科学家发现小鼠胰岛成体干细胞身份并建立胰岛类器官长期扩增培养体系

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/8770.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！

科学家发现小鼠胰岛成
体干细胞身份并建立胰岛类器官长期扩增培养
体系

。北京时间3月19日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）曾艺研究组的文章“ *Long-term expansion of pancreatic islet organoids from resident Procr+ progenitors* ”在国际学术期刊《细胞》（*Cell*）上发表。该研究发现并鉴定了小鼠胰岛中的干细胞类群，基于这些干细胞，建立了小鼠胰岛类器官体外长期扩增的培养体系。

糖尿病是由遗传因素和环境因素长期共同作用导致的一种慢性、全身性代谢疾病。全球有4.3亿的糖尿病患者，其中1/4在中国。胰岛β细胞功能失常导致的胰岛素分泌不足是1型糖尿病和2型糖尿病的共同特征之一，许多患者需要终生使用胰岛素进行治疗。近年来，胰岛移植作为新兴的糖尿病治疗方法取得了一定的成功。但供体胰岛的严重不足极大限制了这种方法的普及。如何打破供体的局限，获得可用于移植的功能性胰岛β细胞，一直是糖尿病治疗领域的巨大挑战。

如何源源不断地获得可用于移植的胰岛β细胞？一种思路是通过胚胎干细胞(ES/iPS)定向诱导分化来获取功能性胰岛细胞，这类研究在国际上已经取得了卓越的进展。然而这种通过基因重编程方法获得的细胞伴随着一定的成瘤隐患。另一种思路是以器官（组织）的成体干细胞为来源，在体外制备功能性类器官。器官特有的成体干细胞可以遵循“ 天然 ”的分化路径，在体外合适的培养条件下通过增殖（自我更新）和分化，形成该器官的功能细胞。这类基于成体干细胞获得的类器官，其安全性、操作简单性已在肠道等多个系统中得到验证。但是，胰岛中是否存在成体干细胞一直饱受争议。因此，发现并鉴定胰岛干细胞是培养功能性胰岛类器官的先决条件，也是长期难题。

曾艺研究组致力于成体干细胞的研究，包括发现干细胞身份属性、研究干细胞信号调控及其与疾病的关系。已经在乳腺上皮(*Nature,* 2015、*Cell Res.,* 2019)、卵巢上皮(*Nature Comm.,* 2019)及血管内皮(*Cell Res.,* 2016)等多个组织中发现了具有干细胞特性的新细胞类群，并解析了这些干细胞在器官发育及癌症发生中的重要作用。

为了寻找胰岛中的成体干细胞，曾艺研究组的研究人员通过对成年小鼠胰岛进行高通量的单细胞转录组测序，发现了一群新的细胞类群，其具有上皮-
间质转化的特性，并特异表达一种标签，蛋白C受体

(Procr)。
为了在体内观察这
群细胞的分布及特性，研究人员构建了Procr报告基因小鼠(*Procr-mGFP-2A-LacZ*), 进一步确认了这群Procr+细胞不表达胰岛分化细胞的分子标记，与其它已知的胰岛分化细胞截然不同，可能处于未分化的状态。通过体内谱系示踪实验(*Procr-CreERT2;Rosa26-confetti*)，发现Procr+细胞在体内正常生理状态下分化形成胰岛的全部细胞类型(Alpha, Beta, Delta, PP cells)。这些体内实验证明了这群Procr+细胞是胰岛中的成体干细胞。

研究人员进一步把体内的发现转化成为体外的应用，建立了一种Procr+胰岛干细胞与血管细胞共培养的3D培养体系，成功获得有功能的胰岛类器官。这种在体外重构的类器官包含胰岛所有的细胞类型，在功能、形态、超微结构及转录组都与真正的小鼠胰岛表现出很大的相似性，能够迅速地响应糖刺激、分泌胰岛素。这种胰岛类器官能够在体外培养传代20代以上，每次传代保持3～7倍的细胞数目增长。当把这些长期培养的类器官移植到糖尿病小鼠模型体内（肾包膜），它们能够恢复小鼠的血糖水平，挽救糖尿病表型。这部分体外培养的工作展示了Procr+细胞的应用潜力，也进一步印证了Procr+细胞的干细胞性质。

该研究工作首次鉴定了小鼠胰岛中的成体干细胞的身份，回答了长期以来成体胰岛是否存在干细胞这一争议性问题，是干细胞基础研究的重大突破。这项工作建立的小鼠胰岛类器官的培养体系，能够作为体外的模型，研究生理及病理（遗传操纵、药物影响）条件下胰岛细胞的增殖、分化及其与微环境的相互作用。尤其重要的是，它为未来糖尿病的治疗，为在体外获得大量有功能的胰岛β细胞，开拓了新的途径、提供了理论和技术支持。

该研究工作由分子细胞卓越中心曾艺研究组与荷兰Hubrecht研究所教授Hans Clevers研究组合作完成。分子细胞卓越中心博士王代松为该研究论文的第一作者。该论文的其他作者还包括曾艺研究组博士王经强、博士研究生白蓝月、实验技术员潘虹和中科院上海营养与健康研究所生物医学大数据中心博士冯华。同时，该研究得到北京大学教授汤富酬，博士李莉、李琳；北京大学教授徐成冉、博士于欣欣；中科院神经科学研究所教授刘志勇、博士李超在单细胞测序分析方面的大力支持。该工作的数据收集还得到分子细胞卓越中心细胞分析技术平台葛灵、何钧、王艳、涂溢晖以及营养与健康所生物医学大数据中心博士信长朋的大力支持。该项成果得到中科院、推荐阅读：国科金
，国家自然科学基金委、科技部、上海市科委及分子细胞卓越中心主任基金等的经费支持。

第一部分工作发现并鉴定了小鼠胰岛的Procr+成体干细胞（左）；第二部分工作建立胰岛类器官培养和长期扩增的体系（右）。第一部分的发现是第二部分的基础，第二部分在体外展示了Procr+细胞的应用潜力，也进一步印证了Procr+细胞的干细胞性质。
研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所

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转发