

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。

PNAS: Sox2转录因子可将脐带血细胞转化为神经元样细胞

美国索尔克生物研究所(Salk Institute for Biological Studies)的科学家们找到了一条新途径,利用称为转录因子的单一蛋白将脐带血(CB)细胞转变为神经元样细胞,有可能成为治疗包括中风、脑外伤和脊髓损伤等广泛神经系统疾病的有价值的资源。相关论文发表在7月16日的*PNAS*上。

研究人员采用反转录病毒将作为神经元发育开关的转录因子Sox2导入到了脐带血细胞中。在实验室中培育这些细胞后,研究人员发现了表达神经元标记物的细胞克隆。采用各种测试,他们确定了这些称之为诱导神经元样细胞(iNC)的新细胞能够传递电冲动。此外,他们将Sox2诱导的脐带血细胞转移至小鼠脑部,发现它们整合到了小鼠神经元网络中,能够像成熟的功能性神经元一样传递电信号。

新方法只需一个转录因子就可将脐带血细胞转变成功能性的神经元,并在一定条件下扩增,在体外以及小鼠脑部维持分化为更成熟神经元的能力。在未来能够利用这些细胞构造自闭症、精神分裂症、帕金森氏症或阿尔茨海默氏症等神经学疾病模型。

脐带血细胞有很多优势。它们不是胚胎干细胞,因此没有伦理学争议。相比骨髓来源的成人干细胞,它们更具可塑性从而有可能更易于转化为特异细胞谱系。脐带血细胞采集安全、无痛、不会对捐赠者造成任何风险,它们可以保存在血库中备用。如果该标准开发至临床应用,将有助于未来的细胞替代疗法,可以在国内搜索所有的脐带血库以寻找一个合适的匹配。

Giorgetti A, Marchetto MC, Li M, Yu D, Fazzina R, Mu Y, *et al.* Cord blood-derived neuronal cells by ectopic expression of Sox2 and c-Myc. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;

109(31): 12556-61.

PNAS: 诱导性多功能干细胞(iPS)的分化能力因人而异

日本京都大学的一个研究小组报告说,他们发现在利用iPS细胞培育肝脏细胞时,由于提供初始细胞的志愿者身体条件不同,培育出的iPS细胞的分化能力存在很大差异。研究结果发表在*PNAS*上。

京都大学iPS细胞研究所的青井贵之和山中伸弥领导的研究小组从3名志愿者的皮肤细胞和白血球中采集细胞,培育出iPS细胞,然后鉴别其是否能够发育成肝脏细胞。结果发现,源自不同志愿者的iPS细胞分化出的肝脏细胞数量,在某些检测指标方面存在3倍左右的差距,这表明初始细胞提供者的身体条件对iPS细胞的分化能力具有重大影响。

研究小组认为,虽然参加这项研究的志愿者人数很少,尚无法得出最终结论,但这一发现有望成为再生医疗领域应用iPS细胞的重要参考。研究小组准备今后继续进行详细研究,以期了解iPS细胞分化能力出现差异的具体原因。

Kajiwara M, Aoi T, Okita K, Takahashi R, Inoue H, Takayama N, *et al.* Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(31): 12538-43.

Nat Neurosci: 日本实现活体动物脑内神经细胞再生

日本东京大学的研究人员首次报告在活体实验鼠脑内实现了神经细胞再生。这一成果有望促进神经再生医疗的研究。研究结果公布在*Nat Neurosci*网络版上。

此前科学界一直认为,可生成脑内神经细胞的干细胞,其功能在胎儿时期就基本停止,即使出生后

由于事故和疾病导致脑损伤,其神经干细胞也无法发挥再生作用。

研究人员发现,在胎儿的神经干细胞中,高迁移率族蛋白A一直在发挥作用,但该蛋白在婴儿出生后很快就不发挥作用了。研究小组选取了能使这种蛋白持续发挥作用的基因,并将其植入出生仅数天的实验鼠的大脑神经干细胞中,结果实验鼠恢复了神经细胞的再生能力。

领导这项研究的后藤由季子教授表示,下一步他们会利用成年实验鼠测试这种方法能否实现神经细胞再生。

Kishi Y, Fujii Y, Hirabayashi Y, Gotoh Y. HMGA regulates the global chromatin state and neurogenic potential in neocortical precursor cells. *Nat Neurosci* 2012; doi: 10.1038/nn.3165.

PLoS One: 日本用百岁老人死后的皮肤细胞培育出干细胞

皮肤细胞在人死后大约两天内依然“存活”,庆应大学教授铃木宏等在征得死者家属的同意后,从两名105岁以上的“健康长寿”死者身上分别采集了皮肤细胞,并且培育出了没有疾病性质的正常的iPS细胞,而且使其分化成神经细胞。相关研究成果已发表在*PLoS One*上。

用阿尔茨海默氏症患者iPS细胞培育出的神经细胞与这些神经细胞相比,前者与疾病相关的一种蛋白质“ β -淀粉样蛋白”是后者的近两倍。用帕金森氏症患者iPS细胞培育出的神经细胞,其蛋白质“ α -突触核蛋白”也是用这些“无疾终老”者iPS细胞培育出的神经细胞的近两倍。

由于样本采集自没有重病、极其健康的高寿老人遗体,用它们作为对照,有望帮助阿尔茨海默氏症等疾病的早期诊断,或帮助医学人员开发出相关疾病的早期预防药物。

Yagi T, Kosakai A, Ito D, Okada Y, Akamatsu W, Nihei Y, *et al.* Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research. *PLoS One* 2012; 7(7): e41572.

PNAS: 干细胞修复争议尘埃落定

康奈尔大学和Bonn大学的研究人员发现,生命的幼年时期干细胞能在心脏病发作后更新死亡的心

脏组织,但同样的干细胞在成人体内却丧失了再生能力。该研究解决了科学界持续了数十年的争论,即梗塞发生后干细胞是否能在成年哺乳动物体内起作用,帮助心脏恢复。研究结果发表在*PNAS*上。

研究人员在幼鼠和成年小鼠中分别研究了它们应对梗塞的肌源性调节MR,来检测c-kit+心血管前体细胞CPC的功能。已知c-kit+心血管前体细胞CPC存在于早期心脏发育过程中。两日龄c-kit BAC-EGFP小鼠在发生梗塞后,(c-kit)EGFP+细胞发生局部扩增、表达c-kit和Nkx2.5 mRNA,研究人员在这些小鼠中观察到了成肌过程和局部再生。而成年小鼠在梗塞后,未表达Nkx2.5也没有肌源性分化,只生成了新的血管细胞,说明成年小鼠缺乏真正有功能的CPC。

研究人员发现,两日龄小鼠能够产生新的心脏细胞,并且几乎能完全从梗塞中康复,说明这一损伤并未抑制干细胞生成新的心脏细胞。同样的实验也在成年小鼠体内进行,尽管成年小鼠能够生成新的血管细胞,但研究人员并未发现新心脏细胞的形成,说明成年小鼠不具有生成新心脏细胞的干细胞。

在成年小鼠心脏中发现的干细胞“丧失了形成心脏细胞的能力,只能形成新的血管细胞”,Kotlikoff说。在生命的起始阶段,单个干细胞可以分化成为所有类型的组织,但一段时间以后,这些细胞的发育受到了限制,或者特化为只能形成特定类型的组织。

Jesty SA, Steffey MA, Lee FK, Breitbach M, Hesse M, Reining S, *et al.* c-kit precursors support postinfarction myogenesis in the neonatal, but not adult, heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(33): 13380-5.

Sci Transl Med: 日本发现漆树酸可改善神经异常渐冻症

日本京都大学一个研究小组报告说利用来自渐冻症患者的诱导多功能干细胞(iPS细胞)进行实验时,发现漆树酸具有改善神经异常的作用,或许可用于研发新的治疗药物。

渐冻症的医学名称为肌萎缩侧索硬化症,医学界尚未找到根治的方法。研究小组使来自渐冻症患者的iPS细胞分化成运动神经细胞,并对其性质进行研究。结果发现,传递信号的神经突触的长度只有正常情况的一半,名为“TDP43”的一种特殊的蛋白质在细胞质上凝集,这和实际的病理组织特征一致。

这种蛋白质蓄积会造成与神经细胞形成有关的基因功能异常。

研究小组向运动神经细胞培养液中添加各种物质进行多次实验, 结果发现, 漆树酸能够抑制TDP43蛋白质的合成, 神经突触的长度也能发育到正常水平。漆树酸是漆树汁液中的天然成分, 具有一定毒性, 也可当做强心剂用于医疗。

研究小组认为, 这一成果并非动物实验, 而是利用患者iPS细胞分化而来的神经细胞来确认药物效果, 因此意义非凡。希望在确认安全性之后开发出新药。

Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, *et al.* Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med* 2012; 4(145): 145ra104.

Cell Stem Cell: 男女有别的iPS细胞

美国哈佛大学医院的研究人员发现来源于男性和女性的iPS细胞在表观遗传稳定性和癌基因的表达方面均有较大的差异。研究结果发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

研究表明, X染色体失活标记可以区分遗传学上独特的iPS细胞和表型上独特的iPS细胞。*Xist*基因表达的缺失与X-连锁癌基因的表达上调、细胞在体外加速增长、iPS在体内较差的分化密切相关。

X染色体失活潜力的差异可导致女性iPS细胞在表观遗传学上的差异, 而男性iPS细胞一般彼此相似, 并且不过度表达癌基因。生理水平的氧气含量和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂均不能促进女性iPS细胞的培养。据此, 研究者得出这样的结论: 在培养条件下, 女性iPS细胞的表观遗传稳定性比男性的差; *Xist*的丢失可能导致质量不理想的干细胞系。

Anguera MC, Sadreyev R, Zhang Z, Szanto A, Payer B, Sheridan SD, *et al.* Molecular signatures of human induced pluripotent stem cells highlight sex differences and cancer genes. *Cell Stem Cell* 2012; 11(1): 75-90.

Nature: 老鼠体内首次发现癌症干细胞能促使肿瘤再生

两个科研团队在英国《自然》杂志撰文指出, 他们分别通过不同的实验, 首次在老鼠体内发现了癌症治疗失败后导致肿瘤再生的癌症“干细胞”, 科学

家们希望借助这项最新发现获得新的癌症疗法。

在第一篇论文中, 美国德克萨斯大学的科学家在老鼠体内发现了一群细胞, 这群细胞“显然正使老鼠体内的肿瘤重新发育”, 科学家事先已让老鼠罹患了脑癌并采用化疗法对老鼠进行了治疗, 结果, 科学家们发现, 采用抗癌疗法攻击这些细胞可以阻止肿瘤的发育。

在第二篇论文中, 比利时布鲁塞尔自由大学的科学家们研究了罹患皮肤癌的老鼠并且发现了同样的一群细胞, 这群细胞也具有“类似于干细胞的属性”, 似乎会促使肿瘤再生。

科学家们表示, 杀死这些“癌症干细胞”或许可以阻止肿瘤“发威”并预防癌症复发, 因此, 最新发现有望使他们研发出新的抗癌方法。

科学家们一直对癌症治疗之后所谓的“癌症干细胞”是否会刺激癌症复发存在争议, 因为没有明确的证据表明癌症干细胞真的存在。以前, 科学家们只在人工移植进入动物的肿瘤内发现了癌症干细胞存在的证据, 这种细胞不能以自然的方式生长发育。而这两篇最新的论文则是科学家们首次在老鼠正常发育的肿瘤内发现“显然是癌症干细胞存在的迹象”。

Chen J, Li Y, Yu TS, McKay RM, Burns DK, Kernie SG, *et al.* A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. *Nature* 2012; doi: 10.1038/nature11287.

Driessens G, Beck B, Caauwe A, Simons BD, Blanpain C. Defining the mode of tumour growth by clonal analysis. *Nature* 2012; doi: 10.1038/nature11344.

Nature: 移植细胞与受体心肌同跳

华盛顿大学的科研人员最新研究报告指出, 从人类胚胎干细胞分化而成的心肌细胞被移植入豚鼠受损的心脏后, 成功地实现了与受体心肌的同步跳动, 降低了心率不齐(心律失常)的发生率, 这项成果为采用细胞疗法治疗心脏病带来了希望。研究结果发表在*Nature*杂志上。

华盛顿大学心血管生物学家查克·默里和迈克尔·拉弗雷姆带领的研究小组利用左心室受伤的豚鼠评估心脏病细胞疗法, 伤口留下的疤痕使豚鼠的左心室变窄, 导致泵血功能减弱, 更易出现心律不齐。

研究人员设法抑制免疫系统对人类细胞的排斥反应, 并利用最新的基因工程技术将一个“传感

器”基因插入人类胚胎干细胞中,当这些干细胞分化而成的心肌细胞收缩时,便会发出荧光。

实验结果显示,接受了人类心肌细胞移植后,豚鼠受伤的左心室出现了部分再肌化的迹象,泵血功能增强。更让人惊奇的是,移植非但没有引起研究人员普遍担忧的心律不齐,反而使豚鼠心脏心律不齐的发生率降低了。

“我们的研究证实,这些细胞与正常工作的心肌细胞功能一样,可与其余的心脏组织同步跳动”,默里说。如果能够在大型动物模型身上获得同样的效果,将具有重大的临床意义。还需要开展更深入的研究工作,才能进行可移植心肌细胞的人体试验。对他们而言,目前更紧迫的目标是要寻找理想的实验条件,以便让细胞更大范围地嫁接到疤痕组织上。

Shiba Y, Fernandes S, Zhu WZ, Filice D, Muskheli V, Kim J, *et al.* Human ES-cell-derived cardiomyocytes electrically couple and suppress arrhythmias in injured hearts. *Nature* 2012; doi: 10.1038/nature11317.

Cell Stem Cell: 胚胎干细胞核心转录网络研究性发现

山东大学医学院和密歇根大学的研究人员经研究证实组蛋白乙酰转移酶Mof是胚胎干细胞核心转录网络的关键调控因子。相关成果发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

表观遗传调控是目前干细胞研究领域的前沿和热点问题。研究人员证实组蛋白乙酰转移酶Mof在维持ES细胞自我更新和多能性中发挥了至关重要的作用。Mof缺失会导致ES细胞失去特征性形态、碱性磷酸酶(AP)染色和分化潜能。这些细胞的核心转录因子Nanog、Oct4和Sox2显示异常表达。值得注意的是,研究人员发现当Nanog过表达时可部分抑制无Mof的ES细胞表型,表明在ES细胞中Mof在功能上充当了Nanog的上游调控因子。

利用全基因组染色质免疫沉淀-测序(ChIP-Seq)和转录组分析,研究人员进一步证实了Mof是

ES细胞核心转录网络的一个必需元件,Mof主导了不同发育程序的基因。此外,Mof也是关键调控位点Wdr5招募和H3K4甲基化作用的必要条件,从而突显了在胚胎干细胞中各种染色质调控因子的复杂性相互关联。

Li X, Li L, Pandey R, Byun JS, Gardner K, Qin Z, *et al.* The histone acetyltransferase MOF is a key regulator of the embryonic stem cell core transcriptional network. *Cell Stem Cell* 2012; 11(2): 163-78.

Blood: 日本研究人员用皮肤细胞直接培育出血小板

日本庆应义塾大学日前发表一份公报称,其医学系特聘讲师松原由美子等研究人员通过向人类和实验鼠皮肤中的成纤维细胞植入3个基因,直接培育出了血小板。这一成果的相关论文已刊登在美国血液学会杂志*Blood*上。

血小板是哺乳动物血液中的有形成分之一,在止血、伤口愈合、炎症反应、血栓形成及器官移植排异等生理和病理过程中有重要作用。目前,输血用的血小板依赖献血,血小板的稳定供应一直是难题。

研究小组首次确定了培育血小板必需的p45NF-E2、MafG和MafK这3种基因,将其植入皮肤的成纤维细胞进行培养后,成纤维细胞直接转变成了血小板。之前通过iPS细胞培育血小板,需要50多天时间,而新方法省略了培育iPS细胞的步骤,只需要17天。此外,利用iPS细胞培育血小板时,没有充分发育成血小板的细胞还有癌变的危险,而利用皮肤细胞直接培育血小板,就没有这种担忧。

新方法将增殖能力强的成纤维细胞高效培养血小板,而且植入了基因的成纤维细胞还能冷冻保存。如果能确认新方法的安全性,将有望用于保障血小板的供应。

Ono Y, Wang Y, Suzuki H, Okamoto S, Ikeda Y, Murata M, *et al.* Induction of functional platelets from mouse and human fibroblasts by p45NF-E2/Maf. *Blood* 2012; doi:10.1182/blood-2012-02-413617.

朱丽华 整理