

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。

Cancer Research: 美发现神经干细胞有望帮助脑瘤患者修复认知

美国加利福尼亚大学欧文分校研究人员的研究显示,神经干细胞有望帮助脑瘤患者修复受损的认知功能。这项研究成果已发表在美国学术刊物 *Cancer Research* 上。

对脑瘤实验鼠进行放疗,实验鼠的认知能力因而受到损伤。放疗两天后,研究人员向它们的脑部植入人类神经干细胞,在随后1个月及4个月的评估中,这批实验鼠的认知能力都得到改善,而未接受移植的对照组实验鼠,其受损认知能力未发生变化。

研究人员发现,移植10万个神经干细胞就足以提高实验鼠的认知能力。移植后存活的神神经干细胞中有15%转化为新的神经细胞,另有45%转化为星形胶质细胞和少突细胞。

领导该研究的放射肿瘤学教授查尔斯·利莫利说,上述发现提供的证据表明,神经干细胞可以用来逆转大脑中健康组织因放疗受到的损伤,干细胞疗法将来有望成为一种临床疗法,帮助接受放疗的脑瘤患者修复认知能力。

Acharya MM, Christie LA, Lan ML, Giedzinski E, Fike JR, Rosi S, *et al.* Human neural stem cell transplantation ameliorates radiation-induced cognitive dysfunction. *Cancer Res* 2011; 71(14): 4834-45.

Cell Stem Cell: 新研究揭示肝癌复发“元凶”

近日香港大学的研究人员在新研究中发现,导致肝癌复发及产生化疗抗药性的元凶是一种癌干细胞,只要抑制该干细胞传递消息的蛋白物,就可提升治疗肝癌的效果。这一新研究发现为了解肝肿瘤形成和未来癌症治疗带来了重大突破。研究结果发表

在 *Cell Stem Cell* 上。

香港大学肝病研究国家重点实验室的研究人员利用癌干细胞具化疗抗药性的特性,成功地在小鼠模型中培植出癌干细胞。小鼠植入人类原发性肝癌细胞,接着使用化疗药物进行治疗。起初,小鼠的肿瘤缩小,但将对化疗呈抗药性的肿瘤细胞接种在另一只小鼠身上以后,小鼠会出现肿瘤复发,与临床现象相同。这显示这些对于化疗呈抗药性的肿瘤细胞,比未经治疗的肿瘤内的癌细胞更具促使肿瘤形成和癌细胞转移的能力。

研究人员利用基因表达谱芯片,分析未经治疗与对化疗呈抗药性的肿瘤之间的基因表达,由此,找出了癌干细胞的表面标志物CD24⁺。临床数据显示,肝癌患者若肿瘤内有高量CD24⁺标志物的癌干细胞,于手术后一年的复发率较肿瘤内只有低量CD24⁺癌干细胞的患者高3倍。同时,肿瘤内有高量CD24⁺癌干细胞的肝癌患者出现肿瘤转移的机会亦较高。研究人员还证实,肝肿瘤内有高量CD24⁺表达的肝癌患者生存率明显较低。

研究人员发现CD24⁺标志的癌干细胞是通过激活STAT3信号,维持肝癌干细胞自我更新,从而促使肿瘤形成的。研究结果表明STAT3磷酸化在CD24⁺信号传递中起关键性的作用。研究人员相信,通过抑制STAT3磷酸化可控制肿瘤生长,大大提升完全消灭肝癌的机会。这项研究不仅为病患提供了预测肝癌复发的指标,还将推动研发出治疗肝癌的标靶药物,以降低肿瘤复发或转移的机会。

Lee TK, Castilho A, Cheung VC, Tang KH, Ma S, Ng IO. CD24⁺ liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation. *Cell Stem Cell* 2011; 9(1): 50-63.

Stem Cells: 新方法提高iPS效率

明尼苏达大学干细胞研究所的科研人员通过将两个蛋白混合在一起制造出一个“超级蛋白”，从而大大提高了制造诱导多功能干细胞(iPS)的效率和纯度，且没有产生肿瘤的风险。研究论文发表在最新一期*Stem Cells*杂志上。

桔梗统昭和平井博之领导的科研团队发明的新方法是：将多能性调节基因*Oct4*和肌肉转录调节因子*Myo D*的片段混合在一起，形成一个“超级基因*M3O*”（或“超级*Oct4*”），可提高制造iPS的效率和纯度。与OSKM方法相比，新方法制造老鼠和人的iPS细胞的效率增加了50倍；纯度也有所提高——新制造出的iPS细胞约占所获得细胞的98%，而OSKM方法得到的纯度仅为5%；新方法也让重组过程变得更加简单，只需5天iPS细胞就会长出，而使用OSKM则需2周左右的时间。而且，新方法不涉及*c-Myc*，无致癌风险。无需饲养细胞，简化培育过程。

桔梗统昭表示，新方法将大大加快为特定病人制造iPS细胞的速度，使细胞移植疗法早日成功为病患服务。

Hirai H, Tani T, Katoku-Kikyo N, Kellner S, Karian P, Firpo M, *et al.* Radical acceleration of nuclear reprogramming by chromatin remodeling with the transactivation domain of MyoD. *Stem Cells* 2011; doi: 10.1002/stem.684.

Cell Stem Cell: 人类皮肤细胞直接转化为具有信号传导能力的神经元

近日，丁盛博士实验室的科研人员利用一种新开发的技术绕过iPS阶段，成功地将人类皮肤细胞直接转化为了具有信号传导能力的神经元。相关研究论文发表在7月28日的*Cell Stem Cell*杂志上。

之前，丁盛课题组成功地诱导人类胚胎干细胞(hESCs)生成了可长期自我更新的原始神经前体细胞，并证实这些神经前体细胞具有定向分化为多种神经元的能力，且不会增加肿瘤形成风险。在这篇文章中，研究人员通过在化学成分确定的培养基中加入一种miRNA (miR-124)与两个转录因子(MYT1L和BRN2)的方法成功地将新生儿及成人原代皮肤成纤维细胞直接转化为功能性的神经元。这些人类诱导神经元细胞(hiNs)不仅显示典型的神经元形态，表达多种神经元标志蛋白，并且能够产生动作电位，相互之间形成神经突触并传导信号。

研究合作者斯坦福医学研究所的Stuart A. Lipton博士说：“这一新技术使得研究人员能够利用患者自身细胞在培养皿中快速构建出神经变性疾病模型。之前长达数月的周期一下子缩短到数日。”美国格拉德斯通神经学研究负责人Lennart Mucke博士表示，通过细胞替代疗法利用患者自身的细胞生成新细胞替代那些疾病或损伤的细胞，使得一些疑难疾病的治疗变为可能。

Ambasudhan R, Talantova M, Coleman R, Yuan X, Zhu S, Lipton SA, *et al.* Direct reprogramming of adult human fibroblasts to functional neurons under defined conditions. *Cell Stem Cell* 2011; 9(2): 113-8.

Cell: 通过iPS细胞繁育出老鼠

日本研究人员成功将实验鼠胚胎干细胞转化为健康精子，并最终培育出健康且具生殖能力的小老鼠。这项研究有望为男性不育者带来福音。

他们首先将实验鼠胚胎干细胞转化为原始生殖细胞，并将其植入不能正常产生精子的实验鼠体内，原始生殖细胞此后开始产生正常形态的精子，这些精子能够使卵子受精。

一些科学家对成功培养“人造精子”的消息感到无比激动，称之为“巨大突破”。但也有科学家说，这一技术应用于人类之前，还需要克服不少技术和伦理难题。参与研究的斋藤通纪也表示，要将这一技术应用在人类身上“仍有很长一段路要走”。

Hayashi K, Ohta H, Kurimoto K, Aramaki S, Saitou M. Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell* 2011; 146(4): 519-32.

Cell Stem Cell: 胚胎干细胞颠覆性发现

加拿大麦克马斯特大学(McMaster University)干细胞和癌症研究所等处的研究人员发现，每一种胚胎干细胞表面都有不同的蛋白质标记，这种标记能够识别它注定成为某种组织类型或其他类型。即，胚胎干细胞已经预先被编排好去制造某种特别的组织，而非之前所认为的那样，能生成任何组织器官。这一发现将会给这一研究领域带来意义重大的改变。这一研究成果公布在*Cell Stem Cell*杂志上。

将成人的皮肤细胞转变成类似胚胎细胞的形式，从病人自身组织创造替代器官是移植研究的主

要核心内容。通过这项研究发现, 胚胎干细胞不像之前人们所推测的能发育成多种细胞, 某些胚胎干细胞已经倾向于长成某种组织类型, 而非其他类型。因此, 研究人员多年来研究的将细胞变成神经元和血液的生长因子和配方, 可能都是白费功夫。不过由于每一种胚胎干细胞表面都有不同的蛋白质标记, 这些独特的标记为科学家制造出所需的组织提供了更高的效率。

Hong SH, Rampalli S, Lee JB, McNicol J, Collins T, Draper JS, *et al.* Cell fate potential of human pluripotent stem cells is encoded by histone modifications. *Cell Stem Cell* 2011; 9(1): 24-36.

Nature Biotechnology: 新方法消除胚胎干细胞致癌性

美国斯坦福大学医学院的研究人员研发了一种能从胚胎干细胞以及iPS细胞中去除剩余的未分化的胚胎干细胞的技术, 从而消除了干细胞疗法可能带来的致命副作用——肿瘤发生。领导这一研究的是干细胞生物学与再生医学研究院主任Irving L. Weissman教授。研究成果公布在*Nature Biotechnology*杂志上。

研究人员利用购买的和自制的两组抗体, 识别具有多能分化潜能但还没有分化的细胞。他们发现, 新合成的抗体能高特异性地分辨未分化细胞, 这种新抗体被称为SSEA-5, SSEA-5对多能干细胞具有最强的依附性, 而对已分化细胞没有依附性。

研究人员将SSEA-5抗体识别的人类胚胎干细胞注入小鼠体内, 通过7次重复实验证明, 这些被SSEA-5抗体识别出的胚胎干细胞每次都能快速形成畸胎瘤。而将不被SSEA-5抗体依附的细胞注入小鼠体内, 11次实验中, 只有3次实验形成了很小的

畸胎瘤。同时研究人员还发现, 将SSEA-5抗体与其他两个能依附于多能细胞上的抗体结合起来, 可将多能细胞完全从分化细胞中分离出来。

这种技术能在胚胎干细胞, 或者iPS细胞植入人体前, 利用抗体将未分化的胚胎干细胞去除, 彻底消除干细胞疗法的成瘤风险。

Tang C, Lee AS, Volkmer J-P, Sahoo D, Nag D, Mosley AR, *et al.* An antibody against SSEA-5 glycan on human pluripotent stem cells enables removal of teratoma-forming cells. *Nat Biotech* 2011; doi: 10.1038/nbt.1947.

Cell Research: 多能干细胞分化细胞的性质

加州大学洛杉矶分校研究人员发现, 由人类胚胎干细胞和重编程干细胞培育出的三种类型分化细胞与直接来源于正常人体组织同型细胞相比, 存在发育不完善的现象, 这项为期两年的研究结果发表在*Cell Research*上。

研究人员用常规技术将人类胚胎干细胞和iPS细胞分化为容易辨别的、代表三个胚层的神经前体细胞、肝细胞和成纤维细胞, 使用基因表达、功能和外观进行对比, 发现这些细胞之间几乎无差别。然后将其与人体内同类型细胞比较, 发现其基因表达存在惊人的差异。多能干细胞来源的细胞大量基因, 约100个有不同表达, 并且即使在分化后也不静默。这些后代细胞更像是来自两个月以内的胎儿细胞。

该发现对临床和模型研究来说意义非凡。研究小组下一步将研究后代细胞表达的这100个基因并弄清对其操作是否可导致细胞的成熟。

Patterson M, Chan DN, Ha I, Case D, Cui Y, Handel BV, *et al.* Defining the nature of human pluripotent stem cell progeny. *Cell Res* 2011; doi: 10.1038/cr.2011.133.

朱丽华 整理