

·学科进展·

人胚胎干细胞研究进展

华进联 窦忠英 李松 屈雷

(西北农业大学农业部家畜生殖内分泌与胚胎工程重点开放实验室,杨陵 712100)

[摘要] 叙述了人胚胎干细胞(hES细胞)的研究现状,并对hES细胞的研究进展及其应用前景等作全面综述。

[关键词] 人,胚胎干细胞,原始生殖细胞,全能性,多能性

胚胎干细胞(ES细胞)是从附置前胚胎内细胞团或原始生殖细胞(PGCs)经体外分化抑制培养分离的一种全能性(多能性)细胞系。ES细胞既象培养的一般细胞那样,可扩增、遗传操作选择和冻存,且不失其多能性;又类似于胚胎细胞,含有正常的二倍体核型,具有发育的全能性或多能性。在适当条件下ES细胞可被诱导分化为多种细胞、组织,也可以与受体胚胎嵌合,形成嵌合体(包括生殖腺在内的各种组织),因此ES细胞就成为研究哺乳动物早期胚胎发生、细胞组织分化、基因表达调控等发育生物学基础研究的一个非常理想的模型系统和非常有用的工具,也是进行动物胚胎工程研究及生产和临床医学研究的一个重要途径。因此,各国学者都竞相积极地投身于哺乳动物ES细胞的分离、克隆、建系和定向分化等研究。

1 哺乳动物ES细胞研究概况

自Evans等人^[1]首次成功地分离到小鼠ES细胞之后,国内外在该方面进行了大量的工作。目前小鼠ES细胞系的分离、克隆在某些品系已基本成熟完善,部分实验已证实其能产生包括生殖系在内的嵌合体个体。

家畜ES细胞的研究起步较晚,Piedrahita等人(1990)分离到猪类ES细胞。Satio等人(1992)分离到牛类ES细胞。Cibelli等^[2](1998)建立应用牛胎儿成纤维细胞,通过核移植生产转基因牛类ES细胞的方法,即将牛类ES细胞注入附置前胚胎,在5月

龄内,可分化为内、外、中3个胚层的组织,出生的6头犊牛(6/7,86%)至少为一个组织的嵌合体。钱永胜等人^[3]首次在国内成功分离克隆猪、牛类ES细胞,并各传2代;杨奇等人(1998)分离克隆牛类ES细胞,并传3代;安立龙等人(1999)把牛类ES细胞传至第6代;徐军等人(1997)和冯秀亮等(1999)分别把猪类ES细胞传至3代和5代。Piedrahita等人(1990)分离到绵羊类ES细胞;Tillmann等人(1996)把绵羊类ES细胞传至20代;Campbell等人(1996)用早期1—3代绵羊类ES细胞核移植获得4只羔羊。Meinecke-Tillmann等人(1991,1992),尝试分离山羊ES细胞,并在1996年将山羊类ES细胞传至20代以上。Sukoyan等人(1992,1993),分离到水貂类ES细胞。Qraves等人(1993)、赖良学等人(1995)分离到兔类ES细胞。大量实验研究表明,家畜ES细胞具有类似于小鼠ES细胞的特性,但尚未有确切实验证明家畜ES细胞能像小鼠ES细胞一样产生具有能形成包括生殖系在内的嵌合体,因此按传统概念,家畜ES细胞目前只能称作类ES细胞。

长期以来人们一直把小鼠ES细胞研究作为人类胚胎发生、基因表达调控和组织器官移植及人类遗传病和癌症等的理想研究模型,但由于种属之间在生理上、解剖结构和遗传上毕竟存在巨大差异,尤其是近年来,人们试图将ES细胞作为组织工程的种子细胞以定向分化,进行临床克隆治疗,因此就很有必要研究hES细胞,各国学者克服了重重困难和阻力对hES细胞进行了探索和研究。

国家自然科学基金资助项目。
本文于1999年10月15日收到。

2 hES 细胞的研究进展

2.1 hES 细胞研究概况

Prea 等人^[4]尝试性地从人畸胎瘤分离 ES 细胞,初步表明 hES 细胞建系的可能性, Bonyo 等人^[5]通过人输卵管上皮细胞饲养层培养原核期胚胎,发育至囊胚后添加人白血病抑制因子(hLIF),获得增殖传代的类 hES 细胞克隆。Thomson 等人^[6]从恒河猴的囊胚中分离建立 ES 细胞系,其具有稳定的核型,能分化形成滋养层和 3 个胚层的组织,因此可以说这是第一个建株的灵长类动物的胚胎干细胞。Thomson 等人^[7]建立狨(common Marmoset)的 8 个多能 ES 细胞系,其碱性磷酸酶(AKP), SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81 染色呈阳性;核型正常;其中 2 个细胞系连续培养 1 年多,保持未分化状态,核型未变异;ES 细胞在缺乏成纤维细胞饲养层的条件下,可分化出包括滋养层细胞和内胚层细胞在内的多种细胞;高密度培养可获得与早期附置后胚胎非常相似的类胚体(EB)。徐令等人^[8]自体外受精胚胎分离到人的类 ES 细胞。Thomson 等人^[9]从体外受精胚胎发育至囊胚期的 14 个内细胞团分离克隆出 5 个 hES 细胞系,其饲养层为 r 射线灭活的鼠胎儿成纤维细胞;培养液为 80% DMEM + 20% 胎牛血清 + 1mM 谷氨酰胺 + 0.1mM 2-巯基乙醇 + 1% 非必需氨基酸;具有正常的核型;高端粒酶活性,表现标志灵长类 ES 细胞而非其它细胞的细胞表面抗原的特性;在体外保持未分化状态,培养 4—5 个月,仍具有形成滋养层和来源于所有 3 个胚层组织的能力。

Shamblott 等人^[10]从受精后 5—9 周胎儿含有 PGCs 的生殖嵴和肠系膜中分离克隆出 5 个多潜能干细胞系,饲养层为 r 射线灭活的 STO 成纤维细胞饲养层,培养液为 DMEM + 15% FBS + 0.1 mM 2-巯基乙醇 + 2 mM 谷氨酰胺 + 1 mM 丙酮酸钠 + 1000 IU/mL 人重组白血病抑制因子(hrLIF) + 1 ng/ml 人重组碱性成纤维细胞生长因子(hrFGF) + 10 μ M forskolin 等。其特征类似于小鼠胚胎生殖细胞(EC 细胞)和 ES 细胞;对 AKP 和固定作为 ES 细胞和 EC 细胞特征的 5 种免疫标记抗原表现为阳性;可连续传代且核型稳定;免疫组化分析类胚体表明其可分化为包括所有 3 个胚层的组织。常万存等人^[11]从 2—3、5 月龄流产胎儿生殖腺或生殖嵴等处取材,用 DMEM - NCS 培养液体外培养,分离到由人 PGCs 转化成的人类 ES 细胞,并将其传至 4 代。

2.2 关于 hES 细胞系特征的探讨

目前,多数学者认为 Thomson 等人^[9]和 Shamblott 等人^[10]分离的 hES 细胞具有一般哺乳动物 ES 细胞的特征,笔者对 hES 细胞系的特征作一探讨。

(1) hES 细胞的形态特征

各种哺乳动物的 ES 细胞都具有相似的形态结构特征,即细胞体体积小、核大,有一个或多个核仁。Thomson 等人分离的 hES 细胞核显著,核质比高,表明其具有与一般 ES 细胞相似的形态特征;常万存和 Shamblott 等人^[10,11]由 PGCs 分离的 ES 细胞表现细胞间界限不清,细胞核大,也类似于一般 ES 细胞的形态特征。

(2) hES 细胞的生长特性

在已建立的 ES 细胞系集落中,ES 细胞紧密堆积,无明显细胞界限,形似鸟巢,ES 细胞具有连续无限地保持未分化状态传代的能力。Thomson 等人分离的 hES 细胞克隆,紧密堆积,无明显细胞界限,形似鸟巢,其中 H9 株一直连续传代至超过 8 个月(32 代)。Shamblott 等人分离的 hES 细胞培养 7—12 d,产生密集样大的多细胞克隆,类似于早期传代鼠 ES 和 EG 细胞克隆,但与扁平疏松结合的人胚胎瘤细胞和恒河猴 ES 细胞克隆的特征相矛盾,可连续传 20 代以上;常万存等人(1998)分离的类 hES 细胞可传至 4 代;生长增殖成鸟巢状、条状、亚铃状和多集落堆集的细胞集落。

(3) hES 细胞的核型

hES 源于早期胚胎细胞,具有稳定的整倍体核型。Thomson 等人(1998)分离的 5 个 ES 细胞系其中 H1、H13、H14 具有正常 XY 核型,H7、H9 具有正常的 XX 核型,H9 培养 6 个月后仍具正常的 XX 核型;Shamblott 等人分离的 hES 细胞传至 8—10 代(60—70 d),核型正常,检测其中 5 个样品,3 个为 XX 核型,2 个为 XY 核型,核型至少在 10 代内保持稳定。

(4) hES 的细胞冷冻、解冻

ES 细胞经适宜的冷冻、解冷不丧失其生长、增殖等特性。Thomson 等人^[9]建立的 5 个 hES 细胞系能成功地被冷冻和解冻,其中 H1、H7、H13、H14 冷冻后 5—6 个月仍能继续保持未分化增殖状态。

(5) hES 细胞表面抗原

ES 细胞为未分化多能性细胞,它表达早期胚胎细胞、EC 细胞的表面抗原。但鼠和人 ES 细胞表达的表面抗原具有种属差异性^[9],如小鼠 ICM 细胞、ES 细胞和 EC 细胞表达 SSEA-1,但不表达 SSEA-3 或 SSEA-4。Thomson 等人^[9]研究表明 hES 细胞表达标

志未分化态的非人灵长类 ES 和人 EC 细胞特征的细胞表面抗原,包括早期胚胎阶段特异性抗原(SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81)和碱性磷酸酶,hES 细胞一直呈 SSEA-4 强阳性,而 SSEA-3 为弱阳性。Shamblott 等人^[10]自人 PGCs 分离的 ES 细胞 SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81 均表现为阳性,识别 SSEA-3 抗原的抗体染色弱且不稳定;对于未分化态的 hES 细胞和恒河猴 ES 细胞表现 SSEA-1 阴性,而 Shamblott 等人^[10]自人 PGCs 分离的 hES 却表现 SSEA-1 阳性,Shamblott 等人认为可能 SSEA-1 是源于 PGCs 的多能干细胞分化的标志,另外 SSEA-1 激活可能反映相对扁平而疏松结合的 EC 细胞和恒河猴 ES 细胞克隆(呈 SSEA-1 阴性)与多层密集化的小鼠 ES 和 EG 细胞(呈 SSEA-1 阳性)二者间本身存在差异^[10];与人 EC 细胞相同的是,未分化态的 hES 细胞不表达 SSEA-1,而分化的 hES 细胞呈 SSEA-1 强阳性(Andrews, 1987);hES 细胞(20%—90%以上)呈 AKP 阳性。表明 hES 细胞表面抗原,呈 SSEA-3、SSEA-4、TRA-1-60、TRA-1-81、AKP 阳性。hES 细胞表面抗原与小鼠和其它哺乳动物 ES 细胞表面抗原有所不同,表明人胚胎发育早期基因表达调控、细胞分化和其它哺乳动物存在一定差异,这为鉴定和分离 hES 细胞及研究人类胚胎发育、基因表达调控、细胞分化等提供了一条有效的途径。

(6)hES 细胞的端粒酶活性

端粒酶是增加染色体末端端粒序列的一种核糖核蛋白,其参与维持端粒长度,端粒长度对其复制的寿命有很重要的作用。一般地,细胞的生理年龄可以通过测定端粒序列的长度来判定。端粒酶的表达与人细胞的永生高度相关,对一些人二倍体体细胞引入端粒酶活性,会延长其复制的寿命;人二倍体细胞缺乏端粒酶活性,随年龄增长,其端粒变短,在组织培养中经过有限的增殖期后,进入复制衰老状态。相反,在生殖系细胞和胚胎组织,端粒酶高水平表达,因此 hES 细胞端粒酶活性的高度表达表明其复制的寿命长于体细胞复制的寿命。Thomson 等人^[9]确定了 hES 细胞高度表达端粒酶活性,这也揭示用 ES 细胞和 PGCs 比体细胞核移植具有更现实的应用前景。

(7)hES 细胞的分化潜能

(i)hES 细胞体内分化潜能

将 ES 细胞给同源动物皮下注射则形成复杂的混合组织瘤。Thomson 等人将自囊胚分离的 5 个 ES 细胞系分别注射给严重结合性免疫缺陷的棕色小

鼠,每个小鼠都产生胚胎组织瘤,每个胚胎组织瘤包括胃上皮(内胚层)、软骨骨髓、平滑肌、横纹肌(中胚层)和多层鳞片状上皮细胞(外胚层)。

(ii)hES 细胞体外分化潜能

Thomson 等人分离 hES 细胞在体外,缺乏鼠胎儿成纤维细胞饲养层条件下,不管有无 LIF, hES 细胞都会分化;在具有成纤维细胞的培养液中,hES 细胞生长聚集堆叠于培养皿时会自发分化。H9 系分化 2 周后,在培养液中可检测到 α -胎蛋白(350.9 ± 14.22 IU/mL)和 hCG(46.7 ± 5.6 mIU/mL),表明有内胚层和滋养层分化。Shamblott 等人自 PGCs 分离的 ES 细胞在 hrLIF 存在下,一小部分(1%—20%)细胞克隆自发形成类胚体。

(iii)嵌合体试验

嵌合体试验是传统验证 ES 细胞全能性的重要实验,即 ES 细胞与正常胚胎嵌合,如能产生包括生殖系在内的各个组织器官且能产生功能性配子的嵌合体(种系嵌合体),即可证实的确分离到具发育全能性的 ES 细胞系。但由于伦理道德和实际原因不可能用 hES 制作嵌合体。

(iv)核移植

用 ES 细胞核作供体进行核移植可获得克隆后代,这是细胞全能性检验方法中最有说服力的一种方法。在人类,用 hES 细胞进行核移植克隆后代,是目前人们道德和伦理不可接受的,目前世界各国都反对克隆人。但未来,采取“病人体细胞核→核移入去核的成熟受体卵母细胞→早期胚胎→分离 hES 细胞→基因修饰→定向分化→组织移植给病人”会成为一个理想的研究开发途径,即从克隆胚胎建立稳定的人类胚胎干细胞以定向分化,进行临床克隆治疗是一种非常重要的实用途径。

就目前而言,尽管 Thomson 等人和 Shamblott 等人^[9,10]所分离的 2 种来源的 hES 细胞系间及 hES 细胞和鼠 ES 细胞间还存在一些差异^[12],但根据 Thomson 等人和 Shamblott 等人报道的人 ES 细胞系的特征,表明其确实是多能性的 hES 细胞。综上所述,Thomson 等人^[9,10]和 Shamblott 等人^[9,10]报道的 hES 细胞在形态结构、生长增殖特性、核型、冷冻解冻、表面抗原、端粒酶活性及分化潜能等方面,可以认为是多能性的 hES 细胞。

3 hES 细胞的应用前景与展望

hES 细胞对在体外研究人正常胚胎发生、非正常发育(通过目的基因修饰和染色体工程生产特定

细胞系)、发现合成药物和胚胎瘤检测及作为组织移植、器官置换和基因治疗等都具有重要的作用^[13],尤其在临床医学治疗上具有诱人的前景。hES 细胞具有能发育为构成人体的 210 种不同细胞类型的任何一种的潜力, hES 细胞的最终研究目的是应用 hES 细胞生产以供治疗慢性病和疑难病(如心脏病、糖尿病等)的替代细胞、组织和器官^[21]。国际上许多生物医学研究机构、制药公司、学者都竞相瞄准了这一重要的前沿研究领域。美国至少已有 2 家公司开始研究利用克隆技术培育人胚胎, 希望大批生产用于克隆治疗疾病的干细胞。美国政府医学道德学小组及许多知名科学家都纷纷建议政府允许科学家提取干细胞, 对干细胞进行研究。目前虽然多数国家都禁止人体胚胎克隆和从人体胚胎提取干细胞研究, 而由于 hES 细胞对临床医学有着极其诱人的开发价值, 事实上, 各国的研究者都在通过各种渠道加紧 hES 细胞的研究。目前科学家们设想应用 ES 进行临床组织移植的基本途径: 自胎儿性腺或早期胚胎分离 hES 细胞→体外扩增→基因修饰排除移植排斥→体外定向分化→移植给患者。如果克隆效率提高, 取成人细胞核, 将其移植给去核的成熟人和动物的卵母细胞经核移植得到胚胎, 再分离克隆 hES 细胞^[12-16]。目前, 美国 ACT 公司将皮肤等完全分化的人具有细胞固有性质的体细胞核移植到去除了所有遗传信息的牛卵母细胞中, 培育出了具全能性的 hES 细胞^[17-18]。如果能将 hES 细胞成功应用于临床, 许多疑难疾病(如帕金森氏、阿尔茨海默病、糖尿病等)都将根治, hES 细胞也可以为临床组织器官移植和细胞治疗提供无限的供体, 人类也许可能对“长生不老”的梦想有了盼头。最近, Brüstle 等人^[19]成功地向神经系统有缺陷的实验鼠体内移植了由胚胎干细胞培养而成的神经胶质细胞, 证明了这种人工培育的细胞能真正取代动物自身的细胞。Brüstle 等人指出, 胚胎干细胞移植技术和其它先进生物技术的联合应用在未来几年可能在移植医学领域引发革命性进步。

hES 细胞可提供给作为供移植替换受损组织的多种不同类型细胞的能力是无限的; 利用 hES 细胞可能创造一种“万能供者”细胞和创造与患者组织遗传构成完全相同的细胞^[20]这是很吸引人的。但因为 ES 细胞为高度未分化状态, 不能直接移植给人体, 必须进行体外分化, 产生适合移植用的特异性细胞前体^[12], 因此, 如何控制 hES 细胞定向分化是 ES 细胞应用于临床医学的关键。基因修饰和选择、提

纯特异性分化细胞也是 hES 细胞成功应用于临床的重要前提; 再则, 虽然 hES 细胞可能形成各种细胞类型和简单的组织, 但其是否具有形成复杂器官的能力还完全没有涉及; hES 也有可能像小鼠 ES 细胞一样形成胚胎组织瘤, 为了避免 hES 细胞向肿瘤发展, 人们必须设计自杀基因(当移植的 hES 细胞向肿瘤发展时, 自杀基因能杀死它)^[14]。

总之, hES 细胞对人类发育生物学基础研究和临床医学都具有相当重要的意义。hES 细胞可以以一种伦理上可接受的方式提供在细胞和分子水平上研究人体发育过程中极早期事件的方法; 因为仅靠 ES 细胞培养不会形成胚胎, 因此这种研究不会引起与胎儿实验相关联的伦理问题; hES 细胞研究可能使人深刻认识几十年来困扰着胚胎学家的一些基本问题, 如象胚胎细胞如何变成彼此不同细胞类型以及何种原因使之构成各种组织器官等^[20]。相信随着人们观念的改变, 逐步认识到 hES 细胞对临床医学及生物学理论研究的重要作用, 科学家们会攻克 hES 细胞定向特异性分化等难题, 那必将会在人类医学和生物学领域产生一场新的革命。

参 考 文 献

- [1] Evans M J, Kaufman M H. Establishment in culture of pluripotential cell from mouse embryos. *Nature*, 1981, **292**: 154—156.
- [2] Cibelli J B, Stice S L, Golueke P J et al. Transgenic bovine chimeric offspring produced from somatic cell-derived stem-like cells. *Nature Biotech*, 1998, **16**: 642—646.
- [3] 钱永胜, 窦忠英, 樊敬庄等. 牛和猪胚胎干细胞的分离与克隆. *四川大学学报(自然科学版)*, 1996(专辑): 142—147.
- [4] Pera M F, Cooper S. Isolation and characterization of a multipotent clone of human embryonal carcinoma cell. *Differentiation*, 1989, **42**: 10.
- [5] Bongso A, Fong C Y, NQ S C et al. The growth of inner cell mass from human blastocysts. *Theriogenology*, 1994, **41**: 167.
- [6] Thomson J A, Kalishman J, Golos T G et al. Isolation of a primate embryonic stem cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, **92**: 7 844—7 848.
- [7] Thomson J A, Kalishman J, Golos T G et al. Pluripotent cell lines derived from Common Marmoset (*Callithrix jacchus*) blastocysts. *Biol. Reprod.*, 1996, **55**(1): 254—259.
- [8] 徐令, 黄绍良. 人的类胚胎干细胞的分离和培养. *中山医科大学学报*, 1998, **19**(1): 77—78.
- [9] Thomson J A, Itskovitz-Eldor J, Shapiro S S et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998, **282**: 1 145—1 147.
- [10] Shamblo M J, Axelm J, Wang S P et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**: 13 726—13 731.
- [11] 常万存, 窦忠英, 马鸿飞等. 原始生殖细胞的人类胚胎干细胞克

- 隆.西北农业大学学报,1998,26(6):105—107.
- [12] Rossant J, Nagy A. In search of the tabula rasa of human cells. *Nature Biotech.*, 1999, 17:23—24.
- [13] Gearhart. New potential for human embryonic stem cells. *Science*, 1998, 282:1 061—1 062.
- [14] Solter D, Qearhart J. Putting stem cells to work. *Science*, 1999, 283: 1 468—1 470.
- [15] Smieh A. Cell therapy: in search of pluripotency. *Curr. Biol*, 1998, 8: R802—R804.
- [16] Vogel. Harnessing the power of stem cells. *Science*, 1999, 283: 1 432—1 434.
- [17] 孙国风译. 将人的体细胞移植到牛卵中培育出人 ES 细胞. *生物技术通报*, 1999, (2):41—42.
- [18] 王颖译. 人-牛核移植技术为创建人类胚胎干细胞提供了其他路径. *生物技术通报*, 1999, (1):57—58.
- [19] Brüstle O, Jones K N, Learish D et al. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science*, 1999, 285:754—756.
- [20] Pedersen R A 著, 张牛译. 用于治疗胚胎干细胞. *科学中文版*, 1999, (7):7—12.
- [21] Brower V. Human ES cells: Can you build a business around them? *Nature Biotech.*, 1999, 17:139—142.

PROGRESS IN HUMAN EMBRYONIC STEM CELLS

Hua Jinlian Dou Zhongying Li Song Qu Lei

(Laboratory of Reproductive Endocrinology and Embryo Biotechnology, Northwestern Agriculture University, Yangling, Shaanxi 712100)

Abstract: Human embryonic stem cells have general characteristics of other mammalian embryonic stem cells, but some differences. In this review, recent progresses of research on establishment of human embryonic stem cells and their applications and prospects are discussed.

Key words human, embryonic stem cells, primordial germ cells, totipotency, pluripotency

·资料·信息·

信息科学部与微软中国研究院签署合作协议

国家自然科学基金委员会信息科学部与微软中国研究院 1999 年 10 月 25 日在京签署了一项合作协议,双方将在未来 5 年内在基础研究领域开展广泛的合作。该协议的签署体现了微软中国研究院支持国内基础研究的承诺,标志着微软中国研究院与国内学术界的合作迈上了一个新台阶。国家自然科学基金委员会副主任周炳琨院士、信息科学部主任侯朝焕院士、微软中国研究院李开复博士等出席了签字仪式。

根据协议,国家自然科学基金委员会和微软中国研究院每年共同资助若干个国家自然科学基金面上项目和重点项目。微软中国研究院每年将提出所要资助研究领域的建议,经国家自然科学基金委员会确认后列入基金项目申请指南,并标以“微软中国研究院联合资助项目”。微软中国研究院将对确定的项目提供与国家自然科学基金相同的资助金额。

对于联合资助的重点研究项目,国家自然科学基金的资助金额为 100 万元左右人民币,微软中国研究院的资助金额为 10 万美元。微软中国研究院资助的经费,主要用于邀请研究人员到微软研究院作短期研究、访问、出国交流和参加国际会议等。联合资助款项将按国家自然科学基金委员会有关项目管理办法管理。国家自然科学基金委员会信息科学部也将与微软中国研究院共同举办大型国际学术会议,邀请国外著名学者到中国进行学术研讨和交流等。

目前国家自然科学基金委员会和微软中国研究院共同资助的面上项目研究领域有:“中文语言研究平台”、“新一代用户界面、多媒体和因特网”、“计算机图形学”和“视觉中的核心数学问题”等;重点项目研究领域是“自然、高效的多通道用户界面的基础研究”等。

(信息科学部 供稿)