



当历史学家为干细胞研究撰写编年史时,山中伸弥很可能以一个“和事佬”的角色被载入史册:这位日本科学家用一种前所未有的方式,终结了胚胎干细胞领域旷日持久的伦理之争(因为要获取胚胎干细胞,往往需要破坏胚胎)。2007年,两个研究小组证明,通过基因重组,人类的普通皮肤细胞可以重返干细胞状态。其中一个小组的负责人正是山中伸弥。由皮肤细胞产生的干细胞叫做诱导多能干细胞。

山中伸弥喜欢整洁,像一位军人。在日本京都大学前沿医学研究所,他的办公室很小很简陋,但出奇的干净整洁。站在办公室里,你很难把这间屋子的主人与万众瞩目的iPS细胞联系在一起。山中伸弥扫视了一下自己的办公室说:“就在办公室下方10米,有一个房间我从来没有进去过,因为没有政府的许可,我无权进入。在那间屋子里,存放着日本境内唯一一个取自人类胚胎的干细胞系。”

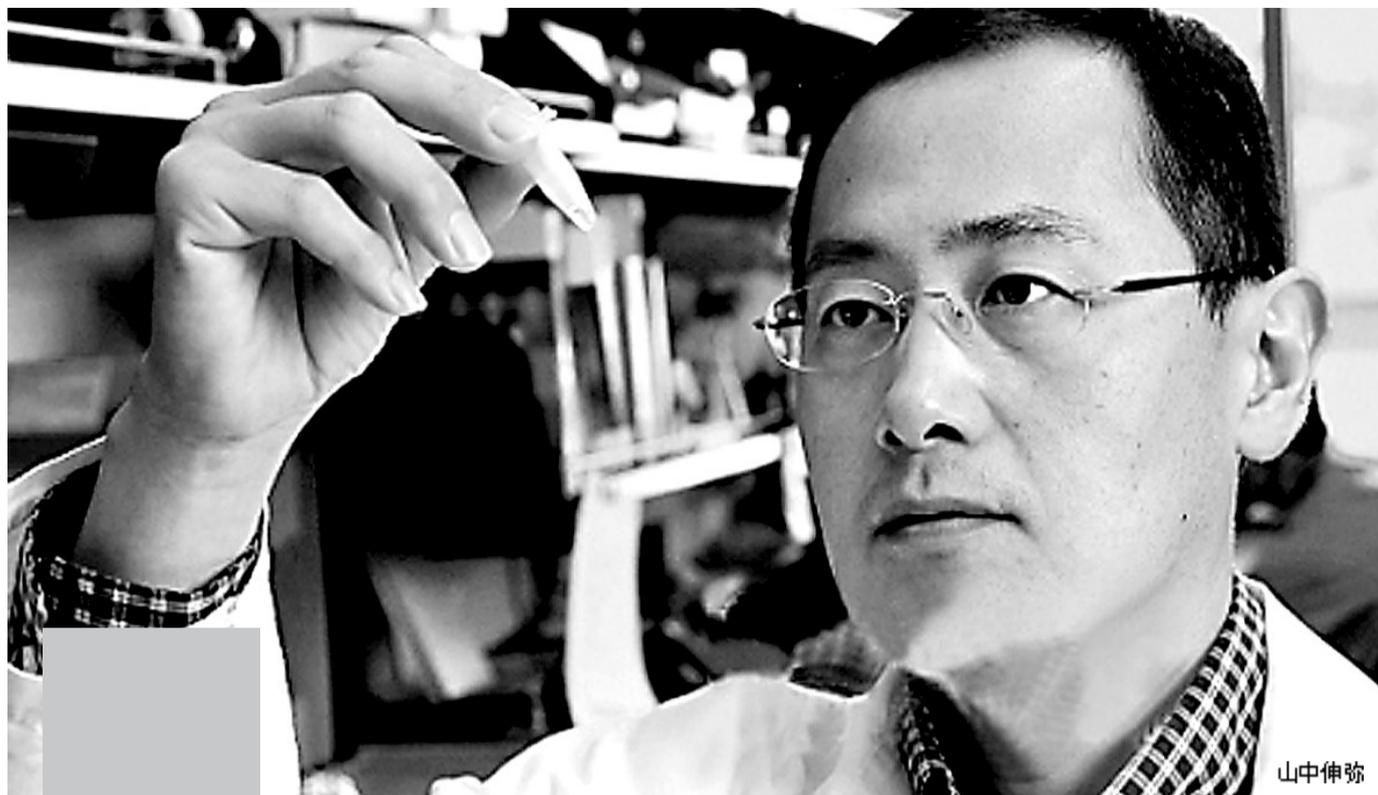
A 最初,他只是大阪的一位整形医生

尽管在名义上,日本政府允许使用胚胎干细胞,但实际操作中,人类胚胎干细胞的获取和使用都受到非常严格的限制。为了获准使用胚胎干细胞,研究人员往往要花费一年的时间,来办理各种申请手续。

在日本,不仅科学氛围沉闷,研究人员还受到很多规则的束缚。不过,山中伸弥却意外成为这种科学文化的受益者。最初,他只是大阪的一位整形医生。20世纪90年代中期,他决定前往美国格拉德斯通心血管病研究所做博士后,从事小鼠癌症相关基因的重编程研究。到那里后,山中伸弥发现美国简直就是“天堂”,不仅容易接触到胚胎干细胞系,并且经费充足,可以和很多顶尖科学家交流。而在日本,他四处碰壁。山中伸弥回忆道:“做完博士后研究回到日本时,我丧失了全部动力。资金少得可怜,优秀科学家屈指可数,我还得亲自饲养近1000只小鼠。”

他陷入绝望,险些放弃研究重回手术室。但有两件事激励着他继续留在科学界:一封邀请函不期而至,邀请他担任日本奈良科技研究所一个小实验室的负责人;美国威斯康星大学麦迪逊分校的詹姆斯·汤姆森(另一个制造iPS细胞的研究组的负责人)分离出了第一代人类胚胎干细胞。

汤姆森分离出胚胎干细胞后,很多研究人员试图控制这些细胞,让它们分化为特定细胞类型,以替代病变或受损组织,从而改进现有医疗手段。山中伸弥说:“对于这样的研究,我们实验室根本不具备竞争力,所以我想,反其道而行之或许是条出路——不是让胚胎干细胞变成什么,而是让别的东西变成胚胎干细胞。”1997年,英国科学家伊恩·威尔穆特成功克隆出多利羊,给了他很大的启发:“我们从中了解到,即使是完全分化的细胞,也能回到类似胚胎干细胞的状态,但我们同时也认为,要实现这个目标,需要漫长的研究过程——可能要花二三十年。”



山中伸弥

他为什么能获诺贝尔医学奖? 山中伸弥:逆转生命程序

B 只用了10年使细胞转化为干细胞

然而,山中伸弥只花了不到10年时间。

为了解决胚胎干细胞研究中的两个关键问题,山中伸弥变得干劲十足。一个是细胞来源问题。他曾参观过一个朋友的生殖学实验室,在显微镜下看到了早期胚胎。脆弱的初生生命打动了她,不过他强调不反对利用胚胎干细胞拯救病人。另一个问题是,胚胎干细胞移植到人体时,免疫排斥可能危害健康,而来自病人自身的iPS细胞分化出的细胞,就不会产生这样的副作用。

山中伸弥开始研究小鼠胚胎细胞如何保持多能性,以便能分化成身体里的任意细胞类型。他猜测,小鼠胚胎可能含有一些特殊蛋白质,这是成熟细胞所没有的。如果将相应基因(尤其是控制其他基因活性的转录因子的基因)插入普通皮肤细胞的染色体中,也许就能使皮肤细胞转化为胚胎干细胞。

经过4年的试验,他发现了24个因子,将它们转入普通小鼠的成纤维细胞,并经过合适的培养步骤后,就可以生成与干细胞相同的多能细胞。山中伸弥检测了每一个因子,发现任何因子都无法单独发挥作用,只有特定的4种因子的组合才能完成这一任务。2006年,他在《细胞》杂志上发表了一篇里程碑式的论文,介绍了编码上述4种因子的基因:Oct3/4、Sox2、c-Myc和Klf4。

这篇文章震惊了全世界,也促使科学家产生了更为大胆的想法:人类细胞是否也能像小鼠细胞一样重返干细胞状态?2007年,山中伸弥和汤姆森的研究小组几乎在同一时间宣布,他们利用此前发现的4种转录因子(分别由Oct3/4、Sox2、c-Myc和Klf4编码),成功制造出人类iPS细胞。尽管汤姆森表示“我们的实验非常简单,很容易重复”,但其他科学家仍然认为,这一重大突破好比点石成金。

此后,科学家纷纷放弃胚胎干细胞研究,转而进行成熟细胞的诱导工作。目前,山中伸弥和其他研究小组已把多种组织(包括肝、胃和大脑)的细胞,转变成了iPS细胞,并让iPS细胞分化成了皮肤、肌肉、胃肠道、软骨、能分泌神经递质多巴胺的神经细胞以及可以同步搏动的细胞。

C “制造iPS细胞就像在制造癌症”

不过,两个安全隐患决定了iPS细胞无法在短时间内进入临床应用。c-Myc除了编码转录因子,还有另外一种身份:癌基因,而山中伸弥制造的iPS细胞也确实容易发生癌变。他解释说:“制造iPS细胞就像在制造癌症。”

其实,制造iPS细胞可以不需要c-Myc:山中伸弥和美国麻省理工学院的鲁道夫·詹尼士发现,如果优化细胞培养条件,即使不使用c-Myc,也能将小鼠细胞转化为iPS细胞。为了比较含有和不含c-Myc的iPS细胞的安全性,山中伸弥将两类细胞分别移植到100只小鼠体内。结果发现,100天后,接受不含c-Myc的iPS细胞的小鼠无一死亡,而另外100只小鼠则有6只死于癌症。

第二个安全隐患来自基因载体——逆转录病毒。利用这类载体向细胞插入基因,会使生成的干细胞充满病毒。而且,逆转录病毒还可能诱导细胞突变,导致癌症。不过,科学家很快就会解决这个难题。2008年9月,哈佛大学干细胞研究所的一个研究小组宣布,他们用腺病毒作为载体,制造出了小鼠iPS细胞。一个月后,山中伸弥又用质粒(即环形DNA片段)携带基因,成功制造出iPS细胞。逆转录病毒的其他替代品还有蛋白质和脂质分子。

D “现在,我们的所有工作都只是一个开头”

尽管在利益的驱动下,iPS技术发展非常迅速,各大实验室也在争相完善这门技术,但山中伸弥并不认为iPS细胞现在就可以取代胚胎干细胞。美国马萨诸塞综合医院再生医学中心的康拉德·霍切林格说:“我们还不知道胚胎干细胞与iPS细胞是否真的完全相同。目前,iPS细胞只是多能细胞的一种补充来源,要彻底取代胚胎干细胞,它必须经受时间的考验。如果现在就得出结论,显然为时过早。”

在坚持认为iPS细胞距离实际应用还有相当距离的同时,山中伸弥也高调宣称这类细胞对于治疗糖尿病、脊髓损伤、帕金森病甚至失明具有巨大潜力。日本理化研究所发育生物学实验室主任西川伸一评价道:“这一激动人心的发现为再生医学和细胞治疗技术都提供了一个清晰的发展框架。”

未来5年,山中伸弥将带领20位研究人员,寻找应用iPS细胞预测药物副作用的方法,解决毒理学中的一些难题,并阐明某些疾病的发病机制。虽然他的伟大发现让全球科学家感到无比兴奋,也给生物医学领域带来了无数可能,但这位曾经的医生依然非常谦虚和谨慎:“我们还有许多基础性工作要做,比如确保iPS细胞的安全性。这不是奥运会中的国际竞争,而是国际合作。现在,我们的所有工作都只是一个开头。”

据《环球科学》



山中伸弥