的重要作用是本课题组的研究热点。尹芝南教授课题组最新研究发现, Vγ4γδT 能通过分泌 IL-17 负向调节 NKT 活性从而对爆发



性肝炎起到保护作用<sup>[39]</sup>。他们关于  $\gamma\delta T$  对肿瘤的作用的研究发现,  $V\gamma 4^+ \gamma\delta T$  会对肿瘤免疫起到保护作用, 但  $V\gamma 1^+ \gamma\delta T$  能不依赖细胞接触, 通过 IL-4 依赖机制抑制  $V\gamma 4^+ \gamma\delta T$  的抑癌作用。这表明  $\gamma\delta T$  不同亚群在肿瘤免疫中起着不同的作用, 用于抗癌治疗时应应对功能亚群进行有效选择<sup>[40]</sup>。

## 5 总结

$\gamma\delta T$  细胞无论是抗原识别激活, 还是 TCR 多样性和功能效应都与  $\alpha\beta T$  细胞有很大的区别。虽然  $\gamma\delta TCRV$  区可选基因较少, 但其丰富的 V(D)J(CDR3) 连接多样性, 还是提供了  $\gamma\delta T$  细胞识别多种多样抗原的能力<sup>[10]</sup>。当  $\gamma\delta TCR$  与配体结合后,  $\gamma\delta T$  细胞很快就能分泌细胞因子, 这使  $\gamma\delta T$  细胞在炎症感染早期能快速分泌 IL-17 发挥防御作用。另外,  $\gamma\delta T$  细胞还能对  $\alpha\beta T$  细胞和 B 细胞产生一定的影响, 在适应性免疫应答中发挥多种调节作用。目前, 关于 IL-17<sup>+</sup> $\gamma\delta T$  细胞在病原微生物感染、自身免疫性疾病和肿瘤免疫中作用的研究越来越多, 这些研究使人们对相关疾病的发病机制有了新的理解, 为这些疾病的治疗提供了新的思路。

## [参 考 文 献]

- [1] Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 479-89
- [2] Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med*, 2008, 14(3): 282-9
- [3] Umemura M, Kawabe T, Shudo K, et al. Involvement of IL-17 in Fas ligand-induced inflammation. *Int Immunol*, 2004, 16(8): 1099-9
- [4] Shibata K, Yamada H, Hara H, et al. Resident Vdelta1+ gammadelta T cells control early infiltration of neutrophils after *Escherichia coli* infection via IL-17 production. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4466-72
- [5] Korn T, Petermann F. Development and function of interleukin 17-producing  $\gamma\delta T$  cells. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1247: 34-45
- [6] Hayes SM, Li L, Love PE. TCR signal strength influences alphabeta/gammadelta lineage fate. *Immunity*, 2005, 22(5): 583-93
- [7] Pang DJ, Neves JF, Sumaria N, et al. Understanding the complexity of gammadelta T cell subsets in mouse and human. *Immunology*, 2012, 136(3): 283-90
- [8] Shibata K, Yamada H, Sato T, et al. Notch-Hes1 pathway is required for the development of IL-17-producing gammadelta T cells. *Blood*, 2011, 118(3): 586-7
- [9] Jensen KD, Su X, Shin S, et al. Thymic selection determines gammadelta T cell effector fate: antigen-naive cells make interleukin-17 and antigen-experienced cells make interferon gamma. *Immunity*, 2008, 29(1): 90-100
- [10] Meyer C, Zeng X, Chien YH. Ligand recognition during thymic development and gammadelta T cell function specification. *Semin Immunol*, 2010, 22(4): 207-13
- [11] Ribot JC, deBarros A, Pang DJ, et al. CD27 is a thymic determinant of the balance between interferon-gamma- and interleukin 17-producing gammadelta T cell subsets. *Nat Immunol*, 2009, 10(4): 427-9
- [12] Roark CL, French JD, Taylor MA, et al. Exacerbation of collagen-induced arthritis by oligoclonal, IL-17-producing gamma delta T cells. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5576-7
- [13] Turchinovich G, Hayday AC. Skint-1 identifies a common molecular mechanism for the development of interferon-gamma-secreting versus interleukin-17-secreting gammadelta T cells. *Immunity*, 2011, 35: 59-68
- [14] Romani L, Fallarino F, De Luca A, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature*, 2008, 451(7175): 211-5
- [15] Hu C, Qian L, Miao Y, et al. Antigen-presenting effects of effector memory Vgamma9Vdelta2 T cells in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(3): 245-9
- [16] Caccamo N, La Mendola C, Orlando V, et al. Differentiation, phenotype, and function of interleukin-17-producing human Vgamma9Vdelta2 T cells. *Blood*, 2011, 118(1): 129-9
- [17] Girardi M. Immunosurveillance and immunoregulation by gammadelta T cells. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(1): 25-6
- [18] Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, et al. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis. *Eur J Immunol*, 2010, 40(7): 1927-10
- [19] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-12
- [20] Nurieva R, Yang XO, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 2007, 448(7152): 480-3
- [21] Do JS, Fink PJ, Li L, et al. Cutting edge: spontaneous development of IL-17-producing gamma delta T cells in the thymus occurs via a TGF-beta 1-dependent mechanism. *J Immunol*, 2010, 184(4): 1675-9
- [22] Cho JS, Pietras EM, Garcia NC, et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *J Clin Invest*, 2010, 120(5): 1762-11
- [23] Chen M, Hu P, Peng H, et al. Enhanced peripheral  $\gamma\delta T$  cells cytotoxicity potential in patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure might contribute to the disease progression. *J Clin Immunol*, 2012, 32(4): 877-8
- [24] Dejima T, Shibata K, Yamada H, et al. Protective role of naturally occurring interleukin-17A-producing T cells in the lung at the early stage of systemic candidiasis in mice. *Infect Immun*, 2011, 79(11): 4503-10
- [25] Sumaria N, Roediger B, Ng LG, et al. Cutaneous

- immunosurveillance by self-renewing dermal gammadelta T cells. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 505-13
- [26] Cui Y, Shao H, Lan C, et al. Major role of gamma delta T cells in the generation of IL-17+ uveitogenic T cells. *J Immunol*, 2009, 183(1): 560-7
- [27] Nian H, Shao H, Zhang G, et al. Regulatory effect of gammadelta T cells on IL-17+ uveitogenic T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9): 4661-7
- [28] Petermann F, Rothhammer V, Claussen MC, et al. γδT cells enhance autoimmunity by restraining regulatory T cell responses via an interleukin-23-dependent mechanism. *Cell*, 2010, 141(3): 351-12
- [29] Nakae S, Nambu A, Sudo K, et al. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol*, 2003, 171: 6173-4
- [30] Kobayashi H, Tanaka Y, Yagi J, et al. Safety profile and anti-tumor effects of adoptive immunotherapy using γ/δ T cells against advanced renal cell carcinoma: a pilot study. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(4): 469-7
- [31] Murayama M, Tanaka Y, Yagi J, et al. Antitumor activity and some immunological properties of γδ T-cells from patients with gastrointestinal carcinomas. *Anticancer Res*, 2008, 28: 2921-10
- [32] Kobayashi H, Tanaka Y, Shimura H, et al. Complete remission of lung metastasis following adoptive immunotherapy using activated autologous γδ T-cells in a patient with renal cell carcinoma. *Anticancer Res*, 2010, 30: 575-4
- [33] Yoshida Y, Nakajima J, Wada H, et al. γδT-cell immunotherapy for lung cancer. *Surg Today*, 2011, 41: 606-11
- [34] Zheng BJ, Chan KW, Im S, et al. Anti-tumor effects of human peripheral γδ T cells in a mouse tumor model. *Int J Cancer*, 2001, 92: 421-5
- [35] Ma K, Aymeric L, Locher C, et al. Contribution of IL-17-producing gamma delta T cells to the efficacy of anticancer chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 39: 751-7
- [36] Brandes M, Willmann K, Moser B. Professional antigen-presentation function by human γδ T Cells. *Science*, 2005, 309: 264-8
- [37] Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003, 101: 2620-8
- [38] Tartour E, Fossiez F, Joyeux I, et al. Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity interleukin-2 receptors of human cervical tumors in nude mice. *Cancer Res*, 1999, 59: 3698-7
- [39] Zhao N, Hao J, Ni Y, et al. Vγ4 γδ T cell-derived IL-17A negatively regulates NKT cell function in Con A-induced fulminant hepatitis. *J Immunol*, 2011, 187(10): 5007-14
- [40] Jianlei H, Siyuan D, Siyuan X, et al. Regulatory role of Vγ1 γδ T cells in tumor immunity through IL-4 production. *J Immunol*, 2011, 187(10): 4979-7