

# 2012年諾貝爾生理醫學獎 ——細胞返老還童之謎

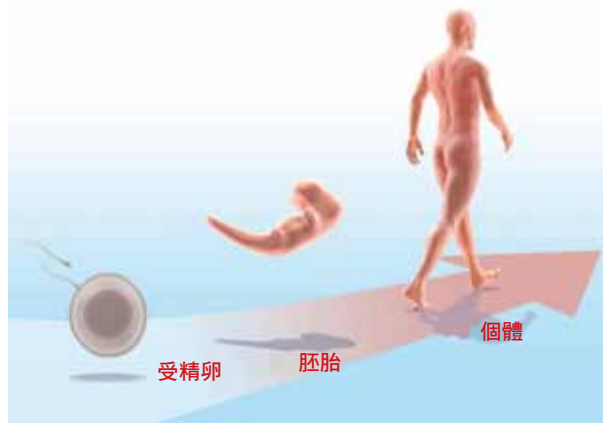
榮獲 2012 年諾貝爾生理醫學獎的兩位科學家，利用分子生物技術使已發展成個體的細胞，返回具有轉變成個體能力的幹細胞，為再生醫學開啓了一道新的曙光。

■ 蕭世裕、林志強

## 不可逆的學說

細胞是構成個體的基本單位，而個體在發育過程中，開始是由一個受精卵進行細胞分裂成胚胎，進而轉變成各種細胞，例如神經細胞、肌肉細胞、肝細胞等，來組成器官和組織，最後再構成個體，而這些細胞各自具有特定功能以維持個體的生命。

簡言之，個體發育就是從受精卵形成胚胎，再轉變成各種類的細胞構成個體。以往認為這個轉變過程是一條不可逆的單行道，也就是說一個已發展成個體的細胞不可能再轉變回胚胎，甚至是受精卵階段的細胞。



個體發育轉變過程是一條單行道，由受精卵經細胞分裂成胚胎，再經轉變成各種類的細胞構成個體。  
(圖片來源：2012 諾貝爾生理醫學獎新聞稿)

一般的細胞只有固定的生命週期，  
幹細胞則可以不斷地再生複製出後代，就好像有長生不老的特權。

## 幹細胞的重要性

構成個體的所有細胞都是由受精卵轉變而來的，而受精卵也就是所謂的幹細胞（stem cell），它具有再生及分化的能力。一般的細胞只有固定的生命週期，幹細胞則可以不斷地再生複製出後代，就好像有長生不老的特權。幹細胞還可以轉變成各種類型的細胞，而這個轉變過程稱作分化。

換言之，一個受精卵幹細胞可以再生複製出更多的幹細胞，而且可以繼續分化成各種類型的細胞構成個體。而這些已分化的細胞從此就只能維持已分化細胞的特徵和功能，不能再回到原來具有分化能力的幹細胞狀態了。

## 幹細胞的分化過程

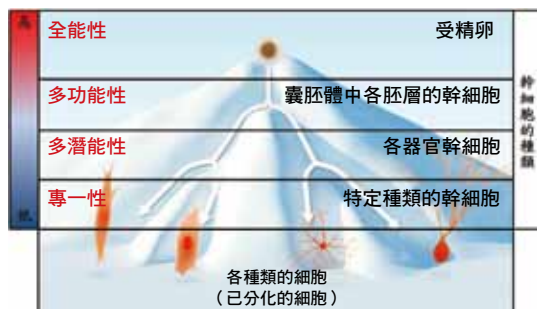
1957年，發育生物學家瓦丁頓（Waddington）以發展地貌（epigenetic landscape）的概念說明幹細胞的分化過程，他認這個過程就像從山頂放一顆球讓它緩緩

滾下，在高處選擇不同路徑的機會較多，但滾到低處時選擇機會便越來越少。

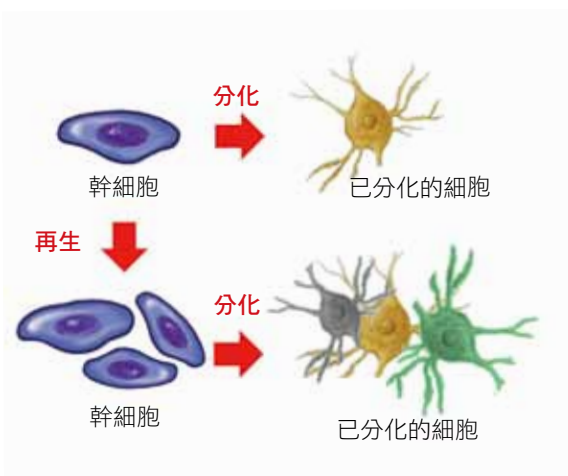
同樣地，在幹細胞的分化過程中，幹細胞的分化能力會由強漸漸轉弱，依序可分為全能性、多功能性、多潛能性和專一性4個階層。

幹細胞的分化能力越強，表示能分化出的細胞種類越多，就如同球在地貌越高處有越多不同路徑的選擇機會。但是當球滾到山腳後就很難回頭了，就像幹細胞分化成各種類型的細胞後，這些已分化的細胞就很難回到幹細胞狀態。

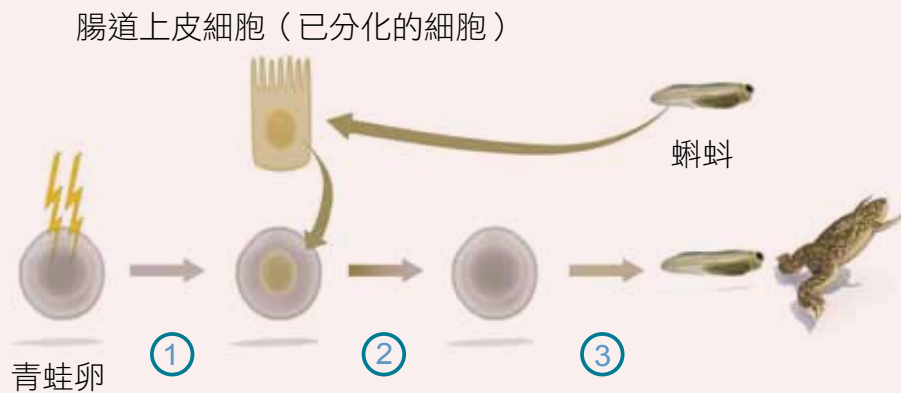
幹細胞的分化能力可和4個種類的幹細胞互相對應。受精卵屬於「全能性」幹細胞，它具有發育成完整個體的能力。接著開始分化成囊胚體（blastocyst），它可分為兩個部分：外滋養層細胞與內層細胞團。前者形成了胎盤，後者則形成外胚層、中胚層與內胚層，各個胚層的幹細胞都屬於「多功能性」幹細胞。它們可以再往下分化成各器官所需的幹細胞，這種幹細胞



以發展地貌的概念來說明幹細胞分化的過程，幹細胞的分化能力會由強漸漸轉弱，如同一顆球從高處滾下，滾到越低處則選擇路徑的機會越少。此外，球只能往下滾而不能往回爬，就像已分化細胞不能返回幹細胞狀態。就幹細胞的分化能力而言，可和4個種類的幹細胞互相對應。（圖片來源：2012 諾貝爾生理醫學獎新聞稿）



幹細胞具有兩種特殊的能力，分別是再生和分化能力。幹細胞以再生能力複製出更多的幹細胞，以分化能力生產出各種類型的細胞構成個體。



格登教授的實驗以紫外光破壞青蛙卵中的細胞核，再把蝌蚪腸道上皮細胞的已分化細胞核植入青蛙卵，而這類卵可以孵育出正常的蝌蚪。（圖片來源：2012 諾貝爾生理醫學獎新聞稿）

就屬於「多潛能性」幹細胞。而最後再分化成特定種類的幹細胞，這種幹細胞就屬於「專一性」幹細胞了，因為它只能分化成單一類型的細胞。

## 醫學界的新星

醫學研究認為幹細胞具有很大的醫療潛力，因為它可分化成任何一種細胞或組織，然而幹細胞要從何處取得呢？我們可以從囊胚體中的內層細胞團取得胚胎幹細胞，也可以在成人器官或組織中取得成體幹細胞。

在目前醫療應用上，大部分都使用胚胎幹細胞，藉由這種幹細胞可以分化出各種類型的細胞，提供修復受損組織所需要的材料。但是從囊胚體取得胚胎幹細胞牽涉到宗教信仰、社會道德、法律規範等問題，

因為囊胚體原本就可以發育成個體，這樣的取得方式是否是殺生呢？

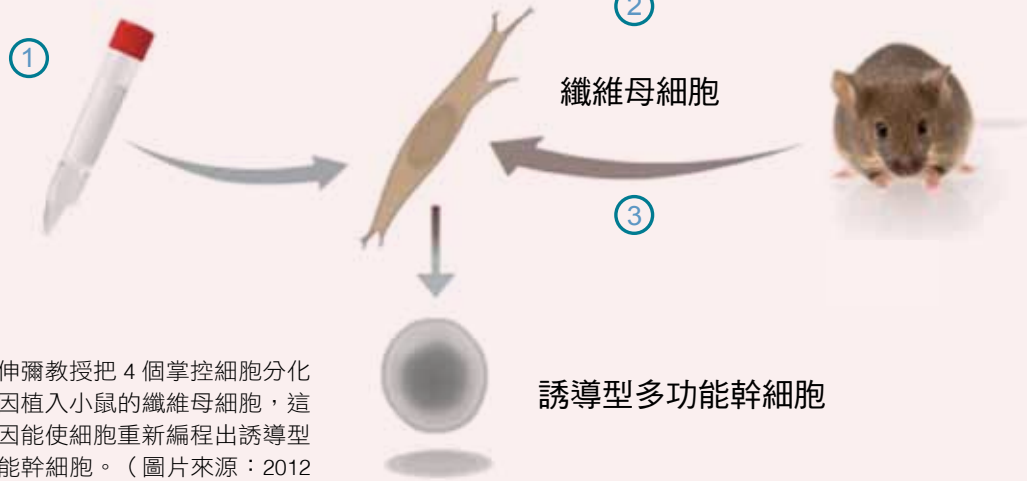
若改用成體幹細胞就可以避免道德的爭議，因為它是從成人器官或組織，包括骨髓幹細胞、臍帶血幹細胞及周邊血幹細胞所取得的。但是它的分化能力較弱，可以分化出的細胞種類也較少。此外，成體幹細胞可取得的數量稀少，並非從所有的成人組織或器官都能成功分離取得，因此很難應用在受損組織的修復上。雖然幹細胞近年來被醫學界譽為人體組織再生之星，但是它的取得和應用仍面臨很多的問題。

## 幹細胞分化的指揮官

幹細胞能分化成個體所需的各種細胞，但到底是誰指揮幹細胞進行分化呢？就如同艦隊需要指揮官發號命令以維持艦隊的

**醫學研究認為幹細胞具有很大的醫療潛力，因為它可分化成任何一種細胞或組織，然而幹細胞要從何處取得呢？**

Myc、Oct4、Sox2 和 Klf 基因



山中伸彌教授把 4 個掌控細胞分化的基因植入小鼠的纖維母細胞，這些基因能使細胞重新編程出誘導型多功能幹細胞。（圖片來源：2012 諾貝爾生理醫學獎新聞稿）

誘導型多功能幹細胞

運作，細胞也需要一個指揮官，它就是細胞核。藉由細胞核內遺傳物質－基因－的開啟或關閉，下達細胞分化的命令。

科學家認為幹細胞一旦執行分化的命令並完成後，細胞核中掌控分化的基因就會關閉，因此已分化的細胞核中，這些基因就無法再下達分化命令，也就是說已分化的細胞無法返回到上一個階層的幹細胞狀態。

1962 年，英國劍橋大學格登（Gurdon）教授以紫外光照射青蛙卵破壞其細胞核，並以從蝌蚪腸道上皮細胞取出的已分化細胞核取代，這一青蛙卵最後竟然可以孵育出一隻蝌蚪。1997 年，科學家從羊的乳腺細胞取出已分化的細胞核，並以它取代了另一隻羊卵的細胞核，後來孵育出了第一隻複製羊－桃莉。

這個成果再次驗證格登教授的發現是正確的，那就是已分化的細胞核在卵細胞中，可以返回幹細胞階層並重新下達分化的命令，繼續分化發育成個體，它打破了細胞分化不可逆的學說。

細胞核中有掌控幹細胞分化的基因，如果開啟這些基因，就能重新啟動細胞分化。2006 年，日本京都大學山中伸彌（Shinya Yamanaka）教授在試管中，成功地把已分化的細胞逆分化成「多功能性」幹細胞。他把這過程稱作重新編程，並把這種幹細胞命名為誘導型多功能幹細胞。

山中伸彌教授的實驗是研究掌控細胞分化的關鍵基因為何？他的想法很簡單，首先比較已分化細胞和幹細胞之間各有哪些基因是開啟或是關閉的。他發現有 24 個基因在幹細胞中是開啟的，而在已分化細胞中是關閉的，這意味著決定幹細胞分化的基因就在這 24 個基因裡。

為了驗證，他把這 24 個基因全部植入到已分化的細胞－纖維母細胞－中，赫然發現纖維母細胞可以逆分化成「多功能性」幹細胞，並且表現出幹細胞的特徵。接著他利用刪除法從這 24 個基因中找出決定幹細胞分化所需最少的基因，最後找出只要 4 個基因，它們分別是 Myc、Oct4、Sox2 和 Klf 基因。

在試管中把已分化的細胞重新編程出誘導型多功能幹細胞，可以解決幹細胞在醫療應用上，像是道德觀的爭議和來源不足等諸多問題。



山中伸彌教授把這 4 個基因植入纖維母細胞後，就能重新編程出誘導型多功能幹細胞。這個研究成果不但發現掌控細胞分化的關鍵就在這 4 個基因，更可把已分化細胞變回多功能幹細胞，也打破了細胞分化不可逆的學說。

格登教授和山中伸彌教授先後打破細胞分化過程的不可逆學說並有開創性的貢獻，於是在 2012 年榮獲諾貝爾生理醫學獎。

## 未來展望

在試管中把已分化的細胞重新編程出誘導型多功能幹細胞，可以解決幹細胞在醫療應用上，像是道德觀的爭議和來源不足等諸多問題。因為它可以直接從病患的身上取得已分化的細胞，再以重新編程的方式生產幹細胞，而且使用自己身上的細胞也不會有不同人之間免疫排斥的問題。

如今誘導型多功能幹細胞有機會慢慢取代胚胎幹細胞，為再生醫學開啟一道新的曙光。

雖然誘導型多功能幹細胞看來前景十分美好，但在實際應用上仍有一些問題。首先，植入這 4 個基因可能會有細胞癌化的風險，除此之外，外來基因植入細胞也可能造成細胞內的基因突變，這些都是實際應用上的阻礙。不過相關的解決方法已逐漸出現，例如利用不會插入細胞核內基因的方式來植入外來基因。相信未來會有更多更好的技術，讓誘導型多功能幹細胞能為人類創造更美好的生活。

蕭世裕、林志強  
成功大學生物科技研究所