

骨髓造血干细胞微环境

唐红梅 马 静 韩代书*

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础医学院细胞生物学系, 北京 100005)

摘要 近来成体干细胞的研究进展为许多重大疾病的治疗带来了新的希望。造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)是迄今认识到的最为典型的成体干细胞,骨髓是干细胞研究的主要组织,许多成体干细胞的概念及其基本特征源于对骨髓中造血干细胞的研究。近年来的重要进展之一是微环境对HSCs的调节功能,干细胞微环境有准确的解剖学定位,也是一个生理功能的基本单位,整合介导体对干细胞需求的反应信号,从而调节干细胞的数量和命运。在病理条件下,微环境仍然调节干细胞的功能,因此对造血微环境的认识已成为干细胞研究的中心内容。现对骨髓造血干细胞微环境的组成、信号及修饰的研究进展进行综述,为深入研究干细胞微环境的结构和功能提供背景资料。

关键词 造血干细胞;微环境;信号通路

成体干细胞大多存在于具有自我更新能力的组织,如皮肤、肠上皮、造血及生殖系统等,它们通过分裂产生同类型的干细胞(自我更新),又可以分化为功能性的成体细胞来维持或修复组织。造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)是研究最多的成体干细胞,HSCs的自我更新和分化调控依赖骨髓中的造血微环境,这种对干细胞增殖分化具有调节作用的微环境称为niche^[1]。我们可以把niche看成是贮藏干细胞的场所,它既可以保护干细胞不被耗尽,又可以防止过多的干细胞增殖,同时还保护干细胞免受来自外环境的损伤,可以把干细胞niche看成是组织功能的基本单位。干细胞niche不仅仅是一个结构位点,更重要的是它能够提供特殊的信号来调节干细胞功能。如果没有适当的niche,干细胞不能行使正常的功能。例如,HSCs可以在骨髓中重建整个血液和免疫系统,但循环于外周的HSCs在正常情况下不具有造血功能。所以在组织重建中,干细胞niche起着与干细胞本身同样重要的作用。近年来越来越多的细胞及分子水平的实验证据支持这一概念,在干细胞与niche之间存在着许多不同类型的信号交换来调节干细胞的维持、自我更新和分化。本文重点讨论HSCs niche的结构与调节干细胞功能的分子基础。

1 HSCs

HSCs概念的提出基于小鼠骨髓移植实验,对致死剂量照射的小鼠进行骨髓移植后,在脾脏中发现一群有集落形成能力的细胞^[2],并且外源骨髓细胞可以

在宿主小鼠中长期生存及再移植能力,在宿主中保持自我更新及多谱系分化能力^[3]。HSCs不表达谱系特异性抗原Lin,即B-G-M-T(B细胞分化抗原B220,粒细胞分化抗原Gr-1,单核细胞分化抗原Mac-1,T细胞分化抗原CD4和CD8),但高水平表达干细胞抗原1(stem-cell antigen 1, SCA1)和KIT,简称LSK(Lin⁻SCA1⁺KIT⁺)。自我更新能力的差异导致了HSCs的异质性,进而被分成3个不同亚群:长期造血干细胞(long term haematopoietic stem cells, LT-HSCs)、短期造血干细胞(short term haematopoietic stem cells, ST-HSCs)和无自我更新能力的多能祖细胞(multipotential predecessors, MPPs)。LT-HSCs的自我更新能力可保持于整个生命过程,而ST-HSCs只能维持约8周的时间,进而产生无自我更新能力的MPPs。随着HSCs的发育,其自我更新能力在不断丢失。成体器官中干细胞的数量是相对恒定的,骨髓中HSCs亦是。哺乳动物的HSCs数量相当保守,不同物种间(如猫和小鼠)动物体形上虽然有差别,但每只动物体内的HSCs总数大约是 1.1×10^4 个^[4]。

2 骨髓HSCs niche

1978年,Schofield^[5]首次用niche来描述骨髓中适宜HSCs生存的特定微环境,该假说认为HSCs定位

收稿日期:2007-05-08 接受日期:2008-02-28

国家自然科学基金资助项目(No.30570678)

*通讯作者。Tel: 010-65296457, Fax: 010-65296466, E-mail:

daishu@public.bta.net.cn

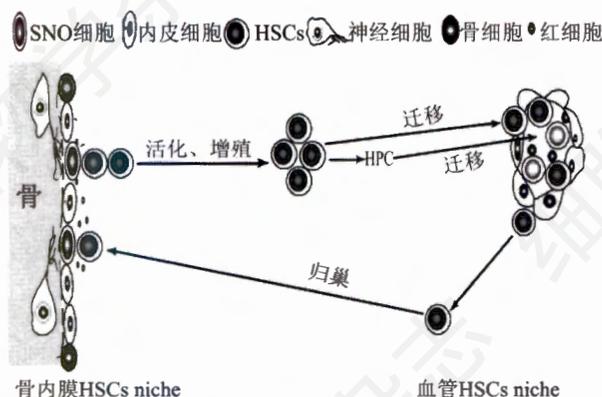


图1 骨内膜 HSC niche 和血管 HSC niche 模式图(摘录文献^[5])

于骨髓特定的生理环境内,以维持其自我更新的特性,一旦离开 niche, HSCs 在基质细胞和多种细胞因子作用下进入分化和增殖状态。骨髓 HSCs niche 主要由基质细胞和非细胞成分组成,基质细胞包括成纤维细胞、脂肪细胞、内皮细胞、成骨细胞、破骨细胞、巨噬细胞等。非细胞成分包括基质细胞产生分泌的细胞因子和被称为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的生物大分子等成分。Niche 是支持和调节 HSCs 定居、增殖、分化、发育和成熟的微环境,具体表现在:①为造血干细胞的生存提供不可缺少的物理支柱;②通过基质的黏附结构固定造血干/祖细胞:造血干/祖细胞表达的有关细胞黏附分子与基质细胞上相应的配体形成“配体-整合蛋白-细胞骨架跨膜系统”,从而影响造血干/祖细胞的形态,调控基因表达、控制细胞的分化、决定细胞的运动;③基质细胞通过产生和分泌多种细胞因子如干细胞因子(stem cell factor, SCF)、GM-CSF、G-CSF、M-CSF、酸性和碱性成纤维细胞生长因子、白细胞介素、胰岛素样生长因子、转化生长因子 β 和其他活性物质,对造血干/祖细胞的增殖、分化和发育起调控作用。根据位置和功能不同可将 HSCs niche 分为骨内膜 HSCs niche 和血管 HSCs niche (图 1)^[5]。

2.1 骨内膜 HSCs niche

近来的研究发现 HSCs niche 的存在与骨内膜紧密联系。在长骨的骨小梁, HSCs 靠近骨髓腔的骨内膜内层,而大多分化的造血祖细胞主要在骨髓中央部^[6,7]。

成骨细胞是 HSCs niche 的重要组成部分^[8]。成骨细胞与骨髓 HSCs 共同移植到异基因小鼠能增加 HSCs 存活率;成骨细胞剔除的小鼠其造血功能丧失,说明成骨细胞对于维持 HSCs 的生存及自我更新起作

用^[9]。体内研究证实骨形成蛋白受体 1A (bone morphogenetic protein receptor 1A, BMPRI1A)失活的 Mxl-Cre⁺ Bmpr1a^{fl/fl} 变异型小鼠, LT-HSCs 数量较野生型小鼠增加了 2.2 倍,而两者定向祖细胞数量并无差异,排除了由于分化障碍导致的 HSCs 数量积累的可能性^[6];进一步研究发现 LT-HSCs 仅与富集在松质骨/骨小梁表面的纺锤型成骨细胞 (spindle-shaped osteoblasts cells, SNOs) 相结合,且 SNOs 与 LT-HSCs 数量呈正相关性。HSCs 通过 N-钙黏着蛋白与 N-钙黏着蛋白阳性的 SNOs 黏附,但骨髓中很小部分成骨细胞亚群表达 N-钙黏着蛋白。利用 I 型胶原 $\alpha 1$ 启动子使成骨细胞特异表达的甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 或甲状旁腺素相关蛋白受体 (PTH-related protein receptor, PPR) 活化,结果骨小梁和 HSCs 的数目同时增加^[10]。静止干细胞就是由于与 SNOs 紧密相连来维持其静止状态,且数量随着 SNOs 数量的改变而改变。

2.2 血管 HSCs niche

血管 HSCs niche 是最近才被证实的。骨髓中大部分 CD150⁺ HSCs 贴附在骨髓血窦的有孔内皮^[7]。HSCs 和内皮细胞之间的紧密连接不是偶然的,因为两细胞在胚胎期均起源于共同的前体细胞(成血-血管细胞)。骨髓血窦内皮细胞可在体外维持 HSCs 形成克隆^[11],而非造血器官分离的血管内皮细胞在体外没有维持 HSCs 形成克隆的能力^[12],因此骨髓血管窦内皮细胞 (bone-marrow sinusoidal endothelial cells, BMECs) 的功能和表型不同于其他器官的微血管内皮细胞。BMECs 表达细胞因子如基质源因子-1 (stromal derived factor-1, SDF-1) 和黏附分子如内皮细胞 E 选择素、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1), 它们对 HSCs 的活化、归巢和迁移起着重要作用。

血管 HSCs niche 是在 HSCs 动员后形成的。静止的 HSCs 从骨内膜 niche 内脱落下来向骨髓中央的血管区迁移,在此进行造血^[13]。为什么在骨髓中存在两种不同的 niche? BrdU 标记法鉴定的 HSCs 几乎定位于骨内膜 HSCs niche,说明这种 niche 既可以贮存静止的 HSCs,也可以贮存具有自我更新能力的 HSCs。由于许多增殖的 HSCs 与 BMECs 接触,因此认为血管 HSCs niche 可能只包含自我更新的 HSCs,不是静止的 HSCs。靠近血窦的 CD150⁺ HSCs 能监测反映造血状况的细胞因子的浓度变化,在造血应激

反应中,较多的HSCs细胞从骨内膜 niche 中释放补充造血。骨髓血管 HSCs niche 很可能是次要的 niche, 需要从起主要作用的骨内膜 niche 流入 HSCs, 但血管和骨内膜 niche 共同维持 HSCs 的静止、自我更新的活性和产生早期祖细胞维持造血或损伤后重建。在不断变化的造血微环境中,很可能是位于血管 niche 的 HSCs 和位于骨内膜 niche 的 HSCs 可以相互交换来维持造血的稳定状态。

3 HSCs活化和归巢

成年小鼠的 HSCs 绝大多数位于骨髓内,不同的信号可使它们离开及回归骨内膜 HSCs niche, 即活化和归巢, 它们受多种因子调控。环磷酰胺、G-CSF 治疗或者骨髓损伤时, 大量的 HSCs 动员活化。HSCs 的释放不仅出现在活化期, 稳定状态下亦能观察到少量的 HSCs 不断的释放到血液循环, 它们确切的生理作用还不知道。

移植了的 HSCs 有能力回到受体的骨髓并在其中定居, 称为归巢, 即循环的 HSCs 受骨髓造血微环境的募集, 穿过内皮细胞迁移到骨髓血管外造血组织中, 进行增殖、分化、重建造血和免疫功能。一些细胞表面黏附分子包括选择素和整合素, 对 HSCs 归巢起着重要作用^[14]。大多数造血细胞归巢的频率没有区别, 但穿过内皮迁移到骨髓血管外造血组织和定居在骨内膜 HSCs niche 是 HSCs 独有的特性^[15]。

对 HSCs 迁移、贮留和活化起重要作用的分子是 SDF-1^[16], 它在骨髓多种基质细胞中表达, 包括成骨细胞和血管内皮细胞^[17]。与 SCF 相似, 照射、化疗和低氧导致造血细胞减少而诱导 SDF-1 表达和分泌, HSCs 可特异地向 SDF-1 迁移而不会移向其他任何单个细胞分子。SDF-1 通过激活 HSCs 和血管内皮细胞的黏附分子, 使 HSCs 与内皮细胞的滚动黏附变为牢固黏附, 并完成跨内皮迁移; 同时通过表达趋化因子 CXC-趋化因子受体 4 (CXCR4) 来促使基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 和血管内皮因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌。SDF-1 或 CXCR4 缺失的小鼠表现出胚胎期致死性缺陷, 包括髓系和 B 淋巴细胞系造血受损^[18]。SDF-1 不是胎儿肝脏的 HSCs 增殖所必须的, 但为胚胎后期骨髓发育所必须。

细胞骨架协同细胞表面的黏附分子调节迁移和黏附, 对 HSCs 归巢和活化也是必须的。体外实验表明细胞骨架调节分子 Rho 家族鸟苷酸三磷酸酶 (RHO

family GTPase) RAC1 和 RAC2 的缺失可导致 HSCs 或造血祖细胞增殖下降、黏附到晚期抗原 4 (very late antigen 4, VLA4) 和 / 或 VLA5 和向 SDF-1 迁移能力减弱^[19]。体内移植实验证明 HSCs 缺失 RAC1 和 RAC2 可引起 HSCs 的大量活化和造血祖细胞进入到外周血中^[20]。这些结果表明 RAC1 和 RAC2 对在骨髓 HSCs niche 中的 HSCs 的归巢、定居和贮留起着重要作用。概括的说, 一个合并迁移、黏附、蛋白质水解和信号转导的复合体出现在 HSCs 和骨髓骨内膜 niche 的接触面, 从周围来的信号可以影响 HSCs 的归巢、贮留和活化, 因此 niche 的静息和 HSCs 移出 niche 是为了更好的适应应激反应。

4 Niche 突触

HSCs 与 niche 细胞(特别是成骨细胞)之间的联系包括许多的分子(钙黏着蛋白, 整合素, 细胞因子, 信号分子和受体), 这些分子至少介导两种相互作用: 细胞与细胞外基质相互作用, 如 CD44 结合于 OPN 或透明质酸酶上; 细胞与细胞之间的相互作用, 如异型 VLA4-VCAM1 相互作用和同型 N-钙黏着蛋白的相互作用。这些相互作用的主要功能维持 HSCs 在骨髓骨内膜 niche 中与细胞靠近。此外, 大多数黏附受体也参与细胞内信号级联反应, 调控信号网络、维持 HSCs 特性。其次, 配体 - 受体之间的相互作用表现在配体结合 HSCs 或 SNOs 表达的受体后, 激活细胞内信号通路。

大多数分泌型的信号分子结合在细胞表面或细胞外基质而不会扩散太远。HSCs 与 niche 中的成骨细胞紧密黏附是形成有效的配体-受体相互作用的细胞间隙所必须的。一些成骨细胞源的信号分子对维持 HSCs 未分化状态也是必须的, 这些信号分子包括配体受体结合的膜结合型 SCF-KIT 和 ANG1-TIE2-MYC。相反, 其他的受体配体结合, 如 BMP-BMPRI1A, 对 niche 中成骨细胞的数量和活性也很重要。这种黏附和信号单位被称为干细胞 niche 突触。

5 Niche 与 HSCs 之间的分子调控

Niche 中的细胞表面黏附分子和非细胞成分可以调节 HSCs 的黏附、定位、迁移等, 同时也介导细胞与细胞、细胞与基质的各种物理、化学信号传递, 调控 HSCs 的自我更新和分化。

5.1 膜结合型 SCF

SCF 分为膜结合型和分泌型两种, 分泌型 SCF

是膜结合型SCF被蛋白水解酶选择性剪切产生的,可结合并激活c-KIT。c-KIT高水平的表达于HSCs和其他的干细胞膜表面。受体和配体中任何一个基因突变都能影响原始生殖细胞、神经嵴源的黑色素细胞和造血细胞的迁移和分化。对SCF和c-KIT基因突变的小鼠分析发现,它们虽然对胚胎和胎肝中的HSCs的增殖和早期的克隆生长不是必须的,但SCF-KIT通路对介导骨髓骨内膜niche的活性起着重要作用。

成骨细胞表达的膜结合型SCF比分泌型的SCF有更高、更持久激活HSCs表面c-KIT的能力^[21]。并且膜结合型SCF是HSCs或造血祖细胞与基质细胞黏附的有效刺激剂,它能激活VLA4和VLA5,改变整合素功能状态来影响骨内膜niche的黏附性质^[22]。致死剂量照射的小鼠,如移植年轻的SI/SId鼠的骨髓,LT-HSCs能力正常,如移植年老的SI/SId鼠的骨髓,LT-HSCs能力则降低,说明HSCs的活力可能由于niche活力降低而减退^[23]。膜结合型SCF是骨髓骨内膜HSCs niche的主要成分,维持成年骨髓中HSCs的活力。

5.2 N-钙黏着蛋白

SNOs和LSK HSCs亚群都表达N-钙黏着蛋白^[24]。HSCs表达的N-钙黏着蛋白不对称地分布在与SNOs接触面^[6]。同型的N-钙黏着蛋白之间的相互作用可使HSCs连接到SNOs上。OP9基质细胞的N-钙黏着蛋白的异位表达可以增加维持HSCs的能力^[25]。但在基因水平上仍缺乏直接证据证明它在HSCs与成骨细胞之间的黏附和/或信号转导方面起着重要作用,因为N-钙黏着蛋白突变的小鼠在胚胎中期就停止发育^[26]。

5.3 骨桥蛋白

成骨细胞调节骨髓中HSCs的数量的机制之一是分泌酸性的糖蛋白骨桥蛋白(ostopontin, OPN)到骨基质中^[27]。OPN是骨组织和血液系统之间的桥梁^[28]。OPN缺乏的小鼠,HSCs数量增加两倍,因此骨桥蛋白对HSCs是负调控^[29]。培养Lin⁻SCA1⁺细胞中加入OPN,可诱导细胞凋亡,故推测缺乏OPN小鼠的HSCs细胞数目增加可能是凋亡减少的结果。此外OPN也通过维持HSCs的静止状态来作为HSCs的负调控因子。

5.4 细胞黏附信号网络

HSCs与niche之间相互作用需要酪氨酸激酶受体TIE2,对野生型和TIE1^{-/-}TIE2^{-/-}嵌合小鼠的分析证明了这一点^[30]。TIE1和TIE2对胎儿的HSCs发育和

分化不是必须的,但缺乏TIE1和TIE2的HSCs在成年骨髓微环境中无法维持。成年骨髓,TIE2可被成骨细胞分泌的血管生成素1(angiotensin-1, ANG1)激活导致HSCs表达N-钙黏着蛋白上调。体内外实验均显示ANG-TIE2信号通路可阻止HSCs分裂和维持静止状态^[31],表达N-钙黏着蛋白的ANG⁺成骨细胞形成的niche能通过TIE2信号系统维持HSCs静止和阻止自我更新和分化。

TIE2介导的维持HSCs静止很可能是负调控依赖细胞周期素激酶p21。HSCs高水平表达p21。p21是维持HSCs静止状态所必须的^[31,32],缺乏p21的小鼠,HSCs可增殖并长期自我更新。与TIE2相比,编码p21基因的转录子被原癌基因MYC负调控,HSCs低水平表达MYC,当HSCs分化MYC表达上调,对p21的表达也出现逆转。

5.5 Wnt 信号系统

Wnt信号通路在造血干细胞自我更新调控中起着至关重要的作用。Wnt家族是一个富含半胱氨酸残基的分泌信号糖蛋白大家族,具有分泌型生长因子的结构特点,是一类重要的信号分子,通过自分泌或旁分泌的方式调节细胞间的相互作用。迄今为止已发现至少有19个家族成员。骨髓中Wnt以及受体Frizzled亦在骨髓来源的HSCs和造血祖细胞中表达^[33]。Wnt1、Wnt5A/Wnt10B与SLF共同作用能促进胎肝来源干细胞扩增可达11倍之多,这些细胞仍然保留其未分化状态^[34]。纯化的Wnt3A作用于LT-HSCs,可使其扩增达300倍,并保持LT-HSCs特征^[35]。Wnt信号通路对HSCs也有作用。采用具有富含半胱氨酸结构域的可溶性Frizzled与Wnt结合,从而抑制Wnt与其膜受体Frizzled的结合,发现HSCs增殖仅为对照的20%^[36]。对Wnt通路中其他成员在造血系统中的作用也做了研究。Wnt通路中的成员β连环蛋白在骨髓HSCs中过表达,发现HSCs能在长达8周的时间内群体倍增100多倍,并且大约有30%细胞保持其干细胞特征,表明β连环蛋白具有维持HSCs干细胞特性并在体外扩增HSCs的能力^[36]。Wnt在功能上具有很大差异,这也预示着Wnt信号在造血系统作用的多样性。

5.6 Notch 信号通路

Notch信号通路可以调节许多细胞的行为,在多种器官起着维持干细胞的作用。Notch信号途径由Notch、Notch配体(DSL蛋白)和CSL(一类DNA结合蛋白)等组成。Notch及其配体均为单次跨膜蛋白,

当配体和相邻细胞的 Notch 结合后, Notch 被蛋白酶体切割, 释放出具有核定位信号的胞内区 ICN (intracellular domain of Notch), 进入细胞核与 CLS 结合, 调节基因表达。一些 Notch 受体和配体在骨髓中表达, 活化的 Notch 通路可以调节 HSCs 的自我更新和分化, 尤其是淋巴系的分化^[37]。Notch 信号通路主要作用于骨内膜 niche, 成骨细胞高水平表达配体 jagged, 活化 Notch 通路可增加 HSCs 数量^[10]。HSCs 高表达 Notch, 分化后表达下调, 利用 Notch 信号通路抑制剂, 可使骨髓内分化细胞增加^[38]。最近亦有报道 Notch 信号可促进凋亡, 抑制 HSCs 增殖^[39]。

Wnt 和 Notch 是两条重要信号通路, 对 HSCs 的功能起着调节作用, 二者相互联系并协调平衡仍然很不清楚。最近报道显示 Wnt 信号通路在影响 HSCs 生长和生存方面是起主导作用的, 而 Notch 信号对于维持 HSCs 未分化状态是必不可少的^[38]。

5.7 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 是一种共价结合胆固醇的分泌性蛋白, 脊椎动物中至少有 3 个基因编码 hedgehog, 即: sonic hedgehog (Shh)、Indian hedgehog (Ihh) 和 desert hedgehog (Dhh)。两个跨膜蛋白 patched (Ptc) 和 smoothed (Smo) 介导 hedgehog 信号向胞内传递。在无 hedgehog 的情况下, Ptc 抑制 Smo。当 hedgehog 与 Ptc 结合时, 则解除了 Ptc 对 Smo 的抑制作用, 引发下游事件。Hedgehog 信号途径的转录因子在脊椎动物中为 Gli, 具有锌指结构。HSCs 和基质细胞表达 Shh 及其受体 Ptc、Smo。将可溶性 Shh 加入 HSCs 的体外培养体系能使 HSCs 数量扩增。Shh 还能抑制 BMP-4 的表达, BMP-4 抑制剂(成)头蛋白(noggin)与抗 Shh 抗体也可以抑制 HSCs 的增殖作用, 但两者联合并未增加此作用, 提示 Shh 和 BMP-4 位于同一信号途径; 此外, (成)头蛋白能抑制 Shh 诱导的 HSCs 增殖, 而抗 Shh 抗体不能阻断 BMP-4 的效应, 因此认为 Shh 是通过其下游 BMP-4 信号来发挥作用^[40]。持续的 hedgehog 信号通路活化还可抑制特殊的细胞周期蛋白的表达, 导致 HSCs 耗竭。通过调节 HSCs 细胞周期来参与造血的动态平衡。

6 小结

干细胞微环境被认为是干细胞的“土壤”。骨髓微环境是最具特征性“土壤”之一, 是造血干细胞赖以生存的基础, 与造血生成调控、干细胞的动员及归巢有密切联系。造血干细胞与造血微环境之

间相互作用的变化在许多血液病发生发展中的重要意义已引起人们的关注。目前在骨髓 HSCs niche 的定位、细胞和分子水平特征等方面的研究取得了很大进展。然而, 仍存在一些重要问题, 如骨髓有几种类型 HSCs niche? 每一个 niche 中包含多少 HSCs? 造血和骨髓应激过程中每个 niche 的确切功能? HSCs 与 niche 之间的相互作用是稳定的还是动态的? 对这些问题的深入研究定会进一步了解 HSCs 增殖与分化的调控机制, 克服目前在临床应用中障碍。

参考文献 (References)

- [1] Schofield R. *Blood Cells*, 1978, 4: 7
- [2] Till JE et al. *Radiat Res*, 1961, 14: 213
- [3] Domen J et al. *Mol Med Today*, 1999, 5: 201
- [4] Abkowitz JL et al. *Blood*, 2002, 100: 2665
- [5] Li Z et al. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31: 589
- [6] Zhang J et al. *Nature*, 2003, 425: 836
- [7] Kiel MJ et al. *Cell*, 2005, 121: 1109
- [8] Kollet O et al. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 51
- [9] Visnjic D et al. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 2222
- [10] Calvi LM et al. *Nature*, 2003, 425: 841
- [11] Ohneda O et al. *Blood*, 1998, 92: 908
- [12] Li W et al. *Exp Hematol*, 2004, 32: 1226
- [13] Kopp HG et al. *Physiology (Bethesda)*, 2005, 20: 349
- [14] Lapidot T et al. *Blood*, 2005, 106: 1901
- [15] Nilsson SK et al. *Blood*, 2005, 106: 1232
- [16] Ratajczak MZ et al. *Exp Hematol*, 2006, 34: 986
- [17] Ara T et al. *Immunity*, 2003, 19: 257
- [18] Zou YR et al. *Nature*, 1998, 393: 595
- [19] Cancelas JA et al. *Nat Med*, 2005, 11: 886
- [20] Gu Y et al. *Science*, 2003, 302: 445
- [21] Flanagan JG et al. *Cell*, 1991, 64: 1025
- [22] Kovach NL et al. *Blood*, 1995, 85: 159
- [23] Barker JE. *Exp Hematol*, 1997, 25: 542
- [24] Wilson A et al. *Genes Dev*, 2004, 18: 2747
- [25] Arai F et al. *Cell*, 2004, 118: 149
- [26] Radice GL et al. *Dev Biol*, 1997, 181: 64
- [27] Denhardt DT et al. *FASEB J*, 1993, 7: 1475
- [28] Haylock DN et al. *Br J Haematol*, 2006, 134: 467
- [29] Stier S et al. *J Exp Med*, 2005, 201: 1781
- [30] Puri MC et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 12753
- [31] Cheng T et al. *Science*, 2000, 287: 1804
- [32] Cheng T et al. *Blood*, 2001, 98: 3643
- [33] Reya T et al. *Immunity*, 2000, 13: 15
- [34] Austin TW et al. *Blood*, 1997, 89: 3624
- [35] Willert K et al. *Nature*, 2003, 423: 448
- [36] Reya T et al. *Nature*, 2003, 423: 409
- [37] Yakubenia S et al. *FEBS J*, 2006, 273: 4390
- [38] Duncan AW et al. *Nat Immunol*, 2005, 6: 314
- [39] Chadwick N et al. *Stem Cells*, 2007, 25: 203
- [40] Blank U et al. *Blood*, 2008, 111: 492

Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Niches

Hong-Mei Tang, Jing Ma, Dai-Shu Han*

*(Department of Cell Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences,
Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)*

Abstract Recent studies on the adult stem cells provide novel insight into treatment of many diseases. The hematopoietic stem cells (HSCs) are the best characterized adult stem cells. Bone marrow is the major tissue where HSCs reside and that is focused on stem cells research. Many concepts and characteristic of adult stem cells were achieved based on investigation of HSCs in bone marrow. Recently, studies on the role of niche in regulating development of HSCs have progressed rapidly. Stem cell niche, which is basic physiological unit, has been anatomically located. The niche mediates and integrates many signals that control the numbers and fate of HSCs in basal state. Furthermore, hematopoietic niche also function under the pathological conditions. Therefore, the studies in this area mainly focus on the hematopoietic niches. Here, we tried to review the progress in the components, signals and modification of hematopoietic niches in order to provide references for the study on stem cell niche.

Key words hematopoietic stem cells; stem cell niche; hematopoiesis; signal pathways

Received: May 8, 2007 Accepted: February 28, 2008

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30570678)

*Corresponding author. Tel: 86-10-65296457, Fax: 86-10-65296466, E-mail: daishu@public.bta.net.cn