

IL-22 在感染及自身免疫疾病中的作用

邢微微 蔡 欣 徐东刚

IL-22 是 2000 年由 Renauld 小组鉴定发现的细胞因子,与 IL-10 存在 22% 的同源性,起初命名为 IL-TIF,由于结构的相似性将其归为 IL-10 家族成员,这一家族还包括 IL-10、IL-19、IL-20、IL-24、IL-26、IL-28 以及 IL-29^[1]。不同于 IL-10,IL-22 仅作用于少数组织器官的实质细胞,而对免疫细胞无明显作用,不会引起免疫级联反应,这一特性令 IL-22 成为极具潜力的治疗靶标。目前研究发现 IL-22 具有抗炎、天然免疫调节及组织保护修复等功能,在感染及自身免疫疾病中扮演重要角色。

一、IL-22 的结构,细胞来源及分泌调节

人白介素-22(hIL-22)基因定位于 12q15,编码 179 个氨基酸,切除信号肽后,成熟的 IL-22 蛋白为 146 个氨基酸,与 hIL-10 存在 22.8% 的同源性,与小鼠白介素-22(mIL-22)存在 80.8% 的同源性。IL-22 由 6 个 α 螺旋(Helix A-F)以反平行的方式构成管状单体,其一级结构包含四个 cys,形成两对分子内二硫键。此外 IL-22 存在 3 个潜在的糖基化位点,其糖基化状态似乎对 IL-22 的三级结构并无影响。不过 Asn54 的糖基化对于 IL-22 与 IL-10R2 的结合较为重要^[2]。

IL-22 主要由激活的 CD4⁺T 细胞及 NK 细胞产生,静息或激活的 B 细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞(DCs)以及大量的静息或刺激状态下的非造血组织细胞及细胞系均未发现有 IL-22 的表达。具体而言,IL-22 的产生细胞包括 Th1 细胞, Th17 细胞, Th22 细胞(人), $\gamma\delta$ T 细胞(小鼠), NK 细胞, NK-22 细胞, NKT 细胞(小鼠), LT α i 细胞以及 LT α i-like 细胞。IL-22 的主要产生细胞在人类为 Th22 细胞,在小鼠为 Th17 细胞^[3]。在 IL-22 分泌调节中,IL-23 可以诱导 Th17 细胞, NK-22 细胞分泌表达 IL-22,而 TGF- β 则会抑制 Th17 细胞产生 IL-22^[4,5]。

二、IL-22 的受体及信号路径

IL-22 受体复合物由 IL-22R1 与 IL-10R2 组成,其中 IL-22R1 的表达决定着组织细胞对 IL-22 的反应性。定量 PCR 结果表明 IL-22R1 表达于皮肤、肾脏、消化系统(胰腺、小肠、肝脏、结肠),呼吸系统(肺脏及支气管)的实质细胞,包括角质细胞、肝细胞、胰腺腺泡细胞等非造血细胞。与此相反 B 细胞、T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞、成熟或不成熟的 DCs 均无 IL-22R1 表达,IL-22 刺激上述细胞后未出现 STAT 的激活及免疫学参数的改变^[6]。因此 IL-22 并不同于传统意义上的“白介素”,它是由免疫细胞产生的、作用于少数实质细胞的一种终末介质。

除了细胞表面的 IL-22R1,还存在一种分泌型的 IL-22 结合受体,称之为 IL-22BP,与 IL-22R1 相比,IL-22BP 缺乏胞内及跨膜部分结构域。不同于其他可溶性细胞因子受体,IL-22BP 并非是膜受体蛋白水解的产物,而是由独立基因编码产生的^[7]。IL-22BP 存在于生殖系统(胎盘,乳腺),淋巴器官(胸腺、脾脏、淋巴结),胃肠系统(胃脏、结肠)肺脏及皮肤^[8]。然而目前尚不清楚 IL-22BP 真正的细胞来源。研究表明 IL-22 与 IL-22BP 的亲合力高出其与 IL-22R1 之间亲合力约 20~1000 倍,IL-22BP 与 IL-22 结合后可抑制其细胞学功能,晶体结构显示 IL-22 与 IL-22BP, IL-22R1 结合的区域存在重叠^[9]。

IL-22 主要通过激活 JAK/STAT3 信号路径发挥其生物学功能。除 STAT3 外,IL-22 在某些细胞还可激活 STAT1 及 STAT5。在 H4IIE 细胞中,IL-22 可诱导 STAT3 的丝氨酸磷酸化,激活 3 条主要的 MAP kinase 路径(p38 kinase, JNK, ERK1/2)。IL-22 对上述 3 条 MAPK 路径的激活还可见于角质细胞(Erk1/2, JNK),小肠表皮下成纤维细胞(Erk1/2, JNK, p38)以及类风湿关节炎患者的滑液成纤维细胞(Erk1/2, p38)^[10,11]。

三、IL-22 在感染性疾病中的作用

2004 年 Wolk 小组发现 IL-22 可诱导角质细胞

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30873030)

作者单位:100850 北京,军事医学科学院基础医学研究所

通讯作者:徐东刚,研究员,电子信箱: Xudg@nic.bmi.ac.cn

产生抗微生物蛋白 (antimicrobial proteins, AMPs), 此后多种 IL-22 诱导产生的, 不同细胞来源的 AMPs 陆续被发现, 包括 β -defensins (BD2 及 BD3 存在于角质细胞, 肝细胞, 结肠下成纤维细胞), S100A7 (角质细胞), S100A8, 9 (角质, 结肠下成纤维细胞), Reg III α (胰腺腺泡细胞), Reg III β , Reg III γ (结肠下成纤维细胞), 上述 AMPs 可通过不同机制发挥杀伤病原微生物的作用^[3]。此外芯片分析表明 IL-22 除诱导 AMPs 表达的上调外, 还可抑制上皮细胞分化, 促进其迁移。上述结果提示 IL-22 可能在抗病原微生物的宿主防御方面发挥重要作用。

目前主要采用抗 IL-22 抗体处理及 IL-22 基因敲除的方式来研究 IL-22 在病原微生物感染中的作用, 研究发现在革兰阳性细菌 *C. rodentium* 诱导的肠炎中, 小肠黏膜处的 NK-22 细胞通过分泌 IL-22 诱导小肠上皮细胞产生 Reg III β 及 Reg III γ 来清除感染细菌, IL-22 基因的敲除会导致感染小鼠病死率明显升高^[12]。在革兰阴性细菌 *K. pneumoniae* 诱导的肺炎中 IL-22 同样发挥保护性作用, 感染后 IL-22 处理可以减少感染细菌的数量, 而抗 IL-22 抗体处理则会导致感染的扩散, 机制研究表明 IL-22 可能通过诱导肺上皮细胞产生抗微生物蛋白 lipocalin-2 介导了 IL-22 对细菌的杀伤作用^[13]。尽管在上述两种感染模型中, IL-22 均发挥了保护治疗的作用, 但其细胞来源、作用机制并不相同。在 *K. pneumoniae* 介导的肺炎中, 浸润的 Th17 细胞分泌表达 IL-22, IL-17A, 两者共同发挥抗微生物防御的作用。在 *C. rodentium* 诱导肠炎中, IL-22 由 NK 细胞分泌产生, 在宿主防御中发挥决定性作用, IL-17A 则处于边缘角色。与 IL-22 在胞外细菌感染中的保护作用不同, IL-22 对胞内细菌感染似乎并无作用, 在 *F. tularensis* 介导的感染中, IL-22 未能有效增强宿主防御, 相比 IL-17A 通过诱导 DC 细胞产生 IL-12, 介导了 Th1 反应, 有效清除了感染细菌^[14]。同样在 *M. tuberculosis* 及 *M. avium* 诱导的感染中 IL-22 也未能发挥增强宿主防御的作用^[15]。宿主对胞内菌感染的免疫应答主要通过 Th1 反应来介导, 由于 IL-22 对免疫细胞无直接作用, 无法有效介导 Th1 反应, 这可能是 IL-22 在胞内菌感染中未能发挥宿主防御作用的原因。

在抗病毒防御中 IL-22 似乎也起一定作用, 研究发现对 HIV 感染存在抵抗的个体, 其血清 IL-22 水平明显升高, 机制研究表明 IL-22 可能通过诱导

SAA 的产生, 下调骨髓来源的不成熟的 DCs 细胞 CCR5 的表达, 降低其对 HIV-1 感染的敏感性^[16]。在病毒性肝炎中, IL-22 可以抑制 HBV 及 HCV 的复制, 但这种抑制效果要远远低于 IL-28 α 。此外尚未发现 IL-22 具有诱导抗病毒蛋白的表达的作用。总体而言 IL-22 的抗病毒作用要远远低于 IFNs 及 IL-28/IL-29^[17]。

目前对 IL-22 在真菌及寄生虫感染中作用了解甚少, 在 *C. albicans* 诱导的感染模型中, Conti 小组发现 IL-22 对 *C. albicans* 诱导的口腔念珠菌病作用甚微, 而 Romani group 得出了相反的结论, 他们利用 *C. albicans* 诱导的全身性及肠道感染模型发现 IL-22 可以抑制其生长及菌丝的浸润^[18]。此外研究发现在 *S. mansoni* 蠕虫诱导的急慢性感染中, IL-22 对蠕虫的数量及肝脏病理并无调节作用。与此相反在 *L. donovani* 诱导的 Kala Azar 病中 IL-22 可能具有保护作用。在寄生虫 *T. gondii* 诱导的肠炎中 IL-22 则具有致病性作用。

四、IL-22 在自身免疫性疾病中的作用

IL-22 在银屑病中的作用及其机制是目前研究较为深入的, 研究发现银屑病患者受损皮肤处存在 IL-22 的高表达, 在健康皮肤处则无 IL-22 表达。此外患者血清存在 IL-22, 且其水平同疾病的严重程度正相关。抗银屑病治疗可以减少表皮 IL-22 mRNA 表达及血清 IL-22 水平^[19]。此后研究发现 IL-22 还可诱导人表皮模型出现银屑病样的改变及大量的 AMPs, 这与银屑病患者受损皮肤形态学变化及 AMPs 的高表达极为相似, 据此推断 IL-22 可能在银屑病发病过程中扮演致病性的作用。这一结论随后被 3 个体内实验进一步证实: 过表达 IL-22 的小鼠出现银屑病样的皮肤表现 (棘层肥厚, 角化不全以及颗粒层减少); 反复皮下应用 IL-23 可以通过 IL-22 依赖的方式诱导小鼠棘层增厚, 中性粒细胞浸润减少; 在 CD4⁺ CD45RB⁺⁺ CD25⁻ T 细胞介导的 scid/scid 小鼠银屑病样的皮肤炎症中, IL-22 中和抗体处理可以减轻棘层增厚, 炎性浸润及细胞因子表达^[20,21]。随着对 IL-22 在银屑病中作用了解的深入, 人们对银屑病的病理过程有了重新认识。目前将银屑病分为早期的免疫细胞浸润及后期的银屑病样的改变, 在早期免疫细胞浸润中 TNF- α 扮演关键作用, 它可以促进中性粒细胞趋化因子的释放, 诱导 Th1、Th17、Th22、巨噬细胞及 DCs 细胞的浸润。IL-22 及其下游介质 IL-20 则是后期银屑病样改变的

关键介质, IL-22 可以抑制角质细胞角化, 促进其形态学的改变。IL-22 还可激活 STAT3 诱导角质细胞分泌 IL-20, 后者可进一步增强 IL-22 对角质细胞的作用。目前 TNF- α 抑制剂已成功应用于银屑病的治疗, 不过鉴于 IL-22/IL-22R1 在银屑病病理过程中的重要作用以及作用靶点的局限性, 以其为靶标似乎是更好的选择。

在炎症肠炎 (IBD) 中, IL-22 同样扮演重要角色。研究发现 IL-22 大量存在于活跃期的 Crohn's 病及溃疡性结肠炎受损黏膜处, Crohn's 病患者血清 IL-22 水平明显升高, 且与疾病的严重程度正相关^[22]。随后利用 DSS, Th1, Th2 介导的肠炎模型发现 IL-22 具有明确的保护作用。Mizoguchi 小组利用基因传输系统将 IL-22 递送至受损黏膜处, 发现 IL-22 通过 STAT3 路径重塑了杯状细胞, 诱导黏液相关分子的表达, 从而减轻 Th2 细胞因子介导的结肠炎。Zenewicz LA 等人将 CD4⁺CD45RB⁺CD25⁻T 细胞转移至 Rag1/IL-22 双敲除的小鼠建立了 Th1 细胞因子介导的结肠炎, 在此模型中 IL-22 基因的敲除会诱导更为严重的组织病理学变化以及高病死率。DSS 诱导的小鼠结肠炎也证实了 IL-22 的保护性作用^[23]。

在类风湿性关节炎中 IL-22 似乎具有致病作用。Nojima 小组发现 IL-22 可以促进类风湿关节炎患者滑液成纤维细胞的增殖, 诱导其释放趋化因子 CCL2, Geboes L 等发现在 II 型胶原介导的小鼠关节炎模型中, IL-22 基因的敲除会减少血管翳形成, 降低关节炎的发生率, 此外滑液中 IL-1 β , IL-6, TNF- α 及 MMP9 等炎症因子出现不同程度的下降。在自身免疫性心肌炎中 IL-22 则具有保护作用, Chang H 等则发现 IL-22 可以减少成纤维细胞, 平滑肌细胞前列腺素 E 合成酶, 环氧合酶-2, 趋化因子 (CCL2, CXCL2, CXCL3) 以及 IL-6 的表达, 降低心指数, 减少心肌炎面积。Gangemi 等认为 IL-22 的血清水平与慢性心力衰竭患者预后正相关。此外 IL-22 还参与了过敏性反应的病理过程, Zhao 等发现 IL-22 的血清水平与过敏性哮喘患者的疾病严重程度正相关, 而 Schnyder 等认为 IL-22 在过敏性反应中起到负调控作用, 中和 IL-22 可以增强嗜酸性粒细胞对肺脏的浸润。此外 IL-22 还参与了慢性鼻窦炎及镍诱导的接触性皮炎的病理过程, 但其机制不详。

总之, IL-22 是一种“独特”的免疫介质, 仅由激活的 T 细胞及 NK 细胞产生, 作用于少数组织的实

质细胞。对于不同的组织细胞 IL-22 似乎具有相似的作用即诱导抗微生物蛋白的表达, 促进细胞的增殖, 抑制其分化。不过这种细胞学功能在具体疾病的病理生理过程中却体现为保护作用或致病作用, 这似乎与参与的组织类型、IL-22 的数量及持续时间、浸润的炎性细胞种类以及局部的细胞因子环境等有关。

参考文献

- 1 Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK- cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2006, 17(5): 367-380
- 2 Nagem RA, Colau D, Dumoutier L, et al. Crystal structure of recombinant human interleukin-22[J]. Structure, 2002, 10(8): 1051-1062
- 3 Witte E, Witte K, Warszawska K, et al. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5): 365-379
- 4 Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin17 by a subset of human skin-homing memory T cells[J]. Nat Immunol, 2009, 10(8): 857-863
- 5 Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, et al. Identification of a human helper T cell population that has a abundant production of interleukin 22 and is distinct from Th-17, Th-1 and Th-2 cells[J]. Nat Immunol, 2009, 10(8): 864-871
- 6 Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues[J]. Immunity, 2004, 21(2): 241-254
- 7 Dumoutier L, Lejeune D, Colau D, et al. Cloning and characterization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducible factor/IL-22[J]. J Immunol, 2001, 166(12): 7090-7095
- 8 Weiss B, Wolk K, Grunberg BH, et al. Cloning of murine IL-22 receptor alpha 2 and comparison with its human counterpart[J]. Genes Immun, 2004, 5(5): 330-336
- 9 Jones BC, Logsdon NJ, Walter MR. Structure of IL-22 bound to its high-affinity IL-22R1 chain[J]. Structure, 2008, 16(9): 1333-1344
- 10 Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, et al. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10[J]. J Biol Chem, 2002, 277(37): 33676-33682
- 11 Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, et al. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts[J]. Gastroenterology, 2005, 129(3): 969-984
- 12 Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens[J]. Nat Med, 2008, 14(3): 282-289
- 13 Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia[J]. Nat Med, 2008, 14(3): 275-281

(转第3页)