

CD4⁺T 细胞的新亚型: Th17 细胞及其生物效应 *

刘光伟 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移植生物学研究组, 北京 100080)

摘要 辅助性 T 细胞通常分为 Th1 型和 Th2 型. 20 余年来, 该分类方法形成了理解 CD4⁺T 细胞免疫生物学、固有免疫和适应性免疫调节理论的框架. 近来研究发现, 机体存在一种新型的不同于 1 型和 2 型的 CD4⁺效应 T 细胞——辅助性 17 细胞 (T help 17, Th17), 该细胞是由天然 T 细胞前体分化而来, 具有独立的分化和发育调节机制, 并特异性地产生白介素 17 (interleukin 17, IL-17) 效应因子, 在自身免疫性疾病和感染性疾病中发挥重要调节作用. 这将对深入研究机体免疫调节、免疫病理和机体防御反应机制具有重要意义. 就这种新型的辅助性 T 细胞的产生、发育分化机制和免疫调节效应研究进展做一简要综述.

关键词 CD4⁺T 细胞, Th17 细胞, 免疫调节

学科分类号 Q26

长期以来, 人们按照 CD4⁺T 细胞分化和功能特征将其分为辅助性 T 细胞 1 型 (T help cell 1, Th1)、2 型 (Th2) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)^[1]. Th1 型细胞通过分泌干扰素 γ (interferon, IFN- γ) 等细胞因子介导细胞免疫, 在抗细胞内感染的细菌、病毒和寄生虫等方面发挥生物作用; Th2 型细胞通过分泌 IL-4 等细胞因子, 激活 B 细胞产生免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 等抗体介导体液免疫, 在抗寄生虫等感染中发挥调节作用^[2,3]. Th1 型免疫反应失调, 出现组织损伤和慢性炎症, 而 Th2 型免疫反应失调, 则导致过敏和哮喘^[3]. 其发育和分化分别受转录因子 T-bet (也称为 Tbx-21; 是 Th1 分化的主要调节子), GATA-3 (Th2 分化的主要调节子) 和 Forkhead 家族蛋白 3 (Forkhead box protein 3, Foxp3) 等特异性调控^[4,5]. 近来, 在类风湿关节炎、实验性自身免疫性脑脊髓炎等自身免疫病和过敏原特异性反应研究中发现一种特殊产生白介素 17 (interleukin 17, IL-17) 的辅助型 T 细胞, 发挥重要免疫调节作用^[6]. 该型 CD4⁺T 细胞同传统 Th1 和 Th2 细胞具有明显不同的特征. 因此, 定义其为 Th17 细胞. 该细胞亚群的发现将有助于我们深入研究 CD4⁺T 细胞免疫调节效应和探讨自体免疫性疾病等免疫病理学机制. 本文仅就这种新型的辅助性 T 细胞 (T help 17, Th17)

的诱导产生、发育分化机制和免疫调节效应研究进展做一简要综述.

1 CD4⁺效应性 T 细胞的新亚型: Th17

近来研究发现, 机体存在一种新的 CD4⁺T 细胞亚型, 其具有 IL-23 依赖性产生 IL-17, 而不产生 IFN- γ 或者细胞因子分泌特征^[5,6]. 这提示, 人们发现了一种不同于 Th1 和 Th2 型而以 IL-17 为主要效应因子的新型的辅助型 T 细胞, 这结果将启迪我们重新评价 Th1 型细胞在自身免疫性疾病中的调节作用^[3,5,6].

IL-17, 是 T 细胞来源细胞因子, 该家族包括 6 个成员. 目前, 6 个家族成员的配体 (IL-17A~F) 和 5 个受体 (IL-17RA~IL-17RD 和 SEF) 已经被证实^[7]. 其最重要的特征就是 IL-17A 主要由 CD4⁺T 细胞, 即 Th17 细胞分泌^[5,6]. 虽然 IL-17 在适应型免疫反应中产生, 但其经典功能主要在固有免疫调节中发挥作用. IL-17 同 IL-1 β 、肿瘤坏死因子

*国家自然科学基金重点资助项目(30630060), 国家自然科学基金资助项目(30600567), 国家杰出青年基金项目(30425026), 国家重点基础研究发展计划(973) (2003CB515501)和中国科学院引进海外杰出人才百人计划资助项目(2003-85).

** 通讯联系人. Tel/Fax: 010-64807302, E-mail: zhaoy@ioz.ac.cn

收稿日期: 2006-10-03, 接受日期: 2006-11-27

(tumor necrosis factor, TNF) α 或 Toll 样受体 (Toll like receptors, TLRx) 激活剂细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 功能相似^[3, 8]. 特别是, IL-17 可以诱导固有免疫炎症细胞因子 IL-6、急性反应蛋白、粒-巨细胞刺激因子(G-CSF)和前列腺素 E2 等表达. IL-17 还可以同炎症因子 TNF- α 等有协同作用, 放大加强其致炎效应^[9, 10]. 因此, 适应免疫系统可以通过 IL-17 和固有免疫系统相联系并促进炎症反应过程. 但同大多数炎症因子相似, 在体内不同疾病环境中, IL-17 也可能起截然相反的免疫调节效应^[3, 5].

2 Th17 细胞的诱导产生和分化

Th17 细胞是一种新型的 CD4⁺ 效应性 T 细胞, 如何诱导 Th17 细胞产生和分化并维持其存活呢? 目前大量研究集中于 IL-23 (图 1). 研究者认为, 虽然 IL-23 不是 Th17 分化必需因子, 但它是 Th17 重要存活因子^[11, 12]. 这同调节性 T 细胞具有 IL-2 依赖性特征相似, 在 IL-2 缺陷小鼠, 虽然中枢胸腺调节性 T 细胞产生正常, 但外周 Foxp3 表达的调节性 T 细胞数目却明显减少^[13, 14]. 小鼠缺乏 IL-23 几乎没有 Th17 细胞^[15]. IL-23 缺乏不影响 Th17 细胞的正常产生, 却使其不能扩展和存活. 由于 IL-23 同其他 T 细胞存活因子 IL-7 和 IL-15 明显不同, 仅在炎症刺激时分泌^[11, 12]. 这进一步提示, Th17 细胞长期存活依赖于机体慢性炎症刺激. 且在正常情况下, Th17 细胞可能是必需的效应细胞, 但是否可分化为记忆状态需要实验证实. 为进一步探讨靶向抑制

IL-23 的临床免疫治疗途径, 研究者制备抗 IL-23p19 的特异性抗体, 并验证其是否可以阻断 IL-23 的功能而抑制实验性变应性脑炎(experimental allergic encephalitis, EAE; 人多发性硬化症亚临床动物模型)发生^[16, 17]. 结果显示, 抗体阻断后, 可以明显降低 IL-17 血清水平和中枢神经系统 IFN- γ 、IL-17、IL-6 及 TNF mRNA 的表达^[18, 19]. 另外, 在疾病活动期, 采用抗 IL-23p19 治疗, 可以显著抑制蛋白脂质蛋白质表位 (proteolipid protein epitope, 一种诱导 EAE 的特异性抗原制剂) 效应及病情进一步恶化^[18]. 推测靶向阻断 IL-23 可以通过抑制多种炎症途径有效治疗中枢神经系统自身免疫性炎症. 目前已经确认, IL-23 在 EAE、胶原诱导性关节炎和炎症性肠病中发挥重要调节作用^[10, 20]. 同时, IL-23 还可以诱导 Th17 发育并促进 IL-17 等炎症因子及 IL-6、IL-8 和 TNF 等炎症因子分泌为主的慢性炎症发生^[16, 20]. 因此, IL-23 诱导 Th17 发育在自身免疫性疾病中具有重要调节作用, 但目前对 IL-23 与 Th17 和 Th1 细胞之间的确切调控机制仍不清楚.

研究者发现, 在原代培养中加入 IFN- γ 或者 IL-4 可以明显抑制 Th17 发育分化(图 1)^[2, 3, 21]. 在 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 刺激未分化 CD4⁺T 细胞激活时, 给予 IL-23 可以诱导 IL-17 产生细胞发育^[22]. 但同时, 给予 IFN- γ 和 IL-4 却可以明显抑制 Th17 细胞发育^[15]. 另外, 在培养体系中加入外源性 IFN- γ 或 IL-4, 也可以阻断 IFN- γ 缺陷的 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-17^[22]. 这表明, Th1 和 Th2 细胞对

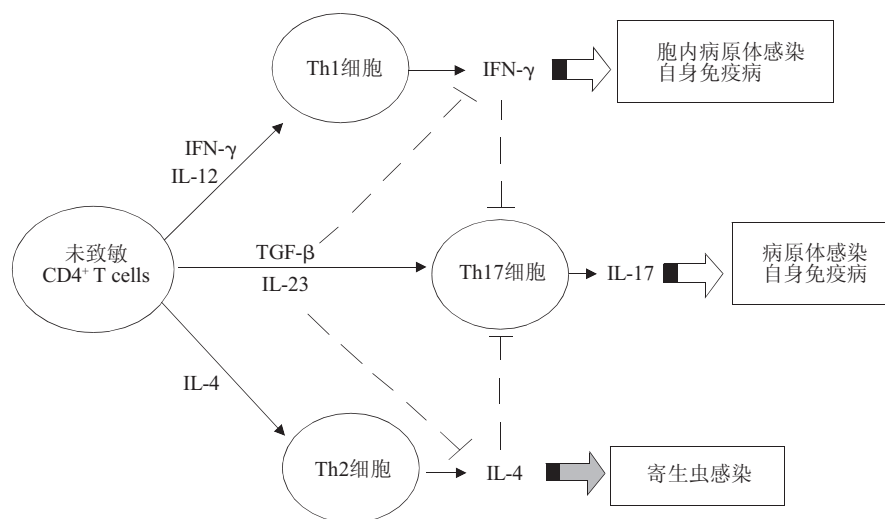


Fig. 1 Cytokine networks of CD4⁺ T cell differentiation and immunoregulation

图 1 CD4⁺ T 细胞分化和免疫调节细胞因子网络模式简图

IL-23 诱导 IL-17 的表达具有抗性并可有效抑制 Th17 细胞发育. 这也提示, 产生 IL-17 细胞发育途径明显不同于 Th1 和 Th2 细胞, 再次说明 Th17 细胞可能是不同于 Th1 和 Th2 细胞的一种 CD4⁺T 细胞的新亚型.

进一步, 研究者又发现, IFN- γ 和 IL-4 下游主要信号分子信号转导转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT 1) 或 STAT6 缺陷 CD4⁺T 细胞, 分别表现为 IL-17 产生增多^[20]. 而且, 在 EAE 中, IFN- γ 可以自发提高 IFN- γ 表达并抑制 IL-17 产生. 这时, 如加入外源性 IL-17 却不能抑制 Th1 或 Th2 细胞极化^[15]. 这提示, 虽然 Th17 细胞可以抑制 Th1 或 Th2 分化, 其他细胞因子也可促进 Th17 细胞发育和分化, 但是 IL-17 本身却不能直接抑制 Th1 或 Th2 细胞发育而促进其发育分化. 研究者又观察了可以直接或间接阻断 IFN- γ 对 Th17 细胞抑制功能的细胞因子对 Th17 发育分化的影响. 研究表明, 转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β) 可以抑制 Th1 和 Th2 细胞发育^[23]. 而在 IL-23 缺失时, 其却可以诱导 CD4⁺T 细胞 IL-17 表达增多^[24], 而且该效应明显非依赖于 IFN- γ 对 Th17 的抑制作用^[25]. 更有趣的是, 在 TGF- β 诱导 Th17 时, 其不能诱导调节性 T 细胞发育和分化^[26]. 以上结果明显暗示, 在某种条件下 TGF- β 可以诱导 Th17 发育和分化. 同时也提示, 在 Th17 发育分化中拮抗细胞因子的竞争抑制效应. 这同 Th1 和 Th2 发育分化中 IFN- γ 和 IL-4 的竞争效应相似. 但是, 在生理条件下是否 TGF- β 可以诱导 Th17 发育和分化还不清楚. 有一点可以肯定, IFN- γ 和 IL-4 可以明显抑制这一过程^[27, 28]. 研究显示, IFN- γ 可以抑制 TGF- β 下游 Smad3 磷酸化和诱导抑制性 Smad7 去防止 Smad3 同 TGF β 受体相互作用^[28]. Th1 细胞激活后可以上调 Smad7 表达, 而 Th17 细胞却对 Smad7 表达没有作用^[29]. 而且, TGF- β 促进 Th17 细胞分化和发育作用明显超过其对 Th1 和 Th2 细胞的抑制作用^[24]. 当外源性给予 TGF- β 时可以阻断所有 Th1 和 Th2 细胞发育分化途径, 而促进 Th17 细胞发育和分化^[6, 25].

Th1 发育分化的一个关键性调节子是 T-bet, 可能 Th1 和 Th17 前体细胞发育分化存在共同的 T-bet 依赖性途径^[30]. T-bet 是转录因子 T-box 家族成员, 其在发育的 Th1 细胞表达上调, 对 Th1 表达 IFN- γ 和 IL-12 有重要的调节作用. IFN- γ 或

IL-27 可以通过 STAT1 途径刺激 CD4⁺T 细胞表达 T-bet^[3]. 但研究发现, STAT1 和 T-bet 敲除鼠在 EAE 诱导中却明显具有不同的疾病表型. 提示, 可能还存在其他途径诱导 T-bet 表达上调^[2, 31, 32]. 在 T-bet 缺失鼠中不能阻断 EAE 发生, 研究者一直认为, 这是由于这些小鼠不能产生 Th1 效应细胞. 但近来研究表明, Th17 细胞对 EAE 诱导尤为关键^[33]. 因此, 可以推测 T-bet 可能也是 Th17 细胞发育分化的重要转录因子. 但在进一步研究中发现, T-bet 缺陷 CD4⁺T 细胞却不影响 Th17 发育和分化^[34]. 另外, 用髓脂质少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, 一种诱导 EAE 的特异性蛋白质) 免疫 T-bet 缺失小鼠可以诱导 Th17 产生^[35]. 这提示, T-bet 可能不是 Th17 发育和分化中的主要调节子, 但在诱导其发育分化中也具有调节作用. 在体外实验中, 诱导 T-bet 表达的分子 (IFN- γ 和 STAT1 等) 却可以明显抑制 Th17 发育和分化^[34]. 提示, T-bet 可能在抑制 CD4⁺T 细胞分泌 IL-17 中发挥调节作用. 研究者又观察了 IFN- γ 和 T-bet 缺失小鼠 Th17 发育和分化情况. 结果表明其 IL-17 阳性细胞发育正常^[35, 36]. 这说明, 这些细胞因子不是 Th17 发育和分化所必需的. 因此, 虽然 T-bet 在自身免疫性疾病的精确调节作用还不清楚, 但这些研究资料表明, CD4⁺T 细胞产生 IL-17 具有 T-bet 非依赖性特征. 另外, 再次说明 Th17 效应细胞发育和分化不依赖于 Th1 和 Th2 细胞, 它是不同于 Th1 和 Th2 细胞的新亚型. 同时, 结果也表明, Th17 的发育和分化可能与许多细胞因子和信号传导途径相关.

3 Th17 的免疫调节效应

目前研究表明, Th17 细胞可能在炎症和自身免疫性疾病中具有重要调节作用^[29] (图 1). 其主要效应因子是 IL-17. 大量研究表明, IL-17 与类风湿性关节炎^[10]、哮喘^[37]、狼疮^[38]和同种异体移植排斥反应^[39]等明显相关. 同时, 对 IL-17 缺失小鼠研究显示, 其在接触性迟发性和气道性过敏反应中也起到明显的调控作用^[40]. 在 IL-17 缺失小鼠给予 IL-17R 拮抗剂, 可以明显对关节炎样疾病具有抗性^[41, 42].

此外, IL-17 可以介导中性粒细胞动员, 处于固有免疫和适应性免疫反应的交接面^[22, 43]. 这暗示, Th17 细胞可能在严重损伤刺激时, 通过调节中性粒细胞集聚防止组织坏死和败血症发生. 进一步研究显示, IL-17 是通过诱导粒细胞集落刺激因子和

IL-8诱导中性粒细胞集聚^[40]. 而 IL-17 受体缺失小鼠由于粒细胞集落刺激因子和肺巨噬细胞炎症蛋白 2 大量减少, 明显损伤其抗微生物感染能力^[41]. IL-17 和中性粒细胞在机体抗革兰氏阴性细菌肺炎杆菌或脆弱拟杆菌等感染中发挥重要作用^[40]. 在人和小鼠 T 细胞中, 博氏疏螺旋体或结核分枝杆菌感染时, IL-17 也优先表达^[11]. 一些微生物产物, 例如百日咳杆菌可以优先刺激 IL-23 或通过其粘聚糖(革兰氏阳性和阴性菌的细胞壁成分)激活 TLR2, 促进树突状细胞分泌更多的 IL-23^[42]. 因此, 这些感染可能可以促进 Th17 细胞扩增和存活^[11]. 目前还不清楚, 是否 TGF- β 可以在某种微生物感染时优先诱导 Th17 细胞发育和分化. IL-17 通过促进紧密连接形成, 可以加强小肠屏障功能^[43]. 肠道粘膜炎症病人 Th17 细胞数目明显增多, 但不清楚是否其在疾病发生中发挥调控作用^[46, 47]. 实验研究显示, 在右旋糖酐硫酸酯钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的大肠炎, 用 IL-17 抗体治疗可以明显使其病情加剧^[12, 46]. 这提示, Th17 可能起重要的调节作用. 有趣的是, 近来研究显示, 在急性炎症缺失的阶段性疾病中, 直肠、回肠和皮肤损伤后出现异常低中性粒细胞集聚^[48]. 虽然该研究没有直接探讨 IL-17 或者 TGF- β 的作用, 但急性炎症反应缺失就可以导致粘膜屏障损伤的结果提示, IL-17 的调节作用可能缺失, 这需实验结果进一步验证.

另外, Th17 可能和调节性 T 细胞有关. 将 CD25⁺CD4⁺T 细胞、未致敏的 T 细胞和树突状细胞共培养, 研究者注意到, 在 IL-6 存在时, 未致敏的 T 细胞可以有效分化为 Th17 细胞, 且具有 TGF- β 1 依赖性^[49]. 近来研究认为, TGF- β 可能具有两面性, TGF- β 单独存在时可以促进未致敏 CD4⁺T 细胞分化为抗炎的调节性 T 细胞, 而在 IL-6 共存时, 可以促进 Th17 细胞发育和分化. 研究者一直认为, TGF- β 对 CD25⁺CD4⁺T 细胞调节功能和 Foxp3 表达具有重要调控作用^[50]. 但由于 T 细胞激活通常发生在炎症刺激激活固有免疫的调节中, 所以在体内生理条件下, TGF- β 是否对 CD25⁺CD4⁺T 细胞分化发育具有调节作用, 目前仍存在争议. 更值得我们思考的是, 调节性 T 细胞通常可以下调免疫病理过程, 但是将 CD25⁺CD4⁺ 调节性 T 细胞过继性给予炎症疾病的小鼠, 这些调节性 T 细胞不是缓解而是加重疾病病情^[46, 50].

目前仍不清楚 IL-17 表达如何被调节^[51]. 但一些研究可能给我们一些提示. 研究者观察原代小鼠

淋巴细胞 IL-17 表达情况, 结果显示, 同许多细胞因子相似, 在 T 细胞受体和 CD3 分子刺激后, 原代 T 细胞迅速诱导 IL-17 产生. 但奇怪的是, IL-17 表达调节方式在小鼠和人明显不同^[49]. 而且, T 细胞通过 CD28 共刺激仅微弱提高 IL-17 表达, 而 IL-2 水平却明显提高^[52]. 同样, 其他共刺激分子, 例如诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)^[53]、CD40 配体(CD40 ligand, CD40L)^[53]和 4-1BB (一种共刺激分子)^[51]等仅微弱提高 IL-17 表达效应. IL-23 可以促进 CD3 诱导 IL-17 的表达. 但是, 该表达通常为 T 细胞自发分泌, 具有树突状细胞和 IL-23 非依赖特征^[3, 12, 16]. 进一步, 研究者又观察了 T 细胞受体信号传导途径信号分子对 IL-17 产生的影响. 结果发现, IL-17 对环孢素 A (cyclosporine A) 和细胞丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 抑制剂极为敏感^[51]. 这暗示, 激活 T 细胞核因子(nucleus factor of activating T cell, NFAT) 和 MAPK 信号途径与 IL-17 表达有关.

4 结语和展望

目前, 研究者基本认同, Th17 细胞是不同于 Th1 和 Th2 的一种 CD4⁺T 细胞的新亚型(图 1). 同 Th1 调节细胞内病原微生物感染和 Th2 调节寄生虫感染相似, Th17 细胞可能也具有调节某种病原微生物感染的功能, 这需要进行更深入和细致的实验研究和探讨. 在 Th17 调节自身免疫和机体防御反应中, 仍有许多问题有待解决. 如病原微生物及其产物如何不同调节 IL-23 和 IL-12 表达并导致免疫病理效应? 在慢性炎症疾病中, Th17 和 Th1 免疫反应是否具有拮抗或者互补效应? 但毋庸置疑, 随着一种新的免疫调节途径的发现, 必将促进免疫病理学机制研究和有助于建立并形成新的免疫相关疾病治疗方法.

参 考 文 献

- 1 Castellino F, Germain R N. Cooperation between CD4⁺ and CD8⁺ T cells: when, where, and how. *Annu Rev Immunol*, 2006, **24** (1): 519~540
- 2 Park H, Li Z, Yang X O, *et al.* A distinct lineage of CD4⁺ T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 2005, **6** (11): 1133~1141
- 3 Harrington L E, Hatton R D, Mangan P R, *et al.* Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 2005, **6** (11): 1123~1132
- 4 Wraith D C, Nicolson K S, Whitley N T. Regulatory CD4⁺ T cells

- and the control of autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*, 2004, **16** (6): 695~701
- 5 Harrington L E, Mangan P R, Weaver C T. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol*, 2006, **18** (3): 349~356
 - 6 Weaver C T, Harrington L E, Mangan P R, *et al.* Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*, 2006, **24** (6): 677~688
 - 7 Moseley T A, Haudenschild D R, Rose L, *et al.* Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, **14** (2): 155~174
 - 8 Schnyder B S, Schnyder-Candrian A, Pansky M L, *et al.* IL-17 reduces TNF-induced Rantes and VCAM-1 expression. *Cytokine*, 2005, **31** (3): 191~202
 - 9 McAllister F A, Henry J L, Kreindler P J, *et al.* Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene- α and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J Immunol*, 2005, **175** (1): 404~412
 - 10 Komiyama Y S, Nakae T, Matsuki A, *et al.* IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2006, **177** (1): 566~573
 - 11 Khader S A, Pearl J E, Sakamoto K, *et al.* IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN- γ responses if IL-12p70 is available. *J Immunol*, 2005, **175** (2): 788~795
 - 12 Yen D J, Cheung H, Scheerens F, *et al.* IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*, 2006, **116** (5): 1310~1316
 - 13 Bluestone J A, Tang Q. How do CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control autoimmunity? *Curr Opin Immunol*, 2005, **17** (6): 638~642
 - 14 Walther M, Tongren J E, Andrews L, *et al.* Upregulation of TGF- β , FOXP3, and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells correlates with more rapid parasite growth in human malaria infection. *Immunity*, 2005, **23** (3): 287~296
 - 15 Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*, 2006, **116** (5): 1218~1222
 - 16 Vaknin-Dembinsky A, Balashov K, Weiner H L. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production. *J Immunol*, 2006, **176** (12): 7768~7774
 - 17 Hofstetter H H, Ibrahim S M, Koczan D, *et al.* Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol*, 2005, **237** (2): 123~130
 - 18 Chen Y, Langrish C L, McKenzie B, *et al.* Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*, 2006, **116** (5): 1317~1326
 - 19 Zhang G X, Gran B, Yu S, *et al.* Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor- β 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system. *J Immunol*, 2003, **170** (4): 2153~2160
 - 20 Aggarwal S, Ghilardi N, Xie M H, *et al.* Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*, 2003, **278** (3): 1910~1914
 - 21 Lubberts E, Joosten L A, Chabaud M, *et al.* IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest*, 2000, **105** (12): 1697~1710
 - 22 Cruz A, Khader S A, Torrado E, *et al.* Cutting edge: IFN- γ regulates the induction and expansion of IL-17-producing CD4 T cells during mycobacterial infection. *J Immunol*, 2006, **177** (3): 1416~1420
 - 23 Veldhoen M, Stockinger B. TGF β 1, a 'Jack of all trades': the link with pro-inflammatory IL-17-producing T cells. *Trends Immunol*, 2006, **27** (8): 358~361
 - 24 Veldhoen M, Hocking R J, Atkins C J, *et al.* TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, **24** (2): 179~189
 - 25 Mangan P R, Harrington L E, Quinn D B, *et al.* Transforming growth factor- β induces development of the Th17 lineage. *Nature*, 2006, **441** (7090): 231~234
 - 26 Starnes T, Robertson M G, Sledge G, *et al.* Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *J Immunol*, 2001, **167** (8): 4137~4140
 - 27 Li T F, Darowish M, Zuscik M J, *et al.* Smad3-deficient chondrocytes have enhanced BMP signaling and accelerated differentiation. *J Bone Miner Res*, 2006, **21** (1): 4~16
 - 28 McKarns S C, Schwartz R H. Distinct effects of TGF- β 1 on CD4⁺ and CD8⁺ T cell survival, division, and IL-2 production: a role for T cell intrinsic Smad3. *J Immunol*, 2005, **174** (4): 2071~2083
 - 29 Fantini M C, Becker C, Monteleone G, *et al.* Cutting edge: TGF- β induces a regulatory phenotype in CD4⁺CD25⁻ T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7. *J Immunol*, 2004, **172** (9): 5149~5153
 - 30 Mathur A N, Chang H C, Zisoulis D G, *et al.* T-bet is a critical determinant in the instability of the IL-17-secreting T-helper phenotype. *Blood*, 2006, **152** (1): 451~462
 - 31 Ylikoski E, Lund R, Kylaniemi M, *et al.* IL-12 up-regulates T-bet independently of IFN- γ in human CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol*, 2005, **35** (11): 3297~3306
 - 32 Lord G M, Rao R M, Choe H, *et al.* T-bet is required for optimal proinflammatory CD4⁺ T-cell trafficking. *Blood*, 2005, **106** (10): 3432~3439
 - 33 Eaton K A, Benson L H, Haeger J, *et al.* Role of transcription factor T-bet expression by CD4⁺ cells in gastritis due to *Helicobacter pylori* in mice. *Infect Immun*, 2006, **74** (8): 4673~4684
 - 34 Kamiya S, Owaki T, Morishima N, *et al.* An indispensable role for STAT1 in IL-27-induced T-bet expression but not proliferation of naive CD4⁺ T cells. *J Immunol*, 2004, **173** (6): 3871~3817
 - 35 Liu G W, Xia X P, Gong S L, *et al.* The macrophage heterogeneity: difference between mouse peritoneal exudate and splenic F4/80⁺ macrophages. *J Cell Physiol*, 2006, **209** (1): 341~352
 - 36 Ravindran R, Foley J, Stoklasek T, *et al.* Expression of T-bet by CD4 T cells is essential for resistance to Salmonella infection. *J Immunol*, 2005, **175** (7): 4603~4610
 - 37 Chen Y, Thai P, Zhao Y H, *et al.* Stimulation of airway mucin gene

- expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem*, 2003, **278** (19): 17036~1743
- 38 Wong C K, Ho C Y, Li E K, *et al.* Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000, **9** (8): 589~593
- 39 Yoshida S, Haque A, Mizobuchi T, *et al.* Anti-type V collagen lymphocytes that express IL-17 and IL-23 induce rejection pathology in fresh and well-healed lung transplants. *Am J Transplant*, 2006, **6** (4): 724~735
- 40 Ferretti S, Bonneau O, Dubois G R, *et al.* IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol*, 2003, **170** (4): 2106~2112
- 41 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** (11): 6173~6177
- 42 Tan W, Huang W, Zhong Q, *et al.* IL-17 receptor knockout mice have enhanced myelotoxicity and impaired hemopoietic recovery following gamma irradiation. *J Immunol*, 2006, **176** (10): 6186~6193
- 43 Stark M A, Huo Y, Burcin T L, *et al.* Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*, 2005, **22** (3): 285~294
- 44 Miyamoto M, Prause O, Sjostrand M, *et al.* Endogenous IL-17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxin exposure in mouse airways. *J Immunol*, 2003, **170** (9): 4665~4672
- 45 Wozniak T M, Ryan A A, Triccas J A, *et al.* Plasmid interleukin-23 (IL-23), but not plasmid IL-27, enhances the protective efficacy of a DNA vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun*, 2006, **74** (1): 557~565
- 46 Zhang Z, Zheng M, Bindas J, *et al.* Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, **12** (5): 382~388
- 47 Wang H C, Montufar-Solis D, Teng B B, *et al.* Maximum immunobioactivity of murine small intestinal intraepithelial lymphocytes resides in a subpopulation of CD43⁺ T cells. *J Immunol*, 2004, **173** (10): 6294~6302
- 48 Awane M, Andres P G, Li D G, *et al.* NF-kappa B-inducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF-alpha-, and IL-1 beta-induced chemokine promoter activation in intestinal epithelial cells. *J Immunol*, 1999, **162** (44): 5337~5339
- 49 Reddy J, Waldner H, Zhang H, *et al.* Cutting edge: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells contribute to gender differences in susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2005, **175** (9): 5591~5595
- 50 Zheng S G, Wang J H, Stohl W, *et al.* TGF-beta requires CTLA-4 early after T cell activation to induce FoxP3 and generate adaptive CD4⁺CD25⁺ regulatory cells. *J Immunol*, 2006, **176** (6): 3321~3329
- 51 Liu X K, Clements J L, Gaffen S L, *et al.* Signaling through the murine T cell receptor induces IL-17 production in the absence of costimulation, IL-23 or dendritic cells. *Mol Cells*, 2005, **20** (3): 339~347
- 52 Tan S L, Zhao J, Bi C, *et al.* Resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis and impaired IL-17 production in protein kinase C theta-deficient mice. *J Immunol*, 2006, **176** (5): 2872~2879
- 53 Schnurr M, Toy T, Shin A, *et al.* Extracellular nucleotide signaling by P2 receptors inhibits IL-12 and enhances IL-23 expression in human dendritic cells: a novel role for the cAMP pathway. *Blood*, 2005, **105** (4): 1582~1589

A New Subset of CD4⁺T cells: Th17 and Its Biological Effects*

LIU Guang-Wei, ZHAO Yong**

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

Abstract The T help cell 1 (Th1) and Th2 cell classification have provided the framework for understanding CD4⁺ T cell biology and the interplay between innate and adaptive immunity for almost two decades. Recent studies have defined a previously unknown subset of the CD4⁺ T cell effectors, the Th17 lineage. The uncover on the differentiation of IL-17-producing effector T cells from naive T cell precursors provides insights into mechanisms by which signals from cells of the innate immune system guide alternative pathways of Th1, Th2 or Th17 development. Th17 lineage has an important role in autoimmune and inflammatory diseases. This promises to change our understanding on the immune regulation, immune pathogenesis and host defense. The identification, differentiation and immune function of the new subsets of Th cells, Th17 cells will be reviewed.

Key words CD4⁺T cells, Th17 cells, immune regulation

*This work was supported by the grants from The National Natural Science Foundation for Key Programs of China (30630060), The National Natural Science Foundation of China (30600567), The National Natural Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (30425026), National Basic Research Program of China (2003CB515501), 100 Quality Vocational Colleagues of The Chinese Academy of Sciences (2003-85).

**Corresponding author . Tel/Fax: 86-10-64807302, E-mail: zhaoy@ioz.ac.cn

Received: October 3, 2006 Accepted: November 27, 2006