

$\gamma\delta$ T 细胞相关的趋化因子受体

龚芳 张冬青*

(上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要 $\gamma\delta$ T 细胞是一群异质性的免疫活性细胞, 根据表面标志和功能可将其分为不同亚群。 $\gamma\delta$ T 细胞表达的趋化因子受体各异, 趋化因子受体的表达与 $\gamma\delta$ T 细胞在抗感染、抗肿瘤和自身免疫中的功能发挥密切相关, 现就近年来与 $\gamma\delta$ T 细胞相关的趋化因子受体研究进展作一综述。

关键词 $\gamma\delta$ T 细胞; 趋化因子受体; CCR5; CCR7; CCR9

趋化因子受体是一类介导趋化因子行使功能的 GTP 蛋白偶联的跨膜受体(G-protein-coupled receptors, GPCRs), 通常表达于免疫细胞和内皮细胞膜上。根据配体的不同可将趋化因子受体分为 4 个亚家族: CXC 类受体(CXCR)、CC 类受体(CCR)、C 类受体(CR)和 CX3C 类受体(CX3CR)。

$\gamma\delta$ T 细胞的分布、细胞表型和抗原识别机制, 都与 $\alpha\beta$ T 细胞有着明显的区别。在人类, $\gamma\delta$ T 细胞根据 δ 链亚型可以分为 V δ 1、V δ 2 两大亚群: V δ 1 亚群, 能够与不同的 γ 链相配对^[1], 主要定居于上皮组织中; V δ 2 亚群, 即 V γ 9 δ 2, 主要存在于外周血中, 是 $\gamma\delta$ T 细胞的主要组成部分(50%~95%)。近年来, 随着细胞分离、纯化和培养手段的提高, 对 $\gamma\delta$ T 细胞的研究不断深入。有文献报道, 根据 CD27、CD45RA 抗原的表达可以把 V γ 9 δ 2 分为四型^[2,3]: 幼稚型 CD45RA⁺CD27⁺(T_{naive})、中央记忆型 CD45RA⁻CD27⁺(T_{CM})、效应记忆型 CD45RA⁻CD27⁻(T_{EM})、终末分化型 CD45RA⁺CD27⁻(T_{EMRA})。Angeline 等^[4]根据 CD16 把 V γ 9 δ 2 分为两型: T_{EMb}(CD45RA⁻CD16⁻)和 T_{EMRA}(CD45RA⁺CD16⁺)。 $\gamma\delta$ T 细胞在人外周血 CD3⁺T 细胞中约占 1%~5%, 在维持上皮细胞的完整性、抗感染、抗肿瘤、维持免疫耐受、免疫监视、免疫调节以及自身免疫诸多方面均发挥重要作用。趋化因子与 $\gamma\delta$ T 细胞上的受体相互识别是先决条件。本文主要介绍与 $\gamma\delta$ T 细胞相关的趋化因子受体的最新进展。

1 CCR5

CCR5 是趋化因子 RANTES(regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted)、MIP-1

(macrophage inflammatory protein-1)、MIP-1 β 的受体。CCR5 和配体结合后, 激活 G 蛋白并最终引起胞内 Ca²⁺ 浓度上升及蛋白激酶 C 的活化, 表现为白细胞的趋化性及炎性反应等各种生理功能。

CCR5、CXCR3 在 $\gamma\delta$ T 细胞上的表达显著高于 $\alpha\beta$ T 细胞^[5,6], CCR5 主要表达于 V δ 2 亚群上。而 CXCL5/CXCL6/CXCL8(IL-8)的受体 CXCR1 则主要表达于 V δ 1 亚群上^[5]。和 $\alpha\beta$ T 相似, $\gamma\delta$ T 细胞在不同的细胞因子环境中也能诱导分化为 Th1、Th2 型^[7], 两者所分泌的细胞因子和趋化因子各异, 如 Th1 型分泌 IFN- γ 、MIP-1 β ; Th2 型分泌 IL-4、IL-8、I-309。Th2 型 $\gamma\delta$ T 细胞上与 Th1 型相比有较高水平的 CCR4, 而 CXCR3 较低^[8]。但是 Dagna 等^[9]却报道两型细胞表面的趋化因子受体的表达无差异: 即都高表达 CXCR3, 而未见 CCR3、CCR4、CCR5 的表达。 $\gamma\delta$ T 细胞上 CCR5 表达下降见于病理情况下: 多发性硬化(MS)病人外周血 $\gamma\delta$ T 细胞高表达 RANTES, 但其表面 CCR5 的表达显著低于正常对照, 且患者脑脊液中的 $\gamma\delta$ T 细胞上 CCR5 表达更低, 可能是因为 CCR5 配体或前炎症细胞因子的高表达起了反馈抑制作用, MS 患病时间和 $\gamma\delta$ T 细胞上 CCR5 的表达呈负相关^[10]。我们课题组正在研究 MS 病人 CCR5 表达下降的根本原因, 以期找到上调其表达的靶点, 为最终改善 MS 临床症状以至彻底治愈打下基础。CCR5、CXCR4 是 HIV 病毒进攻细胞的辅助受体, $\gamma\delta$ T 细胞上这两种趋化因子受体的高表达也提示了 $\gamma\delta$ T 细胞对 HIV 病毒

收稿日期: 2007-02-05 接受日期: 2007-06-08

国家自然科学基金(No.30471593), 上海市优秀学科建设项目(No. T0206), 上海市免疫学研究所基金(No.07-A02)资助

* 通讯作者。Tel: 021-64453049, E-mail: dqzhang1333@yahoo.com.cn

的易感性。有文献报道,在 HIV 感染的病人血清中, $\gamma\delta T$ 细胞表达 CCR5 下降,可能是由于表达 CCR5 的 V $\delta 2$ 亚群减少引起,也可能是由于 HIV 感染后 $\gamma\delta T$ 细胞被激活所导致^[11]。

RANTES、MIP-1、MIP-1 β 的合成主要与 Th1 细胞反应相关,并且以剂量依赖方式诱导 Th1 细胞迁移。Tagawa 等^[12]报道在大肠埃希菌感染的小鼠中,V $\gamma 1^+$ $\gamma\delta T$ 细胞通过分泌 CC 趋化因子如 CCL3/MIP-1 α 、CCL5/RANTES 促进巨噬细胞迁移至感染部位。 $\gamma\delta T$ 细胞特别是 V $\gamma 4^+$ 亚群还可以促进巨噬细胞分泌细胞因子和趋化因子(MIP-1 α 、MIP-1 β)从而扩大免疫效应^[13]。Robinson 等^[14]发现,在小鼠的乳腺癌模型中,肿瘤细胞可通过分泌 CCL5/RANTES 招募表达 CCR5 的白细胞到达肿瘤部位,并且 Met-CCL5(CCR5 的拮抗剂)能显著降低炎症细胞的浸润,抑制肿瘤的生长。

2 CCR7

CCR7 是 CC 类趋化因子受体的成员之一。是趋化因子 CCL19(又称为 MIP-3 β , exodus-3)和 CCL21(又称为 SLC, exodus-2, TCA-4, 6CKine)的受体。CCL21 在二级淋巴器官特别是淋巴结和脾脏上高表达,CCL21 对某些人类 T 细胞株和外周血淋巴细胞具有高效的化学驱动作用,可趋化树突状细胞(DC)、T 细胞和自然杀伤(NK)细胞,但与大多数趋化因子不同的是,CCL21 对单核细胞或中性粒细胞没有趋化作用,提示它对淋巴细胞具有特异性。CCL19 主要在二级淋巴器官和胸腺中表达。

在人 $\alpha\beta T$ 细胞中,CCR7 常与中央型记忆 T 细胞(central memory, T_{CM})联系在一起,其表达淋巴细胞归巢受体但没有直接效应功能^[15]。近期发现 $\gamma\delta T$ 细胞也有记忆功能,如上所述人外周血 V $\gamma 9\delta 2$ 细胞 4 个亚群中,T_{naive} 和 T_{CM} 亚群表达 CCR7 而不表达 CCR5、CXCR3,没有直接效应功能。而 T_{EM} 和 T_{EMRA} 亚群表达针对炎症部位的受体 CCR5、CXCR3,不表达 CCR7,具有直接效应功能。随着年龄的增长,外周血 $\gamma\delta T$ 细胞会向 CD27⁻ CCR7⁻ 效应型转变^[16]。新鲜分离的 $\gamma\delta T$ 细胞上 CCR7 表达水平较低,但是在异戊烯焦磷酸(IPP)或植物血凝素(PHA)刺激后 CCR7 表达迅速上调,同时伴有 CCR5 的显著下降,而且 $\gamma\delta T$ 细胞的淋巴结归巢现象也因在胃肠淋巴结,黏膜相关淋巴滤泡的生发中心中发现 $\gamma\delta T$ 细胞而得到证实^[16]。CCR7 表达水平的不同也见于牛的 $\gamma\delta T$ 细胞亚群上,

Wilson 等^[17]研究表明,牛 $\gamma\delta T$ 细胞对 CCR7 配体 CCL21 和 CCL19 的趋化反应和其表达的 CD8 有关,CD8⁺ $\gamma\delta T$ 细胞发生的趋化反应比 CD8⁻ $\gamma\delta T$ 细胞更强。CCR7 还表达于多种肿瘤细胞上,能被 CCL21 趋化。临床活检发现 CCR7 还和疾病进程有关:CCR7⁺ 的口咽部扁平细胞癌的病人生存率比 CCR7⁻ 的病人低^[18]。

3 CCR9

CCR9 是一种趋化因子受体,其特异性配体是 CCL25/TECK(thymus expressed CC chemokine)。生理情况下,CCR9 选择性地表达于胸腺和小肠的 T 淋巴细胞上,主要介导未成熟胸腺 T 细胞的迁移,与淋巴细胞的募集相关。

在小鼠胸腺细胞发育过程中,CCR9 高表达于未成熟的双阴性(DN)胸腺细胞,而后随着发育为成熟的单阳性(SP)细胞而逐渐下降。且在成年小鼠胸腺中发现近 50% 的 $\gamma\delta T$ 细胞也表达 CCR9^[19]。提示趋化因子及其受体可能不仅在 $\alpha\beta T$ 细胞的发育过程中起作用而且在 $\gamma\delta T$ 细胞的发育过程中也同样发挥作用^[19]。在 CCR9 基因剔除小鼠中,外周血 $\alpha\beta T$ 细胞数量增多,而小肠上皮细胞间淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)中 $\gamma\delta T$ 细胞数量减少^[20,21],说明 CCR9 在产生和维持小肠中 $\gamma\delta TCR^+$ IEL 具有不可忽略的作用^[20]。但惊奇的是,Uehara 等^[19]发现小肠中 $\gamma\delta TCR^+$ IEL 表面并不表达 CCR9,而在 mRNA 水平上却存在。可能是由于细胞激活或因与配体 CCL25 结合而引起表面 CCR9 下调^[19]。到目前为止,人 $\gamma\delta T$ 细胞以及其不同亚群表面 CCR9 的报道不多。然而 Poles 等^[22]发现,HIV 病人外周血 $\gamma\delta T$ 细胞上 CCR9 显著高于正常人,这或许可以解释为何 HIV 病毒引起的黏膜相关炎症中有较多 $\gamma\delta T$ 细胞聚集。有功能的 CCR9 还高表达于黑色素瘤细胞以及发生小肠转移的黑色瘤细胞上^[23],提示器官特异性的趋化因子受体在肿瘤细胞表面的高表达和肿瘤转移密切相关。

4 CXCR3 和 CXCR4

V $\delta 1$ 亚群表达 CXCR4 和 CXCR3(CXCR4 在 V $\delta 1$ 亚群表达较高,CXCR3 在 V $\delta 2$ 亚群表达较高),V $\delta 2$ 亚群表达 CXCR3,基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1/CXCL12)对 CXCR4⁺ $\gamma\delta T$ 细胞产生趋化作用,而干扰素诱导蛋白 10 (IFN inducible protein 10, IP-10/CXCL10)对 CXCR3⁺ $\gamma\delta T$ 细胞产生趋化作用。值得一提的是,稳态型趋化因子 6CKine/

SLC/CCL21 比炎症型趋化因子 IP-10/CXCL10 对 CXCR3⁺ V δ 1 的趋化作用强, 而 IP-10/CXCL10 对于 CXCR3⁺ V γ 9 δ 2T 细胞的趋化作用更强^[24]。因此 V δ 1T 对于稳态趋化因子具有更强的倾向性, 而 V γ 9 δ 2T 细胞对炎症性的趋化因子更敏感。这也和这群细胞 Th1 表型相一致^[15]。V γ 9 δ 2T 细胞在细菌的磷酸抗原刺激能迅速产生 IFN- γ 、TNF- α 等 Th1 型细胞因子^[25]。迄今为止, CXCR4 是多种肿瘤细胞上最常见的一种趋化因子受体: 其在 23 种不同的肿瘤细胞表面高表达^[26], 如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、神经胶质瘤等。研究发现 CXCR4 阳性的非小细胞肺癌、结直肠癌易发生转移。在乳腺癌中, CXCR4 阳性则预示了乳腺癌的淋巴结转移^[27]。目前的研究集中于探索基于 CXCR4 的肿瘤治疗方法。

5 其他有关的趋化因子受体

迁移至炎症病变皮肤部位的 T 细胞表达趋化因子受体 CCR10 和 CCR4, 其对应的配体分别为 CCL27 和 CCL17^[28]。正常皮肤组织中 $\gamma\delta$ T 细胞表达 CCR8, 而 CCR4 很少表达, 提示正常皮肤中 $\gamma\delta$ T 细胞上缺少皮肤相关的炎性趋化因子受体^[29]。正常皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞穿孔素含量高, 且高表达 NKG2D, 其活化后能直接杀伤肿瘤细胞, 对肿瘤和恶变细胞具有免疫监视作用^[29]。

6 小结

长期以来, $\gamma\delta$ T 细胞一直被认为仅在固有免疫系统中发挥作用, 但是近来发现 $\gamma\delta$ T 细胞还可以活化为抗原递呈细胞从而参与适应性免疫, 是连接固有免疫和适应性免疫的一座桥梁^[30]。 $\gamma\delta$ T 细胞在抗微生物感染、维护表皮完整性, 自身免疫特别是在抗肿瘤等方面起着重要作用。趋化因子由于通过趋化作用招募细胞参与体内多种免疫活动(如影响 DC 功能、T 细胞分化、炎症反应、黏膜免疫、HIV 感染等)

而越来越多地受到关注。研究趋化因子及其受体将有助于人们更加深入地了解 and 调控机体免疫应答。然而 $\gamma\delta$ T 细胞和趋化因子受体的研究大多是基于动物模型, 我们课题组正在体外建立人的 $\gamma\delta$ T 细胞系用于解析趋化因子受体的表达与其亚群功能的关联性, 为揭示 $\gamma\delta$ T 细胞和趋化因子受体表达与疾病的关联性提供更多的实验依据。

参考文献(References)

- [1] Hayday AC. *Annu Rev Immunol*, 2000, **18**: 975
- [2] Ferlazzo V et al. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2006, **19**: 309
- [3] Dieli F et al. *J Exp Med*, 2003, **198**: 391
- [4] Angeline DF et al. *Blood*, 2004, **104**: 1801
- [5] Glazel A et al. *J Immunol*, 2002, **168**: 4920
- [6] Brandes M et al. *Blood*, 2003, **102**: 3693
- [7] Wesch D et al. *Cell Immunol*, 2001, **212**: 110
- [8] Ferrero E et al. *Immunology*, 2003, **108**: 365
- [9] Dagna L et al. *Eur J Immunol*, 2002, **32**: 2934
- [10] Murzenok PP et al. *Clin Immunol*, 2003, **103**: 309
- [11] Imlach S et al. *Virology*, 2003, **305**: 415
- [12] Tagawa T et al. *J Immunol*, 2004, **173**: 5156
- [13] Tramonti D et al. *Eur J Immunol*, 2006, **36**: 1729
- [14] Robinson C et al. *Cancer Res*, 2003, **63**: 8360
- [15] Sallusto F et al. *Nature*, 1999, **401**: 708
- [16] Re F et al. *Exp Gerontol*, 2005, **40**: 59
- [17] Wilson E et al. *J Immunol*, 2002, **169**: 4970
- [18] Tsuzuki H et al. *Auris Nasus Larynx*, 2006, **33**: 37
- [19] Uehara S et al. *J Immunol*, 2002, **168**: 134
- [20] Uehara S et al. *J Immunol*, 2002, **168**: 2811
- [21] Wurbel MA et al. *Blood*, 2001, **98**: 2626
- [22] Poles MA et al. *J Virol*, 2003, **77**: 10456
- [23] Letsch A et al. *J Invest Dermatol*, 2004, **122**: 685
- [24] Poggi A et al. *Blood*, 2004, **103**: 2205
- [25] Tsukaguchi K et al. *Cell Immunol*, 1999, **194**: 12
- [26] Balkwill F. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14**: 171
- [27] Cabioglu N et al. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**: 5686
- [28] Reiss Y et al. *J Exp Med*, 2001, **194**: 1541
- [29] Ebert LM et al. *J Immunol*, 2006, **176**: 4331
- [30] Moser B et al. *Trends Immunol*, 2006, **27**: 112

$\gamma\delta$ T Cells Related Chemokine Receptors

Fang Gong, Dong-Qing Zhang*

(Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract $\gamma\delta$ T cell are a group of heterogeneous active immune cells. According to their surface markers and functions, $\gamma\delta$ T cell can be divided into several sub-populations. Different kinds of $\gamma\delta$ T cell express specific chemokine receptors. There is close relationship between chemokine receptors and function of $\gamma\delta$ T cell in anti-inflammation, anti-tumor and auto-immune. This article review the recent research on $\gamma\delta$ T cell related chemokine receptors.

Key words $\gamma\delta$ T; chemokine receptors; CCR5; CCR7; CCR9

Received: February 5, 2007 Accepted: June 8, 2007

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30471593), Shanghai Leading Academic Discipline Project (No.T0206) and the Foundation of Shanghai Institute of Immunology (No.07-A02)

*Corresponding author. Tel: 86-21-64453049, E-mail: dqzhang1333@yahoo.com.cn