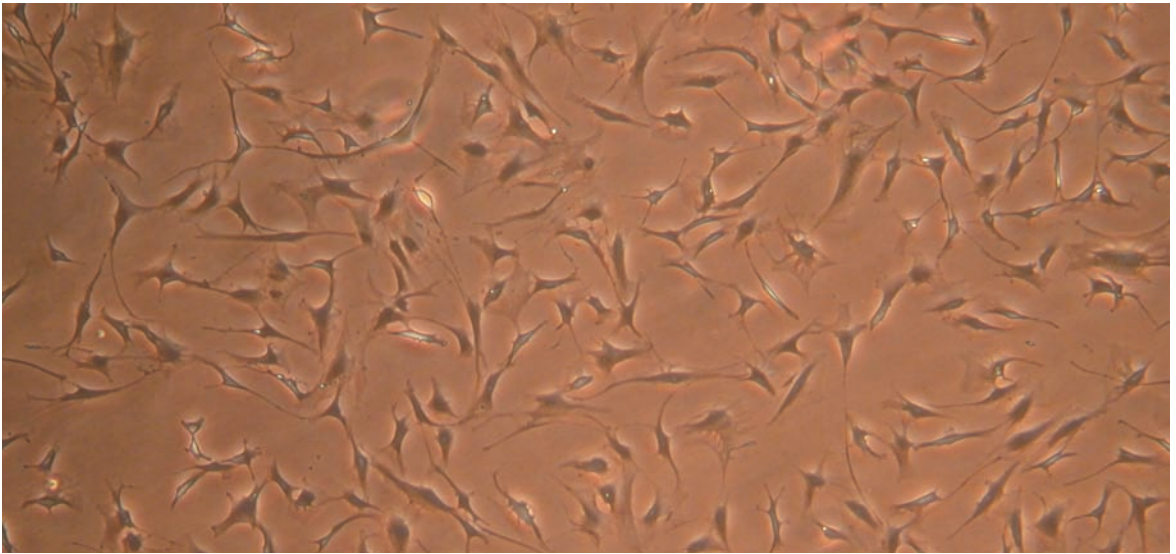


間葉系幹細胞

源自人類
骨髓的間
葉系幹細
胞



間葉系幹細胞存在於人體骨髓中，
能夠分化成源自胚胎時期中胚層의各種組織細胞，
科學家更進一步發現，間葉系幹細胞也存在於其他成體組織中，
因此認為極具治療各種疾病的潛力。

■ 李光申

間葉系幹細胞（mesenchymal stem cells）是近年來熱門的研究課題之一，主要原因在於它的體外增殖及多重分化能力，使得許多原本臨床上無法輕易解決的疑難雜症，可能可以藉由組織工程及細胞治療的方式得到良好的療效。

自從1961年加拿大多倫多大學的科學家James Till及Ernest McCullough發表人類骨髓中有造血幹細胞以來，骨髓便被廣泛研究，但當時的研究重點主要是利用骨髓移植治療各種血液疾病。直到1970年代美國國家衛生研究院（NIH）的科學家Alex Freidenstein發現，若把大鼠的骨髓移植到另一隻同品系大鼠的腎臟內，所移植的骨髓會有骨骼及軟骨組織形成，證實了一個科學家長久以來的想法，那就是骨髓當中除了造血細胞以外，也存有一些中胚層結締組織的前驅細胞，這在當時可算是一個石破天驚的發現。

到了1980年代，英國牛津大學歐文（Maureen Owen）教授更進一步發現在進行骨髓的體外培養時，由於造血幹細胞是懸浮型細胞，並不會貼附在培養皿的底部，



繪圖：張雅鈴

美國的 Arnold Caplan 教授首度把骨髓中的一群非造血系統的幹細胞稱為間葉系幹細胞

但骨髓中還有另一群會貼附在培養皿底部的貼附型細胞。她針對這些貼附型的細胞作深入的研究，發現如果繼續培養，它們會形成一個一個的細胞群落，而這些細胞群落竟然就是成骨細胞！她的發現進一步證實了骨髓中不但含有造血幹細胞，也可能含有其他種類的幹細胞。

到了 1990 年代，美國凱斯西儲大學的 Arnold Caplan 教授首度把骨髓中的這群非造血系統的幹細胞稱為間葉系幹細胞。其實間葉系幹細胞並不是個新名詞，早在 19 世紀的文獻中便有科學家使用了，但對間葉系幹細胞一直沒有清楚具體的描述，因此他的貢獻便是給骨髓中這一群特殊的幹細胞一個清楚的定義。

1999 年 4 月 2 日，這項研究正式揭露在美國的權威期刊《科學》中。這篇文獻指出人類骨髓中有一群特殊的幹細胞，雖然數目不多，但是這些間葉系幹細胞的生長和分化能力卻極為優異，能夠在體外大量增殖。從此主流科學界相信，間葉系幹細胞主要存在於人體骨髓中，能夠分化成源自胚胎時期中胚層的各种組織細胞，包括成骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、肌肉細胞等。

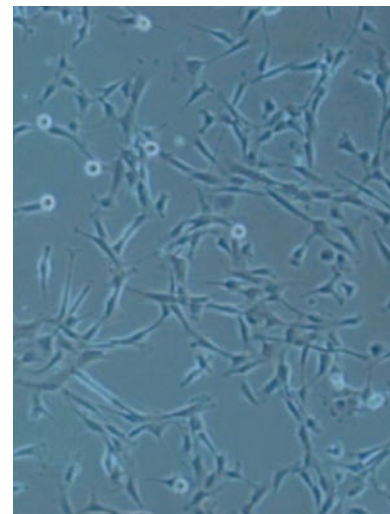
雖然從發生學的角度來說，這些間葉系幹細胞究竟源自胚胎早期囊胚期中內細胞團何處的細胞尚屬未知，但一般相信間葉系幹細胞的確存在於所有成體骨髓中，且數量隨成體年齡增加而減少。目前許多研究顯示這些幹細胞確實負責人體許多器官及組織的修復與再生，隨著年紀的增長，生物體逐漸有老化現象，其中的一個原因就是幹細胞數目的減少。

舉兩個例子，年輕人若發生骨折，一般較容易癒合，而老年人的骨折常發生不易癒合的現象，其中的一個原因就是老年人的間葉系幹細胞數目較少，導致骨骼組織自我修復的能力下降。另一個例子是老年人較易得骨質疏鬆症，其中一個原因也可能和間葉系幹細胞的數目及能力下降有關。

一般而言，幹細胞都具有自我更新的能力，間葉系幹細胞也不例外。對絕大多數的細胞來說，每次細胞分裂會得到兩個相同的子代細胞，因此細胞分裂會讓細胞的數目增加。然而幹細胞具有一種非常特殊的機轉，叫做不對稱分裂，即幹細胞分裂時並不是產生兩個相同的子代，而是產生一個幹細胞和一個前驅細胞，又稱暫時性增殖細胞，如此間葉系幹細胞在成體內的數目才能維持恆定。而不對稱分裂中產生的暫時性增殖細胞，會負責分化成修復各式各樣的組織及器官時所需的細胞。

許多科學家發現，除了骨髓之外，間葉系幹細胞尚可取自許多其他的組織，包括髓質骨、關節中的清液組織，以及美容手術中抽取的脂肪。最近，有些科學家更進一步指出，間葉系幹細胞極可能存在於人類所有組織當中，而它們的存在與維持各組織及器官的恆定有關。在許多器官組織中，細胞的老化及凋亡必須進行補充，而這些間葉系幹細胞極可能在維持器官組織的恆定及細胞的更新與補充上扮演極重要的角色。

除了上述這些成體中的來源之外，間葉系幹細胞尚可自臍帶血中取得。筆者實



源自人類臍帶血的間葉系幹細胞

一般相信間葉系幹細胞的確存在於所有成體骨髓中，且數量隨成體年齡增加而減少。目前許多研究顯示這些幹細胞確實負責人體許多器官及組織的修復與再生，隨著年紀的增長，生物體逐漸有老化現象，其中的一個原因就是幹細胞數目的減少。



實驗室人員為了研究細胞硬骨分化的基因表現，進行反轉錄聚合鏈鎖反應（RT-PCR）的前置作業。



實驗室人員把軟骨分化後的細胞 cDNA 樣本置入電泳槽內的 DNA 膠體（gel）

驗室的研究結果顯示，源自臍帶血中的間葉系幹細胞增殖及分化能力均佳，除中胚層組織細胞外，也可分化成源自外胚層的神經細胞，這些神經細胞在體外確實具有各式各樣成熟神經細胞的功能表現。

此外，間葉系幹細胞也可分化成源自於內胚層的肝臟細胞，這些分化的肝臟細胞具有各式各樣正常肝臟細胞所應有的功能，包括製造白蛋白、儲存肝醣、代謝含氮廢物、解毒等。不難想見，這項發現可能會為各種肝臟疾病的治療帶來新的曙光。台灣仍是病毒性肝炎高盛行的區域，而病毒性肝炎經常造成肝硬化及肝癌的發生，或許日後可以使用間葉系幹細胞來治療肝臟疾患，目前筆者的實驗室也正在朝這方向積極研究。

臍帶血中含有造血幹細胞是科學家公認的事實，1989年起臍帶血便被法國醫師用來移植以治療血液疾

病，至今世界上已有數千例臍帶血移植成功並治療各種血液疾患的案例。筆者的研究更進一步顯示，臍帶血中不但有造血幹細胞，也有間葉系幹細胞，因此臍帶血不應當作醫療廢棄物丟棄。不管是私人儲存或捐贈至公益臍帶血庫，這些臍帶血確實具有相當大的應用潛力，或許將來可用於許多疾病的醫療上。

近年來隨著分子生物學及細胞生物學的快速進展，間葉系幹細胞的研究也隨之快速進步。自從90年代末期間葉系幹細胞自人體骨髓分離的方法確定後，許多的動物實驗及前臨床研究已使間葉系幹細胞的應用邁向臨床治療。以下簡述世界各國發表的臨床人體試驗結果。

2005年韓國的醫師及科學家曾針對急性中風的患者，以自體骨髓純化間葉系幹細胞，再經由靜脈注射輸入病患體內。這項臨床試驗雖然實驗組病患只有5人，但以靜脈注射經體外培養的自體間葉系幹細胞的安全性得到證實，這也是臨床一期試驗（phase I clinical trial）最重要的地方。

在異體間葉系幹細胞移植方面，2004年韓國醫師為一位37歲因為車禍導致第十胸椎骨折合併脊髓損傷，導致下肢癱瘓的女性，進行世界第1例的配對異體臍帶血間葉系幹細胞移植。手術後病患確實在癱瘓19年之後能夠站起來走了幾步，這項初步的研究結果也受到世界媒體的重視及廣泛報導。然而，這位病患在幹細胞移植術後幾個月並無法再行走，且伴隨有無法忍受的疼痛。這個教訓告訴我們任何的臨床研究都不可冒進，必須有充足的前臨床科學實驗，證明創新治療方法的有效性與安全性。

異體間葉系幹細胞移植也有成功的案例，同樣發生在韓國。韓國醫師使用異體配對間葉系幹細胞移植，成功地治療了4例患有烏腳病需要截肢的病患。烏腳病的發生和砷中毒及抽煙有關，這些病患的肢體小動脈出現阻塞，最後導致肢體缺血發黑，這就是烏腳病名稱的由來。韓國的成功經驗，值得做為烏腳病治療的重要參考。

在許多器官移植的案例中，最常發生的一種併發症是移植組織對接受者的排斥（Graft Versus Host Disease, GVHD）。GVHD的發生是因為移植組織中的免疫細胞，主要是T淋巴球攻擊接受者的組織，對於一些嚴重的GVHD，臨床上的治療相當困難。

近年來間葉系幹細胞的基礎研究，發現間葉系幹細胞不但能分化成各式各樣的組織細胞，它們還具有免疫調節的功能，能夠有效調控抑制T淋巴球。2004年瑞典卡洛林斯卡大學的醫師，首度使用患者母親的異體間葉系幹細胞移植來治療GVHD，成功地治療了一位男孩因為白血病接受異體骨髓移植而產生的急性GVHD。

2006年同一個研究團隊，更進一步報告了使用異體間葉系幹細胞移植治療急性嚴重GVHD的經驗。在這個研究中，有8位病患接受了異體間葉系幹細胞移植以治療急性嚴重GVHD，而有6位患者治療成功。

異體間葉系幹細胞也可應用在骨科疾病的治療上。成骨不全症是一種先天遺傳性疾病，也就是俗稱的玻璃娃娃。這些病患的骨骼組織無法產生正常的第1型膠原蛋白，導致骨骼相當脆弱，十分容易發生骨折，美國的醫師便使用配對異體間葉系幹細胞移植治療成骨不全症，且有初步的成果。隨著周產期醫學的進步，成骨不全症在精密的超音波檢查下，產前診斷並非難事，配合子宮內移植的技術，間葉系幹細胞的移植也為許多玻璃娃娃的治療帶來一線曙光。瑞典的醫師已有成功地運用這項技術於臨床治療的病例報告。

在骨骼組織的創傷修復方面，英國的醫師已經開始臨床試驗使用自體骨髓間葉系幹細胞，進行關節軟骨的修復和再生，這項技術如果獲得成功，將可免去許多病患的關節炎之苦。目前關節炎是高齡化社會的一個相當盛行的疾病，許多病患因為關節炎導致行動不便，必須接受人工關節手術。而這些關節炎常與早年軟骨的損傷有關，若能在受傷早期便使用自體骨髓間葉系幹細胞進行軟骨修復，促進軟骨再生，相信可延緩關節炎的發生。

此外，澳洲的醫師也開始臨床實驗，使用自體骨髓間葉系幹細胞幫助骨折癒合。眾所周知，並不是所有的骨折都能夠順利癒合，在一些情形下，例如骨折太粉碎，或是開放性骨折合併感染造成骨髓炎，較易導致骨折不癒合。臨床上對骨折不癒合的治療常常必須「挖東牆補西牆」，也就是從骨盆骨挖取較不重要的部分來填補骨骼的缺損。若能使用間葉系幹細胞來幫助骨骼組織的再生，則可免去挖取自體骨骼組織的痛苦。

綜上所述，間葉系幹細胞確實對許多疾病的治療提供了新希望，誠如西方醫學家所預測，21世紀是再生醫學及細胞治療的世紀。然而就如同醫學上任何其他領域的進展，醫師及科學家必須抱持著審慎的態度，不可冒進，如此才能真正造福病人，推動醫學的進步。 □

目前關節炎是高齡化社會的一個相當盛行的疾病，而這些關節炎常與早年軟骨的損傷有關，若能在受傷早期便使用自體骨髓間葉系幹細胞進行軟骨修復，促進軟骨再生，相信可延緩關節炎的發生。



研究人員於無菌操作台進行幹細胞培養



研究人員於細胞培養室內使用光學顯微鏡觀察幹細胞生長狀況

李光申

台北榮民總醫院骨科部
陽明大學臨床醫學研究所