

幹細胞研究的希望與空想

當科學的研究遇上了政治與倫理

游正博 教授

中央研究院
特聘研究員
細胞與個體生物學研究所所長
基因體研究中心幹細胞研究主任

A Tale of Two Cities 雙城記

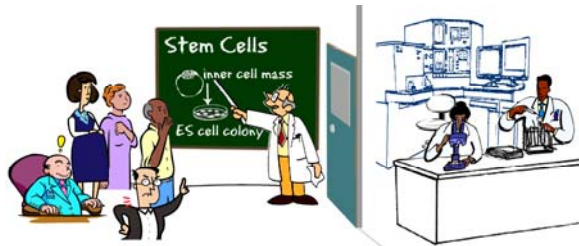
那是最美好的時代，那是最糟糕的時代；

那是智慧的年頭，那是愚昧的年頭；

那是信仰的時期，那是懷疑的時期；

Charles Dickens

研究者突然覺悟，除了幹細胞研究以外，外面還有許多事情發生。



幹細胞的話題沸沸揚揚地充斥在全球各種新聞媒體

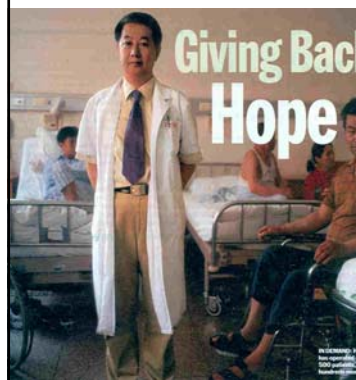
- 2003年1月意大利Severino Antinori也宣稱懷有複製人的婦女將於生下嬰兒。
- 2002年12月26日克隆公司Clonaid法國成員Brigitte Boisselier表示，世界第一個複製嬰兒誕生。
- 臺灣報紙也宣稱中國大陸複製人體器官。
- 2002年6月29日台灣連續兩天有許多如下報導：「阿扁嫂要站起來，期望於外孫兒出生；外孫兒臍帶血移植，神經幹細胞再生」。
- 韓國：一名癱瘓長達20年的女子，在科學家用臍帶血幹細胞——她受損的脊髓後，又重新獲得站立和行走的能力。
- 2005年台北縣三重市某診所，聲稱只要花三萬元到二十萬元，就可「讓體能年輕、回春十六歲」，違法用狀似豬腸（新生兒臍帶）的不明物體，植入病患體內，謊稱是進行「幹細胞醫療手術」。

南韓首爾大學二十三日公佈調查報告，證實一度被譽為國寶級科學家的黃禹錫Hwang Woo-suk的幹細胞研究刻意造假。



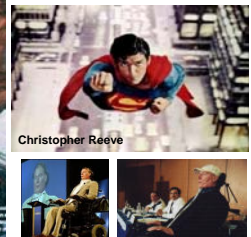
美國匹茲堡大學Gerald P. Schatten指控
黃禹錫違反醫學道德倫理
南韓Miz Medi 醫院董事長Sung-il Roh盧
聖一指控黃禹錫研究成果造假

Hope and Cure or Money ?



Injecting fetal olfactory ensheathing glia (OEG) cells into the damaged spinal cord.

*"Even if it were legal, it's unethical" Huang
Time 8/23/2004*



Christopher Reeve

回顧過去許多重要的生物醫學研究如何進入臨床醫療的歷程

1. 生物醫學最初的重大進步，往往是由一些令人興奮與耳目一新的理論發展所觸發的，並且隨之引起公眾的興趣及需求。
2. 對於早期技術的潛力，最初往往過於樂觀與過度的誇大。最初的成功也往往令人瞠目結舌，接踵而至會出現一些後果且過度樂觀的階段。

我們相信幹細胞研究也將與過去這些生物醫學研究之突破的進展雷同，而且有過之而無不及。

造成大眾感到挫折，引發社會反彈的無限上綱與過度解讀，也因此造成了大眾對於新科技的惶恐。

5. 不過歷史也告訴我們，在許多的例子當中，當研究者繼續累積更多的實驗成果，或是由於技術方面的突破，這類的爭論多半隨著時間流逝而消弭無形。完成初期的成功
6. 接著經由科學研究的繼續研發，並且經過倫理道德和政策的妥協，最後終於成就生物醫學的進步，達到臨床應用的目的。

過去這些歷史的事實，對於幹細胞研究有什麼警示呢？ a complex blessing

- 幹細胞研究一方面將啟發我們了解人體發育與疾病治療的奧秘，另一方面幹細胞的研究，終究將帶來全新的醫療治療方式。
- 但是，也要了解到這些幹細胞的研究過程可能包含著失敗與挫折。而且常常比預期成功的時間來得延遲。
- 並且也要避免因為少數缺乏自我約束的科學家，可能會有非理性或言過其實的預測，以及產業界在財務的壓力下、可能做出不成熟的宣示……等等，帶來社會大眾過度與過高的期待。
- 幹細胞研究需要創新的科學研究，也需要打開對社會與公共政策的溝通管道。

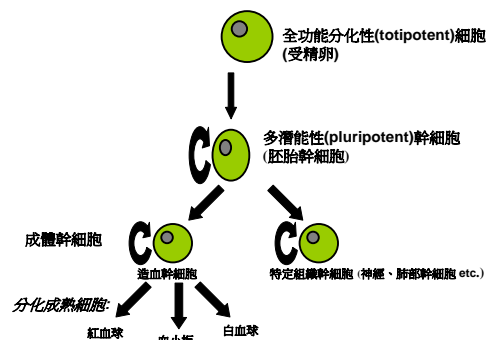
到底幹細胞是什麼東西，為何會受到如此的關注？

幹細胞是潛力無窮？還是被我們過度期待？

幹細胞 (stem cells)

- ✓ 是一種能夠自我更新 (self renewal) 且尚未分化 (un-differentiated) 的細胞
- ✓ 可以分化為多種組成身體組織或器官的細胞類型 (cell types)

自然存在的各種幹細胞



幹細胞的特性與分化

- 非常稀有，出現的頻率很低 (rare, low frequencies)
- 幹細胞彼此之間是有“階層”的 (hierarchy)
- 幹細胞彼此之間是“異質性”的 (heterogeneity)
- 分化過程的複雜性，依染色體基因組的表達程序進行 (genomic programming)

臺灣的幹細胞研究



國際研討會

加強幹細胞研究的整合
目前零零散散設立很多幹細胞小型實驗室，都是小攤子式經營的，並且也有重覆的地方。而且，絕大部分目前的研究在國際上沒有競爭的能力。



中研院幹細胞研究 May 2003-present

Weekly Lab Meeting

Core Facilities

Graduate Course

演講主要項目

成體幹細胞(包括腫瘤)幹細胞
 胚胎幹細胞 (human ES cell lines)

體細胞核移轉(Somatic cell nuclear replacement)
 生殖性複製(Reproductive cloning)
 治療性複製(Therapeutic cloning)

治療應用:再生醫學 (Regenerative Medicine)
 道德倫理爭論

換了位置就換了腦袋!
 vs "The adult brain made no new neurons."

從四分溪到幹細胞研究

無領域者

有領域的雄魚

有領域的雄魚大腦中分泌性荷爾蒙的神經元是無領域者的八倍大。
 這是不是表示大腦內存在有再生能的神經元幹細胞?

金絲雀如何學習歌唱及取悅雌鳥

PNAS May 31 2005

- 紐約Rockefeller Univ. Fernando Nottebohm教授探究雄性金絲雀如何學習歌唱，發現一個非常有趣的現象：
- 金絲雀掌管歌唱能力的腦部區域 (Canary's song center)，其神經元的數量竟然隨著歌唱能力而改變。
- 致使他恍然大悟人類大腦內一定存在著具有再生能力的成體神經幹細胞。

成人神經幹細胞

Human neurosphere from adult brain

Hippocampus

Periventricular subependymal zone

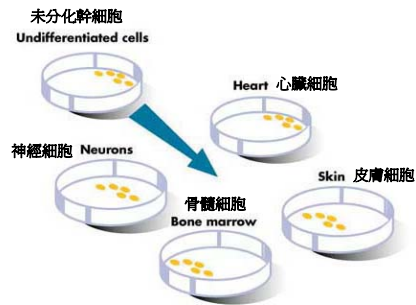
Green: nestin-labeled neurons
 Blue: GFAP-labeled astrocytes

帕金森氏疾病

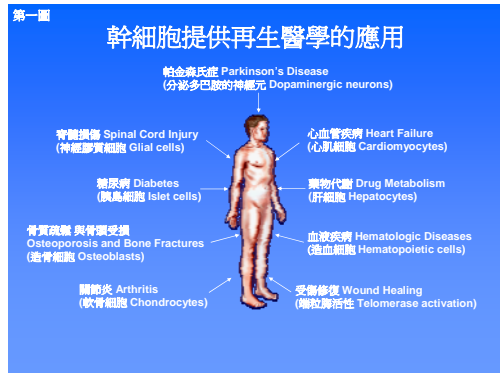
Substantia Nigra 區pars compacta 裏面的dopamine 神經細胞原退化

Basal ganglia system裏面的神經網路連結

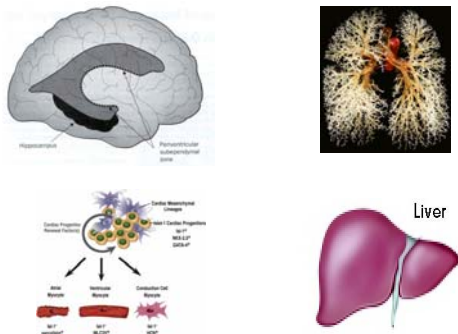
幹細胞可以提供做為原料，修補受損的細胞或器官



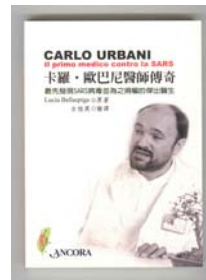
利用幹細胞產生特定的細胞，可做為將來許多身體組織器官修復或移植之用



Organ-specific stem cells 成體幹細胞

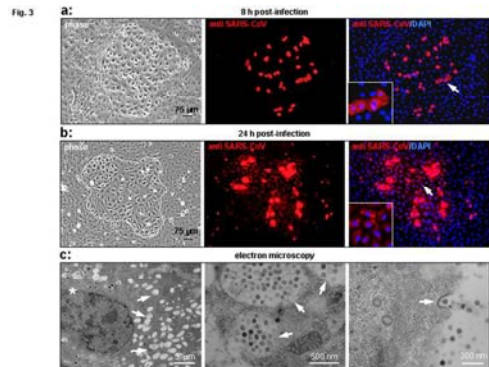
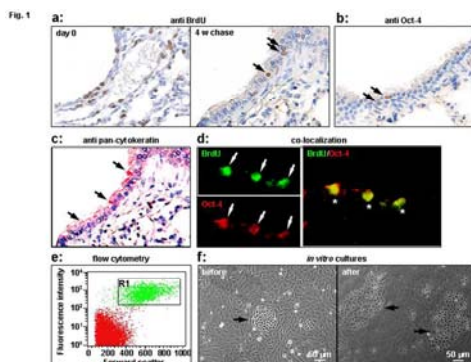


March 29 2003



我 (Dr. Urbani) 目前所在的醫院裡，護理人員在哭，病人奔走嚎叫，全院上下一片恐慌，我們還不清楚究竟是何方病魔，但絕非一般流感。

肺部幹細胞稀有，出現的頻率很低

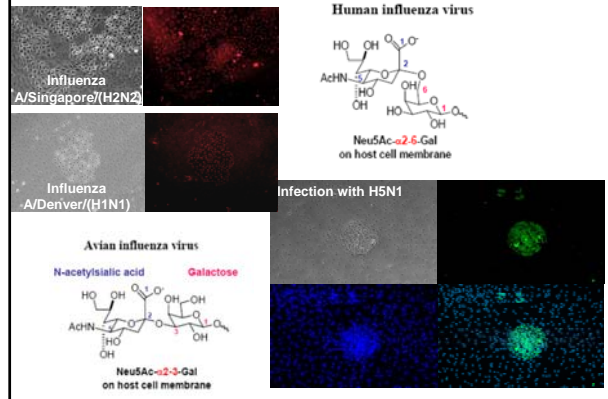


肺部幹細胞是SARS病毒感染的目標，可能因此造成肺部衰竭而死亡

禽流感病毒因應計畫



肺幹細胞培養產製新型流感原型疫苗?



幹細胞提供下列的研究模型：

- 再生醫學的研發運用
- 組織器官衰竭: 肺部再生與重建
- 藥物發展及測試



演講主要項目

成體幹細胞(包括腫瘤)幹細胞
 胚胎幹細胞 (human ES cell lines)

體細胞核移轉(Somatic cell nuclear replacement)
 生殖性複製(Reproductive cloning)
 治療性複製(Therapeutic cloning)

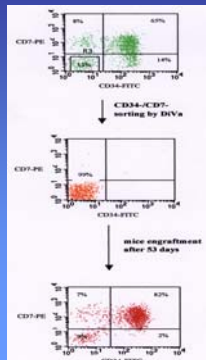
治療應用:再生醫學 (Regenerative Medicine)
 道德倫理爭論

一小群未成熟的幹細胞演化成爲成熟的子代腫瘤細胞

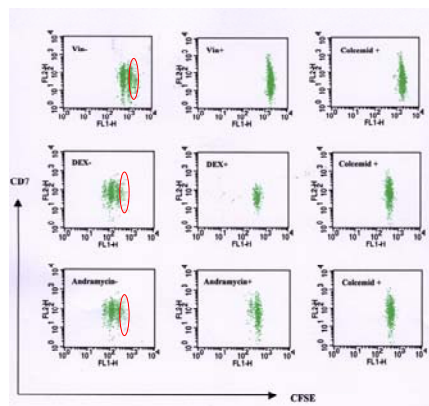
Phenotypic diversity
 CD34⁺CD7⁺ in acute
 T-cell leukemia
 arising from CD34⁺
 CD7⁻/Lineage⁻ cells.

Leukemia stem cells

Self-renewal &
 Differentiation



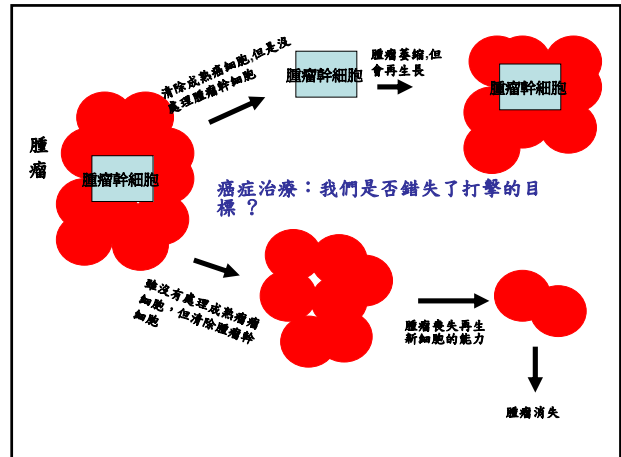
腫瘤幹細胞是否是癌症復發的禍首?



癌症治療：我們是否錯失了打擊的目標？

腫瘤幹細胞?

- 癌細胞是從一小群未成熟的幹細胞演化而來
ALL: ??
AML: CD34⁺CD38⁻Thy⁺Lin⁻
Breast cancer: CD24⁻CD44⁺CD38⁺ESA⁺
- 大多數的癌細胞是成熟的子代細胞
- 腫瘤幹細胞是維持癌症復發的元兇禍首



幹細胞提供下列的研究模型：

- 再生醫學的研發運用
- 組織器官衰竭：肺部再生與重建
- 藥物發展及測試
- 癌症研究與治療
癌症元兇

演講主要項目

成體幹細胞(包括腫瘤)幹細胞

胚胎幹細胞 (human ES cell lines)

成體幹細胞與胚胎幹細胞的比較

胚胎幹細胞株分離

道德倫理爭論

產生胚胎幹細胞株的新技術研發

- 胚胎幹細胞和成體幹細胞的優缺互見，沒人能預知哪類研究會脫穎而出。對這兩類幹細胞的研究必須齊頭並進。
- 台灣必須成立本土胚胎幹細胞。雖然使用胚胎有倫理爭議，但是很有可能在技術的新研發上發展出方法，來克服一些倫理爭議的盲點。

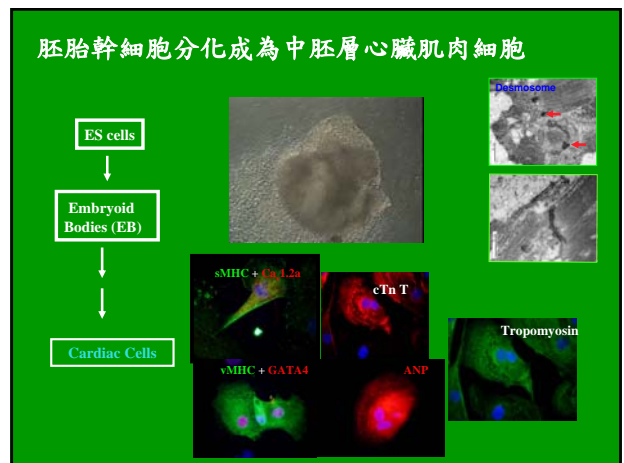
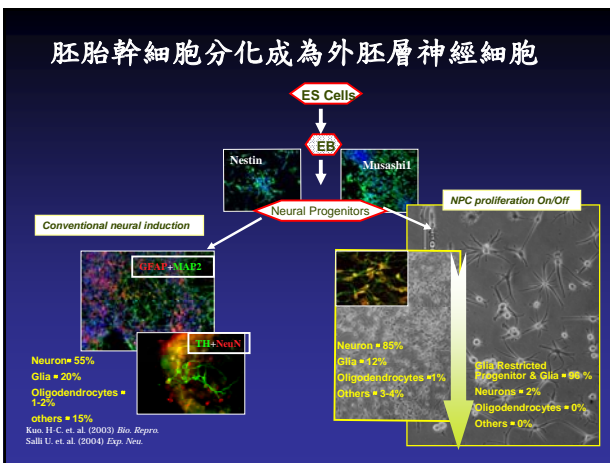
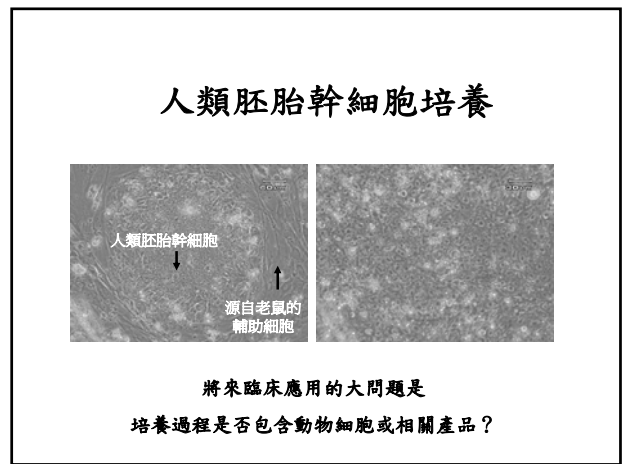
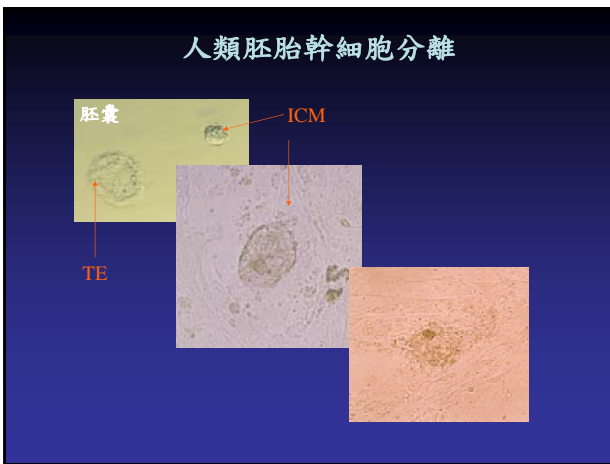
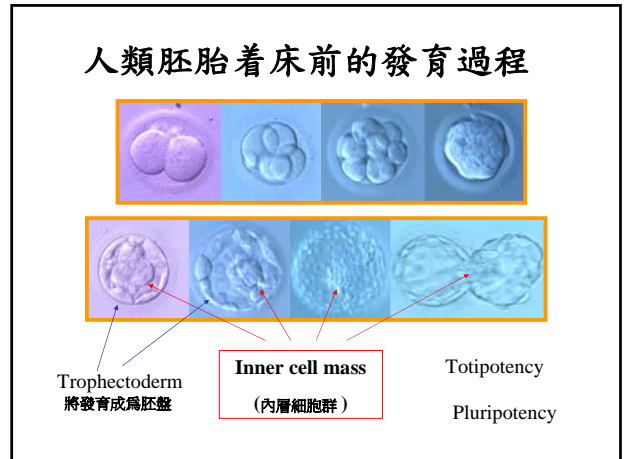
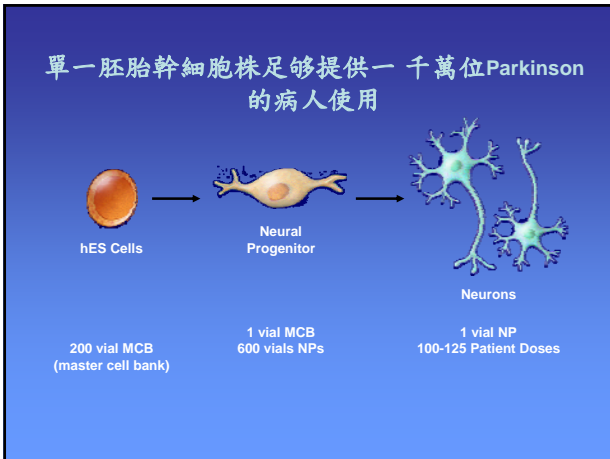
人類成體與胚胎幹細胞的比較

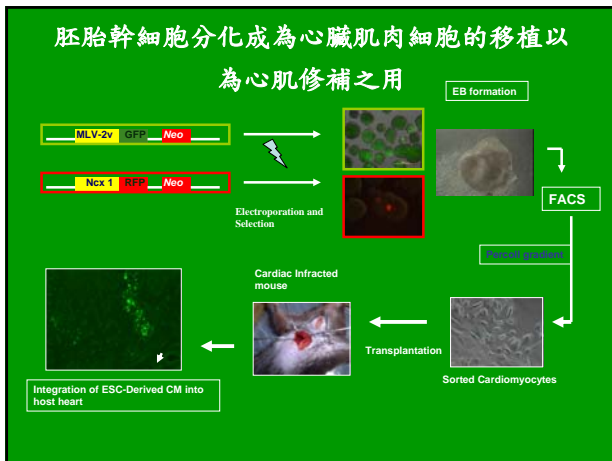
成體幹細胞：

- 容易取得
- 增殖與分化之潛能較低
- 只能自體移植
- 在臨床應用時有量化的限制
- 細胞可塑性上的疑慮
- 細胞退化上的考量

胚胎幹細胞：

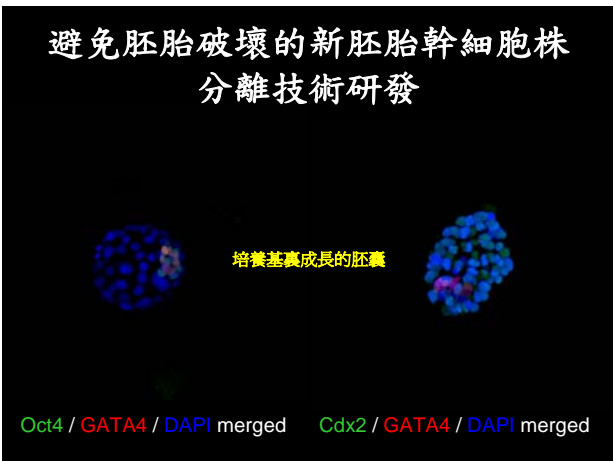
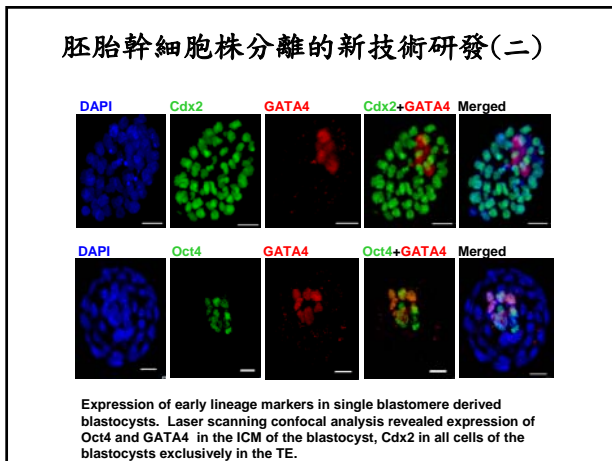
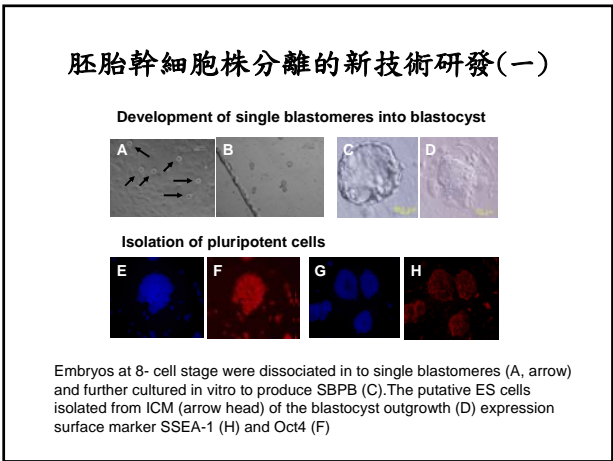
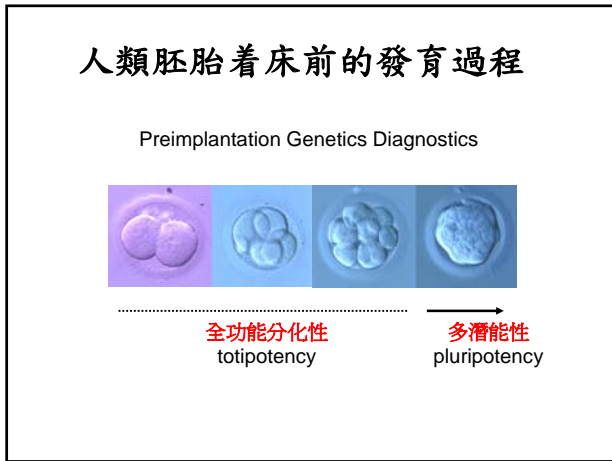
- 道德上的爭議
- 具高度增殖與分化潛能
- 器官移植排斥與醫療性複製
- 臨床應用上之量化培養
- 產生畸胎瘤的考量





倫理上的爭議

- ❑ 胚胎幹細胞通常取自發育約四到五天胚胎之inner cell mass，然而在分離的過程中，無可避免地會摧毀或損壞所使用的胚胎。
- ❑ 科學家擷取幹細胞的主要來源是未超過十四天的胚胎。超過十四天時，胚胎出現為原線(primitive streak)的結構，而原線接下來會發育為腦部與脊柱。所以，在十四日之前，胚胎並沒有任何痛苦或感受的可能性。



人類胚胎着床前的細胞

- 1) 只是一團細胞，（沒有母體的子宮不能存活），可以任意處置
- 2) 是「人」
- 3) 是值得尊敬的一種生命型態

人類胚胎着床前的細胞

如何平衡兩種不同的相反意見？

對於早期(胚胎)生命的責任：

採取對於某種生命型態道德倫理的尊重態度

對於出生幼兒和成體生命免除疾痛的的責任：

目前正在蒙受苦難

人類由於基因、環境因素、或老化將來可能蒙受的痛苦

“可能生命型態”與“真確生命實體”是否區隔？

免除疾痛的醫療責任

醫療人員的Hippocratic誓言

宗教憐惜愛人的情襟

人類同胞物與的胸襟

胚胎幹細胞：

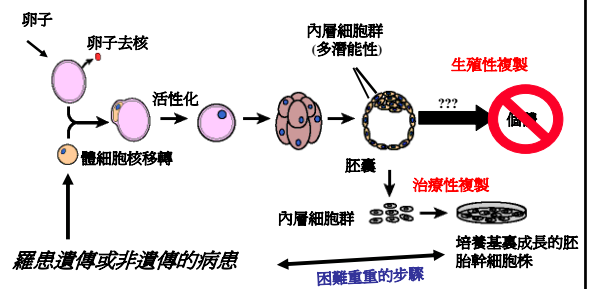
- 胚胎幹細胞株分離

- 體細胞核移轉：

Reproductive cloning 生殖性複製

Therapeutic cloning 治療性複製

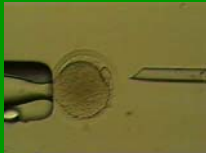
什麼是體細胞核移轉(複製)的技術？



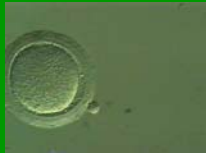
ADAPTED FROM WWW.NHL.GOV/NEWS/STEMCELL.FIG.4B.GIF

胚胎操作與體細胞核移轉技術

去核



細胞核移轉



ES cell injection for interspecies chimera production (monkey-mouse)

體細胞核移轉技術極低成功率

Donor cells

複製胚囊存活到成人個體成功率

- Fibroblasts 0.5-1%
- Sertoli cells 1-3%
- Cumulus 1-3%

Dr.黃禹錫

- Cumulus 0.4% (1/242 eggs)
- Fibroblasts 6.5% (11/168 eggs)

研究成果造假

15.3 eggs → one ES

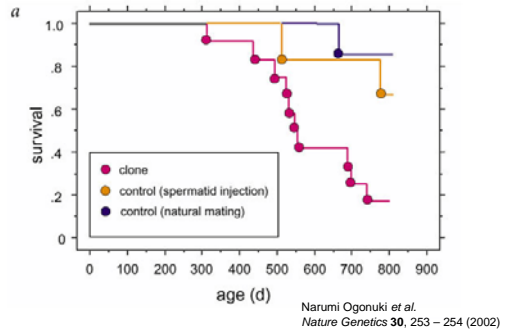
複製的問題

Nuclear transfer and faulty reprogramming:

In addition to technical problems, there are **Serious biological barriers** – gametogenesis



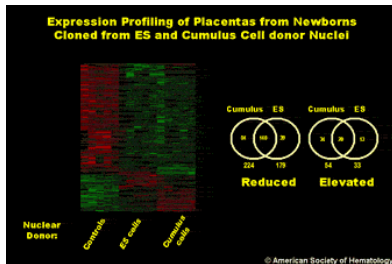
Early death of mice cloned from somatic cells 複製老鼠壽命較短



複製的基因表現錯誤問題

基因錯誤的表現

- Approx. 4-5% of all genes
- 30 to 50% of imprinted genes

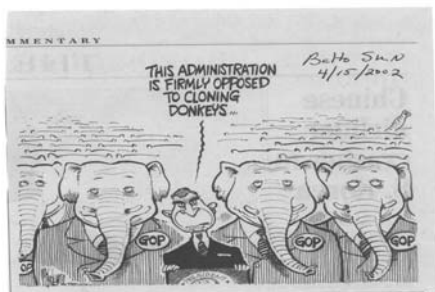


人類複製 Cloning of Humans

複製動物上所學到的教訓

- 複製動物的成功率很低
- 複製動物即使能夠成功出生, 仍然會有嚴重的不正常變異, 會很快死亡
- 即使表面上看起來健康的複製動物, 也會存在難以察覺的缺陷 (大腦功能)
- 發育過程中各階段表現型會有大量的失控 (epigenetic dysregulation)

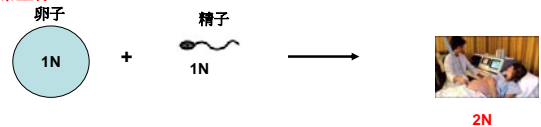
意味著可能不存在有“正常複製”
→ There may be no normal clone.



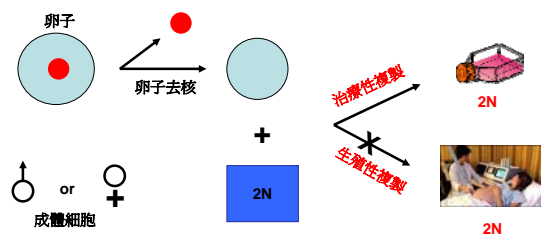
We're not going to clone any kind of people!

我們也不打算複製藍色或綠色的。

1. 正常生育



2. 體細胞核移轉 (複製)



PALO ALTO DAILY NEWS
 Also serving Menlo Park, Mountain View, Los Altos, Los Altos Hills, East Palo Alto, Atherton, Portola Valley, Woodside and Stanford
 Markets closed for holidays. (950) 327-NEWS (6367) Nov. 12, 2009 COMBINED DAILY NEWS CIRCULATION: 46,000 Volume 6, Number 25

Derma-Cure Medical Clinic
 A Revolutionary Concept in Skin Care

Free Stem Cell Therapy
 A \$225 Value for only \$145.00 (good through Dec. 2009)


Stem Cell Therapy
 The topical introduction of skin Stem Cells to existing skin allows for the communication of biologically flawless information. Inside a serum rich in organic vitamins, minerals, essential fats, enzymes and natural antioxidants, Stem Cell aesthetically repair free-radical damage, create a moisture rich environment, promote collagen synthesis and encourage the production of elastin. All of which sets up the perfect environment for future generations of younger skin. Skin looks younger because, technically, it is younger.

Age-Defying Treatments
 • Improve Texture and Elasticity
 • Stem Cell Therapy
 • Youthful Skin/Erase Wrinkles
 • Designer Peels
 • Cool Touch Laser
 • Botox Injection
 • Rejuvenating Facials

Paramedical Aesthetician
 Specializing in problems of aging skin
 Call for Free Consultation
 408.729.3250
 145 N. Jackson Avenue, San Jose

Stem cell research – a complex blessing
再生醫學 祝福或是懲罰?

普羅米修斯(Prometheus)進行盜取宙斯(Zeus)天火，而遭受折磨達三萬年之久。



幹細胞研究的工作將會開展許多新穎的生物研究領域；同時，也將帶來全新的醫療方式。

借鏡於過去「基因治療」數十年發展的經驗

- 當開始倡議「基因療法」之際，科學界便已經意識到這個新科技在治療疾病上巨大的潛能
- 然而，許多科學家當時低估了初期有關基因理論要如何適切的解讀，以及發展成爲人體臨床基因治療方案的複雜性。
 當年美國麻州Cambridge市政府代表社會大眾，便有過禁止哈佛大學與麻省理工學院基因研究之決議的前例！之後經三十年來，累積了無數的理論發展實踐(proof of principles)。再經過了超過500個正式批准的人體試驗計畫。
- 然而由於技術層面的失誤，1999年一位少年Jesse Gelsinger，因參與基因治療而過世，再加上媒體特別報導失敗個案過份渲染，造成信心的喪失。
- 公共政策的反反覆覆，許多不確定性與互相衝突的政策法規，亟需新的審核與管理機制(例如美國FDA、IRA、Biosafety Boards等)，這些都在在需要社會大眾的關切與討論。
- 目前基因療法是否成功還是未定之數，仍有待觀察。在這基因治療的漫長研發路上，雖然可能已現曙光，可是科學家仍需要與政策制定者以及倫理關切者緩步同行。最後科學的成功建立在社會結構整體的進步。

Current Regulatory Systems on Stem Cell Research in the World

胚胎幹細胞儲存庫

- 維持幹細胞株登記與儲存
- 審核是否符合相關規範條文
- 確保胚胎幹細胞株原始來源以及擁有的特性：**型態及細胞特性、體外分化、DNA指紋、產生畸胎瘤、chimera production**。
- 教育、分配、儲存、品質確保

如何事前防範犯規錯誤的發生

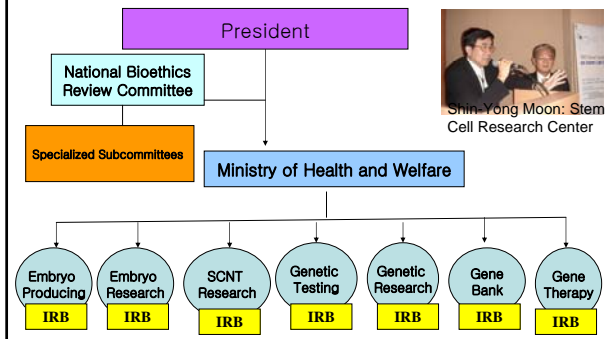
健全的oversight committee ??

- 實驗目的、材料來源、實驗方法等考核
- 過去成效、實驗設備、自我能力的檢驗
- 相關單位分割：獲取卵子/剩餘胚胎與從事研究單位在行政管理和實質上分開
- 喪失着床能力的胚胎幹細胞
- 胚胎幹細胞儲存庫

規範的機制：

- Legal control
- Research funding restriction
- Research guidelines
- Review system
 - institutional
 - regional
 - national
 - academic association
- others

Korea: Organization Chart under Bioethics and biosafety law



幹細胞研究有社會與倫理規範的風險

- 對於一個原創期的幹細胞科學工作者而言，總是會有病人因為罹患絕症，而不顧一切要求進行臨床實驗；我們要思考，到底目前的幹細胞醫療的醫療是一個對病人倉促應用的未成熟之技術 (**premature application of immature technology**)，還是為了救治病患而施行的正當醫療研究行為 (**justified use of early science**)，這兩者其中的界限可能是相當模糊。
- 另一方面，在面對著幹細胞研究中全球性的競爭，我們要了解幹細胞醫療有時候必須要利用到仍有瑕疵的醫學知識 (**imperfect knowledge**)，儘管眼前不能預期它的成功機會 (因為有瑕疵)，但是，也有可能因此帶來想像不到的潛在利益。
- 所以應該要特別謹慎處理。我們必須從歷史中的教訓，去展望未來，現階段首要的任務，在於謹慎應用這些科學成就；**我們有責任保護病患的權益，避免盲目冒進使用不成熟的技術，不濫用他們自願作為受試者的信賴與託付。**
- 若能把這些事情銘記於心，幹細胞在治療上的潛力才是真實存在，且前景光明的。

摘要

- 幹細胞研究的工作將會開展許多新穎的生物研究領域；同時，也將帶來全新的醫療方式。然而也可能是a complex blessing。
- 幹細胞研究將要面對的困難與挑戰，有的是來自於科學技術層次的，而有的則為社會規範與倫理層次的。
- 幹細胞的研究如何在「以未成熟的技術」對病人從事治療行為與為了救治病患而實施「正當的醫療研究」兩者間取捨，是需要智慧的，其中的界限相當模糊。
- 回顧歷史，生物醫學研究進入臨床應用的重大發現之過程中，研究者都要經由倫理、道德、宗教與公共政策上反覆討論與協調，最後才能成就生物醫學的進步。
- 目前全世界都處在初期研發的階段，台灣應該很有機會佔有一席之地。

The Stem Cell Research Program GRC

