

干细胞与再生医学的发展现状及 重要意义*

江虎军¹ 孙瑞娟¹ 裴端卿² 董尔丹¹

(1 国家自然科学基金委员会医学科学部 北京 100083

2 中国科学院广州生物医药研究院 广州 530530)

摘要 文章主要分析了干细胞和再生医学在当今医学研究领域中的发展现状,认为干细胞和再生医学是医学研究领域中的一门新兴学科,它对医学的发展具有引领作用。为凝聚研究力量、规划研究方向和合理整合研究资源,促进我国再生医学研究的发展,认真审视干细胞与再生医学在我国医学研究领域中的布局已成为一个很迫切的问题。

关键词 干细胞,再生医学,研究领域布局

DOI:10.3969/j.issn.1000-3045.2011.02.006

温家宝总理 2009 年在中科院成立 60 周年纪念活动及与首都科技界大会上的重要讲话中指出:“目前,世界主要发达国家的干细胞研究发展势头强劲。干细胞研究促进了再生医学的发展,这是继药物治疗、手术治疗之后的又一场医疗革命。我们要力争在干细胞研究的更多领域取得领先地位”。从当今的发展趋势看,再生医学已是现代临床医学的一种崭新的治疗模式,对医学治疗理论、治疗和康复方针的发展有重大的影响,也是近年来包括中国在内的世界各国政府重点发展和研究的高新科技领域之一。再生医学的研究范畴在医学科学领域占有重要地位,再生医学的加入是对医学学科的最重要拓展与完善,再生医学对医学治疗理论、治疗和康复方针的发展有重大影响,对医学

学科理论的发展具有重要意义,其前沿性与现代医学研究手段和理念的结合将推动医学学科迅速跨上一个前所未有的高度。

从近年来的快速发展和再生医学所展现的前景看,它已经成为医学研究领域中的一个新的学科,重视再生医学不仅是学科发展、临床应用的需要,同时也是国际竞争的需要^[1,2]。目前我国已形成了一支优秀的干细胞研究队伍,通过加大投入,假以时日,完全有能力在干细胞与再生医学研究领域赢得一席之地甚至抢夺制高点。

1 干细胞与再生医学对整个医学研究领域发展的重要意义

广义上讲,再生医学是一门研究如何促进创伤与组织器官缺损生理性修复以及如何进行组织器官再生与功能重建的新兴学科,其主要通过研究干细胞分化以及机体的

* 收稿日期:2011 年 1 月 4 日

正常组织创伤修复与再生等机制,寻找促进机体自我修复与再生,并最终达到构建新的组织与器官以维持、修复、再生或改善损伤组织和器官功能之目的。尽管再生医学为我们展现了美好的前景,但现在依然处在基础研究阶段。

作为再生医学基础的干细胞研究涉及健康科学的许多重要领域。在基础研究方面,通过对干细胞生长、分化、发育的分子调控机制的了解,有助于我们认识细胞生长、分化、发育和器官形成等基本生命规律,从而可以在体外扩增和诱导干细胞进行定向分化,从技术上发展符合临床标准的单一种类干细胞的扩增方法,并研究干细胞移植入体内后的生长、迁移、分化,直至功能的重新构建;由于干细胞派生而来的相关模型还可作为药物和功能基因筛选的理想研究平台,并阐明诸如癌症、遗传性疾病、神经退行性疾病、自身免疫性疾病等疾病的发病机理。在临床应用方面,科学家们已成功地在体外将人的胚胎干细胞分化为肝细胞、内皮细胞、心肌细胞、胰腺 β 细胞、造血细胞和神经元,甚至具有功能的多巴胺神经元及少突胶质细胞和星状胶质细胞,等等。在组织干细胞方面,科学家们能成功从皮肤、骨、骨髓、脂肪等组织器官中分离培养出干细胞,并尝试用这些细胞用于疾病的治疗。利用干细胞构建各种组织、器官并将其作为移植的来源将成为干细胞应用的主要方向。干细胞几乎涉及人体所有的重要组织和器官,因此干细胞治疗将有可能为解决人类面临的许多医学难题提供保障,如意外损伤、放射损伤等患者的植皮,神经的修复,肌肉、骨及软骨缺损的修补,髌、膝关节的置换,血管疾病或损伤后的血管替代,糖尿病患者的胰岛植入,癌症患者手术后大剂量化疗后的造血和免疫重建,切除组织或器官的替代,部分遗传缺陷疾病的治疗等。因而,再生医学中的干

细胞相关基础与应用研究将使人类修复和制造组织器官的梦想得以实现,是医学科学发展的必然方向。

2 干细胞与再生医学已成为生物医学国际竞争的一个焦点

干细胞的商业前景及其对改善人类健康的价值无疑是巨大的,这使它成为当今国际间竞相追逐的焦点之一。到目前为止,美国、英国、德国、意大利、荷兰、法国、瑞典、比利时、捷克、以色列、加拿大、中国、日本、韩国、新加坡、印度、澳大利亚、南非、巴西等越来越多的国家和地区纷纷投入到这一领域中。正是由于干细胞与再生医学既能给现有临床治疗模式带来深刻变革,又是21世纪具有巨大潜力的新兴高科技产业之一,因此国际上已形成了国际性的科技竞争和产业化竞争的热潮,再生生物学产品正逐步成为衡量一个国家或地区科技发展水平与健康水平的重要标志之一,世界各国均纷纷斥巨资参与这一领域的研究与开发。2000年,全球从事再生生物学产品开发的企业为66家,2002年已增至99家,其中仅美国就有50家,目前已经形成价值60亿美元的产业,并以每年25%的速度递增。据预测,到2015年左右,美国的再生医学产品部分将有4000亿美元的营业额,倘若加上治疗前后的相关费用,市场将会达到10000亿美元,成为美国经济的支柱性产业之一。

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人数位居世界之首。我国每年烧伤、烫伤病人达500万—1000万例;乙肝病毒携带者为1.2亿,丙肝病毒携带者为1500万人,其转化为乙型肝炎与丙型肝炎的比例分别为20%和50%,即2400万人和750万人,部分患者将最终发展成肝硬化或肝癌,每年因终末期肝病死亡约30万人,其中约50%死于肝癌;糖尿病已成为继心脑血管性



中国科学院

疾病和肿瘤之后位居第三位的严重危害人类健康的慢性非传染性疾病;我国 60 岁以上人群的帕金森氏病发病率为 1.5%,70 岁以上人群升至 2%。我国对再生医学产品的需求将位居全球之首,但随着我国加入 WHO,知识产权保护日益成为我国突出的科学技术问题,因此,加强对再生医学的研究与开发,加大投入,尽快获得拥有自主知识产权的再生医学产品成果,使我国在未来激烈的国际竞争中占有一席之地,已是医学研究领域中的当务之急。

3 我国已具有一支相当规模的干细胞与再生医学研究队伍

围绕再生医学所开展的干细胞研究已受到世界各国政府和全世界科学家的高度重视。政府和企业均已在此领域投入巨资开展相关研究,而且大量与干细胞和再生医学有关的研究机构不断涌现,许多大学已成立专门的干细胞和再生医学研究机构,比如美国的哈佛大学、耶鲁大学、加州大学,英国的剑桥大学、牛津大学,日本的理化所、东京大学与京都大学等知名大学和研究机构均成立了再生医学研究中心或干细胞研究中心。在美国大学里干细胞实验室的数量在大幅度攀升,从事与之相关研究的人员正在以惊人的速度增加。此外,美国加利福尼亚州政府投资 30 亿美元建立了再生医学研究所,而且各大药物研发公司——例如著名的 Pfizer,也组建了再生医学研究部门,等等。在 2009 年公布的中国科技发展 2050 年路线图,提出了作为新兴学科的干细胞和再生医学,必须在我国大力发展的策略。作为世界上最大的资助生物医学研究的 NIH 也专门设立了再生医学行动计划,而且已经启动了相关的研究计划开展再生医学研究,并有著名专家呼吁 NIH 应设立专门的干细胞和再生医学评审组^[3]。美国科学院在深入研究了干细胞与再生医学的前景后,已建议美

国国会加大对干细胞与再生医学的投入。

作为再生医学基础的干细胞研究,我国与世界几乎同时启动。国家自然科学基金委在成立之初便资助过动物干细胞建系方面的研究;1999 年将人类干细胞建系研究列为重点招标领域;2000 年科技部也将干细胞研究列为“973”招标领域。之后我国对干细胞的研究一直给予了连续的支持,特别是 iPS 技术出现后,国际上的再生医学研究呈现跨越式发展。几年来,国家和地方政府均对干细胞和再生医学有大量投入,国家科技部还设立了干细胞与再生医学的“973”和“863”专项。近期,科技部将干细胞与再生医学列为继生殖与发育、蛋白质科学、量子科学、纳米科学之后的第五个重大专项,充分反映了我国对该领域的高度重视。中科院已将干细胞和再生医学研究列入未来战略性科技先导专项,在“十二五”期间,计划投入 9 亿人民币资助 80 个以上的实验室开展相关研究。

近年来,我国科学家在再生医学研究领域取得了重大进展:2007 年底,中科院广州生物医药与健康研究院继日本、美国之后成功地诱导出多能干细胞,并在国内建立了 Oct4/Sox2/Klf4/Myc 所介导的体细胞重编程技术平台,在筛选方法上采用了普遍应用性强的直接非抗性筛选体系。该研究院不仅在干细胞技术与理论上不断创新,还通过举办培训班和国际学术活动积极推动我国在 iPS 技术方面的发展,建立了我国第一个干细胞与再生医学技术与产业化联盟,致力于我国在该领域的技术骨干的普及与培养,先后建立了一系列技术与体系,包括基于维生素 C 的高效重编程技术,文章发表后被国际国内媒体广泛报道^[4,5]。北京大学邓宏魁教授在多能干细胞(iPS)技术建立和将 iPS 向胰岛细胞分化方面成绩显著^[6];中科院上海生命科学院肖磊研究员利用 iPS 技术产生了大

鼠的多能干细胞;上海交通大学吴际教授在生殖干细胞研究方面也做出了重要贡献^[7]。特别值得一提的是,中科院动物所周琪教授与上海交通大学曾凡一教授,以及北京生命科学研究所高绍荣教授的两个团队合作^[8],利用胚胎四倍体技术证明通过 iPS 细胞可以产生正常的小鼠后代,证实 iPS 具有与胚胎干细胞一样的全能性,这一成果被美国《时代周刊》选为 2009 年度 5 大重大突破之一。可喜的是,许多从事分子生物学研究的科学家也纷纷转向干细胞和再生医学研究领域,使我国形成了一支具有一定实力、在一些领域具有鲜明特色的研究队伍。中科院已将相关的实验室组建为研究联盟,此外不少大学也成立了干细胞研究联盟,而且许多研究单位也成立了相关的部门实验室,估计从事干细胞和再生医学研究的实验室达到 300 个以上。国家发改委已经成立了两个干细胞工程中心,其目的就是让再生医学走向临床。国家自然科学基金委近年受理的与干细胞和再生医学研究相关的项目也呈现急剧增加的趋势。

4 目前是发展我国干细胞与再生医学研究的有利时机

再生医学的发展经历了 3 个发展阶段:第一个阶段源于 1981 年小鼠胚胎干细胞系和胚胎生殖细胞系建系的成功(这项成果直接导致了基因敲除技术的产生),这是再生医学理论的诞生;第二个阶段始于 1998 年美国科学家 Thomson 等人成功地培养出世界上第一株人类胚胎干细胞系,从此,在全球范围内,科学家希望将胚胎干细胞定向分化以构建一个丰富的健康组织库用来替代一些被疾病损伤及老化的组织或器官,以达到治疗与康复的效果,这是再生医学的真正开始。但由于获取胚胎干细胞所带来的伦理等问题一直受到来自多方面的制约,因而干细胞研究进展有限;第三个阶段便是 2006

年底日本京都大学 Ymanaka 和美国科学家 Thomson 两个研究组分别在 *Cell* 与 *Science* 上报道的利用 4 种转录因子联合转染人的体细胞成功地诱导出多能干细胞(iPS)^[9,10],这意味着科学家们已克服了因伦理而不能采用胚胎干细胞进行细胞治疗的瓶颈,使得再生医学离临床又近了一步。

正是由于再生医学所具有的广阔的发展前景,国家自然科学基金委、科技部、中科院等部门都对干细胞和再生医学研究给予了极大的重视,目前,再生医学和干细胞研究发展已到了一个重要的阶段,现在是对我国再生医学研究领域从研究力量、研究方向和研究资源进行整合的大好时机,这种战略规划必将推动我国干细胞和再生医学研究上一个新的台阶。

国家自然科学基金委是我国基础 Research 资助机构中的领头羊,在科技界具有良好的声誉,受到广大科学家的信赖,国家财政在 2010、2011 年对国家自然科学基金委的拨款均有大幅增加,这在国家自然科学基金委的成长历史上是绝无仅有的,充分说明它在基础研究资助中发挥的作用越来越大,这也为支持干细胞和再生医学研究提供了很好的条件。因此,如何构建一个有利于我国干细胞和再生医学发展的体制和机制,以凝聚研究力量,规划研究重点和方向,合理配置研究资源,使我国的干细胞和再生医学研究在国际上真正占有一席之地,已成为一个比较迫切的问题。

在 2010 年的“两会”期间,有代表从战略高度呼吁国家自然科学基金委高度重视干细胞和再生医学这一新兴学科。2010 年 11 月国家自然科学基金委第 52 期“双清论坛”会上,专家一致认为干细胞和再生医学及其相关技术的研究和应用是医学研究领域未来的重要发展方向,既有重大理论研究价值,又属于国家重大需求,国家应关注并



中国科学院

加大支持力度,甚至提出要设立干细胞和再生医学学科,以更加有效地推动我国干细胞和再生医学的健康发展。

主要参考文献

- 1 Chris Mason, Elisa Manzotti. Stem cell nations working together for a stem cell world. Regenerative Medicine, 2010, 5(1):1-4.
- 2 Dominique S McMahon, Halla Thorsteinsdóttir, Peter A Singer et al. Cultivating regenerative medicine innovation in China. Regenerative Medicine, 2010, 5(1):35-44.
- 3 David A. Williams. Arm and Keating Enhancing research in regenerative medicine. Blood, 2010, 116(6):866-867.
- 4 Esteban M A, Wang T, Qin B et al. Vitamin C Enhances the Generation of Mouse and Human Induced Pluripotent Stem Cells. Cell Stem Cell, 2010, 6(1):71-79.
- 5 Li R, Liang J, Ni S et al. A Mesenchymal-to-Epithelial Transition Initiates and Is Required for the Nuclear Reprogramming of Mouse Fibroblasts. Cell Stem Cell, 2010, 7(1):51-63.
- 6 Zhao Y, Yin X, Qin H et al. Two supporting factors greatly improve the efficiency of human iPSC generation. Cell Stem Cell, 2008, 3(5):475-479.
- 7 Zou K, Yuan Z, Yang Z et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. Nat Cell Biol, 2009, 11(5):631-636.
- 8 Zhao XY, Li W, Lv Z et al. iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation. Nature, 2009, 461(7260):86-90.
- 9 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007, 131(5):861-872.
- 10 Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells, Science, 2007, 318(5858):1917-1920.

Stem Cells and Regenerative Medicine Play an Important Role in the Layout for Medical Science

Jiang Hujun¹ Sun Ruijuan¹ Pei Duanqing² Dong Erdan¹

(1 Department of Health Science National Natural Science Foundation of China 100083 Beijing

2 Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, CAS 510530 Guangzhou)

Abstract Regenerative medicine is now well understood in medical science, and its role is getting more important. After analyzing its current status of the development, the authors think that regenerative medicine, as a newly emerging research area, is playing the guiding role in the development of medical science. It is urgent for us to work out a plan for the development of stem cells and regenerative medicine in the near future, in order to centralize our main strengths, and to make a serious examination of the layout of this research area in China.

Keywords stem cells, regenerative medicine, layout for health science

江虎军 男,国家自然科学基金委员会医学科学部项目主任,研究员。2001年在职获中南大学医学遗传学博士,1997-1998年在美国 Northwestern University 从事高访研究。1991年至今从事国家自然科学基金项目管理工作。E-mail: jianghj@nsfc.gov.cn