総 説

マウスとヒトにおける resident memory T 細胞

渡 辺 玲

Resident memory T cells in mouse and human

Rei WATANABE

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

(Accepted October 3, 2016)

summary

Recent researches are revealing the importance of a new subset of memory T cells called resident memory T cells (T_{RM}). Once they enter the tissues according to their tissue-homing receptors, TRMs do not go back to circulation and stay in the same tissues for a long time. These T cells are defined as expressing CD69 and/or CD103, and are known to show strong effector functions. It is considered that T_{RM} s have an important role against infection in barrier tissues such as GI tract, skin, respiratory system and reproductive tract. Furthermore, recent reports indicate their roles in organ-specific chronic inflammatory disorders, autoimmune disorders and tumor immunology even in non-barrier tissues such as central nerve system, lymphatic tissue, liver, kidney, pancreas and joint. Here in this session, the author organized what have been known about T_{RM} both in mouse and human, including the development, functional activities and relation of T_{RM} to disease manifestation, for the detailed understanding of this fraction.

Key words——resident memory T cells; barrier tissues; non-barrier tissues

抄 録

生体内の memory T 細胞分画に関して、近年一旦組織に移行した後循環に戻らずその組織に留まり続ける resident memory T 細胞 (T_{RM}) の存在が明らかになり、研究が活発に進められている。 T_{RM} は細胞表面に CD69, CD103 を発現し強いエフェクター機能を有する分画としての報告が多く、消化管、皮膚、呼吸器、生殖器上皮などバリア組織における異物侵入防御に働く他、脳神経系、腺組織、リンパ組織、肝臓、腎臓、膵臓、関節といった非バリア組織においても主にマウスモデルでその存在が報告され、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患などにおける病態発現との関与も強く考えられるようになった。腫瘍免疫における役割も報告されつつある。本稿では resident memory T 細胞に関する現在までの知見をマウスとヒトの報告に分け、その構築、分布、疾患との関わりについて整理した。この T 細胞分画の機能に関する理解を深める足がかりとしたい。

はじめに

Memory T 細胞は生体の免疫システムが抗原と遭遇することで産生され、同一抗原への再曝露時に速やかな応答を取るよう備えている。Memory T 細胞に関して、四半世紀前にヒト血液中のリンパ球から二分画が報告された。一つは central memory T 細胞 (T_{CM}) と名付けられたリンパ組織中に優位とされる分画であり、もう一分画はリンパ組織以外に多く見られ effector memory T 細胞 (T_{EM}) と名付けられた¹⁾。 T_{CM} はケモカイン受容体 CCR7 と接着分子 L-セレクトリン (CD62L) を発現し、これらの発現に

よりリンパ節や血中へ容易に移行するとされる。一方で T_{EM} は、CCR7, CD62L の発現レベルが低く、その発現する受容体に応じた組織向性を有する。例えば、E-セレクトリンのリガンドである Cutaneous Lymphocyte Antigen (CLA) を発現する T 細胞は皮膚へ移行しやすく²⁾、インテグリン $\alpha\beta 7$ を発現する細胞は腸管向性を有する³⁾。さらにこの 10 年以内に、resident memory T 細胞 (T_{RM}) と名付けられた新しい memory T 細胞分画に関する報告が増えている。 T_{RM} は一旦組織に移行した後、循環に戻ることなくその組織に長く留まり続ける分画である。主に腸管、肺、生殖器、皮膚など常に外来異物に晒される上皮組織で確認されている^{4,5)}。 T_{RM} は循環中から他の T 細胞の遊走がない状態でも、その存在す

る組織に応じた特定の抗原に対して免疫応答を起こすことができ^{6,7)}, front line barrier としての機能を有することが推察されるが, 他にも脳神経系, 腎臓, 脾臓など, 本来病原体の存在しない組織での存在も報告されている.

本稿では, T_{RM} に共通した特徴, 組織に応じた T_{RM} の特徴についてマウスとヒトに分け今までの知見を整理し, 感染症や炎症性疾患におけるその役割についての考察をまとめる.

T_{RM} の分化

末梢組織が抗原に晒されると, まず樹状細胞が抗原の断片を所属リンパ節へ運び naïve T 細胞に提示する. 抗原を認識した T 細胞は活性化され, 10000 倍以上に増殖すると考えられている^{8,9)}. 一方で, この増殖した単一の T 細胞集団は, 組織向性マーカーの観点からは多様性を有することになる. 一部は CCR7, CD62L を発現したままリンパ節や血中を循環する性格を保ち, T_{CM} 分画になる. また残りの T 細胞は組織特異的マーカーを発現し, それに応じた組織向性を獲得する. 抗原提示が行われたリンパ節の解剖学的な位置により T 細胞が発現する組織向性マーカーが決定される傾向があり, 例えば皮膚所属リンパ節で活性化された T 細胞は CLA, CCR4, CCR8, CCR10 などの皮膚向性マーカーを発現し, 腸管所属リンパ節で抗原提示を受けた T 細胞は $\alpha 4\beta 7$, CCR9 といった腸管向性マーカーを発現する¹⁰⁻¹⁵⁾. これら組織向性マーカーを獲得した T 細胞は組織に移行し, 組織から抗原が除かれた後も長期間に渡りその組織の保護に役立つ. 同一の naïve T 細胞から T_{RM} と T_{CM} を含む循環 T 細胞の両方が産生され, さらに T_{CM} の一部が組織向性マーカーを発現することも報告されている¹⁶⁾.

T_{RM} の特徴

報告されている T_{RM} の特徴で共通するものとして, CD69 と αE インテグリン (CD103) の発現が挙げられる.

CD69 は糖鎖結合タンパクであり, 元来, T 細胞の短期活性化マーカーとみなされてきた¹⁷⁾. しかし, CD69 陽性 T 細胞が T_{RM} の存在する組織で広く報告されているにも関わらず^{4,6,7,18-21)}, これらの T 細胞のほとんどが抗原による活性化を受けてから長期間経過しており, 近年では CD69 が組織に保持される際のマーカーとみなされるようになった.

CD69 が T_{RM} のマーカーとみなせる理由の一つとして sphingosine 1 phosphate 受容体 (S1P1) 発現を制御することが挙げられる²²⁾. S1P1 を発現する T 細胞は, 組織, リンパ節, 血中の S1P 濃度勾配に従い組織からリンパ節, 血中へと移行できると考えられている^{23,24)} が, CD69 発現により細胞表面への S1P1 発現が抑制されると, 細胞は S1P の濃度勾配を感知することができず, 結果的に CD69 陽性 T 細胞が組織から循環に移行せず組織内に留まり続けると解釈することができる²⁵⁾.

CD103 は上皮細胞に発現する接着因子である E-カドヘリンのリガンドとして知られ²⁶⁾, T_{RM} が CD103 と E-カドヘリンの相互作用により上皮細胞に結合していることが推察されるが, 例えば, CD103 陽性 T_{RM} や CD103 陽性樹状細胞が表皮のみでなく真皮内にも存在し, E-カドヘリン発現が胎生時にしかみられないマウス中枢神経系にも CD103 陽性 T_{RM} が存在することなどから²⁷⁾, T_{RM} が組織に留まる際に上皮細胞と結合している必要がないことも分かる. また, マウスモデルにおいて, 腸管, 二次リンパ組織, 肝臓などに CD103 を発現しない T_{RM} 分画が存在し²⁸⁻³⁰⁾, ヒト皮膚においても CD103 陰性 T_{RM} 分画が報告されている³¹⁾. 今までの知見を総すると CD103 発現は主として上皮組織の T_{RM} に見られるものと推察できるが, 確実な見解はない.

これら CD69, CD103 の詳細な T_{RM} における機能は明らかにされているとは言い難く, 今後の検討が待たれる分野である.

マウスとヒトの皮膚 T_{RM}

様々なマウスの実験系を介して, マウスにおいては腸管, 皮膚, 脳神経系, 肺, 生殖器などを始めとした多くの臓器 (表 1) に T_{RM} が存在することが報告されている^{21,32)}. 一方で, ヒトの組織においては, 検体採取や実験系の組み立てが困難であり, 報告がほとんどなされていないのが現状である.

皮膚 T_{RM} は感染症マウスモデルにおいての検討が進んでいる. HSV や vaccinia virus (VACV) 感染モデルにおいて, 経皮感染により皮膚 CD8 T_{RM} が有効に構築される他, 感染部位から離れた皮膚や肺などの遠隔組織での T_{RM} 構築も誘導されることが示された^{33,34)}. また, 同様に HSV 感染モデルにおいて, CD8 T 細胞と CD4 T 細胞で HSV 特異的 T_{RM} の皮膚における分布や動態が異なることも報告されている³⁵⁾. 従来より T 細胞受容体として $V\gamma 3V\delta 1$ を有す

表1 マウスにおける T_{RM} とヒトで推測される T_{RM} 関連疾患

		報告された発現型	疾患モデル	ヒトで推測される疾患
バリア組織	皮膚	CD4/8 CD69+CD103+/-	HSV, VACV	HSV, CTCL, 乾癬, 固定薬疹
	消化管	CD4/8 CD69+CD103+/-	LCMV, リステリア	Crohn 病, 潰瘍性大腸炎
	肺	CD4/8 CD69+CD103+/-	インフルエンザ	インフルエンザ, 気管支喘息, 間質性肺炎
	生殖器上皮	CD4/8 CD69+CD103+/-	HSV, HPV	HPV
	唾液腺	CD8 CD69+CD103+	LCMV, VSV	シェーグレン症候群
非バリア組織	脳	CD8 CD69+CD103+	VSV	多発性硬化症, 統合失調症
	脾臓	CD8 CD69+CD103+/-	糖尿病	I 型糖尿病
	腎臓	CD8 CD69+CD103+/-	ループス腎炎	ループス腎炎, 移植拒絶
	滑液包	CD4/8 CD69+	付着部炎	慢性関節リウマチ, 強直性脊椎炎
	肝臓	CD8 CD69+	マラリア	ウイルス性肝炎
	胸腺	CD8 CD69+CD103+/-	LCMV, VACV	?
	リンパ節・脾臓	CD8 CD69+CD103-	LCMV, VACV	?

る $\gamma\delta T$ 細胞がマウス表皮内に存在することが知られていたが (dendritic epidermal T cells; DETCs)^{36, 37)} この分画は胎生期より構成され, 免疫応答により新たに構成される T 細胞分画とは異なる位置づけにある。ヒトにおいて DETC 相当する分画は報告されていない。

ヒト皮膚 T_{RM} は, ヒト T_{RM} においては最も解析が進んでいると言える。最初に皮膚 T 細胞の実際の動態を解析した研究は, 皮膚 T 細胞リンパ腫 (cutaneous T-cell lymphoma; CTCL) における $\alpha CD52$ 抗体治療を通じたものであった。 $\alpha CD52$ 抗体は循環中の T 細胞のみを除去し, 組織内の T 細胞を除去することはできない。この抗体の投与を受けた CTCL 症例では, 皮膚から CCR7 陽性 CD62L 陽性 T 細胞が消失し, CD69 陽性 CD103 陽性 T 細胞, CD69 陽性 CD103 陰性 T 細胞が皮膚に残ることが確認された。この結果から, CCR7 陽性 CD62L 陽性 T 細胞がマウスでの T_{CM} と同様の動態をとる細胞であり皮膚から循環中に移行して $\alpha CD52$ 抗体により除去されること, CD69 陽性 CD103 陽性 T 細胞, CD69 陽性 CD103 陰性 T 細胞が皮膚から循環中に戻ることなく皮膚に留まり続ける T_{RM} に相当する細胞であることが判明した³⁸⁾。このように実際の動態をヒトにおいて示した研究はほとんどないものの, 様々な皮膚疾患で皮膚 T 細胞の解析を行った報告が存在し, それらを総合することでヒト皮膚 T_{RM} について考察することがかなう。例えば, CTCL において, セザリ-症候群に代表される血中に悪性 T 細胞が出現する CTCL では悪性 T 細胞が T_{CM} の表現型を有し, 境界明瞭な紅斑, 局面を形成する古典的な菌状息肉症では悪性 T 細胞が T_{RM} の表現型を有すること³⁹⁾ が報告され, 図 1 に示すように, 同一の皮

膚疾患概念における複数の臨床像が, T_{RM}/T_{CM} といった T 細胞の表現型の相違から説明できる可能性も考えられる。また同一部位に境界明瞭な紅斑の出現を繰り返す, あるいは継続する尋常性乾癬においては, 表皮内に CD103 陽性 CD8 T 細胞が多数存在し, 皮疹が軽快した乾癬元病変部において IL-17 産生 CD8 T 細胞と IL-22 産生 CD4 T 細胞が確認されている⁴⁰⁾。尋常性白斑や他の湿疹病変にも T_{RM} が発症に関与することが示唆されている⁷⁾。この他にも感作成立した薬剤の再投与により同一部位に境界明瞭な紅斑や色素斑を形成する固定薬疹では, 健常皮膚と比較して CD8 T 細胞が病変部に多く存在し, その CD69 発現が高まっていること⁴¹⁾。再発性外陰部ヘルペス症例において, 病変収束後も長期に渡り CD8 T 細胞が表皮真皮境界部に留まり続け⁴²⁾。CD4 T 細胞は主に真皮に残存すること⁴³⁾ などが報告されており, これらはヒトの炎症性疾患や感染症での皮膚免疫反応において T_{RM} が病態に大きく関わることを間接的に示しているといえる。

図 2 では, マウスとヒトで報告されている皮膚 T_{RM} の種類を示したが, マウスとヒトで 1 対 1 に対応しないことが伺える。従ってマウスでの知見を一律にヒトに適用することは難しく, 今後マウスとヒトの共通点, 相違点に関して詳細な検討が必要であろう。

マウスとヒトの消化管 T_{RM}

マウス消化管 T_{RM} に関しては複数の報告がある。腸管 T 細胞は腸炎モデルなどで詳細に検討されており, CD103 欠損マウスでは反応が減弱することから炎症の機序に T_{RM} が関与することが考えられてきた。しかし, 二次リンパ組織が豊富にある消化管

セザリー症候群

播種状紅斑
丘疹型薬疹

膿疱性乾癬

びまん性紅斑... T_{CM} ?

菌状息肉症

固定薬疹

尋常性乾癬

境界明瞭な紅斑... T_{RM} ?

CTCL

薬疹

乾癬

図1 皮膚疾患の臨床像と皮膚T細胞の表現型の対応

CTCL (左), 薬疹 (中央右), 乾癬 (右) において, CTCL で示されたように (dot plots) 上段のびまん性紅斑を呈する場合は T_{CM} の関与が考えられ, 下段の境界明瞭な紅斑を呈する場合は T_{RM} の関与が考えられる。

マウス皮膚

ヒト皮膚

図2 マウスとヒトの皮膚で報告されている皮膚 T_{RM} の表現型の相違

? を付した細胞は, 各々マウスあるいはヒトにおいて存在が報告されていない。ヒトにおいて T_{RM} に多様性があることが伺え, マウスでの知見をヒトにそのまま適応することはできない。

において, 消化管 T_{RM} と二次リンパ組織中 T 細胞を厳密に区別する検討は近年まで行われてこなかった。 T_{RM} に着目した検討に感染症モデルが挙げられ, lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV), リステ

リアなどの病原体曝露後に腸管上皮内に長期生存する T 細胞が誘導され^{19, 44)}, CD69, CD103 を発現すること, これらの T 細胞が TGF β により維持されることなどが示されている⁴⁴⁾。ヒトにおいては大腸,

小腸ともに T_{RM} が存在することが報告されており、炎症性腸疾患においては正常部と病変部の境界が明瞭な Crohn 病が T_{RM} の関与する疾患と推察することができる一方で、潰瘍性大腸炎ではより境界不明瞭な病変を形成する⁴⁵⁾ など、疾患の表現型と T_{RM} の関与の解明が待たれる。

マウスとヒトの呼吸器 T_{RM}

マウスにおいては、インフルエンザ感染後の肺に CD69 陽性 CD8 T 細胞が長期間残存することが報告されている¹⁸⁾。当初はこの CD69 陽性細胞は活性化された T 細胞と考えられていたが、実際には肺に存在する T_{RM} を反映しているとみなすことが出来るだろう。経鼻的にインフルエンザに感染したマウスでは肺に T_{RM} が誘導され、一方腹腔から感染した場合は脾臓にインフルエンザ特異的 T_{EM} が構成されるにも関わらず肺 T_{RM} が誘導されないこと、さらに経鼻免疫されたマウスが致死的なインフルエンザ感染に耐えうること⁴⁶⁾ が報告されている。これは、マウス皮膚において、ウイルス侵入部位でのウイルス増幅が T_{CM} によってではなく T_{RM} によって有効に抑制されることも合致し、感染経路となる組織の T_{RM} が病原体再侵入の抑制に重要な役割を有することが伺える⁶⁾。

ヒトにおいても肺に T_{RM} が存在することが報告されており⁴⁷⁾、感染症、喘息、間質性肺炎などでの関与が示唆される。気管支肺泡洗浄液中には特定の肺疾患において T 細胞が検出され、また肺から単離された CD4 T 細胞、CD8 T 細胞に CD69 発現がみられ、これらの細胞が IFN γ や TNF α を産生することが報告されている⁴⁷⁾。この報告からは肺には血液中 T 細胞数と匹敵する数百億の T_{RM} が存在することが推測されている。さらに、ヒト肺における CD103 陽性 CD8 T 細胞がインフルエンザ特異的反応を示すことも報告されている⁴⁸⁾。ただし他臓器と同様これらの報告は観察結果に過ぎないのが現状でもある。

マウスとヒトの生殖器上皮 T_{RM}

生殖器上皮は性感染症の侵入経路となるため感染制御の観点からマウスモデルにおいて比較的多くの報告がなされている。マウス膣に HSV 感染を起こすと、まず CD4 T 細胞が局所組織に到達し、サイトカイン、ケモカインを介して CD8 T 細胞の遊走を助けることが報告されている⁴⁹⁾。また、局所のケ

モカイン濃度勾配によって HSV 特異的 CD4 T_{RM} が局所に維持される機構が明らかにされ、他組織の T_{RM} の維持にも同様の機構が関与する可能性が考えられる⁵⁰⁾。Human papilloma virus (HPV) をマウス経膣的に感染させることで膣粘膜に CD8 T_{RM} を誘導できること、膣粘膜に HSV を塗布するのみで膣上皮に T_{RM} を誘導できることが示されており^{51, 52)}、これらの報告はワクチン開発の観点から非常に有用な結果と言える。

ヒトにおいては、子宮頸部組織で子宮頸がんワクチンにより T_{RM} が誘導され HPV 再感染に対し抵抗性に機能することが分かっている⁵³⁾。

バリア組織以外の T_{RM}

上述のように、 T_{RM} が外界とのバリアとして機能する皮膚、消化管、呼吸器、生殖器上皮などに存在することは非常に理にかなっているが、一方で T_{RM} が脳神経系、肝臓、腎臓、関節といった非バリア組織にも存在することが報告されつつあり、こういった非バリア組織の T_{RM} はその分布や動態から、致命的な重症感染症における役割のほか、臓器特異的な慢性炎症性疾患への関与が強く考えられる。

感染症に関しては、マウスにおいてマラリア感染後の肝臓に T_{RM} が残存することが報告されている⁵⁴⁾。ヒト肝臓においても肝炎ウイルス感染の際の肝臓浸潤 T 細胞の一部が T_{RM} となることが推察されている⁵⁵⁾。また、vesicular stomatitis virus (VSV) に経鼻的感染させたマウスでは脳内に CD103 陽性 T_{RM} が形成され強いエフェクター機能を呈することが報告されている⁵⁶⁾。一方でヒトにおいては同様に感染症後に脳内 T_{RM} が構築されるかどうかは分かっておらず、また T_{RM} の中枢神経系の疾患における役割も判明していないが、多発性硬化症や統合失調症において脳 T_{RM} が疾患発現に関与する可能性が論じられている^{57, 58)}。

自己免疫疾患の組織障害への T_{RM} の関与も注目される分野である。例えばループス腎炎においては、長期間の寛解を経た再燃や増悪であっても同一クローンの T 細胞の増幅活性化がみられることがマウスモデルで報告されており⁵⁹⁾、腎臓 T_{RM} が存在しループス腎炎の病態に関わることが示唆される。また、強直性脊髄炎のような脊髄関節炎において付着部炎を生じることがあるが、マウスにおいて腱付着部に Th17 T_{RM} が存在し付着部炎の増悪に関与することが示されている⁶⁰⁾。ヒトでは、慢性関節リウマ

チにおける滑液包 T 細胞の CD69 発現と病勢の関与が 1990 年代から報告されている⁶¹⁻⁶³。CD69 を T_{RM} マーカーとみなしてこれらの論文を見直すと、慢性関節リウマチにおいて滑液包 T_{RM} が疾患発現に関与することが強く示唆されるが、詳細な病因との検討は進められていない。他にも、膵臓ランゲルハンス島 β 細胞拒絶による糖尿病マウスモデルにおいて、浸潤 CD8 T 細胞が CD103 を発現し、膵臓に留まり続けることが報告されており⁶⁴、ヒトにおける I 型糖尿病でも同様に T_{RM} が β 細胞を攻撃する可能性が考えられる。臓器移植における拒絶反応において拒絶臓器への浸潤 T 細胞が T_{RM} の表現型を有すること⁶⁵ も報告されている。

さらに、悪性腫瘍浸潤 T 細胞 (tumor-infiltrating lymphocytes; TILs) が CD69, CD103 発現など T_{RM} の表現型を有する場合が多く、TIL の存在が悪性腫瘍の予後や抗 PD-1 抗体治療への反応性と関連することが報告されている^{66, 67}。他、TIL の T_{RM} マーカー発現と予後との関連も示されている^{68, 69}。広く異物への応答と考えれば感染症防御と腫瘍免疫とともに局所 T_{RM} が役割を有することは極めて自然な流れであり、急速に解明が進められることが期待される。

おわりに

上述のように、マウスにおいてもヒトにおいても T_{RM} がバリア組織における異物侵入防御に働くのみならず、非バリア組織にも分布し、組織特異的に致死感染の防御に寄与する他に慢性炎症性疾患における臓器障害、腫瘍免疫とも密接な関係があることが伺われる。詳細な機序の解明が疾患への理解を深めるとともに新規治療開発へもつながる可能性があり、期待の大きい領域である。

文 献

- 1) Sallusto, F., et al.: Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*. **401**: 708–712, 1999.
- 2) Fuhlbrigge, R.C., et al.: Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature*. **389**: 978–981, 1997.
- 3) Abitorabi, M.A., et al.: Differential expression of homing molecules on recirculating lymphocytes from sheep gut, peripheral, and lung lymph. *J Immunol*. **156**: 3111–3117, 1996.
- 4) Mackay, L.K., et al.: The developmental pathway for CD103(+)CD8+ tissue-resident memory T cells of skin. *Nat Immunol*. **14**: 1294–1301, 2013.
- 5) Wakim, L.M., et al.: Cutting edge: local recall responses by memory T cells newly recruited to peripheral nonlymphoid tissues. *J Immunol*. **181**: 5837–5841, 2008.
- 6) Jiang, X., et al.: Skin infection generates non-migratory memory CD8+ T(RM) cells providing global skin immunity. *Nature*. **483**: 227–231, 2012.
- 7) Clark, R.A.: Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. **7**: 269rv1, 2015.
- 8) Tubo, N.J., et al.: Single naive CD4+ T cells from a diverse repertoire produce different effector cell types during infection. *Cell*. **153**: 785–796, 2013.
- 9) von Andrian, U.H., Mackay, C.R.: T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med*. **343**: 1020–1034, 2000.
- 10) Liu, L., et al.: Dynamic programming of CD8+ T cell trafficking after live viral immunization. *Immunity*. **25**: 511–520, 2006.
- 11) Campbell, D.J., Butcher, E.C.: Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues. *J Exp Med*. **195**: 135–141, 2002.
- 12) Campbell, J.J., et al.: The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature*. **400**: 776–780, 1999.
- 13) Campbell, J.J., et al.: Cutting edge: developmental switches in chemokine responses during T cell maturation. *J Immunol*. **163**: 2353–2357, 1999.
- 14) Homey, B., et al.: CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med*. **8**: 157–165, 2002.
- 15) Berg, E.L., et al.: The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1. *J Exp Med*. **174**: 1461–1466, 1991.
- 16) Sheridan, B.S., Lefrancois, L.: Regional and mucosal memory T cells. *Nat Immunol*. **12**: 485–491, 2011.
- 17) Shiow, L.R., et al.: CD69 acts downstream of interferon-α/β to inhibit S1P1 and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nature*. **440**: 540–544, 2006.
- 18) Hogan, R.J., et al.: Activated antigen-specific CD8+ T cells persist in the lungs following recovery from respiratory virus infections. *J Immunol*. **166**: 1813–1822, 2001.

- 19) Sheridan, B.S., et al.: Oral infection drives a distinct population of intestinal resident memory CD8(+) T cells with enhanced protective function. *Immunity*. **40**: 747–757, 2014.
- 20) Beura, L.K., Masopust, D.: SnapShot: resident memory T cells. *Cell*. **157**: 1488–1488 e1, 2014.
- 21) Mueller, S.N., Mackay, L.K.: Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol*. **16**: 79–89, 2016.
- 22) Mackay, L.K., et al.: Cutting edge: CD69 interference with sphingosine-1-phosphate receptor function regulates peripheral T cell retention. *J Immunol*. **194**: 2059–2063, 2015.
- 23) Skon, C.N., et al.: Transcriptional downregulation of S1pr1 is required for the establishment of resident memory CD8+ T cells. *Nat Immunol*. **14**: 1285–1293, 2013.
- 24) Cyster, J.G., Schwab, S.R.: Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Annu Rev Immunol*. **30**: 69–94, 2012.
- 25) Turner, D.L., Farber, D.L.: Mucosal resident memory CD4 T cells in protection and immunopathology. *Front Immunol*. **5**: 331, 2014.
- 26) Hadley, G.A., Higgins, J.M.: Integrin alphaEbeta7: molecular features and functional significance in the immune system. *Adv Exp Med Biol*. **819**: 97–110, 2014.
- 27) Shimamura, K., Takeichi, M.: Local and transient expression of E-cadherin involved in mouse embryonic brain morphogenesis. *Development*. **116**: 1011–1019, 1992.
- 28) Bergsbaken, T., Bevan, M.J.: Proinflammatory microenvironments within the intestine regulate the differentiation of tissue-resident CD8(+) T cells responding to infection. *Nat Immunol*. **16**: 406–414, 2015.
- 29) Schenkel, J.M., et al.: Cutting edge: resident memory CD8 T cells occupy frontline niches in secondary lymphoid organs. *J Immunol*. **192**: 2961–2964, 2014.
- 30) Anderson, K.G., et al.: Cutting edge: intravascular staining redefines lung CD8 T cell responses. *J Immunol*. **189**: 2702–2706, 2012.
- 31) Watanabe, R., et al.: Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*. **7**: 279ra39, 2015.
- 32) Park, C.O., Kupper, T.S.: The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nat Med*. **21**: 688–697, 2015.
- 33) Gebhardt, T., et al.: Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat Immunol*. **10**: 524–530, 2009.
- 34) Liu, L., et al.: Epidermal injury and infection during poxvirus immunization is crucial for the generation of highly protective T cell-mediated immunity. *Nat Med*. **16**: 224–227, 2010.
- 35) Gebhardt, T., et al.: Different patterns of peripheral migration by memory CD4+ and CD8+ T cells. *Nature*. **477**: 216–219, 2011.
- 36) Jameson, J., Havran, W.L.: Skin gammadelta T-cell functions in homeostasis and wound healing. *Immunol Rev*. **215**: 114–122, 2007.
- 37) Ramirez, K., et al.: All hands on DE(T)C: Epithelial-resident gammadelta T cells respond to tissue injury. *Cell Immunol*. **296**: 57–61, 2015.
- 38) Clark, R.A., et al.: Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med*. **4**: 117ra7, 2012.
- 39) Watanabe, R., et al.: Alemtuzumab therapy for leukemic cutaneous T-cell lymphoma: diffuse erythema as a positive predictor of complete remission. *JAMA Dermatol*. **150**: 776–779, 2014.
- 40) Cheuk, S., et al.: Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol*. **192**: 3111–3120, 2014.
- 41) Mizukawa, Y., et al.: Direct evidence for interferon-gamma production by effector-memory-type intraepidermal T cells residing at an effector site of immunopathology in fixed drug eruption. *Am J Pathol*. **161**: 1337–1347, 2002.
- 42) Zhu, J., et al.: Virus-specific CD8+ T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation. *J Exp Med*. **204**: 595–603, 2007.
- 43) Zhu, J., et al.: Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition. *Nat Med*. **15**: 886–892, 2009.
- 44) Masopust, D., et al.: Dynamic T cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium. *J Exp Med*. **207**: 553–564, 2010.
- 45) Kleinschek, M.A., et al.: Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation. *J Exp Med*. **206**: 525–534, 2009.
- 46) Wu, T., et al.: Lung-resident memory CD8 T cells, (TRM) are indispensable for optimal cross-protec-

- tion against pulmonary virus infection. *J Leukoc Biol.* **95**: 215–224, 2014.
- 47) Purwar, R., et al.: Resident memory T cells (T(RM)) are abundant in human lung: diversity, function, and antigen specificity. *PLoS One.* **6**: e16245, 2011.
- 48) Piet, B., et al.: CD8(+) T cells with an intraepithelial phenotype upregulate cytotoxic function upon influenza infection in human lung. *J Clin Invest.* **121**: 2254–2263, 2011.
- 49) Nakanishi, Y., et al.: CD8(+) T lymphocyte mobilization to virus-infected tissue requires CD4(+) T-cell help. *Nature.* **462**: 510–513, 2009.
- 50) Iijima, N., Iwasaki, A.: T cell memory. A local macrophage chemokine network sustains protective tissue-resident memory CD4 T cells. *Science.* **346**: 93–98, 2014.
- 51) Cuburu, N., et al.: Intravaginal immunization with HPV vectors induces tissue-resident CD8+ T cell responses. *J Clin Invest.* **122**: 4606–4620, 2012.
- 52) Cuburu, N., et al.: Topical herpes simplex virus 2 (HSV-2) vaccination with human papillomavirus vectors expressing gB/gD ectodomains induces genital-tissue-resident memory CD8+ T cells and reduces genital disease and viral shedding after HSV-2 challenge. *J Virol.* **89**: 83–96, 2015.
- 53) Maldonado, L., et al.: Intramuscular therapeutic vaccination targeting HPV16 induces T cell responses that localize in mucosal lesions. *Sci Transl Med.* **6**: 221ra13, 2014.
- 54) Tse, S.W., et al.: Unique transcriptional profile of liver-resident memory CD8+ T cells induced by immunization with malaria sporozoites. *Genes Immun.* **14**: 302–309, 2013.
- 55) Yanagisawa, K., et al.: Ex vivo analysis of resident hepatic pro-inflammatory CD1d-reactive T cells and hepatocyte surface CD1d expression in hepatitis C. *J Viral Hepat.* **20**: 556–565, 2013.
- 56) Wakim, L.M., et al.: The molecular signature of tissue resident memory CD8 T cells isolated from the brain. *J Immunol.* **189**: 3462–3471, 2012.
- 57) Sasaki, K., et al.: Relapsing-remitting central nervous system autoimmunity mediated by GFAP-specific CD8 T cells. *J Immunol.* **192**: 3029–3042, 2014.
- 58) Debnath, M., Berk, M.: Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: mechanisms and implications. *Schizophr Bull.* **40**: 1412–1421, 2014.
- 59) Zhou, G., et al.: Identification of systemically expanded activated T cell clones in MRL/lpr and NZB/W F1 lupus model mice. *Clin Exp Immunol.* **136**: 448–455, 2004.
- 60) Sherlock, J.P., et al.: IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4–CD8– enthesal resident T cells. *Nat Med.* **18**: 1069–1076, 2012.
- 61) Afeltra, A., et al.: Expression of CD69 antigen on synovial fluid T cells in patients with rheumatoid arthritis and other chronic synovitis. *Ann Rheum Dis.* **52**: 457–460, 1993.
- 62) Iannone, F., et al.: CD69 on synovial T cells in rheumatoid arthritis correlates with disease activity. *Br J Rheumatol.* **35**: 397, 1996.
- 63) Kohem, C.L., et al.: Enrichment of differentiated CD45RBdim, CD27– memory T cells in the peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **39**: 844–854, 1996.
- 64) Feng, Y., et al.: CD103 expression is required for destruction of pancreatic islet allografts by CD8(+) T cells. *J Exp Med.* **196**: 877–886, 2002.
- 65) Wang, D., et al.: Regulation of CD103 expression by CD8+ T cells responding to renal allografts. *J Immunol.* **172**: 214–221, 2004.
- 66) Rao, U.N., et al.: Presence of tumor-infiltrating lymphocytes and a dominant nodule within primary melanoma are prognostic factors for relapse-free survival of patients with thick (t4) primary melanoma: pathologic analysis of the e1690 and e1694 intergroup trials. *Am J Clin Pathol.* **133**: 646–653, 2010.
- 67) Tumeh, P.C., et al.: PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* **515**: 568–571, 2014.
- 68) Webb, J.R., et al.: Tumor-infiltrating lymphocytes expressing the tissue resident memory marker CD103 are associated with increased survival in high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* **20**: 434–444, 2014.
- 69) Djenidi, F., et al.: CD8+CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory T cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients. *J Immunol.* **194**: 3475–3486, 2015.