

探究CD8+T細胞在不同自體免疫疾病中所扮演的角色

周貝倫 陳孟琦² 蔡嘉哲^{1,2}

林新醫院 財團法人中心診所醫院內科部 過敏免疫風濕科

¹ 中山醫學大學附設醫院內科部 ² 免疫研究所

摘 要

醫學研究顯示，CD8+T細胞具有促使致病性自體免疫炎症反應的起始、進展以及上/下雙向調節的功能。之前的研究對於CD8+T細胞在自體免疫反應中所扮演的角色重要性並不十分清楚。目前已瞭解CD8+T細胞可以經由辨認靶細胞上的胜肽-MHC分子複合物，直接殺死靶細胞；或是藉由分泌死亡受體之配體或細胞激素與靶細胞上之死亡受體結合，傳遞死亡信號，造成細胞凋亡。亦可經由穿孔素/顆粒酶介導之細胞毒殺途徑而殺死靶細胞。自體反應性CD8+T細胞也會釋放細胞激素增強靶細胞毒性，或是分泌可吸引其它免疫細胞之趨化激素，而導致自體免疫性炎症反應的進展。同時CD8+T細胞也具有向下調節免疫反應的功能。近年來重要的研究進展，包括瞭解在各種不同自體免疫疾病中，導致自體反應性CD8+T細胞的活化、再增強、造成組織損傷、產生細胞激素和趨化激素等作用機轉，更期待進一步探究這些CD8+T細胞在自體免疫機制中所扮演各種不同角色功能之重要性。

關鍵詞：自體免疫疾病 (Autoimmune diseases)

自體反應性CD8+T細胞 (Autoreactive CD8+T cells)

Fas介導細胞毒殺途徑 (Fas-mediated killing pathway)

穿孔素/顆粒酶介導細胞毒殺途徑 (Perforin / Granzyme-mediated killing pathway)

細胞激素 (Cytokines)

趨化激素 (Chemokines)

前言

人體免疫系統經過不斷地演化，可以保護我們身體免受「非自體物質」(non-self) (如病原菌)

以及「經改變的自體物質」(altered-self) (如腫瘤) 的侵犯。當體內淋巴細胞被活化而錯誤地瞄準自己 (即正常組織) 造成傷害，就會導致自體免疫疾病的發生。雖然長久以來，醫學研究人員

一直懷疑CD8+T細胞在自體免疫中是否扮演重要特殊的角色，但是由於技術上的困難，使得這個T細胞亞群一直身陷幕後而未受重視。近來因緣於特殊研究自體免疫疾病之技術進步和發展，又將這些細胞帶回到研究的最前線。在此，我們總結並整理了最近關於CD8+ T細胞在不同自體免疫疾病中所扮演角色之重要性及研究進展，就下列四個部份作一論述：(一) CD8+T細胞的活化(activation)和再增強作用(二) CD8+T細胞可作為組織損傷的作用細胞(effector)(三)

CD8+T細胞產生細胞激素(cytokines)和趨化激素(chemokines)(四) CD8+T細胞可作為自體免疫反應之負向調節(negative regulation)作用。

自體反應性CD8+T細胞的活化和再增強作用

CD8+T細胞主要識別胜肽-MHC-class I分子複合物後能夠殺傷靶細胞，故又被稱為毒殺性T細胞(Tc或cytotoxic T lymphocytes; CTL)，CTL細胞的主要功能是清除被病毒及其它胞內寄生微

表一：CD8+T細胞在不同自體免疫疾病和自體免疫疾病實驗模式中的功能角色

自體免疫疾病	CD8+T細胞的功能角色
斑形脫髮	毛囊分解
再生不良性貧血	原始造血母細胞的溶解
自體免疫性肝炎	肝細胞分解
自體免疫性心肌炎	涉及穿孔素/顆粒溶解酶及Fas路徑之心肌細胞的分解，且具調節功能
膠原誘發性關節炎	缺乏CD8+T細胞可部分防止疾病進展，具調節功能
實驗性自體免疫腦脊髓炎	具致病性和調節功能
實驗性自體免疫腎小球腎炎	消耗CD8+T細胞可部分防止疾病進展
實驗性自體免疫重症肌無力	消耗或缺乏CD8+T細胞可部分防止疾病進展
實驗性自體免疫神經炎	缺乏CD8+T細胞可部分防止疾病進展
實驗性自體免疫睪丸炎	具調節功能
實驗性自體免疫甲狀腺炎	甲狀腺細胞自動溶解
固定性藥物疹	經由干擾素(IFN)釋放而導致表皮受損
葛瑞夫氏症	依賴Th2細胞抑制IL-10的產生
葛瑞夫氏症眼病變	球後纖維母細胞溶解；具調節功能
橋本氏甲狀腺炎(自體免疫甲狀腺炎)	甲狀腺細胞的分解
Heymann 腎炎	腎小球上皮細胞解離
發炎性腸道疾病(IBD)	具致病性和調節功能
多發性硬化症(MS)	具致病性
多肌炎和和包涵體肌炎	肌細胞很可能經由穿孔素路徑解離
原發性膽汁鬱積性肝硬化	膽管細胞解離
原發性腦垂體炎	腦垂體細胞解離
牛皮癬	依賴IFN- γ -之角質化細胞過度增生的主要作用細胞
類風濕性關節炎	當CD8+T細胞耗盡時，滑膜上皮血管翳異位發生中心解離
修格連氏症候群	上皮細胞可能經由Fas路徑分解
脊椎炎關節病變	軟骨細胞解離
全身性紅斑性狼瘡	目標細胞解離
典型第一型糖尿病	涉及穿孔素/顆粒溶解酶及Fas路徑之胰島 β 細胞的分解，釋放細胞激素及趨化激素
白斑病	黑色素細胞分解
小柳原田症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)	黑色素細胞分解

依據文獻(61) Ulrich Walter & Pere Santamaria. (2005) Curr Opin Immunol 17: 624-31.

生物感染的宿主細胞。雖然有越來越多的證據指出CD8+ T細胞與幾種自體免疫疾病之發病病理病因有關(見表一),但是目前已知關於這些細胞在自體免疫中扮演的角色,都是使用人類第一型糖尿病之動物模型(Type 1 diabetes; T1D)所提供的研究結果。在非肥胖型糖尿病(non-obese diabetic; NOD)小鼠中, T1D動物模型源自於生產胰島素的胰臟β細胞受到自體反應性CD4+T和CD8+T細胞之選擇性破壞¹。病程的開始與樹狀突細胞(dendritic cells; DCs)交叉呈遞自體抗原給胰臟淋巴結中未經活化的自體反應性CD8+T細胞有關。這個交叉呈遞事件反應的質和量,將決定同源性CD8+T細胞是否會進行生產性活化(productive)(可能具致病性)或非生產性活化(non-productive)(導致抗原無反應或細胞死亡)的反應。影響交叉呈遞的因素包括DCs的活化狀態(和由此產生共同刺激的潛力)、發生交叉呈遞的細胞激素之周遭環境、呈遞於DCs表面之自體抗原性肽-MHC分子複合物的總數²,以及T細胞結合受體(TCR)與肽-MHC分子複合物之間的親合力而有所影響^{3,4}。例如,在自發性⁴和病毒引起的糖尿病³的轉殖基因模型中,糖尿病的發生明顯地與T細胞-DCs之交互相作用的親合力有關。

與這點相符,剔除T細胞結合受體(T cell receptor; TCR)信號的負調控因子cbl-b基因可使自體反應性T細胞的功能性親合力增強,且會提高T細胞之致病力³。另外,「類鐸受體」(toll-like receptor; TLR)配體(Ligands)、一些可調控DCs成熟化及/或活化之外源性或內源性的輔佐劑,以及調節性T細胞是活體內導致自體抗原交叉呈遞之結果的另外關鍵元素⁵⁻⁷。例如,來自正在死亡的細胞之酸性尿酸鹽結晶、CpG DNA和Hsp70(熱性休克蛋白),會促進DCs之成熟性,並且可與抗原一起誘發致病性自體反應性T細胞之生產性活化現象⁵⁻⁷。

自體反應性CD8+T細胞的活化,特別是那些可辨認MHC分子抗原性,且有中至低親合力的自體反應性CD8+T細胞,其中可能也需要靠CD4+T helper細胞的協助。藉由透過CD154而與CD40結合,被活化的CD4+T helper細胞可促

使DCs成熟以及和CD8+T細胞的交叉激活,可將DCs經交叉呈遞的作用,從耐受性轉為具反應性⁸。在穩定狀態中(缺乏活化的T helper細胞或強力的DCs刺激時),會因為調節性CD4+CD25+T細胞提高T細胞活化的閾值⁷,因而抑制了DCs的成熟。然而,交叉呈遞並非是DCs所獨有的特性;例如經證實,某些胰島素特異性CD8+T細胞,可以辨認內皮細胞的同源肽-MHC分子複合物,而進行細胞的活化和轉移現象⁹。

另有一種表現高度同源性TCRα鏈的CD8+T細胞亞群,是鼠科的自體免疫性糖尿病中,最早轉移到胰島的細胞之一¹⁰。這種細胞群可以辨認β細胞抗原胰島特異性葡萄糖-6-磷酸酶催化次元相關蛋白質之殘基206-214(islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein; IGRP₂₀₆₋₂₁₄)¹¹,並且佔了前糖尿病動物體內所有與胰島有關的CD8+T細胞之15-25%¹²。NOD小鼠之糖尿病起始,總是從循環系統中的IGRP206-214反應性CD8+T細胞池之週期性的擴展和收縮而進行¹³,還伴隨著它與胰島相關之相對親合力而成熟化¹²。並經實驗證實了這個過程牽涉到一小組高親合力(致病性)T細胞與另一組明顯較大的低親合力(非致病性)純系型T細胞之間的競爭,而且這個過程的發展是受到調節的¹⁴。中央和周圍耐受性的機轉,限制了高親合力CD8+T細胞池對於病程早期之促進效果。而在有自體免疫傾向之NOD小鼠體內,免疫調節不良之周遭環境中,有一些高親合力的純系型T細胞解除耐受性,並且「躲在」發炎的胰島中,並與其低親合力的相對型競爭,因此促進了疾病的惡化¹⁴。調節這個過程的機轉仍然未知,但是抗原和抗原呈遞細胞(APCs)之間的競爭,是最有可能的解釋¹⁵⁻¹⁶。

低親合力自體反應性CD8+T細胞不僅無法引發自體免疫,可能也具有抗致病性的特性。例如,藉由IGRP₂₀₆₋₂₁₄修改過的肽配體,選擇性地耗盡周圍的高親合力IGRP₂₀₆₋₂₁₄⁻反應性CD8+T細胞池,會導致胰島內的低親合力純系型優先儲積,而產生減輕糖尿病的效果⁴。相反的,如果完全消除高和低親合力純系型,會導致佔第二位

優勢的IGRP表位特異性CD8+T細胞(IGRP epitope-specific CD8+T cells)再補充至胰島的數量持續增加,結果造成疾病的惡化無法抑制⁴。

CD8+T細胞可作為組織損傷的作用細胞

在免疫反應中,自體反應性CD8+T細胞可藉由三條不同的細胞介導之細胞毒性途徑殺死靶細胞(target cell)。(一)靶細胞上的同源胜肽-MHC分子複合物之結合,會引起Fas配體(Fas ligand; FasL)呈現移位至免疫突觸,也就是與Fas結合,使靶細胞死亡。(Fas屬於TNF-R腫瘤壞死因子超家族的膜分子,與Fas配體(FasL)結合後引致Fas表現靶細胞凋亡)。(二)CD8+T細胞也會釋放細胞毒性顆粒的內容物,包括穿孔素(perforin)和顆粒酶(granzymes),聚集於靶細胞膜表面,並形成開放通道,絲胺酸蛋白酶(serine proteases)經此通道進入靶細胞內進行蛋白酶解,造成細胞的死亡。(三)CD8+T細胞釋放的細胞激素TNF- α 和IFN- γ 與靶細胞表面的受體結合,造成靶細胞的死亡。這三條路徑對於造成糖尿病之胰島 β 細胞缺損的貢獻多寡之比較,仍存有爭議^{1,17}。最近的研究證實,在NOD小鼠實驗中,活體外發現佔優勢的負性Fas相關死亡結構區域(Fas-associated death domain; FADD)蛋白質轉殖基因之特異性胰島 β 細胞,可以避免受到FasL介導性的細胞凋亡,但也只能部份地抑制糖尿病的進展¹⁸。同樣的,在缺乏穿孔素的NOD小鼠,其糖尿病發生率會顯著地減少¹⁹。一項最近的報告指出,在NOD小鼠之胰島相關的CD8+T細胞用來殺死細胞的機轉,會隨著小鼠老化而發生改變,同樣地,也會隨糖尿病病程而發生變化,它們從Fas介導的機制殺死細胞,改變為穿孔素介導(perforin-mediated)的機制來殺死細胞。在活體外,選擇路徑是T細胞親合力(T-cell avidity)的功能;在活體內,殺死細胞的機制從Fas介導改變為穿孔素介導,此機轉與T細胞親合力的成熟度有關²⁰。

我們知道以CD8+T細胞為介導的機制殺死靶細胞,也會加速自體抗原進入交叉呈遞路徑,而促使自體免疫疾病的惡化。然而,最近在基因

轉殖之NOD小鼠進行的研究,卻顯示 β 胰島細胞自體抗原的早期交叉呈遞,與T細胞介導的 β 細胞死亡無關。在NOD小鼠體內,轉殖一個專門表現於 β 細胞之基因可抑制MHC第一型分子之運送及可抑制細胞毒殺性T淋巴細胞(cytotoxic T lymphocyte; CTL)誘引之 β 細胞死亡,也可以延遲CD8+T細胞儲積於胰島中,並且抑制胰島炎惡化為高血糖症,但是無法延遲胰臟淋巴結的自體抗原之交叉呈遞²¹。在 β 細胞完全缺乏 β 2-微球蛋白之NOD小鼠,也見到相似的表現型(phenotype)²²,因此糖尿病患者之胰島自體抗原會進入交叉呈遞的路徑,而且其它自體免疫疾病機轉可能也是如此,這與T細胞介導機制是相互獨立的。

CD8+T細胞和胰島 β 細胞之間的交互作用不僅是促進T細胞的保留及 β 細胞死亡,似乎也會促進胰島內的自體反應性T細胞之擴增。最近的研究證實了NOD的 β 細胞可表現視黃酸早期誘導性蛋白-1(retinoic acid early inducible-1; RAE-1),RAE-1是一種NKG2D的配體,而NKG2D(a receptor on NK cells and T cells, is a type II membrane glyco-protein that is expressed on the cell surface of essentially all NK cells, gd-TcR+ T cells, and CD8+ T cells)是一種由胰島相關的CD8+T細胞表現出的活化受體,包括那些辨認IGRP₂₀₆₋₂₁₄的受體。NOD小鼠以抗NKG2D單株抗體(mAb)治療,會減弱IGRP₂₀₆₋₂₁₄反應性CD8+T細胞的擴展及功能,並抑制了疾病的惡化²³。在類風濕性關節炎中,觀察到關節滑液相關的T細胞也會表現NKG2D,因此這並不是導致糖尿病致病因之T細胞的專一特性²⁴。

全身性紅斑狼瘡(SLE)是一種全身性的自體免疫疾病,與產生抗核抗原之自體抗體有關。一般認為這種疾病是由胞漿性DCs產生的干擾素 α (IFN- α)所驅動,IFN- α 會引導單核球分化為DCs,再將凋亡細胞吞噬後將細胞內的抗原向CD4+T細胞呈遞²⁵⁻²⁶。缺少CD8+T細胞有助於齧齒目動物(小鼠)減緩SLE病程發展,所以這類T細胞亞群與SLE病程惡化有關。SLE患者的疾病病情活動性與循環系統中表現穿孔素和顆粒酶的CD8+T細胞之數量增加有關,其數量明

顯地受到IFN- α 活化的DCs所驅動。這些T細胞可殺死缺乏Fas的靶細胞，並且導致核小體抗原(nucleosomal Ag)的釋放²⁷。由於可供免疫辨認的自體抗原之數量多寡，是SLE病程惡化的一個重要指數，這些CD8+T細胞會導致一個惡性迴饋循環，最後病程遍及全身。這個觀點可以由以下的觀察結果得到支持：帶有一個Mer酪胺酸激酶之基因突變的小鼠(其造成吞噬作用及凋亡細胞的清除功能受損)會自動地產生抗DNA自體抗體，而抗DNA自體抗體是SLE的主要標記之一²⁸。因此，有SLE傾向且缺乏第I型IFN受體的小鼠，其CD8+T細胞的數量較少，而且類狼瘡疾病的病程活動性亦較不嚴重²⁹。

最近的研究觀察顯示，CD8+T細胞也在多發性硬化症(multiple sclerosis; MS)中扮演一個重要角色，MS是一種常見的中樞神經系統(CNS)之自體免疫疾病，一般認為MS免疫機轉與CD4+T細胞密切相關。但是現在有證據指出，CNS的自體免疫性可以被髓鞘特異性(myelin-specific)的CD8+T細胞所傳遞(transfer)³⁰，而且在MS的病灶中，確實含有浸潤的CD8+T細胞存在³¹。值得研究的是，這些浸潤腦部的CD8+T細胞，會持續存在於腦脊髓液和血液中長達好幾年的時間³²。在MS的動物模型中，也就是實驗性自體免疫性腦脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE)，也觀察到致病性自體反應性CD8+T細胞的存在³³。然而有證據指出調節性(regulatory)CD8+T細胞亦存在於CNS自體免疫中。被發現同時存在致病性和調節性CD8+T細胞共存現象的研究結果指出，自體免疫MS中增生的CD8+T細胞可同時分泌細胞激素IFN- γ 和IL-10³⁴。

CD8+T細胞產生的細胞激素和趨化激素作用

當細胞活化時，CD8+T細胞在細胞激素中可分泌腫瘤壞死因子 α (TNF- α)和干擾素 γ (IFN- γ)。這些細胞激素與IL-1的協同作用，在第一型糖尿病中會導致活體外的胰島 β 細胞經由壞死和細胞凋亡的途徑而死亡。尤其是經由基因轉殖而表現於 β 細胞的細胞激素信號傳遞-3

(suppressor of cytokine signaling-3; SOCS-3)的抑制基因，可在活體外，保護這些細胞免於受到IL-1 β 和IFN- γ 介導的破壞³⁵。此外，如果讓NOD小鼠剔除IL-1受體(IL-1R)基因，則可以減緩糖尿病的惡化。由於在這些缺乏IL-1R的小鼠之胰島 β 細胞中，細胞激素所引起的可誘導之一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase; iNOS)的表現減弱了，所以TNF- α 和IFN- γ 引起的胰島 β 細胞壞死，可使疾病進一步的發展³⁶。(NO具有一定的免疫調節功能，對細菌和腫瘤細胞具毒性作用)。TNF- α 和IFN- γ 也會藉由與DCs上的TNF受體1結合和促使自體抗原的呈遞，或是藉由向上調節(upregulation)Fas和MHC分子在 β 細胞的表現，而促進疾病的發展¹。支持上述論點的證據為，在胰島 β 細胞中特異性過度表現的SOCS-1會抑制Fas和MHC第I型分子在 β 細胞中的向上調節，並保護NOD小鼠免於糖尿病³⁷。在糖尿病中，MHC第I型分子在胰島 β 細胞中的向上調節，也可由以下的研究結果得到支持，在一個病毒引起的糖尿病之基因轉殖模型中，類鐸受體(TLR)會藉由增加MHC第I型分子在 β 細胞中的表現，而導致胰島明顯的病變³⁸。

除了自體免疫的糖尿病之外，TNF- α 也在EAE/MS、發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease; IBD)、實驗性重症肌無力(experimental myasthenia gravis; EMG)和類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis; RA)中，扮演著重要的角色³⁹。有報告指出，毒殺性T淋巴細胞(CTL)介導的軟骨細胞分解反應，也需要透過IFN- γ 向上調節MHC第I型分子作用⁴⁰；但是，TNF- α 也可以作為某些自體免疫反應的向下調節激素。例如，一些RA患者以TNF- α 拮抗劑治療，會發生類SLE症候群。這個作用可歸因於TNF- α 介導的干擾素 α (IFN- α)向下調節(downregulation)作用受到抑制⁴¹。

趨化激素(chemokines)是吸引淋巴細胞趨化轉移的主要調節因子，又分為C，CC，CXC和CX3C四個亞家族。最近有研究指出，某些CD8+T細胞的致糖尿病潛力，是由於趨化因子CXCL10/IP10(CXC chemokine ligand 10 /

Interferon- γ -inducible protein 10) 的表現而導致的結果，因此CD8+T細胞也會藉由增強(recruiting)其它類型免疫細胞至發病部位，而促進自體免疫疾病的進展⁴²。亦有研究報告CD8+T細胞是CNS中趨化因子CCL5(chemokine ligand 5)的主要來源⁴³。而CD8+T細胞產生的細胞激素和趨化激素，也會造成病態類風濕性滑膜炎之異位生長中心(ectopic germinal centers)的形成和疾病活動性的進展，但是當滑膜中的CD8+T細胞耗盡時，這些異常結構就會隨之瓦解⁴⁴。

CD8+T細胞作為自體免疫反應之向下調節作用

(一) Qa-1限制的調節性T細胞(regulatory T cells; Tr)

CD8+T細胞本身也能調節自體免疫反應。在實驗性自體免疫性腦脊髓炎(EAE)中，臨床疾病表現主要是單面相的，所以大部分的動物會自動痊癒。這種自動痊癒的現象，有一部分是由於受到非典型的MHC第Ib型分子Qa-1限制的抑制性CD8+T細胞之介導⁴⁵⁻⁴⁷。這些T細胞的特徵之一，是它們會被表現於CD4+T細胞上的Qa-1-自體-肽複合物(Qa-1-self-peptide complexes)所活化⁴⁸。在EAE中，它們會選擇性地向下調節病灶髓鞘鹼性蛋白(myelin basic protein; MBP)具反應性CD4+T細胞之增生具抑制作用⁴⁹。值得研究的是，接種此種表現Qa-1-自體-肽複合物之自體反應性T細胞，可誘導此類型的調節性CD8+T細胞的產生，並保護動物免於自體免疫傷害⁵⁰。雖然抑制的機轉未明，但可能與致病性CD4+T細胞的直接分解有關^{46,51}。在活體內，Qa-1依賴的CD8+T細胞似乎會選擇性地向下調節具中度親合力之T細胞。然而，研究也顯示，Qa-1限制的CD8+T細胞如果與組織上的自身配體產生交叉反應，也可能會引發自體免疫⁵²⁻⁵³。

(二) CD8+CD28⁻調節性T細胞

CD8+CD28⁻細胞是另一種CD8+細胞亞群，可以抑制免疫反應，而且它們也可能參與EAE和RA的調節⁵⁴⁻⁵⁵。與Qa-1限制的調節性T細胞(與CD4+CD25+T調節細胞和自然殺手T調節細胞(nature killer T cell; NKT)作用相似)不

同的是，CD8+CD28⁻T細胞並不需要先被激活即具有調節的活性，而且它們可抑制類免疫球蛋白轉錄因子3(inhibitor of T cell transcription factor 3; IT3)及轉錄因子4(ILT4)受體而引起抗原呈遞細胞(APCs)的耐受特性，藉以進一步調節免疫反應^{54,56}。

(三) gp180/CD1d限制的調節性T細胞

此為一種可辨認上皮細胞上gp180和非典型MHC第I型分子CD1d之間的複合物分子、存在於腸道上皮細胞的CD8+T細胞群，被認為會控制小腸的免疫反應。這個在活體外具有調節活性的T細胞群，在發炎性腸道疾病(IBD)患者體內之Tr數量被發現呈現減少現象⁵⁷。

(四) 由4-1BB引發的調節性T細胞

4-1BB為腫瘤壞死因子受體家族(TNF receptor family)成員，其表現在活化之T淋巴細胞表面，並可調節T細胞之活化、增生、釋放細胞激素及死亡等功能。在膠原誘導性的關節炎動物模型中，給予抗4-1BB受體的拮抗劑，使研究人員辨認出另外一種調節性CD8+T細胞亞群；這個亞群會表現某些DCs標記，包括CD11c。研究指出這些細胞會經由IFN- γ 誘發DCs和巨噬細胞中的吲哚胺2,3-雙加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase; IDO)而抑制T細胞反應⁵⁸。抗4-1BB mAb的治療也經過證實可誘引出另一種T細胞群，在某些類鐸受體(TLR)配體存在的情況下，會製造轉化生長因子 β (TGF β)並展現出調節的特性⁵⁹。雖然缺乏4-1BB的小鼠對於外來的抗原，會展現出過高的CD4+T細胞反應性⁶⁰，但是它們並未產生自體免疫疾病，因此，這個族群的調節性CD8+T細胞，在自發性自體免疫疾病發病之抑制機轉中，似乎並不扮演著重要的角色。

結論

在研究探討CD8+T細胞在不同的自體免疫疾病中所扮演之特殊角色時，受到了不少細胞免疫和分子醫學複雜性較高的難度所困擾，所以更需要研發出更好的實驗模式。雖然CD8+T細胞在傳統上並不被認為是自體免疫之主要作用細胞，但是在糖尿病中對於這個T細胞亞群的廣泛

研究，已提供了豐富的資訊，可以應用於研究 CD8+T 細胞在其它自體免疫疾病中扮演的不同角色詮釋。由於它們具有辨認體內任何有核的細胞，且由 MHC 分子呈遞自體胜肽的潛在能力，所以這些 T 細胞能廣闊地參與自體免疫疾病領域，實不足為奇⁶¹。最近的研究方向顯示，自體反應性 CD8+T 細胞儼然成爲下一個自體免疫之干預治療的新目標。然而，儘管在自體免疫的研究中，CD8+T 細胞受到越來越多的注意，但是還有更多的問題仍待解答：包括 CD8+T 細胞爲什麼以及如何被活化而瞄準自己？爲什麼大部分的自體反應性 CD8+T 細胞，會隨著老化而角色功能改變？自體反應性 CD8+T 細胞如何競爭抗原和刺激因子作用？是什麼原因讓細胞的抗原更偏向自體反應性 CD8+T 細胞的作用目標？調節 MHC 第 I 型分子限制之自體反應性 T 細胞的機轉爲何，以及爲什麼患者的這些調節機制會發生障礙？以上所提種種自體反應性 CD8+T 細胞的關鍵作用機轉，都是未來值得我們進一步探討的重點。

參考文獻

- Santamaria P. Effector lymphocytes in islet cell autoimmunity. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 271-80.
- Krutz C, Sutherland M, Davery G, et al. CD8T cell ignorance or tolerance to islet antigens depends on antigen dose. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12703-7.
- Gronski MA, Boulter JM, Moskophidis D, et al. TCR affinity and negative regulation limit autoimmunity. *Nat Med* 2004; 10: 1234-9.
- Han B, Serra P, Amrani A, et al. Prevention of diabetes by manipulation of anti-IGRP autoimmunity: high efficiency of a low-affinity peptide. *Nat Med* 2005; 11: 645-52.
- Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516-21.
- Millar DG, Garza KM, et al. Hsp70 promotes antigen-presenting cell function and converts T-cell tolerance to autoimmunity in vivo. *Nat Med* 2003; 9: 1469-76.
- Serra P, Amrani A, Yamanouchi J, et al. CD40 ligation releases immature dendritic cells from the control of regulatory CD4+CD25+T cells. *Immunity* 2003; 19: 877-89.
- Hernandez J, Aung S, Marquardt K, et al. Uncoupling of proliferative potential and gain of effector function by CD8 (+) T cells responding to self-antigens. *J Exp Med* 2002; 196: 323-33.
- Savinov AY, Wong FS, et al. Presentation of antigen by endothelial cells and chemoattraction are required for homing of insulin-specific CD8+T cells. *J Exp Med* 2003; 197: 643-56.
- Santamaria P. Kinetic evolution of a diabetogenic CD8+ T cell response. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1005: 88-97.
- Lieberman SM, Evans A, Han B, et al. Identification of the beta cell antigen targeted by prevalent population of pathogenic CD8+ T cells in autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8384-8.
- Amrani A, Verdager J, Serra P. Progression of autoimmune diabetes driven by avidity maturation of a T-cell population. *Nature* 2000; 406: 739-42.
- Trudeau JD, Kelly-Smith C, Verchere CB, et al. Prediction of spontaneous autoimmune diabetes in NOD mice by quantification of autoreactive T cells in peripheral blood. *J Clin Invest* 2003; 111: 217-23.
- Han B, Serra P, Yamanouchi J, et al. Developmental control of CD8 (+) T cell-avidity maturation in autoimmune diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1879-87.
- Kedl RM, Rees WA, Hildeman DA, et al. Marrack p. T cells compete for access to antigen-bearing antigen-presenting cells. *J Exp Med* 2000; 192: 1105-13.
- Kedl RM, Schaefer BC, Kappler JW al. T cells downmodulate peptide-MHC complexes on APCs in vivo. *Nat Immunol* 2002; 3: 27-32.
- Kim S, Kim K, Hwang D. Inhibition of autoimmune diabetes by Fas ligand: the paradox is solved. *J Immunol* 2000; 164: 2931-6.
- Allison J, Thomas HE, Catterall T, Kay TWasser A. Transgenic Expression of Dominant-Negative Fas-Associated Death Domain Protein in β Cells Protects against Fas Ligand-Induced Apoptosis and reduces Spontaneous Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. *J Immunol* 2005; 175: 293-301.
- Odermatt B, Seiler P. Reduced incidence and delayed onset of diabetes in perforin-deficient non-obese diabetic mice. *J Exp Med* 1997; 186: 989-97.
- Qin H, Trudeau JD, Reid GS, et al. Progression of spontaneous autoimmune diabetes is associated with a switch in the killing mechanism used by autoreactive CTL. *Int Immunol* 2004; 16: 1657-62.
- Yamanouchi J, Verdager J, Han B, et al. Cross-priming of diabetogenic T cells dissociated from CTL-induced shedding of beta cell autoantigens. *J Immunol* 2003; 171: 6900-9.
- Hamilton-Williams EE, Palmer SE, Charlton B.M. Beta cell MHC class I is a late requirement for diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6688-93.
- Ogasawara K, Hamerman J, Ehrlich L, et al. NKG2D blockade prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Immunity* 2004; 20: 757-67.
- Groh V, Bruhl A, El-Gabalawy H, Nelson J. Stimulation of T cell autoreactivity by anomalous expression of NKG2D and its MIC ligands in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9452-7.
- Blanco P, Palucka A, Gill M, Pacual V, Banchereau J. Induction

- of Dendritic Cell Differentiation by IFN- α in Systemic Lupus Erythematosus. *Sci*. 2001; 294: 1540-3.
26. Baechler EC, Gregersen PK, Behrens TW. The emerging role of interferon in human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 801-7.
27. Blanco P, Pitard V, Viillard JF, et al. Increase in activated CD8⁺ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 201-11.
28. Scott R, McMahon E, Pop S, et al. Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature* 2001; 411: 207-11.
29. Santiago-Raber ML, Baccala R, Haraldsson KMI. Type-1 interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice. *J Exp Med* 2003; 197: 777-88.
30. Huseby ES, Liggitt D, Brabb T. A pathogenic role for myelin-specific CD8⁺ T cells in a model for multiple sclerosis. *J Exp Med* 2001; 194: 669-76.
31. Babbe H, Roers A, Waisman A, et al. Clonal expansions of CD8⁺ T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 2000; 192: 393-404.
32. Skulina C, Schmidt S, Dormmair K, et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8⁺ T cells persist as clonal expansion in the cerebrospinal fluid and blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2428-33.
33. Perchellet A, Stromnes I, Pang JM, Goverman J. CD8⁺ T cells maintain tolerance to myelin basic protein by "epitope theft". *Nat Immunol* 2004; 5: 606-14.
34. Crawford MP, Yan SX, Ortega SB, et al. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8⁺ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. *Blood* 2004; 103: 4222-31.
35. Karlsen AE, Ronn SG, Lindberg K, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) protects beta-cells against interleukin-1 β and interferon-gamma-mediated toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 191-6.
36. Thomas HE, Irawaty W, Darwiche R, et al. IL-1 receptor deficiency slows progression to diabetes in the NOD mouse. *Diabetes* 2004; 53: 113-21.
37. Chong MM, Chen Y, Darwiche R, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 overexpression protects pancreatic beta cells from CD8⁺ T cell-mediated autoimmune destruction. *J Immunol* 2004; 172: 5714-21.
38. Lang KS, Recher M, Junt T, et al. Toll-like receptor engagement converts T-cell autoreactivity into overt autoimmune diseases. *Nat Med* 2005; 11: 138-45.
39. Santamaria P. Effector lymphocytes in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 663-9.
40. Cohen ES, Bodmer HC. Cytotoxic T lymphocytes recognize and lyse chondrocytes under inflammatory, but not non-inflammatory conditions. *Immunology* 2003; 109: 8-14.
41. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3372-7.
42. Ejrnaes M, Videbaek N, Christen U, et al. Different diabetogenic potential of autoaggressive CD8⁺ clones associated with IFN-gamma-inducible protein 10 (CXC chemokine ligand 10) production but not cytokine expression, cytolytic activity, or homing characteristics. *J Immunol* 2005; 174: 2746-55.
43. Matejuk A, Dwyer J, Ito A, et al. Effects of cytokine deficiency on chemokine expression in CNS of mice with EAE. *J Neurosci Res* 2002; 67: 680-8.
44. Kang YM, Zhang X, Wagner UG, et al. CD8 T cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis. *J Exp Med* 2002; 195: 1325-36.
45. Jiang H, Ware R, Stall A, et al. Murine CD8⁺ T cells that specifically delete autologous CD4⁺ T cells expressing V beta 8 TCR: a role of the Qa-1 molecule. *Immunity* 1995; 2: 185-94.
46. Jiang H, Kashleva H, Xu LX, et al. T cell vaccination induces T cell receptor V β -specific Qa-1- restricted regulatory CD8⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4533-7.
47. Hu D, Ikizawa K, Lu L. Analysis of regulatory CD8 T cells in Qa-1-deficient mice. *Nat Immunol* 2004; 5: 516-23.
48. Sarantopoulos S, Lu L, Cantor H. Qa-1 restriction of CD8⁺ suppressor T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 1218-21.
49. Jiang H, Curran S, Ruiz-Vazquez E. Regulatory CD8⁺ T cells fine-tune the myelin basic protein- reactive T cell receptor V beta repertoire during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8378-83.
50. Panotsakopoulou V, Huster KM, McCarty N. Suppression of autoimmune disease after vaccination with autoreactive T cells that express Qa-1 peptide complexes. *J Clin Invest* 2004; 113: 1218-24.
51. Sullivan BA, Kraj P, Weber DA, Ignatowicz L, Jensen PE. Positive selection of a Qa-1-restricted T cell receptor with specificity for insulin. *Immunity* 2002; 17: 95-105.
52. Jiang H, Wu Y, Liang B. An affinity/avidity model of peripheral T cell regulation. *J Clin Invest* 2005; 115: 302-12.
53. Lo WF, Woods AS, DeCloux A, et al. Molecular mimicry mediated by MHC class Ib molecules after infection with gram negative pathogens. *Nat Med* 2000; 6: 215-8.
54. Najafian N, Chitnis T, Salama AD, et al. Regulatory functions of CD8⁺CD28⁻ T cells in an autoimmune disease model. *J Clin Invest* 2003; 112: 1037-48.
55. Davila E, Kang YM, Park YW, et al. Cell-based Immunotherapy with Suppressor CD8⁺ T Cells in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol* 2005; 174: 7292-301.
56. Chang CC, Ciubotariu R, Manavalan JS. Tolerization of dendritic cells by T (S) cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nat Immunol* 2002; 3: 237-43.
57. Brimnes J, Allez M, Dotan I, Shao L, Nakazawa A, Mayer L. Defects in CD8⁺ regulatory T cells in the lamina propria of patients with inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2005; 174: 5814-22.
58. Seo SK, Choi JH, Kim YH, et al. 4-1BB-mediated immunother-

- rapy of rheumatoid arthritis. *Nat Med* 2004; 10: 1088-94.
59. Myers L, Takahashi C, Mittler RS, Rossi RJ, Vella AT. Effector CD8 T cells possess suppressor function after 4-1BB and Toll-like receptor triggering. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5348- 53.
60. Lee SW, Vella AT, Kwon BS, Croft M. Enhanced CD4 T cell Responsiveness in the Absence of 4-1BB. *J Immunol* 2005; 174: 6803-8.
61. Ulrich Walter, Pere Santamaria. CD8+T cells in Autoimmunity. *Current Opinion Immunol* 2005; 17: 624-31.

The Investigation of the Specific Roles of CD8+T Cells in Different Autoimmune Diseases

Pei-Lun Chou, Men-Chi Chen², and Gregory J Tsay^{1,2}

Division of Allergy-Immunology-Rheumatology, Department of Internal Medicine, Lin Shin Hospital, Taichung, and Central Clinic Hospital, Taipei, Taiwan

¹Department of Internal Medicine and ²Institute of Immunology, Chung Shan Medicine University, Taichung, Taiwan

Many evidences showed that CD8+T cells contribute to the initiation, progression and regulation of several pathogenic autoimmune responses in which these cells were not previously thought to play a major role. CD8+T cells can kill target cells directly, by recognizing peptide-MHC complexes on target cells, or indirectly, by secreting cytokines capable of signaling through death receptors expressed on the target cell surface. Autoreactive CD8+T cells can also contribute to autoimmunity by releasing cytokines capable of increasing the susceptibility of target cells to cytotoxicity, or by secreting chemokines that attract other immune cells to the site of autoimmunity. Autoreactive CD8+ T cells can also downregulate autoimmune responses. Recent important advances include a mechanistic understanding of events leading to the activation and recruitment of autoreactive CD8+T cells in certain autoimmune responses and a greater appreciation of the diverse roles that these T cells play in autoimmunity. (*J Intern Med Taiwan* 2006; 17: 212-220)