

自身免疫性疾病研究的新进展

——骨桥蛋白在类风湿性关节炎中的病理机制研究^{*}

臧敬五

(上海生命科学研究院 上海 200031)

摘要 这项研究对类风湿性关节炎的发病机理和免疫调控做了深入探索,在国际上首次阐明了骨桥蛋白在类风湿性关节炎发病中的作用,发现“骨桥蛋白”是引发类风湿性关节炎的顽凶,为治疗类风湿性关节炎找到了新的临床手段和药物靶点。本文介绍了该项成果的研究背景、意义、主要创新点及方法。

关键词 骨桥蛋白,类风湿性关节炎,炎症因子

类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病,在我国的发病率高达 0.35%—0.4%,致残率达 15%,每年新增病例约 400 万。疾病病情为反复发作,早期关节肿痛,晚期造成关节破坏,功能丧失。同其它自身免疫疾病一样,目前仍无十分有效的针对性治疗,病理机制不明。长期以来治疗限于用激素或非甾体类药物姑息治疗,不能从根本上解决问题,而且免疫抑制剂的应用产生许多副作用,给病人和家庭带来巨大的痛苦,是一种严重影响人民生活质量和生命健康的重大自身免疫病。

到目前为止,类风湿性关节炎的致病原因和发病的机制尚不清楚。有报道认为 II 型胶原和热休克蛋白是类风湿性关节炎发病的自身抗原^[1],但这些自身抗原在疾病病理过程中的作用并不十分清楚。现在已经明确的是 T 细胞介导的炎症反应在类风湿性关节炎病灶部位-滑膜的病变过程中起重要作用。T 淋巴细胞,特别是 Th1 细胞,所介导的一系列促炎症

细胞因子和趋化因子与类风湿性关节炎组织损伤有关。国外已有应用抗 TNF- α 的治疗方法在类风湿性关节炎中取得了一定疗效的报道^[2]。但 T 细胞在类风湿性关节炎滑膜炎中的激活和存在的分子机制尚不清楚。

骨桥蛋白 (osteopontin, OPN),也称为早期 T 淋巴细胞激活因子-1,近年来的研究认为它是一个与炎症过程有关的潜在的促炎症细胞因子。它是一种细胞外基质蛋白,具有促进巨噬细胞分泌 IFN- γ 和 IL-12 的作用,属于 Th1 细胞因子。在细胞表面有许多骨桥蛋白的受体,包括整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_8\beta_1$ 、 $\alpha_9\beta_1$ 和 CD44。骨桥蛋白和这些细胞表面受体相互作用能诱导信号转导从而促进细胞的黏附和迁移^[3]。

目前已有骨桥蛋白在类风湿性关节炎和多发性硬化症 (MS) 损伤部位中高表达的报道^[4,5]。然而,骨桥蛋白在类风湿性关节炎滑膜浸润 T 细胞中的高表达和其在类风湿性关节炎滑膜中的功能之间的关系尚未阐明。

在本研究中,我们首先从中国类风湿性关节炎病人的病变组织中用高通量、大容量的基

^{*} 收稿日期:2005 年 4 月 20 日

因芯片检测方法,对中国人相关发病基因进行了筛选,然后从 64 个高表达的致病基因中选出“骨桥蛋白(OPN)”作为突破口,对自身反应性 T 细胞及其炎症因子对类风湿性关节炎的发病机理进行探索,获得了三个重大发现:

(1) 发现了骨桥蛋白及其受体在类风湿性关节炎病灶中的过度表达,同时阐明了表达格局。

(2) 发现骨桥蛋白的过度表达是由白介素因子-10(IL-10)引起,而与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等其它细胞因子无直接关系。

(3) 发现骨桥蛋白是通过核转录因子 NF- κ B 的活化而上调炎症细胞因子(IL-1 和 IL-8)和趋化因子(CCL1 家族和 CXCL 家族等)的表达,从而引起类风湿性关节炎病灶部位的炎症。

如前所述, 类风湿性关节炎的病原和发病机制还不清楚,这给治疗和免疫干预手段的设计带来了极大困难。已有的研究表明,类风湿性关节炎发病过程中,有多种因素的参与。在类风湿性关节炎关节滑膜液中存在许多促炎症因子,它们相互作用形成一个复杂的网络,在类风湿性关节炎的形成和发展中起重要的调控作用,针对炎症因子 TNF- α 的治疗在临床上取得的成效也充分说明了促炎症因子的重要性^[6]。因此,从类风湿性关节炎关节滑膜液促炎症作用入手,找出在这种调控网络起关键作用的炎症因子靶点,对于我们深入认识类风湿性关节炎的发病机理和研究发展新的治疗手段具有重要意义。本研究中,我们首次对骨桥蛋白在类风湿性关节炎病人的表达情况做了系统的研究,并对骨桥蛋白与其它细胞因子间的作用做了深入研究。我们的这些发现既有助于认识骨桥蛋白在类风湿性关节炎中的作用,也有助于认识它在其它炎症反应中的作用。研究论文发表在 2005 年 4 月 1 日出版的国际权威杂志 *Journal of Clinical Investigation* 上。

由于骨桥蛋白在骨质代谢及免疫系统中

的双重作用,使得它成为沟通骨代谢和免疫之间的桥梁。而已有的初步研究表明骨桥蛋白可作为炎症因子参与免疫应答、尤其是 Th1 细胞的调节与应答。但是骨桥蛋白如何通过细胞因子发挥调节作用,如何通过受体发挥作用,骨桥蛋白最终调节了哪些细胞,都是未知数。在国际上此类研究属于空白。根据现有报道和我们的一系列实验结果,认为在类风湿性关节炎的发病中,骨桥蛋白在由浸润在关节滑液中的 T 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞等免疫细胞分泌,在关节滑液中大量积聚,又参与和促进了炎性细胞向关节部位的趋化,加重了局部炎症反应。因此,研究与确定骨桥蛋白是如何通过调节 Th1 / Th2 细胞平衡与细胞因子分泌的作用、骨桥蛋白与其它细胞因子间的关系,针对这些问题的研究不仅有助于认识类风湿性关节炎的发病机制,发现参与类风湿性关节炎病理过程的新分子,还可为针对类风湿性关节炎新药开发提供新的靶分子。

主要参考文献

- 1 Pope R M, Pahlavani M A, Lacour E *et al.* Antigen specificity of rheumatoid synovial fluid lymphocytes. *Arthritis Rheum*, 1989, 32:1 371-1 380.
- 2 Rankin E C, Choy E H, Kassimos D *et al.* The therapeutic effects of an engineered human anti-tumour necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol*, 1995, 34:334-342.
- 3 Ashkar S, Weber G F, Panoutsakopoulou V *et al.* Eta-1(Osteopontin): An early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science*, 2000, 287: 860-864.
- 4 Chabas D, Baranzini S E, Mitchell D *et al.* The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science*, 2001, 294:1 731-1 735.
- 5 Petrow P K, Hummel K M, Schedel J *et al.* Expression of osteopontin messenger RNA and

protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43:1 597-1 605.

6 Shanahan J C, St Clair W. Tumor necrosis

factor-alpha blockade: a novel therapy for rheumatic disease. *Clin. Immunol*, 2002, 103:231-242.

Role of Osteopontin in Amplification and Perpetuation of Rheumatoid Synovitis

Zang Jing Wu

(Shanghai Institutes for Biological Sciences CAS, 200031 Shanghai)

This research article was published in the April issue of *Journal of Clinical Investigation* by investigators of Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes of Biological Sciences and Shanghai Second Medical University. In this study, the authors described, for the first time, how osteopontin (OPN), a pro-inflammatory cytokine, plays an important role in the amplification and perpetuation of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. They discovered that the over-expression of OPN in inflammatory T cells is associated with IL-10 produced in the inflamed joint and that over-expressed OPN is responsible for chemokine production of T cells. The findings have important implication in the development of novel treatment for rheumatoid arthritis.

Keywords osteopontin, rheumatoid arthritis, TNF- α

臧敬五 男, 中国科学院上海生命科学研究院/上海第二医科大学健康科学研究所所长, 上海巴斯德研究所联合所长, 免疫学联合实验室主任, 研究员。国际上研究自身免疫性疾病及 T 细胞免疫治疗的先驱者之一, 学术上一直保持国际领先。在国际重要学术刊物上发表 108 篇论文和专著, 其中多以第一或通讯作者身份发表在 *Science*、*Lancet* 等一流刊物。回国后, 主要从事免疫学的学科建设和科研工作, 近 3 年来, 在国内的研究工作及与合作的研究成果发表论文 14 篇, *SCI* 影响因子共计 79。

更正 本刊 2005 年第 2 期第 122 页“国家科学技术将共奖励 302 项成果, 其中国家自然科学奖 28 项(一等奖空缺, 二等奖 28 项), 技术发明奖 28 项(一等奖 2 项, 二等奖 26 项), 科技进步奖 245 项(一等奖 16 项, 二等奖 229 项)”应为“国家科学技术将共奖励 300 项成果, 其中国家自然科学奖 28 项(一等奖空缺, 二等奖 28 项), 技术发明奖 28 项(一等奖 2 项, 二等奖 26 项), 科技进步奖 244 项(一等奖 16 项, 二等奖 228 项)”