

干细胞专题

干细胞研究进展消息

干细胞是人体及其各种组织细胞的最初来源,具有高度自我复制、高度增殖和多向分化的潜能。干细胞研究正在向现代生命科学和医学的各个领域交叉渗透,干细胞技术也从一种实验室概念逐渐转变成能够看得见的现实。干细胞研究已成为生命科学中的热点。鉴于此,本刊将就干细胞的最新研究进展情况设立专栏,为广大读者提供了解干细胞研究的平台。

Neuron: 神经干细胞的可塑性

哥伦比亚医学中心的研究人员第一次提出证据表明海马状突起(hippocampus)中的神经干细胞的数量可能不是固定的,能够被变化的环境条件所改变。这些研究结果,2011年6月在线发表在*Neuron*杂志上,展示了一种新形式的神经可塑性(neural plasticity)。

海马状突起是大脑中负责记忆、学习和情感的区域。通过比较小鼠暴露在刺激的环境下和在孤立、压力的环境下的海马状突起的变化情况,他们发现那些处在孤立条件下的小鼠海马状突起产生的神经干细胞数量要比处于刺激中的小鼠多。

研究人员提出假设,即在压力或穷乏情况下,大脑通过堆积神经干细胞让自己做好准备,这样它就能适应刺激性较大的环境条件下的要求,因为已知刺激的环境能促进更多神经元的产生。如果进一步对促进神经元和神经干细胞产生的环境因素和产生的机制进行研究,将来可用于治疗神经退化性疾病,如阿尔茨海默病和帕金森病。

Dranovsky A, Picchini AM, Moadel T, Sisti AC, Yamada A, Kimura S, *et al.* Experience dictates stem cell fate in the adult hippocampus. *Neuron* 2011; 70(5): 908-23.

Science: 加拿大研究人员发现新型造血干细胞

来自加拿大多伦多大学, Campbell家族癌症研究所等处的研究人员成功分离出了具有自我复制能力的造血干细胞,这些细胞可在人的一生中不断地补给成熟的血细胞。研究成果公布在*Science*杂志上。

这项研究由多伦多大学的John E. Dick教授领导完成, Dick教授是癌症干细胞的研究先驱。研究人员没有采用目前常用的基于Thy1(CD90)表达的纯化方法,而是通过分析造血干细胞富集亚群中几个附着分子,发现了一个新分子标记: CD49f。研究人员认为这一标记能够长期补充血细胞的干细胞所

特有的,他们能够将这些细胞成功地移植到小鼠体内。

Notta F, Doulatov S, Laurenti E, Poeppl A, Jurisica I, Dick JE. Isolation of single human hematopoietic stem cells capable of long-term multilineage engraftment. *Science* 2011; 333(6039): 218-21.

Nature & PNAS: 科学家将皮肤细胞转变为神经元

两个科研小组分别宣布,他们对老鼠皮肤细胞和人类皮肤细胞进行基因重组,将其变成了能制造多巴胺的特定神经元。未来,帕金森症患者有望借助用自己的皮肤制成的神经元来医治自己的病症。

意大利米兰圣拉斐尔科研所的范尼亚·波切利和同事使用三个转录因子,对实验老鼠的皮肤细胞进行了重组。同样的三个转录因子也可将从人类胚胎、健康成年人和帕金森症患者体内提取而来的皮肤细胞变成神经元。这种方法唯一的缺陷是,他们不得不先用携带了基因来制造转录因子的病毒来感染皮肤细胞,尽管使用病毒并不会破坏DNA(脱氧核糖核酸),也不会引发癌症。相关论文发表于*Nature*杂志。

瑞典兰德大学的科研团队由马林·帕默领导,他们首先将从胚胎提取出的人体皮肤细胞变成神经元,接着变成特定的能制造多巴胺的神经元。他们总共使用了5个转录因子,其中包括意大利团队使用的两个转录因子*Mash1*和*Lmx1a*。帕默表示,他们目前也在测试使用人体细胞制成的神经元是否能让罹患帕金森氏症的动物受益。相关论文发表于美国*PNAS*。

Caiazzo M, Dell'Anno MT, Dvoretzkova E, Lazarevic D, Taverna S, Leo D, *et al.* Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature* 2011; advance online publication.

Pfisterer U, Kirkeby A, Torper O, Wood J, Nelander J, Dufour A, *et al.* Direct conversion of human fibroblasts to dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(25): 10343-8.

PLoS One: 小鼠干细胞培育出全功能牙齿

日前日本科学家用干细胞技术培育出了具有完整功能的牙齿, 并成功移植在小鼠上。这种由生物工程技术培育出的牙齿和自然生成的牙齿相比, 不但在外观上没有多少区别, 而且同样具有一定的硬度并对疼痛敏感。论文发表在*PLoS One*杂志上。

研究人员将两种不同类型的干细胞混合在一起, 放置在一个充满化学混合物和维生素的环境中进行培养。5天后, 他们发现这些细胞生成了一个小小的牙蕾。而后, 研究人员将牙蕾放入一个特制的小塑料盒中, 再将它们一同植入实验鼠的体内进行下一步的培养。60天后, 这个小牙蕾长成了一颗完整的牙齿, 而后移植到小鼠下颌骨中一颗事先被拔掉牙齿的位置上。六周后, 人工牙齿与下颌骨实现结合, 能够与其他牙齿一起咀嚼食物。

参与该研究的东京理工大学助理教授大岛正满说, 这种人工牙齿具有自然牙齿的所有组成部分(珐琅质、牙冠、牙根等)和全部的功能, 与目前所使用的金属材料假牙相比, 这种生物工程牙在外观上更接近自然生成的牙齿, 更易被患者接受。这项研究还处于早期阶段, 用于人类至少还需要10年时间。

Oshima M, Mizuno M, Imamura A, Ogawa M, Yasukawa M, Yamazaki H, *et al.* Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. *PLoS One* 2011; 6(7): e21531.

Cell: 脑瘤治疗新靶标

美国的Cleveland Clinic的研究人员发现一种酶可以促进脑部肿瘤细胞的生长和转移, 将其作为靶标, 可终止胶质细胞瘤的生长, 研究结果发表在*Cell*杂志上。

之前的研究中科学家发现了脑部肿瘤中产生NO的通路, 而NO支持肿瘤的生长以及对治疗药物产生耐药性, 胶质瘤细胞表达各种水平的NO合成酶, 是NO合成通路上的关键酶。

这次研究中, 研究人员发现NO合成酶2(NOS2)与胶质瘤干细胞相关性极高。小鼠模型中, 如果NOS2水平较高, 则会产生过量NO, 促进肿瘤生长和

扩散。在临床上也发现, 患者体内的NOS2高, 生存率较低。

科研人员计划用NOS2阻断剂阻断NOS2以延缓小鼠肿瘤生长。NOS2阻断剂已经用于临床心肌梗塞等病症的治疗并被认为是安全的。因此将NOS2阻断剂用于脑部肿瘤的治疗是十分有希望的。

Eyler CE, Wu Q, Yan K, MacSwords JM, Chandler-Militello D, Misuraca KL, *et al.* Glioma stem cell proliferation and tumor growth are promoted by nitric oxide synthase-2. *Cell* 2011; 146(1): 53-66.

Neuron: 揭秘成人大脑的“青春之泉”

杜克大学医学中心的研究人员发现, 啮齿类动物的大脑内的“青春之泉”维持新神经元的生产, 人的大脑内也同样存在。研究结果发表在7月14日出版的*Neuron*上。

神经干细胞在培养皿中不像在大脑中那样继续产生神经元, 往往会产生星形胶质细胞, 具有致瘤性, 无法植入到大脑。在一系列的实验中, 研究人员发现, 能否产生新的神经元取决于干细胞周围“上皮样”的室管膜细胞。大脑干细胞周围的关键支持系统细胞的存在解释了为什么干细胞自身不能在培养皿中生成神经元, 这是目前干细胞损伤修复研究中的主要障碍。

研究员Kuo说, 发育中的神经系统的放射状胶质祖细胞产生室管膜细胞和成体干细胞, 因此这种生态位细胞的研究意义不亚于干细胞。这好比是成人的大脑中的青春之泉, 不断产生新神经元。但是, 我们不知道这个喷泉是如何建造或维护的。

Kuo和他的同事发现, Foxj1转录因子指导室管膜细胞改变形状和组装成风车架构包围干细胞。室管膜细胞中, 结构蛋白Ankyrin3被Foxj1激活提供结构支撑娇嫩的神经干细胞。这种结构上的支持所产生的信号可能对治疗中引入神经干细胞产生神经元十分重要。

未来的研究将着眼于生态位环境的细节。了解成人大脑中的神经元生产的环境控制, 有助于未来利用人类干细胞取代神经元的治疗策略。

Paez-Gonzalez P, Abdi K, Luciano D, Liu Y, Soriano-Navarro M, Rawlins E, *et al.* Ank3-dependent SVZ niche assembly is required for the continued production of new neurons. *Neuron* 2011; 71(1): 61-75.