



组织器官的区域免疫特性与疾病机理研究

吕群燕^①, 田志刚^②, 董尔丹^①, 曹雪涛^③

① 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085;

② 中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027;

③ 中国医学科学院基础医学研究所, 北京 100005

E-mail: luqy@nsfc.gov.cn

2012-11-01 收稿, 2012-11-07 接受

摘要 免疫学是一门理论探索性强、实际应用性大的生物医学领域前沿性支柱性学科, 是连接基础医学与临床医学的桥梁学科, 也被誉为转化医学的核心学科. 近年的研究表明, 以往以血液和骨髓为主体的免疫学研究数据与肠、肺、泌尿系统等称为黏膜免疫系统组织器官的免疫学特性存在巨大区别, 更与尚未列为免疫器官而又独具免疫特性的器官/组织(如肝、胰、骨、子宫、肾等)的特性相差甚远. 这些“非专职”的免疫器官/组织由于具有独特的结构和微环境, 含有独特的免疫细胞亚群和功能分子, 构成了独特的区域免疫学特性, 并与所在区域的器官/组织的众多疾病的发生发展紧密相关. 目前, 多数“非免疫”组织器官的区域免疫特性及其疾病机理、“专职免疫”器官与“非免疫”器官间的区域免疫特性的关系以及循环免疫系统对主要组织器官的区域免疫特性形成的关系均缺乏系统研究. 对这些组织器官的区域免疫学特性、细胞分子调控网络进行基础性、前沿性的先导研究, 将揭示区域免疫反应与重大疾病的内在联系, 有助于寻找新的免疫治疗靶点. 这既是免疫学研究的前沿领域, 又符合国家的重大需求.

关键词

免疫学
组织器官的区域
免疫特性
疾病机理

免疫学是一门理论探索性强、实际应用性大的生物医学领域前沿性支柱性学科, 是连接基础生物学(分子生物学、细胞生物学、生物化学、生理学、遗传学)与临床学科(内外妇儿等各类疾病)的桥梁学科, 因为医学教科书中几乎所有重大疾病发病机制均有“免疫学学说”, 而且免疫学知识和研究手段对疾病的整体认识和防治突破提供了极大的理论帮助和技术推动作用, 因此免疫学也被誉为转化医学的核心学科. 在进入 21 世纪之时, 医学科学家总结出 20 世纪医学 4 大主要进步, 即抗菌素、疫苗、骨髓与器官移植和基因治疗. 这 4 大主要进步挽救了数以亿计的人类生命, 同时每项进步又均蕴含着免疫学的巨大贡献: 抗菌素在抗感染免疫基础上应运而生、疫苗是

免疫学原理的成功应用、骨髓与器官移植的成功依赖于解决移植免疫问题、基因治疗所携带的功能基因 80% 是免疫基因, 可以说免疫学的任何重大突破均会引起医学变革. 同时, 与传统药物(化学药、中药、生化药)研究相比, 生物技术药物代表着现代医药的综合成果, 目前已经或将上市的绝大多数生物技术药物(如干扰素、升白能、各种单抗)是免疫学家发现的免疫功能分子或基因. 2011 年度 2 个抗癌“明星”药物: DC 疫苗和抗 CTLA4 单抗(阻断免疫负调效应)引起世界关注, 分别在前列腺癌和黑色素瘤的治疗中得到 FDA 认可(*Nat Rev Cancer*, 2011). *Nat Med* 2012 年 5 月预测, 2012 年销售前 10 位的药物中抗体占 6 个(主要以免疫分子为靶点)(*Nat Med*, 2012).

英文引用格式: Lü Q Y, Tian Z G, Dong E D, et al. Tissue/organ-specialized immunologic features and disease mechanisms(in Chinese). *Chin Sci Bull* (Chinese Ver), 2012, 57: 2450–3458, doi: 10.1360/972012-1602

1 疾病的组织器官区域免疫特性及其面临的挑战和机遇

1.1 组织器官的区域免疫特性是疾病研究的核心之一

人体免疫器官主要分为中枢免疫器官(骨髓、胸腺)、外周免疫器官(淋巴结、脾脏和黏膜免疫系统)和众多尚未列为免疫器官而又独具免疫特性的器官/组织(如肝脏、脑组织、母胎界面、骨组织等)。尽管传统的免疫系统——“专职免疫器官/组织”(主要指骨髓、胸腺、脾脏、淋巴结)在整个免疫应答中是必不可少的环节,也是众多免疫学家研究的主体,但是主要疾病的发生区域并不在这些“专职免疫器官/组织”,而主要发生于黏膜免疫系统和其他“非专职”免疫组织存在的器官/组织。例如,黏膜免疫系统是指广泛分布于呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道黏膜下及一些外分泌腺体处的淋巴组织,是执行区域免疫功能的主要场所。黏膜表面与外界抗原(如食物、共生菌、有害病原体等)直接接触,是机体抵抗感染的第一道防线。排位前5的高发癌症(肺癌、肝癌、食管癌、胃癌、肠癌)和主要传染病(艾滋病、结核、肝炎、流感、寄生虫)以及自身免疫性疾病(肺纤维化、肝纤维化、肠炎、胃溃疡)都发生在黏膜上皮组织。又如,尚未列为免疫器官而又独具免疫特性的器官/组织(如肝脏、脑组织、母胎界面、骨组织等)尽管没有与外界抗原直接接触,但是各种自身免疫病、退行性疾病、肿瘤等的高发器官/组织。

1.2 组织器官的区域免疫特性远远不同于传统意义的免疫学特性

近年的研究表明,以往以血液和骨髓为主体的免疫学研究数据与肠、肺、肝、胰、子宫、肾等称为黏膜免疫系统组织器官的免疫学特性存在巨大区别,更与尚未列为免疫器官而又独具免疫特性的器官/组织(如肝脏、脑组织、母胎界面、骨组织等)的特性相差甚远。这些“非专职”的免疫器官/组织由于具有独特的结构和微环境,含有独特的免疫细胞亚群和功能分子,构成了独特的区域免疫学特性,并与所在区域的器官/组织的众多疾病的发生发展紧密相关。比如肝脏肿瘤、肝脏传染病、肝脏移植、全身自身免疫病、糖尿病与肝脏天然免疫优势状态和免疫耐受特性

密切相关;结核、哮喘、肺癌与独特的肺脏免疫细胞组成和构造及其免疫耐受特性相关;肠炎、糖尿病、自身免疫性疾病则与肠道微生态、肠道免疫耐受和天然免疫优势相关;正常妊娠与母胎结构和免疫耐受相关。

1.3 组织器官的区域免疫特性研究面临的机遇与挑战

目前,多数“非免疫”组织器官的区域免疫特性及其疾病机理、“专职免疫”器官与“非免疫”器官间的区域免疫特性的关系以及循环免疫系统对主要组织器官的区域免疫特性形成的关系均缺乏系统研究。在疾病机理研究广泛受到重视、转化医学备受关注的新形势下,对这些组织器官的区域免疫学特性、细胞分子调控网络进行基础性、前沿性的先导研究,揭示与重大疾病的内在联系,寻找新的免疫治疗靶点,既符合国家的重大需求,也是占领免疫学研究制高点的极好契机。

目前,我国的免疫学家在主要器官/组织的区域免疫学特性研究方面已取得了一定的成绩,形成了特色,有些器官/组织的区域免疫学特性研究处于国际前沿。例如,中国科技大学、中山大学、解放军第302医院、解放军第二军医大学、解放军第三军医大学等单位在肝脏免疫学研究方面奠定了一定的国际地位,近5年在肝病学科著名的刊物 *Hepatology* 发表论文近30篇,其中中国科技大学田志刚研究小组率先提出“肝脏同时是一个天然免疫器官”,得到了国际同行的认可,多次受邀在国际会议作学术报告,分别获得国家自然科学二等奖(2008)和国家科技进步二等奖(2011)。广州医学院、华中科技大学、解放军总医院、南方医科大学、解放军南京军区总医院、四川大学、山东大学等单位在肺脏、肾脏、肠道、血管血液等组织器官的免疫学研究方面也有较好积累。因此,我国目前在人才储备方面已打好了基础,进一步推动组织器官区域免疫特性研究的条件已成熟。

2 组织器官的区域免疫特性研究现状及问题

2.1 肝脏的区域免疫特性研究现状

越来越多的证据表明,肝脏也是机体重要的免疫器官,并具有独特的免疫学特性^[1,2]。肝脏作为体

内最强大的免疫豁免器官, 其内发生的免疫应答通常以诱导免疫耐受(immune tolerance)为主. 肝脏的血液供应中约 80%来自专门收集小肠营养物的门静脉, 生理状态下并不对其内含有的大量异源蛋白、毒物以及病原生物产生应答; 嗜肝病原体感染肝脏时, 往往会逃逸免疫攻击并诱导全身免疫系统的无应答, 从而得以形成持续性感染; 异体肝脏移植对供受体的 HLA 配型的要求相对较低, 不易发生免疫排斥; 肝脏成功移植后还会进一步降低机体对供者其他脏器移植的排斥. 肝脏淋巴细胞具有独特的构成, 是一个天然免疫呈优势状态的器官, 即天然免疫细胞含量是其他脏器的 5~10 倍, 尤其是自然杀伤细胞(NK)、NK 样 T 细胞(NKT)、表达 TCR γ 和 δ 链的 T 细胞($\gamma\delta$ T)等天然免疫淋巴细胞占肝脏淋巴细胞总数的 60%以上, 而经典的获得性免疫细胞(T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞)比例仅约为 35%左右^[1,3]. 肝脏枯否细胞(定居的巨噬细胞)占全身巨噬细胞约 50%, 也提示肝脏的天然免疫特性. 肝脏天然免疫细胞的优势存在, 对于维持肝脏微环境的自身稳定、抵抗外来微生物的入侵及对获得性免疫应答及全身免疫反应的调节起重要的作用. 例如, 肝脏 NK, NKT 和 Kupffer 细胞的活化及相互作用参与肝脏自身免疫性肝炎的发生发展和调节; 肝脏天然免疫细胞功能失常或免疫耐受的低下可以导致各种暴发性肝炎, 也是肝脏纤维化、肝脏再生不足、肝脏肿瘤发生的主要原因^[4-9]. 另外, 肥胖相关的慢性肝炎可引起肝脏的胰岛素抵抗, 导致 II 型糖尿病的发生^[10,11]. 尽管肝脏有关的免疫学现象已经描绘很多, 但是肝脏的区域免疫特性研究尚处于起步阶段, 肝脏天然免疫优势状态及免疫耐受的形成及其与肝脏乃至全身性疾病的关系仍不明.

2.2 肺脏的区域免疫特性研究现状

呼吸系统直接与外源病原体接触. 尽管上呼吸道大量吸入的病原颗粒得到清除, 仍有少量的抗原可以到达下呼吸道的内皮层. 因此, 肺部的免疫系统受到严格的调控, 具有明显的耐受特征, 既要对病原进行清除又要避免炎症的扩大, 防止影响肺脏正常的呼吸功能^[12]. 肺部的免疫系统与常规的免疫系统存在较大差异, 聚集了一批特殊的细胞亚群和关键分子. 例如, 肺泡巨噬细胞弱表达 F4/80, 高表达甘露糖受体及吞噬性受体, 在病原体入侵时活化, 负责抗原的吞噬和清除. 肺泡巨噬细胞的功能受到 TGF β

的抑制, 可有效防止炎症反应扩大, 防止激起体内过度免疫防御(哮喘). 中性粒细胞是肺脏的第二道吞噬防线, 参与了肺的防御、损伤和修复. 中性粒细胞主要分布在微血管, 在气管中非常少见. 对中性粒细胞迁移的严格调控是保证既正常行使监督功能, 又抑制肺泡发生炎症的重要因素. 肺中聚集着大量特殊的 T 细胞亚群, 包括在其他器官组织中比例很低的 $\gamma\delta$ T 细胞、Th17 细胞、NKT 细胞和 CD4-CD8- $\alpha\beta$ T 细胞(高达淋巴细胞 20%). 这些细胞很可能参与了肺部的免疫调节和防御, 机制仍不清楚^[13-15]. 此外, 肺中许多不属于传统免疫系统的细胞和分子参与了对炎症的调节, 其中肺上皮细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、纤维细胞以及 CAP18, CC10, 肺表面活性蛋白 A, 肺表面活性蛋白 D 等分子均十分活跃, 但是其意义仍不明. 因此, 肺脏的免疫细胞组成和功能有明显区域特性, 目前对其在各种肺脏疾病致病机理中的研究非常有限.

2.3 肠道的区域免疫特性研究现状

肠道黏膜免疫组织包括黏膜淋巴集合体和弥散黏膜淋巴组织组成的肠相关淋巴组织, 是机体免疫系统的重要组成部分. 肠腔中大量的微生物给肠黏膜中的各种免疫细胞提供了非常特殊的微环境, 免疫细胞与微生物相互共进化而达到稳态平衡. 当这种平衡被破坏时, 往往会发生炎症或感染. 人体中 80%的浆细胞都位于肠道主要分泌 IgA, 在维持肠道稳态平衡中发挥了重要作用^[16]. 肠道中还存在大量的 $\gamma\delta$ T 细胞、CD8 $\alpha\alpha$ 细胞, 这些细胞的发育、迁移以及在肠道中的作用机制与疾病的关系都不清楚. 另一方面, 肠道黏膜免疫反应对机体的整体免疫反应及疾病发生有着重要的影响, 如移植物抗宿主病、糖尿病、多发性硬化症等. 肥胖个体的肠道菌群与正常个体存在差异, 菌群的变化与慢性炎症的发生以及胰岛素抵抗的发生相关^[17]. 最近的研究发现, 肠炎和哮喘的发生可能与个体早期的肠道菌群与 NKT 细胞的相互作用有关^[18]. 所以对肠道黏膜免疫组织的免疫学特性以及与重大疾病关系的研究, 一直是免疫学领域的一个重要方向.

2.4 脾脏、外周淋巴结的区域免疫特性研究现状

作为二级淋巴器官, 众多免疫细胞在其中发挥作用, 与引流器官的生理与病理状态密切相关. 近年

来对于其中的免疫细胞亚群的作用,特别是基质细胞微环境对于免疫细胞功能的调控,随着双光子显微镜等的大量应用,有系列性的突破进展。

2.5 其他器官/组织的区域免疫特性研究现状

关于脑免疫的研究还仅仅处于小胶质细胞的天然免疫功能与相关疾病的研究,对于循环免疫细胞通过血脑屏障后的免疫学特性研究甚少^[19];骨免疫学的知识主要停留在“原位”的天然免疫研究,几乎没有全身循环免疫系统的研究^[20];生殖免疫中对于母胎免疫、免疫性不孕等问题的研究仍十分困惑,这些器官/组织的区域免疫特性的揭示将会极大促进相关疾病的研究。

3 系统生物学理论和方法将促进区域免疫特性的调控网络研究

3.1 免疫系统是一个高度动态的系统

免疫细胞经血液、淋巴周游全身,时刻监督并清除体内异物,负责机体防御。组织器官区域免疫特性的维持离不开淋巴细胞的迁移以及与周围环境的信息交流。这也是近年来免疫细胞在生命体中的动态过程越来越受到重视的原因。传统的静态研究方法脱离了体内的动态环境和结构基础,无法真实展现免疫应答全过程:体内微环境、细胞因子和细胞间的相互作用都会影响细胞的功能和命运。

3.2 区域免疫系统由既独立存在又相互作用的 Extrinsic 和 Intrinsic 分子调控网络组成

免疫系统是一个高度动态的系统,区域免疫组织中免疫细胞-免疫细胞之间、免疫细胞-基质细胞之间、免疫细胞膜受体-可溶性配体之间等 Extrinsic 分子之间形成高度调控网络;同时细胞内的分子又形成多层次、多通路、多靶点的调控网络。这些细胞间的相互作用网络和细胞胞内的分子调控网络共同决定了细胞的功能命运、免疫组织的区域特性以及与疾病的关系。对细胞调控网络和分子调控网络的研究涉及海量数据的处理和模拟,又涉及确切的关键节点(Checkpoint)和核心功能分子的发现,是一个系统工程。

3.3 系统生物学理论和方法将促进区域免疫特性的分子调控网络研究

由于缺乏动态观察细胞-细胞相互作用的

Extrinsic 网络研究技术、分子-分子相互作用的 Intrinsic 网络研究技术、数据集成技术、模块化技术、模拟与再现技术以及 Extrinsic-Intrinsic 相互连接的系统研究技术,各组织器官免疫学特性的研究受到了极大限制。随着系统生物学、网络生物信息学和计算生物学等学科向医学领域的深层次交叉与渗透,系统生物学倡导的规模化、信息化与整合性研究受到了广泛重视。在《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006~2020年)》中就专门提出了“生命过程的定量研究和系统整合”的科学前沿问题。在复杂疾病调控网络的研究方面,我国着重对复杂疾病调控网络模型的建立进行了探索性研究,在网络模型建立、计算方法优化等方面取得了重要进展。如北京大学理论生物学中心探索了如何针对复杂疾病的调控网络进行建模、动力学分析和给药方案预测,提出了一种针对疾病相关分子网络寻找最优控制方案的计算方法,研究了与人类炎症相关的花生四烯酸代谢网络,揭示了药物分子在疾病调控网络中作用的复杂性。同时,各种组学技术日趋成熟,表观遗传组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、连接组学等高通量研究方法(芯片技术)的出现,为全面描绘免疫组织中免疫细胞功能调控网络和发现关键功能分子提供了新的契机。此外,在天然免疫 Intrinsic 网络和免疫细胞亚群及其网络研究方面我国也有较好的基础,在国际上取得了一定的地位,包括 NK 细胞功能调控网络的研究以及 NK 细胞新亚群的研究等。

4 我国全面系统开展组织器官的区域免疫特性研究的时机已经成熟

免疫学理论是生命科学的基本理论,对生物学、医学和药学起着支撑作用。越来越多的事实表明,重大疾病的攻克有赖于免疫疾病机理的研究。最近的例子是 2011 年度两个抗癌“明星”免疫药物(DC 疫苗和抗 CTLA 单抗),分别在前列腺癌和黑色素瘤治疗得到美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)认可。最近另一个抗癌“明星”免疫药物(PD-1 单抗)获得令人信服的治疗效果(*New Engl J Med*, 2012),引起世界关注。在 *Nat Med* 预测的 2012 年前 10 位销售的药物中 6 个为生物大分子药物(具有免疫功能),这些均提示免疫学的进展为转化医学的进步提供了直接的前提。中国的免疫学研究有可能通过疾病的区域免疫学的研究而更加深入免疫学本

质并更直接服务于疾病和临床。

4.1 由于起步晚等历史原因中国免疫学整体相对滞后

现代免疫学起源于 1958 年发现淋巴细胞之后, 快速发展于 20 世纪 60~80 年代。这期间由于“文革”及其后续影响, 我国没有独立的免疫学科。我国免疫学科是在 1995 年前后才陆续从医学院校的病原微生物学科中分离出来, 国家自然科学基金委员会在 1994 年才设立独立的免疫学科评审组。因此, 相对于中国的传统生物/医学学科而言, 中国免疫学研究队伍和机构规模相对医学研究的整体需求而言相差较远。

4.2 中国免疫学近年来发展速度令世界瞩目

尽管中国免疫学的投入和队伍规模十分不足, 但是由于免疫学科的旺盛生命力和中国免疫学家的聪明才智, 还是展现了中国免疫学光辉灿烂的一面。中国免疫学家在天然免疫及其信号通路、T 细胞亚群与自身免疫病、肝脏免疫学、肿瘤免疫学、抗感染免疫等研究方面储备了一大批优秀人才, 已取得了很好的工作成绩, 引起了国际关注。近 5 年中国免疫学家在 *Nat Immunol* 发表 21 篇论文(占全世界 1/30), 在 *Immunity* 发表 4 篇论文, 在 *Nat Med*, *Nat Biotechnol*, *Cancer Cell* 等重要杂志发表 10 余篇免疫学论文。据统计, 2000~2009 年间, 中国科学家发表的免疫学论文的数量不断增加, 论文的被引频次也有明显上升, 中国成为近 10 年来免疫学发展最快的国家。由于中国免疫学国际地位的快速提升, 中国免疫学会理事长曹雪涛院士成为了国际免疫学联合会执委、亚太免疫学联合会主席, 中国免疫学会英文会刊一跃名列亚太地区免疫学 SCI 刊物前茅。在 *Nature* 一篇评价中国科学发展的述评所列出的 5 个最快学科中, 免疫学名列其中。*Cell* 出版社以 *Immunity* 的名义最近出版了介绍中国免疫学进展的专辑, 从一个侧面体现了国际学术界对于中国免疫学研究的关注度。

4.3 疾病的区域免疫学研究是中国免疫学赶超国际免疫学的难得机会

在此契机之下, 立足于器官/组织的区域免疫学特性研究, 重点布局各主要器官/组织的区域免疫特性与重大疾病的致病机理, 突破现有技术瓶颈, 发展

动态、系统的研究手段, 重新或补充解释某些组织器官的新免疫学特性, 深入诠释免疫相关疾病机理, 必将极大推动我国免疫学的整体发展, 提高国际影响力, 并进一步带动转化医学的发展。

5 研究基础

10 余年来, 我国免疫学工作者在疾病的免疫学机理的研究方面取得了显著的进展。涌现出数位院士、一批“千人计划”获得者、“国家杰出青年科学基金”获得者、“长江学者奖励计划”特聘教授, 以及中国科学院“百人计划”入选者。主要研究队伍分布在中国科学院和“985”重点高等院校, 建立了条件良好的研究基地, 完全具备开展本项研究的基础和条件。除了有设立在第二军医大学的“医学免疫学国家重点实验室”外, 在肿瘤学领域的 7 个国家重点实验室、传染病领域的 6 个国家重点实验室、生物技术和药物领域的 6 个国家重点实验室、其他各类疾病领域的 6 个国家重点实验室等数 10 个国家重点实验室中均布局了免疫学研究部门或分支机构。同时, 武汉光电国家实验室(筹)、合肥微尺度国家实验室、中国科学院生物物理研究所、清华大学生命科学中心等均具有较好的生物成像技术, 为动态研究区域免疫学特性提供了有力的技术支撑。中国科学院自动化研究所的模式识别国家重点实验室在生物医学图像处理方面也有很好的工作基础。此外, 我国已经建立了对海量数据进行分析处理的系统生物学平台, 包括中国科学院上海计算生物研究所、中国科学技术大学系统生物学系、上海交通大学系统生物研究所、华大基因研究院等若干机构, 为开展系统生物学研究奠定了基础。

我国的科研工作者在主要疾病的区域免疫学研究方面, 已经有很好的研究基础。在系统免疫学和分子网络研究方面, 第二军医大学曹雪涛院士在天然免疫信号转导、调控的细胞和分子机制方面^[21~23], 武汉大学舒红兵院士在机体抗病毒的免疫信号转导的分子网络方面^[24,25]、军事医学科学院张学敏院士在炎症-肿瘤的免疫学机制^[26]、上海巴斯德研究所孙兵教授在 Th 细胞发育分化的调控机制^[27,28]、厦门大学韩家淮教授在细胞凋亡信号转导方面都做出过重要的贡献^[29~31], 这些免疫学家是国际上公认的知名学者; 在肝脏的区域免疫学研究方面, 中国科学技术大学田志刚教授在肝脏免疫细胞的特性、功能及在肝脏相关疾病的发生和调控中的作用和机制方面取得了突

出的进展^[1,4,6,9]；解放军 302 医院王福生教授、中国科学院生物物理研究所唐宏研究员在慢性肝炎疾病的免疫学机制及 HBV 等肝炎病毒与肝脏免疫系统之间的相互作用方面取得过重要进展^[32-34]；在肺脏的区域免疫学研究方面，广州市呼吸病研究所钟南山院士、华中科技大学施焕中教授在肺部感染性疾病相关炎症发生发展的免疫学机制及治疗策略方面取得过突出成绩^[35-38]；在肠道的区域免疫学研究方面，中国科学院上海健康科学研究所钱友存教授在 IL-17 及其信号通路在肠道抗感染免疫中的作用和机制研究方面有重要的研究成果^[39]；中国科学技术大学周荣斌教授在肠道上皮淋巴细胞维持肠道黏膜稳态的作用和机制方面有过重要发现^[40]；在母胎界面的区域免疫学研究方面，上海交通大学林其德教授、复旦大学李大金教授在母胎耐受维持的免疫学机制方面有深厚的积累^[41,42]；在心血管疾病免疫学研究方面，复旦大学葛俊波院士、山东大学张运院士在动脉粥样硬化、心肌炎等心血管疾病的免疫机制研究方面有过系统研究^[43,44]；在中枢神经系统免疫学研究方面，天津医科大学施福东教授在自身免疫性脑脊髓炎等神经变性疾病发生发展和调控的免疫学研究，尤其是自然杀伤细胞在其中的作用和机制方面做出过突出贡献^[45,46]。

以上研究成果在 *Science*, *Nature* 及其子刊, *Cell* 及其子刊, *Proc Natl Acad Sci USA*, *J Exp Med*, *Hepatology*, *Gastroenterology*, *Am J Resp Crit Care*, *Circulation* 等学术期刊发表了许多高水平论文，形成了一定的国际影响力。

总之，我国在组织器官的区域免疫特性研究方面与国际基本同步，并取得了一些高水平的研究成果，在 Extrinsic 分子调节网络和 Intrinsic 分子调控网络方面近年来取得了突破性的成果。如果能及时集中相关领域最优秀的科研团队、启动具有前瞻性的重大科研项目研究计划，有可能使我国在新一轮的生物医药科技的国际竞争中赢得主动，并将加速我国在这一领域的发展步伐，培育出更多具有国际影响力的科研成果，为保障我国人民健康和抗击疾病提供新理论与新方法。

6 开展组织器官的区域免疫特性研究是落实国家中长期科技发展规划的重要举措

医学科学发展的许多突破性成就蕴含着免疫学

的巨大贡献。尽管传统的免疫系统——“专职免疫器官/组织”在整个免疫应答中是必不可少的环节，但是主要疾病的发生区域并不在这些“专职免疫器官/组织”，而主要发生于黏膜免疫系统和其他“非专职”免疫组织存在的器官/组织。近年的研究表明，以往以血液、骨髓、脾脏、淋巴结和胸腺为主体的免疫学研究数据与肠、肺、肝、胰、子宫、肾等称为黏膜免疫系统组织器官的免疫学特性存在巨大区别，更与尚未列为免疫器官而又独具免疫特性的器官/组织(如肝脏、脑组织、母胎界面、骨组织等)的特性相差甚远。这些“非专职”的免疫器官/组织由于具有独特的结构和微环境，含有独特的免疫细胞亚群和功能分子，构成了独特的区域免疫学特性，并与所在区域的器官/组织的众多疾病的发生发展紧密相关。解析疾病的免疫学机理需要率先了解疾病发生区域的免疫学特性。尽管科学家们对疾病的区域免疫学认识已经有了一定的基础，但是整体了解和研究水平均远远滞后于对“专职”免疫器官的了解，在解析各主要器官疾病的分子机制、防治各重大疾病等方面还存在很多空白，成为现阶段的研究热点和前沿。结合我国国情，这些问题更加迫切需要解决。中国人口基数大，患者众多，面临的各类重大疾病的问题比其他任何国家和地区都要严重，解决这一问题已经成为十分重要和紧迫的任务。因此，在疾病机理研究广泛受到重视、转化医学备受关注的新形势下，对这些组织器官的区域免疫学特性、细胞分子调控网络进行基础性、前沿性的先导研究，揭示与重大疾病的内在联系，寻找新的免疫治疗靶点，既符合国家的重大需求，也是占领免疫学研究制高点的极好契机。

免疫学相关领域已经资助的和在研的“973”项目主要包括“免疫识别、免疫调节与免疫相关性疾病发生和干预的基础研究”(主要研究机体免疫系统对于重要抗原的识别以及免疫应答调控的相关分子的结构特点及其相互作用机制，揭示免疫反应发生、发展的基本规律和组成基础；2007 年批准)、“器官移植的免疫学应用基础研究”(揭示器官移植失功以及原发疾病复发的机制；2008 年批准)、“炎症过程中细胞间相互作用的信号转导机制及其应用研究”(围绕炎症及其相关重大疾病中细胞的识别、黏附、极性形成、迁移和效应等方面，研究炎症过程中的细胞间相互作用，阐释炎症细胞及其所处环境间相互作用的信号转导机制和调控规律；2009 年批准)、“免疫相关重

要蛋白质的生物学研究”(发掘并解析免疫过程中新的蛋白质分子、相互作用网络、泛素化等翻译后修饰、结构特点及其定位规律,研究免疫识别、免疫应答与耐受和免疫调节的分子机理;2009 年批准)、“细胞抗病毒先天免疫相关蛋白的生物学研究”(明确细胞抗病毒先天免疫过程中模式识别受体与病毒的病原相关分子模式,阐明抗病毒反应的信号通路及其调控分子机制以及病毒免疫逃逸的分子机制;2009 年批准)、“重要病毒的入侵机制研究”(以冠状病毒、黄病毒和疱疹病毒为研究对象,揭示 I, II, III 型包膜病毒入侵的分子机制和规律;2009 年批准)、“重要病毒跨种间感染与传播致病的分子机制研究”(揭示病毒在动物宿主中的生态分布特征,解析病毒基因变异和进化规律,阐明病毒跨种间感染与致病的分子机制;2010 年批准)、“病毒潜伏感染的分子机制”(揭示病毒潜伏感染的分子机制和规律,发现阻断病毒潜伏/激活的药物靶点;2010 年批准)、“重要病原菌与宿主相互作用分子机制的研究”(以土拉杆菌、结核杆菌和鼠疫菌为研究对象,揭示病原菌入侵并在胞内存活的分子机制和信号通路;2011 年批准)、“病毒与细胞相互作用导致炎症的基础研究”(揭示 DNA 病毒和 RNA 病毒感染引起炎症的细胞分子机制;2011 年批准)以及“重要病毒持续性感染形成和维持的分子机制研究”(揭示 HBV 和 HIV 病毒入侵、复制、拮抗细胞凋亡的分子机制以及引起机体免疫耐受、免疫损伤的细胞分子机制;2011 年批准). 由上述项目的研究

内容可以看出,目前尚未有将组织器官的区域免疫特性与重大疾病的发生发展相结合的重大科研项目.

7 结语

国家自然科学基金在中国免疫学研究的发展中一直发挥着重要的、不可替代的引领和支持作用. 自 1986 年成立以来,通过发挥项目指南的战略引导作用、加大投入项目研究经费、定时开展学科发展战略研究、适时设立重点项目招标领域、组织和支持跨学科交叉的重大项目、培养和支持免疫学研究人才、支持免疫学研究的平台建设等措施,全力支持中国免疫学的发展. 从 1993~2011 年,国家自然科学基金委员会先后立项了 23 个重点项目领域,资助了有关免疫学研究的重点项目 67 项,重大项目 2 项. 科学基金的长期支持为下一阶段进一步开展组织器官的区域免疫特性与疾病机理的研究,提供了相当雄厚的研究基础、人才梯队储备和技术知识储备^[47~49].

组织器官的区域免疫特性与疾病机理的研究,将免疫学的重大基础研究(区域免疫特性)与国家的重大需求(重大疾病)有机地结合在一起. 适时组织并支持这方面的研究,有可能对某个或某些器官/组织的免疫学性状进行新的解释,发现新的特定功能的重要免疫细胞或亚群,发掘新的功能分子或免疫干预靶点,并阐明各主要器官/组织所发生的各类疾病的精细免疫学机制,从而为从根本上防治这些疾病奠定基础或研制出可行的治疗途径.

参考文献

- 1 Gao B, Jeong W I, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology*, 2008, 47: 729–736
- 2 Crispe I N. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 147–163
- 3 Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*, 2006, 43: S54–S62
- 4 Jiang W, Sun R, Wei H, et al. Toll-like receptor 3 ligand attenuates LPS-induced liver injury by down-regulation of toll-like receptor 4 expression on macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 17077–17082
- 5 Zhou R, Wei H, Sun R, et al. NKG2D recognition mediates Toll-like receptor 3 signaling-induced breakdown of epithelial homeostasis in the small intestines of mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 7512–7515
- 6 Chen Y, Wei H, Sun R, et al. Increased susceptibility to liver injury in hepatitis B virus transgenic mice involves NKG2D-ligand interaction and natural killer cells. *Hepatology*, 2007, 46: 706–715
- 7 Chen Y, Sun R, Jiang W, et al. Liver-specific HBsAg transgenic mice are over-sensitive to poly(I:C)-induced liver injury in NK cell- and IFN-gamma-dependent manner. *J Hepatol*, 2007, 47: 183–190
- 8 Hou X, Zhou R, Wei H, et al. NKG2D-retinoic acid early inducible-1 recognition between natural killer cells and Kupffer cells in a novel murine natural killer cell-dependent fulminant hepatitis. *Hepatology*, 2009, 49: 940–949
- 9 Jin Z, Sun R, Wei H, et al. Accelerated liver fibrosis in hepatitis B virus transgenic mice: Involvement of natural killer T cells. *Hepatology*, 2011, 53: 219–229

- 10 Arkan M C, Hevener A L, Greten F R, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med*, 2005, 11: 191–198
- 11 Wunderlich F T, Luedde T, Singer S, et al. Hepatic NF-kappa B essential modulator deficiency prevents obesity-induced insulin resistance but synergizes with high-fat feeding in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 1297–1302
- 12 Braciale T J, Sun J, Kim T S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 295–305
- 13 Holt P G, Strickland D H, Wikstrom M E, et al. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 142–152
- 14 Josefowicz S Z, Niec R E, Kim H Y, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature*, 2012, 482: 395–399
- 15 Scanlon S T, Thomas S Y, Ferreira C M, et al. Airborne lipid antigens mobilize resident intravascular NKT cells to induce allergic airway inflammation. *J Exp Med*, 2011, 208: 2113–2124
- 16 Fritz J H, Rojas O L, Simard N, et al. Acquisition of a multifunctional IgA+ plasma cell phenotype in the gut. *Nature*, 2012, 481: 199–203
- 17 Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 361–380
- 18 Olszak T, An D, Zeissig S, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*, 2012, 336: 489–493
- 19 Saijo K, Glass C K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 775–787
- 20 Takayanagi H. Osteoimmunology: Shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 292–304
- 21 Ma F, Xu S, Liu X, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon- γ . *Nat Immunol*, 2011, 12: 861–869
- 22 Liu X, Zhan Z, Li D, et al. Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. *Nat Immunol*, 2011, 12: 416–424
- 23 Hou J, Lin L, Zhou W, et al. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 2011, 19: 232–243
- 24 Lei C Q, Zhong B, Zhang Y, et al. Glycogen synthase kinase 3 β regulates IRF3 transcription factor-mediated antiviral response via activation of the kinase TBK1. *Immunity*, 2010, 33: 878–889
- 25 Li Y, Chen R, Zhou Q, et al. LSm14A is a processing body-associated sensor of viral nucleic acids that initiates cellular antiviral response in the early phase of viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 11770–11775
- 26 Li H Y, Liu H, Wang C H, et al. Deactivation of the kinase IKK by CUEDC2 through recruitment of the phosphatase PP1. *Nat Immunol*, 2008, 9: 533–541
- 27 Qin M, Sun S, Zhu X, et al. ECM1 controls T(H)2 cell egress from lymph nodes through re-expression of S1P(1). *Nat Immunol*, 2011, 12: 178–185
- 28 Li Z, Zhang Y, Liu Z, et al. TRIM30 alpha negatively regulates TLR-mediated NF-kappa B activation by targeting TAB2 and TAB3 for degradation. *Nat Immunol*, 2008, 9: 369–377
- 29 Han J, Zhong C Q, Zhang D W. Programmed necrosis: Backup to and competitor with apoptosis in the immune system. *Nat Immunol*, 2011, 12: 1143–1149
- 30 Zhang D W, Shao J, Lin J, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science*, 2009, 325: 332–336
- 31 Sun P, Yoshizuka N, New L, et al. PRAK is essential for ras-induced senescence and tumor suppression. *Cell*, 2007, 128: 295–308
- 32 Zhang Z, Zhang S, Zou Z, et al. Hypercytolytic activity of hepatic natural killer cells correlates with liver injury in chronic hepatitis B patients. *Hepatology*, 2011, 53: 73–85
- 33 Zhang J Y, Zhang Z, Lin F, et al. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51: 81–91
- 34 Wang G, Chen G, Zheng D, et al. PLP2 of mouse hepatitis virus A59 (MHV-A59) targets TBK1 to negatively regulate cellular type I interferon signaling pathway. *PLoS One*, 2011, 6: e17192
- 35 Yang G H, Zhong N S. Effect on health from smoking and use of solid fuel in China. *Lancet*, 2008, 372: 1445–1446
- 36 Chen X H, Sun R S, Hu J M, et al. Inhibitory effect of emodin on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36: 146–153

- 37 Ye Z J, Zhou Q, Gu Y Y, et al. Generation and differentiation of IL-17-producing CD4⁺ T cells in malignant pleural effusion. *J Immunol*, 2010, 185: 6348–6354
- 38 Wu C, Zhou Q, Qin X J, et al. CCL22 is involved in the recruitment of CD4⁺CD25⁺ high T cells into tuberculous pleural effusions. *Respirology*, 2010, 15: 522–529
- 39 Song X, Zhu S, Shi P, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nat Immunol*, 2011, 12: 1151–1158
- 40 Zhou R, Wei H, Sun R, et al. Recognition of double-stranded RNA by TLR3 induces severe small intestinal injury in mice. *J Immunol*, 2007, 178: 4548–4556
- 41 Wang Y, Zhao A M, Lin Q D. Role of cyclooxygenase-2 signaling pathway dysfunction in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Chin Med J*, 2010, 123: 1543–1547
- 42 Guo P F, Du M R, Wu H X, et al. Thymic stromal lymphopoietin from trophoblasts induces dendritic cell-mediated regulatory TH2 bias in the decidua during early gestation in humans. *Blood*, 2010, 116: 2061–2069
- 43 Chen Z W, Qian J Y, Ma J Y, et al. Risk factors of cardiac troponin T elevation in patients with stable coronary artery disease after elective coronary drug-eluting stent implantation. *Clin Cardiol*, 2011, 34: 768–773
- 44 Liu X L, Zhang P F, Ding S F, et al. Local gene silencing of monocyte chemoattractant protein-1 prevents vulnerable plaque disruption in apolipoprotein E-knockout mice. *PLoS One*, 2012, 7: e33497
- 45 Hao J, Liu R, Piao W, et al. Central nervous system (CNS)-resident natural killer cells suppress Th17 responses and CNS autoimmune pathology. *J Exp Med*, 2010, 207: 1907–1921
- 46 Shi F D, Ljunggren H G, La Cava A, et al. Organ-specific features of natural killer cells. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 658–671
- 47 金碧辉, 杨立英, 吕群燕, 等. 2000–2009 年免疫学领域发展态势分析——基于文献计量方法及数据. *科技导报*, 2012, 30(12): 15–20
- 48 金碧辉, 杨立英, 吕群燕, 等. 2000–2009 年免疫学领域发展态势分析——基于文献计量方法及数据. *科技导报*, 2012, 30(13): 15–20
- 49 吕群燕. 免疫学的发展与国家自然科学基金. *科学通报*, 2012, 57: 397–407

Tissue/organ-specialized immunologic features and disease mechanisms

LÜ QunYan¹, TIAN ZhiGang², DONG ErDan¹ & CAO XueTao³

¹ Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China;

² School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China;

³ Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China

Immunology is a pioneer and practical discipline in biomedical science, bridging basic biologic knowledge with clinical medicine, so called core of translational medicine. Recently, it was noted that the immunologic parameters from blood and bone marrow greatly differ in those not only from mucosal immune system including gastrointestinal tract, respiratory tract and urogenital tract but also from the non-immune organs such as liver, pancreas, bone, uterine, kidney, and so on. These mucosal immunologic and “unprofessional immune” tissue/organs are characterized with their own anatomy, microenvironment, immune cell population and subsets with unique functional molecules, forming unique regional immune features which dominantly control the disease process related to each tissue/organ. At present, there are few studies to explore the relationship of “unprofessional immune” tissue/organs to disease mechanisms, to professional immune tissue/organs, to circulating immune system. The frontier research on tissue/organ-specialized immune features and their molecular and cellular mechanisms will greatly improve to deep elucidate the relation of regional immunity to major diseases and to extensively discover novel immunotherapeutic targets. So, tissue/organ-specialized immunology is leading the immunologic study and is in keep with national requirement.

immunology, tissue/organ-specialized regional immunologic features, disease mechanisms

doi: 10.1360/972012-1602