

综述

少突胶质前体细胞的免疫调控功能

陈祥^{1,2}, 何成¹, 刘鹏^{1,*}

¹海军军医大学分子神经生物学教育部重点实验室, 基础医学院神经生物学教研室, 上海 200433; ²中国人民解放军第903医院检验科, 杭州 310013

摘要: 少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)的经典功能是分化为成熟的少突胶质细胞并参与中枢神经系统的髓鞘形成。在多种脱髓鞘疾病情况下, 如颅脑外伤、脑缺血、多发性硬化等, OPCs虽然存在于脱髓鞘区域, 但难以正常分化为成熟的少突胶质细胞并进行再髓鞘化。传统观点认为OPCs是免疫反应的承受者, 但新的研究显示在疾病发生过程中, OPCs并非单纯是免疫应答对象, 而是深度参与免疫调控过程。干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)、白细胞介素-17 (interleukin 17, IL-17)等细胞因子可诱导OPCs表型改变, 形成免疫相关OPCs (immune associated OPCs, imOPCs), 参与天然免疫和适应性免疫活化。imOPCs表达包括Toll样受体在内的多个天然免疫模式识别受体, 并具有吞噬髓鞘碎片、提呈抗原的能力。此外, imOPCs还可分泌多种炎症因子和趋化因子, 调控Th0细胞分化和NK细胞、粒细胞、巨噬细胞等募集。探究imOPCs的免疫调控功能, 对于认识脱髓鞘相关疾病机理, 提出治疗新策略有着重要意义。

关键词: 少突胶质前体细胞; 神经免疫; 免疫调控; 炎症反应; 抗原提呈

The role of oligodendrocyte precursor cells in immunoregulation

CHEN Xiang^{1,2}, HE Cheng¹, LIU Peng^{1,*}

¹Key Laboratory of Molecular Neurobiology of Ministry of Education, Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; ²Clinical Lab, the 903rd Hospital of PLA, Hangzhou 310013, China

Abstract: Oligodendrocyte precursor cells (OPCs) are recognized as the progenitors responsible for the generation of oligodendrocytes, which play a critical role in myelination of central nervous system. In addition, in demyelinating diseases, such as brain trauma, ischemia, and multiple sclerosis, OPCs are also found in demyelinated regions, but fail to differentiate into mature oligodendrocytes and remyelinate. From traditional view, OPC is victim of immune response. However, recent studies have shed light on immune associated OPCs (imOPCs), which are induced by interferon γ (IFN- γ), and interleukin 17 (IL-17), and are involved in the innate and adaptive immune activation. By expressing multiple natural immune pattern recognition receptors, such as Toll-like receptors, imOPCs can phagocytose myelin debris for antigen presentation. Furthermore, imOPCs can also secrete various inflammatory and chemotactic factors to regulate the differentiation of Th0 cells and the recruitment of NK cells, granulocytes and macrophages. Thus, it is of great importance to explore the immunoregulatory function of OPCs to elucidate the mechanisms and treatments of demyelinating diseases.

Key words: oligodendrocyte precursor cells; neuroimmunity; immunoregulation; inflammatory response; antigen presentation

维持中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的稳态对于大脑功能至关重要, CNS 稳态的破坏和炎症反应的出现与多种神经系统疾病的发生、发展密切相关。参与 CNS 免疫应答的细胞类型主要包括血脑屏障破坏后外周浸润的免疫细胞、CNS 中原

有的小胶质细胞和 CNS 驻留的吞噬细胞, 而神经元、少突胶质谱系细胞 (oligodendrocyte lineage cells, OLGs) 等非免疫细胞通常作为免疫应答的对象。OLGs 是 CNS 中一类重要的胶质细胞, 按照分化程度不同分为少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte

This work was supported by STI2030-Major Project of the Ministry of Science and Technology of China (No. 2022ZD0204700).

*Corresponding author. Tel: +86-21-81871042-522; E-mail: wuyuechaoge@163.com

precursor cells, OPCs)、前少突胶质细胞 (pre-myelinating oligodendrocytes, pre-OLs)、少突胶质细胞。传统观点认为 OPCs 的主要功能为分化形成少突胶质细胞并参与髓鞘的构建, 然而最新的研究显示, 在疾病情况下存在以免疫相关基因表达为特征的免疫相关 OPCs (immune associated OPCs, imOPCs) 亚型, 但有关于 imOPCs 功能的研究较少, 其在 CNS 免疫反应中的作用、与 CNS 疾病发展的相关性尚不明确。本文就 imOPCs 与 CNS 疾病的关系, imOPCs 产生的诱导因素, imOPCs 参与免疫反应的具体过程进行综述, 系统讨论 imOPCs 作为疾病状态下一种新的 OPCs 亚型所具备的功能, 以期为 imOPCs 产生机制研究提供参考, 从而进一步明确其在 CNS 免疫反应中的作用、与 CNS 疾病发展的相关性。

1 OPCs 的发育和功能特点

OPCs 是由神经管上皮细胞发育而来, 在胚胎发育早期出现, OPCs 的前身是放射性胶质细胞 (radial glia), 通过不对称分裂形成胚胎期 OPCs (fetal OPCs, fOPCs)。fOPCs 的主要功能是增殖、迁移到各个脑区并分化发育为成熟的少突胶质细胞并参与髓鞘的构建, 部分 fOPCs 则转变为不同脑区的成体 OPCs (adult OPCs, aOPCs) 亚群, 作为成年后脑实质区常驻细胞持续存在^[1]。不同文献中对 OPCs 的称呼和定义并不完全一致, 包括胶质母细胞、早期少突胶质细胞、年轻少突胶质细胞、未成熟少突胶质母细胞、少突胶质-2 型星形胶质细胞、NG2 阳性胶质细胞等^[2], 下文中 OPCs 用以指代 aOPCs 以及处于分化过程中的 pre-OLs。

相较于 fOPCs, OPCs 的增殖和迁移速率较低, 但仍是成年个体 CNS 中增殖频率最高的细胞, BrdU 掺入实验显示 OPCs 占阳性分裂细胞的 70%~75%^[3]。OPCs 遍布大鼠整个成熟 CNS, 在白质区约占细胞总数的 8%~9%, 在灰质区约占 2%~3%^[3]。OPCs 的分布呈现马赛克样镶嵌状态, 两个相邻的 OPCs 之间相互排斥, 只在边缘处有轻微重叠^[4]。OPCs 呈现区域异质性, 不同脑区的 OPCs 亚群有着各异的形态、功能、转录特征, 这种差异主要体现在 OPCs 细胞周期调控、分化、迁移等方面^[5]。

近些年, OPCs 除分化形成少突胶质细胞参与髓鞘构建之外的功能被陆续发现, 主要体现在以下几个方面: (1) 部分 OPCs 具有可兴奋性, 表达 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 等多种不同类型的离子通道^[6, 7], 并

且具备产生动作电位的潜能。(2) OPCs 可与神经元形成突触结构, 与经典突触结构类似, 包含突触前膜、后膜、间隙。神经元可以通过囊泡进行信息传递, 引起突触后膜的兴奋, 调控 OPCs 的增殖、分化^[8, 9]。OPCs 也可作为突触前细胞与中间神经元形成突触, 分泌 γ -氨基丁酸, 抑制其活化^[10]。(3) OPCs 可与神经元、星形胶质细胞相互作用, 包绕突触形成“三重或四重成分突触”, 参与突触活动的调控^[11]。(4) OPCs 具备吞噬轴突, 消融突触的能力, 从而协助神经回路的构建, 促进大脑发育^[12]。(5) 在疾病情况下 OPCs 可转变为 imOPCs, 表达一系列免疫相关分子, 结合 OPCs 的迁移能力和吞噬功能^[13], 说明 imOPCs 可参与 CNS 免疫调控网络, 在相关疾病进展中发挥重要作用。

2 imOPCs 的产生

2.1 imOPCs 产生于多种 CNS 疾病过程中

目前关于 imOPCs 的研究多集中在多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 疾病过程中。MS 患者脑白质区单细胞核转录组测序 (single nuclei RNA-sequencing, snRNA-seq) 聚类分析结果显示, 存在表达 CD74、HLA.DRA、PTRPC、C3 等免疫相关基因的 imOPCs^[14]。MS 小鼠模型 (实验性自身免疫性脑脊髓膜炎, experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 发病期, 脊髓 snRNA-seq 结果显示出与人类 MS 患者的一致性, 同样表现出向 imOPCs 转变的特点^[15]。此外, EAE 模型小鼠单细胞染色质可接近性 (chromatin accessibility, CA) 图谱显示部分 OPCs 中包括抗原提呈、病毒防御、干扰素 β (interferon β , IFN- β) 应答等多个免疫相关模块基因启动子区 CA, 相比健康对照发生显著变化^[16]。

除 MS 外, imOPCs 也存在于其他多种神经系统疾病之中。例如, 重度抑郁症患者脑组织 snRNA-seq 结果显示, 部分 OPCs 表达了包括主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC-II)、补体 C3 等免疫相关基因; 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 模型小鼠 5XFAD 全脑非神经元、非免疫细胞分离测序结果显示存在“疾病相关的少突胶质谱系细胞 (disease-associated oligodendrocyte lineage cells, DOLIGs)”的细胞亚群, 特异性表达 *Serpina3n*、*C4b*、*MHC-I*、白细胞介素-33 (interleukin 33, IL-33) 等免疫相关分子^[17]; 此外, 在一些 CNS 感染性疾病中, 也存在着 imOPCs 的

活化。伯氏疏螺旋体感染能诱导 OPCs 的 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2)、TLR5 受体活化, 表达一系列免疫相关蛋白^[18]。

除疾病之外, 衰老也是诱导 imOPCs 产生的重要因素。单细胞转录组测序 (single cell RNA-sequencing, scRNA-Seq) 分析结果显示, 相比幼龄小鼠, 老年小鼠 OPCs 高表达包括补体活化、抗原提呈、吞噬调控等在内的免疫相关模块基因^[19-21]。此外, 在 AD 模型小鼠中, imOPCs 占比呈年龄依赖性, 即老龄化程度越高, imOPCs 占比越大^[17]。衰老会引发 CNS 免疫微环境的改变, 衰老相关的 imOPCs 是这种改变的结果, 还是先于这种变化产生, 仍有待进一步探索。

2.2 imOPCs 产生的诱导因素

OPCs 向 imOPCs 的转变需要外界因素的诱导。在 MS 发生初期, 外周血 CD4⁺T 细胞活化形成的 Th1、Th17 细胞通过血脑屏障进入 CNS 后分泌的一系列细胞因子是诱导 OPCs 中免疫相关基因表达的关键分子^[22]。

干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 是诱导 OPCs 表型和功能改变的主要细胞因子。体外实验显示, 用 IFN- γ 处理三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 诱导的处于分化状态的 OPCs, 其髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 表达下调, 而多个免疫相关基因模块表达上调^[23]; 在星形胶质细胞特异性过表达 IFN- γ 的转基因小鼠中使用铜胺诱导脱髓鞘后, 对 OPCs 进行转录组测序, 结果与体外实验相一致^[23]。Lin 等研究显示, IFN- γ 上调 MHC-I/II 分子在 OPCs 中的表达, MHC 分子在内质网中积累后会产生内质网应激, 进而导致髓鞘生成异常, 甚至进一步导致细胞凋亡^[24]。IFN- γ 诱导的内质网应激对不同发育阶段的细胞影响程度各不相同: 在成熟少突胶质细胞中, 内质网应激可促进细胞存活; 但在 pre-OLs 中, 内质网应激可导致细胞死亡^[25]。

IL-17、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等也参与 imOPCs 的生成。在 EAE 小鼠模型中, IL-17 可通过活化 Notch1 信号通路, 抑制 OPCs 的分化, 促进炎症相关基因表达, 诱导 imOPCs 的产生^[26]。与 IFN- γ 不同, IL-17 诱导的 OPCs 表型改变并不涉及抗原提呈加工、MHC-I/II 信号转导相关的基因模块^[23]。IL-17 通过 Act1 [核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 激活剂 1] 介导下游半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 信号的激活, 并诱导 OPCs 的凋亡;

Act1 敲除小鼠 EAE 模型疾病严重程度显著降低^[26]; TNF 对 OPCs 分化的影响则具有两面性, 跨膜型 TNF (transmembrane TNF, tmTNF) 可活化 TNFR2 受体, 促进 OPCs 分化和髓鞘再生^[27], 可溶型 TNF (soluble TNF, solTNF) 则通过 TNFR1 受体抑制 OPCs 的正常分化, 促使其凋亡^[28]。OPCs 向 imOPCs 转变后, 分化形成少突胶质细胞并构建髓鞘的能力受到抑制^[26-28], 是否存在相应的机制让 imOPCs 重新转变为正常的 OPCs 参与髓鞘再生, 仍有待进一步探索。

3 imOPCs 的功能

3.1 imOPCs 参与天然免疫反应

机体免疫应答包括天然免疫反应和适应性免疫反应, 天然免疫反应是机体抵抗病原体入侵的第一道防线, 天然免疫细胞上表达一系列模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs), 充当防线最前沿的“哨兵”, 能迅速识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 活化天然免疫细胞, 诱导炎症反应, 抵抗病原体入侵, 清除受损组织细胞。CNS 中固有的天然免疫细胞主要包括小胶质细胞和 CNS 驻留吞噬细胞。MS 患者血脑屏障受损后, 外周血来源巨噬细胞也会进入 CNS 中, 共同参与炎症反应^[29]。除了这些天然免疫细胞之外, 研究显示, imOPCs 也可参与到 CNS 天然免疫反应之中。与小胶质细胞类似, OPCs 可以不断监测其周边环境, 并可迁移到 CNS 损伤部位^[4]。此外, OPCs 转变为 imOPCs 后会表达 IL-1 β 、CCL2, 进一步促进自身向炎症发生区域迁移^[30]。在疾病情况下, OPCs 的这种迁移和聚集不同于其典型的非重叠空间排列状态, 呈现出重叠聚集状态^[4]。imOPCs 还具备吞噬能力, 可吞噬髓鞘碎片以及外源性异物。此外, imOPCs 还会表达特定 PRRs, 活化天然免疫信号通路, 参与天然免疫活化^[31]。

OPCs 上表达的 PRRs 以 TLRs 为主, TLRs 在抵御入侵病原体的天然免疫反应中发挥着重要作用, 它们通常被保守的 PAMPs 如脂多糖、肽聚糖、脂蛋白以及细菌和病毒核酸激活。研究显示, OPCs 能表达 TLR2^[18, 31]、TLR3^[31]、TLR4^[32]、TLR5^[18]、TLR7^[33]。TLR2/5 的活化能抑制炎症, 促进 OPCs 的存活及分化^[18, 31]; 而 TLR3/4/7 的活化则促进炎

性细胞因子产生, 诱导细胞凋亡^[31–33] (表 1)。进一步研究显示, TRIF、TIRAP、MyD88 等经典天然免疫 Toll 信号转导分子在 OPCs 细胞内表达模式和天然免疫细胞存在差异: TRIF 在健康小鼠和 EAE 模型小鼠的 OPCs 中均有表达, TIRAP 仅在成熟的少突胶质细胞中表达, MyD88 在 EAE 模型小鼠而非健康小鼠的 OPCs 中表达^[13, 15]。Toll 信号在 OPCs 细胞分化发育、髓鞘形成、免疫表型转换中的作用研究仍处于初级阶段, 有待进一步探索。

除 TLRs 之外, NALPs (NACHT leucine-rich-repeat proteins) 在 OPCs 中也广泛表达。NALPs 是一个与炎症反应密切相关的胞浆蛋白质家族, 是 NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 家族中最大的一个亚族。NLRs 和 TLRs 类似, 是机体天然免疫系统感知 PAMPs 和 DAMPs 的一类重要感受器, 可识别相应配体, 活化特定信号通路, 释放 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等炎性细胞因子, 介导一系列炎症级联反应^[34, 35]。此外, NLRs 的活化也和细胞凋亡、焦亡密切相关^[35]。在疾病情况下, OPCs 转变为 imOPCs 后可表达 NALP1、NALP3^[36–38]。NALP1、NALP3 下游主要通路是参与炎性小体组装, 活化 caspase 1, 剪切 IL-1 β 、IL-18 前体形成活性 IL-1 β 、IL-18 并通过 GSDMD (gasdermin D) 蛋白在细胞膜上形成的孔洞释放。这一过程还伴随着大量内源性 DAMPs 的释放, 最终导致细胞焦亡, 细胞内容物释放, 进一步加重炎症反应^[39, 40]。

3.2 imOPCs在适应性免疫反应中的作用

免疫应答过程中 T 细胞的激活需要双信号: 第一信号来自 T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 识别 MHC/ 抗原肽复合物, 传递抗原特异性识别信号, 其中 CD8⁺T 细胞接受来自 MHC-I/ 抗原肽复合

物信号, CD4⁺T 细胞接受来自 MHC-II/ 抗原肽复合物信号; 第二信号由抗原提呈细胞的共刺激分子提供, 为非特异性协同刺激信号。研究显示, 在 MS 发生过程中, imOPCs 具备表达 MHC-I/II 分子以及某些共刺激分子的能力, 能够吞噬髓鞘碎片, 并提呈髓鞘相关抗原, 诱导自身免疫活化^[15, 23]。

MS 患者的少突胶质细胞最先在研究中被发现表达 MHC-I 分子, 且活动性病灶表达量高于非活动性病灶^[41]。此外, 人胚胎干细胞诱导分化成的 OPCs 用 IFN- γ 或 TNF- α 处理后可以表达 MHC-I 分子^[42]。那么 imOPCs 表达的 MHC-I 分子是否具有抗原提呈功能呢? 进一步研究显示, 在星形胶质细胞中特异性过表达 IFN- γ 的转基因小鼠模型中, IFN- γ 能够诱导 OPCs 转变为 imOPCs 表型, 其免疫蛋白酶体和 MHC-I 分子表达上升, CD8⁺T 细胞的 TCR 可通过与 imOPCs 上的 MHC-I/ 髓鞘相关抗原肽复合物相互作用, 诱导细胞凋亡相关通路活化, 最终导致 imOPCs 凋亡。该过程依赖于 MHC-I 类抗原提呈加工, 可通过靶向免疫蛋白酶体亚基的小分子抑制剂进行阻断^[23]。

除 MHC-I 分子之外, imOPCs 也可表达 MHC-II 分子。IFN- γ 或 TNF- α 可刺激人源干细胞诱导分化成的 OPCs 表达 MHC-II 分子^[42]。后续研究显示, 将 OPCs 与 CD4⁺T 细胞共培养也可诱导 MHC-II 分子表达, CD4⁺T 细胞可分泌 IFN- γ , 推测 IFN- γ 是诱导 MHC-II 分子表达的关键因素^[15]。将经由 IFN- γ 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 预处理、表达 MHC-II 分子的 OPCs 与原始 T 细胞 (经由 IL-12 活化转变为 Th1 表型)、CD4⁺ 记忆 T 细胞 (TCR 识别 MOG)、CD8⁺ 效应 T 细胞 (TCR 识别 MOG) 共培养, 发现其能显著促进 CD4⁺ 记忆 T 细胞的增殖^[15]。

表1. Toll样受体(TLRs)在少突胶质前体细胞(OPCs)及相关细胞系中的表达

Table 1. The expression of Toll-like receptors (TLRs) in oligodendrocyte precursor cells (OPCs) and associated cell line

TLRs	PMID	Cell type	Method	Function
TLR2	28558791 ^[18]	MO3.13 cells	/	Down-regulation of CXCL8, CXCL (1, 2, 3)
TLR2	21971760 ^[31]	Rat OPCs	Immunohistochemistry	Promotion of OLs' survival, differentiation, myelin-like membrane formation
TLR3	21971760 ^[31]	Rat OPCs	Immunohistochemistry	Induction of apoptosis
TLR4	34887730 ^[32]	Rat OPCs	Immunofluorescence	Nitrosative stress, NOS expression
TLR4	28558791 ^[18]	MO3.13 cells	/	Up-regulation of CXCL5
TLR5	28558791 ^[18]	MO3.13 cells	/	Down-regulation of CXCL8, CXCL (1, 2, 3), CCL5
TLR7	29408631 ^[33]	MO3.13 cells	Immunofluorescence	Cell apoptosis, innate immune activation

PMID: PubMed Unique Identifier; OLs: oligodendrocyte; NOS: NO synthase.

此外，体外实验结果显示，用 IFN- γ 或 TNF- α 处理后，人胚胎干细胞衍生的 OPCs 能够表达 CD54、CD58、CD273 (B7-DC)、CD274 (B7-H1) [42]。在其他炎症性疾病、抗肿瘤免疫中，CD54、CD58 可作为共刺激信号，促进 T 细胞增殖活化以及炎症细胞因子表达 [43, 44]，CD273、CD274 两者则都是 T 淋巴细胞活化的负向调控因子 [45]。不同 CD 分子表达对 OPCs 与 T 细胞相互作用的影响以及对 OPCs 本身增殖、分化、凋亡等的影响仍有待进一步探索。

3.3 imOPCs的分泌功能

CNS 中天然免疫和适应性免疫细胞都可以分泌广泛的细胞因子。研究表明，在疾病情况下，imOPCs 也会分泌一系列细胞因子和趋化因子等，共同介导炎症反应 (表 2)。但需要进一步明确的问题是：OPCs 是主动通过 PRRs 感知相关配体，活化天然免疫相关通路，转变为 imOPCs，产生炎症细胞因子，还是由 Th 细胞分泌 IFN- γ 、IL-17 等因子被动激活，转化为 imOPCs，表达相应细胞因子，进而参与免疫反应？

研究显示，imOPCs 可分泌的炎症细胞因子包括 IL-1 β [30]、IL-6 [36, 37]、IL-17 [46]、IL-18 [47]。IL-1 β 、IL-6 是重要的炎症细胞因子，可以调控巨噬细胞、B 细胞、T 细胞的增殖和分化，促进炎症反应 [48, 49]。IL-1 β 还可促进粒细胞的增殖和募集，诱发 C 反应蛋白等急性反应蛋白表达上调，导致全身性炎症反应 [50]。IL-17 则已被证明和自身免疫性疾病密切相关 [51]，在啮齿类动物 MS 模型和中风模型中，IL-17 可促进神经炎症的发展和神经退行性变性 [52, 53]。IL-18 的作用则与其所处细胞因子谱系相关，对天然免疫和适应性免疫均有调控作用。IL-18 和 IL-12 共同作用下可促进 Th0 细胞转变为 Th1 细胞并表达 IFN- γ ；IL-18 和 IL-2 共同作用可刺激 NK 细胞、

CD4⁺ NKT 细胞、Th1 细胞产生 IL-3、IL-9 和 IL-13；IL-18 与 IL-3 共同作用可刺激肥大细胞和嗜碱性粒细胞产生 IL-4、IL-13 和组胺等化学介质 [54]。

imOPCs 还可以分泌趋化因子，促进活化的 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等募集。imOPCs 已被证明可以表达 CCL (2/3/5 [55]/7 [26]) 和 CXCL (1/2/3/8 [18]/10 [55]) 等多个趋化因子。CCL2、CCL7 可通过结合 CCR2 受体，介导外周单核细胞和巨噬细胞募集 [56, 57]，CCL2 还可介导 T 细胞迁移，促使 Th0 向 Th2 细胞表型极化 [58]。CCL3 和 MS 患者外周血 CCR1/5⁺ 单核细胞从循环池向 CNS 迁移相关 [59]。CCL5 可以促进树突状细胞、NK 细胞、T 细胞向损伤区域迁移 [60]。CXCL1 和 CXCR2 受体的相互作用介导中性粒细胞的募集 [61]。CXCL10 则通过 CXCR3 受体趋化免疫细胞，参与 CNS 炎症，调节性 T 细胞也表达 CXCR3 受体，CXCL10 的缺失对 EAE 小鼠疾病进程的影响仍有争议 [62]。

4 总结和展望

关于 imOPCs 产生的具体过程尚无确切定论，结合现有研究成果，有两种可能的解释：一种解释是，imOPCs 在疾病早期被诱导，以应对由少突胶质细胞死亡或其他触发因素 (如病毒感染) 驱动的局部炎症。之后 imOPCs 通过招募和抗原提呈等方式积极促进外周免疫细胞的活化，启动级联反应，最终导致脱髓鞘病变发生，即 imOPCs 的产生是 OPCs 感知相应信号，主动转化的结果。另一种解释是，外周免疫系统活化后，B 细胞、T 细胞等效应细胞通过受损的血脑屏障进入 CNS 中，分泌细胞因子，诱导 imOPCs 的产生。OPCs 向 imOPCs 转变后，其经典的髓鞘形成功能受到抑制，imOPCs 和小胶质细胞、巨噬细胞、T 细胞等相互作用加剧

表2. 少突胶质前体细胞(OPCs)及相关细胞系中细胞因子的表达

Table 2. The expression of cytokines in oligodendrocyte precursor cells (OPCs) and associated cell line

Cytokines	PMID	Cell type	Method	Classification
IL-1 β [30]	25568099	Mouse OPCs	qPCR	Inflammatory cytokines
IL-6 [36]	22524232	MO3.13 cells	ELISA	Inflammatory cytokines
IL-17 [46]	18156204	Human OPCs	Immunohistochemistry	Inflammatory cytokines
IL-18 [47]	4705111	Human OPCs	Immunohistochemistry	Inflammatory cytokines
CCL(2/3/5) [55]	17314297	Mouse OPCs	LiquiChip	Chemokines
CCL7 [26]	28561022	qPCR	qPCR	Chemokines
CXCL(1/2/3/8) [18]	28558791	MO3.13 cells	ELISA	Chemokines
CXCL10 [55]	17314297	Mouse OPCs	LiquiChip	Chemokines

PMID: PubMed Unique Identifier.

炎症反应, 进一步损伤正常的髓鞘形成功能, 诱导新的 imOPCs (图 1), 如此恶性循环, 促进疾病发展。这一循环是如何被打破的, 是否存在促使 imOPCs 重新转变为 OPCs, 并参与髓鞘再生的调控机制, 还有待进一步探索。

此外, 现有研究已初步明确 imOPCs 可由 IFN- γ 、IL-17 诱导产生^[23, 26], 但其中的具体机制尚不明确。IFN- γ 、IL-17 如何打破 OPCs 向少突胶质细胞分化的正常生理进程, 促使其转变为 imOPCs, 需要进一步探索。对此, 未来可通过对患者遗体脑组织进

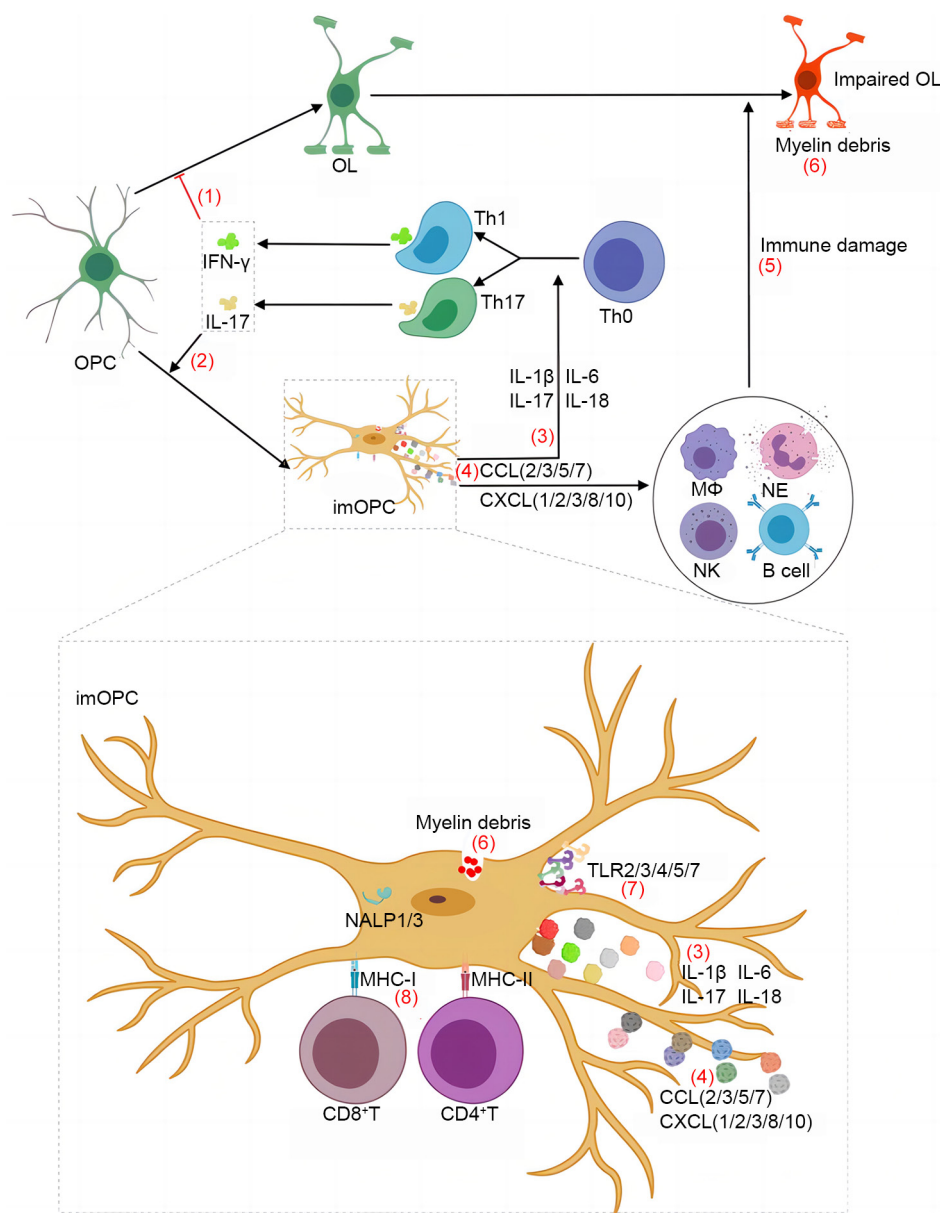


图 1. 免疫相关少突胶质前体细胞 (imOPCs) 的产生及功能

Fig. 1. Production and function of immune associated oligodendrocyte precursor cells (imOPCs). (1) Interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-17 (IL-17) secreted by T helper 1 (Th1) and Th17 cells inhibit oligodendrocyte precursor cells (OPCs) differentiation into mature oligodendrocytes (OLs). (2) IFN- γ and IL-17 secreted by Th1 and Th17 cells promote the transformation from OPCs into imOPCs. (3) imOPCs promote Th0 cell differentiation into Th1 and Th17 by secreting IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18 and other inflammatory cytokines. (4, 5) imOPCs recruit macrophages (M Φ), neutrophils (NE), NK cells and B cells to attack mature OLs by producing CCL2/3/5/7 and CXCL1/2/3/8/10 under different pathological conditions. (6) imOPCs engulf myelin debris generated from damaged OLs. (7) Innate immune activation associated receptors Toll like receptors (TLR2/3/4/5/7) are expressed in imOPCs to mediate immune inflammatory response. (8) Major histocompatibility complex-I/II (MHC-I/II) expressed by imOPCs interact with T cell receptor (TCR) on CD8⁺T cells to activate adaptive immune response NALP1/3: NACHT leucine-rich-repeat protein 1/3.

行 scRNA-seq, 比对 imOPCs 和正常 OPCs 之间的基因表达谱差异, 寻找在这一过程中起到关键作用的靶分子。

明确靶分子后, 可借助模式动物进行深入的机制研究。目前已有入源化小鼠模型, 人源胶质细胞已经取代了内源性小鼠胶质细胞, 作为疾病模型能较好地反映 CNS 炎症性疾病发生和发展过程^[63]。可通过对胶质细胞入源化小鼠进行特定疾病造模, 取脑组织进行 scRNA-Seq 分析, 与临床样本的结果相互印证, 明确疾病不同阶段、不同脑区内 OPCs 表型变化, 解析 OPCs 向 imOPCs 转变的具体流程和内在机制。另一个值得探索的问题是, 目前研究显示 imOPCs 在免疫反应中起到正向调控作用, 那么是否存在未被发现的可以负向调控免疫反应的 imOPCs 亚群呢? 在对 scRNA-Seq 结果进行分析过程中, 选取特定的免疫抑制性分子作为细胞标志物, 将有助于此类细胞的寻找。

CNS 炎症反应是脱髓鞘病变的重要原因, imOPCs 的发现说明 OPCs 在疾病过程中, 既是免疫应答的“受害者”, 也是免疫应答的“发起者”, 对 imOPCs 的深入探索将有助于脱髓鞘相关疾病发病机制的探索和治疗靶标的寻找。

参考文献

- Cristobal CD, Lee HK. Development of myelinating glia: An overview. *Glia* 2022; 70(12): 2237–2259.
- Yi C, Verkhratsky A, Niu J. Pathological potential of oligodendrocyte precursor cells: terra incognita. *Trends Neurosci* 2023; 46(7): 581–596.
- Dawson M. NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol Cell Neurosci* 2003; 24(2): 476–488.
- Hughes EG, Kang SH, Fukaya M, Bergles DE. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat Neurosci* 2013; 16(6): 668–676.
- Leong SY, Rao VTS, Bin JM, Gris P, Sangaralingam M, Kennedy TE, Antel JP. Heterogeneity of oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1(4): 272–283.
- Tong X ping, Li X yao, Zhou B, Shen W, Zhang Z jun, Xu T le, Duan S. Ca^{2+} signaling evoked by activation of Na^{+} channels and $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchangers is required for GABA-induced NG2 cell migration. *J Cell Biol* 2009; 186(1): 113–128.
- Wang N, Zhou L, Shao CY, Wang XT, Zhang N, Ma J, Hu HL, Wang Y, Qiu M, Shen Y. Potassium channel Kir 4.1 regulates oligodendrocyte differentiation via intracellular pH regulation. *Glia* 2022; 70(11): 2093–2107.
- Sun W, Matthews EA, Nicolas V, Schoch S, Dietrich D. NG2 glial cells integrate synaptic input in global and dendritic calcium signals. *eLife* 2016; 5: e16262.
- Zonouzi M, Scafidi J, Li P, McEllin B, Edwards J, Dupree JL, Harvey L, Sun D, Hübner CA, Cull-Candy SG, Farrant M, Gallo V. GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury. *Nat Neurosci* 2015; 18(5): 674–682.
- Zhang X, Liu Y, Hong X, Li X, Meshul CK, Moore C, Yang Y, Han Y, Li WG, Qi X, Lou H, Duan S, Xu TL, Tong X. NG2 glia-derived GABA release tunes inhibitory synapses and contributes to stress-induced anxiety. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5740.
- Liu Y, Shen X, Zhang Y, Zheng X, Cepeda C, Wang Y, Duan S, Tong X. Interactions of glial cells with neuronal synapses, from astrocytes to microglia and oligodendrocyte lineage cells. *Glia* 2023; 71(6): 1383–1401.
- Auguste YSS, Ferro A, Kahng JA, Xavier AM, Dixon JR, Vruthula U, Nichitiu AS, Rosado D, Wee TL, Pedmale UV, Cheadle L. Oligodendrocyte precursor cells engulf synapses during circuit remodeling in mice. *Nat Neurosci* 2022; 25(10): 1273–1278.
- Kirby L, Castelo-Branco G. Crossing boundaries: Interplay between the immune system and oligodendrocyte lineage cells. *Semin Cell Dev Biol* 2021; 116: 45–52.
- Jäkel S, Agirre E, Mendanha Falcão A, van Bruggen D, Lee KW, Knuesel I, Malhotra D, Ffrench-Constant C, Williams A, Castelo-Branco G. Altered human oligodendrocyte heterogeneity in multiple sclerosis. *Nature* 2019; 566(7745): 543–547.
- Falcão AM, Van Bruggen D, Marques S, Meijer M, Jäkel S, Agirre E, Samudyata, Floriddia EM, Vanichkina DP, Ffrench-Constant C, Williams A, Guerreiro-Cacais AO, Castelo-Branco G. Disease-specific oligodendrocyte lineage cells arise in multiple sclerosis. *Nat Med* 2018; 24(12): 1837–1844.
- Meijer M, Agirre E, Kabbe M, Van Tuijn CA, Heskol A, Zheng C, Mendanha Falcão A, Bartosovic M, Kirby L, Calini D, Johnson MR, Corces MR, Montine TJ, Chen X, Chang HY, Malhotra D, Castelo-Branco G. Epigenomic priming of immune genes implicates oligodendroglia in multiple sclerosis susceptibility. *Neuron* 2022; 110(7): 1193–1210.e13.
- Kenigsbuch M, Bost P, Halevi S, Chang Y, Chen S, Ma Q, Hajbi R, Schwikowski B, Bodenmiller B, Fu H, Schwartz M, Amit I. A shared disease-associated oligodendrocyte signature among multiple CNS pathologies. *Nat Neurosci* 2022; 25(7): 876–886.
- Parthasarathy G, Philipp MT. Receptor tyrosine kinases play

- a significant role in human oligodendrocyte inflammation and cell death associated with the Lyme disease bacterium *Borrelia burgdorferi*. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 110.
- 19 Hahn O, Foltz AG, Atkins M, Kedir B, Moran-Losada P, Guldner IH, Munson C, Kern F, Pálóvic R, Lu N, Zhang H, Kaur A, Hull J, Huguenard JR, Grönke S, Lehallier B, Partridge L, Keller A, Wyss-Coray T. Atlas of the aging mouse brain reveals white matter as vulnerable foci. *Cell* 2023; 186(19): 4117–4133.e22.
 - 20 Ximerakis M, Lipnick SL, Innes BT, Simmons SK, Adiconis X, Dionne D, Mayweather BA, Nguyen L, Niziolek Z, Ozek C, Butty VL, Isserlin R, Buchanan SM, Levine SS, Regev A, Bader GD, Levin JZ, Rubin LL. Single-cell transcriptomic profiling of the aging mouse brain. *Nat Neurosci* 2019; 22(10): 1696–1708.
 - 21 Spitzer SO, Sitnikov S, Kamen Y, Evans KA, Kronenberg-Versteeg D, Dietmann S, De Faria O, Agathou S, Káradóttir RT. Oligodendrocyte progenitor cells become regionally diverse and heterogeneous with age. *Neuron* 2019; 101(3): 459–471.e5.
 - 22 Angelini G, Bani A, Constantin G, Rossi B. The interplay between T helper cells and brain barriers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci* 2023; 17: 1101379.
 - 23 Kirby L, Jin J, Cardona JG, Smith MD, Martin KA, Wang J, Strasburger H, Herbst L, Alexis M, Karnell J, Davidson T, Dutta R, Goverman J, Bergles D, Calabresi PA. Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination. *Nat Commun* 2019; 10(1): 3887.
 - 24 Lin W, Harding HP, Ron D, Popko B. Endoplasmic reticulum stress modulates the response of myelinating oligodendrocytes to the immune cytokine interferon- γ . *J Cell Biol* 2005; 169(4): 603–612.
 - 25 Lin W, Popko B. Endoplasmic reticulum stress in disorders of myelinating cells. *Nat Neurosci* 2009; 12(4): 379–385.
 - 26 Wang C, Zhang CJ, Martin BN, Bulek K, Kang Z, Zhao J, Bian G, Carman JA, Gao J, Dongre A, Xue H, Miller SD, Qian Y, Hambardzumyan D, Hamilton T, Ransohoff RM, Li X. IL-17 induced NOTCH1 activation in oligodendrocyte progenitor cells enhances proliferation and inflammatory gene expression. *Nat Commun* 2017; 8: 15508.
 - 27 Bonora M, De Marchi E, Patergnani S, Suski JM, Celsi F, Bononi A, Giorgi C, Marchi S, Rimessi A, Duszyński J, Pozzan T, Wieckowski MR, Pinton P. Tumor necrosis factor- α impairs oligodendroglial differentiation through a mitochondria-dependent process. *Cell Death Differ* 2014; 21(8): 1198–1208.
 - 28 Desu HL, Illiano P, Choi JS, Ascona MC, Gao H, Lee JK, Brambilla R. TNFR2 signaling regulates the immunomodulatory function of oligodendrocyte precursor cells. *Cells* 2021; 10(7): 1785.
 - 29 Harrington EP, Bergles DE, Calabresi PA. Immune cell modulation of oligodendrocyte lineage cells. *Neurosci Lett* 2020; 715: 134601.
 - 30 Moyon S, Dubessy AL, Aigrot MS, Trotter M, Huang JK, Dauphinot L, Potier MC, Kerninon C, Melik Parsadaniantz S, Franklin RJM, Lubetzki C. Demyelination causes adult CNS progenitors to revert to an immature state and express immune cues that support their migration. *J Neurosci* 2015; 35(1): 4–20.
 - 31 Bsibsi M, Nomden A, van Noort JM, Baron W. Toll-like receptors 2 and 3 agonists differentially affect oligodendrocyte survival, differentiation, and myelin membrane formation. *J Neurosci Res* 2012; 90(2): 388–398.
 - 32 Göttle P, Schichel K, Reiche L, Werner L, Zink A, Prigione A, Küry P. TLR4 associated signaling disrupters as a new means to overcome HERV-W envelope-mediated myelination deficits. *Front Cell Neurosci* 2021; 15: 777542.
 - 33 Parthasarathy G, Philipp MT. Intracellular TLR7 is activated in human oligodendrocytes in response to *Borrelia burgdorferi* exposure. *Neurosci Lett* 2018; 671: 38–42.
 - 34 Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(1): 35–50.
 - 35 Nozaki K, Li L, Miao EA. Innate sensors trigger regulated cell death to combat intracellular infection. *Annu Rev Immunol* 2022; 40: 469–498.
 - 36 Ramesh G, Bengel S, Pahar B, Philipp MT. A possible role for inflammation in mediating apoptosis of oligodendrocytes as induced by the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *J Neuroinflammation* 2012; 9(1): 72.
 - 37 Parthasarathy G, Fevrier HB, Philipp MT. Non-viable *Borrelia burgdorferi* induce inflammatory mediators and apoptosis in human oligodendrocytes. *Neurosci Lett* 2013; 556: 200–203.
 - 38 Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, Agostini L, Kuijk L, Martinon F, Bruggen RV, Tschopp J. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response. *J Histochem Cytochem* 2007; 55(5): 443–452.
 - 39 Xia S, Zhang Z, Magupalli VG, Pablo JL, Dong Y, Vora SM, Wang L, Fu TM, Jacobson MP, Greka A, Lieberman J, Ruan J, Wu H. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1. *Nature* 2021; 593(7860): 607–611.
 - 40 Monteleone M, Stanley AC, Chen KW, Brown DL, Bezbradica

- JS, von Pein JB, Holley CL, Boucher D, Shakespear MR, Kapetanovic R, Rolfes V, Sweet MJ, Stow JL, Schroder K. Interleukin-1 β maturation triggers its relocation to the plasma membrane for Gasdermin-D-dependent and -independent secretion. *Cell Rep* 2018; 24(6): 1425–1433.
- 41 Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, Rodriguez M, Schmidbauer M, Jellinger K, Lassmann H. Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol* 2004; 14(1): 43–50.
 - 42 Okamura RM, Lebkowski J, Au M, Priest CA, Denham J, Majumdar AS. Immunological properties of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cells. *J Neuroimmunol* 2007; 192(1–2): 134–144.
 - 43 Sen MK, Almuslehi MSM, Shortland PJ, Coorsen JR, Mahns DA. Revisiting the pathoetiology of multiple sclerosis: Has the tail been wagging the mouse? *Front Immunol* 2020; 11: 572186.
 - 44 Ho P, Melms JC, Rogava M, Frangieh CJ, Poźniak J, Shah SB, Walsh Z, Kyrysyuk O, Amin AD, Caprio L, Fullerton BT, Soni RK, Ager CR, Biermann J, Wang Y, Khosravi-Maharlooeei M, Zanetti G, Mu M, Fatima H, Moore EK, Vasan N, Bakhoun SF, Reiner SL, Bernatchez C, Sykes M, Mace EM, Wucherpennig KW, Schadendorf D, Bechter O, Shah P, Schwartz GK, Marine JC, Izar B. The CD58-CD2 axis is co-regulated with PD-L1 via CMTM6 and shapes anti-tumor immunity. *Cancer Cell* 2023; 41(7): 1207–1221. e12.
 - 45 Wang S, Chen L. Co-signaling molecules of the B7-CD28 family in positive and negative regulation of T lymphocyte responses. *Microbes Infect* 2004; 6(8): 759–766.
 - 46 Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, Fugger L. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating t cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008; 172(1): 146–155.
 - 47 Cannella B, Raine CS. Multiple sclerosis: Cytokine receptors on oligodendrocytes predict innate regulation. *Ann Neurol* 2004; 55(1): 46–57.
 - 48 Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(4): 232–241.
 - 49 Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol* 2020; 33(3): 127–148.
 - 50 Dinarello CA. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; 343(10): 732–734.
 - 51 McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity* 2019; 50(4): 892–906.
 - 52 Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, Sugimori H, Nakagawa R, Takada I, Iwaki T, Okada Y, Iida M, Cua DJ, Iwakura Y, Yoshimura A. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med* 2009; 15(8): 946–950.
 - 53 Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, Velden J, Arunachalam P, Steinbach K, Orthey E, Arumugam TV, Leypoldt F, Simova O, Thom V, Friese MA, Prinz I, Hölscher C, Glatzel M, Korn T, Gerloff C, Tolosa E, Magnus T. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood* 2012; 120(18): 3793–3802.
 - 54 Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3): 649.
 - 55 Balabanov R, Strand K, Goswami R, McMahon E, Begolka W, Miller SD, Popko B. Interferon- γ -oligodendrocyte interactions in the regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci* 2007; 27(8): 2013–2024.
 - 56 Fife BT, Huffnagle GB, Kuziel WA, Karpus WJ. CC chemokine receptor 2 is critical for induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2000; 192(6): 899–906.
 - 57 Mildner A, Mack M, Schmidt H, Brück W, Djukic M, Zabel MD, Hille A, Priller J, Prinz M. CCR2^{hi}Ly-6C^{hi} monocytes are crucial for the effector phase of autoimmunity in the central nervous system. *Brain* 2009; 132(9): 2487–2500.
 - 58 Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29(6): 313–326.
 - 59 Zang YCQ. Aberrant T cell migration toward RANTES and MIP-1 α in patients with multiple sclerosis: Overexpression of chemokine receptor CCR5. *Brain* 2000; 123(Pt 9): 1874–1882.
 - 60 Marques RE, Guabiraba R, Russo RC, Teixeira MM. Targeting CCL5 in inflammation. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17(12): 1439–1460.
 - 61 Hosking MP, Liu L, Ransohoff RM, Lane TE. A protective role for ELR⁺ chemokines during acute viral encephalomyelitis. *PLoS Pathog* 2009; 5(11): e1000648.
 - 62 Watson AES, Goodkey K, Footz T, Voronova A. Regulation of CNS precursor function by neuronal chemokines. *Neurosci Lett* 2020; 715: 134533.
 - 63 Windrem MS, Osipovitch M, Liu Z, Bates J, Chandler-Militello D, Zou L, Munir J, Schanz S, McCoy K, Miller RH, Wang S, Nedergaard M, Findling RL, Tesar PJ, Goldman SA. Human iPSC Glial mouse chimeras reveal glial contributions to schizophrenia. *Cell Stem Cell* 2017; 21(2): 195–208.e6.