

中国遗传改变小鼠研发与市场在近 20 年的发展变化

马宁¹, 李正花¹, 史季², 乔瑜¹, 王大勇¹, 高旭^{1,3,4,5*}

1. 哈尔滨医科大学基础医学院, 哈尔滨 150081
2. 上海九葫禾生物科技有限公司, 上海 201203
3. 黑龙江省遗传改变模式动物重点实验室, 哈尔滨 150081
4. 黑龙江省基础医学研究所, 哈尔滨 150081
5. 北方转化医学研究与合作中心, 哈尔滨 150081

摘要 遗传改变小鼠是基因组经过“修饰”或“改造”的实验用小鼠, 作为实验动物的重要组成部分在中国近 20 年里得到了飞速发展, 被先后应用于生命科学与医学的基础研究、抗体药物评价与抗体药物研发等转化应用项目中。介绍了近 20 年中国遗传改变小鼠领域的国家投入、机构建设、市场发展、学术交流、工作重点及成果积累等方面的发展与变化。

关键词 遗传改变小鼠; 遗传(基因)工程小鼠; 遗传(基因)修饰小鼠; 全人源化抗体; 治疗性抗体

随着中国生物领域基础科研投入的不断扩大及国内外学者交流逐渐加深, 遗传改变模式动物的概念越来越为广大研究者所熟知。近年来, 在 TALEN, CRISPR 系统等基因编辑新技术的推动下, 使基因改造变得更加便捷、高效, 遗传改变动物尤其是小鼠在更广阔的领域得以应用^[1]。

小鼠是生命科学和医学研究的重要模式动物之一^[2]。遗传改变小鼠 (genetically modified mouse) 是以分子生物学、胚胎学及实验动物学等多学科为基础, 通过物理或化学手段对基因组 DNA 进行改造而获得的小

鼠^[3]。在国内, 这类小鼠也被译成“遗传(基因)修饰小鼠”, 或以“遗传(基因)工程 (genetically engineering) 小鼠^[4]”指代这类基因组经改造修饰的小鼠。从基因表达结果来看, 可分为“功能获得”的转基因或基因敲入小鼠^[5]及“功能丧失”的基因敲除或敲减小鼠^[6]。

自 20 世纪 80 年代以来, 遗传改变小鼠已成为包括基因功能研究、人类疾病机制研究及人类疾病动物模型建立在内的医学基础研究中的重要平台^[7]。近年来, 随着药物临床前动物实验需求的不断多样化, 基于遗传改变的人源化小鼠 (humanized mice)^[8]应运而生; 而

收稿日期: 2018-11-20; 修回日期: 2019-03-15

基金项目: 哈尔滨市科技局创新人才项目 (2016RAYBJ006); 黑龙江省博士后科研启动基金项目 (LBH-Q15108); 黑龙江省自然科学基金项目 (H2018006); 黑龙江省高等教育教学改革研究项目 (SJGY20170419); 黑龙江省重大研发项目 (GA16C105); 国家自然科学基金项目 (81570534, 81773165)

作者简介: 马宁, 副教授, 研究方向为遗传改变小鼠研发与应用, 电子信箱: maning@hrbmu.edu.cn; 高旭 (通信作者), 教授, 研究方向为遗传改变小鼠研发与应用, 电子信箱: gaoxu@hrbmu.edu.cn

引用格式: 马宁, 李正花, 史季, 等. 中国遗传改变小鼠研发与市场在近 20 年的发展变化[J]. 科技导报, 2019, 37(14): 51-58; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2019.14.007

导入人抗体基因簇的人源化抗体基因小鼠^[9]更在筛选治疗性人源化抗体药物中发挥着巨大作用,具有极高的商业价值。

本文以该领域发展的时间顺序为主线,结合科技项目的国家投入、机构建设、市场发展、学术活动、工作重点及启示等几个方面进行综述。

1 国家投入:遗传改变小鼠工作起步

自1982年中国第一次召开“全国实验动物科技工作会议”和1987年中国实验动物学会正式成立,中国实验动物学科发展已有近40年的历史^[10],储备了大量的动物种质资源及技术,并培养了相关人才。作为遗传改变的实验动物,以小鼠为例,在20世纪90年代中国学者就已经关注到了这类基因功能研究平台,并在国内期刊上发表了多篇综述文章^[11-12]和国外研究进展的译文^[13]。但该领域在中国的发展可追溯至21世纪初,近10年才有了高速的发展。

2001年12月,在国家“十五”科技攻关重点项目的支持下,南京大学启动建设“国家遗传工程小鼠资源库”项目^[14],中国遗传改变小鼠研发及应用工作逐步开启。2006年,为深入贯彻落实《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》的精神,推进中国在重大疾病研究和药物创制等领域的自主创新能力和提升生物医药产业的国际竞争力,科技部启动“十一五”国家科技支撑计划重点项目“人类重大疾病小鼠模型的建立与应用”^[15]。

2010年,科技部启动“重大疾病动物模型和实验动物资源的标准化及评价体系的建立”国家科技支撑计划重点项目^[16]。2016年9月,该项目经科技部组织的专家审核验收通过,项目内3个课题的完成为中国实验动物及重大疾病动物模型的种群建立、质量标准化、评价体系等方面提供了有力保障^[17]。以上的国家项目都为中国遗传改变小鼠工作的起步与发展奠定了基础。

2011年起,国家自然科学基金委员会医学科学部面向国家自然科学基金面上项目,资助“疾病动物模型”专项项目,包括小鼠在内的多种动物(线虫、斑马鱼、小型猪、猴等)的创建与分析研究得以资助^[18-19]。此举进一步扩大了实验动物,尤其是遗传改变小鼠的研发及在医学领域基础研究中的应用,同时提高了研究者对其的认知。

为配合国家一系列项目的实施,多个省份也相继启动提升、配套项目。2011年南京大学模式动物研究所承担了江苏省科技重点项目“国家遗传工程小鼠资源库提升项目”^[20],并于2014年通过相关部门专家的现场验收。

国家投入大大加速了遗传改变小鼠领域工作的起步,使得从小鼠资源、品种到标准规范、评价体系等方面的建设都有了良好的开端。

2 各级机构积极跟进:科研院所建立遗传改变动物中心

随着国家投入不断增加、重视程度不断提高,各地高校研究所纷纷跟进,成立相关研发应用机构。2001年12月,南京大学启动建设“国家遗传工程小鼠资源库”的同时,成立了南京大学模式动物研究所^[21]。

同年成立的“上海南方模式生物研究中心”^[22]是国家高科技研究发展计划(863计划)生物技术领域“疾病动物模型研发基地”和“上海模式生物研发基地”之一。也曾参与上述国家科技支撑计划重点项目“人类重大疾病小鼠模型的建立与应用”。

近10年间,北京、西安、大连、天津、沈阳、武汉、广州、哈尔滨等地的多家高等院校、科研院所相继成立了以“转基因”“基因敲除”及“模式动物”等为主的动物中心。如模式动物与疾病研究教育部重点实验室、浙江省模式生物技术与应用重点实验室、黑龙江省遗传改变模式动物重点实验室、大连医科大学重大疾病基因工程模式动物研究所。决策者和研究者已经认识到遗传改变小鼠在生命科学及医学研究领域中的重要性。这些机构为该领域后续的快速的发展提供了有力的支撑。

3 商业公司蓬勃发展、做大做强

随着对遗传改变小鼠需求的不断扩大,市场先后培育了多家商业公司从事遗传改变小鼠的研发、订制及相关配套服务。

上海南方模式生物科技股份有限公司^[23](简称南模生物),成立于2000年9月,专注于模式生物领域,从事遗传修饰动物模型的研发、饲养繁育和分析检测,为客户提供模式生物技术服务和模型资源。2009年成立的百奥赛图基因生物技术有限公司^[24](简称百奥赛图)以

基因编辑技术平台为依托,以模式动物定制服务、重要模式动物开发与规模化繁殖与供应、体内药理药效评价服务、抗体药物研发外包服务为一体的高科技生物医药企业。2011年成立的赛业(苏州)生物科技有限公司^[25]是赛业生物集团在苏州投资兴建的模式动物生产基地,定位于模式动物的研发与生产。

这些商业公司最初主要从事遗传改变小鼠的研发工作,近年也在根据市场需求的不断变化,调整或新增了小鼠胚胎冻存、人源化小鼠及抗体药效评价等服务。可以看到,无论是提供对外服务的科研院所还是商业公司,几乎无一例外的由海外留学归国的,具有遗传改变小鼠研发、应用经验的学者领衔。这样的机构无论是国际视野、研发能力还是持续发展能力,都具有极强的优势。

值得一提的是,目前针对遗传改变小鼠的研发周期及市场价格较10年前有了巨大变化。以常规的基因敲除小鼠一般策略为例,2008年研发周期2~3年,价格近20万元;2018年此类小鼠研发周期缩短至半年左右,市场价格较10年前降至30%左右,甚至更低。这一方面源自技术的进步,更有赖于国家的扶持与市场的发展。

4 学术会议与活动:广泛开展交流合作、提升学术水平

中国遗传改变小鼠的发展十分注重借鉴国外经验,积极与日本、欧美等生物科技强国进行学术交流,并充分进行国内行业内和行业间的沟通。

日本熊本大学动物资源研究支援中心(Center for Animal Resource and Development, CARD)^[26]是日本规模最大的遗传改变小鼠研发基地。该中心在精子与胚胎冻存体系、保种及表型分析等领域有着丰富经验和成果。由该中心山村研一教授牵头,于2006年成立了亚洲突变小鼠资源联盟(Asian Mouse Mutagenesis Resource Association, AMMRA^[27])。为推动中国该领域的发展和便于中国学者的出席,联盟第一次学术会议由中国科学院上海实验动物中心(Shanghai Laboratory Animal Center, SLAC)协助,于2006年在上海举办。近10余年间,SLAC、北京大学生命科学学院,南京大学模式动物研究所、中国食品药品检定研究院、中国台湾地区,乃至新加坡、韩国等多国的研究所和高校都接受了熊本大学CARD的技术培训,并进行了深入的学术交

流,这是中国开展较早的、具有相当规模的领域内交流活动。2012年由南京大学模式动物研究所承接AMMRA主席单位。

2012年起由南京大学模式动物研究所与日本理化学研究所(筑波)生物资源研究中心(RIKEN BioResource Research Center)^[28]联合举办的“中日小鼠暑期训练营(国际遗传工程小鼠研讨班)”^[29]是开展较早、规模较大的国际间遗传改变小鼠学术交流活动。迄今已成功举办了7届,学员广布中国、日本及欧美等国家。

2017年以来,由“生物谷”先后主办了两届的“模式动物与重大疾病动物模型研究与应用研讨会”^[30],深入讨论了基于基因编辑等技术的小鼠等模式动物。2018年5月,由中国食品药品检定研究院和美国Jackson实验室共同主办了“中国实验动物发展与合作论坛”,从“管理/标准体系、质量检测、模式动物最新进展及与中国市场的合作”进行了研讨^[31]。

值得欣喜的是,随着国家对该领域的重视及发展,中国不再仅仅作为科技发达国家的受益方,还在通过自身努力影响和帮助周边其他国家。2018年9月,由南京大学模式动物研究所等机构共同主办的“‘一带一路’遗传工程小鼠应用和表型分析学术研讨班”在南京成功举办^[32]。来自中国、斯里兰卡、泰国、菲律宾及巴基斯坦等国家的学者参与其中,加强了合作交流、增进了友谊。

除了上述领域内专门的学术交流和研讨会(班),以遗传改变小鼠为基础的人类疾病动物模型已经深入到了医学基础研究的各个方向,相关项目也在不断提高对人类疾病动物模型的重视程度。2012年10月,国家重点基础研究发展计划(973计划)心脑血管研究项目网络年度会议召开,期间特别举行了“重大疾病动物模型专题研讨会”^[33],中国人民解放军海军军医大学、武汉大学、军事医学科学院、北京大学、哈尔滨医科大学及百奥赛图等国内多家高等院校、研究所及企业参加了研讨会。

形式多样的学术研讨、培训活动正高速、稳步推动着遗传改变小鼠在中国的发展与应用。

5 领域内工作重点的发展变化

随着全球进入信息化时代和海外学者归国潮的到来,使得遗传改变动物相关技术的缺乏已不再是制约

该领域发展的关键环节。遗传改变小鼠领域在中国的发展与使用者的使用目的及国家对生命科学研究的认识息息相关。

进入 21 世纪后的最初几年,中国该领域首先致力于构建“转基因、基因敲除”平台,并进行“小鼠资源库”的建设和提升。同时,领域内专家着手建立标准和评价体系。彼时,研究者更多地应用一些国际上广为接受的、既有的遗传改变小鼠,如 db/db 小鼠^[34],APP/PS1 AD 双转基因小鼠^[35]等进行相关疾病研究。同时,留学归国人员通过合作等方式,将遗传改变小鼠不断引入国内,丰富了该类小鼠的种类。

2008 年前后,随着国家基础研究投入大幅增加和研究者对遗传改变动物认识的深入,部分研究者通过所在机构的遗传改变模式动物中心研发了相关模型,也有研究者开始委托一些商业公司建立适合自身研究需要的遗传改变小鼠。期间,该类小鼠所涉及的基因种类繁多^[36]、制作策略极为丰富、表型分析逐步深入,相关工作得到了极大的普及^[37]。如在非编码 RNA 研究中,中国较早构建了 miR-1 和 miR-328 转基因过表达小鼠和敲减小鼠,为心律失常等疾病提供了实验动物模型^[38]。中国遗传改变小鼠得以广泛应用也正得益于近 10 年该领域的高速发展。

经过上一轮基因工程小鼠的创建工作,中国储备了相当种类的遗传改变小鼠。研究者利用这些动物进行了广泛、深入的研究,也产出了丰硕的成果^[39-41]。在经历了动物创建和表型分析等一系列工作后,相当比例动物面临着保种“储存”。近 5 年,多家商业公司和服务机构相继开展遗传改变小鼠胚胎或精子的冻存与复苏服务,从而进一步完善了该领域的技术链条。

随着转化医学研究的“升温”,人们更关注由实验室中的动物向临床应用的转化,尤其是药物研发领域临床前实验阶段动物实验的应用。为更好地在动物体内模拟人类疾病发生发展与药物作用机理与效果,人源化动物(humanized animals)^[42]不断发展。人源化动物是指带有功能性的人类基因、细胞或组织的动物模型^[43]。其中,基因人源化小鼠有着广泛的应用^[44]。一方面,药物作用通路上关键蛋白的编码基因可由人源基因取代,经表达产生人源蛋白质,作为药物靶点,能够更好地验证药物靶点,模拟人体内效果。中国商业公司也在根据市场需要不断丰富人源化小鼠的品种以开

展药物有效性评价工作,如,PD-1 人源化小鼠^[45-46];另一方面,通过一些免疫相关基因的敲除,能够形成免疫缺陷小鼠(如 IL2rg 基因敲除的 NOD/SCID 小鼠^[47-48]),丰富了人源肿瘤异种移植模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)的种类,为临床个体化的诊疗提供了可能。目前,基因人源化小鼠已在肿瘤、免疫、感染性疾病等领域的转化医学中形成了巨大市场。

随着国家健康领域的不断投入及临床对抗体药物需求的提高,为了响应国家号召,尤其是 2006 年至 2016 年间《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020 年)》《促进生物产业加快发展的若干政策》《关于促进医药产业健康发展的指导意见》《医药工业发展规划指南》等国家政策和指导意见,中国生物医药领域迎来了一个快速发展时期。其中,利用人源化抗体转基因小鼠发现治疗性人源化抗体是中国利用遗传改变小鼠的另一新兴热点。国际上较为成熟的人源化抗体转基因小鼠平台屈指可数,如 XenoMouse, Velolimmune 小鼠, KM Mouse 等均集中在欧美等科技强国的医药企业^[49]。2017 年前后,中国先后引入 H2L2 Mouse^[50], OminiMouse^[51]等人源化抗体转基因小鼠。这些小鼠均是通过显微注射将人抗体基因注入小鼠受精卵原核,形成随机整合:重链 V, D 区人源化程度 20%~63%, κ 轻链人源化程度多在 14%~50%。较低程度的人源化抗体基因在一定程度上限制了抗原刺激产生的人源化抗体种类的多样性,并可能影响人抗体成熟的过程^[49]。

新一代全人源抗体转基因小鼠则利用了人工染色体转移技术^[52],将人 100% 的抗体基因重链及轻链片段导入小鼠体内。该小鼠不仅产生全人源抗体、IgG 亚型比例高;在抗体多样性方面极具优势,可为同一靶点提供更多抗体的选择,丰富后期成药备选抗体库,将是未来全人源化治疗性抗体发现的优选平台。

随着国内该领域关注重点的变化和技术瓶颈的突破,中国在治疗性全人源化抗体领域的研发与创新将迎来爆发式发展。随之而来的将是国内以新兴药企、转型药企为代表的生物医药企业的“重新洗牌”、生物医药行业的大发展甚至是整个国内医药卫生行业的巨大变革。

可以说,中国遗传改变小鼠领域发展迅猛,从研发制作、表型分析、冻存保种和标准规范等基础研究到临床前应用、抗体研发等转化探索,已经覆盖了领域内的

方方面面,初步形成了庞大的研究与转化体系(图1)。

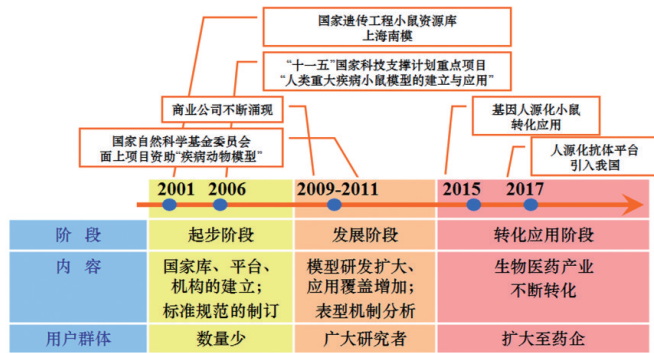


图1 中国遗传改变小鼠发展阶段
Fig. 1 The development stage of genetically modified mouse in China

6 认知观念与市场用户群体的变化

基于以上工作重点的变化,在遗传改变小鼠的认知观念和其用户群体上也有着显著的变化。

首先,在国内应用遗传改变小鼠起步阶段,研究者更多是购买国际上既有的公认的转基因或基因敲除小鼠;同时,由留学归国学者从国外实验室引进部分遗传改变小鼠,如前述的db/db小鼠^[34]和APP/PS1 AD双转基因小鼠^[35]等。这一阶段,机制研究并不多。使用者数量有限,集中在归国学者及国内具有一定规模的实验室。

其次,随着研究者对该类动物认知的提升和国家对此项工作的重视,越来越多的人开始使用和委托机构创建遗传改变小鼠用于研究。尤其在2011年(国家自然科学基金委发布“疾病动物模型”项目^[53])以来,这种趋势更加明显。以该类动物为平台进行的机制研究成果不断涌现。这一阶段,广大生命科学基础研究者能够通过服务机构较为方便地根据自身要求进行遗传改变小鼠的构建研发。无论在使用者数量和地域覆盖程度,还是创建的小鼠种类、数量都有大幅提高。遗传改变小鼠已经为中国研究者所熟悉和广泛应用。

近3年来,PDX模型和治疗性人源化抗体等在国内生物医药领域渐渐兴起。尤其是基于遗传改变小鼠的人源化抗体研发领域,不仅是极具竞争力的核心技术的创新活动,更是国内金融资本运作的“宠儿”。国内某医药公司基于某抗体发现转基因小鼠平台近3年经两轮融资1.35亿美元^[54]。可以想见,国内遗传改变小鼠市场用户将由广大研究者个体向抗体原研药企业不断

转变,尽管前者人数众多,但后者的研发投入、市场价值和社会意义无疑将具有压倒性优势。

7 领域发展成果的积累

南京大学模式动物研究所牵头的“国家遗传工程小鼠资源库”^[55]是集遗传工程小鼠的资源保存与供应、疾病模型创制与开发和实验动物人才培养为一体的国家级科技基础条件服务平台。旨在针对国家生物医药领域创新与发展的需求,为国内科研机构及医药企业提供完整的人类重大疾病动物模型的研发、生产、供应、保种、信息咨询及人才培养等服务,资源库拥有3500种小鼠品系,并形成了“模式动物资源信息平台”^[55]。同时,该资源库也正努力打造为中国实验动物研发和研究的国际窗口。相关机构也正呈现模式动物多样化、服务系统全面化的趋势,不断与国际同领域机构接轨。

依托上述资源库及其他单位研发的遗传改变小鼠,中国形成了由15个单位联合发起的“中国遗传工程大小鼠资源共享联盟”^[56]。目前,参与共享的单位达36家,共享的遗传改变小鼠种类近2000种,覆盖肿瘤、免疫、神经、代谢、心血管等领域,还涉及90余种工具鼠。

2018年4月和9月,百奥赛图公司“模式动物应用与产业化基地”项目^[57]和“中国模式动物基地”项目^[58]分别在北京大兴与江苏海门启动。中国遗传改变小鼠正在形成产业,其规模与质量正在不断提升。

在丰富遗传改变小鼠种类和相关软件硬件的同时,中国也加入了相关国际小鼠组织,如2012年加入国际小鼠表型分析联盟(International Mouse Phenotyping Consortium, IMPC),合作并产出相关成果^[59]。

中国目前用于生产和研究用小鼠保守估计将在至少20万笼位的规模,遗传改变小鼠正与其他遗传改变动物,如国家重大科技基础设施项目“模式动物表型与遗传研究国家重大科技基础设施”^[60-61](以猪和灵长类动物为模型的表型与遗传研究)及转基因动物(牛、羊)乳腺生物反应器^[62]等共同形成与人类健康相关的动物模型研究与生物产业应用的完整的动物平台和技术体系。

8 不足与展望

动物繁育环境方面,国内对外服务机构能够达到

较高级别。高水平和综合性研究机构能够拥有配套动物设施,但对于普通使用者来说,找到空间适宜、使用便利的动物实验场所仍具有一定难度。在动物尸体处理方面,有专门机构收取,并进行无害化焚烧处理。

在动物信息的交流、共享方面仍需要进一步提高、规范。对遗传改变小鼠的日常管理、操作、伦理学法律法规、知识产权及安全性操作等方面,除遵循一般实验动物相关原则外,近年来中国也相继做了大量工作^[63-65],而在宣传普及等方面仍有待提高。日本熊本大学针对遗传改变生物出台了“安全管理规则”,涉及基因重组的实验动植物、微生物的操作、传递、废弃等方面,并制定了严格的报备流程和突发事件处理预案,并每年多次针对实验人员进行培训^[66]。中国这方面的法规仍需建立健全,以帮助使用者更加安全和理性地利用这类实验动物。这方面,欧美、日本仍有很多中国可以借鉴的地方。

此外,发展、规划信息需要进一步透明,相关项目的建设加强沟通,强调特色与重点,避免简单重复。不同模式动物,大/小动物之间相互促进合作;行业间相互促进合作,都将有利于中国健康领域的发展。

9 机遇与发展

从领域发展角度看,遗传改变小鼠用于基础研究、药物评价和药物研发不同阶段,从“基础”到“应用”是历史发展的必然。新技术的创新加快了该领域向应用转化的步伐,新理论的诞生又拓宽了该领域的应用。从科技发达国家发展历程看,创新驱动和成果转化是推动经济的重要力量,遗传改变小鼠的发展与应用完全符合这一规律。从百姓需求和国家利益角度看,生物药需求缺口巨大、原研药物企业极度不足,健康领域急需核心技术,利用遗传改变动物的生物医药研发将具有极大的商业价值和社会意义。回首过去的20年,遗传改变小鼠的发展正是得益于国家经济的高速发展,得益于国家对生命健康领域基础研究的鼎力投入;在当下、在未来,遗传改变小鼠将不断回馈国民健康和国民经济。

致谢:黑龙江省教育厅“省属普通本科高校战略后备人才出国研修项目”及哈尔滨医科大学“于维汉院士杰出青年培养项目”予以支持。

参考文献(References)

- [1] Seruggia D, Montoliu L. The new CRISPR-Cas system: RNA-guided genome engineering to efficiently produce any desired genetic alteration in animals[J]. *Transgenic Research*, 2014, 23(5): 707-716.
- [2] Gao X. Model animals and their applications[J]. *Science China Life Sciences*, 2015, 58(4): 319-320
- [3] Genetically modified mouse[EB/OL]. [2018-11-17]. https://en.m.wikipedia.org/wiki/Genetically_modified_mouse.
- [4] 傅继梁. 基因工程小鼠[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [5] Chen Y, Zheng Y, Gao Y, et al. Single-cell RNA-seq uncovers dynamic processes and critical regulators in mouse spermatogenesis[J]. *Cell Research*, 2018, 28(9): 879-896.
- [6] Xian L, Hou S, Huang Z, et al. Liver-specific deletion of Ppp2c α enhances glucose metabolism and insulin sensitivity[J]. *Aging (Albany NY)*, 2015, 7(4): 223-232.
- [7] 胡以平, 曾溢滔. 后基因组时代的基因工程小鼠[J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(2): 117-119.
- [8] Mike M. Cancer research with a human touch[J]. *Nature*, 2018, 556(7700): 259-261.
- [9] 王志明. 转基因小鼠技术在全人源抗体药物研发中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(22): 2596-2602.
- [10] 秦川. 中国实验动物学科发展40年[J]. *科技导报*, 2017, 35(24): 20-26.
- [11] 汪兆琦, 章静波. 转基因小鼠的研究及其遗传学意义[J]. *国外医学(遗传学分册)*, 1987(4): 173-177.
- [12] 邓永鸿. 用小鼠生产人的单克隆抗体吗[J]. *生物技术通报*, 1990(3): 16-17.
- [13] 山村研一, 陈泊(译). 用转基因小鼠作人类疾病的动物模型[J]. *国外医学(遗传学分册)*, 1989(5): 263-265.
- [14] 国家遗传工程小鼠资源库[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://www.nrcmm.cn/>.
- [15] 人类重大疾病小鼠模型的建立与应用[EB/OL]. [2018-11-17]. http://www.most.gov.cn/tztg/200610/t20061025_37033.htm.
- [16] 重大疾病动物模型和实验动物资源的标准化及评价体系的建立[EB/OL]. [2018-11-17]. http://www.most.gov.cn/tztg/201009/t20100910_79351.htm.
- [17] 重大疾病动物模型和实验动物资源的标准化及评价体系的建立[EB/OL]. [2018-11-17]. <https://www.lascn.net/Item/23135.aspx>.
- [18] 薛丽香, 张凤珠, 孙瑞娟, 等. 工欲善其事, 必先利其器——NSFC疾病动物模型项目5年资助回顾[J]. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45(12): 1264-1268.
- [19] 江虎军, 冯锋, 董尔丹. 模式动物与人类疾病的动物模型[J]. *生命科学*, 2011, 23(3): 234-238.
- [20] 国家遗传工程小鼠资源库提升项目[EB/OL]. [2018-11-17].

- http://news.nju.edu.cn/show_article_1_36056.
- [21] 南京大学模式动物研究所[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://www.nicemice.cn/>.
- [22] 上海南方模式生物研究中心[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://biomodel.biogo.net/>.
- [23] 上海南方模式生物科技股份有限公司[EB/OL]. [2018-11-17]. <https://www.modelorg.com/>.
- [24] 百奥赛图基因生物技术有限公司[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://www.bbctg.com.cn/index/index/index.html>.
- [25] 赛业(苏州)生物科技有限公司[EB/OL]. [2018-11-17]. <https://www.cyagen.com/cn/zh-cn/>.
- [26] 日本熊本大学动物资源研究支援中心[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://card.medic.kumamoto-u.ac.jp/index.html>.
- [27] 亚洲突变小鼠资源联盟[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://ammra.info>.
- [28] 日本理化研究所(筑波)生物资源研究中心[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://ja.brc.riken.jp/>.
- [29] 中日小鼠暑期训练营[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://summer2018.nicemice.cn/index.php>.
- [30] 模式动物与重大疾病动物模型研究与应用研讨会[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://meeting.bioon.com/2018ModelOrganism>.
- [31] 中国实验动物发展与合作论坛[EB/OL]. [2018-11-17]. <https://www.lascn.net/Item/70689.aspx>.
- [32] ‘一带一路’遗传工程小鼠应用和表型分析学术研讨班[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://www.nicemice.cn/index.php?m=News&a=show&id=163>.
- [33] 重大疾病动物模型专题研讨会[EB/OL]. [2018-11-17]. http://www.most.gov.cn/kjbgz/201211/t20121115_97930.htm.
- [34] 岳凤鸣, 庞晓静, 高福祿, 等. db/db 自发性糖尿病小鼠睾丸生殖细胞凋亡及相关基因 Bcl-2 和 Bax 表达[J]. 解剖科学进展, 2001, 7(2): 106-110.
- [35] 雷德亮, 廖丽民, 潘爱华, 等. 雌激素对 app/ps1 双转基因阿尔茨海默病模型小鼠海马老年斑形成的抑制作用[J]. 解剖学杂志, 2005, 28(1): 5-8.
- [36] 马宁, 高旭. 转基因动物在 microRNA 研究中的应用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(9): 1095-1100.
- [37] 高翔. 小鼠基因功能研究及疾病模型系列专题(三)——条件型基因剔除小鼠表型鉴定的基本方法[J]. 中国细胞生物学学报, 2010, 32(3): 357-358.
- [38] 高旭, 吕延杰, 单宏丽, 等. 微小核苷酸转基因小鼠导致心脏功能发生改变[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2010, 44(2): 198-199.
- [39] Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation[J]. Circulation, 2010, 122(23): 2378-2387.
- [40] Zhu M, Liu J, Xiao J, et al. Lnc-mg is a long non-coding RNA that promotes myogenesis[J]. Nature Communications, 2017, 8: 14718.
- [41] Chen J, Du Y, He X, et al. A convenient Cas9-based conditional knockout strategy for simultaneously targeting multiple genes in mouse[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 517.
- [42] Zhao G, Li Z, Araki K, et al. Inconsistency between hepatic expression and serum concentration of transthyretin in mice humanized at the transthyretin locus[J]. Genes Cells, 2008, 13(12): 1257-1268.
- [43] 人源化动物[EB/OL]. [2018-11-17]. https://en.wikipedia.org/wiki/Humanized_mouse.
- [44] Devoy A, Bunton-Stasyszyn R K, Tybulewicz V L, et al. Genomically humanized mice: Technologies and promises[J]. Nature Reviews Genetics, 2011, 13(1): 14-20.
- [45] PD-1 人源化小鼠[EB/OL]. [2018-11-17]. <https://www.modelorg.com/model-repository/popular-mouse-strain/pd-1-humanized-mice.html>.
- [46] PD-1 人源化小鼠[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://www.bbctg.com.cn/index/article/index/aid/53.html>.
- [47] Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, et al. NOD/SCID/gamma(c) (null) mouse: An excellent recipient mouse model for engraftment of human cells[J]. Blood, 2002, 100(9): 3175-3182.
- [48] Shultz L D, Lyons B L, Burzenski L M, et al. Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R gamma null mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells[J]. The Journal of Immunology, 2005, 174(10): 6477-6489.
- [49] 孙志伟, 王双, 陈惠鹏. 转基因小鼠在抗体药物研发中的应用[J]. 生物产业技术, 2012(6): 21-25.
- [50] H2L2 Mouse[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://www.harbourbiomed.com/cn/H2L2.html>.
- [51] OminiMouse[EB/OL]. [2018-11-17]. <https://www.omniab.com/>.
- [52] 抗体转基因小鼠[EB/OL]. [2018-11-17]. <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/wm/column/18/11/15/00275/?ST=print>.
- [53] 薛丽香, 霍名赫, 闫章才, 等. 建设动物模型平台, 推动医学科学发展——科学基金“疾病动物模型”项目介绍与资助分析[J]. 中国科学基金, 2013(2): 79-82.
- [54] B轮融资8500万美元加速创新产品线研发[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://www.harbourbiomed.com/cn/newsContent.html#81>.
- [55] 模式动物资源信息平台[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://www.nrcmm.cn/>.
- [56] 中国遗传工程大小鼠资源共享联盟[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://cmsr.nrcmm.cn/>.
- [57] “模式动物应用与产业化基地”项目[EB/OL]. [2018-11-17]. http://www.sohu.com/a/229616918_227596.
- [58] “中国模式动物基地”项目[EB/OL]. [2018-11-17]. http://www.sohu.com/a/252665929_227596.
- [59] Meehan T F, Conte N, West D B, et al. Disease model discovery from 3,328 gene knockouts by The International Mouse

- Phenotyping Consortium[J]. *Nature Genetics*, 2017, 49(8): 1231-1238.
- [60] 模式动物表型与遗传研究国家重大科技基础设施[EB/OL]. [2018-11-17]. http://gjss.ndrc.gov.cn/gzdtx/201604/t20160429_800647.html.
- [61] 模式动物表型与遗传研究国家重大科技基础设施[EB/OL]. [2018-11-17]. <http://mam.cau.edu.cn/>.
- [62] Qu L, Ma Q, Zhou Z, et al. A profile of native integration sites used by ϕ C31 integrase in the bovine genome[J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2012, 39(5): 217-224.
- [63] 张彩勤, 赵亚, 谭邓旭, 等. 基因工程小鼠制备和保种、育种技术研究[J]. *实验动物科学*, 2016, 33(4): 52-57.
- [64] 马元元, 孔申申, 陶迎红, 等. 基因工程小鼠的饲养管理[J]. *实验动物科学*, 2015, 32(1): 41-44.
- [65] 高翔. 小鼠基因功能研究及疾病模型系列专题(二)——基因工程小鼠的品系管理及基因型鉴定[J]. *中国细胞生物学学报*, 2010, 32(2): 193-194.
- [66] 遺伝子組換え生物等に関する講習会[EB/OL]. [2018-11-17]. <https://gtc.egtc.jp/2018kumikae/>.

Development and change of research and market in the field of genetically modified mouse in China in recent 20 years

MA Ning¹, LI Zhenghua¹, SHI Ji², QIAO Yu¹, WANG Dayong¹, GAO Xu^{1,3,4,5*}

1. College of Basic Medicine, Harbin Medical University, Harbin 150081, China
2. Shanghai Jiu Hu He Biology Science and Technology Co., Ltd., Shanghai 201203, China
3. Key Laboratory of Genetically Modified animals of Heilongjiang Province, Harbin 150081, China
4. Basic Medical Institute of Heilongjiang Medical Science Academy, Harbin 150081, China
5. Translational Medicine Center of Northern China, Harbin 150081, China

Abstract Experimental zoology in China began to develop in the early 1980s. With the rapid development of China's reform and opening up, China's experimental animal science and industry have entered the regular development stage. Genetically modified mice, as an important part of experimental animals, have developed rapidly in China in the past two decades, and have been successively applied in life science and basic medical research, antibody drug evaluation, antibody drug research development and other transformation applications. This review is to expound the development situation of genetically modified mice through the classified statistics and research methods on the six aspects including national investment, institution construction, market development, academic exchange, work focus and achievement accumulation. Finally, this review summarizes the standard establishment process and research development of genetically modified mice in China in the past two decades.

Keywords genetically modified mouse; genetically engineered mouse; genetically humanized mouse; fully humanized antibody; therapeutic antibody ●



(责任编辑 田恬)