



◎ 黃揚哲、陳彥榮

# 幹細胞 與細胞治療

你一定聽過或儲存過臍帶血，為何當初要把臍帶血保留下來呢？原因是臍帶血中有豐富的幹細胞，能用來治療許多疾病。隨著科技發展，除了臍帶血幹細胞外，還有更多種類以及更有應用潛力的幹細胞被發現和應用。

幹細胞具有可以分化的特性，並有自我更新的能力，  
細胞分裂後仍可以產生一個與自身特性相同的幹細胞。

## 何謂細胞治療

臍帶血幹細胞用於治療貧血、血癌或淋巴瘤屬於細胞治療的一種，什麼是「細胞治療」呢？細胞治療在不同國家的定義不盡相同。根據我國衛生福利部食品藥物管理署所定義的細胞治療是：「使用取自病患同種自體、同種異體或異種異體或其他經中央主管機關核准之體細胞或幹細胞，並經體外培養後所衍生的細胞，以達到疾病治療、診斷或預防目的之醫療技術。」

舉例來說，從病人身上分離出的 T 細胞（一種白血球）可以透過基因編輯的方式改造其受器，使其能夠辨識癌細胞的受器，並藉由辨識癌細胞而活化自己進而攻擊癌細胞。把這種 T 細胞利用血液輸送回病人體內，能夠使其專一攻擊體內的癌細胞而達到治療的目的，這種 T 細胞特稱為 **chimeric antigen receptor T (CAR-T)**。這種細胞治療方式已經被美國 FDA 核准為可用的細胞治療方式。

除了把改造的「體細胞」用於治療外，還有其他細胞治療是透過「幹細胞」的改造、輸送或移植達到治療的目的，像是前述的臍帶血幹細胞用於治療貧血等。

## 幹細胞

在介紹幹細胞於細胞治療的用途之前，首先要了解什麼是幹細胞，幹細胞與其他所謂的體細胞有什麼差異呢？為什麼幹細胞可以用來治療疾病？這些問題要先從幹細胞的一些特性說起。幹細胞相較於其他體細胞具有兩種特性，第一個是幹細胞具有可以分化的特性。什麼是分化呢？分化是細胞透過基因的調控而變成與本來細胞不同種類細胞的一個過程。

第二個特性是幹細胞有自我更新的能力，細胞分裂後仍可產生一個與自身特性相同的幹細胞。一般來說，幹細胞分裂後，會產生一個分化出的細胞與一個和本身相同的幹細胞。

然而，因應生理的一些狀態，可能細胞需要不斷分化，造成幹細胞族群大小的降低。因應這種狀況，幹細胞會藉由自我更新產生兩個幹細胞的子細胞來補充幹細胞族群，這樣一來幹細胞才不會因為分化而耗盡。

關於幹細胞的研究，由 1981 年在老鼠中發現胚胎幹細胞至今已三十餘年的歷史。幹細胞除了做為研究的工具或平台外，也用來進行許多種類的治療，例如醫生替患有白血病（也就是俗稱血癌）的病人進行骨髓移植幫助病人存活。

骨髓移植的過程其實就是把與病人較相配（免疫排斥較小）的人骨髓中的造血幹細胞，移植入骨髓中造血幹細胞已經被放射線破壞的病人，移植過來的造血幹細胞可以分化出許多血球細胞而達到治療的效果。由於其製造出來的血球有別於本來癌化的血球，不具有癌症的特性，藉此可以延長血癌病人的存活時間。

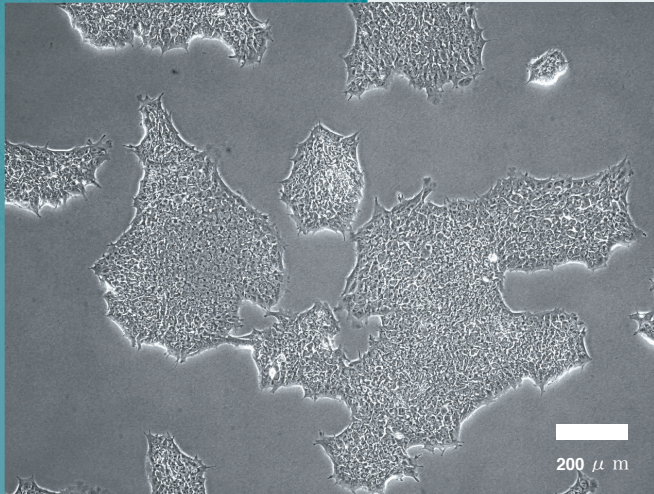
在前面的敘述中，這些統一稱作幹細胞的細胞，其實可以透過許多不同的性質來區分出不同類型，接下來介紹一些常見的幹細胞種類以及分類的依據。

## 幹細胞的種類

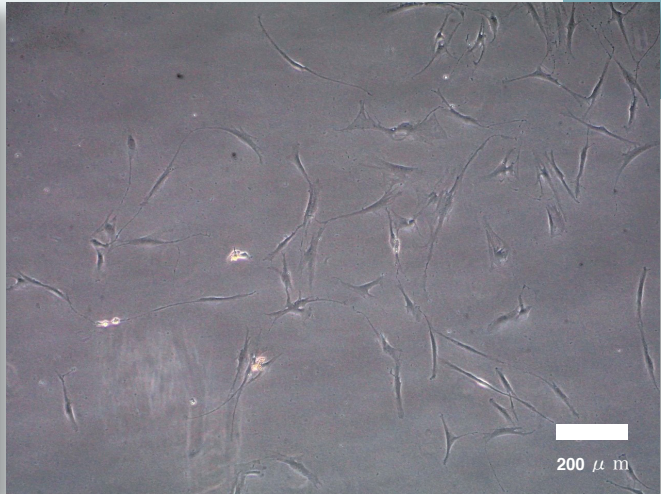
幹細胞的種類就如同一間公司，公司裡面的成員依據權力高低從股東、董事、總經理一直到員工。同樣地，幹細胞可以依據其分化的能力，由高至低分成全能幹細胞、多能幹細胞、多潛能幹細胞、單能幹細胞。什麼是分化能力的高低呢？舉例來說，一顆全能幹細胞（**totipotent cell**）就具有形成一個完整個體的能力，因為它可以透過分化和自我更新而製造出生物體內所有種類的細胞（例如：肌肉細胞、神經細胞、脂肪細胞等），以及生物在胚胎中所需要的胎盤。

多能性幹細胞（**pluripotent stem cell**）的分化能力就比全能幹細胞弱一些，它只能分化成





透過再程序化後的人類誘導性多能幹細胞，培養在體外環境中的型態。透過四因子 Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc 轉殖入體細胞後再程序化細胞為誘導性多能幹細胞，並培養在體外的培養基中，細胞形成一個個群落的型態。(圖片來源：陳彥榮研究室)



人類脂肪中分離出間質幹細胞於體外培養的型態。把人類脂肪間質幹細胞分離出來後，透過體外培養基的培養，間質幹細胞型態是圖片中紡錘狀的長條細胞。

除了胎盤外三胚層各種細胞（個體的所有細胞），若能善用這個特性，多能性幹細胞會是強大的治療和研究工具。再往下面一層的是多潛能幹細胞（multipotent stem cell），它的分化能力又更略遜一籌了，只能分化為特定幾種細胞。單能幹細胞（unipotent stem cell）的分化能力最低，只能分化為一種細胞。

除了依據分化能力區分幹細胞外，還有其他的區分方式，例如利用幹細胞的來源或型態來區別。下面將介紹 3 種幹細胞：胚胎幹細胞、成體幹細胞、誘導性多能幹細胞。第一種胚胎幹細胞是卵子受精後形成的胚胎中的幹細胞，這時期的幹細胞若依據分化能力來定位是屬於多能幹細胞，而這些細胞透過分裂與分化漸漸隨著發育形成我們的身體。

第二種成體幹細胞是個體發育後分布於身體內許多組織或器官中的幹細胞，屬於多潛能幹細胞，它們的功能是利用自我更新

及分化的能力來補充或修復器官中垂死及受傷的細胞。間質幹細胞就是成體幹細胞的一種，它分布在組織或器官的基質中，像是骨髓、脂肪、牙齒等。相對於胚胎幹細胞，成體幹細胞用於幹細胞的細胞治療比較不具爭議，因為成體幹細胞是身體中本來就有的幹細胞。

第三種是誘導性多能幹細胞，顧名思義是透過誘導而產生的幹細胞，這種細胞是由已經分化的成體體細胞經過再程序化，使其變回較為前驅的幹細胞，且這種經過再程序化的細胞具有與多能幹細胞一樣的多分化潛力，因此稱它們為誘導性多能幹細胞。

誘導性多能幹細胞或這種把成體體細胞變回幹細胞的技術，最早由日本京都大學山中伸彌教授於 2006 年所發現，這個發現讓他獲得了 2012 年的諾貝爾生理醫學獎。他的研究團隊找出 4 個把成體體細胞轉變成誘導性多能幹細胞的重要轉錄因子，

透過利用特定小分子把成體體細胞轉為誘導性多能幹細胞的技術，使幹細胞用於治療的道路更加寬廣。

幹細胞的特性使它們成為強大的潛在治療工具，若能更加了解以及安全地使用這些細胞，它們將可以治療許多疾病。

分別是 Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc，並透過把這 4 個基因導入細胞成功地使它們再程序化。

他們的發現使誘導性多能幹細胞可以用作許多疾病的研究平台，例如利用患有阿茲海默氏症病人的體細胞再程序化為誘導性多能幹細胞，再透過分化使其變成神經細胞。透過病人細胞所誘導出的神經細胞觀察不正常類澱粉蛋白的累積（阿茲海默氏症病人中造成神經細胞退化的因素之一），以及透過什麼樣的方式可以減緩它們的累積，用來研究治療阿茲海默氏症。

值得一提的是，由於原先山中伸彌是透過基因導入的方式，且其中的一個基因 c-Myc 被認為是致癌基因，因此他們發現的再程序化技術的實際治療用途被質疑，擔心用來治療的細胞可能會導致腫瘤的形成。為了解決這個問題，山中伸彌的研究團隊與其他不同的團隊陸續尋找能把成體體細胞再程序化為誘導性多能幹細胞的方式。

時至今日，已經出現利用特定小分子把成體體細胞轉為誘導性多能幹細胞的技術。透過這些技術，幹細胞用於治療的道路將更加寬廣。接下來介紹一些幹細胞可用於細胞治療的方式，包括已經正在使用、正在臨床試驗，以及其他正在研發階段的細胞治療方式。

## 幹細胞於細胞治療的用途

幹細胞的特性使它們成為強大的潛在治療工具，若能更加了解以及安全地使用這些細胞，它們將可以用來治療許多疾病。然而目前把幹細胞用於細胞治療的程度仍然有限，舉例來說，美國食品暨藥物管理局至今核可用於細胞治療的幹細胞只有一種，也就是臍帶血幹細胞療法的其中一部分—造血幹細胞的應用。其實臍帶血中還有其他

種類的幹細胞，然而由於許多層面的考量，目前只開放上述的幹細胞用於治療一些跟造血系統相關的疾病，像是貧血等。

儘管美國的食品暨藥物管理局只核可這種臍帶血造血幹細胞的療法，但是實際上在美國國內許多州的診所仍然替病人進行幹細胞的細胞治療，其中像是從病人的脂肪中分離出間質幹細胞，透過體外培養及處理再打入病人受傷的組織中，利用間質幹細胞的特性幫助組織修復。間質幹細胞屬於成體幹細胞的一種，因此用於治療是較無爭議的，然而間質幹細胞的療法仍然未被美國食品暨藥物管理局所同意。

其他種類的幹細胞治療仍然還在臨床測試階段或研發階段。目前完成臨床試驗三期的幹細胞治療有大約二百多件，當中幹細胞用於細胞治療的方式有許多種類。

例如這些臨床研究中包含把病人脂肪中分離出的間質幹細胞種入患有下頷骨骨折的病人中，觀察間質幹細胞幫助其復原的情形。或利用患有心血管疾病的病人骨髓中分離出的間質幹細胞，經處理後透過靜脈注射的方式打回病人體內，希望藉此緩解病人的心血管疾病。在這個臨床研究的報告中提到間質幹細胞的功能有避免再灌注損傷、避免過度纖維化、再次建立冬眠心肌細胞、再建立血管新生等，當中有些功能並非跟幹細胞的能力有關，而是跟間質幹細胞本身會分泌出的因子及其細胞特性有關。

另一種是利用異體臍帶血，也就是從其他人的臍帶血中分離出間質幹細胞並處理後，透過手術植入患有關節軟骨缺損的病人膝關節中，觀察其協助病人關節軟骨修復的情形。從這些臨床測試中的幹細胞種類可以看出，大部分進入或通過臨床三期的幹細胞是間質幹細胞，而其他種類的幹細胞也陸續開始臨床試驗。





現今對於不同幹細胞的自我更新及分化特性的掌握程度還不夠，以至於它們的應用仍然有所限制。

其中，有利用糖尿病人周邊血液中的血球經過再程序化產生誘導性多能幹細胞，再使它們分化成中胚層細胞。接著把這些分化的中胚層細胞注入齧齒類及靈長類動物眼睛中的玻璃體腔，觀察這些分化出來的細胞幫助修復玻璃體中退化微血管的能力，期望未來能成為糖尿病併發糖尿病性視網膜病變的治療方式。

除此之外，面對基因缺損的患者，目前也有生化科技公司針對病患幹細胞以基因編輯的方式修補，再替代病患體內的幹細胞，達到治療的功效。在精準醫學時代下，更能創造出病患客製化的幹細胞治療方式。

## 幹細胞治療困境與展望

幹細胞之所以能用於許多治療用途，有一大部分是依賴它們的特性—自我更新及分化。然而也是因為現今對於不同幹細胞的這兩個特性掌握程度還不夠，以至於對它們的應用仍然有所限制。舉例來說，若要使用幹細胞修復受損的神經，就要先在體外進行幹細胞的分化誘導，但是要如何誘導或要誘導到什麼程度才能注入病人體內？除此之外，注入的幹細胞在體內如何修補組織，它們的機制也是需要釐清的。

另一個困境是就算已經確認分化的方式，但分離出的幹細胞數量有限，且它們在體外培養能擴增的數量有限，因此如何擴增幹細胞的數量，仍然是值得突破的目標之一。對於幹細胞的分離及培養後的純化也需要精準的技術，像是如何從病人身上分離出的組織中分出幹細胞，以及幹細胞在體外培養後怎麼去掉其他成分，都是值得深究的議題。

除了多能幹細胞不會有老化問題外，像是間質幹細胞這類的成體幹細胞，都會面臨老化而失去活性的問題，這也是需要科學家進一步找到讓幹細胞保持活性的方法才能解決。幹細胞的細胞治療之路還有非常多等待科學家及醫學中心去開發、發展及利用的地方。若能夠了解這些細胞，完善且安全地使用它們，幹細胞治療能夠醫治許多以往難以治癒的疾病，提供病人另一種治療的方式。

---

黃揚哲、陳彥榮  
臺灣大學生化科技學系

---

