

Cell | 解决争议！南模助力揭示单核-巨噬细胞发育过程

2019年9月6日，上海交通大学医学院免疫所Ginhoux教授和苏冰教授课题组合作在Cell杂志上发表了题为“Fate mapping via Ms4a3 expression history traces monocyte-derived cells”的研究论文。南模生物为该研究构建了Ms4a3TdT, Ms4a3Cre和Ms4a3CreERT2小鼠模型。

单核细胞与巨噬细胞有着密切的联系，其发育过程是髓系细胞领域重要的科学问题。传统观点认为单核细胞在骨髓中通过髓系祖细胞 (common myeloid progenitor, CMP) → 粒细胞-单核细胞前体 (Granulocyte-monocyte progenitor, GMP) → 单核-树突状细胞前体 (Monocyte-Dendritic cell progenitor, MDP) → 单核细胞前体 (common monocyte progenitor, cMoP) → 单核细胞的层级分化产生。但是，关于MDP在该层级分化模型中的位置一直存在争议。

最近有研究人员提出了新的单核细胞发育模型，认为MDP并非由GMP产生，而是由CMP直接产生；MDP和GMP分别独立产生单核细胞。这一模型对传统的认识形成了挑战，但是缺乏遗传学上的有力证据。

组织巨噬细胞是个体发育中最早出现的免疫细胞类群，在器官发生和免疫稳态中起到重要的作用。组织巨噬细胞的来源和更新是该领域最重要的基本生物学问题之一。

长期以来，组织巨噬细胞被认为是由血液中的循环单核细胞进入组织后发育而来，这一观念被写入大多数教科书中。然而，随着技术发展和新的动物模型的建立，这一观念逐渐受到质疑。

新的研究显示大多数组织如大脑、表皮、肝脏和肺中的巨噬细胞是由胚胎造血系统产生，在胚胎发育过程中定植到组织中，并且在组织中自我更新和维持。成体骨髓来源的单核细胞只能发育为一些特定组织如肠道和真皮的巨噬细胞。

但是，单核细胞对不同组织巨噬细胞的贡献程度和动态变化依然未被阐明，炎症、肿瘤等复杂环境下单核细胞对组织巨噬细胞的贡献也未被揭示。不同来源组织巨噬细胞在功能上是否存在差异也有待证实。

因此，巨噬细胞的来源和更新成为该领域最基础和重要的科学问题之一，不仅在基础研究领域有重要意义，在临床应用上也很关键。

Resource

Cell

Fate Mapping via Ms4a3-Expression History Traces Monocyte-Derived Cells

Zhaoyuan Liu,¹ Yaqi Gu,¹ Svetoslav Chakarov,² Camille Blieriot,² Immanuel Kwok,² Xin Chen,¹ Amanda Shin,¹ Weijie Huang,¹ Regine J. Dress,² Charles-Antoine Dutertre,² Andreas Schlitzer,³ Jinmiao Chen,² Lai Guan Ng,² Honglin Wang,¹ Zhiduo Liu,¹ Bing Su,^{1,4,*} and Florent Ginhoux^{1,2,5,6,*}

2019年9月6日，上海交通大学医学院免疫所Ginhoux教授和苏冰教授课题组合作在**Cell**杂志上发表了题为“**Fate mapping via Ms4a3 expression history traces monocyte-derived cells**”的研究论文。

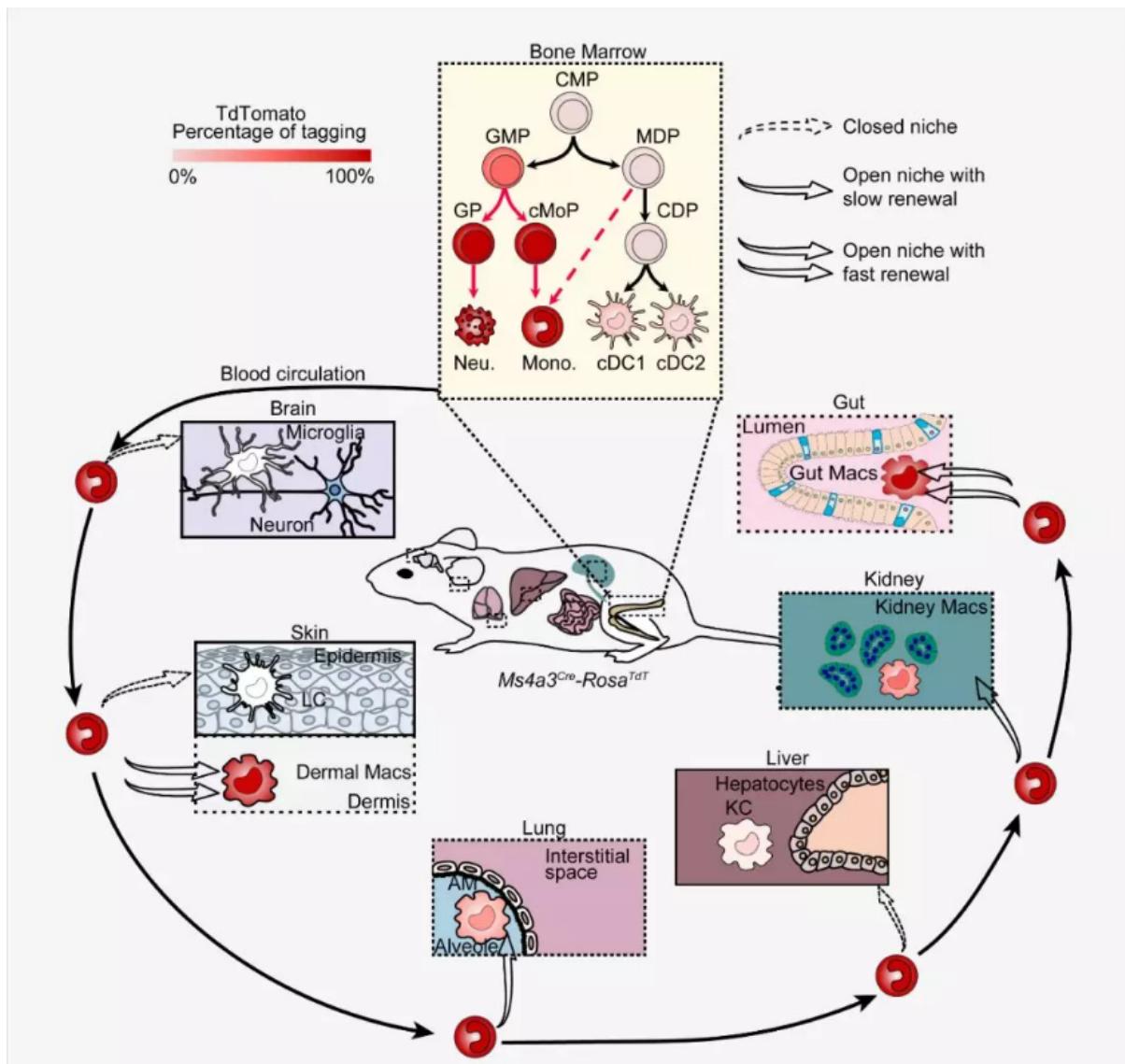
文章通过单核细胞前体特异性的遗传学谱系示踪模型，揭示了单核细胞（monocyte）在骨髓中的发育过程以及成体组织巨噬细胞（Tissue-resident macrophage）的更新过程，解决了长期以来国际免疫学届界关于单核-巨噬细胞来源和更新的争议。

南模生物为该研究构建了**Ms4a3^{TdT}**，**Ms4a3^{Cre}**和**Ms4a3^{CreERT2}**小鼠模型。

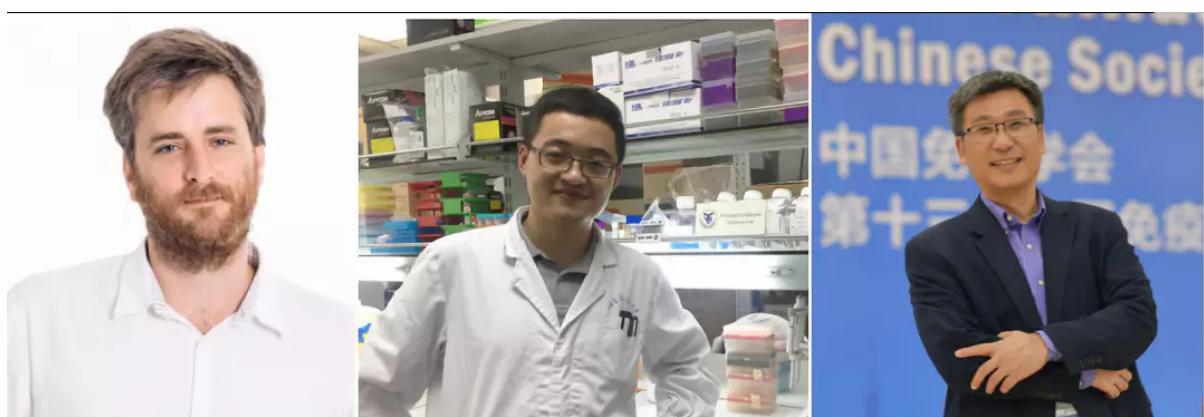
研究人员首先利用单细胞测序技术分析了骨髓中单核细胞和树突状细胞前体，发现了在单核细胞前体中特异性表达的基因Ms4a3。随后通过构建Ms4a3TdT，Ms4a3Cre和Ms4a3CreERT2小鼠，成功建立了单核和粒细胞示踪模型。该模型成为阐释单核-巨噬细胞发育的关键工具。通过这些遗传学示踪模型，研究人员详细阐释了单核细胞在骨髓中的发育过程。在骨髓中单核细胞可以通过：1) CMP→GMP→cMoP→单核细胞；2) CMP→MDP→单核细胞；这两条途径产生。

同时，文章也阐明了单核细胞在稳态和炎症状态下对组织巨噬细胞的不同贡献，证明了单核细胞不会发育为大脑小胶质细胞、表皮朗格汉斯细胞、肝脏枯否细胞；相反，单核细胞可以快速进入肠道、真皮等部位发育为这些组织中的巨噬细胞。

该文章对以单核和巨噬细胞为靶点的治疗方案具有重要的指导意义，同时，这些新的单核细胞示踪模型将极大促进单核-巨噬细胞研究领域在未来的发展。



上海交通大学医学院上海市免疫所刘兆远博士是该论文的第一作者。他2015年博士毕业于上海交通大学医学院上海市免疫学研究所，同年底作为博士后加入通讯作者Ginhoux 教授的课题组，与另一位外籍研究助理Amanda Shin（也是本研究的共同作者）共同协助 Ginhoux 教授成功组建了免疫所第一个国际联合实验室，推动了免疫所国际化学术环境的形成。



左起分别为：Ginhoux教授、刘兆远博士和苏冰教授

