

诺贝尔大师带您畅游生命科学领域



发现之旅

——多潜能干细胞与生命科学革命

FAXIAN ZHI LV
DUOQIANNENG GANXIBAO YU SHENGMING KEXUE GEMING



主编 陈陆馗

 军事医学科学出版社

发现之旅

——多潜能干细胞与生命科学革命

陈陆馗◎著



 军事医学科学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

多潜能干细胞与生命科学革命 / 陈陆馗主编. -- 北京 : 军事医学科学出版社, 2012.9

ISBN 978-7-5163-0050-3

I. ①多… II. ①陈… III. ①干细胞—研究 IV. ①Q24

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第216121号

策划编辑: 盛 立 责任编辑: 刘浩生 责任印制: 丁爱军

出 版 人: 孙 宇

出 版: 军事医学科学出版社

地 址: 北京市海淀区太平路27号

邮 编: 100850

联系电话: 发行部: (010) 66931049

编辑部: (010) 66931127, 66931039, 66931038

传 真: (010) 63801284

网 址: <http://www.mmssp.cn>

印 装: 中煤涿州制图印刷厂北京分厂

发 行: 新华书店

开 本: 850mm×1168mm 1/32

印 张: 5.75

字 数: 115千字

版 次: 2013年6月第1版

印 次: 2013年6月第1次印刷

定 价: 18.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者, 本社发行部负责调换



序 言

2012年10月，诺贝尔生理学-医学奖授予日本科学家山中伸弥教授。授奖的理由旨在表彰其第一个提出并合成人类诱导性多潜能干细胞（induced pluripotent stem cell），简称为iPS细胞。

我们不禁要问，对于生命科学家来说，制备出所谓的iPS细胞，是否就能因此造福于人类呢？

我们还想知道，iPS细胞——这种多潜能性干细胞，是否将引发人类对生命为何物的本源的探索？生命的谜底又是什么？我们能否揭开这一谜团吗？

当代各个学科领域无一例外地引领着生命科学的研究。一方面，科学家们开始热衷于iPS细胞的研究，也许是好奇心使然；另一方面，由此诞生的商业机会也接踵而至。全世界的制药公司等为iPS细胞的研究投入了大量的人力、物力和资金。

对于不少难治性疾病来说，现代医学技术仍然束手无策。值得期待的是，由于iPS细胞的引入，可能就此打开医学革命的大门，目标之一直指难治性疾病。尽管科学家们对iPS细胞的开发仅仅五年，称之为“万能细胞”当之无愧。

2010年4月，全世界第一个专门研究iPS细胞的研究所——京都大学iPS细胞研究所（CiRA）成立了。该研究所秉持开放实验室的



设计，是联系日本与世界各地iPS细胞研究基地的平台。

iPS细胞究竟是什么细胞呢？iPS细胞由皮肤细胞等体细胞制备而来，原理是将特定的四个基因植入体细胞内，使之变成具有“受精卵”那样能够发育分化成各种不同细胞的“万能性”。简而言之，上述四个特定的基因能够将体细胞即发育成熟的细胞复原到最初的状态，如同“时间倒流”一般，实现了“细胞体内的时间倒流复性”，宛如梦境一般奇妙。众所周知，人类的躯体仅仅由一个受精卵反复分裂而形成，每一个体最终拥有60兆亿个细胞。受精卵分裂过程中，逐渐分化出不同的组织和器官，绝不可能再回复到受精卵那样的原始状态。然而现在，这一科学常识无疑将因iPS细胞的诞生所颠覆。

当然，关于iPS细胞的形成机制目前还有很多谜团。包括山中研究团队在内的全世界的科学家们正在进行iPS细胞的形成机制的研究。东北大学的研究团队曾发表假说认为，“iPS细胞只能由包括皮肤细胞在内的特定的细胞制备而成”。美国的研究团队则应用iPS细胞技术，通过人类的皮肤细胞直接制备成神经细胞。如此林林总总的研究不胜枚举，围绕iPS细胞展开的国际竞争正在分秒必争地进行着，研究成果不断地更新和应用。

通过iPS细胞的开发，我们敏感地意识到，人类的未来医学将走向一条康庄大道。针对人类遭受外来损伤的组织和器官来说，“再生医学”将是其诺亚方舟。可想而知，iPS细胞在再生医学领域的应用值得广泛期待。



由于iPS细胞将带来万众瞩目的“医疗革命”，利用iPS细胞揭示疾病的原因和研制新药等已开始进入实质性阶段。例如，长期以来困扰人类的难治性疾病、癌症、糖尿病等的原因的解释，新型治疗药物的开发等，都有赖于iPS细胞带来的“医疗革命”。

当然，明日世界也并非一帆风顺，而是喜忧参半。iPS细胞无疑打开了“潘多拉之盒”。伦理学方面的挑战包括：“由体细胞创造新的生命”、“同性生育”、“人类细胞与动物细胞的杂交生物的诞生”等。也就是说，iPS细胞将可能改变人类的未来。不仅在医学领域，而且在社会生活的方方面面发挥着巨大的影响力。因此在这个时代，不预先了解生命科学的前沿概念和成果，对未来社会和生活的巨变将茫然失措。

本书将对iPS细胞——这一多潜能干细胞作简史般的“解剖”，对这一神秘的生命科学领域进行深入浅出的阐述和导航。iPS细胞将引领未来怎样的演变？对于步入生命科学殿堂的科学家们，对未来可能出现的巨变或冲突都有哪些预想？倾听他们的声音，借此抛砖引玉，与读者们共享世纪性成果。



目 录

第一章 发现之旅 ——改变生命未来的全能干细胞

第一节 iPS细胞的诞生——日美争锋·····	2
第二节 iPS细胞技术影响未来的可能性·····	7
第三节 iPS细胞的研究历史·····	9
第四节 科研之路漫漫——挫折与腾飞·····	12
第五节 ES细胞研究·····	24
第六节 迈向iPS细胞之路·····	28
第七节 韩国的伪造事件·····	33
第八节 不再独领风骚·····	37
第九节 擦肩而过的诺贝尔奖·····	41

第二章 梦醒时分，插上再生医学的翅膀

第一节 小鼠的脊髓再生·····	47
第二节 直接重编程·····	52
第三节 再现疾病·····	54



第四节 iPS细胞库——资源共享	60
第五节 iPS细胞与药物诊断	62
第六节 身体“石化”之前的希望	65

第三章 iPS细胞开启潘多拉之盒

第一节 iPS细胞将开创全新的未来	68
第二节 ES细胞的伦理问题	69
第三节 利用iPS细胞的 达摩克利斯之剑	71
第四节 细胞的所有权	74
第五节 家庭和性别的含义改变了吗	80
第六节 人兽动物会诞生吗	87
第七节 iPS细胞构建了新的细胞社会	92

第四章 iPS细胞揭开生命之谜

第一节 iPS细胞的缺陷	98
第二节 iPS细胞是如何制作成功的	105
第三节 不可思议的扁形动物	111
第四节 前景广阔的未知世界	118

第五章 iPS细胞是生命的时间机器

第一节 经费不足，成果斐然	124
---------------	-----



第二节 iPS细胞的多潜能性真是太神奇了·····	125
第三节 iPS细胞的最大谜团·····	127
第四节 永生的细胞·····	128
第五节 “一张白纸好画画”·····	129
第六节 尚未发现的重要因子·····	131

第六章 iPS细胞带来的医学革命

第一节 再生医疗与新药研发·····	134
第二节 制作“疾病模型”·····	136
第三节 目标：难治性疾病·····	137
第四节 应用范围无限广阔·····	139
第五节 肿瘤细胞的性质改变了·····	141
第六节 目标直指完全不同的研究·····	143
第七节 尽早应用于临床·····	145

第七章 iPS细胞与生命的潜能

第一节 新的伦理问题·····	148
第二节 由一根毛发制备成精子·····	150
第三节 人兽嵌合体·····	152
第四节 制备人类脏器·····	154
第五节 社会相容性困难·····	157

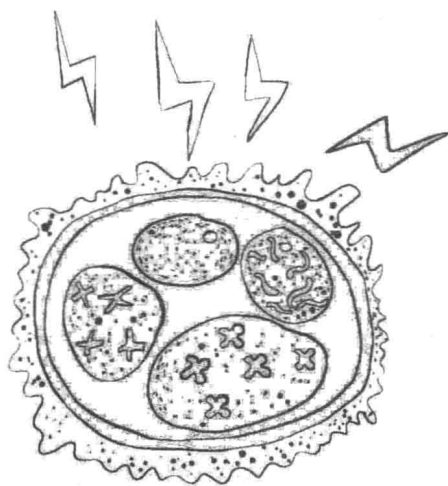


第六节 关于遗传信息·····	158
第七节 崭新的生命科学时代·····	160
第八节 人体所隐藏的修复能力·····	162
第九节 最终的再生医疗·····	164
第十节 生命的潜能·····	165

附录 iPS细胞相关的知识产权

第一章 发现之旅

——改变生命未来的全能干细胞





第一节 iPS细胞的诞生——日美争锋

山中伸弥正在美国的某研究室里，面前的电脑屏幕上闪现着越洋输入的视频文件，可见按照一定节律反复收缩的细胞团块。

不久前，山中曾焦躁地询问在京都大学进行细胞实验的高桥：“那些细胞怎么样了？”

很快，高桥传输了一份视频文件，就是山中看到的“反复收缩的细胞团块”。

山中注视着这些细胞，它们很缓慢地、按照一定的节律反复





地、不知疲倦地收缩着。

“没错的，就是它了！”山中教授过了半晌才吱声。

他非常自信，这些是心肌细胞！但在几个月前它们还都是皮肤细胞。山中在这一瞬间猛然意识到了将令全世界为之震惊的“划时代”的发现。在确信心肌细胞的同时，他有一种难以名状的窒息感，随后由于兴奋而感到心跳加速。

众所周知，基因是构成生命的基本元素，数月前，高桥在皮肤细胞内通过病毒载体，转染四种具有“特异”功能的基因：Oct3/4、Sox2、Klf4和c-Myc。奇妙的是，转染后皮肤细胞经过若干周的培养，演变成一种干细胞，类似于胚胎干细胞，随后对这种干细胞进行“诱导”，也就是定向培养，最终分化出目的细胞——心肌细胞。换句话说，皮肤细胞经过“某种干细胞”这个中介过程，转变成心肌细胞了。

这个特殊的干细胞就是诱导性多潜能干细胞（induced pluripotent stem cell），简称iPS细胞。

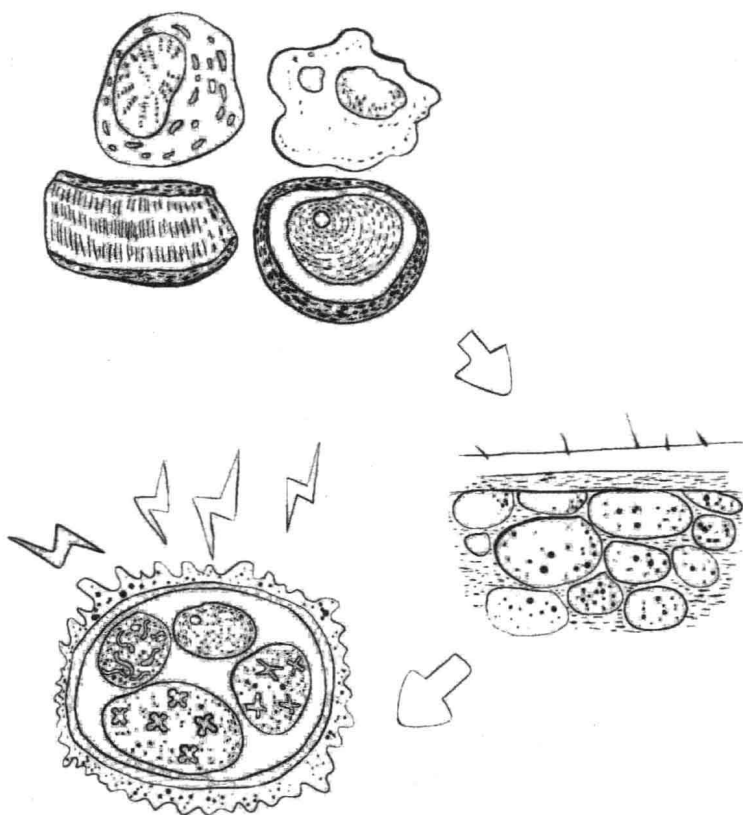
之所以采用这样的表述——iPS细胞，目的在于通俗易懂、便于记忆和传播。就像音乐播放器iPod、平板电脑iPad等一样，第一个字母小写为i，第二个字母大写为P，随后的S也很好记，得到了全世界的认可，逐渐“流行”起来了。

自2006年开始，山中教授的研究团队在小鼠身上制备iPS细胞获得了巨大的成功。

进入2007年，无独有偶，日本和美国科学家的两项独立研究分



别在线发表于*Cell*和*Science*杂志，宣告了iPS细胞领域日美争锋的开始。两项独立研究首次利用人体表皮细胞制造出了人类的iPS细胞，类似于人类的胚胎干细胞，引起了生命科学界的震动。



虽然领导完成该项研究的美国学者是著名的干细胞专家James Thomson博士，但令全中国惊喜的是，发表于*Science*的这篇文章的



第一作者是华人女博士俞君英。

1997年，俞君英自北京大学生物系毕业后，赴美国宾夕法尼亚大学攻读生物学博士学位，开始从事胚胎克隆领域的研究。2003年进入Thomson实验室工作，她利用胚胎干细胞分化出血液细胞，再将血液细胞逆向分化为干细胞，以此证明人体细胞通过基因改组可以转化为干细胞。从2005年开始，俞君英将精力全部扑在筛选改组皮肤细胞的特殊基因组合上。

“干细胞研究一直存在伦理争议。”她说，“之前提取干细胞都要破坏胚胎，若能从病人身上提取的细胞还原成为干细胞，就可能最终培育成人体组织或器官，从而成为器官移植手术的供体。这样一来就能避免人体胚胎克隆技术所引发的争议。”

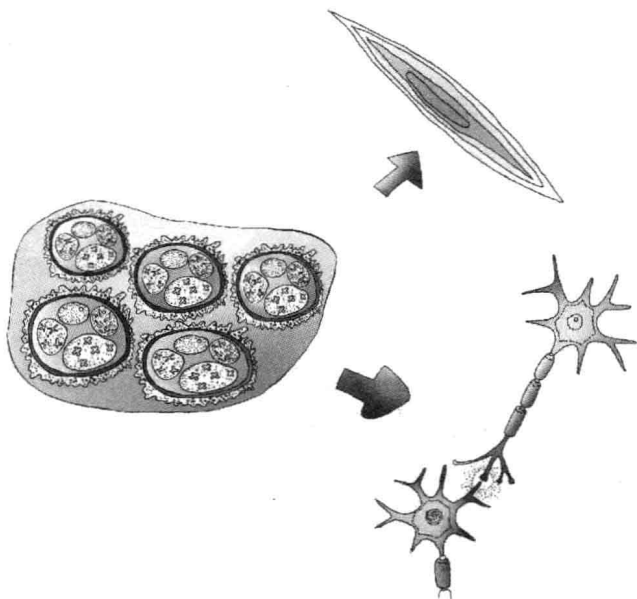
她在2006年已经知道日本同行正在做这一方面的研究。但就在两个研究小组暗暗较劲的时候，俞君英的小组出现了纰漏。“那时，我们实验室里一台干细胞培养机突然出现了问题。”她抱怨道。就此错失了同时发现iPS细胞的机会。“但是，这一成果仍然存在一些弊端，比如用于携带4种基因的逆转录病毒载体，会导致由iPS细胞发育成的组织中出现肿瘤。要确保获得的iPS细胞不会朝着癌变的方向发展，最好是不引入外来的DNA。”这一次，俞君英和她的同事们先做到了，文章再次发表在*Science*杂志上。作为这篇最新文章的第一作者和通讯作者，俞君英在James Thomson等人的帮助下利用非整合型附着体载体（episomal vectors）方法获得了人类iPS细胞，在去除附着体后，这些iPS细胞就成为了没有外来



DNA的iPS细胞，从而解决了可能癌变的问题。

如今，iPS细胞的研究已经成为细胞生物学的一个热门领域，iPS细胞技术已成为生命科学不可或缺的实验技术。

那么，它会影响我们的未来吗？





第二节 iPS细胞技术影响未来的可能性

在显微镜下，iPS细胞直径约10微米，只达到一般体细胞的一半，属于小型细胞。相对细胞浆而言，细胞核较大。iPS细胞分裂时将形成特征性的细胞群落形态。小鼠的iPS细胞群落像碗口那样张开崛起，而人类的iPS细胞群落像什锦那样呈板层状。

研究人员很容易从细胞群落的形态判断其是否为iPS细胞。由于该种细胞具有诱导分化为不同细胞的潜在能力，又称之为万能细胞。

人体大约含有200种不同类型的细胞，细胞数量共60兆亿个。这些细胞几乎都是体细胞，在不同的组织和器官中执行不同的功能。譬如，血液、皮肤、骨骼等已分化的不同组织的体细胞执行着相应的功能，以维持生命的存活。

但是，人体内仍然存在着少数未分化的细胞，我们称之为干细胞。这些细胞存在于身体的某些部位，又名组织干细胞。该类细胞具有对周围环境的状况作出反应的能力。

譬如，造血干细胞存在于骨髓中，具有分化成为血细胞的能力。同样，神经干细胞分化成为神经细胞，生殖干细胞分化成为生