

“干细胞及转化研究”试点专项 2018 年度项目申报指南

为取得干细胞及转化研究的原创性突破和推动转化应用，整体提升我国再生医学领域水平，根据《国家中长期科技发展规划纲要（2006-2020 年）》部署和《国务院关于深化中央财政科技计划（专项、基金等）管理改革的方案》的要求，按照面向转化、夯实基础、突破瓶颈、实现引领的思路，设立干细胞及转化研究试点专项。

专项以我国多发重大疾病治疗为需求牵引，部署了 8 个方面的研究任务。2016-2017 年，围绕主要任务共立项支持 68 个研究项目（其中青年科学家项目 20 项）。2018 年，根据专项实施方案和“十三五”期间有关部署，结合已安排任务的执行情况和领域进展，专项将继续部署一批项目，拟优先支持 20 个研究方向，同一指南方向下，原则上只支持 1 项，仅在申报项目评审结果相近，技术路线明显不同时，可同时支持 2 项，并建立动态调整机制，根据中期评估结果，再择优继续支持。国拨总经费 6.3 亿元（其中，拟支持青年科学家项目 10 个，国拨总经费不超过 6000 万元）。

申报单位根据指南支持方向，面向解决重大科学问题和突破

关键技术进行一体化设计。鼓励围绕一个重大科学问题或重要应用目标，从基础研究到应用研究全链条组织项目。鼓励依托国家重点实验室等重要科研基地组织项目。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全部考核指标。

项目执行期一般为 5 年。一般项目下设课题数原则上不超过 4 个，每个项目所含单位数控制在 4 个以内。

青年科学家项目不再下设课题，可参考指南支持方向（标*除外）组织项目申报，但不受研究内容和考核指标限制。

1. 多能干细胞的建立与干性维持

1.1 干细胞多能性的表观精密调控

研究内容：多能性维持、多能性状态转变及细胞重编程过程中非编码核糖核酸（RNA）、RNA 新型修饰以及新型蛋白修饰对多能性的精密调控。

考核指标：发现 5-7 种调控人干细胞多能性的长链非编码核糖核酸（lncRNA）或其它相关分子，揭示其精确调控干细胞命运的机制；明确上述分子与干细胞状态和质量的关系；建立 1-2 个 lncRNA 遗传示踪体系；揭示 3-5 个 lncRNA 表观修饰蛋白及蛋白翻译后修饰对人始发态-原始态胚胎干细胞转变的作用和机理。

1.2 异染色质调控干细胞多能性

研究内容：异染色质组蛋白修饰及特殊区段对干细胞多能性的调控。

考核指标：发现异染色质等影响多能干细胞命运及调控的规律，阐明 2-3 条新机制；揭示端粒等异染色质区影响转座子插入及激活的机制，取得 3 项以上新发现；解析调控转座子插入及激活基因组的 3-4 个异染色质组蛋白、调控蛋白及复合体的高级结构和功能。

1.3 关键亚细胞水平事件调控干细胞多能性

研究内容：多能干细胞命运维持、自我更新和定向分化过程中的细胞器功能变化、组分重塑、代谢变化及相关新型信号。

考核指标：阐明多能干细胞命运调控过程中内涵体/自噬体/线粒体等细胞内膜系统膜转运、线粒体离子信号、能量代谢通路及产物等 3 种以上关键亚细胞水平事件的特点；发现上述事件调控细胞命运、介导新型核质作用模式的 3-5 个新机制，明确其生物学意义。

2. 组织干细胞的获得、功能和调控

2.1 组织干细胞功能亚群与疗效评估

研究内容：间充质干细胞、造血干细胞的异质性及功能亚群的分子标记、调控机制、功能特性及疗效评价。

考核指标：鉴定不少于 3 种干细胞功能亚群及其分子标记体系和功能特征；解析不少于 3 种功能亚群在形成过程中的关键调控因子和机制；建立相应干细胞功能亚群的分离、鉴定与扩增体系；结合非人灵长类动物模型评估上述干细胞功能亚群的治疗效果。

2.2 组织损伤修复中参与再生的细胞类型及来源

研究内容：研究肝脏等组织器官损伤及修复过程中，参与再生的主要细胞类型及转分化、去分化等过程在再生中的作用及其机制。

考核指标：针对肝等实质性器官损伤，阐明损伤过程中 2-3 种信号转导通路或表观遗传修饰调控细胞转分化和去分化的新机制。建立 1-2 项多细胞谱系标记技术，示踪在体转分化和去分化。构建 1-2 种可诱导的组织损伤模型和 1-2 种人源化动物模型，用于鉴定在体转分化和去分化。揭示 2-3 种微环境中调控细胞转分化和去分化的因子。

2.3 心脏再生和修复的新策略

研究内容：结合心脏再生模型和微器官，揭示心脏再生和修复的机制，建立心脏修复的新策略。

考核指标：筛选 5-7 个能促进心脏微器官形成、模式动物心脏再生和修复的化学小分子、关键因子和基因，并揭示其作用机制；结合非人灵长类或其他大动物模型，建立 1-2 项以动员心脏干细胞、体内高效转分化或心肌移植为基础的心脏再生修复新策略。

2.4 器官损伤状态下炎症微环境与间充质干细胞相互作用及演变特征

研究内容：结合临床标本，研究肝脏、肾脏的纤维化或硬化过程中间充质干细胞与炎症的交互作用及对疾病进程的影响。

考核指标：建立 2 种以上标记和评价内源性间充质干细胞的体系，明确间充质干细胞与炎症的交互作用及动态变化特征；揭示 6-7 种以上微环境组分调控间充质干细胞演变，以及间充质干细胞促进修复的机制；形成 3 种以上治疗肾脏、肝脏纤维化或硬化的新技术。

3. 干细胞定向分化及细胞转分化

3.1 干细胞异质性及命运决定的调控网络

研究内容：干细胞早期分化中单细胞水平异质性及命运调控的关键机制。

考核指标：从单细胞分辨率解析多能干细胞体内外分化过程中基因表达及其表观遗传学调控的异质性；结合统计学发现 1-2 项调控多能干细胞分化和早期胚层发育的新机制；建立重要的表观遗传修饰酶、RNA 结合蛋白和 RNA 的互作网络及调控细胞命运的一般性模型。

3.2 原始生殖细胞发育和分化的调控

研究内容：原始生殖细胞的关键调控因素及在生殖细胞特化过程中的作用。

考核指标：建立灵长类和小鼠原始生殖细胞体外分化体系；发掘 3-5 个精确调控灵长类和小鼠原始生殖细胞特化、干性维持、自我更新、分化和命运决定等过程的新转录因子和表观遗传调控因素；结合新发现，优化人工配子的体外获得方案，结合生殖系

统疾病模型验证人工配子功能。

3.3 血液系统细胞分化图谱

研究内容：人及相关模式动物正常及病变血液系统的干细胞分化图谱。

考核指标：结合多谱系标记和单细胞分析等，构建人正常造血系统及 2 种以上恶性血液肿瘤干细胞的单细胞水平转录组、蛋白组与功能组学分化图谱；揭示 3 种以上分化节点细胞亚群的生物学功能及其调控机理；建立正常及病变血液细胞的单细胞水平鉴定标准。

4. 干细胞移植后体内功能建立与调控

4.1 干细胞的示踪及评价

研究内容：大动物干细胞多模示踪技术及动态评价体系。

考核指标：建立 3 种以上可用于大动物活体多模示踪的人多能干细胞系；开发能示踪外源性和内源性干细胞及评价细胞功能的新技术各 2-3 项，至少各 1 项可用于临床；结合大动物模型，明确 2-3 种细胞移植后的存活、迁移、体内分布和功能重建情况，以及 1-2 种内源性干细胞的调控和动员机制；新发现影响细胞治疗效果的因素 3-4 项。

4.2 人特定神经元亚型获得及移植

研究内容：特定谱系人神经元亚型获得及长期安全性和有效性评价。

考核指标：结合与疾病治疗相关的特定神经元亚型及其关键调控因子，建立 3 种以上神经谱系报告系统和谱系示踪系统；建立人多能干细胞向 3 种以上特定功能神经细胞亚型的高效分化体系及质控标准；结合灵长类模型，揭示特定神经元亚型对神经修复和重建的意义。

5. 基于干细胞的组织和器官功能修复

5.1 基于干细胞的器官芯片

研究内容：基于干细胞的心、肝、肾、胰等人器官芯片及其应用。

考核指标：基于干细胞，建立 2 种以上具备生物传感和关键功能的重要人体类器官；建立 2 种以上的单个人体器官芯片系统，实现类器官仿生 3D 动态培养和多维度、高通量筛选；建立 1-2 种复合性人体器官芯片系统，模拟人体器官相互作用，并进行验证。

5.2 基于工程化微环境的干细胞规模化培养系统

研究内容：结合微环境仿生和物理、工程等领域新技术建立干细胞规模化扩增和分化体系，规模化、自动化、智能化制备功能细胞。

考核指标：遴选适合干细胞培养的新型材料，针对造血干等 3 类干细胞，确定干细胞规模化扩增的物理学和生物学条件，开发配套的规模化扩增设备；明确干细胞大规模培养过程中多能干

细胞的性状及其特点，揭示胞外信号感应体系、转录、表观遗传、代谢和功能等至少 4 个方面的适应性变化及调控机制；建立 2-3 类干细胞规模化扩增的技术参数、操作规范和质量控制标准，扩增干细胞，满足临床应用要求；建立一体化实现规模化诱导分化和功能细胞获取的技术系统，实现自动化、智能化。

5.3 干细胞来源外泌体调控重要组织及器官功能修复

研究内容：干细胞外泌体对脑、脊髓和眼等疾病的治疗及机制。

考核指标：分析 3 类以上干细胞外泌体的成分，揭示外泌体形成与分泌的机制；发现 2-3 种外泌体在体内作用的靶细胞及靶细胞的应答机制，阐明其促进组织细胞再生和组织修复的机制；建立规模化生产性能稳定的干细胞外泌体的技术体系，形成行业标准规范；针对脑、脊髓和眼等系统各一种代表性疾病，评价特定外泌体用于治疗至少三种疾病的安全性和有效性。

6. 干细胞资源库*

6.1 干细胞制剂及应用的标准化

研究内容：依托临床级人多能干细胞资源库建立干细胞制剂关键技术及标准。

考核指标：建立快速获得人类白细胞抗原（HLA）单倍型纯合多能干细胞的新技术；建立临床级多能干细胞分化及其他途径获得神经细胞、心肌细胞、间充质干细胞及血液细胞等 4 类细胞的标准化方案和质控标准，能为临床研究及多中心试验提供具有

可比性的所需细胞类型；实现规模化扩增，形成 4 种干细胞制剂；针对神经、生殖系统的 2-3 种疾病，建立干细胞治疗上述疾病的细胞制备标准化方案；按国际标准化组织规范建立细胞存储、生产和应用的相关标准，制定细胞存储及制备的国家标准 5-10 项。

7. 利用动物模型进行干细胞临床前评估*

7.1 干细胞的质量及评价

研究内容：干细胞基因组稳定性及其对神经干细胞质量和功能的影响。

考核指标：结合灵长类模型和人多能干细胞分化，发现 5 种以上调控基因组稳定性和细胞应答的关键因子；阐明 3 种以上神经干细胞特异的基因组稳定性维持机制和应答特征；揭示 1-3 个关于基因组稳定性影响干细胞质量和分化的新机制，并通过调控基因组稳定性获得临床级干细胞及其分化细胞。建立系列基因敲除、敲入等基因编辑及修饰的人多能干细胞系。结合脑卒中、中枢神经创伤、神经退行性变等 3 类人的重大神经疾病的非人灵长类模型，评价基因编辑及修饰后干细胞的质量以及体内功能重建情况。

8. 干细胞临床研究*

研究内容：针对脑损伤、心血管、肾的某一种重大疾病，利用临床级干细胞产品进行细胞治疗的临床研究。

考核指标：针对目标疾病，研制不少于 1 项干细胞产品并通

过国家认可的机构认证；针对目标疾病进行系统的干细胞治疗安全性和有效性评价，并获得可支持进入临床研究阶段的临床前研究数据；在完成临床研究备案的基础上，开展规范的干细胞临床研究，建立干细胞、前体细胞或功能细胞移植治疗重大疾病的 3 种以上标准化方案。

特别要求：干细胞临床研究必须在国家卫生计生委和食品药品监管总局或军委后勤保障部卫生局公布的备案干细胞临床研究机构中开展。

8.1 干细胞脑内精准移植治疗脑损伤的临床研究

8.2 心肌损伤类疾病的干细胞治疗临床研究

8.3 某种肾疾病的干细胞治疗临床研究