

## 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,本刊将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。

## 近期国外干细胞研究进展消息

## 研究人员成功利用 iPS 细胞培育出抗癌细胞

日本理化研究所的一个研究小组日前报告说,科研人员在老鼠实验中,成功利用 iPS 细胞大量生成具有抗癌效果的特定淋巴球,并已确认这种淋巴球被输入患有癌症的老鼠体内并激活后发挥了抗癌效果。该论文在美国《临床检查杂志》网络版登载。

理化研究所免疫和过敏学综合研究中心专家渡会浩志率领的研究小组从老鼠的脾脏中分离出 NKT 细胞,利用病毒向 NKT 细胞中植入 4 种基因并将其制成 iPS 细胞,再使其全部分化成大量的 NKT 细胞。科研人员给生来没有 NKT 细胞的老鼠移植癌细胞,经过一段时间再为其注入用上述方法培育的 NKT 细胞和活性物质,结果肿瘤就不再生长,老鼠在植入癌细胞一年后依然生存。然而在拥有 NKT 细胞但没有激活该细胞的对照组中,老鼠在移植癌细胞以后平均 1 个月就会死亡。

渡会浩志指出,其研究小组正打算以某位癌症患者的 NKT 细胞为基础培育 iPS 细胞,制造大量 NKT 细胞,尔后将这些 NKT 细胞输入该患者体内。如果一切顺利,这种方法有望成为更加有效的抗癌疗法。(来源:科技日报)

## 日本研究人员用血液制成 iPS 细胞

日本庆应大学教授福田惠一等研究人员 1 日在美国《细胞干细胞》杂志网站发表了一项研究成果,用一滴人类血液成功制成了“万能细胞”(iPS 细胞)。

此前人们通常采集皮肤细胞来制作 iPS 细胞,耗时长达六七十天。新技术极大地缩短了时间,从血液采集算起只需要 25 天,堪称“全球最快”。福田表示:“从女性或儿童身上采集皮肤并非易事,新

方法可以使用验血时采集的血液。”

研究人员将目光瞄准了血液中富含的一种淋巴细胞“T 细胞”,从 0.1 毫升的血液中提取 T 细胞,再通过“仙台病毒”将制作 iPS 细胞所需的 4 种特定基因导入到 T 细胞中。该病毒即使感染了细胞,也只会停留在细胞质中,不会侵入细胞核,因此不会损伤细胞 DNA,具有细胞癌变风险低的优点。

研究人员已确认,制成的 iPS 细胞中不含仙台病毒,可以分化成各种体细胞。(来源:共同社)

## 普通体细胞重新编码机理揭晓

德国明斯特的马普分子生物医学研究所汉斯·舒勒领导的一个研究小组成功地利用分子机理,使实验鼠细胞的“复位”过程变得更加有效,如果这项最新成果能应用于人类,对患者自身干细胞的修复将迈出重要的一步。这项研究成果刊登在最新一期的《细胞》杂志上。

通过体细胞能更快地获得 iPS 细胞,体细胞重新编码最快仅需 1 天时间,其效果类似克隆羊多莉通过一个体细胞移植到去核卵细胞,约半数经过处理的细胞在 3 天至 4 天后就完成重新编码。由于细胞加速“复位”的机理目前还不清楚,舒勒研究小组成员生物学家尼萨特·辛格猜测,卵细胞和 iPS 细胞都含有一个起决定作用的细胞核,它像涡轮增压器一样能重新启动和加速编码过程。为此,他们开发出了一种方法,能够在所有细胞混合物中识别出含有蛋白质的多功能细胞,由它来完成细胞的重新编码。同时他们还找到一系列蛋白质,作为染色体重塑的复合物。

有针对性地使一定的 DNA 片段开启或关闭是一个重要机制,可以控制体细胞不同的功能,并使每个细胞适用 DNA 程序的变化。舒勒领导的这项研究首次表明,在细胞重新编码过程中,染色体重塑复合物

起着关键作用,其中特定的部分——蛋白质 Brg1、Baf155和Ini1可以显著提高体细胞转化为多能干细胞的效率,其4.5%的产出率明显高于以前的方法。但这仅仅是个开始,马普研究人员还在试验其他候选蛋白质,使这一过程更加高效和快速。(来源:科技日报)

### 基因操控制造人体胚胎干细胞将不再困难

美国马萨诸塞州总医院再生医学研究中心(MGH-CRM)和哈佛干细胞研究所的研究人员利用成人细胞和生长因子LIF,研发出了一种新的人体多功能干细胞,其与现在使用的干细胞相比,不再那么难以操控。论文发表在期刊Cell Stem Cell上。

该研究的领导者、MGH-CRM的尼尔斯·盖吉森表示,此前科学家已能够很熟练地操控老鼠干细胞,但操控人体干细胞却并非易事。研究人员发现,生长因子才是区分不同的胚胎干细胞的关键,在制造老鼠胚胎干细胞时用的是生长因子LIF;而在对成人的细胞进行了重新编程后,得到的人体诱导多功能干细胞(iPSC),其拥有人类胚胎干细胞的很多特征,将它也放在包含了生长因子LIF的培养皿中进行培养,就得到了新型人体干细胞。

这种人体干细胞能够经得住一个标准的基因操纵技术的考验:会交换匹配的DNA序列,并且可以有针对性地钝化或者矫正某个特定的基因。如想操控该新细胞,需不断增加LIF,同时让其变为iPSC细胞时所使用的5个基因也要持续表达。如果这两个条件欠缺其一,这种添加了人体LIF生长因子和5个重新编程因子的人体诱导多功能干细胞(hLR5-iPSC)会变回为标准的iPSC。

盖吉森表示,在hLR5-iPSC干细胞变回到iPSC之前,引入hLR5-iPSC干细胞的基因变化会一直存在,研究人员可以利用其来产生细胞系,用于新药研发,甚至实现基于干细胞的基因矫正治疗。(来源:科技日报)

### iPS细胞拥有记忆力

两个美国科研小组宣称,他们首次发现,成人细胞在被重新编程为诱导多功能干细胞(iPS)的过程中并不会放弃其对原始组织的“记忆”,在直接使用iPS细胞分化成移植用人体组织时,可能会产生问题。

其中一个科研小组来自美国波士顿儿童医院,该小组领导人乔治·戴利表示,iPS细胞会保留对用来制造它的原初组织(比如皮肤)的“记忆”,这一新发现对目前方兴未艾的干细胞临床和科研提出了挑战。

之前也有研究表明,iPS细胞并不能像人类胚胎干细胞一样起作用,它们不能完全地通过重新编程回

到最原始的胚胎阶段,如果在移植过程中使用这样获得的iPS细胞,将产生一定的问题。

不过,戴利也表示,iPS拥有“记忆”是把双刃剑。它能让病人通过利用自身血液iPS细胞获取血液细胞变得更容易,只有在使用iPS细胞获得一些身体组织来治疗诸如糖尿病、帕金森病等时,这种“记忆”才有可能带来干扰。

麻省总医院科研小组也证实了iPS细胞拥有这样的“记忆”能力,其研究人员康拉德·霍舍得林格在《自然·生物技术》杂志上称,保留对原初组织的记忆会影响iPS细胞分化为其它细胞的能力,但通过让iPS细胞不断分裂的方法,这种“记忆”还是可以消除的。(来源:科技日报)

## 近期国内干细胞研究进展消息

### 小分子化合物提高iPS细胞诱导效率

来自中科院上海生命科学研究院生化与细胞所,同济大学生命科学与技术学院,美国梅奥临床癌症研究中心的研究人员发现小分子化合物通过E-cadherin蛋白能加速重编程过程,这为提高iPS细胞诱导效率提供了一种新策略。这一研究成果公布在国际学术期刊Stem Cells杂志上。

领导这一研究的是现任同济大学校长的裴钢院士,研究人员在已有的iPS细胞诱导体系的基础上,发现细胞粘附相关分子E-cadherin蛋白在iPS形成过程中起着重要作用。E-cadherin蛋白的表达水平在细胞重编程过程的早期即开始上调;在完全重编程的iPS细胞中存在着与ES细胞中相同的由E-cadherin蛋白介导的细胞-细胞连接,下调E-cadherin的表达会降低iPS形成效率,反之,过表达E-cadherin能够促进iPS形成效率。在重编程过程中过表达E-cadherin而得到的iPS细胞具有和ES细胞一样的分化全能性。

进一步的研究发现筛选得到了两种能够通过促进E-cadherin蛋白表达而提高iPS细胞诱导效率的小分子化合物,从而提供了优化iPS细胞诱导效率的新策略。(来源:生物通)

### 体细胞“变身”多能干细胞诱导机制

中国科学院广州生物医药与健康研究院裴端卿研究员领导的一项研究,揭示了体细胞逆转为多能干细胞的启动机制,对诱导多能干细胞技术的完善与疾病治疗具有指导意义。这一研究成果,发表在学术期刊《细胞·干细胞》上。

继去年发现维生素C能加速诱导多能干细胞之

后,裴端卿团队的又一项研究成果揭示了形成诱导多能干细胞的重编程过程的启动机制。“我们发现参与重编程的4个转录因子通过协同作用,使实验中的成纤维细胞失去了原有的细胞特征,‘变身’为具有表皮细胞特征的细胞,这一过程打开了通向多能干细胞的道路。”裴端卿说。

该杂志同时发表了哈佛大学侯克林格博士的评论,认为这项工作揭示了间充质-表皮细胞转换过程在诱导多能干细胞形成中的关键作用,同时也显示了细胞重编程、发育的过程和癌变过程惊人相似。这一发现不仅是诱导多能干细胞机理研究的突破性里程碑,也为继续改进诱导多能干细胞技术提供了理论依据。

### 判断干细胞多能性的分子标准

6月18日出版的科学杂志 *Journal of Biological Chemistry*(JBC)以封面文章形式刊发了中国科学院动物研究所周琪研究员和遗传与发育生物学研究所王秀杰研究员的研究组合作取得的研究成果。此项研究首次发现了可以用来判断小鼠干细胞多能性水平的关键基因决定簇,对于干细胞多能性水平决定机理的研究和干细胞的临床应用具有重要的促进作用。

利用长期积累的大量具有不同发育潜能的小鼠ES和iPS细胞系,周琪研究员与王秀杰研究员的研究组合作,系统地分析了这些细胞的编码基因、小分子RNA和蛋白质表达谱,发现了一组在胚胎干细胞和具有完全多能性的iPS细胞中高表达,在仅具有部分多能性的iPS细胞中不表达或表达水平极低的一个关键基因组区域。通过多种细胞系证明,位于这个区域内基因与microRNA簇的表达与细胞多能性状态和发育潜能呈正相关,因此可以用来作为判断干细胞和iPS细胞多能性水平的分子标记。由于在小鼠基因组中没有筛选出其他具有类似特性的基因簇,并且这一区域中的基因和microRNA簇在哺乳动物中高

度保守,因此,若此区域在人类干细胞中具有同样的功能,则可作为判断人的ES与iPS细胞系多能性水平的标准,将大大推动人类干细胞的机理及临床应用的研究进程。

### 生化与细胞所研究人员建立了一种高效诱导体细胞重编程的方法

中国科学院上海生命科学研究院生化与细胞研究所李劲松研究组新近建立了一种高效诱导体细胞重编程的研究系统,相关研究论文日前在《细胞研究》杂志作了在线报道。

在核移植、细胞融合及诱导多能干细胞技术中,母源因子、干细胞的核因子以及转录因子分别起到了重编程体细胞的作用,李劲松研究组的科研人员将这三种重编程因子结合到一种方法中,大大地促进了体细胞重编程的效率。他们将体细胞的核注入到未去核的卵母细胞中,经过激活、体外培养等过程,最后有30%的重构卵能形成胚胎干细胞系,即平均每三个卵母细胞能够成功地诱导一个体细胞发生重编程,这远远高于平均每10个去核卵母细胞诱导一个体细胞重编程为胚胎干细胞的效率。在这一过程中,母源因子、孤雌发育胚胎的核因子以及孤雌发育胚胎中的Oct4等转录因子的表达都对体细胞的核产生重编程的作用。另外,他们证明在卵母细胞核存在的情况下,活化的卵母细胞仍然具有较强的重编程体细胞的能力。最后,他们将建立的胚胎干细胞系注入到具有免疫能力的B6D2F1小鼠体内,发现所有的细胞系都能够形成畸胎瘤,证明通过这种新的重编程方法建立的胚胎干细胞系都具有组织相容性,这为疾病的研究和治疗提供了一种新的细胞来源。

这一方法的建立为体细胞重编程的研究提供了一条简单、高效的途径。该项工作得到了国家科技部、国家自然科学基金、中科院及上海市科委的经费支持。(来源:生化与细胞所)

朱丽华 整理