我国在组织器官区域免疫特性与疾病领域的研究进展

白丽¹, 王佳², 田志刚¹, 曹雪涛³, 吕群燕^{4*}

1. 中国科学技术大学生命科学院, 中国科学院天然免疫与慢性疾病重点实验室, 合肥 230027;

2. 中南大学湘雅二医院, 长沙 410011;

3. 中国医学科学院&北京协和医学院基础医学研究所, 北京 100005;

4. 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085

* 联系人, E-mail: luqy@nsfc.gov.cn

收稿日期: 2018-12-21; 接受日期: 2019-01-19; 网络版发表日期: 2019-03-12

摘要 对疾病高发组织器官的区域免疫特性了解不足限制了对相关疾病病理机制的阐释以及对新的治疗方案的探索. 在国家自然科学基金重大研究计划“组织器官区域免疫特性与疾病”的资助下, 近年来, 我国科学家通过对肝、肠、肺、蜕膜等不同组织器官中新发现的免疫细胞亚群的发现以及分子调控网络的揭示, 重新阐释了各组织器官的免疫属性并揭示了相关疾病的病理机制, 有望促进新的诊断与治疗策略的发展.

关键词 组织器官的区域免疫特性, 国家自然科学基金重大研究计划, 疾病的诊断与治疗

感染、肿瘤、过敏性疾病、自身免疫性疾病等几乎所有重大疾病的发生都与免疫系统密切相关. 对疾病的整体认识无法离开免疫学知识和研究手段. 目前, 尽管免疫学的发展十分迅速, 但是还远远未能满足疾病研究以及对疾病进行诊断、治疗、预防的需要. 其中一个重要的问题在于现有免疫学的知识主要是来自于针对中枢和外周免疫器官(如骨髓、胸腺、淋巴结、脾脏等)的研究, 但对肝、肠、肺等疾病高发组织器官的区域免疫特性研究比较少, 影响了免疫学理论与疾病防控的整体发展. 在2014年正式启动的国家自然科学基金重大研究计划“组织器官的区域免疫特性与疾病”的资助下, 我国科学家在重要疾病高发组织器官(如肝脏、肠道、肺等)的区域免疫特性以及相关疾

病的病理机制研究中取得了一系列突破性进展.

1 发现非专职免疫器官的免疫属性

疾病高发的组织器官, 如肝脏、肺脏、脑组织、母胎界面等, 由于具有独特的结构、生理功能和组织微环境, 形成了独特的免疫特性, 往往与经典免疫器官的免疫特性存在较大差异. 对上述组织器官免疫特性研究的缺乏限制了对相关疾病病理机制的阐释及治疗方法的发展. 因此, 对于各组织器官区域免疫特性的阐释迫在眉睫, 也是我们做出创新性工作、引领国际前沿的极好契机. 近年来, 我国研究人员在该方向取得了一系列突破性的成绩, 获得了国内外研究人员的

引用格式: 白丽, 王佳, 田志刚, 等. 我国在组织器官区域免疫特性与疾病领域的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 220–227
Bai L., Wang J., Tian Z G., et al. Research progress in tissue/organ regional immunity and diseases in China (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 220–227, doi: [10.1360/N052018-00289](https://doi.org/10.1360/N052018-00289)

广泛关注, 在部分领域已处于领先地位.

在肝脏免疫属性的研究中, 发现了肝脏特有的NK细胞、巨噬细胞新亚群. 肝脏中存在一群 $CD49a^+ DX5^-$ 的驻留NK细胞, 由肝脏中的造血前体细胞发育而来, 不会迁移至其他组织器官. 在半抗原诱导的接触性超敏模型和流感病毒感染模型中, 这群细胞介导了NK细胞的记忆应答. 尽管在流感病毒感染的小鼠肺脏和肝脏中均发现了具有记忆样表型的NK细胞, 只有感染小鼠肝脏中的 $CD49a^+ DX5^-$ 的NK细胞在转输后能降低受体鼠的病毒滴度, 促进受体鼠的存活. 这些研究说明, 记忆性NK细胞选择性地定居在肝脏中并参与对外周其他组织器官免疫应答的调控. 通过对肝脏驻留NK细胞的发育分化机制、免疫负调功能以及肝脏NK细胞记忆应答机制的研究, 我国科研人员定义了肝脏免疫耐受的新机制, 阐释了肝脏特殊免疫属性形成的基础以及对外周免疫应答的调控作用^[1-4].

胚胎发育过程需要形成特殊的母胎界面, 其中免疫负调微环境至关重要, 然而该母胎界面的组成及其机制并不清楚. 我国研究人员发现了蜕膜组织存在大量免疫抑制性的细胞(NK细胞、Treg细胞、MDSC等). 进一步研究表明, 这些细胞的新亚群是蜕膜组织特有的, 在维持母胎免疫耐受及促进胚胎发育过程中都发挥了关键作用^[5,6]. 尤其是在人和小鼠早期妊娠蜕膜组织局部存在的大量 $CD49a^+ Eomes^+$ NK细胞亚群, 可以通过分泌生长因子PTN, OGN等促进胚胎的发育. 缺失蜕膜组织特有的NK细胞亚群, 会出现胚胎生长受限现象. 这些研究阐释了子宫的免疫耐受属性以及免疫系统在促进胚胎发育中的新功能, 为改善子宫内膜功能低下导致的反复流产和胚胎生长受限提供了新的治疗思路.

神经系统相关疾病的发生与免疫系统关系密切, 但目前对脑的区域免疫特性仍然知之甚少. 脑卒中是我国居民致死、致残的首要病因. 脑卒中后并发感染是患者死亡和不良预后的重要危险因素, 但是脑卒中如何影响免疫系统及其在不同器官中的作用机制仍不明确. 天津医科大学的研究组发现脑卒中病人会迅速经历脾脏萎缩和NK细胞减少的过程, 这一现象在脑卒中中的小鼠模型中也得到了验证. 进一步的研究发现, 脑卒中发生后脾脏和脑内NK细胞的转录组也会发生变化. 在脑卒中中的小鼠模型中, 抑制儿茶酚胺能神经元和HPA轴相关的信号通路可恢复NK细胞的数目以及功

能, 并抑制感染的发生. 上述研究揭示了脑缺血通过激活神经系统抑制外周免疫细胞功能的分子机制, 并进一步发现通过控制神经信号通路可减少脑卒中后机体感染的发生, 为解决这一棘手的临床问题提供了线索^[7].

肺脏因不断接受外界抗原的刺激, 是炎症性疾病的高发器官, 有效抵抗病原微生物入侵的同时又维持适度的免疫耐受至关重要. 我国研究人员在对肺脏的免疫特性研究中, 发现了CARD9基因多样性变异通过促进肺泡巨噬细胞活化和Th2型应答导致变态反应性支气管肺曲霉菌病的新机制, 揭示了分泌IL17的ST2⁺ ILC2在促进肺脏炎症中的重要作用^[8,9].

与肺脏类似, 肠道同样接受了多种外界抗原并存在大量的共生菌. 新生儿出生后, 短期内面临肠道菌群定植及大量外界抗原刺激, 如何避免过度炎症反应并维持免疫稳态, 是新生儿健康成长的必要前提. 在对出生后1周左右的小鼠及新生儿的研究中, 发现MDSC的水平及免疫抑制功能显著增加, 从而抑制坏死性小肠结肠炎的发生. 乳汁中的营养成分乳铁蛋白通过上调重要免疫调节分子的合成, 包括PGE2, NO, S100A8/A9等, 促进MDSC扩增与活化. 这一研究表明, MDSC在控制新生个体肠道炎症反应中具有重要免疫保护作用, 其异常与早产儿高发的坏死性小肠结肠炎密切相关^[10]. 另一方面, 研究还发现, CARD9缺失时, 增多的热带念珠菌可促进MDSC分化, 从而促进结肠肿瘤的发生发展, 揭示了肠道共生真菌介导的免疫应答在结肠肿瘤发病中的新机制^[11].

脾脏在胚胎发育早期是造血器官, 在出生后其主要生理功能是过滤血液和参与铁和红细胞代谢等. 在肿瘤等多种病理条件下, 脾脏可重新启动髓外造血功能并被认为是骨髓造血的补充. 最近的研究发现, 肿瘤诱导脾脏髓外造血活动并不是简单的“数量补充”, 脾脏髓外造血具有独特的功能和意义. 脾脏主动招募特殊的HSPC亚群($GM^- CSF^+ LSK$), 对其进行“重编程”来定向分化为具有抑制功能的MDSC, 从而促进肿瘤生长^[12]. 此外, 在肿瘤模型小鼠和患者的脾脏中还发现了一类新的 $CD45^-$ 的红系前体样细胞亚群($Ter119^+ CD45^- CD71^+$), 该类细胞可以通过分泌artemin促进肝癌的发展^[13]. 上述研究揭示了脾脏髓外造血和免疫调节的新属性, 为肿瘤治疗提供了新思路.

2 发现器官互作的免疫新机制

解读脾脏与肝脏互作机制。由于脾脏与肝脏的特殊解剖关系, 决定了脾脏血流经门静脉全部入肝。我国的研究人员特别地关注了这一古老的现象, 发现脾脏输送大量的免疫细胞和细胞因子到达肝脏, 直接或间接影响肝脏区域免疫。特别是在肿瘤发生过程中, 发现脾脏髓外造血增强并产生更多的MDSC和红系前体样细胞亚群, 从而进一步促进了肝脏肿瘤的生长^[12,13]。脾脏对肝脏区域免疫调控的特殊功能及其机制研究将极大地促进对多种肝脏疾病的重新认识。

深入了解肠道-肝脏轴的工作机制。由于肝脏门静脉汇聚了大量来自肠道的细胞和分子, 肝肠轴在肝脏免疫和肝脏疾病中的重要作用也备受关注。最近的研究发现, 肠道微生物可以通过促进多巴胺的合成抑制NKT细胞介导的肝脏损伤, 揭示了一条新的肠道-神经-肝脏的免疫调控轴^[14]。

解析肺脏-肠道轴的工作机制。中医理论中很早就有“肺肠相表里”的说法, 经典免疫学也一直有“共有黏膜免疫系统”学说, 都提示肺脏-肠道的免疫学内在关系, 但是确切证据不多。近期在肺脏流感病毒感染模型中发现, 流感病毒可以促进肝脏记忆性NK细胞的产生, 这群细胞可以有效抑制流感病毒的再次感染^[15]。此外, 在对流感病毒的研究中发现, 来自胸膜腔的B-1a细胞可以迁移到肺脏局部并通过产生IgM抗体抗感染^[16]。

3 发现组织器官特有的免疫细胞新亚群

肝脏特有NK细胞新亚群的发现。通过对肝脏NK细胞的分选和转录组学的系统分析, 确定了肝脏特有NK细胞的组织属性和功能特性, 发现肝脏特有NK细胞在细胞因子分泌、细胞周期与增殖和信号转导方面均与ILC1细胞存在明显差异且具有独特的抑制性功能^[14,17,18]。另外, 通过比对正常肝脏和肝癌中NK细胞的特性改变, 揭示了肝癌的独特区域环境对NK细胞的免疫特性与亚群组成的影响, 阐释了肝脏特有NK细胞免疫耗竭的形成机制及与肿瘤发生的关系^[19,20]。

子宫蜕膜特有NK细胞的发现。通过对人和小鼠早期妊娠蜕膜组织局部NK细胞亚群的分析发现, 蜕膜组织存在大量CD49a⁺ Eomes⁺ NK细胞亚群。这种细胞在

妊娠前三个月占淋巴细胞总量的70%。不同于常规NK细胞, 蜕膜组织的特有亚群通过分泌生长因子促进胚胎的发育^[5]。该研究结果引起生殖免疫领域研究人员的广泛关注, 并入选为Immunity期刊的封面文章。

肝脏特有巨噬细胞新亚群的发现。在针对单核巨噬细胞亚群的研究中, 从肝癌组织中鉴定出一群具有促肿瘤转移功能的c-Met⁺巨噬细胞新亚群和一群具有抑肿瘤进展功能的CD169⁺巨噬细胞亚群。这些结果为进一步探讨特定器官肿瘤微环境对髓系细胞分化与功能调控机制的研究提供了新的思路^[21]。

脾脏特有前体样免疫细胞新亚群的发现。在肝癌小鼠模型的脾脏中发现了新的 Ter119⁺ CD45⁻ CD71⁺的红系前体样细胞亚群和脾脏特有的GM-CSF⁺ LSK前体细胞亚群。这些新亚群的发现为肝癌的免疫逃逸提出了新解释^[12,13]。Ter119⁺ CD45⁻ CD71⁺的红系前体样细胞亚群仅形成于脾脏之中并与TGF-β/Smad3信号通路密切相关, 在切除脾脏的荷瘤小鼠中无法诱导产生该亚群。进一步的研究发现, 该类红系前体样细胞亚群可分泌大量的artemin, 通过诱导caspase-9第125位苏氨酸的磷酸化抑制caspase-9的激活及细胞凋亡, 从而促进肝癌细胞的存活。另一方面, 脾脏是肿瘤引起髓外造血的主要场所。荷瘤小鼠脾脏中CCR2/CCL2和IL6信号通路可促进GM-CSF⁺ LSK前体细胞在脾脏的富集及其向MDSC的分化, 从而抑制T细胞功能, 促进肿瘤生长。此外, 在脾脏中发现的记忆性NKT滤泡辅助细胞也为NKT细胞直接辅助抗体的记忆应答提供了新证据^[22,23]。

4 发现组织器官中新的分子调控网络

组织微环境中细胞间的对话、对外源信号分子的响应及胞内分子调控网络共同决定了组织的免疫特性。对分子调控网络中关键节点分子和核心功能分子的发现对于理解各组织器官区域免疫特性和疾病的发生机制都具有重要意义。

在肺脏免疫研究中发现了一系列与肺脏疾病相关的分子调控网络和细胞调控网络。细胞间黏附分子ICAM1能促进ILC2的发育和功能, 肺脏的ST2⁺ ILC2可以分泌IL-17参与对肺脏炎症的调控, 肺脏的IL-17还促进B-1a细胞向肺脏的迁移及其IgM应答介导的抗感染^[9,16,24]。此外, CARD9S12N能促进肺泡巨噬细胞产

生IL5进而激活嗜酸性粒细胞, 促进Th2型细胞分化和过敏反应^[8]. 肺上皮细胞通过TLR3感知肿瘤外泌体RNAs, 对于诱导肺脏中的趋化因子分泌、启动中性粒细胞招募及形成肺转移微环境起到了至关重要的作用^[25]. 另一方面, 最近的研究还发现, 肺脏肿瘤微环境中TGF- β 可以通过诱导NK细胞上调FBP1, 从而抑制糖酵解和NK细胞的抗肿瘤功能^[26]. DNA识别受体cGAS在细胞发生DNA损伤时可转位入核, 磷酸化H2AX可促进cGAS被招募至DNA损伤位点, 通过干扰PAPR1/Timeless复合体形成, 抑制DNA同源重组修复, 进而降低基因组的稳定性并促进肺癌细胞生长^[27].

在肠道免疫的研究中揭示了肠道区域免疫特性的调控机制及其与肠道肿瘤之间的关系, 发现了与肿瘤发生密切相关的YAP信号通路的调控网络. IRF3通过与YAP和TEAD的相互作用促进YAP信号通路的活化; 而VGLL4可以通过与TEAD-TCF4复合体的结合抑制TEAD和TCF4的功能, 同时调控Hippo-YAP和Wnt信号通路^[28,29]. 此外, 还证实了Dectin-3介导的抗真菌免疫应答在维持肠道稳态和诱导肠道炎症中的重要作用, 发现骨髓来源巨噬细胞可通过Dectin-3识别并吞噬真菌, 从而诱导机体的抗真菌免疫应答^[30]. 进一步的研究还阐释了调控抗真菌固有免疫应答的分子机制, Cbl-b通过调控Dectin-2和Dectin-3受体的泛素化和降解, 抑制了CARD9介导的抗真菌的炎症应答^[31], JNK1通过抑制Dectin-1诱导的CD23的表达负调控抗真菌固有免疫应答^[32].

在肝脏免疫特性的研究中揭示了表观遗传的重要调控作用, 发现HBV感染过程中SALL4通过miR-200c调控PD-L1表达和T细胞耗竭的分子机制^[33]. 此外, 还发现表观遗传调节分子CXSC5在pDC中大量表达, 通过招募DNA去甲基化酶Tet2, 在pDC中影响Irf7等基因启动子区域CpG岛的胞嘧啶甲基化水平(5mC), 从而赋予pDC快速产生大量的I型干扰素的能力^[34]. 在对NKT细胞的研究中, 则发现表观遗传调控因子Uhrf1通过AKT-mTOR通路调控NKT细胞胞内代谢及其发育分化和功能的分子机制^[35].

5 通过学科交叉形成的区域免疫研究的新技术和新方法及其应用

免疫系统是一个高度动态的网络系统, 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-可溶性配体之间形成高度动态的调控网络. 因此, 对免疫应答的细胞网络和分子网络的研究涉及时间、空间的动态变化. 这些都对发展动态观察体内分子间、细胞间相互作用的技术方法提出了要求.

通过对活体组织中多色标记细胞的长时程成像, 我国研究人员成功获取了免疫治疗过程中肿瘤微环境内多种免疫细胞的迁移、聚集、分布和相互作用等信息, 动态展示了CTX-ACT联合治疗抑制肿瘤生长的关键免疫事件, 并在此基础上进一步构建了最佳的联合免疫治疗策略, 提高了CTX-ACT联合治疗的抗肿瘤疗效^[36,37]. 利用荧光成像技术还成功展现了皮肤中T细胞通过调控单核细胞聚集介导皮肤损伤的过程和细胞分子机制^[38]. 上述研究成果充分体现了活体成像这一新技术方法在区域免疫机制研究和临床转化研究中的优势.

鉴于免疫细胞的异质性, 对整个细胞群体的分析往往无法真实体现细胞的功能和特性. 利用单细胞测序技术, 我国研究人员绘制了肺癌T细胞免疫图谱. 通过对来自14个药物治疗前非小细胞肺癌患者的外周血、癌旁组织和癌组织的12346个T细胞进行的单细胞转录组测序, 全面解析了肺癌T细胞群体的组成、谱系以及功能状态, 是国际上迄今为止规模最大的癌症T细胞研究. 这一研究揭示了肺癌T细胞的亚群分类、组织分布特征、肿瘤内群体异质性及药物靶基因表达情况, 鉴定了跨组织分布的T细胞类群及亚群间潜在的状态转换关系, 为肺腺癌提供了新的临床标志物, 也为免疫治疗特异性地靶向T细胞亚群提供了新的思路^[39]. 在对肠癌患者的研究中, 开创性地利用T细胞受体(TCR)作为标签, 发展了STARTRAC系统性定量分析的新方法, 对比分析了微卫星不稳定与微卫星稳定结直肠癌病人T细胞类群及分子差异, 找到了两类患者免疫检查点抑制剂治疗差异的原因^[40].

同时, 我国研究人员利用多学科的交叉, 在体外建立了由四种原代肝系细胞(肝实质细胞、肝血窦内皮细胞、枯否氏细胞及肝星形细胞)和两层流道(肝血窦、血窦间隙)构成的三维肝血窦模型, 并研究了环境中力学因素(血流剪切力和基底硬度)对免疫细胞运动、募集和功能的影响, 发现肝血窦的血流剪切力及非实质细胞的共培养均可以部分提高肝实质细胞的功能.

能^[41]。

目前, 在组织器官区域免疫特性的研究中主要以小鼠以及少量人群队列为研究对象。然而, 小鼠模型的研究结果可能与人体的研究结果存在较大差异。建立人源化小鼠模型尤其是重要疾病的人源化小鼠模型十分必要。我国研究人员已完成了1型糖尿病(T1D)人源化小鼠模型的建立, 并揭示了人T1D发病中自身反应性CD4 T细胞的重要作用^[42]。上述工作为今后促进各课题组间协作攻关, 实现从鼠到人的研究转换奠定了基础。

6 区域免疫的临床队列研究和成果转化方面的进展

肿瘤免疫治疗已成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗后最有发展前景的肿瘤治疗方法。以PD-1为代表的免疫检查点抑制剂和以CAR-T为代表的细胞治疗制剂均以T细胞为靶向, 而抗恶性转化和感染的NK细胞的应用由于技术限制远远落后于T细胞, 亟待研究开发。NK细胞和T细胞各具特点和优势, 二者在肿瘤免疫治疗中可以互相弥补不足并相互促进疗效, 因此也被肿瘤免疫治疗界寄予厚望。我国研究人员建立了自主创新的“三无”(无血清、无需纯化、无饲养细胞)人外周血NK细胞体外培养扩增技术, 达到了国际前沿水平。重要的是, 该项技术突破有望使我国在NK细胞为基础的肿瘤免疫治疗领域占据先机, 避免技术上“卡脖子”。另一方面, 通过检测肿瘤发展过程中TIGIT/PD-1/CTLA-4等分子的表达变化, 揭示了TIGIT在NK上表达上调从而抑制NK细胞功能的分子机制, 并进一步在临床肿瘤病人中得到验证。TIGIT的抗体治疗可显著抑制肿瘤生长并提高生存率^[43]。目前, 优化后的重组人TIGIT抗体也可以显著抑制肿瘤的生长, 相关成果已转化。

在对感染性疾病的研究中, 利用寨卡病毒感染的

小鼠模型和恒河猴动物模型, 我国研究人员证实了25-羟胆固醇可显著抑制寨卡病毒在体内的复制, 并能够有效阻止小头症的发生^[44]。

通过对40例激素耐药或复发自身抗体介导的血小板损伤(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)患者及20例健康人群的队列分析, 发现了浆细胞在激素耐药或复发ITP患者发病中的重要作用。进一步研究表明, 硼替佐米能够诱导ITP患者长寿浆细胞凋亡, 证实硼替佐米能够减轻自身抗体介导的血小板损伤^[45]。相关研究还发现, 巨核细胞在浆细胞的生存及功能维持上起重要作用, 应用地西他滨纠正ITP异常的巨核细胞, 可降低其分泌的浆细胞生长因子APRIL, 减少浆细胞数目并增加血小板数目^[46]。

7 总结

近年来, 我国在组织器官的区域免疫特性与疾病研究方面已取得了一系列有影响力的研究成果。在不同组织器官中发现的免疫细胞新亚群和新的分子调控网络以及对相关疾病病理机制的新阐释, 都引起了国际社会的普遍关注, 提高了国内免疫学研究队伍的影响力, 也突显了我国在组织器官区域免疫特性研究方面的重要地位。此外, 部分研究成果已实现了向企业的转化或是在逐渐实现转化的过程中, 也为推动基础研究的临床转化, 解决我国人口健康的重大问题奠定了基础。同时, 我们也认识到区域免疫的研究方向还需要紧密结合本领域的前沿方向和临床实践中亟待解决的重大问题, 需要进一步加强对原创性的重要器官的免疫特性研究, 促进器官与器官之间的区域免疫特性的对比或关联研究, 并通过发展新技术(组学大数据、各种单细胞技术、成像新技术等)和建立特色平台(特殊疾病动物模型等)促进多学科交叉和联合攻关, 深入解析疾病高发组织器官的区域免疫特性, 寻找相关疾病的治疗新靶点, 并进一步推动基础向临床的转化。

参考文献

- 1 Peng H, Tian Z. Natural killer cell memory: progress and implications. *Front Immunol*, 2017, 8: 1143
- 2 Peng H, Jiang X, Chen Y, et al. Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation. *J Clin Invest*, 2013, 123: 1444–1456
- 3 Wang X, Peng H, Cong J, et al. Memory formation and long-term maintenance of $\text{il-7}\alpha^+$ ilc1s via a lymph node-liver axis. *Nat Commun*, 2018, 9:

4854

- 4 Peng H, Wisse E, Tian Z. Liver natural killer cells: Subsets and roles in liver immunity. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13: 328–336
- 5 Fu B, Zhou Y, Ni X, et al. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors. *Immunity*, 2017, 47: 1100–1113.e6
- 6 Li Y, Zhang J, Zhang D, et al. Tim-3 signaling in peripheral NK cells promotes maternal-fetal immune tolerance and alleviates pregnancy loss. *Sci Signal*, 2017, 10: eaah4323
- 7 Liu Q, Jin W N, Liu Y, et al. Brain ischemia suppresses immunity in the periphery and brain via different neurogenic innervations. *Immunity*, 2017, 46: 474–487
- 8 Xu X, Xu J F, Zheng G, et al. CARD9S12N facilitates the production of IL-5 by alveolar macrophages for the induction of type 2 immune responses. *Nat Immunol*, 2018, 19: 547–560
- 9 Cai T, Qiu J, Ji Y, et al. IL-17-producing ST2⁺ group 2 innate lymphoid cells play a pathogenic role in lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143: 229–244.e9
- 10 He Y M, Li X, Perego M, et al. Transitory presence of myeloid-derived suppressor cells in neonates is critical for control of inflammation. *Nat Med*, 2018, 24: 224–231
- 11 Wang T, Fan C, Yao A, et al. The adaptor protein card9 protects against colon cancer by restricting mycobiota-mediated expansion of myeloid-derived suppressor cells. *Immunity*, 2018, 49: 504–514.e4
- 12 Wu C, Ning H, Liu M, et al. Spleen mediates a distinct hematopoietic progenitor response supporting tumor-promoting myelopoiesis. *J Clin Invest*, 2018, 128: 3425–3438
- 13 Han Y, Liu Q, Hou J, et al. Tumor-induced generation of splenic erythroblast-like TER-cells promotes tumor progression. *Cell*, 2018, 173: 634–648.e12
- 14 Xue R, Zhang H, Pan J, et al. Peripheral dopamine controlled by gut microbes inhibits invariant natural killer T cell-mediated hepatitis. *Front Immunol*, 2018, 9: 2398
- 15 Li T, Wang J, Wang Y, et al. Respiratory influenza virus infection induces memory-like liver NK cells in mice. *Ji*, 2017, 198: 1242–1252
- 16 Wang X, Ma K, Chen M, et al. IL-17a promotes pulmonary B-1a cell differentiation via induction of blimp-1 expression during influenza virus infection. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005367
- 17 Peng H, Tian Z. Diversity of tissue-resident NK cells. *Seminars Immunol*, 2017, 31: 3–10
- 18 Tang L, Peng H, Zhou J, et al. Differential phenotypic and functional properties of liver-resident NK cells and mucosal ilc1s. *J Autoimmun*, 2016, 67: 29–35
- 19 Sun H, Xu J, Huang Q, et al. Reduced CD160 expression contributes to impaired NK-cell function and poor clinical outcomes in patients with HCC. *Cancer Res*, 2018, 78: 6581–6593
- 20 Sun H, Huang Q, Huang M, et al. Human CD96 correlates to natural killer cell exhaustion and predicts the prognosis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2019, 57
- 21 Zhang Y, Li J Q, Jiang Z Z, et al. CD169 identifies an anti-tumour macrophage subpopulation in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol*, 2016, 239: 231–241
- 22 Chen Z, Zhu S, Wang L, et al. Memory follicular helper invariant NKT cells recognize lipid antigens on memory B cells and elicit antibody recall responses. *J Immunol*, 2018, 200: 3117–3127
- 23 Bai L, Deng S, Reboulet R, et al. Natural killer T (NKT)-B-cell interactions promote prolonged antibody responses and long-term memory to pneumococcal capsular polysaccharides. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 16097–16102
- 24 Lei A H, Xiao Q, Liu G Y, et al. ICAM-1 controls development and function of ILC2. *J Exp Med*, 2018, 215: 2157–2174
- 25 Liu Y, Gu Y, Han Y, et al. Tumor exosomal RNAs promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial TLR3 to recruit neutrophils. *Cancer Cell*, 2016, 30: 243–256
- 26 Cong J, Wang X, Zheng X, et al. Dysfunction of natural killer cells by FBP1-induced inhibition of glycolysis during lung cancer progression. *Cell Metabol*, 2018, 28: 243–255.e5
- 27 Liu H, Zhang H, Wu X, et al. Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis. *Nature*, 2018, 563: 131–136
- 28 Jiao S, Guan J, Chen M, et al. Targeting IRF3 as a yap agonist therapy against gastric cancer. *J Exp Med*, 2018, 215: 699–718
- 29 Jiao S, Li C, Hao Q, et al. VGLL4 targets a TCF4-TEAD4 complex to coregulate Wnt and Hippo signalling in colorectal cancer. *Nat Commun*,

- 2017, 8: 14058
- 30 Wang T, Pan D, Zhou Z, et al. Dectin-3 deficiency promotes colitis development due to impaired antifungal innate immune responses in the gut. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005662
- 31 Zhu L L, Luo T M, Xu X, et al. E3 ubiquitin ligase Cbl-b negatively regulates C-type lectin receptor-mediated antifungal innate immunity. *J Exp Med*, 2016, 213: 1555–1570
- 32 Zhao X, Guo Y, Jiang C, et al. JNK1 negatively controls antifungal innate immunity by suppressing CD23 expression. *Nat Med*, 2017, 23: 337–346
- 33 Sun C, Lan P, Han Q, et al. Oncofetal gene SALL4 reactivation by hepatitis B virus counteracts miR-200c in PD-L1-induced T cell exhaustion. *Nat Commun*, 2018, 9: 1241
- 34 Ma S, Wan X, Deng Z, et al. Epigenetic regulator CXXC5 recruits DNA demethylase Tet2 to regulate TLR7/9-elicited IFN response in pDCs. *J Exp Med*, 2017, 214: 1471–1491
- 35 Cui Y, Chen X, Zhang J, et al. Uhrf1 controls iNKT cell survival and differentiation through the Akt-mTOR axis. *Cell Rep*, 2016, 15: 256–263
- 36 Qi S, Li H, Lu L, et al. Long-term intravital imaging of the multicolor-coded tumor microenvironment during combination immunotherapy. *eLife*, 2016, 5: e14756
- 37 Yang F, Liu S, Liu X, et al. *In vivo* visualization of tumor antigen-containing microparticles generated in fluorescent-protein-elicited immunity. *Theranostics*, 2016, 6: 1453–1466
- 38 Liu Z, Yang F, Zheng H, et al. Visualization of T cell-regulated monocyte clusters mediating keratinocyte death in acquired cutaneous immunity. *J Invest Dermatol*, 2018, 138: 1328–1337
- 39 Guo X, Zhang Y, Zheng L, et al. Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing. *Nat Med*, 2018, 24: 978–985
- 40 Zhang L, Yu X, Zheng L, et al. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells in colorectal cancer. *Nature*, 2018, 564: 268–272
- 41 Du Y, Li N, Yang H, et al. Mimicking liver sinusoidal structures and functions using a 3D-configured microfluidic chip. *Lab Chip*, 2017, 17: 782–794
- 42 Tan S, Li Y, Xia J, et al. Type 1 diabetes induction in humanized mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 10954–10959
- 43 Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nat Immunol*, 2018, 19: 723–732
- 44 Li C, Deng Y Q, Wang S, et al. 25-Hydroxycholesterol protects host against Zika virus infection and its associated microcephaly in a mouse model. *Immunity*, 2017, 46: 446–456
- 45 Li G, Wang S, Li N, et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces apoptosis of long-lived plasma cells in steroid-resistant or relapsed immune thrombocytopaenia. *Thromb Haemost*, 2018, 118: 1752–1764
- 46 Hou Y, Feng Q, Xu M, et al. High-dose dexamethasone corrects impaired myeloid-derived suppressor cell function via Ets1 in immune thrombocytopenia. *Blood*, 2016, 127: 1587–1597

Research progress in tissue/organ regional immunity and diseases in China

BAI Li¹, WANG Jia², TIAN ZhiGang¹, CAO XueTao³ & Lv QunYan⁴

1 The CAS Key Laboratory of Innate Immunity and Chronic Disease, School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China;

2 The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China;

3 Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Institute of Basic Medical Sciences, Beijing 100005, China;

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

Limited knowledge on tissue/organ regional immunity impedes progress in understanding disease pathogenesis and developing new intervention strategies. With the fund of the major research plan sponsored by National Natural Science Foundation of China, Chinese scientists have recently made great progress in discovering new subsets of immune cells, demonstrating the molecular regulatory networks in the liver, gut, lung, and decidua, illustrating the tissue/organ regional immunity and pathogenesis of related diseases, which will expectably lead to new diagnostic and therapeutic strategies.

tissue/organ regional immunity and diseases, major research plan of National Natural Science Foundation of China, disease diagnosis and treatment

doi: [10.1360/N052018-00289](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/N052018-00289)