

科技发展研究

第 5 期

(总第 512 期)

上海科技发展研究中心

2018 年 2 月 5 日

编者按：继上期，本期简报重点介绍 2017 年全球生物医疗技术领域的发展热点与态势，供参考。

2017 全球科技热点领域发展态势分析（四）

——生物医疗技术领域发展热点与态势

近年来，随着现代生命科学的快速发展，以及生物技术与信息、材料等技术的加速融合，生物医疗技术研究获得持续突破，正逐步改变传统的疾病预防、检测和治疗模式，为提高人类的健康质量提供新的手段。美、欧等国纷纷将“生物经济”作为重大发展战略予以重点发展。当前，基因编辑、肿瘤免疫治疗、干细胞、合成生物学、脑科学技术等方面的研究活跃，中国学者在这些领域也取得了突破性的研究成果。

一、基因编辑技术展现广阔应用前景

以最新型的基因编辑系统“常间回文重复序列丛集/常间回文重复序列丛集关联蛋白系统（CRISPR/Cas）”为基础的基因编辑技术在许多基因治疗领域（如艾滋病、血液病、肿瘤等）展现出广阔的应用前景。基因编辑技术正朝着高可控性、高精度、高安全性方向发展，在治疗代谢疾病、获得遗传增强的“超级”干细胞、解决移植病毒传播风险等方面取得一系列进展。

1、对肠道菌群进行基因编辑有望解决代谢疾病大难题。人体微生物与正常细胞在人体中的信号传导具有相似性，若能对肠道菌群进行基因编辑，对于疾病的治疗将大有裨益。洛克菲勒大学研究团队设计出一种方法将肠道细菌进行基因编辑，让这些细菌产生调节人体新陈代谢治疗相关疾病的分子。在验证研究中，研究者在小鼠的体内植入基因编辑过的肠道菌群，这些小鼠出现血糖水平降低和其它的显著代谢变化，该成果 2017 年 8 月发表在《自然》杂志上。

2、中国学者利用基因编辑技术获得遗传增强的“超级”干细胞。在伦理许可的干细胞中，中国科学家通过基因编辑技术，首次人工改造出遗传增强的“超级”干细胞。这类干细胞或将在治疗人类疾病中展现身手。2017 年 7 月 7 日，《细胞研究》（Cell Research）期刊在线发表中国科学院生物物理研究所刘光慧课题组、北京大学汤富酬课题组和中科院动物研究所曲静课题组的联合研究成果，首次将基因编辑技术用于干细胞的遗传增强，从而宣布国际上第一例遗传增强人类干细胞（GES 细胞）的诞生。

3、基因编辑猪解决猪器官用于人体移植的异种病毒传播风险。美国 eGenesis 公司与哈佛大学医学院研究团队成功克隆一批内源性逆转录病毒失活的猪（PERV-inactivated pigs），消除了猪供体所携带的病毒，同时展示出基因编辑技术对解决器官匮乏问题的推动作用。

该项目由美国 eGenesis 公司主导，哈佛大学医学院及云南农业大学合作参与，该成果 2017 年 8 月在《科学》杂志发表。

4、基于 CRISPR 的新技术有望成提高基因疗法的安全性。来自美国德克萨斯大学的研究人员利用 CRISPR 开发出了新型的基因编辑疗法用于治疗危及生命的疾病，如癌症、HIV 和亨廷顿氏症等。研究人员开发出一种新方法，能够通过个体的完整基因组快速检测 CRISPR 分子，预见除了 CRISPR 的靶点外是否还能同其它 DNA 片段相互作用，从而有可能帮助临床医生为患者制定个体化的基因疗法，并保证疗法的安全性和有效性。

二、肿瘤免疫治疗取得多项研究成果

肿瘤免疫治疗有望成为继手术、化疗、放疗和靶向治疗后肿瘤治疗领域的一场革新。科学家们正不断提高肿瘤免疫治疗安全性，寻求基因编辑技术与肿瘤免疫治疗的联合应用。

1、中国研究团队首次发布大规模肿瘤单细胞水平免疫图谱。2017 年 6 月，北京大学生命科学学院、北京未来基因诊断高精尖创新中心、北大—清华生命科学联合中心，首都医科大学附属北京世纪坛医院及美国 AMGEN 公司联合在《细胞》杂志发表研究论文，首次在单细胞水平上描绘肝癌微环境中的免疫图谱。该项工作是国际上首次大规模针对肿瘤相关 T 细胞的单细胞组学研究，提供了极有价值的数据资源，为多角度理解肝癌相关的 T 细胞特征奠定了基础。

2、利用新方法鉴定肿瘤免疫治疗新靶点。2017 年 5 月，《细胞》杂志连续刊登美国西奈山伊坎医学院研究人员的工作，他们分离来自肺癌病人肿瘤组织、正常肺组织以及外周血的免疫细胞，利用 TCR 测序和质谱流式（CyTOF）等技术对细胞特定转录本和表面 30 多个蛋白 Marker 进行检测分析，绘制早期肺腺癌肿瘤微环境中免疫细胞

的详细图谱。根据测序比对和质谱流式的分析结果发现，早期的肿瘤已经开始在改变其微环境中的免疫细胞组成和表型，尤其是 T 细胞、天然杀伤细胞和肿瘤浸润髓系细胞（TIM）。

3、CAR-T 细胞治疗的有效性与安全性获得改善。《细胞》杂志于 2016 年 2 月发表美国加利福尼亚大学研究人员发明的一种有可能改善 CAR（嵌合抗原受体）治疗的方法，研究人员建立一种新的调控机制：T 细胞先通过一种合成的 Notch 受体（SynNotch）识别癌细胞的一种抗原，以此激活对另一种肿瘤抗原特异性的 CARs 的转录翻译。这种方法可以提高选择性、更好控制以减小治疗时产生的副作用。课题组随后的一篇文章中表明，SynNotch T 细胞可以用于对抗病毒感染、过度活化或其他功能紊乱的细胞，这大大拓宽了它的应用领域，但是还需要优化进而将之转化为临床应用。

4、通过体内 CRISPR 技术筛选获得肿瘤免疫治疗新靶点 Ptpn2。凭借 PD-1 检查点阻断的免疫疗法只对小部分癌症患者有效，因此更多治疗策略有待发现。来自美国波士顿博德研究所研究团队利用 CRISPR-Cas9 在小鼠体内可移植肿瘤中进行基因筛选，找出对检查点阻断产生强化或抵抗性的基因。发现多种通路中的基因缺失都可提高肿瘤对免疫疗法的敏感性，其中敲除 PTPN2 可通过增强干扰素 γ 介导的抗原呈递和生长抑制效应达到上述效果，该方法有利于筛选预料外通路中的新免疫疗法靶点。该成果于 2017 年 7 月发表在《自然》杂志上。

5、发现针对肿瘤的最佳免疫应答需要两种类型的记忆 T 细胞配合。西班牙马德里的国立心血管病研究中心研究人员对淋巴细胞 CD8+T 的不同亚型如何进行有效的抗肿瘤免疫应答进行研究，发现对肿瘤的最佳免疫应答需要两种类型的记忆 T 细胞（一种在血液中循

环的细胞，一种在组织中循环）的配合，可以在癌症免疫治疗中进行免疫系统的重新激活。该成果 2017 年发表在《自然·通讯》上。

6、基因编辑技术可能增强肿瘤免疫治疗效果。丹娜-法伯癌症研究所与波士顿儿童癌症和血液疾病中心共同开发出一种新型基因筛查方法，通过使用 CRISPR-Cas9 基因组编辑技术检测小鼠体内数千种肿瘤基因功能，揭示可能增强肿瘤免疫治疗药物 PD-1 检查点抑制剂疗效的新药物靶点。该成果 2017 年发表在《自然》杂志上。CRISPR-Cas9 基因组编辑技术像一把分子剪刀一样能够在遗传密码中精确地切割 DNA，从而系统地敲除黑色素瘤癌细胞表达的 2368 个基因，而肿瘤细胞因此对 PD-1 阻断更为敏感。

三、干细胞与再生医学取得诸多突破

干细胞与再生医学被认为将改变传统的治疗手段，对疾病的机理研究和临床应用带来革命性变化。近年来，干细胞与再生医学领域创新成果迭出，科学家们正在不断开发安全应用的新技术。

1、首次在实验室利用人多能性干细胞制造出造血干细胞。在一项新的研究中，来自美国波士顿儿童医院等研究机构的研究人员首次在实验室中利用能够产生体内几乎任何一种细胞类型的多能性干细胞制造出人造造血干细胞。这一方法为获取血液遗传病患者的细胞、利用基因编辑校正他们的基因缺陷和产生功能性的血细胞提供了机会，为研究血液疾病的根本原因和利用病人自体细胞产生用于治疗目的的免疫匹配性血细胞开辟了新途径。该成果于 2017 年 5 月 17 日在线发表在《自然》杂志。

2、工程化的仿生骨髓组织有望用于治疗人类多种骨髓疾病。传统的骨髓移植治疗前，为了提高移植的成功率，患者首先需要接受一定剂量的辐射，有时候还要联合用药，从而来杀死患者骨髓中存在的任

何干细胞。这种疗法通常会带来有害的副作用，比如恶心、疲惫、不育等。来自加利福尼亚大学的研究人员开发出一种新型的仿生骨组织，未来有望为需要移植的患者提供新的骨髓组织。

3、运用内源性干细胞修复先天性白内障。使用内源性干细胞进行组织修复是再生医学的一个主要目标，可以有效避免免疫排斥及外源性干细胞引入导致形成肿瘤。促进晶状体内皮前体细胞（LECs）的增生是治疗白内障的有效方法。《自然》杂志于2016年3月在线发表一项由中美科学家合作完成的新研究，开发出一种新的再生医学方法，即移除婴儿眼睛中的先天性白内障，从而允许剩余的干细胞再生出功能性的晶状体。这种方法如果成功转化到临床，将显著降低术后并发症及再次手术的概率。

4、突破人类胚胎体外发育期限。在干细胞方面，人类胚胎体外发育首次突破10天。2016年5月，来自美国洛克菲勒大学和英国剑桥大学的两个研究小组分别在《自然》和《自然·细胞生物学》期刊上发表论文，两个团队分别让人类胚胎在培养皿中的发育时间达到10天和13天，这两项研究不仅突破此前人类胚胎体外发育难以超越的7天之限，还将挑战问世30余年的人类胚胎研究“14天规则”。

5、发现干细胞应用安全可控法与新型制备法。2016年9月，《细胞》杂志子刊《干细胞报告》在线发表日本庆应义塾大学的研究成果，发现一种防止诱导多能干细胞（iPS细胞）在再生医疗应用中发生癌变的方法，且已在脊髓损伤的实验鼠身上确认效果。研究有助于提高iPS细胞在再生医疗领域应用的安全性。此外，日本庆应义塾大学与筑波大学动物实验学研究室合作，利用卵细胞中特殊蛋白质成功制出备受瞩目的诱导多能干细胞，这一成果将大大推进再生医学的发展。

6、克服应用干细胞培育生殖细胞的关键障碍。2016年10月，《自

然》杂志发表日本九州大学研究成果，第一次从实验室重编程小鼠胚胎干细胞（ESCs）和诱导多能干细胞（iPSCs）中培育出功能完整的卵母细胞，实现从整个胚胎干细胞到卵母细胞分化的过程，这为理解卵子形成进程提供了新蓝图，也为实现人体 ESCs 和 iPSCs 转化提供技术铺垫，这一研究最终克服了体细胞环境下雌性生殖细胞发育的一个关键障碍。

7、实现干细胞不经遗传修饰而重编程的重大突破。 诱导性多潜能干细胞是被国际生命科学界誉为具有里程碑意义的创新之举，需要通过特定基因的表达将体细胞重编程逆转为干细胞。《干细胞》杂志 2017 年 3 月发表来自美国布法罗大学的研究成果，证明成人的皮肤细胞可以转化为不带遗传修饰的神经嵴细胞（干细胞的一种类型），这些干细胞可以产生存在于脊髓和大脑的其他细胞。该研究表明人的表皮角质形成细胞在在响应成纤维细胞生长因子 2 和胰岛素样生长因子 1 信号的作用下，可以重新编程成为神经嵴细胞。重新编程的神经嵴细胞可以成为平滑肌细胞、黑色素细胞、雪旺细胞或神经元。

8、干细胞治疗让全盲小鼠实现复明。 利用干细胞治疗失明一直是许多科学家在努力的一个方向，来自美国巴克衰老研究所的研究团队 2017 年 1 月发表在《干细胞》上的研究，解释了用干细胞移植治疗失明得到的结果总是不能持久的原因，同时使失明小鼠的复明时间显著增长到 9 个月。虽然眼睛一向被认为是拥有“免疫特权”的器官，用干细胞移植治疗失明可以避免免疫排斥的问题，但研究表明，抑制免疫排斥也要纳入考虑范围，否则治疗可能很难达到长期的效果。

四、合成生物学研究进展迅速

合成生物学是具有颠覆性的前沿科学，在很多领域将具有极好的应用前景。目前，各国科学家在真核生物基因组设计与合成、DNA

机器人与分子机器人、解释生命起源、构建哺乳动物合成生物学新平台、杆状病毒人工合成以及纳米力学成像探针等方向取得了新进展。

1、真核生物基因组设计与化学合成取得重大突破。在“酿酒酵母基因组合成计划”¹研究中，天津大学、清华大学、华大基因的科学家在真核生物基因组设计与化学合成方面取得重大突破，完成4条真核生物酿酒酵母染色体的从头设计与化学合成，打破了非生命物质与生命的界限，开启“设计生命、再造生命和重塑生命”的进程。

2、“DNA 机器人”与“分子机器人”相继问世。加州理工学院研究小组研发出DNA“机器人”，这个机器人由一个单链DNA做成，包含“腿”和“手臂”，能自动地在一个纳米尺度的二维表面“走来走去”，将某些分子“捡起来”，然后放到指定位置。该成果发表在2017年9月的《科学》杂志。曼彻斯特大学的科学家们则制造出能通过搬运其他分子完成指令任务的“分子机器人”。这款尺寸为1/1,000,000毫米的微型机器人能利用它微小的机械臂移动和堆砌其他分子。每个总共由150个碳原子、氢原子、氧原子和氮原子组成的独立的小机器人都能熟练地操纵一种单分子。该成果发表于2017年9月的《自然》杂志

3、攻克有助揭开生命起源的合成生物学重大难题。2016年11月，美国麻省理工学院研究团队宣布攻克合成生物学的一大技术难题：将不同遗传线路分隔在单个人工合成细胞内，以阻止它们相互干扰，从而可串联成更加复杂的遗传线路，合成更加复杂的药物分子。这一新方法可以帮助研究人员设计出全新遗传线路，并有助于揭开地球生命早期起源之谜。研究团队还证明，该方法可用来生成包含不同生物体遗传线路的复杂线路。细菌遗传物质与哺乳动物遗传物质两者

¹ 酿酒酵母基因组合成计划（Sc2.0计划）是合成基因组学（Syntheticgenomics）研究的标志性国际合作项目，由美国科学院院士杰夫·伯克发起，有美国、中国、英国、法国、澳大利亚、新加坡等多国研究机构参与并分工协作，致力于设计和化学再造完整的酿酒酵母基因组。

结合后通过感应脑细胞或其他细胞发出的分子信号，可生成抗体等复杂生物药物。

4、构建哺乳动物合成生物学 BLADE 新平台。由波士顿大学有关哺乳动物基因路线设计的研究成果于 2017 年 5 月发表在《自然·生物技术》杂志。针对更复杂的哺乳动物细胞遗传路线设计，利用 DNA 重组酶（剪切和黏贴 DNA 序列的酶类），更具针对性地操纵细胞和它们的行为。这个全新的合成生物学平台被称为“BLADE”，指细胞编程所用的计算机语言以及实现编程的计算方法。BLADE 将允许科研人员在一个流线型的设备上使用不同的信号或输入数据，来控制输出或细胞行为。

5、实现杆状病毒人工合成。杆状病毒是一类大的双链 DNA 病毒（基因组大小 80-180 kb），在生物农药、真核表达系统等领域具有重要的应用价值。中国科学院武汉病毒研究所课题组联合运用 PCR 及酵母转化相关的同源重组（TAR）技术，首次合成杆状病毒模式种 AcMNPV 的全基因组，并通过转染细胞成功拯救出了有感染性的人工合成病毒。该技术的建立，不仅为杆状病毒的基础研究提供了有力工具，还可以用于改良杆状病毒的表达系统和杀虫性能。该研究是大 DNA 病毒研究领域的重要突破，成果 2017 年 5 月在《ACS Synthetic biology》杂志上在线发表。

6、DNA 折纸纳米力学成像探针设计获进展。中国科学院上海应用物理研究所与上海交通大学、南京邮电大学合作，基于 DNA 纳米技术发展一系列 DNA 折纸结构并作为纳米力学成像探针，实现原子力显微镜下对基因组 DNA 的直读检测和高分辨成像。研究人员还将该方法与之前的纳米 PCR 和单倍型分析技术结合，实现单分子水平的遗传样本单倍型分析。这种单分子水平的单倍型分析通量高，可靠

性好，有望用于易感基因的发现、疾病相关基因的鉴定和药物设计等。

五、脑科学研究出现颠覆性成果

研究人脑的工作机制，对人脑认知功能进行开发、模拟和保护，是当前脑科学研究的核​​心。近期，各国科学家在绘制大脑皮层神经元连接网络和大脑图谱，神经细胞的分裂与突变，记忆形成机制，神经系统对胃肠道影响，提高学习能力，突触研究等方向取得了新突破。

1、绘制最大的大脑皮层神经元连接网络和最完整的大脑图谱。

2016年3月，《自然》杂志在线发表由艾伦脑科学研究所、哈佛医学院和 Flanders 神经电子学研究中心（NERF）共同领导的国际小组发布的迄今为止最大的大脑皮层神经元连接网络，揭示大脑中有关网络组织机制的几个关键要素，是神经学领域里程碑式的研究成果。同年7月和9月，美国艾伦脑科学研究院官网分别公布历时4年制成的小鼠视觉皮层神经活动的大数据和迄今最完整的数字版人脑结构图谱。

2、“每个神经细胞都独一无二”的发现颠覆传统认知。研究发现，人体中的每个体细胞都可能带有独特的突变，也就是说，同一个人身上的每个细胞都有不同的DNA组成。这是一个可以颠覆传统生物学基础的概念。大脑体细胞镶嵌性网络（BSMN）²在2017年5月的《科学》杂志上描述研究这一现象的方法，以及如何从这一现象来解释神经疾病的病因。研究发现，每个神经细胞中都可能存在超过1000个单核苷酸多样性位点。从一些神经前体细胞到整个大脑中的神经细胞需要经过数十亿次的分裂，因此，神经细胞的镶嵌性是一种常态。

3、科学家发现记忆形成的新机制。来自法国的研究人员发现突触储存信息和控制信息储存过程的一个新机制，这一突破进展让科学

2 BSMN 包括来自美国 15 家研究机构的 18 个团队，他们收集健康志愿者，以及精神分裂症、双相情感障碍、自闭症、癫痫、Tourette 综合征等多种疾病患者死后捐献的大脑组织进行详细的研究。美国 NIH 旗下的精神卫生研究院（NIMH）为这一组织提供 3000 万美元的经费支持。

家们离揭示记忆和学习过程的神秘分子机制又近了一步。该研究为深入了解记忆的调节过程提供了新的视角。下一步要确定这种机制是否也适用于其他的学习形式，是否能从海马体区域扩展到大脑的其他区域。该成果 2017 年 9 月发表在《自然》杂志上。

4、揭秘人类“第二大脑”的结构。由于肠道中存在于大量的神经元和复杂的连通性，它通常被人们成为人类的第二大脑，而且其中存在的整个神经系统对于保持身体健康至关重要，了解这个组织的神经系统对于解决胃肠道疾病问题十分关键。斯坦福大学生物科技研究所对肠道中神经细胞的组织展开研究，对肠道疾病的起源有了全新的发现，其中包括肠易激综合症和慢性便秘。该研究更好地了解肠道神经系统的工作原理，并为早期发现和治疗胃肠道功能紊乱以及其他相关疾病打下基础。

5、抑制大脑中的腺苷有望提高语言和音乐学习能力。作为一种神经调节物，腺苷是大脑中的一种关键性的化学信使。在一项新的研究中，来自美国圣犹大儿童研究医院等研究机构的研究人员证实限制一种被称作听觉丘脑（auditory thalamus）的大脑结构中的腺苷的供应或功能会让成年小鼠像婴幼儿从接触的声音中进行学习那样，保持从它们被动接触的声音中进行学习的能力，该成果发表在 2017 年 6 月 30 日的《科学》杂志上。

6、中国科学家揭示“胜利者效应”脑机制。2017 年 7 月，《科学》杂志刊登浙江大学求是高等研究院和医学院神经科学研究中心的研究成果，该成果第一次指出大脑中存在一条介导“胜利者效应”的神经环路，它决定着“先前的胜利经历，会让之后的胜利变得更加容易”。团队发现一个从中缝背侧丘脑投射到前额叶皮层神经通路，当增加这一环路突触链接的强度时，就能介导“胜利者效应”。

7、发现突触蛋白及其功能机制或可为治疗疾病提供新途径。《科学》杂志于 2016 年 9 月发表美国杜克大学的研究成果——大脑抑制性突触比兴奋性突触简单的论断是错误的。他们利用一种新型生物识别技术，在抑制性突触中找到超过百种过去没有发现的蛋白。这一发现不仅为治疗大脑疾病提供新线索，同时也表明大脑的复杂程度远超想象，对抑制性突触的研究仍需深入。全基因组关联研究显示，其中的 27 种蛋白与自闭症、智力障碍和癫痫有关，对这些蛋白机制的研究或可为理解和治疗疾病提供新途径。

执 笔：姚恒美

整 理：龚 晨

责任编辑：汤天波 编 辑：张 虹 联系电话：64311988-471 传真：64315005
地 址：淮海中路 1634 号 412 室 邮政编码：200031 电子邮件：fzzx@stcsm.gov.cn