

毛囊干细胞

李睿书 王石泉*

(南京大学分子医学研究所, 南京 210093)

摘要 毛囊干细胞被认为是具慢周期性特点, 但特定条件下具有较高增殖能力和克隆形成潜能的细胞。它们在形态学和生物化学上处于较原始的状态, 常具有多潜能性。利用干细胞标记技术和克隆形成能力检测手段, 人们发现毛囊干细胞主要存在于位于毛囊上半部的隆突部位。毛囊干细胞潜在的分子标记包括 $\beta 1$ -整合素、 $\alpha 6$ -整合素、CD71、角蛋白 19、p63 和 CD34, 而在体内和体外它们的分子标记也不尽相同。毛囊隆突部位的干细胞能够分化成表皮、上皮性毛根鞘、发杆和皮脂腺。在个体发育过程中, 它们具有分化成其他多种细胞系的能力。对于在毛发形态形成和生长周期中毛囊干细胞的行为, 研究者们提出了多种假说, 包括隆突激活假说和干细胞迁移假说。如今, 毛囊干细胞主要应用于制备皮肤的代替品。

关键词 毛囊干细胞; 隆突部位; 分子标记; 多潜能性; 增殖分化

成体干细胞是一类存在于能自我更新的组织中的原始细胞, 具有无限的自我更新能力, 能够产生至少一种以上高度分化的子代细胞。上世纪 70 年代以来, 随着毛囊间表皮的概念的提出, 人们对表皮干细胞的认识有了极大的进展, 随后对存在于毛囊的成体干细胞——毛囊干细胞投入了更多的研究。本文对毛囊干细胞的定位、表面标志物、多潜能性等特征和有关增殖分化的假说作一综述。

1 毛囊的结构

毛囊由表皮下陷而成, 位于毛发下段。它可分为上下两部, 上部再分为漏斗部和峡部; 下部可再分为球部和茎部, 有周期性改变。毛囊内外由上皮性毛根鞘和毛囊周围鞘两部分组成, 两者之间有玻璃膜。它包围着毛根, 上面附有立毛肌, 亦与皮脂腺相连。其最外层被毛囊周围鞘围绕。

上皮性毛根鞘起源于表皮, 又分内根鞘和外根鞘。外根鞘相当于表皮的基底层和棘细胞层。在峡部末端外毛根鞘细胞增殖, 并且形成隆起, 成为毛发上段的标记。该隆突部位可环绕整个峡部末端或仅限于单侧即立毛肌附着处, 目前被认为是毛囊干细胞存在的主要部位(图 1)。

2 毛囊干细胞的特征

毛囊干细胞具有干细胞的一般特征: 数量稀少; 具慢周期性, 在损伤或某些生长刺激后增殖; 其超微

结构及生化特征方面均具有未分化细胞的特点; 具有自我更新能力和增殖潜能, 可分裂产生短暂增殖细胞 (transient amplifying cells, TA 细胞); 存在部位隐蔽、安全, 血管丰富, 营养条件好; 体外克隆形成能力强^[1]。

2.1 毛囊干细胞的定位

毛囊干细胞最重要的特点之一就是慢周期性, 而且可以有无限多次细胞周期^[2]。当暴露于带有其他标记的核苷酸例如 [³H]-T 或 BrdU 时, 细胞在 DNA 合成的过程中摄取标记核苷酸而将标记整合于 DNA 中。4~8 周后快速分裂的 TA 细胞丢失了大量标记, 而由于干细胞的细胞周期长, 这样的标记可以维持相当长的一段时间。因此有人称它为标记滞留细胞 (label-retaining cell, LRC)。

利用上述特性, 科学家们对毛囊干细胞进行了研究, 发现毛囊隆突部位是干细胞存在的主要场所。Oliver^[3]将触须毛囊下部三分之一处切断, 发现从毛囊上部可以再生出一个新的毛球。Cotsarelis 等^[4]通过 [³H]-TdR 对小鼠皮肤进行标记, 4 周后发现毛母质细胞丢失了标记而 95% 以上的毛囊隆突部细胞仍保持标记。Taylor 等^[5]使用了一种双标的方法追踪毛囊干细胞: 首先用 BrdU 标记小鼠全部表皮增殖细胞, 10 周后仅仅隆突部细胞还维持有 BrdU 标记, 此时腹腔注射 ³H 胸腺嘧啶标记增殖细胞。染色观察发现双标

收稿日期: 2007-01-17 接受日期: 2007-03-30

* 通讯作者。Tel: 025-83593796, Fax: 025-83260284, E-mail:

Wangsq@nju.edu.cn

细胞不仅出现在向下生长的毛囊细胞群中,同时也出现在毛囊上部及邻近的表皮基底层中。Lavker等^[6]的实验显示在隆突部的细胞增殖较少而位于毛发基质的细胞增殖却非常活跃。Kobayashi等^[7]将大鼠触须毛囊切割,在体外研究各部分角化细胞的克隆形成能力。他们发现在所有形成的克隆中,95%由来自隆突部位的细胞形成,而不到4%来自毛囊的基质部分。Rochat等^[8]研究了人头发毛囊中角化细胞的克隆形成能力,发现毛囊下部三份样品分别含有0.5%、0.8%、1.7%的克隆形成细胞,而上部分别为45.3%、17.7%、26.7%。以上这些实验结果都证明了毛囊隆突部位是毛囊干细胞存在的主要场所。

2.2 毛囊干细胞的标志

为了研究毛囊干细胞的生化特性、来源,以及与其他细胞的关系,对它的鉴别非常重要。在体内可以用标记保持的方法,在体外可以通过克隆形成能力来鉴别,但这些方法无法将干细胞分离并分析。因此对于毛囊干细胞分子标志的研究就非常必要。

毛囊干细胞的标志情况比较复杂,它因物种、存在部位,甚至细胞分离技术的不同而有差异。用标记示踪技术,两个研究小组发现,在长有毛发的小鼠皮肤中被认为是角化干细胞的LRC,绝大多数存在于毛囊隆突部位,而在表皮中存在很少^[4,9]。因此毛囊干细胞被认为具有表皮干细胞的绝大部分特性。

2.2.1 整合素 角化细胞表达整合素,包括 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 4$ 等。它们不仅介导与胞外基质的黏连,还调节分化的始终。整合素在表皮分化中起重要作用,预示着整合素的表达可能成为分裂角化细胞的不同群体的标志。Jones等^[10]发现,不管是体外培养的还是体内分离得到的利用整合素 $\beta 1$ 富集得到的表皮基底层细胞,比其他细胞能更快地粘附到胞外基质,并具有更高的克隆形成效率。因此,整合素 $\beta 1$ 被认为是表皮干细胞的标志之一。然而该分子标志的运用受到一定局限,因为人们还不清楚干细胞与短暂增殖细胞表达整合素的差异水平。在另一些研究中,Kaur等^[11]认为整合素 $\alpha 6$ 是比 $\beta 1$ 更好的分离角化基底层细胞的标志,但仅用该两种标记分离的细胞纯度远达不到要求,还需要其他分子标志。

2.2.2 CD71 CD71为表皮干细胞表面转铁蛋白受体,能被单抗10G7识别。Kaur等^[11]通过实验明显证实了与10G7表达阴性(10G7dim)而 $\alpha 6$ 和 $\beta 1$ 表达均阳性($\alpha 6\text{bri}\beta 1\text{bri}$)的表皮细胞相比,10G7表达阳性(10G7bri)的表皮细胞更具有再生能力。同时表皮

基底层 $\alpha 6$ 表达阳性、10G7表达阴性的细胞($\alpha 6\text{bri}10\text{G}7\text{dim}$)比 $\beta 1$ 表达阳性、10G7表达阴性的细胞($\beta 1\text{bri}10\text{G}7\text{dim}$)具有更高的增殖潜能,预示整合素 $\alpha 6$ 可能是比 $\beta 1$ 更好的分子标记。Tani等^[12]采用细胞动力学分析和特定的荧光激活的细胞分选法相结合,成功地从鼠体内短暂增殖细胞中分离出表皮干细胞,并证实了鼠背部的表皮干细胞具有高表达 $\alpha 6$ 整合素和低表达CD71($\alpha 6\text{bri}CD71\text{dim}$)的特性。富集到的 $\alpha 6\text{bri}CD71\text{dim}$ 的细胞表达少量(约8%)静态的小胚泡样细胞亚群,同时具有很高的核质比率,含有约70%的标记保留细胞,这些被认为是干细胞的特性。免疫印迹试验揭示了在毛囊隆突部有低表达CD71的细胞,即表皮干细胞。而Li等^[13]从新生儿分离出 $\alpha 6\text{bri}CD71\text{dim}$ 细胞,具有长期分裂潜能和较高的克隆形成效率,^{[3]H}-T标记的LRC也主要是这群细胞,且 $\alpha 6\text{bri}CD71\text{dim}$ 细胞具有较小的体积和较高的核质比。以上实验结果提供了整合素 $\alpha 6$ 和CD71作为表皮干细胞分子标记的可能。

2.2.3 角蛋白 角蛋白是表皮细胞的结构蛋白,随着分化程度的不同,表皮细胞表达不同的角蛋白,因而可用于鉴别表皮干细胞、暂时增殖细胞和终末分化细胞。表皮干细胞表达角蛋白19(keratin19, K19);暂时增殖细胞表达角蛋白5和14(K5, K14);终末分化细胞表达角蛋白1和10(K1, K10)。一般认为毛囊的隆突部干细胞及胎儿、新生儿表皮基底层干细胞均表达K19,成人无毛发皮肤如手掌、脚掌部位基底层的干细胞K19表达阳性,但有毛发皮肤基底层中的表皮干细胞K19表达为阴性。K19被认为是表皮干细胞的标志,一个主要的实验基础是表达K19的毛囊膨出区细胞正是标记滞留细胞的所在^[14]。Lyle等^[15]在实验中发现毛囊隆突部表皮干细胞表达角蛋白15(K15),而且在干细胞的分化过程中,K15表达的减少较K19表达的减少更早,K15阴性而K19阳性的细胞可能是“早期”暂时增殖细胞,因此K15可能较K19对鉴别毛囊的隆突部表皮干细胞更有意义^[16]。然而,又有实验表明K15存在于人头发毛囊的整个外根鞘^[17],因此K15表达与干细胞的关系还有待进一步的研究。谢举临等通过研究发现,在生理和病理条件的刺激下,干细胞能够表达角蛋白,其中K10是分化程度高的表皮细胞的特征蛋白,因此可以认为K10是表皮干细胞和暂时增殖细胞的阴性表面分子标志,对于表皮干细胞和暂时增殖细胞的鉴定和分选有重要意义^[18]。

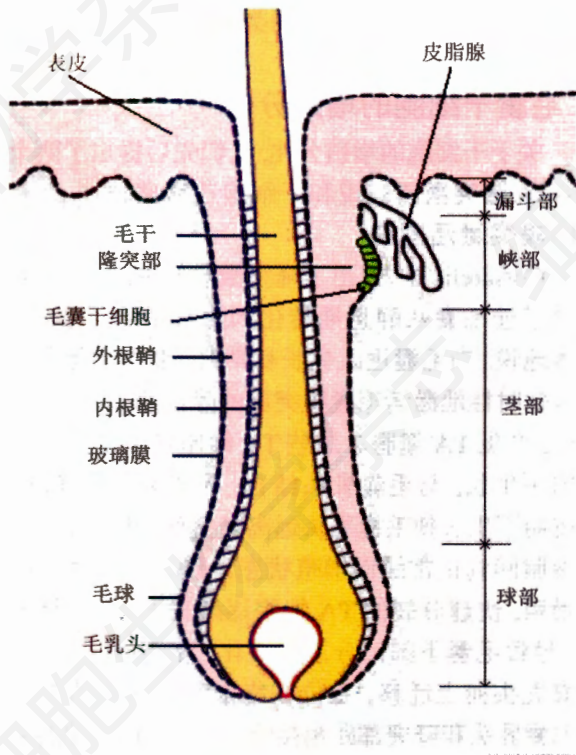
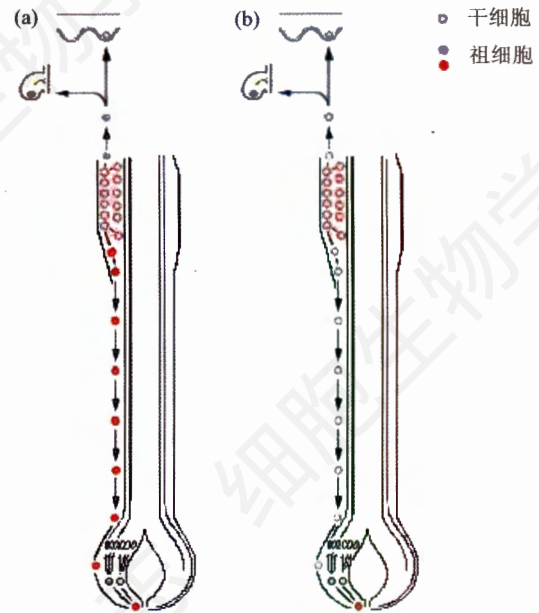


图1 毛囊结构示意图

2.2.4 p63 转录因子 p63 被认为是角化干细胞的标志之一。p63 是肿瘤抑制因子之一，是 p53 的同族体，结构和功能与之类似。Pellegrini 等^[19]发现在角膜缘的基底细胞有 p63 表达，而在角膜表面的短暂增殖细胞没有 p63 表达，因而认为 p63 是表皮干细胞的标志物。然而，仅有 p63 的表达不足以确定体内的表皮干细胞，因为不仅基底层细胞，还有不少基底上层细胞和毛发外根鞘细胞表达 p63。另外，p63 在毛发基质中也有表达。

2.2.5 CD34 最近有人提出 CD34 在从毛囊隆突部位分离到的细胞上有特异的表达。Trempeus 等^[20]发现 CD34 阳性的角化细胞存在于小鼠毛囊的隆突部位，与 LRC 所在部位一致。从隆突部位分离出来时，这些细胞呈静息状态，而在体外表现出很高的增殖潜能。这显示了 CD34 是隆突部位角化细胞的特异分子标志。CD34 是造血干细胞和祖细胞的特异分子标志，毛囊隆突部位细胞表达 CD34 预示着造血干细胞和表皮干细胞的潜在关联。然而，CD34 阴性的表皮细胞也具有干细胞的特性^[21,22]，而利用泵出 Hoechst 33342 染料从新生小鼠分离得到的表皮干细胞也不表达 CD34^[23]。为理解这些矛盾的结果，科学家们还需要做大量的工作。

2.2.6 其他标志物 Ohyama 等^[24]利用激光捕获显

图2 毛囊中干细胞的两种分裂分化途径^[36]

(a) 干细胞在隆突部位不对称分裂，形成定向分化的祖细胞，离开隆突部位，定向迁移到各自新的部位。(b) 在隆突部位，干细胞对称分裂，仍然产生干细胞。其中一半留在原位保持干细胞数量恒定，另一半迁移至其他部位。这些迁出的细胞具有多潜能性，根据接受到的信号对称或不对称分裂，产生祖细胞。

微切割技术分离出人毛囊隆突部细胞和外根鞘细胞，并用 cDNA 基因芯片分析。编码 WNT 和骨形成蛋白通路抑制物的基因转录物在毛囊隆突部位大量表达，而与细胞增殖相关的基因却表达较少。隆突部细胞的标记主要是 CD200、PHLDA1、follistatin、frizzled homolog 1，而 CD24、CD34、CD71、CD146 则主要表达于非隆突部的角化细胞。CD200^{hi}CD24^{lo}CD34^{lo}CD71^{lo}CD146^{lo} 细胞展示了较高的克隆形成效率，表明这些细胞具有干细胞特性。

由于毛囊干细胞被认为具有表皮干细胞的绝大部分特性，这些以表皮干细胞为对象实验研究，对毛囊干细胞有一定的参考意义。

2.3 毛囊干细胞的多潜能性

为研究毛囊干细胞的功能和分化方向，Taylor 等^[9]用双标记法追踪毛囊干细胞。实验直接证明，小鼠毛囊中 LRC 的子代细胞对毛囊下段的许多部分的生长起作用，包括毛囊下段的外根鞘、基质和髓质。这表明毛囊干细胞能产生一群多能的基质细胞，从而精确地分化为毛发的各个部分。Oshima 等^[25]利用遗传工程学的方法构建了表达 β 半乳糖苷酶的小鼠。取下该小鼠触须毛囊的隆突部，野生型小鼠触须毛囊去除隆突部，二者组合成嵌合型毛囊。将嵌合型毛

囊移植到去胸腺小鼠的肾包膜下,不同时间后取材进行 X-Gal 染色。结果发现,4 周后首先毛囊外根鞘出现阳性细胞,最终皮脂腺、内根鞘及毛根均出现阳性细胞。将表达 β 半乳糖苷酶的成年小鼠的隆突部移植到野生型小鼠胚胎,出生后再将该部位移植到去胸腺小鼠背部。结果发现,不仅该部位毛囊各层细胞表达 β 半乳糖苷酶,表皮角质形成细胞和皮脂腺细胞也同样表达 β 半乳糖苷酶。这些实验证明了隆突部的毛囊干细胞能分化为多种类型细胞。Liu 等^[26]和 Tumber 等^[27]从实验中也得到了类似的结论。然而有研究表明,表皮毛囊间的角化细胞能自我更新数月而不需要毛囊干细胞的补充,说明在正常的生理状态下,毛囊干细胞很少参与表皮的更新,而在表皮损伤时参与修复^[28,29]。

Liang 等^[30]研究了分离出的毛囊干细胞在胚胎发育中的分化情况。他们从 3 天的转基因小鼠 (enhanced-GFP) 中分离出毛囊干细胞和 TA 细胞,将干细胞, TA 细胞和未经分选的表皮基底细胞分别注入 3.5 天的胚泡。结果只有注入干细胞的胚泡发育成的小鼠在其组织中存在 GFP⁺ 细胞。在 E13.5 胚胎, 13 天的幼鼠和 60 天的成年鼠中,这些细胞存在于由外胚层、中胚层和神经嵴分化而来的多处组织中,且它们的表型有所改变,表达了一些所在组织特有的蛋白质。近两年来, Yasuyuki 等^[31]对毛囊干细胞的分化进行了深入研究。他们利用 nestin-driven GFP (ND-GFP) 转基因小鼠分离得到毛囊移植到裸鼠受损表皮,发现新生的血管来自毛囊干细胞,这些表达 ND-GFP 的细胞具有血管内皮细胞的标志 CD31 和 vWF。他们还将分离得到的毛囊干细胞体外培养,在不同的时间和条件下能分化成神经细胞、神经胶质细胞、角化细胞、平滑肌细胞和黑色素细胞。当把表达 ND-GFP 的毛囊干细胞移植到裸鼠皮下时,它们能分化成神经组织细胞^[32]。后来他们将利用 β -actin-driven GFP 转基因小鼠分离得到毛囊干细胞移植到小鼠被切断的坐骨神经和胫骨神经之间,两个月后这些细胞大多分化成了支持神经细胞再生的 Schwann 细胞,神经功能的恢复也通过电刺激引起腓肠肌收缩检测和行走印迹检测,表明被切断的神经再生速度的较大提高和功能的基本恢复^[33]。Rechar-dson 等^[34]利用不同成分的培养基诱导毛囊干细胞,发现细胞分别出现钙化和脂质堆积,证明了毛囊干细胞分化成成骨细胞和脂肪细胞的可能。

以上实验表明,毛囊干细胞不仅仅是毛囊的干细

胞,还具有分化成各种不同类型细胞的潜能。

3 毛囊干细胞的增殖分化

关于干细胞的增殖分化,人们先后提出了两个假说——隆突激活假说和干细胞迁移假说。

3.1 隆突激活假说

Cotsarelis 等^[4]提出了隆突激活假说,认为毛乳头提供了使毛囊从静息期转化到生长期的重要信号。具体地说,当毛囊进入生长初期时,来自毛乳头的信号暂时性地激活毛囊隆突部的静止的干细胞,使其增殖,产生 TA 细胞。这些 TA 细胞使内皮形成新一轮向下生长,与毛乳头结合,形成新的毛囊球部。内皮向下生长使毛乳头远离隆突部,此时隆突部的干细胞回到正常缓慢增殖状态。经过一段时间的稳定增殖,快速分裂的 TA 细胞逐渐丧失,经历终末分化,导致毛囊下部三分之二退化。在毛发生长中期,毛乳头向上迁移,定位在终末期毛囊的基部。这样毛乳头和隆突部距离接近,对下一轮毛发的生长是必要的。但有些研究提示毛乳头并不提供干细胞分裂的起始信号,毛乳头停留在隆突部附近很长一段时间(静息期)而并不激活一个新的毛囊周期。另外,在无毛突变小鼠中存在退化期缺陷,毛乳头仍位于真皮深处,而隆突部细胞继续增殖,提示毛囊干细胞在没有真皮乳头信号的情况下也能分裂^[35]。

3.2 干细胞迁移假说

根据 Taylor 等^[5]和 Oshima 等^[25]的实验,他们提出了干细胞迁移假说。该假说认为,在毛囊周期性生长过程中,隆突部的细胞在受到某些刺激后要向下迁移,到达毛球部时停止,转化成增殖的毛母质细胞再开始向上、向内增殖分化形成毛发。当隆突部细胞接受到某些未知信号而停止产生新的细胞时,生长期即结束。根据其克隆形成率的实验数据,可以认为,迁出的细胞在迁移的过程中暂时失去其增殖能力,当到达毛囊基底部时又重新获得这种能力。

在毛发生长过程中,干细胞行为究竟如何?是干细胞还是有定向分化能力的祖细胞迁出了隆突部位?干细胞库是如何维持平衡的?一种可能是干细胞在隆突部位不对称分裂,形成定向分化的祖细胞,离开隆突部位。这样干细胞需要频繁分裂,产生足够量的祖细胞来满足毛发的生长。然而,细胞动力学实验表明,毛囊隆突部位细胞分裂并不活跃^[25]。另一种可能是在隆突部位,干细胞对称分裂,仍然产生干细胞。其中一半留在原位保持干细胞数量恒定,

另一半迁移至其他部位。这些迁出的细胞具有多潜能性, 根据接受到的信号对称或不对称分裂, 产生祖细胞。在毛囊下部含有经信号刺激而能生成表皮、毛囊和皮脂腺的干细胞, 这一事实证明了该假说^[25,37] (图 2)。

毛囊干细胞的增殖分化受到许多信号分子的调控。Wnt 通路在毛乳头细胞对干细胞的诱导过程中起重要作用^[38,39]。含有 Wnt 膜受体的细胞与适当的 Wnt 结合, 经一系列的中间步骤使 GSK-3 复合体失活, β 连环蛋白累积。如果存在 LEF1 或其他 TCF 成员时即可生成转录因子, 激活下游的目的基因^[40]。DasGupta 等^[41]的实验说明早期胚胎皮肤及间质细胞间依赖 Wnt 信号而相互沟通。最近, Mou 等^[42]的研究发现, ectodysplasin receptor (Edar)-BMP 信号通路以及转录相互作用对初级毛囊的生成起关键作用。外源 Eda 能够促进毛囊的形成, 但这并不是必需的, 适度的 Edar 过量表达能够激发配体非依赖性信号通路而不需要 Eda 的存在。作为 Edar 表达的抑制剂, BMP 能阻断 Eda 介导的毛囊的生成。用 BMP 抑制剂 Noggin 处理后毛囊的生成又得到一定的恢复。还有一些其他信号途径参与毛囊的形成与周期性生长, 例如 Notch^[43]、c-Myc^[44]、Shh^[45]等。

4 毛囊干细胞的应用

目前表皮干细胞主要应用在创伤修复与上皮再生过程中。在合适条件下, 干细胞在体外培养, 能构建各种细胞、组织、器官作为移植器官的来源。这将使病人能用上自己(或他人)的干细胞和干细胞衍生的新组织器官, 来替代病变或衰老的组织器官, 并可以广泛涉及用传统医学方法难以医治的多种顽症, 比如癌症、心肌坏死性疾病、自身免疫疾病、肝脏病、肾脏病、帕金森病、老年性痴呆症、脊髓损伤、皮肤烧伤等修复与治疗等。如果和基因治疗相结合, 还可以治疗众多遗传性疾病。应用干细胞治疗疾病较传统方法相比具有很多优点: 安全性、不需要完全了解疾病发病的确切机制、应用自身干细胞移植、避免产生免疫排斥反应等。当然尚存在许多问题有待解决: 干细胞的分离、干预细胞周期获得更多的短暂扩增细胞以缩短干细胞的扩增时

间、调控表皮干细胞的复制以保持自我特性、分离调控隐匿于正常组织中尚未被发现的干细胞的增殖与分化方向等。

参考文献(References)

- [1] Cotsarelis G. *J Invest Dermatol*, 2006, **126**: 1459
- [2] Lajtha LG. *Differentiation*, 1979, **14**: 23
- [3] Oliver RF. *J Embryol Exp Morphol*, 1966, **15**: 331
- [4] Cotsarelis G et al. *Cell*, 1990, **61**: 1329
- [5] Taylor G et al. *Cell*, 2000, **102**: 451
- [6] Lavker RM et al. *Ann N Y Acad Sci*, 1991, **642**: 214
- [7] Kobayashi K et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**: 7391
- [8] Rochat A et al. *Cell*, 1994, **76**: 1063
- [9] Morris RJ et al. *J Invest Dermatol*, 1999, **112**: 470
- [10] Jones PH et al. *Cell*, 1993, **73**: 713
- [11] Kaur P et al. *J Invest Dermal*, 2000, **114**: 413
- [12] Tani H et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 10960
- [13] Li A et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 3902
- [14] Michel M et al. *J Cell Sci*, 1996, **109**: 1017
- [15] Lyle S et al. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999, **4**: 296
- [16] Lyle S et al. *J Cell Sci*, 1998, **111**: 3179
- [17] Porter RM et al. *Lab Invest*, 2000, **80**: 1701
- [18] 谢举临等. *中国临床康复*, 2003, **7**: 570
- [19] Pellegrini G et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 3156
- [20] Trempus CS et al. *J Invest Dermatol*, 2003, **120**: 501
- [21] Liang L et al. *Stem Cells*, 2002, **20**: 21
- [22] Albert MR et al. *J Invest Dermatol*, 2001, **117**: 943
- [23] Dunnwald M et al. *Exp Dermatol*, 2001, **10**: 45
- [24] Ohyama M et al. *J Clin Invest*, 2006, **116**: 249
- [25] Oshima H et al. *Cell*, 2001, **104**: 233
- [26] Liu Y et al. *J Invest Dermatol*, 2003, **121**: 963
- [27] Tumber T et al. *Science*, 2004, **303**: 359
- [28] Ghazizadeh S et al. *EMBO J*, 2001, **20**: 1215
- [29] Ito M et al. *Nat Med*, 2005, **11**: 1351
- [30] Liang L et al. *Stem Cell*, 2002, **20**: 21
- [31] Amoh Y et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 13291
- [32] Amoh Y et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 5530
- [33] Amoh Y et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 17734
- [34] Richardson GD et al. *J Invest Dermatol*, 2005, **124**: 1090
- [35] Panteleyev AA et al. *Am J Pathol*, 1999, **155**: 159
- [36] Gambardella L et al. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, **15**: 771
- [37] Panteleyev AA et al. *J Cell Sci*, 2001, **114**: 3419
- [38] Jamora C et al. *Nature*, 2003, **422**: 317
- [39] Andl T et al. *Dev Cell*, 2002, **2**: 643
- [40] Salic A et al. *Mol Cell*, 2000, **5**: 523
- [41] DasGupta R et al. *Development*, 1999, **126**: 4557
- [42] Mou C et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**: 9075
- [43] Yamamoto N et al. *Curr Biol*, 2003, **13**: 333
- [44] Waikel RL et al. *Nat Genet*, 2001, **28**: 165
- [45] Oro AE et al. *Dev Biol*, 2003, **255**: 238

Hair Follicle Stem Cells

Rui-Shu Li, Shi-Quan Wang*

(Institute of Molecular Medicine, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract Hair follicle stem cells are considered to be slow cycling cells endowed with a superior proliferative capacity and clonogenicity. They are morphologically and biochemically primitive, and frequently multipotent. Using stem cell-labeling techniques and the clonogenicity assay, most of the hair follicle stem cells are found at the bulge region, a portion in the outer root sheath of the hair follicle, which is at the insertion site of the arrector pili muscle. The potential markers of hair follicle stem cells include β 1-integrin, α 6-integrin, CD71, keratin 19, p63, CD34. The markers of cells *in vitro* are not identical to those *in vivo*. The putative bulge stem cells can differentiate into epidermis, outer root sheath, inner root sheath, hair shafts and sebaceous glands. They also have the capability to form multiple cell lineages during development. Many hypotheses have been proposed for the development of stem cells in hair follicle morphogenesis and hair cycling, including the hypothesis of bulge activation and the hypothesis of stem cell migration. At present, hair follicle stem cells are mainly used in preparation of skin substitutes. Much work needs to be done to further understand follicle stem cells.

Key words follicle stem cells; bulge region; molecular markers; multipotency; proliferation and differentiation

Received: January 17, 2007 Accepted: March 30, 2007

*Corresponding author. Tel: 86-25-83593796, Fax: 86-25-83260284, E-mail: Wangsq@nju.edu.cn