

CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞

王胜军^{1,2*} 许化溪¹ 杨胜利²¹ 江苏大学医学技术学院免疫学研究室; ² 江苏大学生命科学研究院, 镇江 212001)

摘要 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)是机体维持自身耐受的重要组成部分。CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞来源于胸腺, 其主要功能是抑制自身反应性 T 细胞, 并且其作用是通过直接的 Treg-T 效应细胞之间的相互接触方式来实现的。CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞可分泌多种抑制性细胞因子, 但与其抑制功能关系并不明确, 目前有证据表明 GITR 和 Foxp3 与 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的抑制功能有关, 并且 Foxp3 已作为 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的特异性标志。通过 IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子、imDC 以及转基因技术可以产生具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞。调节性 T 细胞在免疫相关性疾病、肿瘤免疫和抗感染免疫等方面具有重要意义。

关键词 调节性 T 细胞; 免疫耐受

机体维持自身免疫耐受的主要机制包括中枢耐受和外周耐受, 前者主要表现为中枢免疫器官中发生细胞克隆的清除; 后者是由特异性抗原诱导的细胞无能(anergy)或免疫忽视(immunological ignorance)状态, 亦可通过免疫抑制性细胞发挥抑制作用。然而机体是否存在抑制性 T 细胞, 自 20 世纪 70 年代以来就一直一直是免疫学家争论的问题。1995 年, Sakaguchi 等^[1]首先发现将去除了 CD4⁺CD25⁺ 组分的 T 细胞转移到裸鼠体内会引发多种自身免疫性疾病, 而当同时输入 CD4⁺CD25⁺ T 细胞则可抑制疾病的发生。随后体外研究也发现 CD4⁺CD25⁺ T 细胞具有低反应性和免疫抑制功能, 自此有关 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的研究得到迅猛发展^[2, 3], 并视其功能将 CD4⁺CD25⁺ T 细胞作为调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)或抑制性 T 细胞的代名词。体内外试验表明 Treg 细胞也可通过人工诱导的方法获得, 但这些诱导的调节性 T 细胞和天然产生的调节性 T 细胞之间的关系尚不十分清楚, 人们最感兴趣的是在正常外周淋巴环境中 CD4⁺ T 细胞能否分化为 Treg 细胞, 有哪些因素可以促进这种分化。

1 CD4⁺CD25⁺ Treg 的来源与分化

机体内天然产生的 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞来源于胸腺, 大约占小鼠或人外周 CD4⁺ T 细胞数的 5%~10%, 其表面表达 CD25、CTLA-4 和 GITR 等膜分子, 其特征性的分子标记是 Foxp3(forkhead box P3)。最初的研究表明 CD25⁺ T 细胞存在于胸腺中,

CD25 的表达似乎是在 CD4⁺ 单阳性阶段, 大约 5% 的 CD4⁺CD8⁻ 胸腺细胞表达 CD25, 其功能与外周 CD4⁺CD25⁺ T 细胞相似。通过荧光标记显示 CD25⁺ T 细胞是从胸腺向外周迁移, 表明它们并不是来自于外周淋巴再循环。CD4⁺CD8⁻ T 细胞库中 CD25⁺ T 细胞的确定, 使得人们推测这些细胞是在阴性选择过程中由髓质 DC 驯化, CD25⁺ T 细胞对自身抗原肽具有中等亲和力, 这使得它们不能被清除, 在这种替代的阴性选择过程中, CD25⁺ T 细胞则获得一种具有无能或抑制功能的信号。Jordan 等^[4]及 Lerman 等^[5]应用表达流感病毒 HA 特异性受体的 TCR 转基因鼠和表达 HA 抗原的转基因鼠进行杂交, 发现 TCR 转基因鼠 30% 的胸腺细胞和 50% 的淋巴结 T 细胞是 CD4⁺CD25⁺ T 细胞。而当用表达低亲和力的 TCR 转基因鼠和表达 HA 抗原的转基因鼠进行杂交时, CD4⁺CD25⁺ T 细胞没有增加, 从而证实通过胸腺可产生特异性 CD4⁺CD25⁺ T 细胞。同时发现具有放射性抵抗作用的胸腺基质细胞(如胸腺上皮细胞), 而不是髓系来源的 DCs, 是选择 CD4⁺CD25⁺ T 细胞所必需的成分。Bensinger 等^[6]通过 K14 转基因鼠的研究也发现 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞在胸腺的分化依赖于 MHC-II 类分子阳性的皮质上皮细胞。此外, 现

收稿日期: 2004-04-22 接受日期: 2004-09-20

国家自然科学基金(No.30300169)和江苏省自然科学基金(No. BK2004405)资助项目

* 通讯作者。Tel: 0511-5038142, Fax: 0511-5038449, E-mail: sjwjsu@163.com

在发现 CD28 分子及其信号通路是 CD4⁺CD25⁺ T 细胞生存所必需的信号分子^[7]。

2 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞免疫抑制作用机制

2.1 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞分泌的细胞因子

CD4⁺CD25⁺ T 细胞可以分泌多种抑制性细胞因子, 如 IL-4、IL-10 或 TGF- β 等, CD4⁺CD25⁺ T 细胞是否通过可溶性细胞因子发挥作用有多种不同的实验结果。实验发现用 IL-4、IL-10 或 TGF- β 的中和抗体不能逆转 CD4⁺CD25⁺ T 细胞抑制效应, 来源于 IL-4^{-/-} 或 IL-10^{-/-} 小鼠的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞在体外仍然具有完全的免疫抑制作用。但 Nakamura 等^[7] 提出 CD4⁺CD25⁺ T 细胞产生的膜型 TGF- β 与未知的受体结合可能是 CD4⁺CD25⁺ T 细胞介导免疫抑制效应的重要机制, 通常 TGF- β 是以一种无活性的前体形式存在, 转变为活性形式后才能发挥其生物学活性。CD4⁺CD25⁺ T 细胞表面的 TGF- β 前体通过接触依赖方式直接与 CD25⁻ T 细胞结合, 在细胞接触的过程中 TGF- β 由前体形式转变为活性形式而发挥抑制作用。在体外 CD4⁺CD25⁺ T 细胞活化后, 用高浓度的 TGF- β 的特异性抗体才能够消除 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的抑制效应, 这与抗体必须渗透到 CD25⁺ T 细胞与 CD25⁻ T 细胞之间的接触面有关, Cobbold 等^[9] 也发现 CD4⁺CD25⁺ T 细胞在维持移植耐受过程存在 TGF- β 依赖机制。然而有研究表明在人和小鼠的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞中 TGF- β 的作用并不明确, Piccirillo 等^[10] 采用基因方法分析 TGF- β 在 CD4⁺CD25⁺ T 细胞介导的抑制效应中的作用, Smad3 是 TGF- β 介导 T 细胞信号所必需的, 但是 Smad3 缺陷的 CD25⁻ T 细胞仍然能被 CD25⁺ T 细胞抑制; Smad3 缺陷小鼠的 CD25⁺ T 细胞仍然具有完全的抑制活性。表达 TGF- β R II 的转基因鼠的 CD25⁺ T 细胞也能被 CD25⁺ T 细胞抑制, 而 TGF- β 缺陷小鼠的 CD25⁺ T 细胞具有完全的抑制野生型 CD25⁺ T 细胞的能力。但 Nakamura 等^[11] 最近的研究显示 TGF- β 1 缺陷小鼠的 CD25⁺ T 细胞的抑制能力仅限于体外, 体内试验中这些 CD25⁺ T 细胞并不能阻止 SCID 小鼠发生结肠炎, Peng 等^[12] 的研究则证实 TGF- β 是启动 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞体内扩增的重要分子。因此, TGF- β 在 CD4⁺CD25⁺ T 细胞介导的抑制效应中是否有作用还有待进一步地研究。

尽管体外研究不能证实细胞因子在 CD4⁺CD25⁺ T

细胞介导免疫抑制中的作用, 而在体内实验提示 CD4⁺CD25⁺ T 细胞抑制自身免疫性疾病的过程中可能涉及一些细胞因子的参与。最初的研究发现通过 IL-10 或 IL-10R 的特异性抗体封闭 IL-10 的作用, Treg 细胞抑制皮肤移植排斥的作用将被阻断, 在骨髓移植也发现类似的结果。在 IBD (inflammatory bowel disease) 小鼠, 用 IL-10 缺陷小鼠的 Treg 细胞不能阻止疾病的发生。此外, 抑制 TGF- β 的活性也能逆转 Treg 细胞在体内的抑制效应。而在自身免疫性甲状腺炎模型的 Treg 细胞产生的抑制效应能够被抗 IL-4 和抗 TGF- β 的抗体逆转。这提示 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的不均一性, 即通过细胞接触依赖方式或通过分泌抑制性细胞因子发挥作用, 可能是不同细胞亚类的生物学行为。已有研究表明在自身免疫性疾病的炎症环境中, 可以调节不同的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞通过细胞接触方式或分泌抑制性细胞因子发挥作用^[12]。但 CD4⁺CD25⁺ T 细胞在体内发挥功能时抑制性细胞因子的作用还需进一步与体外试验的结果加以比较。

2.2 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的直接抑制作用

最初的研究发现, 当 CD4⁺CD25⁺ T 细胞与 CD4⁺CD25⁻ T 细胞共同温育时, 能抑制由 CD3 特异性抗体诱导的 CD4⁺CD25⁻ T 细胞增殖反应, 发挥这一抑制作用的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞首先需要通过 TCR 途径活化。而这种抑制作用主要是通过抑制效应细胞 IL-2 的转录而发挥作用。当加入外源性 IL-2 或通过抗 CD28 单抗增强效应细胞 IL-2 的产生时, 抑制效应能够被逆转。CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞与效应细胞直接接触是其发挥免疫抑制作用所必需的, 但相应的靶作用位点尚不清楚。

在人和小鼠的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞中都表达 CTLA-4, 该分子的表达是记忆细胞的阶段性标志, 或是在免疫抑制作用中发挥重要作用尚有争议。最初发现 CTLA-4 的抗体或其 Fab 片段能逆转共培养体系中 CD4⁺CD25⁺ T 细胞对 CD4⁺CD25⁻ T 细胞的抑制作用, 应用 IBD 模型的研究结果也显示 CTLA-4 信号通路与 Treg 细胞产生的免疫抑制作用密切相关。这些研究结果似乎表明 CTLA-4 与其配体 CD80、CD86 的结合是产生免疫抑制效应的重要条件。然而这些体外试验很难得到重复, 并且 CTLA-4 的抗体或其 Fab 片段对人的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞并无作用, 而 CTLA-4 缺失小鼠的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞仍然具有免疫抑制作用。CTLA-4 也表达在活

化的 CD4⁺CD25⁻ T 细胞表面, 因此上述抗 CTLA-4 的抗体效应很可能是作用于 CD25⁻ T 细胞。而 Eggena 等^[14]则认为 CTLA-4 与 CD4⁺CD25⁺ T 细胞共同在维持外周免疫耐受中发挥作用, 并且二者是非依赖性关系, 当二者缺乏时可打破免疫耐受诱导 Th1 类免疫病理损伤。此外, CD4⁺CD25⁺ T 细胞的 CTLA-4 与特异性抗体或与 CD80/CD86 配体的结合, 还可能抑制 TCR 来源的信号, 而这种信号是 CD4⁺CD25⁺ T 细胞发挥抑制功能所必需的。

人们最初推测 CD4⁺CD25⁺ T 细胞可能作用于 APC, 抑制其协同刺激分子的表达, 因为这些分子是 CD25⁻ T 细胞产生 IL-2 所必需的。研究发现在共培养体系中有 CD4⁺CD25⁺ T 细胞存在时, APC 表面的部分协同刺激分子会出现上调; 而在加入过量且具有完全功能活化的 APC 时, 抑制功能不能被消除。现已表明 CD4⁺CD25⁺ T 细胞能抑制 CD8⁺ T 细胞的增殖和效应性细胞因子的产生, 并且在缺乏 APC 时 CD8⁺ T 细胞能被 MHC- 肽复合物完全活化, 为了进一步确定 CD4⁺CD25⁺ T 细胞抑制 CD8⁺ T 细胞是通过调节 APC 的功能, 还是直接通过 T 细胞 - T 细胞的接触来完成, Piccirillo 等^[15]在加入或不加入活化 CD25⁺ T 细胞的情况下, 用 MHC- 肽复合物刺激 TCR 转基因鼠的 CD8⁺ T 细胞, 结果发现在有 CD25⁺ T 细胞存在的情况下, CD8⁺ T 细胞的增殖能力和产生 IFN- γ 的能力显著受抑制。这一试验结果显示, CD4⁺CD25⁺ T 细胞介导的抑制作用是通过 T 细胞 - T 细胞的直接接触方式完成的, APC 并不直接参与抑制信号的转导。然而该结果并不能排除 CD4⁺CD25⁺ T 细胞也能对 APC 产生抑制效应的可能性, 或者在体内利用 APC 表面作为抑制细胞和 CD4⁺或 CD8⁺ 效应细胞相互作用的平台。有关 CD4⁺CD25⁺ T 细胞对 B 细胞、NK 细胞的直接抑制作用已有报道, 但还需进一步的研究。

CD4⁺CD25⁺ T 细胞介导的免疫抑制作用的分子通路还有待进一步的研究。Shimizu 等^[16]及 Uraushihara 等^[17]等研究发现 TNF/TNFR 超家族成员之一的 GITR (TNFRSF18) 在 CD4⁺CD25⁺ T 细胞活化后表达, GITR 的拮抗性抗体可以阻断 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞介导的免疫抑制功能, 但对 CD4⁺CD25⁻ T 细胞没有作用。这提示机体可能存在 GITR 配体(GITRL), 并可能具有相似的阻断 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞免疫抑制功能的作用。这种猜测随后被证实, 同时发现这种阻断作用与 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的 NF- κ B 被活化有

关; 而 GITRL 与初始 T 细胞及 Th1、Th2 细胞表面的 GITR 的结合可提供协同刺激信号, 促进其增殖^[18-20]。

最近的研究发现转录因子 Foxp3 特异性高表达在胸腺和外周 CD4⁺CD25⁺ T 细胞表面, 且并非是细胞活化的表面标志, CD4⁺CD25⁻ T 细胞在活化后不表达 Foxp3。当 Foxp3 基因突变时将导致自身免疫性疾病的发生, Fontenot 等^[21]和 Khattri 等^[22]分别通过基因剔除和转基因技术证实 Foxp3 缺陷小鼠的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞能够在体外增殖但没有调节活性, 将 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞转移到新生 scurfy (Foxp3 突变)小鼠体内可以阻止淋巴组织增生紊乱的发生, 而在 Foxp3 过度表达的小鼠可以产生更多的 Treg 细胞并能抑制自身免疫性疾病的发生。Hori 等^[23]将 Foxp3 转染天然 CD4⁺CD25⁻ T 细胞后, 该细胞能通过直接接触方式抑制效应细胞的增殖试验, 并且是 TCR 依赖性的, 这与天然 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的性质非常相似, 同时上述转染的细胞也能够阻止自身免疫性胃炎和 IBD 的发生, 这进一步证明了 Foxp3 与 Treg 细胞的功能有关。目前已认为 Foxp3 可能是 Treg 细胞启动免疫抑制功能的“开关”, 但其确切机制尚不清楚。

在上述研究中, CD25⁻ T 细胞引起的自身免疫性疾病的现象大多是将 CD25⁻ T 细胞转移到缺乏 T 细胞的 nu/nu 小鼠、Rag 缺陷小鼠或 SCID 小鼠。因此有学者认为机体并不存在特定的抑制性 T 细胞, 推测 CD25⁺ T 细胞抑制自身免疫性疾病的可能机制是在淋巴细胞缺乏小鼠体内竞争空间位置、细胞因子或共刺激分子^[24]。

3 诱导调节性 T 细胞的途径

除了自然状态下机体产生的调节性 T 细胞外, 一些不同的研究表明在体内外可以产生调节性 T 细胞, 活化的人或鼠 CD4⁺ T 细胞在 IL-10 存在的情况下可以产生不同于 Th1 或 Th2 细胞的 T 细胞克隆, 这些细胞克隆可以产生高水平的 IL-10、IFN- γ 、TGF- β 和 IL-5, 低水平的 IL-2, 不产生 IL-4。现在发现调节性 T 细胞和效应性 T 细胞可以在不同条件下由同一前体细胞分化而来。在体内抗原通过黏膜途径可以诱导调节性 T 细胞^[25], 在体外可以通过抑制性细胞因子、药物、以及未成熟 DC 等途径诱导调节性 T 细胞。

在体外, TGF- β 也有利于调节性 T 细胞的分化

和扩增。在培养的静息 T 细胞中加入抗原和 TGF- β ，可分离出具有抑制 CTL 活性的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞，且这种抑制作用也不通过 IL-10 和 TGF- β 发挥作用。由于在培养体系中包含有 CD4⁺CD45RA⁺ 静息 T 细胞，因此 TGF- β 很可能刺激 CD25⁻ T 细胞分化为 CD25⁺ T 细胞。但是如果在培养前清除 CD25⁺ T 细胞，将不能分离到抑制 T 细胞^[26]。这些发现表明调节性 T 细胞在体外的诱导可能有两途径，一种是通过 TGF- β 直接诱导培养体系中少量的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞；另一种是 TGF- β 刺激培养体系中少量预存的 CD25⁺ T 细胞，由后者提供信号诱导 CD25⁻ T 细胞转变为抑制性细胞。TGF- β 诱导 CD25⁻ T 细胞转变为抑制性细胞的能力，也可以解释有些体外研究中用抗 TGF- β 可以逆转抑制效应的现象。

另外一种体外产生调节性 T 细胞的方法是用 iDC 刺激静息 T 细胞，Jonuleit 等^[27]用同种异体的 iDC 反复刺激静息的脐血 T 细胞，可产生一群低生长能力并能产生 IL-10 的 T 细胞。尽管可以产生 IL-10，它们的抑制作用与 CD25⁺ T 细胞类似，包括接触依赖、抗原非特异性或不依赖 APC。进一步这种抑制作用可部分被加入的 IL-2 抵消。这些细胞不同于 T_R1 细胞在于在诱导过程中不需要 IL-10，因为 iDC 不产生 IL-10。这些抑制细胞的前体不表达 CD25，它们似乎不是来源于未完全分化的 CD25⁺ T 细胞。iDC 是诱导调节性 T 细胞的理想细胞，因为它们缺乏共刺激分子，并且激发抗原肽-iDC 复合体甚至可以下调机体抗原特异性免疫应答的强度。

在体内通过药物控制 APC 的功能也能产生一种有利于诱导调节性 T 细胞的环境。VitD3 和霉酚酸 (MMF) 可抑制 DC 的成熟和分化、下调共刺激分子的表达、抑制 IL-12 的产生，但可增强 IL-10 的产生^[28]。用这两种物质短期治疗可在心脏移植和胰腺移植时出现供体特异性的耐受现象，更重要的是耐受小鼠的脾脏和淋巴结出现高比例的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞，这种耐受可以通过 CD4⁺CD25⁺ T 细胞进行被动转移给其他 naïve 小鼠。尚不清楚这些 CD25⁺ T 细胞是天然 CD4⁺CD25⁺ T 细胞还是由 CD25⁻ T 细胞转变而来。在其他的器官移植模型中，也能够通过抑制 APC 的功能诱导机体产生 CD25⁺ 调节性 T 细胞。

体内完全成熟的 Th1 细胞在免疫接种或感染后能否转变为具有抑制作用的细胞？无反应性 T 细胞克隆能通过细胞因子非依赖机制抑制其他 T 细胞反应。这种抑制性克隆通过细胞接触方式抑制 DC 的

成熟，但对完全成熟的 DC 则不具有抑制效应。这种无反应性 T 细胞克隆与 CD25⁺ 调节性 T 细胞介导的抑制作用是不同的，前者作用于 APC，后者作用于效应性 T 细胞。在体内效应 T 细胞如何变为无反应性？在炎症反应停止时，T 细胞可能与表面缺乏共刺激分子的细胞接触。一旦转变为无能状态，这种调节性 T 细胞可能作用于 DC，当通过循环到达炎症部位时，这些 DC 不能完全成熟，可进一步增强局部的抑制作用。

尽管在体外仅仅通过 TCR 刺激不能将 CD25⁻ T 细胞转变为抑制性细胞，但是有可能在抗原存在的情况下结合其他条件诱导具有抑制功能的 CD25⁺ T 细胞。用低剂量抗原诱导 DO11.10TCR 转基因鼠外周耐受，结果发现体内可产生 CD25⁺ T 细胞，并且在体外具有抑制 T 细胞产生 IL-2 的作用，这种抑制作用不能被 IL-10 或 TGF- β 的抗体所中和^[29]。这些细胞表面表达的 CD25 分子是其活化的标记，还是 CD25⁻ T 细胞分化为抑制性细胞的证据，有待于进一步研究证实。

4 调节性 T 细胞的临床应用前景

CD4⁺CD25⁺ T 细胞在临床的应用主要有两方面，一方面通过增强调节性 T 细胞的活性，应用于自身免疫性疾病和移植排斥的治疗；另一方面，减少调节性 T 细胞的活性，可应用于肿瘤免疫治疗和特异性疫苗接种。

增加 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的数目和活性可用于治疗自身免疫性疾病、变态反应性疾病及抑制同种异体移植排斥，然而人们对这些调节性 T 细胞的了解还不够深入。同时 CD4⁺CD25⁺ T 细胞在体内外很难生长扩增和克隆，有关 CD4⁺CD25⁺ T 细胞在无反应阶段的分子基础还不清楚，如何确定合适的药物、细胞因子或协同刺激分子来激活 CD4⁺CD25⁺ T 细胞，促进其生长，并保留其抑制功能还有待进一步研究。在体内给予大量的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞可以产生一种内环境，有助于扩增更多的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞或其他类型的调节细胞，这可导致传入性耐受。在体外，可以用 TCR 和高浓度 IL-2 适度刺激 CD4⁺CD25⁺ T 细胞进行扩增。在器官特异性自身免疫性疾病中，可选择特异性的抗原和 IL-2 共同扩增 CD4⁺CD25⁺ T 细胞，使其具有靶器官特异性，用 iDC 结合靶抗原再加 IL-2 可能是体内扩增 CD4⁺CD25⁺ T 细胞特别有效的方法。这些具有抑制功能的 T 细胞

将是治疗与免疫紊乱相关性疾病的重要方法。

在肿瘤免疫方面, 已经发现多种肿瘤患者体内 CD25⁺ T 细胞数目增多, 并且能够抑制宿主的抗肿瘤免疫应答, 与疾病的进程明显相关^[30]。由于肿瘤抗原是一种重要的自身抗原, 清除 CD25⁺ T 细胞或阻断 CD25⁺ T 细胞的免疫抑制作用将可增强肿瘤免疫疫苗引发的免疫应答, 在应用黑色素瘤疫苗时发现将清除 CD25⁺ T 细胞的方法和封闭 CTLA-4 的方法相结合比单独应用的效果为好, 另外能否通过 GITRL-GITR 途径逆转 Treg 细胞的免疫抑制功能从而增强机体的抗肿瘤免疫功能还需要得到证实。在抗感染免疫中, 清除 CD25⁺ T 细胞将能增强疫苗接种后的效果, 尤其在疫苗免疫原性较弱时(例如 HIV 疫苗)。在一些持久性慢性感染性疾病亦有 CD4⁺CD25⁺ T 细胞应用的报道, 但详细的作用机制还有待进一步研究。

参考文献 (References)

- [1] Sakaguchi S *et al. J Immunol*, 1995, **155**: 1151
- [2] Nagler-Anderson C *et al. Nat Immunol*, 2004, **5**: 119
- [3] Bluestone JA *et al. Nat Rev Immunol*, 2003, **3**: 253
- [4] Jordan MS *et al. Nat Immunol*, 2001, **2**: 301
- [5] Lerman MA *et al. J Immunol*, 2004, **173**: 236
- [6] Bensinger SJ *et al. J Exp Med*, 2001, **194**: 427
- [7] Sempowski GD *et al. J Immunol*, 2004, **172**: 787
- [8] Nakamura K *et al. J Exp Med*, 2001, **194**: 629
- [9] Cobbold SP *et al. J Immunol*, 2004, **172**: 6003
- [10] Piccirillo CA *et al. J Exp Med*, 2002, **196**: 237
- [11] Nakamura K *et al. J Immunol*, 2004, **172**: 834
- [12] Peng Y *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 4572
- [13] Suri-Payer E *et al. J Autoimmun*, 2001, **16**: 115
- [14] Eggena MP *et al. J Exp Med*, 2004, **199**: 1725
- [15] Piccirillo CA *et al. J Immunol*, 2001, **167**: 1137
- [16] Shimizu J *et al. Nat Immunol*, 2002, **3**: 135
- [17] Uraushihara K *et al. J Immunol*, 2003, **171**: 708
- [18] Tone M *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 15059
- [19] Ji HB *et al. J Immunol*, 2004, **172**: 5823
- [20] 王胜军等. *江苏大学学报*, 2004, **14**: 97
- [21] Fontenot JD *et al. Nat Immunol*, 2003, **4**: 330
- [22] Khattri R *et al. Nat Immunol*, 2003, **4**: 337
- [23] Hori S *et al. Science*, 2003, **299**: 1057
- [24] Barthlott T *et al. J Exp Med*, 2003, **197**: 451
- [25] Karlsson MR *et al. J Exp Med*, 2004, **199**: 1679
- [26] Yamagiwa S *et al. J Immunol*, 2001, **166**: 7282
- [27] Jonuleit H *et al. J Exp Med*, 2000, **192**: 1213
- [28] Gregori S *et al. J Immunol*, 2001, **167**: 1945
- [29] Thorstenson KM *et al. J Immunol*, 2001, **167**: 188
- [30] Woo EY *et al. J Immunol*, 2002, **168**: 4272

CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells

Sheng-Jun Wang^{1,2*}, Hua-Xi Xu¹, Sheng-Li Yang²

¹Department of Immunology, School of Medical Technology, Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China;

²Life Science Institute, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract Thymus derived CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (Treg) were critical for the inhibition of autoreactive T cells and play a crucial role in maintaining self-tolerance. These cells mediated their suppressive effects by direct cell to cell contact-dependent, without the requirement of immunosuppressive cytokines. There were more evidences that the transcription factor Foxp3 acted as the “master control gene” for Treg that defined this subset as a distinct T cell lineage. Regulatory T cells were produced by immunosuppressive cytokines, such as interleukin-10 or TGF- β , and immature dendritic cells. A better understanding of the role of regulatory T cells in autoimmunity and anti-tumor immunity may lead to the identification of novel therapeutic targets.

Key words regulatory T cells; immune tolerance

Received: April 22, 2004 Accepted: September 20, 2004

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30300169) and Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2004405)

*Corresponding author. Tel: 86-511-5038142, Fax: 86-511-5038449, E-mail: sjwjsu@163.com