

人神经前体细胞功能性修复模型鼠缺氧缺血性脑病研究获进展

2022-12-19 来源：脑科学与智能技术卓越创新中心

【字体：大 中 小】

语音播报

12月15日, *Brain*在线发表了题为《人多能干细胞来源的纹状体神经前体细胞功能性修复缺氧缺血性脑病动物模型基底神经节环路》的研究论文。该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)、神经科学国家重点实验室研究员陈跃军研究组与复旦大学脑科学研究院研究员熊曼、复旦大学附属儿科医院教授周文浩团队合作完成。该研究发现移植的神经细胞可在结构和功能上准确修复脑内受损的基底神经节环路,并可长期改善缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)小鼠模型的运动功能障碍。

神经系统疾病包括缺氧缺血性脑病、脑外伤以及神经退行性疾病(帕金森病和阿尔兹海默病等),均导致脑内神经元的丢失和神经环路的破坏,进而产生严重的神经功能障碍。HIE是脑组织缺血缺氧导致的脑部病变,可发生在多个年龄段,例如新生儿缺氧缺血性脑病是引起新生儿残疾的主要原因之一。HIE脑损伤(尤其是中重度HIE)患儿运动功能受损的严重程度与其基底神经节损伤的程度高度相关。基底神经节主要由纹状体、苍白球、黑质和下丘脑等核团组成,负责调控机体的自主和随意运动。而纹状体作为HIE脑损伤中基底神经节环路受损的关键核团,不仅接受上游皮层和丘脑的神经输入,而且接受来自黑质的神经输入,这些输入信号经纹状体中的GABA中型多棘神经元(medium spiny neuron, MSN, 约占纹状体细胞的95%以上)投射至苍白球和黑质脑区构成的直接通路和间接通路进行神经输出,最终汇入丘脑整合后向大脑运动皮层发出指令,形成调控机体运动功能的神经环路。长期以来,中枢神经系统损伤后的再生修复,尤其是在结构和功能上准确修复受损神经环路,一直是神经科学领域的难题与焦点。

陈跃军研究组长期致力于开发不同类型神经元的人源干细胞神经分化方法,探究干细胞治疗神经系统疾病的环路机制。前期研究在帕金森病模型小鼠脑内移植干细胞来源的人多巴胺能神经元,特异性地修复和重建了受损的黑质-纹状体神经连接,且其结构和功能与内源神经连接高度一致(*Cell Stem Cell*, 2021, 28: 112-126)。该研究证明,不同类型的神经细胞对环路的修复作用不同,并提示对于不同类型神经元丢失造成的神经系统疾病,需要移植特定的神经细胞进行环路修复和治疗。

受到前期工作的启示,陈跃军与熊曼、周文浩再次合作,致力于缺氧缺血性脑病治疗新策略的研发与机制研究。科研团队将人胚胎干细胞定向分化为纹状体神经前体细胞(Striatal Neural Progenitors, SNPs),并结合Crispr/Cas9基因编辑技术、狂犬病毒示踪示踪技术、APEX介导的突触电镜标记技术、膜片钳电生理技术、光/化学遗传学技术,剖析了HIE脑损伤后移植SNPs对受损基底神经节环路,尤其是纹状体-苍白球、纹状体-黑质通路的修复作用和环路整合。

研究发现,移植到小鼠纹状体内的人源SNPs可在HIE损伤脑内大量存活,分化为纹状体GABA能投射神经元(图1A),并显著降低HIE损伤引起的脑组织丢失(图1B);进一步使用人神经细胞特异性标记物hNCAM染色显示,移植后1个月移植细胞即可长出轴突,特异性投射至宿主大脑的苍白球内侧面、苍白球外侧部和黑质区域(图1C),重建基底神经节环路的直接通路和间接通路,且移植细胞的神经末梢可与宿主细胞形成突触结构(图1D)。狂犬病毒示踪实验证明,移植细胞可接受来自宿主多脑区神经元的神经支配,建立与内源相似的输入性连接,说明移植细胞与宿主细胞建立了正确的结构连接。

为了进一步探索外源移植的人纹状体SNPs是否可在功能上修复HIE大脑受损的基底神经节环路,研究使用膜片钳电生理结合光遗传学技术,记录移植细胞的电活动。研究显示,移植细胞可以接收宿主纹状体(图2A)和皮层细胞(图2B)的功能性神经支配,同时移植的神经元可调控宿主纹状体(图2C)以及远端投射靶标——黑质区域(图2D)神经元的活性,证明移植细胞可在功能上整合入宿主基底神经节环路中。

进一步,研究发现,移植纹状体GABA能投射神经元能长期改善动物的运动功能障碍,而移植GABA能中间神经元则没有治疗作用。研究通过化学遗传学技术对移植细胞的活性进行操控,发现抑制移植的人纹状体神经元的活性,可使行为学已恢复的HIE模型动物产生运动障碍,从而证明了HIE模型动物的行为学恢复与移植块功能的因果关系。

该研究首次解析了干细胞治疗缺氧缺血性脑病的作用以及移植细胞介导的环路修复机制,为新生儿缺氧缺血性脑损伤这一临床重症疾病的治疗提供了新策略。研究工作得到中科院、科技部、国家自然科学基金的支持。

论文链接

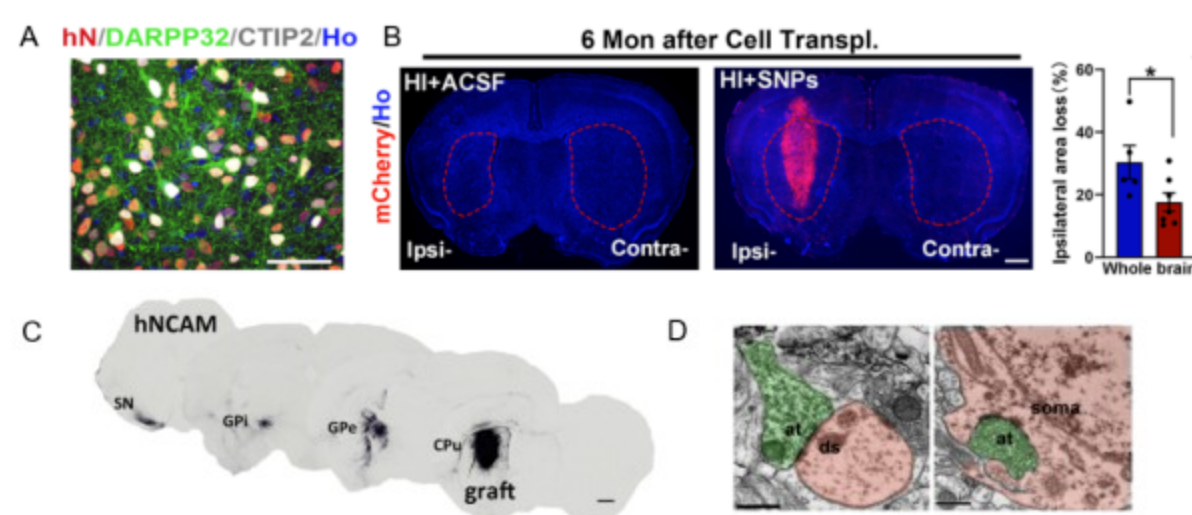


图1.移植到小鼠纹状体内的人源SNPs可在HIE损伤脑内大量存活

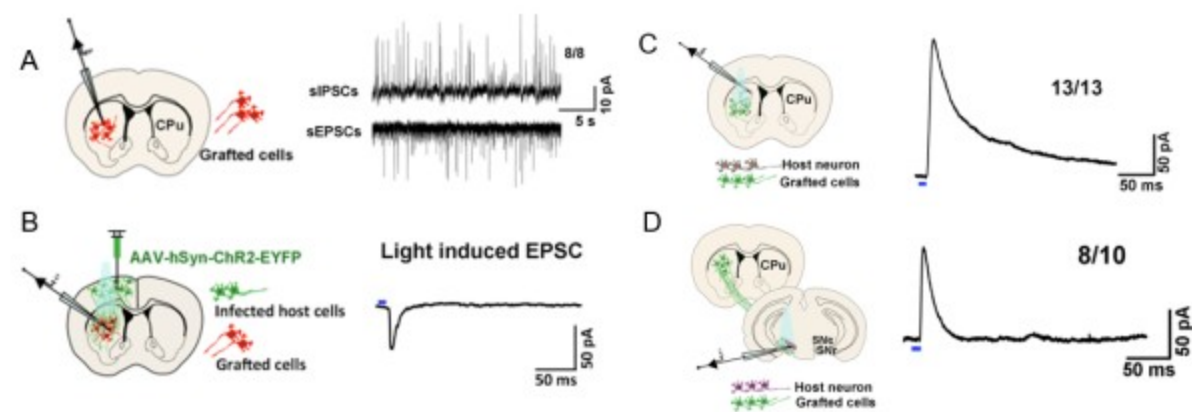


图2.使用膜片钳电生理结合光遗传学技术,记录移植细胞的电活动

责任编辑:侯茜 打印 更多分享

» 上一篇: 遗传发育所揭示决定种子活力的表观遗传调控机制
» 下一篇: 力学所在基于系绳弹丸系统的太空捕获研究中获进展



扫一扫在手机打开当前页