

祁海等发现抗体免疫应答与“生发中心”调控新机制

Hai Qi Found the New Mechanism for Antibody Immune Response and Regulation of Germinal Center



祁海教授

机体在感染病原体后会产生抗体来进行自我保护。这些抗体，大多来自于被称为“生发中心”的淋巴组织。但是，科学家还没有完全理解“生发中心”的作用机制，因而无法通过疫苗诱使机体更快、更安全地产生保护性抗体。通过结合在体动态显微观察技术和小鼠模型研究，清华大学祁海团队发现“生发中心”B细胞表达的 Ephrin-B1 分子是调控这一过程的关键。

在“生发中心”里，B淋巴细胞聚集成团，一种名为滤泡辅助T细胞的辅助细胞被招募来协同工作，促进这些B细胞产生的抗体能升级成保护性强的抗体类型。辅助T细胞通过分泌细胞因子白介素-21（IL-21）来辅助B细胞，需要被招募到“生发中心”里才能真正发挥作用。辅助细胞并非越多越好。此前的研究表明，“生发中心”里辅助T细胞如果太多，B细胞就会产生过多抗体，而这些抗体对机体可能有害无益。

祁海团队发现，“生发中心”能通过 Ephrin-B1 分子来确保辅助细胞数目恰当、辅助功能强大。他们发现，“生发中心”B细胞表面高度表达 Ephrin B1 分子，而辅助T细胞上表达 Ephrin-B1 的两个受体 EPHB4 和 EPHB6。进入“生发中心”的辅助细胞，通过 EPHB6 受体介导的信号抑制T细胞对B细胞的黏附，迫使它们向“生发中心”外“逃逸”。此外，在这些辅助细胞逃逸之前，Ephrin-B1 能够通过 EPHB4 诱导辅助细胞产生 IL-21。

通过 Ephrin B1 调节辅助细胞的动力学及功能可以保证机体产生最具保护性的抗体，同时又能避免因过度激活对机体造成的不利影响。祁海团队的成果暗示 Ephrin-B1 可能作为相关药

物靶点，通过改进疫苗来促进机体更有效、安全地产生保护性抗体。



Ephrin B1-mediated repulsion and signaling control germinal center T cell territoriality and function

Ephrin-B1 调控生发中心 T 细胞的运动区域与辅助功能

清华大学 祁海

5 月 19 日

DOI: 10.1126/science.aai9264

Follicular T helper (TFH) cells orchestrate the germinal center (GC) reaction locally. Local mechanisms regulating their dynamics and helper functions are not well defined. Here we found that GC-expressed ephrin B1 (EFNB1) repulsively inhibited T cell to B cell adhesion and GC TFH retention by signaling through TFH-expressed EPHB6 receptor. At the same time, EFNB1 promoted interleukin-21 production from GC TFH cells by signaling predominantly through EPHB4. Consequently, EFNB1-null GCs were associated with defective production of plasma cells despite harboring excessive TFH cells. In a competitive GC reaction, EFNB1-deficient B cells more efficiently interacted with TFH cells and produced more bone-marrow plasma cells, likely as a result of gaining more contact-dependent help. Our results reveal a contact-dependent repulsive guidance system that controls GC TFH dynamics and effector functions locally.