

国际新格局下的 干细胞研究发展与展望^{*}

朱宛宛 于 洋 周 琪

(中国科学院动物研究所生殖生物学国家重点实验室 北京 100101)

摘要 干细胞具有自我更新和多分化潜能。随着研究的不断深入,干细胞已成为生命科学领域最令人瞩目的研究项目之一,在为基础研究做出巨大贡献的同时也为再生医学展现了美好的应用前景。然而由于国家、民族、宗教信仰及政党等不同,干细胞在各地区发展程度并不一致。最近美国总统奥巴马宣布联邦政府将支持干细胞的研究,这势必会对目前干细胞研究领域的发展格局产生深远的影响。而我国对干细胞及治疗性克隆的研究一直持支持态度,并且在该领域取得了一定的原创性成果。因此面对新的研究格局,我国应继续积极制定相应对策,不断推动干细胞的研究,并且加速干细胞在产业化领域中的应用。

关键词 干细胞,干细胞发展格局,政策

2009年3月9日,现任美国总统奥巴马宣布解除联邦政府限制资金用于基于治疗性克隆研究的法令,允许联邦政府给予干细胞研究资金支持。由于美国是世界经济大国,并且集中了众多的该领域顶尖科学家与研究机构,因此这一决策立刻引起世界范围内的热烈讨论,使得原本就备受瞩目的干细胞研究再次成为焦点话题。

1 干细胞研究的发展

干细胞是一类具有自我更新和多分化潜能特性的细胞,可以作为治疗性克隆的研究与治疗资源及研究人类疾病的模型,广泛应用于再生医学、细胞替代治疗及药物筛选等研究领域。干细胞的生物学特性决定了其广泛的应用价值。一方面,干细胞可以在体

外培养环境中,无限增殖,经过10余年的研究,已建立了一套成熟规范的干细胞体外培养体系;另一方面,干细胞是一种具有多分化潜能的细胞,在体外培养环境中给予一定的诱导条件,就可以将干细胞定向分化成为特定类型细胞,然后移植到机体相应的病变区替代原本失去功能的病变细胞,以治疗多种疾病,如心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、骨及软骨缺损、老年性痴呆、帕金森氏病等。由此可见,干细胞具有巨大的研究价值和应用前景。

干细胞按来源不同主要分为成体干细胞和胚胎干细胞。成体干细胞(Adult Stem Cell)存在于成体哺乳动物的多种组织器官中,分化潜能具有一定的局限性,如造血干细胞、神经干细胞、胰腺干细胞等。由于成体

^{*} 收稿日期 2009年4月30日

干细胞的获取及培养体系已经建立,并且致瘤性等潜在风险较低,因此成体干细胞在临床治疗过程中,取得了一定的进展,如造血干细胞移植已成为治疗白血病的主要手段。2008年,Macchiarini等报道利用病人自体干细胞,在胶原骨架上构建成体气管组织,然后移植到病人因肺结核而被破坏的气管患处,成功地再生了这种病人的气管组织,获得了良好的治疗效果^[1]。成体干细胞的研究不涉及伦理问题,便于临床应用,但也有其自身局限性。一般成体干细胞在体内含量极微,很难分离和纯化,数量随年龄增长而减少,而且至今未能从人体的全部组织中分离出成体干细胞,所以很多组织器官的损伤或功能障碍并不能通过移植成体干细胞来解决,而且成体干细胞的分化局限性也限制了其临床应用。而胚胎干细胞(Embryonic Stem Cell, ES Cell)具有向机体三个胚层细胞分化的能力,经过适当的诱导方法可以形成多种细胞类型,因此,胚胎干细胞被认为是最有潜力应用于细胞替代治疗的资源之一。1998年,Thomson等率先将人工授精后废弃的胚胎进行体外培养,成功地从囊胚中分离出内细胞团,建立了人胚胎干细胞系,这一突破性进展在全世界范围内引起极大反响。从此,针对胚胎干细胞的研究一直是生命科学的热门研究领域。但由于伦理争议、致瘤性、免疫排斥等问题,胚胎干细胞的研究仍停留在理论阶段。

而利用治疗性克隆(Therapeutic cloning)技术获得的胚胎干细胞系,不仅具有正常胚胎干细胞自我更新和多分化潜能两大特性,而且与病人的自身免疫配型一致,因此具有极高的临床应用价值。治疗性克隆是指将来源于患者自身的体细胞,通过体细胞核移植(Somatic Cell Nuclear Transfer, SCNT)技术,获得囊胚发育,进而

从中分离内细胞团,建立胚胎干细胞系。这种治疗性克隆的可行性早在2002年就开始在小鼠模型中被证实,然而在灵长类动物中,治疗性克隆仍然处于初期研究阶段。尽管2007年Byrne等建立猕猴体细胞核移植干细胞系^[2],2008年French等首次报道获得了人体细胞核移植囊胚^[3],但是两者获得的效率都比较低,而且在人体细胞核移植研究中,卵子使用、胚胎毁灭等伦理道德争论也一直限制着这项研究的开展。

为了避免人胚胎干细胞和治疗性克隆研究带来的伦理争议,一直以来人们都在努力寻找新的体细胞重编程方法,冀望于不通过卵子的重编程,而是通过其它一些特异的细胞类型诱导体细胞直接转变成成为多能性干细胞。但是这方面的研究一直或多或少存在某种缺憾,无法获得和胚胎干细胞特性一致的多潜能干细胞。然而2006年Takahashi等^[4]通过从24个转录因子中筛选,最终利用4个转录因子建立了诱导性多能干细胞(Induced Pluripotent Stem Cell, iPS cell)。此后,针对iPS的研究可谓日新月异,2007年Takahashi等和Yu等分别建立了人诱导多能干细胞系。截至目前,已有超过8种疾病的人iPS细胞系被建立,其中包括神经退行性疾病、糖尿病等。同时利用iPS细胞,模拟细胞替代治疗的可行性已在小鼠中被证明,然而以病毒作为载体进行的基因操作仍然会带来潜在的治疗安全性问题。Yu等(2009)的研究表明,利用非整合型附着载体(Episomal Vectors)方法获得了人iPS细胞,在去除附着体后,这些iPS细胞就成为了没有外源DNA的细胞^[5],从而解决了潜在的癌变风险性问题。尽管这项研究成果可以被看做是iPS细胞面向临床应用迈出的有力一步,但是距离iPS最终应用于临床还有很多技术性的问题需要解决。

2 各国的干细胞研究政策

干细胞作为最有治疗潜力的细胞资源,已经成为再生医学领域的研究热点。但是由于人胚胎干细胞的获取途径一直存在争议,并且各国家、民族、宗教、政党等多方面因素对干细胞研究的理解有所差异,因此各国对干细胞的政策各不相同,主要分为3类:一类国家坚决禁止胚胎干细胞研究,一类国家对干细胞研究进行严格的限制,另一类国家积极制定相关法规和伦理准则推进干细胞的研究。

英国政府在上世界上首先将基于治疗性克隆研究目的的人体细胞核移植研究合法化,即允许科学家破坏通过体外受精方式获得的废弃胚胎和克隆的人类早期胚胎进行研究,但要求研究中使用的所有胚胎必须在胚胎从受精起始后第14日内销毁,因为胚胎在受精后第14日被认为开始了生命^[6]。法国、新加坡、韩国等国家也一直采取灵活的伦理原则,给以干细胞研究充分资金支持,使得干细胞研究事业蓬勃发展。而前任美国总统布什就是反对开展这类研究的著名人士之一,他认为获取干细胞会破坏人类胚胎,剥夺了一个完整生命体的生存权,因此限制联邦政府资助胚胎干细胞的研究。

但是,2009年3月9日,现任美国总统奥巴马签署行政命令,宣布联邦政府将解除对干细胞研究的限制,允许联邦政府给与资金支持。奥巴马说,过去几年美国在胚胎干细胞的研究上采取了“错误的选择”,致使一些最好的科学家被迫到其他国家从事相关研究。本届政府将坚定地支持科学家们开展胚胎干细胞的研究,并力争使美国在这一领域取得领先地位。

美国大多数科学家和对干细胞治疗充满期待的患者对这一决定给予高度评价。他们认为这是美国科学领域的一大进展,美国

政府的投资应用在了对提高公民健康有巨大潜力的领域,奥巴马的政策体现了“科学政策应建立在科学基础之上”,通过增加该领域的资助,美国有望继续担当生物医学领域的领军人物。但是也有专家认为,这项政策并不会在短期内给美国胚胎干细胞的研究带来显著的改变,因为美国国立卫生研究院(National Institute of Health,NIH)还需要时间制定该国人类胚胎干细胞研究的伦理规范,并确定联邦政府如何对干细胞研究进行资助。同时此项政策遭到了宗教界和维护生命权利的右派人士的不满,他们认为财政收入不应该用于那些破坏胚胎的干细胞研究。虽然美国境内对此政策的回应褒贬不一,但是我们认为,这项政策势必会推动干细胞的基础理论研究,从而加速干细胞的实际应用的发展进程,对干细胞的研究格局和前景产生深刻和长久的影响。美国科学家已经开始理性地思考如何应对新的政策,如何平衡人类胚胎的价值和从其中获得的科学价值的关系,英国对干细胞研究的政策将是美国制定相关法规的借鉴之源^[7]。

就其他国家来说,美国的新政策无疑会引起新的国际间干细胞研究领域的竞争。作为全球科技领域的领先者,美国的一举一动无疑会产生全球连锁效应,预计更多的政府会加大干细胞研究的力度。同时它带来一个非常明确的信息,即干细胞研究日益受到重视和支持,干细胞研究对未来医学发展具有决定性的影响。因此,在这种情况下中国政府也有必要采取措施,进一步推进和加快国内干细胞的研究。

3 我国的干细胞发展现状和研究政策

我国对干细胞及治疗性克隆的研究一直持积极的支持态度。2003年12月科技部联合卫生部制定了《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》,明确规定我国禁止进行生

殖性克隆人的任何研究,但是支持治疗性克隆研究,并对人胚胎干细胞的获取途经、研究的行为规范进行了明确说明。这一原则为我国人胚胎干细胞的研究和发展提供了积极、宽松的环境。

我国的干细胞研究起步比较晚,但是发展势头强劲,我国科学家在这一领域也取得了一些重要科研成果。目前,我国已有超过10个实验室宣布获得了具有自主知识产权的人胚胎干细胞系,其中包括遗传疾病的胚胎干细胞系(地中海贫血)。而通过科研单位与临床单位的合作,我们在国际上率先获得了人孤雌胚胎干细胞系,尽管距离人克隆胚胎干细胞系的建立还有一段距离,但是已经扎扎实实地迈出了关键性的一步。同时,我国还建立了成熟的恒河猴与人核移植技术体系^[8],这预示着我国已经拥有建立来源于患者自身的核移植胚胎干细胞系的基础。而随着iPS研究的迅速发展,我国在该领域激烈的学术竞争中同样不为人后,在国际上首先发表了恒河猴的iPS体系的建立^[9],同时也采用改进的方法获得了人iPS细胞,其获取的效率在国际该领域的同类研究中处于领先水平。由此可见,无论在胚胎干细胞、体细胞核移植还是iPS领域,我国都充分发挥了后发优势,在国际相关研究领域取得了一定的成果,而这种优势也使得我国的治疗性克隆研究可以在更大范围内参与到国际竞争中,发挥影响力。

我国在“973”与“863”等国家重大基础、应用研究计划中,均明确表示支持干细胞、治疗性克隆的相关项目,其中包括干细胞与克隆技术、组织工程技术与产品、组织器官代用品、再生医学相关评价体系、灵长类动物模型与安全性评价平台等。目前在帕金森病、白血病、糖尿病及相关动物模型的建立等方面已取得重大进展;(疾病)胚胎干细胞

库初具规模;若干具有自主知识产权的组织工程产品及组织器官代用品如组织工程皮肤、软骨等产品已获生产批文或进入临床;建立了具有一定规模的高水平研究、生产和应用基地,逐步形成了我国再生医学工程研究开发技术体系;建立、完善和细化了相应的技术标准、准入规范和相关伦理学指导原则。

4 我国应对新的干细胞研究格局的对策和建议

面对美国的新政策,面对新一轮干细胞研究的机遇和挑战,我国政府及科学界人士应该认清我们的优势,坚持既定的研究方针和路线,在已有优势的研究领域继续深入研究,获得原始创新性研究成果,不被新的国际格局所影响,同时也应该根据国际的进展,适当调整国家战略,加快我国在该研究领域的步伐,将干细胞的研究作为一项长期的工作去发展和深入。

首先,我国应继续加大干细胞、治疗性克隆及诱导性多能干干细胞的研究力度。我国人口众多,尤其早期人口增长过快,使我国比发达国家更早进入到老龄化社会,而老年性疾病的防治措施与策略对我国建设和谐社会具有重要的影响。此外,全国等待接受肝、肾移植的病例超过百万,但是每年只有约3 000名可以接受脏器移植,而且术后还会面临免疫排斥等问题以及沉重的经济负担。因此考虑我国的基本国情和发展趋势,我国迫切需要继续积极推进干细胞的研究工作,以期干细胞替代治疗能够早日应用于临床。虽然针对iPS的研究是国际上干细胞研究的新趋势,但是距离应用于临床至少需要5—10年的时间,因此我们还必须重视治疗性克隆的研究。目前我国在非人灵长类——猕猴的研究上已经形成完整的研究体系,说明我们有能力在国际灵长类的治疗

性克隆领域参与其中,并且获得具有自主知识产权的原始创新性成果。

再有,我国也应加大资助干细胞库的建立幅度,建立规模化、正规化、国际化的干细胞库,尤其我们要着眼于建立临床级别的干细胞库。应充分利用我国幅员辽阔、民族众多的特点,力争建立包括中国各民族人种特点、多疾病类型的干细胞库,并利用我国整体布局和宏观调控的优势,通过资源整合与调配,统一储存、协调我国的干细胞资源,这在未来的干细胞从实验室走向临床的过程中,都将具有极其深远的意义与应用价值。同时,我国的干细胞库还需要加强开放以及和其他国家干细胞库的交流、合作,进行国际资源整合,使我国在该领域具有一定的国际影响力。

从干细胞研究的管理层面来说,我国今后的工作应加大对干细胞研究领域的科技投入,建立中央政府、地方政府和科研单位的多渠道良性投入体系,加大优势研发队伍、基地、项目的结合,加强共享,提高资源使用效率,加强科学研究与成果转化的结合。同时,要加强项目的应变反应机制,跟踪重大科技项目国际研究最新进展,加强信息时效性,设立重大科技项目的应变反应机制,实施项目的动态管理,将管理和技术有机融合。此外,目前国内的科学家有一个共识,即应积极开展国际合作与交流,加速提升我国干细胞研究的整体水平,提高我国原创性成果的质量^[10]。

从国家层面来说,国家应在法规制定、整合技术与资源等方面加大支持力度,加大对干细胞、组织工程产品研制以及产业化的资金支持,鼓励和引导组织工程产品的产业化,以促进细胞技术和产品的健康快速发展。建立和完善国家在干细胞治疗等方面的法律法规,建立干细胞、组织工程产品临床

试验和临床应用的行业准入制度。在完成临床前试验、临床试验的基础上,获得相关安全性和有效性的新药证书,与国际标准接轨,使干细胞治疗最终能造福于广大患者。

总之,我们相信,在我国政府的大力支持下与宏观调控下,我国干细胞研究领域的发展会越来越好、越来越快,在积极参与国际竞争的同时,能够推动国内其他研究领域产业化的布局,最终建立从基础研究到临床应用的完整产业链,在我国建设和谐化社会的整体思想指导下发挥重要作用。

主要参考文献

- 1 Macchiarini P, Jungebluth P, Go T *et al*. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet*, 2008, 13; 372 (9 655): 2 023-2 030.
- 2 Byrne J A, Pedersen D A, Clepper L L *et al*. Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature*, 2007, 22; 450 (7 169): 497-502.
- 3 French A J, Adams C A, Anderson L S *et al*. Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. *Stem Cells*, 2008, 26 (2): 485-493.
- 4 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 25;126 (4): 663-676.
- 5 Brambrink T, Foreman R, Welstead G G *et al*. Sequential expression of pluripotency markers during direct reprogramming of mouse somatic cells. *Cell Stem Cell*, 2008, 7; 2 (2): 151-159.
- 6 Lovell-Badge R. The regulation of human embryo and stem-cell research in the United Kingdom. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9 (12): 998-1 003.
- 7 Embryonic education. *Nature*, 2009, 26; 458 (7 237): 385.
- 8 Yu Y, Mai Q, Chen X *et al*. Assessment of the

- developmental competence of human somatic cell nuclear transfer embryos by oocyte morphology classification. *Hum Reprod* ,2009, 24 (3): 649-657.
- 9 Liu H, Zhu F, Yong J *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells from adult rhesus monkey fibroblasts. *Cell Stem Cell* ,2008, 4; 3(6): 587-590.
- 10 Jin X, Zheng L, Zheng R H *et al.* China's policies on stem cell research: an opportunity for international collaborations. *Nat Rev Mol Cell Biol* ,2009, 10 (4): 286.

The development and expectation of stem cell research with new pattern

Zhu Wanwan Yu Yang Zhou Qi

(State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, CAS 100101 Beijing)

Stem cells possess two special properties: self-renewal and potency of multiple differentiations. With in-depth study, stem cell research has been one of the most notable research items in life science, has made a considerable contribution to the basic research and given a bright future to regenerative medicine. However, due to the difference in countries, nations, religious beliefs and political parties, the development level of stem cell research is not equal in various regions. Recently, the US President Obama declared that the Federal Government would support human embryonic stem cell research, which will be bound to have deep and far impact on the development pattern of the stem cell research in the world. China has been always supportive to the stem cell and therapeutic cloning research, and has made some results of original to a certain extent. Faced with the new research pattern, we should establish appropriate countermeasures and continue promoting the stem cell research in China, and accelerate the application of stem cells to the field of industrialization.

Keywords stem cell, stem cell development pattern, policy

朱宛宛 女, 中国科学院动物研究所计划生育生殖生物学国家重点实验室助理工程师。2008年毕业于首都医科大学, 神经生物学专业, 获得硕士学位。主要将研究方向: 灵长类胚胎干细胞的建系、培养、定向诱导分化, 其中, 成功建立了成熟的食蟹猴及人胚胎干细胞的培养及分化体系, 明确制定了灵长类胚胎干细胞的培养条件及检测标准。这些标准目前已经应用于中国北方干细胞库的各项灵长类胚胎干细胞的研究中, 并取得了良好的效果。作为第一作者或主要完成作者已经在国内刊物上发表研究论文 8 篇, 2007 年申请并获准专利 1 项“免疫磁珠分选去除分化体系中胚胎干细胞的方法”。E-mail: sara_chu@163.com