

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.01.0007

• 特约述评 •

## 少突胶质细胞前体细胞移植治疗中枢神经系统脱髓鞘疾病的研究进展

张冠宇, 孙平新, 李文林\*

第二军医大学基础部细胞生物学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 脱髓鞘疾病是一类以髓鞘脱失为主要特征的神经系统疾病。脱髓鞘疾病可严重影响患者生活质量, 并且目前鲜有令人满意的治疗方法。少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)是存在于中枢神经系统(central nervous system, CNS)中, 具有迁移、增殖及分化为成熟少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)能力的前体细胞。OLs是CNS中的成髓鞘细胞, 因此OPCs与CNS中髓鞘的发生和损伤后再生都密切相关。近些年对OPCs发育和分化分子基础研究的深入直接推动了利用多能干细胞定向分化以及体细胞谱系重编程等手段获得OPCs的进步, 使OPCs移植成为可能治疗CNS脱髓鞘疾病的新方法。本文对近些年的相关研究进行了综述。

**[关键词]** 中枢神经系统疾病; 脱髓鞘疾病; 少突胶质细胞前体细胞; 细胞移植

**[中图分类号]** R 744.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2017)01-0007-08

### Oligodendrocyte precursor cell transplantation in treatment of demyelinating diseases of central nervous system: recent progress

ZHANG Guan-yu, SUN Ping-xin, LI Wen-lin\*

Department of Cell Biology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Demyelinating diseases are a group of nervous system disorders characterized by myelin sheath damage. Demyelinating diseases can seriously affect the quality of life of its victims and still lack satisfying therapeutic options. Oligodendrocyte precursor cells (OPCs) are progenitor cells exist in the central nervous system (CNS), with migration and proliferation capacities and potential to differentiate into oligodendrocytes (OLs), which are myelinated cells in the CNS, indicating that OPCs are closely related to myelination and post-injury regeneration in CNS. Recently, with the improved understanding of the mechanisms of OPCs development and lineage specification, the approaches to gain functional OPCs through directed differentiation from pluripotent stem cells or lineage reprogramming from somatic cells have been greatly promoted. Based on these achievements, OPCs transplantation becomes a promising therapeutic option for the treatment of demyelinating diseases of CNS. In this review, we summarized the latest research progress in this field.

**[Key words]** central nervous system diseases; demyelinating diseases; oligodendrocyte precursor cells; cell transplantation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(1): 7-14]

髓鞘是神经系统中分布广泛且十分重要的结构。髓鞘的完整对于实现神经元轴突动作电位的跳跃性快速传导以及不同神经元轴突间相互的绝缘都有着至关重要的作用<sup>[1-2]</sup>。从少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)分化而

来的少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中重要的成髓鞘细胞<sup>[3-4]</sup>。除了形成髓鞘帮助完成神经元间电信号传导外, OLs还对神经元轴突有神经营养支持功能, 这种营养支持作用对于部分难以通过轴突

**[收稿日期]** 2016-09-28 **[接受日期]** 2016-10-31

**[基金项目]** 国家自然科学基金优秀青年科学基金(81322016), 上海市“曙光计划”(13SG37), 英国皇家学会“牛顿高级学者”基金(AMS-NAF1-Li)。Supported by the Youth Science Fund of National Natural Science Foundation of China(81322016), Shuguang Program of Shanghai(13SG37), and the Royal Society “Newton Advanced Fellowship” of the United Kingdom (AMS-NAF1-Li).

**[作者简介]** 张冠宇, 硕士生。E-mail: zhangguanyu555@foxmail.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81870947, E-mail: liwenlin@smmu.edu.cn

内运输得到充足营养供应的长轴突尤为重要<sup>[5-6]</sup>。脱髓鞘疾病伴随 OLs 数量的减少或功能的缺失,导致认知、记忆、运动等功能障碍,甚至智力低下,严重影响患者的生活质量<sup>[7-8]</sup>。

脱髓鞘疾病根据病因大体可分为由于 OLs 的结构异常或数量减少、功能缺失导致的原发性脱髓鞘,和以神经元、轴突的退化、变性、损伤为主的继发性脱髓鞘<sup>[9]</sup>。原发性脱髓鞘又可分为两类:一类是基因异常导致髓鞘形成障碍,比如白质营养不良、佩-梅病(Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD)等;另一类则是由于外部因素的干预和影响而致原本完好的髓鞘和 OLs 发生异常进而发生脱髓鞘,如多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和放射性脑损伤等。

长期以来,由于脱髓鞘疾病病变部位广泛、时间多发、病因复杂等多种因素<sup>[10-11]</sup>,人们对于脱髓鞘疾病缺乏有效的治疗手段。目前的治疗方案多以缓解症状的对症处理为主,难以取得令人满意的疗效。OPCs 介导了 CNS 中髓鞘的发生和髓鞘损伤后再生,因此外源 OPCs 移植有望成为治疗脱髓鞘疾病的新兴疗法。但是,OPCs 细胞来源的缺乏是限制该治疗手段的重要障碍之一。近些年,对 OPCs 发育和分化分子基础的深入认识直接推动了利用多能干细胞定向分化以及体细胞谱系重编程(lineage reprogramming)等手段获得 OPCs 的发展<sup>[12]</sup>,利用 OPCs 移植治疗脱髓鞘疾病已愈加成为人们关注的热点。本文对 OPCs 移植治疗脱髓鞘疾病的相关研究进行综述。

## 1 OPCs 的发育和分化

OPCs 原名为 O-2A 祖细胞(oligodendrocyte-type 2 astrocyte progenitor cells),是一种具有增殖能力、既可以分化为 OLs 又可以分化为表达胶质纤维酸性蛋白(gliial fibrillary acidic protein, GFAP)的 II 型星形胶质细胞的前体细胞。该细胞首先为 Raff 及其同事于 20 世纪 80 年代发现与描述<sup>[3-4, 9]</sup>。在哺乳动物前脑,OPCs 的生物发生按时间顺序主要有 3 个阶段,并分别受不同的转录因子和信号通路的调控。第一阶段 OPCs 起源于胚胎腹侧前脑内侧神经节隆起(medial ganglionic eminence, MGE),该过程依赖 Sonic Hedgehog(SHH)信号通

路和 Nkx2. 1; 随后,第二阶段 OPCs 主要发生于腹侧前脑外侧神经节隆起(lateral ganglionic eminence, LGE),该阶段主要受到 Gsh2 的转录调控;第三阶段 OPCs 发生于背侧前脑脑室下区(subventricular zone, SVZ),目前对该轮 OPCs 发生机制的认识还非常有限<sup>[13-15]</sup>。在发育过程中,第一和第二阶段发生于腹侧前脑的 OPCs 逐渐向脑部各处迁移,而第三阶段发生于背侧前脑的 OPCs 则仅在皮质内迁移,并不进入腹侧。在迁移的过程中,OPCs 依旧保持着增殖能力<sup>[16]</sup>。在特定发育阶段到达目的位置后,绝大多数 OPCs 便退出细胞周期,分化为成熟 OLs 并形成髓鞘;而极少部分 OPCs(大约占人脑总细胞数 3%)依旧以前体细胞的形式稳定存在<sup>[17]</sup>,并在髓鞘受损时发生迁移、分化、重新形成髓鞘。

虽然 CNS 中髓鞘的形成主要依靠 OLs,但由于人的 OLs 是成熟的终末细胞,细胞较为脆弱且不再具有增殖、迁移能力,所以并不适合应用于脱髓鞘疾病的细胞治疗。而 OPCs 则恰好相反,细胞结构稳定,具备活跃的增殖、迁移能力,且在分化为 OLs 后有稳定的成髓鞘能力<sup>[18]</sup>。此外,有研究证明 OPCs 除了可以分化为 OLs 和星形胶质细胞外,其本身具有分化的可塑性,还拥有分化为神经元的潜能<sup>[19-21]</sup>。而这种分化可塑性很可能是神经系统对于疾病和损伤潜在的一种自我应对机制。因此,OPCs 被认为是用于移植治疗脱髓鞘疾病较为理想的细胞<sup>[22]</sup>。

## 2 OPCs 的获得方法

虽然研究表明在成人的脑中仍有 3% 左右的未分化的 OPCs<sup>[17]</sup>,但直接从人体内获得这种细胞面临着几个重要的问题。一是活体取细胞为有创操作,可能带来一系列的创伤及不良反应。二是可取得的细胞数量少,要达到移植的数量要求尚需体外扩增。人多能干细胞在体外具有自我更新能力和多向分化潜能。因此,体外通过人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)以及诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)获得大量有功能的 OPCs 就成为最为重要且可行的一种解决方案。

目前,多能干细胞向 OPCs 分化主要借鉴和模拟 OLs 在体内的自然发生过程<sup>[20]</sup>,首先将多能干细

胞诱导分化为神经上皮,而后通过激活 SHH 信号诱导神经上皮腹侧化模拟第一轮 OPCs 的发生,经胶质细胞前体获得 OPCs,然后通过血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等生长因子选择性扩增分化体系中的 OPCs,并可进一步诱导其分化为 OLs。通过多能干细胞分化获得的 OPCs 可达细胞总数 70% 以上,并且获得的 OPCs 具有良好的迁移、增殖和分化后成髓鞘能力。然而,目前多能干细胞向 OPCs 分化的步骤依旧是复杂冗长的,整个培养过程短则需要 2 个月左右,长者甚至需要 6 个月<sup>[20,23-24]</sup>。目前,多能干细胞的神经诱导已经相对成熟和稳定,通过双重抑制 BMP 和 TGF $\beta$  信号通路可以在 7 d 左右将 hESCs 稳定分化为神经上皮细胞<sup>[25-26]</sup>,而进一步诱导神经上皮细胞向 OPCs 分化仍需探索和优化。很多实验室尝试通过改进培养方法缩短从 hESCs 或 iPSCs 到 OPCs 的分化时间,提高分化效率。例如 Stacpoole 等<sup>[27]</sup>发现氧化应激反应是抑制 OPCs 体外分化的因素,而利用更接近生理氧分压的低氧培养条件(3% 氧浓度)可以显著提高多能干细胞向 OPCs 的分化效率。在机体的正常发育过程中,神经上皮细胞首先产生神经元,然后才是胶质细胞。同样,在体外诱导神经上皮细胞向 OPCs 分化过程中需要利用成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF2)等生长因子长时间扩增神经上皮细胞使其逐渐丧失神经元分化潜能,并获得胶质细胞分化潜能。因此,深入认识神经上皮细胞向神经元和胶质细胞分化命运选择的发育生物学机制是实现更有效 OPCs 分化的基础。

近年来,通过体细胞的谱系重编程,可以实现从一种相对易于获得的体细胞(如皮肤成纤维细胞)向不易获得的具有重要临床应用价值的细胞(如神经元、心肌细胞等)的转分化<sup>[28-31]</sup>。OPCs 也可以不经过多能干细胞阶段而从体细胞直接转分化而来。目前已有不同的研究小组分别通过过表达 *Sox10*、*Olig2*、*Zfp536* 或 *Sox10*、*Olig2*、*Nkx6.2* 转录因子组合,使小鼠的成纤维细胞直接转分化为诱导 OPCs (induced OPCs, iOPCs)<sup>[32-33]</sup>。iOPCs 同样具有 OPCs 相应的性质,如迁移、增殖、分化为 OLs 成髓鞘等。这样的方法不但可以大大缩短 OPCs 的产生时间,也可以在一定程度上规避由多能干细胞导致的成瘤风险。但是在人类细胞中,尚未能实现这种

转分化。这不啻为一种研究方向和思路。

### 3 OPCs 移植治疗 CNS 脱髓鞘疾病

目前,体外和体内实验都已经证实 OPCs 具有增殖、迁移和分化后的成髓鞘能力<sup>[34]</sup>,因此 OPCs 移植有望用于治疗脱髓鞘疾病。不论是因为基因异常导致的髓鞘形成障碍,还是由于外部因素导致的正常髓鞘受损、缺失,均可通过 OPCs 移植来实现髓鞘的恢复和症状的改善。小鼠髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)基因剔除会导致髓鞘缺失,*Mbp* 基因剔除鼠是常用的脱髓鞘模式动物,也被称为 Shiverer 鼠。由于髓鞘缺失,Shiverer 鼠的预期寿命仅为 20~22 周。Wang 等<sup>[23]</sup>利用体外培养的 hESCs 及 iPSCs 来源的 OPCs 及 iOPCs 对 Shiverer 模型鼠进行移植治疗,取得了较好的髓鞘生成效果,并延长了 Shiverer 鼠的寿命。在移植 12 周后,移植小鼠 CNS 中有 10% 以上的神经元轴突恢复了髓鞘,在移植 20 周后,移植小鼠恢复髓鞘的神经元轴突数量已达到了 50% 以上。且小鼠生存时间明显延长,其中有 20% 的移植小鼠寿命延长至 39 周,而后由于实验需要而被处死。同样是由于基因异常所致的 PMD,也可以通过 OPCs 移植来治疗。来自法国的研究人员构建了蛋白脂质蛋白 1(proteolipid protein 1, PLP1)基因重复的 PMD 小鼠模型并通过人神经祖细胞(neural progenitor cells, NPCs)来源的 OPCs 移植成功修复了形成异常的髓鞘<sup>[35]</sup>。Piao 等<sup>[36]</sup>则利用大鼠模拟放射性治疗导致的脑部脱髓鞘损伤,并利用 hESCs 和 iPSCs 来源的 OPCs 移植至大鼠大脑胼胝体和小脑等部位。结果发现在结构上,OPCs 可以迁移、增殖、分化,从而恢复 OLs 的数量、分布以及形成髓鞘;在功能上,则可以明显改善大鼠的认知、记忆和运动能力。来自荷兰的研究团队则首次对灵长类动物 MS 模型应用 OPCs 移植进行干预,他们发现人 iPSCs 来源的 OPCs 在植入猕猴大脑胼胝体后可以很好地存活、增殖、迁移、分化及恢复髓鞘,起到治疗效果<sup>[37]</sup>。OPCs 移植治疗 CNS 脱髓鞘疾病的动物模型相关研究<sup>[18, 23-24, 32-33, 35-40]</sup>归纳为表 1。

以上动物水平的研究均显示了 OPCs 移植的良好治疗效果与潜力。由于 OPCs 本身还具有分化为星形胶质细胞的能力,因此除了对一些脱髓鞘疾病

如白质营养不良、自身免疫性脱髓鞘疾病及年龄相关性白质缺失有治疗潜力<sup>[41]</sup>外,OPCs 移植对克拉伯病(Krabbe disease)、泰-萨病(Tay-Sachs disease)、黏多糖贮积症等涉及星形胶质细胞病变的疾病也同样具备治疗潜力<sup>[42]</sup>。目前对 OPCs 移植

应用研究的另一热点在于神经损伤修复,特别是脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)修复。SCI 涉及髓鞘的损伤,因此其修复必然与 OPCs 相关。许多基础研究表明,OPCs 在 SCI 修复中有重要作用,并且相关的临床研究也已经陆续开展<sup>[43-45]</sup>。

表 1 OPCs 移植治疗 CNS 脱髓鞘疾病模型

Tab 1 OPCs transplantation in treating the CNS demyelinating diseases

Recipient	Disease model	Cells for transplantation	Reference
Mouse	<i>Mbp</i> deficiency	Fetal and adult human brain tissue-derived OPCs	[18]
Mouse	<i>Mbp</i> deficiency	hESCs-derived OPCs	[38]
Mouse	<i>Mbp</i> deficiency	Fetal human brain tissue-derived OPCs	[39]
Mouse	<i>Mbp</i> deficiency	Fetal human brain tissue-derived OPCs	[40]
Mouse	<i>Mbp</i> deficiency	Mouse iOPCs	[32]
Mouse	<i>Mbp</i> deficiency	Mouse iOPCs	[33]
Mouse	<i>Mbp</i> deficiency	hESCs and iPSCs-derived OPCs	[23]
Mouse	<i>Mbp</i> deficiency	Human iPSCs-derived OPCs	[24]
Mouse	PMD	Human NPCs-derived OPCs	[35]
Rat	Radiation injury	hESC and iPSCs-derived OPCs	[36]
Marmoset	Multiple sclerosis	Human iPSCs-derived OPCs	[37]

OPCs: Oligodendrocyte precursor cells; CNS: Central nervous system; hESCs: Human embryonic stem cells; iPSCs: Induced pluripotent stem cells; PMD: Pelizaeus-Merzbacher disease; NPCs: Neural progenitor cells; iOPCs: Induced OPCs

目前利用 OPCs 移植治疗 CNS 脱髓鞘疾病的研究还多在动物实验水平,鲜有临床研究。2012 年 Gupta 等<sup>[46]</sup>曾对 4 例早发型 PMD 患儿进行了同种异体 NPCs 移植,并辅以免疫抑制治疗。移植所使用的 NPCs 是一种具备增殖和分化为神经元与胶质细胞能力的细胞,可认为其在发育过程中处于 OPCs 的上游。移植后 4 例患儿中 3 例神经系统功能有所恢复,症状有所减轻,神经系统相关评价好转。术后的磁共振检查结果亦证实了在这 3 例患儿脑中,与远离移植区域的白质相比,在前额叶移植位置有非常明显的髓鞘再生。且 4 例患儿术后均无严重不良反应。该临床研究提示神经祖细胞在移植体内后,仍具备增殖和分化能力,并可以进行髓鞘再生,从而发挥治疗作用。因此,对于与髓鞘形成直接相关的 OPCs 而言,有理由相信其适合移植并能够在脱髓鞘疾病治疗中发挥作用。

除了外源细胞移植之外,由于 OPCs 自身具备增殖和分化潜能,通过特定的手段来调控机体 OPCs 命运从而促使内源性髓鞘再生也同样是治疗 CNS 脱髓鞘疾病的研究方向和思路。Deshmukh 等<sup>[47]</sup>发

现苯扎托品(benzotropine)这一目前用于治疗帕金森病(Parkinson disease, PD)的抗胆碱能药物可以通过拮抗 CNS 的 M1/M3 受体,诱导内源性 OPCs 分化,促进髓鞘再生。另外,跨膜蛋白 LINGO-1 也是近期研究的热点。体内、外实验均表明,抑制 LINGO-1 可以明显促进 OPCs 分化及髓鞘再生<sup>[48-49]</sup>。LINGO-1 的抗体在 I 期临床研究中已经展示了很好的安全性和耐受性,LINGO-1 抗体 BIIB033 治疗 MS 也已进入 III 期临床试验<sup>[50-51]</sup>。Najm 等<sup>[52]</sup>对已经应用于临床的药物进行了筛选,发现咪康唑(miconazole)和氯倍他索(clobetasol)这两种常见药物对促进 OPCs 成熟、分化以及髓鞘再生都有明显的作用。其中氯倍他索作用于糖皮质激素受体信号通路,不但有效促进髓鞘再生,还具备免疫抑制功能。该研究提示未来是否可以使用以氯倍他索为代表的一类既可以调控免疫系统、又可以促进髓鞘再生的药物来治疗 MS,毕竟目前对于 MS 的治疗仍以免疫调节为主<sup>[53]</sup>。虽然通过调控内源性 OPCs 分化及髓鞘再生治疗脱髓鞘疾病的研究尚处于探索起步阶段<sup>[54]</sup>,但这一方法在安全性上有其特

有的优势。比如咪康唑和氟倍他索均具备穿透血脑屏障的能力<sup>[52]</sup>,因此可以采取口服给药方式来实现治疗的无创化,从而避免由细胞移植手术创伤带来的一系列不良反应。在未来的临床应用中,采用内源性调控与外源性移植相结合的方法,有望获得更为显著的疗效。

#### 4 OPCs 临床应用面临的问题和挑战

虽然近些年 OPCs 的临床应用得到了极大的关注,并取得了一定的研究进展,但若真正应用于临床,仍有许多困难需要克服。尽管目前我们可以通过 hESCs 或 iPSCs 获得有功能的 OPCs,但耗时长,步骤复杂,难以在短时间内获得足量符合治疗需求的细胞,而这也是目前亟待突破的研究瓶颈。通过多能干细胞来源获得的 OPCs 仍有成瘤的潜在风险。尽管前文提到的诸多研究未发现肿瘤形成,但是在多能干细胞来源的多巴胺能神经元移植治疗 PD 以及神经干细胞移植治疗共济失调毛细血管扩张(ataxia telangiectasia)的研究中,还是有神经上皮来源肿瘤甚至畸胎瘤发生的报道<sup>[55-56]</sup>。这说明细胞移植的安全性仍然是需要慎重考虑的问题。

其次,对脱髓鞘疾病本身的病因、自然发展史的理解和研究也是细胞移植治疗成功的关键之一。比如最为常见的脱髓鞘疾病 MS,其病因尚不完全明确,可能与遗传、环境、感染、自身免疫等多种因素相关<sup>[10-11]</sup>。患者体内的微环境可能并不适宜髓鞘的形成,甚至异常的免疫系统会对 OPCs 或者 OLs 进行攻击。因此,即便有足够多正常的 OPCs 予以移植,恐怕也难以获得满意的疗效<sup>[57]</sup>。考虑以上因素,MS 这类脱髓鞘疾病是否适合细胞移植治疗还存在争议。而仅仅由基因异常所导致髓鞘形成障碍的疾病如 PMD,似乎更加适合细胞移植治疗,并且已经有患者参与的相关临床研究取得了不错的疗效<sup>[46]</sup>。然而,若想对患者进行自体细胞移植以避免免疫排斥反应,则明确疾病的病因仍然是必要的。例如,PMD 的病因是由于编码髓鞘重要组成结构的 *Plp1* 基因发生变异<sup>[58-60]</sup>,因此,在采用自体细胞移植前就需要对异常的 *Plp1* 基因进行编辑和修复。除此之外,近期有学者提出尽管 PMD 的发生单纯源于 *Plp1* 基因异常,但其继发的免疫反应也是影响疾病临床表现及严重程度的重要因素,因此治疗是否需

要在细胞移植基础上辅以免疫调节尚有待深入研究<sup>[35,61]</sup>。另外,对此类疾病的系统全面研究还面临发病率低、患者少,难以获得充足病例这一棘手问题。即便是 Harrisinhg 和 Ffrench-Constant<sup>[57]</sup>所认为的最适合应用细胞移植治疗的脱髓鞘疾病——放射性损伤,也同样面临脱髓鞘病因不明确的困扰。首先,放射性治疗导致脱髓鞘的原因不明,OLs 死亡可由氨基酸毒性、细胞因子、炎症介质、活性氧等多种机制介导<sup>[62]</sup>;其次,放射性治疗对脑部的影响尚不完全明确,特别是微环境的改变与辐射损伤对脑部影响的远期效应尚有待深入研究。鉴于此,虽然 OPCs 移植治疗能够改善大鼠的症状,但该治疗能否根治放射性损伤、细胞移植治疗最佳时间窗等问题目前仍难以解答。

再者,目前诸多关于脱髓鞘疾病的研究都是以动物模型为基础。动物模型虽然一定程度上可以模拟脱髓鞘疾病的发生和发展,但与人类脱髓鞘疾病相比,还有较大的差距<sup>[63]</sup>。动物模型都具有明确的遗传背景,基因异常也往往以单基因为主;而人类疾病遗传背景复杂且很多疾病为多基因异常致病。这使得动物模型难以确切模拟人类疾病。此外,模式动物往往寿命较短,比如小鼠只有 1~2 年寿命,而人类许多疾病的发生、发展与年龄、时间密切相关。以 MS 为例,MS 临床表现多样,病程迁延反复,时间长者甚至可达数十年<sup>[64]</sup>。显然,如此长且复杂的病程是动物模型难以模拟的。另外,目前对动物模型的细胞移植治疗多使用人来源的 OPCs 进行异种移植,虽取得了不错的效果,但动物体内环境与人体内环境有一定差异,因此人来源 OPCs 进行同种异体或自体移植的治疗效果如何还需要进一步探究。除了以上问题之外还有一些涉及移植时共性的问题,如免疫排斥反应、移植手术安全问题等,都需要进一步研究加以克服。

#### 5 小结和展望

髓鞘是神经系统实现其结构及功能完整的重要结构。CNS 髓鞘的损伤与缺失会导致临床表现复杂多样的脱髓鞘疾病,并严重影响患者生存质量甚至致死。目前对于此类疾病尚缺乏有效的治疗手段,而 OPCs 移植则因其具有重大应用前景而成为研究热点。虽然目前通过 OPCs 移植治疗脱髓鞘疾

病仍面临着不少的困难,但随着研究的不断深入和研究方法的不断改进,相信当下所面临问题在可预见的未来会被逐渐解决。比如近期单细胞测序技术的发展和运用就明确了 OPCs 及 OLs 的异质性,为研究脱髓鞘疾病的病因及治疗提供了新思路<sup>[65]</sup>。因此,OPCs 移植在未来很可能成为一种能够有效治疗 CNS 脱髓鞘疾病的新疗法。

## [参考文献]

- [1] KAPLAN M R, MEYER-FRANKE A, LAMBERT S, BENNETT V, DUNCAN I D, LEVINSON S R, et al. Induction of sodium channel clustering by oligodendrocytes[J]. *Nature*, 1997, 386: 724-728.
- [2] SUSUKI K, RASBAND M N. Molecular mechanisms of node of Ranvier formation[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20: 616-623.
- [3] FFRENCH-CONSTANT C, RAFF M C. Proliferating bipotential glial progenitor cells in adult rat optic nerve[J]. *Nature*, 1986, 319: 499-502.
- [4] RAFF M C, ABNEY E R, COHEN J, LINDSAY R, NOBLE M. Two types of astrocytes in cultures of developing rat white matter; differences in morphology, surface gangliosides, and growth characteristics[J]. *J Neurosci*, 1983, 3: 1289-1300.
- [5] NAVE K A. Myelination and support of axonal integrity by glia[J]. *Nature*, 2010, 468: 244-252.
- [6] NAVE K A. Myelination and the trophic support of long axons[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 275-283.
- [7] PADOVANI L, ANDRÉ N, CONSTINE L S, MURACCIOLE X. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8: 578-588.
- [8] SCHATZ J, KRAMER J H, ABLIN A, MATTHAY K K. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy[J]. *Neuropsychology*, 2000, 14: 189-200.
- [9] FRANKLIN R J, FFRENCH-CONSTANT C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 839-855.
- [10] WEINSHENKER B G, BASS B, RICE G P, NOSEWORTHY J, CARRIERE W, BASKERVILLE J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course[J]. *Brain*, 1989, 112 (Pt 6): 1419-1428.
- [11] WEINSHENKER B G, BASS B, RICE G P, NOSEWORTHY J, CARRIERE W, BASKERVILLE J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability[J]. *Brain*, 1989, 112(Pt 1): 133-146.
- [12] TABAR V, STUDER L. Pluripotent stem cells in regenerative medicine: challenges and recent progress[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 82-92.
- [13] TEKKI-KESSARIS N, WOODRUFF R, HALL A C, GAFFIELD W, KIMURA S, STILES C D, et al. Hedgehog-dependent oligodendrocyte lineage specification in the telencephalon[J]. *Development*, 2001, 128: 2545-2554.
- [14] KESSARIS N, FOGARTY M, IANNARELLI P, GRIST M, WEGNER M, RICHARDSON W D. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9: 173-179.
- [15] CHAPMAN H, WACLAW R R, PEI Z, NAKAFUKU M, CAMPBELL K. The homeobox gene *Gsx2* controls the timing of oligodendroglial fate specification in mouse lateral ganglionic eminence progenitors[J]. *Development*, 2013, 140: 2289-2298.
- [16] HUGHES E G, KANG S H, FUKAYA M, BERGLES D E. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 668-676.
- [17] SCOLDING N J, RAYNER P J, COMPSTON D A. Identification of A2B5-positive putative oligodendrocyte progenitor cells and A2B5-positive astrocytes in adult human white matter[J]. *Neuroscience*, 1999, 89: 1-4.
- [18] WINDREM M S, NUNES M C, RASHBAUM W K, SCHWARTZ T H, GOODMAN R A, MCKHANN G 2<sup>nd</sup>, et al. Fetal and adult human oligodendrocyte progenitor cell isolates myelinate the congenitally dysmyelinated brain[J]. *Nat Med*, 2004, 10: 93-97.
- [19] BELACHEW S, CHITTAJALLU R, AGUIRRE A A, YUAN X, KIRBY M, ANDERSON S, et al. Postnatal NG2 proteoglycan-expressing progenitor cells are intrinsically multipotent and generate functional neurons[J]. *J Cell Biol*, 2003, 161: 169-186.
- [20] GOLDMAN S A, KUYPERS N J. How to make an oligodendrocyte[J]. *Development*, 2015, 142: 3983-3995.
- [21] GUO F, MAEDA Y, MA J, XU J, HORIUCHI M, MIERS L, et al. Pyramidal neurons are generated from oligodendroglial progenitor cells in adult piriform cortex[J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 12036-12049.
- [22] GOLDMAN S A, NEDERGAARD M, WINDREM M S. Glial progenitor cell-based treatment and modeling of neurological disease[J]. *Science*, 2012, 338: 491-495.
- [23] WANG S, BATES J, LI X, SCHANZ S, CHANDLER-MILITELLO D, LEVINE C, et al. Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12: 252-264.

- [24] DOUVARAS P, WANG J, ZIMMER M, HANCHUK S, O'BARA M A, SADIQ S, et al. Efficient generation of myelinating oligodendrocytes from primary progressive multiple sclerosis patients by induced pluripotent stem cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 3: 250-259.
- [25] CHAMBERS S M, FASANO C A, PAPAPETROU E P, TOMISHIMA M, SADELAIN M, STUDER L. Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling[J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27: 275-280.
- [26] LI W, SUN W, ZHANG Y, WEI W, AMBASUDHAN R, XIA P, et al. Rapid induction and long-term self-renewal of primitive neural precursors from human embryonic stem cells by small molecule inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 8299-8304.
- [27] STACPOOLE S R, SPITZER S, BILICAN B, COMPSTON A, KARADOTTIR R, CHANDRAN S, et al. High yields of oligodendrocyte lineage cells from human embryonic stem cells at physiological oxygen tensions for evaluation of translational biology[J]. *Stem Cell Reports*, 2013, 1: 437-450.
- [28] DOPPLER S A, DEUTSCH M A, LANGE R, KRANE M. Direct reprogramming—the future of cardiac regeneration? [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 17368-17393.
- [29] TANABE K, HAAG D, WERNIG M. Direct somatic lineage conversion[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015, 370: 20140368.
- [30] VIERBUCHEN T, OSTERMEIER A, PANG Z P, KOKUBU Y, SÜDHOF T C, WERNIG M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors[J]. *Nature*, 2010, 463: 1035-1041.
- [31] XU J, DU Y, DENG H. Direct lineage reprogramming: strategies, mechanisms, and applications[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 119-134.
- [32] YANG N, ZUCHERO J B, AHLENIUS H, MARRO S, NG Y H, VIERBUCHEN T, et al. Generation of oligodendroglial cells by direct lineage conversion[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 434-439.
- [33] NAJM F J, LAGER A M, ZAREMBA A, WYATT K, CAPRARIELLO A V, FACTOR D C, et al. Transcription factor-mediated reprogramming of fibroblasts to expandable, myelinogenic oligodendrocyte progenitor cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 426-433.
- [34] 陈美兰,唐中俊,明健,王浩,胡春,蔡季平. 大鼠寡突胶质前体细胞的体外培养、鉴定及其生物学特性观察[J]. *第二军医大学学报*, 2012, 33: 130-135.  
CHEN M L, TANG Z J, MING J, WANG H, HU C, CAI J P. Culture, identification and characterization of rat oligodendrocyte precursor cells *in vitro*[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2012, 33: 130-135.
- [35] MARTEYN A, SARRAZIN N, YAN J, BACHELIN C, DEBOUX C, SANTIN M D, et al. Modulation of the innate immune response by human neural precursors prevails over oligodendrocyte progenitor remyelination to rescue a severe model of pelizaeus-merzbacher disease[J]. *Stem Cells*, 2016, 34: 984-996.
- [36] PIAO J, MAJOR T, AUYEUNG G, POLICARPIO E, MENON J, DROMS L, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors remyelinate the brain and rescue behavioral deficits following radiation[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 198-210.
- [37] THIRUVALLUVAN A, CZEPIEL M, KAP Y A, MANTINGH-OTTER I, VAINCHTEIN I, KUIPERS J, et al. Survival and functionality of human induced pluripotent stem cell-derived oligodendrocytes in a nonhuman primate model for multiple sclerosis[J/OL]. *Stem Cells Transl Med*, 2016. doi:10.5966/sctm.2016-0024.
- [38] IZRAEL M, ZHANG P, KAUFMAN R, SHINDER V, ELLA R, AMIT M, et al. Human oligodendrocytes derived from embryonic stem cells: effect of noggin on phenotypic differentiation *in vitro* and on myelination *in vivo* [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34: 310-323.
- [39] WINDREM M S, SCHANZ S J, GUO M, TIAN G F, WASHCO V, STANWOOD N, et al. Neonatal chimerization with human glial progenitor cells can both remyelinate and rescue the otherwise lethally hypomyelinated shiverer mouse[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2: 553-565.
- [40] SIM F J, MCCLAIN C R, SCHANZ S J, PROTACK T L, WINDREM M S, GOLDMAN S A. CD140a identifies a population of highly myelinogenic, migration-competent and efficiently engrafting human oligodendrocyte progenitor cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 934-941.
- [41] FOX I J, DALEY G Q, GOLDMAN S A, HUARD J, KAMP T J, TRUCCO M. Stem cell therapy. Use of differentiated pluripotent stem cells as replacement therapy for treating disease[J/OL]. *Science*, 2014, 345: 1247391. doi:10.1126/science.1247391.
- [42] GOLDMAN S A. Progenitor cell-based treatment of the pediatric myelin disorders[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68: 848-856.
- [43] KEIRSTEAD H S, NISTOR G, BERNAL G, TOTOIU M, CLOUTIER F, SHARP K, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*,

- 2005, 25: 4694-4705.
- [44] KAWABATA S, TAKANO M, NUMASAWA-KUROIWA Y, ITAKURA G, KOBAYASHI Y, NISHIYAMA Y, et al. Grafted human iPS cell-derived oligodendrocyte precursor cells contribute to robust remyelination of demyelinated axons after spinal cord injury[J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 6: 1-8.
- [45] TROUNSON A, MCDONALD C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 11-22.
- [46] GUPTA N, HENRY R G, STROBER J, KANG S M, LIM D A, BUCCI M, et al. Neural stem cell engraftment and myelination in the human brain[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 155ra137. doi: 10.1126/scitranslmed.3004373.
- [47] DESHMUKH V A, TARDIF V, LYSSIOTIS C A, GREEN C C, KERMAN B, KIM H J, et al. A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis[J]. *Nature*, 2013, 502: 327-332.
- [48] MI S, MILLER R H, LEE X, SCOTT M L, SHULAG-MORSKAYA S, SHAO Z, et al. LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 745-751.
- [49] MI S, PEPINSKY R B, CADAVID D. Blocking LINGO-1 as a therapy to promote CNS repair: from concept to the clinic[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27: 493-503.
- [50] KREMER D, KURY P, DUTTA R. Promoting remyelination in multiple sclerosis: current drugs and future prospects[J]. *Mult Scler*, 2015, 21: 541-549.
- [51] TRAN J Q, RANA J, BARKHOF F, MELAMED I, GEVORKYAN H, WATTJES M P, et al. Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033[J/OL]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, 1: e18. doi:10.1212/NXI.000000000000018.
- [52] NAJMF J, MADHAVAN M, ZAREMBA A, SHICK E, KARL R T, FACTOR D C, et al. Drug-based modulation of endogenous stem cells promotes functional remyelination *in vivo* [J]. *Nature*, 2015, 522: 216-220.
- [53] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫分会. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2014版)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48: 362-367.
- [54] XIAO J. Perspectives on neuroreparative therapies for treating multiple sclerosis [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10: 1759-1760.
- [55] ROY N S, CLEREN C, SINGH S K, YANG L, BEAL M F, GOLDMAN S A. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes [J]. *Nat Med*, 2006, 12: 1259-1268.
- [56] AMARIGLIO N, HIRSHBERG A, SCHEITHAUER B W, COHEN Y, LOEWENTHAL R, TRAKHTENBROT L, et al. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient[J/OL]. *PLoS Med*, 2009, 6: e1000029. doi:10.1371/journal.pmed.1000029.
- [57] HARRISINGH M C, FFRENCH-CONSTANT C. Can the irradiated brain be salvaged by oligodendrocyte precursor transplantation?[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 113-114.
- [58] GENCIC S, ABUELO D, AMBLER M, HUDSON L D. Pelizaeus-Merzbacher disease: an X-linked neurologic disorder of myelin metabolism with a novel mutation in the gene encoding proteolipid protein[J]. *Am J Hum Genet*, 1989, 45: 435-442.
- [59] HUDSON L D, PUCKETT C, BERNDT J, CHAN J, GENCIC S. Mutation of the proteolipid protein gene *PLP* in a human X chromosome-linked myelin disorder [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 8128-8131.
- [60] TROFATTER J A, DLOUHY S R, DEMYER W, CONNEALLY P M, HODES M E. Pelizaeus-Merzbacher disease: tight linkage to proteolipid protein gene exon variant[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 9427-9430.
- [61] SOUTHWOOD C M, FYKKOLODZIEJ B, DACHET F, GOW A. Potential for cell-mediated immune responses in mouse models of Pelizaeus-Merzbacher disease[J]. *Brain Sci*, 2013, 3: 1417-1444.
- [62] 林晓静, 赵廷宝, 刘少君. 少突胶质前体细胞与髓鞘形成及再生的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32: 786-789.
- LIN X J, ZHAO T B, LIU S J. Role of oligodendrocyte precursor cells in myelination and remyelination: recent advance[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2011, 32: 786-789.
- [63] GOLDMAN S A. Stem and progenitor cell-based therapy of the central nervous system: hopes, hype, and wishful thinking[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18: 174-188.
- [64] RUNMARKER B, ANDERSEN O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up[J]. *Brain*, 1993, 116(Pt 1): 117-134.
- [65] MARQUES S, ZEISEL A, CODELUPPI S, VAN BRUGGEN D, MENDANHA FALCÃO A, XIAO L, et al. Oligodendrocyte heterogeneity in the mouse juvenile and adult central nervous system[J]. *Science*, 2016, 352: 1326-1329.