

脑髓

——成脑中多能性神经干细胞存在的区域

陈燕

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 近来大量研究表明成年哺乳动物的脑中存在着具有增殖和分化潜能的多能性神经干细胞。含有这些神经干细胞的脑组织, 由于它与造血的骨髓有许多共性, 而称之为“脑髓”。研究成体脑中神经细胞的新生是神经科学中十分重要的领域。深入的研究将会促进利用成体脑中增殖神经元的迁移以及胚胎干细胞的移植来治疗神经退行性疾病。

关键词 神经干细胞, 神经细胞生成, 神经退行性疾病

科学分类号 Q954.52

过去相当长时间里人们认为, 哺乳动物和人的脑一经发育成熟, 神经细胞就不再进行增殖和分化, 只有细胞的逐步退化和死亡。然而, 近来大量研究表明, 成体脑中确实存在着一类细胞它能增殖、分化且产生能增殖细胞的自身, 称之为神经干细胞。在成脑的脑室和脑室下区 (ventricular and subventricular zones, VZ and SVZ) 及脑室周边的室管膜下区 (subependymal zone) 都发现和分离出在离体培养时能扩增产生神经球的神经远祖细胞。离体培养解离的神经球的细胞, 它们是非均一的, 有神经元、星状细胞、少突胶质细胞及神经远祖细胞自身^[1, 2]。继续培养其中的神经远祖细胞, 还能再生成含有各种神经细胞及其自身的神经球。神经远祖细胞可以增殖和分化出各种神经细胞并维持自身的传代, 这与骨髓中终身都能制造出各种血细胞的造血干细胞十分相似, 因而称这类多能性且不对称增殖的细胞为神经干细胞。含有这些神经干细胞的脑组织称之为“脑髓”。脑髓中除含有神经干细胞外, 还有由干细胞分化出来较为定向的有增殖和分化能力的神经祖细胞^[3]。现已从成脑的若干区域中分离出神经干/祖细胞。

我们知道在胚胎脑发育过程中存在着有增殖和分化能力的胚胎远祖细胞即神经干细胞, 通过脑室纤毛状室管膜细胞的增殖、分化和迁移, 使脑发育成熟。该过程的分子机制正在研究中。实验表明, 成体脑中周边脑室的室管膜下区包括室管膜的细胞中, 存在着有增殖能力的胚胎神经远祖细胞的后代。用免疫荧光标记这些细胞, 在活体中可清晰地看到增殖的细胞从脑室迁移到嗅球的轨迹^[4]。有实验说明这种多能性细胞是周边脑室的室管膜细

胞^[4], 但亦有实验说明它们是室管膜下的 B 型星状细胞^[5]。这些多能性的干细胞/祖细胞离体培养可传 40 代仍保持干细胞的特征。这些细胞在成体脑中的微环境与它们在胚胎中的微环境有相似性但也有明显不同。因而深入研究脑发育过程中干细胞增殖、分化和迁移的分子机制以及与成体脑中分子机制的不同, 认清神经干细胞在成体脑中增殖、分化和迁移的条件和特点, 将有可能诱导成体脑中神经干/祖细胞的增殖、分化和迁移来替代退化和死亡的神经细胞。亦有可能利用从流产胎儿分离出的神经干/祖细胞及胚胎干细胞的移植来替代退化和死亡的神经细胞。才有可能从根本上对神经退行性疾病进行治疗。

造血系统骨髓和造神经系统脑髓都是由干细胞/祖细胞、基质细胞 (stromal cell) 以及胞外基质 (extracellular matrix) 组成。骨髓中的基质细胞及胞外基质是分隔外周血液和干/祖细胞的界面, 也是含各类因子十分丰富的干/祖细胞的滋养环境及决定干/祖细胞分化命运和迁移终点的微环境。应用新的半固体离体培养方法, 培养基中加入骨髓的基质细胞及其他细胞构成滋养层, 模拟体内微环境, 可使培养的骨髓干细胞及胚胎干细胞长期存活及分化^[6, 7]。深入地说明了胞外基质在促进骨髓干细胞与基质细胞及其他细胞的相互作用, 协调各种细胞因子及蛋白质因子对干细胞的影响起了不可替代的作用。胞外基质的各组分通过调节粘着性和迁移能力, 通过调节结合在胞外基质上的各种生长因子和细胞因子的作用来影响干细胞的增殖和分化。

脑髓和骨髓具有相似的胞外基质分子。胞外基质由各种糖蛋白、粘蛋白及干/祖细胞产生的粘素 (tenascin) 组成。离体检测脑髓胞外基质功能的结果表明它们影响神经干/祖细胞的分化。胞外基质高表达会抑制胚胎多巴胺神经元突出的生长^[8]。在脑室周边室管膜下区 (SEZ) 的神经干细胞向嗅球迁移的途径上, 胞外基质分子高表达, 抑制迁移中未成熟的神经元突起生成, 待迁移到嗅球后才开始分化^[4]。借鉴骨髓干细胞离体培养的新方法, 能够更深入研究多能性神经干/祖细胞甚至胚胎干细胞与基质细胞及胞外基质三者间的相互作用, 研究神经干/祖细胞的发育与微环境的关系, 弄清不同分化程度的神经细胞的特征性标志。将为应用神经干细胞的移植治疗神经退行性疾病打下良好的基础。

近来研究者发现骨髓、脑髓以及胚胎中的干/祖细胞密切相关, 在某种程度上有共性。神经干/祖细胞在骨髓的微环境中可增殖分化为各种血细胞, 而造血干细胞在脑的微环境中可增殖分化为各种神经细胞。在辐射破坏了造血功能的成鼠中进行骨髓移植可修复造血功能。如果换成移植脑髓细胞, 仅需要稍长的时间亦能产生新的血细胞^[9]。反之, 将造血干细胞甚至胚胎干细胞定位注射到脑中, 通过示踪亦可发现新的神经细胞的产生。虽然从流产胎儿分离出的神经干/祖细胞用于患者中枢神经系统的移植治疗是有效的, 但有限来源的流产胎儿相对于治疗疾病所需的大量神经干细胞是难以解决的矛盾。因而, 详细研究脑髓和骨髓的微环境对干/祖细胞增殖和分化的影响是十分重要的。它可使人们能更主动地利用这些多能性干/祖细胞和胚胎干细胞对退化和损伤的中枢神经系统进行修复, 而不致因胚胎干细胞的移植产生畸胎瘤。现虽已发现了一些蛋白质因子对神经细胞的迁移有诱向作用, 也发现了一些神经营养因子和细胞因子能调节干/祖细胞的增殖和分化, 然而基质中存在着许多基质细胞及大量的各式因子, 要进一步弄清它们的作用, 且分清那些细胞和因子起主要作用, 还要弄清干细胞有多大的分化和增殖能力, 才能为干细胞的应用奠定坚实的基础。我们都知道骨髓移植在医疗上的重要作用。辐射及化学药物损伤了造血系统的患者和血癌病人经骨髓移植均可能修复造血功能。应用胚胎干细胞、骨髓干细胞、甚至胚胎干细胞 (1998 年已分离得到人的胚胎干细胞^[7]) 的移植, 对脑损伤、帕金森氏病、老年性痴呆等疑难

病症进行治疗, 将有一个十分诱人的前景。人们都期盼着这一天的到来。

参 考 文 献

- 1 Luskin M B. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron*, 1993, **11** (1): 173~189
- 2 Davis A A, Temple S. A self-renewing multipotential stem cell in embryonic rat cerebral cortex. *Nature*, 1994, **372** (6503): 263~266
- 3 Goldman S A, Luskin M B. Strategies utilized by migration neurons of postnatal vertebrate forebrain. *Trends in Neurosci*, 1998, **21** (3): 107~114
- 4 Thomas L B, Gates M A, Steindler D A. Young neurons from the adult subependymal zone proliferate and migrate along an astrocyte, extracellular matrix-rich pathway. *Glial*, 1996, **17** (1): 1~14
- 5 Doetsch F, Caille I, Lim D A, *et al.* Subventricular zone astrocytes are neural stem cell in the adult mammalian brain. *Cell*, 1999, **97** (6): 703~716
- 6 Metcalf D. Lineage commitment in the progeny of murine hematopoietic progenitor influence of thrombopoietin and interleukin 5. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (11): 6408~6412
- 7 Thomson J A, Itskovitz-Eldor J, Shapiro S S, *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998, **282** (5391): 1145~1147
- 8 Gates M A, Fillmore H, Steindler D A. Chondroitin sulfate proteoglycan and tenascin in the wounded adult mouse neostriatum *in vitro*: dopamine neuron attachment and process outgrowth. *J Neurosci*, 1996, **16** (19): 8005~8018
- 9 Bjornson C R, Rietze R L, Reynolds B A, *et al.* Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult stem cell *in vivo*. *Science*, 1999, **283** (5401): 534~537

Brain Marrow: a Region of Survival Neuroipoietic Stem Cells in Adult Brain. CHEN Yan (*Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*).

Abstract Recently lot of research indicated that pluripotent neural stem cells with self-renewal and multilineage potential are present in the adult mammalian forebrain. The forebrain tissue containing persistent neural stem cells is referred to as "brain marrow", since it has much in common with hematopoietic bone marrow. Neuroipoiesis are very important field in neuroscience. A thorough investigation of neuroipoiesis in the brain marrow should facilitate utilizing of migrating neurons in the adult human forebrain and transplanting human ES cells to treat neurodegeneraton diseases.

Key words neural stem cell, neuroipoiesis, neurodegenerative diseases