

再生医学丛书

(五)

代谢系统器官

日本再生医療学会 监修

(日)后藤满一 (日)大桥一夫 编著

陶 凯 全亮亮 邵晓东 范连慧 杨 菁 主译

再生医学丛书

(五)

代谢系统器官

日本再生医療学会 监修

(日) 后藤满一 (日) 大桥一夫 编著

陶 凯 全亮亮 邵晓冬 范连慧 杨 菁 主译

辽宁科学技术出版社

· 沈阳 ·

TAISHAKEIZOUKI (SAISEIIRYO SOUSHO 5)

Copyright © 2012 by Mitsukazu Gotou, Kazuo Ohashi, JSRM Association
Chinese translation rights in simplified characters arranged with
ASAKURA PUBLISHING CO., LTD. through Japan UNI Agency, Inc.,
Tokyo

©2018, 简体中文版权归辽宁科学技术出版社所有。

本书由 ASAKURA PUBLISHING CO., LTD. 授权辽宁科学技术出版社在中国出版中文简体字版本。著作权合同登记号: 06-2014 年第 16 号。

版权所有 · 翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

代谢系统器官 / (日) 后藤满一, (日) 大桥一夫编著;
陶凯等主译. — 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2019.3

(再生医学丛书)

ISBN 978-7-5591-0844-9

I. ①代… II. ①后… ②大… ③陶… III. ①人体器
官—代谢—人体生理学 IV. ④R333.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 157243 号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路25号 邮编: 110003)

印刷者: 辽宁新华印务有限公司

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 170mm × 240mm

印 张: 11.5

插 页: 2

字 数: 250千字

出版时间: 2019年3月第1版

印刷时间: 2019年3月第1次印刷

责任编辑: 寿亚荷

封面设计: 刘冰宇

版式设计: 袁 舒

责任校对: 徐 跃

书 号: ISBN 978-7-5591-0844-9

定 价: 50.00元

邮购热线: 024-23284502

编辑电话: 024-23284370

邮 箱: syh324115@126.com

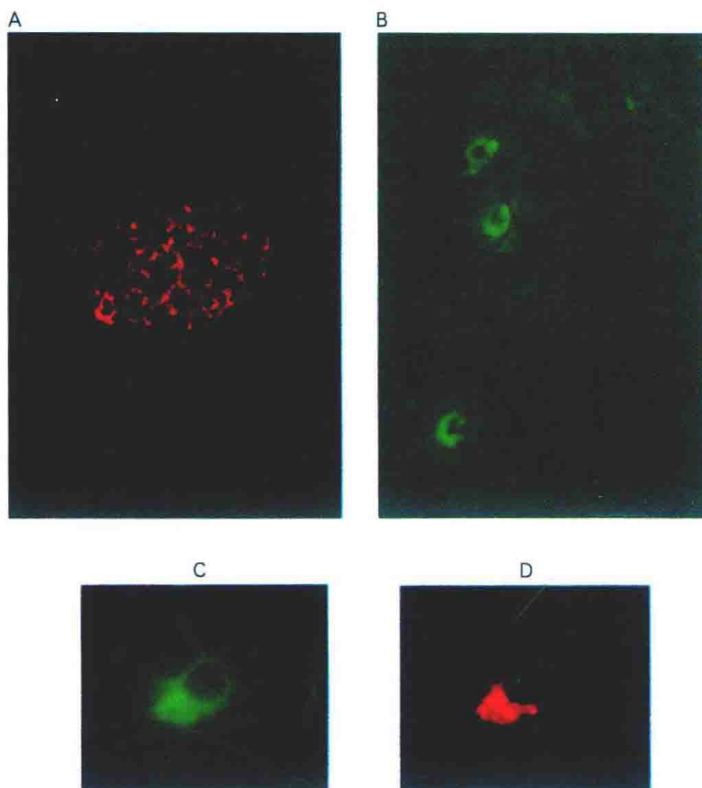
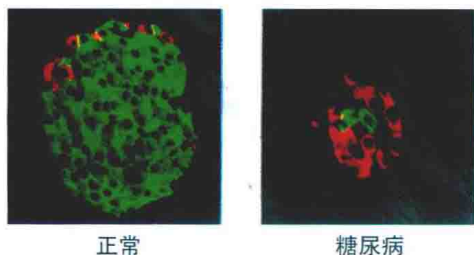


插图 1 移植 22 个月后自体胰腺活检的免疫组织学染色 (图 1.4)

A: 胰岛内只有胰高血糖素和生长抑素阳性细胞, 无胰岛素阳性细胞。B: 绿色荧光标记的胰岛素阳性细胞散在分布于胰岛之外。C: 胰岛素阳性细胞 (绿色)。D: 生长抑素阳性细胞 (红色)。胰岛素阳性细胞表现为生长抑素和胰高血糖素双重阳性。



正常

糖尿病

插图 2 小鼠的胰岛 (图 1.7)

绿色为 β 细胞, 红色显示 α 细胞。正常小鼠 (WT) 中 α 细胞位于胰岛边缘部, β 细胞占胰岛中心部细胞的 80%。糖尿病小鼠胰岛 β 细胞减少, α 细胞占据中心部位, 胰岛形态显著不均匀。

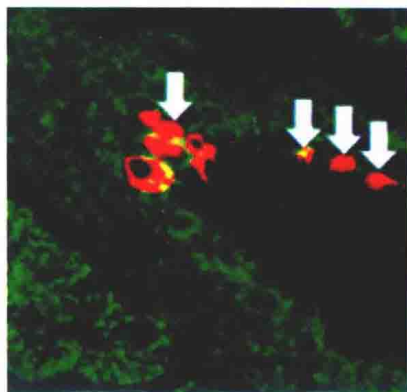


插图 3 新生小鼠的胰腺 (图 1.9)

箭头显示胰管上皮细胞处出现胰岛素阳性细胞的状态。

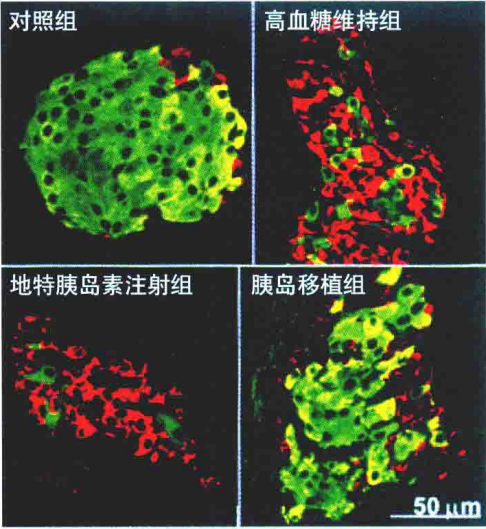


插图 4 胰岛的形态变化 (图 1.11)

绿色为 β 细胞, 红色为 α 细胞。高血糖维持组 (右上): 维持高血糖 8 周未见 β 细胞增加。地特胰岛素注射组 (左下): 未见 β 细胞增加, α 细胞比例增加, 胰岛处于坏死状态。胰岛移植组 (右下): β 细胞增加, 胰岛组织显著恢复, 外侧存在 α 细胞, 内侧存在 β 细胞, 呈现典型的胰岛形态。

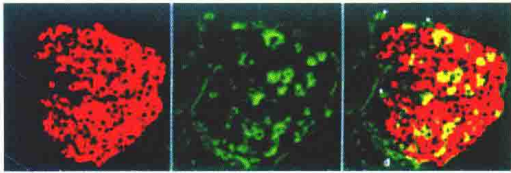


插图 5 左: β 细胞 (红色)。中央: β -gal 染色 (绿色) 标记的胰管上皮细胞来源的细胞。右: 左侧和中央处照片的重叠部分的黄色细胞为胰管上皮细胞来源的 β 细胞 (图 1.12)

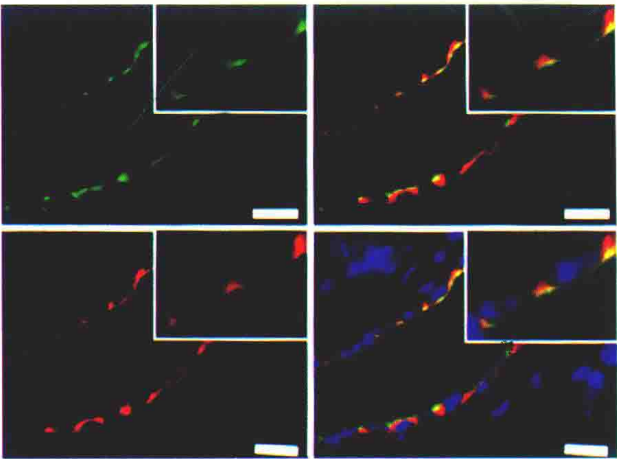


插图 6 胰管上皮 CD133 的表达 (图 2.5)

胰管上皮细胞中细胞角蛋白 7 (红色) 和 CD133 (绿色) 共表达。标尺单位: $20\mu\text{m}$ 。

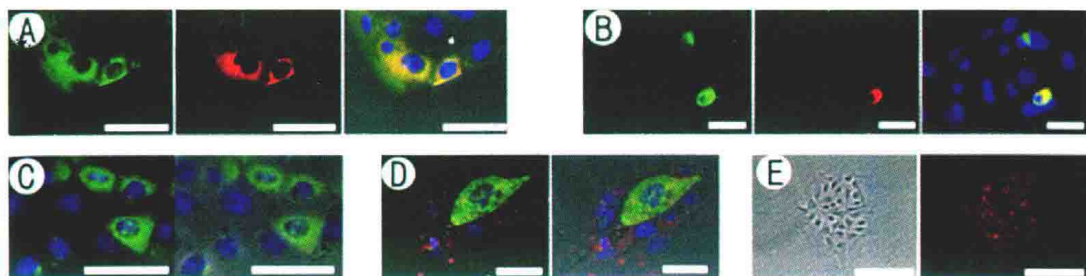


插图 7 克隆性集落中各种分化标志物的表达解析 (图 2.7)

A: 胰岛素 (绿色), C-蛋白 (红色), 细胞核 (蓝色)。B: 胰岛素 (绿色), 胰高血糖素 (红色), 细胞核 (蓝色)。C: 胰多蛋白 (绿色), 细胞核 (蓝色)。D: 胰多蛋白 (红色), DBA 卵磷脂 (绿色), 细胞核 (蓝色)。E: 细胞角蛋白 7 (红色)。标尺单位: A ~ D 为 $50\mu\text{m}$, E 为 $200\mu\text{m}$ 。

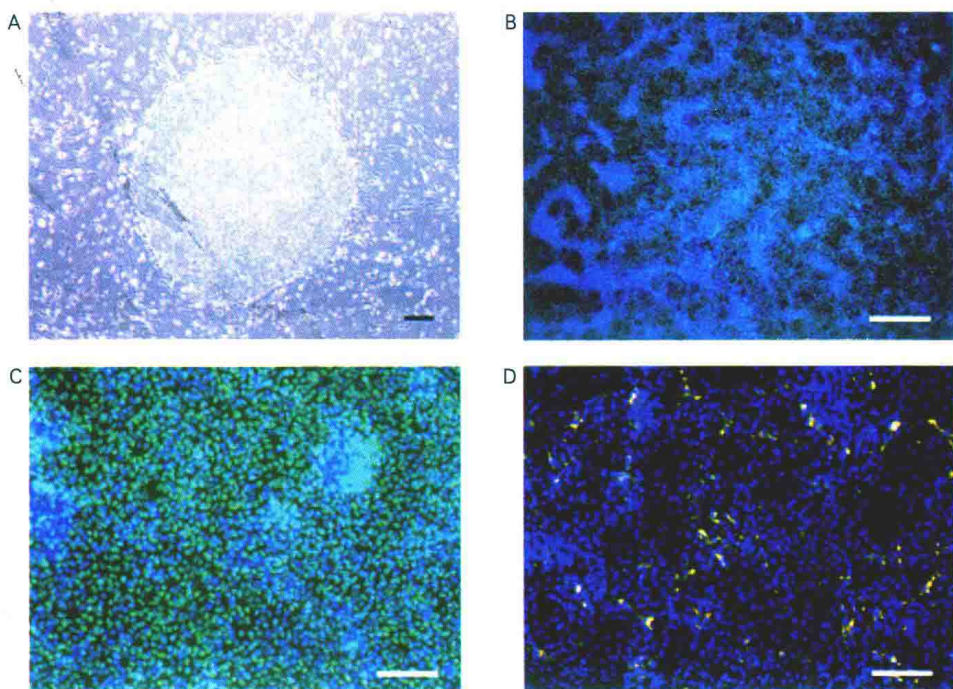


插图 8 人 iPS 细胞与分化诱导的内胚层以及胰系谱细胞 (图 2.10)

A: 人 iPS 细胞株 (201B7)。B: SOX17 (绿色) 阳性的胚胎内胚层。C: PDX1 (绿色) 阳性的胰前体细胞。D: C-蛋白 (绿色) 和胰岛素 (红色) 双阳性的胰岛素产生细胞。B ~ D 蓝色为细胞核。标尺单位: B 为 $400\mu\text{m}$, 其他为 $100\mu\text{m}$ 。

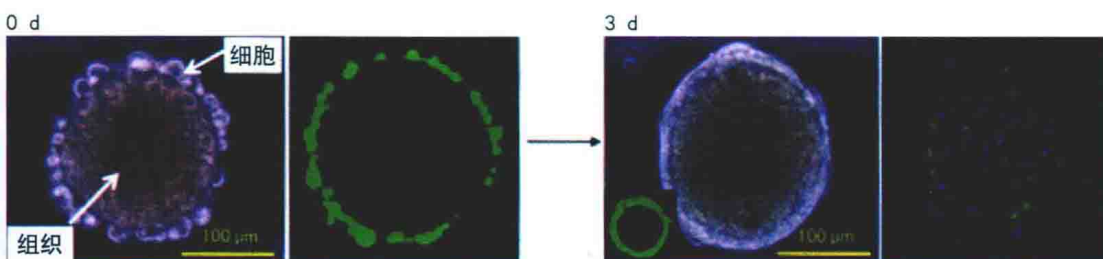


插图 9 活细胞介导的胰岛胶囊化方法 (图 3.15)

进行固定化后, 胰岛表面附着有细胞 (GFP 稳定表达的 HEK293 细胞)。培养 3d 后, 细胞黏附、伸展, 胰岛表面有细胞层形成, 可见胰岛素的免疫染色图像, 表明胰岛 (β 细胞) 存活且可合成胰岛素。

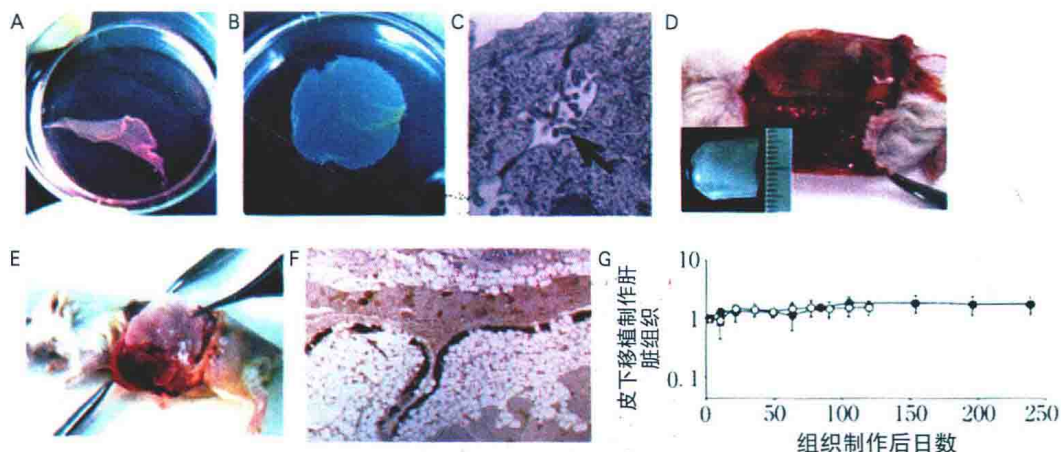


插图 10 利用肝细胞膜片的肝组织工程学 (图 6.7)

A、B: 在经过温度感应性高分子 (PIPAAm) 固定后的培养皿上进行肝细胞培养, 使其培养温度变化 20°C 后回收肝细胞膜片。C: 肝细胞膜片, 是细胞功能性附着在肝细胞之间形成毛细胆管 (箭头) 的组织体。D、E: 预先在皮下进行血管网诱导, 植入 bFGF 缓释装置 (D 的插入照片), 约 10d 后切开, 将肝细胞膜片移植到血管诱导部位。F: 移植的肝细胞膜片在皮下制成肝组织 (褐色为肝细胞标志物染色)。G: 皮下制作肝脏组织的功能稳定性曲线。○● 是不同的两次制作试验。

译者名单

主 审	刘晓燕				
主 译	陶 凯	全亮亮	邵晓冬	范连慧	
	杨 菁				
副主译	王 禾	王立新	常 鹏	刘 花	
	郭冰玉	回 蔷	王冬梅	夏晓婷	
	韩雪娇	潘 娣	王 静	唐 琪	
译 者	董 冰	王 双	杨美慧	李新宇	
	宋人丽	程 昱	房 贝	高婉莹	
	胡育红	王伟伟	张 桐	黄 斌	
	佟格霏	姜栋文	谢 晨	李海博	

原著前言

加拿大阿尔伯塔大学宣布 7 名接受胰岛移植的重症 1 型糖尿病患者均已成功停用胰岛素。对于该报告，美国移植学会的听众全体起立并鼓掌喝彩。这一好消息通过之后的 ePUB (NEJM2000, 埃德蒙顿试验报告) 向全世界发布，公众得以分享其成果。此成果表明，胰岛移植可能在不久的将来实现，对肝脏领域的肝细胞移植和干细胞分化诱导等各种再生医学领域的研究也起到了推动和促进作用。

尽管之后的多中心试验研究证实了移植胰岛有胰岛素分泌功能，但胰岛素停药率在移植 2 年后仅为 24% (NEJM2006)，远达不到预期效果。马温特塞伊纳医院的移植接受者 Bromberg 先生给刊载该结果的杂志社寄来了 “Is the glass half full?” 的评语。相比将糖尿病治疗比喻为 “高脚杯里只有一半的葡萄酒”，如果换成 “高脚杯已经斟满一半了”，将是一种意味深长，也是更为乐观的评价。

实际上，如前所述 24% 的比例与 20 世纪 90 年代的胰岛移植结果相比，已经是相当突出的成绩了。之后由于免疫抑制疗法等方面的完善，现在有报告显示已达到超过 50% 的停药率。通过研究者的不懈努力，效果会如同 “向高脚杯中不断加入葡萄酒”。

代谢系统领域的再生医学谋求为人类做贡献的具体内容有：①阻止病情的发展。②代偿丧失的功能。③研究组织和脏器的再生与生成。本书探讨了有关胰腺、肝脏、肾脏、泌尿器官的再生医学的基础研究和今后的发展方向，期望加深对必要的最新进展的理解。本书邀请了包括各脏器发生、病理生理、干细胞作用与分化以及细胞组织工程学、人工脏器治疗开发等许多领域的各位大家执笔撰写。

胰腺、肝脏、肾脏在生物体内发挥代谢、解毒的重要作用，虽然程度有所差别，但都是具有再生能力的复杂器官，具有纷繁复杂的生理功能。妨碍这些功能的疾病复杂多样，治疗上的研究探讨也因疾病而异。对因疾病而失去再生能力的脏器，其治疗的主要框架为“如何维持脏器的再生能力”以及“如何补充完善脏器的功能”。本书以探讨这两个问题为主，并期待进一步探讨疾病发病原因并开发出新的疗法。衷心期望本书可作为从事胰腺、肝脏、肾脏领域的再生医学的年轻学者的指南而使用，以期在各领域有所发展，在“各自的高脚杯内将酒斟满”。

后藤满一 大桥一夫

2012年9月

原著作者名单

编 著 者

- 后藤满一 福岛县立医科大学医学部
大桥一夫 东京女子医科大学先端生命医科学研究所

作 者

(按编写顺序)

- 黑田晓生 德岛大学糖尿病临床·研究开发中心
松久宗英 德岛大学糖尿病临床·研究开发中心
今井淳太 东北大学研究生医学院系研究科
片桐秀树 东北大学研究生医学院系研究科
稻田明理 九州大学研究生院医学研究院
谷口英树 横滨市立大学研究生院医学研究科
宫崎早月 大阪大学研究生院医学系研究科
宫崎纯一 大阪大学研究生院医学系研究科
长船健二 京都大学 iPS 细胞研究所
丰田太郎 京都大学 iPS 细胞研究所
金 达也 阿尔巴塔大学胰岛移植计划项目
伊势一哉 福岛县立医科大学医学部
大桥一夫 东京女子医科大学先端生命医科学研究所
后藤满一 福岛县立医科大学医学部

- 寺村裕治 京都大学再生医科学研究所
岩田博夫 京都大学再生医科学研究所
高濑比菜子 东京大学分子细胞生物医学研究所
伊藤 畅 东京大学分子细胞生物医学研究所
宫岛 笃 东京大学分子细胞生物医学研究所
河田则文 大阪市立大学研究生院医学研究科
伊势裕彦 东京工业大学研究生院生命理工学研究科
赤池敏宏 东京工业大学研究生院生命理工学研究科
市户义久 札幌医科大学医学部附属创新医学研究所
大荣秀和 前札幌医科大学医学部附属创新医学研究所
谷水直树 札幌医科大学医学部附属创新医学研究所
三高俊广 札幌医科大学医学部附属创新医学研究所
高山和雄 大阪大学研究生院药学研究科
川端健二 医药基础研究所干细胞调控项目
水口裕之 大阪大学研究生院药学研究科
寺井崇二 山口大学研究生院医学系研究科
坂井田 功 山口大学研究生院医学系研究科
井上和明 昭和大学藤秋医院消化内科
与芝真彰 船保东京高轮医院
井嶋博之 九州大学研究生院工学研究院
菱川庆一 东京大学研究生院医学系研究科
横尾 隆 东京慈惠会医科大学肾脏高血压内科
斋藤 明 横滨第一医院肾内科
山本德则 名古屋大学研究生院医学研究科
后藤百万 名古屋大学研究生院医学研究科

目 录

I 胰 脏

1 胰岛的破坏与再生	2
1.1 糖尿病相关的胰岛 β 细胞的破坏与再生机制	
..... (黑田晓生, 松久宗英)	2
1.1.1 生物体内胰岛数量的调节	3
1.1.2 1 型糖尿病的胰岛 β 细胞破坏	3
1.1.3 2 型糖尿病的胰岛 β 细胞破坏	4
1.1.4 1 型糖尿病与自身免疫	4
1.1.5 2 型糖尿病的再生机制	7
1.2 介导调节胰腺 β 细胞增殖的胰岛再生	
..... (今井淳太, 片桐秀树)	9
1.2.1 来自消化道的信号	10
1.2.2 来自骨的信号	10
1.2.3 妊娠状态下来自垂体与胎盘的信号	11
1.2.4 来自肝脏的信号	11
1.3 胰腺疾病与胰岛细胞增殖	14
..... (稻田明理)	14
1.3.1 β 细胞数量的增加与适应	14

1.3.2 维持 β 细胞数量的结构	15
1.3.3 细胞增殖与凋亡的平衡	16
1.3.4 β 细胞的新生与环境	16
1.3.5 胰管上皮细胞来源的 β 细胞新生	18
2 胰岛细胞的功能调控与分化诱导	22
2.1 基于胰腺干细胞调控的糖尿病再生治疗…（谷口英树）	22
2.1.1 胰腺的器官发生	22
2.1.2 胰腺干细胞的分离与鉴定	23
2.1.3 胰腺干细胞的存在部位	25
2.1.4 通过控制胰腺干细胞的再生医学	27
2.2 来自 ES 细胞的胰岛 β 细胞的分化诱导	
.....（宫崎早月，宫崎纯一）	30
2.3 多能干细胞来源的胰腺 β 细胞的分化诱导	
.....（长船健二，丰田太郎）	35
2.3.1 向胰岛 β 细胞的分化诱导	36
2.3.2 从多能干细胞分化诱导为胰岛素产生细胞	38
2.3.3 三维胰岛结构的制作	39
2.3.4 利用 1 型糖尿病患者来源的疾病特异性 iPS 细胞制作的 疾病模型	39
2.3.5 今后的课题与展望	40
3 应用胰岛细胞的再生医学	43
3.1 胰岛移植的现状和问题	43
3.1.1 历史背景	43
3.1.2 埃德蒙顿试验计划	44
专栏 1 胰岛移植的历史与现状	45

3.1.3 胰岛分离概要	46
3.1.4 胰岛移植的实践	48
3.1.5 新型免疫抑制疗法	49
3.1.6 门静脉内移植后早期胰岛损害的控制	49
专栏 2 胰岛单独提取需要的条件	50
3.2 制作胰岛组织开展糖尿病治疗工作 (伊势一哉, 大桥一夫, 后藤满一)	51
3.2.1 胰岛组织制作的意义	51
3.2.2 胰岛组织制作方法	53
3.2.3 糖尿病治疗	54
3.3 开发用于胰岛治疗的新型生物材料 (寺村裕治, 岩田博夫)	57
3.3.1 高分子细胞膜表面修饰法及其在胰岛移植中的应用	58
3.3.2 附着于胰岛表面抗凝活性的效果	62
3.3.3 活体细胞介导的胰岛胶囊化	64

II 肝 脏

4 肝脏的发生与再生	70
4.1 肝脏的发生、分化调控机制 (高濑比菜子, 伊藤 畅, 宫岛 笃)	70
4.1.1 肝脏的构成细胞与结构	71
4.1.2 肝发生的概要	72
4.1.3 肝母细胞	73
4.1.4 向肝细胞的分化	74
4.1.5 向胆管上皮细胞的分化	75

4.1.6 肝血窦内皮细胞	76
4.1.7 星形细胞	76
4.1.8 间皮细胞	77
4.2 妨碍肝脏再生的病理机制..... (河田则文)	79
4.2.1 肝纤维化的细胞生物学研究进展	80
4.2.2 肝纤维化的发生和发展机制	81
4.2.3 TGF- β 参与的肝再生	82
5 肝细胞的功能调节与诱导分化	85
5.1 以肝脏重建为目的的模型工程学: 根据细胞外环境的肝细胞功能 调节..... (伊势裕彦, 赤池敏宏)	85
5.2 各种肝病状态下的肝卵圆细胞和小型肝细胞的鉴别 (市户义久, 大荣秀和, 谷水直树, 三高俊广)	91
5.2.1 卵圆细胞	92
5.2.2 小型肝细胞	94
5.3 从多能干细胞向肝细胞分化诱导 (高山和雄, 川端健二, 水口裕之)	98
5.3.1 人 ES 细胞、iPS 细胞向肝细胞的分化诱导	100
5.3.2 MS 细胞向肝细胞的分化诱导	102
6 肝脏疾病的再生医学	105
6.1 利用骨髓来源细胞对肝硬化的再生治疗 (寺井崇二, 坂井田 功)	105
6.1.1 骨髓细胞移植为何对肝硬化有效?	105
6.1.2 自体骨髓移植疗法	106
6.1.3 ABMi 疗法的临床研究结果	107
6.1.4 应用其他骨髓细胞的治疗	108

6.1.5 今后的课题	108
6.2 肝细胞移植和肝组织工程学..... (大桥一夫)	110
6.2.1 肝细胞移植的现状	110
6.2.2 肝细胞移植的课题 (肝细胞成活和提高成活率的课题) ...	112
6.2.3 肝组织工程学的意义	114
6.2.4 肝组织工程学的现状	114
6.2.5 制作肝组织的再生增殖	117
6.3 采用血浆置换与免疫抑制剂的肝再生诱导 (井上和明, 与芝真彰)	120
6.3.1 重症肝炎治疗的概况和人工肝脏历史的演变	120
6.3.2 在人工肝脏辅助疗法中肝再生因子的影响	123
6.3.3 胆汁酸的清除	124
6.3.4 细胞因子的清除	124
6.3.5 免疫抑制剂的导入和肝再生	125
6.3.6 从肝再生角度观察细胞因子	125
6.4 人工肝脏的现状和展望..... (井嶋博之)	127
6.4.1 人工肝脏概念和试验的临床适用性	127
6.4.2 人工肝脏系统开发上的课题	129
6.4.3 人工肝脏临床应用方面的课题	129
6.4.4 未来展望: 组织工程学肝脏	130

III 肾 脏

7 肾脏的再生	136
7.1 肾脏再生的总体策略..... (菱川庆一)	136
7.1.1 药物作用下的肾脏再生	136