เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2556; 11(1): 87-104

บทความปริทัศน์

เซลล์หน่วยความจำและภูมิคุ้มกันของร่างกาย

พงศกร เชื่อมไมตรี*

หน่วยพาราคลินิกทางสัตวแพทย์ ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ การตอบสนองจากหน่วยความจำในระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนที่เซลล์ได้รับสัมผัสเกิดขึ้นจากกลุ่มประชากรของเซลล์ที่เรียกว่า “เซลล์หน่วยความจำ” การตอบสนองชนิดนี้มีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากเกิดการตอบสนองที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากกว่าการตอบสนองในครั้งแรก เซลล์หน่วยความจำเป็นเซลล์ที่มีอายุยืนยาวและเซลล์ส่วนใหญ่อยู่ในระยะพักซึ่งมีการแบ่งเซลล์เป็นครั้งคราว เซลล์ในกลุ่มนี้เกิดจากการเปลี่ยนสภาพของ effector cells ทั้งจาก $CD4^+$ helper T cells, $CD8^+$ cytotoxic T cells และ antibody-secreting plasma cells เซลล์ที่เปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำสามารถจำแนกได้เป็น central memory T (T_{CM}) cells ซึ่งอาศัยอยู่บริเวณเนื้อเยื่อน้ำเหลือง และ effector memory T (T_{EM}) cells ซึ่งมีความสามารถในการเคลื่อนที่ออกจากเนื้อเยื่อน้ำเหลืองไปยังบริเวณที่เกิดการติดเชื้อ เซลล์หน่วยความจำมีโมเลกุลจำเพาะที่ปรากฏบนผิวเซลล์ คือ CD44, CD62L (L-selectin) และตัวรับเคมโมไคน์ชนิด CCR7 ข้อมูลในปัจจุบันระบุชนิดของเซลล์ในหน่วยความจำที่เป็นที่ยอมรับ ได้แก่ T_H1, T_H2, $CD8^+$ memory T cells, tissue-resident memory T (T_{RM}) cells และ memory B cells ส่วน T_H17, $FoxP3^+$ regulatory T cells (T_{reg}) และ follicular helper T cells (T_{FH}) นั้น ยังไม่มีหลักฐานยืนยันที่แน่ชัดเกี่ยวกับลักษณะของเซลล์หน่วยความจำ ความรู้ที่ได้จากการศึกษาเซลล์หน่วยความจำทั้งจากอดีตและปัจจุบันสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาและผลิตเป็นวัคซีน ตัวเสริมในวัคซีนและวิธีการรักษาโรค เช่น วัคซีนชนิดกิน วัคซีนชนิดซับยูนิต วัคซีนอนุภาคนาโน วัคซีนในรูปแบบของ virus-like particle (VLP) การรักษามะเร็งโดยใช้วิธี adoptive immunotherapy และวัคซีนต่อต้านมะเร็งและภูมิต้านตนเอง **เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2556; 11(1): 87-104**

คำสำคัญ: เซลล์หน่วยความจำ ระบบภูมิคุ้มกัน วัคซีน

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่: พงศกร เชื่อมไมตรี หน่วยพาราคลินิกทางสัตวแพทย์ ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50100
E-mail address: phongsakorn@gmail.com, phongsakorn.c@cmu.ac.th ได้รับบทความวันที่ 19 มกราคม 2556

บทนำ

เมื่อ naïve $CD4^+$ และ $CD8^+$ T cells ที่ผ่านกระบวนการคัดเลือกจากบริเวณไธมัสเดินทางเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองหรือม้ามซึ่งเป็นเนื้อเยื่อน้ำเหลืองส่วนปลาย (peripheral lymphoid tissues) เพื่อตรวจหาแอนติเจนแปลกปลอมจากเดนดริติกเซลล์ที่ได้รับการกระตุ้น (activated dendritic cells) เซลล์ naïve T cells ที่ถูกกระตุ้นจะเกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) และเปลี่ยนสภาพเซลล์ (differentiation) เป็น effector cells และเดินทางออกจากต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเพื่อไปยังบริเวณที่พบการติดเชื้อ (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012)

บริเวณเนื้อเยื่อนอกเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (extralymphoid tissues) เช่น ผิวหนังหรือเยื่อเมือก (mucosa) ที่ปกคลุมร่างกาย เราสามารถตรวจพบเซลล์ชนิดต่าง ๆ ซึ่งเป็นเซลล์กลุ่มย่อย (subset) ของ effector $CD4^+$/$CD8^+$ T cells ซึ่ง effector $CD4^+$ T cells (T_E) ได้แก่ T_H1, T_H2 และ T_H17 cells นอกจากนี้ยังพบเซลล์ที่มีหน้าที่ในการช่วยเหลือหรือควบคุมเซลล์ชนิดอื่นในระบบภูมิคุ้มกันซึ่งจัดเป็นเซลล์กลุ่มย่อยของ effector $CD4^+$ T cells ได้อีก เช่น regulatory T cells (T_{reg}) และ follicular helper T cells (T_{FH} cell) เซลล์ทั้ง 5 ชนิดดังกล่าวข้างต้นมีหน้าที่ที่แตกต่างกันตามลักษณะของไซโตไคน์ (cytokine) ที่เซลล์สร้างขึ้นหรือเกิดการตอบสนอง (Abbas et al., 2012; Murphy et al., 2012) ส่วน effector $CD8^+$ T cells ที่มีความสำคัญ ได้แก่ cytotoxic lymphocyte (CTL)

T_H1 cells เมื่อถูกกระตุ้นจะผลิตอินเตอเฟอรอนแกมมา (IFN-γ) ซึ่งมีหน้าที่ในการกระตุ้นการทำงานของเซลล์แมคโครฟาจให้เกิดการทำลายเชื้อโรคที่อาศัยอยู่ภายในเซลล์ (intracellular microbe) และยังช่วยให้เกิดการสร้างแอนติบอดีบางชนิด เช่น IgG ด้วย **T_H2 cells** เมื่อถูกกระตุ้นจะผลิตอินเตอร์ลิวคิน (IL) ชนิด IL-4, IL-5 และ IL-13 ซึ่งมีหน้าที่ในการกระตุ้นการทำงานของมาสเซลล์ (mast cell) และอิโอสิโนฟิล (eosinophil) หรือกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุผลิตเมือกออกมามากขึ้น (mucus secretions) นอกจากนี้ยังอาจกระตุ้นการสร้าง IgE โดยพลาสม่าเซลล์ (plasma cell) ซึ่งมีส่วนช่วยในการต่อต้านการติดเชื้อหนอนพยาธิ (helminthic parasites) เซลล์ในกลุ่มย่อยสุดท้ายที่ทำหน้าที่เป็น effector cells คือ T_H17 cells ซึ่งผลิต IL-17A, IL-17F และ IL-22 ช่วยในการเคลื่อนที่ของนิวโทรฟิล (neutrophil) และโมโนซัยต์ (monocyte) เข้าสู่บริเวณที่เกิดการอักเสบเพื่อทำลายเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราที่อาศัยอยู่ภายนอกเซลล์ (extracellular bacteria or fungi) ซึ่งเป็นสาเหตุของการอักเสบหรือติดเชื้อ (Abbas et al., 2012)

นอกจาก effector cells ที่เป็น $CD4^+$ T cells ทั้ง 3 กลุ่มย่อยข้างต้นแล้ว $CD4^+$ T cells ยังประกอบด้วยเซลล์อื่นอีก 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ regulatory T cells (T_{reg}) และ follicular helper T cells (T_{FH} cell) ซึ่ง regulatory T cells (T_{reg}) จะถูกสร้างขึ้นด้วยการถูกกระตุ้นจากแอนติเจนของร่างกาย (self antigen) ที่อยู่ภายในไธมัส (thymus) และการกระตุ้นจากแอนติเจนของสิ่งแปลกปลอม (foreign antigen) ที่อยู่บริเวณเนื้อเยื่อน้ำเหลืองต่าง ๆ เซลล์ชนิดนี้มีลักษณะฟีโนไทป์ประกอบด้วยโมเลกุล $CD4^+$ $CD25^+$ บนผิวเซลล์และมีความต้องการไซโตไคน์ชนิด TGF-β และ IL-2 ในการช่วยให้เซลล์มีชีวิตรอด T_{reg} มีลักษณะเด่นซึ่งแตกต่างจากเซลล์ชนิดย่อยอื่น คือ การปรากฏของ transcription factor FoxP3 ซึ่งมีส่วนช่วยให้ naïve T cells เกิดการเปลี่ยนสภาพเซลล์เป็น T_{reg} ภายหลังจากการได้รับการกระตุ้นด้วย TGF-β และ IL-2 ซึ่งมีส่วนช่วยในการกระตุ้น transcription factor STAT5 ซึ่งจะส่งผลอีกทอดหนึ่งในการกระตุ้น FoxP3 ได้

หน้าที่สำคัญของ T_{reg} คือการกดการตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกันในหลาย ๆ ขั้นตอน แต่กลไกที่เป็นที่ยอมรับและมีหลักฐานยืนยันได้แน่ชัด ได้แก่ การที่ T_{reg} ปล่อยไซโตไคน์ออกมายับยั้งการทำหน้าที่ของเซลล์

ชนิดอื่น และการอาศัยสื่อกลางในการจับสัมผัส (contact-mediated effect) กับเซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cells, APCs) ไซโตไคน์ซึ่งผลิตจาก T_{reg} ที่มีส่วนสำคัญในการยับยั้งการทำหน้าที่ของ T เซลล์ชนิดอื่น ได้แก่ IL-10 และ TGF-β นอกจากนี้ยังพบว่า T_{reg} มีความสามารถในการยับยั้งการทำหน้าที่ของ APCs ในการกระตุ้น T cells ได้ โดยการจับสัมผัสกันของโมเลกุล CTLA-4 ซึ่งปรากฏบนเซลล์ FoxP3$^+$ T_{reg} กับโมเลกุล B7 (CD80/CD86) บนผิวของ APCs ซึ่งการจับกันของโมเลกุลดังกล่าวมีส่วนช่วยให้เกิดการหยุดการทำงานของ B7 หรือโยกย้ายให้โมเลกุล B7 กลับเข้าไปภายในเซลล์ ส่งผลให้โมเลกุลดังกล่าวบน APCs ไม่สามารถทำหน้าที่ในการเป็น co-stimulation ให้กับ T cells ในระหว่างกระบวนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันได้

Follicular helper T cells (T_{FH} cell) เป็นเซลล์ที่บนผิวเซลล์ประกอบไปด้วย chemokine receptor CXCR5 นอกจากนี้เซลล์ชนิดนี้ยังปรากฏโมเลกุล ICOS (inducible costimulator) ไซโตไคน์ชนิด IL-21 และ transcription factor Bcl-6 ด้วย (Pepper, Pagán, Igyártó, Taylor, & Jenkins, 2011) ซึ่งลักษณะของฟีโนไทป์ที่พบใน T_{FH} cells จะมีความแตกต่างจากที่พบในเซลล์ย่อยชนิดอื่น ๆ ได้แก่ T_H1, T_H2, T_H17 และ T_{reg} subsets ในส่วนของเซลล์ชนิดนี้ที่มีความสามารถในการสร้าง IL-21 นั้นพบว่ามีส่วนสำคัญในการช่วยในการพัฒนาของ germinal center (GC) ของเนื้อเยื่อน้ำเหลือง ตลอดจนช่วยในการสนับสนุนให้เกิดการเปลี่ยนสภาพของพลาสม่าเซลล์ที่อยู่ภายในบริเวณ GC จาก activated B cells ด้วย นอกจาก IL-21 ที่เซลล์มีความสามารถในการผลิตแล้ว เซลล์ยังมีความสามารถในการผลิตไซโตไคน์ชนิดอื่นด้วย ได้แก่ IFN-γ และ IL-4 แต่ปริมาณของไซโตไคน์ทั้งสองชนิดนั้นจะมีปริมาณที่น้อยกว่าที่ผลิตจาก T_H1 และ T_H2 cell อย่างมาก

CD8 cytotoxic lymphocytes (CTLs) หรือ CD8 cytotoxic effector cells (T_E) เป็นเซลล์ที่เปลี่ยนสภาพจาก naïve CD8$^+$ T cell ภายหลังถูกกระตุ้นและทำหน้าที่ทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อโรคอยู่ภายในเซลล์ (infected target cells) เช่น การติดเชื้อไวรัสหรือเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ภายในเซลล์บางชนิด (intracellular bacteria) ภายในเซลล์ CTL จะประกอบด้วย cytotoxic granules ได้แก่ perforin, granzymes และ granulysin และยังประกอบด้วย proteoglycan ที่มีชื่อว่า serglycin ซึ่งช่วยในการยึดเกาะกันระหว่าง perforin และ granzymes (Murphy et al., 2012) CD8 cytotoxic T cells สามารถหลั่งไซโตไคน์ชนิด IFN-γ, tumor necrosis factor-α (TNF-α) และ lymphotoxin-α (LT-α) ซึ่ง IFN-γ มีส่วนช่วยในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสภายในเซลล์ที่ติดเชื้อ และยังมีส่วนช่วยกระตุ้นการทำหน้าที่ของแมคโครฟาจในแง่ต่าง ๆ โมเลกุล TNF-α และ LT-α จะเหนี่ยวนำให้ target cells เกิดการตายของเซลล์แบบที่มีการโปรแกรมไว้ (apoptosis)

ระยะเวลาในการตอบสนองและเพิ่มจำนวน (clonal expansion) ของลิมโฟซัยต์ (T และ B cells) ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจนแต่ละชนิด มีกระบวนการที่แบ่งออกได้เป็นระยะต่าง ๆ ได้ 2 ระยะ คือ ช่วง clonal expansion ซึ่งทั้ง CD4$^+$ และ CD8$^+$ T cells จะมีการเพิ่มจำนวนเซลล์ในช่วงที่พบการติดเชื้อหรือในช่วง 7 วันแรกของการติดเชื้อ หลังจากนั้นเซลล์ทั้งสองชนิดจะเข้าสู่ระยะลดการตอบสนองและเข้าสู่ภาวะธำรงดุล (contraction and homeostasis) ซึ่งจะพบว่าเซลล์จะลดการเพิ่มจำนวนและเซลล์ส่วนใหญ่จะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายหรือเซลล์ที่รอดชีวิตจะดำเนินเข้าสู่การเป็นเซลล์หน่วยความจำ (memory cells) ต่อไป ซึ่งระยะดังกล่าวนี้จะกินเวลาตั้งแต่วันที่เชื้อโรคถูกกำจัดไปจนเซลล์เปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำซึ่งอาจกินเวลามากกว่า 200 วัน นับจากวันเริ่มต้นของการตอบสนองต่อการติดเชื้อ (Abbas et al., 2012)

เหตุผลที่เซลล์ชนิด T_H1, T_H2 และในบางครั้งอาจเป็น T_H17 effector cells มีชีวิตรอดในระยะ contraction

phase ได้ทำให้เซลล์เหล่านี้เปลี่ยนสภาพเป็น T_{EM} cells ได้สำเร็จ แต่กระนั้นจะมีเซลล์เพียงจำนวน 10 เปอร์เซ็นต์ของประชากร effector cells เท่านั้นที่จะสามารถดำเนินชีวิตเฉกเช่นเซลล์หน่วยความจำได้ และคำถามว่าทำไมเซลล์จำนวนน้อยนี้จึงมีชีวิตอยู่ได้ยังคงเป็นคำถามที่ต้องขบคิดและหาคำตอบกันต่อไป

เซลล์หน่วยความจำ (Memory cells)

ประชากรของเซลล์หน่วยความจำหรือ memory cells ประกอบขึ้นทั้งเซลล์ที่มีต้นกำเนิดจาก T cells และ B cells ณ ที่นี่จะขอกล่าวถึงเซลล์หน่วยความจำชนิด T cells เป็นหลัก เซลล์ที่เป็นต้นกำเนิดของเซลล์หน่วยความจำเป็นเซลล์ที่มีลักษณะเดียวกันกับ effector T cells ดังที่ได้กล่าวแล้วในบทนำ โดยที่ effector $CD4^+$ T cells มีความสามารถในการสร้าง IFN-γ, IL-4 หรือ IL-17 นอกจากนี้ยังพบว่า T_{FH} cell ซึ่งเป็นเซลล์ในกลุ่มนี้มีหน้าที่ในการช่วยเหลือ B cells ที่บริเวณ germinal center ของต่อมน้ำเหลือง ส่วน effector $CD8^+$ T cells มีความสามารถในการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อโดยการปล่อยสาร granzyme เพื่อกระตุ้นเซลล์เป้าหมายให้เข้าสู่กระบวนการตาย เป็นต้น ในส่วนของ memory T cells จะมีลักษณะของเซลล์ที่มีอายุยืนยาวและมีความจำเพาะกับแอนติเจน (long-lived antigen-specific T cell) และมักถูกสร้างขึ้นภายหลังจาก effector T cells สัมผัสกับแอนติเจน เซลล์หน่วยความจำเหล่านี้จะมีความสามารถในการตอบสนองต่อแอนติเจนที่ร่างกายเคยได้สัมผัสมาแล้วอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากกว่าเซลล์ชนิด naïve antigen-specific T cell

การเปลี่ยนสภาพของเซลล์หน่วยความจำ

Memory T cell (T_M) เป็นเซลล์ลูกหลานที่พัฒนามาจาก effector T cell (T_E) ชนิดต่าง ๆ เซลล์ชนิดนี้มีลักษณะที่คล้ายคลึงกันทั้งในมนุษย์และหนู (mouse) เราสามารถนำความรู้จากการศึกษาเซลล์หน่วยความจำในหนูมาประยุกต์ใช้ในการออกแบบและพัฒนาวัคซีนสำหรับป้องกันโรคในมนุษย์และสัตว์ ดังการศึกษาของ Prlic, Sacks & Bevan (2012) ที่ทำการกระตุ้น effector $CD8^+$ T cells (T_E) ให้เกิดการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำ (T_{EM}) ภายใต้ภาวะการอักเสบในระดับต่ำ (minimal inflammation) โดยยังคงสามารถทำหน้าที่ของเซลล์ในระดับที่เหมาะสม เช่น การสร้าง granzyme ในระดับต่ำ และมีสมดุลย์ของความเป็น CD8 T_{EM} cells อยู่ เซลล์หน่วยความจำที่เกิดจาก effector T cells เหล่านี้จะยังคงมีหน้าที่สมบูรณ์เมื่อได้รับการกระตุ้นซ้ำ (rechallenge) และมีความพร้อมที่จะเคลื่อนที่ออกสู่เนื้อเยื่ออื่นที่ไม่ใช่เนื้อเยื่อน้ำเหลืองและปรากฏลักษณะฟีโนไทป์ของเซลล์หน่วยความจำที่ไม่ได้มีอายุมากและเสื่อมสภาพ (T cell senescence) ภายหลังการกระตุ้นซ้ำ (Prlic et al., 2012)

โมเลกุลที่เป็นสัญลักษณ์บ่งบอกถึงเซลล์หน่วยความจำ

ในมนุษย์ ลักษณะโมเลกุลที่บ่งบอกถึงความเป็น naïve T cells จะประกอบด้วย $CD45RA^+$ และ $CD45RO^-$ ซึ่งจะแตกต่างจากเซลล์ที่มีลักษณะเป็น memory T cells ที่จะประกอบด้วย $CD45RA^-$ และ $CD45RO^+$ (Dutton, Bradley, & Swain, 1998) เมื่อใช้กฎเกณฑ์ในลักษณะดังกล่าวในการบ่งบอกความเป็น memory T cells ในหนูจะพบว่าลักษณะดังกล่าวขาดความน่าเชื่อถือ (less reliable) ดังนั้นจึงมีการคิดค้นและยอมรับการใช้โมเลกุลชนิดอื่นในการบ่งบอกลักษณะของเซลล์หน่วยความจำในหนู โมเลกุลดังกล่าว ได้แก่ โมเลกุลยึดเกาะ (adhesion molecule) ชนิด CD44 และ CD62L ซึ่งจะพบว่าเซลล์ที่มีลักษณะของ naïve T cells จะมี $CD44^{low}$ ในขณะที่ memory T cells จะมีลักษณะ $CD44^{high}$ นอกจากนี้ เซลล์หน่วยความจำยังปรากฏ CD25 หรือ IL-2R และ CD69 ในระดับที่ต่ำด้วย (Dutton et al., 1998) ในส่วนของ murine memory CD8 cells จะพบโมเลกุล Ly6C ในระดับสูง แต่ effector $CD8^+$ cells จะพบ Ly6C ในระดับต่ำ (Casey et al., 2012)

ปัจจุบันยังไม่มีการยืนยันว่า transcription factor หรือเครื่องหมายชีวภาพ (biomarker) ชนิดใดที่มีความน่าเชื่อถือในการใช้จำแนก effector T cells ออกจาก memory T cells ได้ (Prlic et al., 2012) อย่างไรก็ตามก็ยังพบว่ามีโมเลกุลบนผิวเซลล์ (surface markers) บางชนิด เช่น IL-7Ra (CD127) และ killer cell lectin-like receptor subfamily G1 (KLRG1) ซึ่งถูกใช้ในการกำหนดลักษณะของ CD8 effector T cells ที่มีความสามารถในการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำได้ (Hinrichs et al., 2011) โมเลกุลบนผิวเซลล์อีกหลายชนิดสามารถใช้ในการกำหนดเซลล์ที่สามารถเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำได้เช่นกัน เช่น โมเลกุลในตระกูล tumor necrosis factor (TNF) เช่น CD27 (Prlic et al., 2012) ซึ่งมักใช้เป็นตัวกำหนดลักษณะของ memory T cell ที่เกิดขึ้นและมีความสามารถในการตอบสนองจากการระลึกได้ของหน่วยความจำต่อแอนติเจนที่ได้เคยรับรู้แล้ว (recall response) แต่ถึงกระนั้นโมเลกุลบนผิวเซลล์เหล่านี้อาจพบการเปลี่ยนสภาพได้ทุก ๆ ครั้งที่เซลล์หน่วยความจำถูกกระตุ้นซ้ำด้วยแอนติเจนจำเพาะ ซึ่งอาจส่งผลเหนี่ยวนำให้เกิด T cell ที่มีอายุมากและเสื่อมสภาพ (T cell senescence) และต่อมาเซลล์หน่วยความจำเหล่านั้นก็จะสูญเสียความสามารถในการตอบสนองในที่สุด (Prlic et al., 2012)

เซลล์ที่มีลักษณะของการเป็นเซลล์หน่วยความจำชนิด T cells ที่อยู่ภายในเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid tissues) จะพบการปรากฏของโมเลกุลบนผิวเซลล์คือ CD62L (L-selectin) และตัวรับเคมโมไคน์ (CC-chemokine receptor) ชนิด CCR7 (Ahmed et al., 2009; Sallusto et al., 1999) ซึ่งจะแตกต่างจากเซลล์ที่อยู่นอกเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (extralymphoid tissues) ซึ่งอาจไม่ปรากฏ CCR7 ทำให้เซลล์เหล่านี้ไม่สามารถเคลื่อนที่เข้าสู่เนื้อเยื่อน้ำเหลืองได้ (Clark et al., 2006)

คุณลักษณะของเซลล์หน่วยความจำ

เซลล์หน่วยความจำมีลักษณะที่สำคัญดังนี้

1. เซลล์หน่วยความจำเป็นเซลล์ซึ่งยังมีชีวิตแต่อยู่ในสภาวะสงบนิ่ง (quiescent state) แต่เมื่อเซลล์ได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจนที่เคยได้รับสัมผัส เซลล์จะตื่นตัวได้อย่างรวดเร็วภายในระยะเวลา 1-3 วัน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับ naïve T cells ที่ต้องใช้เวลาในการกระตุ้นนานถึง 5-7 วันในการตอบสนองก็นับว่าเซลล์หน่วยความจำมีการตอบสนองที่รวดเร็วกว่ามาก

2. จำนวนของ memory T cells ที่จำเพาะกับแอนติเจนชนิดต่าง ๆ มีจำนวนที่มากกว่า naïve antigen-specific T cells ตั้งแต่ 10 ถึง 100 เท่า

3. Memory T cells มีระดับของโปรตีนที่ช่วยในการควบคุมกระบวนการตายของเซลล์ (anti-apoptotic proteins) ภายในเซลล์ ได้แก่ โปรตีนชนิด Bcl-2 และ Bcl-X_L ในปริมาณสูง ทำให้เซลล์มีอายุยืนยาว

4. เซลล์ memory T cells มีอัตราการแบ่งเซลล์และเพิ่มจำนวนเซลล์ที่ต่ำและลักษณะฟีโนไทป์ของเซลล์ยังมีลักษณะที่คล้ายคลึงกับเซลล์ต้นกำเนิด (stem-cell like)

5. การบำรุงรักษาเซลล์หน่วยความจำ (maintenance) เหล่านี้จำเป็นต้องอาศัยไซโตไคน์ (cytokine) และตัวรับในการช่วยให้เซลล์ดำรงอยู่ได้ในสิ่งแวดล้อมซึ่งอาจจะปราศจากแอนติเจนในการช่วยกระตุ้นเซลล์ ซึ่งไซโตไคน์ชนิดดังกล่าว ได้แก่ IL-7 (ซึ่งมีความสำคัญมากที่สุด) ประกอบกับตัวรับชนิด IL-7 receptor (CD127)

6. พบการเปลี่ยนสภาพของโครมาตินเกิดขึ้นในเซลล์หน่วยความจำ (Chromatin modification/accessibility) ซึ่งการเปลี่ยนสภาพของโครมาตินบริเวณตำแหน่งของยีนที่ควบคุมการสร้างไซโตไคน์จะช่วยให้การสังเคราะห์ไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ เช่น IL-4, IL-17, IFN-γ ใน $CD4^+$ T cell และ perforin ใน $CD8^+$ T cell เป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนสภาพในรูปแบบของ methylation และ acetylation ของโปรตีน histone ทำให้การถอดรหัสของยีน (transcription) ที่สร้างไซโตไคน์เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วและพร้อมใช้งานได้ทันที

Central Memory T (T_{CM}) cell และ Effector Memory T (T_{EM}) cell

รูปแบบของเซลล์หน่วยความจำแบ่งออกได้เป็น 2 รูปแบบ ได้แก่

1. Central Memory T (T_{CM}) cell

เซลล์ชนิดนี้มีลักษณะของการปรากฏของโมเลกุล $CD62L^+$ ร่วมกับ $CCR7^+$ ซึ่งตัวรับชนิดนี้มีไว้สำหรับการจับกับ CCL19 และ CCL21 ซึ่งมีความสำคัญในการเคลื่อนที่ออกจากหลอดเลือดเข้าสู่ส่วน paracortex ของต่อมน้ำเหลือง เซลล์ T_{CM} จะมีการเคลื่อนที่ระหว่างกระแสเลือดและเนื้อเยื่อน้ำเหลืองส่วนปลาย (secondary lymphoid organs, SLO) หรือระหว่างเนื้อเยื่อน้ำเหลืองส่วนปลายด้วยกันแต่จะไม่เคลื่อนที่ออกสู่เนื้อเยื่อที่ไม่ใช่เนื้อเยื่อน้ำเหลือง เซลล์ T_{CM} มีความสามารถในการเพิ่มจำนวนได้แต่ขาดความสามารถในการทำหน้าที่เป็น effector cells คือ ไม่สามารถผลิตไซโตไคน์ดังเช่นที่พบใน effector T cells (T_E) ต่าง ๆ รวมถึง effector memory T cells (T_{EM}) เซลล์ T_{CM} จะพัฒนาขึ้นเมื่อการติดเชื้อเริ่มลดลงหรือหมดไป

2. Effector Memory T (T_{EM}) cell

เซลล์ชนิดนี้จะตรวจไม่พบโมเลกุลที่ใช้เคลื่อนที่เข้าสู่เนื้อเยื่อน้ำเหลือง ($CD62L^-$) บนผิวเซลล์ ตามปกติเซลล์ชนิดนี้จะตรวจไม่พบโมเลกุล CCR7 ด้วยเช่นกัน แต่หากเซลล์จำเป็นต้องมีการเคลื่อนที่เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อเดินทางไปยังบริเวณที่พบการอักเสบหรือติดเชื้อ เช่น บริเวณผิวหนังหรือทางเดินอาหาร โมเลกุล CCR7 ก็จะปรากฏขึ้นบริเวณผิวเซลล์ได้ เซลล์ชนิดนี้เมื่อมีการเคลื่อนที่ไปยังกระแสเลือดจะสามารถดำรงอยู่และถูกตรวจพบได้เป็นเวลายาวนาน เซลล์ T_{EM} นี้สามารถเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ชนิด central memory T (T_{CM}) ได้ หน้าที่ของ T_{EM} cells นั้นมีความสามารถในการผลิตไซโตไคน์ได้เช่นเดียวกับ effector $CD4^+$ T cells ตลอดจนมีความสามารถในการผลิต perforin และ granzyme B ได้เช่นเดียวกับ effector $CD8^+$ T cells

ลักษณะที่เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการเปลี่ยนสภาพเป็น T_{CM} และ T_{EM} cells

Naïve T cells (TN) ที่เดินทางเข้าสู่บริเวณต่อมน้ำเหลืองในระยะท้ายของการติดเชื้อเพื่อตรวจหาเชื้อโรคมักพบว่าถูกกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนสภาพเป็น T_{CM} cells ได้ การเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำอาจขึ้นอยู่กับกิจกรรมการทำหน้าที่ของ transcription factor ชื่อ T-bet ร่วมกับ transcription repressor ชื่อ Blimp-1 ด้วย (Pepper & Jenkins, 2011) และเมื่อ effector cells เกิดการแบ่งเซลล์จะส่งผลให้เกิดการสูญเสียโมเลกุล CD62L บนผิวเซลล์ทำให้เกิดการเปลี่ยนสภาพเซลล์เป็นเซลล์หน่วยความจำได้ นอกจากนี้ยังพบอีกด้วยว่าการติดเชื้อระยะยาวหรือถาวร (persistent infection) อาจส่งผลในการกระตุ้นสื่อสัญญาณบริเวณ T cell receptor (TCR signaling) มีความแรงของสัญญาณที่อ่อนมาก และผลจากความแรงของสัญญาณที่อ่อนมากนี้จะช่วยป้องกันไม่ให้ T cells อ่อนล้าจากการถูกกระตุ้นบริเวณ TCR ด้วย (T cell exhaustion)

ระยะเวลาที่ใช้ในการพัฒนาและเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำ

จากหลักฐานความรู้ในปัจจุบันโดยอาศัยแบบจำลอง (model) ของการพัฒนาและเปลี่ยนสภาพของเซลล์ $CD4^+$ และ $CD8^+$ naïve T cells (T_N) กลายเป็น effector cells (T_E) ทำให้ทราบว่าต้องอาศัยเวลาอย่างน้อย 4 ถึง 5 วัน สำหรับการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ทั้งสองชนิดนั้น เซลล์ T_E จำนวน 90 ถึง 95 เปอร์เซ็นต์ของประชากรจะเข้าสู่ระยะ contraction phase และจะถูกเหนี่ยวนำให้เข้าสู่กระบวนการตายแบบ apoptosis ภายในระยะเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์ต่อมา (Jabbari & Harty, 2006; Pepper & Jenkins, 2011)

ภายหลังจากที่เซลล์เกิดการเปลี่ยนสภาพเป็น T_E แล้ว เซลล์จำนวนหนึ่ง (ประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ของประชากร) จะเกิดการเปลี่ยนสภาพต่อไปเป็น memory cells (T_M) และเซลล์ที่เปลี่ยนสภาพเป็น T_M แล้วจะมี

เพียงจำนวนเล็กน้อยเท่านั้นที่จะเกิดการเปลี่ยนสภาพต่อไปเป็น central memory T cells (T_{CM}) จากการคาดการณ์ระยะเวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาพเซลล์จาก T_N จนกลายเป็น T_{CM} cells อาจต้องใช้เวลาประมาณ 200 วัน (Abbas et al., 2012) ภายหลังจากการติดเชื้อหรือภายหลังจากเซลล์เข้าสู่ระยะ contraction phase ดังนั้นระยะเวลาที่เซลล์หน่วยความจำมีชีวิตอยู่ได้จึงขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ หลายประการและมักเกี่ยวข้องกับปัจจัยที่เป็นผลมาจากการเปลี่ยนสภาพของ T_E ด้วย เมื่อเซลล์ได้เปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำ (T_M) แล้ว เซลล์จะมีการทดแทนประชากรเซลล์เก่าจำนวน 90 เปอร์เซ็นต์ในทุก 10 วัน และจากหลักฐานการศึกษาทำให้ทราบว่าเซลล์หน่วยความจำอาจมีชีวิตอยู่ได้นานกว่า 1 ปี ภายหลังการติดเชื้อไวรัสบางชนิด (Ely, Cookenham, Roberts, & Woodland, 2006) จากรายงานของ Hawke, Stevenson, Freeman, & Bangham, 1998 พบว่า influenza-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) ในสมองอาจมีอายุยืนยาวได้นานประมาณ 1 ปี (320 วัน) หรือแม้แต่ cutaneous CD8 T_{RM} cells อาจมีอายุยืนยาวกว่า 6 เดือนภายหลังพบการติดเชื้อบริเวณผิวหนัง (Jiang et al., 2012) นอกจากนี้ T_{FH} effector cells อาจเข้าสู่กระบวนการตายทั้งหมดหากปฏิกิริยาการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเนื่องจากการติดเชื้อบริเวณ germinal center ของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองสิ้นสุดลง (Pepper & Jenkins, 2011)

การศึกษาตัวเสริมในวัคซีน (adjuvant) สำหรับป้องกันวัณโรคโดยใช้ Bacille Calmette-Gue rin (BCG) ใน lipid formulation พบว่าช่วยเหนี่ยวนำให้เกิด long-lived $CD4^+$ T cell ได้นานถึง 30 สัปดาห์ (Ancelet, Aldwell, Rich, & Kirman, 2012) นอกจากนี้ยังอาจตรวจพบ T_H1 memory cells ได้ประมาณวันที่ 75 ภายหลังการสัมผัสแอนติเจนจำเพาะ (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) เป็นครั้งที่ 2 (Kim, Jay, & Williams, 2012) สำหรับ T cells ที่ถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนจะพบการแบ่งเซลล์ทุก ๆ 6 ชั่วโมง ส่งผลให้เกิดเซลล์ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจน (Ag-specific T cells) เพิ่มมากขึ้นกว่า 10,000 เท่า (Masopust & Picker, 2012) หรืออาจกล่าวได้ว่ามีปริมาตรของเซลล์เพิ่มขึ้นประมาณ 6 เท่าภายในระยะเวลาเพียง 1-2 วันภายหลังการได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจน (Masopust & Picker, 2012)

ชนิดของเซลล์หน่วยความจำที่ได้รับการยืนยันในปัจจุบัน

เซลล์หน่วยความจำมีต้นกำเนิดจาก effector cells ชนิดต่าง ๆ ได้แก่

1. T_H1 memory cells กำเนิดจากเซลล์ที่มีชีวิตรอดจากระยะ contraction phase ภายหลังการตอบสนองต่อเชื้อโรคที่ได้รับสัมผัสในครั้งแรก เซลล์ที่เปลี่ยนสภาพจาก T_H1 effector cells กลายเป็น T_H1 memory cells จะยังคงมีความสามารถในการผลิต IFN-γ ได้ แต่อาจจะปรากฏหรือไม่ปรากฏโมเลกุล CD62L ซึ่งเป็นโมเลกุลยึดเกาะที่ปรากฏบนผิวของเซลล์หน่วยความจำทุกเซลล์ โดยที่ T_{EM} จะพบปริมาณ CD62L ในระดับต่ำ ($CD62L^{lo}$) ส่วน T_{CM} จะมีปริมาณ CD62L ในระดับสูง ($CD62L^{hi}$) นอกจากนี้ T_H1 memory cells ยังอาจพบโมเลกุล CD28 บนผิวเซลล์ด้วยเช่นกัน สำหรับหลักการตรวจสอบว่าเซลล์ชนิดใดที่เปลี่ยนสภาพกลายเป็นเซลล์หน่วยความจำจาก effector T cells อาจใช้หลักการเดียวกับ T_H1 memory cells ได้โดยสามารถใช้ในการตรวจสอบได้กับเซลล์ T_H2, T_H17, T_{FH} cell และ induced regulatory T cell (iT_{reg}) (Pepper & Jenkins, 2011)

2. T_H2 memory cells เกิดการเปลี่ยนสภาพจาก T_H2 effector cells ได้ในลักษณะเดียวกันกับ T_H1 memory cells โดยที่ T_H2 memory cells จะมีความสามารถในการผลิตไซโตไคน์ชนิด IL-4, IL-5 และ IL-13

3. T_H17 memory cells จากหลักฐานในปัจจุบันการเปลี่ยนสภาพของ T_H17 effector cells เป็น T_H17

memory cells ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาที่ปรากฏแน่ชัด เนื่องจากการสังเกตและทำการศึกษา T_H17 cells พบว่าเซลล์ที่ปรากฏ transcription factor RORγt ซึ่งบ่งบอกถึง T_H17 effector cells หรือ RORγt$^+$ cells มีจำนวนลดลงอย่างรวดเร็วในระยะ contraction phase และมีอัตราการลดจำนวนลงที่มากกว่าอัตราของ T_H1 effector cells ด้วย ทั้งนี้จากการศึกษาของ Hendriks, Xiao & Borst (2003) พบว่าหากเซลล์ใดที่มีการปรากฏของ RORγt แต่ไม่ปรากฏโมเลกุล CD27 (RORγt$^+$ CD27$^-$cells) ซึ่งทำหน้าที่เป็นโมเลกุลที่ช่วยให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ T cells ด้วยมักพบว่าเป็นเซลล์ที่มีอายุสั้น

4. FoxP3$^+$ Regulatory T cells (T_{reg} cells) หลักฐานในปัจจุบันพบว่าเซลล์ในกลุ่มนี้เปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำได้น้อยมาก เนื่องจาก memory FoxP3$^+$ cells จะไม่ถูกสร้างขึ้นภายหลังการติดเชื้อ (Ertelt et al., 2009) แต่อย่างไรก็ตาม T_{reg} อาจสูญเสียการแสดงออกของ FoxP3 ได้ก่อนที่จะเปลี่ยนสภาพเป็น memory T cells ซึ่งแสดงในการศึกษาของ Zhou et al. (2009) ที่ว่า T_H1 effector cells หรือ T_{EM} cells มีการปรากฏ FoxP3 ในช่วงระยะเวลาหนึ่งในระหว่างพัฒนาการของเซลล์

5. Follicular helper T cells (T_{FH} cells) เป็นเซลล์ที่เคลื่อนที่อยู่บริเวณ B cell follicles มีหน้าที่ในการให้ความช่วยเหลือแก่ B cells (Fazilleau, Mark, McHeyzer-Williams, & McHeyzer-Williams, 2009) โดยทำหน้าที่หลั่งไซโตไคน์ IL-21 ซึ่งช่วยกระตุ้นให้ B cells เปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์ที่มีความสามารถในการผลิตแอนติบอดี (King, Tangye, & Mackay, 2008) T_{FH} cells มีการแสดงออกของ chemokine receptor CXCR5, inducible costimulator ICOS และ costimulatory molecule PD-1 บนผิวเซลล์แต่จะปรากฏ chemokine receptor CCR7 ในระดับต่ำ (CCR7^{low}) แม้ว่าจะอยู่ในระยะของการเพิ่มจำนวนเซลล์ (clonal expansion) ในระหว่างการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันบริเวณ germinal center ของเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (Fazilleau et al., 2009; King et al., 2008)

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น หากใช้โมเลกุล CCR7 เป็นตัวกำหนดลักษณะของ T_{FH} memory cells จึงทำให้เชื่อได้ว่า T_{FH} cells ไม่สามารถเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำได้ เนื่องจาก CCR7 ใช้เป็นตัวบ่งบอกถึงความเป็นเซลล์หน่วยความจำ (Sallusto et al., 1999) นอกจากนี้การเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์หน่วยความจำจำเป็นต้องอาศัยการนำเสนอเปปไทด์จาก B cells บริเวณ germinal center ร่วมด้วย ดังนั้นเมื่อเกิดการถดถอยหรือฝ่อลีบไปของ GC จึงส่งผลให้จำนวนของ T_{FH} cells ลดลงด้วย (Pepper & Jenkins, 2011) อย่างไรก็ตามการปรากฏของ CXCR5$^+$ CCR7$^+$cells ซึ่งไม่ปรากฏ PD-1 และ ICOS ในมนุษย์ทำให้อาจกล่าวได้ว่ามีเซลล์จำนวนหนึ่งปรากฏอยู่ในรูปของ T_{FH} memory cells ในระยะพัก (Rasheed, Rahn, Sallusto, Lipp, & Müller, 2006)

6. Memory CD8$^+$ T cells เป็นเซลล์หน่วยความจำที่เปลี่ยนแปลงมาจาก CTL หรือ effector CD8$^+$ cells เซลล์หน่วยความจำชนิด CD8 นี้มีส่วนที่แตกต่างจาก naïve CD8 T cells คือ ภายในเซลล์จะประกอบด้วย perforin และมีการสังเคราะห์ IFN-γ, IL-2 และ IL-2Rβ (Ku, Murakami, Sakamoto, Kappler, & Marrack, 2000) ขึ้นภายในเซลล์ด้วย สิ่งที่แตกต่างจาก naïve cells อีกประการหนึ่ง คือ memory CD8$^+$ cells ต้องการ IL-15 และ IL-2 ช่วยให้เกิดการแบ่งเซลล์และเพิ่มจำนวน (Cho, Wang, Sugawa, Eisen, & Chen, 1999) และจากรายงานของ Kallies, Xin, Belz & Nutt (2009) พบว่า transcription factor Blimp-1 มีส่วนสำคัญสำหรับการเปลี่ยนสภาพเซลล์จาก naïve เป็น effector CD8$^+$ cells และช่วยให้ memory CD8$^+$ cells ตอบสนองจากการระลึกได้ของหน่วยความจำต่อแอนติเจนที่ได้สัมผัสอีกครั้งหนึ่ง

บนผิวเซลล์ของ memory $CD8^+$ cells จะพบการปรากฏของโมเลกุล CCR7, CD44 (Ku et al., 2000) นอกจากนี้ยังพบโมเลกุลจำเพาะได้แก่ Ly6C (Cho et al., 1999) และ CD122 ปรากฏบนเซลล์หน่วยความจำชนิดนี้ด้วย (Sprent & Surh, 2002) $CD8^+$ memory cells เมื่อถูกกระตุ้นจะปรากฏ activation markers ได้แก่ CD69 และ CD25 แต่เมื่อเซลล์อยู่ในระยะพัก (resting memory cells) จะพบการแบ่งเซลล์น้อยครั้ง และมักพบว่าภายในเซลล์มีการปรากฏของ effector molecule คือ perforin ซึ่งพร้อมที่จะทำหน้าที่อยู่ตลอดเวลา (Cho et al., 1999) CD8 T_{EM} cells จะพบการเคลื่อนที่อยู่บริเวณภายนอกเนื้อเยื่อน้ำเหลือง เช่น ปอด สมอง ผิวหนัง

7. Tissue-resident memory T (T_{RM}) cells

เซลล์ชนิด T_{RM} เป็นเซลล์พบมากบริเวณผิวหนัง (skin resident T cells) และเนื้อเยื่อบุผิว (epithelium) ในคนปกติ (Clark et al., 2006; Purwar et al., 2011) effector memory T cell (T_{EM}) ชนิดนี้เป็นเซลล์หน่วยความจำที่มีลักษณะเด่นได้แก่ การปรากฏของโมเลกุล CD69 และ CD103 หรือ α-chain ของ integrin $\alpha E\beta 7$ (E-cadherin) (Casey et al., 2012; Mackay et al., 2012) ซึ่งจะตรวจไม่พบในเซลล์ลิมโฟซัยต์ที่อยู่ในกระแสเลือด นอกจากอาศัยอยู่บริเวณผิวหนังเป็นจำนวนมากแล้ว เซลล์ T_{RM} นี้จะปรากฏอยู่เป็นจำนวนมากในเนื้อเยื่อของลำไส้ กระเพาะอาหาร ไต ทางเดินสืบพันธุ์ ตับอ่อน สมอง หัวใจ เนื้อเยื่อปอด และต่อมน้ำลาย (Casey et al., 2012; Gebhardt, Mueller, Heath, & Carbone, 2013) เซลล์ชนิดดังกล่าวมีชีวิตยืนยาวโดยไม่ต้องพึ่งพาการกระตุ้นจากแอนติเจนหรือต้องการในปริมาณต่ำ เซลล์นี้จะปรากฏได้ทั้งรูปแบบที่เป็น $CD4^+$ หรือ $CD8^+$ T_{RM} cells โดยที่ long-lived intraepithelial $CD103^+CD8^+$ T_{RM} cells อาจถูกสร้างขึ้นภายในบริเวณเนื้อเยื่อบุผิวโดยไม่จำเป็นต้องอาศัยการรับรู้แอนติเจนมาก่อน (*in situ* antigen recognition) เซลล์ชนิดนี้อาจเกิดขึ้นเนื่องจากเกิดการอักเสบบริเวณผิวหนังและเยื่อเมือก (mucosa) โดยไม่มีการติดเชื้อแต่ประการใด (Mackay et al., 2012) ส่งผลให้เซลล์ effector T cells (T_E) เกิดการกระตุ้นและเปลี่ยนสภาพฟีโนไทป์ของเซลล์เป็นแบบ T_{RM} ได้ และเมื่อเซลล์เปลี่ยนสภาพเป็น T_{RM} แล้ว เซลล์เหล่านั้นจะไม่สามารถเคลื่อนที่กลับเข้าสู่กระแสเลือดได้อีก memory $CD8^+$ T cells ที่อาศัยอยู่ภายในเยื่อบุทางเดินอาหาร (intestinal epithelium) ได้รับการจำแนกลักษณะว่าเป็น T_{RM} cell และมีอายุยืนยาวเนื่องจากการปรากฏของแอนติเจนตลอดเวลา การได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจนเป็นระยะเวลานานส่งผลให้เกิดการบิดเบือน (skew) ลักษณะฟีโนไทป์ของ intestinal T cell ได้กลายเป็น T_{RM} ได้ (Casey et al., 2012)

เซลล์ T_{RM} นี้อาจตรวจพบได้ในปริมาณที่มากถึง 2 หมื่นล้านเซลล์ (2×10^{10}) บริเวณผิวหนัง (Clark et al., 2006; Mackay et al., 2012) ส่วนบริเวณสมองอาจตรวจพบเซลล์ที่มีลักษณะฟีโนไทป์แบบ CD8 T_{RM} (Wakim, Woodward-Davis, & Bevan, 2010) นอกจากนี้ Intraepithelial lymphocytes (IELs) ยังจัดเป็นเซลล์ชนิดนี้ด้วย บริเวณเยื่อบุทางเดินอาหารตลอดจน mesenteric lymph node (MLN) บริเวณ lamina propria และ intestinal epithelium และโครงสร้างแบบ gut-associated lymphoid tissues ยังตรวจพบเซลล์ชนิดนี้เป็นจำนวนมากด้วย เซลล์ที่ปรากฏลักษณะของ T_{RM} cells ปรากฏหลักฐานว่าจำเป็นต้องอาศัยไซโตไคน์ TGF-β ในการช่วยบำรุงรักษาเซลล์ให้มีชีวิตรอดบริเวณเยื่อบุทางเดินอาหาร (Mackay et al., 2012) เซลล์ T_{RM} นี้อาจมีส่วนช่วยในการต่อต้านเชื้อไวรัส Herpes simplex virus (HSV) เป็นสาเหตุของโรคทางระบบภูมิคุ้มกันชนิด Psoriasis สาเหตุของอาการแพ้ยา (fixed drug eruption) ก่อให้เกิดการตอบสนองในรูปแบบภูมิแพ้ (allergic response) ต่อสิ่งที่บริโภคเข้าสู่ร่างกายและอาจเป็นสาเหตุของโรคอื่น ๆ ด้วย (Gebhardt et al., 2013)

8. Memory B cells เมื่อ naïve B cell ได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจนและอาจได้รับความช่วยเหลือจาก CD4 T cells ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจนชนิดเดียวกันกับที่ B cell รับรู้ เซลล์จะเกิดการเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนสภาพไปเป็น plasma cell ซึ่งมีหน้าที่ในการสังเคราะห์และผลิต IgM หากเซลล์ได้รับการกระตุ้นแบบจำเพาะมากขึ้น เซลล์จะเกิดการเปลี่ยนสภาพไปเป็น IgG-expressing B cell ที่จะเกิดกระบวนการ isotype switching และผลิต IgG ได้ เซลล์บางส่วนอาจเปลี่ยนสภาพไปเป็น high-affinity Ig-expressing B cell และเกิดกระบวนการ affinity maturation ที่เกิดการสร้าง IgG ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจนมากยิ่งขึ้นหรือ high-affinity IgG เซลล์ที่ปรากฏลักษณะของ high-affinity Ig-expressing B cell บางเซลล์อาจพร้อมเปลี่ยนสภาพไปเป็น memory B cell ได้ภายหลังการได้สัมผัสกับแอนติเจนในครั้งแรกด้วย (Abbas et al., 2012)

ผลการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ 2009 หรือ Pandemic influenza (H1N1) 2009 ในคนสุขภาพดีพบการปรากฏของ IgG-specific plasmablast และการตอบสนองโดยการสร้าง HA-specific monoclonal antibodies เพื่อต่อต้านเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้มากกว่าหนึ่งสายพันธุ์ (strain) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการเกิด somatic hypermutation ในเซลล์ plasmablast จากการเกิดการระลึกได้ของหน่วยความจำใน memory B cell หรือ recall of B-cell memory (Li et al., 2012)

9. เซลล์หน่วยความจำชนิดอื่น ๆ

จากการศึกษาของ Bromley, Yan, Tomura, Kanagawa & Luster (2012) ที่ทำการศึกษาในหนูได้เสนอเซลล์หน่วยความจำกลุ่มย่อยชนิดใหม่ โดยให้ชื่อว่า **recirculating memory T cells (T_{RCM})** ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีความสามารถในการเคลื่อนที่จากผิวหนังเข้าสู่เนื้อเยื่อน้ำเหลืองได้และมีลักษณะฟีโนไทป์แบบ $CCR7^{int/+}CD62L^{int}CD69^{-}CD103^{+/-}$ E-selectin ligands^{+} ซึ่งมีความแตกต่างจากเซลล์หน่วยความจำที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบัน

ตารางที่ 1 สรุปลักษณะกลุ่มย่อยของ memory T cell ตามลักษณะการปรากฏของโมเลกุลบนผิวเซลล์และหน้าที่

เซลล์กลุ่มย่อย	ลักษณะฟีโนไทป์	หน้าที่ในระหว่างเกิดการติดเชื้อ
T_{CM}	$CD44^{+}$ $CD62L^{+}$ $CCR7^{+}$ $CD103^{-}$	เฝ้าระวังและตรวจตราโดยการไหลเวียนในบริเวณเนื้อเยื่อน้ำเหลืองส่วนปลายและตอบสนองจากการระลึกได้ของหน่วยความจำ
T_{EM}	$CD44^{+}$ $CD62L^{-}$ $CCR7^{+/-}$ $CD103^{-}$	เฝ้าระวังและตรวจตราโดยการไหลเวียนบริเวณภายนอกเนื้อเยื่อน้ำเหลืองและเคลื่อนที่เข้าสู่บริเวณที่เกิดการอักเสบและติดเชื้อ
T_{RM}	$CD44^{+}$ $CD62L^{-}$ $CCR7^{-}$ $CD49a^{+}$ $CD103^{+}$	ควบคุมการติดเชื้อบริเวณเนื้อเยื่อรอบนอก (peripheral tissues) หรืออาศัยอยู่ถาวรบริเวณเนื้อเยื่อดังกล่าว

T_{CM} = central memory, T_{EM} = effector memory, T_{RM} = tissue-resident memory
ที่มา: Gebhardt et al., 2013

การนำความรู้เกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำมาใช้เพื่อการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรค

ความรู้เกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำสามารถนำมาพัฒนาวัคซีนในการป้องกันโรคโดยการสร้างสภาวะเสมือน (mimic) ของการบุกรุกของเชื้อโรคเข้าสู่ร่างกายและนำมาพัฒนาวัคซีนที่มีความปลอดภัย นอกจากนี้ความรู้เกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำยังนำมาพัฒนาเป็นวัคซีนเพื่อกระตุ้นให้เกิดลักษณะเบี่ยงเบนของเซลล์ไปสู่เซลล์ชนิด TEM ในการตอบสนอง (T_{EM}-biased T cell responses) ภายหลังการได้รับวัคซีน วัคซีนที่ผลิตขึ้นโดยอาศัยความรู้เกี่ยวกับหน่วยความจำยังจะช่วยในการปลุกการตอบสนองของ T cells ได้อย่างรวดเร็ว (robust anamnestic T cell responses) เมื่อได้รับเชื้อที่บรรจุอยู่ภายในวัคซีนนั้น และผลในระยะยาวเพื่อเสริมสร้างให้เกิดภูมิคุ้มกันซึ่งมีอายุยืนยาวในการควบคุมโรคบางชนิด เช่น การติดเชื้อไวรัสที่เหนี่ยวนำให้เกิดภูมิคุ้มกันบกพร่อง (human immunodeficiency| virus, HIV) เป็นต้น

ตัวอย่างผลงานที่เกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำและนวัตกรรมเกี่ยวกับวัคซีน ได้แก่

การนำมาความรู้เพื่อมาพัฒนาเป็น**วัคซีนชนิดกิน (oral vaccine)** เช่น การใช้ lipid formation เพื่อนำ Bacille Calmette-Guerin (BCG) หรือวัคซีนป้องกันวัณโรคเข้าสู่ร่างกายโดยการกิน ในชื่อทางการค้าว่า Liporale™-BCG ซึ่งจากการศึกษาพบว่ามีส่วนช่วยให้เกิดภูมิต้านทานต่อเชื้อวัณโรคที่แพร่ทางการสูดดม (aerosol Mycobacterium tuberculosis) ได้ โดยเหนี่ยวนำให้เกิดเซลล์ $CD4^+$ T cell memory cells ที่มีอายุยืนยาวได้ถึง 30 สัปดาห์หลังการให้วัคซีน (Ancelet et al., 2012)

การนำความรู้จากเซลล์หน่วยความจำมาใช้ในการพัฒนา**วัคซีนชนิดซับยูนิต (subunit vaccine)** ที่ประกอบด้วยแอนติเจนในลักษณะของ peptide/protein ร่วมกับ Toll-like receptor (TLR) agonists ผลที่ได้รับปรากฏว่าให้ผลในการโน้มนำให้ memory CD4 TCR repetoire จากวัคซีนที่มีองค์ประกอบของเปปไทด์ทำให้เกิดลักษณะของ high affinity clonotypes เกิดขึ้น (Baumgartner, Yagita, & Malherbe, 2012) การศึกษาอื่นที่นำความรู้ของเซลล์หน่วยความจำมาใช้เพื่อการพัฒนาวัคซีนชนิดซับยูนิตโดยใช้ polyIC ร่วมกับ CD40 immuniztion พบว่าให้ผลในการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยภายในเซลล์ ชนิด *Listeria monocytogenes* ได้เป็นอย่างดี โดยพบการเพิ่มขึ้นของ CD4-independent CD8 memory T cell และลักษณะของเซลล์ชนิดดังกล่าวเป็นเซลล์ที่มีอายุยืนยาว เนื่องจากการปรากฏของ Blimp-1 ในระดับต่ำร่วมกับการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของยีน Eomesodermin (Eomes) จากการศึกษานี้จึงอาจสรุปได้ว่าการใช้ PolyIC/CD40 ในตัวเสริม (adjuvant) ของวัคซีนอาจนำไปใช้ในการศึกษาทางคลินิกเพื่อเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยภายในเซลล์ได้ (Edwards, Haluszczak, & Kedl, 2012)

การใช้**วัคซีนอนุภาคนาโน (nanoparticle vaccine)** สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง T cell memory phenotype ได้โดยอาศัย poly lactide-co-glycolide (PLGA) nanoparticles ซึ่งจะช่วยให้เกิดการตอบสนองของไตเตอร์จากแอนติบอดีได้ยาวนานร่วมกับการเกิดการตอบสนองแบบพึ่งพาเซลล์ (cellular immune response) ในลักษณะที่คล้ายคลึงกับ memory T cell phenotype ด้วย (effector-like memory T cell) ส่งผลให้เกิดการกำจัดและทำลายแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ภายในเซลล์ (Demento et al., 2012) จากการศึกษาโดยใช้**วัคซีนในรูปแบบของ virus-like nano-particle (VLP)** ซึ่งบรรจุด้วย CpG-oligonucleotides (CpG-ODN) และ peptide 16–35 ซึ่งนำมาจากเซลล์มะเร็ง melanoma (Melan-A/MART-1) ร่วมกับการใช้ยาทา Imiquimod พบว่าเซลล์ที่มีลักษณะของ T_{CM} phenotype cells ($CD127^+$ $CD8^+$ T cells) ปรากฏเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่าการใช้ยาทาร่วมกับ CpG-ODN สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดเซลล์หน่วยความจำและการตอบสนองของ

effector $CD8^+$ T-cell (Goldinger et al., 2012)

นอกจากจะใช้ความรู้เกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำในการพัฒนาวัคซีนแล้ว ความรู้ดังกล่าวยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ใน**การรักษามะเร็งโดยใช้วิธี adoptive immunotherapy** โดยการนำ tumor-reactive effector cells ซึ่งมีลักษณะของโมเลกุล $CD27^{hi}$ ปรากฏบนผิวเซลล์ร่วมกับการมี telomere ยาวซึ่งบ่งบอกถึงความสามารถในการเพิ่มจำนวนของเซลล์ และเซลล์ดังกล่าวยังประกอบด้วยโมเลกุล killer cell lectin-like receptor subfamily G, member 1 (KLRG1) และ CD57 ในระดับต่ำซึ่งบ่งบอกถึงการขาดลักษณะของ T-cell exhaustion ด้วย แต่เซลล์ดังกล่าวยังปรากฏ Eomes หรือ T-box transcription factor ซึ่งช่วยให้เกิดการทำหน้าที่ของ effector $CD8^+$ T cell ได้อย่างสมบูรณ์ หรือความสามารถในการทำลายเซลล์แบบจำเพาะ (specific cell killing) ในระดับต่ำร่วมกับการผลิต IFN-γ จากเซลล์ดังกล่าวทำให้ลักษณะเช่นนี้เหมาะสมสำหรับการใช้งานในเชิง adoptive transfer เนื่องจากการสร้าง IFN-γ ในระดับต่ำและความสามารถในการทำลายเซลล์แบบจำเพาะเป็นลักษณะที่ดีของการทำหน้าที่เป็นเซลล์ต่อต้านเซลล์มะเร็ง (antitumor function) ภายหลังการ adoptive transfer (Hinrichs et al., 2011)

การนำความรู้เกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำมาเพื่อการพัฒนาตัวเสริมในวัคซีน (adjuvant) นั้นได้มีการศึกษาไว้ในหนูทดลอง คือ การนำ aluminum salts มาผสมกับ monophosphoryl lipid A (MPL) เพื่อมาทำการกระตุ้นเบื้องต้น (prime) ให้เกิดเซลล์ long-lived memory CD8 T cell ส่งผลในการป้องกันการติดเชื้อไวรัส Influenza A ภายหลังการฉีดเชื้อทับ (challenge) ได้ โดยที่จะพบการสร้าง IL-6 เพิ่มมากขึ้นด้วย การเพิ่มขึ้นของ IL-6 จะเหนี่ยวนำให้เกิดการผลิต granzyme B ออกมาเป็นจำนวนมาก และยังช่วยลดระดับการแสดงออกของโมเลกุลบนผิวเซลล์ชนิด PD-1 (programmed death 1) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการทำหน้าที่ของ antigen-specific CD8 T cells และจากข้อมูลดังกล่าวทำให้เชื่อได้ว่าจะสามารถนำมาพัฒนาสำหรับใช้ในวัคซีนป้องกันโรคในมนุษย์ในการกระตุ้น memory CD8 T cells ได้เช่นเดียวกัน (MacLeod et al., 2011) หลักการของ Prime & Pull Vaccination ที่ได้จากการศึกษาของ Shin & Iwasaki,2012 ในหนูทดลองโดยทำการศึกษาในไวรัส herpes simplex virus 2 (HSV-2) ซึ่งเป็นสาเหตุของการติดเชื้อจากการมีเพศสัมพันธ์ (sexually transmitted infection, STI) ในสตรีเพื่อกระตุ้นการทำหน้าที่ในการป้องกันโรคของ tissue-resident memory T cells (T_{RM}) ต่อเชื้อ HSV-2 โดยอาศัยหลักการ 2 ขั้นตอน คือ การฉีดวัคซีนป้องกันโรคเข้าสู่ร่างกายเพื่อเป็นการกระตุ้นการตอบสนองเบื้องต้นของ T-cell ที่อยู่ในร่างกาย (systemic T-cell responses) หรือเรียกกระบวนการดังกล่าวว่า “prime” หลังจากนั้นจึงเหนี่ยวนำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ T-cell ที่ได้รับการกระตุ้นแล้วจากขั้นตอนแรกเข้ามายังบริเวณเยื่อเมือกของท่อทางเดินสืบพันธุ์โดยการใช้ยาทาเฉพาะที่ (topical application) ซึ่งมีองค์ประกอบของ chemokines CXCL9 และ CXCL10 (เรียกกระบวนการดังกล่าวว่า “pull”) ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าเกณฑ์วิธี (protocol) แบบ prime และ pull นี้มีส่วนช่วยลดการแพร่กระจายของเชื้อ HSV-2 ไปยัง sensory neurons และป้องกันการเกิดโรคได้ ดังนั้นวิธีการนี้อาจสามารถนำไปเป็นกลยุทธ์ในการผลิตเป็นวัคซีนป้องกันและต่อต้านเชื้อ HSV-2 และไวรัสก่อโรคของระบบสืบพันธุ์อื่น ๆ เช่น HIV ได้

การนำความรู้มาเพื่อพัฒนา**วัคซีนต่อต้านมะเร็ง (anti-tumor vaccine)** เพื่อป้องกัน subcutaneous tumors ในคน เช่น human papillomavirus โดยใช้สูตรของวัคซีนที่เป็น peptide และ TLR agonist-based vaccine ส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ $CD62L^+$ $KLRG1^+$ effector-memory $CD8^+$ T cells ที่มีความสามารถในการผลิตไซโตไคน์ IFN-γ และ tumor necrosis factor (TNF) ซึ่งมีประสิทธิภาพในการต่อต้านเซลล์มะเร็งได้ (van Duikeren et al., 2012) การให้วัคซีนที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจน

(specific antigen vaccination, SAV) โดยใช้ ovalbumin (OVA) เป็นแอนติเจนจำเพาะช่วยให้เกิดการตอบสนองของ memory B cells โดยอาศัยแอนติเจนในปริมาณต่ำในการกระตุ้นโมเลกุล CD23 ร่วมกับ B cell receptor (BCR) บนผิวเซลล์ ภายหลังจากการถูกกระตุ้น memory B cells จะผลิต IL-10 ออกสู่ภายนอกเซลล์ แต่หากกระตุ้นด้วยแอนติเจนในปริมาณสูงขึ้นจะพบว่า memory B cells จะผลิต soluble CD23 ออกมาในซีรัม (serum) มากขึ้น (Yang et al., 2012) การทำ adoptive transfer ของเซลล์ antigen specific memory B cells ซึ่งเตรียมจากเซลล์ที่ถูกกระตุ้นจาก SAV ในปริมาณต่ำจะยับยั้งการพัฒนาของเซลล์ antigen specific T_H2 ในทางตรงกันข้ามการกระตุ้น memory B cells ด้วย SAV ในปริมาณสูงจะช่วยให้เกิดการตอบสนองของ T_H2 ได้ดียิ่งขึ้น (Yang et al., 2012)

เซลล์หน่วยความจำในทางสัตวแพทย์

ในทางสัตวแพทย์การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำทั้งในสัตว์เลี้ยงและปศุสัตว์นั้นมีข้อมูลการศึกษาที่จำกัด การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำในสัตว์ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองโดยเฉพาะในหนูทดลอง ซึ่งถูกนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการศึกษาเพื่อนำผลไปใช้ต่อยอดในการศึกษาวิจัยและประยุกต์ใช้ในการพัฒนาวัคซีนและการรักษาโรคที่เกิดขึ้นในมนุษย์ ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำในทางสัตวแพทย์ได้แก่ การศึกษาของ Gerner, Käser & Saalmüller (2009) ที่ทำการศึกษาในสุกรเกี่ยวกับ porcine memory T-helper cells และได้ทำการเสนอแนะว่าเซลล์หน่วยความจำในสุกรอาจมีลักษณะฟีโนไทป์แบบ $CD8\alpha^+$ CD45RC-$MHCII^+$ T-cell นอกจากนี้ยังพบรายงานการศึกษาเกี่ยวกับ memory B cells ในสุกรต่อเชื้อ Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus (PRRSV) อีกด้วย (Mulupuri et al., 2008) ในสัตว์ปีก การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำได้มีการทำการศึกษาเกี่ยวกับ infectious bronchitis virus (IBV)-specific $CD8^+$ memory T cells โดยการรายงานของ Pei, Briles & Collisson (2003) ซึ่งอาจเป็นรายงานแรกเกี่ยวกับการพัฒนาของเซลล์หน่วยความจำในสัตว์ปีก ในปศุสัตว์ เช่น โคก็พบการศึกษาและรายงานเกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำชนิด bovine memory B cells (Grant et al., 2012; Whelan, Villarreal-Ramos, Vordermeier, & Hogarth, 2011) การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์หน่วยความจำในสัตว์เลี้ยงพบการศึกษาในสุนัขโดย Bismarck et al. (2012) ได้รายงานลักษณะของเซลล์หน่วยความจำที่มีต่อเชื้อไวรัสไข้หัดสุนัข (canine distemper virus, CDV) ว่ามีลักษณะโมเลกุลบนผิวเซลล์ชนิด $CD4^+$ $CD8^+$ $CD25^+$ $CD62L^{dim}$ $MHC\text{-}II^{bright}$ หลังการกระตุ้นซ้ำด้วย CDV พบว่าเซลล์กลุ่มดังกล่าวมีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว จากข้อมูลเซลล์หน่วยความจำในสัตว์จะเห็นได้ว่าข้อมูลมีจำนวนจำกัดและยังมีความต้องการในการศึกษาอีกเป็นจำนวนมากในอนาคต

บทสรุป

เซลล์หน่วยความจำเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนสภาพของ effector cells ชนิดต่าง ๆ ทั้งจาก $CD4^+$, $CD8^+$ T cells และ B cells และมีหน้าที่ตามชนิดของเซลล์ที่เป็นต้นกำเนิด เซลล์หน่วยความจำมีอายุยืนยาวและพร้อมที่จะตอบสนองต่อแอนติเจนหากได้รับสัมผัสอีกครั้งอย่างรวดเร็ว ลักษณะเด่นของเซลล์หน่วยความจำโดยเฉพาะชนิด T cells จะเป็นเซลล์ที่ประกอบด้วยโมเลกุลบนผิวเซลล์ซึ่งมีลักษณะแตกต่างจาก naïve cells และแตกต่างกันระหว่างในมนุษย์และในสัตว์ หากแบ่งแยกตามลักษณะโมเลกุลจำเพาะบนผิวเซลล์แล้ว เซลล์หน่วยความจำสามารถจำแนกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ central memory T (T_{CM}) cells ซึ่งอาศัยอยู่บริเวณเนื้อเยื่อน้ำเหลือง และอีกประเภท คือ effector memory T (T_{EM}) cells ซึ่งมีความสามารถในการเคลื่อนที่ออกจากเนื้อเยื่อน้ำเหลืองไปยังบริเวณที่เกิดการติดเชื้อและทำหน้าที่แบบเดียวกับ effector T cells ชนิดต่าง ๆ

ข้อมูลในปัจจุบันระบุชนิดของเซลล์ในหน่วยความจำที่เป็นที่ยอมรับ ได้แก่ T_H1, T_H2, $CD8^+$ memory T cells, tissue-resident memory T (T_{RM}) cells และ memory B cells ส่วน T_H17, $FoxP3^+$ regulatory T cells (T_{reg}) และ follicular helper T cells (T_{FH}) นั้นยังไม่มีหลักฐานยืนยันที่แน่ชัดเกี่ยวกับลักษณะของเซลล์หน่วยความจำ ความรู้ที่ได้จากการศึกษาเซลล์หน่วยความจำทั้งจากอดีตและปัจจุบันสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาและผลิตนวัตกรรมเกี่ยวกับวัคซีน ตัวเสริมในวัคซีนและวิธีการรักษาโรค โดยเฉพาะการพัฒนาวัคซีนต่อต้านเซลล์มะเร็ง เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). *Cellular and Molecular Immunology* (7th ed.). Philadelphia: Elsevier.

Ahmed, R., Bevan, M. J., Reiner, S. L., & Fearon, D. T. (2009). The precursors of memory: models and controversies. *Nature Reviews Immunology, 9*(9), 662-668.

Ancelet, L. R., Aldwell, F. E., Rich, F. J., & Kirman, J. R. (2012). Oral vaccination with Lipid-Formulated BCG induces a long-lived, multifunctional $CD4^+$ T cell memory immune response. *PLoS ONE, 7*(9), e45888.

Baumgartner, C. K., Yagita, H., & Malherbe, L. P. (2012). A TCR affinity threshold regulates memory CD4 T cell differentiation following vaccination. *The Journal of Immunology,* 189(5), 2309-2317. doi: 10.4049/jimmunol.1200453

Bismarck, D., Schütze, N., Moore, P., Büttner, M., Alber, G., & Buttlar, H. v. (2012). Canine $CD4^+CD8$+ double positive T cells in peripheral blood have features of activated T cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology,* 149(3–4), 157-166. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.06.014

Bromley, S. K., Yan, S., Tomura, M., Kanagawa, O., & Luster, A. D. (2012). Recirculating memory t cells are a unique subset of $CD4^+$ T cells with a distinct phenotype and migratory pattern. *The Journal of Immunology.* doi: 10.4049/jimmunol.1202805

Casey, K. A., Fraser, K. A., Schenkel, J. M., Moran, A., Abt, M. C., Beura, L. K. (2012). Antigen-independent differentiation and maintenance of effector-like resident memory t cells in tissues. *The Journal of Immunology,* 188(10), 4866-4875. doi: 10.4049/jimmunol.1200402

Cho, B. K., Wang, C., Sugawa, S., Eisen, H. N., & Chen, J. (1999). Functional differences between memory and naive CD8 T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 96(6), 2976-2981.

Clark, R. A., Chong, B., Mirchandani, N., Brinster, N. K., Yamanaka, K., Dowgiert, R. K. (2006). The vast majority of CLA^+ T cells are resident in normal skin. *The Journal of Immunology,* 176(7), 4431-4439.

Demento, S. L., Cui, W., Criscione, J. M., Stern, E., Tulipan, J., Kaech, S. M. (2012). Role of sustained antigen release from nanoparticle vaccines in shaping the T cell memory phenotype. *Biomaterials,* 33(19), 4957-4964. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.03.041

Dutton, R., Bradley, L., & Swain, S. (1998). T cell memory. *Annual review of*

immunology, 16(1), 201-223.

Edwards, L., Haluszczak, C., & Kedl, R. (2012). Phenotype and function of protective, CD4-independent CD8 T cell memory. *Immunologic Research,* 1-11. doi: 10.1007/s12026-012-8356-9

Ely, K. H., Cookenham, T., Roberts, A. D., & Woodland, D. L. (2006). Memory T cell populations in the lung airways are maintained by continual recruitment. *The Journal of Immunology,* 176(1), 537-543.

Ertelt, J. M., Rowe, J. H., Johanns, T. M., Lai, J. C., McLachlan, J. B., & Way, S. S. (2009). Selective priming and expansion of antigen-specific Foxp3– $CD4^+$ T cells *during Listeria monocytogenes* infection. *The Journal of Immunology,* 182(5), 3032-3038.

Fazilleau, N., Mark, L., McHeyzer-Williams, L. J., & McHeyzer-Williams, M. G. (2009). Follicular helper T cells: lineage and location. *Immunity,* 30(3), 324-335.

Gebhardt, T., Mueller, S. N., Heath, W. R., & Carbone, F. R. (2013). Peripheral tissue surveillance and residency by memory T cells. *Trends in Immunology,* 34(1), 27-32. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2012.08.008

Gerner, W., Käser, T., & Saalmüller, A. (2009). Porcine T lymphocytes and NK cells – An update. *Developmental & Comparative Immunology,* 33(3), 310-320. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.dci.2008.06.003

Goldinger, S. M., Dummer, R., Baumgaertner, P., Mihic-Probst, D., Schwarz, K., Hammann-Haenni, A. (2012). Nano-particle vaccination combined with TLR-7 and -9 ligands triggers memory and effector $CD8^+$T-cell responses in melanoma patients. *European Journal of Immunology,* 42(11), 3049-3061. doi: 10.1002/eji.201142361

Grant, C. F. J., Lefevre, E. A., Carr, B. V., Prentice, H., Gubbins, S., Pollard, A. J. (2012). Assessment of T-dependent and T-independent immune responses in cattle using a B cell ELISPOT assay. *Veterinary Research,* 43(1), 68.

Hawke, S., Stevenson, P. G., Freeman, S., & Bangham, C. R. M. (1998). Long-term persistence of activated cytotoxic T lymphocytes after viral infection of the central nervous system. *The Journal of Experimental Medicine,* 187(10), 1575-1582.

Hendriks, J., Xiao, Y., & Borst, J. (2003). CD27 promotes survival of activated T cells and complements CD28 in generation and establishment of the effector T cell pool. *The Journal of Experimental Medicine,* 198(9), 1369-1380.

Hinrichs, C. S., Borman, Z. A., Gattinoni, L., Yu, Z., Burns, W. R., Huang, J. (2011). Human effector $CD8^+$ T cells derived from naive rather than memory subsets possess superior traits for adoptive immunotherapy. *Blood,* 117(3), 808-814. doi: 10.1182/blood-2010-05-286286

Jabbari, A., & Harty, J. T. (2006). Secondary memory $CD8^+$ T cells are more protective but slower to acquire a central–memory phenotype. *The Journal of Experimental Medicine,* 203(4), 919-932. doi: 10.1084/jem.20052237

Jiang, X., Clark, R. A., Liu, L., Wagers, A. J.,

Fuhlbrigge, R. C., & Kupper, T. S. (2012). Skin infection generates non-migratory memory CD8$^+$ TRM cells providing global skin immunity. *Nature,* 483(7388), 227-231.

Kallies, A., Xin, A., Belz, G. T., & Nutt, S. L. (2009). Blimp-1 transcription factor is required for the differentiation of effector CD8$^+$ T cells and memory responses. *Immunity,* 31(2), 283-295.

Kim, C., Jay, D. C., & Williams, M. A. (2012). Stability and function of secondary Th1 Memory cells are dependent on the nature of the secondary stimulus. *The Journal of Immunology,* 189(5), 2348-2355. doi: 10.4049/jimmunol.1200244

King, C., Tangye, S. G., & Mackay, C. R. (2008). T follicular helper (T_{FH}) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu. Rev. Immunol.,* 26, 741-766.

Ku, C. C., Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J., & Marrack, P. (2000). Control of homeostasis of CD8$^+$ memory T cells by opposing cytokines. *Science,* 288(5466), 675-678.

Li, G.-M., Chiu, C., Wrammert, J., McCausland, M., Andrews, S. F., Zheng, N.-Y. (2012). Pandemic H1N1 influenza vaccine induces a recall response in humans that favors broadly cross-reactive memory B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 109(23), 9047-9052. doi: 10.1073/pnas.1118979109

Mackay, L. K., Stock, A. T., Ma, J. Z., Jones, C. M., Kent, S. J., Mueller, S. N. (2012). Long-lived epithelial immunity by tissue-resident memory T (T_{RM}) cells in the absence of persisting local antigen presentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 109(18), 7037-7042. doi: 10.1073/pnas.1202288109

MacLeod, M. K. L., McKee, A. S., David, A., Wang, J., Mason, R., Kappler, J. W. (2011). Vaccine adjuvants aluminum and monophosphoryl lipid A provide distinct signals to generate protective cytotoxic memory CD8 T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 108(19), 7914-7919. doi: 10.1073/pnas.1104588108

Masopust, D., & Picker, L. J. (2012). Hidden memories: Frontline memory T cells and early pathogen interception. *The Journal of Immunology,* 188(12), 5811-5817. doi: 10.4049/jimmunol.1102695

Mulupuri, P., Zimmerman, J. J., Hermann, J., Johnson, C. R., Cano, J. P., Yu, W. (2008). Antigen-specific B-cell responses to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Journal of Virology,* 82(1), 358-370. doi: 10.1128/jvi.01023-07

Murphy, K. P., Janeway Jr., C. A., Travers, P., Walport, M., Mowat, A., & Weaver, C. T. (2012). *Janeway's immunobiology* (8th ed.). New York: Garland Science.

Pei, J., Briles, W. E., & Collisson, E. W. (2003). Memory T cells protect chicks from acute infectious bronchitis virus infection. *Virology,* 306(2), 376-384.

Pepper, M., & Jenkins, M. K. (2011). Origins of CD4$^+$ effector and central memory T cells. *Nature immunology,* 12(6), 467-471.

Pepper, M., Pagán, Antonio J., Igyártó, Botond Z., Taylor, Justin J., & Jenkins, Marc K. (2011).

Opposing signals from the Bcl6 transcription factor and the Interleukin-2 Receptor generate T helper 1 central and effector memory cells. *Immunity,* 35(4), 583-595. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.009

Prlic, M., Sacks, J. A., & Bevan, M. J. (2012). Dissociating markers of senescence and protective ability in memory T cells. *PLoS ONE,* 7(3), e32576.

Purwar, R., Campbell, J., Murphy, G., Richards, W. G., Clark, R. A., & Kupper, T. S. (2011). Resident Memory T cells (T_{RM}) are abundant in human lung: diversity, function, and antigen specificity. *PLoS ONE,* 6(1), e16245.

Rasheed, A.-U., Rahn, H.-P., Sallusto, F., Lipp, M., & Müller, G. (2006). Follicular B helper T cell activity is confined to $CXCR5^{hi}ICOS^{hi}$ CD4 T cells and is independent of CD57 expression. *European Journal of Immunology,* 36(7), 1892-1903. doi: 10.1002/eji.200636136

Sallusto, F., Lenig, D., Förster, R., Lipp, M., & Lanzavecchia, A. (1999). Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature,* 402, 34-38.

Shin, H., & Iwasaki, A. (2012). A vaccine strategy that protects against genital herpes by establishing local memory T cells. *Nature,* 491(7424), 463-467.

Sprent, J., & Surh, C. D. (2002). T cell memory. *Annual review of immunology,* 20(1), 551-579.

van Duikeren, S., Fransen, M. F., Redeker, A., Wieles, B., Platenburg, G., Krebber, W.-J. (2012). Vaccine-induced effector-memory $CD8^+$ T cell responses predict therapeutic efficacy against tumors. *The Journal of Immunology,* 189(7), 3397-3403. doi: 10.4049/jimmunol.1201540

Wakim, L. M., Woodward-Davis, A., & Bevan, M. J. (2010). Memory T cells persisting within the brain after local infection show functional adaptations to their tissue of residence. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 107(42), 17872-17879.

Whelan, A. O., Villarreal-Ramos, B., Vordermeier, H. M., & Hogarth, P. J. (2011). Development of an antibody to bovine IL-2 reveals multifunctional CD4 T_{EM} cells in cattle naturally infected with bovine tuberculosis. *PLoS ONE,* 6(12), e29194.

Yang, Q., Liang, Y., Ji, Q., Li, X., Xu, Q., Zhang, Y. (2012). Specific antigen vaccination modulates memory B cell activities. *Journal of Biological Chemistry.* doi: 10.1074/jbc.M112.377648

Zhou, X., Bailey-Bucktrout, S. L., Jeker, L. T., Penaranda, C., Martínez-Llordella, M., Ashby, M. (2009). Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nature immunology,* 10(9), 1000-1007.