

逆分化幹細胞 對巴金森治療之啟示

隨著細胞逆旅找回逝去的多巴胺

文／江復正、趙瑜玲

參考資料：

蕭世裕、林志強，2012年諾貝爾生理醫學獎—細胞返老還童之謎，科學發展月刊487期，行政院國家科學委員會，2013年7月。

Gibson et al. Progress on Stem Cell Research Towards the Treatment of Parkinson's Disease, Stem Cell Research & Therapy 2012, 3:11

巴金森病是一種退化性疾病，成因是中腦黑質部的多巴胺神經元（dopaminergic neuron）功能衰退和數目減少，導致多巴胺分泌不足所致。至於神經細胞發生退化性病變的原因和發病機轉為何？醫界目前尚不清楚。也因此，臨床上多著重於症狀治療；對於是否有機會讓多巴胺神經元恢復功能，從根本解決巴金森病，醫界正從各方面尋找答案。

其中，在本刊第17期曾提到歐洲研究合作計畫（EuroSTELLS）關於幹細胞的研究成果，已成功啟動幹細胞分化出神經細胞，並將研究標的從胚胎幹細胞轉向神經幹細胞，以解決人工分化之神經細胞植入人體後的安全問題。

另一方面，日本京都大學山中伸彌（Shinya Yamanaka）教授的研究，則宛如科幻小說情節般，讓原本不可逆的細胞分化、凋亡過程，出現逆向發展，可望解決包括巴金森在

內的多種退化性疾病。中山教授也因這項成就，榮獲2012年諾貝爾醫學獎。

幹細胞在細胞分化與凋零之角色

細胞是構成人體的基本單位，而人體的發育過程則猶如一條單行道，由受精卵經細胞分裂成胚胎，再分化為胚胎幹細胞及各類幹細胞，各類幹細胞再進而分化成具有不同功能的各種體細胞，例如：神經細胞、肌肉細胞、肝細胞等，這些細胞則分別組成器官和組織，構成人體。

在這個分化過程中，「幹細胞」扮演了非常關鍵的角色。幹細胞是一種尚未完全分化的起源細胞，它具有分化成各種細胞的潛能，既能複製成幹細胞，也能分化複製成各類體細胞。當體細胞自然老化終致凋亡時，大部分能由幹細胞分化出新的細胞加以補充；也因此，幹細胞具有修復組織的功能。比較遺憾的是，有極少數的組織細胞凋亡時，無法由幹細胞分化出新細胞加以補充，

與巴金森相關的神經細胞即是如此；這也是神經組織因傷病受損後較難復原的原因。

幹細胞又分為「全功能」（Totipotent）、「單功能」（Unipotent）和「多功能」（Pluripotent）之三種，目前科學家認為「多功能幹細胞」最有潛能應用於醫療。

逆轉不可逆的分化之旅

以往，醫學上認為人體從受精卵發展為個體的過程，是一個不可逆的程序，已分化的細胞不可能再回復為胚胎或受精卵階段的細胞。

到了1962年，英國劍橋大學約翰·戈登（John Gurdon）教授將青蛙腸道上皮細胞的已分化細胞核注射到無核的青蛙卵，最後竟然可以孵育出一隻蝌蚪。這一重大發現，打破了細胞分化不可逆的觀念，讓科學家們相信，細胞核中必然存在著某種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。

1997年全球第一頭複製羊「桃莉」（Dolly the sheep）在蘇格蘭誕生，讓戈登教授的發現得到具體實證。然而，有沒有可能將完整的成熟細胞直接逆轉成多功能幹細胞呢？

細胞的時光逆轉者：山中伸彌

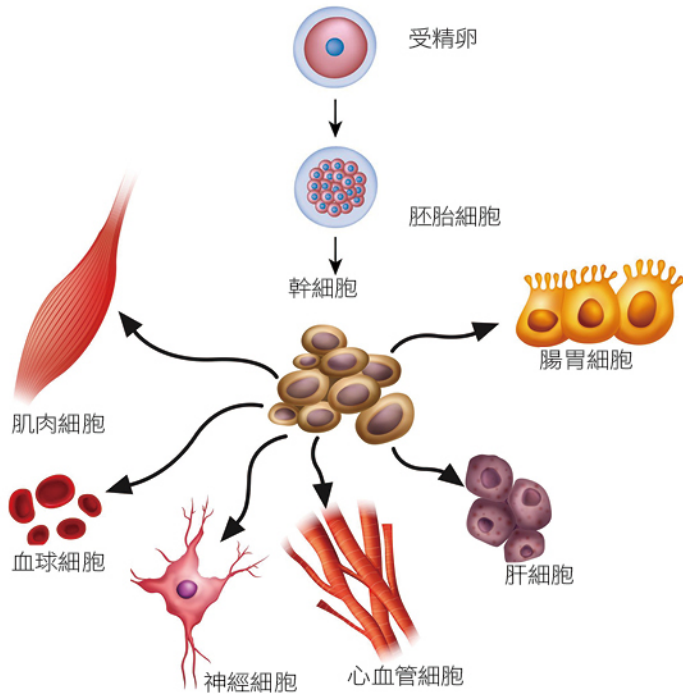
2006年，在戈登教授發表研究成果44年後，日本京都大學山中伸彌（Shinya Yamanaka）教授證實了「逆轉」的可能性。他成功地將已分化的細胞逆分化成多功能幹細胞，稱為「誘導型多功能幹細胞」（inducible pluripotent stem cell, iPS），可取代胚胎幹細胞，亦即將成年細胞恢復成胚胎狀態。

山中教授的實驗是嘗試找出讓這類多功能胚胎幹細胞保持在未分化狀態的基因。找出這些基因後，他便試著將已分化完成的體細胞重新編碼，以產生多功能幹細胞。首先，他比較已分化細胞和幹細胞之間各有哪些基因呈現開啟或關閉的狀態，最後發現有24個基因在幹細胞中開啟、而在已分化細胞中關閉，這意味著：幹細胞分化的關鍵，就在這24個基因之中。

接著，他將這24個基因全部植入已分化的纖維母細胞，結果赫然發現纖維母細胞可以逆分化成多功能幹細胞，並且表現出幹細胞的特徵！下一步，他便利用刪除法從這24個基因中找出決定幹細胞分化所需的最少基本

John Gurdon教授的青蛙實驗，打破了細胞分化不可逆的觀念





人體細胞從受精卵分化成幹細胞，再分化為各種體細胞，形成組織與器官的過程，以往認為是不可逆的。但中山仲彌彌教授成功地將已分化的細胞逆分化成多功能幹細胞。

胚胎幹細胞研究面臨的道德爭議

基於對政治、宗教、文化與科學不同的認知，胚胎幹細胞研究一直面對著諸多疑慮與爭論。其中最大的爭議即在於「人類生命從何時起算？」。衛道之士認為受精卵是生命的起源，無論自然或人工方法在體內或體外產生的均屬之；所以使用任何人類胚胎皆屬不道德。支持幹細胞研究者則認為，受精卵在母體的子宮中開始成長才算是「人」的生命個體；因此，使用試管受精培養成的胚胎來做幹細胞研究，並不算違背倫理。

基因，最後釐出Myc、Oct4、Sox2 和Klf四個關鍵基因。

幹細胞開啟治療巴金森病的曙光

過去的基因研究已顯示許多巴金森病的相關病理生理學，提供了診斷時的生物標記和治療時目標基因的識別，而這些都會隨著幹細胞的技術而演變。iPS細胞的發現，開啟了從體細胞誘發出幹細胞，以做為個人化治療的可能性。iPS細胞誘導分化而成的幹細胞可提供細胞模型，以利於在體外進行疾病相關研究，並用於篩選具治療潛能的分子。這不僅克服了胚胎幹細胞數量有限的困境，也解

決了其醫療運用上可能面臨的「醫學倫理」的質疑。

循此發展，科學家可望運用iPS細胞技術，誘發分化出足夠的多巴胺神經元，提供大腦足夠的多巴胺，從根本解問題。巴金森病的療法，將不再侷限於症狀治療；相對的，為了治療症狀而衍生的副作用問題，也隨之迎刃而解。也許在不久的將來，我們就能看到結合藥物、細胞取代及基因療法的治療組合，以個人化的方式，為巴金森病人量身訂做屬於他自己最合適的療法。