

[ 文章编号 ] 1007-385X( 2007 )03-0201-05

· 专家论坛 ·

## 调节性 T 细胞与肿瘤

张利宁 ( 山东大学医学院 免疫学研究所, 济南 250012 )



[ 作者简介 ] 张利宁, 免疫学专业博士、教授、博士生导师, 山东大学医学院免疫学研究所所长; 中国免疫学会理事, 山东省免疫学基础专业委员会主任委员; 教育部骨干教师, 山东省首届卫生系统中青年重点科技人才。1983 年获山东医科大学学士学位、1986 年获山东医科大学硕士学位, 2004 年获山东大学医学博士学位; 1999-2000 年、2004-2005 年曾分别在美国肯塔基大学、哥伦比亚大学进行学术访问和研究。主要从事免疫耐受与疾病( 肿瘤、自身免疫病和移植排斥 ) 关系的研究, 近 5 年主持国家“863”计划重大专项、“973”计划子课题、国家自然科学基金及国家杰出青年基金 B 类项目( 国内负责人 ) 等多个科研项目的研究; 发表科研论文 93 篇, 其中 SCI 收录论文 10 篇; 获得山东省科技进步二等奖 1 项、三等奖 3 项, 获得国家发明专利 2 项。E-mail: zhangln@hotmail.com

[ 摘要 ] 调节性 T ( regulatory T, Treg ) 细胞是一群具有抑制其他免疫细胞功能的负调控细胞, 包括  $CD4^+$  Treg、 $CD8^+$  Treg、NKT Treg 和双阴性( double negative, DN ) Treg 细胞等四大类。研究显示, 肿瘤微环境中 Treg 细胞数量升高, 且这些升高的 Treg 细胞能抑制抗肿瘤免疫、降低肿瘤免疫治疗的效果。寻找肿瘤微环境中 Treg 细胞升高的原因及清除 Treg 细胞的方法, 已经成为肿瘤免疫的研究热点。现已证实, 肿瘤可诱导肿瘤特异性 Treg 细胞的产生、肿瘤特异性  $CD4^+$   $CD25^+$  Treg 细胞在肿瘤局部募集和扩增、普通  $CD4^+$   $CD25^-$  T 细胞向 Treg 细胞的转化可能是肿瘤微环境中的 Treg 细胞数量升高的原因。抗 CD25 抗体能清除 Treg 细胞, 但也同时清除了活化的效应细胞; 新近发现, 某些 TLR 信号通路的活化可抑制 Treg 细胞的功能, 该发现为联合应用某些 TLR 配体和抗原肽改善肿瘤免疫治疗效果提供了新的思路。

[ 关键词 ] 调节性 T 细胞; 肿瘤; Toll 样受体; 免疫治疗

[ 中图分类号 ] R392.32 [ 文献标志码 ] A

## Regulatory T cells and tumor

ZHANG Li-ning ( Institute of Immunology, Medical College, Shandong University, Ji'nan 250012, China )

[ Abstract ] Regulatory T ( Treg ) cells are a group of negative regulatory cells, which have potent ability to suppress the functions of other immune cells. Treg cells have four subsets:  $CD4^+$  Treg,  $CD8^+$  Treg, NKT Treg and double negative( DN ) Treg cells. However, recent studies demonstrated that there were an increased number of Treg cells in the tumor microenvironment, which could inhibit antitumor immunity and decrease the effect of immunotherapy to tumor. The cause of increased Treg cells in tumor microenvironment and designing the vaccine eliminating Treg cells have become new focuses in field of anti-tumor immunotherapy. It has been identified recently that tumor cells could induce the production of tumor specific Treg cells. The accumulation and expansion of tumor specific Treg cells in tumor and conversion of conventional  $CD4^+$   $CD25^-$  T cells to Treg cells may contribute to the increased number of Treg cells in tumor microenvironment. Treatment with anti-CD25 antibodies can not only eliminate Treg cells, but also deplete activated effector T cells. The recent findings indicate that activation of some signal pathways for toll-like receptor is able to inhibit the function of Treg cells, which might offer a new opportunity to improve the outcome of cancer immunotherapy by coadministration of certain toll-like receptor ligands and antigenic peptides.

[ Key words ] regulatory T cells; tumor; Toll-like receptor; immunotherapy

[ Chin J Cancer Biother, 2007, 14( 3 ): 201-205 ]

调节性 T ( regulatory T, Treg ) 细胞是一群能抑制免疫功能的负调控细胞, 近年来, Treg 细胞已经成为免疫学的热点问题之一。Treg 细胞包括  $CD4^+$  Treg、 $CD8^+$  Treg、NKT Treg 和双阴性( double nega-

[ 基金项目 ] 国家自然科学基金海外青年学者资助项目 ( 30628015 ); 国家自然科学基金 ( 30671976 )。Supported by Oversea Young Scholars Project of National Natural Science Foundation of China ( 30628015 ); National Natural Science Foundation of China ( 30671976 )。

ive, DN) Treg 细胞等 4 大类, 其中研究进展最快、对其特性了解最多的是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞。尽管 Treg 细胞在维持自身稳定、预防自身免疫性疾病以及控制移植排斥反应中发挥非常重要的保护作用, 但是肿瘤微环境中的 Treg 细胞却减弱机体的抗肿瘤免疫。存在于肿瘤微环境中的肿瘤抗原和细胞因子对于 Treg 细胞的募集、扩增和 Treg 细胞的诱导有重要的作用, 因而, 探索肿瘤微环境 Treg 细胞升高的原因及清除 Treg 细胞的方法, 已经成为肿瘤免疫的新研究热点。本文主要概述最近在这一领域新的发现, 并讨论其对于肿瘤免疫治疗的重要性。

## 1 调节性 T 细胞的种类

### 1.1 CD4<sup>+</sup>Treg 细胞

CD4<sup>+</sup>Treg 细胞是研究最多的一类调节性 T 细胞, 它们高表达 CD25( 白细胞介素 2 受体的  $\alpha$  链)、细胞毒性 T 细胞相关抗原 4(CTLA-4)、糖皮质激素诱导的 TNFR 家族相关基因(GITR), 这些分子曾作为 Treg 细胞的常用标记<sup>[1]</sup>。由于 CD25、CTLA-4、GITR 不仅表达于 Treg 细胞, 也表达于活化的效应性淋巴细胞表面, 所以这些分子的表达缺乏特异性, 而且与 Treg 细胞的调节功能没有必然的联系。双叉头转录因子-Foxp3 是目前在小鼠和人 Treg 细胞中发现的比较特异的形态和功能性标记<sup>[2-6]</sup>。最近研究发现, CD127 分子(IL-7 受体的一条链)在 Treg 细胞表面呈现低表达并且与 Foxp3 的表达成负相关关系<sup>[7]</sup>, 因而, 用 CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>可以更好的定义具有抑制作用的 Treg 细胞群体。CD4<sup>+</sup>Treg 细胞可以分为天然存在的调节性 T 细胞(natural occurring Treg, nTreg)和诱导产生的调节性 T 细胞(induced Treg, iTreg)。天然存在的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞来源于没有特异性抗原刺激的胸腺, 表达 CD4 分子、CD25 和 Foxp3 分子, 在体内外可以抑制 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞等多种类型免疫细胞的活化或增殖。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞发挥抑制作用需要细胞与细胞之间的接触, 可不依赖于 IL-10 和 TGF- $\beta$  等的作用。诱导产生的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞是由外周的普通 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞转变来的一群调节性 T 细胞。近来在人和动物研究中均证明外周的普通 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞在抗原、细胞因子(如 TGF- $\beta$ )刺激后可转变为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞, 这些诱导产生的 Treg 细胞具有与天然 Treg 细胞相同的表型, 均表达高水平的 GITR 和 Foxp3。尽管 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的诱导需要抗原的刺激, 但是其抑制功能是非抗原特异性的。这些细胞在外周组织由 MHC-抗原肽刺激诱导产生, 通过释放 IL-10 和 TGF- $\beta$  等细胞因子发挥抑制免疫的效应<sup>[8]</sup>。

### 1.2 CD8<sup>+</sup>Treg 细胞

CD8<sup>+</sup>Treg 细胞是发现最早的一群调节性 T 细胞<sup>[9]</sup>, 早期所说的抑制性 T 细胞主要是指 CD8<sup>+</sup>调节性 T 细胞。尽管对 CD8<sup>+</sup>调节性 T 细胞的功能有所了解, 但来自不同实验室的结果各不相同, 重复性差。目前有关 CD8<sup>+</sup>调节性 T 细胞的研究明显落后于 CD4<sup>+</sup>调节性 T 细胞。CD8<sup>+</sup>调节性 T 细胞大体上分为两类, 即 Qa-1 限制性 CD8<sup>+</sup>调节性 T 细胞和非 Qa-1 限制性 CD8<sup>+</sup>调节性 T 细胞<sup>[10]</sup>。Qa-1 限制性 CD8<sup>+</sup>调节性 T 细胞需要诱导产生, 以 Qa-1 (MHC-Ib 分子, 与人的 HLA-E 同源)限制性的方式发挥作用。在非 Qa-1 限制性 CD8<sup>+</sup>调节性 T 细胞中, 包括人的 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>调节性 T 细胞、大鼠的 CD8<sup>+</sup>CD45RC<sup>+</sup>调节性 T 细胞和小鼠外周某些具有抑制功能的 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞; 另外, CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞和 CD8<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>Treg 细胞在人和小鼠中也有发现。这些细胞识别不同抗原, 功能与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞类似。

### 1.3 NKT Treg 细胞

NKT Treg 细胞是新发现的另一类调节性 T 细胞, 尽管 CD1d 依赖的 NKT 细胞在抗肿瘤免疫中的调节作用非常重要<sup>[11-14]</sup>, 但是, 近来的研究<sup>[15-17]</sup>显示 NKT 细胞可能介导免疫抑制作用, 更进一步研究<sup>[18]</sup>揭示 CD1d 限制性 Val14Ja18<sup>-</sup>而不是 Val14Ja18<sup>+</sup>NKT 细胞参与免疫抑制。

### 1.4 DN Treg 细胞

DN Treg 细胞即 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>的调节性细胞, 在外周血和脾脏含量较低(约 3%), 在肠道上皮内淋巴细胞具有较高的含量(约 10%), 可能来自胸腺或肠道局部。Thomson 等<sup>[19]</sup>用从移植免疫耐受模型中分离建立的 DN T 细胞系, 证明 DN T 细胞具有抑制排斥反应的作用, 并发现从正常鼠脾脏刚分离的 DN T 细胞也具有抑制排斥反应的作用。

## 2 肿瘤微环境和 Treg 细胞

### 2.1 肿瘤微环境中 Treg 细胞数量升高

近年研究发现, 浸润在肿瘤周围的淋巴细胞不仅有效应性 CD8<sup>+</sup>T 或 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 而且含有大量的调节性 T 细胞, 主要是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞。Curjel 等<sup>[20]</sup>研究表明, 卵巢癌患者引流淋巴结中的调节性 T 细胞明显多于非引流淋巴结。除了卵巢癌以外, 在乳腺癌<sup>[21]</sup>, 结肠直肠癌、胃癌、肝癌<sup>[22]</sup>, 白血病、肺癌<sup>[23]</sup>, 淋巴瘤<sup>[24]</sup>, 黑色素瘤、胰腺癌<sup>[25]</sup>等肿瘤中均发现 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞增加。这些 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞可通过抑制或杀伤效应性 CD8<sup>+</sup>或 CD4<sup>+</sup>T 细胞抑制机体的抗肿瘤免疫, Treg

细胞数量的升高与肿瘤患者较差的预后有关系。最近有报道<sup>[26]</sup>认为,观察 CD8<sup>+</sup>T/Treg 的比例比单独观察 Treg 细胞数量能更好地预测患者的存活率。

## 2.2 肿瘤微环境中 Treg 细胞数量升高的机制

肿瘤微环境中 Treg 细胞数量升高的机制尚不清楚。目前认为可能有两方面的原因,一方面是天然 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞在肿瘤局部募集和扩增;另一方面是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞向 Treg 细胞的转化。

肿瘤抗原的类型和趋化因子可能对天然 Treg 细胞在肿瘤的募集和扩增发挥作用。某些类型的肿瘤抗原可优先活化 Treg 细胞,从而导致肿瘤部位肿瘤抗原特异性 Treg 细胞的比例升高。已知 LAGE1 和 ARTC1 等肿瘤抗原优先刺激 CD4<sup>+</sup>Treg 细胞的活化增殖<sup>[27]</sup>,而 LDFP(低密度脂蛋白受体和 GDP-L 岩藻糖)等抗原则优先活化癌症患者的 CD4<sup>+</sup>Th 细胞。然而,最近通过对肿瘤特异性 CD4<sup>+</sup>T 细胞克隆分析发现,识别相同抗原的多个 T 细胞克隆中,某些克隆是普通的 CD4<sup>+</sup>Th 细胞,另一些克隆则是具有抑制功能的 Treg 细胞,也就是说同一肿瘤抗原既可刺激普通 CD4<sup>+</sup>Th 细胞的增殖又可刺激 Treg 细胞的增殖<sup>[28]</sup>。至于刺激活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞究竟是分化成为 Th 细胞还是 Treg 细胞,可能依赖肿瘤微环境中抗原的剂量、MHC 与抗原肽的亲合力、协同刺激分子以及细胞因子的作用等。趋化因子可能对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞在肿瘤局部的募集有重要作用,已知 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞表达趋化因子受体 CCR4,卵巢癌等肿瘤细胞可以分泌 CCR4 配体 CCL22,调节性 T 细胞通过表达的 CCR4 向肿瘤部位迁移<sup>[29]</sup>。除了调节性 T 细胞表达 CCR4 以外,其他的 T 细胞也表达 CCR4,同样可以通过与 CCL22 的结合迁移到肿瘤局部。因此,抑制效应依赖于调节性 T 细胞与效应性 T 细胞在肿瘤局部的平衡。

Treg 细胞在肿瘤微环境中的比例增高另一个原因可能是外周的普通 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞转化形成 Treg 细胞。诱导 Treg 产生的因素包括细胞因子、协同刺激分子和抗原剂量等。已知 IL-10 和 TGF- $\beta$ 、IL-2 参与 Treg 细胞的诱导或转化,Chen 等<sup>[30]</sup>在体外首先证明 TGF- $\beta$  可以使活化的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞转化为表达 Foxp3 的 Treg 细胞。Ghiringhelli 等<sup>[31]</sup>研究还发现肿瘤细胞不仅分泌 TGF- $\beta$  和(或)IL-10,而且能够将未成熟的髓系 DC 转变为分泌 TGF- $\beta$  的细胞,从而促进肿瘤微环境中的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>初始 T 细胞转化成 Treg 细胞;IL-10 在体内对于抗原特异性 Treg 细胞的诱导是必须的,Lundqvist 等<sup>[32]</sup>发现成熟的 DC 可以通过产生高水平的

IL-10 以及低水平的 IL-2 来诱导肿瘤特异性的 Treg 细胞的产生。最新研究<sup>[33]</sup>显示,TGF- $\beta$  对 Treg 细胞的诱导需要 IL-2 的存在,IL-2 在诱导 Treg 细胞产生中间接地发挥作用,而且该效应是不可逆转的。大多数肿瘤浸润的 DC(包括髓系 DC)是未成熟 DC,倾向于诱导免疫耐受和 Treg 细胞产生。最近报道<sup>[34]</sup>显示,B7 分子在体内是初始 T 细胞转变成 Treg 细胞所必须的,给同品系的切除胸腺的小鼠转输 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞发现该细胞可以转变成 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞,并且具有抑制作用;而给同品系的 B7<sup>-/-</sup>小鼠转输 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞,发现这类细胞不能转变成 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞;从而认为 B7 分子在 Treg 细胞的形成中是必须的。

总之,肿瘤细胞不仅能够为 T 细胞的活化提供抗原性刺激,而且能够与肿瘤局部浸润的固有免疫细胞相互作用,产生多种细胞因子参与 T 细胞的分化。初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞能够分化为不同的亚群,例如:Th1、Th2、Treg 和 Th17。初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为不同的亚群依赖于抗原的刺激强度以及细胞因子的作用,最适度抗原刺激以及 TGF- $\beta$  的作用可分化产生 Treg 细胞,阻断 Th1 和 Th2 的产生。而 TGF- $\beta$  与 IL-6 共同作用会促进 Th17 的形成。天然型 Treg 细胞来源于胸腺能够与肿瘤细胞表达的一些抗原发生交叉反应,从而促进他们在肿瘤局部的扩增和积聚(图 1)。

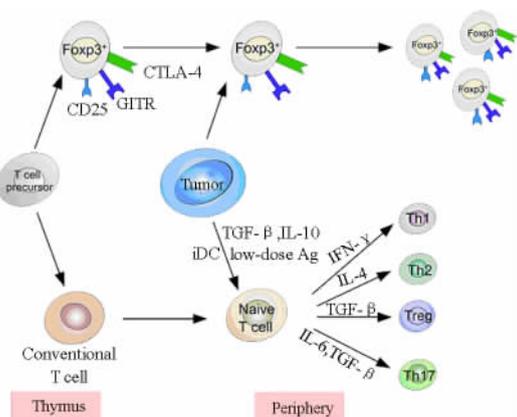


图 1 肿瘤微环境中 Treg 细胞的产生和转变

## 3 清除或抑制 Treg 细胞的方法

在肿瘤免疫治疗中一个关键的问题是如何清除 Treg 细胞或逆转 Treg 细胞的抑制作用。

目前用于清除 Treg 细胞的方法有:(1)用特异性抗体或 Ontak(一种 IL-2 与毒素的融合蛋白,又称

地尼白介素 2)清除 CD25<sup>+</sup> Treg 细胞。然而, CD25 标记并不是 Treg 细胞特有的,所有活化的 T 细胞 CD25 标记都是阳性。这种方法不仅清除 Treg 细胞,还清除了活化的效应细胞。(2) Foxp3 是 Treg 细胞表达的特异标志,Nair 等<sup>[35]</sup>在研究中使用鼠的 Foxp3 疫苗,该种疫苗是一种在胸腺可以表达的自身抗原,能够活化 Foxp3 特异性的 CTL,从而清除 Treg 细胞,增强抗肿瘤作用。(3)Chen 等<sup>[36]</sup>研究还发现,肿瘤局部增多的 Treg 细胞对于 FasL 介导的凋亡非常敏感,通过输注 FasL 蛋白到瘤内可以通过细胞凋亡减少 Treg 细胞,从而增强过继转移 T 细胞的抗肿瘤效应。

用于逆转 Treg 细胞抑制作用的方法主要是通过 TLR8( Toll-like receptor 8 )信号发挥作用。最近有研究<sup>[37]</sup>证实,CpG 寡脱氧核苷酸( CpG oligonucleotide )能与 Treg 细胞上的 TLR8 结合,通过 TLR8-MyD88-IRAK4 信号通路来逆转 Treg 细胞的抑制作用,转移 TLR8 配体刺激的 Treg 细胞给荷瘤小鼠能够增强小鼠的抗肿瘤免疫效应。

#### 4 结 语

肿瘤免疫治疗是肿瘤治疗的重要手段之一,目前肿瘤免疫治疗主要策略是通过增强效应性 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞来发挥抗肿瘤效应。然而在临床实践中,许多肿瘤免疫治疗方法,如肿瘤肽或抗原冲击 DC 细胞的治疗,仅能诱导微弱且短暂的免疫应答,不能产生长期、有效的抗肿瘤治疗作用。近年来的研究发现,在肿瘤微环境中的 Treg 细胞数量升高且具有抑制抗肿瘤免疫的效应,这对于肿瘤疫苗的发展是一个主要的障碍。这些研究结果对研究和制定抗肿瘤免疫治疗方法或方案非常重要,寻找既能增强效应性免疫细胞抗肿瘤作用又能抑制或清除 Treg 细胞作用的方法,将成为改善肿瘤免疫治疗效果的新策略。因而,弄清肿瘤微环境 Treg 细胞升高的原因及寻找清除或抑制 Treg 细胞的有效方法,将成为肿瘤免疫研究的重要课题。

#### [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Sakaguchi S. Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [ J ]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 531-562.

[ 2 ] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 [ J ]. *Science*, 2003, 299 ( 5609 ):1057-1061.

[ 3 ] Khattry R, Cox T, Yasayko SA, *et al.* An essential role for scurf in CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cells [ J ]. *Nat Immunol*, 2003, 4

( 4 ): 337-342.

[ 4 ] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells [ J ]. *Nat Immunol*, 2003, 4( 4 ): 330-336.

[ 5 ] Walker MR, Kaspirowicz DJ, Gersuk VH, *et al.* Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T cells [ J ]. *J Clin Invest*, 2003, 112( 9 ): 1437-1443.

[ 6 ] Wang HY, Lee DA, Peng G, *et al.* Tumor-specific human CD4<sup>+</sup> regulatory T cells and their ligands: implication for immunotherapy [ J ]. *Immunity*, 2004, 20( 1 ): 107-118.

[ 7 ] Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, *et al.* CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4<sup>+</sup> Treg cells [ J ]. *J Exp Med*, 2006, 203( 7 ): 1701-1711.

[ 8 ] Jonuleit H, Schmitt E. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations [ J ]. *J Immunol*, 2003, 171( 12 ): 6323-6327.

[ 9 ] Krzyzch U, Nanda N, Sercarz E. Specificity and interactions of CD8<sup>+</sup> T suppressor cells [ J ]. *Res Immunol*, 1989, 140( 3 ): 302-307; discussion 339-345.

[ 10 ] Sarantopoulos S, Lu L, Cantor H. Qa-1 restriction of CD8<sup>+</sup> suppressor T cells [ J ]. *J Clin Invest*, 2004, 114( 9 ):1218-1221.

[ 11 ] Smyth MJ, Crowe NY, Hayakawa Y, *et al.* NKT cells - conductors of tumor immunity [ J ]? *Curr Opin Immunol*, 2002, 14( 2 ): 165-171.

[ 12 ] Hayakawa Y, Rovero S, Forni G, *et al.* Alpha-galactosylceramide ( KR7000 ) suppression of chemical-and oncogene-dependent carcinogenesis [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100( 16 ): 9464-9469.

[ 13 ] Fujii S, Shimizu K, Smith C, *et al.* Activation of natural killer T cells by alpha-galactosylceramide rapidly induces the full maturation of dendritic cells *in vivo* and thereby acts as an adjuvant for combined CD4 and CD8 T cell immunity to a coadministered protein [ J ]. *J Exp Med*, 2003, 198( 2 ): 267-279.

[ 14 ] Liu K, Idoyaga J, Charalambous A, *et al.* Innate NKT lymphocytes confer superior adaptive immunity via tumor-capturing dendritic cells [ J ]. *J Exp Med*, 2005, 202( 11 ):1507-1516.

[ 15 ] Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, *et al.* NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway [ J ]. *Nat Immunol*, 2000, 1( 6 ): 515-520.

[ 16 ] Moodycliffe AM, Nghiem D, Clydesdale G, *et al.* Immune suppression and skin cancer development: regulation by NKT cells [ J ]. *Nat Immunol*, 2000, 1( 6 ): 521-525.

[ 17 ] Terabe M, Matsui S, Park JM, *et al.* Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1-d restricted T cells block cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: abrogation prevents tumor recurrence [ J ]. *J Exp Med*, 2003, 198( 11 ): 1741-1752.

[ 18 ] Terabe M, Swann J, Ambrosino E, *et al.* A nonclassical non-Va14Ja18 CD1d-restricted ( type II ) NKT cell is sufficient for down-regulation of tumor immunosurveillance [ J ]. *J Exp Med* 2005, 202( 12 ): 1627-1633.

[ 19 ] Thomson CW, Lee BP, Zhang L. Double-negative regulatory T

- cells: non-conventional regulators[ J ]. *Immunol Res*, 2006, 35 ( 1-2 ): 163-178.
- [ 20 ] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, *et al.* Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[ J ]. *Nat Med*, 2004, 10( 9 ): 942-949.
- [ 21 ] Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, *et al.* Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma[ J ]. *J Immunol*, 2002, 169( 5 ): 2756-2761.
- [ 22 ] Ormandy LA, Hillemann T, Wedemeyer H, *et al.* Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma[ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 6 ): 2457-2464.
- [ 23 ] Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, *et al.* Regulatory CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer[ J ]. *Cancer Res*, 2001, 61 ( 12 ): 4766-4772.
- [ 24 ] Yang ZZ, Novak AJ, Stenson MJ, *et al.* Intratumoral CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell-mediated suppression of infiltrating CD4<sup>+</sup> T cells in B cell non-Hodgkin lymphoma[ J ]. *Blood*, 2006, 107 ( 19 ): 3639-3646.
- [ 25 ] Viguier M, Lemaitre F, Verola O, *et al.* Foxp3 expressing CD4<sup>+</sup> CD25( high ) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells[ J ]. *J Immunol*, 2004, 173( 2 ): 1444-1453.
- [ 26 ] Sato E, Olson SH, Ahn J, *et al.* Intraepithelial CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8<sup>+</sup>/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer[ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102( 51 ): 18538-18543.
- [ 27 ] Wang HY, Peng G, Guo Z, *et al.* Recognition of a new ARTC1 peptide ligand uniquely expressed in tumor cells by antigen-specific CD4<sup>+</sup> regulatory T cells[ J ]. *J Immunol*, 2005, 174( 5 ): 2661-2670.
- [ 28 ] Nishikawa H, Kato T, Tawara I, *et al.* Definition of target antigens for naturally occurring CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells[ J ]. *J Exp Med*, 2005, 201( 5 ): 681-686.
- [ 29 ] Ishida T, Ueda R. CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer[ J ]. *Cancer Sci*, 2006, 97( 11 ): 1139-1146.
- [ 30 ] 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 ]. *J Exp Med*, 2003, 198( 12 ): 1875-1886.
- [ 31 ] Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, *et al.* Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta- secreting cells inducing CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell proliferation[ J ]. *J Exp Med*, 2002 ( 7 ): 919-929
- [ 32 ] Lundqvist A, Palmborg A, Pavlenko M, *et al.* Mature dendritic cells induce tumor-specific type 1 regulatory T cells[ J ]. *J Immunother*, 2005, 28( 3 ): 229-235
- [ 33 ] Zheng SG, Wang J, Wang P, *et al.* IL-2 is essential for TGF-beta to convert naive CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> cells to CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and for expansion of these cells[ J ]. *J Immunol*, 2007, 178 ( 4 ): 2018-2027.
- [ 34 ] Liang S, Alard P, Zhao Y, *et al.* Conversion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> cells into CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells *in vivo* requires B7 costimulation, but not the thymus[ J ]. *J Exp Med*, 2001, ( 1 ): 127-137.
- [ 35 ] Nair S, Boczkowski D, Fassnacht M, *et al.* Vaccination against the forkhead family transcription factor Foxp3 enhances tumor immunity [ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 1 ): 371-380.
- [ 36 ] Chen A, Liu S, Park D, *et al.* Depleting intratumoral CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells via FasL protein transfer enhances the therapeutic efficacy of adoptive T cell transfer[ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 3 ): 1291-1298.
- [ 37 ] Peng G, Guo Z, Kiniwa Y, *et al.* Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4<sup>+</sup> regulatory T cell function[ J ]. *Science*, 2005, 309 ( 5739 ): 1380-1384.
- [ 收稿日期 ] 2007 -05 -10 [ 修回日期 ] 2007 -05 -30  
[ 本文编辑 ] 韩 丹

· 简 讯 ·

## 中国抗癌协会第十一届全国肝癌学术会议征文通知

为了交流国内外肝癌防治研究的成果,提高肝癌防治基础与临床研究水平,由中国抗癌协会肝癌专业委员会主办,复旦大学肝癌研究所和广西医科大学肿瘤医院承办的第十一届全国肝癌学术会议定于2007年10月25-27日在广西南宁召开。届时将展示近年来国内外肝癌防治研究的新进展和新成果,并邀请该领域的知名专家学者做专题报告。欢迎广大同道参会和投稿,截稿日期为2007年8月30日。

联系方式:(1)广西医科大学肿瘤医院

联系人:谢裕安,电话:0771-5330855,0771-5322197;传真:0771-5312000;邮编:530021;电子信箱:Kgzhou@163.com

(2)上海复旦大学肝癌研究所

联系人:张予,电话:021-64041990 转 2436