

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。

***J Parkinson's Dis*: 日本开发帕金森病iPS新疗法**

日本京都大学iPS细胞研究所1月24日宣布,该机构研究人员利用诱导多能干细胞(iPS细胞)技术,在灵长类动物身上进行治疗帕金森病的实验效果显著,这一成果为此类疾病的治疗提供了新思路,研究结果发表在*J Parkinson's Dis*杂志上。

京都大学的研究人员利用iPS细胞制作出能产生多巴胺的神经细胞,然后将这些神经细胞移植到患有帕金森病的猴子脑部,这些神经细胞存活长达半年以上,并持续释放多巴胺,大大减轻了患病猴子的症状。

这是首次在灵长类动物身上观察到积极的实验结果,将推动相关研发,并最终造福帕金森病患者。

Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Onoe H, Hayashi T, Kawasaki T, *et al.* Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease. *J Parkinson's Dis* 2011; 1(4): 395-412.

***Nature*: 从老年痴呆症患者的多能干细胞诱导出生正常神经元**

美国加州大学的研究人员首次从一种老年痴呆症(AD)患者上采集皮肤细胞,获得诱导多能干细胞(iPS)。该研究发表在1月25日版的*Nature*杂志上。

Goldstein和同事们从皮肤组织中提取初级成纤维细胞,所用的皮肤组织分别取自两个患家族性AD的病人、两个散发型AD患者和两个健康志愿者。他们将成纤维细胞重编程为iPS细胞,这些细胞能分化成为具有完全功能的神经元。

源自AD患者的iPS细胞衍生的神经元展现出正常的电生理活性,形成功能性突触联系,精确地显示出AD信号灯作用,拥有与疾病相关的高于正常水平的蛋白质。

利用体外的AD患者神经元,科学家深入研究AD如何开始发病,绘制最后破坏与如记忆般的认知元件相关的大脑细胞的生化过程。而这项研究中,则展示了AD患者神经元中的早期变化。

Israel MA, Yuan SH, Bardy C, Reyna SM, Mu Y, Herrera C, *et al.* Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells. *Nature* 2012; 482(7384): 216-20.

***ACS Chem Neurosci*: 脐带血干细胞分化为少突胶质细胞**

美国中佛罗里达大学James Hickman领导的一个研究小组成功将脐带血干细胞转化为大脑少突胶质细胞(oligodendrocyte),研究论文发表在2012年1月18日出版的*ACS Chem Neurosci*上。这有助于开发新的脊髓损伤和多发性硬化症等中枢神经系统疾病的治疗方法。

少突胶质细胞产生用来隔离神经细胞的髓鞘质,髓鞘质缺失导致多发性硬化症和诸如糖尿病性神经病变之类的其他相关症状。

研究小组发现,去甲肾上腺素与其他干细胞生长促进剂一起可促进脐带干细胞转化或者说分化为少突胶质前体细胞。在此基础上,研究人员构造了一种更加受限的三维环境,在显微镜载玻片顶端培养细胞,还放置载玻片在培养细胞上,最终培养得到少突胶质细胞。

研究小组希望开发出培养少突胶质细胞的成熟技术,用于髓鞘质缺失疾病机制研究和治疗方法的探索。

Davis H, Guo X, Lambert S, Stancescu M, Hickman JJ. Small molecule induction of human umbilical stem cells into myelin basic protein positive oligodendrocytes in a defined three-dimensional environment. *ACS Chem Neurosci*

2011; 3(1): 31-9.

J Clin Invest: 人胚胎干细胞产生的神经衍生物染色体1q基因组不稳定

人胚胎干细胞(hES细胞)可分化为各种细胞类型。目前,也有若干hES细胞的临床试验获得批准。法国单基因疾病干细胞治疗和探索研究所的Natalie Lefort研究小组发现,人多能性干细胞的神经衍生物在基因组上是不稳定的,而基因组不稳定性是癌细胞的一个常见特征,该研究结果发表在*J Clin Invest*上。Lefort和同事们的关键发现是人多能性干细胞的神经衍生物经常性地获得来自染色体1q的额外物质。虽然没有检测到这些异常神经细胞在小鼠中形成肿瘤,但该染色体缺陷与一些血细胞癌和儿童脑瘤相关,令人担忧。

Varela C, Denis JA, Polentes J, Feyeux M, Aubert S, Champon B, *et al.* Recurrent genomic instability of chromosome 1q in neural derivatives of human embryonic stem cells. *J Clin Invest* 2012; 122(2): 569-74.

Lancet: 胚胎干细胞临床试验取得进展

美国加州大学的研究人员与Advanced Cell Technology公司合作,将胚胎干细胞分化为视网膜色素细胞(RPE)后移植至视网膜下,治疗黄斑营养不良,以试验该方案的安全性和耐受性,该研究中前两位患者的研究数据近期在*Lancet*杂志上发表。

研究人员将hES细胞系MA09细胞分化为视网膜色素上皮细胞,其纯度超过99%。临床试验中将约5万个分离提纯的视网膜色素上皮细胞注入到患者的视网膜下,两位患者分别因为老年性黄斑变性和Stargardt病失明。随访4个月,两位患者视力得到改善,没有发生癌变和排异。

之前在小鼠模型上开展的细胞安全性实验测试(进入人体试验前的重要步骤)中,研究人员并没有发现细胞诱发肿瘤的任何证据。

研究人员将对更多患者应用这一疗法,进一步验证其安全性和有效性。

Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, *et al.* Embryonic stem cell trials for macular degeneration: A preliminary report. *Lancet* 2012; doi: 10.1016/S0140-6736(12)60028-2.

PNAS: 老鼠皮肤细胞可直接转化为神经前体细胞

美国斯坦福医学院的Marius Wernig团队成功绕过干细胞阶段,将小鼠胚胎皮肤(MEF)细胞直接转

化成神经前体细胞,得到的细胞能发育成三种脑细胞,且能在实验室里大量培养。研究结果公布在近期的*PNAS*上。

科研人员使用一个含有11种转录因子的组合配方将MEF细胞直接转化为神经前体细胞。然后经系统鉴定,发现FoxG1、Sox2和Brn2是保证成功转化的关键和充分因素。这三种转录因子在神经前体细胞中具有很高的浓度。3周后,约10%的皮肤细胞变成了神经前体细胞,并能发育成三种大脑细胞:神经细胞、星形胶质细胞和少突(神经)胶质细胞。而且,这些神经前体细胞可在实验室内大规模培养,对细胞治疗非常关键。且实验证明,这些细胞能整合进老鼠的大脑中并产生一个对神经细胞的电信号传导非常重要的蛋白质。

这项研究为使用细胞修复受损神经细胞提供了一条新途径。不过,在新技术用于人体前,还需要进行安全性和有效性的评估。

Lujan E, Chanda S, Ahlenius H, Südhof TC, Wernig M. Direct conversion of mouse fibroblasts to self-renewing, tripotent neural precursor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(7): 2527-32.

Cell Stem Cell: 中国学者干细胞信号新发现

近日,清华大学、北京大学、军事医学科学院生物工程研究所和中科院上海生命科学研究院等多家机构的研究人员在胚胎干细胞(ES细胞)自我更新相关信号转导途径及信号分子机制研究中取得新进展,研究结果发表在最新一期*Cell Stem Cell*杂志上。

研究人员在ES细胞中证实,相比于LIF维持高水平的ERK活性,BMP4则可通过上调双特异性磷酸酶9(DUSP9)来逐渐减弱ERK的活性。且对DUSP9的上调作用需要Smad1/5和Smad4的参与。通过DUSP9介导抑制ERK活性,BMP信号可与LIF协同作用促进小鼠ESCs的自我更新。去除LIF的条件下,ES细胞会自发地向神经细胞定向分化。在此过程中,DUSP9可部分介导BMP对神经分化的抑制作用。

上述结果表明,BMP信号是通过关键调控因子DUSP9介导的ERK活性调控作用来影响ES细胞命运。这一研究发为深入理解ES细胞自我更新与分化以及胚胎早期发育的调控机制提供了新的思路。

Li Z, Fei T, Zhang J, Zhu G, Wang L, Lu D, *et al.* BMP4 signaling acts via dual-specificity phosphatase 9 to control ERK activity in mouse embryonic stem cells. *Cell*

Stem Cell 2012; 10(2): 171-82.

Nature: 造血干细胞的微环境

美国德克萨斯大学西南医学中心儿童研究所的Sean Morrison博士领导的研究小组利用一种系统性的条件遗传学方法,对体内造血干细胞生存及生长的小环境进行了鉴别,由此识别出了维持造血干细胞小环境必需的干细胞因子的细胞来源。研究结果在线发表在*Nature*杂志上。

研究人员采用水母绿色荧光蛋白基因替换造血干细胞因子基因,发现干细胞因子由内皮细胞和血管周细胞表达,证明其是正常造血干细胞微环境的创造者。进一步的实验证实,消除内皮细胞和/或血管周细胞的干细胞因子,则可导致造血干细胞耗竭。新研究发现表明造血干细胞存在于一个血管周围的小环境中,在该小环境中,多种细胞类型表达能够促进其维持的因子。

Morrison表示,研究发现对于改善骨髓和脐带血移植具有十分重要的意义。如果科学家们能够鉴别出血管周细胞促进造血干细胞增殖的其他信号机制,那么就能够在实验室条件下复制出这些信号,促进培养优质的造血干细胞用于移植,提高临床治疗的安全性和有效性。

Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 2012; 481(7382): 457-62.

PNAS: 干细胞因子受体C-KIT研究新进展

中国科学院动物研究所、上海血液学研究所等单位共同开展的合作研究,揭示了干细胞因子受体C-KIT的新功能及其医学转化的意义。相关研究论文日前发表在*PNAS*上。

研究小组研究了C-KIT内吞与癌细胞凋亡的关系,发现C-KIT可与热休克蛋白Hsp90 β 结合并使其发生磷酸化,而磷酸化的Hsp90 β 又与凋亡触动因子Apaf-1结合,抑制其活化凋亡启动子Caspase-3的功能,使癌细胞逃逸凋亡。硼替佐米则可使C-KIT发生内吞并在溶酶体发生降解,使Hsp90 β 解离并发生去磷酸化,导致结合的Apaf-1释放出来并与细胞色素C结合,活化Caspase-3。在白血病干细胞中,活化的Caspase-3并不能引起明显的凋亡,但其可对融合蛋白AML1-ETO及AML1-ETO9a进行切割,产生具有肿瘤抑制活性的剪切片段,后者抑制全长融合蛋白的功能,使白血病干细胞发生凋亡。

在白血病小鼠模型中,硼替佐米显示出显著的治疗作用,显示出这种疗法的临床应用价值。下一步,研究人员将把硼替佐米运用到白血病和胃肠间质瘤的治疗中。

Fang HT, Zhang B, Pan XF, Gao L, Zhen T, Zhao HX, *et al.* Bortezomib interferes with C-KIT processing and transforms the t(8;21)-generated fusion proteins into tumor-suppressing fragments in leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(7): 2521-6.

Cell Res: 中国科学家iPS研究新进展

北京生命科学研究所的研究人员利用iPS技术获取了 β -地中海贫血患者的iPS细胞系,并进行了多能性鉴定,有助于 β -地中海贫血等遗传性疾病的临床研究,相关成果公布在*Cell Res*杂志上。

研究人员以 β -地中海贫血症为疾病模型,采集了 β -41/42纯合子贫血症病人的成纤维细胞,诱导获得iPS细胞系,并对其中4株进行了多能性鉴定。同时,通过同源重组技术进行基因修复,得到正常的iPS细胞系。

接着,研究人员将病人特异的iPS细胞系和基因修复的iPS细胞系分别进行体外定向造血分化,移植到裸鼠。移植了基因修复iPS细胞分化的造血祖细胞的裸鼠其血红蛋白产量高于未修复iPS对照组,且检测到正常的人 β -球蛋白。这项研究表明,用同源重组技术修复遗传病iPS细胞具有临床应用的潜力。

Wang Y, Zheng CG, Jiang Y, Zhang J, Chen J, Yao C, *et al.* Genetic correction of β -thalassemia patient-specific iPS cells and its use in improving hemoglobin production in irradiated SCID mice. *Cell Res* 2012; doi: 10.1038/cr.2012.23.

Nat Commun: iPS技术有助揭示帕金森病病因

美国布法罗大学的研究人员运用iPS技术,揭示帕金森病攻击人中枢系统的机制,研究结果发表在近日出版的*Nat Commun*上。

研究人员从帕金森病患者和健康志愿者提取皮肤细胞,先将其转化为iPS细胞,再转变为脑细胞。科学家得以在细胞水平非侵入式地研究帕金森病,可推动诸多神经疾病的研究。

已知诸如*parkin*之类的基因突变是导致帕金森病患者死亡的元凶。研究小组对这些患者的皮肤细胞改造为含有*parkin*突变的多巴胺神经元,观察到一旦*parkin*发生突变,干扰多巴胺行为,产生更多的自

由基, 从而破坏多巴胺神经元, 是帕金森病产生的原因之一。

该研究可为帕金森病的治疗研究提供一个新的靶标和筛选平台。如果药物能够模拟parkin的保护性功能, 它就有潜力治疗帕金森病。

Jiang H, Ren Y, Yuen EY, Zhong P, Ghaedi M, Hu Z, *et al.* Parkin controls dopamine utilization in human midbrain dopaminergic neurons derived from induced pluripotent stem cells. *Nat Commun* 2012; 3: 668.

Nat Neurosci: 英科学家首次成功利用人类皮肤生成大脑细胞

英国剑桥大学生物化学部门的Rick Livesey领导的研究小组近日声称, 首次在实验室通过重新编程人体皮肤细胞, 生成了大脑皮质细胞。这为阿尔茨海默病、癫痫和中风等脑部疾病提供了新的治疗方法。研究结果发表在*Nat Neurosci*杂志上。

大脑皮质是大脑的一部分, 负责最主要的、高层次的思维过程。之前人类脑细胞依赖于胚胎干细胞。在此项研究中, 科研人员首次利用人体皮肤细胞通过重新编程, 使之发展成大脑干细胞, 并形成所有皮质投射神经元, 在实验室中重现大脑发育的过程。这种方法为人大脑发育和疾病研究带来重大突破。

以此为基础或许可以开发出全新的治疗方法, 患者只需把皮肤样本在实验室中培养出脑细胞, 就能取代受损的脑组织, 治愈如阿尔茨海默病等复杂的大脑疾病的可能性大大增加。

Shi Y, Kirwan P, Smith J, Robinson HP, Livesey FJ. Human cerebral cortex development from pluripotent stem cells to functional excitatory synapses. *Nat Neurosci* 2012; doi: 10.1038/nn.3041.

J Biol Chem: 日研究人员培育出可生成牙釉质的细胞

日本东北大学研究人员最新报告说, 在小鼠实验中开发出利用iPS细胞产生成釉细胞的技术, 这一成果已发表在*J Biol Chem*网络版上。

福本敏教授等人将老鼠齿源性上皮细胞与来自小鼠的iPS细胞混合培养, 使95% iPS细胞转化成了成釉细胞。经过确认, 这些细胞中含有作为牙釉质成分的成釉蛋白。

牙釉质保护着牙齿内部的牙本质和牙髓组织。“制造”牙釉质的成釉细胞在一定年龄后就无法生

成, 所以牙釉质遭破坏后无法再生, 这项技术对牙齿再造的临床研究至关重要。

Arakaki M, Ishikawa M, Nakamura T, Iwamoto T, Yamada A, Fukumoto E, *et al.* Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation. *J Biol Chem* 2012; doi: 10.1074/jbc.M111.285874.

Cell Stem Cell: 美发现乳腺癌细胞与乳腺干细胞相似

美国Salk研究所和加州大学的科研人员在几种人类乳腺癌中发现的遗传标记与小鼠胚胎中乳腺组织的干细胞的遗传标记存在引人注目的相似性。这些发现表明, 肿瘤细胞破坏了在正常生长中指导未成熟细胞发育为器官的遗传程序。研究结果发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

研究人员从小鼠胚胎组织分离到足量的胚胎乳腺干细胞, 并确定遗传标记, 与乳腺癌中的干细胞样细胞的遗传标记进行了比较研究。研究发现, 胚胎中的乳腺干细胞的标记与在浸润性乳腺癌中发现的干细胞样细胞的标记惊人地相似, 包括一种称为“三阴性”的恶性乳腺癌亚型。

这种“共享遗传标记”的发现为科学家们提供了新的手段来研究发育与癌症之间的关联。新的生物学标记的发现可能有助于医生为病人选择合理的个性化治疗方式。

Spike BT, Engle DD, Lin JC, Cheung SK, La J, Wahl GM. A mammary stem cell population identified and characterized in late embryogenesis reveals similarities to human breast cancer. *Cell Stem Cell* 2012; 10(2): 183-97.

Neurosurgery: 干细胞治疗脑损伤出现曙光

日本札幌的北海道大学医学研究生院的Toshiya Osanai博士开发了颈动脉注射技术联合某些形式的体内光学成像技术跟踪移植后的干细胞, 可用于干细胞移植治疗人脑部创伤(TBI)。研究结果发表在2月出版的*Neurosurgery*杂志上。

取自小鼠的骨髓干细胞标记定量后通过颈动脉注射到小鼠TBI模型中, 通过体内成像技术观察到干细胞直接进入大脑, 从毛细血管迁移至大脑损伤部位要3小时。到第4周, 观察到小鼠干细胞移植组运动功能持续恢复, 而未治疗组没有恢复迹象。通过组织检查发现干细胞转化为不同类型的脑细胞, 如神经元、星星胶质细胞和内皮细胞, 帮助损伤区域愈合。

通过颈动脉移植干细胞技术相对简单,可将干细胞直接送到大脑。该实验也为干细胞能够促进创伤治愈持续恢复功能提供关键证据。

Osanai T, Kuroda S, Sugiyama T, Kawabori M, Ito M, Shichinohe H, *et al.* Therapeutic effects of intra-arterial delivery of bone marrow stromal cells in traumatic brain injury of rats-*in vivo* cell tracking study by near-infrared fluorescence imaging. *Neurosurgery* 2012; 70(2): 435-44.

Nat Cell Biol: 多能干细胞培育出脂肪细胞

美国哈佛大学和麻省综合医院的科学家近日宣布,成功利用人体多能干细胞高效地培育出白色脂肪细胞和褐色脂肪细胞这两种人体脂肪生成细胞,相关报告在线发表于*Nat Cell Biol*杂志上。

在这项研究中,Chad Cowan和同事以多能干细胞为来源,通过表达脂肪诱导相关因子,将近90%的多能干细胞分化成为白色和褐色脂肪细胞。这些细胞具有脂类代谢、胰岛素反应性等成熟功能,将这些细胞植入小鼠体内后,会发生异位脂肪沉积,形成白色与褐色脂肪组织。

该项研究成果将直接有助于针对肥胖以及其他脂肪细胞相关症状的研究。

Ahfeldt T, Schinzel RT, Lee YK, Hendrickson D, Kaplan A, Lum DH, *et al.* Programming human pluripotent stem cells into white and brown adipocytes. *Nat Cell Biol* 2012; 14(2): 209-19.

朱丽华 整理

征稿启事

亲爱的作者、读者朋友们:

你们好!

《中国细胞生物学学报》(Chinese Journal of Cell Biology, ISSN 1674-7666, CN 31-2035/Q)自2011年更改为月刊以来,得到了大家更多的关注和支持,我们在此表示衷心的感谢!

《中国细胞生物学学报》创刊于1979年,由中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所和中国细胞生物学学会共同主办,是国内外公开发行的专业性学术期刊。本刊是中文核心期刊,也被中国科技论文与引文数据库(CSTPC)、中国科学引文数据库(CSCD)、中国生物学文摘、中国学术期刊文摘等收录;国际上,被六大检索系统之一的美国化学文摘(CA)收录。同时,本刊被列为中国科学院上海生命科学研究院研究生招生考试的参考书目之一。

本刊主要刊载以中文或英文撰写的细胞生物学、分子生物学及其相关领域具有创新性的基础及应用基础原创性研究论文和反映当前国内外生物科学前沿或热门领域的综述性文章。此外,还设有特约综述、研究简报、技术与方法、教学研究、热点评析、干细胞研究等栏目,欢迎投稿或订阅。

本刊采用网上投稿系统(<http://mc03.manuscriptcentral.com/cjcb>),投稿迅速、便捷,审稿过程透明,作者可随时追踪稿件处理状态。编辑部在作者投稿后1周内即初审完毕,一般录用周期1~2个月,自投稿之日起4个月内可发表。

对予已录用的稿件,我们将收取一定的版面费。版面费每版300元,彩色图版每版加收制作费900元。来稿发表后即付稿酬,并赠送现刊2册及单印本10份。

热烈欢迎广大作者来稿!

致礼!

《中国细胞生物学学报》编辑部