

皮膚：人體的第一道防線與免疫衛士

文・圖／王偉蓓

我們的皮膚，是人體最大的器官，它像一座堅固的城牆，阻擋著外界的有害物質入侵。皮膚由多層結構組成，包括表皮、真皮和皮下組織。表皮是皮膚的最外層，主要由角質細胞構成，形成一道物理屏障，防止水分流失和微生物入侵。真皮則富含血管、神經和結締組織，為皮膚提供營養和支持。事實上，皮膚不僅是覆蓋全身的保護層，更是一個複雜而精密的免疫系統，皮膚內還駐紮著一群免疫細胞，包括淋巴細胞、巨噬細胞和樹突狀細胞等，就像皮膚裡的「特種部隊」，時刻警戒著任何潛在的威脅。深入了解皮膚免疫系統，對於維護我們的整體健康至關重要（圖1）。

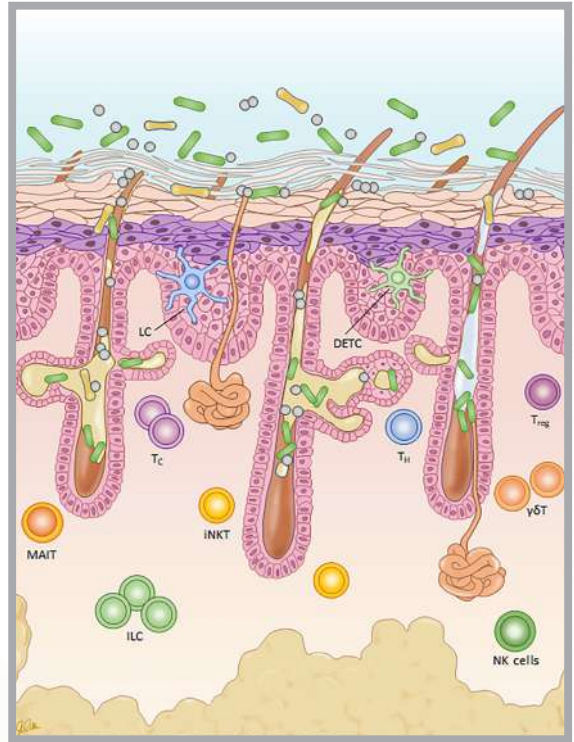


圖1：皮膚不只是人體最大的器官，更有複雜的免疫系統。

皮膚微生物群：免疫系統的夥伴

皮膚並非無菌的環境，它寄居著大量的微生物，包括細菌、真菌和病毒，這些微生物共同構成了皮膚的微生物群。在子宮內，母親的防禦系統保護胎兒免受細菌侵害。出生後，皮膚和腸道等其他組織會暴露於共生細菌中。這些共生細菌是無害的，通過抑制致病菌的生長，對人體有益。皮膚微生物群與我們的免疫系統相互作用，在維持皮膚健康方面起著重要作用。共生菌可以幫助我們抵禦有害的病原體，並參與免疫系統的發育和調節。當皮膚免疫系統失衡時，可能會導致各種導致皮膚感染和炎症，如異位性皮膚炎、牛皮癬和感染等。這些疾病的發生與免疫細胞的功能異常、微生物群的失調以及環境因素等多重因素有關。保持皮膚微生物群的平衡，對於預防皮膚疾病非常重要。

組織駐留淋巴細胞：皮膚免疫的守護者

在皮膚的免疫細胞中，有一類特殊的淋巴細胞，稱為「組織駐留淋巴細胞」。這些淋巴細胞並非只是在血液中循環，而是長期駐紮在皮膚組織中，執行著重要的免疫監控功能。其中，筆者的研究特別關注一種名為 CCR10 的「趨化因子受體」蛋白，它在調控這些淋巴細胞的遷移和功能中起著關鍵作用。引導淋巴細胞歸巢的信號 CCR10 就像一個導航系統，引導淋巴細胞歸巢到皮膚。筆者的研究發現，在小鼠出生時期，胸腺中發育的淋巴球會優先表達 CCR10 蛋白，使其歸巢到皮膚組織。這些淋巴細胞在皮膚中終其一生，持續發揮著免疫作用，因此，CCR10 受體在調控淋巴細胞遷移和功能的作用，對於維持皮膚免疫的穩定非常重要。

新生兒皮膚免疫的獨特性

過去，科學家對生命早期階段，尤其是胎兒期和新生兒期的免疫系統發育了解有限。但近年來的研究發現，新生兒的免疫系統與成人有所不同。例如，新生兒的免疫系統尚未完全發育成熟，對抗原的反應也與成人不同。因此，了解新生兒皮膚免疫的獨特性，對於開發針對嬰幼兒的免疫療法至關重要。筆者的研究發現，在新生兒階段，一種特殊的 T 細胞亞群，稱為自然殺手 T (iNKT) 細胞，會在皮膚組織發育中發揮關鍵作用。過去的研究認為 iNKT 細胞主要參與肝臟免疫，但筆者最新的研究挑戰了這個觀念。研究證明，iNKT 細胞在新生兒發育階段會優先精準地定位於皮膚，並在皮膚組織中調節微生物群落的平衡和局部組織發育。

iNKT 細胞與共生菌的共生關係

iNKT 細胞並非單打獨鬥，它們還可以與皮膚中的共生菌形成共生關係。這種共生關係有助於維持皮膚免疫系統的恆定，建立抵禦細菌病原體的屏障。如果 iNKT 細胞不能正確歸巢到皮膚，或在皮膚中的數量不足，皮膚中的共生細菌就會失調，細菌組成也會發生變化，共生菌的平衡一旦被破壞，會導致潛在的病原菌過度生長，進而危害皮膚

健康。這凸顯了 iNKT 細胞在維持皮膚健康中的重要性。

筆者的第二個重要發現是，這些具有皮膚歸巢特性的iNKT細胞有助於促進毛囊發育。毛囊看似只是頭髮生長的地方，但其實它也肩負著重要的免疫防禦任務，是個不容忽視的「隱形防禦站」。毛囊也是皮膚共生菌的重要棲息地，這些共生菌可以幫助毛囊維持健康的微環境，抑制有害菌的生長，共同抵禦外來入侵者。研究發現，歸巢到皮膚的 iNKT 細胞會優先駐留在毛囊周圍，並分泌一種名為「運鐵蛋白」的蛋白質。運鐵蛋白主要功能是在血液中運輸鐵，並將鐵轉送進細胞中以供細胞代謝利用。筆者的研究發現，新生兒皮膚組織中的 iNKT 細胞可以藉由分泌「運鐵蛋白」來調節對毛囊正常發育極為重要的鐵代謝。這項發現為治療脫髮提供了新的思路。目前，脫髮的治療方法主要包括藥物治療和毛髮移植，但效果有限，且伴隨著一定的副作用。這一發現為毛囊相關疾病（如脫髮）提供了新的治療方向，不僅是科學界的重大突破，也將為人類健康帶來福音。

未來展望

筆者的研究成果，不僅加深了我們對皮膚免疫系統的理解，也為治療皮膚疾病和促進毛髮生長開闢了新的方向。未來的研究將更加關注：

- 組織駐留淋巴細胞在不同皮膚疾病中的作用
- 如何調節皮膚微生物群以預防和治療皮膚疾病
- 利用免疫療法來改善皮膚健康

通過深入了解皮膚免疫系統，我們將能夠開發出更有效的治療方法，改善人類的健康和福祉。研究人員未來計畫繼續拓展在皮膚免疫學領域的研究，特別是那些在新生兒時期的「組織駐留淋巴細胞」。這些研究工作對於開發針對各種炎症的有效組織治療和改進疫苗接種方法具有重要的應用價值。

結論

皮膚不僅是我們身體的保護屏障，也是一個複雜的免疫器官。組織駐留淋巴細胞，尤其是 iNKT 細胞，在皮膚免疫中發揮著關鍵作用。理解皮膚免疫系統的運作機制，將有助於我們更好地維護皮膚健康，預防和治療各種皮膚疾病。此外，研究人員

對於新生兒免疫系統的深入研究，也將為開發針對嬰幼兒的免疫療法帶來新的希望。

(本專題策畫／生命科學院鄭貽生副院長 & 物理治療學系鄭素芳教授)

參考文獻：

- [1] Wei-Bei Wang, Yang-Ding Lin, Luming Zhao, Chang Liao, Yang Zhang, Micha Davila, Jasmine Sun, Yidong Chen, and Na Xiong. Developmentally programmed early-age skin localization of iNKT cells supports local tissue development and homeostasis. *Nat Immunol* 2023 24(2):225-238. (Cover article, hero image, highlighted in the News & Views of *Nat Immunol*, covered in the Research Highlight of *Cell Mol Immunol*)
- [2] Chao Li, Yang-Ding Lin, Wei-Bei Wang, Ming Xu, Nu Zhang, and Na Xiong. Differential regulation of CD8⁺CD86⁺V γ 1.1⁺ $\gamma\delta$ T cell responses in skin barrier tissue protection and homeostatic maintenance. *Eur J Immunol* 2022 52(9):1498-1509
- [3] Chao Li, Ming Xu, James Coyne, Wei-Bei Wang, Micha Davila, Yong Wang, and Na Xiong. Psoriasis-associated impairment of CCL27/CCR10-derived regulation leads to IL17A/IL22-producing skin T cell over-activation. *J Allergy Clin Immunol* 2021 147(2):759-763.e9
- [4] Jie Yang, Katherine H. Restori, Ming Xu, Eun Hyeon Song, Luming Zhao, Shaomin Hu, Pingyun Lyu, Wei-Bei Wang, and Na Xiong. Preferential perinatal development of skin-homing NK1.1⁺ innate lymphoid cells for regulation of cutaneous microbiota colonization. *iScience* 2020 23(4):1-16



王偉蓓 小檔案

王偉蓓博士，現任臺灣大學生命科學系助理教授，於 2011 年自本校醫學院免疫學研究所博士班畢業。主要研究領域為屏障組織免疫學，尤其專注於皮膚免疫學。她深信皮膚不僅是身體的保護層，更是複雜的免疫系統，蘊藏著許多有待探索的奧秘。王博士的研究聚焦於皮膚免疫系統，期望能對淋巴細胞在維持皮膚免疫平衡、調控炎症反應以及促進組織發育中所扮演的角色，有更深入的理解。她致力於探討這些免疫細胞在皮膚健康和疾病中的作用機制，期望能為皮膚相關疾病的診斷與治療提供新的思路與策略。王博士秉持著對生命的熱愛，期許能透過自己的研究，為增進人類及其他生命的健康福祉略盡綿薄之力。閒暇之餘，王博士也喜愛與愛犬臘腸犬共度時光。