

---

# 科学家发现肺多能干细胞参与肺脏再生

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4014.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

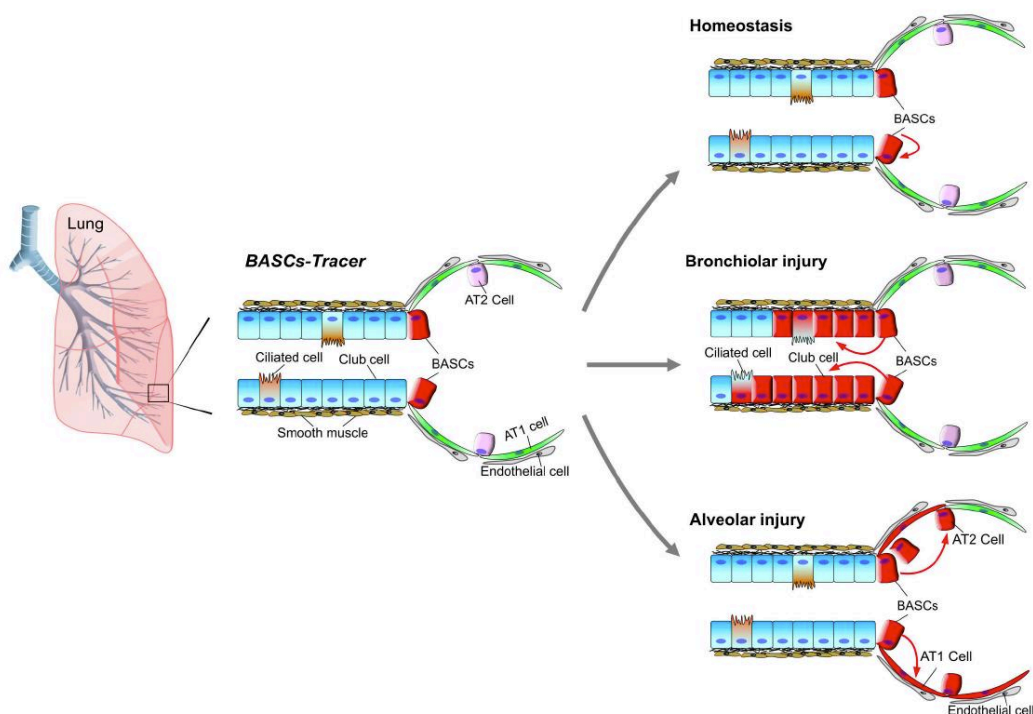
科学家发现肺多能干细胞参与肺脏再生。2月19日，国际学术期刊《自然-遗传学》(Nature Genetics)在线发表了中国科学院生物化学与细胞生物学研究所周斌研究组、季红斌研究组以及中国科学院广州生物医药与健康研究院彭广敦研究组的合作科研成果“Lung regeneration by multipotent stem cells residing at the bronchioalveolar duct junction”。该研究利用双同源重组系统(Cre-loxP和Dre-rox)发现位于支气管肺泡交界处的肺支气管肺泡干细胞具有多种肺上皮细胞分化的潜能，并结合多种小鼠损伤模型揭示了这群干细胞在体内具有再生肺脏的能力，为肺脏的修复和再生研究提供了新的研究方向及理论基础。

肺作为一个复杂的多功能器官，对人类生存至关重要。肺脏自近端到远端包括气管、支气管、小支气管和肺泡等结构，对气体交换和抵御病原体入侵至关重要。这些不同位置的结构，其上皮细胞的类型也不同。在小鼠的气管和大支气管中，肺上皮细胞包括纤毛细胞(ciliated cell)、棒状细胞(club cell)、杯状细胞(goblet cells)和未分化的基底细胞(basal cell)。小支气管上皮细胞类型包括纤毛细胞、棒状细胞和神经内分泌细胞(neuroendocrine cell)。肺泡上皮细胞主要包括I型肺泡上皮细胞(alveolar type 1 cell, AT1 cell)和II型肺泡上皮细胞(alveolar type 2 cell, AT2 cell)。这些类型的细胞对维持肺稳态、功能和促进肺损伤修复非常重要。不同位置的上皮细胞能维持并修复各自区域的上皮层，文献报道basal cells, club cells和AT2 cells能分别维持并修复气道、支气管和肺泡处的损伤。有的上皮细胞具有更强大的分化能力，有研究发现在流感病毒引起的肺损伤修复过程中，P63+Krt5+ basal cell能分化为club cell、AT1和AT2 cell。还有研究发现当去除basal cell后，上皮细胞club cell能再去分化为basal cell以响应肺损伤修复。除了以上这些干细胞类型，近年来还有一种新的可能存在的肺干细胞被提出，它位于小支气管与肺泡交界处(bronchioalveolar duct junctions, BADJs)，共表达club cell分子标记Secretoglobin1a1 (Scgb1a1 or CC10)和AT2 cell分子标记Surfactant Protein C (Sftpc or SPC)，被称为支气管肺泡干细胞(bronchioalveolar stem cells, BASCs)。以往的研究通过抗体染色、细胞分选、类器官培养等体外方法研究BASCs的功能，而BASCs缺乏独特的分子marker，作为一种新的肺多能干细胞在体内肺损伤修复中承担什么角色一直存在争论，传统的谱系示踪技术并不支持BASCs的存在以及参与肺修复再生的功能。

为了解决这一问题，研究人员利用基于Cre-loxP和Dre-rox双同源重组的报告基因小鼠R26-RSR-LSL-tdTomato，并结合能特异性标记CC10+细胞的Scgb1a1-CreER小鼠和特异性标记SPC+细胞的Sftpc-DreER小鼠，通过交配获得Scgb1a1-CreER;Sftpc-DreER; R26-RSR-LSL-tdTomato(BASCs tracer)三基因型小鼠来特异性标记CC10+SPC+ BASCs。通过体内验证，证明此策略能特异性地标记示踪BASCs。结合支气管损伤(Naphthalene诱导)和肺泡损伤(Bleomycin诱导)两种模型，研究人员发现，在支气管损伤后BASCs能分化为支气管上皮club cell和ciliated cell，而在肺泡损伤后BASCs又能分化为肺泡上皮AT2和AT1 cell，证明了BASCs的分化多能性。同

时，研究人员构建了一种新的基于双系统并用于克隆分析的新报告小鼠R26-Confetti2，通过克隆分析在单个细胞水平上揭示了BASCs的多向分化潜能。进一步，研究人员还通过对BASC进行深度单细胞RNA测序分析，鉴定出了新的BASCs特征性分子，揭示了BASC在转录组图谱上位于club cell和AT2 cell之间，并发现BASCs内部也具有一定的异质性，反映了其向不同潜能分化的干细胞特征。体内肺多能干细胞BASCs的发现以及其分化功能的鉴定将为肺疾病治疗方法、肺脏的损伤修复以及再生医学研究提供新的思路。

周斌、季红斌、彭广敦为该论文共同通讯作者。周斌组博士后刘巧珍、博士生刘扩，景乃禾研究组博士生崔桂忠为该论文共同第一作者。该研究得到生化与细胞所研究员景乃禾和曾艺、暨南大学教授蔡冬青和田雪莹、阜外医院教授胡盛寿和聂宇、上海交通大学教授黄荷凤和任涛、上海市奉贤区中心医院主任医师乔增勇等的大力支持，同时得到中科院、国家基金委、国家科技部、上海市科委等资助。



图注：肺多能干细胞BASCs能够促进肺损伤修复再生。利用BASCs-tracer可以特异性标记并示踪CC10+SPC+ BASCs。在支气管损伤后，BASCs能分化为支气管上皮club cell、ciliated cell，而在肺泡损伤后BASCs能分化为肺泡上皮AT2和AT1 cell。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发