

附件 1

“干细胞研究与器官修复”重点专项 2022 年度项目申报指南

(仅国家科技管理信息系统注册用户登录可见)

“干细胞研究与器官修复”重点专项的总体目标是围绕干细胞发育与器官修复关键科学问题，开展干细胞命运调控、器官形成与衰老机理、器官功能重塑与制造、基因编辑与调控方法、人类疾病干细胞模型等方面的基础理论和关键技术研究，并开展器官再生调控药物、生物人工器官、疾病类器官模型等前沿探索，为重要组织器官修复与替代及重大疾病诊疗提供创新理论和技术。

2022 年度指南围绕干细胞命运调控及机理、干细胞与器官的发生和衰老、器官的原位再生及其机理、复杂器官制造与功能重塑、基于干细胞的疾病模型等 5 个重点任务进行部署，拟支持 28 个项目，拟安排国拨经费 7.82 亿元。同时，拟支持 12 个青年科学家项目，拟安排国拨经费概算 6000 万元，每个项目 500 万元。

项目统一按指南二级标题（如 1.1）的指南方向申报。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。

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设计。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全

部研究内容。项目实施周期一般为 5 年。项目下设课题数不超过 4 个，每个项目参与单位总数不超过 6 家。项目设 1 名负责人，每个课题设 1 名负责人。

青年科学家项目支持青年科研人员（男性 35 周岁以下，女性 38 周岁以下）承担国家科研任务，本指南所有方向均可作为青年科学家项目组织申报，但不受研究内容和考核指标限制。青年科学家项目不再下设课题，项目参与单位总数不超过 3 家。项目设 1 名项目负责人，原则上团队其他参与人员年龄要求同上。

本专项所有涉及人体被试和人类遗传资源的科学研究，须遵守我国《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》等法律、法规、伦理准则和相关技术规范。涉及实验动物和动物实验，要遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定，并通过实验动物福利和伦理审查。开展干细胞临床研究，应符合《干细胞临床研究管理办法（试行）》的要求。

1. 干细胞命运调控及机理

1.1 基于干细胞的类胚胎构建

构建基于干细胞的体外类胚胎，建立评价类胚胎发育和功能状态的体系，客观评估其发育潜能。优化培养条件，提升类胚胎模拟体内发育的程度，模拟着床前到原肠阶段胚胎发育。开发标准化制备类胚胎的体系。面向疾病机理和药物研发等 1~2 种应用场景，获得早期胚胎及各胚层器官模型，并基于这些模型系统取

得原创发现或提升研发效能。

1.2 干细胞休眠和激活调控

研究神经、消化、泌尿或内分泌等系统中干细胞的休眠和激活，发现 3~5 种调控干细胞休眠和激活的关键调控因子，揭示其调控机制。结合上述系统的 2~3 种相关疾病，研究疾病时干细胞休眠和激活的改变，及其对疾病发生、发展和结局的影响，揭示干细胞休眠和激活异常与疾病的关系。基于干细胞激活和休眠调控机理的新发现，开发辅助治疗疾病的新技术。

1.3 造血干细胞损伤和耗竭的调控机理

研究再生障碍性贫血、白血病以及造血干细胞移植等情况下的造血干细胞及其微环境，评估造血干细胞损伤的程度，揭示因造血干细胞损伤导致的造血微环境和造血干细胞异质性动态变化。研究化疗、造血干细胞移植等因素对造血干细胞及其微环境和上述进程的影响，揭示造血干细胞损伤和耗竭影响疾病发生、发展、治疗和结局的机理，建立 1~2 种促进造血干细胞损伤修复的新策略。

1.4 基于干细胞的类器官高通量制备及应用

研究内容：围绕消化、泌尿、生殖、神经或感官等人体重要组织器官，研制基于干细胞的通量化类器官制备和维持系统，并在疾病或损伤修复研究中应用，鉴定干细胞及细胞特化在其中发挥的作用。

考核指标：类器官培养及实时监测系统的通量达 10^6 个/次，

形成多维组织类器官数据库、智能化整合分析系统各 1 套；建立人源干细胞的类器官模型 5000 例以上，至少涉及 3 种器官、10 类疾病，其中不少于 500 例来源于慢性疾病。

1.5 解析干细胞命运决定的新型空间多组学技术

研究内容：围绕组织空间异质性与干细胞命运决定的关系，建立高通量高分辨的空间转录组、空间染色质开放性、空间染色质修饰及空间染色质三维结构检测的多组学融合检测技术，揭示基因表达的多层次调节机制及其在干细胞命运决定中的功能。

考核指标：研发出检测区域超过 100mm²，检测精度达到亚细胞水平的高通量空间转录组技术体系；研发出检测精度接近单细胞、检测灵敏度接近单细胞同类技术的空间组蛋白修饰、染色质可及性组及染色质三维构象组的多组学技术体系；绘制出 2~3 种多能干细胞（包含两种以上空间组学技术）的多组学图谱；鉴定出不少于 3 种同时调控干细胞命运决定和基因组构象的因子，揭示复杂组织空间异质性中的干细胞迁移与命运决定机制。

2. 干细胞与器官的发生和衰老

2.1 器官形成与修复的干细胞功能及微环境调控

研究呼吸、消化、免疫、血液、血管、运动或感官等重要组织器官形成和损伤修复中的干细胞及其微环境，建立细胞类型演变及互作图谱。比较组织器官形成和损伤修复两种情况下的干细胞与微环境细胞组成、来源、功能及动态变化，结合器官发生、功能形成和维持机制的研究，揭示器官损伤修复的调控机理，发

现 3~5 个新的调控靶点，探索建立促进组织修复的新策略。

2.2 免疫耐受机理与干细胞移植的免疫耐受诱导

结合哺乳动物母胎界面等天然存在的免疫耐受，研究哺乳动物免疫耐受机理。解析器官发生时母胎界面细胞构成、细胞命运演变、动态平衡维持及免疫耐受形成机理，发现 4~6 种关键功能因子和 3~5 种调控细胞类型，并揭示其对效应细胞代谢、转录及表观遗传调控的作用机理。研究相关疾病状态下细胞亚群改变及机理，建立 1~2 种疾病防治或干细胞和器官移植免疫耐受诱导新技术。

2.3 干细胞在衰老中的作用及机理

研究干细胞在灵长类组织器官及系统衰老中的作用。围绕人类早衰疾病和自然衰老，建立 3~5 种加速人类衰老的干细胞和非人灵长类动物模型，揭示灵长类干细胞衰老过程中表观遗传修饰、染色质高级结构的变化规律及其与微环境的相互作用，系统绘制 2~3 种干细胞衰老的多层次调控图谱并阐明其表观调控模式，发现 4~6 个调控干细胞衰老的关键因子。

2.4 干细胞及器官衰老的干预技术研究

研究内容：研究灵长类动物呼吸、造血、消化、肌肉或性腺等系统中干细胞衰老及再生能力减损的机制，发现驱动灵长类多组织器官衰老的机理，开发干预器官衰老的新技术。

考核指标：描绘 3~5 种器官衰老的干细胞及相关细胞功能图谱，阐明增龄相关干细胞衰老与器官再生能力减损的调控通路和

分子基础；发现并鉴定 5~8 种器官衰老的干预靶标；发展 2~3 种促进组织再生、延缓器官衰老的新途径。

2.5 脑、肺、造血等组织干细胞成瘤及逆转

研究内容：研究脑、肺和造血组织等部位的干细胞发育或分化异常是否能导致肿瘤及其机制，揭示瘤变的关键环节、遗传标志和逆转肿瘤的主要靶点，开发肿瘤诊治新技术。

考核指标：建立干细胞成瘤的研究模型 2~3 种。发现干细胞成瘤相关调控通路的改变，筛选出 4 个以上特异调控因子。针对干细胞成瘤的不同机理，开发 3~5 种识别、遏制和逆转干细胞成瘤的新手段并进行系统评价。

2.6 干细胞在胃肠、乳腺和卵巢等肿瘤耐药、转移和复发中的作用

研究内容：研究胃肠、乳腺、卵巢或血液等原发癌症的肿瘤干细胞与肿瘤异质性，阐明肿瘤细胞干性调控机理及其在肿瘤耐药、转移和复发中的作用。

考核指标：针对 2~3 种以上肿瘤，发现 5~10 个调控肿瘤细胞干性、耐药性、转移性和其他恶性表型的关键因子，设计 3~5 种以肿瘤干细胞调控为核心的肿瘤治疗策略，建立通过调控肿瘤干细胞命运提高肿瘤治疗手段的新方法。

3. 器官的原位再生及其机理

3.1 间充质干细胞在骨骼、肌肉、肝脏、性腺等组织器官稳态维持中的作用

研究骨骼、肌肉、肝脏、性腺或泪腺等组织器官损伤修复和衰老过程中，间充质干细胞的功能及与实质细胞的互作规律，绘制组织器官间充质干细胞的多维组学图谱，发现新的间充质干细胞亚群；揭示间充质干细胞在组织器官损伤修复、器官衰老等过程中的作用及机制，解析间充质干细胞稳态失衡与疾病发生发展的关系，发展 2~3 种靶向间充质干细胞的损伤修复、衰老干预及疾病治疗策略。

3.2 干细胞在人脑发育与损伤修复中的作用及机理

研究内容：研究人脑发育和损伤修复中的关键细胞类群及谱系演变规律；结合人神经谱系的进化特性和神经细胞人源化动物模型，探索促进人类神经修复和再生的新策略。

考核指标：绘制 3~5 个人脑特定区域脑细胞谱系演化图谱，发现 2~3 种有进化特异性的关键细胞类型，揭示其结构、功能特点、时空变化规律及在人脑发育和修复再生中的作用机制。

3.3 特定环境条件下干细胞对器官功能的重塑

研究内容：研究重力、辐射、压力或温度短期和长期改变等特定条件下，干细胞对不同组织器官结构、功能和调控的影响；利用新技术研究组织器官损伤修复或适应性改变中的细胞类群演变，并解析功能重塑机制。

考核指标：获得上述改变时相关组织器官的空间多组学图谱，揭示细胞干性维持、细胞分化和衰老调控的规律；鉴定参与上述过程的 2~3 种细胞类群，明确在损伤修复和适应性改变中的

作用；建立 2~3 种实时显示器官结构和功能时空信息的新技术。

3.4 牙颌生物重建与原位再生

研究内容：研究牙发育中牙与颌骨间的干细胞相互作用，揭示牙与颌骨相互影响及协同发育的模式；建立牙颌仿生构建和原位再生精准调控技术，实现多组织复合再生。

考核指标：解析牙颌组织发育和再生中细胞类群的变化，揭示干细胞在牙—牙周一牙槽骨组织间协同发育及炎症微环境下原位再生的作用；研发 3~5 种牙颌生物重建或原位再生新技术，开发具有生理性牙周结合和承载功能的牙颌复合组织，形成 1~2 项促进牙颌重建或再生的方法和临床治疗方案。

3.5 促进心肌原位再生和修复的新策略

研究内容：结合心脏再生模型和体外三维心肌组织，研究心肌细胞增殖和心脏再生的机制，建立心肌再生修复的新策略。

考核指标：发现心肌再生的瓶颈，筛选出 5~7 个能促进心肌组织功能、心脏再生和修复的化学小分子、关键因子或基因，并完成其安全性和有效性的临床前研究；以诱导心肌细胞增殖和分化为基础，形成 1~2 项心脏再生和修复的新方法和新策略。

4. 复杂器官制造与功能重塑

4.1 基于干细胞的肝、肌肉或皮肤等复杂组织构建

研究内容：针对肝、肌肉、皮肤或视觉器官等组织器官的血管化和功能特点，完善复杂组织多材料精准成型的设计原理，研究个性化增材制造工艺，获得功能性组织结构。

考核指标：研制 5 种以上含干细胞的特异生物墨水，构建相应生物墨水工艺数据库；实现制造过程中 5 种以上多模参数检测和实时监控；开发 2 套以上个性化生物 3D 打印设计和建模软件系统；构建 2~3 种 5 厘米以上的大尺度器官，可形成 3 级血管分支网络，体外稳定培养 4 周以上，并能维持良好的功能活性。

4.2 基于干细胞的智能多器官芯片系统

研究内容：研究干细胞向不同细胞类型和组织的分化，构建包含多组织类型的器官芯片系统，整合多模监测分析、通量运行、数字化等技术，实时模拟并精准调控复杂功能。

考核指标：构建包含至少 5 种组织的多器官芯片，能在线和离线检测 30 种以上关键功能指标；建立 100 个芯片以上及 1000 个通道数以上的规模化芯片智能控制系统，自动化给药种类不少于 20 种；具有明确的 20 种以上应用场景，每个场景特定指标不少于 5 种；开发 1 套智能数据汇交分析系统；建立 1 个多模数据库，含 5 种以上系统，每个系统样本个数不少于 10000。

4.3 人类复杂器官互作系统与功能化

研究内容：基于干细胞构筑具有复杂器官核心功能与互动特点的微生理系统，实现神经系统、循环系统和生殖系统等之间的功能互联与长期维持；建立体外评价技术体系和定量模型算法，提升医药研发效能。

考核指标：建立 1 套交互式、可视化数据汇交分析系统；开发面向用户的设计软件系统，具有智能匹配干细胞及其形成的多

器官复合系统的功能；实现 5 毫米尺度以上的器官互作；形成基于自动化、可视化和智能化的评价技术体系。

4.4 干细胞来源的体外器官和类器官功能的数字化评估

研究内容：基于干细胞增殖、分化、器官形成，或器官离体培养等研究，构建能够体现器官结构、功能、生理和病理转归的数字化模型。结合人工智能技术探究器官尺度、结构、细胞类型、各生理指标、组学、多模图像信号等数据间的相互关系，建立体外器官、类器官或离体培养器官精准评估的计算模型。

考核指标：整合 30 种以上已有公共数据及定向新数据；形成 1 套多模数据汇交标准；每个器官的特异关键指征参数不少于 5 个，用于功能预测准确度达 90% 以上；建成软硬件一体化计算环境，集成管理不少于 20 种器官功能模拟相关的算法模型。

4.5 干细胞衍生物调控器官功能与促修复作用

研究内容：分析干细胞衍生物谱，发现能够调控心、脑、肝、肾、视网膜或皮肤等功能并促进修复的干细胞衍生物，研究其生物学特性及调控机理，评价其临床可用性。

考核指标：从 3 种以上干细胞获得干细胞衍生物（如胞外囊泡/外泌体等）及相关成分，解析其组成成分，揭示干细胞衍生物形成和分泌的机制；揭示 3 种或以上衍生物调控上述组织器官功能和促修复机理，评价应用安全性和有效性，建立可产业化干细胞衍生物制备设备及技术。

4.6 器官修复相关产品监管和评价的技术体系

研究内容：基于我国干细胞与再生医学科技发展水平和产业发展现状，研究干细胞及相关再生医学产品的质量控制及质量评价、非临床研究评价、临床获益-风险评价和上市后研究等新技术、新工具、新标准和新方法，形成利于长期健康发展的监管和评价技术体系。

评价指标：针对技术成熟且具有发展前景的干细胞及相关再生医学产品，形成 1~2 项质量控制、非临床研究评价技术要点或指导原则；针对干细胞治疗产品在移植物抗宿主病（GVHD）、膝骨关节炎、心脑血管病等疾病中开展临床试验的全流程、各环节形成规范；制定 2~3 项干细胞及相关再生医学产品治疗重大疾病的临床评价技术要点或指导原则。

4.7 基于干细胞和生物材料的组织构建与应用

研究内容：以临床可应用性干细胞和功能细胞，复合新型生物活性材料，构建新一代人工组织工程血管、心瓣膜等器官组织，研究其生物学特性及修复替代治疗效应，评价其临床应用性。

考核指标：采用 2 种以上来源的干细胞，制备临床应用级干细胞试验品，复合以生物活性材料，构建不同口径的功能性血管、不同适应症的生物性心瓣膜等人工器官组织；研究干细胞与生物材料的复合技术和互作机理，评价其生物学特性；建立体内和体外模型，评估上述人工器官组织在损伤修复中的作用和替代治疗效应，并开展临床试验。

5. 基于干细胞的疾病模型

5.1 基于干细胞的器官互作模型

研究内容：针对肿瘤或神经系统退行性疾病等，基于干细胞建立包含血管、免疫细胞、多细胞类型、多脏器或多区域的复杂3D类器官模型。在系统水平模拟疾病的发生发展过程，揭示疾病细胞与周围细胞或脏器的互作机制。

考核指标：针对以上重大疾病，建立3种以上具有自主知识产权的复杂3D类器官模型，每种类器官同时含有至少3种不同细胞类型、至少2个脏器或区域；利用所建立的器官互作模型，发现3~5种调控疾病发生的重要因子；研发1~3种改善疾病症状的治疗手段。

5.2 基于干细胞的肿瘤微环境类器官模型与应用

研究内容：基于干细胞的肿瘤类器官模型，研究消化、泌尿等系统高发难治性肿瘤发生发展过程。解析肿瘤细胞和微环境细胞的动态性、异质性及多样性。体外评价肿瘤治疗方案对恶性肿瘤微环境的重塑效果。

考核指标：针对目标疾病，建立3~5种肿瘤类器官，并获得1~2项自主知识产权的肿瘤类器官构建新方法；利用干细胞、肿瘤类器官和动物模型，阐明调控免疫、转移、代谢等方面的2~3种不同微环境细胞在肿瘤发生发展中的作用和机制，发掘1~2种疾病诊疗的新靶标，开发1~2种诊疗新策略。

5.3 基于干细胞的人类遗传性疾病猪模型

研究内容：针对高发复杂多基因遗传性疾病，结合干细胞和

基因编辑技术，建立有重要价值的大动物模型，揭示相关疾病发病机理、验证新的药物靶标和建立异种器官移植体系。

考核指标：建立 3~5 种具有自主知识产权的高发慢性复杂多基因疾病模型，揭示 2 种以上目标疾病发病机理，开发 3~5 种新的药物靶标和新药的疾病验证体系。

5.4 视觉疾病大动物模型及应用

研究内容：建立重大视觉疾病的稳定大动物模型，研究干细胞分化来源的神经元及其关键配伍细胞移植的安全性及有效性，以及感觉神经环路重建后的可塑性变化、免疫调节及其治疗机制。

考核指标：创建至少 1~2 种具有自主知识产权的视觉疾病大动物模型，从干细胞分化出视觉神经元或相应胶质细胞，基于所建模型完成对所获细胞及其合理配伍移植的安全性和有效性评价，并开展临床试验。

5.5 干细胞在新型冠状病毒肺炎发病机制和损伤修复中的作用

研究内容：研究新型冠状病毒肺炎发病过程中干细胞的变化规律，探讨损伤和修复中干细胞作用及其机理；建立新型冠状病毒感染干细胞和相关炎症细胞反应的类器官或动物模型，探索干预和治疗方法。

考核指标：揭示主要靶器官的干细胞与新型冠状病毒肺炎病变和结局（如肺纤维化）的关系及其机理，获得 3~5 个有治疗意义的通路或者靶点；构建出可模拟人体新型冠状病毒肺炎病变、

用于研究损伤机理的体内外模型，研发出不少于 3 种药物或治疗技术。

北京大学 A000009