

主要组织相容性复合物(MHC)与神经组织中免疫应答的关系

阳良生 黎道藩

(广州医学院)

普遍认为脑和其他神经组织有免疫豁免性(immunologically privileged)。如病毒在神经组织中的非常生长形态、神经肿瘤的扩张生长、移植物在神经组织中的存活等⁽¹⁾。但是,这种免疫豁免性也不是绝对的,因为免疫和自身免疫反应都能在脑内发生^(1,2)。血-脑屏障可能是导致“免疫学分隔”(immunological isolation)的主要原因之一,但也不能忽视其他因子的重要性,如正常神经组织中缺乏主要组织相容性复合物(Main Histocompatibility Complex, 简称MHC*)的表达产物。近来研究发现,正因为这类细胞表面抗原的缺乏,导致了神经组织免受T-细胞介导的免疫监视。本文综述MHC在神经组织中的表达与神经组织中免疫应答之间的关系。

一、免疫系统和神经系统之间的物理屏障

以前都认为神经组织的免疫豁免性是由于免疫系统和神经系统之间的物理屏障造成的。研究发现,身体其他部位常见的淋巴循环在脑内缺乏,从而神经抗原不能被运输到淋巴器官,而另外一些物质(如免疫球蛋白、大分子调节因子和免疫活性细胞等)由于血-脑屏障的限制不能运输到脑内^(3,4)。然而,血-脑屏障并没绝对地将神经系统和免疫系统分开。虽然脑内缺乏淋巴管,但抗原能通过脑脊液从脑内运出。而且在正常神经组织中的某些区域(如室周器官)不存在血-脑屏障;血-脑屏障在组织移植中被破坏,在肿瘤块中可能被改变⁽⁵⁾;正常脑组织中缺乏白细胞,而在某些病理状况下却发现它的存在^(6,7)。由此可见,物理屏障不能完全解释确实存在于神经组织的“免疫学分隔”现象。

换句话说,可能还有许多更重要的分子机制调控神经组织这一免疫豁免性。

二、MHC 表达产物的缺乏和神经组织免疫豁免性的关系

生物学工作者在研究神经细胞表面特征时,发现有一类在T细胞介导的免疫功能必需的细胞表面蛋白分子,尽管在其他组织普遍存在,而在正常的神经组织中的神经元和神经胶质细胞表面都未发现,因而导致了即使淋巴细胞已经进入脑内、神经细胞已经感染了病毒或表达肿瘤相关的或其他异源的抗原,也不能够与其发生反应⁽⁸⁾。这类重要的细胞表面蛋白分子是由MHC编码的,称为组织相容性抗原。众所周知,MHC编码的抗原分为I和II两大类:I类抗原在人体中由HLA的A、B、C基因编码,在小鼠中由H-2的K、D、L基因编码。因此这类抗原分别被称为HLA-A、B、C分子和H-2-K、D、L分子;类似的II类抗原在人体被称为HLA-D和DR分子,在小鼠被称为H-2-Ia分子。有实验表明^(7,8),在细胞免疫应答中,T杀伤细胞或细胞毒T细胞杀死靶细胞的一个必要条件是靶细胞和T杀伤细胞具有相同的I类MHC抗原。靶细胞可以是病毒感染细胞、结合外来抗原的细胞,也可以是由化学处理或其他方法改变了的细胞。这就是所谓的MHC限制性(MHC restriction)。类似的,在体液免疫应答中,也同样表现MHC限制性。病毒、细菌等抗原首先由巨噬细胞吞噬,然后通过细胞膜将抗原信息传递给T辅助细胞,再

* 人类的MHC称为HLA复合物
小鼠的MHC称为H-2复合物

由T辅助细胞递呈给B细胞。这样受到抗原刺激的B细胞开始分化和增殖,转变为能产生Ig抗体的浆细胞。同时有一部分细胞转化为记忆细胞。T辅助细胞在接受巨噬细胞递呈的抗原信息时,必需同时识别Ⅱ类MHC抗原,T辅助细胞才能被激活进而辅助B细胞增殖分化。

以上不难看出,MHC的表达调控深刻影响生物体免疫应答。使用单克隆抗体技术和灵敏度较高的免疫细胞化学方法揭示了MHC的表达并不是固定不变的,当受到外来影响时,两类抗原的表达就会发生变化。实验表明⁽⁸⁻¹²⁾,Ⅰ类抗原不存在于神经元、少突胶质细胞、小胶质细胞,在许多神经肿瘤上,也未发现有它们的存在。虽然正常脑组织的血管壁上发现有Ⅰ类抗原活性存在,然而这也可能只反映了血清中的抗原被吸附到血管壁上,而不是本身内源性的Ⅰ类抗原的表达。关于Ⅱ类抗原的分布,大都认为不存在于正常脑组织中的绝大部分实质细胞和血管上。一些实验探测到含有Ⅱ类抗原的胞体。根据它们的形态,它们可能是有反应活性的星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞,而不是神经元和静止状态的星形胶质细胞。同时也观察到为数不多的血管壁上有Ⅱ类抗原活性存在。有人认为Ⅱ类抗原活性的稀有存在可能表明了正常脑组织中是不出现的,只有当遇到外来伤害时,它会准确地在此伤害处表达出来而起控制调节作用⁽¹³⁻¹⁷⁾。

综上所述,在正常脑组织的绝大部分实质细胞中,Ⅰ和Ⅱ类抗原成份缺乏,脑细胞即使受到病毒感染、出现肿瘤相关抗原或其他异源抗原时,能够免受T细胞介导的细胞杀伤作用,因此它们能得以生存和扩增。从另一方面来看,MHC产物的缺乏可能是移植物在神经组织中能够存活的重要原因⁽⁸⁾。

三、MHC在神经组织中表达的调控机理

关于MHC表达的调控,大部分证据来源于体外研究^(18,19)。当有干扰素存在时,在神经

母细胞株IMR-5(Neuroblastoma)中,Ⅰ类抗原分子表达增加,而神经胶质细胞株即使在没有干扰素存在时,也呈现Ⅰ类抗原分子的强表达。培养的胶质细胞还能在体外表达Ⅱ类抗原分子。这些体外表达的Ⅰ和Ⅱ类抗原分子都具有MHC限制性作用⁽⁶⁾。由此看来,神经元和胶质细胞似乎能合成MHC编码的产物。

由于血-脑屏障,脑内的大部分实质细胞都能避免与血浆中的抗原、免疫调节因子和免疫活性细胞的被动接触。那么在无屏障的区域是否会有MHC编码产物的表达?实验表明,在无屏障的室周器官、胶质瘤(此处的屏障可能破坏)以及嗅觉神经元的自由终端和生长在周围(如肾上腺和淋巴结)的神经细胞瘤上都未见有MHCⅠ类分子的表达。这样看来,与血液中抗原的被动接触不可能是诱导Ⅰ类分子表达的充分条件。进一步工作发现,Ⅰ类分子既不在物理损伤部位(如创伤)表达,也未见于有反应能力的星形胶质细胞中或胶质瘤附近区域表达。相反⁽²⁰⁾,在脑瘤附近有大量的Ⅱ类分子阳性细胞存在,在接触病毒的胶质细胞区域有Ⅰ类和Ⅱ类分子表达^(21,22);另外,Ⅱ类分子的表达早在多发性硬化斑(MS plaques)的形成时期就能看到⁽²³⁾;正在发育分化中的神经元或嗅觉上皮以及神经管或胚胎其他神经组织却没有Ⅰ类分子的表达。Ⅰ类分子的存在与否似乎并不影响胚胎形态发生模式,也不影响体外培养的神经营养细胞之间的接触⁽²⁴⁾。还有实验发现,当干扰素被注射到新生鼠的脑中,也能诱发MHC的强表达。这一结果预示,MHC的表达调控不仅仅是体外神经细胞的特性,而且有可能在治疗过程中,人为控制其在体内的表达⁽¹⁸⁾。

四、MHC限制性作用和其他免疫作用因子的关系

MHC限制的T细胞功能仅仅是代表生物体对外来的或不适宜的抗原的反应能力的一部分。MHC的限制作用对中性粒细胞、巨噬细胞介导的炎症反应及NK活性并无影响。那些

对T细胞杀伤作用并不敏感神经细胞株却是NK细胞的靶。另外,效应T细胞识别一个细胞表面的抗原时,虽然受到MHC的限制,但其分泌的效应子既能直接作用于邻近细胞,又能通过诱发另外的效应细胞的参与及新的淋巴因子和免疫调节因子的产生间接地作用于远距离的细胞。所以MHC产物在神经组织中的表达,可能只代表神经组织中免疫应答的一个调控模型,为了全面理解神经组织中免疫应答的作用机理,还必须考虑到非MHC限制的免疫效应。

关于MHC参与神经组织中免疫应答关系的分子机制的研究还很不完善,有许多课题值得进一步探讨。例如,在什么样的发育或病理状态下,神经元或胶质细胞合成MHC产物的趋势能在体内被表达出来;能用什么样的疗法诱导出更强的MHC表达;当不需要其表达时(如移植),如能阻止它的发生,MHC表达的变化会导致什么样的免疫学效果。深入开展这方面的研究,无疑有助于深刻了解和控制神经组织中免疫应答的整个生物学过程,同时在临床上,对于治疗神经组织中免疫和自身免疫疾病也是非常有意义的。

摘 要

血-脑物理屏障及正常神经组织中MHC产物的缺乏,可能是导致神经组织免疫豁免性的重要原因。而血-脑物理屏障的破坏、MHC产物的诱发合成以及受MHC限制和非限制的效应子功能的产生等,在神经组织的免疫应答中都起着各自的作用。诱发MHC产物的表达肯定会影响到神经组织中免疫调控的环境。本文综述了MHC的表达与神经组织中免疫应答的关系。

参 考 文 献

- [1] Barker, C. F. and R. E. Bingham., 1977, *Adv. Immunol.*, 25: 1-54.
- [2] Johnson, R. T., 1982, *Viral Infection of the Nervous System*, Raven Press.
- [3] Rapoport, S. I., 1976, *Blood-Brain Barrier in Physiology and Medicine*. Raven Press.
- [4] Bradbury, M., 1981, *Trends Neurosci.*, 4: 100-101.
- [5] Hiesinger, E. M., et al., 1986, *Ann. Neurol.*, 19: 50-59.
- [6] Lois, A. Lampson., 1987, *TINS.*, 10(5): 211-216.
- [7] Benacerraf B., 1981, *Science.*, 212: 1229.
- [8] Unanue, E. R. et al., 1984, *J. Immunol.*, 132: 1-5.
- [9] Whelan, J. P. et al., 1985, *Cancer Res.*, 45: 5976-5983.
- [10] Williams, K. et al., 1980, *Transplantation.*, 29: 274-279.
- [11] Lois, A. Lampson et al., 1986, *J. Immunol.*, 136: 4054-4062.
- [12] Weinberg, W. C., et al., 1985, *Hybridoma.*, 4: 27-36.
- [13] Sobel, R. A., et al., 1984, *J. Immunol.*, 132: 2402-2407.
- [14] Daar, A. S., et al., 1984, *Transplantation.*, 38: 293-298.
- [15] Ting, J. P. Y., et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 78: 3170-3174.
- [16] de Tribolet, N. et al., 1984, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 47: 417-418.
- [17] Hauser S. L., et al., 1983, *J. Neuroimmunol.*, 5: 197-205.
- [18] Wong, G. H. et al., 1985, *J. Neuroimmunol.*, 7: 225-278.
- [19] Lois A. Lampson et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 81: 6476-6480.
- [20] Inada, T. et al., 1986, *J. Neuroimmunol.*, 11: 53-56.
- [21] Suzumura, A. et al., 1986, *Science.*, 232: 991-993.
- [22] Massa, P. T., et al., 1986, *Nature.*, 320: 543-546.
- [23] Traugott, U., et al., 1985, *J. Neuroimmunol.*, 8: 1-14.
- [24] Main, E. K., et al., 1985, *J. Immunol.*, 135: 242-246.
- [1] Barker, C. F. and R. E. Bingham.,