

綜說：表皮藍罕氏細胞在病毒感染上所扮演之角色

李淑慧、鍾明華

行政院農業委員會家畜衛生試驗所

摘要

表皮藍罕氏細胞(epidermal Langerhans cells；以下簡稱 LC)，位於表皮組織中，主要功能在**做**為抗原呈現細胞(antigen-presenting cells)。在過去數年間，有**許**多試驗研究都在探討 LC 在病毒感染上所扮演之角色，其中包括 vaccinia virus, human papilloma virus, herpes simplex virus, FMD 及 human retrovirus, human arbovirus (如 West Nile 及 Semliki forest virus)等病毒的致病機轉等(5,6,8,9,16,17,22)。許多學者對影響及調節 LC 活力與密度的諸多因子加以探討(1,2,3,)，希望能依循這些研究成果，進而研擬出一套抑制病毒感染或清除病毒潛伏感染的新策略。筆者等收集數十篇文獻，將有關 LC 的相關研究報告加以彙整分類，**做**一回顧性完整的介紹，期能在往後進行相關免疫試驗研究時，有助於試驗設計之研擬及研究報告之撰寫。

關鍵字：表皮藍罕氏細胞、病毒感染、致病機轉、免疫反應、抗原呈現

前言

雖然，在一世紀前就發現表皮藍罕氏細胞(epidermal Langerhans cells；以下簡稱 LC 細胞)，但直至近十年才進一步瞭解其生理功能。1976 才有學者 Nagao 等(13)首度積極研究 LC 細胞在病毒感染後於皮膚免疫上所扮演之角色，並證實 LC 細胞在人類皮膚對抗病毒感染上有極重要的功能。長久以來，皮膚被認為是較不具活性的器官，僅具有機械性的保護功能。然近年來隨著皮膚免疫學的發展，發現皮膚組織擁有非常錯綜複雜的免疫系統，其主要產生的免疫反應可對抗許多感染性及非感染性的病原，在這些皮膚上皮細胞中有許多不同型態的細胞參與免疫反應而產生激活細胞素(active cytokines)包括 IL-1, 2, 3, granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), thymosin β 4，及 thymopoietin 等 (4,10,11,12,13,14)。前述細胞素的產生都與複雜的免疫循環有密切關連，由於這些發現，引發皮膚也有類似消化或呼吸道組織中所謂的 Skin-associated lymphoid tissue 的聯想，在皮膚有一群複雜的細胞，受免疫原攻擊後能有獨立自主的反應。

LC 之組織學位置、生物特性及功能

組織學位置

表皮組織由許多不同型態的細胞所組成，其中包括角質細胞(keratinocytes)，是表皮細胞族群中的主體，負責 keratin 合成、形成透明層、melanocytes 合成皮膚色素(melanin)；Merkel 細胞是神經脊源細胞，已知其能分泌多種 Neuropeptides。由老鼠表皮細胞中發現一種源自骨髓細胞 Thy.1 陽性的 dendritic cell 族群，具有 T-cell 前驅及 NK 細胞之特質。此外，最近也發現人類有類似 murine Thy.1 陽性的表皮 dendritic cells。在老鼠以 concanavalin A 刺激這些細胞後轉錄成 mRNA 合成 T 細胞接受體、T3 抗原及 IL-2 受體。

生物特性及顯微結構

皮膚有一群細胞被命名為 Langerhans cells，即本文主角 LC 細胞，其細胞質中具有一種特殊的 Birbeck 顆粒小體；另一種細胞質中不含 Birbeck 顆粒的細胞稱作 indeterminate cells，是 Langerhans cells 的前驅細胞。人類之 Langerhans cells 源於骨髓，含有 MHC class

* 抽印本索取作者
行政院農業委員會家畜衛生試驗所

II 抗原及 T-6 與 T-200 抗原；然而在老鼠之 Langerhans cells 帶有 TL 及 Ly-5 抗原。依 Langerhans cells 與多種 lectins 的結合情形，可將其分為許多亞群。將 Langerhans cells 之細胞質進行 S-100 及 Vimentin 免疫染色皆呈陽性反應。S-100 是 Schwann 細胞及 melanocytes 特異蛋白質，Vimentin 是 endothelial cells 及 fibroblasts 特異蛋白質(2)；Langerhans cells 具有 C3 與 Fc receptor 及帶有極強的細胞膜 Ca^{++}/Mg^{++} 依賴性 ATPase 及 ADPase 活性(3)。

在免疫反應中扮演之角色

Langerhans cells 在表皮細胞內，已知能刺激同源性(allogenic)T 細胞增殖之功能。然而從皮膚移植排斥研究中，發現 Langerhans cells 之功能在免疫學上有極特殊之地位。Langerhans cells 被發現能引發毒殺 T 細胞的反應。他們能呈現多種抗原給 T helper 細胞，及刺激 T helper 細胞增殖，研究顯示 Langerhans cells 能呈現許多種型態抗原給 T 細胞，如 simple haptens, metals, 蛋白質或病毒。Langerhans cells 能吞噬在表皮的過敏原，移行至周圍淋巴結，然後與 T helper 細胞進行特異性作用而觸發免疫反應。Shellely and Juhlin(15)確曾發現 Langerhans cells 能吞噬接觸性過敏原，然而 Silverberg-Sinakin 等觀察淋巴結周圍被抗原致敏區內之髓質中有 Langerhans cells 之存在。此外 Langerhans cells 能分泌 IL-1，釋放二次訊號活化 T 細胞。在人類，Langerhans cells 被證明能誘發立即過敏反應；在老鼠，Langerhans cells 能誘發過敏反應，但相反地，其具 Thy-1 陽性之表皮棘皮(dendritic)細胞則會抑制其啟動接觸性過敏反應，皮膚暴露在紫外線下 Langerhans cells 功能會被抑制，所以會阻止其啟動接觸性過敏反應。

人乳突瘤病毒(Human papilloma virus; HPV)與 LC 之關係

Nagao 等(13)在 Vaccinia 病毒接種部位之 LC 細胞內發現病毒顆粒。隨之，Chardonnet *et al.* 研究人類感染乳突瘤病毒後，發現在疣狀病灶周圍 LC 細胞有顯著減少之現象，此外，Ogushi 等在皮下疣狀物病變區可發現多數活

化的 LC 細胞，他們認為 LC 細胞在表皮數目的多寡與病變之產生具可逆性。

口蹄疫病毒(Foot and mouth disease virus; FMDV) 與 LC 之關係

最近 Di Girolamo 等(5,18)以 FMD 病毒接種天竺鼠，結果在足蹠肉壁表皮 LC 細胞中發現病毒抗原。此外接種 FMDV 後 LC 細胞數目會突然增加。Wigdorovitz, P(19)1997 發現 transfer 自然感染 FMDV 小白鼠之脾細胞給未經 FMDV 感染之健康小白鼠，結果該 mice 會產生 anti-FMDV-Ab 反應，可維持 210 天之久。再以 RT-PCR 偵測 FMDV 之核酸結果為陰性，可得知 anti-FMDV-Ab 之產生與病毒持續感染無關，證實 FMDV/APC 能力之存在與否與 anti-FMDV-Ab 存於血清中的時間有關。作者再以不同 FMDV 劑量與有無佐劑型態免疫小白鼠，結果發現都不會影響 FMDV/APC 之功能。

非洲豬瘟病毒(ASFV)干擾 FMDV 對豬隻之感染及其抗體陽轉現象：Gregg DA, Mebus CA, Schlafer DH, 1995(6), 經口感染高病原性(L-60)或中病原性(DR-2)ASF 病毒株於豬後三天，再經舌頭皮內接種及同居感染方式攻擊 FMDV，結果發現 L-60 強毒感染豬 22 頭中 18 頭未見 FMD 之病灶，其抗體亦未出現陽轉；接種中間毒(DR-2)病毒 34 頭豬中有 13 頭亦未見 FMD 病灶，其抗體亦未出現陽轉。該 13 頭接種 DR-2 病毒仍保持 FMD 陰性之豬隻，雖一直與同接種組出現病灶豬隻同居，但 13 頭中仍有 2 頭在接種後 24 天仍未能檢測出 FMD 之抗體，另 3 頭在第 17 天有低 FMD 抗體出現，但未見病灶。因 DR-2 病毒之病原性較弱於接種 DR-2 病毒後，較大豬隻在攻毒 FMDV 後發現 FMDV 快速產生免疫反應抑制現象。ASF 病毒接種 3 天後，移入同居豬隻，再攻毒 FMDV，與其同居之豬隻全數斃死，此可能因 ASFV 阻斷能啟動免疫系統目標細胞(可能是 dendritic 細胞)，使 FMDV 無法成功感染成立。若有能力阻斷 APC 細胞(LC 或 DC)，可阻止 FMDV 之感染。

疱疹病毒(Herpes simplex virus; HSV)與 LC 之關係

與 FMD 相同的研究顯示，以具病原性

HSV-1 病毒株感染小白鼠之足蹠肉壑其 LC 細胞數目也會顯著增加，但若感染不具病原性 HSV-1 病毒株，則 Langerhans cells 數目不會增加。老鼠、天竺鼠及兔子感染 *P. aeruginosa* 及 HSV-1 會導致角膜炎及 LC 細胞數目增加。若在小白鼠之足蹠肉壑皮內注射生理食鹽水、擦傷表皮組織、或局部注射 prednisone 會導致 footpad 皮膚的 LC 細胞數目減少，後來有人研究，發現不論是有病原性或不具病原性的 HSV-1 病毒株感染動物，其 LC 細胞數目皆會受影響(21)，Sprecher(17)等發現病毒感染缺少 LC 細胞活性的皮膚時，病毒 DNA 合成會增加，經擦傷而逐漸恢復之皮膚，其 LC 細胞的數目也會逐漸遞增，在受傷四週後達最高濃度，這些反應源於老鼠皮膚對抗 HSV-1 之感染。自然狀態下正常未受傷老鼠足蹠肉壑之 LC 細胞對 HSV-1 感染是否會有不同的反應則頗耐人尋味。有報告指出：在耳朵皮膚之 LC 細胞濃度較足蹠肉壑來的低。由此可知，病毒感染路徑會影響 HSV-1 對 mice 之毒力，研究顯示經由耳朵皮膚感染路徑其病毒毒力會較經由足蹠肉壑感染路徑來得高。在活體內運用雙重標示技術，可證實皮膚 LC 細胞具有攜帶病毒而移行到他處的能力。許多試驗研究經 HSV-1 免疫過之動物，其 LC 細胞能在試管內將抗原呈現給 T 細胞，進而誘使 T 細胞增殖。此外，在試管內抗體引導試驗中，將 TNP 活化 B 細胞、表皮細胞、HSV-1 活化細胞共同培養，而以 HSV-1-TNP 為抗原之試驗證實 LC 細胞可有效地扮演抗原呈現細胞。研究顯示 HSV-1 感染皮膚，其引發之免疫反應主要是細胞免疫，其免疫力取決於 antigen-presenting cells 的功能。LC 細胞類似腹膜中吞噬細胞，是皮膚對抗 HSV-1 感染不可或缺的守衛者。有許多研究者指出一種新看法，HSV-1 感染細胞基礎，依據 Hill 理論 HSV-1 復發是一種'skin trigger theory'，皮膚暴露在陽光或紫外線下，會減弱 LC 細胞功能及局部降低 LC 細胞濃度，會促使病毒毒力增加而導致疾病復發。紫外線會降低 LC 細胞呈現 HSV 抗原及激活 T 細胞之能力，進而停止病毒遲發型過敏反應。若先將皮膚暴露在紫外線下，再接種病毒會導致持續感染現象。這是因為 LC 細胞受紫外線之影響誘發 suppressor T cells 及產生可溶性免疫抑制因子所致。Sprecher 等(16)於

1988 年研究初生幼鼠的皮膚感染 HSV-1 病毒，結果發現 LC 細胞是一種極有效之 accessory cells，HSV-1 感染新生幼鼠 LC 細胞將抗原呈現而觸發免疫反應，成鼠則不易感染 HSV-1 病毒，因為 HSV-1 要感染皮膚需 accessory cells 之參與，新生幼畜之 LC 細胞則扮演此重要 accessory cells 之功能，若將新生幼鼠之 LC 細胞與成鼠之脾臟細胞一起處理，結果 HSV-1 不能感染幼鼠，究其原因係初生幼鼠之 LC 細胞喪失了 APC 之功能，同時由 Ia+ 及 ATPase+ 轉變為 Ia- 及 Thy.1+。

Lymphoma 形成與 LC 之關係

在研究 AIDS, Mycosis fungoides (MF) 及 Sezary syndrome (SS) 感染症之病人，發現患者易有兩種型式 T cells Lymphoma 形成，其原因並不是很清楚，但在這些 T cells lymphoma 中對上皮細胞具強烈侵入性，在這些腫瘤組織中可偵測得到 C-type retrovirus，被定名為 human T-cell leukemia virus (HTLV-1)，Van der Loo 等發現 LC 參與 HTLV-1 的感染，在 MF 及 SS 感染症患者之皮膚及淋巴結之 LC 細胞中，發現類似 HTLV-1 之病毒顆粒。Chu 等在 Mycosis fungoides (MF) 患者惡性 T 細胞中發現一些少數帶有 Ia 及 T6 抗原之 LC 族群，此現象顯示 LC 似乎能重新呈現初次接觸的抗原，此連鎖反應造成強烈 T 細胞之反應而逐漸形成 lymphoma。

T cell maturation 與 LC 細胞之關係

Thymic dendritic cells 與 epidermal cells 之功能很類似，Thymic dendritic cells 在 T cell maturation 過程中扮演調節之角色，epidermal cells 則具有增進 T 細胞分化之能力，若皮膚感染 HTLV-I 病毒，LC 被此病毒摧毀後，皮膚缺少調節免疫反應之機制，而導致淋巴細胞增生 (lymphomagenesis) 進而形成腫瘤。人類另一種由 HTLV-II 病毒感染而引起 hairy cell leukemia 之致病機轉與 human T-cell leukemia 同，LC 在其致病過程中佔有重要之份量。自 1983-1984 年間許多學者陸續研究 LC 在 retrovirus 感染中所扮演之角色，發現 HIV-1 病毒會造成宿主免疫不全之原因，是取決於 HIV-1 病毒之 receptor 是 T4(CD4)，此抗原不

只是在 T-helper 細胞表面呈現，在許多細胞包括腦組織、macrophages、dendritic cells 等細胞表面糖蛋白皆會呈現此抗原，故 HIV-1 不僅能感染 T-細胞；其他如 follicular dendritic cells, macrophages, dendritic cells 及 Epstein-Barr virus (EBV) transformed B cells 等皆會被感染。

病毒潛伏感染與 LC 之關係

Grog 等(7)發現 LC 細胞之細胞膜上保有 T4 之抗原，此特性使 AIDS 病患之 LC 細胞能藏匿 HIV-1。Tschaler 等研究 40 例 HIV 患者，其中 7 例為不顯性感染，其 LC 細胞能與 HIV-1 病毒 core protein p17 之單株抗體作用。亦即證實在上皮組織中有 HIV-1 病毒之抗原，其中有一名患者皮膚 LC 細胞可發現 HIV-1 之病毒顆粒及典型之細胞病變。HIV 病毒可在 HIV 患者皮膚之 LC 被分離出。在 AIDS 患者皮膚之 LC 細胞數目會減少，Belsito 等發現合成 IFN- γ 能將 AIDS 患者皮膚 LC 密度回復正常值，此發現指出 AIDS 患者不只是減弱 T-helper cell 功能，還會降低 LC 呈現抗原的能力，所以 AIDS 病患其 LC 密度及功能降低是使其易受其他病原感染之主因。在感染 AIDS 病患族群中，以重組帶有 HIV-1 envelope gene 之 Vaccinia 病毒做為載體，製造出之疫苗，可用來應用於高風險會感染 AIDS 之族群中進行大規模疫苗免疫。1987 年 Poiesz 等接種活 Vaccinia vector 者在 skin 缺乏正常局部免疫屏障之患者，可能會導致嚴重後果。AIDS 病患皮膚 LC 數目若密度或數量之減少程度，與併發二次性病源感染有相關性。有研究顯示 LC 可能是 HIV 病毒的 reservoir(保毒所)，在一些 LC 內 HIV 能以 latent form 存在。Zagury D 等(22)1986 年發現 HIV-1 病毒可在 LC 內以 latent form 存在，若以 Mitogen 刺激 T cells 會再致活 HIV-1 病毒，宿主細胞增殖之速度會影響病毒之毒力。LC 是病毒緩慢增殖的藏匿場所，遇時機成熟時，能藉由再度呈現病毒之抗原而導致病毒之 latent infection。

LC 移行至次級淋巴組織呈現病毒抗原

Balfour(1981)發現 LC 在皮膚組織中可藉由噬入病毒抗原，而移行到淋巴管中變成 Veiled cells(隱形細胞)，躲在淋巴結中變成 Interdigitating 細胞，再將抗原呈現給 T 細胞，進而啟動免疫系統。Muller 等發表 HIV-1 會感染 interdigitating cells，此緣於 LC 細胞中含有 latent virus，而將此病毒抗原一再呈現給 T cells，再隨血流及淋巴管進入次級淋巴組織所致。Braathen 及 Niedecher 等進一步証實 LC 是 HIV-1 感染之首要標的細胞，經由 LC 細胞移行而將 HIV 病毒帶到直腸黏膜。因此特性，可得知 HIV 可藉由接觸患者皮膚，經由傷口之血液而感染 HIV。HIV 會摧毀 LC 的 APC 功能，阻止其將抗原呈現給 T 細胞，而無法發動免疫系統去對抗外來之病原。所以若 LC 密度有降低現象，可能是免疫系統受抑制的前兆，但 LC 是否有其它內在抗病毒 (HIV) 的能力，則有待進一步探討之。Cumberbatch M,等(1)發現 lactoferrin 是調節 LC 移行至次級淋巴組織重要的調控者。許多 cytokine 也參與 LC 調控免疫反應之工作，如 MIP(Macrophage inflammatory protein 3- α). Dieu-Nosjean MC 等(4)。Kimber I 等證實 Cytokines 及 chemokines 是啟動 LC mobilization 重要調控者。

登革熱病毒(Dengue Virus; DV)與 LC 之關係

WU SJ 等(20)試圖以人類 dendritic cells 培養 DV，結果證實由 blood-derived DCs 培養 DV 能力 10 倍於 monocytes or macrophages, human skin DCs (Langerhans cells and dermal/interstitial DCs)培養，結果 DR-positive DCs 從 dermis 及 epidermis 移出，其中 60-80% expressed DV antigens 從接種登革熱病毒減毒疫苗，皮膚紅疹處之組織免疫化學染色得知 LC 抗 DV envelope glycoprotein 為陽性。此試驗結果證實 human skin 之 DC 能感染 Dengue Virus，及證實人類皮膚之 LC 為 Dengue Virus 的 target cells

結論

Langerhans cells 在病毒性疾病致病機轉上扮演主動、積極且相當重要的角色，綜合前述數十個研究群發表之文獻，很清楚地證

明，皮膚不祇是以往所認為僅擔任抗原刺激物的被動接受器而已。如前所述，宿主體內 LC 對 primary 及 latent 病毒感染，誘發免疫反應，其中樞調控之機能。數十年來多位學者致力於影響表皮 LC 活力及密度相關因子之研究，期能研擬一套阻止 primary 病毒傳染或消滅 latent infection 的新策略。LC 是啟動免疫系統重要的樞紐，其可阻止病毒對宿主的危害，但若調控失當也可導致免疫系統失控而產生過敏反應，甚而形成腫瘤危及自身之安危，或是提供病毒潛伏感染躲藏之場所，所以可說 LC 是天使也是魔鬼，調控得當，它是皮膚組織抵抗外賊入侵、重要的第一道保衛者，但若調控失當，他可為虎作倀、與狼共舞，反過來危害自身。

現有資訊指出 LC 是往後研究皮膚免疫學及病毒致病機轉、重要的關鍵因素。研究者可藉由提高 LC 之 APC 功能進而阻斷病毒感染，或藉由延長其 APC 功能，維持體內抗病毒抗體持續之時間，以提高疫苗之效能。在皮膚移植手術方面，也可藉由降低 LC 之功能及減少 LC 之數目，降低排斥作用，進而提高移植手術之成功率。

參考文獻

- Cumberbatch M, Dearman RJ, Uribe-Luna S, Headon DR, Ward PP, Conneely OM, Kimber I. Regulation of epidermal Langerhans cell migration by lactoferrin. *J. Invest. Dermatol.* 100: 21-8, 2000.
- Cumberbatch M, Dearman RJ, Griffiths CE, Kimber I. Langerhans cell migration. *Clin. Exp. Dermatol.* 25: 413-8, 2000.
- Chaker MB, Tharp MD, Bergstresser PR. Rodent epidermal Langerhans cells demonstrate greater histochemical specificity for ADP than for ATP and AMP. *J. Invest. Dermatol.* 82(5): 496-500, 1984.
- Dieu-Nosjean MC, Massacrier C, Homey B, Vanbervliet B, Pin JJ, Vicari A, Lebecque S, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Zlotnik A, Caux C. Macrophage inflammatory protein 3alpha is expressed at inflamed epithelial surfaces and is the most potent chemokine known in attracting Langerhans cell precursors. *J. Exp. Med.* 192: 705-18, 2000.
- Di Girolamo W, Salas M, Laguens RP. Role of Langerhans cells in the infection of the guinea-pig epidermis with foot-and-mouth disease virus. *Arch. Virol.* 83: 331-336, 1985.
- Gregg DA, Mebus CA, Schlafer DH. African swine fever interference with foot-and-mouth disease infection and seroconversion in pigs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 7: 31-43, 1985.
- Groh V, Tani M, Harrer A, Wolff K, Stingl G. Leu-3/T4 expression on epidermal Langerhans cells in normal and diseased skin. *J. Invest. Dermatol.* 86(2): 115-20, 1986.
- Johnston LJ, Halliday GM, King NJ. Langerhans cells migrate to local lymph nodes following cutaneous infection with an arbovirus. *J. Invest. Dermatol.* 114: 560-568, 2000.
- Johnston LJ, Halliday GM, King NJ. Phenotypic changes in Langerhans' cells after infection with arboviruses: a role in the immune response to epidermally acquired viral infection? *J. Virol.* 70: 4761-4766, 1996.
- Kupper TS, Coleman DL, McGuire J, Goldminz D, Horowitz MC. Keratinocyte-derived T-cell growth factor: a T-cell growth factor functionally distinct from interleukin 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 83(12): 4451-4455, 1986.
- Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ, Bhushan M, Griffiths CE. Br J Dermatol. Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization. *J. Invest. Dermatol.* 142: 401-12, 2000.
- Luger TA, Wirth U, Kock A. Epidermal cells synthesize a cytokine with interleukin 3-like properties. *J. Immunol.* 134(2): 915-919, 1985.
- Nagao S, Inaba S, Iijima S. Langerhans cells at the sites of vaccinia virus inoculation. *Arch. Dermatol. Res.* 256(1): 23-31, 1976.

14. Sauder DN, Carter CS, Katz SI, Oppenheim JJ. Epidermal cell production of thymocyte activating factor (ETAf). *J. Invest. Dermatol.* 79(1): 34-39, 1982.
15. Shelley WB, Juhlin L. Langerhans cells form a reticuloepithelial trap for external contact antigens. *Nature.* 261(5555): 46-47, 1976.
16. Sprecher E, Becker Y. Role of Langerhans cells and Thy.1+ effector cells in herpes simplex virus-1 infection in the skin of newborn mice. *Arch. Virol.* 100: 285-292, 1988.
17. Sprecher E, Becker Y. Role of epidermal Langerhans cells in viral infections. *Arch. Virol.* 103: 1-14, 1988.
18. Sprecher E, David D, Yadin H, Peleg BA, Becker Y. Mouse footpad Langerhans cells as an indicator for safety of foot and mouth disease virus vaccines. *J. Virol. Methods* 29: 189-196, 1990.
19. Wigdorovitz, P. Zamorano, F. M. Fernandez, O. Lopez, M. Prato-Murphy, C. Carrillo, A. M. Sadir and M. V. Borca. Duration of the foot-and-mouth disease virus antibody response in mice is closely related to the presence of antigen-specific presenting cells. *J. Gen. Virol.* 78: 1025-1032, 1997.
20. Wu SJ, Grouard-Vogel G, Sun W, Mascola JR, Brachtel E, Putvatana R, Louder MK, Filgueira L, Marovich MA, Wong HK, Blauvelt A, Murphy GS, Robb ML, Innes BL, Birx DL, Hayes CG, Frankel SS. Human skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection. *Nat. Med.* 6: 816-820, 2000.
21. Yasumoto S, Okabe N, Mori R. Role of epidermal Langerhans cells in resistance to HSV infection. *Arch. Virol.* 90: 261-271, 1986.
22. Zagury D, Bernard J, Leonard R, Cheynier R, Feldman M, Sarin PS, Gallo RC. Long-term cultures of HTLV-III--infected T cells: a model of cytopathology of T-cell depletion in AIDS. *Science.* 231(4740): 850-853, 1986.

Review : The Roles of Epidermal Langerhans Cells in Viral Infections

Lee Shu-Hwae and Ming-Hwa Jong

National Institute for Animal Health, Council of Agriculture, Executive Yuan

SUMMARY

Langerhans cells (LC) are thought to function as antigen-presenting cells in the epidermis. In the past few years, the roles of LC in the mechanisms of various viral infections, such as vaccinia virus, human papilloma virus, herpes simplex virus, foot-and-mouth disease virus, human retrovirus and human arbovirus (such as West Nile and Semliki Forest virus), have been widely studied. The effect of various factors on the activity and density of LC has been investigated, too. New strategies to inhibit virus infection or to eradicate latent infection will hopefully be developed by following in the location, biological properties and functions of LC. We also reviewed research articles concerning the role of LC in viral infections. We hope this review will provide useful information for research planning.

Keywords: *Langerhans cells, vaccinia virus, papilloma virus, West Nile virus, Semliki Forest virus*