

人體幹細胞 (Human stem cells)

孫嶠望

國立陽明大學生命科學系助理教授

jsun@ym.edu.tw

生命科學近期的發展成果

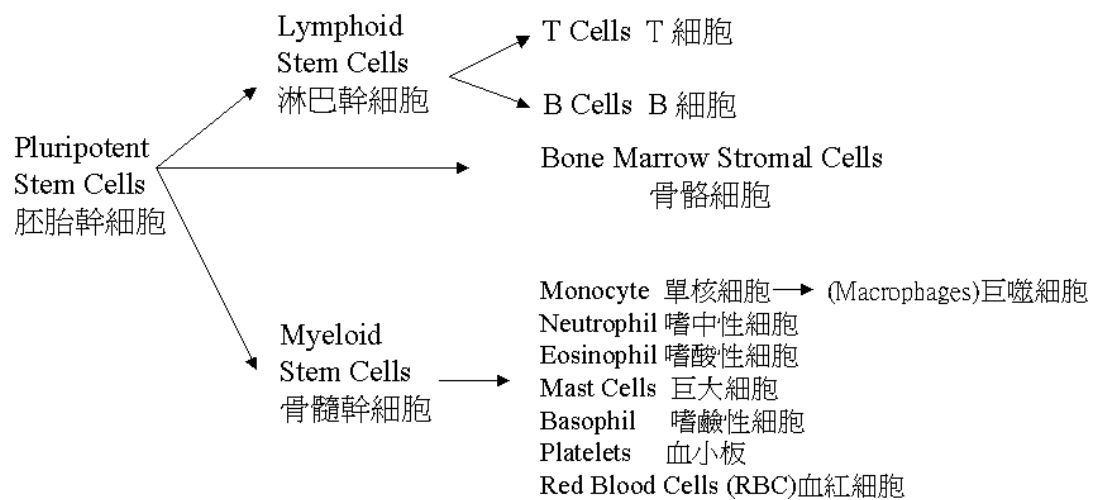
雖然現代科技爆炸性的發展，使得人類旅遊外太空已不再是夢想，但另一方面卻對於人類本身的瞭解程度還是停留在一個落後階段。打開生物教科書介紹一個新生命的啟始，源於一個精子和一個卵細胞結合所形成個受精卵 (fertilized egg)，在經過多次的分化而成為一個胚胎 (embryo)，胚胎在母體內充分的成長及發育，最後一個健康胎兒 (fetus) 的誕生。生命的奧秘，直到今年才有了革命性的突破也就是對人類基因圖譜的破解及可能達到三到四萬個基因的辨認。這些進展雖然有助於未來對新生兒遺傳疾病的預防甚至於療治，然而令人失望的是沒有人能夠真正瞭解或解釋 DNA 序列中 ATCG 排列組合所隱藏個基因和生命的相關性。

1997 年”桃莉羊”複製成功的報導，其影響之深遠不僅徹底改變了人們傳統精卵結合生殖的觀念，並引發了一連串的瘋狂複製行動，從小到老鼠的複製，大到牛隻甚至於人類的複製都在進行，而媒體誇大的報導，雖然也教育廣泛民眾對於生命有了更深一層的瞭解，並希望能夠探究竟，但同時也使得許多宗教信仰受到衝擊，上帝創造萬物的信念受到質疑，而對於追求青春永駐及長生不老的幻想，人們也再一次的燃起了一線希望。由於複製人的後果將動搖人的存在，價值及道德標準，所以遭到各國政府的禁止。

美國小布希總統今年宣佈有條件的支持人類幹細胞 (human stem cells) 研究，這項決定將影響未來十年生物科技發展的方向，尤其在媒體大肆的宣傳下，多數民眾對於神奇的幹細胞都有相當程度的興趣，例如什麼是人類幹細胞？幹細胞到底長什麼樣子？來自於何處？它其所具有的功能是什麼？現在就讓我們來一探究竟。

幹細胞的簡介

幹細胞是人體內能產生所有組織的母細胞，有兩個美國研究小組，約翰霍浦金斯大學教授吉爾哈特(John D. Gearhart)及威斯康辛大學的湯姆森教授(James Thomson)，在去年底分別宣布首次成功的分離並培育人類胚胎幹細胞，人體幹細胞的研究由此濫觴。首先讓我們先談談學術上所謂的”具多樣化潛能幹細胞”(Pluripotent Stem Cells)，或多塑性幹細胞(Multipotent Stem Cells)，或是簡單稱之為”幹細胞”(Stem Cells)，其實都是指一群未分化的細胞。由於來源的不同而稱之為不同的組織特異性幹細胞，例如胚胎幹細胞(Embryonic Stem Cells)，淋巴幹細胞(Lymphoid stem cells)或是骨髓幹細胞(Myeloid stem cells)。其中胚胎幹細胞為最早期的幹細胞，所以其分化及可塑性潛能也最高，故也稱為”具多樣化潛能幹細胞”，而其他的組織特異性幹細胞則統稱為”多塑性幹細胞”。幹細胞最重要的特點除大量複製幹細胞本身外，部份幹細胞也可同時進一步分化成為其他組織特殊功能細胞。以實驗室內培養並分化胚胎幹細胞為例，胚胎幹細胞可以分化成為骨骼細胞(Bone Marrow Stromal Cells)、淋巴幹細胞和骨髓幹細胞；而淋巴幹細胞可以再進一步分化成為T細胞(T-cells)與B細胞(B-cells)；而骨髓幹細胞則可以分化成為血紅細胞(RBC)、血小板(Platelets)、嗜中性細胞(Neutrophil)、嗜酸性細胞(Eosinophil)、嗜鹼性細胞(Basophil)、巨大細胞(Mast Cells)及巨噬細胞(Macrophages)等。



然而這些已分化的組織細胞，如同汽車行駛於單行道一般，以目前的認知是不可能再恢復為幹細胞。但是如果準備一盤人類胚胎細胞，以細胞的外形來區分如“胚胎幹細胞”，並請教專家從中辨認，其結果多半是難以分辨。事實上即使在顯微鏡下，人體的幹細胞和一般的組織細胞在外觀上是無法分辨的。既然在外觀上無特異性，專家們又如何從一般的組織細胞中分離幹細胞？一般的組織細胞，往往在生長分裂數代後逐漸停止並死亡，但是胚胎幹細胞來自未分化的胚胎細胞，可以不斷地進行生長複製和分裂，並且發育成為各種組織幹細胞或組織特殊功能細胞。當一群細胞逐漸死亡卻有少數一或二個細胞蓬勃生長，大概不要專家的鑑定也可以猜到不是癌細胞就是幹細胞。如此專家們就可利用幹細胞不斷分裂和生長的特性，在實驗室內培養並分離出人體的幹細胞。由於人體一般的組織細胞都有一定的壽命，所以往往經過數代生長分裂後既逐漸停止並死亡，使得生老病死成為一個不變的自然法則，因此幹細胞的獨特的長生不老特性對於未來基礎科學的研究以及臨床治療都有著令人樂觀的潛力。

幹細胞的發展及應用

回顧幹細胞的研究過程，啟始於小鼠胚胎幹細胞 (murine embryonic stem cells) 在八〇年代突破性的發現，以及後來在生命科學領域的應用，因而激起科學們對

人類幹細胞 (human stem cells) 積極研究，小鼠胚胎幹細胞來源於 3.5 天 (dpc days post coitus) 胚胎囊 (blastocyst) 的內膜細胞 (inn cell mass)，在胚胎發育時間為 16 個細胞(morula)分裂產生 32 個細胞(blastocyst & trophoctoderm formed)的階段，所以小鼠胚胎幹細胞就是 3.5 天胚胎中二十到三十個細胞中的少數幾個細胞。專家們可以在實驗室內培養這些具有極高分化潛能幹細胞，並在適量的荷爾蒙 (hormones)、生長激素(growth factors & cytokines) 及化學元素的條件下，促使其進行細胞體外的分化 (in vitro differentiation)，結果成功的培育成為組織特殊功能的細胞，例如骨髓細胞，血紅細胞，神經細胞，肌肉細胞等都已在文獻上發表了。一九九九年科學雜誌宣佈，幹細胞的研究發展為最具意義的領域，因為「在短短一年內，幹細胞已顯示出它能治療許多人類的病疾」。

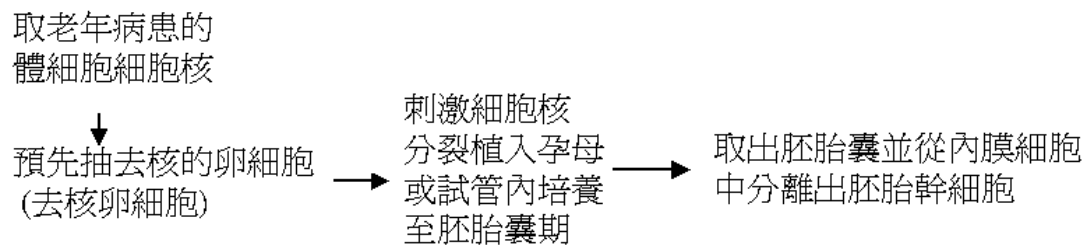
這些重要的實驗成果已經應用於臨床治療，例如去年美國醫學界，嘗試在實驗室內大量培養幹細胞後，再移植給帕金森症病患。目前了解患有帕金森症，亨丁頓症和小腦萎縮症的患者，都有小腦海馬體的神經細胞萎縮退化現象，之前曾有科學家宣稱培養並移植豬的腦神經細胞而改善帕金森症狀；之後有美國國家衛生研究院 (NIH) 所支持的第三期人體治療計劃，它利用人體幹細胞來取代退化的神經細胞，有助於帕金森病症的改善，可惜該項計劃因未達預期效果而中止。但這也促使科學家針對帕金森症研究不同的治療策略，例如美國康乃爾大學的 Dr. Steven Goldman，自人體小腦成功的分離出幹細胞，並且在實驗室內培養，促使幹細胞分化成為腦神經元細胞，這項成果預期將可改善以前利用幹細胞移植的策略以人工分化的腦神經元細胞，除可代替病患萎縮退化的神經細胞外，也使得研究人員得知特定的藥物，有利於腦神經元細胞的分化，可望應用於新藥的發展。如果上述的計劃能達預期效果，則可望利用患者本身的幹細胞，進行人工培養分化再移植回患者，以減少體內排斥的問題。雖然目前的種種努力，距離治癒帕金森病症的理想，還是很遙遠，但是已讓帕金森症病患對未來多了一絲希望。

此外在幹細胞研究發展的新領域方面，由於幹細胞的可塑性高，並可分化為體內各種的組織特異性細胞，將來自製器官的可能性大幅提高。科學家相信，如果他們能夠辨識，促使幹細胞分化成為組織特殊功能細胞的複雜化學信號，理論上他們便能在實驗室中培養任何需要的人體細胞，將來可製造所有用來移植的細胞，甚至整個器官。目前已有專業人員研究製造人體骨骼細胞、皮膚、血管、眼角膜及肝臟，其中製造骨骼細胞已有成功的報導，相信在不久的未來徹底改變醫療的觀念及方式，除了將使無數急需組織或器官移植的病患受惠外，對於重大疾病或傷害的治療，吃藥、打針及開刀將不再是唯一選擇，量身定製病患所需的組織或器官可能不再是夢想。

小鼠胚胎幹細胞的研究在遺傳學上也扮演很重要的角色，科學家在實驗室內培養小鼠胚胎幹細胞並促使其分化(in vitro differentiation)，在分化的過程中，研究幹細胞內基因的表現及變化，藉以了解某些特定基因與胚胎發育的變化及關係，這些研究成果，將有助於早期發現嬰兒發育缺陷與突變，及診斷某些特定遺傳性疾病的存在。同時研究員們利用同源基因剔除 (DNA homologous recombination) 的方法，破壞小鼠胚胎幹細胞內某一個特定基因後，再以該幹細胞製造基因剔除小鼠，藉以瞭解破壞某一特定基因後對小鼠發育、生理、生殖的影響，拼湊這些研究小鼠基因成果，使得科學家們逐漸的了解人類三到四萬個基因的黑盒子，這些珍貴的知識將可望讓我們更進一步了解生命之謎。

最後在生命科學領域，小鼠胚胎幹細胞成功的應用在小鼠複製的實驗，加速了人類胚胎複製的研究。胚胎幹細胞為最早期的幹細胞，所以其分化及可塑性潛能也最高；但是從年輕人體內所分離的幹細胞，其分化及可塑性潛能遠不及胚胎幹細胞；而源自於老年人的幹細胞，不但稀少，且其分化及可塑性潛能也最低。因此如果要獲得老年病患的胚胎幹細胞從事治療，當胚胎幹細胞的來源發生問題時也可以人工製造胚胎幹細胞。例如，利用體細胞核移轉的技術複製一個老年人的

胚胎，將細胞核從老年人的體細胞內取出，再小心地植入預先抽去核的卵細胞(去核卵細胞)，刺激細胞核開始分裂，並植入孕母的輸卵管中，在子宮內發育成為一個胚胎囊後，最後取出胚胎囊並從內膜細胞中分離出胚胎幹細胞。



嬰兒臍帶血中含有豐富的胚胎幹細胞，在美國已經有利用當年所保存嬰兒臍帶血，挽救患白血病病童自己的生命的案例，為應未來可能的需要，嬰兒臍帶血的保存逐漸受到重視，未來新生嬰兒臍帶血的保存可能會是出生時的例程序。

人體幹細胞研究所面臨的問題

人體幹細胞的研究及臨床治療應用將有重大突破，人類生活品質也將大幅提昇而且人類的壽命將不再受到百年的限制。但由於研究的材料牽涉到人類胚胎，而受到法律和宗教人士極力反對，反對胚胎幹細胞研究的人士認為，這些涉及到使用及損毀人類胚胎的研究，不僅是不合乎今天的社會道德標準，而且應該被視為非法的行為。雖然人體胚胎幹細胞的研究和複製人並不相同，但是都受嚴重抗爭，而且很難在短短時間內定論。以一個研究人員的立場而言，並無扮演上帝的角色意圖，同時也尊重生命的價值與意義，對於生命的認定多以具胚胎的外觀，有心跳及血液循環等基本生理和生化功能，對於發育初期的胚胎囊則可考慮為不具生命的物體。

結論

隨著現代科技一日千里，人類幹細胞研究正在蓬勃發展，生命科學領域正在慢慢啟開，人類開始逐漸的了解自己。雖然人類幹細胞的研究，距離臨床應用還有一段空白，有待所有人努力以赴，不過，我們相信在未來的十年內，幹細胞研究

的進展將深深地改變傳統醫療觀念及人類生活品質。