
先天淋巴细胞最新研究进展（第2季）

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1060.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年7月3日讯，近年来，针对ILC的研究取得一系列进展，针对这些进展(2)，分享给大家

1.Science：揭示肺神经内分泌细胞扩大过敏性哮喘反应机制

doi:10.1126/science.aan8546

肺部具有较大的表面面积，能够检测吸入空气中的信号并对它们作出反应。肺部和环境之间的异常相互作用导致许多疾病，如哮喘。

体外数据表明肺神经内分泌细胞(pulmonary neuroendocrine cell, PNEC)是一类罕见的气道上皮细胞，可起着化学传感器的作用。一旦在体外培养中受到刺激，它们会释放出富含神经肽、胺类化合物和神经递质的致密核心囊泡。这些生物活性分子能够引发免疫反应和生理反应。最近开展的一项体内研究揭示出PNEC正常地形成被称作神经上皮小体(neuroepithelial body)的自聚集单元是限制初始肺部(naïve lung)中的免疫细胞数量所必不可少的。然而，人们并不清楚PNEC是否能够在体内将外源性气道信号(如过敏原)转化为下游级联反应。

为了检验PNEC在肺部中起着化学传感器作用的假设，来自美国加州大学圣地亚哥分校、威斯康星大学麦迪逊分校、加州大学旧金山分校、华盛顿大学和中国上海交通大学的研究人员通过让气道上皮细胞中的Ascl1失活培育出缺乏PNEC的小鼠突变体。他们遵照现存的哮喘模型规定，让这些小鼠突变体接触卵清蛋白或屋尘螨。他们测试这些小鼠突变体是否显示出与对照小鼠不同的哮喘反应，并通过鉴定PNEC的分子效应物和细胞靶标阐明了它们的作用机制。作为对这些在小鼠中的功能测试的补充，他们还研究了人类哮喘患者的PNEC是否会出现病理变化。相关研究结果发表在2018年6月8日的Science期刊上，论文标题为Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses。

尽管在基线时是正常的，但是在遭受过敏原激发(allergen challenge)后，相比于对照小鼠，这些Ascl1发生突变的小鼠(即小鼠突变体)表现出严重下降的杯状细胞增生(goblet cell hyperplasia)和免疫细胞数量。在研究可能产生的分子效应物时，这些研究人员发现在遭受过敏原激发后，相对于对照小鼠，PNEC产生的几种产物在这些小鼠突变体中下降了，这些产物包括降钙素基因相关肽(CGRP)和 γ -氨基丁酸(GABA)。在探究可能存在的细胞靶标时，他们发现与PNEC相类似的是，2型先天性淋巴细胞(ILC2)在气道分叉处富集。

作为PNEC产生的一种产物，CGRP刺激体外培养的ILC2产生白细胞介素-5(IL-5)。相反，让ILC2中的CGRP受体基因Calcr1失活会抑制对过敏原作出的免疫反应。与CGRP不同的是，GABA并不

导致ILC2分泌的细胞因子增加。相反，让GABA生物发生失活导致在遭受过敏原激发后发生的杯状细胞增生存在缺陷，这提示着GABA是气道上皮中发生的这种反应所必需的。此外，在遭受过敏原激发后，给这些发生Ascl1突变的小鼠注入CGRP和GABA的混合物可恢复免疫细胞增加和杯状细胞增生，这就表明这两种产物是PNEC在体内的主要分子效应物。

与这些来自小鼠的研究结果相一致的是，这些研究人员发现在人类哮喘患者中，PNEC的数量和它们形成的自聚集单元大小都增加了，这可能是这些患者对过敏原作出更强免疫反应的原因。

2.Science：神经系统细胞或能有效抑制机体炎症的发生

doi:10.1126/science.aan4829

近日，一项刊登在国际杂志Science上的研究报告中，来自威尔康奈尔医学院的研究人员通过研究发现，神经系统中的细胞或能抑制肠道和肺部对感染的免疫反应，从而抑制机体出现过度的炎症反应;本文研究结果有望帮助研究人员未来开发出新型疗法来治疗未抑制炎症所诱发的人类疾病，比如哮喘症和炎性肠病等。研究者表示，机体神经系统和免疫系统之间会出现一种串扰现象，其在调节急慢性炎症性疾病上扮演着关键角色，这两种系统发生着密切的相互作用，且在人类健康和疾病发生过程中扮演着重要作用;这项研究中，研究人员发现，当由寄生虫感染或过敏原诱发的免疫反应发生期间，机体神经系统和免疫系统之间或许会互相交流，这些因子的暴露会促进2型固有淋巴细胞(ILC2)释放细胞因子从而增加机体粘液的产生及促进肌肉收缩，这或能帮助机体有效排出寄生虫或过敏原。炎症水平过高或持续时间过久都对机体是有害的，因此研究人员想通过研究来理解机体如何减弱这些反应。

ILC2表面有一种名为 α 2肾上腺素能受体(α 2AR)的受体，该受体能与神经细胞释放的去甲肾上腺素相互作用，同时这些受体也能够促进神经细胞彼此相互作用，并影响机体的免疫反应;为了确定 α 2AR在机体神经系统和免疫系统之间相互沟通过程中所扮演的关键角色，研究者Artis及其同事对缺失 α 2AR受体的小鼠进行研究，随后利用寄生虫来感染这些小鼠，结果发现，这些啮齿类动物机体的免疫反应较为强烈，而且会快速排出寄生虫，相比较而言，当利用能刺激 α 2AR受体的药物来治疗正常小鼠时，其机体免疫反应就会变得迟钝，而且寄生虫感染会恶化。研究者Saya Moriyama说道，我们发现，这些 α 肾上腺素受体能够控制这些ILC2细胞的增殖，这些受体或许还能够帮助抑制机体出现过度的炎症反应;如果这些研究结果在人类机体中也得到了证实，那么其对于有效治疗多种人类疾病或许具有重要的意义和价值，比如人类哮喘症、过敏症和其它类型的炎症性疾病。

3.Science：炎性ILC2细胞是流动的哨兵

doi:10.1126/science.aam5809; doi:10.1126/science.aar4301

作为一种免疫细胞群体，2型先天性淋巴细胞(ILC2)在组织动态平衡和对蠕虫的免疫屏障中发挥着重要的作用。近期的研究已提示着ILC长期驻留在组织中，不会轻易地重新进入血液循环。然而，如今，Yuefeng Huang等人证实这些发现并不一定适用于IL-25反应性的KLRG1hi炎性ILC2(inflammatory ILC2, iILC2)亚群。在对外源性IL-25或蠕虫感染作出的反应中，小肠固有层中的iILC2前体细胞发生增殖，并且它们的鞘氨醇1-磷酸(S1P)受体表达。它们随后以一种部分依赖于S1P的方式迁移到淋巴器官和非淋巴器官中，参与至关重要的抗蠕虫感染反应和组织修复反应。

4.Nature：重磅级发现!机体免疫细胞和神经细胞可通力合作来帮助抵御肠道感染

doi:10.1038/nature23676

最近，一项刊登在国际杂志Nature上的研究报告中，来自威尔康奈尔医学院的研究人员通过研究发现，肠道中的神经细胞或许在机体调节免疫反应应对感染过程中扮演着至关重要的角色。研究者表示，机体的免疫系统和神经系统能够共同进化来对外来感染威胁产生反应，这就意味着，科学家们需要寻找多种方法来治疗诸如炎症性肠病或哮喘等疾病，这些疾病患者的机体中往往会产生过度的免疫反应。研究者David Artis说道，免疫系统和神经系统并不会独立行动，它们往往会通力合作来发挥作用;肠道内壁中居住着许多免疫细胞，这些细胞能够作为一道有力的屏障来保护机体抵御外来病原体的入侵，同时肠道内壁中还有很多神经细胞;研究者发现，肠道中名为先天性淋巴细胞2群(ILC2s)的特殊免疫细胞或许会同名为胆碱能神经元的神经细胞交织在一起发挥作用，它们就好像跳探戈舞一样。这些细胞的近距离作用就会让研究人员想知道是否两种细胞之间会互相沟通，ILC2细胞表面有一种名为神经调节肽U(NMU)的蛋白受体，该受体能够扮演神经细胞信使的角色，在实验室研究中，研究人员发现，当ILC2细胞暴露于NMU中能够促进ILC2细胞快速繁殖，并且分析名为细胞因子类等化合物来帮助诱发机体免疫反应或者引发炎症。给感染肠道寄生虫的小鼠注射NMU或能诱发机体炎症反应以及强有力的免疫反应，从而帮助小鼠快速有效抵御寄生虫的感染;相反，当对小鼠进行工程化修饰使其缺失NMU受体时，小鼠就会对寄生虫感染变得非常敏感，这样寄生虫就会在小鼠肠道中迅速增殖;研究结果表明，产生NMU的神经细胞能够帮助准备ILC2细胞，促进这些细胞快速繁殖并且有效应对小鼠机体所面临的感染。

5.Nature：神经系统-免疫系统交谈导致过敏性哮喘

doi：10.1038/nature24029

哮喘是如何开始和产生的仍然是一个谜，但是在一项新的研究中，由美国布莱根妇女医院和布罗德研究所的研究人员领导的一个团队发现了神经系统用来与免疫细胞进行沟通的一种基本的分子线索，它可能潜在地触发过敏性肺部炎症，从而导致哮喘。

Kuchroo博士说，我们的发现有助理解神经系统如何与免疫系统沟通，以及所产生的结果。我们观察到肺部中的神经元被激活，并且产生将保护性的免疫细胞转化为促炎性的免疫细胞的分子，从而触发过敏反应。这些研究人员仔细地研究了驻留在肺部中的先天性淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC)，即一类不仅能够在维持肺部中的稳定环境和屏障中发挥作用，而且也能够在促进过敏性炎症产生的免疫细胞。利用一种被称作单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing)的技术，他们探究了在正常的条件下或在炎症条件下存在的65000个细胞，寻找在一种状态下或在一个细胞亚群中更加活跃的基因。

6.Cell：中科院生物物理研究所范祖森课题组揭示ILCreg细胞调节先天性肠道炎症

doi：10.1016/j.cell.2017.07.027

在一项新的研究中，中国科学院生物物理研究所范祖森(FAN Zusen)课题组鉴定出一种调节性ILC亚群(regulatory subpopulation of ILCs, ILCreg)。ILCreg存在于肠道中，具有一种独特的不同于其他的ILC或调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)的基因特征。在炎症刺激期间，ILCreg在肠道中经诱导后产生，并且通过分泌IL-10抑制ILC1和ILC3激活，从而阻止先天性肠道炎症。相关研究结果于2017年8月24日在线发表在Cell期

刊上，论文标题为Regulatory Innate Lymphoid Cells Control Innate Intestinal Inflammation。此外，一旦遭受肠道炎症，ILCreg就会分泌出TGF- β 1，而且自分泌的TGF- β 1会维护和增加ILCreg。因此，ILCreg在先天性免疫反应中发挥着抑制性作用，有利于肠道炎症消退。这些研究人员发现ILCreg可能被用来开发出潜在的疗法来恢复慢性炎症性疾病和自身免疫疾病中的免疫耐受性。

7.Nature：重磅!神经元通过神经介素U调控2型先天淋巴细胞

doi:10.1038/nature23469

在一项新的研究中，来自葡萄牙帕利默未知技术研究中心(Champalimau Centre for the Unknown)、里斯本大学医学院分子医学研究所和瑞士洛桑联邦理工学院的研究人员发现位于粘膜组织中的神经元能够立即检测出有机体中的感染，迅速地为免疫细胞产生一种起着肾上腺素冲击(adrenaline rush)作用的物质。在这种信号的作用下，这些免疫细胞快速地做好抵抗感染和修复这种感染给周围组织造成的损伤的准备。相关研究结果于2017年9月6日在线发表在Nature期刊上，论文标题为Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U。人们发现存在着几种类型的ILC。在Veiga-Fernandes团队的2016年那项研究中，他们分析了肠道中的ILC3的行为，以及它们与它们周围的神经胶质细胞之间的对话。在这项新的也是由Veiga-Fernandes领导的研究中，他们着重关注另一种ILC：2型先天淋巴细胞(ILC2)。如今，Veiga-Fernandes团队证实这些免疫细胞若不能与驻留在这些位点中的神经元进行对话，就不能够产生抵抗感染的保护作用。

显著的是，这些研究人员发现ILC2具有结合一种被称作神经介素U(neuromedin U, NMU)的神经元信使的受体，即NMU受体。鉴于神经元是大量地产生NMU的唯一细胞，这意味着仅神经元能够将这种信号发送给ILC2。

随后，他们让一种啮齿类动物寄生虫，即巴西日圆线虫(Nippostrongylus brasiliensis)，感染正常的对照小鼠和ILC2缺乏NMU受体的突变小鼠。在对照小鼠中，ILC2立即触发中和这种寄生虫和修复受损组织的反应。在突变小鼠中，它们不能够抵抗这种感染和修复这种寄生虫导致的损伤，包括肺内出血。这些研究人员也证实神经元能够检测感染有机体的寄生虫分泌出的产物，而且当这发生时，它们快速地产生NMU。接着，NMU积极地作用于ILC2上，因而在几分钟内产生一种保护性反应。

8.Nature：在肠道中，神经细胞是免疫系统的眼睛和耳朵

doi:10.1038/nature18644

在一项新的研究中，一个葡萄牙研究小组发现在小鼠肠道中，一种新的过程保护肠道内壁免受炎症和微，而且当炎症和微出现时，就抵抗它们。而且，最令人吃惊的是，他们还证实这种机制处于肠道神经系统---所谓的第二大脑---的控制之下。相关研究结果于2016年7月13日在线发表在Nature期刊上，论文标题为Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence。

最近几年，位于脊椎动物肠道中的神经细胞网络的庞大规模让它获得这个绰号。如今，在葡萄牙里斯本大学分子医学研究所教授Henrique Veiga-Fernandes的领导下，研究人员发现看起来，它确实是一个受之无愧的绰号。Veiga-Fernandes说，我们的研究揭示出神经系统充当着免疫系统的‘眼睛和耳朵’。神经细胞接受来自肠道的警报，然后将特定的指令传送到免疫系统来修复肠道遭受的损伤。已知肠道中的神经元与免疫系统之间存在一种关系和一种对话。特别地，来自美国洛克菲勒大学的一个研究团队在最近的一项研究中证实某些神经元能够诱导一种免疫细胞(

巨噬细胞)产生 保护肠道的物质。

9.Science：肠道菌群通过NFIL3和生物钟调节人体脂肪代谢

doi:10.1126/science.aan0677

在一项新的研究中，来自美国德克萨斯大学西南医学中心、日本理化学研究所、东京理科大学的研究人员发现肠道菌群可以通过NFIL3和昼夜节律生物钟调节人体脂肪代谢。相关研究结果发表在2017年9月1日的Science期刊上。受到白细胞介素3(IL3)控制的上皮细胞昼夜节律核转录因子(NF)NFIL3是由Nfil3基因编码的蛋白质，为肠道关键代谢活动中枢。本研究发现，某些肠道菌群产生的鞭毛蛋白和脂多糖，通过固有淋巴细胞3(ILC3)、信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)、上皮细胞时钟，调控NFIL3昼夜循环，继而控制脂肪代谢通路的昼夜波动，该通路能调控脂肪的吸收并将其输送到肠道上皮细胞。

10.Immunity：揭示肥胖阻断机体护卫免疫细胞发挥正常功能的分子机理

doi:10.1016/j.immuni.2017.01.008

最近，一项刊登在国际杂志Immunity上的研究报告中，来自哈佛医学院等机构的研究人员通过追踪机体护卫免疫细胞对饮食改变的反应，阐明了隐藏在引发机体炎症和肥胖背后的生理学机制。研究者Lydia Lynch教授表示，一旦肥胖建立，机体特殊的护卫免疫细胞或许就不会正常发挥作用，从而就会引发严重的炎症以及机体代谢异常，最近他们发现了这些称之为脂肪型的固有淋巴细胞(Innate Lymphoid Cells, ILCs)的护卫免疫细胞，这些淋巴细胞存在于脂肪中，其能够维持机体免疫系统的精细化平衡。所有人的机体中都有脂肪(包括那些并不肥胖的人群)，而且脂肪存在于机体几乎所有的组织中，所有的脂肪组织都有着自身的免疫系统，这也是最近研究人员通过研究发现的。研究者Lynch说道，这些固有淋巴细胞能够根据机体特定的生理学状况来有效约束巨噬细胞，当巨噬细胞在脂肪组织中过多时，这些淋巴细胞就能够保护机体有效抵御炎症发生，这是这些免疫细胞所特有的，而且在非病理学撞款修改其并不会杀灭其它健康的免疫细胞。

11.Immunity：记忆性ILC2调节过敏反应

doi:10.1016/j.immuni.2016.06.017

尽管肺部的ILC2对于过敏炎症反应十分重要，它们在慢性过敏反应中的作用原理仍不清楚。针对这一问题，来自加拿大英属哥伦比亚大学的Grace F.T. Poon课题组进行了深入研究，相关结果发表在最近一期的《Immunity》杂志上。

首先，作者分析了肺部ILC2在受到刺激之后的动态变化过程。他们给小鼠进行了IL-33或木瓜蛋白酶鼻腔接种，并分析了不同时间点肺部ILC-2的分布情况。结果显示，在接种之后直到炎症反应结束相当长的时间内，小鼠肺部的活化ILC2的数量都维持在一个较高的水平，这说明一次刺激能够使肺部的ILC2产生永久性的变化。在没有受到刺激的小鼠mLN中，ILC2的数量很少，只有1000个左右。受到刺激之后，mLN中ILC2的数量产生了100倍的提高。这一效应能够持续大约4个月左右。为了证明这部分处于激活状态的ILC2是否具有了记忆，作者在对小鼠鼻腔接种之后的一个月再次进行了接种。结果显示，二次接种后小鼠肺部的ILC2发生十分迅速的活化，IL-5与IL-13的产生水平也急剧提高，这一现象十分类似记忆性的T、B细胞。除此之外，作者发现激活后的ILC2在二次接种不相关的抗原时也会发生急剧的活化与细胞因子的分泌。

由于ILC2分泌的IL-13能够促进天然CD4 T细胞向Th2细胞分化，作者检测了激活后的TLC2在受到不相干抗原刺激后能够同样促进Th2在mLN中的累积。结果显示，相比对照组，实验组小鼠mLN中Th2细胞的水平的确有了明显的提升。

12.Immunity：NK B 细胞调节天然淋巴细胞抗感染机制

doi:10.1016/j.immuni.2016.06.019

为了进一步研究天然免疫细胞在微生物感染过程中的激活机制，来自中科院生物物理研究所的范祖森课题组进行了深入研究，相关结果发表在最近一期的《Immunity》杂志上。首先，作者在小鼠的脾脏与淋巴结中鉴定出一类新型的NK细胞亚群，该群细胞表达NK1.1与CD19，同时表达IgM与NKp46,但没有其它的系别标记(CD3, CD4, CD8, CD11b, CD11c, Gr1, F4/80, Ter119)。另外，这部分细胞表达独特的表面分子，如CD106与CD63。这与已知的其它NK细胞与B细胞都不相同。由于这类细胞既表达NK细胞标记NK1.1，又表达B细胞标记CD19与IgM，作者将其命名为NK B细胞。研究表明，NK B细胞主要分布于脾脏与淋巴结中。

进一步，作者检测了NK B细胞的细胞特性。通过基因表达谱的分析，作者发现这部分细胞表达B CR与NK细胞特有的Ly49，此外，MHCI与MHCII分子也有高水平的表达。另一方面，NK B细胞大量表达IL-18。总之，NK B细胞的表达谱与已知的细胞亚群都不相同。之后，作者通过比较不同的突变体小鼠，发现Rag或IL2Rg缺失突变的小鼠体内缺少NK B细胞。这说明Rag与IL-2R对于NK B细胞的分化具有重要的作用。另外，IL-2、IL-4、IL-15等通用g链受体细胞因子的缺失也会影响NK B细胞在体外的增殖。为了研究NK B细胞的生理功能，作者分析了小鼠脾脏中的NK B细胞在受到微生物感染之后的增殖情况。结果显示，在感染之后一天中，NK B细胞就会发生大量的增殖。NK B细胞表达多种类型的细胞因子，包括IL-1b、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18。在这些细胞因子中，IL-18能够持续性的表达，而且在感染之后表达量有明显的上升。

另外，IL-12在感染之后一天时也会有明显的上升。由于IL-18与IL-12在介导ILC分泌IFN-g的过程中具有关键的作用，作者猜想NK B细胞可能通过上述两类细胞因子激活ILC的活性。体外共培养试验表明：NK B细胞能够促进ILC1与NK细胞的增殖，而在IL-18阻断之后则丧失了这一效应。上述结果表明NK B细胞能够通过分泌IL-18与IL-12激活NK 细胞与ILC1细胞的活性。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发