

## 领域前沿·中国



周嘉伟, 研究员, 现任神经科学国家重点实验室副主任。1985年毕业于南通医学院医疗系, 获学士学位; 1988年毕业于南通医学院神经解剖学专业, 获硕士学位; 1996年在英国帝国理工医学院生化系获博士学位。1996~1998年在美国Hahnemann大学从事博士后研究。1998年入选中国科学院“百人计划”, 先后在中国科学院上海生理研究所、生物化学与细胞生物学研究所和神经科学研究所工作。现任中国生理学会常务理事、中国神经科学学会理事。

主要从事神经退行性疾病帕金森病和神经发育的分子细胞基础的研究。阐述了多巴胺受体在星形胶质细胞中的生理作用和神经炎症反应中的病理学意义。最新研究成果在线发表于2012年12月16日的*Nature*杂志(Shao W<sup>#</sup>, Zhang SZ<sup>#</sup>, *et al.* *Nature*. Highlighted by Y Bordon. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 69)。研究受到科技部973等的支持。2005年获得国家自然科学基金委员会杰出青年基金资助。获中国发明专利授权3项。

## 星形胶质细胞表达的多巴胺D2受体在抑制神经炎症反应中的作用

张淑贞 邵 炜 周嘉伟\*

(中国科学院上海生命科学院神经科学研究所, 上海 200031)

据全国老龄委办公室新近发布的人口统计资料显示, 我国已快速进入老龄化社会。到2012年底, 全国60岁及以上的人口数量将达到2个亿, 逼近全国人口总量的15%, 老龄人口还将以每年1 000万人的速度递增。因此, 与人口老龄化密切相关的神经退行性疾病(如阿尔茨海默氏病、帕金森病)的患病人数也将随之不断上升, 对这些疾病目前只有对症治疗的方法。如何通过发病机理的研究寻找延缓这些疾病进展的有效方法是近年来神经科学研究领域关心的一个重要课题。

在人的大脑中, 神经元只占10%, 而胶质细胞占绝大多数(90%左右), 其中一半为星形胶质细胞。星形胶质细胞有着独特的细胞结构, 可以迅速感知周围环境变化并做出反应, 发挥支撑、营养、抗氧化、调节大脑毛细血管血流量、清除氧自由基、损伤修复等重要作用。除此之外, 通过与神经元形成的联系, 它们可以参与脑的高级信息传导过程<sup>[1]</sup>, 而小胶质细胞是中枢神经系统的巨噬细胞, 在生理

状态下, 它们密切监视所在脑区的微环境, 并同周围的神经元和星形胶质细胞密切联系, 当病原体、抗原和毒素等侵入或导致大脑损伤时, 小胶质细胞会迅速激活, 释放大量的促炎症因子, 激活脑内的免疫系统并吞噬外来“侵入者”和受损细胞<sup>[2-3]</sup>。因此, 大脑正常生理功能和状态的稳定维持离不开脑内胶质细胞(包括小胶质细胞和星形胶质细胞)的精细调节和保护。

已知上述这两种胶质细胞的异常活化和多种促炎症因子的释放所构成的神经炎症反应常常对大脑健康不利, 但无论在自然衰老<sup>[4-5]</sup>还是中枢神经系统退行性疾病(如阿尔茨海默氏病<sup>[6-10]</sup>、帕金森病<sup>[7, 11-14]</sup>、肌萎缩侧索硬化<sup>[11, 15-16]</sup>、亨廷顿舞蹈症<sup>[11]</sup>等)的大脑中, 神经炎症反应均普遍存在, 并异常活跃, 促进免疫功能的失调和疾病的发生发展。大脑的免疫应答功能为什么会在中老年逐渐失调? 其中的原因迄今不为人所知。因此, 了解大脑免疫应答的原理对回答这一问题, 以及寻找调节神经炎症的方法和途径,

对延缓脑衰老和控制中枢神经系统退行性疾病的发生和发展都具有重要的理论意义。

多巴胺受体是脑内主要神经递质多巴胺信号系统的重要一员,在包括情感、成瘾、自主运动等众多高级的神经活动功能中发挥关键的作用<sup>[17]</sup>。有研究提示,多巴胺D2受体(*Drd2*)能影响CD4<sup>+</sup>阳性的T淋巴细胞的活化<sup>[18]</sup>。老年人大脑神经递质多巴胺及*Drd2*水平均明显下降<sup>[19-21]</sup>,并且*Drd2*也表达在小胶质细胞<sup>[22]</sup>和星形胶质细胞<sup>[23-26]</sup>中,提示*Drd2*可能参与了中枢神经系统固有免疫的调节。

我们最近的研究发现,在*Drd2*缺失的情况下,小鼠脑内多个区域呈现显著的炎症反应,这一反应随着年龄的增加逐渐增强。而在神经毒素MPTP所致的帕金森病小鼠动物模型中,*Drd2*的缺失加剧了胶质细胞的激活,使炎症反应更趋严重,中脑多巴胺能神经元对神经毒素更加敏感,死亡率上升,说明*Drd2*正常情况下可以抑制中枢神经系统的炎症反应,维持脑的免疫稳态。我们的研究进一步提示,*Drd2*的这一抑制中枢神经系统炎症反应的作用主要归功于表达在星形胶质细胞上的*Drd2*。前人的研究揭示了星形胶质细胞在神经退行性疾病发生发展过程中所起的重要作用<sup>[1]</sup>,但是具体是什么样的信号被用来调节星形胶质细胞的功能并不清楚。我们的实验结果表明,星形胶质细胞的功能角色可以受到*Drd2*的调控,这为老年人的免疫功能失调提供了合理的解释。

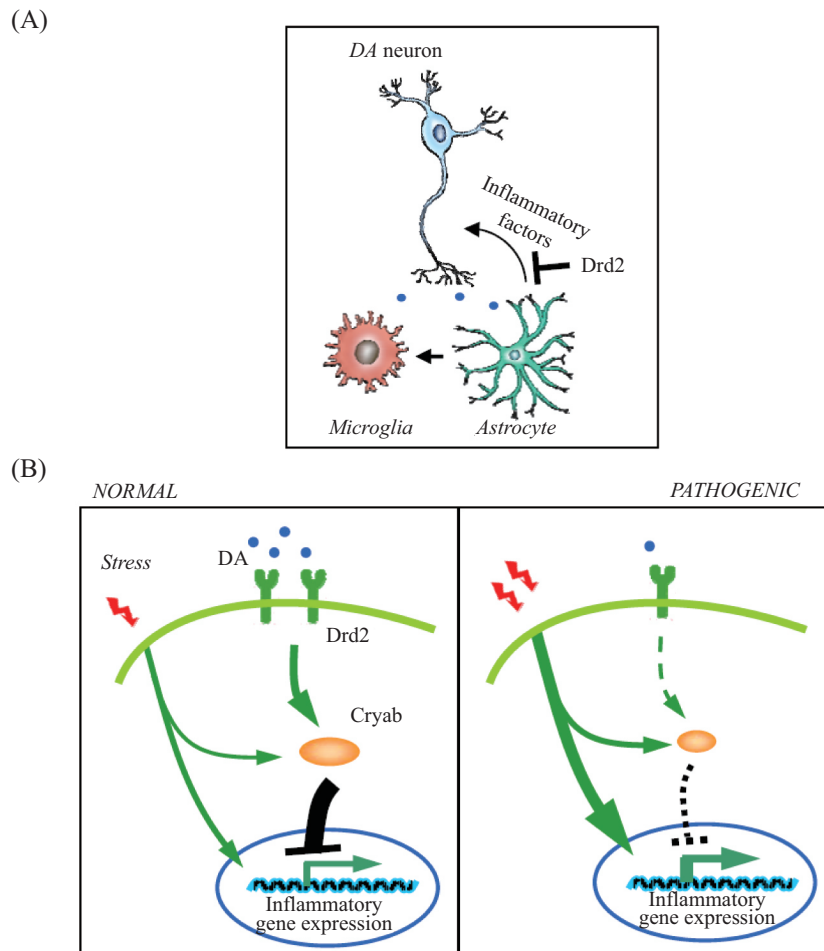
在哺乳动物的中枢神经系统中,小胶质细胞和星形胶质细胞发挥免疫调节作用<sup>[5]</sup>。学术界一般认为,小胶质细胞在大脑炎症反应中发挥主导作用,而星形胶质细胞则起着辅助作用。2009年,美国Glass博士实验室在*Cell*杂志上发表的文章代表了之前科学家对脑内固有免疫的经典观点,即在细菌内毒素LPS刺激诱导的炎症反应过程中,小胶质细胞首先激活,星形胶质细胞接受了小胶质细胞的免疫信号后被动激活,两者相互配合最终促进神经元损伤和退化<sup>[27]</sup>。我们利用原代培养*Drd2*敲除的小胶质细胞和星形胶质细胞,以及在星形胶质细胞内特异敲除*Drd2*的条件性敲除小鼠发现,缺失*Drd2*的星形胶质细胞在基础状态下产生的促炎症分子水平就已经上升,在给予免疫刺激时,它们的反应更强烈,而小胶质细胞对免疫刺激的反应性却并没有明显的改变,提示*Drd2*主要是通过星形胶质细胞起到抑制炎症的

作用的。

星形胶质细胞上的*Drd2*是如何发挥上述作用的?为回答这一问题,我们利用基因芯片筛选了可能介导*Drd2*作用的下游信号分子。结果显示, $\alpha$ B-晶状体蛋白( $\alpha$ B-crystallin, *Cryab*)在*Drd2*敲除的小鼠脑内明显降低。利用在星形胶质细胞中敲除*Drd2*的小鼠,我们证实,星形胶质细胞表达的*Drd2*为维持*Cryab*的表达所必需。*Cryab*是一种小分子热休克蛋白,它主要表达在星形胶质细胞和少突胶质细胞中,发挥抑制炎症和神经保护的作用<sup>[28]</sup>。将在星形胶质细胞中过表达*Cryab*的转基因小鼠与*Drd2*敲除的小鼠杂交,可以显著地抑制由于*Drd2*缺失所导致的促炎症因子的产生。这说明生理情况下,星形胶质细胞的*Drd2*能够通过控制其下游的*Cryab*的水平来抑制免疫反应(图1A)。

我们推测,在生理情况下,多巴胺/*Drd2*信号通路可以维持*Cryab*于正常的水平,抑制促炎症因子的过度产生。在外界有害刺激作用时,由于*Cryab*的抑制促炎症因子基因表达的作用,炎症反应可以控制在一定的范围内。而在星形胶质细胞的*Drd2*信号通路减弱(如神经递质多巴胺或其受体*Drd2*水平下降)的情况下,*Cryab*的表达水平降低,在外界有害刺激到来时,不能有效应对,使得对炎症反应失去有效制约,参与了神经元的退变和老化的过程(图1B)。

本研究成果的科学意义在于:(1) *Drd2*除了表达在多巴胺能神经元突触前和突触后神经元上传导神经信号外,还表达在星形胶质细胞中起到抑制神经炎症的作用。一直以来,*Drd2*被公认为主要参与多巴胺能神经传导,此项研究则揭示了*Drd2*的一个与传统认识迥然不同的新功能,即在星形胶质细胞中发挥抑制其异常活化和神经炎症反应的作用。(2) *Drd2*对神经炎症的调控是通过作用于星形胶质细胞而不是小胶质细胞实现的。*Drd2*决定了星形胶质细胞作用的两面性——*Drd2*缺失可使星形胶质细胞从生理状态下神经元的支持细胞转化为对神经元不利的促炎症细胞。(3)在星形胶质细胞中,*Drd2*是通过*Drd2/Cryab*信号转导通路来抑制炎症因子的产生的,这与传统的*Drd2*细胞内信号转导通路截然不同。该研究对进一步理解多巴胺受体的生理功能,拓展人们对星形胶质细胞在脑衰老中作用的认识,并为今后选择合适靶点,有效地延缓脑衰老乃至干预神经



A: 星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元三种细胞之间相互通讯的模式图; B: 生理和病理条件下, 星形胶质细胞内Drd2/Cryab抑制促炎症因子产生的模式图。在衰老和与衰老相关的脑疾病中, 星形胶质细胞Drd2的信号降低, 引起Cryab的功能性的降低, 从而导致炎症介导因子的过度产生。DA: 多巴胺。

图1 在星形胶质细胞内Drd2/Cryab信号通路发挥抑制炎症反应的作用

退行性疾病提供了有价值的信息。

### 参考文献 (References)

- Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. *Trends Neurosci* 2011; 34(2): 76-87.
- Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW. Microglia: Intrinsic immuneffector cell of the brain. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20(3): 269-87.
- Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev* 2011; 91(2): 461-553.
- Barres BA. The mystery and magic of glia: A perspective on their roles in health and disease. *Neuron* 2008; 60(3): 430-40.
- Lucin KM, Wyss-Coray T. Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? *Neuron* 2009; 64(1): 110-22.
- Mrak RE, Griffin WS. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2005; 26(3): 349-54.
- Klegeris A, McGeer EG, McGeer PL. Therapeutic approaches to inflammation in neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(3): 351-7.
- Agostinho P, Cunha RA, Oliveira C. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2010; 16(25): 2766-78.
- Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, Kummer MP. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2010; 117(8): 919-47.
- Li C, Zhao R, Gao K, Wei Z, Yin MY, Lau LT, *et al.* Astrocytes: Implications for neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8(1): 67-80.
- Lobsiger CS, Cleveland DW. Glial cells as intrinsic components of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. *Nat Neurosci* 2007; 10(11): 1355-60.
- Rappold PM, Tieu K. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2010; 7(4): 413-23.
- Halliday GM, Stevens CH. Glia: Initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(1): 6-17.
- Yokoyama H, Uchida H, Kuroiwa H, Kasahara J, Araki T. Role of glial cells in neurotoxin-induced animal models of Parkinson's

- disease. *Neurol Sci* 2011; 32(1): 1-7.
- 15 Ilieva H, Polymenidou M, Cleveland DW. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J Cell Biol* 2009; 187(6): 761-72.
- 16 Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: Role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet Neurol* 2011; 10(3): 253-63.
- 17 Girault JA, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 641-4.
- 18 Besser MJ, Ganor Y, Levite M. Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers the selective secretion of either IL-10, TNF $\alpha$  or both. *J Neuroimmunol* 2005; 169(1/2): 161-71.
- 19 Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, Bergeron C, Becker LE, Reynolds GP, *et al.* Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1987; 1(5): 399-404.
- 20 Kaasinen V, Vilkmann H, Hietala J, Någren K, Helenius H, Olsson H, *et al.* Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiol Aging* 2000; 21(5): 683-8.
- 21 MacDonald SW, Karlsson S, Rieckmann A, Nyberg L, Bäckman L. Aging-related increases in behavioral variability: Relations to losses of dopamine D1 receptors. *J Neurosci* 32(24): 8186-91.
- 22 Färber K, Pannasch U, Kettenmann H. Dopamine and noradrenaline control distinct functions in rodent microglial cells. *Mol Cell Neurosci* 2005; 29(1): 128-38.
- 23 Bal A, Bachelot T, Savasta M, Manier M, Verna JM, Benabid AL, *et al.* Evidence for dopamine D2 receptor mRNA expression by striatal astrocytes in culture: *in situ* hybridization and polymerase chain reaction studies. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 23(3): 204-12.
- 24 Miyazaki I, Asanuma M, Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K, Ogawa N. Direct evidence for expression of dopamine receptors in astrocytes from basal ganglia. *Brain Res* 2004; 1029(1): 120-3.
- 25 Luo X, Zhang X, Shao W, Yin Y, Zhou J. Crucial roles of MZF-1 in the transcriptional regulation of apomorphine-induced modulation of FGF-2 expression in astrocytic cultures. *J Neurochem* 2009; 108(4): 952-61.
- 26 Khan ZU, Koulen P, Rubinstein M, Grandy DK, Goldman-Rakic PS. An astroglia-linked dopamine D2-receptor action in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(4): 1964-9.
- 27 Saijo K, Winner B, Carson CT, Collier JG, Boyer L, Rosenfeld MG, *et al.* A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. *Cell* 2009; 137(1): 47-59.
- 28 Ousman SS, Tomooka BH, van Noort JM, Wawrousek EF, O'Connor KC, Hafner DA, *et al.* Protective and therapeutic role for alphaB-crystallin in autoimmune demyelination. *Nature* 2007; 448(7152): 474-9.