

皮膚的免疫功能

何寶珠譯

基隆市立成功國中

皮膚雖只有數毫米厚，但它是身體最大的器官，且由一些特殊的細胞組成非常精細的構造。最近發現它的重要功能之一是形成一個完整而主動的免疫系統，此並不足奇，因為皮膚為身體最外一層且易受傷害，若不具備有效的免疫反應，就不能免於外來的感染。

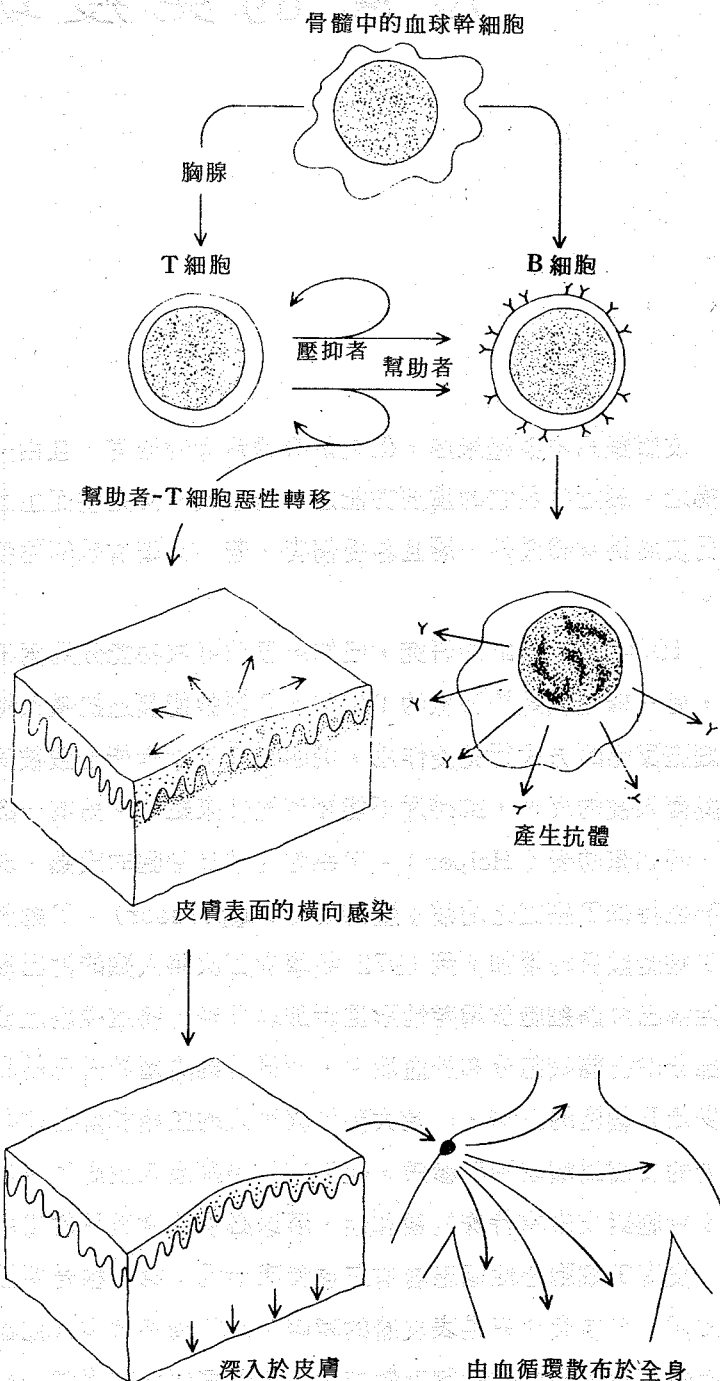
1970年由老鼠的研究，已知淋巴球可依功能分為兩種：一種是成熟於骨髓的B細胞，另一種是成熟於胸腺的T細胞。B細胞能製造抗體與特殊抗原作用，T細胞則以調節細胞反應的方式行免疫作用，例如某些T細胞能摧毀被病毒感染的細胞，或引發細胞對細菌入侵的反應，或排斥不能相容的外來組織。另有一部分T細胞能直接影響免疫反應，例如幫助者（Helper）- T細胞促進B細胞的成熟，成為能分泌抗體的細胞，並促使某些特殊T細胞之增殖；壓抑者（Suppressor）- T細胞會減低B細胞的功能，並限制T細胞數目的增加。到1972年學者首次將人類的淋巴球分為B和T兩種細胞，並將惡性淋巴瘤細胞依增殖情形重新加以分類，將這種癌症分為血癌和淋巴瘤兩種，前者大部分淋巴瘤細胞分布於血液中，而後者則滯留於淋巴結和器官中。雖然血液中T細胞至少是B細胞的三倍，但是大部分成年人的血癌和淋巴瘤却是B細胞引起的。另有一些患者的皮膚為瘤細胞所滲透，經鑑定後這些進入皮膚的瘤細胞皆為T細胞。由此可知惡性T細胞對皮膚有特殊的親和性，所以必有相當數目的T細胞滯留在皮膚中。

皮膚T細胞惡性瘤患者有三種臨床情況：第一種是惡性瘤細胞先移到皮膚最外面的表皮層，患者最初只是表皮層的障礙，此時尚不會有其他器官障礙出現，若發展到非表皮性障礙時，惡性瘤細胞就散布到內部器官而造成更壞的結果。這類病症最明顯的特徵是T細胞最初對表皮層有親和性，我們稱它為皮膚的T細胞淋巴瘤（CTCL, Cutaneous

T - cell lymphoma)。第二種情況是 CTCL病患的惡性瘤細胞是一種白血球，並非皮膚內部的細胞，但它最初臨床症狀却是皮膚發疹。

此事實乃由 Rapport 等的觀察而得到支持，他們檢查 45 個 CTCL 病患屍體，發現有些只有皮膚疾症而沒有明顯的內部器官症狀。最後我們可說 CTCL 是由於一種特殊的 T 細胞引起的惡性瘤，即幫助者 - T 細胞。實驗證實在組織培養中若加入商陸以刺激 B 細胞，B 細胞並不能產生抗體，但加進正常 T 細胞或惡性 CTCL 細胞却能引發 B 細胞產生大量抗體，所以惡性 T 細胞乃保留幫助者 - T 細胞的特別能力。（見圖一）

由上述可得一結論：CTCL 為惡性化的幫助者 - T 細胞，且喜好表皮層的環境，所以必有許多 T 細胞與表皮有相互的作用，而 CTCL 則是這類細胞所造成的惡性瘤。故有人認為皮



圖一 CTCL 瘤細胞的感染過程

膚可能如胸腺一樣，是某些T細胞成熟的地點。

胸腺位於胸腔上部，含有許多種細胞，其中有一些大而不動的上皮細胞(epithelial cell)，它們擔任分泌的工作，分布其間的是樹突狀細胞。未成熟的淋巴球從骨髓移到胸腺後稱 thymocytes，在胸腺裏它們與胸腺細胞及其激素作用後，逐漸發育為成熟的T細胞，在此過程中，它們由胸腺的外層逐漸移向內層，再被送出去。當它們在胸腺完成其“教育”後，有些T細胞尚須進行更進一步的成熟過程，才能發揮功能，而這種胸腺之後的成熟地點，目前尚不清楚。

過去20年裏，生物學家曾發表有關無毛鼠(Nude mice)的報告，這種突變的老鼠是因缺乏成熟的毛而得名。免疫學家對它們感興趣是因它們同時缺乏胸腺，所以不能產生正常功能的T細胞，因此也不會排斥外來移植的組織，但是它們可經由注射某種T細胞，而重建其部分免疫系統。無毛鼠可和其他品種的毛鼠相交配繁殖後代，使人最感興趣的是經20年的基因重組，缺胸腺與缺成熟體毛的基因並不能分開，可知決定胸腺發育與決定正常體毛的兩組基因，若非同一基因，就是位在同一染色體上非常相近的位置。

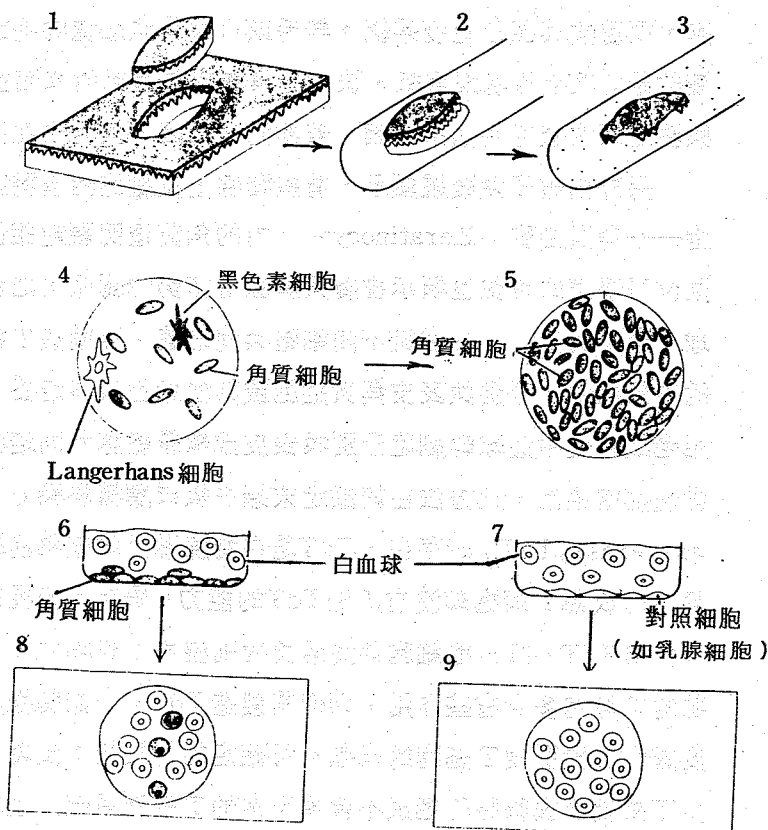
另外由電子顯微鏡顯示，有些胸腺上皮細胞內有明顯顆粒狀構造，與表皮的主要細胞——角質細胞(Keratinocyte)內的角質透明顆粒相似。Rubenfeld及Silverstone兩位科學家的實驗也顯示皮膚與胸腺有密切的關係，他們使用人類及老鼠的未成熟淋巴球(含T細胞)，分別與不同細胞共同培養，再觀察T細胞的成熟情形。在人類淋巴球的實驗組中，分別與表皮角質細胞或其他細胞共同培養；在老鼠淋巴球的實驗組中，則用老鼠骨髓中血球幹細胞分別與表皮或纖維細胞共同培養，實驗後以螢光抗體將血球及骨髓細胞染色，此方法在於鑑定末端去氧核糖轉移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)的存在，TdT是在胸腺淋巴球成熟前的某一階段內才有，但血液、脾臟內的成熟T細胞却沒有產生TdT的能力。研究者發現在淋巴球和角質細胞共同培養下可檢出TdT，與其他細胞共同培養的則沒有(見圖二)。很明顯的角質細胞對不完全成熟的T細胞多少有些作用，即使其製造TdT，一如胸腺細胞。所以角質細胞極可能是在皮膚中負責引發T細胞的成熟。可確定的一點是：皮膚並不能取代胸腺的功能，因為一生下來就除去胸腺的老鼠不會有正常的T細胞系統。也許，皮膚角質細胞是在胸腺之後對T細胞之成熟有某些影響。

同時Safai等研究指出：一種能影響T細胞成熟的胸腺激素稱 thymopoietin，它的抗體也可與正常人角質細胞內的一種分子相結合，此物可能會影響T細胞的成熟，如此更支持了上述結論，但此分子必須分離並定性，才能直接證明它的生物活性。

Haynes 等使用一種具螢光的單株抗體，該抗體能與 Thymocytes 細胞膜上的 Thy-1 分子結合，以標示它的存在，但成熟的 T 細胞則缺乏。他們發現 CTCL 患者的皮膚和血液中均有惡性瘤細胞，但只有皮膚中的惡性瘤細胞含 Thy-1，表示惡性 T 細胞一旦離開血液而進入皮膚，因受角質細胞的影響，細胞膜上就有類似胸腺中 T 細胞膜上的物質。Tung 等亦應用帶有螢光的單株抗體與人類的角質蛋白結合，竟發現胸腺上皮細胞的細胞質中也有大量的角質蛋白。Haynes 等亦使用螢光單株抗體的方法比較胸腺的上皮細胞與皮膚的表皮細胞，發現它們都有以下三種分子，即 TE-4，A2B5 和 P19。總之，皮膚與胸腺在解剖學上，成分和功能均有相似之處，故皮膚確為人體免疫系統的一環。

美國德州大學的 Berg - stresser 等在一系列的實驗中，檢查施於皮膚的抗原是否會被皮膚中的細胞引介 T 細胞的反應，他們在老鼠皮膚中施放少量抗原，再把該老鼠的皮膚移植到其他正常同系或異系的老鼠皮膚上，觀察接受移植的老鼠能否對此抗原產生免疫，結果是只有同系的老鼠才有反應。換句話說，抗原必須由遺傳性相同的皮膚細胞才會促使 T 細胞的反應。如果直接將抗原注射入淋巴結則不會產生免疫，由此證明產生抗體最初過程是發生於皮膚而非淋巴結。

另外一種抗原叫雙硝基氟化苯（dinitrofluorobenzene, DNFB），如施於已暴露在紫外光下的老鼠，結果老鼠皮膚對此藥物不能產生免疫反應，



圖二 組織培養實驗：(1)截取人類皮膚一塊，(2)分離表皮層，(3)加入胰酵素（trypsin），(4)將細胞分離，(5)培養二星期，培養液中只有角質細胞存在，(6)白血球與角質細胞共同培養，(7)白血球與對照細胞共同培養，(8)抗體可與(6)的白血球結合，(9)抗體不能與(7)的白血球結合。

但 DNFB 施於不受輻射的皮膚則有免疫反應。更令人驚訝的是，經紫外光照射的老鼠雖然對其他抗原仍有免疫反應，但對 DNFB 則持續的無免疫性。此種無免疫性亦可經由注射照紫外光老鼠的 T 細胞而轉移給另外的老鼠，顯示此種無免疫的原因可能是由於壓抑者 - T 細胞引起的。

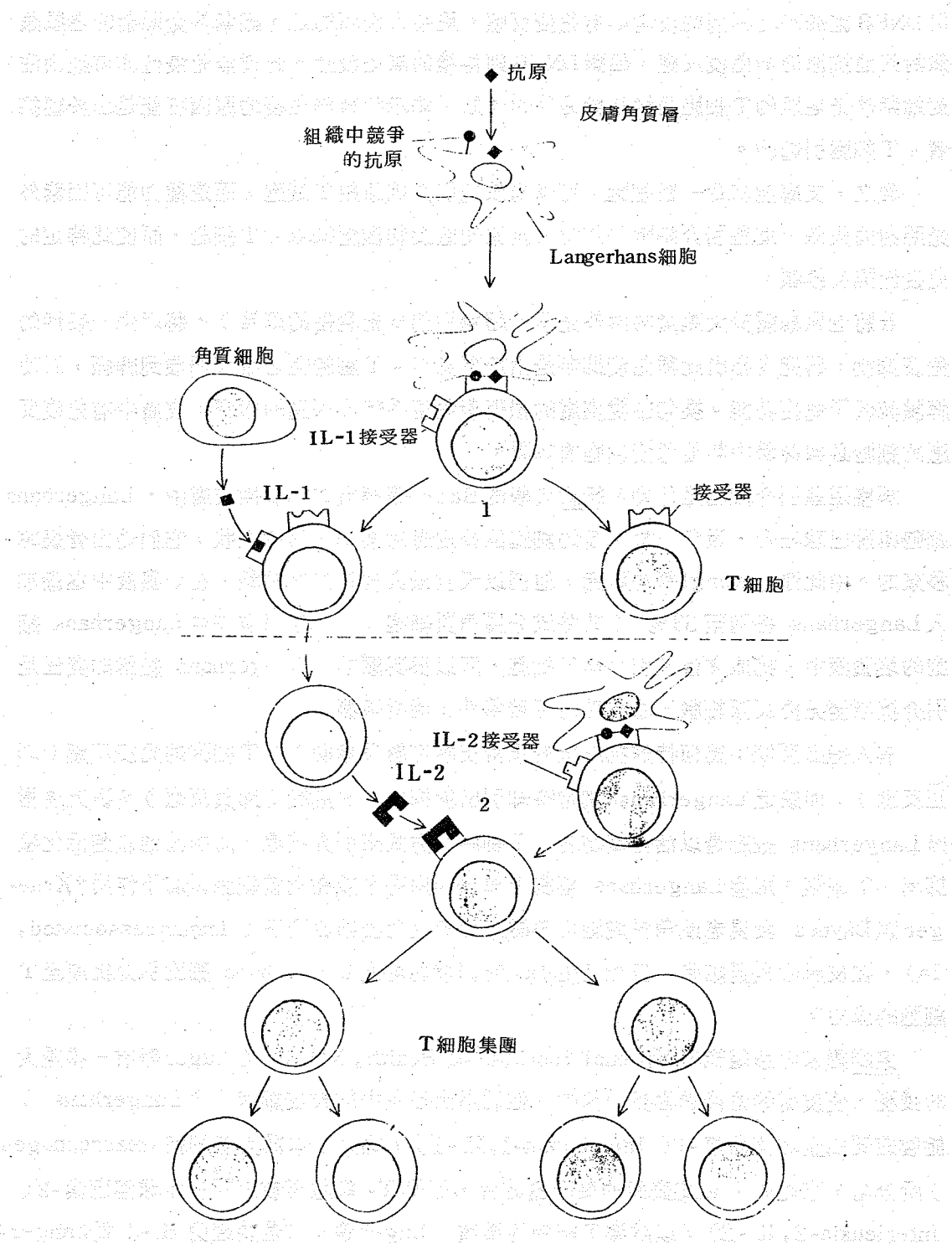
總之，皮膚能結合一組細胞，可以有效地引介抗原給 T 細胞，而這種功能可因紫外光照射而失效，這些引介細胞失效時，抗原便直接刺激壓抑者 - T 細胞，而使此特定的免疫性陷於停頓。

若將老鼠暴露於大劑量的紫外光下（超過引起日光曬傷的劑量），將產生一般性的免疫抑制，研究者指出此種免疫抑制是由於壓抑者 - T 細胞隨著血液循環到脾臟，而使脾臟減低了免疫功能。換句話說皮膚的損傷對免疫系統有深遠的影響，皮膚中有免疫反應的細胞必與身體中其他免疫細胞有關聯。

那麼這些引介細胞是什麼？紐約大學的 Baer 等指出在過敏性皮膚中，Langerhans 細胞與淋巴球結合，這種為數不多的細胞位於皮膚的基層，呈樹突狀，它們是由骨髓轉移來的。由此激起 stingl 等的研究，他們以天竺鼠表皮細胞作試驗，在培養液中逐漸加入 Langerhans 細胞至 33%（其餘成分為角質細胞），結果只有在含 Langerhans 細胞的培養液中，抗原才會被引介至 T 細胞，所以很明顯的，Langerhans 細胞的責任是引介抗原至免疫反應細胞，而其功能可被紫外光能所破壞。

有人提出疑問：為何特殊抗原施於正常皮膚可誘發幫助者 - T 細胞的免疫反應（即正反應），而缺乏 Langerhans 細胞時却引出壓抑者 - T 細胞（即負反應）？研究者指出 Langerhans 細胞是以活化幫助者 - T 細胞的方式來引介抗原，而由其他細胞活化壓抑者 - T 細胞。那麼 Langerhans 細胞是單獨作用呢？或在角質細胞幫助下作用？Krueger 與 Daynes 發現老鼠角質細胞可經誘發而產生免疫結合分子（Immuneassociated, Ia），在皮膚中角質細胞一旦能產生 Ia，它們就能增進 Langerhans 細胞引介抗原至 T 細胞的能力。

美國國家健康組織（National Institute of Health, NIH）的 Luger 等有一項重大的發現，使皮膚的免疫過程更加清晰。他們指出培養中的表皮細胞（含 Langerhans）能製造間白血球溶菌素-1（Interleukin-1, IL-1），此分子本為大噬細胞（macrophages）所分泌，它能與 T-細胞表面的接受器結合，促使 T-細胞再放出間白血球溶菌素-2（Interleukin-2, IL-2），以誘導 T 細胞的增殖。Luger 等本來是要證明 IL-1 為 Langerhans 細胞所製造，所以實驗中，他們用沒有 Langerhans 細胞的老鼠表皮作組織培養



圖三 皮膚對外來抗原的免疫反應過程

，出乎意料之外，結果竟發現角質細胞能分泌 IL-1。此結果補充說明角質細胞在免疫學上的重要地位。它們的功能除了產生保護層的角質和毛髮外，在皮膚中也幫助T-淋巴球的功能。它們對T細胞的影響範圍很廣，從T細胞的成熟以至增進它們對特殊抗原的反應力。

最近另外一種有免疫功能的表皮細胞也被發現，在Granstein的實驗中，培養的老鼠表皮細胞以紫外光照射，使Langerhans細胞的功能消失後，在培養液中找出另一種樹突狀的抗原引介細胞，叫Granstein細胞，它們比Langerhans細胞較能忍受紫外光的輻射，且有與壓抑者-T細胞作用的傾向。

由以上資料可知，我們認為皮膚免疫作用的過程如圖三，某種抗原可與表皮中Langerhans或Granstein結合，Langerhans細胞引介抗原至幫助者-T細胞，這些T細胞有轉移到表皮的傾向。Granstein細胞可依同樣方式與壓抑者-T細胞作用，幫助者和壓抑者的反應大致平衡，但正常情形下幫助者的作用會稍強一點，故對免疫作用的結果是“+”（正）號。若Langerhans細胞受損而不能發揮作用，則壓抑者的作用便較為明顯，即“-”（負）號。引介了抗原後，T細胞接著接受由角質細胞所分泌的第二種輔助物質IL-1作為信號，再促使T細胞分泌IL-2，造成T-細胞大量增殖，這些T細胞進入淋巴系統並廣布全身，以接受抗原的挑戰。

皮膚T細胞對抗原的反應，可能只是一串複雜作用中的一個反應，很明顯的某些T細胞有滯留於皮膚的傾向，使表皮會產生一種（或一種以上）類似胸腺激素的物質，而影響T細胞的成熟。在人類皮膚中有一種稱T6的分子，T6分子在胸腺外皮層中尚未成熟的T細胞上面也被發現，不過當T細胞一旦離開胸腺，它們就不做T6，我們假設惡性T細胞可以再製作T6，甚至可利用此分子提供CTCL早期的臨床檢查的線索。Fithian施用單株抗體於T6，意外地發現此抗體能與Langerhans細胞起反應，Langerhans細胞上的T6分子在化學性質上與thymocyte者難以分別。

T6的存在也同時引起一連串挑戰性的問題：為何人類Langerhans細胞在細胞膜上表現了未成熟T細胞之標記特徵（即T6）？Langerhans細胞經血液循環由骨髓移至皮膚，但在正常成人血中却不含帶T6的細胞，難道是Langerhans在表皮的誘發下製造此分子？亦或T細胞是在皮膚作用下才製造並分泌此分子，然後再附著於Langerhans上？在細胞產生抗原的過程中它具有某些功能嗎？相信這些問題在現代技術下能很快得到答案。

參考資料：R. L. Edelson and J. M. Fink, The Immunologic Function of Skin, Scientific American, 1985, 252 : (6) 34-41