

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。

Cell: 小鼠成熟血细胞重编程为造血干细胞

美国波士顿儿童医院的研究人员,利用转录因子组成的“鸡尾酒”,将小鼠的成熟血细胞重编程为造血干细胞(HSC),研究人员将这些重编程细胞命名为诱导造血干细胞(iHSC),具有HSC的功能特征。研究工作发表在近期*Cell*杂志上。

HSC是造血干细胞移植的基本原材料,其来源包括骨髓、脐带血和外周血。移植成功的关键之一在于HSC的数量,然而,HSC非常稀少。科研人员一直希望能够用分化的细胞来生成适用于造血干细胞移植(HSCT)的HSC。

在这项研究中,科研人员在小鼠的40种不同类型的血液细胞和血液祖细胞中筛查了基因表达,鉴别出36个HSC特异性的转录因子。通过一系列实验发现,其中6个转录因子(Hlf、Runx1t1、Pbx1、Lmo2、Zfp37和Prdm5)能够将成熟的血细胞重编程为HSC,另外两个因子Mycn和Meis1能够提高重编程效率。

实验得到的iHSC能够在移植小鼠体内产生全部的血细胞成分,取自这些受体小鼠的干细胞自身能够在二次移植受体中重建血液。这些结果表明,iHSC具有分化和自我更新的能力。经分析,在转录水平上,iHSC与正常HSC几乎没有区别。iHSC具有与HSC非常相似的表达模式。

这项研究利用细胞重编程,借助于一些因子就能够获得HSC的功能和分子特性。当然,目前的研究结果离临床应用还有相当长的一段路,其内在机制以及能否在人类细胞获得相同结果还需进一步的深入研究。

Riddell J, Gazit R, Garrison BS, Guo G, Saadatpour A, Mandal PK, *et al.* Reprogramming committed murine blood cells to induced hematopoietic stem cells with defined factors. *Cell* 2014; 157(3): 549-64.

Stem Cell Rep: 可用于大规模多能干细胞生产的3D球形培养系统

日本京都大学的研究小组开发出3D球形培养系统(3D sphere culture system),对人多能干细胞进行大规模生产。研究结果发表在近期的*Stem Cell Rep*上。

干细胞疗法需要大规模细胞生产,但传统的贴壁培养按比例放大无法达到细胞生产的低成本和高质量。悬浮培养具有可扩展性不需要黏附表面,是一种可行的替代方法。3D培养体系如生物反应器已经被探索用于大规模生产。但还存在着细胞团块之间的自发融合以及优选传代方法等限制,搅拌培养液,又会损伤细胞。

研究小组经过研究,开发出一个简单的3D球形培养系统,整合了机械传代和功能聚合物(gellan gum polymer)。这个装置解决了悬浮培养和动力搅拌系统的难题,适于大规模干细胞生产的要求。

测试结果显示,在装有200 mL培养液的容器中,能够获得相当于20个直径10 cm的培养皿所获得的干细胞,而且质量也与对照组相当。

采用上述方法并增大容器、增加培养液,有望实现iPS细胞的批量生产。研究小组下一步准备与企业合作,在3年内开发出利用大型容器培养干细胞的技术。

Otsuji TG, Bin J, Yoshimura A, Tomura M, Tateyama D, Minami I, *et al.* A 3D sphere culture system containing functional polymers for large-scale human pluripotent stem cell production. *Stem Cell Rep* 2014; doi: 10.1016/j.stemcr.2014.03.012.

Nature: 克隆技术产生二倍体ES细胞

美国纽约干细胞基金会研究所、哥伦比亚大学

等的联合实验小组从一位32岁的I型糖尿病妇女患者的皮肤细胞中,利用核转移技术制造基因完美匹配的ES细胞,并进一步分化为胰岛素分泌细胞,可用于移植治疗。研究成果公布在近期的*Nature*上。

干细胞诱导分化成的胰岛素分泌细胞移植是治疗糖尿病的方法之一,但尚未完善并未应用临床。核转移技术能产生等同于ES细胞的多能干细胞。iPS方法已经广泛用于基础研究,但目前已有不少关于iPS细胞和ES细胞差别的报道,有可能影响其临床应用。

在这项研究中,科研人员系统地研究了影响囊胚发育和干细胞分化的各种因素。在此项研究中,科研人员改进卵子激活方案,包括使用激酶和翻译抑制剂,细胞培养中加入组蛋白脱乙酰基酶抑制剂,促进向囊胚阶段的发育。研究发现,发育状况取决于卵子供体,与性激素刺激天数呈负相关,促性激素和间期II卵母细胞的总数不影响发育结果。因为使用浓缩Sendai病毒进行细胞融合引起细胞间钙浓度上升,所以选用无钙的培养基。使用以上改进的核转移方案,研究人员利用32岁I型糖尿病女患者的皮肤细胞产生了这个胚胎干细胞系的克隆。

目前,这些细胞已在动物试验中表现良好,但研究人员无法估计人体实验时间表。新成果除了为今后的移植手术奠定基础外,也可以帮助I型糖尿病的发病机制研究以及治疗新方案的探索。

Yamada M, Johannesson B, Sagi I, Burnett LC, Kort DH, Prosser RW, *et al.* Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells. *Nature* 2014; doi: 10.1038/nature13287.

Nature: 人类ES细胞首次灵长类心肌再生试验成功

美国华盛顿大学和澳大利亚悉尼大学等机构研究人员利用人类ES干细胞,在动物实验中成功修复了猴子受损的心脏,实现了心肌再生。研究结果公布在近期的*Nature*上。

利用多能干细胞分化出心肌细胞进行心肌再生。近年来,科研人员已在老鼠等小动物身上成功进行此类实验,证实这种修复作用。

在这项研究中,科研人员首先在培养皿中用人类ES细胞培养出大量心肌细胞(hESC-CM),然后将它们移植到心肌缺血模型的7只猕猴身上。结果所有猕猴的心脏功能都得到一定程度的恢复,受损组

织的修复成功率平均可达约40%。

移植完成3个月后,人工培养出的心肌细胞已经与猕猴心脏中原有的心脏组织充分结合,在促进血管生长、维持心脏功能等方面与原有心肌细胞没有明显差异,接受移植的猕猴也没有出现不良反应。

这项实验首次证实,人类干细胞可生成足够多的心肌细胞,并且这些细胞还可以冷冻储存,需要时再取用,这对于最终将干细胞技术用于人类心脏病治疗十分关键。

Chong JH, Yang X, Don CW, Minami E, Liu YW, Weyers JJ, *et al.* Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature* 2014; doi: 10.1038/nature13233.

Cell Rep: 人iPS细胞移植到小鼠生精小管产生精子

美国蒙大拿州立大学的科学家宣称他们利用体细胞重编程干细胞疗法,“理论上”解决了男性不育问题。研究报告发表在*Cell Rep*上。

根据统计,全世界的夫妇中有10%到15%会遭遇生育问题,在这些夫妇中有30%的生育问题是由男方不育造成的,同时还有20%是因为双方都存在问题。

科研人员首先从不育男性的皮肤组织中取成纤维细胞,将其重编程为hiPSC,并体外分化为原始生殖细胞样细胞(GCLC),之后再把这些细胞注射到小鼠的睾丸内,通过小鼠的睾丸使这些细胞再次分化为可用于繁殖的生殖细胞(也就是精子的前体部分)。由于干细胞本身来自不育男性,因此再次分化出来的精子依然会带有该男性的所有生理基因。

该研究以小鼠为媒介,通过体细胞重编程再次分化的方法产生出精子,不育男性依然无法通过自身产生精子细胞,只是在某种程度上“解决”不育问题。目前,这项研究仅仅是通过了最初的试验阶段,还存在着很多不足的地方有待改进。

Ramathal C, Durruthy-Durruthy J, Sukhwani M, Arakaki JE, Turek PJ, Orwig KE, *et al.* Fate of iPSCs derived from azoospermic and fertile men following xenotransplantation to murine seminiferous tubules. *Cell Rep* 2014; doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.067.