
神经干细胞最新研究进展

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/839.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！

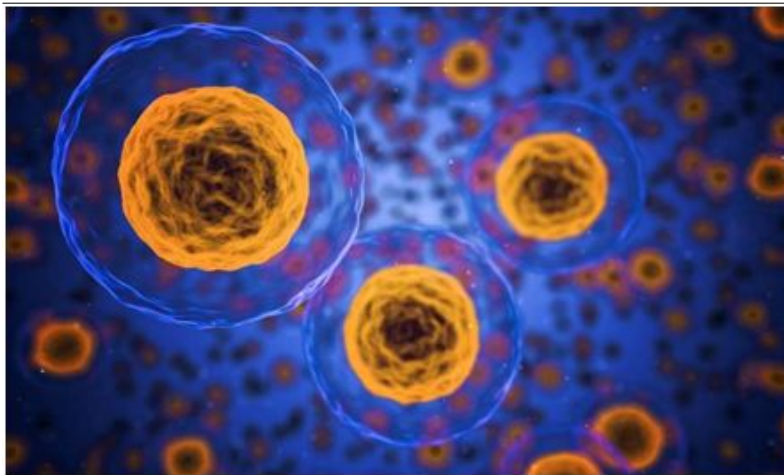
2018年6月9日讯，神经干细胞(neural stem cell)是指存在于神经系统中，具有分化为神经神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的潜能，从而能够产生大量脑细胞组织，并能进行自我更新，并足以提供大量脑组织细胞的细胞群。需要注意的是，在脑脊髓等所有神经组织中，不同的神经干细胞类型产生的子代细胞种类不同，分布也不同。

神经干细胞的治疗机理是：(i)患病部位组织损伤后释放各种趋化因子，可以吸引神经干细胞聚集到损伤部位，并在局部微环境的作用下分化为不同种类的细胞，修复及补充损伤的神经细胞。由于缺血、缺氧导致的血管内皮细胞、胶质细胞的损伤，使局部通透性增加，另外在多种黏附分子的作用下，神经干细胞可以透过血脑屏障，高浓度的聚集在损伤部位;(ii)神经干细胞可以分泌多种神经营养因子，促进损伤细胞的修复;(iii)神经干细胞可以增强神经突触之间的联系，建立新的神经环路。神经干细胞应用中存在的问题：建立的神经干细胞系绝大多数来源于鼠，而鼠与人之间存在着明显的种属差异;神经干细胞的来源不足;部分移植的神经干细胞发展成脑瘤;神经干细胞转染范围的非选择性表达及转染基因表达的原位调节等等。

基于此，小编针对近年来神经干细胞研究取得的进展进行一番盘点，以飨读者。

1.Cell：新研究阐明大脑干细胞的身份 doi:10.1016/j.cell.2018.03.063

人神经系统具有复杂的结构，它将来自大脑的电信号发送到身体的其他部位，使我们能够移动和思考。不幸的是，当脑细胞因创伤或疾病遭受损伤时，它们不会自动地再生。这能够导致永久性残疾。但是在大脑内有少量干细胞持续存在到成年期，这就为修复受损的大脑提供了一种可能的新细胞来源。在一项新的研究中，来自加拿大卡尔加里大学的研究人员阐明了表现出神经干细胞功能的脑细胞的身份。



图片来自CC0 Public Domain

一类被称作星形胶质细胞神经干细胞(astrocyte neural stem cell)的脑细胞能够自我更新和再生新的神经元，特别是在遭受大脑损伤后。另一类被称作室管膜细胞(ependymal cell)的脑细胞在大脑和脑脊液之间提供支持性衬里。在这项研究中，这些研究人员开发出一种新方法，它允许他们特异性地对成年大脑内的室管膜细胞进行标记，但不会对星形胶质细胞神经干细胞进行标记。Biernaskie说，这项研究不仅阐明了成体神经干细胞的身份，还为研究室管膜细胞的功能和它们在维持正常大脑功能中的作用提供了一种新的模型。

2.Science：激活溶酶体可让衰老的神经干细胞恢复青春 doi:10.1126/science.aag3048

在一项新的研究中，来自美国斯坦福大学医学院的研究人员发现在小鼠大脑中，年轻的静止性神经干细胞(resting neural stem cell)在它们的溶酶体(细胞中的一种特定的细胞器，用于处理细胞垃圾)中储存着大量的蛋白聚集物。相

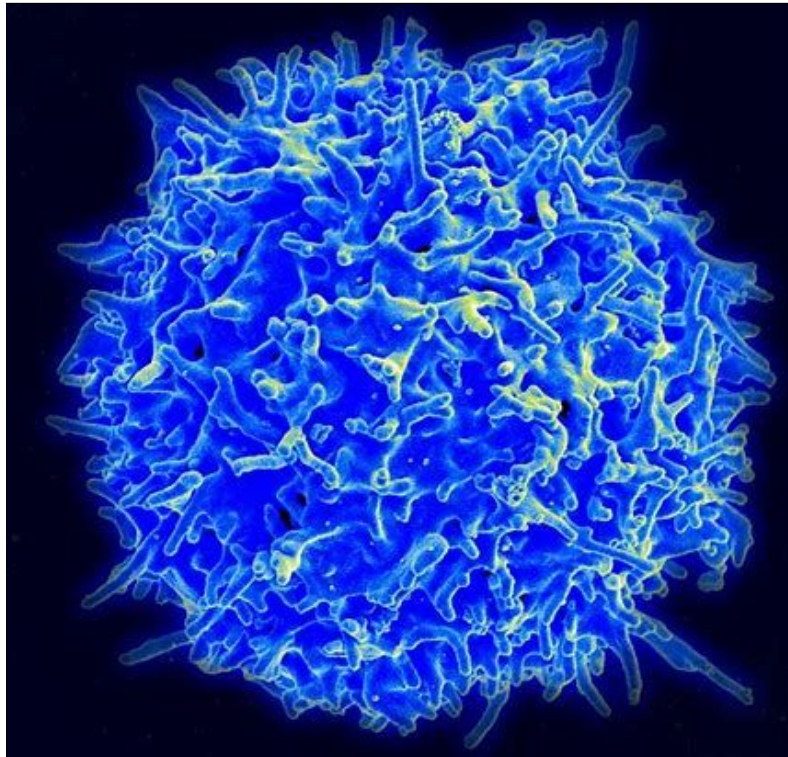
关研究结果发表在2018年3月16日的Science期刊上，论文标题为Lysosome activation clears aggregates and enhances quiescent neural stem cell activation during aging。论文通信作者为斯坦福大学老化生物学中心副主任Anne Brunet，论文第一作者为博士后研究员Dena Leeman博士。这些研究人员先是观察静止性神经干细胞的基因表达谱与那些对触发新的神经元产生的外部信号作出反应的活化神经干细胞(activated neural stem cell)的基因表达谱之间可能存在的差异。他们比较了当它们衰老时，它们如何作出改变。

Leeman从来自年轻小鼠和老年小鼠的大脑中分离出几种细胞群体进行研究，包括静止性神经干细胞、活化神经干细胞和由活化神经干细胞产生的神经祖细胞。她发现静止性神经干细胞表达许多与溶酶体相关的基因，而活化神经干细胞表达与一种参与蛋白破坏的蛋白复合物(被称作蛋白酶体)相关的基因。严格控制蛋白产生和清除可让细胞维持必需的蛋白库存来以执行所需的细胞功能。当Leeman利用一种结合到蛋白聚集物上的染料对年轻的静止性神经干细胞和活化神经干细胞进行染色时，她吃惊地发现静止性神经干细胞经染色后变得更加明亮，不过它们具有较低的蛋白产生率。Leeman还发现，相比于活化神经干细胞，年轻的静止性神经干细胞在它们的溶酶体中相对较慢地堆积这些蛋白聚集物。

3.Cell Stem Cell：I期临床试验结果可喜 干细胞疗法或有望治疗脊髓损伤的患者

doi:10.1016/j.stem.2018.05.014

近日，一项刊登在国际杂志Cell Stem Cell上的研究报告中，来自加利福尼亚大学的科学家们通过研究报道了首个人类I期临床试验结果，即对四个受试者进行研究，将神经干细胞移植入慢性脊髓损伤的患者中，其中三名受试者的疾病症状都得到了显著的改善，而且并没有出现严重的副作用。文章中，研究人员利用来自马里兰州Neuralstem公司生产的人类脊髓衍生的神经干细胞系进行研究，对T2-T12胸椎骨发生永久性损伤(已经发生1年和2年)的四名临床受试者进行6次神经干细胞的注射，每次注射都包含120万个神经干细胞单位。2013年发表的一项研究报告中，研究人员表示，将神经干细胞移植到脊髓损伤的大鼠体内后，能够改善大鼠机体的神经再生，并且改善大鼠机体的相关功能和运动性。



图片来自NIAID

在这项最新的临床试验中，研究人员对接受神经干细胞进行治疗的患者进行18-27个月的分析测量，结果虽然并不显著，但却令人鼓舞;当研究者对受试者的运动、感觉功能以及电生理学分析后，发现这四名受试者的这些功能均得到了明显改善。

4.Front Neurosci: 重大发现!腿部锻炼对大脑和神经系统健康至关重要 doi:10.3389/fnins.2018.00336

最近，一项开创性的研究表明，神经系统的健康除了取决于大脑发送至肌肉的指令，还同样取决于从腿部肌肉发送至大脑的信号。这项发表在近期的Frontiers in Neuroscience期刊上的研究，从根本上颠覆了大脑与神经系统医学--为医生们提供了关于为什么当患有运动神经元病、多发性硬化、脊肌萎缩症和其它神经系统疾病的患者运动受限时会迅速衰弱的新线索。在该研究中，研究人员在28天里限制小鼠使用它们的后肢，而不限制它们的前肢。小鼠持续正常的饮食起居，并没有表现出紧张。在试验结束时，研究人员对大脑中一个叫室管膜下层的区域进行检验。这个区域在很多哺乳动物里具有维护神经细胞健康的作用。

它也是神经干细胞产生新的神经元的区域。与被允许自由活动的对照组小鼠相比，限制身体活

动减少了70%的神经干细胞数量。另外，当运动严重减少时，神经元和寡树突胶质细胞--一种支持和隔绝神经细胞的特殊细胞--均不能完全成熟。该研究表明，对腿部的使用，尤其是在负重锻炼中的使用，会发送信号到大脑，这些信号对产生健康神经细胞、对大脑和神经系统健康至关重要。减少锻炼会使身体难以产生新的神经细胞--这是一些能使我们面对压力和适应生活中的挑战的非常重要的部分。研究人员通过分析单个细胞获得了更多新发现。

他们发现，限制运动降低了机体的含氧量，这造成了一种缺氧环境并改变新陈代谢。减少运动似乎还影响到了两个基因，其中一个CDK5Rap1，这是对线粒体健康非常重要的基因。线粒体是细胞中的"发电所"，它能释放能量供机体使用。这代表了另一个反馈循环。这些结果进一步帮助我们理解了很多重要的健康问题，从静态(久坐)生活方式对心血管健康的影响到一些重大疾病，比如脊肌萎缩症、多发性硬化和运动神经元病等。

5.Nat Med：首次证实人神经干细胞移植可改善脊髓损伤猴子的抓力 doi:10.1038/nm.4502

在一项新的研究中，研究人员报道移植到猴子受损脊髓中的人神经干细胞成熟为神经元，触发神经连接形成，从而让这些猴子抓住橙子的能力得到改善。相关研究结果近期发表在Nature Medicine期刊上，论文标题为Restorative effects of human neural stem cell grafts on the primate spinal cord。在这项研究中，Tuszynski和他的同事们切掉猕猴的一段脊髓，然后在两周后将人神经祖细胞(neural progenitor cell)移植到这种脊髓损伤部位。在首批4只猴子中，这些细胞移植没有保持在原位，这一发现迫使这些研究人员将更多的纤维蛋白原-凝血酶(fibrinogen – thrombin)添加到这些细胞移植中。

纤维蛋白原-凝血酶是一种蛋白-酶混合物，可让这些移植更快地附着到损伤位点上。Tuszynski团队还不得不让手术台倾斜以便排出脑脊液，这是因为脑脊液会将这些移植冲走。经过这些调整后，在剩余的5只猴子中，这些移植的神经干细胞保留在原位，而且这些研究人员观察到这些移植的干细胞发育成神经元和神经胶质细胞。在损伤部位中，这些人神经元产生高达15万个线状轴突，这些轴突从移植位点处向外延伸高达50毫米，并且早在这些新产生的神经细胞就位两个月后，这些研究人员就能够观察到它们与猴子本身的神经细胞建立神经连接。

在大多数情况下，细胞移植附着在脊髓损伤部位的猴子能够更好地操纵它们的手指，使它们的手指绕着橙子弯曲，而细胞移植未附着的猴子并不能握住橙子，它们的手指保持折叠，因此橙子停留在它们的指关节上。

6.Glia：神经干细胞再生的机制 doi:10.1002/glia.23311

最近，来自Waseda大学的研究者们以成年斑马鱼为对象，通过建立视顶盖穿刺损伤模型，发现了神经干细胞再生的机制。该发现或许有助于人类中枢神经系统损伤的治疗。相关结果发表在最近一期的《GLIA》杂志上。与哺乳动物不同，斑马鱼拥有超强的神经元再生功能，因此在大脑受到损伤后能够快速激发脑组织再生过程。然而，它们的基因与人以及小鼠却无太大差异。该研究的作者，来自Waseda大学分子神经学系的教授Toshio Ohshima说道：此前有研究表明斑马鱼的神经元再生功能能够应用于小鼠，因此或许人类也拥有相似的潜力。

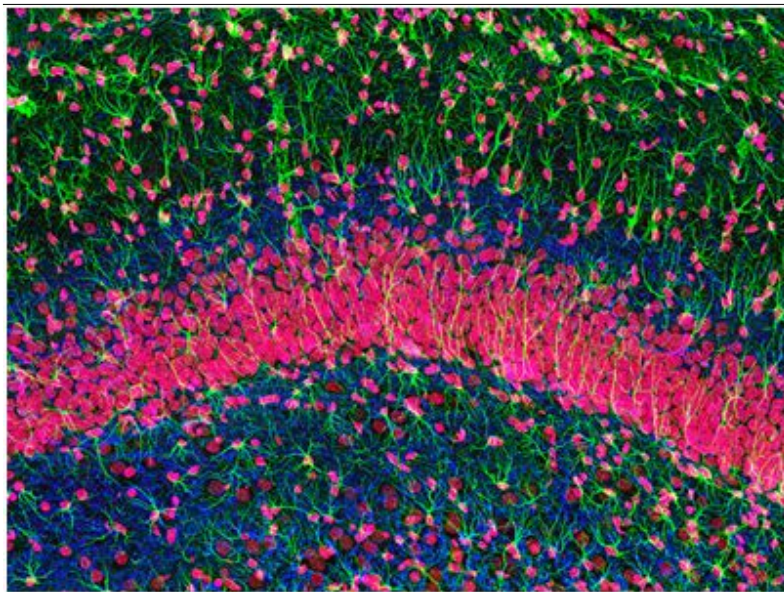
在正常情况下，大部分放射状胶质细胞(RG)都处于静息状态，既不会增殖也不会分化。然而，当研究者们给斑马鱼的大脑进行针刺时，免疫荧光检测结果则表明RG发生分化现象，而且在第三天达到了高峰。到第七天时，受损的斑马鱼大脑与健康斑马鱼大脑之间不再存在明显差异。进一步的免疫组化实验结果表明RG能够分化产生新生神经元，修复大脑视顶盖的损伤。通过分子

机制方面的研究，我们发现Wnt信号对于调节RG的分化与新生神经元的再生十分关键。

7.Nature：重磅!人大脑海马体到成年时不再产生神经元 doi：10.1038/nature25975

在过去的20年中，成年人每天能够产生数百个新的神经元的证据让人们燃起了增加神经元产生可能具有治疗作用的希望。科学家们猜测促进神经发生可能会阻止或治疗抑郁症、阿尔茨海默病和其他脑部疾病。但是，在一项新的研究中，来自中国复旦大学、美国加州大学旧金山分校和西班牙瓦伦西亚大学的研究人员发现在早期发育后，神经元的产生急剧下降，到成年时嘎然而止，从而浇灭这样的希望。

相关研究结果于2018年3月7日在线发表在Nature期刊上，论文标题为Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults。



海马体中的神经元，图片来自Thomas Deerinck, NCMIR/SPL

加拿大多伦多病童医院神经科学家Paul

Frankland说，对成年人和猴子大脑中的新产生的神经元进行彻底搜查(exhaustive search)获得的这些结果会让很多人失望。作为另一位观察人士的哥伦比亚大学神经科学家Ren é Hen补充道，这让人们对神经发生水平太低而不存在功能上的重要性感到担忧。不过，他和其他人认为这项研究为错误留下了很多空间。Hen说，大脑组织的处理方式、这些已故患者的精神病史或者他们是否遭受脑部炎症都可能解释着为何这些研究人员不能证实早前的鼓舞人心的研究发现。

8.Cell Stem Cell：大脑干细胞仅具有有限的全能性，创造全新的脑细胞仍任重道远

doi:10.1016/j.stem.2018.01.003

过去人们都以为个体的脑细胞数量从出生开始就已经被确定了，直到USCF的Arturo Alvarez-Buylla博士等人证明鸟内以及小鼠的脑细胞中存在一定数量的干细胞，这部分细胞在个体一生的过程中会不断地产生新的神经元。此后，研究者们一直不断地探究如何能够通过刺激干细胞增殖能力提高大脑的功能。许多研究者们都认为，体内大部分干细胞都能够无限地产生新的细胞，但最近

由来自Alvarez-Buylla实验室做出的研究结果表明事实并非如此。通过标记活体小鼠大脑中的干细胞，从而追踪其子代的命运，研究者们发现这些细胞并不是以"自我更新"的方式复制的。

事实上，大部分干细胞分裂后都会转化为神经元，进而干细胞的数量会逐渐降低。这一发现表明神经干细胞仅仅具有部分的更新能力，这一能力能够保证小鼠一生中拥有足够数量的神经元。但这对于寿命远远长于小鼠的人类来说是否有价值就不得而知了。为了进一步观察这些细胞分裂的情况，作者们设计了一种技术能够记录这些细胞在实验室培养条件下的分裂事件，但同时能够保证其与周围组织连接的完整性。拍摄的影片数据证实了作者们此前利用标记技术得出的结果。"我们通过成像的技术已经能够观察到这些细胞的复杂形态特征，但影像资料进一步表明其与周围环境的相互作用。它们能够从与外界的交流中得到分裂的信号，从而产生足够的神经元"。

9.Cell Stem Cell Nat Neurosci：突破!科学家成功解析成年大脑回路调节新生神经元产生的分子机制
doi:10.1016/j.stem.2017.10.003; doi:10.1038/nn.3572

在我们出生之前，发育中的大脑就已经产生了数量惊人的神经元细胞，这些细胞能够迁移到大脑的特殊部位发挥关键作用，与普遍的看法恰恰相反，新生神经元的起源并不会在出生或儿童期终止;在大脑一系列选择性区域中，神经元的产生会一直持续到成年期，其甚至对于机体特定形式的学习和记忆能力及情绪调节至关重要，目前研究人员并不清楚神经发生被开启或关闭的机制，如今来自美国北卡罗来纳大学医学院的研究人员取得了重大发现。刊登在Cell Stem Cell杂志的封面文章中，研究人员鉴别出了一种控制神经发生的大脑回路，其能够从靠近大脑前部的区域运行到海马体位置，海马体是机体学习和记忆相关的重要结构，同时其也是成年人类大脑中神经发生的主要位点，研究者所鉴别的这种回路能够调节神经元产生的过程。

研究者Song表示，这种回路能控制海马体中干细胞的活性，相关研究发现或能帮助我们理解并且治疗多种大脑障碍患者，比如精神分裂症和阿尔兹海默病等。神经干细胞就好像其它组织和器官中的干细胞一样，如果在需要时其就会产生形成新生细胞，而成年人大脑中大部分的神经元细胞都会紧密连接形成复杂且不会被替代的回路。而这其中的例外就是海马体中的齿状回区域(DG)，齿状回中的神经发生常常是贯穿整个成年过程，同时其会支持海马体储藏并且检索记忆的关键功能，实际上，研究人员推测，抗抑郁药物及体育锻炼所产生的情绪改善效应部分来自于齿状回区域神经发生所带来的效果。发表在Nature Neuroscience上的研究报告中，研究人员发现，名为PV中间神经元的特殊局部海马体神经元能够为齿状回新生区域提供信号，而这对于健康的大脑神经发生过程非常重要。这项研究中，研究人员发现，海马体的PV中间神经元信号会被来自内侧隔核(medial septum MS)的GABA神经回路所调节。Song认为，内侧隔核的GABA回路能够通过海马体中的局部PV中间神经元来发挥作用，从而指导干细胞转变成为活性形式或保持沉默。

当神经干细胞激活时，其就会开启细胞分裂的过程，最终产生新的神经元来连接已有的大脑回路，在健康的海马体中，神经发生的过程仅仅是维持在低水平上，而固有的干细胞依然会大部分处于沉默状态，干细胞的数量会一直维持下去。研究者发现，在小鼠机体中，内侧隔核-海马体回路会互相协作来保持DG干细胞处于正常的低活性水平，其会扮演DG干细胞激活的制动器的角色，从而帮助维持健康的DG干细胞数量。

10.Rejuv Res：干细胞疗法会成为神经退行性疾病的最佳希望吗? doi:10.1089/rej.2017.1946

由于大脑的自身修复或再生能力有限，干细胞或将成为针对受伤、衰老或疾病造成的大脑组织损伤或退化的最好治疗方法。虽然干细胞疗法在前临床测试中表现出了希望，但在动物试验中的得到的结果在人类患者中并不一定有效，并且人类临床研究会受到规模和数量的限制。最近在Mar

y Ann Liebert, Inc.出版社出版的同行评议期刊Rejuvenation

Research上发表的一项研究关注了干细胞和新兴治疗药物在神经退行性疾病中的潜在价值。



意大利巴勒莫大学的Martina Nasello, Giuseppe Schirò, Floriana Crapanzano和Carmela Rita Balistrieri回顾了已发表的文献和一些近期的数据。近期的数据评估了干细胞和其它有潜力的治疗物质在神经退行性疾病的预防和治疗中的效果。他们把结果发布在标题为"Stem Cells and Other Emerging Agents as Innovative Drugs in Neurodegenerative Diseases: Benefits and Limitations."的文章上。研究者们讨论了使用不同类型干细胞作为治疗手段的潜在优势和障碍, 包括胚胎干细胞(ESC)、间充质干细胞(MSC)诱导多能干细胞(iPSC)和神经干细胞(NSC)。

他们也提供了证据来支持对二甲双胍和褪黑激素混合物和白藜芦醇、姜黄素和乙酰左旋肉碱等天然抗氧化剂的更深入研究。"特别是在晚期, 老年慢性神经退行性疾病患者的主要特征是神经元的流失, 而身体无法替换它们;我们需要干细胞疗法来完成那样的替换, "美国加州SENS研究基金委主编Aubrey D.N.J. de

Grey说。干细胞在疾病的早期也能分泌复壮因子来恢复受压细胞的健康。

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](https://www.iikx.com)转发