

特约综述



个体发育及组织损伤修复依赖于干细胞的定向迁移(directed migration or chemotaxis)。我们课题组主要围绕干细胞(包括神经干细胞、间充质干细胞)的定向迁移与定向分化的细胞与分子机理开展工作,期望为利用干细胞移植或通过动员体内干细胞治疗相关疾病(包括神经系统疾病)提供理论依据和治疗方案。

神经干细胞迁移的研究进展

刘靖曲 静 徐晓静 张焕相*

(苏州大学医学部细胞生物学系,江苏省干细胞研究重点实验室,苏州 215123)

摘要 神经干细胞的定向迁移是胚胎神经系统发育的先决条件,同时在成体组织的许多生理、病理过程中也起着重要作用;研究发现,许多神经退行性疾病都与神经干细胞迁移的缺陷相关。近年来,越来越多的证据表明,无论是内源性的还是移植的神经干细胞都有向大脑损伤部位迁移的特性,显示出神经干细胞用于神经再生及损伤修复治疗的潜能。该文着重在神经干细胞的基本特性以及神经干细胞定向迁移的细胞与分子机制研究等方面进行了综述。

关键词 神经干细胞;定向迁移;脑室下区

继从哺乳动物胚胎时期的中枢神经系统^[1-4]和外周神经系统^[5]中分离出了干细胞样细胞,人们在这之后又从胚胎和成体神经系统的多个部位发现了这种具有干细胞特征的细胞^[6-12],这一发现彻底改变了中枢神经系统不能再生的观念,为神经系统的损伤修复带来了希望。随后,McKay等^[13]正式提出了神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的定义,认为NSCs是指能够分化成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞,并具有自我更新和增殖能力的细胞群。生理状态下,神经类细胞发育的起始点在脑室,但它们最终的位置却在远离脑室的灰质和白质;病理条件下,NSCs可以经过长距离定向迁移到脑内病理损伤或胶质瘤区域。

1 神经干细胞的发生和发展

人们对神经干细胞的认识经历了一个相当漫长的历史时期,早期的理论认为哺乳动物出生后大脑结构维持不变,神经元不能再生,这种观念严重阻

碍了人们对于神经系统的认识和对神经疾病的治疗。上世纪60年代,Altman等^[14-16]用同位素³H标志物胸腺核苷(³H-thymidine)标志动物体内正进行有丝分裂的细胞,发现在成年大鼠脑内存在可以分裂的神经元。随后,Nottebohm实验室^[17-19]在改进Altman工作的基础上首先证实成年鸟内前脑尾侧新纹状体的背内侧部确有新神经元的形成,并且这些新生的神经元可以建立突触连接。1992年,Reynolds等^[12]创造性地建立了体外培养成年哺乳动物脑内NSCs的方法,不仅证实了成年哺乳动物脑内存在NSCs,而且还为体外建立神经干细胞系提供了可能。自此以后,在成年哺乳动物脑内寻找NSCs的研究迅速发展,发现从啮齿动物到灵长动物直至人类都存在NSCs^[20]。目前,人们已经公认,在哺乳动物胚胎期的纹状体、海马、脑皮层、视网膜、脊髓、嗅球

国家自然科学基金(No.30870642, No.31071220)和211工程(微创脊柱功能重建和骨组织工程)资助项目

*通讯作者。Tel: 0512-65880277, E-mail: hzhang@suda.edu.cn

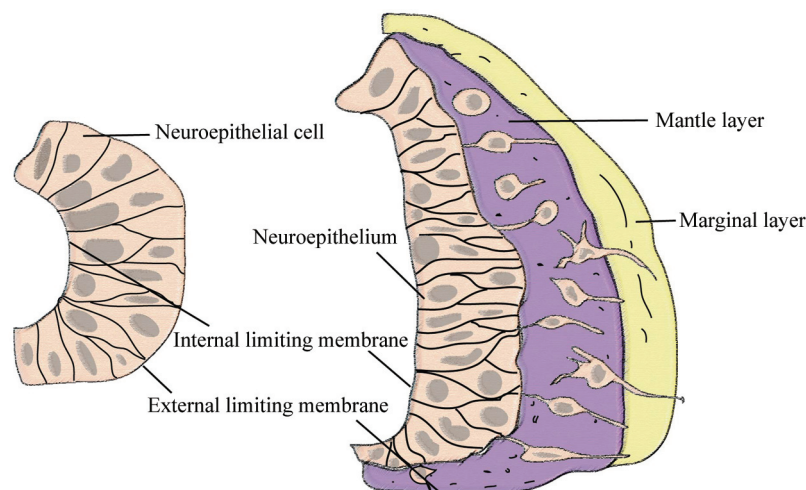
和侧脑室的脑室区、室下区均发现有NSCs的存在。成年后, NSCs主要存在于嗅球(olfactory bulb, OB)、侧脑室外侧壁的脑室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒下层(subgranular layer, SGL)。

1.1 哺乳动物脑室外侧壁及脑室下区的发生

大鼠胚胎第13 d, 神经管壁的结构尚处于原始状态, 细胞类型为单一的神经上皮细胞(图1), 即为原始的脑室层。上皮的基膜较厚, 称外界膜; 管壁内面也有一层膜, 称内界膜。神经上皮细胞不断分裂增殖, 部分细胞迁至神经上皮的外周, 成为神经细胞。之后, 神经上皮细胞又分化出神经胶质细胞, 也迁移至神经上皮的外周, 形成由神经细胞和胶质细胞构成的一层新细胞层, 称套层(图1)^[21]。原来的神经上皮停止分化, 变成一层立方或矮柱状细胞, 称室管膜层。早期套层被称为皮层前板(cortical preplate)。在此期间神经管壁呈现两个重要的特征: 一是皮层前板内出现浅、深两层细胞, 且浅层神经元的形成早于深层^[22]; 另一个是在皮层前板和室管膜层之间出现了原始中间层, 层内含有向皮层前板迁移的神经元^[23]。随后在脑室层和中间层之间形成了脑室下层(subventricular layer)。到第20 d, 胼胝体纤维出现于大脑皮层6b层与脑室下层之间。到了成年期, 脑室下层与皮层间相距更远, 中间隔有胼胝体和

纹状体, 但是此处的脑室下层与侧脑室嗅部的脑室下层是延续的^[24]。胚胎期神经发生主要起始于脑室层, 成年后移位到脑室下层^[25-26], 即我们常说的SVZ。SVZ的背侧终生有神经发生的现象, 而腹侧随着年龄的增加逐渐失去了这种能力^[27]。

1999年有学者指出, SVZ中的星形胶质样细胞可能是原始的干细胞。他们将抗有丝分裂的药物Ara-C注入到成年小鼠脑内以清除SVZ中的增殖细胞, 撤除Ara-C后, 首先是星形胶质样细胞开始分裂, 由它们产生未分化特征的细胞, 然后再产生神经样细胞^[28]; 在他们的研究中, 未观察到室管膜细胞具有分裂能力。同年, 人们观察到室管膜细胞和SVZ细胞在体外都能进行有丝分裂, 但大多数学者仍然认为只有来源于SVZ的细胞才能自我更新并产生神经元和神经胶质细胞^[29]。Laywell等^[7]随后证实, 成年小鼠SVZ的星形胶质细胞在体外培养下能形成神经球, 说明其具有NSCs的特性。Seri等^[30]也证实成年小鼠海马齿状回中的星形胶质细胞是NSCs。与此同时, Johansson等^[31]的证据显示侧脑室外侧壁室管膜上的多纤毛室管膜细胞具有NSCs的功能, 但他们的看法未能获得更多认同。事实上, Doetsch等^[32]所描述的成年SVZ的星形胶质细胞具备很多胚胎放射性胶质细胞的特性, 如: 有一个接触脑脊液的突



胚胎发育早期, 神经管壁的结构尚处于原始状态, 细胞类型为单一的神经上皮细胞, 外面包有内界膜和外界膜。神经上皮细胞不断分裂增殖, 部分细胞迁移至神经上皮的外周, 形成由神经细胞和胶质细胞构成的套层。

Early in the development of an embryo, neural wall is composed of neuroepithelial cells and surrounded by internal and external limiting membrane. Neuroepithelial cells, derived from the proliferation of the single-layered neural tube cells, migrate to the periphery of the neuroepithelium, forming neurons and glial cells.

图1 神经上皮的发育

Fig.1 Development of neuroepithelium

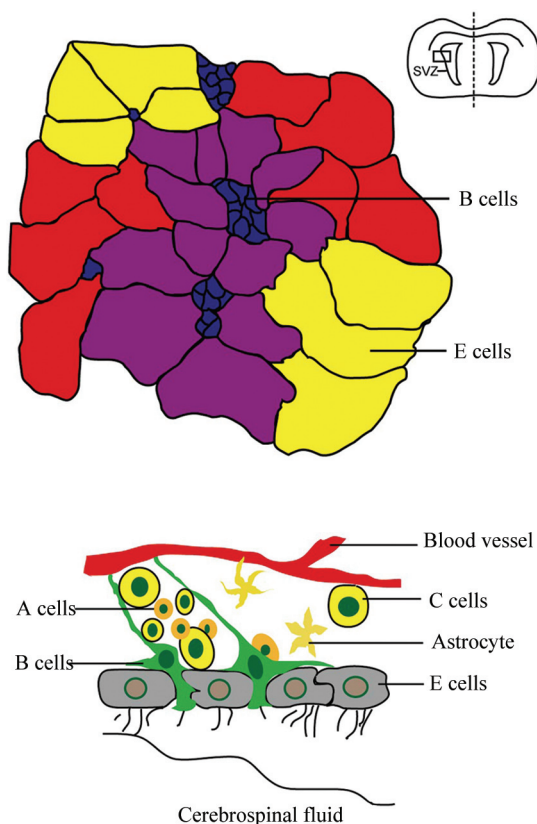
起,神经胶质酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和nestin表达阳性等,而胚胎放射性胶质细胞来源于神经上皮细胞^[33],后者即原始神经干细胞。

1.2 成年脑室下区的细胞构成及解剖结构

成年SVZ是神经发生的区域,电镜显示SVZ由室管膜下明暗相间的细胞交错组成,其至少含有A、B、C、E等四类形态学表型(图2)。B型细胞表面带有一根纤毛^[34],表达胚胎期放射性胶质细胞和胶质细胞的表面标志物GFAP,其可以通过不对称分裂产生一个B型细胞和一个C型神经祖细胞,以维持其自身数目的恒定。C型神经祖细胞增殖旺盛,呈GFAP阴性但表达表皮生长因子受体EGFR和转录因

子Dlx2。第三类细胞是由C型细胞分化成的带有早期神经元标志物(PSA-NCAM和doublecortin)的A型神经元母细胞。研究发现,成年小鼠的SVZ含有两种B型细胞,B1型和B2型细胞,都属于相对静止的细胞,但这两种细胞的增殖周期和脑内定位均不相同:B2型细胞的增殖周期约为15 d^[32,35-37];B1型细胞位于室管膜下层,而B2型细胞位于纹状体和SVZ的交界处^[38];相比于B2型细胞,B1型细胞的胞体较大并且胞质较清亮,染色质的分布也更分散。统计学表明,SVZ区的C型和A型细胞占细胞总数的34%,而B2型细胞只占了2%^[35-36]。和他们的研究结果相似,Kazanis等^[39]发现,成年小鼠SVZ中的C型细胞占细胞总数的12%、A型细胞大部分呈簇存在,约占23%、室管膜细胞占33%、胶质细胞包括B型细胞占16%、神经元约占11%,另外还有一些其它类型的细胞占细胞总数的5%。进一步检测发现,所有增殖的细胞都位于距离脑室<20 μm的区域,并且大部分位于距离脑室5~10 μm的区域,这些增殖的细胞中只有7%的细胞属于B型细胞,并且位于距离脑室<10 μm的区域,统计发现这些细胞距离脑室的平均距离为(7.2±1.5) μm。

随着研究的深入,人们在2008年揭示了侧脑室外壁由B、E型细胞构成的风车样结构(图2)^[25],这种结构只存在于脑室外侧壁的神经发生区,非神经发生区域(第三和第四脑室)没有这种结构。如图2所示,风车样结构的中心由B1型细胞的顶端末梢构成,而风车样结构的周围由两种室管膜细胞(E1和E2型细胞)构成。E1型细胞表面带有9根纤毛,E2型细胞的超微结构和E1型细胞相似,但其细胞总量只占脑室表面不到5%的比例^[25]。超微结构显示E2型细胞有两个较大的基粒,表面也只有2根纤毛,并且纤毛在胞体部位内陷,提示E2型细胞的纤毛作为一种机械或化学感受器参与脑脊液中分子信号的传递。超微结构显示,B1型细胞的一端伸到脑室中,形成风车样结构的中心,另一端伸出长长的基突形成特殊的终足附着在血管上(图2)。因此人们猜测,血管所分泌的一些可溶性因子^[40]和细胞外基质^[41]可能参与调控NSCs的神经发生。事实上,血管周围的细胞外基质^[42]、激素或者生长因子,如PDGF^[43]、prolactin^[44]或胰岛素样生长因子^[45]等都可以调节NSCs的生长发育。B型细胞的顶端末梢带有CD133^[46]、Par-3^[47]和numb^[48]的表面标志物,在分裂间期,这一部位拥有初级纤毛、基粒和子中心粒^[49],提示其可能与细



SVZ由A、B、C、E型细胞和胶质细胞组成,B型细胞的顶端末梢伸到脑室中,和脑脊液直接接触;另一端伸出长长的基突形成特殊的伪足附着在血管上。B型和E型细胞构成侧脑室外侧壁的风车样结构,B型细胞的顶端组成风车样结构的中心,而E型细胞构成风车样结构的周边部分。

SVZ is composed of A, B, C, and E cells, and astrocytes. B cells have a long basal process that terminates on blood vessels and an apical ending at the ventricle surface. Note the pinwheel organization at lateral ventricle composed of ependymal cells (E cell) encircling B apical surfaces.

图2 SVZ细胞组成及风车样结构示意图

Fig.2 Pinwheel architecture of the ventricular surface

胞的分裂有关。有学者证明B1型细胞和其它B1以及E1型细胞形成连接复合体, 介导B型细胞的对称或非对称分裂^[50-51], 这说明B1型细胞的顶端结构在成人的神经发生中有着非常重要的作用。

B型和E型细胞共同组成侧脑室外壁的风车样结构, 它们之间有着千丝万缕的联系。研究发现, 室管膜细胞可以释放色素上皮细胞来源的因子(pigment epithelium-derived factor)^[52]和骨形成蛋白(bone morphogenetic protein)^[53-54]; 小鼠大脑非神经发生区的NSCs和室管膜细胞之间有一层胶质细胞, 而神经发生区的胶质细胞散在分布, 不在室管膜和NSCs之间形成胶质层; 并且E2型细胞只存在于靠近神经发生区的室管膜细胞中^[25], 这些均提示室管膜细胞参与调控神经的发生。最近研究发现, 成年大鼠室管膜细胞损伤后不能再生, 发生损伤的区域由SVZ来源的胶质样细胞填充形成胶质瘢痕; 同时, 部分室管膜细胞转位到胶质瘢痕下的SVZ区, 而SVZ区的NSCs转位到胶质瘢痕上直接和脑脊液接触, 形成一个由NSCs组成的细胞团^[55]。另一研究发现, 当小鼠的室管膜细胞受到轻微的损伤后, SVZ区的胶质样细胞会转变为室管膜细胞, 这种转变的室管膜细胞可以和周围的室管膜细胞形成细胞连接, 并且具有分裂增殖的能力; 同样的现象在小鼠衰老过程中也可以见到, 随着小鼠年龄的增加, SVZ区域的B型细胞明显减少, 同时发现部分室管膜细胞由SVZ区域的胶质样细胞转变而来^[27], 提示B型细胞和室管膜细胞之间存在着某种联系, 但是不是B型细胞随着年龄的增加转变成了室管膜样细胞还是这些细胞参与了室管膜细胞的修复至今还不清楚; 也有学者认为室管膜细胞就是神经干细胞^[31,56]。Coskun等^[56]研究发现, 成年小鼠的部分室管膜细胞表达干细胞的表面标志物CD133, 并且可分化为B型、C型和A型神经干细胞, 它们也可以通过吻侧迁移流(rostral migratory stream, RMS)迁移至OB, 说明室管膜细胞具有NSCs的特性, 并且其处于比B型细胞更原始的状态; 但同时他们也发现CD24+/CD133+的室管膜细胞不具备有神经干细胞的增殖、分化和迁移的潜能, 而体外分离培养的CD133+细胞也只有6%的细胞可以形成神经球, 因此, 他们认为只有部分室管膜细胞具有神经干细胞的特性。

1.3 脑室下区的微环境

通过3D模型重建, 2008年人们模拟了SVZ区的

微环境^[57]。结果显示, SVZ中富含平行于脑室侧壁的血管, 并且NSCs与其紧密相连。如果用 $\alpha 6$ integrin的抑制剂阻断NSCs和血管之间的黏附, NSCs的增殖将会受到抑制, 说明SVZ的血管对于维持NSCs的正常生理活动是必需的。同年9月份又有学者发现, 神经发生区的血管丛结构和组成与非神经发生区的不同^[58]。和他们的研究结果一致, Kazanis等^[39]也发现, 成年小鼠SVZ区的血管丛更靠近脑室, 并且神经发生区域的血管丛数量明显高于非神经发生区。他们将神经发生区和非神经发生区的组织以5 μm 为单位从脑室开始分为4层, 第一层都只包含有室管膜细胞, 没有血管的分布; 第二层的神经发生区中含有丰富的血管, 血管的数量明显高于非神经发生区; 第三、四层中的血管分布在神经发生区和非神经发生区中没有区别。有趣的是, SVZ的脉管系统中有些区域缺少胶质细胞和外膜细胞的包裹, 而这些区域正是NSCs和血管接触的地方, 并且研究显示这个区域NSCs的再生也最为活跃, 这说明血管和NSCs紧密相连, 血管周围和其自身分泌的因子以及细胞外基质都可以影响NSCs的生长和发育。研究发现, 海马齿状回的血管被胶质细胞紧紧包裹, 没有裸露在外面直接和NSCs接触, 并且海马区的神经新生往往伴随着血管的新生, SVZ中两者没有明显的关系, 说明血管在海马齿状回和SVZ中对NSCs的作用并不相同^[58]。

除了血管, 胶质细胞也和NSCs的生长发育密切相关。SVZ及周围组织含有多种胶质细胞, 和NSCs交错分布(图2)^[59], 参与调控NSCs的生长发育。这些胶质细胞表达S-100 β , 其自身可以分泌一些细胞因子影响生理和病理状态下NSCs的行为^[60-62]。有实验表明, 在没有加入外源生长因子的条件下, 体外培养在胶质细胞层上的NSCs仍旧可以快速增殖^[63]。特殊群体的胶质细胞可以使NSCs向不同的神经元类型分化, 将人胚胎干细胞培养在来源于胎儿中脑的胶质细胞上, 有60%的胚胎干细胞可以分化为多巴胺能神经元^[64]。另外有研究发现, 来源于海马的胶质细胞可以促进NSCs的增殖、分化, 但来源于脊髓的胶质细胞对NSCs的生长发育没有影响^[65]。有趣的是, 移植海马齿状回来源的胶质细胞或注射它们所分泌的因子到体内, 会诱导非神经发生区的细胞产生神经发生^[66]。这些结果说明, 胶质细胞对于神经干细胞的生长发育具有调控作用。

2 生理和病理状态下NSCs的迁移

90年代, 研究者从成年哺乳动物脑组织中分离出能够不断分裂增殖, 具有多分化潜能的细胞群体, 提出了NSCs的概念。近年来的研究发现, 在哺乳动物胚胎发育过程或疾病状态下NSCs存在有序的定向迁移过程。胚胎期, 神经上皮细胞不断向大脑皮层迁移并分化为神经元以形成大脑的基本神经构成; 成年后, SVZ和海马齿状回也会产生大量的神经元并不断地迁移至目的区域。NSCs的定向迁移不仅对机体的生长发育具有至关重要的作用, 对于中枢神经系统的损伤修复也有重大的意义。研究表明, 中枢神经系统发生病理改变后, NSCs会特异性地向损伤部位迁移并可替代缺失的细胞, 与其它神经元建立通路, 从而使受损脑组织达到解剖和功能上的修复, 这无疑为中枢神经疾病的治疗带来了希望的曙光。

2.1 生理状态下NSCs的迁移

胚胎期的大脑中包含有顶端(apical)和基底(basal)类型的两种神经前体细胞^[67]。顶端类型的NSCs会先以多极神经元的形式暂时存在于SVZ, 而基底类型的NSCs在SVZ迅速增殖, 然后晚于顶端类型的NSCs向大脑皮层迁移^[68]。生理状态下NSCs的迁移方式有两种, 辐射式和切线式^[69]。锥体细胞的迁移模式为辐射式, 细胞的迁移路径与脑室表面垂直, 各种锥体细胞通过辐射状迁移到确定的部位最终形成皮质特有的板层结构。与锥体细胞不同, 大部分的皮质中间神经元产生于前脑腹侧和神经节隆起, 它们首先平行于白质做切线式迁移, 然后通过辐射式迁移到皮质。而Noctor等^[70]发现, 脑室层的NSCs在向皮层迁移的过程中并不是持续地向一种方向迁移, 它们首先在SVZ快速迁移, 接着以多极神经元的形式静止于SVZ, 然后向脑室区方向逆行运动, 最后再向皮层迁移。

新生哺乳动物脑内也有大量迁移的细胞出现, 这些细胞大部分是胶质前体细胞, 而神经前体细胞的迁移在这之前基本都结束了。但有两个特殊的例子: 一个是小脑颗粒层细胞, 其位于小脑的表面, 通过辐射状迁移运动到小脑深层, 产生颗粒细胞, 但这种迁移只持续几个星期就停止了; 另一个是海马的齿状回颗粒层细胞和SVZ区的A型细胞, 它们在整个成年期均可以迁移到海马的皮质颗粒细胞层或OB, 形成新的神经元。海马齿状回颗粒细胞的迁移并不

离开海马结构, 只是通过放射状迁移从海马的亚颗粒层迁移到颗粒层。上世纪90年代, Alvarez-Buylla等^[71-72]提出SVZ含有迁移中的成神经母细胞(neuroblasts), 或称为神经元前体细胞(neuronal precursors), 与其他类型的细胞共存。他们通过深入研究, 认为在SVZ中神经细胞在同型细胞链中迁移, 即同类型的神经细胞相互连接成链, 细胞链再相互连接成网络分布于侧脑室的外侧壁^[73]。这些神经细胞在体内仍能分裂^[74], 但在体外则不能进行自我更新^[63]。在SVZ, 神经细胞链被星形胶质样细胞及其突起包裹^[71], 此类星形胶质样细胞增殖缓慢。进一步研究发现, 神经细胞链上散布有未分化特征的细胞团, 它们属于快速增殖的细胞, 并常与链内的成神经细胞和链鞘上的星形胶质样细胞接触^[36]。目前, 人们已经公认, SVZ中的神经细胞链在其吻侧和背侧部汇聚于RMS, 然后在胶质样细胞构成的管状结构中呈链式向OB方向迁移; 在迁移过程中, 有些细胞不断增殖^[71,75], 也有些NSCs逐渐发育成熟, 所以在整个SVZ-RMS-OB系统的各个阶段, 都可以找到NSCs, 但在不同阶段, NSCs的分化程度不同, 特性也有差异^[24,76-77]: 靠近SVZ区的RMS细胞更易分化成少突胶质细胞, 而远离SVZ区的RMS细胞更容易分化成球旁中间神经元。

尽管NSCs在胶质细胞构成的管状结构中迁移, 但没有证据表明胶质细胞对NSCs的迁移起到了导向作用。事实上, 当将SVZ的移植物培养在三维材料上, 在没有胶质细胞存在的情况下, NSCs仍旧会做链式迁移^[63,72]。有趣的是, 新生脑中NSCs的迁移更多地表现为单个细胞的运动, 然后慢慢地转变成链式迁移, 并且这种迁移模式的形成一般要早于胶质管的形成^[78]。这些结果说明胶质细胞的重排对于NSCs的迁移不是必需的, 它只是为成年期NSCs的迁移提供了一个环境^[71,73]。进一步研究发现, SVZ的背侧和RMS中存在有较长的和NSCs迁移方向平行的血管, 提示血管有可能在NSCs的迁移中扮演了支架的作用^[57-58]。NSCs经由RMS到达OB后, 链式迁移转变为辐射状迁移, NSCs散在分布到OB的颗粒细胞层或球旁层, 并分化为 γ -氨基丁酸和多巴胺能神经元。目前发现这种迁移形式的转换主要涉及三种信号分子: Reelin^[79]、腱糖蛋白R(tenascin R)^[80]和Prokineticin-2^[81]。研究表明, 在缺乏Reelin或Prokineticin-2的小鼠中, 细胞积聚在RMS中而不呈放射状迁移, 而

将NSCs培养在matrigel包被的培养皿中,加入Reelin后,NSCs由链式迁移转变为单个细胞的迁移^[79],同时,Reelin的突变体不能诱导NSCs产生链状迁移^[82]。腱糖蛋白R是OB分泌的一种胞外糖蛋白,它可以促进NSCs从链式迁移中脱离进而转换到辐射状迁移中去,移植过表达腱糖蛋白R的细胞到非神经发生区,它可以改变NSCs向这些区域迁移的轨迹。最新研究发现,NSCs到达OB后会和血管紧密相连,进行放射状迁移,提示血管在NSCs的迁移中扮演着重要的角色^[83]。

2.2 病理状态下NSCs的迁移

生理状态下,NSCs维持相对静止的状态,其在SVZ-RMS-OB的迁移不会突破纹状体和SVZ之间由胶质细胞组成的胶质屏障^[69,84-85],但当神经系统发生损伤后,许多NSCs通过链式^[86]或单个迁移^[87]到达神经损伤区域,说明NSCs突破了SVZ和纹状体之间的结构和分子屏障^[69]。这些细胞突破纹状体后,首先通过伪足感受外周环境的刺激,展现出一种探索性行为,然后返回到SVZ中,和SVZ中的其它细胞相连向损伤区域做链式迁移,这说明NSCs和周围环境以及同类细胞的“沟通”对于NSCs的迁移非常重要。胚胎发育中也有类似的现象发生^[70],NSCs向皮层方向的迁移过程中,先向脑室方向,然后再向皮层方向迁移。目前,关于这种迁移的机制和作用还不清楚,但在生理和病理状态下均出现,说明这是细胞运动中的一个普遍现象。神经损伤发生后,NSCs增殖持续几个星期,但其所带来的NSCs形态和功能的改变会持续很长时间:有研究发现,NSCs向损伤部位的迁移可以持续至少一年^[88]。研究发现,尽管随着年龄的增加,B1型细胞数量下降,神经发生降低,但其并不影响损伤后NSCs向损伤区域的迁移和增殖^[88-89]。Zhang等^[85]研究发现,NSCs在向损伤区域迁移的过程中仍旧可以增殖,而当链式迁移被破坏后,细胞将做双向运动,但链式迁移的方向不会改变。NSCs迁移到损伤部位后,首先分化为刺状神经元^[90-91],然后进一步分化成损伤区域的特定神经元类型。研究表明,损伤区域新分化神经元的存活率很低,并且损伤区域的神经元只有0.2%被新生的神经元所取代^[90],因此由NSCs分化成神经元以替代受损神经元进而促进神经系统修复的观点受到了质疑。最近研究发现,内源或外源性的NSCs对神经损伤区域的修复更多的是因为其自身可以分泌一些神经营养因子,通

过改造损伤区域的微环境引发了受损神经元的自身修复引起的^[92-93]。

2.3 NSCs迁移的机制

2.3.1 浓度梯度对NSCs迁移的影响

了解NSCs向损伤部位迁移的机制对于利用NSCs治疗神经系统疾病是必需的,但目前关于调控细胞迁移的因素还不完全清楚,研究证明与以下因素有关,如:细胞周围环境、细胞间通讯、细胞代谢产物、NSCs自身及邻近或远隔部位其它细胞所分泌的细胞因子、黏附分子、激素和递质等。多种细胞因子对调控NSCs迁移有着重要的作用。如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞基质衍生因子1 α (stromal cell-derived factor 1 α)、脑源性神经营养因子(brian-derived neurotrophic factor, BDNF)和胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等,它们都以时间依赖性的方式影响NSCs的迁移。早前人们对成纤维细胞的研究发现,细胞通过胞膜表面受体将外部信号传递到胞内,然后鉴别细胞因子的浓度梯度方向,通过在特定的方向形成伪足然后运动^[94]。但随后Andrew等^[95]否认了这一观点,通过伪足的定量分析,他们认为当细胞感受到外部环境的刺激后,细胞在各个方向随机产生伪足,然后通过回缩远离浓度梯度方向的伪足来调整自己的运动方向。目前,对于NSCs如何确定自己的运动方向还知之甚少,猜测其也是通过感受浓度梯度进而调整自己的运动轨迹。事实上,研究发现,沿着SVZ-RMS-OB会形成多种细胞因子组成的浓度,浓度梯度的方向和NSCs的迁移方向一致,BDNF和GDNF^[96]是其中的两种因子。体外实验也证实,它们可以触发NSCs的趋化和运动^[97]。研究表明,中风后几周内梗死组织周围活化的星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞表达SDF-1 α 明显上调^[98]。如果用抗CXCR4抗体阻断SDF-1 α 与CXCR4的结合,中风引起的干细胞迁移明显减少^[99]。这表明NSCs和其它细胞一样,也是通过感受细胞因子的浓度梯度而确定自己运动方向的。

除了诱导NSCs迁移的信号外,有学者^[100]发现前脑中线的隔区对SVZ NSCs的运动有排斥性作用,随后另外一个研究团体^[101]发现,这种排斥作用是通过Slit蛋白实现的。Slit是一种分泌性蛋白,在哺乳类发育的胚胎神经系统中,和它的受体Roundabout (Robo)蛋白以互补的方式分布在脑组织中^[102]。在组

织共培养中发现, 当前脑中隔(septum)和前脑亚室管膜层神经组织共同培养时, 表达Slit蛋白的前脑中隔对前脑亚室管膜层移出的NSCs有排斥作用, 并呈现浓度梯度性, 即细胞从Slit浓度高处往Slit浓度低处迁移^[101]。进一步研究发现, Slit对中间神经元有排斥作用, 但对放射性神经元(γ -氨基丁酸神经元)没有影响^[103], 故认为, 在新皮质形成过程中Slit选择性排斥中间神经元。

2.3.2 NSCs迁移的支架 研究认为, NSCs在感受到外部信号的刺激后, 会依附于某种支架进行迁移。

目前, 已经发现了三种支架可以介导NSCs的迁移:

(1)NSCs沿着胼胝体的纤维束迁移到对侧皮质的损伤部位^[104-105], 并且研究发现移植到正常脑组织中的NSCs也以这种方式进行迁移^[106-107]; (2)NSCs沿着细胞的放射状突起迁移: 许多学者发现, vimentin阳性的星形胶质细胞紧紧包裹着神经损伤区域^[108], 而胼胝体和损伤区域中间也有vimentin阳性的胶质细胞^[109], 因此猜测这些胶质细胞可能是NSCs迁移的导向细胞^[110]。生理状态下也发现, 脑室层的NSCs从脑室侧壁伸出长的突起到达皮质软膜表面, 引导未成熟的神经元沿着这条轨迹迁移到皮质; (3)NSCs沿着血管迁移: NSCs在RMS的迁移流和血管平行^[57-58], 并且其在OB中的迁移紧紧依附于血管^[83]。病理状态下, 通过实时显微观察, 人们可以检测到Dcx+细胞沿着血管向神经损伤区域迁移, 迁移距离可以达到450 μm ; 中风4个月后, 仍可观察到这种迁移行为^[98]。NSCs在向损伤区域迁移的过程中, 可以形成球形或链状的聚集样结构; 有趣的是, 链状结构位于血管周围, 而球形结构一般远离血管^[111]。进一步研究发现, NSCs依附于血管进行黏附和游走是由整合素介导的^[112]。另外, 血管内皮细胞还会分泌一些因子对NSCs的迁移进行调节, 如BDNF^[113]和VEGF, 它们可促进神经元的迁移和聚集; 而血管分泌的促红细胞生成素可以通过PI3K/Akt和ERK1/2信号通路激活内皮细胞, 使内皮细胞分泌大量的金属蛋白酶MMP2和MMP9, 分解细胞外基质, “帮助”细胞运动^[114]。NSCs一般呈链式沿着血管向损伤部位迁移, 迁移过程中也会有一些细胞离开链状迁移, 但最后往往会返回到原来的或者附近的链式迁移中去, 并且细胞在链式迁移中的迁移速率高于在SVZ中的迁移速率, 而在链式迁移结束后NSCs将在血管附近形成一个聚集体^[115]。2010年研究^[116]发现, NSCs在沿

着血管向纹状体损伤部位的迁移过程中, 运动到血管分叉处时, 一些NSCs会逆反自己的运动轨迹, 向着SVZ的方向迁移, 提示这可能是只有少部分NSCs到达损伤区域的原因之一。另外, NSCs沿着血管向损伤部位的迁移过程中, 血管不仅是细胞迁移的导向支架, 还可以为NSCs的存活和分化提供营养, 在非神经发生区维持NSCs的生长发育。事实上, SVZ区中也含有许多脉管丛, 在维持NSCs的生长发育中具有重要的作用^[57-58]。

3 展望

胚胎神经发生过程中, 位于神经管壁的NSCs不断增殖、迁移至特定部位构成神经系统。出生后位于产生海马和侧脑室的脑室下层的NSCs不断产生新的神经元, 维持海马和嗅球的神经发生; 而当中枢神经系统发生病理学改变后, NSCs会迅速扩增并迁移到损伤区域以实现自我修复。因此, NSCs的迁移对于神经系统的发育和损伤修复具有重要的意义。研究发现, NSCs的迁移依赖于细胞间的信号通讯、微环境以及远隔部位分泌的细胞因子的协同作用; 虽然目前取得了重大的进展, 但仍存在许多问题亟待解决。相信随着研究的不断深入, NSCs的增殖、分化和迁移机制会越来越被大家所熟知, 而人们也可以根据需要调整NSCs的迁移或分化状态, 使其更好地在神经组织损伤修复或神经系统疾病治疗中发挥作用。

参考文献 (References)

- 1 Reynolds BA, Tetzlaff W, Weiss S. A multipotent EGF-responsive striatal embryonic progenitor cell produces neurons and astrocytes. *J Neurosci* 1992; 12(11): 4565-74.
- 2 Temple S. Division and differentiation of isolated CNS blast cells in microculture. *Nature* 1989; 340(6233): 471-3.
- 3 Cattaneo E, McKay R. Proliferation and differentiation of neuronal stem cells regulated by nerve growth factor. *Nature* 1990; 347(6295): 762-5.
- 4 Kilpatrick TJ, Bartlett PF. Cloning and growth of multipotential neural precursors: Requirements for proliferation and differentiation. *Neuron* 1993; 10(2): 255-65.
- 5 Stemple DL, Anderson DJ. Isolation of a stem cell for neurons and glia from the mammalian neural crest. *Cell* 1992; 71(6): 973-85.
- 6 Lois C, Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(5): 2074-7.
- 7 Laywell ED, Rakic P, Kukekov VG, Holland EC, Steindler DA.

- Identification of a multipotent astrocytic stem cell in the immature and adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(25): 13883-8.
- 8 Rao MS. Multipotent and restricted precursors in the central nervous system. *Anat Rec* 1999; 257(4): 137-48.
- 9 Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287(5457): 1433-8.
- 10 Pagano SF, Impagnatiello F, Girelli M, Cova L, Grioni E, Onofri M, *et al.* Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells* 2000; 18(4): 295-300.
- 11 Tropepe V, Coles BL, Chiasson BJ, Horsford DJ, Elia AJ, McInnes RR, *et al.* Retinal stem cells in the adult mammalian eye. *Science* 2000; 287(5460): 2032-6.
- 12 Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255(5052): 1707-10.
- 13 McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science* 1997; 276(5309): 66-71.
- 14 Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962; 135(3509): 1127-8.
- 15 Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124(3): 319-35.
- 16 Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol* 1966; 126(3): 337-89.
- 17 Goldman SA, Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80(8): 2390-4.
- 18 Paton JA, Nottebohm FN. Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. *Science* 1984; 225(4666): 1046-8.
- 19 Alvarez-Buylla A, Kirn JR, Nottebohm F. Birth of projection neurons in adult avian brain may be related to perceptual or motor learning. *Science* 1990; 249(4975): 1444-6.
- 20 Temple S, Alvarez-Buylla A. Stem cells in the adult mammalian central nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9(1): 135-41.
- 21 Nowakowski RS, Hayes NL. New neurons: Extraordinary evidence or extraordinary conclusion? *Science* 2000; 288(5467): 771.
- 22 Raedler E, Raedler A. Autoradiographic study of early neurogenesis in rat neocortex. *Anat Embryol (Berl)* 1978; 154(3): 267-84.
- 23 Sanchez MP, Frassoni C, Alvarez-Bolado G, Spreafico R, Fairen A. Distribution of calbindin and parvalbumin in the developing somatosensory cortex and its primordium in the rat: An immunocytochemical study. *J Neurocytol* 1992; 21(10): 717-36.
- 24 Gritti A, Bonfanti L, Doetsch F, Caille I, Alvarez-Buylla A, Lim DA, *et al.* Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb of adult rodents. *J Neurosci* 2002; 22(2): 437-45.
- 25 Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell* 2008; 3(3): 265-78.
- 26 Lewis PD. Mitotic activity in the primate subependymal layer and the genesis of gliomas. *Nature* 1968; 217(5132): 974-5.
- 27 Luo J, Shook BA, Daniels SB, Conover JC. Subventricular zone-mediated ependyma repair in the adult mammalian brain. *J Neurosci* 2008; 28(14): 3804-13.
- 28 Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(20): 11619-24.
- 29 Chiasson BJ, Tropepe V, Morshead CM, van der Kooy D. Adult mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics. *J Neurosci* 1999; 19(11): 4462-71.
- 30 Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21(18): 7153-60.
- 31 Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96(1): 25-34.
- 32 Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97(6): 703-16.
- 33 Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM, Tramontin AD. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(4): 287-93.
- 34 Danilov AI, Gomes-Leal W, Ahlenius H, Kokaia Z, Carlomagno E, Lindvall O. Ultrastructural and antigenic properties of neural stem cells and their progeny in adult rat subventricular zone. *Glia* 2009; 57(2): 136-52.
- 35 Morshead CM, Reynolds BA, Craig CG, McBurney MW, Staines WA, Morassutti D, *et al.* Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: A relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. *Neuron* 1994; 13(5): 1071-82.
- 36 Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci* 1997; 17(13): 5046-61.
- 37 Tramontin AD, Garcia-Verdugo JM, Lim DA, Alvarez-Buylla A. Postnatal development of radial glia and the ventricular zone (VZ): A continuum of the neural stem cell compartment. *Cereb Cortex* 2003; 13(6): 580-7.
- 38 Garcia-Verdugo JM, Doetsch F, Wichterle H, Lim DA, Alvarez-Buylla A. Architecture and cell types of the adult subventricular zone: In search of the stem cells. *J Neurobiol* 1998; 36(2): 234-48.
- 39 Kazanis I, Lathia JD, Vadakkan TJ, Raborn E, Wan R, Mughal MR, *et al.* Quiescence and activation of stem and precursor cell populations in the subependymal zone of the mammalian brain are associated with distinct cellular and extracellular matrix signals. *J Neurosci* 2010; 30(29): 9771-81.
- 40 Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N, *et al.* Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogen-

- esis of neural stem cells. *Science* 2004; 304(5675): 1338-40.
- 41 Mercier F, Kitasako JT, Hatton GI. Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: Fractones and the fibroblast/macrophage network. *J Comp Neurol* 2002; 451(2): 170-88.
- 42 Kerever A, Schnack J, Vellinga D, Ichikawa N, Moon C, Arikawa-Hirasawa E, *et al.* Novel extracellular matrix structures in the neural stem cell niche capture the neurogenic factor fibroblast growth factor 2 from the extracellular milieu. *Stem Cells* 2007; 25(9): 2146-57.
- 43 Jackson EL, Garcia-Verdugo JM, Gil-Perotin S, Roy M, Quinones-Hinojosa A, VandenBerg S, *et al.* PDGFR alpha-positive B cells are neural stem cells in the adult SVZ that form glioma-like growths in response to increased PDGF signaling. *Neuron* 2006; 51(2): 187-99.
- 44 Shingo T, Gregg C, Enwere E, Fujikawa H, Hassam R, Geary C, *et al.* Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science* 2003; 299(5603): 117-20.
- 45 Jiang J, McMurtry J, Niedzwiecki D, Goldman SA. Insulin-like growth factor-1 is a radial cell-associated neurotrophin that promotes neuronal recruitment from the adult songbird edpendyma/subependyma. *J Neurobiol* 1998; 36(1): 1-15.
- 46 Weigmann A, Corbeil D, Hellwig A, Huttner WB. Prominin, a novel microvilli-specific polytopic membrane protein of the apical surface of epithelial cells, is targeted to plasmalemmal protrusions of non-epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(23): 12425-30.
- 47 Manabe N, Hirai S, Imai F, Nakanishi H, Takai Y, Ohno S. Association of ASIP/mPAR-3 with adherens junctions of mouse neuroepithelial cells. *Dev Dyn* 2002; 225(1): 61-9.
- 48 Rasin MR, Gazula VR, Breunig JJ, Kwan KY, Johnson MB, Liu-Chen S, *et al.* Numb and Numbl are required for maintenance of cadherin-based adhesion and polarity of neural progenitors. *Nat Neurosci* 2007; 10(7): 819-27.
- 49 Cohen E, Binet S, Meininger V. Ciliogenesis and centriole formation in the mouse embryonic nervous system. An ultrastructural analysis. *Biol Cell* 1988; 62(2): 165-9.
- 50 Kosodo Y, Roper K, Haubensak W, Marzesco AM, Corbeil D, Huttner WB. Asymmetric distribution of the apical plasma membrane during neurogenic divisions of mammalian neuroepithelial cells. *EMBO J* 2004; 23(11): 2314-24.
- 51 Chenn A, Walsh CA. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science* 2002; 297(5580): 365-9.
- 52 Ramirez-Castillejo C, Sanchez-Sanchez F, Andreu-Agullo C, Ferron SR, Aroca-Aguilar JD, Sanchez P, *et al.* Pigment epithelium-derived factor is a niche signal for neural stem cell renewal. *Nat Neurosci* 2006; 9(3): 331-9.
- 53 Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, Herrera DG, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron* 2000; 28(3): 713-26.
- 54 Colak D, Mori T, Brill MS, Pfeifer A, Falk S, Deng C, *et al.* Adult neurogenesis requires Smad4-mediated bone morphogenic protein signaling in stem cells. *J Neurosci* 2008; 28(2): 434-46.
- 55 del Carmen Gómez-Roldán M, Pérez-Martin M, Capilla-González V, Cifuentes M, Pérez J, Garcia-Verdugo JM, *et al.* Neuroblast proliferation on the surface of the adult rat striatal wall after focal ependymal loss by intracerebroventricular injection of neuraminidase. *J Comp Neurol* 2008; 507(4): 1571-87.
- 56 Coskun V, Wu H, Bianchi B, Tsao S, Kim K, Zhao J, *et al.* CD133+ neural stem cells in the ependyma of mammalian postnatal forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(3): 1026-31.
- 57 Shen Q, Wang Y, Kokovay E, Lin G, Chuang SM, Goderie SK, *et al.* Adult SVZ stem cells lie in a vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell* 2008; 3(3): 289-300.
- 58 Tavazoie M, van der Veken L, Silva-Vargas V, Louissaint M, Colonna L, Zaidi B, *et al.* A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 3(3): 279-88.
- 59 Miller FD, Gauthier-Fisher A. Home at last: Neural stem cell niches defined. *Cell Stem Cell* 2009; 4(6): 507-10.
- 60 Seri B, Garcia-Verdugo JM, Collado-Morente L, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2004; 478(4): 359-78.
- 61 Raponi E, Agenes F, Delphin C, Assard N, Baudier J, LeGraverend C, *et al.* S100B expression defines a state in which GFAP-expressing cells lose their neural stem cell potential and acquire a more mature developmental stage. *Glia* 2007; 55(2): 165-77.
- 62 Barkho BZ, Song H, Aimone JB, Smrt RD, Kuwabara T, Nakashima K, *et al.* Identification of astrocyte-expressed factors that modulate neural stem/progenitor cell differentiation. *Stem Cells Dev* 2006; 15(3): 407-21.
- 63 Lim DA, Alvarez-Buylla A. Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(13): 7526-31.
- 64 Roy NS, Cleren C, Singh SK, Yang L, Beal MF, Goldman SA. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat Med* 2006; 12(11): 1259-68.
- 65 Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 2002; 417(6884): 39-44.
- 66 Jiao J, Chen DF. Induction of neurogenesis in nonconventional neurogenic regions of the adult central nervous system by niche astrocyte-produced signals. *Stem Cells* 2008; 26(5): 1221-30.
- 67 Kowalczyk T, Pontious A, Englund C, Daza RA, Bedogni F, Hodge R, *et al.* Intermediate neuronal progenitors (basal progenitors) produce pyramidal-projection neurons for all layers of cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2009; 19(10): 2439-50.
- 68 Tabata H, Kanatani S, Nakajima K. Differences of migratory behavior between direct progeny of apical progenitors and basal progenitors in the developing cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2009; 19(9): 2092-105.
- 69 Suzuki SO, Goldman JE. Multiple cell populations in the early postnatal subventricular zone take distinct migratory pathways: A dynamic study of glial and neuronal progenitor migration. *J*

- Neurosci 2003; 23(10): 4240-50.
- 70 Noctor SC, Martinez-Cerdeno V, Ivic L, Kriegstein AR. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nat Neurosci* 2004; 7(2): 136-44.
- 71 Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science* 1996; 271(5251): 978-81.
- 72 Wichterle H, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Direct evidence for homotypic, glia-independent neuronal migration. *Neuron* 1997; 18(5): 779-91.
- 73 Doetsch F, Alvarez-Buylla A. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(25): 14895-900.
- 74 Thomas LB, Gates MA, Steindler DA. Young neurons from the adult subependymal zone proliferate and migrate along an astrocyte, extracellular matrix-rich pathway. *Glia* 1996; 17(1): 1-14.
- 75 Luskin MB. Neuroblasts of the postnatal mammalian forebrain: Their phenotype and fate. *J Neurobiol* 1998; 36(2): 221-33.
- 76 Hack MA, Saghatelian A, de Chevigny A, Pfeifer A, Ashery-Padan R, Lledo PM, *et al.* Neuronal fate determinants of adult olfactory bulb neurogenesis. *Nat Neurosci* 2005; 8(7): 865-72.
- 77 Mendoza-Torreblanca JG, Martinez-Martinez E, Tapia-Rodriguez M, Ramirez-Hernandez R, Gutierrez-Ospina G. The rostral migratory stream is a neurogenic niche that predominantly engenders periglomerular cells: *In vivo* evidence in the adult rat brain. *Neurosci Res* 2008; 60(3): 289-99.
- 78 Peretto P, Giachino C, Aimar P, Fasolo A, Bonfanti L. Chain formation and glial tube assembly in the shift from neonatal to adult subventricular zone of the rodent forebrain. *J Comp Neurol* 2005; 487(4): 407-27.
- 79 Hack I, Bancila M, Loulier K, Carroll P, Cremer H. Reelin is a detachment signal in tangential chain-migration during postnatal neurogenesis. *Nat Neurosci* 2002; 5(10): 939-45.
- 80 Saghatelian A, de Chevigny A, Schachner M, Lledo PM. Tenascin-R mediates activity-dependent recruitment of neuroblasts in the adult mouse forebrain. *Nat Neurosci* 2004; 7(4): 347-56.
- 81 Ng KL, Li JD, Cheng MY, Leslie FM, Lee AG, Zhou QY. Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science* 2005; 308(5730): 1923-7.
- 82 Lee DH, Park BJ, Lee MS, Lee JW, Kim JK, Yang HC, *et al.* Chemotactic migration of human mesenchymal stem cells and MC3T3-E1 osteoblast-like cells induced by COS-7 cell line expressing rhBMP-7. *Tissue Eng* 2006; 12(6): 1577-86.
- 83 Bovetti S, Hsieh YC, Bovolin P, Perroteau I, Kazunori T, Puche AC. Blood vessels form a scaffold for neuroblast migration in the adult olfactory bulb. *J Neurosci* 2007; 27(22): 5976-80.
- 84 Nam SC, Kim Y, Dryanovski D, Walker A, Goings G, Woolfrey K, *et al.* Dynamic features of postnatal subventricular zone cell motility: A two-photon time-lapse study. *J Comp Neurol* 2007; 505(2): 190-208.
- 85 Zhang RL, LeTourneau Y, Gregg SR, Wang Y, Toh Y, Robin AM, *et al.* Neuroblast division during migration toward the ischemic striatum: a study of dynamic migratory and proliferative characteristics of neuroblasts from the subventricular zone. *J Neurosci* 2007; 27(12): 3157-62.
- 86 Zhang R, Zhang Z, Zhang C, Zhang L, Robin A, Wang Y, *et al.* Stroke transiently increases subventricular zone cell division from asymmetric to symmetric and increases neuronal differentiation in the adult rat. *J Neurosci* 2004; 24(25): 5810-5.
- 87 Winner B, Couillard-Despres S, Geyer M, Aigner R, Bogdahn U, Aigner L, *et al.* Dopaminergic lesion enhances growth factor-induced striatal neuroblast migration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67(2): 105-16.
- 88 Kokaia Z, Thored P, Arvidsson A, Lindvall O. Regulation of stroke-induced neurogenesis in adult brain—recent scientific progress. *Cereb Cortex* 2006; 16 Suppl 1: i162-7.
- 89 Darsalia V, Heldmann U, Lindvall O, Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. *Stroke* 2005; 36(8): 1790-5.
- 90 Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8(9): 963-70.
- 91 Teramoto T, Qiu J, Plumier JC, Moskowitz MA. EGF amplifies the replacement of parvalbumin-expressing striatal interneurons after ischemia. *J Clin Invest* 2003; 111(8): 1125-32.
- 92 Ourednik V, Ourednik J, Xu Y, Zhang Y, Lynch WP, Snyder EY, *et al.* Cross-talk between stem cells and the dysfunctional brain is facilitated by manipulating the niche: Evidence from an adhesion molecule. *Stem Cells* 2009; 27(11): 2846-56.
- 93 Mollinari C, Ricci-Vitiani L, Pieri M, Lucantoni C, Rinaldi AM, Racaniello M, *et al.* Downregulation of thymosin beta4 in neural progenitor grafts promotes spinal cord regeneration. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt22): 4195-207.
- 94 Weiner OD. Regulation of cell polarity during eukaryotic chemotaxis: The chemotactic compass. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14(2): 196-202.
- 95 Andrew N, Insall RH. Chemotaxis in shallow gradients is mediated independently of PtdIns 3-kinase by biased choices between random protrusions. *Nat Cell Biol* 2007; 9(2): 193-200.
- 96 Paratcha G, Ibanez CF, Ledda F. GDNF is a chemoattractant factor for neuronal precursor cells in the rostral migratory stream. *Mol Cell Neurosci* 2006; 31(3): 505-14.
- 97 Chiamarello S, Dalmaso G, Bezin L, Marcel D, Jourdan F, Peretto P, *et al.* BDNF/ TrkB interaction regulates migration of SVZ precursor cells via PI3-K and MAP-K signalling pathways. *Eur J Neurosci* 2007; 26(7): 1780-90.
- 98 Thored P, Arvidsson A, Cacci E, Ahlenius H, Kallur T, Darsalia V, *et al.* Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells* 2006; 24(3): 739-47.
- 99 Imitola J, Raddassi K, Park KI, Mueller FJ, Nieto M, Teng YD, *et al.* Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1alpha/CXC chemokine receptor 4 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(52): 18117-22.
- 100 Hu H, Rutishauser U. A septum-derived chemorepulsive factor for migrating olfactory interneuron precursors. *Neuron* 1996; 16(5): 933-40.

- 101 Wu W, Wong K, Chen J, Jiang Z, Dupuis S, Wu JY, *et al.* Directional guidance of neuronal migration in the olfactory system by the protein Slit. *Nature* 1999; 400(6742): 331-6.
- 102 Whitford KL, Marillat V, Stein E, Goodman CS, Tessier-Lavigne M, Chedotal A, *et al.* Regulation of cortical dendrite development by Slit-Robo interactions. *Neuron* 2002; 33(1): 47-61.
- 103 Sang Q, Wu J, Rao Y, Hsueh YP, Tan SS. Slit promotes branching and elongation of neurites of interneurons but not projection neurons from the developing telencephalon. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21(2): 250-65.
- 104 Ramaswamy S, Goings GE, Soderstrom KE, Szele FG, Kozlowski DA. Cellular proliferation and migration following a controlled cortical impact in the mouse. *Brain Res* 2005; 1053(1/2): 38-53.
- 105 Sundholm-Peters NL, Yang HK, Goings GE, Walker AS, Szele FG. Subventricular zone neuroblasts emigrate toward cortical lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(12): 1089-100.
- 106 Cayre M, Bancila M, Virard I, Borges A, Durbec P. Migrating and myelinating potential of subventricular zone neural progenitor cells in white matter tracts of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosci* 2006; 31(4): 748-58.
- 107 Tabar V, Panagiotakos G, Greenberg ED, Chan BK, Sadelain M, Gutin PH, *et al.* Migration and differentiation of neural precursors derived from human embryonic stem cells in the rat brain. *Nat Biotechnol* 2005; 23(5): 601-6.
- 108 Alonso G. Proliferation of progenitor cells in the adult rat brain correlates with the presence of vimentin-expressing astrocytes. *Glia* 2001; 34(4): 253-66.
- 109 Mori T, Buffo A, Gotz M. The novel roles of glial cells revisited: The contribution of radial glia and astrocytes to neurogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2005; 69: 67-99.
- 110 Wang K, Bekar LK, Furber K, Walz W. Vimentin-expressing proximal reactive astrocytes correlate with migration rather than proliferation following focal brain injury. *Brain Res* 2004; 1024(1/2): 193-202.
- 111 Yamashita T, Ninomiya M, Hernandez Acosta P, Garcia-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, *et al.* Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J Neurosci* 2006; 26(24): 6627-36.
- 112 Mueller FJ, Seroby N, Schraufstatter IU, DiScipio R, Wakeman D, Loring JF, *et al.* Adhesive interactions between human neural stem cells and inflamed human vascular endothelium are mediated by integrins. *Stem Cells* 2006; 24(11): 2367-72.
- 113 Louissaint A, Jr., Rao S, Leventhal C, Goldman SA. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron* 2002; 34(6): 945-60.
- 114 Wang L, Zhang ZG, Zhang RL, Gregg SR, Hozeska-Solgot A, LeTourneau Y, *et al.* Matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 secreted by erythropoietin-activated endothelial cells promote neural progenitor cell migration. *J Neurosci* 2006; 26(22): 5996-6003.
- 115 Zhang RL, Chopp M, Gregg SR, Toh Y, Roberts C, Letourneau Y, *et al.* Patterns and dynamics of subventricular zone neuroblast migration in the ischemic striatum of the adult mouse. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29(7): 1240-50.
- 116 Kojima T, Hirota Y, Ema M, Takahashi S, Miyoshi I, Okano H, *et al.* Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells* 2010; 28(3): 545-54.

Directed Migration of Neural Stem Cells

Liu Jing, Qu Jing, Xu Xiaojing, Zhang Huanxiang*

(Department of Cell Biology, Medical College of Soochow University, Jiangsu Key Laboratory of Stem Cell Research, Suzhou 215123, China)

Abstract A precise migration of neural stem/progenitor cells (NSCs) is prerequisite during development for the formation of the nervous system and plays a pivotal role in a variety of both physiological and pathological events in adult. Many neurodegenerative diseases are closely related to the deficient migration of NSCs. Increasing studies have demonstrated that NSCs, either endogenous or transplanted, are highly motile and display a unique tropism for areas of pathology in the adult brain. This phenomenon reveals a therapeutic potential of NSCs for the neural regeneration and nerve repair after injury. In this review, we focus on the knowledge of the discovery and the location of NSCs, and the studies on the cellular and molecular mechanisms that govern the directed migration of these cells.

Key words neural stem cells (NSCs); directed migration; subventricular zone (SVZ)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30870642, No.31071220) and China Project 211 (Reconstruction of Spinal Functions and Bone Tissue Engineering after Minimal Invasive Surgery)

*Corresponding author. Tel/fax: 86-512-65880277, E-mail: hzhang@suda.edu.cn