

科学 专著：前沿研究

类器官及其应用

O R G A N O I D
A N D I T S A P P L I C A T I O N

陈晔光 惠利健 主编

 上海科学技术出版社
SHANGHAI SCIENTIFIC & TECHNICAL PUBLISHERS

图书在版编目(CIP)数据

类器官及其应用 / 陈晔光, 惠利健主编. -- 上海 :
上海科学技术出版社, 2023. 11
(科学专著. 前沿研究)
ISBN 978-7-5478-6372-5

I. ①类… II. ①陈… ②惠… III. ①细胞培养—应
用—人体器官—研究 IV. ①R322

中国国家版本馆CIP数据核字(2023)第201368号

封面照片(脑类器官): 上海科技大学蒋琳琳、向阳飞提供
封底照片(类胚胎): 昆明理工大学艾宗勇、李天晴提供

类器官及其应用

陈晔光 惠利健 主编

上海世纪出版(集团)有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海市闵行区号景路159弄A座9F-10F)

邮政编码 201101 www.sstp.cn

山东韵杰文化科技有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 30.5

字数 632千字

2023年11月第1版 2023年11月第1次印刷

ISBN 978-7-5478-6372-5/Q·82

定价: 298.00元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题, 请向印刷厂联系调换

内 容 提 要

近十年来,一种全新的三维体外研究模型——类器官迅速发展起来,成为细胞生物学和临床医学发展最快的前沿技术之一,已在肿瘤、发育和再生医学等多个基础研究领域中展现出独特的优势,并成为赋能新药研发最具潜力的研究工具之一。本书全面梳理了类器官的研究进展,涵盖了消化道组织、神经组织等多种类器官;系统介绍了各种类器官的基本结构与细胞组成、类器官的构建与鉴定以及类器官的应用。此外,本书还专门介绍了类胚胎与肿瘤类器官的研究进展,以及类器官与其他新兴生物技术(如生物芯片)的结合。展望未来,本书提出类器官的标准化,构建机制的鉴定,血管化、免疫化和神经化类器官构建等将是未来的重要技术突破方向。本书为读者构建了一个类器官研究与应用的知识体系,从而帮助读者快速了解类器官研究领域的现状和发展趋势。

本书编委会名单

主 编 陈晔光 惠利健

编委会 (按姓氏拼音排序)

边 杉 柴人杰 陈策实 陈 婷 陈晔光 程 新 高 栋 胡 苹
华国强 惠利健 李天晴 秦建华 饶 栓 席 莹 向阳飞 薛 天
杨黄恬 姚雪彪 张 兵 章 真

编撰者 (按姓氏拼音排序)

艾宗勇(昆明理工大学)
曹议元(上海科技大学)
付天龙(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)
侯 雷(河南省肿瘤医院)
江 芸(同济大学附属东方医院再生医学研究所)
蒋德伟(中国科学院昆明动物研究所)
金 悦(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)
李 春(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)
李铃睿(昆明医科大学)
李思奇(广州国家实验室)
李夏琳(中国科学技术大学)
刘海涛(中国科学院大连化学物理研究所)
刘 行(中国科学技术大学)

刘 晟(广州国家实验室)

刘 媛(清华大学生命科学学院)

罗倩梅(中国科学院昆明动物研究所)

吕 涛(复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心)

门碧莹(南方医科大学南方医院)

彭韵怡(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)

齐洁玉(东南大学附属中大医院)

邵先龙(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)

谭榕辉(广州国家实验室)

陶婷婷(中国科学院大连化学物理研究所)

王烁铭(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)

王亚清(中国科学技术大学苏州高等研究院)

伍炜杰(上海科技大学)

袁 凯(中南大学)

张冬卉(湖北大学生命科学学院)

张 龙(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所)

张 鹏(中国科学院上海营养与健康研究所)

张 鹏(西湖大学)

张莎莎(东南大学附属中大医院)

张盈欣(南方医科大学南方医院)

章 梅(中国科学技术大学)

章正涛(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)

赵联正(清华大学生命科学学院)

周泽豪(南方医科大学南方医院)

进入 21 世纪以来,中国的科学技术发展进入到一个重要的跃升期。我们科学技术自主创新的源头,正是来自科学向未知领域推进的新发现,来自科学前沿探索的新成果。学术著作是研究成果的总结,它的价值也在于其原创性。

著书立说,乃是科学研究工作不可缺少的一个组成部分。著书立说,既是丰富人类知识宝库的需要,也是探索未知领域、开拓人类知识新疆界的需要。特别是在科学各门类的那些基本问题上,一部优秀的学术专著常常成为本学科或相关学科取得突破性进展的基石。

一个国家,一个地区,学术著作出版的水平是这个国家、这个地区科学研究水平的重要标志。科学研究具有系统性和长远性,继承性和连续性等特点,科学发现的取得需要好奇心和想象力,也需要有长期的、系统的研究成果的积累。因此,学术著作的出版也需要有长远的安排和持续的积累,来不得半点的虚浮,更不能急功近利。

学术著作的出版,既是为了总结、积累,更是为了交流、传播。交流传播了,总结积累的效果和作用才能发挥出来。为了在中国传播科学而于 1915 年创办的《科学》杂志,在其自身发展的历程中,一直也在尽力促进中国学者的学术著作的出版。

几十年来,《科学》的编者和出版者,在不同的时期先后推出过好几套中国学者的科学专著。在 20 世纪三四十年代,出版有《科学丛书》;自 20 世纪 90 年代以来,又陆续推出《科学专著丛书》《科学前沿丛书》《科学前沿进展》等,形成了一个以刊物名字样**科学**为标识的学术专著系列。自 1995 年起,截至 2010 年“十一五”结束,在**科学**标识下,已出版了 25 部专著,其中有不少佳作,受到了科学界和出版界的欢迎和好评。

为了继续促进中国学者对前沿工作做有创见的系统总结,“十二五”期间,《科学》的编者和出版者决定对**科学**系列学术著作做新的延伸,将**科学**专著学术丛书扩展为三个系列品种,即《**科学**专著:前沿研究》《**科学**专著:生命科学研究》《**科学**专著:大科学工程》,继续为中国学者著书立说尽一分力。

随着中国科学研究向世界前列的挺进,我们相信,在**科学**系列的学术专著之中,一定会有更多中国学者推陈出新、标新立异的佳作问世,也一定会有传世的名著问世!

周光召

(《科学》杂志编委会主编)

2011年5月

类器官是干细胞、前体细胞和/或分化细胞通过细胞-细胞间以及细胞-基质间的互动而自发组织形成的体外三维结构,能在多个方面再现体内相应组织或器官的结构和功能。由于类器官能在体外模拟人体器官发育和各种人类疾病病理状态,因此其在科学研究中迅速得到广泛的应用。具体来说,相比动物模型(如常用的啮齿动物),人类器官能更准确地模拟人类的生理和病理特征。基于这一重要优势,类器官技术越来越多地被用于基础和医学研究,其在疾病建模、药物研发和个性化医疗中有众多应用。例如,患者来源的肿瘤类器官能够快速预测药物反应,指导个性化治疗。此外,将类器官与前沿技术,比如同基因编辑和器官芯片结合起来,进一步拓展了其在基础生物学研究、生物技术和疾病治疗中的应用。类器官技术革命性地改变了基础和医学研究的范式,其应用前景才刚刚开始被探索。

在过去十几年里,中国科学家对类器官技术的发展做出了重大贡献,他们的成就得到了全球的认可。他们在人类囊胚、胰岛、肝脏、大脑、癌症和许多其他组织类器官的构建上取得了重大成果。这些新的发现使研究人员能够在体外研究这些器官的结构和功能,从而更好地理解这些器官的发育或病理机制。此外,患者来源的类器官模型的构建推动了个性化医疗的发展,而基于疾病类器官的药物筛选助力了潜在新疗法的发现。中国科学家还发展了类器官移植技术,例如,在糖尿病患者中移植胰岛类器官,为再生医学提供了一个有前景的方向。

显然,目前迫切需要一本有关类器官的学术专著,从而向不同领域的研究人员系统地介绍过去十几年该领域取得的重要进展。出版这样一本专著不仅可以为这个快速发展的领域做一个系统的知识梳理,还可以将这些知识以一种更加方便而系统化的方式进行传播。我的中国同事们现在花巨大努力来组织这样一本专著,真是适得其时。

这本书全面系统地描述了不同组织类器官和癌症类器官的研究现状,

不仅概述了下一代类器官技术的开发,如含有基质细胞和功能性血管的复杂类器官以及能模拟多器官互作的类人体系统,还探讨了类器官技术面临的挑战和未来的发展方向。我相信这本书将帮助研究人员了解类器官领域的最新进展,并将这些知识应用到他们自己的工作中。我希望在整个国际学界的共同努力下,类器官技术能为疾病治疗提供更多的理论基础和实践解决方案。

Hans Clevers

医学博士、哲学博士

荷兰乌得勒支大学分子遗传学教授

瑞士罗氏制药研究与早期开发首席科学家

2023 年 10 月

Organoids are defined as three-dimensional structures derived from stem cells, progenitor, and/or differentiated cells that self-organize through cell-cell and cell-matrix interactions to recapitulate aspects of the native tissue architectures and functions in vitro. The application of organoids in scientific research is gaining momentum owing to their ability to model human organ development and various human pathologies in a dish. Specifically, human organoids offer advantages compared to animal models (such as rodents, which are commonly used) as they represent human physiologies and pathologies with unprecedented precision. Given this significant advantage, organoid technology is increasingly used in basic and medical research, with numerous applications in disease modeling, drug discovery, and personalized medicine. For instance, patient-derived cancer organoids enable rapid prediction of drug response in a personalized fashion. Combining organoids with cutting-edge technology, such as gene editing and organ-on-chips, have profound implications in fundamental biological research, biotechnologies, and disease treatment. The potential for organoids to revolutionize the field of medicine is immense, and the possibilities for their use are only beginning to be explored.

Chinese scientists have contributed significantly to the development of the field of organoid technology in the last 10 years, and their achievements are globally recognized. They have been successful in the construction of human blastocyst, pancreatic islet, liver, brain, cancer, and many other tissue organoids. These novel findings enable researchers to study the structure and functions of these organs in vitro, leading to a better understanding of the development and pathologies of these organs. Additionally, the creation of patient-derived organoids has facilitated the development of personalized medicine, and drug screening of various diseases has helped to identify potential new therapies. Furthermore,

Chinese scientists have developed organoid transplantation, e. g., transplantation of islet organoids in treating diabetic patients, enabling a promising direction for regenerative medicine.

Clearly, there is an urgent need for a book of organoids that would systematically introduce the current understanding and the important progresses made in the field over the past decade to researchers in different fields. Publication of such an academic book would not only provide knowledge in this fast-progressing field, but also communicate and disseminate it into a convenient and systematic format. It is timing that my Chinese colleagues have made the effort to organize such a book.

This book offers a comprehensive overview of organoids for multiple organs and cancer tissues. It outlines the progresses in developing next-generation organoid technologies, such as complex organoids with stromal cells and functional vessels and a human body-like system with multi-organ interactions. The challenges and future directions of organoid technology are also discussed. I am sure that this book will help researchers to learn the latest advances in the field of organoids and apply this knowledge to their own work. I wish that with the efforts from the whole international society organoid technology would provide more crucial theoretical foundations and practical solutions for disease treatment.

Hans Clevers, MD, PhD

Professor in Molecular Genetics, Utrecht University, Netherland

Head of Roche Pharma Research & Early Development, Switzerland

October 2023

在现代生命科学和医学研究中,对于生命现象和相关机制的探索很大程度上取决于是否有合适的模型体系。许多重要发现都是如此,比如染色体遗传学的建立依赖于摩尔根的果蝇模型,细胞凋亡的发现依赖于布雷内的线虫模型,更不用说生命科学中常用的小鼠模型对生命科学和医学研究的巨大推动作用。除了这些动物模型,理解人类相关的生命和医学问题还常常用到一系列体外模型,特别是人类细胞系模型。这些体外培养的人类细胞系不仅是细胞生物学和遗传学研究的有力工具,而且也提供了人类疾病模型和药物研发体系。

在过去十几年中,一种全新的体外模型——类器官(organoid)出现在生命科学领域。关于类器官,本书采用 2021 年国际同行们给出的定义:类器官是干细胞、前体细胞和/或分化细胞通过细胞-细胞间以及细胞-基质间的互动而自发组织形成的体外三维结构,能在多个方面再现体内相应组织或器官的结构与功能。类器官可以从两个层面来理解,一个是生物学层面的,这样的类器官完全依靠细胞自组装实现结构和功能;另一个是功能性层面的,这样的类器官的构建不只是依赖细胞自组装,还需要引入其他组织工程材料等辅助构建。自从 2009 年第一个严格意义上的类器官(小肠类器官)成功构建以来,类器官的研究和应用迅速扩展到了几乎所有组织类型,从消化道组织到神经组织、再到生殖系统相关组织,甚至体外的胚胎构建以及模拟组织间互作的生物芯片的构建等。相比于以往的动物模型和细胞系,类器官具有众多独特的优势,在生命医学领域展现了广阔的应用前景。

相比于动物模型,从人类组织样品或者人源多能干细胞分化而来的类器官具有以下几方面的特点。首先,可以更忠实地反映人类组织的结构和功能特点,比如特定的胚层发育过程、代谢能力、复杂的神经组织类型等。其次,在对人类疾病发生病理过程的模拟领域也展现出特有的优势,比如病毒的感染和复制过程、人类遗传病的发病过程等。再次,类器官相比于动物模型,在遗传学上更为稳定,在制备上更容易规模化,因此提供了动物模型所不具备的人类疾病研究模型和药物筛选体系。最后,从动物福利角度考虑,类器官体的广泛应用也会减少生物医学研究对小鼠等动物模型的

依赖。

相比于二维培养的细胞模型,类器官能够体现组织的结构复杂性以及多细胞互作复杂性。首先,由于细胞的自组织特性,类器官可以模拟组织的基本形态结构,比如肠道干细胞龛、大脑皮层的多层细胞结构等,这些空间组织结构在二维培养中是完全不可能形成的,但正是这些结构形成了组织功能的基础。其次,类器官在三维空间的构建产生了更丰富的可变性,比如可以通过自组装,也可以融合,还可以结合生物芯片或者 3D 打印形成复杂多样的结构。最后,类器官内存在多种细胞类型,这些细胞类型的存在不是静态的,而是时间上互相演变、空间上互相作用,从而提供了二维细胞培养完全不具备的组织复杂度。

因此,毫不奇怪,在短短的十多年里,类器官成为一个全新的研究热点。加上类器官模型的巨大应用潜力,大量的研究者满怀热情地涌入这个领域,希望在其中一展身手。因为新,所以大量的数据和进展主要以论文的形式存在。对刚刚进入这个领域的研究者而言,如果想要较为全面地了解这个领域,甚至是一个细分方向,都需要大量的阅读才能实现。显然,一本系统介绍、深入浅出的参考书将会帮助大家快速了解这个领域。可以想象,这样的一本参考书将会受到相当多研究人员的欢迎。

2022 年 5 月,还在上海疫情封控期间,上海科学技术出版社王娜编辑联系我们,希望能够就类器官这个领域的进展和应用组织一本学术专著。我们被这个想法打动,也很高兴能为推动领域发展做些贡献。因此,在解封后的夏天,我们开始邀请各个方向的专家参与本书的撰写。让我们感动的是,几乎所有的受邀专家都爽快地答应了写作任务。要知道,这些专家平时事务繁忙,只有在他们看来真正重要的事才能打动他们,让他们投入宝贵的时间和精力。2023 年 5 月,所有章节初步完成,这些章节的内容,甚至在对领域有相当了解的专家看来,也是有很多可以学习的地方,并处处闪烁着思想的火花。

整本书的结构是所有撰稿专家一起讨论商定的。第一章是总论,由我们主笔,并请部分撰稿专家审稿。之后是各个组织器官的类器官进展和应用介绍,每一章都包含了该组织器官的基本介绍、相应类器官的构建和鉴定以及应用。再之后将类胚胎构建和肿瘤类器官的构建单独设立两章,单独设立的原因是类胚胎的构建是对生命形成的研究,而肿瘤研究则是类器官模型目前最有代表性的应用场景。在这两章之后,纳入了对新技术的讨

论,主要是从生物芯片技术对于构建复杂类器官以及多器官互动的重要性角度考虑。最后是总结和展望,由多位撰稿专家审稿。展望未来,我们期待在类器官应用的标准化,空间结构形成的机制,类器官的血管化、免疫化和神经化,以及多组织类器官互动这些方向有更多更大的突破。

在本书的编撰过程中,中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(原生生化细胞所)的章正涛博士和陈笑涛女士承担了大量的联络工作,上海科学技术出版社王娜编辑花费了大量心血加工书稿,也借此机会表示衷心感谢。我们希望本书能够作为一本有价值的工具书,给领域内不同方向、不同层次的研究者以实实在在的帮助。当然,由于我们的局限,书中的任何不足或者错误之处,还请读者不吝指正。

陈晔光 南昌大学、清华大学
惠利健 中国科学院分子细胞科学创新卓越中心
2023年7月

目 录

第 1 章 类器官研究总论	1
1.1 类器官的定义	1
1.2 类器官的发展历史	1
1.3 类器官结构的形成机制	5
1.4 类器官的结构与功能鉴定	6
1.5 类器官的应用	7
1.6 挑战与展望	12
参考文献	15
第 2 章 消化道类器官	22
2.1 消化道的结构与功能	22
2.2 消化道类器官的构建	24
2.3 消化道类器官的鉴定	29
2.4 消化道类器官的应用与展望	32
参考文献	42
第 3 章 肺脏类器官	51
3.1 肺的结构与功能	51
3.2 肺类器官的构建	53
3.3 肺类器官的鉴定	58
3.4 肺类器官的应用与展望	60
参考文献	75
第 4 章 肝脏类器官	83
4.1 肝脏的结构与功能	83
4.2 肝脏类器官的构建	85
4.3 肝脏类器官的鉴定	95
4.4 肝脏类器官的应用与展望	98
参考文献	104
第 5 章 胰腺类器官	110
5.1 胰腺的胚胎发育	111

5.2 胰腺类器官的构建	113
5.3 胰腺类器官的鉴定	119
5.4 胰腺类器官的应用与展望	120
参考文献	125
 第 6 章 泌尿生殖系统类器官	130
6.1 膀胱类器官	130
6.2 肾脏类器官	140
6.3 前列腺类器官	155
参考文献	164
 第 7 章 肌肉类器官	171
7.1 骨骼肌的结构与功能	171
7.2 骨骼肌类器官的构建	172
7.3 骨骼肌类器官的鉴定	175
7.4 骨骼肌类器官的应用与展望	177
参考文献	182
 第 8 章 心脏与血管类器官	186
8.1 心脏类器官	186
8.2 血管类器官	206
8.3 心血管类器官的展望	218
参考文献	218
 第 9 章 乳腺类器官	225
9.1 乳腺的结构与功能	225
9.2 乳腺类器官的构建	228
9.3 乳腺类器官的鉴定	234
9.4 乳腺类器官的应用与展望	238
参考文献	246
 第 10 章 脑类器官	252
10.1 脑的结构与功能	252
10.2 脑类器官的构建	254
10.3 脑类器官的鉴定	263
10.4 脑类器官的应用与展望	267

参考文献	290
第 11 章 视网膜和内耳类器官	302
11.1 视网膜类器官	302
11.2 内耳类器官	315
参考文献	330
第 12 章 皮肤类器官	339
12.1 皮肤的结构和功能	339
12.2 皮肤及皮肤附属器类器官的构建	340
12.3 皮肤类器官的鉴定	343
12.4 皮肤类器官的应用与展望	347
参考文献	357
第 13 章 类胚胎	363
13.1 早期胚胎的结构和功能	363
13.2 类胚胎的构建	366
13.3 类胚胎的鉴定	372
13.4 类胚胎的应用与展望	374
参考文献	377
第 14 章 肿瘤类器官	386
14.1 肿瘤类器官的发展历史及优势	387
14.2 肿瘤类器官生物库的构建	391
14.3 肿瘤类器官的鉴定	395
14.4 肿瘤类器官进展	397
14.5 肿瘤类器官的应用与展望	410
参考文献	419
第 15 章 复杂类器官与多器官互作	427
15.1 复杂类器官的定义	427
15.2 复杂类器官的构建策略	427
15.3 复杂类器官实例	435
15.4 复杂类器官在生物医学领域的应用	439
15.5 总结与展望	442
参考文献	443