Does immunologic memory require chronic exposure to antigens?

记忆性 T 细胞形成与维持是否依赖于抗原刺激的相关研究进展

任甲子, 李斌*

中国科学院上海巴斯德研究所, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 上海 200031

* 联系人, E-mail: binli@sibs.ac.cn

2016-07-18 收稿, 2016-08-31 修回, 2016-09-01 接受, 2016-09-21 网络版发表

国家自然科学基金(81330072, 31525008)资助

摘要 长期免疫记忆维持是否需要持续性抗原刺激一直是颇有争议的话题, 探究该问题本质在于需要阐明记忆性免疫细胞究竟是对抗原产生真正记忆, 或记忆性免疫细胞产生及维持只是机体对持续性抗原刺激免疫反应的结果. 解决这一争论将给临床疫苗应用提供理论指导, 为创新疫苗设计提供思路, 也会启发我们开发新的针对自身免疫及肿瘤等人类重大疾病的免疫治疗.

关键词 免疫记忆, 抗原刺激, T 细胞

1 免疫记忆与免疫记忆细胞

免疫记忆是适应性免疫的重要特征, 即机体再次遇到初次致敏的抗原时, 会呈现增强的二次应答反应. 所谓增强, 从宏观的角度看是应答速度与强度的提升, 从微观的角度看是抗原特异性免疫记忆细胞数量的增多和活化阈值的降低. 机体免疫系统的免疫记忆由记忆性淋巴细胞承担, 因此免疫记忆的关键是记忆性淋巴细胞的形成和维持.

免疫记忆是研发疫苗的生物学基础. 疫苗的发现及其应用很大程度上减少了由于重大传染病爆发引起的人类死亡, 是人类医学研究历史上里程碑式的发明, 最为人所熟知的例子就是牛痘接种最终导致天花这种传染病的控制及灭绝. 据统计, 在清除了初次接触的抗原后, 机体对脊髓灰质炎病毒、天花病毒、麻疹病毒和黄热病病毒的保护性免疫持续时间可分别达40, 60, 65, 75年. 其中诱导的保护性免疫记忆反应既有记忆性B淋巴细胞介导的体液免疫反应, 又

有记忆性T淋巴细胞介导的细胞免疫反应.

根据CD4和CD8分子的表达差异, 可以将记忆性T细胞分为记忆性CD4⁺和CD8⁺ T细胞亚群. 根据表面分子表型特征、归巢特性及功能可以将记忆性T细胞分为中央型记忆细胞(central memory cells, T_{CM})和效应型记忆细胞(effector memory cells, T_{EM})^[1,2]. 近年来, 研究者们又发现了一群特殊的记忆性T细胞, 称为组织原位记忆细胞(tissue-resident memory cells, T_{RM})^[3]. T_{CM}主要位于外周淋巴器官, 其表型为CD44^{high}, CD62L⁺, CCR7⁺, CD127⁺, CD69⁻, CD103⁻, 不直接发挥效应功能, 但在抗原再次刺激时, 迅速分裂并分化为效应细胞. T_{EM}主要位于脾脏及各个组织中, 其表型为CD44^{high}, CD62L⁻, CCR7⁻, CD127⁺, CD69⁻, CD103⁻, 在二次应答中发挥效应功能. T_{RM}主要定居于病原体感染的局部组织, 其表型为CD44^{high}, CD62L⁻, CCR7⁻, CD11a^{high}, CD69⁺, 为局部组织提供免疫保护反应^[4].

引用格式: 任甲子, 李斌. 记忆性 T 细胞形成与维持是否依赖于抗原刺激的相关研究进展. 科学通报, 2016, 61: 3085–3090

Ren J Z, Li B. Progress on whether generation and maintenance of memory T cells require chronic exposure to antigens (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 3085–3090, doi: 10.1360/N972016-00797

2 免疫记忆细胞的形成与抗原刺激

研究表明, 抗原刺激决定了初次应答产生的抗原特异性CD8⁺ T细胞的数量, 而这部分抗原特异性CD8⁺ T细胞又会按照一定比例(约5%)转变为记忆性CD8⁺ T细胞, 因此抗原刺激会影响记忆性CD8⁺ T细胞的数量^[5,6]. 过继转输效应性T细胞至未经刺激的宿主中会产生静息的记忆性T细胞, 该研究表明, 持续的抗原刺激对于效应性T细胞向记忆性T细胞的转变是非必需的^[7-9]. Palmer研究组和Jordan研究组先后研究发现, TCR特定位置的突变会影响记忆性CD8⁺ T细胞的发育和功能, 这些证据表明TCR信号影响记忆性CD8⁺ T细胞的形成^[10,11]. 综上, 这些研究提示, 抗原刺激可以在初始T细胞时期通过影响TCR信号决定记忆性T细胞的命运, 而在后期由效应性T细胞向记忆性T细胞转变的时期则不再需要抗原的持续存在. 这一结论在近期研究中也得到了很好的印证^[12]. Pollizzi等人^[12]研究发现, TCR刺激初始CD8⁺ T细胞后, 导致细胞膜表面氨基酸转运体的不对称分布, 进而引起氨基酸在细胞质内的极化分布, 导致mTORC1转运至溶酶体即mTORC1的不对称分布, 即TCR刺激初始CD8⁺ T细胞会导致mTORC1在细胞内的不对称分布, 这在接下来的细胞分裂中又造成了细胞的不对称分裂. mTORC1表达量高的子代细胞后来发育成为了效应性T细胞, 具有高代谢水平, 在糖酵解和免疫效应蛋白表达上均出现了显著提高; 而表达量低的子代T细胞发育成为记忆性T细胞, 总体代谢水平较低, 但在脂代谢和抗细胞凋亡蛋白等方面有明显增强, 寿命更长^[12]. 这一研究表明, 抗原刺激通过影响T细胞的代谢基础而影响效应性T细胞和记忆性T细胞的命运决定. 在效应T细胞中下调mTORC1能否将效应性T细胞重编程为记忆性T细胞值得进一步研究. 此外, 与主导合成代谢的mTORC1相反的蛋白激酶, 如AMPK是否在细胞内有类似不对称分布也值得深入研究.

近年来研究表明, 过强炎症环境及抗原刺激不利于机体产生记忆性CD8⁺ T细胞, 而是更有利于机体产生短寿命的效应性T细胞. 其外, 降低病原体抗原递呈持续时间和炎症强度则有利于机体产生T_{CM}细胞^[13-15]. 值得注意的是, 在同源抗原缺失的情况下机体可在皮肤、阴道和肠道等产生T_{RM}细胞^[16,17].

3 免疫记忆的维持与抗原刺激

目前免疫届对于免疫记忆维持有两种不同观点: 一种观点认为, 免疫记忆维持需要持续性抗原刺激; 另一种观点则认为, 初次致敏后的机体产生长寿记忆性免疫细胞, 其维持不需要持续抗原刺激.

Gray和Matzinger^[18]以及Oehen等人^[19]将致敏动物分离的记忆性T/B细胞过继转输至注射或不注射抗原的未致敏动物体内, 发现只有在注射抗原受体中, 记忆性T/B细胞才得以维持, 由此认为记忆性淋巴细胞的维持需要抗原的持续刺激. Mullbacher^[20]利用流感病毒作为抗原, 将致敏机体记忆性T细胞过继转输至曾经致敏或未致敏小鼠体内, 发现用流感病毒攻击这两种小鼠均能诱导出保护性免疫反应, 认为免疫记忆维持不需要持续的抗原刺激. 现在研究表明, 在急性感染和慢性感染模型中, 记忆性CD8⁺ T细胞的维持对持续性抗原刺激的需求是不同的. 在急性感染模型中, 记忆性CD8⁺ T细胞的维持依赖于IL-7和IL-15^[21], 而不依赖于抗原递呈细胞的MHC分子对抗原进行递呈^[22-24]. 但利用MHC缺陷的小鼠进行的研究不能排除内源性TCR配体与TCR相互作用为记忆性T细胞提供存活信号的可能, 因此通过以上研究并不能得出急性感染中记忆性CD8⁺ T细胞的维持不依赖于持续的抗原刺激. 另一项研究利用四环素诱导TCR表达系统则克服了利用MHC缺陷小鼠存在的问题. 该研究发现, 在不表达TCR的情况下, 记忆性T细胞的存活和自我更新并不受影响, 证明记忆性CD8⁺ T细胞的维持不需要持续性抗原刺激或者持续性TCR信号, 该研究可以类比急性感染^[25]. 与急性感染模型中的记忆性CD8⁺ T细胞类似, 记忆性CD4⁺ T细胞的维持也依赖于IL-7和IL-15^[26,27]而不依赖于抗原递呈细胞的MHC分子对抗原进行递呈^[22-24]. 研究人员利用LCMV感染模型发现, 在慢性感染中IL-7/15、炎症信号等不足以维持记忆性CD8⁺ T细胞, 其维持需要病毒抗原的存在. 支持这个结论的证据是, 他们将慢性感染小鼠体内分离的记忆性CD8⁺ T细胞过继转输至有或无初次致敏抗原存在的受体小鼠体内, 发现只有转输到有初次致敏抗原存在的受体体内的记忆性CD8⁺ T细胞才能得以维持^[28]. 在慢性感染过程中, 持续的抗原刺激维持了CD8⁺ T细胞的耗竭状态^[28-30], 耗竭的CD8⁺ T细胞则不能转变为有效的记忆性CD8⁺ T细胞^[29,31], 但并不能因此就得出慢性感

染中记忆性CD8⁺ T细胞的形成不依赖于持续性抗原刺激的结论。最新研究结果表明,在慢性感染过程中可能会形成“memory-like”CD8⁺ T细胞,这一群细胞虽然“遗传”了耗竭状态T细胞的一些特征,但仍能有效进行二次应答并控制病毒感染^[32~35]。结果表明,在抗原刺激持续存在的情况下仍能产生有效的记忆性CD8⁺ T细胞。因此,在慢性感染中,如何平衡持续的抗原刺激对于维持记忆性CD8⁺ T细胞和引起其耗竭也有待进一步研究。

为什么急性感染和慢性感染中记忆性CD8⁺ T细胞的维持对抗原依赖性有所不同呢?研究表明,慢性感染中抗原特异型记忆性T细胞未能转变为经典型记忆性T细胞,它们表达低水平IL-7及IL-15受体,因此对IL-7及IL-15细胞因子刺激反应性很低,这为慢性感染中机体无法在缺乏抗原的情况下长期产生记忆性T细胞提供了一种可能解释^[29]。如果联系之前讨论过的记忆性CD8⁺ T细胞形成过程中抗原的作用,推测在最初抗原刺激影响TCR信号的早期事件中,慢性感染的抗原刺激未能使记忆性CD8⁺ T细胞的命运充分决定,可以通过比较急性感染和慢性感染产生的记忆性CD8⁺ T细胞的基因表达谱以及表观遗传学特征差异中得到启发性线索。有研究认为,CD4⁺ T细胞对于记忆性CD8⁺ T细胞的维持是必需的^[36],在慢性感染中,CD4⁺ T细胞的缺失会影响记忆性CD8⁺ T细胞的功能,其中抗原究竟是直接作用于CD8⁺ T细胞还是通过其他因素例如CD4⁺ T细胞或者抗原递呈细胞来影响记忆性CD8⁺ T细胞的维持还未可知。

Wirth等人^[37]利用OVA持续表达型李斯特氏菌感染模型研究了重复抗原刺激下记忆性CD8⁺ T细胞转录组学的改变。研究结果显示,初次抗原刺激和2, 3, 4次抗原刺激得到的记忆性CD8⁺ T细胞相比,基因表达有着明显的不同,但有一簇基因及信号通路的表达在这些不同次抗原刺激的记忆性CD8⁺ T细胞中相对保守,与初始CD8⁺ T细胞相比则有显著不同,因此被认为是“稳定记忆的特征基因”。该研究结果不能直接证明记忆性CD8⁺ T细胞的维持是否需要持续的抗原刺激,但从分子水平上说明了持续的抗原刺激能够增加记忆性CD8⁺ T细胞的异质性和数量,增强了机体对多种多样病原体的抵抗力。

以往对于记忆性B细胞的长期维持,一般认为需要抗原的持续刺激,其机制可能包括以下几方面:

(i) FDC借助表面的Fc受体及补体受体与抗原形成免疫复合物存在于免疫器官的特定部位,这些复合物形成成串的颗粒样结构,称为免疫复合物覆盖小体(iccosome),FDC将这些抗原保存在iccosome内,并不时地将其释放,因此抗原以这种形式在外周免疫器官可以保留数月甚至数年^[38],然而近年来有研究对该观点提出质疑,认为FDC形成的免疫复合物覆盖小体结构可能是非特异的^[39]; (ii) 交叉抗原刺激为记忆性B细胞不断提供抗原刺激; (iii) 胸腺微环境可以为浆细胞提供长期存活信号,如基质细胞, IL-6, TNF- α 以及转录因子Aiolos等。支持该假设的证据是一旦把浆细胞转移至非胸腺环境中,这些细胞只能生存数天。天花疫苗接种也是研究免疫记忆是否依赖持续抗原刺激的很好模型。天花疫苗接种可在未经感染机体中起到长达几十年的保护作用^[40,41],这至少可以说明某些免疫记忆维持不必依赖于同一抗原持续存在。当然,由于天花病毒结构的复杂性,并不能排除抗原的交叉反应。细胞过继转移实验支持记忆性B细胞维持需要持续性抗原刺激,在没有抗原存在情况下,过继转移至受体内的记忆性B细胞在10~12周便会丢失^[42,43]。也有其他动物实验结果与之不尽相符^[44~46]。其实无论是研究记忆性T细胞还是B细胞对持续性抗原刺激是否依赖,主要挑战在于如何才能排除细胞微环境中残余抗原的存在。Rajewsky研究组利用Cre重组酶系统诱导BCR产生突变,该突变使得B细胞的BCR失去和特定抗原的结合能力,然后用这类突变细胞进行相关研究。其结果显示,具有突变BCR小鼠体内和野生型小鼠体内记忆性B细胞可以相同程度地长期维持,由其可认为记忆性B细胞维持不需要持续性抗原刺激^[47]。

4 结束语

综上所述,由效应性T细胞向记忆性T细胞转变过程不需要抗原持续存在,抗原刺激在初始T细胞激活的阶段可以通过影响细胞的代谢基础对其命运决定发挥作用。此外,抗原刺激会影响记忆性T细胞的数量和异质性,在急性感染和慢性感染模型中,记忆性T细胞维持对抗原依赖性又有所不同。对于记忆性B细胞的长期维持,其机制尚未完全明了。免疫记忆维持是否需要持续的抗原刺激一直是一个颇有争议的话题,解决这一争论可能会给临床疫苗应用提供指导,例如决定某类疫苗接种是否只需要免疫一次

或是需要多次。研究记忆性淋巴细胞形成和维持进而理性调控相应的免疫记忆细胞不仅仅对创新疫苗

设计十分重要,也会对自身免疫病及肿瘤免疫治疗具有重要的参考意义。

参考文献

- 1 Lanzavecchia A, Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17: 326–332
- 2 Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A, et al. Central memory and effector memory T cell subsets: Function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 745–763
- 3 Masopust D, Vezys V, Marzo A L, et al. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science*, 2001, 291: 2413–2417
- 4 Mueller S N, Gebhardt T, Carbone F R, et al. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 137–161
- 5 Hou S, Hyland L, Ryan K W, et al. Virus-specific CD8⁺ T-cell memory determined by clonal burst size. *Nature*, 1994, 369: 652–654
- 6 Blattman J N, Antia R, Sourdive D J, et al. Estimating the precursor frequency of naive antigen-specific CD8 T cells. *J Exp Med*, 2002, 195: 657–664
- 7 Lau L L, Jamieson B D, Somasundaram T, et al. Cytotoxic T-cell memory without antigen. *Nature*, 1994, 369: 648–652
- 8 Bruno L, Kirberg J, von Boehmer H. On the cellular basis of immunological T cell memory. *Immunity*, 1995, 2: 37–43
- 9 Swain S L. Generation and *in vivo* persistence of polarized Th1 and Th2 memory cells. *Immunity*, 1994, 1: 543–552
- 10 Teixeira E, Daniels M A, Hamilton S E, et al. Different T cell receptor signals determine CD8⁺ memory versus effector development. *Science*, 2009, 323: 502–505
- 11 Smith-Garvin J E, Burns J C, Gohil M, et al. T-cell receptor signals direct the composition and function of the memory CD8⁺ T-cell pool. *Blood*, 2010, 116: 5548–5559
- 12 Pollizzi K N, Sun I, Patel C H, et al. Asymmetric inheritance of mTORC1 kinase activity during division dictates CD8⁺ T cell differentiation. *Nat Immunol*, 2016, 17: 704–711
- 13 Badovinac V P, Porter B B, Harty J T. CD8⁺ T cell contraction is controlled by early inflammation. *Nat Immunol*, 2004, 5: 809–817
- 14 Joshi N S, Cui W, Chandele A, et al. Inflammation directs memory precursor and short-lived effector CD8⁺ T cell fates via the graded expression of T-bet transcription factor. *Immunity*, 2007, 27: 281–295
- 15 Obar J J, Jellison E R, Sheridan B S, et al. Pathogen-induced inflammatory environment controls effector and memory CD8⁺ T cell differentiation. *J Immunol*, 2011, 187: 4967–4978
- 16 Casey K A, Fraser K A, Schenkel J M, et al. Antigen-independent differentiation and maintenance of effector-like resident memory T cells in tissues. *J Immunol*, 2012, 188: 4866–4875
- 17 Mackay L K, Stock A T, Ma J Z, et al. Long-lived epithelial immunity by tissue-resident memory T (T_{RM}) cells in the absence of persisting local antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 7037–7042
- 18 Gray D, Matzinger P. T cell memory is short-lived in the absence of antigen. *J Exp Med*, 1991, 174: 969–974
- 19 Oehen S, Waldner H, Kundig T M, et al. Antivirally protective cytotoxic T cell memory to lymphocytic choriomeningitis virus is governed by persisting antigen. *J Exp Med*, 1992, 176: 1273–1281
- 20 Mullbacher A. The long-term maintenance of cytotoxic T cell memory does not require persistence of antigen. *J Exp Med*, 1994, 179: 317–321
- 21 Schluns K S, Lefrancois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 269–279
- 22 Freitas A A, Rocha B. Population biology of lymphocytes: The flight for survival. *Annu Rev Immunol*, 2003, 18: 83–111
- 23 Muralikrishna K, Lau L L, Sambhara S, et al. Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice. *Science*, 1999, 286: 1377–1381
- 24 Swain S L, Hu H, Huston G E, et al. Class II-independent generation of CD4 memory T cells from effectors. *Science*, 1999, 286: 1381–1383
- 25 Leignadier J, Hardy M, Cloutier M, et al. Memory T-lymphocyte survival does not require T-cell receptor expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 20440–20445
- 26 Purton J F, Tan J T, Rubinstein M P, et al. Antiviral CD4⁺ memory T cells are IL-15 dependent. *J Exp Med*, 2007, 204: 951–961
- 27 Lenz D C, Kurz S, Lemmens E E, et al. IL-7 regulates basal homeostatic proliferation of antiviral CD4⁺ T cell memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 9357–9362
- 28 Shin H, Blackburn S D, Blattman J N, et al. Viral antigen and extensive division maintain virus-specific CD8 T cells during chronic infection. *J Exp Med*, 2007, 204: 941–949

- 29 Wherry E J, Barber D L, Kaeche S M, et al. Antigen-independent memory CD8 T cells do not develop during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 16004–16009
- 30 Brooks D G, McGavern D B, Oldstone M B. Reprogramming of antiviral T cells prevents inactivation and restores T cell activity during persistent viral infection. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1675–1685
- 31 Wherry E J, Day C L, Draenert R, et al. HIV-specific CD8 T cells express low levels of IL-7R α : Implications for HIV-specific T cell memory. *Virology*, 2006, 353: 366–373
- 32 Utzschneider D T, Legat A, Fuertes Marraco S A, et al. T cells maintain an exhausted phenotype after antigen withdrawal and population reexpansion. *Nat Immunol*, 2013, 14: 603–610
- 33 He R, Hou S, Liu C, et al. Follicular CXCR5-expressing CD8⁺ T cells curtail chronic viral infection. *Nature*, 2016, PMID: 27501245 DOI: 10.1038/nature19317
- 34 Im S J, Hashimoto M, Gerner M Y, et al. Defining CD8⁺ T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy. *Nature*, 2016, doi: 10.1038/nature19330
- 35 Leong Y A, Chen Y, Ong H S, et al. CXCR5⁺ follicular cytotoxic T cells control viral infection in B cell follicles. *Nat Immunol*, 2016, doi: 10.1038/ni.3543
- 36 Laidlaw B J, Craft J, Kaeche S M, et al. The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 102–111
- 37 Wirth T C, Xue H, Rai D, et al. Repetitive antigen stimulation induces stepwise transcriptome diversification but preserves a core signature of memory CD8⁺ T cell differentiation. *Immunity*, 2010, 33: 128–140
- 38 Mandels T E, Phipps R P, Abbot A P, et al. The follicular dendritic cell: long term antigen retention during immunity. *Immunol Rev*, 1980, 53: 29–59
- 39 Li F, Yao K T. New progress in the study of follicular dendritic cells and germinal center reaction (in Chinese). *Int J Immunol*, 2006, 29: 172–175 [李峰, 姚开泰. 滤泡树突状细胞与生发中心反应研究的新进展. *国际免疫学杂志*, 2006, 29: 172–175]
- 40 Crotty S, Felgner P L, Davies H, et al. Cutting Edge: Long-term B cell memory in humans after smallpox vaccination. *J Immunol*, 2003, 171: 4969–4973
- 41 Hammarlund E, Lewis M W, Hansen S G, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med*, 2003, 9: 1131–1137
- 42 Askonas B A, Cunningham A J, Kreth H W, et al. Amplification of B cell clones forming antibody to the 2,4-dinitrophenyl group. *Eur J Immunol*, 1972, 2: 494–498
- 43 Gray D, Skarvall H. B-cell memory is short-lived in the absence of antigen. *Nature*, 1988, 336: 70–73
- 44 Schitteck B, Rajewsky K. Maintenance of B-cell memory by long-lived cells generated from proliferating precursors. *Nature*, 1990, 346: 749–751
- 45 Vieira P C, Rajewsky K. Persistence of memory B cells in mice deprived of T cell help. *Int Immunol*, 1990, 2: 487–494
- 46 Karrer U, Lopezmacias C, Oxenius A, et al. Antiviral B cell memory in the absence of mature follicular dendritic cell networks and classical germinal centers in TNFR1^{-/-} mice. *J Immunol*, 2000, 164: 768–778
- 47 Maruyama M, Lam K, Rajewsky K, et al. Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen. *Nature*, 2000, 407: 636–642

李斌

中国科学院上海巴斯德研究所分子免疫学研究组组长。2001 年获北京大学生命科学学院博士学位, 并于美国宾西法尼亚大学医学院病理及实验医学系担任博士后研究员, 2015 年荣获国家杰出青年科学基金资助。长期从事调节性 T 细胞相关基础研究, 近年来在炎症条件下 Treg 细胞功能稳定性及其关键转录因子的翻译后修饰等方面取得了突出成绩。至今, 已在 *Immunity*, *Proc Natl Acad Sci USA* 等国际学术刊物发表论文 50 余篇。

Progress on whether generation and maintenance of memory T cells require chronic exposure to antigens

REN JiaZi & LI Bin

Unit of Molecular Immunology, Institut Pasteur of Shanghai, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Immune memory is an important feature of adaptive immunity, which represents the capacity of our immune system to elicit faster and stronger immune responses after its re-exposure to the same antigen. Immune memory provides better protection for host against invading insults. As immune cells undertake the function of memorizing antigens by host, the generation and maintenance of memory immune cells is critical for immunological memory. Memory immune cells express a unique pattern of surface markers and they exploit different regulatory programs from naïve or effector cells. Here, whether the maintenance of long-term immunologic memory requires persistent antigen stimulation remains to be an elusive topic for several decades. Currently, there are two major views on the maintenance of immunological memory. One is that immunological memory requires persistent antigenic stimulation, while the other one is that primed immune system can produce long-lived immune cells and thus do not need persistent antigen exposure. Therefore, the key question is whether memory cells have true memory capacity or they are just the consequence of immune response to persistent antigens in the pathogenic environment. As the capacity of immune system is limited, immune systems must make their choices on whether to retain the previous antigen-specific memory T cells or clear the way to make room for the proliferation of new antigen-specific T cells. Our review will mainly focus on memory T cells, in which we discussed about the dependency on antigenic stimulation as for generation and maintenance of memory T cells. We summarized the studies on antigen dependency at the transition stage from effector T cells to memory T cells. We also reviewed recent studies involving acute and chronic infection for the memory T cell maintenance. Interestingly, present studies showed that the requirement for antigen stimulation is different in acute and chronic infection, suggesting a distinct regulatory mechanism of memory T cells in these two circumstances. As for memory B cells, conventional view is that their generation and maintenance require persistent exposure to antigenic stimulation. Actually, no matter studying the requirement for persistent antigenic stimulation of memory T cells or B cells, the main challenge is how to exclude the remaining antigen present in the cellular environment. Finally, further understanding on this topic will not only provide new insights into the experimental design and clinical development of novel vaccines, but also open a new window for immunotherapy of autoimmune disease and cancer.

immunologic memory, antigen stimulation, T cell

doi: 10.1360/N972016-00797