

## 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。

**Diabetes: 植入米黄色脂肪进行减肥**

美国加利福尼亚大学伯克利分校的研究人员发明了一种新的减肥方法,植入脂肪。相关研究在线发表于*Diabetes*。

人体内存在棕色和白色两种脂肪。白色脂肪是导致肥胖的罪魁祸首,所谓抽脂减肥就是抽取白色脂肪。而棕色脂肪表达UCP1(uncoupling protein 1),可以将线粒体呼吸与ATP合成分开,其功能是促进白色脂肪分解并释放热量,帮助减肥,但其在人体内的含量不高。

在这项研究中,科研人员利用白色脂肪的干细胞培育出了一种米黄色的脂肪(beige adipose tissue),这种米黄色脂肪表达UCP1,功能与棕色脂肪类似,也能促进白色脂肪的分解。将米黄色脂肪皮下植入实验鼠体内,植入物表达UCP1,向宿主脉管系统迁移,并能维持数周。让实验组和对照组鼠一起摄入高热量食物。3周后,植入米黄色脂肪的实验鼠不仅体重增长程度只有普通实验鼠的约一半,而且更加耐寒、呼吸频率增加、血糖水平也要低得多。

该方法利用白色脂肪的干细胞可扩增获得与棕色脂肪功能类似的米黄色脂肪,是首个具有临床转化意义的治疗代谢疾病如肥胖、糖尿病的方案。

Tharp KM, Jha AK, Kraiczky J, Yesian A, Karateev G, Sinisi R, *et al.* Matrix assisted transplantation of functional beige adipose tissue. *Diabetes* 2015; doi: 10.2337/db15-0728.

**J Biol Chem: 成纤维因子受体通路维持前列腺干细胞的干性**

美国Texas A&M Health Science Center等单位的科研人员合作研究成纤维因子(FGF)在细胞中的信号通路,发现细胞对成纤维因子的错误传送与接收会激活器官中休眠的干细胞,可导致癌症。该研

究结果发表在*J Biol Chem*上。

已知,FGF信号通路控制前列腺的发育和再生,但其对前列腺干细胞的作用尚不清楚。前列腺干细胞(prostate stem cells, P-SCs)能够产生三种前列腺上皮细胞——基底细胞(basal cell)、管腔细胞(luminal cell)和神经内分泌细胞(neuroendocrine cell)。

基于细胞团或类器官培养、细胞系追踪、肾包膜移植和前列腺上皮细胞特异性蛋白表达检测,科研人员发现了两种P-SCs。能够形成细胞团的P-SCs来自表达P63的基底细胞,研究人员将其称为P-bSCs(basal P-SCs); P-lSCs(luminal P-SCs)表达管腔细胞角蛋白和Nkx3.1。在此,我们报告2型FGF受体(FGFR2)信号轴是P-bSCs具备干细胞干性、防止分化的关键。FGFR2信号通过FGFR底物2 $\alpha$ (FRS2 $\alpha$ )调节,对于P63<sup>+</sup>P-bSCs形成和维持前列腺细胞团必不可少。体外培养的P63<sup>+</sup>细胞中去除Fgfr2会造成前列腺细胞团解体。体内去除Fgfr2降低P63<sup>+</sup>基底细胞的数量,增加管腔细胞。这表明基底干细胞向管腔细胞分化。此外, P63<sup>+</sup>细胞去除Fgfr2导致产后前列腺的发育缺陷。因此,数据表明FGFR2信号对P-bSCs干性维持和防止分化至关重要。

该研究发现FGF激活干细胞或者保持干细胞处于休眠状态的工作方式,对未来癌症的治疗研究有巨大意义。

Huang Y, Hamana T, Liu J, Wang C, An L, You P, *et al.* Type 2 fibroblast growth factor receptor signaling preserves stemness and prevents differentiation of prostate stem cells from the basal compartment. *J Biol Chem* 2015; 290(29): 17753-61.

**Proc Natl Acad Sci USA: 干细胞技术重塑肾脏具有泌尿功能的肾脏**

日本东京慈惠会医科大学、明治大学等机构的

科学家合作研究使用干细胞培育出具有泌尿功能的肾脏,并首次对猪进行实验测试。研究报告在线发表在美国的*Proc Natl Acad Sci USA*上。

科研人员近来成功地利用人类干细胞培育成功具有功能的肾脏,但是这些肾脏无法长到全尺寸,因为它们没有泌尿的路径,容易导致肾盂积水。

在这项新的研究中,Takashi Yokoo和同事在器官移植4周后添加一个排尿通道和兼容膀胱,能够连接动物的现有膀胱组织,这一技术叫做“逐步蠕动尿管”(stepwise peristaltic ureter system, SWPU)。SWPU系统可能解决干细胞培育新一代肾脏的两个重要问题——尿液排泄通道结构和新生成肾脏的继续生长。

移植8周后检测发现,新生的肾脏组织包含了成年体肾脏的结构特征。当动物身体组织连接至新的肾脏,它的管道将连接至该动物现有膀胱组织。尿液从移植肾脏传输至移植膀胱,之后进入老鼠膀胱。研究人员使用猪重复进行实验,获得的结果与老鼠实验相近。

目前该方案无法直接应用于人类临床实验,研究人员下一步将引导更多的研究观察干细胞-肾脏移植动物身体的长期效应。

Yokote S, Matsunari H, Iwai S, Yamanaka S, Uchikura A, Fujimoto E, *et al.* Urine excretion strategy for stem cell-generated embryonic kidneys. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; doi: 10.1073/pnas.1507803112.

## ***Stem Cells Transl Med*: 干细胞技术治疗特发性肺纤维化**

美国北卡罗莱纳州立大学的研究者开发了新方法生成大量的患者自体肺干细胞治疗特发性肺纤维化(induced pulmonary fibrosis, IPF)。相关研究在线发表于*Stem Cells Transl Med*。

根据WHO数据,全球范围内肺病是死亡率的五大原因之一。干细胞疗法是一种很有前途的肺再生战略。之前的动物和临床研究一直集中在使用间充质干细胞(从身体的其他部位)进行肺的再生疗法,但费用高而且消耗太多珍贵的干细胞资源。研究人员尝试改进方法获得健康的干细胞,再创造和加强体外环境以促进干细胞增殖,之后将这些细胞引入受损器官治疗疾病。

在这项研究中,科研人员没有采取常规的从组

织分离干细胞或转分化技术,而是使用健康肺组织外植体生长的细胞,在悬浮培养中自发聚集为细胞团。肺细胞团构造了干细胞niche,内含天然的肺干细胞和支持细胞。体外条件下,肺细胞团可以大量扩增,形成肺泡结构并表达成熟的肺上皮细胞表型。用bleomycin处理制造小鼠IPF模型,给模型小鼠静脉注射肺细胞团可以抑制细胞凋亡、纤维化、组织浸润,但促进血管新生。比起使用脂肪间充质干细胞的对照组,肺细胞团实验组在降低纤维厚度和组织浸润方面效果更优。

以前,细胞团模型只有用于研究肺癌细胞。此项研究表明,从健康的肺组织获得的肺细胞团可作为肺组织再生的种子细胞。

Henry E, Cores J, Hensley MT, Anthony S, Vandergriff A, de Andrade JBM, *et al.* Adult lung spheroid cells contain progenitor cells and mediate regeneration in rodents with Bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Stem Cells Transl Med* 2015; doi:10.5966/sctm.2015-0062.

## ***Nature*: 骨髓干细胞位于窦周环境中**

美国德克萨斯大学西南医学中心的科学家发现 $\alpha$ -catulin是功能性造血干细胞的一个标记。该研究结果发表在近期*Nature*杂志上。

造血干细胞(HSCs)在骨髓中的位置仍不清楚。能够识别HSCs的单一标记的缺失、HSCs的稀有性以及骨髓成像方法的局限性阻碍了这一问题的解决。

在这项研究中,Sean Morrison及同事用 $\alpha$ -catulin<sup>GFP</sup>标记骨髓中的功能性造血干细胞,通过深度共焦成像和数字组织重建来可视化观察经光透明处理过的骨髓中的细胞。约0.02%的骨髓造血细胞表达 $\alpha$ -catulin<sup>GFP</sup>,包括了几乎全部造血干细胞;这些细胞可以重建受辐射小鼠的造血系统。研究发现, $\alpha$ -catulin<sup>GFP</sup><sup>+</sup>c-kit<sup>+</sup>细胞普遍位于骨髓中央,接近骨髓表面较少;普遍位于骨头的骨干(diaphysis)区域,干骺端(metaphysis)处较少。以这种方式识别出的85%的造血干细胞位于整个骨髓的窦周环境中,靠近Lepr<sup>+</sup>Cxcl12<sup>high</sup>的niche细胞。

该研究发现了骨髓中功能性造血干细胞位于窦周环境中, $\alpha$ -catulin是其重要的标记之一,这对造血干细胞的基础研究和临床应用有重大意义。

Acar M, Kocherlakota KS, Murphy MM, Peyer JG, Oguro H, Inra CN, *et al.* Deep imaging of bone marrow shows

non-dividing stem cells are mainly perisinusoidal. *Nature* 2015; 526(7571): 126-30.

### **Cell: 人脑室下区外层放射状胶质细胞促进人类新皮质的发育和进化**

加州大学旧金山分校的研究人员成功绘制出了人类大脑中一组放射状胶质细胞(radial glia, RG)的遗传标志, 这些细胞可以产生多种神经细胞。相关研究发表在*Cell*杂志上。

几乎小鼠的所有神经元都是由定位在脑室区(ventricular zone, VZ)的RG(vRG)生成。而近来的研究发现, 人类大脑大多数的神经元发生在脑室下区外层(outer subventricular zone, oSVZ); 其中的RG(oRG)促进人类大脑皮质发育, 但尚无深入的研究。

在新研究中, 科研人员开发出了一种微流体方法来绘制在胚胎发育过程中收集自VZ和oSVZ的细胞的转录图谱。他们鉴别了不同神经元类型: 新生神经祖细胞和放射状胶质细胞典型的基因表达谱, 以及区分oRG和vRG分子标记物, 使得研究人员能够分离出这些细胞开展进一步的研究。研究发现, oRG表达外基质细胞形成、迁移、干性相关基因TNC, PTPRZ1, FAM107A, HOPX以及LIFR, 造成其特殊的细胞行为, 其中STAT3通路对细胞周期进展是必要的, 增强了细胞的增殖能力。

以上数据证明, oRG通过分泌生长因子, 增强生长因子信号, 激活自我更新通路, 直接支持脑室下区niche, 促进人类新皮质的发育和进化。该成果可以帮助我们的大脑构建的深入研究。

Pollen AA, Nowakowski TJ, Chen J, Retallack H, Sandoval-Espinosa C, Nicholas CR, *et al.* Molecular identity of human outer radial glia during cortical development. *Cell* 2015;

163(1): 55-67.

### **共同社: 首例iPS细胞移植手术一年后后表现良好**

近日, 日本理化学研究所和尖端医疗中心医院的研究团队召开记者会, 介绍了全球首例iPS细胞移植手术的术后情况。研究团队就相关临床研究称“手术已过去约一年, 表现良好, 未发现癌变等异常”。接受手术的是兵库县一名70多岁“渗出型老年性黄斑变性”女性患者, 把由iPS细胞制成的视网膜细胞移植入其体内。

渗出型老年性黄斑变性的病症是患者视网膜内部长出异常血管从而伤害视网膜, 导致视线模糊和昏暗, 甚至引起失明。日本国内推测约有70万名患者。

此次确认一定的安全性或将推动今后iPS细胞的有效利用。研究团队介绍称患者视力停止下降并得以维持。据称, 该女性表示“很庆幸接受了治疗, 感觉视野变亮、可视范围也变大了”。

临床研究旨在确认是否发生癌变等iPS细胞治疗中最受担心的问题。研究人员将基因导入从该女性患者皮肤中采集的细胞中, 制成iPS细胞。随后将其培养成视网膜色素上皮细胞并制作了移植用薄膜, 去年9月移植入女性右眼。

根据计划, 术后一年通过检查患者视力和眼压等加以观察并进一步跟踪调查。研究团队此前准备实施第二例, 但在iPS细胞中发现多个基因变异。尽管“移植也不会产生安全问题”, 但为谨慎起见决定搁置手术。

<http://china.kyodonews.jp/news/2015/10/106373.html>

朱丽华 整理