

# 调节性 T 细胞发育的一个关键转录因子 Foxp3\*

饶恩于 赵勇\*\*

(中国科学院动物研究所, 生物膜与膜生物工程国家重点实验室, 北京 100080)

**摘要** 调节性 T 细胞是目前免疫学领域研究的热点, 对于维持机体免疫耐受和免疫应答稳态具有非常重要的作用. 对其发育和功能机制的深入认识, 不但有助于了解错综复杂的免疫系统理论, 而且在自身免疫性疾病、肿瘤和艾滋病的治疗以及移植耐受的诱导等方面具有广泛的应用前景. 最近的研究发现, 转录因子 Foxp3 对于调节性 T 细胞的发育具有重要的作用, 是调节性 T 细胞发育的一个关键转录因子.

**关键词** Foxp3, 调节性 T 细胞, 免疫耐受

**学科分类号** Q2

目前, 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg 细胞) 是免疫学领域研究的热点. 其具有免疫应答低下和免疫抑制两大特征, 通过“主动”的方式抑制免疫系统对自身和外来抗原的应答, 在维持机体免疫耐受和免疫应答稳态方面具有非常重要的作用. 现已证实, 除了 CD4<sup>+</sup> Treg 外, 一部分 CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> T 细胞、NKT 细胞也具有免疫调节功能. CD4<sup>+</sup> Treg 细胞根据其来源和抑制机制, 可以分为天然产生 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞和诱导产生 Treg 细胞 (如 Th3、Tr1 细胞). 天然产生 Treg 细胞的抑制机制可能主要是细胞接触依赖性及细胞因子非依赖性, 而诱导产生 Treg 细胞则主要为细胞接触非依赖性及细胞因子依赖性的<sup>[1]</sup>. 细胞因子依赖性可能主要通过分泌 IL-10、转化生长因子(TGF-β) 等来抑制效应细胞的增殖与功能, 而细胞接触依赖性抑制作用的分子机制目前仍然不清楚. CD4<sup>+</sup> Treg 细胞除了高表达 CD25 (IL-2 受体 α 链) 外, 还表达 GITR、CTLA-4、CD103、CD134 (OX40)、CD62L 等分子. 但是, 这些分子同样在活化的 CD4<sup>+</sup> 效应 T 细胞也有表达<sup>[2]</sup>, 所以, 现在 Treg 细胞仍然缺少特异性的表面分子标志. 并且, 非常关键的问题是, 目前对于 Treg 细胞的产生和其功能的分子机制仍然知之甚少. 最近的研究表明, 转录因子 Foxp3 特异的表达在 Treg 细胞中, 在 Treg 细胞的发育过程中发挥十分重要的作用. 这些研究结果, 极大地促进了人们在分子水平上对于 Treg 细胞发育和功能的认识.

## 1 Foxp3 基因的发现

Foxp3 是 forkhead/winged-helix 转录因子家族的一个新成员, 在 scurfy 突变小鼠 (*sf*) 中此基因发

生了突变<sup>[3]</sup>. Scurfy 是 X 连锁的隐性突变, 可引起致命性的淋巴细胞增殖性疾病, 伴随着多器官组织浸润, 半合子的雄性个体 (*sf/Y*) 出生后 3~4 周即死亡<sup>[4]</sup>. 这种疾病是 CD4<sup>+</sup> T 细胞介导的, 这些细胞在体内和体外都表现出活化的状态, 产生大量的细胞因子. 去除 CD4<sup>+</sup> T 细胞后 scurfy 小鼠不会发病, 而将 *sf* 小鼠 CD4<sup>+</sup> T 细胞转移给 T 细胞缺陷的裸小鼠或 SCID 小鼠后, 可引起后者发生类似的疾病<sup>[5]</sup>. Foxp3 蛋白包括 1 个 C 端的 forkhead 结构域、1 个 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 锌指结构和 1 个亮氨酸拉链基序. Scurfy 小鼠的 Foxp3 基因中插入了 2 个碱基, 导致了读码框的移码, 引起了蛋白质产物的截短, 缺少了 forkhead 结构域<sup>[6]</sup>. 研究证明, forkhead 结构域对其核定位及其与 DNA 的结合等具有关键作用. 缺少 forkhead 结构域, Foxp3 不能够发挥转录因子的功能. 因此, *sf* 小鼠是由于 Foxp3 基因的突变而使其蛋白质产物失去功能<sup>[6]</sup>. 在人类, 与小鼠同源的 Foxp3 基因突变可引起人患 X 染色体连锁的自身免疫 - 变态反应失调综合征 (X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome, XLAAD) 等自身免疫性疾病, 多导致新生儿夭折<sup>[7,8]</sup>. 这些结果均表明, Foxp3 在免疫系统中发挥重要功能.

## 2 Foxp3 控制 CD4<sup>+</sup> Treg 细胞的产生

为探索 Foxp3 缺陷引起的疾病特征和致病机

\*中国科学院引进海外杰出人才/百人计划资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 010-62538391, Fax: 010-62659958

E-mail: zhaoy@panda.ioz.ac.cn

收稿日期: 2004-09-03, 接受日期: 2004-10-14

理, 一些研究者研究 Foxp3 与 Treg 细胞间的关系. 他们的研究表明: Foxp3 作为转录因子, 在 Treg 细胞发育过程中起着关键的作用<sup>[9-11]</sup>.

研究结果证实, 在 mRNA 和蛋白质水平上, Foxp3 仅仅在胸腺和外周血的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞中表达, 在 naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞和非成熟的胸腺细胞中不表达, 在 B 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞中亦无明显表达. 但是, 在一种 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞中可以检测到非常低水平的 Foxp3, 有趣的是, 这种 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞主要是 CD45RB<sup>low</sup> 的细胞, 是一种具有调节活性的细胞. 最近, 在一种具有调节活性的 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞中, 同样发现 Foxp3 的表达<sup>[12]</sup>. 重要的是, 以前描述的天然产生 Treg 细胞的分子标志, 如 CD25、GITR 和 CTLA-4 在活化的 T 细胞上也表达, 然而 Foxp3 则不同. 小鼠 naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞在 TCR 的刺激下, 不能诱导 Foxp3 表达, 体外产生的 Th1 和 Th2 细胞均不表达 Foxp3<sup>[10]</sup>. 在人类, Foxp3 同样特异性地表达在 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞中<sup>[13]</sup>. 总之, 这些结果均表明, Foxp3 的表达不是 T 细胞活化的结果, 仅仅特异性地表达于 Treg 细胞, 可作为 Treg 细胞的一个特异标志.

通过一些功能获得 (gain of function) 实验研究, 直接证明了 Foxp3 与天然产生 Treg 细胞的关系<sup>[9,11]</sup>. 当反转录病毒转染高表达 Foxp3, naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞获得了类似于天然产生 Treg 细胞的表型, 这些 Foxp3 表达的 T 细胞在体外对于 TCR 的刺激, 不发生增殖, 几乎不分泌 IL-2、IFN- $\gamma$  和 IL-4. 这些高表达 Foxp3 的 T 细胞使一些与 Treg 细胞相关的表面分子表达上调, 如 CD25、CTLA-4、GITR 和 CD103 等. 在体外实验中, 这些 Foxp3 高表达的 T 细胞抑制 naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞的增殖及 IL-2 的分泌, 这种体外实验的抑制作用类似于天然产生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞的作用方式. 另外, 在 SCID 小鼠转入 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD45RB<sup>high</sup> T 细胞引起的炎症性肠炎实验动物模型中, 转入 Foxp3 表达的 T 细胞能够阻止其自身免疫性疾病的发生. 同样, 在 Foxp3 转基因小鼠的实验模型中获得了类似的研究结果. 在这种转基因动物中, Foxp3 不仅表达在 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞中, 还表达在 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞中, 而这些细胞在体外实验中能抑制野生型 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖. 这些结果表明, Foxp3 的表达对于 naïve T 细胞获

得 Treg 细胞表型和功能是充分的.

通过功能失去 (loss of function) 实验表明, Foxp3 是 Treg 细胞发育不可缺少的<sup>[9,11]</sup>. 虽然 scurfy 小鼠和其他 Foxp3 缺陷型小鼠中存在 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞, 但是它们既不是免疫无能, 也无免疫抑制作用. 另外, Rudensky 等进行了混合骨髓嵌合体实验, 在致死量照射的小鼠中转入 Foxp3<sup>-</sup> 和 Foxp3<sup>+</sup> 的骨髓细胞, 这样这些嵌合体小鼠中既含有表达野生型 Foxp3 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 又含有 Foxp3 突变型的 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 但该小鼠健康, 如同含有 Foxp3 突变的雌性小鼠携带者一样. 值得注意的是, 在这些动物中, 胸腺和外周发育获得的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> Treg 细胞都来源于 Foxp3<sup>+</sup> 干细胞, 提示 Foxp3 是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞发育所必需的. 从野生型分离而来的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞, 而不是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞, 当转移给新生的 scurfy 小鼠后, 能够使这种小鼠免于患病而长期存活.

上述 Treg 细胞主要指天然产生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞. 虽然已证明, Foxp3 是天然产生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞发育的一个关键因子, 但是 Th3 和 Tr1 细胞中是否同样表达 Foxp3 仍需要进一步的研究. 另外, 通过 TCR 和 TGF- $\beta$  的刺激可使 naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞转化为具有抑制功能的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞, 虽然这种诱导的细胞中表达高水平的 TGF- $\beta$ , 但是其抑制机制是细胞接触依赖性的, 这类似于天然产生 Treg 细胞. 也有实验表明, 天然产生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞通过“感染免疫耐受”的机制, 诱导外周 naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞转变为具有抑制功能 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞, 这种细胞的抑制功能是细胞因子非依赖性的, 但是当这种诱导产生的具有抑制功能 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞, 再去诱导外周的 naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞转化为具有抑制功能的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞, 这种第二代 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞的抑制功能依赖于 IL-10 和 TGF- $\beta$ , 而所有上述的这些具有抑制功能的 T 细胞都表达 Foxp3<sup>[13,14]</sup>. 这些结果表明, 诱导产生 Treg 细胞同样可表达 Foxp3. 但是, 最近有实验表明, 在抗原诱导的可分泌 IL-10 的一类 Treg 细胞(Tr1)中, 没有检测到 Foxp3 的表达<sup>[15]</sup>, 提示 Foxp3 的表达在不同机制产生的 Treg 细胞中可能具有差异 (图 1).

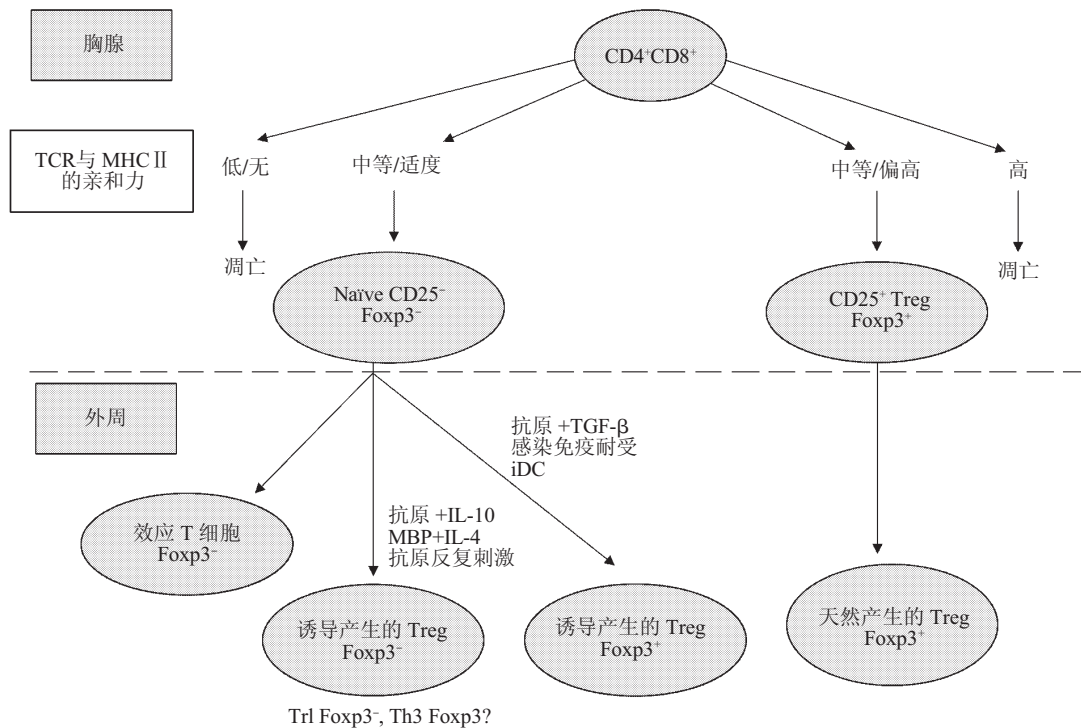


Fig.1 Foxp3 expression and Treg development

图 1 Foxp3 的表达与不同途径产生的 Treg 细胞之间的关系

### 3 Foxp3 表达的调控途径

目前, 激活 Foxp3 转录上调的信号仍不清楚. 有研究表明, TCR、CD28/B7-1/B7-2/CTLA-4、GITR、IL-2 和 TGF- $\beta$  等信号转导途径均与 Treg 细胞的发育或功能有关<sup>[16]</sup>. 但是现在一个重要的问题是, 如果 Foxp3 是 Treg 细胞发育和功能主要的调节因子, 是否这些信号途径与 Foxp3 的表达和功能有关.

有实验表明, 在胸腺中提供高亲和力的 TCR 相互作用, 有利于 Treg 细胞的产生<sup>[17,18]</sup>. 特异识别卵清蛋白的 DO11.10TCR 与两种不同的 MHC II 单倍型 (H-2<sup>b</sup> 和 H-2<sup>d</sup>) 所提呈的抗原具有不同的亲和力. 与低亲和力的 H-2<sup>d</sup> 小鼠相比, 在高亲和力的 H-2<sup>b</sup>TCR 转基因小鼠中, DO11.10TCR<sup>+</sup> T 细胞的 Foxp3 表达适度地上调<sup>[18]</sup>. 类似地, 在同时表达某一抗原肽段及识别该抗原 TCR 的转基因小鼠中, 分离免疫无能的 TCR 转基因 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞能够适度地上调 Foxp3 表达<sup>[11]</sup>. 这些结果提示, 高亲和力的 TCR 作用可能与 Foxp3 的诱导产生有关. 体外诱导 naive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞转变为表达 Foxp3 的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞, 同样离不开 TCR 的刺

激<sup>[13, 14, 19, 20]</sup>, 表明 TCR 的刺激信号对于 Foxp3 表达具有重要的作用.

除了 TCR 信号, 其他的一些因子, 比如一些可溶性因子和膜结合因子, 对于维持 Treg 细胞的发育和存活起重要的作用. Treg 细胞高水平地表达 CD25, 并且 IL-2 信号转导途径缺陷型小鼠会患自身免疫病. 在缺乏 IL-2 信号转导途径的情况下, 在外周可以存在一定数量的 Treg 细胞. 然而, 这些细胞可能是新近从胸腺迁移而来的, 它们不能够长期存活和扩增<sup>[21]</sup>. 目前的研究结果表明, IL-2 信号转导途径与胸腺细胞的 Foxp3 表达无关, 而与维持 Treg 细胞在外周的存活和扩增有关<sup>[22, 23]</sup>. 此外, GITR 也被认为对维持 Treg 细胞在外周的存活和扩增有关<sup>[24, 25]</sup>.

在 CD28<sup>-/-</sup> 或者 CD80(B7-1)/CD86(B7-2) 双缺陷小鼠中, Treg 细胞数量明显减少, 说明共刺激信号通路对于 Treg 细胞的发育和存活非常重要<sup>[26, 27]</sup>. 关于 CD28/B7-1/B7-2/CTLA-4 共刺激信号途径是如何作用于 Treg 细胞的发育和存活, 仍然是一个需要阐明的问题, 它们与 Foxp3 表达的关系需要更深入的研究. 由于 CTLA-4 和 Foxp3 缺陷型小鼠具有类似的表型, 其分子间功能可能存在一定



的联系. Khattri 等<sup>[9]</sup>发现, Foxp3 转基因可以延长 CTLA-4 缺陷小鼠患淋巴细胞增殖疾病的发生时间及存活期, 表明 Foxp3 可能在 CTLA-4 信号转导途径的下游. 当然, 二者也可能是两条不同的途径, 而 Foxp3 的表达可以弥补 CTLA-4 途径的缺陷. 所以, CTLA-4 与 Foxp3 之间的相互关系需要进一步研究.

最近研究表明, TGF- $\beta$  对于诱导 Foxp3 的表达具有重要作用. TCR 刺激和 TGF- $\beta$  的联合使用可以诱导 Foxp3 在 naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞中的表达, 使这些细胞变成具有 Treg 细胞活性的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞<sup>[26, 27]</sup>. 同样在体内, TGF- $\beta$  信号转导途径可能也与 Treg 细胞的产生有关, 因为在胰岛中瞬间表达 TGF- $\beta$ , 可以诱导表达 Foxp3 的 Treg 细胞产生, 从而抑制糖尿病的发生<sup>[28]</sup>. 并且, TGF- $\beta$  可以诱导对皮肤移植物的免疫耐受, 同时诱导 Foxp3 的表达<sup>[29]</sup>. 另外, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞通过感染免疫耐受机制, 诱导 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 细胞成为具有调节活性的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞, 可能也是通过 TGF- $\beta$  诱导 Foxp3 的表达而实现的<sup>[18]</sup>. 但是, TGF- $\beta$ <sup>-/-</sup> 小鼠中存在正常的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞(出生后 3~7 天), 说明 TGF- $\beta$  对于介导天然 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞的产生是可有可无的<sup>[30]</sup>. 因此, TGF- $\beta$  可能对于天然产生 Treg 细胞的发育及其 Foxp3 的表达不是必需的. 但是在外周, TGF- $\beta$  可以诱导 Foxp3 的表达及 Treg 细胞的产生, 从而维持外周免疫反应的稳态.

对于 Foxp3 如何控制 Treg 细胞发育及其通过何种下游靶基因发生作用, 现在所知甚少. 但是, 先前的研究表明, Foxp3 作为一个转录的抑制因子起作用. 在 Jurkat 细胞中, 高表达 Foxp3 可明显抑制细胞 IL-2、IL-4 和 IFN- $\gamma$  的表达. IL-2 启动子上可能存在一个 Foxp3 结合位点, 靠近 NFAT 的结合位点, 提示 Foxp3 抑制 IL-2 的表达可能是通过抑制 NFAT 与 IL-2 启动子的结合而引起的. 这种抑制作用可以解释, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞的无能以及 IL-2 表达的抑制<sup>[6]</sup>. 另外, 有实验表明 Foxp3 可以下调 Smad7 的表达, 致使 T 细胞对 TGF- $\beta$  经 Smad3/4 的信号通路高度敏感, 这可能与 Treg 细胞发挥其功能有关<sup>[20]</sup>. Foxp3 也许可以作为一个转录的激活因子起作用, 因为转入表达 Foxp3 基因的细胞可以上调许多与 Treg 细胞相关的表面分子(如 CD25、GITR、CTLA-4 和 CD103 等)的表达. 但是, 活化的 T 细胞上同样表达这些分子, 而不表

达 Foxp3, 这又说明这些分子的表达可能与 Foxp3 无关, 是否这些基因表达的上调是由于 Foxp3 直接或间接的调节尚待证实<sup>[16]</sup>.

目前研究表明, Foxp3 是 Treg 细胞发育的一个关键转录因子, 这极大地促进了在分子水平上对 Treg 细胞的认识. 但是, 调控 Foxp3 表达的分子机制以及 Foxp3 调节的下游靶基因仍然不清楚. 阐明这些问题, 将有助于 Treg 细胞的发育和其功能的研究, 并对于自身免疫性疾病、肿瘤的治疗及移植免疫耐受的诱导等临床应用具有非常重要的意义.

## 参考文献

- 1 Jonuleit H, Schmitt E. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations. *J Immunol*, 2003, **171** (12): 6323-6327
- 2 Ramsdell F. Foxp3 and natural regulatory T cells: key to a cell lineage?. *Immunity*, 2003, **19** (2): 165-168
- 3 Brunkow M E, Jeffery E W, Yasayko S A, *et al.* Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*, 2001, **27** (1): 68-73
- 4 Godfrey V L, Wilkinson J E, Russell L B. X-linked lymphoreticular disease in the scurfy (sf) mutant mouse. *Am J Pathol*, 1991, **138** (6): 1379-1387
- 5 Blair P J, Bultman S J, Haas J C, *et al.* CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T cells are the effector cells in disease pathogenesis in the scurfy (sf) mouse. *J Immunol*, 1994, **153** (8): 3764-3774
- 6 Schubert L A, Jeffery E, Zhang Y, *et al.* Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J Biol Chem*, 2001, **276** (40): 37672-37679
- 7 Bennett C L, Ochs H D, Ramsdell F, *et al.* The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*, 2001, **27** (1): 20-21
- 8 Wildin R S, Ramsdell F, Proll S, *et al.* X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*, 2001, **27** (1): 18-20
- 9 Khattri R, Cox T, Yasayko S A, *et al.* An essential role for Scurfin in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells. *Nat Immunol*, 2003, **4** (4): 337-342
- 10 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, **299** (5609): 1057-1061
- 11 Fontenot J D, Gavin M A, Rudensky A Y. Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2003, **4** (4): 330-336
- 12 Cosmi L, Liotta F, Lazzeri E, *et al.* Human CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> thymocytes share phenotypic and functional features with CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory thymocytes. *Blood*, 2003, **102** (12): 4107-4114
- 13 Walker M R, Kasprzewicz D J, Ziegler S F. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human

- CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells. *J Clin Invest*, 2003, **112** (9): 1437~1443
- 14 Zheng S G, Wang J H, Gray J D, *et al.* Natural and induced CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells educate CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta, and IL-10. *J Immunol*, 2004, **172** (9): 5213~5221
- 15 Vieira P L, Christensen J R, O'Garra A, *et al.* IL-10-secreting regulatory T cells do not express Foxp3 but have comparable regulatory function to naturally occurring CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Immunol*, 2004, **172** (10): 5986~5993
- 16 Hori S, Sakaguchi S. Foxp3: a critical regulator of the development and function of regulatory T cells. *Microbes Infect*, 2004, **6** (8): 745~751
- 17 Apostolou I, Sarukhan A, Klein L, *et al.* Origin of regulatory T cells with known specificity for antigen. *Nat Immunol*, 2002, **3** (8): 756~763
- 18 Jordan M S, Boesteanu A, Naji A, *et al.* Thymic selection of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells induced by an agonist self-peptide. *Nat Immunol*, 2001, **2** (4): 301~306
- 19 Chen W, Jin W, Hardegen N, *et al.* Conversion of peripheral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> naive T cells to CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*, 2003, **198** (12): 1875~1886
- 20 Fantini M C, Becker C, Monteleone G, *et al.* Cutting edge: TGF-beta induces a regulatory phenotype in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7. *J Immunol*, 2004, **172** (9): 5149~5153
- 21 Malek T R, Yu A, Vincek V, *et al.* CD4 regulatory T cells prevent lethal autoimmunity in IL-2Rbeta-deficient mice. Implications for the nonredundant function of IL-2. *Immunity*, 2002, **17** (2): 167~178
- 22 Malek T R. The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells. *J Leukoc Biol*, 2003, **74** (6): 961~965
- 23 Thornton A M, Donovan E E, Piccirillo C A, *et al.* Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cell suppressor function. *J Immunol*, 2004, **172** (11): 6519~6523
- 24 Kohm A P, Williams J S, Miller S D. Cutting Edge: Ligation of the glucocorticoid-induced TNF receptor enhances autoreactive CD4<sup>+</sup> T cell activation and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2004, **172** (8): 4686~4690
- 25 Kanamaru F, Youngnak P, Hashiguchi M, *et al.* Costimulation via glucocorticoid-induced TNF receptor in both conventional and CD25<sup>+</sup> regulatory CD4<sup>+</sup> T cells. *J Immunol*, 2004, **172** (12): 7306~7314
- 26 Montagnoli C, Bacci A, Bozza S, *et al.* B7/CD28<sup>-</sup> dependent CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells are essential components of the memory-protective immunity to *Candida albicans*. *J Immunol*, 2002, **169** (11): 6298~6308
- 27 Tang Q, Henriksen K J, Boden E K, *et al.* Cutting edge: CD28 controls peripheral homeostasis of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Immunol*, 2003, **171** (7): 3348~3352
- 28 Peng Y, Laouar Y, Li M O, *et al.* TGF-beta regulates *in vivo* expansion of Foxp3-expressing CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells responsible for protection against diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (13): 4572~4577
- 29 Cobbold S P, Castejon R, Adams E, *et al.* Induction of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in the periphery of T cell receptor transgenic mice tolerized to transplants. *J Immunol*, 2004, **172** (10): 6003~6010
- 30 Piccirillo C A, Letterio J J, Mizuhara H, *et al.* CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells can mediate suppressor function in the absence of transforming growth factor beta1 production and responsiveness. *J Exp Med*, 2002, **196** (2): 237~246

## Foxp3: a Critical Transcription Factor for The Development of Regulatory T Cells\*

RAO En-Yu, ZHAO Yong\*\*

(*Transplantation Biology Research Division, State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China*)

**Abstract** Regulatory T cells, which play an important role in the maintenance of the immune tolerance and immune homeostasis, have become a hot research field in immunology in recent years. Researching on the regulatory T cell is not only very important to realize the complex immune system, but also has the great potential application to the therapy of autoimmune diseases, cancer, HIV infection and transplantation. The recent experimental results have demonstrated that a transcription factor Foxp3 plays a critical role in the development of regulatory T cell and is a critical regulator for the development of regulatory T cells.

**Key words** Foxp3, regulatory T cells, immune tolerance

\*This work was supported by a grant from The Hundred Talent Program, The Chinese Academy of Sciences.

\*\*Corresponding author . Tel: 86-10-62538391, Fax: 86-10-62659958, E-mail: zhaoy@panda.ioz.ac.cn

Received: September 3, 2004 Accepted: October 14, 2004