

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	衰老及相关疾病的机制与干预研究
推荐单位	<p>推荐单位：中国科学院动物研究所</p> <p>推荐意见：</p> <p>随着全球人口老龄化程度日益加深，围绕老龄人口健康和疾病的基础与转化研究已成为生物医学研究领域关注的重点和热点。如何改善老龄人口健康、有效防治衰老相关疾病，是实现可持续发展必须攻克的重大挑战。刘光慧研究员带领研究团队，围绕衰老及衰老相关疾病合作开展了多项机制及干预研究，取得一系列原创性成果。利用基因编辑技术建立了多种早衰症及衰老相关疾病的人类干细胞模型和食蟹猴模型，基于上述体系揭示了人类干细胞衰老的表观驱动力与关键干预靶标，并发现了关键长寿基因在灵长类中的新型作用机制（成果入选 2018 年“中国生命科学十大进展”）。同时，该团队深入研究了衰老相关的神经退行、造血功能障碍以及神经胶质瘤等多种疾病的发生发展机制，鉴定了多个新型干预靶点，发展了多项衰老及相关疾病干预策略。以上研究成果发表于 Nature、Cell、Science 等高水平国际期刊，为衰老研究领域提供了新型研究平台和研究范式，为发展衰老干预的新策略、防治衰老相关疾病的新手段奠定了理论和技术基础。在以上工作的基础上，该团队近期围绕灵长类器官衰老及系统性衰老，深入探索并取得一系列新的突破，部分研究成果入选 2020 年度“中国科学十大进展”及“中国生命科学十大进展”，并荣获 2020 年度“中国科学院杰出科技成就奖”。综上所述，该团队的工作推动了衰老研究领域的原始创新，引领了衰老基础和转化医学研究领域的发展。</p> <p>本单位已审核项目填报各项内容，材料真实有效，推荐申报 2021 年中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>人口老龄化问题日趋严重，已成为我国乃至世界共同面临的严峻的社会问题。衰老是神经退行性疾病、心血管疾病等一系列重大慢性疾病的重要风险因子。实现衰老相关疾病的早期预警和有效干预，是国际生命医学领域和科技战略布局的重要方向。因此，深入探究衰老的分子机理，发掘衰老的新型分子标志物及潜在分子靶标，发展衰老及衰老相关疾病的干预技术，将为发展健康老龄化的有效策略并推动国家科学应对人口老龄化奠定理论与技术基础。</p> <p>研究团队长期致力于衰老及相关疾病的机制与干预研究，综合利用体细胞重编程、基因编辑、多能干细胞定向诱导分化、多层次组学与系统生物学分析等技术，建立了灵长类衰老及相关疾病的新型研究体系，揭示了灵长类衰老及病变的分子机制和关键靶标，同时开发了可用于评估衰老程度的新型生物学标志物，为衰老及相关疾病的临床干预奠定了基础。代表性成果包括：（1）衰老及相关疾病的机制研究：创建首例长寿基因敲除猴模型，揭示灵长类和啮齿类动物在寿命调节方面的保守性机制（Nature 2018）；系统性建立人类衰老及相关疾病的干细胞研究体系，揭示细胞核结构和表观遗传改变是衰老及相关疾病的共性特征（Cell 2016，Science 2015，Nature 2012，Cell Res. 2016，Nat. Commun. 2014/2015）。（2）新型衰老标志物的开发：发展新型染色质三维动态成像工具 TTALE，揭示核仁核糖体</p>

	<p>DNA 重复序列的减损是衰老的新型标志物 (Cell Res. 2017a, 封面文章)。(3) 新型衰老干预策略的建立: 利用 HDAdV 等基因编辑技术在人类疾病干细胞中实现致病基因突变的精准高效矫正 (Cell Stem Cell 2014, Cell 2016, Nat. Commun. 2014, Protein Cell 2017); 利用基因编辑技术成功改写人类基因组遗传密码中的单个核苷酸, 获得首例遗传增强干细胞, 为损伤和退行性疾病的再生治疗提供更为优质的移植材料 (Cell Res. 2017b); 基于人类早衰症干细胞体系筛选出系列延缓人干细胞衰老的小分子化合物 (如奥替普拉、维生素 C) (Cell 2016, Protein Cell 2016a)。</p> <p>基于上述原创性研究工作, 研究团队合作在 Nature、Cell、Science、Cell Stem Cell、Cell Res. 等期刊上发表以团队学术带头人为通讯作者的学术论文 18 篇, 影响因子总和逾 350, 授权相关发明专利 11 项。代表性研究成果受到 Science、Cell、Nature Reviews 和 Faculty of 1000 等权威学术评价体系的亮点评论, 被《时代周刊》、《华盛顿邮报》等媒体积极报道, 并入选 2018 年度“中国生命科学十大进展”。鉴于该团队在衰老研究领域的贡献, 团队获国家自然科学基金委“衰老的机制及干预”创新群体项目资助, 并被授予“中国科学院杰出科技成就奖”。团队学术带头人刘光慧作为科研领域杰出代表, 先后参加了由总理主持召开的国务院“国家杰出青年科学基金工作座谈会”及“政府特殊津贴制度高层次高技能人才座谈会”。</p> <p>综上所述, 该团队在衰老的基础及转化医学研究领域取得了具有国际影响力的系统性研究成果, 为该领域的学科发展作出了积极贡献。</p>
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL2017111157123.6	2020-11-10	衰老细胞模型及其制备方法	刘光慧、曲静、王思、任若通
2	中国发明专利	中国	ZL201710047040.5	2020-05-01	一种可视化标记基因组位点的方法	刘光慧、曲静、任若通、邓丽萍
3	中国发明专利	中国	ZL201610719204.X	2019-11-12	一种 ALS 患者特异性运动神经元的制备方法	刘光慧、曲静、王丽霞、任若通
4	中国发明专利	中国	ZL201610069342.8	2019-07-12	一种着色性干皮病人多能干细胞的制备方法	刘光慧、曲静、付丽娜、任若通
5	中国发明专利	中国	ZL201611192461.9	2019-	一种同时抵抗细胞衰老及恶性转化的人多能干	刘光慧、曲静、杨济平、

				06-18	细胞的制备方法	铃木敬一郎、任若通
6	中国发明专利	中国	ZL201511008252.X	2019-01-15	一种 SIRTUIN6 基因缺失人类间充质干细胞的制备方法	刘光慧、曲静、潘慧泽、管娣、任若通
7	中国发明专利	中国	ZL201610265387.2	2018-06-19	奥替普拉在逆转人类儿童早衰症衰老表型中的应用	刘光慧、曲静、张维绮、任若通、杨济平、王丽霞
8	中国发明专利	中国	ZL201510137846.4	2017-07-07	携带人类成年早衰症基因突变的干细胞及制备方法	刘光慧、张维绮、曲静、任若通、汤富酬、铃木敬一郎、胡安·卡洛斯·伊斯毕华·贝尔蒙特
9	中国发明专利	中国	ZL201410027420.9	2016-04-20	一种利用重编程制备猪神经干细胞的方法	刘光慧、曲静、徐秀玲、付丽娜、杨济平、任若通、刘林、刘凯
10	中国发明专利	中国	ZL201310370253.3	2015-03-18	一组人类心肌细胞的新型分子标记物及其应用	刘光慧、顾颖、胡安·卡洛斯·伊斯毕华·贝尔蒙特、曲静、杨济平、张维绮、任若通

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	SIRT6 deficiency results in developmental	Nature	2018, 560(7720):6	42.779	李伟, 刘光慧, 胡宝洋	5	5	否

	retardation in cynomolgus monkeys		61-665					
2	ATF6 safeguards organelle homeostasis and cellular aging in human mesenchymal stem cells	Cell Discovery	2018, 4:2	6.255	曲静, 汤富酬, 刘光慧	50	57	否
3	Differential stem cell aging kinetics in Hutchinson–Gilford progeria syndrome and Werner syndrome	Protein Cell	2018, 9(4):333-350	10.164	曲静, Keiichiro Suzuki, Juan Carlos Belmonte, 刘光慧	10	10	是
4	CRISPR/Cas9-mediated gene knockout reveals a guardian role of NF- κ B/RelA in maintaining the homeostasis of human vascular cells	Protein Cell	2018, 9(11):945-965	10.164	刘光慧, 张维琦, 宋默识, 曲静	1	1	否
5	Visualization of aging-associated chromatin alterations with an engineered TALE system	Cell Research	2017, 27(4):483-504	20.507	徐涛, 曲静, 刘光慧	21	22	否
6	Genetic enhancement in cultured human adult stem cells conferred by a single nucleotide recoding	Cell Research	2017, 27(9):1178-1181	20.507	曲静, 汤富酬, 刘光慧	4	6	否

7	CRISPR/Cas9-mediated targeted gene correction in amyotrophic lateral sclerosis patient iPSCs	Protein Cell	2017, 8(5):365-378	10.164	袁云, 曲静, 刘光慧	41	48	否
8	Repression of the antioxidant NRF2 pathway in premature aging	Cell	2016, 165(6):1361-1374	38.637	刘光慧, Tom Misteli	192	208	是
9	SIRT6 safeguards human mesenchymal stem cells from oxidative stress by coactivating NRF2	Cell Research	2016, 26(2):190-205	20.507	曲静, 汤富酬, 刘光慧	97	106	否
10	Modeling Xeroderma Pigmentosum associated neurological pathologies with patients-derived iPSCs	Protein Cell	2016, 7(3):210-221	10.164	Juan Carlos Belmonte, 曲静, 刘光慧	5	5	是
11	Vitamin C alleviates aging defects in a stem cell model for Werner syndrome	Protein Cell	2016, 7(7):478-488	10.164	曲静, 张维绮, 刘光慧	14	20	否
12	A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging	Science	2015, 348(6239):1160-1163	41.846	汤富酬, 刘光慧, Juan Carlos Belmonte	197	218	是
13	PTEN deficiency reprogrammes human neural stem cells towards a glioblastoma stem cell-like phenotype	Nature Communications	2015, 6:10068	12.121	曲静, 汤富酬, 刘光慧	53	61	否

14	A widely adaptable approach to generate integration-free iPSCs from non-invasively acquired human somatic cells	Protein Cell	2015, 6(5):386-389	10.164	刘光慧, 易斐, 曲静	2	3	是
15	Targeted gene correction minimally impacts whole-genome mutational load in human-disease-specific induced pluripotent stem cell clones	Cell Stem Cell	2014, 15(1):31-36	20.86	刘光慧, 李英睿, Juan Carlos Belmonte	100	113	是
16	Modeling Fanconi Anemia pathogenesis and therapeutics using integration-free patient-derived iPSCs	Nature Communications	2014, 5:4330	12.121	刘光慧, Juan Carlos Belmonte	51	55	是
17	Direct reprogramming of porcine fibroblasts to neural progenitor cells	Protein Cell	2014, 5(1):4-7	10.164	徐秀玲, 刘光慧	7	7	否
18	Progressive degeneration of human neural stem cells caused by pathogenic LRRK2	Nature	2012, 491(7425):603-607	42.779	刘光慧, Juan Carlos Belmonte	169	197	是

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：刘光慧</p> <p>排名：1</p> <p>职称：研究员</p> <p>行政职务：膜生物学国重副主任</p> <p>工作单位：中国科学院动物研究所</p> <p>对本项目的贡献：负责项目所涵盖全部课题的科学构思与整体协调，组织课题组间合作和联合攻关，主导论文写作与发表等。具体学术贡献包括建立灵长类器官和干细胞衰老研究体系，揭示人干细胞衰老的新型分子机制，发掘衰老及相关疾病的关</p>
---------	--

键调控通路及干预靶标，发展预警和干预衰老的新技术方法。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“人类早衰症的机制解析”、“衰老相关疾病的机制研究”、“揭示长寿基因在灵长类干细胞和寿命调控中的作用”和“衰老的预警及干预策略研发”四项。

姓名：曲静

排名：2

职称：研究员

行政职务：无

工作单位：中国科学院动物研究所

对本项目的贡献：合作构建神经退行性疾病和范可尼贫血症等一系列衰老相关疾病的干细胞研究体系，发现异染色质结构失序是衰老相关疾病的共性病理特征，发展新型染色质三维成像技术，发现评估人类衰老的新型分子标志物。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“衰老相关疾病的机制研究”和“衰老的预警及干预策略研发”两项。

姓名：李伟

排名：3

职称：研究员

行政职务：干细胞与生殖生物学国重副主任

工作单位：中国科学院动物研究所

对本项目的贡献：运用干细胞与基因工程技术，揭示衰老和再生的新型分子调控机制，合作建立首例长寿基因 SIRT6 敲除的猴模型，揭示 SIRT6 调控灵长类器官稳态的新型分子机制。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“揭示长寿基因在灵长类干细胞和寿命调控中的作用”一项。

姓名：胡宝洋

排名：4

职称：研究员

行政职务：干细胞与生殖生物学国重副主任

工作单位：中国科学院动物研究所

对本项目的贡献：协调灵长类动物模型的制备工作，在非人灵长类动物中，通过敲除 SIRT6 获得首例特定长寿基因敲除的食蟹猴模型，为研究人类发育和寿命调控的机制，以及相关疾病的干预奠定了重要的基础。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“揭示长寿基因在灵长类干细胞和寿命调控中的作用”一项。

姓名：汤富酬

排名：5

职称：教授

行政职务：北京大学 BIOPIC 副主任

工作单位：北京大学

对本项目的贡献：通过对成年早衰症间充质干细胞进行表观基因组分析，发现其异染色质发生显著结构失序。通过对 SIRT6、ATF6 或 PTEN 等因子缺失的人干细胞模

型的转录组和表观基因组测序分析，揭示 SIRT6 对 NRF2 的辅助激活作用、ATF6 通过协同调控多种膜性细胞器参与人干细胞的稳态维持、PTEN 敲除导致人神经干细胞发生致瘤性转化。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“人类早衰症的机制解析”一项。

姓名：张维绮

排名：6

职称：研究员

行政职务：无

工作单位：中国科学院北京基因组研究所(国家生物信息中心)

对本项目的贡献：揭示表观遗传改变，特别是异染色质解聚是人类干细胞衰老的重要驱动力；共同建立人类干细胞衰老研究体系，并据此筛选获得促进再生、延缓衰老的小分子化合物和基因靶标；利用基因编辑产生长寿基因敲除猴模型，揭示 SIRT6 调控灵长类动物寿命的新型分子机制。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“人类早衰症的机制解析”、“衰老相关疾病的机制研究”、“揭示长寿基因在灵长类干细胞和寿命调控中的作用”和“衰老的预警及干预策略研发”四项。

姓名：李静宜

排名：7

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：中国科学院动物研究所

对本项目的贡献：通过 RNA-seq、ChIP-seq、CNV 分析、RRBS 等多组学手段，发现早衰症干细胞模型的异染色质发生显著的结构退行性变化；通过基因编辑技术替换人类基因组中的单个碱基，获得遗传增强的人干细胞，为开展安全有效的干细胞治疗提供了可能的途径。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“人类早衰症的机制解析”和“衰老的预警及干预策略研发”两项。

姓名：王思

排名：8

职称：研究员

行政职务：无

工作单位：首都医科大学宣武医院

对本项目的贡献：绘制了多种人干细胞和体细胞受内质网应激蛋白 ATF6 调控的基因表达图谱，并鉴定出一系列受 ATF6 调控的新型靶基因，揭示了细胞器稳态维持的新型机制，为衰老和老年性疾病的研究和干预提供了新的潜在靶点；合作揭示人干细胞衰老调控的其它新型分子机制。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“衰老相关疾病的机制研究”一项。

姓名：宋默识

排名：9

职称：研究员

行政职务：无

工作单位：中国科学院动物研究所

对本项目的贡献：参与了早衰症研究体系的建立及机制研究，描绘儿童早衰症和成年早衰症干细胞不同的衰老动力学特征；参与了 NF- κ B/RelA 缺失人血管细胞的建立及机制研究，揭示了核心炎症调控因子对血管细胞稳态及炎症的调控机制。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“人类早衰症的机制解析”、“衰老相关疾病的机制研究”两项。

姓名：万海峰

排名：10

职称：助理研究员

行政职务：无

工作单位：中国科学院动物研究所

对本项目的贡献：利用 CRISPR/Cas9 介导的基因编辑技术，实现 SIRT6 在非人灵长类动物中的全身敲除，获得了首例特定长寿基因敲除的食蟹猴模型，为揭示 SIRT6 特异性调节灵长类器官发育新功能提供了灵长类动物模型基础。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“揭示长寿基因在灵长类干细胞和寿命调控中的作用”一项。

姓名：冯桂海

排名：11

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：中国科学院动物研究所

对本项目的贡献：负责长寿基因 SIRT6 敲除食蟹猴模型的全基因组、转录组及 DNA 甲基化等高通量测序和分析工作，发现 SIRT6 可通过调节 H19 的表达进而调控非人灵长类的神经发育过程，为揭示 SIRT6 在非人灵长类模型中的新型生物学功能奠定了基础。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“揭示长寿基因在灵长类干细胞和寿命调控中的作用”一项。

姓名：任若通

排名：12

职称：副研究员

行政职务：无

工作单位：无

对本项目的贡献：开发新型三维基因组活细胞成像工具 TTALE，实现对端粒缩短和着丝粒构象变化等衰老伴随的染色质结构改变的精准成像，发现核仁区核糖体 DNA 拷贝数减少可以作为人类衰老的新型分子标志物。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“衰老的预警及干预策略研发”一项。

姓名：武泽明

排名：13

职称：其他

行政职务：无

工作单位：中国科学院动物研究所

	<p>对本项目的贡献：利用基因编辑和干细胞定向诱导分化技术构建了人类早衰症间充质干细胞和血管内皮细胞，揭示了成年早衰症和儿童早衰症在不同细胞类型中的衰老特征异同点，为发展干预衰老的小分子药物提供了重要的研究体系。这些贡献对应推荐书“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”中的“人类早衰症的机制解析”一项。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：中国科学院生物物理研究所 排名：1 对本项目的贡献：中国科学院生物物理研究所承担了本项目大部分课题的组织实施，支撑了项目开展所必需的干细胞培养与分化、基因编辑、实验动物操作、生物大分子分析等研究平台，为项目团队提供了部分仪器设备、科研经费等支持。</p> <p>单位名称：中国科学院动物研究所 排名：2 对本项目的贡献：中国科学院动物研究所在长寿基因敲除的食蟹猴模型的构建和相关机制研究等多个课题中发挥了重要的作用，承担了课题的组织实施，提供了食蟹猴基因编辑的关键技术和实施平台保障，也为项目的实施提供了课题经费、仪器设备、灵长类动物管理维持等多种平台服务。</p> <p>单位名称：北京大学 排名：3 对本项目的贡献：北京大学为第五完成人汤富酬的所属单位，在衰老机制的表观遗传解析方面提供了重要的技术支撑和保障，合作取得了项目的多项重要成果。</p>