

結核病與第 17 型 T 淋巴細胞 的關係與其可能調控的原因

◎ 樹金忠 / 台大醫院內科部醫師

台灣經大家奮鬥下，2006 ~ 2015 幾乎完成了十年減半目標，在 2017 年初步資料也顯示發病個案下降到每年不到一萬人的關卡，相當令人振奮。

結核病 (tuberculosis, TB) 是全球最重要的傳染病之一。

但 2035 年消滅結核的終極目標，仍需各位先進與團隊的持續努力，除了維持優化的臨床診斷治療之外，了解活動性 TB 發病時的免疫過程，對臨床結核的診治與預後是可能有幫助的。

在結核病發病時，細胞性免疫 (cellular immunity) 具有著關鍵性的角色，其中輔助性 T (T helper, Th) 17 細胞是一種重要的淋巴細胞類型，Th17 細胞的功能除了協同 Th1 細胞之外，它還可以對 TB 建立保護性免疫，並且已被證明在保護細胞內感染的病原體方面，具有顯著的促進發炎作用。

Th17 細胞在分類被歸為 CD4 陽性的 T 細胞亞群，不同於 Th1 和 Th2 亞群，主要負責嗜中性白血球的趨動，根據最近的研究報導，Th17 細胞會參與了對抗結核菌的宿主免疫反應。目前

了解 Th17 是由 interleukin (IL)-1beta 和 IL-6 所啟動，後續由 IL-23 維持，Th17 活化後，後續相關調控的細胞激素主要是 IL-17，一共有六個亞分型 (A~F)，其中 IL-17A 和 IL-17F 是對早期控制結核感染是重要的，可以導致顯著的發炎作用，也可以防止細胞內病原體。

然而，最近在國際研究的報導中，結核病感染患者中 Th17 細胞表現卻是下降趨勢，而 Th17 下降的原因目前尚不明確，一些研究顯示 T 細胞上細胞激素 IL-6 受體的表達降低可能是相關的，其它研究則有顯示 Th17 反應也可能受信號轉導和轉錄激活因子 3 (STAT-3) 和 PD -1 訊號的變化影響。然而，Th17 和細胞凋亡配體 -1 (programed death ligand-1, PD-L1)、Th2 細胞和 Treg 細胞等抑制性的訊號之間的關聯在 TB 發病的角色則很少有報導。



這個 Th17 細胞在結核病病人血中下降的現象，在最近台灣的觀察也有一致的文獻發表 (c.c. Shu et al. Respir Res 2017;18:128)，活動性 TB 感染患者的 Th17 細胞表達較低，但我們注意到病人的 Th2 和調整型 T 細胞 (regulatory T cells, Treg) 細胞表達卻是較高的；此外，Th17 細胞上 PD-L1 的表達也是會升高，這三者也都可能是與 Th17 下降趨勢相關。

在慢性分枝桿菌感染中，細胞凋亡的途徑（包括細胞凋亡受體 -1 [PD-1] 及其配體 [PD-L1]）會被誘導活化並負向調節發炎的過程，是最近這五年相當熱門討論的免疫調節開關之一 (immune check point)，它的功能是可以調節 T 細胞受體活化的情形，如同開車時的“剎車”一般。

雖然在這個觀察中，PD-1 在 Th17 細胞上，並不如之前其它國家結核病人的報導，在所有 CD4 細胞上的 PD-1 量會增加，但 Th17 細胞上的 PD-L1 是有顯著的增加，可能代表 PD-1 路徑中，在 Th17 淋巴細胞的抑制上是 PD-L1 有較重的角色。

另外，結核病患者的 Th2 細胞的表達較高，Th2 與 TB 組 Th17 細胞下降有顯著相關 (Pearson 相關係數為 0.785 [p < 0.001])，可能的原因，是 Th2 細胞與 Th1 相互拮抗，可能被

動性增加以抵抗 TB 感染期間 Th1 和 Th17 路徑的活化。

另一方面，調節性 T 細胞 (Treg)，也是會在 TB 患者有增加的趨勢，事實上 Treg 細胞是一群具有負向調節免疫反應的淋巴細胞，以維持自身耐受和避免免疫過渡反應導致身體損傷的重要機轉，雖然 Treg 細胞的表達量與 Th17 細胞無顯著相關性，但 Treg 細胞中 PD-1 的表達與 Th17 細胞呈良好的相關性。推論可能與 PD-1 在 Treg 細胞中的過表達是可以導致 TB 患者的 Treg 功能增加有關，因此可能會發揮到抑制 Th17 細胞量和功能表達的抑制作用。但目前仍是初步觀察，進一步機轉，需要後續的實驗研究驗證。



總結

Th17 細胞可協助宿主免疫力抵抗肺結核，但是 Th17 的表達在 TB 患者體內卻是呈現降低的趨勢，可能與結核病再活化 (reactivation) 有相關。Th17 下降的可能的機制，目前研究觀察到的包括 Th17 細胞的 IL-6 受體減少，或是 Th17 細胞上的 PD-L1 表達增加，以及 Th2 和 Treg 等免疫調節細胞的上升都是可能的機轉。未來，進一步研究 PD-L1 在 Th17 細胞中的抑制機制研究，將有助於闡明 TB 的發病機轉，並可了解進一步的免疫治療是否有其協同治療的角色。