

幹細胞的新醫學研究

飛碟探索季刊珍藏本 第13期 2001年11月 何顯榮/台灣飛碟學研究會理事長

「幹細胞」的基本認識

幹細胞(stem cell)是一種主細胞(master cell)，能夠轉變為其他細胞類型，如腦部、心臟、骨頭、肌肉與皮膚等。胚胎幹細胞存在胚胎裡，能夠轉變為幾乎所有的身體細胞類型。胚胎在受精五天後，便會發育成十個胚泡。胚泡外層細胞會繼續發育成為胎盤與其他支持子宮胎兒發育所需的器官。胚泡內細胞則會發育為身體幾乎所有的組織。這些都是幹細胞研究所需的幹細胞。

胚胎幹細胞的來源通常是由科學家用診所進行人工授精後須銷毀的胚胎取得幹細胞。人工授精時，會同時製造出數個胚胎，但並非所有的胚胎均會植入母親的子宮孕育生命，剩餘的胚胎通常會被診所銷毀。

幹細胞系指的是自單一人類細胞取得的幹細胞儲存庫。科學界對於到底有多少幹細胞系別，仍眾說紛紜。布希稱已創造出六十個幹細胞系(stem cell line)。但研究人員卻認為，還需約一百到二百個幹細胞系才得以提供足夠的基因資料進行研究。

由於幹細胞在正確的誘導下，能夠變為其他細胞類型，因此幹細胞可能的醫療用途是由醫生用來取代因疾病或傷害造成損壞的組織與器官。幹細胞的醫療運用包括治療糖尿病、阿茲海默症、中風、心臟病與漸凍人症等疾病。另外，研究人員可在幹細胞進行藥物測試，觀察藥物在人類組織可能發生療效與副作用，而不必在實驗室動物上進行實驗。此外幹細胞可以加以控制與集結做為基因疾病的治療用途。

幹細胞研究引發爭議的主因在於，是否該利用納稅人的錢資助有些人認為不道德的研究。幹細胞須從人類胚胎取得，而由於幹細胞是胚胎的主要成份，因此一旦取出幹細胞，胚胎也被破壞。天主教會主張「人類的神聖性」，帶頭反對進行人類胚胎幹細胞研究。

不過支持研究的人卻認為，生命是在胚胎發育後期才開始形成，這個立場通常與墮胎爭議並行，同時也是主流猶太教派的觀點。科學家主要的看法是認為只要胚胎原本是準備銷毀的，將其用作醫療用途而銷毀是可接受的方法。

由於美國眾議院日前通過禁止任何用途的人類複製研究。一些科學家希望複製人類胚胎，從中取得幹細胞以進行研究。英國已正式同意上述的治療用途複製。基本上病人可以複製自己的胚胎，利用此胚胎內的幹細胞替換體內的問題細胞，如此一來才不會產生排斥現象。

幹細胞可以修補受損器官

胚胎幹細胞體積非常微小，只有一根人髮寬度的十分之一，但研究人員卻認為胚胎幹細胞很

有可能實現醫師治癒病人的夢想，並帶領人類走向充滿醫學奇蹟的新世紀。人類胚胎幹細胞看似渺小，卻有潛力生長出兩百多種構成人體的不同組織，顯示胚胎幹細胞可破引導長成為全新健康的細胞，來更新、重建或修補發生病變的心臟、肝臟、腦部和其他器官恢復功能。諾貝爾獎得主美國國家衛生研究所前所長瓦默斯博士表示，幹細胞研究可能帶來醫學革命，並非不切實際的說法，但要學會如何引導這些神奇的細胞成為具療效的成熟細胞，可能還要花上十年時間。

曾於一九九八年首度分離出人類胚胎幹細胞的湯姆森博士則說，引導幹細胞轉化需要透過一種複雜且時效精準的方式，來增加或去除某一種蛋白質，整體而言，研究最困難的部分在於如何控制幹細胞不再繼續分化，因為一旦幹細胞開始分化，就可能朝許多方向發展。研究人員發現，有一群被稱為「成長因素」或「轉錄因素」的蛋白質會給予幹細胞指示，下令幹細胞朝某一方向生長發展。

湯姆森說，製造腦神經細胞「相當容易」。研究人員已成功自胚胎幹細胞中製造出腦神經元，並在老鼠實驗中證明，成熟的腦細胞可遷移至老鼠腦部各處並形成新的神經連結。研究人員更在實驗中發現，患有某種形式巴金森氏症的老鼠，可藉由轉化後的幹細胞製造出必要的化學成份而治癒。其他實驗也證明，心臟及肌肉細胞、甚至可分泌胰島素來治療糖尿病的胰臟細胞，都可能自胚胎幹細胞中製造出來。這種前景無限的研究很可能帶來一個再生醫學的全新時代，麻州懷海德生物醫學研究中心生物學家戴利就說，二十世紀是藥物治療的時代，二十一世紀將是細胞治療的時代。

科學家已從胚胎幹細胞製造出心臟和肌肉細胞，部份專家認為這種技術可用以治療心臟疾病。另外研究人員已能從胚胎幹細胞製造出心肌、軟骨、骨骼和皮膚等細胞。湯姆森說，理論上正確地培養胚胎幹細胞可以製造出來人體所有的器官，但這種技術目前還做不到。所以他和其他的專家希望能以打補釘的方法，就是以一小塊健康細胞來修補生病的部份，或是讓老年或生病的細胞有能力復元。他表示：「有很多的疾病都是因為少數幾個細胞壞死而引發，像是胰臟細胞的壞死導致糖尿病一樣。」部份研究也顯示從成熟組織上取得的成熟幹細胞也可能具有療效。成熟細胞的特定功能比胚胎幹細胞強，但部份研究結果顯示成熟細胞也可能被迫轉變成其他種類的細胞。譬如說血液幹細胞就會被轉換成肝臟、骨骼或神經細胞。理論上來說，以適當的方式培養幹細胞應可生成完整的器官，但湯姆森博士表示，現今世代的科學家恐怕還無法發展出這種技術。但專家相信，未來可用貼片的方式讓一小群健康的細胞協助修補器官受損部位，或刺激老舊細胞活動。

約翰霍普金斯大學專家吉爾哈特博士說，研究人員面臨如何誘導胚胎幹細胞形成自給自足的分化細胞群，如胰臟、神經和心臟細胞的重大挑戰。在幹細胞能被移植入人體之前，研究人員還必須先設法解決限制幹細胞成長，以防其形成腫瘤，以及降低移植細胞遭患者免疫系統排斥的風險或過早老化等問題。

反對胚胎幹細胞研究者主張，取自血液、臍帶和胎盤、骨髓、脂肪和其他組織的成體幹細胞

就可能具有同樣效果，例如血液幹細胞就可能轉化為肝臟或骨骼細胞或神經元，因此不必用胚胎幹細胞進行實驗。但美國國家衛生研究所的研究報告指出，這兩種不同的研究都值得期待，但胚胎幹細胞在某些研究層面的表現的確比較優越。

諾貝爾醫學獎的美國國家衛生研究院前院長華姆斯說：「人體內部引導幹細胞成為特定細胞的訊號是非常複雜的。我們都在試圖瞭解這些訊號，以及是什麼使幹細胞變成心臟或胰臟細胞。如果生物的形成像是烘焙糕餅麵包，胚胎幹細胞就像是麵粉。加入某些材料，麵粉就變成蛋糕，加入其他原料就變成麵包或是餅乾。所有的變化要看加入什麼材料和如何處理麵糰。研究人員還在研究幹細胞長成特定細胞的「食譜」。

華姆斯、湯姆森等人都相信成熟幹細胞不如胚胎幹細胞有彈性，也比較難成長和培養，這是發展治療細胞的瓶頸。

胚胎幹細胞複製鼠嚴重畸形

二〇〇一年七月六日美麻省理工學院懷德海生物醫學研究中心發表於「科學」期刊的一份報告首次顯示，胚胎幹細胞的基因表現出人意外的不穩定，以胚胎幹細胞複製出來的老鼠嚴重畸形，加深了許多科學家的疑慮。

撰寫上述報告的另一名科學家韓佛里說，以胚胎幹細胞複製而成的老鼠，許多看似正常，包括擁有正常的基因，但證據顯示，複製鼠的胚胎在發育期間，基因表現並不正常。換句話說，複製鼠從胚胎到誕生，很可能一切都是正常的，但不表示牠們完全正常，也許這些表現不正常的基因要等長大後才會對他們造成影響。

他說，雖無證據顯示，以胚胎幹細胞複製而成的老鼠有基因突變的現象，但基因製造蛋白質的過程有瑕疵且不穩定。事實上，研究人員發現，即便複製鼠胚胎幹細胞的生物藍圖和本尊完全一致，但被解讀與詮釋的方式卻不同，因而分化出畸形的組織與器官，顯示胚胎幹細胞的基因表現非常不穩定。目前仍不了解這些不正常反應是出於複製的過程抑或「遺傳」自本尊的幹細胞。簡尼許說，以胚胎幹細胞複製人類時，若基因表現不正常，日後可能影響其人格、智商及其他的人類特質。

在懷德海上述實驗計畫裡，研究人員複製老鼠用的是胚胎幹細胞而非科學家常用的皮膚細胞，因為胚胎幹細胞的複製成效是其他細胞的十倍。研究人員先抽出胚胎幹細胞的去氧核糖核酸（DNA），將DNA注入已摘除DNA的老鼠卵子內，再將複製的胚胎植入母老鼠體內。

研究人員觀察攸關胚胎發育的基因表現，結果發現即使複製胚胎的幹細胞和本尊幾乎一模一樣，但基因表現卻不同。事實上連在實驗室的培養皿內，幹細胞的基因表現都很不穩定。這個不穩定現象不免讓人懷疑，使用幹細胞治療疾病可能不像科學家所想的那麼可行。加深了許多科學家的疑慮，認為複製「桃莉」羊的生物技術不應用於複製人類。

成年幹細胞 可重建神經功能

二〇〇一年八月十六日在「自然」期刊上澳洲科學家刊登一份研究成果，由巴特利特領導的墨爾本華特及伊莉莎·霍爾醫學研究所的研究小組宣稱他們在幹細胞研究上已獲致國際性突破：一項利用一種新萃取技術自老鼠腦部取得成年幹細胞的實驗證明，成年幹細胞也可以發展成為其他形態的細胞，例如可以生長成為肌肉細胞。可能有助於治療腦部、神經與脊椎傷害的方法，以及改善巴金森氏症與阿茲海默症的病情，未來這些疾病皆可完全康復。從老鼠腦部分離出來的成年幹細胞，比複製的胚胎幹細胞更具潛力；成年幹細胞不僅能生長為各種新的細胞，被身體免疫系統排斥的可能性也比較低。

醫學界之所以重視胚胎幹細胞研究，在於胚胎幹細胞的可塑性強，能夠生長成為其他細胞形態，但科學家卻不清楚腦的成年幹細胞也具有這種生長成為其他細胞形態的潛力。研究小組負責人巴特利特說，他們的研究顯示，成年幹細胞也可以生長變成其他細胞形態；研究人員現在可以開始尋找方法，以刺激這些成年幹細胞生長成為其他形態細胞，俾取代受損或喪失的成人腦神經細胞。

根據發表的研究報告，研究人員分解出大量有能力再生成新組織、神經和肌肉的神經幹細胞。這項發現可能中止人類胚胎幹細胞研究的道德爭議。這個研究小組說，這項研究證明成人幹細胞具多種功能用途。巴特利特說：「我們在過去九年到十年的時間當中，終於得知這種細胞的形貌且已找到這種細胞。如今我們可以檢視各種刺激它長成新的神經細胞之道，讓它取代人類腦部受損或喪失的神經細胞。」過去一直有人爭論來自成人腦部、血液或其他部位組織的幹細胞是否具備像胚胎幹細胞那樣的潛力，能夠長成許多不同的組織，就此而言，本研究攸關重大。本研究顯示成人幹細胞有能力長成超乎我們原先想像的許多不同類型細胞。這絕對是一項創舉。」

美國約翰霍普金斯大學神經學及小兒醫學部主任莫澤對這項突破表示歡迎，但他懷疑此研究是否能平息有關使用胚胎幹細胞的爭議。莫澤是國際知名的嬰兒基因異常專家。他說，成人幹細胞不如胚胎幹細胞那麼好用。莫澤說：「我們從經驗得知，在邏輯上也說得通的是成人幹細胞具有轉化成其他組織的能力，但其潛力不如胚胎幹細胞那麼雄厚。」澳洲研究人員說，他們是全球首批萃取出足夠的老鼠神經幹細胞做多用途實驗的科學家。研究小組中一名博士班學生里茨研發出一種新的幹細胞萃取法，可萃取出純度百分之八十的神經幹細胞，在此之前純度僅達百分之五，足以讓研究人員可發展性進行老鼠神經幹細胞的實驗。研究人員將這些細胞在試管中與肌肉細胞混合，發現大部分細胞在三到四天內都變成肌肉細胞。研究人員現在可以直接以大量分子來隔離出幹細胞，尋找刺激幹細胞發展為其他新神經細胞的媒介，希望最後能夠研發出一種藥物，用來刺激成年幹細胞重新發展為其他形態；如此，病患即無須動手術移植複製的胚胎幹細胞。巴特利特表示，如果成人幹細胞可用來重建因巴金森氏症或阿茲海默症而喪失的神經功能，它也將克服人體免疫系統排斥複製再生的胚胎幹細胞問題。

人類胚胎幹細胞造血成功

二〇〇一年九月四日出刊的「美國國家科學院公報」美國威斯康辛大學的生物學家宣佈，成功的將人類胚胎幹細胞轉化為造血細胞，這項成果將為在實驗室環境中利用胚胎幹細胞製造人體組織和器官的一組「全新」療法奠定基礎。經由胚胎幹細胞發展出人類血球則屬創舉。

將人類胚胎幹細胞造成的新器官移植到病患身上的主要障礙在於人體，具有免疫排斥的作用，亦即人體對外來組織的攻擊。由於觀察顯示骨髓移植病患可接受來自同一捐贈者的其他組織，因此血球的建立可能是克服此一問題的關鍵。

研究人員經過觀察後發現，如果病患接受骨髓移植，他們對骨髓捐贈者其他身體組織的排斥程度可能降低；研究人員根據這個觀察結果研判，製造血液細胞或許是克服前述障礙的關鍵。以胚胎幹細胞製造血液細胞的另一項好處是提供無病毒污染之虞的充沛血液製品，以補目前僅仰賴捐血者不定期捐輸的血庫之不足。

由湯姆森所領導的威斯康辛大學研究團隊利用人類胚胎幹細胞系所製造出稱為「造血前身細胞」的初生人類血球，植入病患體內，一旦人體建立耐受性，再植入實驗室利用相同幹細胞系所製造的新組織，如心肌或胰島組織等。但他們也強調，這項計劃的全部落實還需要多年時間，但是成本偏高是以這種方法製造細胞的主要缺點。

研究人員指出，他們利用含有老鼠身體組織的培養基培育胚胎幹細胞，以促進血液細胞的形成，由此產生的細胞「似乎和以人體骨髓細胞製造的細胞相同」。這些初期細胞能否發展事關重大，因為胚胎幹細胞具有自體再造能力。在此之前，科學家必須仰賴骨髓和臍帶血。骨髓中的造血幹細胞可源源不斷地製造紅血球和白血球，它們跟胚胎幹細胞一樣可自我再生，但除製造血液系統細胞外並無其他能力。

這項研究計畫的領導人湯姆森曾於一九九八年首度在培養基中成功培育出人類胚胎幹細胞。這些幹細胞來自不孕症診所製造的過剩人類胚胎。對胚胎幹細胞的研究可望解答人體如何自卵子誕生的問題，因為胚胎幹細胞能夠轉衍為構成人體的許多不同細胞類型，迄今所知人體約有兩百六十種各類細胞的基本組成要件。

生物學家透過辨識幹細胞為引導其發展而彼此交換的化學訊號，希望能瞭解幹細胞的語言。一旦解決免疫排斥和其他問題，這項知識將有助於人體外部培育而成的組織和器官移植到人體內部。威斯康辛團隊指出，他們已從湯姆森的人類胚胎幹細胞培育出細胞菌落，分別承擔製造紅血球、白血球和血小板等三種主要血球的任務。血液學家摩爾指出，威斯康辛團隊已成功跨出第一步，現在要做的是必須設法證明其造血細胞能夠穩定地移植到骨髓，並以尋常方式製造紅血球和白血球。

研究人員曾以源自老鼠胚胎細胞的造血細胞進行這項嘗試，主要是因為，老鼠和人類的細胞

比較類似。對利用老鼠細胞從事相同實驗的生物學家而言，這一步迄今仍難以逾越，且原因不明。老鼠胚胎幹細胞轉化的造血細胞迄今仍無法正常移植，它們跟試管環境製造的造血細胞一樣缺乏某些必備能力或訊號。威斯康辛團隊成員之一的考夫曼表示，他正設法解決此一問題，並證明這些細胞確實內含造血幹細胞。

