

诱导多能干细胞（iPSC）的市场图景与增长潜力 | 易凯行研

经过多年的发展，创新药行业已从技术为王走向产品为王，人工诱导多能干细胞（iPSC）作为细胞疗法的新兴技术，近期受到市场广泛关注，并且在神经系统领域如帕金森、渐冻症等适应症上取得了阶段性研发进展，有望出现划时代意义的产品。

本篇易凯行研我们就从iPSC的技术发展路径出发，探讨iPSC药物治疗若干重大疾病的潜力，期待新型技术能够填补临床空白，满足未被满足的临床需求，推动产业的高速发展。

要点速览

- 1、iPSC技术同时具备细胞分化的全能性和本身无限复制能力，为很多无药可治疾病提供治愈可能，产品一旦上市有望改变诊疗市场格局。
- 2、iPSC源自个体体细胞，避免了伦理问题，同时易于获取，极具临床应用前景。
- 3、iPSC治疗帕金森病推进顺利，Bluerock公司今年8月I期临床安全性及疗效优秀，国内头部企业进展喜人。
- 4、iPSC作为领先的细胞治疗技术，国内研发进展飞速，监管同步支持，今年此领域IND获批大幅增加，iPSC技术有望在较短时间内实现落地上市。

一. iPSC概览

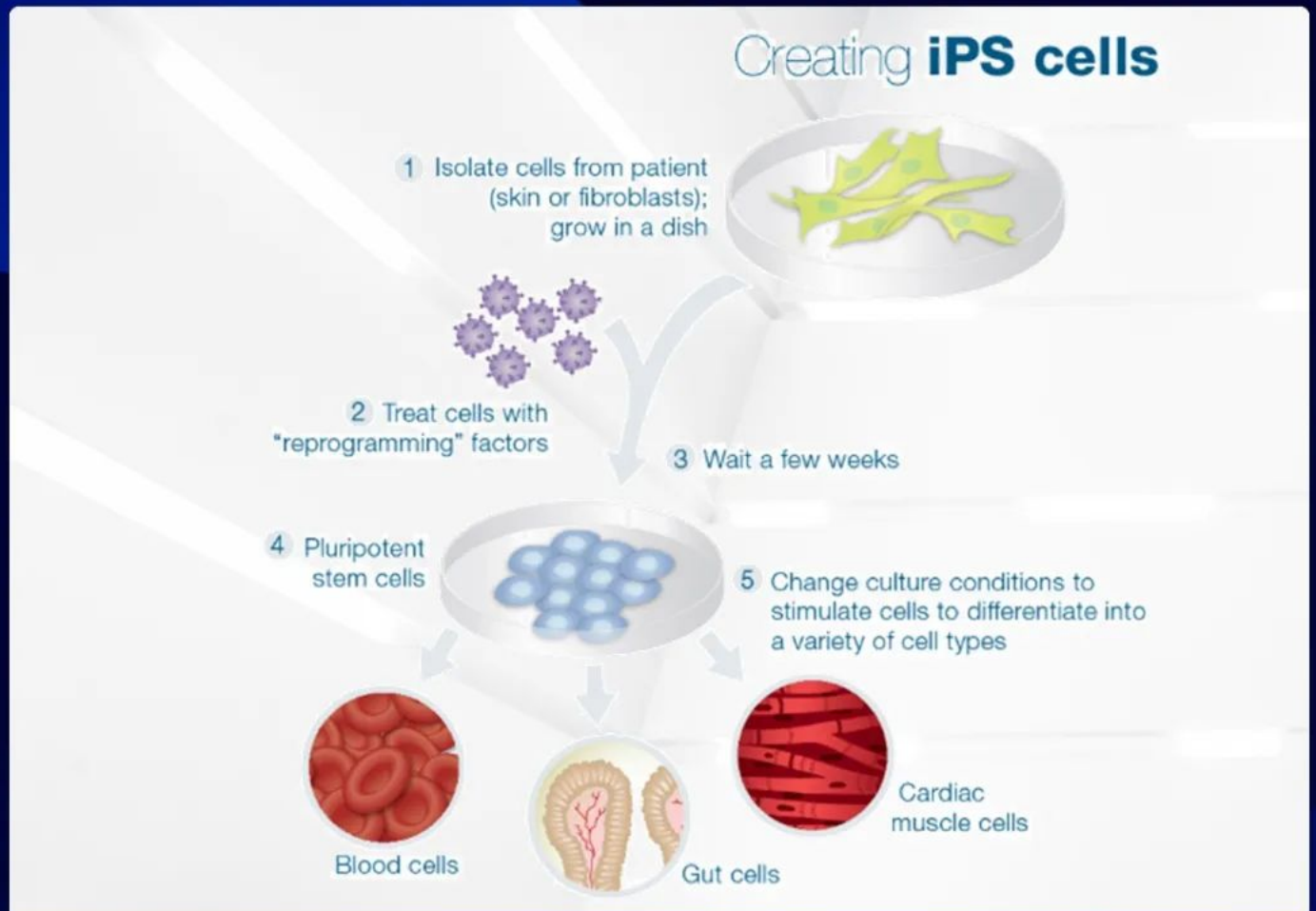
诱导性多能干细胞（iPSC），又称人工诱导多能干细胞，是一种由哺乳动物成体细胞经转入转录因子等手段脱分化形成的多能干细胞。iPSC与胚胎干细胞拥有相似的再生能力，理论上可以分化为成体的所有器官、组织。而相比胚胎干细胞，iPSC面临的伦理道德争议较小，且应用该技术可以产生基因型与移植受体完全相同的干细胞，规避了排异反应的风险。iPSC具有多向分化和强大自我复制潜能，在一定条件下可以分化成多种功能细胞，如心肌细胞、神经细胞、胰岛细胞、免疫细胞等，在多个领域和广泛的适应症上具有相当的应用前景。

iPSC体外进行的细胞疗法具有细胞容易制备、可微创大量获取、规避伦理风险等优点，目前已经有大量探索iPSC在神经系统疾病、视黄斑病变、心力衰竭、肿瘤免疫疗法等方面应用前景的研究。

iPSC作为细胞移植治疗的重要细分赛道市场广阔，根据Grand View Research目前全球细胞移植治疗市场规模在2022年达到429亿美元，年复合增长率（CAGR）为15.7%，预计2030年达到1409亿美元。全球iPSC治疗市场规模2022年15亿美元，CAGR为10.61%，2030年预计达到31亿美元，干细胞中国的市场年复合增长率预计为19.1%。

二. iPSC制备流程及相关技术

iPSC的制备和分化过程



数据来源: <https://www.ipsc21.com/ipscs/>

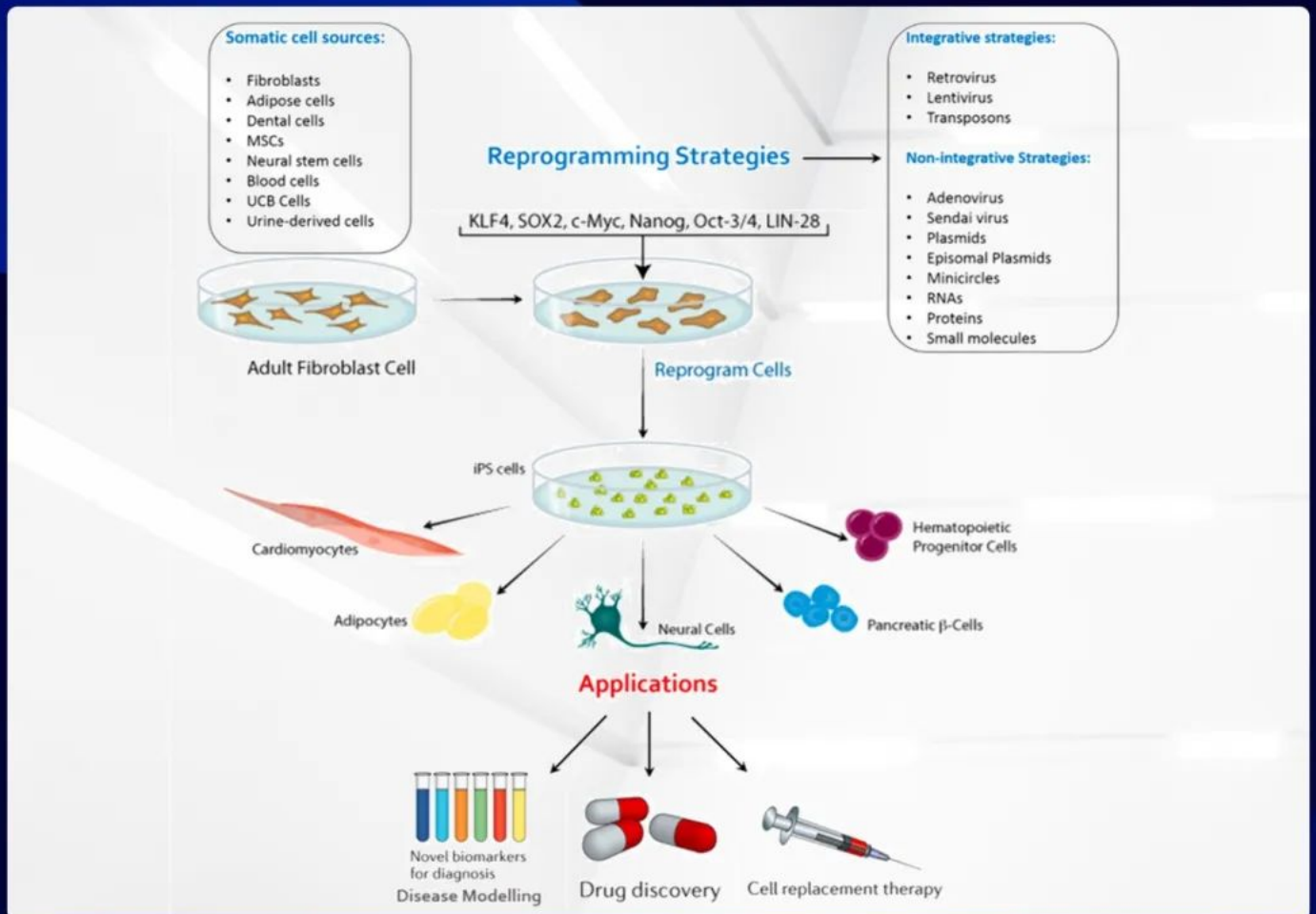
CEC CAPITAL
易凯资本有限公司

NO.1 体细胞重编程

体细胞重编程迫使体细胞表达与多能性相关的转录因子，如 Oct4、Klf4、Sox2、cMyc、Nanog、Lin28 等，这些转录因子对未分化细胞的自我更新和干性维持至关重要，山中伸弥最初使用的是 Oct4、Klf4、Sox2、cMyc 这四种转录因子，可以诱导产生 iPSC。目前已通过多种转录因子组合的方法，成功诱导重编程 iPSC 细胞的产生，通常认为 Oct4 是在诱导 iPSC 时必不可少的一种转录因子。

常用体细胞重编程方法有化学小分子诱导方法、慢病毒和逆转录病毒感染、重组蛋白、mRNA 递送等多种方法。

将外源基因转入细胞的常见方法



数据来源: <https://www.ipsc21.com/ipscs/>

CEC CAPITAL
易凯资本有限公司

NO.2 培养、维持

iPSC 需要严格的培养基和传代方法,才可以保持健康和未分化状态。常用两种PSC培养系统分别是饲养层依赖型培养系统和无饲养层培养系统。饲养层依赖型培养系统使用一层饲养层细胞,该层细胞可为PSC提供维持其健康和扩增所需的生长因子和细胞外基质蛋白。无饲养层培养系统使用替代培养基,该培养基可提供PSC所需的生长因子,也可以使用生化药物来帮助维持无饲养培养系统中的多能性,如SC-1、双激酶和gtp酶抑制剂。可以通过western blot或ICC等方法中使用未分化的细胞标志物(如Oct4和Sox2)来检测细胞全能性状态。

NO.3 iPSC分化

细胞重编程成功后,可以开始将iPSC分化为体细胞类型。由于iPSC的多能性,它们有可能分化成神经细胞、心肌细胞等任何细胞类型。分化过程可以通过使用不同的试剂和生长因子混合(“cocktail”)

来完成。以神经细胞为例，Noggin 和 SB431542 搭配使用可将iPSC 分化为神经细胞，生长因子FGF-2 和 EGF 搭配使用可从 iPSC 中制备神经前体细胞。

NO.4 细胞分化质控

iPSC 分化为目标细胞类型（例如神经、心脏、肺等）后，应该检查细胞是否不再表达上述未分化的细胞标志物（Oct4、KLF-4、c-Myc、Sox2等）。接下来，还应该检查生成的细胞类型是否是目标细胞类型，如多巴胺神经元表达TH。

NO.5 优势

iPSC优势大致有以下几点：强大的体外复制能力，细胞株一致性较高；强大的分化潜力和自我更新能力，理论上iPSC携带全套人类基因，拥有分化为各种类型细胞的潜能；低伦理风险，iPSC可以使用患者/健康供者细胞，来源便捷，避开了伦理道德制约；免疫排斥小，目前iPSC临床研究均表现出较低的免疫排斥风险。

三. iPSC监管现状

我国对于细胞治疗行业的政策监管经历了三个阶段：

NO.1 宽松阶段：

2015年之前，细胞治疗的监管主要是分为医疗技术备案和药品注册审批两个路径。

NO.2 严格调整阶段：

2015年，我国开始加强对于细胞治疗的安全性研究与临床规范管理，出台了一系列从研发端到临床端的监管政策，包括《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》、《干细胞临床试验研究基地管理办法（试行）》、《干细胞临床研究管理办法（试行）》等。细胞治疗行业乱象反映监管漏洞，国家卫计委和CFDA在 2015年颁布《干细胞临床研究管理办法（试

行)》，对监管尺度进行严格调整。《2016卫生计生工作要点》提出开展干细胞临床应用专 项监督检查。国家卫计委暂停所有未经批准的第三类医疗技术临床应用，明确要求所有免疫治疗技术仅可用于临床研究。

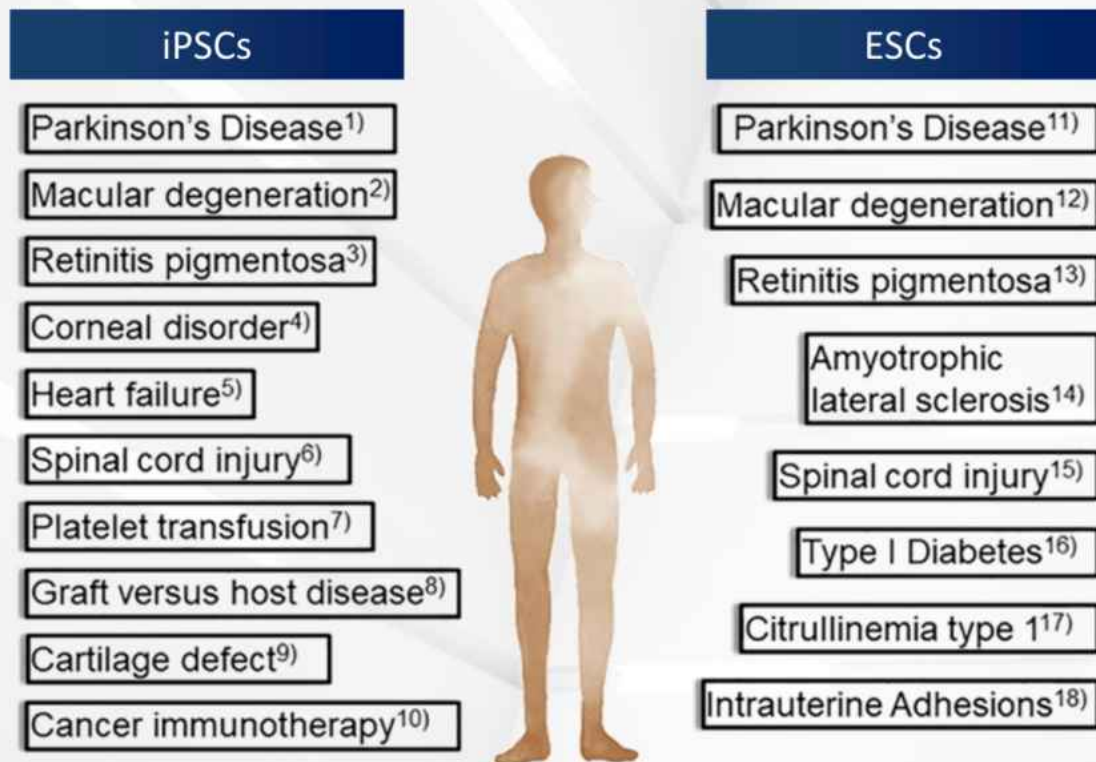
NO.3 规范化阶段：

2020年以后，国家药品监督管理局对于细胞治疗类产品的技术审核、监管重点正日趋明晰。2023年7月，CDE发布《细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则（征求意见稿）》，监管体系得到完善和规范。《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》明确了人源性干细胞及衍生细胞按照CDE监管进行药物申报。在十四五计划中“干细胞研究与器官修复”进入了重点专项，细胞治疗产业得到良好发展。

四. iPSC的应用与发展

目前iPSC已经应用多个领域，并已经进入到临床试验阶段，包括帕金森疾病、心力衰竭、黄斑病变、糖尿病、外伤等多个领域。

iPSC临床试验领域



数据来源: Yamanaka S. Cell Stem Cell. 2020

CEC CAPITAL
易凯资本有限公司

NO.1 神经系统再生疾病

基于帕金森病（PD）的主要病理特征为脑内黑质区多巴胺（DA）神经元进行性变性、死亡。因此，细胞再生治疗有望成为PD继药物和手术治疗后的第三代疗法。利用iPSC技术体外分化获得足够数量且健康的DA神经元，将其定向移植到大脑纹状体替代缺失的DA神经元，重建生理性DA系统，从而治愈PD。

NO.2 肿瘤免疫疗法

可以利用iPSC技术批量生产质量均一可控的iNK/iT细胞，解决原代免疫细胞产品数量和剂量的问题。自体CAR-NK细胞疗法存在细胞不易获取、细胞状态存在差异可能不适用于表达嵌合抗原受体。iPSC在体外可以很容易地进行工程化修饰，从而可以增强iCAR-NK/iCAR-T细胞的适用性、效力和持久性。而

且，经过全面评估工程化修饰的克隆iPSC主细胞系，可以作为各类免疫细胞产品种子来源，有助于开发针对更多患者和恶性肿瘤类型的“现货型”（Off the Shelf）细胞疗法。

NO.3 视黄斑病变

黄斑病变是全球导致不可逆视力障碍和失明的主要原因之一。老年性黄斑变性是一种以视网膜光感受器细胞、视网膜色素上皮 (RPE) 细胞和脉络膜毛细血管退化为特征的眼底疾病，其发病机制不明、无有效治疗方法。基于iPSC的移植技术已被广泛研究用于黄斑病变治疗的有效性，使用iPSC通过替代和/或拯救退化的视网膜细胞对视力恢复产生影响。根据2017年发布于NEJM的一项研究，直接将iPSC体外分化的RPE细胞注射进新生血管性年龄相关性黄斑变性患者（AMD）治疗的可行性。

NO.4 心肌病和心力衰竭

由于冠状动脉病变引发的心肌梗死等缺血性心脏病和心梗致死的心肌细胞被纤维疤痕代替发生的心力衰竭是心血管疾病的主要致死病因。缺血性心脏病和心力衰竭的药物和介入治疗可增强心脏本身供血机能和收缩功能，但由于无法修复坏死的心肌细胞和逆转纤维疤痕，只能延缓而不能阻止心衰的发生。心脏移植可根治末期心衰病人，然而受限于心脏供体缺乏，未能广泛应用于治疗。干细胞生物学为心肌再生医学开辟了广阔天地，也为解决心衰治疗这一难题展示了希望。从 iPSCs 产生特定的细胞亚群对心肌病（例如肥厚性心肌病、扩张型心肌病、致心律失常性右心室心肌病、房性心律失常）和心力衰竭具备一定的治疗潜力。

本篇以iPSC治疗帕金森疾病为例，介绍iPSC治疗方法的发展历程与临床进展。

NO.1 疾病发展简介

帕金森病是一种缓慢进展的以大脑黑质中多巴胺能神经元丧失和突触核蛋白沉积为主要特征的神经系统退行性疾病，多发于老年群体，并会随着年龄增长而逐渐加重，严重影响患者生存质量。GBD数据显示，2019年全球有851万人患有帕金森病，中国有285万患者，新发人数全球为108万，中国为30万。帕金森病起病隐匿，首发症状为静止性震颤，并可出现肌强直、运动徐缓等症状，进展后可出现步态、姿势不稳、睡眠障碍等症状，晚期病人可出现痴呆症状。常染色体突变是帕金森病的一大病因，10%的患者存在帕金森病家族史。

帕金森病作为全世界最常见的神经退行性疾病之一，影响中枢神经系统的慢性神经退化疾病，主要影响运动神经系统。它的症状通常随时间缓慢出现，早期最明显的症状为颤抖、肢体僵硬、运动功能减

退和步态异常，也可能有认知和行为问题。痴呆症在病情严重的患者中相当常见，超过三分之一的病例也会发生重性抑郁障碍和焦虑症。其它可能伴随的症状包括知觉、睡眠、情绪问题。

帕金森病的特点是黑质中多巴胺能神经元的丧失，另一个异常出现在中脑特定区域黑质致密部神经细胞的细胞核周围路易小体、神经元突起中的Lewy neurites等，已经确定为帕金森病的主要病理学特征之一。目前主要的药物治疗包括通过多巴胺补充剂（L-DOPA）或激动剂或通过抑制多巴胺降解来提高大脑中的多巴胺水平以及深部脑刺激的方法产生多巴胺，治疗效果通常难以持久，而且没有神经保护作用。

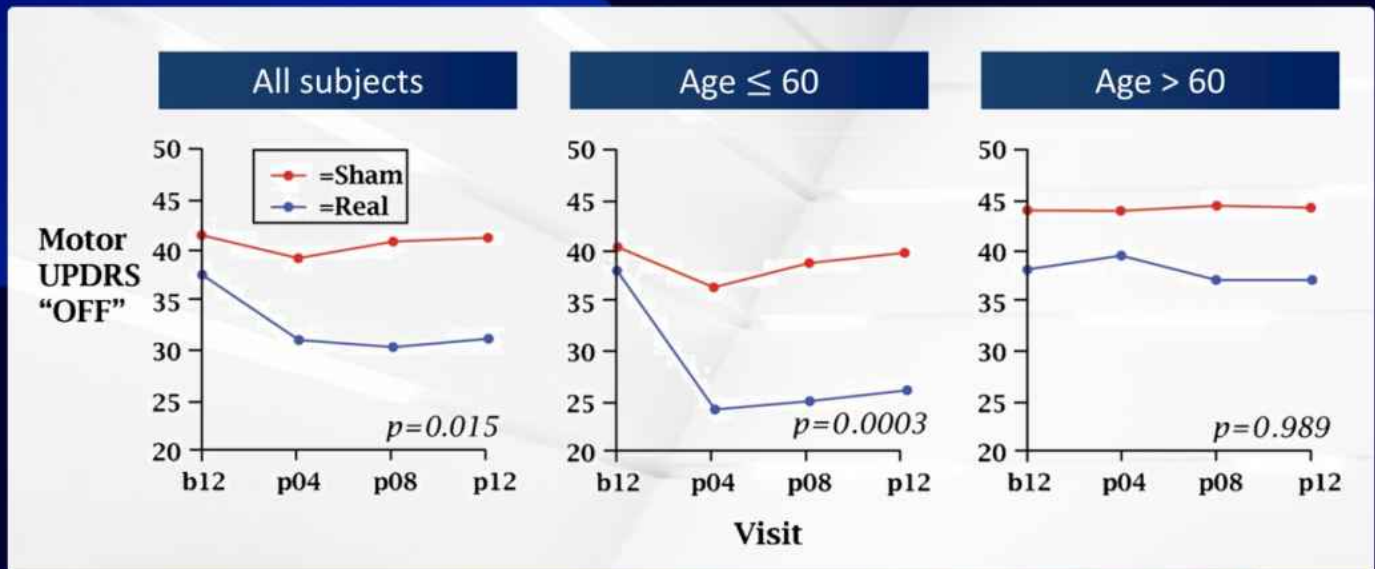
NO.2 iPSC治疗PD的研究历程与临床表现

总体来看，从胎儿多巴胺能神经元直接移植/iPSC诱导多巴胺能神经元在临床上对帕金森疾病有一定的治疗效果，主要体现在运动能力的恢复，影像学上表现为FDOPA摄入增加，DA分泌增加。同时移植的细胞可以长期存在，通过多巴胺能神经元分泌功能发挥作用，所以，多巴胺能神经元移植对于L-DOPA缺陷引起的帕金森病人效果较好。在不同的临床中对于免疫排斥的考虑不同，早先的临床研究大多没有考虑免疫排斥，主要可能是由于胎儿多巴胺能神经元发育状态存在GvHD可能性较小，或者使用了病人来源的iPSC，不会出现免疫排斥。

1、胎儿多巴胺能神经元移植的细胞治疗

帕金森主要由多巴胺能神经元的死亡引起，通过直接补充多巴胺能神经元是最简单直接的方法。自1988年以来，人们就尝试用胚胎间脑多巴胺神经元进行神经移植，以治疗晚期帕金森病患者。移植人类胎儿腹侧间脑组织后的结果各不相同，有些患者多年来一直在接受抗PD治疗，Freed在2001年进行的胎儿多巴胺能神经元移植对于帕金森的临床发现与安慰剂对照组相比，移植患者的UPDRS运动评分（运动迟缓和僵硬）可以明显改善。双侧移植神经元到壳核，来自胚胎发育早期，即受孕后7至8周的中脑组织可以存活，并提供持续的改善，也不需要免疫抑制剂，改善了壳核PET影像。术前L-DOPA的反应决定了移植后改善的可能性。移植前L-DOPA引起的运动障碍的病人，而移植后取代了对L-DOPA的需求。多巴胺细胞神经移植的最佳特点是产生稳定状态的多巴胺到壳核。

移植多巴胺能神经后，帕金森病评定量表（UPDRS）运动"OFF"评分的变化



数据来源: Freed CR, et al. N Engl J Med. 2001

CEC CAPITAL
易凯资本有限公司

如上图所示可以看到移植多巴胺能神经元后，帕金森患者有明显收益，主要体现在运动能力的提升。

从过往的临床研究来看，直接移植胎儿多巴胺能神经元还有几个重要特点：

// 不需要免疫抑制

在临床实验中，免疫抑制组和未抑制组没有明显差异，也没有观测到明显的免疫反应。

// 可以长期存活

一旦多巴胺神经元在移植后的最初几天里存活下来，它们可以长期的存续。移植的人类多巴胺细胞，在移植后十多年的尸检中，显示出壳核的广泛神经突触连接。

// 临床反应与术前L-DOPA反应有关

对L-DOPA反应比较好的病人才有可能从移植中获益。在受试者术前，L-DOPA产生的平均改善率为57%，在这组对移植反应迅速的年轻受试者中，术前对L-DOPA的平均反应是改善79%。

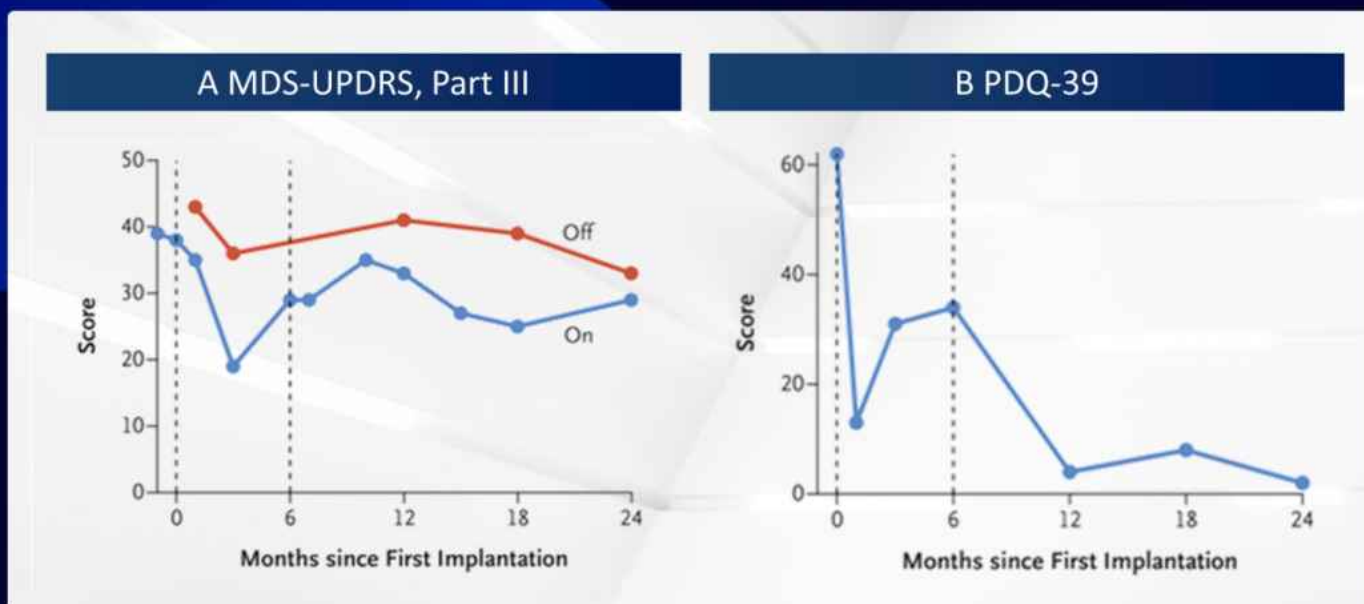
2、自体iPSC分化的多巴胺能神经元移植的细胞治疗

人类胚胎干细胞（hESC）或诱导多能干细胞（iPSC）衍生的多巴胺神经元比使用人类胎儿组织有几个优势：它们在未分化状态下很容易扩增，以产生大规模的细胞库，并且可以通过严格的质量控制措施来统一细胞质量；ESC或iPSC衍生的多巴胺细胞的细胞组成和表型可以在移植前得到进一步验证；与使用胎儿组织相比，伦理和数量方面的障碍也大大减少。

Schweitzer报道了完成的单一患者个性化临床治疗结果。

临床表现：手术后帕金森病症状的临床表现在植入后18至24个月表现稳定或改善。被试表示与植入前相比，左旋多巴使用当量减少6%，每天的"off"时间不到1小时。没有报告运动障碍，也没有在临床检查中观察到运动障碍，这与术前没有运动障碍的情况相似。影像学显示，两个iPSC衍生的移植物被送到了目标部位，并存活了24个月（左侧）和18个月（右侧）。PET信号的改善幅度不大，但在后脑勺的移植点附近最为突出，该亚区的摄取量减少是帕金森病的典型特征。

移植iPSC来源的多巴胺细胞的MDS-UPDRS（PART III）和PDQ-39量表评分变化



数据来源：Schweitzer JS, et al. N Engl J Med. 2020

CEC CAPITAL
易凯资本有限公司

Schweitzer进行的自体iPSC衍生的多巴胺能前体细胞显示出临床上的有效性和安全性，为后续的细胞治疗提供了参考与方向。

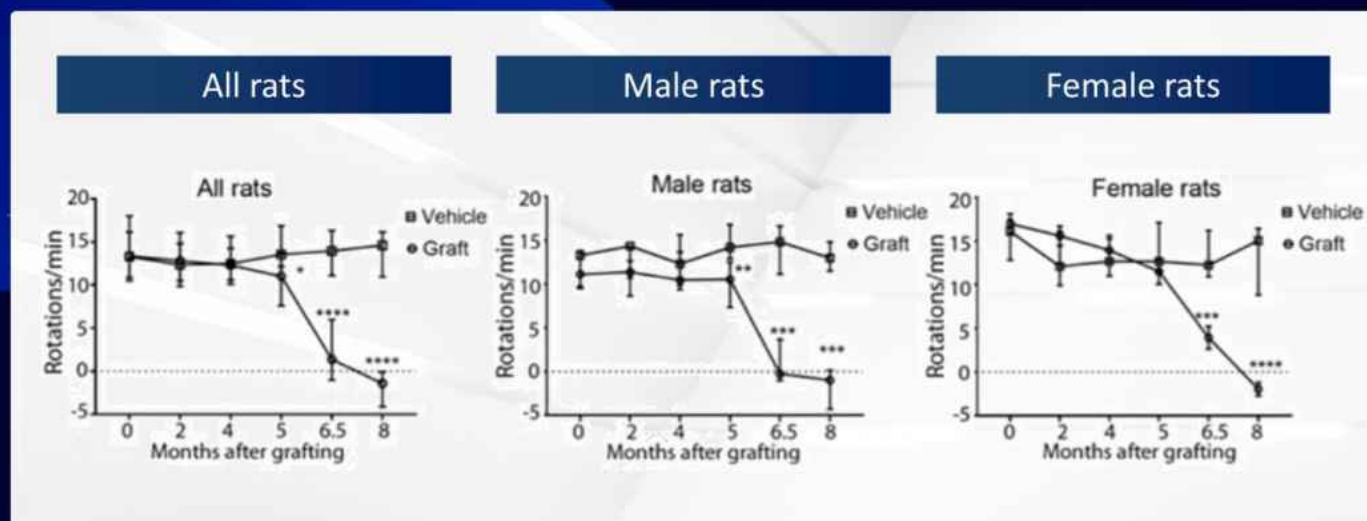
3、异体iPSC分化的多巴胺能神经元移植的细胞治疗

拜耳旗下全资子公司Bluerock产品MS-DA01是人源胚胎干细胞（hESC）来源的多巴胺前体细胞用于治疗帕金森疾病，目前已经完成了I期临床。

// 非临床评估

非临床药效学：MSK-DA01在对6-羟基多巴胺诱导的帕金森病大鼠运动非临床药效中，表现出明显的治疗效果，疗效在5个月后显现出来。

MSK-DA01治疗PD大鼠



数据来源：Piao J, et al. Cell Stem Cell. 2021

CEC CAPITAL
易凯资本有限公司

组织分布：移植的MSK-DA01细胞被限制在大脑中，很少迁移到大脑以外的区域，包括脊髓。在零星动物的非脑组织中出现极低水平的人类基因组拷贝，可能与细胞注射有关。

毒理学研究：毒理学研究没有发现临床上相关的改变。在所有组别的大多数情况下，注射位置的组织病理学是可以观察到的。没有或很少有有丝分裂，没有看到血管入侵的证据或病理学上的重大病变。分化的神经组织，没有异常结构，与纹状体内的移植物相似。移植区外的脑组织的HE染色切片，包括延髓/脑、小脑和大脑皮层都是正常的，对于非脑组织，大多数器官都显示正常。致癌性/成瘤性研究没有发现MSK-DA01移植物中有任何肿瘤形成。

// 临床评估

Bluerock在2023年8月底哥本哈根国际帕金森病和运动障碍大会上披露了I期临床结果，该研究的主要目标是证明低剂量和高剂量组群中所有12名参与者的安全性和耐受性。

安全性：一年内未报告与产品有关的严重不良事件（SAE）。据报告，有两例SAE与MSK-DA01无关，其中一例是由于手术过程引起的癫痫发作，另一例是COVID 病例。这两个病例均已痊愈，没有留下后遗症。此外，18F-DOPA PET 成像扫描显示，低剂量和高剂量组均有细胞存活和移植的证据。

有效性：两组患者的次要探索性临床终点均有所改善，其中高剂量组患者的改善幅度更大。Hauser Diary结果显示，移植细胞一年后，高剂量队列中的参与者在 "on" 状态下所花费的时间与基线相比中位数增加了2.16小时，且没有出现运动障碍问题。而处于 "off" 状态的时间中位数相应减少了1.91小时。与基线相比，低剂量队列的参与者在 "on" 状态下无运动障碍时间的中位数增加了0.72 小时，"off" 状态时间的中位数相应减少了 1.62 小时[注1]。MDS-统一帕金森病评分量表显示，在高剂量队列中，使用MDS-UPDRS第III部分在 "off" 用药状态下，与基线相比，中位数减少了13.0分。低剂量组的情况稳定，中位数增加了 1分[注2]。

注1：在 2023 年 8 月 28 日发布的本新闻稿中，使用Hauser Diary将患者症状得到良好控制时划分为“on”状态，症状恶化时划分为“off”状态。一年后，与基线相比，高剂量队列的参与者在 "开" 状态下无运动障碍的时间增加了 2.16 小时。一年后，处于“off”状态的时间相应减少了 1.91 小时。与基线相比，低剂量组患者在“on”状态下无运动障碍的时间延长了 0.72 小时，而在“off”状态下的时间相应减少了 0.75 小时。

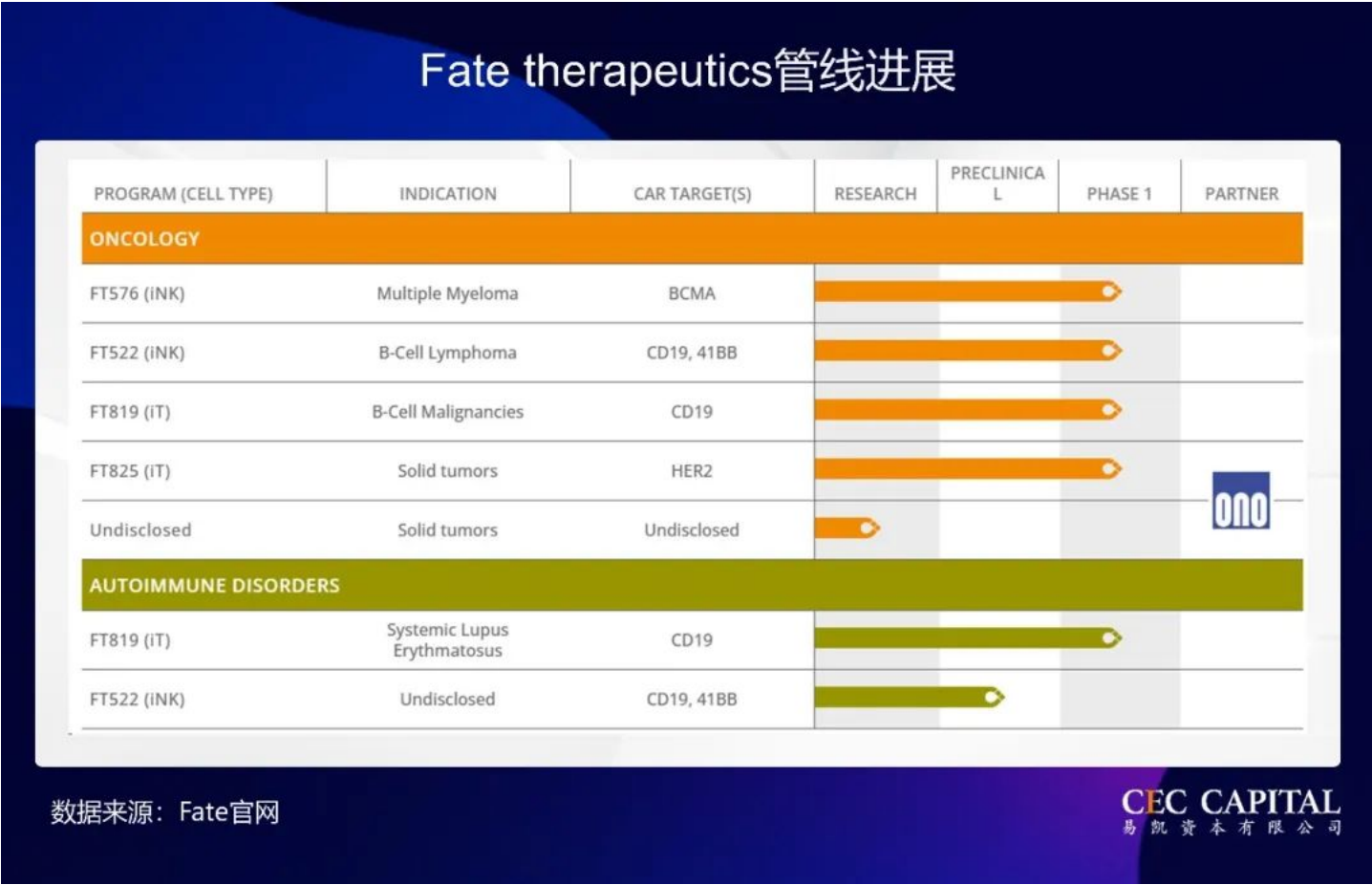
注2：在 2023 年 8 月 28 日发布的本新闻稿中，在高剂量队列中，在“off”用药状态下使用 MDS-UPDRS 第三部分对细胞移植疗效进行了评测，结果显示比基线降低了 13.0 分，低剂量队列则降低了 7.6 分。

五. 国内外iPSC公司介绍

// 国外iPSC公司介绍

1、Fate therapeutics

Fate Therapeutics是美国加州的一家生物制药公司，公司成立于2007年，是一家临床阶段的生物医药公司，致力于为癌症患者开发NK/T细胞免疫疗法。管线丰富，涵盖NK细胞、T CD34+细胞的在实体瘤和血液瘤中的多种治疗方案；iPSC 平台由拥有或许可的 300多项已发布专利和 150 项待批专利申请组成的知识产权组合提供支持。公司利用iPSC平台生产iPSC细胞株，进一步制造iPSC衍生的NK和T细胞产品，通过叠加不同的技术改造（表达CAR、工程化CD16、IL15RF，CD38敲除）实现产品迭代“升级”。2023年1月，Fate宣布削减现有研发管线，全力保障几条重要项目的运营，2023年Fate拿到3项IND批件，是该领域产品管线进入临床阶段最多的公司。



目前，Fate共有4款iPSC来源细胞产品步入临床I期，分别为FT576，靶向BCMA的iPSC来源CAR-NK细胞（CAR-iNK）产品，用于治疗复发/难治性多发骨髓瘤；FT522，靶向CD19的CAR-iNK细胞产品，用于治疗B细胞淋巴瘤；FT819，靶向CD19的iPSC来源CAR-T细胞（CAR-iT）产品，用于治疗B细胞恶性肿瘤和系统性红斑狼疮；FT825，靶向HER2的CAR-iT细胞产品，用于治疗实体瘤。

2、Bluerock

BlueRock Therapeutics是一家领先的工程细胞疗法公司，其使命是为难治性疾病开发再生药物。BlueRock Therapeutics的CELL+GENE™平台利用细胞的力量开发神经学、心脏病学和免疫学适应症新

药物。BlueRock Therapeutics的细胞分化技术重现了细胞的发育生物学，以产生天然的细胞疗法，这些疗法经过进一步设计可具有额外的功能。利用这些细胞疗法来替代受损或退化的组织，有可能恢复或再生受损的机能。BlueRock Therapeutics 2016年成立，由Versant Ventures和拜耳公司注资2.25亿美元创立，该笔融资也位列生物科技史上规模最大的A轮融资之一。2019年拜耳以10亿美元估值出资完成了对Bluerock的完全收购。

Bluerock开创了iPSC在PD领域的治疗，目前应已经完成临床I期，预计2024H1进入临床II期，拜耳目前继续加码2.5亿美元建细胞工厂以支持Bluerock细胞产品的商业化生产。

3、Century Therapeutics

Century Therapeutics 是一家创新的生物技术公司，成立于2019年，利用综合细胞治疗平台开发具有变革性的同种异体细胞疗法。创始人Osvaldo (Lalo) Flores 曾经是Jassen的研发副总裁。2019年7月获得了拜耳的2.15亿美元融资。目前有1款靶向CD19的CAR-iNK细胞产品进入临床I期试验阶段，适应症为B细胞恶性肿瘤。

4、Cynata Therapeutics

Cynata Therapeutics是一家澳大利亚干细胞和再生医学公司，采用CymerusTM技术生产iPSC来源间充质干细胞（MSC）产品。目前该公司有3款iPSC来源MSC细胞（iMSC）产品进入临床，其中CYP-004（iMSC）是全球首个进入临床3期的iPSC来源细胞治疗产品，用于治疗骨关节炎。另有2款iMSC产品进入临床II期阶段，分别为CYP001治疗移植物抗宿主病（GvHD）、CYP002治疗重症下肢缺血。

5、Heartseed Inc.

Heartseed Inc.位于日本东京，创始人为庆应义塾大学心脏病学系教授Keiichi Fukuda，其致力于通过iPSC治疗心脏疾病。2023年5月Heartseed Inc.宣布获得了SMBC Venture Capital等共计20亿日元的D轮融资，以加速iPSC衍生细胞疗法用于心力衰竭的研发。目前该公司有1款iPSC来源心肌细胞（iCM）产品进入临床I期，治疗心力衰竭。

6、Aspen Neuroscience

Aspen Neuroscience总部位于加利福尼亚州的圣地亚哥，由斯克利普斯研究所干细胞生物学家Jeanne Loring 博士等联合创立，是一家专注于个性化的自体细胞疗法的生物技术公司，将干细胞生物

学与人工智能和基因组学方法相结合，以研究个体化的患者的恢复性治疗。2023年8月，该公司首个IND申请获得FDA批准，为iPSC衍生的多巴胺能神经元前体细胞产品，用于治疗帕金森病，该自体细胞疗法据悉售价将达到100万美元。

// 国内iPSC公司介绍

1、睿健医药

武汉睿健医药科技有限公司成立于2017年8月，其核心科学团队来自于英国剑桥大学和罗斯林研究所。睿健医药致力于通过化学转录调控来重新定义细胞功能，开发新一代化学诱导细胞疗法，通过化学诱导引导细胞转化为目的细胞，药物管线覆盖神经退行性疾病，代谢系统疾病，遗传病及罕见病等多个领域。利用其独有的化学诱导组学数据库及化学小分子库，建立了多个研发平台，包括全新结构化合物诱导iPSC平台，通用型成体细胞化学定向分化平台，和多种细胞谱系标志物的筛选平台。构建了在化合物-靶点-多组学-组织发育-疾病治疗等多维度整合构建了iReMeta元数据平台，基于结构和专有化合物数据库的药物活性预测的iReChem平台。

此外，睿健医药还建立了包括CRISPR、TALEN等多种基因编辑工具在内的高通量基因编辑平台iReDita以及基于化学诱导的复杂药物开发平台（iReCena），旨在挖掘细胞衍生物在多种适应症中的治疗潜力。公司通过独特的技术平台，聚焦小分子化学转录调控iPSC，开发新一代化学诱导细胞疗法，提供高质量、低成本、规模化的细胞治疗产品。



公司2023年连续获得2个IND批件，第一条管线NouvNeu001治疗帕金森疾病，是全球首个PD领域进入注册临床的iPSC衍生细胞治疗产品，同步NouvNeu003管线治疗早发型帕金森病近日获CDE IND批准，公司将产品的适应症进一步涵盖至PD全病程。公司后续管线NouvSight治疗视网膜病变也在快速推进中。

2、士泽生物

士泽生物医药有限公司成立于2021年5月，研发中心落址于上海市闵行区金领谷科技产业园，园区是上海市闵行区依托上海区域性高新技术和人才优势建设的创业孵化示范基地。士泽生物致力于为帕金森病等一系列尚无临床解决方案的重大疾病提供规模化、低成本的干细胞治疗方案。2023年，士泽生物入选罗氏中国加速器(Roche Accelerator)，成为其在中国的十五家合作成员企业之一，公司正在罗氏体系提供的全球专业顾问团队及配套科学资源的合作支持下，加速推动士泽生物新药管线的研发和产业化。

士泽生物已运营起逾5000平方米的研发中心、B+A级GMP中试基地及质控中心，iPS衍生细胞药的主要研发管线已完成国内外关键知识产权布局及核心CMC开发、建立了全流程的临床级制备工艺及质量控制体系，并已完成临床级iPS衍生亚型特化神经前体细胞治疗产品的正式试生产。士泽生物创始人李翔博士专注iPS衍生细胞创新药的科学研究及产业化十五年，专注于开发临床级iPS衍生细胞药治疗帕金森病等尚无实质临床解决方案的神经系统疾病。目前公司已组建了具有国际竞争力及产业界背景的全职团队，核心成员来自北大、清华、复旦、上海交大、同济、中科院及美国威斯康星大学、霍普金斯大学等海内外著名高校或细胞治疗业界知名公司，团队拥有国际及产业界最前沿的干细胞治疗技术和转化经验。



士泽生物已与上海东方医院、北京大学第三人民医院等国内头部三甲医院正式启动了iPS衍生亚型神经细胞治疗帕金森病及渐冻症的临床研究合作。其中临床级iPS衍生多巴胺能神经前体细胞（XS-DAP01产品）治疗帕金森病的核心管线及治疗渐冻症的全球首发管线预计2024年内进入注册临床试验阶段。

3、霍德生物

浙江霍德生物工程有限公司是由美国约翰霍普金斯大学的神经及干细胞科学家联合于2017年1月在杭州创立，依托其在人iPSCs/ESCs的神经分化及细胞工程等方面的优势，已经完成多轮融资。公司在杭州拥有1400平米生产、研发及办公基地，满足GLP/GMP的千级净化细胞实验室，其业务包括提供高质量的各类人源神经细胞、3D类脑器官、配套干细胞培养及神经分化及促成熟的试剂与包括基因编辑在内的技术服务。这些人源细胞及类器官产品可以用于体外疾病模型的构建，以及药物筛选和毒性测试。霍德同时将与有干细胞临床试验资质的医院合作进行人神经前体细胞针对脑卒中、颅脑损伤、脑瘫等疾病的临床治疗产品的研发，致力于打造最先进的神经性疾病的细胞治疗产品。2023年6月，公司获得首个IND，为iPSC来源前脑神经前体细胞产品治疗缺血性脑卒中偏瘫后遗症，目前正在临床I期阶段。

4、中盛溯源

中盛溯源生物科技有限公司由俞君英博士2015年在安徽合肥创立，目前该公司已经成为上市公司乐金健康的子公司。俞君英博士在2007年的《科学》杂志上曾以第一作者的身份发表了“在体外培养条件下将人类皮肤细胞成功转化为诱导多能干细胞”的科研成果。自2018年9月首例中国人群超级供体iPSC制备成功以来，中盛溯源已陆续成功制备存储30个超级供体的多能干细胞株，可覆盖约20%全国人口，即3亿中国人群，并建立了临床级hiPSC制备的标准化方案和质控标准。中盛溯源致力于iPSC基础研究与临床转化，已建成iPSC来源的NK、MSC、iDAP、islet多个功能细胞药物技术平台及中国人群超级供体iPSC库。2023年公司分别于4月和11月共获批2项IND，即iPSC来源NK细胞（iNK）产品，针对骨髓增生异常综合征（MDS）和预防急性髓系白血病（AML）异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）后复发2个适应症。此外，公司还有1款iMSC产品治疗膝骨关节炎处于临床I期阶段。

5、艾尔普再生医学

南京艾尔普再生医学科技有限公司，是国内首家利用iPSC诱导多能干细胞技术，进行心肌、肝脏、神经等组织器官再生应用的生物科技公司。创始人王嘉显，香港大学李嘉诚医学院再生医学博士，国家人类遗传资源中心、国家卫生计生委科学技术研究所特聘研究员，南京医科大学第一附属医院研究员，从事人类诱导多能干细胞心脏再生研究多年。艾尔普再生医学致力于建设国家级生物样本库与细胞制备中心，引领细胞治疗的前沿方向，促进再生医学的临床转化，解决目前临床无法治疗的退行性及功能损伤性疾病，重塑人体健康。目前艾尔普已经和鼓楼医院合作完成世界首例iPSC在心衰患者治疗实

验。2023年，公司自主研发的心力衰竭细胞治疗产品“人iPSC来源心肌细胞注射液”IND申请获得国家药品监督CDE临床试验默示许可。

6、呈诺医学

北京呈诺医学科技有限公司成立于2010年，致力于细胞和基因技术研究和临床转化，为临床提供创新的细胞治疗和基因检测产品，为广大客户群体提供高效、安全的个人干细胞存储业务和多种干细胞、免疫细胞应用业务。呈诺医学拥有成熟的诱导多能干细胞(iPSC)制备技术。在此基础上，正在分期研发针对罕见病、帕金森、糖尿病和心血管疾病的治疗产品。现阶段，公司侧重于法布雷(Fabry)和渐冻症(ALS)的研究。2021年，呈诺医学治疗大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的iPSC来源细胞药物产品ALF201获批IND。ALF201是基于诱导多能干细胞(iPSC)定向诱导分化制备内皮祖细胞(EPC)原液，并进而得到符合临床申报要求的内皮祖细胞注射液，是处于研究阶段的、用于治疗大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的产品。此项临床试验计划在大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中患者中评价ALF201单次移植的安全性和有效性。

7、启函生物

启函生物是一家将高通量基因编辑技术应用于细胞治疗和器官移植领域的生物科技公司，基于其开拓的多基因编辑平台和移植免疫兼容平台两大平台产品研发以治疗肿瘤。2023年7月，该公司获得首个IND，即CAR-iNK细胞产品，用于治疗CD19阳性的复发难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)，这是国内首个获批的基因编辑iPSC来源的细胞治疗产品。

8、艾凯生物

艾凯成立于2021年3月，是一家专注于iPSC细胞治疗平台建设及多种通用型细胞疗法的生物技术公司。艾凯创始团队在iPSC、基因编辑、干细胞分化等前沿领域有着深厚的技术积累，拥有多项自主知识产权，国际专利。核心创始团队的相关成果得到了科技日报，新华网，科学网，中国新闻网，洛杉矶时报等国内外官方媒体的广泛报道和评论。在核心团队的带领下，艾凯发展迅速，组建了一支在公司运营管理，管线研发，临床研究，产业化等领域有着丰富经验的团队。2021年6月，普米斯与艾凯生物科技有限公司共同宣布，双方正式达成全球战略合作，利用艾凯的iPSC NK细胞治疗技术和普米斯的临床前研发和临床能力共同开发两款针对实体瘤的iPSC-CAR-NK细胞治疗产品。目前艾凯有多个自主研发管线，并与多家公司开展合作，积极推动通用型细胞疗法的临床应用。

// 参考文献

- 1、 Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1995;332:1118–1124.
- 2、 Ma Y, Tang C, Chaly T, et al. Dopamine cell implantation in Parkinson's disease: long-term clinical and (18)F-FDOPA PET outcomes. *J Nucl Med*. 2010;51:7–15.
- 3、 Freed CR, Zawada M, DeMasters BK, et al. Human embryonic dopamine neurons transplanted into Parkinson patients survive and improve motor function for at least 10 years without immunosuppression. Program No. 329.6. Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2005.
- 4、 Zawada WM, Zastrow DJ, Clarkson ED, et al. Growth factors improve immediate survival of embryonic dopamine neurons after transplantation into rats. *Brain Res*. 1998;786:96–103.
- 5、 Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008;14:504–506.62.
- 6、 Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008;14:501–503.
- 7、 Mendez I, Viñuela A, Astradsson A, et al. Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years. *Nat Med*. 2008;14:507–509.
- 8、 Freed CR, Zhou W, Breeze RE. Dopamine cell transplantation for Parkinson's disease: the importance of controlled clinical trials. *Neurotherapeutics*. 2011;8(4):549-561.
- 9、 Schweitzer JS, Song B, Herrington TM, et al. Personalized iPSC-Derived Dopamine Progenitor Cells for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1926-1932.
- 10、 Piao J, Zabierowski S, Dubose BN, et al. Preclinical Efficacy and Safety of a Human Embryonic Stem Cell-Derived Midbrain Dopamine Progenitor Product, MSK-DA01. *Cell Stem Cell*. 2021;28(2):217-229.

- 11、Chen Z, Zhao G. First-in-human transplantation of autologous induced neural stem cell-derived dopaminergic precursors to treat Parkinson's disease. *Sci Bull (Beijing)*. 2023 Nov 30;68(22):2700-2703.
- 12、Yamanaka S. Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy-Promise and Challenges. *Cell Stem Cell*. 2020;27(4):523-531.
- 13、Themeli M, Kloss CC, Ciriello G, et al. Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy. *Nat Biotechnol*. 2013;31(10):928-933.
- 14、Paes BCMF, Moço PD, Pereira CG, et al. Ten years of iPSC: clinical potential and advances in vitro hematopoietic differentiation. *Cell Biol Toxicol*. 2017;33(3):233-250.
- 15、Cichocki F, Bjordahl R, Gaidarova S, et al. iPSC-derived NK cells maintain high cytotoxicity and enhance in vivo tumor control in concert with T cells and anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med*. 2020;12(568).
- 16、Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1038-1046.
- 17、Wang Y, Tang Z, Gu P. Stem/progenitor cell-based transplantation for retinal degeneration: a review of clinical trials. *Cell Death Dis*. 2020;11(9):793.
- 18、Rikhtegar R, Pezeshkian M, Dolati S, et al. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:304-313.
- 19、Chambers SM, Fasano CA, Papapetrou EP, Tomishima M, Sadelain M, Studer L. Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling [published correction appears in *Nat Biotechnol*. 2009 May;27(5):485]. *Nat Biotechnol*. 2009;27(3):275-280.
- 20、Ostenfeld T, Svendsen CN. Requirement for neurogenesis to proceed through the division of neuronal progenitors following differentiation of epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2-responsive human neural stem cells. *Stem Cells*. 2004;22(5):798-811.

21、Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med. 2001;344(10):710-719.

作者 | 医药与生物科技组 李伯男、王天宇