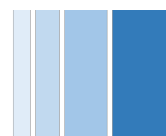


大健康与新医疗

BIG DATA Health
and New Medical

2024 年
第 23
期

上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)



医学领域光遗传学研究进展

编者按

光遗传学（Optogenetics）是一门将光学与遗传学技术相结合的前沿学科，它通过将光敏蛋白质基因导入目标细胞，并利用特定波长的光线控制这些蛋白质的表达和功能，从而实现对神经元或其他细胞活动的精确调控。这一技术在神经科学研究中取得了显著进展，并逐渐在医学领域展现出广阔的应用前景。本期简报将分别从行业现状、技术研究、产品研发及资本投入维度阐述医学领域光遗传学的研究进展。

目 录

行业现状.....	3
-----------	---

光遗传学行业现状.....	3
技术研究.....	5
宋昆/侯圣陶/高世强等揭示光控钾通道治疗癫痫的潜力.....	5
叶海峰团队开发新型光遗传学技术，实现光照减肥.....	6
西湖实验室裴端卿团队发现光遗传通道多样化感光机理.....	8
光遗传学新突破：控制单分子释放的创新方法.....	9
产品研发.....	10
中眸医疗突破性光遗传学疗法药物 ZM-02 荣获美国 FDA 孤儿药资格认定，助力视网膜色素变性患者治疗.....	10
资本投入.....	11
RhyGaze 完成 8600 万美元 A 轮融资，进一步开发新型视锥细胞光遗传学基因疗法.....	11

行业现状

光遗传学行业现状

2024 年，全球光遗传学市场规模为 377.3 亿美元，预计到 2029 年其规模将增至 785.7 亿美元。

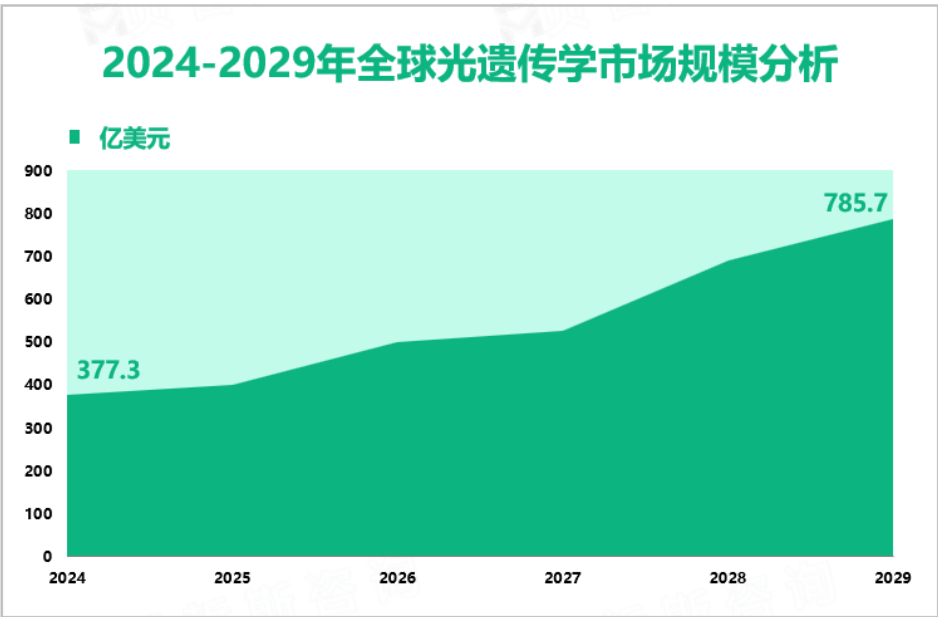


图 1 2024-2029 年全球光遗传学市场规模分析

全球神经系统疾病发病率的不断增长是光遗传学市场增长的主要驱动力。

人们对光疗法治疗慢性疾病疼痛的需求不断增加，光遗传学在神经领域的广泛应用也推动了全球光遗传学市场增长。现有的技术进步，如无线微芯片和光遗传学在神经科学领域的应用日益增多，也有利于光遗传学市场增长。

全球研究机构数量的不断增加以及人们对有效治疗程序认识的不断提高，

进一步推动了全球光遗传学市场增长。此外，利用先进技术在生物技术领域推出新应用的做法日益盛行，以及医疗保健中心规模的扩大等因素也推动了全球光遗传学市场发展。

光遗传学市场按传感器类型划分为基因编码钙指示器、pH 传感器、神经递质释放、电压敏感荧光蛋白。预测期内，pH 传感器细分市场增长最快。光遗传学在神经科学研究中的应用日益广泛，人们越来越需要了解依赖于 pH 值的细胞机制及其对神经元功能的影响，这推动了 pH 传感器细分市场在全球光遗传学市场中的增长。

光遗传学市场按技术分为古发光体、通道视蛋白、光致发光素。2024 年，通道视蛋白细分市场占据全球光遗传学市场主要份额。通道视蛋白在调节神经元活动方面的多功能性和有效性使人们能够更好地了解神经回路及其在各种神经系统疾病中的作用，推动了该细分市场增长。

光遗传学市场按应用划分为视网膜疾病治疗、心脏转复、神经科学、行为跟踪和起搏。2024 年，神经科学领域占据主要份额，原因是对先进工具和技术的需求不断增长，以研究大脑、揭示其复杂性并开发潜在的神经疾病治疗干预

措施。

光遗传学市场按光设备分为激光器、发光二极管、其他。2024 年，LED 部分占据全球市场主要份额。由于 LED 价格更低、体积更小、更可靠且易于控制，因此在各个方面都超越了激光。它们被集成到植入物中，能够提供无束缚的光线。

表 1 全球光遗传学区域市场分析

北美	2024 年，北美占据全球光遗传学市场主要份额，保持领先地位。北美地区主要企业的强大实力、先进的研究设施以及对研发的大量投资促进了其光遗传学市场增长。神经系统疾病的高发病率、光遗传学技术在神经科学研究中的日益广泛应用、有利的政府举措、支持性的报销政策以及学术机构和行业企业之间日益增多的合作进一步推动了北美光遗传学市场增长。
欧洲	2024 年，欧洲光遗传学市场份额位居第二，主要得益于完善的医疗保健基础设施、先进的研究设施、庞大的神经系统疾病患者群体、领先的研究机构以及学术界和产业界之间的合作。

亚太地 区	预测期内，亚太地区光遗传学市场有望成为全球增长最快的地区市场。人口基数大、对医疗基础设施的投资不断增加以及人们对神经系统疾病的认识不断提高等因素推动了亚太地区市场增长。此外，研发活动的不断推进、研究机构 and 行业参与者之间合作的不断增加以及政府为促进医学研究和创新而采取的举措，也有利于亚太地区光遗传学市场增长。
------------------	---

资料来源：https://www.globalmarketmonitor.com.cn/market_news/2928729.html

技术研究

宋昆/侯圣陶/高世强等揭示光控钾通道治疗癫痫的潜力

自 2003 年 Georg Nagel 教授首次报道 Channelrhodopsin 2 以来，众多具备不同性能的兴奋性光遗传学工具相继问世，极大的推动了神经生物学的基础研究，并逐步迈入临床应用阶段。然而，相较于兴奋性工具，抑制性光遗传工具的开发相对滞后，能够实现胞体和突触双重抑制的理想光遗传工具更是稀缺。已有的光遗传抑制工具存在三大局限：1) 光敏感性低：通常需要较强的植入式光源来激活，无法对深层组织实现非侵入性操控；2) 改变细胞内离子分布，特别是长时间的光照可能会影响细胞内 pH 值或逆转 GABA 受体电位，反而会导致神经元意外激活。3) 光诱导副作用：大部分光遗传抑制工具光谱范围较窄，最佳激活光谱偏向蓝光区，然而蓝光在生物组织中穿透性低且能量高，在长时间照射下会引起局部组织的温度升高进而增加组织损伤的风险。

2025 年 1 月 10 日，南方科技大学生命科学学院神经生物系宋昆副教授，侯圣陶教授和德国维尔茨堡大学高世强团队（在 Georg Nagel 教授创立的光遗传学

实验室) 联合在 Nature communications 杂志上发表了突破性研究成果, 题为 Suppression of epileptic seizures by transcranial activation of K⁺-selective channelrhodopsin, 研究团队开发了一种高性能新型光遗传抑制工具 HcKCR1-hs, 该工具通过非侵入性经颅光照激活后在体内有效抑制了小鼠癫痫发作行为, 标志着抑制性光遗传工具研发的重大进展。

该研究成果与近期美国加州大学旧金山分校神经外科系 Tomasz Jan Nowakowski 教授团队的最新工作相呼应。2024 年 11 月 15 日, Nowakowski 教授团队在 Nature neuroscience 杂志发表了题为 Multimodal evaluation of network activity and optogenetic interventions in human hippocampal slices 的论文, 首次在人体脑组织中验证了 HcKCR1 体外抑制癫痫活动的高效性。这两项研究共同表明, HcKCR1 及其衍生工具在癫痫治疗中的临床转化潜力巨大。

HcKCR1 是一个光激活的钾离子通道型视紫红质蛋白, 由得克萨斯大学麦戈文医学院 John Spudich 实验室从丝壳菌纲原生生物 Hyphochytrium catenoides 中发现, 于 2022 年发表在 Nature neuroscience, 文章题为 Kalium channelrhodopsins are natural light-gated potassium channels that mediate

optogenetic inhibition。

基于已发表的 HcKCR1，研究团队首先通过分子改造获得高敏感性的突变体 HcKCR1-hs 以实现其非侵入性光遗传激活。

研究团队结合分子生物工程与体外电生理技术，通过筛选优化，成功获得了一种性能显著提升的光遗传抑制工具——HcKCR1-hs (hs: high-sensitivity)。

相比野生型 HcKCR1，该双突变体的光电流强度提高近 90 倍，展现出卓越的光敏感性和效能。在此基础上，研究团队在体外脑片验证了 HcKCR1-hs 的光遗传抑制功能。绿光激活 HcKCR1-hs 导致神经元的放电活动被显著抑制。

传统光遗传学技术通常需要通过植入光纤来调控目标区域神经元的活动。

然而，HcKCR1-hs 凭借其超强的光敏特性，可被穿透颅骨的极弱光激活，实现无创、非侵入式抑制小鼠癫痫发作行为的效果。这一突破显著降低了侵入式光纤植入带来的风险，提供了更安全、可行的光遗传干预方案。

HcKCR1-hs 的研究表明通过精准非侵入式光遗传调控神经网络活动是治疗癫痫的潜在新型方法，HcKCR1-hs 的成功开发不仅在癫痫治疗中具有潜力，也为光遗传学技术开辟了更多临床应用场景。随着基因编辑、病毒载体和光学设

备的进一步优化，光遗传学可能成为未来精准神经调控的核心技术之一，为神经系统疾病患者带来福音。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/SNoEqHk0_YgtR8yTRhFWJA

叶海峰团队开发新型光遗传学技术，实现光照减肥

光遗传学（Optogenetics）是一门将光学和遗传学技术相结合的新兴学科，其具有远程无痕、时空特异性、可调节性和可逆性等特点。其中红光因具有较高的生物相容性和组织穿透性备受关注。然而现有的红光调控工具在临床应用中仍然具有很大的局限性，比如光控模块大，响应光的速度慢，需要外源注射色素分子等问题。

2024 年 11 月 27 日，华东师范大学生命学院、上海市调控生物学重点实验室、医学合成生物学研究中心叶海峰团队在 Nature Communications 期刊发表了题为：A sensitive red/far-red photoswitch for controllable gene therapy in mouse models of metabolic diseases 的研究论文，该研究开发了一种模块小、无需外源添加色素且灵敏度高的新型光遗传学工具——REDLIP 系统。

DrBphP 是一种来自来源于耐辐射球菌 (*Deinococcus radiodurans*) 的光敏蛋白，它由一个核心 N 端 PCM 结构域和一个 C 端组氨酸激酶结构域组成。DrBphP PCM 与色素 (biliverdin IX α , BV) 共价结合后在红光 (660 nm, Pr 状态) 和红外光 (780 nm; Prf 状态) 之间切换时可以发生可逆的构象变化，并能够与纳米抗体 LDB3 相互结合、解离。相较于来源于细菌光敏蛋白，真菌 (FphA) 和植物 (PhyA) 的光敏蛋白在 N 端多了一段 NTE 序列，有研究表明，NTE 结构能够维持光敏蛋白在 660nm 光照后的构象 (Pfr 状态) 状态，减缓其暗回复。于是，研究团队将来源于 FphA 和 PhyA 的 NTE 结构分别和 DrBphP-PCM 进行杂交融合，生成了嵌合光敏蛋白 FnBphP 和 PnBphP。

随后分别将 GAL4 的 DNA 结合域融合在 BphP 的 N 端构建出可响应红光/远红光的模块 (Gal4-BphP)，将 LDB3 与转录激活因子 (p65-HSF1) 融合形成一个光依赖的转录激活因子 (LDB3-p65-HSF1)，当给予红光 (660nm) 光照时，LDB3-p65-HSF1 与 Gal4-BphP 二聚，进入细胞核后识别报告质粒上的 5 $\times$ UAS 区，在 PTATA 附近吸引 RNA 聚合酶，启动报告基因 SEAP 表达；换成远红光 (780

nm) 时，LDB3-p65-HSF1 与 Gal4-BphP 分开，停止表达报告蛋白。

研究团队对不同模块进行优化和测试，发现 Fn-REDLIP 系统具有较高的激活能力，Pn-REDLIP 系统具有较底的本底泄露 (图三)。紧接着研究人员对 REDLIP 系统进行动力学表征。研究结果显示，REDLIP 系统具有良好的光谱特异性，光照强度、光照时间、以及高度的可逆性和时空特异性。该系统具有超高的灵敏度，只需要 10 秒钟的红光照射，即可实现 100 倍左右的基因诱导表达效果。

将 REDLIP 与 CRISPR/dCas9 结合，研究团队构建了一套红光调控的基因组转录系统 (REDLIPcas)。在哺乳动物细胞和小鼠肝脏中实现了光照对内源基因转录的高效调控，且基因转录具有良好的光照时间依赖性。

作为概念验证，研究团队利用 AAV 病毒递送 REDLIP 系统到代谢疾病小鼠的肌肉、肝脏组织，成功实现了光控胰岛素、减肥治疗蛋白 TSLP 的表达，从而有效降低了 1 型糖尿病模型小鼠的血糖水平和减轻了肥胖模型小鼠的体重。

最后，研究团队将光遗传学和电子工程学相结合，设计了一款能够通过智能手机 ECNU-TeleMed App 控制的红光 LED 贴片，LED 贴片可以很好地解决自

然光干扰系统泄露表达的问题，实验证明，每 3 天只需要光照半个小时即可实现显著体重下降，达到光照减肥的效。

总的来说，REDLIP 是一套无需外源添加色素、灵敏性高（ $< 10s$ ）、诱导效率高（ > 100 倍）且具有生物兼容性好和组织穿透力强的新型光遗传学工具，这种光控基因治疗策略在需周期性调控激素类药物的疾病（如糖尿病、甲状腺疾病以及与月经周期相关的激素失衡）的精准治疗中展现出潜力，有望加速基因治疗和细胞治疗从基础研究向生物学转化研究的进展。此外，与电子工程学的结合，能够为未来个性化、智能化医疗领域提供可能。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/fWLQwPwYwdknFxR7V884oQ>

西湖实验室裴端卿团队发现光遗传通道多样化感光机理

2024 年 8 月 24 日，西湖实验室裴端卿团队在 Nature Communications 杂志发表研究论文，发现在体外细胞光-电实验中，额外添加 ATR 会增强 ChR2 产生的电信号，但减弱了 KCR1 产生的电信号。这一现象揭示了内源的 ChR2/KCR1（endoChR2/KCR1）和添加外源 ATR 的 ChR2/KCR1（exoChR2/KCR1）

必然存在分子机制上的差异。并且，加入外源 ATR 后表达 ChR2/KCR1 细胞出现肉眼可见的颜色变化，且纯化后的 endoChR2/KCR1 和 exoChR2/KCR1 蛋白同样呈现不同的颜色，说明哺乳动物内源发色团不是简单的 ATR。

利用冷冻电镜技术，该研究揭示了在 HEK293F 细胞中 ChR2 的内源发色团为磷脂衍生物且结合口袋有别于 ATR，而 KCR 的内源发色团为 ATR 的类似物但结合口袋与 ATR 一致，KCR1 开放状态突变体 C110T 同样符合这一现象。同时，如果加入外源的 ATR，内源发色团会被 ATR 置换，并与保守的 Lysine 残基形成共价的 Schiff-base。

该工作颠覆了领域的认知，在受到质疑时，8 月 13 日，Dimitrios Fotiadis 也发现表达吸收绿光的紫红质质子泵（green-light absorbing proton pump proteorhodopsin, GPR）的细菌在缺少 retinal 生物合成通路的情况下，癸酸盐会暂时结合到 retinal 的结合口袋，并可能随时被环境中的 retinal 置换。

事实上，大规模的宏基因组分析和功能宏基因组筛选都发现了 opsin 基因和 retinal 生物合成路径在进化过程中会存在单个缺失的现象。例如在深海微生物中，保留了 opsin 基因但缺失了 retinal 合成路径，而在哺乳动物中保留了 retinal

合成路径而缺失了 opsin。上述发现改写了以往对光遗传学的认知，启示了光遗传学在神经科学上的应用过程中发色团种类和占位的多变性和兼容性。

西湖实验室讲席教授裴端卿和西湖大学生命科学学院博士生章明锋为本文的通讯作者。西湖大学生命科学学院博士毕业生单圆月、科研助理赵丽萍、访问学生陈美玉和科研助理李晓为本文的共同第一作者。本研究得到国家自然科学基金委和浙江省尖兵领雁项目的资助，并获得西湖大学生物医学实验技术中心和实验动物中心的大力支持。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/XYjd71oOgpsPknGSn1gTJg>

光遗传学新突破：控制单分子释放的创新方法

光遗传学(optogenetics)，一门结合了光学和遗传学的前沿学科，正在以其独特的方式重塑我们对细胞内过程的理解和控制。通过利用光敏蛋白，研究人员能够精确地操纵细胞内的特定分子，实现对细胞行为的精确控制。这种技术不仅为基础生物学研究提供了强有力的工具，也为临床治疗，尤其是神经科学和细胞治疗等领域，开辟了新的可能。

在细胞生物学的微观世界里，单个分子的行为对细胞功能的影响至关重要。

传统的生物学研究方法往往关注于大量分子的平均效应，而忽略了单分子层面的动态变化和异质性。光遗传学的出现，使得研究人员能够对单个分子进行精确的时空控制，从而揭示其在细胞内的具体作用和调控机制。然而，如何在干扰细胞自然状态的前提下实现单分子的精确释放，仍是一个巨大的挑战。3月8日 Nature Methods 报道了该领域的最新进展“An optogenetic method for the controlled release of single molecules”。

该研究开发了一种新的光遗传学(optogenetics)方法，用于在活细胞中控制单分子(single molecule)的释放。研究团队通过结合一种可光解的蛋白质(photocleavable protein)实现了这一目标，这种蛋白质在近紫外光(near-ultraviolet light)照射下会发生裂解，从而释放绑定的目标分子。

这项技术的关键创新之处在于，它可以精确控制细胞内功能性单分子的释放，并允许研究人员在单分子水平上观察和分析蛋白质在活细胞中的行为。通过这种方法，研究人员能够在细胞质和细胞膜上进行单分子成像(single-molecule imaging)，大大简化了对任何蛋白质在活细胞中的单分子显微镜(single-

molecule microscopy)研究的可及性。

此外，这种技术还展示了通过控制释放的方式重构离子通道导电性 (ion channel conductance) 和恢复敲除细胞中的信号通路 (signaling pathway) 的潜力。

通过释放一种在敲除细胞中缺失的关键激酶，研究者成功地重建了免疫细胞中的信号转导通路。

这项研究为单分子水平上研究细胞功能提供了一个强大的新工具，并可能对未来的生物学和医学研究产生重要影响。

资料来源：<https://news.qq.com/rain/a/20240312A069YF00>

产品研发

中眸医疗突破性光遗传学疗法药物 ZM-02 荣获美国 FDA 孤儿药资

格认定，助力视网膜色素变性患者治疗

视网膜色素变性 (RP) 是最常见的遗传性视网膜疾病，与其相关的致病基因超过 270 种。RP 影响全球超过 200 万人，发病率约为 1/3500，导致视网膜感光细胞的进行性退化——从杆细胞开始，随后累及锥细胞。RP 通常在青春期发病，起初表现为夜盲，逐渐发展为周边视野丧失，最终导致“隧道视力”和严重的视



力损害或失明，白内障和黄斑水肿等并发症会加剧视力恶化。疾病进程因人而异，有些患者可多年保留部分视力，而另一些患者在 40 岁前失明。目前尚无有效的视网膜色素变性治疗方法。

2024 年 11 月 1 日中眸医疗 (武汉) 科技有限公司 (简称“中眸医疗”) 宣布其 ZM-02 光遗传疗法获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的孤儿药资格认定 (ODD)，用于治疗无特定基因突变限制的视网膜色素变性 (Retinitis Pigmentosa, RP) 患者。ZM-02 是中眸医疗首创的光遗传学基因治疗药物，通过将一种新型光敏蛋白基因引入视网膜细胞来转换光信号，从而恢复视力。

“非常高兴 ZM-02 能获得美国 FDA 授予的孤儿药资格认定，这是一种我们自主开发针对视网膜色素变性的光遗传基因疗法，这是一种无法治愈的遗传性疾病。”中眸医疗创始人兼 CEO 沈吟教授表示。“这一里程碑突显了我们致力于推进眼科疾病创新基因疗法的决心。FDA 的认可肯定了 ZM-02 的临床潜力，并推动我们在‘让天下无盲’这一愿景下应对全球视力丧失挑战。我们始终相信光带来的力量，致力于在眼科领域开创和创新。”

中眸医疗 (武汉) 科技有限公司 (下称“中眸医疗”) 专注于眼科视网膜领域



的广谱性、颠覆性创新基因疗法开发，是一家全球临床阶段生物技术公司，致力于为数百万因致盲眼疾而受影响的人群恢复视力。凭借超过 20 年的基因疗法开创性研究，中眸医疗已从实验室研究推进到临床应用，带来了恢复视力的突破性疗法。公司利用成熟的 AAV 载体平台和最前沿的光遗传疗法，开发出多样化的产品管线，以应对重大的未满足需求。中眸医疗的创新包括中国首个用于视网膜劈裂的基因疗法，以及领先的光遗传疗法，这些疗法利用光敏蛋白，巩固了公司在眼科领域的领导地位。这些突破性疗法推动了科学的边界，旨在通过先进的医学创新改善公共健康成果。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/nWkAyNI-M9TqaEF2K3FWig>

资本投入

RhyGaze 完成 8600 万美元 A 轮融资，进一步开发新型视锥细胞光

遗传学基因疗法

2025 年 1 月 11 日，RhyGaze 公司已获得 8600 万美元的 A 轮融资。此轮融资由 GV (Google Ventures) 领投，Arch Venture Partners、F-Prime Capital 和创始

投资者 BioGeneration Ventures 和 Novartis Venture Fund 参投，后者在早期的种子轮融资中贡献了 1100 万美元。

RhyGaze 的知识产权由巴塞尔分子和临床眼科研究所 (IOB) 独家授权给该公司，该研究所由 RhyGaze 的科学联合创始人、医学博士 Botond Roska 主任领导。

这笔资金将用于进一步开发 RhyGaze 的主要临床候选药物，这是一种新型视锥细胞光遗传学基因疗法，用于治疗导致失明的疾病。将获得支持的活动包括正式的药理学和毒理学测试、一项非干预性观察性研究（用于评估适合该疗法的患者群体的潜在临床终点）以及一项首次人体临床试验（用于测试主要候选药物的安全性、耐受性和潜在疗效）。

RhyGaze AG 率先采用视锥细胞光遗传学的变革性方法，该方法有可能让失明患者的视力恢复。视锥细胞是负责高敏锐度视觉的视网膜细胞，在多种疾病中，它们会失去对光的敏感性。RhyGaze 的基因治疗解决方案专门为失去光敏感性的视锥细胞提供一种新的光敏基因，修复它们检测光线的能力。

Roska 博士表示：“该项目体现了 IOB 的一个关键目标：将我们对视网膜生物学和视觉的深刻理解与突破性技术相结合，开发出治疗视力丧失的新疗

法。”IOB 团队负责人、RhyGaze 科学联合创始人兼董事会成员、巴塞尔大学助理教授 Bence György 博士补充道：“我们很高兴看到该项目取得进展，因为它为盲人患者恢复高分辨率视力提供了独特的机会。”

RhyGaze 首席执行官、前 Spark Therapeutics 联合创始人、总裁兼研发主管 Katherine High 博士表示：“我期待与 IOB 的同事合作，将这种新型基因疗法带给患者，我对我们为实现这一重要目标而组建的团队感到兴奋，RhyGaze 将在未来几年内确定 IOB 生成的令人信服的数据是否可以转化为临床结果。如果这是真的，这项创新将对改变致盲性疾病的治疗产生全球影响。”

RhyGaze 是一家位于瑞士巴塞尔和美国宾夕法尼亚州费城的尖端生物技术公司，专注于开发致盲性疾病的基因疗法。RhyGaze 以巴塞尔分子和临床眼科研究所 (IOB) 的开创性研究为基础，旨在恢复视力并改变全球患者的生活。IOB 科学家 Botond Roska 博士、Bence György 博士和 Charles Gubser 博士是 RhyGaze 的科学创始人。RhyGaze 这个名字源于巴塞尔德语中莱茵河 (Rhy) 的意思，IOB 就位于莱茵河的河岸上。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/c-hP_cODYmi_F7p0cgRTvw



地址：上海市永福路 265 号
邮编：200031
编辑：华晶晶
责编：陈晖
编审：林鹤
电话：021-64455555
邮件：istis@libnet.sh.cn
网址：www.istis.sh.cn