

iPS技术荣膺《自然-方法》 09年度生命科学技术

(一) iPS细胞——前途远大的未来之星

现在，iPS细胞的制备已成常规实验操作，科学家已懂得利用这个利器去攻克疾病和基础生物学领域里的种种难题。

1. 重编程现象的发现

人们在对细胞再生的研究中早就发现了体细胞重编程之后能够恢复多向分化能力这一现象。终其一生研究果蝇（*Drosophila*）遗传学的科学家Thomas Morgan在20世纪初曾经用涡虫（flatworm, *Planaria*）为材料研究过再生问题。他发现即使是很小一片涡虫“残片”也能生长成一个全新的完整涡虫。他将这个过程称为变形再生（morphallaxis），因为涡虫体内任意一个部位的组织或细胞都能够活化形成一种能够发育成为完整涡虫整体的新组织。现在我们知道，这种再生过程其实与干细胞的活动无关，而仅仅是因为重编程机制发挥了作用。

第一个在试验中发现重编程现象的是Robert Briggs和Thomas King。他们早在1952年就成功克隆出了第一只青蛙。Robert和Thomas当时采用的方法是将青蛙囊胚细胞的胞核植入另一个

果蝇早期的图像



工作的情景



Morgan在哥伦比亚大学里专门用于研究果蝇的房间

插图：Morgan的工作情景。
图片来源：<http://www.genome.gov/25520245>

去核的青蛙受精卵细胞当中，这个人工制备的受精卵成功发育成为蝌蚪。但随后Robert发现，如果使用分化程度更高的细胞胞核来进行这个实验，那么成功的难度会大大增加，而且获得的蝌蚪也较容易出现各种发育异常。10年后，John Gurdon报道他使用完全分化的蝌蚪肠腔细胞（intestinal cell）成功克隆出了青蛙，但是如果使用成熟的青蛙细胞，无法完成该实验。此后，使用体细胞克隆脊椎动物似乎就成为了生物学上无法完成的任务。

幸运的是，这并没有成为一条铁律。在20世纪80年代，整个生命科学研究领域都在探讨一个关键问题——去核卵细胞的运用是否是唯一一个重编程方法呢？此后有人将两种不同的已分化细胞融合，获得了稳定的、不分裂的异核体从而促进了该问题的解决。ES细胞的出现给整个科学界带来了曙光，这说明异核体（heterokaryon）实验方法是一种非常好的方法，可以检验各种不同体细胞细胞核植入多潜能细胞环境（如卵细胞胞质）之后会得到什么样的结果。实际上，这些实验发现，成体细胞核在与多潜能ES细胞融合数天之后，它们的表达谱是会发生改变的。后来，多莉羊的诞生更加证实了完全能够利用体细胞进行重编程操作。

此外，还有一些科学家也一直在寻找新的方法来改变体细胞的分化能力。经过不懈的努力，研究人员终于在20年后第一次发现了只需要一个转录因子Myod就能够将成纤维细胞转变为肌原细胞（myoblast）。这项研究成果及其实验方法促成了数年之后Shinya Yamanaka的成就。

2. Shinya Yamanaka的重编程研究工作

2005年，韩国科学家Woo Suk Hwang曾报道声称自己发现了一种新方法——利用人体自身的体细胞（卵细胞）制备出与个体遗传背景相同的人体胚胎干细胞，他因此成为学术界的焦点。如果他的这项发现无误，那么人们就可以像采用PCR方法扩增DNA一样方便地扩增人体组织了，这无疑是一项非常振奋人心的消息。但是，2005年底有人发现，Woo Suk Hwang欺骗了全世界。整个干细胞研究领域因此遭受巨大打击，受到广泛质疑。

2006年，由日本科学家Shinya Yamanaka在日本京都大学（Kyoto University）建立的iPS细胞技术（即将成熟分化的体细胞重编程为胚胎样干细胞的技术）成为了人们唯一的希望。该技术操作简单，而且不需要使用卵细胞或胚胎细胞，从而巧妙地避开了胚胎干细胞研究应用带来的伦理道德问题。尽管如此，Yamanaka仍然担心大家会因为Woo Suk Hwang事件的不良影响而不相信他的研究成果，因此他让自己一位学生用另一个系统重复了该实验，直到确信结果无误之后才公布了他们的研究成果。自此，很大一部分研究干细胞的科学家都将目光聚焦到iPS的研究上面，干细胞研究迅速繁荣及飞速发展起来。

Yamanaka的谨慎小心是很有必要的。结果公布后，他开始在各种学术会议上介绍他的研究成果。不过，他并没有透露详细的实验方法。Yamanaka介绍时指出，他们发现只需要4个基因就可以将小鼠成纤维细胞重编程为胚胎样干细胞：首先，用病毒将基因转入体外培养的小鼠成纤维细胞，数周之后，细胞的形态和分子特征都开始发生改变，变成类似胚胎样干细胞的状态。将这些细胞与正常的小鼠胚胎混合之后移植到代孕母鼠体内继续生长，结果发现这些iPS细胞在小鼠胚胎发育中起到了主要作用。不过，由于这些iPS细胞无法形成配子，所以还无法称之为全能干细胞，即无法分化成体内任何一种细胞。但这个实验结果已经令人非常震惊了，至

此，整个科学界承认，并且确信这可能也是其它研究领域都无法获取的成果。2009年，Shinya Yamanaka因细胞核重编程技术而获得Albert Lasker基础医学研究奖（文后小词典）。

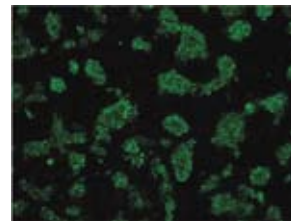
Yamanaka发表文章后不久，他到哈佛大学进行了一次演讲，专门介绍他们的工作。当时还只是一名助理教授的Konrad Hochedlinger回忆到：“最开始，我打算和Yamanaka合作从事这方面的研究工作，但是后来我们觉得这个实验比较简单，单凭我们自己就能搞定。”

Yamanaka让他的一個研究生使用改造过的成纤维细胞（在该细胞中，如果插入的基因活化，那么细胞就会发出绿色荧光）重复了一遍他的实验。几个星期后，Yamanaka在组织培养室的显微镜下观察到体外培养的這些扁平状成纤维细胞中有一些细胞看起来已经变得像胚胎干细胞的模样了。Yamanaka和他的学生马上跑到楼下的荧光显微镜室，在镜下，他们欣喜地看到这些胚胎干细胞样细胞发出了绿色荧光。现在，人们对iPS细胞都非常了解和熟悉了，不过在当时，这听起来就像天方夜谭，Hochedlinger说道。

2007年，在美国博大研究所（Broad Institute）里，分别由Hochedlinger、Yamanaka和Rudolf Jaenisch领导的三个科研小组发现，iPS细胞能够发育、分化成体内的所有细胞，包括可生育的配子细胞，也就是说iPS细胞是全能干细胞。这同时证明Yamanaka的研究成果并非伪造，因为其他的实验室也能获得同样的结果。最近，在2009年秋，有三个实验室又发现iPS细胞能够通过极限实验（ultimate test），形成一个每一个细胞都来自于iPS细胞的新的老鼠。

12年前，多莉羊的诞生证明，哺乳动物体细胞重编程是可能的。将已分化细胞的细胞核植入卵细胞内可以使基因组中处于沉默状态的基因再次被激活，促使细胞发育形成一个新的完整生命体。此后，科研人员对此进行了大量的研究，大家尤其想找到一种不需要借助卵细胞也能完成的重编程方法，不过一直都毫无收获。将胚胎干细胞与白血球细胞融合似乎能够起到重编程的作用，但这样获得的细胞是四倍体细胞。Yamanaka异想天开地将二十几个基因一股脑儿地全部转到细胞当中。经过了辛苦的筛选工作，他们最终成功获得了4个能够完成重编程过程的基因。

Yamanaka的工作热情来自于他的信念，他坚信



图片说明：表达Nanog的小鼠iPS细胞。
图片由桑格研究院的Kosuke Yusa提供。

如果小鼠细胞能够被重编程，那么人体细胞也一定能够被重编程。而细胞重编程技术对于研究人体疾病和人体细胞的分化过程具有极其重要的意义。美国威斯康辛州立大学（University of Wisconsin）的James Thomson说，Yamanaka的方法也是他们当时想到的方法。Thomson早在1998年就发表了第一篇有关人体胚胎干细胞的文章，不过，他说他的目标并非要诱导细胞获得全能分化能力，而是想弄清楚重编程过程的机制，从而帮助其他科学家获得重编程细胞。他招收Junying Yu到他们实验室从事博士后研究，试图解决这个问题。Thomson说：“我们都认为这是一个非常重要的科学问题，因为要解决它至少需要20年的时间。”2007年，Thomson和Yamanaka分别发表了论文，他们都用商业化的人体成纤维细胞获得了iPS细胞。随后不久，美国波士顿儿童医院（Children’s Hospital Boston）的George Daley也发表了类似的文章，不过他使用的是新鲜的人体成纤维细胞。



图片说明：由iPS细胞发育而来的嵌合体小鼠的后代。图片由京都大学Shinya Yamanaka提供。

到目前为止，出于技术和伦理方面的原因，还没有人进行过Woo Suk Hwang的实验，即将人体成熟细胞的细胞核植入去核的人体卵细胞，从而获得人体胚胎干细胞。不过，对于不具备这种克隆技术的科学家和无法获得人体卵细胞的科学家来说，iPS细胞的出现无疑是帮了他们大忙。现在有一大批研究人员还在继续研究，希望找到更好的iPS细胞制备和检测方法，但与此同时，iPS细胞已经开始作为一项研究手段广泛地进入了基础生物学和临床医学研究的各个领域。实际上，人们已经制备出了数百种人体iPS细胞系，这些细胞系来源于临床上的各种患者，比如糖尿病患者、Down’s综合征患者和脊髓性肌萎缩患者等。

尽管是否具有胚胎干细胞的特征依然是判断iPS细胞是不是全能干细胞的金标准，但是越来越多的事实表明，有关胚胎干细胞培养和分化的一些经验也能直接用于iPS细胞的相关操作。加拿大多伦多安大略人类iPS细胞研究所（Ontario Human iPS Cell Facility，该研究所成立于2008年）的William Stanford预测说：“我们将来能够取得的成就肯定会比我们今天在人类胚胎干细胞研究领域取得的成就大。我们已经对人类胚胎干细胞研究多年，积累了丰富的经验，但现在有越来越多这方面的科研人员开始转变研究方向，投入到iPS研究领域。”

3. iPS细胞的功能

体细胞被重编程为iPS细胞时，它们关闭了体细胞特异性表达的基因，开启了那些使细胞具有全能分化性能的基因，而当iPS细胞分化时则会发生相反的过程。细胞从一种状态转变到另

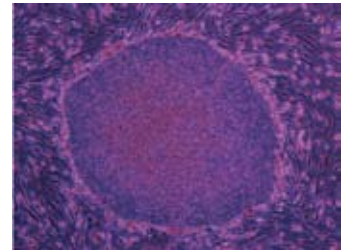
一种状态似乎需要进行细胞分裂，染色体需要经历打开再折叠的过程。在此过程中细胞会对哪些基因开启，哪些基因关闭进行一次全面的重新调整，这其中还需要一些转录复合体和调控RNA的参与。人们可以借助iPS细胞这扇窗口对上述转变过程进行深入的观察和研究。

iPS细胞在癌症研究中也能发挥巨大的作用，我们可以通过iPS细胞来研究细胞“出错”的机理。Hochedlinger介绍说，从某些方面来看，肿瘤细胞与多潜能细胞具有很多相似之处，比如它们都具有永生化特点，也都能致癌。去年，有5个研究小组发表论文表明，抗癌基因p53失活能够使重编程速度得到极大的提升。重编程操作使细胞进入应激状态，从而激活p53基因，阻止细胞生长，使其进入停滞期。但是一旦迈过了这道坎，就会使更多的细胞进入重编程程序。这些研究不仅发现了重编程过程能够加速的现象，还发现p53蛋白在其中的作用，这很有可能会掀起一股研究重编程过程在肿瘤发生发展过程中所起作用的热潮。Jaenisch说：“永生化现象与重编程过程之间的联系非常重要，我认为我们一直以来都忽略了这一点。”

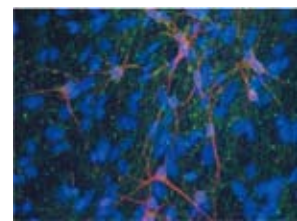
还有一些学者希望能够使用iPS细胞来研究体内发生于配子形成和胚胎形成早期的高度组织化的重编程过程中到底发生了哪些事件。毕竟，有一些能够提高体外受精成功率的小分子物质也能够加快重编程过程。但是，体外重编程过程的成功率非常低，这一点与体内重编程过程不同。在某些试验中，只有不到千分之一的成功率。目前，科研人员还无法猜测其原因。Jaenisch说：“体外重编程实验完全就是一个人造系统，它可以起到一定的作用，但并不像我们想象的作用那么大，它还存在很多问题。”

iPS细胞还有一个更为直接的用途就是用来发现哪些分子是多潜能干细胞所必需的，这也是对胚胎干细胞研究的一种补充。美国加利福尼亚大学（University of California）研究细胞分化和去分化分子机制的专家Robert Blelloch解释说：“重编程成功率也能作为一种判断细胞稳定性的标准。比如，如果有一个因子能够使细胞稳定地处于分化状态，那么过表达这个因子就能降低重编程的成功率，而抑制它的表达就能增加重编程的成功率”。Blelloch使用该方法已经发现了一些miRNA能够促进细胞的分化或者促进细胞去分化。该方法同样也适用于转录因子、能够帮助染色质重构的蛋白和其它调控分子。

不过，还是存在一些问题，比如采用一些细胞分子标志物来判断重编程过程的细胞表面蛋白就还不太可靠，因此人们根据这些分子来判断重编程是否成功时必须非常谨慎。理想的



图片说明：源于人体皮肤成纤维细胞的人体iPS细胞克隆。图片由京都大学的Shinya Yamanaka提供。



图片说明：脊髓性肌萎缩患者体细胞构建的iPS细胞分化而来的运动神经元细胞。图片由威斯康辛大学的Allison Ebert和Clive Svendsen提供。

状态是研究工作能够进入一个良性循环，即通过实验发现一些能够促进重编程过程的因子，然后建立更加可靠的检测方法，从而推动重编程技术向前发展。

2. 培养皿中的疾病模型

人们对iPS细胞具有如此之高的热情是因为它能在人类疾病研究和药物筛选工作中发挥巨大的作用。比如，自从2008年底加拿大多伦多安大略人类iPS细胞研究所成立以来，他们就已经用来自11种疾病患者的23个成纤维细胞系构建了135个iPS细胞系。目前，该研究所又获得了一笔资金，用来为精神分裂症和自闭症等复杂的疾病构建iPS细胞系，也可以为那些携带有一个已知基因异常的患者构建iPS细胞系，比如郝-吉二氏综合征（progeria，即早老综合症，该患儿常常会死于成年人多见的心血管疾病）这种单基因疾病。目前人们主要利用患者的成纤维细胞和B细胞来开展研究，不过用这两种细胞开展研究得到的结果却不太一致，这是因为在体外培养时，细胞会不断积累表观错误和DNA修复错误。iPS细胞则是一个比较可靠的研究材料，这是因为与疾病相关的标志物在细胞重编程后都会被“清零（reset）”，然后随着细胞的分化再逐步表现出来。而且更重要的是，iPS细胞还有可能分化成受到疾病侵害的心血管细胞，Stanford介绍说。

对于很多我们正在开展研究的疾病来说，哪怕可以进行活检，样品之间的差异也十分巨大，而且很难获得足够的细胞来重复进行精确的试验。而携带了人体突变（致病）基因的转基因小鼠则往往不能表现出相应的人类疾病症状。iPS细胞则一举解决了这两大难题。首先，它可以无限繁殖，不用再担心细胞来源问题。其次，它是与人体细胞完全一样的细胞。

我们还有可能通过iPS细胞来研究与疾病有关的遗传多态性。这也是iPS细胞吸引人的地方。因为人类没有像实验小鼠那样进行近亲

交配，因此人类的遗传多样性是非常丰富的。哪怕是具有相同遗传突变的两个人，他们发生单基因疾病症状的时间和表现也会有所不同。因此，可以将源自同种疾病的好几个不同患者的iPS细胞进行比较，以帮助我们发现一些有用的信息。美国国立神经疾病与中风研究院（NINDS）的Ron McKay这样说道。

不过，iPS细胞也不是万能的。Daley这位参与了哈佛大学iPS细胞核心实验室（Harvard iPS Cell Core Facility，该实验室的主要工作是制备并提供疾病相关的iPS细胞系）筹建工作的科学家坚信用人体细胞来研究人类疾病只是一种游戏替换（game-changing），不过他对进行大量无法解释的实验工作表示担忧。仅仅只是制备iPS细胞系并看它们能做些什么这是远远不够的，科学家应该想想iPS细胞系是不是最好的选择。

Daley说，科研人员不仅需要考虑胚胎干细胞和iPS细胞的差别，还需要考虑使用胚胎干细胞研究人体组织的困难。研究人员还不清楚体外培养的细胞能在多大程度上模拟体内的真实组织。即使细胞能进行非常可靠的分化，完全分化成非常均一的神经细胞和平滑肌细胞，也无法代表那部分与疾病有关的细胞。此外，不论是从胚胎干细胞还是从iPS细胞分化而来的细胞，比如脑细胞、血细胞、心肌细胞等，都会与胎儿细胞比较类似，而不是与成人细胞类似。到目前为止，哈佛大学iPS细胞核心实验室可以提供14种疾病特异性的iPS细胞系，不过目前的需求是125种细胞系，该实验室计划明年再构建100个疾病特异性的iPS细胞系。

心脏病这类有多种诱发因素（比如遗传背

景、饮食习惯、缺乏锻炼的生活模式等等)参与的发病较晚的疾病不确定性因素很多。那么培养皿中的一个细胞是如何能够模拟如此众多的发病因素呢?这也就是为什么到目前为止仅有的两篇使用iPS细胞系在体外构建疾病模型的论文报道的都是关于构建单基因疾病——亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)模型,而这种iPS细胞系也是哈佛大学iPS细胞核心实验室最畅销的产品。

不过新加坡科技研究机构(A*STAR, Singapore)的Alan Colman认为,科学家很难将其它现有的技术与iPS相关工作相结合。虽然疾病特异性的iPS细胞系能够弥补动物模型的不足,但是最理想的状态是能够将两者结合起来。比如首先在体外细胞试验中进行研究,根据实验结果做出一些判断,提出一点假说,然后再到动物模型上去验证这些想法。还很少有人将源自正常人的iPS细胞和源自患者的iPS细胞植入动物模型中,从而研究它们之间的区别。

如果将iPS来源(分化)的细胞与其它取自患者的细胞相结合,也许我们会有新的发现。我们现在主要将iPS细胞用于研究细胞自发性疾病(cell-autonomous),即出错的细

胞就是受影响的细胞。但是还有很多疾病不是细胞自发性疾病,这些疾病中发生问题的细胞会影响其它的细胞。科研人员对iPS细胞在这类疾病研究中的作用表示怀疑是有道理的,因为很难控制iPS细胞分化成一种靶细胞,更不用说要分化成两种不同类型的细胞,而且还要让它们之间产生一定的相互作用。不过,Colman相信科研人员一定能够找到解决问题的办法。比如为了研究糖尿病,我们不再需要获得能够产生胰岛素的beta细胞和攻击beta细胞的免疫细胞。因为iPS细胞就能够分化出beta细胞,然后直接用糖尿病患者的血液样品攻击这些beta细胞就可以了。科研人员可以用这种方法在体外模拟体内的病理过程。Colman承认,现在有关使用iPS细胞研究疾病发病机理的文章还非常少,但他相信在未来几年里,这方面的文章一定能够大量涌现。

当然,有关iPS细胞的研究成果不会仅限于疾病建模方面。NINDS的McKay说:“如果你能获得多潜能人体细胞并且有效地使其分化成人体内的各种细胞,那么这将彻底改变我们对人体的理解。”但他同时也警告说:“我们必须把握正确的方向。”最终,我们可能发现,这类细胞的应用范围也是非常有限的。

原文检索: Monya Baker. (2010) iPS cells: potent stuff. *Nature Methods* 7(1):17-19.

 YORK/编译

小词典

Albert Lasker医学研究奖是生理学和医学领域除诺贝尔生理学及医学奖外的又一顶级大奖,素有“美国的诺贝尔奖”之美誉,是美国最具声望的生物医学奖项。

Albert Lasker医学研究奖由被誉为“现代广告之父”的美国著名广告经理人、慈善家Albert Lasker及其夫人Mary Woodard Lasker共同创立,并细分为基础医学奖、临床医学奖和公众服务奖(其中前两项专门授予科学家),旨在表彰对生物医学研究领域,例如攻克疾病、改善人类健康以及延长寿命等做出突出贡献的科学家、医生和公共服务人员。

2009年，英国剑桥大学的John Gurdon和日本京都大学的Shinya Yamanaka获得Albert Lasker基础医学奖。他们的研究成果是细胞核重编程。Gurdon在20世纪50年代的工作扭转了当时普遍流行的观点，即细胞一旦完成特异性分化，就丢失了成为其它细胞类型所必需的基因。在60年代，他把青蛙小肠和皮肤细胞的细胞核转移到蛙卵细胞内，创造了发育成型的动物。2006年，Shinya Yamanaka将Gurdon的工作更推进一步，令成年小鼠的皮肤细胞核进行重新编程而诱导出多潜能干细胞。Shinya Yamanaka发现了一系列基因，当插入到分化特异的细胞的基因组内，可以使成年细胞重新变成干细胞。这项技术使得应用病人自身的细胞来重新分化成特异的组织细胞技术的成功或许并不遥远。

想了解更多关于Albert Lasker医学研究奖的知识，请查看：<http://www.laskerfoundation.org/index.htm>

附表：干细胞研究编年史

时间	事件	相关论文
1970年	Martin Evans首次从小鼠胚囊中分离出小鼠胚胎干细胞，并可以成功地在体外进行培养。小鼠胚胎干细胞似乎具有发育成为某一器官的能力，人们把“干细胞”这种超凡的分化能力称为“干性”。	Gail R. Martin & Martin J. Evans. (1975) Multiple differentiation of clonal teratocarcinoma stem cells following embryoid body formation in vitro. <i>Cell</i> , 6: 467-474.
1998年	美国威斯康辛大学James A. Thomson等人和约翰霍普金斯大学John Gearheart等人分别报道，采用不同方法获得了具有无限增殖和全能分化潜力的人类胚胎干细胞（ES Cell）。Thomson因此被誉为“干细胞研究之父”。	Thomson, J.A., J. Itskovitz-Eldor, S.S. Shapiro, M.A. et al. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. <i>Science</i> 282: 1145-1147.
2000年	Advanced Cell Technology以及Duncan Holly Biomedical生物技术公司的研究人员成功分离出人类胚胎干细胞并使其在体外条件下分化。	Jose B. Cibelli, Ann A. Kiessling, Kerriane Cunniff, et al. (2001) Rapid Communication: Somatic Cell Nuclear Transfer in Humans: Pronuclear and Early Embryonic Development. <i>e-biomed: The Journal of Regenerative Medicine</i> . 2(5): 25-31.
2003年	美国南加州大学牙科学院施松涛（音译）研究员领导的科研小组在成人肌腱内发现一个具有增生和自我更新能力，拥有干细胞特性的独特细胞。该小组已能在实验室里分离出这些细胞，并在动物模型中再生出类似肌腱的组织。这项研究结果为治愈因运动过量和外伤引起的肌腱损伤带来了希望。	Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. (2003) SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 100(10):5807-12.
2005年	韩国汉城大学教授Woo Suk Hwang欺骗了全世界。2004及2005年Woo Suk Hwang有关干细胞研究的论文两次荣登《科学》杂志。后经各方查证，证实其论文数据存在造假现象，2006年该杂志宣布撤回这两篇论文。	

(续上表)

2006年	日本科学家Shinya Yamanaka等人成功诱导出鼠iPS细胞，此项研究成功将干细胞研究扩充到一个新的领域：重编程！iPS研究巧妙避开了胚胎干细胞研究应用带来的伦理道德问题。	Kazutoshi Takahashi & Shinya Yamanaka. (2006) Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. <i>Cell</i> , 126(4): 663-676.
2007年	Shinya Yamanaka等人和华裔科学家俞君英等人分别在《细胞》及《科学》发表论文宣布成功利用人类上皮细胞诱导出iPS细胞。	Kazutoshi Takahashi, Koji Tanabe, Mari Ohnuki, et al. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. <i>Cell</i> 131 (5): 861-872.; Junying Yu, Maxim A. Vodyanik, Kim Smuga-Otto et al. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. <i>Science</i> 318 (5858): 1917-20.
2008年	美研究人员宣布在不伤害人类胚胎的情况下成功获取胚胎干细胞，这不仅回避了相关的伦理争论，而且有望利用此前的多项胚胎干细胞研究进展，加速胚胎干细胞用于临床医疗的多项研究。	Chung et al. (2008). Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. <i>Cell Stem Cell</i> 2(2): 103-4.
2008年	美研究人员阐述了microRNA在干细胞发育及分化中的调控作用，为日后进行的干细胞研究提供了非常重要的参考资料。	Richard A. Young, et al. (2008) Connecting microRNA Genes to the Core Transcriptional Regulatory Circuitry of Embryonic Stem Cells. <i>Cell</i> , 134: 521-533.
2009年1月	Thomson等人利用重症神经疾病患者的皮肤细胞培养出的iPS细胞重分化为神经细胞后，在试管内成功再现了神经细胞因疾病死亡的过程。	Ebert AD, Yu J, Rose FF Jr, et al. (2009) Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. <i>Nature</i> 457(7227): 269-70.
2009年2月	德研究人员首次利用单基因调控方法成功诱导iPS细胞。	Hans R. Schöler, et al. (2009) Oct4-Induced Pluripotency in Adult Neural Stem Cells. <i>Cell</i> , 136(3): 411-419.
2009年3月	美国白头研究所科学家在成功诱导iPS细胞后，巧妙地将诱导iPS时带入细胞的基因去除，大大降低了细胞癌变风险。	Rudolf Jaenisch, et al. (2009) Parkinson's Disease Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells Free of Viral Reprogramming Factors. <i>Cell</i> , 136:964-977.
2009年3月	Thomson和俞君英带领的研究小组在iPS研究方面又迈进一大步，他们利用质粒作为诱导iPS基因的载体进行诱导iPS细胞后，随着细胞分裂丢失质粒，可以得到纯净无外源DNA的iPS细胞，在iPS细胞应用安全性方面又进一步。	Junying Yu, James A. Thomson, et al. (2009) Human Induced Pluripotent Stem Cells Free of Vector and Transgene Sequences. <i>Science</i> 324(5928): 797-801.
2009年4月	上海交通大学吴际教授等人首次找到了雌性生殖干细胞，并培养得到能长期自我更新的生殖干细胞株，填补了干细胞领域的空白。这一发现撼动了生殖与发育领域80多年来认定女性出生后没有生殖干细胞的经典理论。	Ji Wu, et al. (2009) Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. <i>Nature Cell Biology</i> 11: 631-636.