

## 發現多能性幹細胞關鍵：環形RNA 可望推進再生醫學及創新醫療技術

身體的細胞會受傷、老化，多能性幹細胞（Pluripotent Stem Cells）則是修補身體的契機。多能性幹細胞可被分化成各種不同的細胞，以替代已損壞或老化的細胞，為再生醫學、發育生物學、疾病致病機轉與新藥開發領域帶來諸多發現與希望。世界不同之研究與醫療機構也正以此類幹細胞為基礎進行臨床細胞治療及藥物開發運用。本院細胞與個體生物學研究所郭紘志副研究員研究團隊多年來投注於多能性幹細胞相關研究與應用，最新研究首度發現，人類多能性幹細胞中的環形RNA（circular RNAs）具有調控幹細胞維持與分化之功能，其生成途徑亦經證實。論文已發表於《自然通訊》（*Nature Communications*）。

人類多能性幹細胞可分為「胚胎幹細胞」（ESC, embryonic stem cells）與「誘導式多能性幹細胞」（iPSC, induced pluripotent stem cells）。前者取自胚胎，不易獲得；後者可以人工方法誘導人類細胞成多能性幹細胞，發明人山中伸彌教授因此獲得2012年諾貝爾醫學獎。多能性幹細胞帶來希望，但多能性如何維持，或啟動其分化成各種細胞的機制尚不清楚。然而，郭紘志研究團隊最新研究發現，人類多能性幹細胞含有大量的環形RNA，其中一種環形RNA—circBIRC6可維持幹細胞的多能性。藉由控制circBIRC6的表現，研究人員可以調控多能性幹細胞維持多能性或啟動分化，亦即發現一個得以控制多能幹細胞的開關（參照圖說）。

其實，環形RNA的存在是近幾年的新發現。基因從DNA轉錄成直線式的RNA，再藉由反式剪接（back-splicing）形成環形RNA。環形RNA過去被認為是基因轉錄（transcription）過程的錯誤，但目前的研究顯示，環形RNA可以調控細胞內的基因表現，非但不是錯誤，反而有重要功能。

本研究成果對多能性幹細胞應用的幾項主要問題，例如：低落且不專一的細胞分化及細胞癌化等，提供了嶄新的解決方案。藉由控制環形RNA，可調控多能性幹細胞分化出特定體細胞，或體細胞誘導出的iPSC，藉此降低細胞移植後之可能癌化現象、提高細胞治療的安全性，是更安全的細胞產製方法。團隊希望透過此類多能性研究，可以有效應用多能性幹細胞於再生醫學中，成為未來化醫療的基石。

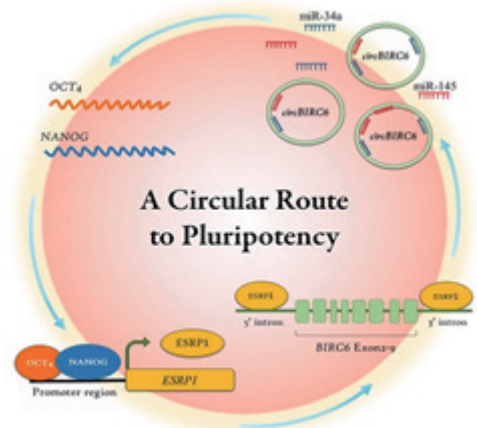
郭紘志副研究員強調：「環形RNA除了開啟多能性幹細胞的應用潛力外，未來也可能有助於發展創新醫療技術，將環形RNA作為診斷或治療疾病的標的。」

本研究作者：余俊穎博士、李東城博士、吳逸盈博士、葉蟬嫻博士、蔣璋、莊靜玉博士與郭紘志副研究員。本研究全程於本院進行，研究經費獲本院、科技部及國家衛生研究院核可資助。

本論文完整內容刊載於：<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01216-w>



（由左至右：蔣璋、葉蟬嫻博士、郭紘志副研究員、余俊穎博士、吳逸盈博士）



圖說：NANOG、OCT4首先與RNA剪接因子（ESRP1）共同調控特定環形RNA（circBIRC6）的表現量（圖片下方），而circBIRC6則會透過調節微小RNAs（miR-34a及miR-145）來促進NANOG及OCT4基因表現，進而維持胚胎幹細胞的多能性。