

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。

Nature: 日本用鼠干细胞培育出脑垂体

11月9日, 日本研究人员用实验鼠的胚胎干细胞培育出脑垂体, 并且培育出的脑垂体在移植给原本脑垂体有缺陷的实验鼠后, 能够正常分泌激素。该研究结果发表在*Nature*网站上。

日本理研发育生物学中心等机构的研究人员报告说, 他们利用实验鼠的胚胎干细胞, 在特殊的三维培养环境中将其培养成为脑垂体。对于那些脑垂体有缺陷而相关激素水平下降的实验鼠, 如果植入人工培育的脑垂体, 相关激素水平会出现回升, 显示人工培育的脑垂体具有分泌激素的正常功能。

研究人员表示, 接下来他们将尝试培育人类的脑垂体, 希望能够在3年内完成这一目标, 但由于对人类移植脑垂体需要考虑的问题更多, 要真正通过移植人工培育的脑垂体来治疗疾病还需要更长的时间。

Suga H, Kadoshima T, Minaguchi M, Ohgushi M, Soen M, Nakano T, *et al.* Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture. *Nature* 2011; 480(7375): 57-62.

Stem Cells: 胚胎干细胞移植治疗成瘤性研究获突破

中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所神经基因组博士研究生王颐等在乐卫东研究员的指导下, 通过建立小鼠胚胎干细胞的基因开关(GeneSwitch)系统, 发现可控的诱导表达caspase-1不影响胚胎干细胞的分化潜能, 并且能特异杀死移植细胞中存在的未分化的胚胎干细胞, 而已经分化为神经前体的细胞不受影响。进一步的研究发现, 将分化的和未分化的细胞移植到小鼠的脑内, 通过

诱导过量表达caspase-1, 可以完全去除成脑内的成瘤问题。该研究成果于11月30日在线发表于*Stem Cells*。

该研究在国际上首次详细阐明了通过量表达自杀基因caspase-1杀死未分化的胚胎干细胞解决了移植中的成瘤风险的问题。本研究为临床胚胎干细胞治疗疾病减少成瘤风险提供了非常重要理论基础, 对帕金森病等神经退行性疾病的细胞治疗以及其他以胚胎干细胞为基础的细胞治疗提供了重要实验基础, 具有非常重要的应用价值和前景。

Wang Y, Yang D, Song L, Li T, Yang J, Zhang X, *et al.* Mifepristone inducible caspase-1 expression in mouse embryonic stem cells eliminates tumor formation but spares differentiated cells *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cells* 2012; 30(2): 169-79.

Nature Protocols: 从人类多能干细胞中直接分化和维持功能性星形胶质细胞

美国威斯康辛大学麦迪逊分校的研究人员发表了一种从人类多能干细胞中直接分化和维持功能性星形胶质细胞的实验室技术方法, 有助于更深入地研究分析星形胶质细胞, 该研究成果公布在*Nature Protocols*杂志上。

今年5月, 张素春教授研究组成功将人类多能干细胞分化为近似均一的未成熟星形胶质细胞群, 并证实这些细胞具有与原代胶质细胞相似的功能特性, 且移植到小鼠大脑中后可转化为成熟星形胶质细胞。

张素春研究小组首先将人类干细胞分化成神经上皮细胞, 这个过程需要至多21天的时间, 外源模式分子加可不加, 然后将上皮细胞簇分散在悬浮液

(有丝分裂原)中, 在一个较长的时间里生成星形胶质细胞亚型(第21~90天), 最后星形胶质祖细胞或者扩增一段时间, 或者分化成功能性星形胶质细胞。

采用这种方法将能高效得到功能性多元星形胶质细胞, 这为研究大脑发育和功能, 了解胶质细胞在疾病进程中的作用提供了新的细胞模型。

Krencik R, Zhang SC. Directed differentiation of functional astroglial subtypes from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc* 2011; 6(11): 1710-7.

Cell Research: iPS细胞HBB基因修复

美国萨克生物研究学院(Salk Institute for Biological Studies)的研究人员已开发出一种方法能够利用病人自己的细胞来潜在性地治疗由于一种有助于产生血液血红蛋白的基因发生突变而造成的镰刀形细胞病和其他疾病, 该研究结果发表在12月出版的*Cell Research*上。

镰刀形细胞病是一类由于HBB基因发生突变造成的遗传性血液疾病, 研究人员首先从携带导致镰刀形细胞疾病的HBB基因突变的病人身上获取成体皮肤细胞, 导入6种基因将这些细胞重编程为能够分化为血细胞的iPS细胞, 避免使用病毒和转基因插入。其次, 使用一种修饰的腺病毒(伤风病毒)可高效修复iPS细胞中的HBB基因突变。研究小组已经进行多次测试确保没有不想要的基因整合进基因组。

研究人员计划从修复的干细胞中制造血细胞并进行动物实验, 如果取得成功, 这就可能为人类开发出一种治疗方法, 即将病人的皮肤细胞恢复为iPS细胞, 然后进行基因修复, 并把它们移植回到病人体内, iPS细胞来自病人自己的身体, 移植排斥性风险比较小。另外, 人们已经在HBB基因中鉴定出500种其他的造成疾病的突变, 因此矫正这种疾病可能潜在性地治疗全世界与HBB基因相关的多种疾病。

Li M, Suzuki K, Qu J, Saini P, Dubova I, Yi F, *et al.* Efficient correction of hemoglobinopathy-causing mutations by homologous recombination in integration-free patient iPSCs. *Cell Res* 2011; 21(12): 1740-4.

Cell Stem Cell: 造血干细胞来源的秘密

近日, 由宾夕法尼亚大学Nancy Speck教授领导的研究小组在发育胚胎中发现了造血前体细胞的一个重要分子标记, 这一研究发现对推动研究人员实现

操作前体细胞生成造血干细胞具有重要的意义。相关研究成果发表在12月2日的*Cell Stem Cell*杂志上。

造血干细胞具有自我更新能力以及分化为各种血细胞成分。但至今科学家们还不清楚造血干细胞的来源。

在这篇文章中, 研究人员发现了造血前体细胞的一个重要分子标记Ly6a, 基于这一特殊标记他们对造血干细胞的形成过程进行了追踪监控。研究人员发现在胚胎血细胞发育第一阶段中的祖细胞和较后阶段分化形成的造血干细胞是由不同内皮细胞群分化而来的。只有表达Ly6a的内皮细胞才能最终分化形成造血干细胞。研究人员表示, 这对可用于治疗的人工造血干细胞研究具有重要意义。

Chen MJ, Li Y, de Obaldia ME, Yang Q, Yzaguirre AD, Yamada-Inagawa T, *et al.* Erythroid/myeloid progenitors and hematopoietic stem cells originate from distinct populations of endothelial cells. *Cell Stem Cell* 2011; 9(6): 541-52.

Nat Commun: 干细胞可以中断衰老过程

科学家认为, 研究干细胞里的蛋白质可能是为人类提供“长生不老”注射剂的关键。美国匹兹堡大学的研究人员进行的进一步研究, 将能帮助我们延迟衰老过程。该研究成果发表在《自然通讯》杂志上。

美国研究人员在研究时使用早衰小鼠模型。在小鼠17天时开始腹腔注射肌肉干细胞(MDSPCs)。来自老化或有早衰症状小鼠的干细胞在细胞增殖和分化方面都存在缺陷, 而从健康年轻小鼠提取的干细胞在注射到早衰小鼠体内后, 发现它们的寿命明显延长, 从平均只有21到28天延长到超过66天, 比通常长3倍, 且明显改善机体退化情况。而干细胞在被注入老鼠腹部后, 并未转移到任何特定组织里。培养皿试验中, 把年轻干细胞和早衰细胞共培养, 能使老化干细胞恢复增殖和分化能力。科学家认为, 这是因为健康干细胞分泌因子创造的环境有助于纠正体内干细胞和衰老组织出现的机能紊乱。

这项研究证明成人干/祖细胞功能障碍引起老化有关的退行性病变, 也显示了干细胞的抗衰老治疗潜力。

Lavassani M, Robinson AR, Lu A, Song M, Feduska JM, Ahani B, *et al.* Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model. *Nat Commun* 2012; 3: 608.

Cell Metab: 组织胞中线粒体基因突变与抗老研究

芬兰赫尔辛基大学、德国马克斯—普朗克研究所、瑞典卡洛林斯卡学院和美国威斯康辛大学研究人员合作的一项研究表明,组织干细胞中线粒体功能紊乱能够导致衰老相关的组织退化。研究结果发表在1月出版的*Cell Metab*。

成体干细胞(SSC)功能障碍在各种早衰小鼠模型中非常典型。Polg外切酶活性缺陷小鼠的线粒体DNA(mtDNA)突变也可引发早衰症状。研究小组发现Polg突变基因小鼠自胚胎发育之初,就出现神经干细胞(NSC)和造血祖细胞(HPC)功能障碍。实验中观察到,NSC体外自我更新减少,而体内静态NSC增加额减少。HPC分化异常导致贫血和淋巴细胞瘤。经N-乙酰-L-半胱氨酸治疗可使NSC和HPC恢复正常,说明mtDNA突变诱导的微妙的活性氧/氧化还原变化,调节SSC功能。该结果表明,mtDNA突变很早就影响SSC的功能,但表现为中老年未分化组织呼吸链缺陷。

这些结果是在揭露能量代谢在调节干细胞功能和组织维持中意想不到的重要性方面的一次突破。这些发现加深了人们对衰老相关的退化机制上的理解。

Ahlqvist KJ, Härmäläinen RH, Yatsuga S, Uutela M, Terzioglu M, Götz A, *et al.* Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in polg mutator mice. *Cell Metab* 2012; 15(1): 100-9.

Trends Immunol: 间充质干细胞与免疫系统的相互作用

中国科学院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所、新泽西医科和牙科大学的研究人员在*Trends Immunol*杂志上发表了间充质干细胞研究综述文章,系统阐述了间充质干细胞与免疫系统的相互作用及其机制,并提出了此领域内亟需解答的关键问题。

文章的通讯作者时玉舫研究员现任健康科学研究所所长、免疫与组织干细胞研究组组长,主要研究领域包括骨髓间质干细胞的免疫抑制等方面内容。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是骨髓中除造血干细胞以外的一种组织干细胞,在再生医学领域具有广阔的应用前景。同时,间充质干细胞也是一种重要的免疫调节细胞,可用于治疗

自身免疫疾病,如红斑狼疮等。

在这篇综述中,基于近年来对于间充质干细胞免疫学的主要研究成果和该领域的最新进展,系统阐述了间充质干细胞与免疫系统的相互作用及其机制、疾病发生过程中的作用、对创伤愈合的影响以及其在临床应用中的广阔前景,并提出了此领域内亟需解答的关键问题。

Shi Y, Sun J, Roberts AI, Shou P, Rabson AB, Ren G. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trend Immunol* 2012; doi.org/10.1016/j.it.2011.11.004.

Nature: 血管生成因子及其受体与皮肤肿瘤

近日,比利时布鲁塞尔自由大学的研究人员发现血管生成因子(VEGF)及其一个受体能促进一种皮肤肿瘤干细胞生成和自我更新。相关研究成果公布在*Nature*杂志上。

血管生成在肿瘤发生和恶化中非常关键。肿瘤治疗策略之一就是阻断血管生成因子(VEGF)及其受体。研究使用皮肤肿瘤小鼠模型,探讨血管微环境 and VEGF 信号对早期鳞状皮肤肿瘤干性的影响。研究发现鳞状皮肤肿瘤干细胞(CSC)位于血管附近。阻断VEGFR2减少微血管密度,同时减少CSC存量并削弱CSC的自我更新属性,由此使得肿瘤消退。上皮细胞肿瘤清除VEGFA可引起肿瘤消退,而上皮细胞肿瘤的VEGF过度表达加速肿瘤的生长。除了已知的对血管生成的作用,VEGF促进肿瘤干性和CSC对称分裂,使CSC扩散,影响皮肤肿瘤生长。

研究人员还发现VEGF的一个受体Neuropilin1(Nrp1)在皮肤癌症干细胞中也大量表达,Nrp1表达增强癌症干细胞的自我更新能力,促进肿瘤生长。

这项研究说明了血管生成对于癌症干细胞的重要意义,而且研究人员发现沉默Nrp1能阻断VEGF促进肿瘤生成的能力,这可能是该皮肤肿瘤的一个可行的治疗目标。

Beck B, Driessens G, Goossens S, Youssef KK, Kuchnio A, Caauwe A, *et al.* A vascular niche and a VEGF-Nrp1 loop regulate the initiation and stemness of skin tumours. *Nature* 2011; 478(7369): 399-403.

Nature: 2011年度回顾之干细胞曲折发展

2011年对胚胎干细胞(ES)研究的支持者和反对

者来说可谓是跌宕起伏的一年。七月, 美地方法官推翻原判, 支持联邦资金资助人类胚胎干细胞研究; 而在十月, 欧洲法院禁止了以人类ES细胞为基础的专利, 而此裁决对欧洲干细胞科学研究的影响尚未明确。到了十一月, 首个进行人类ES细胞产品人体试验的公司Geron宣布终止干细胞疗法的开发工作, 集中精力开发抗肿瘤药物。这简直就像是一个晴天霹雳, 对于整个干细胞研究领域来说都是一个不小的打击, 好不容易看到希望的曙光, 结果却是令人再次失望。

实验室研究中, ES细胞通过特殊的培养形成复杂的三维组织, 如包括视网膜和脑垂体。科学家通过人类卵细胞克隆技术设法创造出了人类ES细胞系。同时, 对诱导多能干细胞(iPS)细胞能力进行更细致的评估后, 科学家对其的热情有所退却。2011年上半年, 一连串的研究结果表明, 重新编程成体细胞能够在小鼠体内引发不良的免疫反应, 并可能包含基因异常。但其他研究表明潜在的优势: 源于病人的iPS细胞可用于疾病研究, 如西班牙和美国研究小组利用经过基因重组的患者细胞, 忠实地复制了早衰症, 为研发早衰症的治疗方法和深入研究衰老的生物过程提供了最佳途径。Salk研究院的Fred Gage小组报道成功利用一名精神分裂症患者的皮肤细胞诱导出了神经细胞, 而且可以使用抗精神病药物洛沙平(loxapine)让这些神经细胞恢复正常。该细胞模型能够帮助科研人员发现导致精神分裂症的遗传因素, 并且了解这些遗传因素如何影响神经元细胞的正常功能。

Van Noorden R. 365 days: 2011 in review. *Nature* 2011; 480(7378): 426-9.

BMC Med: 脐血干细胞治疗I型糖尿病

芝加哥伊利诺伊大学的一项临床研究报告表明, 用脐血干细胞再教育糖尿病患者自身T细胞, 启动胰腺功能, 减少胰岛素的需要。研究结果发表在*BMC Med*上。

I/II期临床试验中, 有15名患者参加, 平均年龄

29岁, 平均病史8年。通过closed-loop system, 从患者体内分离出T淋巴细胞, 然后在体外与捐赠的健康脐带血分离的脐血干细胞(CBSC)共培养2~3小时, 然后再将淋巴细胞回输至患者体内, 用于I型糖尿病的治疗。在治疗后4, 12, 24和40周, 检查病人进展。

研究中检测C肽水平确定β细胞状态。治疗后12周, 所有接受治疗的患者改善了C肽水平。这种情况继续改善到24周, 并维持到研究结束。糖化血红蛋白(HbA1C)指标也因病人接受治疗而下降, 但对对照组没有。

接受干细胞治疗的患者的共刺激分子特别是CD28和ICOS表达增加, CD4+CD25+Foxp3+Tregs数量增加, Th1/Th2/Th3细胞因子平衡恢复。

Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z, *et al.* Reversal of type 1 diabetes via islet beta cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med* 2012; 10(1): 3.

Nat Neurosci: 脑组织干细胞基因操作新方法

近日, 德国马普学会的研究人员开发了胚胎鼠脑的器官型脑片的神经上皮/放射状胶质细胞的微型注射技术, 成功实现了对脑组织干细胞进行基因操作, 其研究成果已发表在*Nat Neurosci*杂志上。

对神经干细胞研究而言, 虽然已经可以追踪某类干细胞, 但对其进行操作依然是个难题, 现有的基因操作方法不能做到实时, 能够同时处理的基因也有限。德国马普学会的这项新技术可以克服以上不足。

经过微注射的神经前体细胞周期参数与宫内细胞无显著差别, 经自我更新分裂后产生神经元。微注射导入单个基因后, 可观察到重组蛋白和RNA复合物引导神经前体细胞及子代细胞及时且精确的行为变化。这项技术可精确操控神经干细胞基因, 有助于脑功能和神经细胞特定行为研究。

Taverna E, Haffner C, Pepperkok R, Huttner WB. A new approach to manipulate the fate of single neural stem cells in tissue. *Nat Neurosci* 2012; 15(2): 329-37.