

知識天地

幹細胞、細胞激素與中風治療

蘇文琳、李 鴻 (分子生物研究所博士後研究、副研究員)

緣起

我們實驗室目前的研究主要以中風 (stroke) 的動物模式 (animal model) 為例，探討幹細胞 (stem cell) 結合基因療法對神經損傷及退化性疾病的療效，並研究其間作用之分子機制。

傳統基因療法，乃直接於損傷區域投以特定之功能基因，使該特定蛋白可於受損區域表現，以達到減緩組織及細胞受損之目的，但此療法對該區域之受損組織或細胞，並無修復或再生之能力。以急性中風為例，其發生栓塞的位置與鄰近區域，由於缺氧之故，可於短時間內造成神經細胞壞死；若加強血管生成因子 (VEGF) 的表現以促進周邊組織的血管新生，可以減緩因栓塞所引起的壞死區域繼續擴大，但終究無法促使皮質神經細胞再生。

由於幹細胞具有分化成各種細胞及組織之能力，在治療神經損傷或退化性疾病的領域中，廣泛引起科學家的注意，並成為目前開發神經損傷及退化性疾病的療法的新趨勢。一般而言，由於成人體內缺乏足夠數量的幹細胞，若組織發生損傷，往往無法達到完全修復之效果。因此，若能於損傷處及鄰近區域，提供足夠數量之幹細胞，以替換受損細胞及組織，進而恢復組織或器官的功能，便可達到修復組織及治療之目的。再者，若於幹細胞內附載促進受損組織修復之功能基因，使幹細胞可以表現並釋出該特定蛋白質，於幹細胞增殖分化過程中，藉由釋出此特定蛋白質調節周邊組織之細微環境 (microenvironment)，進而達到最佳的修復效果。

因此，利用幹細胞攜帶特定基因的治療方式，不僅可因特定蛋白表現更有效率地促進受損細胞及組織之修復，同時亦具有以新生細胞替換壞死細胞之功效，此即為幹細胞療法搭配基因療法之所以更勝於傳統基因療法之處。

幹細胞的體外培養、增殖與分化

我們以骨髓幹細胞株進行初步試驗，利用體外細胞增殖及分化的技術 (*in vitro* proliferation/differentiation)，獲得足量之多功性 (pluripotency) 幹細胞或新生神經細胞；同時亦開發新的幹細胞來源，例如臍帶間質細胞。我們接著將這些體外培養的幹細胞或神經細胞植入神經損傷或退化的動物模式之受損組織部位，用以了解治療神經損傷或退化性疾病的功效。

在此研究中，我們已從人類臍帶的基質—瓦頓氏凝膠 (Wharton's jelly, WJ) 中分離出間質幹細胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)，並得到具有多品系分生潛力的多功性人類臍帶間質幹細胞 (hUC-MSCs)。這些人類臍帶間質幹細胞已可利用體外細胞培養方式成功地增殖超過 40 代，且仍保有骨髓間質幹細胞的免疫表現型。在適當條件的誘導下，這些細胞已可在體外分化成脂肪細胞、軟骨細胞、骨細胞和神經膠質細胞。我們初步將人類臍帶間質幹細胞移植至大鼠腦內，發現可明顯改善因腦部缺氧所造成的神經功能缺失。我們也將這些人類臍帶間質幹細胞經由腦內移植技術 (intracerebral transplantation) 送入中風模式的大鼠腦部後，可在腦部存活及移動；以免疫螢光染色法 (immunofluorescence staining) 配合特定抗體之追蹤可發現：這些幹細胞移動至腦部的缺氧區域後，進一步可分化成神經膠質細胞、神經細胞，以及血管內皮細胞。當我們更進一步以磁共振質子波譜 (¹H-MRS) 對這些中風大鼠進行腦部檢測，則發現移植組的腦皮質神經活性比未做幹細胞移植之對照組有顯著的改善。以上的研究成果說明，我們已可使用人類臍帶幹細胞對中風鼠做初步的治療。

細胞激素及趨化性細胞激素

目前對中風的病人而言，臨床上仍缺乏有效療法可促進復原，因中風而導致死亡與殘疾的比例仍居高不下。對於中風的治療，移植骨髓幹細胞為一有潛力的治療方式，這些骨髓幹細胞會通過血腦障壁，並選擇性的移行至缺氧受損的大腦區域，以促進神經細胞及組織的復原。然而，細胞移植必須進行手術，因此發展低侵入性的治療方式亦是中風療法的重要研究目標。

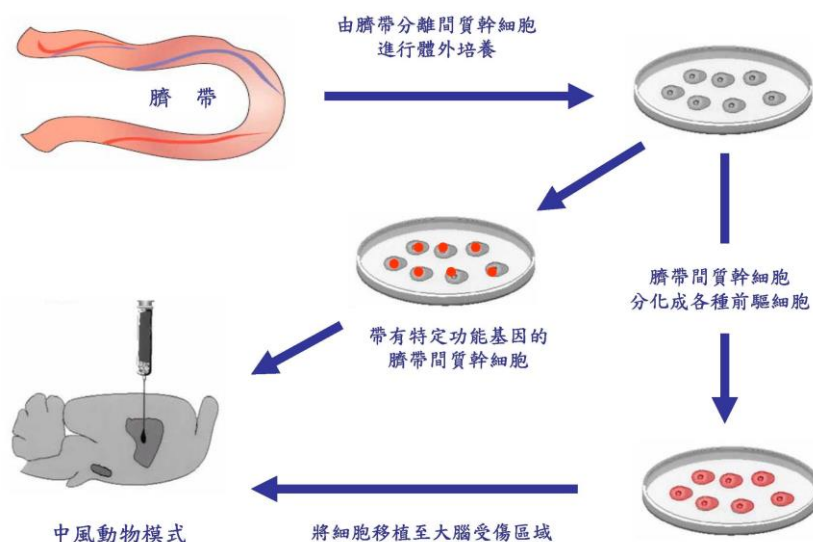
在臨床應用上，顆粒球生長激素 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 被廣泛應用於治療嗜中性白血球缺乏症已逾十年，其在調控骨髓細胞的增生與分化過程中扮演重要的角色；再者，注射 G-CSF 可驅使骨髓中之幹細胞 (bone marrow stem cells, 簡稱 BMSCs) 移行至周邊血中，這些存在於周邊血的幹細胞便可取代必須以手術移植的骨髓幹細胞，而進一步應用在非造血組織，如骨骼肌及心肌的再生。

我們的研究亦對神經損傷或退化性疾病之受傷區域進行基因篩選，再將重要的功能基因選殖出來，送入體外培育之幹細胞內，進行初步分化，使幹細胞成為各種前驅細胞 (progenitor cells)，例如神經前驅細胞 (neural progenitor cells)。接著利用細胞移植的技術，再將這些特定分化之前驅細胞植入疾病動物體內，以治療神經損傷或退化相關疾病。

決定幹細胞之增生及分化的重要因素有二：(一) 缺血的受損組織，(二) 周邊幹細胞的數量。在缺血的情況下，周邊幹細胞會選擇性的移動至缺血區域，以增加受損組織的重塑性並協助其功能的恢復。局部腦缺血後，趨化性細胞激素 SDF-1 (stromal cell-derived factor-1, 基質細胞衍生因子)，及其受器 CXCR4 的表現量亦開始明顯增加。此趨化性激素已知參與造血幹細胞往特定組織移動的訊息傳遞。以此為基礎，我們推論在大腦局部缺血的狀況發生之後，若能提供適當環境，以利造血幹細胞分化成受損細胞或組織的原始細胞品系，如：內皮細胞以及神經細胞，則可大幅提升因缺血導致損傷的細胞及組織之修復。在研究中我們正利用大鼠中風模式來驗證我們的假設，觀察 SDF-1 對造血幹細胞的功能，如同它在其他受損的非神經組織或器官，具有標定發炎細胞的作用，在中風動物模式中，SDF-1 是否具有標定受損部位進而召集幹細胞聚集之功能。

結論

在我們目前的研究階段以可經由體外培養、增殖及分化人類臍帶間質幹細胞，提供合法、安全且原始的幹細胞之來源。我們期望以治療中風的動物模式為基礎，測定各項神經生理功能之恢復狀況；確定療效後，再進一步延伸至其它疾病之動物模式。屆時將可為目前無良好治療方式之神經損傷及退化性疾病，在臨床上提供另一種有效的治療方法。此外，有關幹細胞及基因療法的未來重點，將著重於利用幹細胞單獨或合併其它與細胞增生、移動、或分化有關的細胞激素及生長因子，以發展出非侵犯性且有效的治療方式，並進一步運用於人類臨床治療。



應用幹細胞治療中風動物模式示意圖