

干细胞与再生医学研究

“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项（以下简称“干细胞先导专项”）是中科院2011年1月首批启动实施的A类先导专项之一。专项依托于中科院动物所，联合全院生命科学、材料、化学、生物力学等方向的17个研究所和多家院外优势单位，聚焦困扰领域发展的重大问题，开展协同创新和集成攻关。经过5年的艰苦努力，取得了一系列国际学术界广泛认可的原创成果，建立了多项具有自主知识产权的核心技术，并应用这些技术开展了大量临床前及临床转化研究，形成了辐射全国的干细胞研究与医学转化网络，实现了引领我国干细胞研究和应用进入国际第一阵营的预期目标。

1 立项背景及总体进展情况

干细胞能够自我更新、高度增殖，并能进一步分化为成为各类细胞形成组织和器官，在细胞替代、组织修复、疾病治疗等方面具有巨大潜力，能够解决人类面临的许多医学难题。干细胞与再生医学是当代生命科学的前沿和新医学革命的核心，正在引领医学模式的深刻变革，也常被用以衡量一个国家生命科技水平。

鉴于其在国民健康保障和经济社会发展方面的重要意义，干细胞与再生医学研究已成为各国政府、科技界和产业界高度关注和大力投入的战略必争领域，国际竞争空前激烈。我国是人口大国，既要面对发展中国家面临的卫生与健康问题，也面临着现代化带来的新挑战，对于干细胞及相关产品和技术的需求尤为迫切。在这一形势下，中科院适时地通过A类战略性先导科技专项启动

实施“干细胞与再生医学研究”。

干细胞先导专项实施5年以来，发表了一大批高水平的研究论文，申请了系列原创性专利，取得了一系列具有重大临床应用前景的突破。相关成果已囊获多项重要奖项，其中包括，“中国科学十大进展”3项，国家自然科学奖二等奖2项，国家科技进步奖二等奖2项，中科院“十二五”标志性重大进展1项，中科院杰出科技成就奖1项。中科院在国际机构年度发文量的国际排名已经从2010年的42位跃升至2015年的第3位；年度专利申请数的国际排名2015年已上升至第2位。

在专项支持下，中科院已形成约100个优秀干细胞与再生医学研究团队，培养了一批在国际上有重要影响力的学术带头人，包括2位院士和一大批优秀的干细胞研究青年科技人才，形成了一支梯队完整、结构合理的人才队伍。此外，专项大幅提升了我国在干细胞领域的国际影响力，共计400余人次在国际学术组织或学术期刊任职，其中专项首席科学家在项目执行期间当选国际干细胞组织（ISCF）主席。受专项资助，共计360余人次在国际学术会议作报告或出访交流，相关成果报道共计210余次。

2 专项代表性成果简要介绍

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。揭示了Tet3介导的DNA羟甲基化调控了受精卵内父本DNA表观遗传的重新编程，而且也影响动物克隆过程中体细胞核的再编程。这一工作对于理解早期发

育的表观遗传调控、受精卵全能性的成因以及提高动物克隆的效率和质量等具有重要的指导价值。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。专项多个研究团队合作，在单倍体胚胎干细胞领域取得了理论概念上的重要突破——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条件下，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”。

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。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。

2.3 前沿基础研究取得系列重大突破

（1）构建早期胚胎三维细胞谱系。结合激光显微切割以及单细胞测序等先进技术，绘制了小鼠早期发育原肠运动中期精细的胚胎三维分子图谱，并揭示了小鼠细胞谱系蓝图建立过程中的空间转录组特征、转录因子和信号通路调控网络，为认识干细胞的全能性与分化潜能提供了全新的视角和理论指导。

（2）发现乳腺干细胞的细胞表面标记基因。首次发现成体乳腺器官中存在着未分化的干细胞，这些干细胞特异性地表达蛋白C受体基因，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。为靶向治疗乳腺癌提供新思路、奠定了应用的基础（图1）。

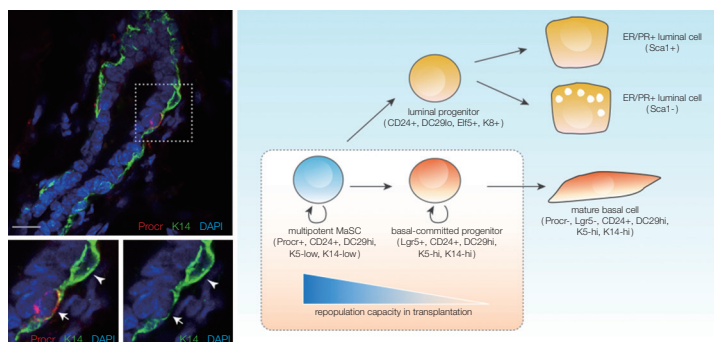


图1 发现新的乳腺干细胞类型及其表面标记在乳腺癌治疗中的潜在应用

（3）创造出新型干细胞，颠覆传统生殖理论。创造出一种新型的干细胞——异种杂合二倍体胚胎干细胞，这是首例人工创建的、以稳定二倍体形式存在的异种杂合胚胎干细胞，为研究进化上不同物种间性状差异的分子机制和X染色体失活提供了新型的有利工具。

2.4 核心关键技术建立多项原创系统

（1）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，并开展灵长类帕金森病治疗（图3）。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。

（2）建立肌肉干细胞体外长期培养系统，实现肌肉干细胞在体外扩增。建立了肌肉干细胞体外长期扩增和传代的体系，在此系统中肌肉干细胞由原来的无法传代变为可以在体外连续传代40次，细胞数增长了 1×10^{35} 倍。同时还鉴定出了能够帮助肌肉干细胞在体外传代并保持干性的四种细胞因子。为肌肉退行性疾病的治疗提供解决方案奠定了基础。

(3) 完成国内首套近红外二区小动物荧光成像系统研制并实现了国产生物医学影像设备向美国出口。将近红外二区活体影像系统的光谱响应范围扩展到 400—1 700 nm, 涵盖了目前主流的可见光区和近红外一区荧光成像, 以及近红外二区荧光成像。已为多家研究机构提供影像服务, 并与美国 EMORY 大学生物医学工程系签订了销售合同, 实现了国产生物医学影像设备的出口。

2.5 临床转化研究取得一批瞩目进展

(1) 建立全国首家临床级干细胞库。建立了我国首家临床级干细胞库——北京干细胞库, 获得我国首批经中国食品药品检定研究院检测的临床级胚胎干细胞系, 并开展了基于临床级干细胞系的规范化临床试验。为我国临床级干细胞检测提供了标准参照系, 对基础研究和临床转化所需的重要干细胞资源进行储备, 大力推进了我国干细胞临床应用的发展 (图 2)。



图 2 临床级干细胞提供中国干细胞检测的标准参照系, 在治疗灵长类帕金森疾病中已见初步疗效

(2) 临床级胚胎干细胞来源的RPE细胞治疗黄斑变性。进行了世界首例临床级干细胞分化的视网膜色素上皮的出血性老年黄斑变性和中国首例青少年性黄斑变性的临床移植研究。截至 2015 年 12 月, 已顺利完成了 3 例出血性双眼老年性黄斑变性和 5 例青少年性黄斑变性的手术, 所有病人视物遮挡感消失, 3 位接受 hESC-RPE 移植的病人视力均有提高。专项还将对临床移植研究的安全性和有效性进行进一步评估。

(3) 子宫内膜损伤再生修复后成功诞生婴儿。研

发出了能够引导子宫内膜再生的胶原生物材料, 首创猪的子宫全层损伤模型, 完成子宫壁损伤修复的小动物与大动物实验, 证实智能生物材料促进子宫壁再生, 提高妊娠率; 并与南京鼓楼医院合作, 开展了子宫壁损伤修复的临床研究, 诞生首例智能生物材料修复子宫损伤婴儿, 并相继有多名婴儿成功诞生 (图 3)。



图 3 干细胞结合生物材料修复子宫壁获得重大突破, 子宫内膜再生婴儿相继诞生

(4) 转分化来源人肝细胞的新型生物人工肝。在将人成纤维细胞转分化为功能肝细胞 (hiHep 细胞) 的基础上, 成功将其扩增至临床治疗数量级的数目, 并填充入生物人工肝。采用 hiHep 细胞的生物人工肝救治的急性肝衰竭猪存活率在 80%。2016 年初, 完成了第一例基于 hiHep 细胞的生物人工肝系统的临床治疗实验, 救治了一位有 40 多年乙肝病史, 近期出现肝功能衰竭的病人。患者各项肝功能指标恢复良好, 度过了危险期。

(5) 陈旧性完全性脊髓损伤和急性脊髓损伤再生修复。研发出了能引导脊髓再生的功能生物材料, 完成了神经再生胶原支架的型式检测, 开展了多批次的功能生物材料移植治疗大鼠和犬全横断脊髓损伤的动物实验。在此基础上, 开展了神经再生胶原支架移植治疗急性和陈旧性全横断脊髓损伤的临床研究。结果显示生物材料与手术安全性良好, 急性脊髓损伤受试者出现明显的运动功能恢复, 陈旧性损伤部分受试者感觉、运动神经功能获得改善, 初步结果令人鼓舞 (图 4)。



图4 开展脊髓损伤修复的临床研究

3 专项管理经验

3.1 目标导向，协同攻关

专项启动之初，中科院在干细胞研究领域虽已取得一些进步，但研究队伍整体体量较小，且大多数科研人员习惯于以“自由探索”的方式开展研究，需求导向、目标导向的意识尚未形成。在院、局领导下，专项大胆改革原有的项目式横向领域布局，取消了课题的层级管理方式，整合基础研究、技术研发和转化应用领域的优势力量，围绕科学问题和临床目标设立攻关团队，部署重点任务并分类管理。同时，采取类似工程项目的管理模式，严格明确任务目标、技术流程和时间节点，以应用为导向，以转化研究为出口，实现了从基础到临床应用的创新价值链，从而催生出“基于干细胞的再生医学研究”专项的全新布局。

3.2 顶层设计，前瞻布局

作为近年来现代生命科学发展最为迅速和最受关注的全新领域，干细胞与再生医学领域没有现成的经验可供复制，每一个进步都是伴随着科技创新和突破产生的，挑战与机遇并存。面对日益激烈的国际竞争态势，专项总师团队精心设计，经过一年多科学严谨的可行性研究、专家论证及系统评估，凝练并部署了细胞谱系研究、干细胞新技术研发、智能生物材料攻关和干细胞临床综合策略等大量在国际上具有前瞻性和开拓性的研究方向。通过系统布局、集中攻关、学科交叉，充分发挥中科院系统综合和建制化的优势，经过5年艰苦努力，

取得了一批国际瞩目的重大理论和技术突破，体现了科研规划上的系统性和先进性。

3.3 创新机制，严格管理

在中科院没有直属临床医院、转化瓶颈明显的情况下，专项创新了项目组织和实施方式，先后通过协作和设立专项子课题等方式使临床单位及早介入，抢占转化先机。此外，专项在执行过程中注重加强管理并严格考评，如通过“两查”“两会”进行梳理总结，定期监理并形成闭环反馈，开展第三方国际专家委员会评议、中期评估、财政部重点绩效评价等。同时，根据绩效动态调整经费，保障重大产出。如在2014年度经费支持大幅调减的情况下，基于“保重点，保急需，保关键”的要求，专项围绕整体目标对重点任务进行了梳理和布局，创新经费配置，将70%的经费投入重点任务。

4 继往开来，扬帆再航

干细胞先导专项实施5年以来，取得了系列国际学术界广泛认可的原创成果，形成了辐射全国的干细胞研究与医学转化网络，引领我国干细胞及转化研究进入国际第一阵营。在专项支持下，中科院已形成了一支梯队完整、结构合理的人才队伍，建设了以北京、上海、广州及西南地区为中心的系统创新平台，在国内外产生了重要影响。在专项的引领下，干细胞研究在国家层面得到高度重视，国家重点研发计划将于“十三五”期间投入27亿元，重点支持干细胞基础研发和转化研究。

在干细胞先导专项的基础上，中科院已于2015年立项组建“干细胞与再生医学”创新研究院，进一步加速建设生命健康领域国际一流的人才高地和科技创新中心。着眼未来，依托干细胞创新研究院，基于中科院已培育的建制化的干细胞研究优势团队，将吸纳优势团队，充分研讨，布局中科院新的干细胞领域先导专项，继续引领中国干细胞未来的发展，进一步保持和巩固中国干细胞与转化研究在国际竞争中的领先地位。

（依托单位：中科院动物所）

专家点评

干细胞与再生医学在细胞替代、组织修复、疾病治疗等方面能够解决许多医学难题，在卫生与健康保障以及经济社会发展方面具有重要意义。中科院实施的“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项，对干细胞及相关产品和技术的研究及转化，在世界范围内都是尤为迫切的。基于中科院在干细胞与再生医学研究方面的优势，通过专项实施培养形成了一支梯队完整、结构合理的人才队伍，团队中不仅包括国际干细胞组织（ISCF）主席领衔的一批在国际上有重要影响力的学术带头人，还有一大批优秀青年科技人才。正是他们的领先科研工作，先导专项实施5年以来，发表了大量高水平论文，获得了系列原创性专利授权和国际水平的重大突破，有多项研究入选“中国科学十大进展”。不仅基础研究，而且在临床转化研究方面也取得了一批具有重大临床应用前景的突破，成功解决了重大疾病临床疑难救治问题。这不仅是科研方面的巨大成就，也大力推动了具有示范效应的国际水准的现代化转化应用研究。

基于此专项各方面的突出研究成果以及先进管理，已经引领我国干细胞研究和应用进入国际第一阵营，处于国际领跑水平。

点评专家

陈香美 中国工程院院士，肾脏疾病国家重点实验室主任、国家慢性肾病临床医学研究中心主任、国家肾病学专业医疗质量控制中心主任、解放军肾脏病研究所所长，担任中国中西医结合学会会长、中华医学会常务理事、中国医师协会肾脏内科医师分会会长。主持或参加20余项国内外前瞻性多中心临床试验或专家共识的制定，曾担任“973”衰老项目首席科学家、国家“十二五”科技支撑计划首席专家、国家自然科学基金

“创新研究群体”学术带头人，解放军“科技创新群体奖”学术带头人。在国内外发表论文千余篇，主编15部专著，以第一完成人获国家科技进步奖一等奖1项，二等奖4项，北京市科学技术奖一等奖2项，中华医学科技奖一等奖3项，中国中西医结合学会科技奖一等奖和军队科技进步奖一等奖各1项，获何梁何利奖，2014年度以第一完成人获得国家科技进步“创新团队”奖。

专家点评

1998年James A. Thomson等首次报道了人类胚胎干细胞系，首次显示体外保存、扩增人类干细胞的可行性。2006年Shinya Yamanaka研究组成功地表达4个转录因子使成年小鼠的成纤维细胞转变为诱导性多能干细胞（iPS），极大地拓展了干细胞来源，为利用干细胞治疗人类疾病展示了广阔的前景。从此，干细胞研究进入快车道，发达国家竞相对干细胞研究投入巨资，以期在基于干细胞的基因和细胞治疗的潜在巨大市场占据主导地位。中科院抓住战略机遇，于2011年及时启动“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项，中科院17个研究所和部分院外优势单位积极参与，针对干细胞医学应用面临的一些重大理论和技术瓶颈协同攻关，取得了大量原创性的重要研究成果。例如，在国际上首次建立单倍体干细胞系，并利用基因修饰的单倍体干细胞经受精获

得健康的哺乳动物个体；首次创造异种杂合二倍体胚胎干细胞；发现维生素 C 可显著提高 iPS 效率，并阐明了其机制；在体外直接将成纤维细胞转分化为功能性肝细胞，用这些细胞制备的生物人工肝系统已显示出临床疗效；利用临床级干细胞分化出视网膜色素上皮细胞治疗老年和青少年黄斑变性初现成效；等等。该先导专项实施效果显著，使我国在干细胞与再生医学领域进入了国际前列，并形成了具有国际竞争力的研究队伍。我们期待，先导专项将不断产生新的重大成果，在再生医学领域发挥引领作用。

点评专家

孟安明 清华大学生命科学学院教授，发育生物学家。长期从事胚胎发育研究，揭示了调控脊椎动物胚胎早期发育的一些重要分子机制。曾获得“求是”杰出青

年学者奖、国家杰出青年基金、何梁何利科技进步奖、谭家桢生命科学成就奖。2007年当选中科院院士，2008年当选发展中国家科学院（现世界科学院）院士。