



面向未来的新一轮医疗技术革命 ——干细胞与再生医学研究战略性先导 科技专项进展*

文 / 周琪¹ 任小波² 杨旭¹ 姚远² 杨维¹ 夏英杰¹

1 中国科学院动物研究所 北京 100101

2 中国科学院重大任务局 北京 100864

【摘要】 干细胞研究已经成为当今生命科学的前沿和热点。基于干细胞修复与再生能力的再生医学,有望解决人类面临的重大医学难题,帮助人类实现修复创伤和病理组织、治愈终末期疾病的梦想,引发继药物和手术之后的新一轮波澜壮阔的医疗技术革命。文章分析了干细胞研究领域的国家战略需求,概述了国内外干细胞与再生医学研究的发展现状,同时介绍了中科院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项的实施进展情况,并为我国干细胞研究领域的健康发展提出了建议。

【关键词】 干细胞,再生医学,中科院战略性先导科技专项

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.2015.02.014

干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,在一定条件下,它可以分化成多种功能细胞,鉴于这种特性,可以通过将干细胞或相关衍生产品移植入患者体内,替换损伤细胞从而治愈疾病。由于在疾病治疗和再生医学领域的广阔应用前景,干细胞已成为本世纪初生命科学和医学研究的前沿和热点。

干细胞研究的飞速发展正孕育着重大的科学突破与巨大的产业带动。1999年以来,干细胞与再生医学领域研究成果先后11次入选 *Science* 杂志年度十大科技突破,仅2013年就有2项成果入

选。2012年,日本京都大学教授山中伸弥和英国剑桥大学博士约翰·戈登因在体细胞重编程研究领域的杰出贡献获得诺贝尔生理学或医学奖,成为干细胞探索和认知过程中的一个里程碑,再次彰显出国际科学界对该领域的高度重视。

干细胞领域的巨大发展前景吸引了世界各国的广泛关注。正是在各国政府的重视和支持下,干细胞研究获得突飞猛进的发展,在疾病治疗中的作用和优势日益显现。

1 国家战略需求分析

人口健康直接影响国家的经济发展和社会进步,是构建和谐社会和可持续发展的重要保障和基础。目前,我国在人口健康领域面临巨大挑战:

* 基金项目:中科院干细胞与再生医学研究战略性先导科技专项(XDA01000000)
修改稿收到日期:2015年2月28日

(1)出生缺陷与人口老龄化将成为影响我国经济社会可持续发展的重大问题。一方面,我国出生缺陷发生率5%,并以每年80万—100万的速度增长,给家庭和社会带来沉重负担。另一方面,人口老龄化相关的组织器官衰老、慢性病发病率显著上升。我国有老年痴呆患者600万人以上,60岁以上人群的患病率为4%—7%。(2)疾病谱发生改变,慢性病、代谢性疾病已成为人类健康的主要威胁。我国糖尿病患者已接近1亿。这类重大慢性疾病都是多基因复杂性疾病,目前的医学技术还不能彻底根治,只能通过药物缓解,而长期服药也对身体造成损伤。(3)我国是世界第一人口大国,因创伤、疾病、遗传和衰老造成的组织、器官缺损或功能障碍位居世界各国之首。目前我国每年需住院治疗的烧伤病人达120万,需肝移植病人30万例以上,需肾移植病人150万例以上。人体器官移植远不能满足临床的巨大需要,人们期待着新一轮医疗技术革命的到来。

1.1 干细胞与再生医学的特点及优势

干细胞因其自我更新、高度增殖和多向分化潜能特性,可以进一步分化成为各种不同的组织细胞,从而构成机体各种复杂的组织和器官。干细胞可以应用到几乎涉及人体所有的重要组织器官及人类面临的许多医学难题,为有效治疗心血管疾病、糖尿病、帕金森氏症、老年痴呆、严重烧伤、肿瘤等提供新的途径。干细胞和再生医学,有望成为继药物治疗、手术治疗后的第三种疾病治疗途径,正引领现有临床治疗模式的深刻变革。

干细胞与再生医学不仅具有重大的科学理论研究价值,同时具有广阔的产业发展前景。据美国再生医学联盟(Alliance of Regenerative Medicine, ARM)发布的“2013年再生医学年报评估”,2012年已上市的可

再生医学产品的产值超过10亿美元。以干细胞研究和组织工程技术为代表的再生医学是21世纪具有巨大潜力的高技术战略性新兴产业,世界各国及各大药业公司都在不惜重金大力开展干细胞研究。

因此,加强干细胞和再生医学领域的战略部署,对构建惠及我国13亿人口的普惠健康体系,抢占干细胞与再生医学研究与产业发展的战略制高点至关重要。

1.2 干细胞与再生医学面临的瓶颈问题

干细胞与再生医学的应用面临诸多挑战,包括干细胞定向分化、维持和调控等机制尚不清楚;如何高效、快速、安全地获取用于疾病治疗的功能性细胞技术还不成熟;基础研究尚未有效地转化应用,干细胞的临床应用缺乏系统的理论指导,难以深入;在人工组织器官构建中一些关键科学和技术问题,如细胞规模化扩增、生物支架的规模化种植,模拟体内环境等亟需解决。这些问题的回答需要跨学科、跨领域的综合集成研究,并组织建制化的系统攻关和目标管理。这些方向上的系统性布局和深入研究将为干细胞和再生医学的研究与发展形成示范及引领作用。

2 国内外学科发展态势及趋势

巨大的应用前景激发了世界各国对干细胞研究的支持,推动了干细胞的快速发展。截至2014年7月,SCI收录的干细胞领域论文总量已达28万篇,2013年的论文量较2004年增长了近3倍。DII数据库收录干细胞专利1.6万余件。在干细胞的获取、干细胞调控机制、干细胞关键技术领域都取得了重要进展。基础研究的快速发展大大加速了干细胞在疾病治疗、药物开发、组织工程领域的应用步伐。尽管干细胞领域尚未形成真正的产业,但各类相关新兴技术正在



中国科学院

大量涌现,临床试验也已经大量开展,韩国、加拿大和新西兰等国家陆续批准了干细胞产品(纯化干细胞)上市销售。

2.1 国外学科发展态势及趋势

在全球的广泛重视下,干细胞与再生医学发展快速,已经形成了从基础研究到关键技术研发,再到产品研发及临床应用的贯穿产业链上下游的完整研究体系。其中干细胞的获取、干细胞调控机制、iPS技术、转分化技术等仍是热点研究方向;干细胞临床应用研究渐热,成为各国重点布局的内容之一。干细胞在组织、器官构建领域的应用进展迅速;在疾病治疗、组织工程中的巨大作用日益显现。

干细胞调控机制研究仍是干细胞研究的重要方向,包括干细胞自我更新和增殖、多能性维持、衰老和凋亡、休眠与激活以及分化的调控机制等。科研人员已经从基因、蛋白和表观遗传等多个角度对相关调控机制进行了探索,获得了大量理论和技术上的突破,进一步推动了干细胞与再生医学领域的发展。科研人员构建了全球最大规模的人类胚胎干细胞遗传变异图谱^[1];绘制了神经干细胞维持自我更新与分化平衡的基因调控网络图谱^[2]以及首张干细胞(造血干细胞)发育基因表达谱^[3];阐明了胃或肺干细胞功能恢复和自我修复机理;人类胚胎干细胞多向分化表观遗传作用机制等等。

干细胞技术领域,避开伦理问题是胚胎干细胞获取的首要问题,诱导性多能干细胞(iPS)及转分化技术孕育巨大的发展前景。科研人员成功通过克隆技术获得了胚胎干细胞,解决了细胞来源问题,这一重大突破为胚胎干细胞(ESC)的利用提供了可能。iPS技术不断向前推进,科研人员从多个层面揭示了iPS细胞诱导效率低等问题的机制,针对iPS存在的基因缺陷,探索了不同诱导因子组合(包括非基因小分子物质)对iPS重编程的影响,进而对iPS细胞诱导技术进行了优化,并改善了iPS技术的安全性;探索iPS细胞向特定体细

胞类型的分化;模拟相关疾病,探索疾病发生机理或用于药物的筛选。对转分化机制进行不断深入的探索,优化技术,逐步实现了谱系内、谱系间、体外和体内成体细胞间的转分化,以及体细胞向成体干细胞的转分化。

随着干细胞相关基础研究的深入,干细胞临床应用进程不断加速。科研人员已经在实验室验证了多种干细胞来源的体细胞在修复机体损伤中能够发挥正常功能。除了实验室研究外,已有大量临床试验正在开展,据不完全统计,全球已经开展的干细胞临床试验近5 000项,成体干细胞是临床试验使用最多的干细胞类型。一系列临床试验已经展现出良好的治疗效果,例如,全球唯一一例获得批准的胚胎干细胞临床试验在2013年再次证实对恢复患者视力有效。全球在研干细胞相关药物(包括处于已上市、已注册、预注册、临床试验及实验室研发阶段的药物)已达350种,已上市的药物8种。已经批准上市干细胞药物成分均为成体干(祖)细胞,以骨髓干细胞和间充质干细胞相关产品最多。

在利用干细胞构建组织、器官方面,科研人员已经利用干细胞直接在体外培养获得“微型器官”,构建了肝脏^[4]、脑和肾脏。这一系列成果获得了国际干细胞界的广泛关注,并入选了*Science*杂志评选的2013年十大科技突破。除了器官移植,科学家已经开始研究如何为患者“定制”移植器官,并已经取得了一系列可喜的成果。美国麻省总医院的科学家将老化肾脏去细胞构建的支架与大鼠的肾脏和血管细胞相结合,在体外培养出一个具有功能的肾脏,并能够在移植入大鼠体内后发挥作用,且该“个性化”肾脏与细胞供体完全匹配。

在组织工程支架材料方面,科研人员也开展了探索,开发出一系列新型生物材料,满足不同功能或不同组织的需要。例如,美国莱斯大学的科研人员开发出一种水凝胶支架,可用于颅面骨组织的再生,这种支架初期为液体,到体内后会变成

固体凝胶,并能再次变成液体从体内清除;美国约翰·霍普金斯大学的研究人员还开发出一种叫作水凝胶的果冻样物质可帮助受损的软骨愈合。

2.2 国内学科发展态势及趋势

我国政府对干细胞研究非常重视,将干细胞列为各项国家重大规划中的重点研究内容,通过“973”计划、“863”计划、“发育与生殖研究”重大科学研究计划和国家自然科学基金等投入大量经费予以资助。在政府的大力支持下,我国干细胞研究快速发展,据统计,2013年SCI数据库收录的我国干细胞研究论文量达3 779篇,连续4年位居世界第2位。2013年我国干细胞专利数量达300余件,位居世界第3位。

我国在干细胞自我更新与定向分化机制、干细胞与组织器官发育调控等基础研究领域取得了重要成果,如利用单细胞RNA测序技术绘制出人类植入前胚胎和胚胎干细胞的转录组图谱;建立了人类胚胎干细胞向胸腺上皮祖细胞定向分化的诱导体系;与美国机构合作绘制了人类心肌细胞、神经干细胞和胚胎干细胞的表观遗传和基因表达图谱,并通过系统生物学方法确立了细胞谱系转化的关键节点和疾病相关信号网络;证实单倍体孤雄干细胞具有可替代精子和快速传递基因修饰能力;首次从小鼠之外的哺乳动物中获得了具有发育功能的单倍体胚胎干细胞系,而且首次利用CRISPR-Cas技术完成对大鼠单倍体胚胎干细胞的多基因敲除,为建立用于大规模基因筛选的纯合的基因突变细胞库打下基础。

干细胞关键技术研究是我国的优势领域,尤其是iPS、转分化等研究已进入国际领先水平,我国科学家首次证明了小鼠iPS细胞的发育全能性;首次利用小分子化合物实现了细胞的重编程;将小鼠成纤维细胞直接

重编程为成熟的肝细胞样细胞,成为肝脏再生研究的里程碑^[5]。动物克隆技术、ESC建系与建库、治疗性克隆(核移植)技术、成体干细胞建库与临床治疗技术、体细胞重编程技术与iPS获得等技术都取得了一系列进展。

在组织工程领域,我国已经开发出一系列组织工程产品,部分产品实现了临床应用,如国内首个组织工程三类医疗新技术,组织工程软骨移植于2010年实现了临床转化。全球首个“人工角膜”产品已由深圳艾尼尔角膜工程公司成功完成;北京医用内植物工程技术研究中心研发的具有自主知识产权的人工骨通过了理化性能检测。多种新型生物材料处于研发中,建立了拥有自主知识产权的三维组织构建技术、干细胞与组织工程产品临床前研究与评价、新型组织器官代用品研发、相关动物模型与安全性评价等系列关键技术平台。

3 “干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项概况及成果介绍

3.1 立项背景及总体进展介绍

面向国家重大战略需求,针对制约我国乃至国际干细胞与再生医学研究和应用发展的主要瓶颈问题,中科院于2011年启动了“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项。干细胞专项从重大理论突破、关键核心技术及干细胞临床应用3个方面出发,集中攻克干细胞调控、干细胞治疗核心机制、干细胞应用体系等重大科学问题和核心关键技术,纵向连接干细胞基础理论研究和临床转化应用,为干细胞和再生医学的研究与发展起到引领及示范作用。

干细胞专项以再生医学研究的3个不同层面:基础、技术和应用为切入点,将研究源自内胚层的肝脏、中胚层的间充质和外胚



中国科学院

层的神经干细胞作为贯穿整个专项研究的基本线索,集干细胞与再生医学基础理论研究和应用新策略建立为一体,形成以干细胞为基础的再生医学转化研究体系。专项通过聚焦“细胞谱系的建立与发育调控”、“功能性细胞获得的关键技术”、“人工组织器官构建”和“干细胞应用研究”4个项目的研究,将阐明肝脏和神经系统等重要组织器官的正常发育和病理过程中干细胞的来源、维持、分化和功能等生物学基本问题。通过细胞谱系的研究系统化、规模化的获取干细胞调控的重要靶点,开发面向未来的新型功能性细胞获得技术,研发智能化组织损伤修复材料、干细胞因子药物及功能调控药物,并建立干细胞临床转化应用体系。达到“发现干细胞生物学的基本规律,揭示干细胞在组织器官发生和形成及再生中的本质作用,发展精准调控干细胞的新策略,实现干细胞修复病理损伤和推动干细胞临床应用”的总体目标。

干细胞专项实施4年以来,获得了多项重大理论突破,取得了一大批国际瞩目的成果。尤其在干细胞全能性建立的表观遗传学调控、单倍体干细胞技术、重编程机制研究、成纤维细胞转分化、组织修复功能材料等研究领域中,获得了一批重大理论突破,有3项成果先后入选2011年、2012年“中国科学十大进展”,2项成果获得国家自然科学奖二等奖,1项成果获得国家科学技术进步奖二等奖。专项2011—2014年共发表论文489篇,其中项目“细胞谱系的建立与发育调控”、项目“功能性细胞获得的关键技术”作为干细胞基础研究的主力军共发表论文320篇,其中35%(112篇)发表于国际顶级学术期刊(IF>9),且呈现出明显的逐年大幅增长态势。项目申请(授权)发明专利209(69)项,其中申请国际专利17项。中科院在干细胞领域的国际排名大幅提升,从启动之初的国际科研机构的第27位跃升为第4位,干细胞专项的实施显著增强了中科院在干细胞与再生医学领域的创新能力,大幅提升了我国在世界干细胞研究领域的战略地位。

干细胞专项的实施还为我国培养了一大批优

秀的从事干细胞研究的科技人才。此外,在专项执行过程中也探索了新型的组织管理方式:(1)围绕重要攻关目标,打破项目界限,根据需要调集核心骨干组建跨项目的攻关团队,集中力量开展“生物人工肝”等重要目标任务的联合攻关。(2)积极联合院外临床医院,通过协作的方式联合开展研究,将院外单位直接纳入专项管理,牵头承担子课题任务,从而建立了与院外单位尤其是临床医院稳定的合作关系。

3.2 阶段性成果

干细胞专项启动实施以来,已在干细胞基础理论研究、干细胞关键核心技术、人造器官及新型组织工程材料、干细胞临床治疗等方面取得了一系列突破性进展。

3.2.1 “中国科学十大进展”

(1)揭示Tet双加氧酶在哺乳动物表观遗传调控中的重要作用。通过联合研究揭示了Tet双加氧酶在哺乳动物DNA去甲基化过程中发挥的重要作用及其分子机制。这一工作对于我们理解哺乳动物早期发育的表观遗传调控、受精卵全能性的成因等具有重要的理论意义,该成果入选2011年度“中国科学十大进展”。

(2)证实单倍体孤雄干细胞具有可替代精子和快速传递基因修饰的能力。多个研究团队合作在国际上首次建立了孤雄囊胚的单倍体胚胎干细胞系;首次实现了利用基因修饰的单倍体胚胎干细胞获得健康成活的转基因哺乳动物。该成果入选2012年度“中国科学十大进展”。

(3)成功将小鼠成纤维细胞转化为功能性肝细胞样细胞。首次证实了在抑制细胞衰老机制的前提下,转入3个在小鼠肝脏发育及功能中起重要作用的转录因子,即可将小鼠尾巴上的成纤维细胞转化成肝脏细胞。该成果入选2011年度“中国科学十大进展”。

3.2.2 国家自然科学奖二等奖

(1)在体细胞重编程机制研究中取得重大突破。专项研究人员在维生素C提高重编程的效率

和获得细胞的质量、细胞在间充质和上皮状态之间的转换对重编程的调控机制等方面取得了重大突破。该系列成果获得2013年度国家自然科学奖二等奖。

(2)哺乳动物多能性干细胞的建立与调控机制研究取得重大突破。在诱导性多能干细胞和人类胚胎干细胞的获得与细胞重编程机理研究方面取得了多项突破性成果,利用诱导性多能干细胞技术首次获得非胚胎来源的健康动物,推动了该技术的建立、普及与应用,完善了发育生物学理论。该系列成果获得2014年度国家自然科学奖二等奖。

3.2.3 干细胞基础研究突破

(1)早期胚胎3D细胞谱系构建。全面开展小鼠早期胚胎细胞谱系研究,初步完成原肠期胚胎时间(E7.0)与空间基因表达图谱的建立,正在进行从小鼠、非人灵长类到人类该时期表达谱系的构建,规模化、系统化地发现生命早期发育过程中决定细胞命运的重要靶点,为干细胞新技术研发和临床治疗提供理论基础。

(2)中胚层谱系研究与肌肉损伤修复。通过对中胚层细胞谱系的系统研究,筛选出4个肌肉发育过程中的关键蛋白因子,实现了肌肉干细胞在体外的连续传代扩增,从而突破了成体肌肉干细胞体外制造技术,并能够在动物模型中进行肌肉损伤修复,为战争或灾难造成的大体积肌肉缺损的修复治疗提供了可能。

(3)乳腺干细胞表面标记与乳腺癌诊断治疗。成果诱导单个乳腺癌细胞发育成肿瘤,证实了肿瘤干细胞的假说。通过对细胞谱系的原创研究,发现了新型乳腺干细胞表面标记分子(Procr),并揭示了该分子在三阴性乳腺癌中的高表达特性以及和病人愈后明显相关的现象。利用该分子研发检测

试剂盒,并开始筛选小分子抑制剂和单克隆抗体,用于目前临床上既无诊断试剂又无治疗药物的三阴性乳腺癌的早期诊断和治疗。

3.2.4 关键技术创新

(1)尿液上皮细胞转化为诱导性神经干细胞(UiNPC)。建立了一种采用附加载体携带重编程因子使尿液细胞快速转化为诱导性神经干细胞(UiNPC)的方法。通过该技术仅需2周时间即可直接将病人尿液细胞转化为神经干细胞。与传统方法通过皮肤细胞诱导相比,从尿液获取神经干细胞既简单高效又不会对人体造成伤害。

(2)新型基因编辑技术与疾病治疗。成功建立了单倍体孤雄胚胎干细胞系和单倍体孤雌胚胎干细胞系,并开展猴帕金森病治疗。成功利用CRISPR-Cas9技术治疗小鼠白内障遗传疾病,并继续开发可用于其他疾病的CRISPR-Cas9治疗体系。通过对上述新型基因组编辑技术的联合研究,为相关疾病的干细胞治疗和基因矫正提供了技术可能。

3.2.5 人工组织器官技术研发

(1)子宫壁损伤修复。制备了引导子宫壁组织损伤再生的胶原生物材料,在开展动物实验的基础上,与南京鼓楼医院合作进行了13例自体骨髓干细胞复合生物材料修复重度宫腔粘连患者的临床治疗研究,其中7例怀孕,3例健康婴儿出生(2014/7/17, 2014/10/31, 2014/11/2)。该成果引起了巨大的社会反响(央视新闻频道、《科技日报》等媒体报道),为子宫内膜粘连和瘢痕化造成的不孕不育患者带来了希望。项目负责人戴建武研究员荣获2014年中央电视台“十大科技人物”。

(2)脊髓损伤修复。制备了引导脊髓组织损伤再生的有序胶原蛋白支架生物材料,该材料可为受损的神经元轴突再生提供支



中国科学院

撑和引导。已开展修复脊髓损伤的大动物(狗)实验168例,通过9个月的长期观察,结果表明该生物材料能够有效促进脊髓横断损伤狗的运动行为和电生理功能的恢复,促进神经纤维再生。目前已和中国武警脑科医院(天津),苏州大学附属第一医院(苏州),解放军总医院第一附属医院(北京)等单位合作,完成临床试验5例,后续临床评估工作正在进行中。该成果引起了巨大的社会反响(央视新闻频道、《科技日报》等媒体报道),将为目前临床上无法治愈的瘫痪病人提供可能的治疗方案。

(3)“第三代人工肝”研发。在成功将人成纤维细胞转分化为功能性肝细胞的基础上,通过微载体培养法突破了人转分化肝细胞(hiHep细胞)的规模化扩增瓶颈,hiHep细胞可救活约50%ConA诱导的肝衰竭小鼠,目前已对肝衰竭猪进行“生物人工肝”治疗试验,即将开展临床研究。以转分化获得的人源肝细胞作为种子细胞,极大提高了“人工肝”的安全性和有效性。

(4)骨、膀胱、心肌、神经等多种组织的损伤修复。制备适合不同组织再生的胶原材料,将胶原材料与生长因子特异结合形成智能生物材料,开展了引导骨(人)、膀胱(猪)、心肌(猪)、神经(猪)等组织的再生产品研发,初步完成了膀胱组织损伤修复、心肌损伤修复、面部神经损伤修复的大动物实验和生物骨的临床实验,在治疗膀胱癌、冠心病、面瘫等疾病方面具有重要的临床应用前景。

3.2.6 干细胞临床治疗

(1)临床级干细胞制备标准。建立并完善临床级干细胞的制备标准和应用规范,中国第一株临床级脐带间充质干细胞系和临床级胚胎干细胞系相继建立并获得了中国食品药品检定研究院的认证,未来将可利用这些认证的临床级干细胞系开展一系列疾病的临床试验。通过认证规范了干细胞临床应用的标准,有助于改变我国干细胞治疗的乱象。

(2)自体骨髓回输治疗重症肝病和艾滋病。

在国家政策允许的条件下,开展了自体骨髓回输治疗肝硬化以及艾滋病合并肝硬化的临床试验(常州),目前专项共开展自体骨髓细胞回输治疗艾滋病伴发肝硬化7例、自体骨髓细胞回输治疗肝硬化9例、自体骨髓细胞回输治疗艾滋病1例,临床疗效显著,未来将进一步扩大临床规模。

(3)肺纤维化临床治疗。在前期自体骨髓干细胞治疗尘肺取得较好疗效(2012年,83例,河南煤炭总医院)的基础上,利用认证的临床级间充质干细胞开展放射性肺纤维化的单中心小病例临床研究、特发性肺纤维化的单中心小病例临床研究及尘肺的多中心临床试验(福建、重庆、北京等相关医院),为尘肺等肺纤维化疾病的治疗提供新的手段。

(4)干细胞调控药物研发。发挥干细胞因子应用便捷、安全性好、易质控、成本低、适应症广的优势,研发干细胞因子药物替代干细胞的细胞治疗。针对神经退行性疾病开发有利于髓鞘再生及神经修复的化合物Xie-1,以及促进胰岛新生的抗糖尿病候选化合物GLP1,即将完成临床前研究,进入I期临床。

4 未来工作重点及发展建议

4.1 干细胞专项下一步重点工作

在临床转化研究的实质性阶段,干细胞专项将继续围绕“基于干细胞的再生医学研究”开展后续科研工作,在前期重大基础研究成果的基础上,继续在几个重点领域进行高水平的基础研究,以期获得更多的核心技术。同时加强攻关团队的组织形式,以前期已获得的具有自主知识产权的创新性核心技术为基础开展转化应用研究。专项对下一阶段的重点任务作了系统梳理和重新布局,形成了“系统发现细胞调控关键因子”、“干细胞相关药物靶点发现”、“干细胞关键新技术”、“智能组织工程产品临床试验”及“干细胞治疗临床试验”5个核心方向,拟通过对该5个方向的重点支持,在未来两年的转化研究中取得更大的突破。

4.2 对我国干细胞领域发展的建议

在国家的大力支持下,经过多年发展,我国干细胞与再生医学研究基本形成了从基础研究到产品研发,从干细胞研究到组织工程研究,从科学研究到规范标准构建的完整的科研体系。但在研究机构和基础设施建设方面还需要加强;还需进一步推进干细胞产业化进程,加强基于成体干细胞的疾病疗法开发,探索 iPS 技术的临床应用,重视知识产权保护,提升干细胞与再生医学技术自主研发能力;进一步完善干细胞临床监管体系,为干细胞产业发展提供良好的政策环境。

(1)重视研究机构和基础设施的建设。通过建设国家级干细胞与再生医学研究机构或支撑平台、国家级干细胞库,可以为干细胞发展,尤其是未来干细胞产业发展提供服务和支撑,这也是美、英、日等国家采取的举措之一,我国在干细胞研究机构和细胞库建设方面还需要加强。

(2)推动 iPS 技术研究向应用领域的发展。尽管目前 iPS 技术尚未完全成熟,但基于 iPS 细胞的疾病疗法开发已经成为重要研究领域,尤其是日本在该领域已经走在了国际前列。我国在 iPS 领域具有优势,未来还应进一步加大该领域的支持力度,使我国在该领域的临床应用也保持国际领先地位。

(3)加快干细胞临床应用技术研发。临床应用研究已经成为干细胞领域的热点,其产业化进程不断加速,我国还应进一步扩大干细胞临床研究的布局,提升干细胞与再生医学技术自主研发能力,把握干细胞产业发展主动权。

(4)重视并加强干细胞研究的伦理审查工作。干细胞研究涉及伦理问题,在将相关研究成果转化为临床应用的过程中,还会使患者面临一系列的风险。为进一步规范干

细胞研究和应用,我国应加强伦理审查规范和监管法规,对相关行为进行严格的控制,从而在利用干细胞研究和应用造福民众健康的前提下,最大限度地保护各方权益。

(5)重视知识产权保护。干细胞发展对维护人类的健康具有重要意义,必将形成一个巨大的产业,世界制药巨头公司已经介入干细胞领域。因此在干细胞领域研究中应加强知识产权保护意识,并采取行动加以保护。

(6)进一步完善干细胞临床监管体系。针对干细胞的临床监管,我国在 2013 年已经推出了一系列监管政策征求意见稿,未来,还应应对这一体系进行进一步的规范和细化,并建立起临床试验监管体系(美国等国家均建有完善的干细胞临床试验登记和管理体系),为我国干细胞产业的更好发展提供良好的政策环境。

干细胞与再生医学研究是生命科学及生物医药研究领域最前沿的新增长点,具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能的干细胞可以应用到几乎涉及人体所有的重要组织器官及人类面临的诸多医学难题。基于干细胞的修复与再生能力的再生医学,有望成为继药物治疗、手术治疗后的第三种疾病治疗途径,从而推动新一轮的医学革命。我国政府对干细胞研究也非常重视,近年来加大了对该领域的研究投入,并加强相关法规的建立和临床监管,促进该领域快速、健康、稳定的发展。中科院“干细胞与再生医学研究”先导专项的实施进一步起到领域内的引领和带动作用,未来必将打造为国际先进的干细胞与再生医学研究平台和基地,占领生物医药产业发展的制高点,实现造福于人类健康的最终目标。

参考文献

- 1 Amps K, Andrews PW et al. The International Stem Cell



中国科学院

- Initiative. Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(12): 1132-1144.
- 2 Neumüller R A, Richter C, Fischer A et al. Genome-wide analysis of self-renewal in *Drosophila* neural stem cells by transgenic RNAi. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(5): 580-593.
- 3 Shannon McKinney-Freeman, Patrick Cahan, Hu Li et al. The Transcriptional landscape of hematopoietic stem cell ontogeny. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(5): 701-714.
- 4 Takanori T, Keisuke S, Masahiro E et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature*, 2013, 499(7459): 481-484.
- 5 Huang P H, He Z Y, Ji S Y et al. Induction of functional hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts by defined factors. *Nature*, 2011, 475(7356): 386-389.

Confronting Coming Medical Renovation

—Progress on Stem Cell and Regenerative Medicine Research

Zhou Qi¹ Ren Xiaobo² Yang Xu¹ Yao Yuan² Yang Wei¹ Xia Yingjie¹

(1 Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

2 Bureau of Major R&D Programs, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100864, China)

Abstract Recently, stem cells and regenerative medicine research have received tremendous attention in the field of life sciences. Stem cells are capable of self-renewal and differentiation into a wide range of cell types with multiple regenerative medicine purposes, which has great potential for tackling the most major and compelling medical problems confronting humanity. By the application of groundbreaking technologies for tissue repair and replacement to the treatment of end-stage diseases, regenerative medicine has triggered a new round of medical technology revolutions after medicines and surgery. To address the strategic needs of the whole nation, and to aim at the bottleneck problems of stem cells and regenerative medicine research, Chinese Academy of Sciences (CAS) launched the “Strategic Priority Research Program of Stem Cells and Regenerative Medicine Research” in 2011. This paper briefly introduces implementation progress of this program. During the processing of this program, the scientists of CAS have made a number of remarkable achievements which have been recognized throughout the world, including a series of major theoretical breakthroughs, especially in the fields of epigenetic regulation of stem cell totipotency, haploid stem cells, mechanism of cell reprogramming, fibroblast transdifferentiation, tissue repairing materials, etc. Among them, there are three research papers, “Revealing the Important Role of Tet Dioxygenases in Mammalian Epigenetic Regulation”, “Successfully Converting Mouse Fibroblasts to Functional Hepatocyte-like Cells”, “Establishment of Androgenetic Haploid Embryonic Stem Cells”, have been selected as “Top 10 Achievements of Chinese Science” in 2011 and 2012. Moreover, two achievements won the second prize of State Natural Science Award, and one achievement received the second prize of National Science and Technology Progress Award. By the year 2014, the stem cell program had published 489 papers, and had applied for 209 patents (69 authorized), including 17 international patent applications. Following the development of this program, CAS has achieved a significant increase in the number of publication in the stem cell research field, which brings its ranking jumping from 27th up to the 4th among the whole international research community. The implementation of the stem cell program not only significantly enhanced the innovation ability of CAS in the field of stem cells and regenerative medicine, but also greatly improved the strategic position of China in this field. On the other hand, this paper outlines the domestic and international status of stem cells and regenerative medicine research, analyzes the national strategic demands of stem cell research

field in China, and puts forward several suggestions for maintaining the healthy and stable development of this field: (1) to pay more attention to the development and construction of research institutions and infrastructure; (2) to promote the iPS technology from research to application; (3) to accelerate the research of stem cell technology into clinical application; (4) to strengthen the ethical review of stem cell research; (5) to emphasize the intellectual property protection; and (6) to further improve the system of clinical supervision for stem cell therapy.

Keywords stem cell, regenerative medicine, CAS Strategic Priority Research Program

周 琪 中科院动物所副所长, 生殖生物学国家重点实验室主任, 研究员。中科院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项首席科学家; 中国细胞生物学学会干细胞生物学分会会长; 国际干细胞组织 (ISCF) 主席 (2014—2016 年)。主要从事细胞重编程机制、干细胞与再生医学等研究与转化工作。已在 *Nature*、*Science*、*Cell Stem Cell*、*PNAS* 等刊物发表研究论文 100 余篇; 申请、获得重编程技术发明专利 8 项; 研究成果获国家自然科学奖二等奖、中科院杰出科技成就奖等奖励。E-mail: qzhou@ioz.ac.cn

Zhou Qi, Professor, Director of State Key Laboratory of Reproductive Biology, Deputy Director of Institute of Zoology. Professor Zhou is the chief scientist of “Stem Cell and Regenerative Medicine Research” Strategic Priority Research Program of Chinese Academy of Sciences, president of The Chinese Society for Stem Cell Research, and the executive chair of International Stem Cell Forum (2014—2016). His research focuses on the mechanisms of reprogramming, differentiation and de-differentiation; cellular plasticity and totipotency of stem cells and somatic cells, with a goal of understanding the mechanisms of mammalian cloning and improving cloning efficiency, as well as promoting the application of stem cells in regenerative medicine. With the following progresses, such as first viable mice through tetraploid complementation with iPS cells, live transgenic mice by androgenetic haploid embryonic stem cells, and simultaneous generation of multiple gene mutations in rat with CRISPR-Cas system, lead to over 100 publications in top-tiered scientific journals, including *Nature*, *Science*, *Nature Biotechnology*, *Cell Stem Cell*, *MCP*, *Stem cells*. E-mail: qzhou@ioz.ac.cn

(相关图片请见封二)



中国科学院