

# 「幹細胞及再生醫學研究」 現況與展望



報告單位：國科會生物處  
99年4月12日

# 國外幹細胞研究現況

國別	大學/設立研究機構	研究重點
美國	哈佛大學 Harvard Stem Cell Institute	Cardiovascular, Nervous System and Diabetes Disease, Cancer Stem Cell, Tissue Engineering
	史丹佛大學 hESC, Center for Human Embryonic Stem Cell Research and Education	Mature Tissue or Organ Stem Cell, Human Embryonic Stem Cell, Cancer Stem Cell
英國	劍橋大學 Cambridge Stem Cell Initiative	Pluripotent Stem Cell, Adult Stem Cell , Hematopoietic Stem Cell, Cancer Stem Cell
	牛津大學 The Oxford Stem Cell Institute	Embryonic Stem Cell , Adult Stem Cell , Hematopoietic Stem Cell , Cancer Stem Cell
日本	京都大學 Center for iPS Research and Application, Stem Cell Research Center	iPS, Stem Cell Differentiation, Stem Cell engineering, Stem Cell Processing
	東京大學 Center for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine	iPS, Hematopoietic Stem Cell, Human Embryonic Stem Cell, Liver Stem Cell

# 日本科学技術振興機構研究開発戦略中心 2007年戦略計画

(Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency)

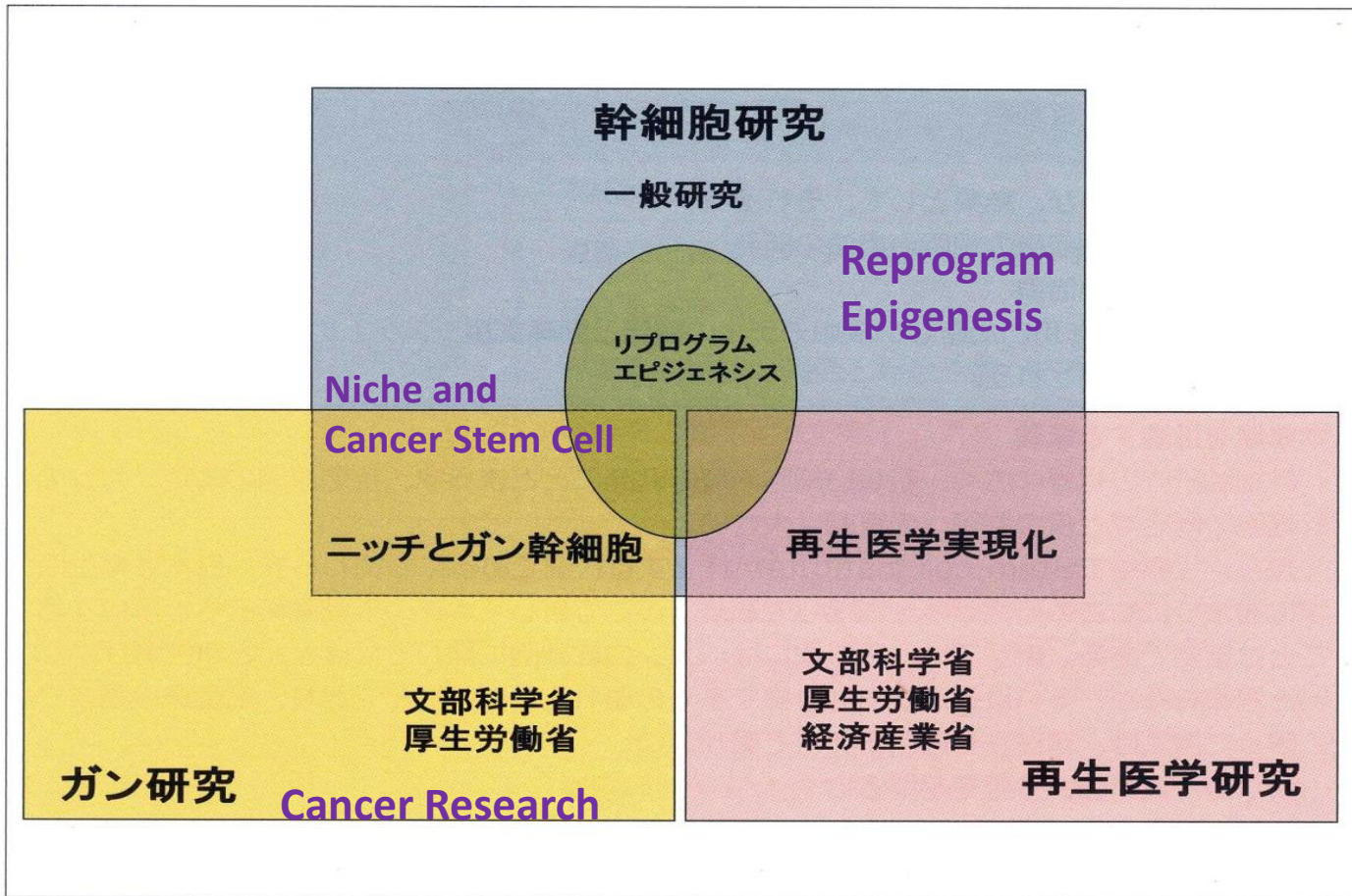


図1 提案「幹細胞と個体」説明図

表 4. 主な幹細胞研究に対する公的資金

所 管		政 策	実施 (年)	投資金額	単年度円換算 (億円)	台幣 (億元)
EU	EU FP6	European Consortium for Stem Cell Research	2003-2010	Euro 12M (2006-2010)	5	1.8
		ESTOOLS	2006-2010	Euro 12M (2006-2010)	5	1.8
英国	厚生省&通商 産業省	UK Stem Cell Initiative	2006-2015	£ 100M (2006, 2007 の 2 年分)	123	43.2
米国	NIH	幹細胞関連研究資金	—	\$ 609M (2006 年度)	749	263.2
	カリフォルニア 州 California	Proposition 71	2005-2014	\$ 300M (単年度)	369	129.7
	コネチカット州 Connecticut	幹細胞研究費	—	\$ 20M (2006 年度)	25	8.8
	ニューヨーク州 New York	Stem Cell Innovation Fund	10 年間の予定	\$ 210M (単年度)	258	90.7
	ニュージャージー 州 New Jersey	幹細胞研究所建設費	—	\$ 270M (2007 年以降)	332	116.7
日本	文部科学省	再生医療の実現化プロジェ クト	2003-2012	200 億円	20	7.0

\* ニューヨーク州については、2008 年に投票予定

2008年日本政府調整予算，額外增加22億日元，發展iPS細胞研究。（JST2008年戰略報告書）

# JST 科學技術振興機構 2007年iPS特別報導

## (Japan Science and Technology Agency)

# JST NEWS

Dec.25.2007  
Special issue

News from Japan Changes the World!

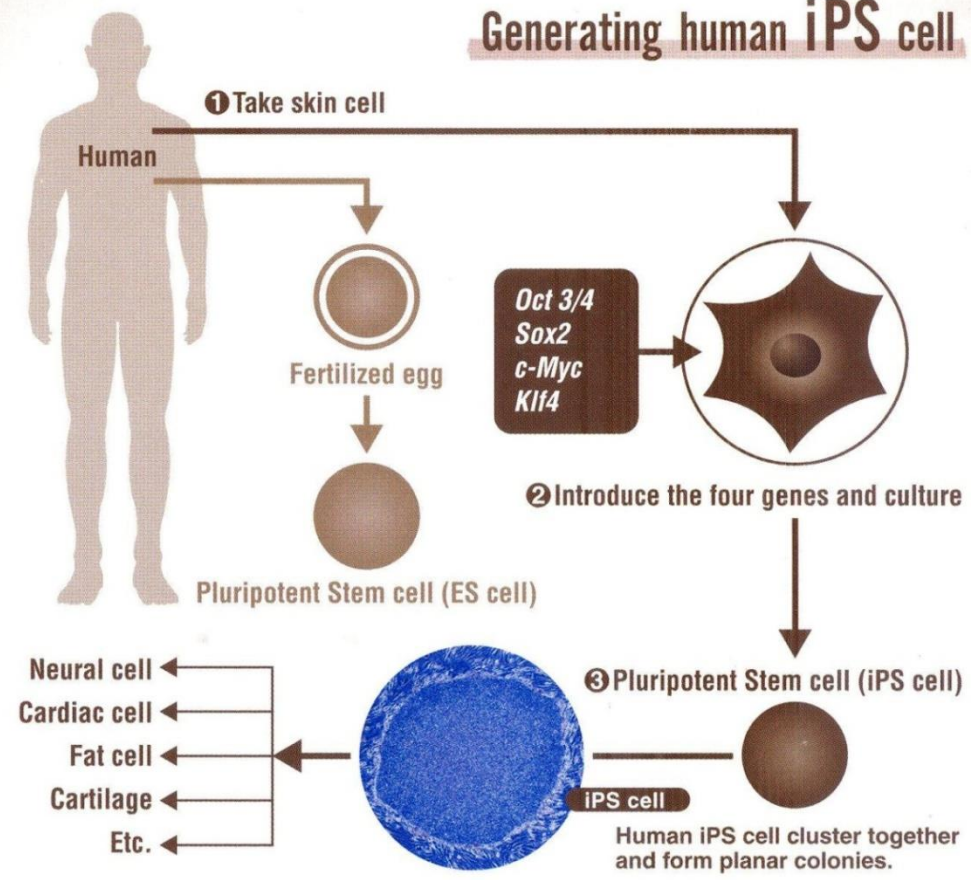
# The Era of New Pluripotent Cell

**Shinya Yamanaka, M.D., Ph.D.**  
Director, Center for iPS cell Research and Application (CiRA)  
Professor, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University

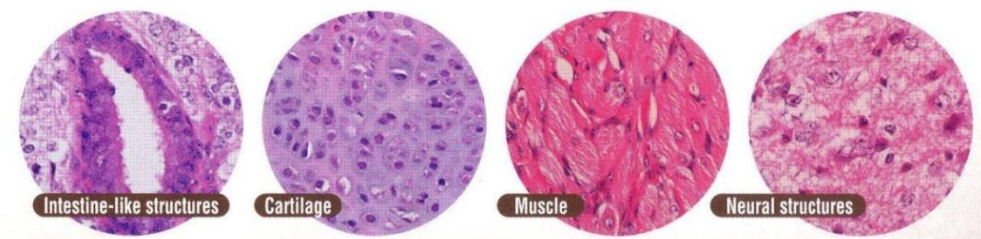
JST 独立行政法人 科学技術振興機構  
Japan Science and Technology Agency

Science Plaza, 5-3 Yonbancho, Chiyoda-ku, Tokyo  
E-mail: jstnews@jst.go.jp  
Homepage: <http://www.jst.go.jp/EN/>

### Generating human iPS cell




### Potential for the differentiation of human iPS cell



P&S

WINTER/SPRING 2010

 COLUMBIA UNIVERSITY  
College of Physicians  
and Surgeons

# 美國哥倫比亞大學 Columbia Stem Cell Initiative (CSCI)

New York State would provide \$ 600 million during 11-year period (2007-2017):

Columbia has received \$ 24 million since 2008.  
(新臺幣 七億六千萬元)



STEM CELL RESEARCH  
**A View of Medicine's Next Big Step**

IN THIS ISSUE  
Eating Disorders  
The Silver Fox  
Profile: Andrew Frantz '55

# UCSF (加州大學舊金山分校)

## The Eli and Edythe Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research

Seven different pipelines, based on extensive research and clinical strength, have been developed:

1. Hematopoiesis
2. Musculoskeletal
3. Neural
4. Cardiovascular
5. Pancreas/Diabetes and Liver
6. Epithelial
7. Reproductive

\$ 25 million donation from  
The Eli and Edythe Broad  
Foundation (Dec. 17, 2008)

(新臺幣 八億元)



Pancreas/Diabetes  
and Liver



Hematopoiesis



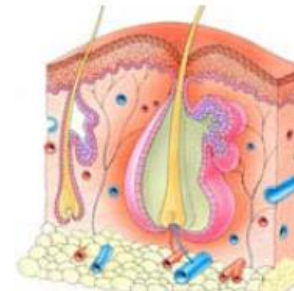
Musculoskeletal



Neural



Cardiovascular



Epithelial



Reproductive

# 細胞移植治療的開發情形 (JST/CRDS) (JST 2007年戰略報告書)

用途	企業名	國家	來源、 利用之細胞	病患對象	階段	備註
血液 疾病	Gamida-Cell Ltd. (www.gamida-cell.com)	以色列	臍帶血來源、造 血幹細胞	血液惡性腫瘤	II	孤兒藥 指定
	Osiris Therapeutics Inc. (www.osiris.com)	美 MD	骨髓來源、間葉 系幹細胞	急性移植排斥 反應症	II	孤兒藥 指定
	ViaCell Inc. (www.viacellinc.com)	美 MA	臍帶血來源、造 血幹細胞	血液惡性腫瘤	II	
心臟 貧血	Athersys Inc. (www.athersys.com)	美 OH	骨髓來源、多能 性前驅細胞	急性心肌梗塞	預計 2007申 請IND	
	Angioblast Systems (www.angioblast.com)	美 NY	骨髓來源、間葉 系前驅細胞	慢性心貧血	I	
	BioHeart Inc. (www.bioheartinc.com)	美 FY	自身骨骼肌來源、 肌原細胞	鬱血性心不全	III	歐洲
					I	
	Osiris Therapeutics Inc. (www.osiris.com)	美 MD	骨髓來源、間葉 系幹細胞	急性心肌梗塞	I	
Arteriocyte Inc. (www.arteriocyte.com)	美 OH	自身骨髓來源 、CD133+細胞	慢性心貧血	I		



# 細胞移植治療的開發情形 (JST/CRDS) (JST 2007年戰略報告書)

用途	企業名稱	國家	來源、 利用之細胞	病患對象	階段	備註
整形外科 相關 疾病	Aastrom Biosciences Inc. (www.aastrom.com)	美 MI	骨髓來源、間葉 系幹細胞	骨髓修復	I	
	Mesoblast Ltd. (www.mesoblast.com)	澳洲	骨髓來源、間葉 系幹細胞	骨骼、軟 骨修復	I	澳洲
	Osiris Therapeutics Inc. (www.osiris.com)	美 MD	骨髓來源、間葉 系幹細胞	軟骨修復	I	
神經 疾病	ReNeuron Group Plc. (www.reneuron.com)	英	胎兒來源幹細胞	腦中風	2007申 請IND	
	Stem Cell Inc. (www.stemcellsinc.com)	美 CA	胎兒來源神經幹 細胞	Batten病	I	
	Geron Corporation (www.geron.com)	美 CA	ES細胞來源之寡 突前驅細胞	脊髓損傷	2007申 請IND	

註：IND: Investigational New Drug Application 試驗中新藥申請

# 國內幹細胞研究現況(七項旗鑑計畫)

主持人/ 職稱	執行機關	計畫名稱	執行時間
洪明奇教授	中國醫藥大學	幹細胞之訊息途徑及表基因調控	96年
伍焜玉 研究員	財團法人國家 衛生研究院	訊息傳導分子對於幹細胞存活生長及調節分化之重要性研究	96年
何弘能教授	國立臺灣大學 醫學院	人類胚胎幹細胞與生殖腺幹細胞發育為生殖細胞過程中之基因轉殖、分化與後生調節	96年
游正博 特聘研究員	中央研究院	研究幹細胞之專一性標記、多潛能分化特性及後生性遺傳調控機制	96年
侯勝茂教授	國立臺灣大學 醫學院	胎盤幹細胞在動物疾病模式生物作用機轉的研究	97年
吳成文特聘 講座教授	國立陽明大學	誘導式多能性幹細胞及間葉幹細胞於醫藥應用之轉譯研究	97年
黃玲惠教授	國立成功大學	應用於幹細胞移植之新型透明質酸組織膠之研發	97年

# 重點發展領域



## 1. 五項重點研究：

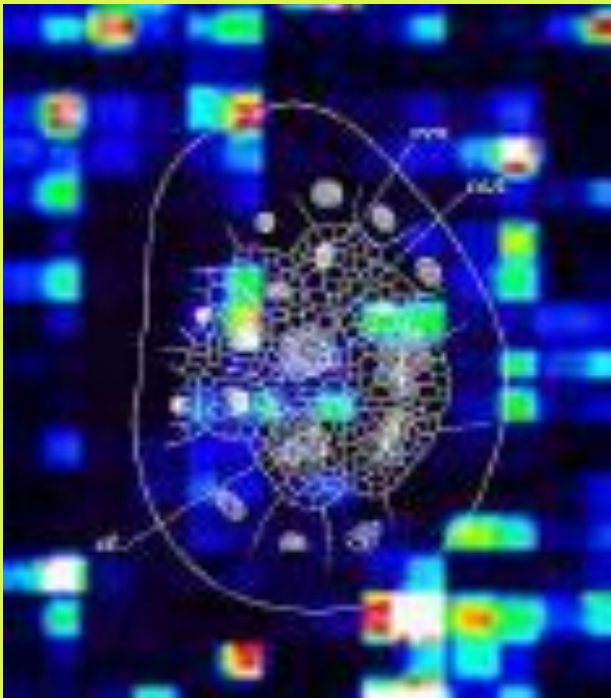
- 幹細胞的分離，培養與分化技術
- 幹細胞的表現機制與流程控制
- 基因外(epigenetic)調節與體細胞核核轉移的技術研發
- 動物移植模型、生醫奈米、與組織工程相關技術的建置
- 誘導式多能性幹細胞(iPS cells) 相關之分析研究

## 2. 三種應用技術：

- 以動物複製與異體移植模型；
- 藥物研發；
- 細胞治療的試驗

## 3. 台灣幹細胞醫療或學術既有特色與強項

# 幹細胞旗艦幹計畫整體 及分項執行成果



# 國內幹細胞計畫整體執行成果

- 七項旗艦計畫的具體成果：

1. 共發表73篇期刊論文(含投稿中)
2. 專利申請(含申請中案件)共13件

- 顯現跨領域整合的研究：

1. 96年執行的4項計畫已具跨領域整合的研究雛形
2. 97年執行的3項計畫包含組織工程與轉譯醫學等跨領域研究主題

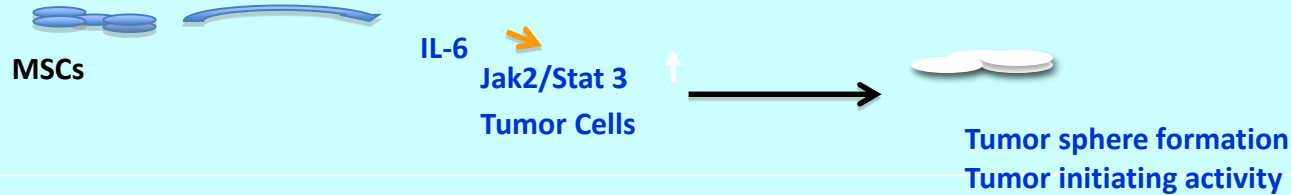
## (一) 幹細胞之訊息途徑及表基因調控

---

1. 大腸癌腫瘤幹細胞-CD133+於抑制血管新生治療後反而增加，與造成癌症復發及惡化轉移的原因有關
2. 由臍帶及臍帶血已成功培養出間質幹細胞
3. 建立間質幹細胞之細胞庫與資料庫
4. 已發表51篇論文，出席20場國際研討會
5. 已獲得2件專利：一種篩選幹細胞之裝置(中華民國M364083號；US & Europe：pending)，成功建立以「癌症幹細胞」為主軸之新藥開發及藥物篩選平台-藥物篩選裝置與方法(中華民國M308081號；US (App. No. 11/875,801) & Europe (EP:07119527.5)，另有3件申請中

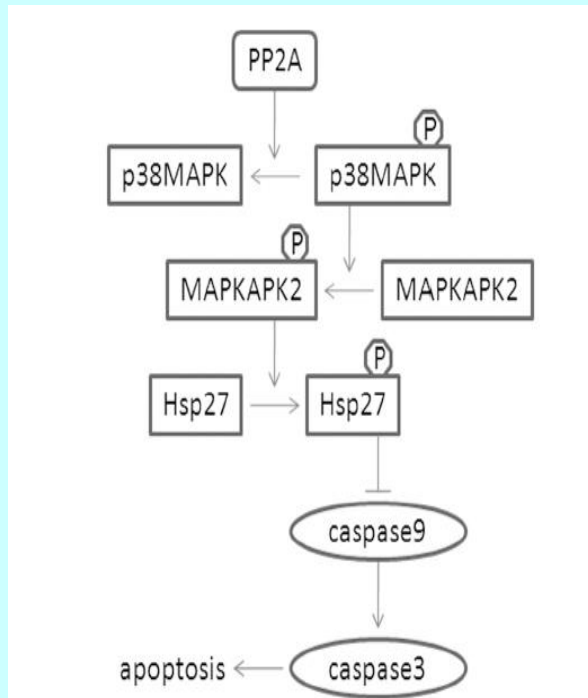
## Research Highlight #1

MSCs-secreted IL-6 activates Jak/Stat 3 signaling in tumor cells, which in turn enhance tumor sphere formation and tumor initiating activity (Nature Medicine /in review)



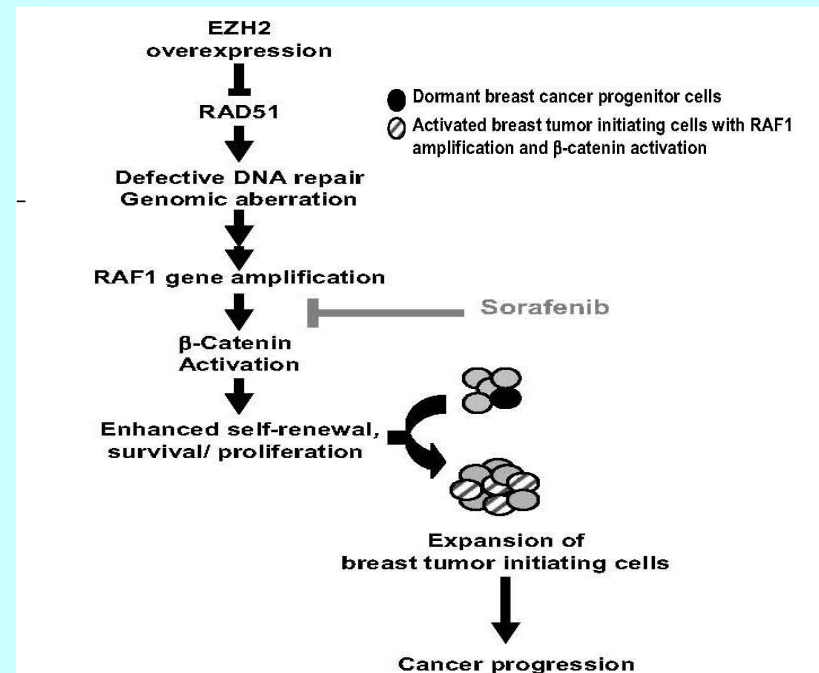
## Research Highlight #2

Enrichment of cancer stem cells decreases PP2A and increases Hsp27 activation in solid tumors (Cancer Cell/in revision)



## Research Highlight #3

Targeting the RAF1- $\beta$ -catenin activation pathway with therapeutic reagents like Sorafenib can be effective for eliminating BTICs. (Nature/in review)



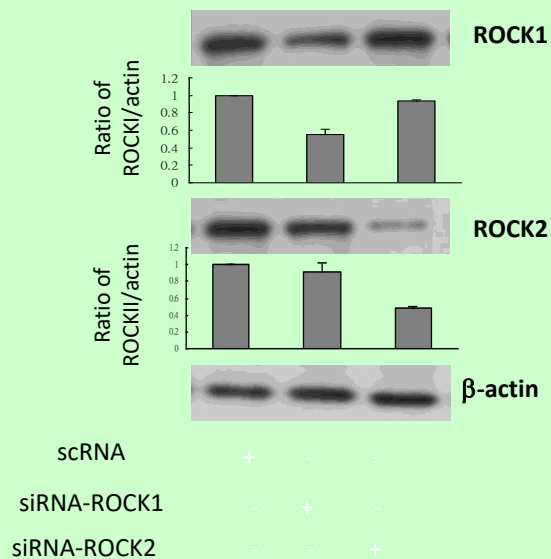
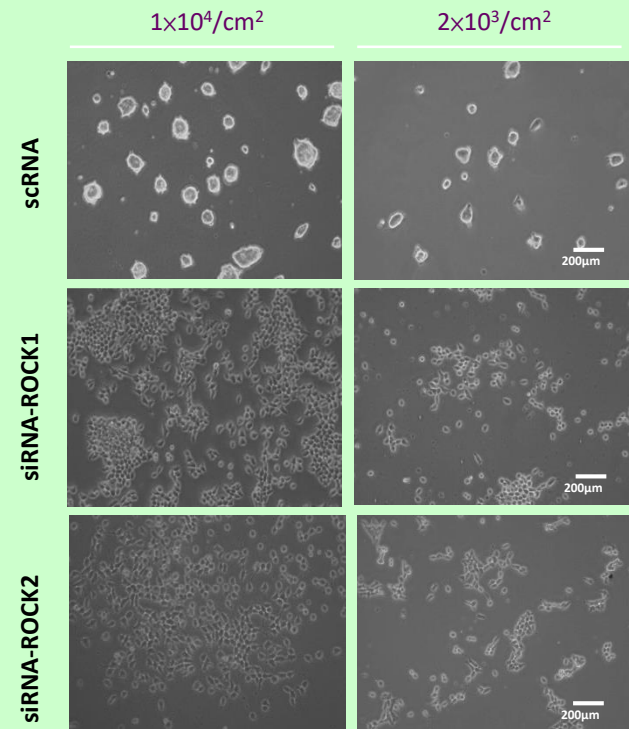
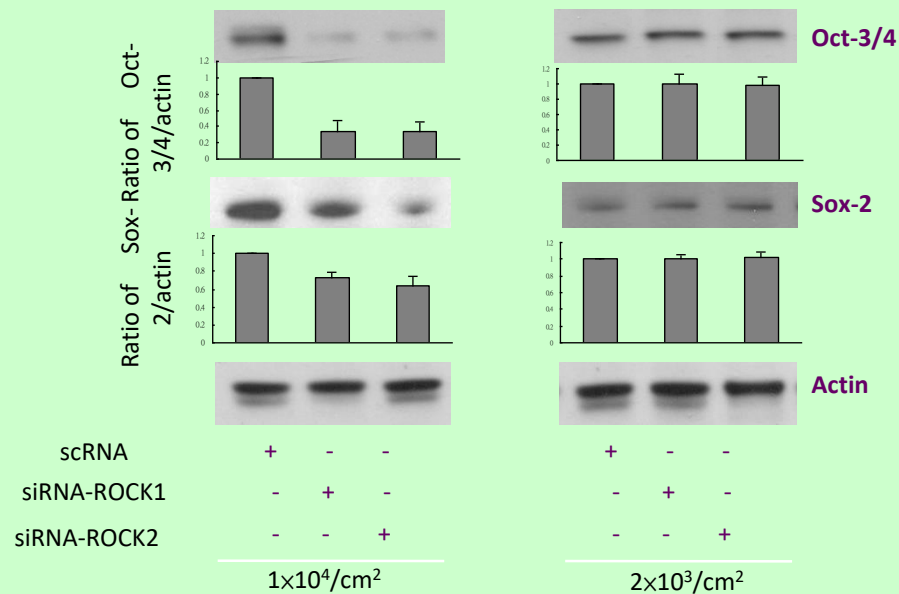
## (二) 訊息傳導分子對於幹細胞存活生長及調節分化之重要性研究

---

1. 發現Rho kinases (ROCK)調控胚胎幹細胞的分化。抑制ROCK引致胚胎幹細胞分化為神經前驅細胞
2. ROCK-2a在斑馬魚胚胎發育扮演重要角色。將ROCK-2a以morpholino抑制後，會減低Nestin表達，引致腦部發育缺陷
3. 利用誘導幹細胞技術(iPS cells)，發現 heme oxygenase-1 (HO-1) 在胚胎幹細胞對抗氧化壓力方面扮演重要角色。缺少 HO-1的胚胎幹細胞較容易有分化的傾向
4. 已發表7篇研究論文、2篇專書章節、出席4場國際研究會議



# Influence of ROCK siRNA on colony formation and renewal factors.



### (三) 人類胚胎幹細胞與生殖腺幹細胞發育為生殖細胞過程中之基因轉殖、分化與後生調節

---

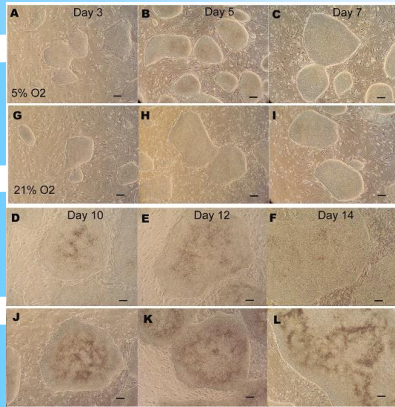
1. 建立三株國人之人類胚胎幹細胞株
2. 探討與發現低氧氣濃度有意胚胎幹細胞之培養
3. 發現IGF-1/IGF-1R 訊息調控精原幹細胞之多功能性
4. 建立單一細胞擴增mRNA與基因表達之技術平台
5. 建立 Oct4- eGFP 報導基因的人類胚胎幹細胞株
6. 建立 iPS 細胞
7. 建立胚胎幹細胞之細胞庫與資料庫
8. 已發表13篇論文，出席37場國際研討會

5% O2

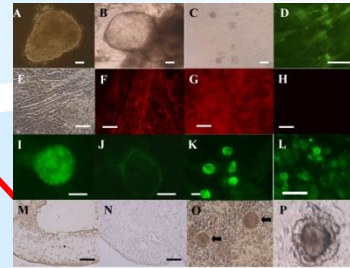
21% O2

5% O2

21% O2



# Project 1



hES cells to germ cells

Hypoxic culture

# Project 3

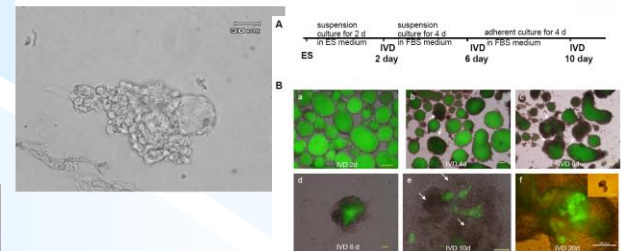
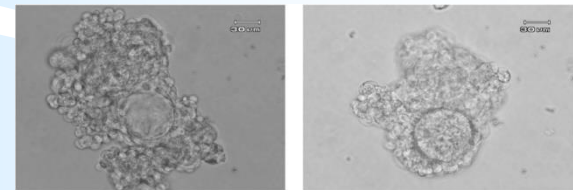
# Project 5 (Core Lab)

# Project 4

IGF-1/IFG-R system

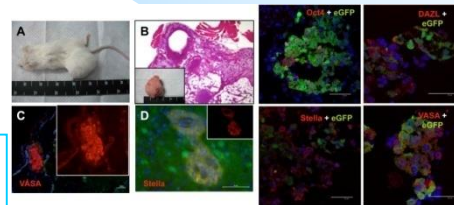
Single cell PCR platform

# Project 2



H9-eGFP line and differentiation to follicle-like structure

PGCs: primordial germ cells  
hESCs: human embryonic stem cells



## (四) 研究幹細胞之專一性標記、多潛能分化特性及後生性遺傳調控機制

---

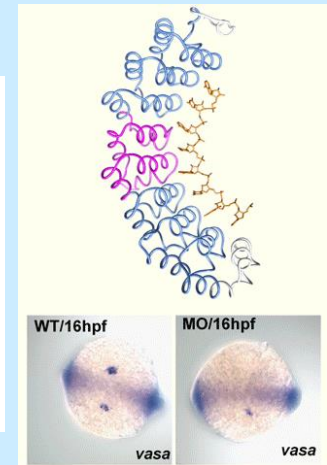
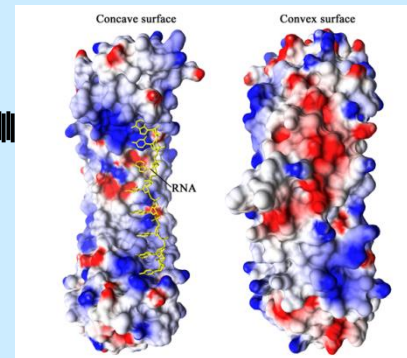
1. 發現92個sialylated N-glycoproteins 為人類胚胎幹細胞的表面標記。另外5個人類胚胎幹細胞新的glycosphingolipids，並且從事幹細胞與癌症標記的相關新研發
2. 開發小鼠肺部幹細胞表面標記，證實可標定肺幹細胞的醣蛋白。可以直接從肺部組織進行prospective的分離，新穎幹細胞表面標記
3. 已尋獲一株(PC88)能與胚胎幹細胞專一性結合及一株(PC89)能與肺部幹細胞專一性結合的噬菌體
4. 成功自單一8細胞期之胚葉細胞建立六株多潛能幹細胞(SBESCs)
5. 建立神經astrocyte分化過程的表觀遺傳(epigenetics)調控的分子機制
6. 已發表8篇論文，出席17場國際研討會，6 件專利申請中

## Stem Cells and Cancer Stem Cells

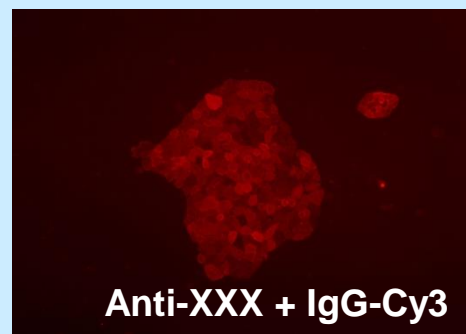
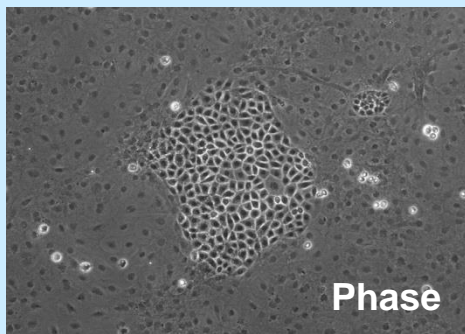
Fate specification of primordial germ cells

surface markers- pathway regulators- epigenetic profiling

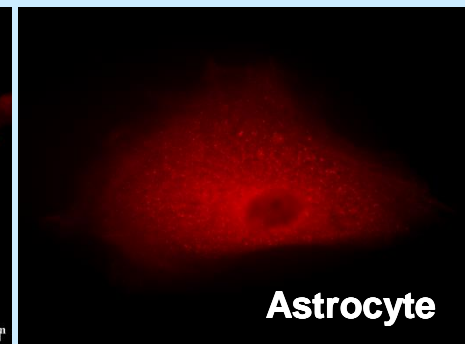
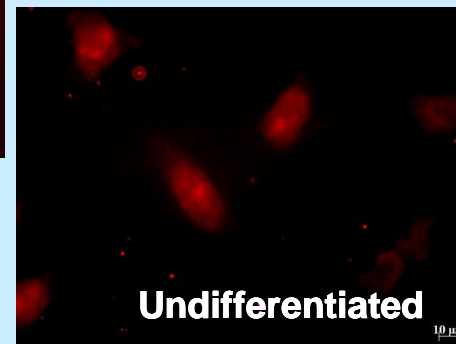
This Project aims to develop innovative technology platforms for identification of unique surface markers and investigate the control of cell fate determination via analysis of genetic regulators and epigenetic profiling affecting stem cells and cancer stem cells.



Lung stem cells



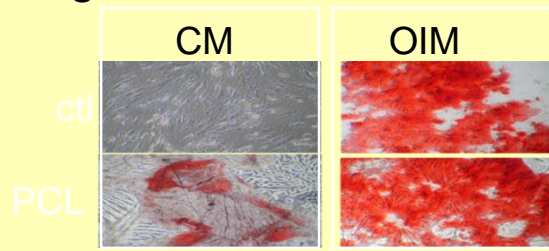
Nuclear export of components of HDAC chromatin remodeling complexes



## (五) 胎盤幹細胞在動物疾病模式生物作用機轉的研究

1. 建立分離、培養及鑑定胎盤幹細胞的標準流程及提供穩定品質的胎盤幹細胞之平台。
2. 完成培養胎盤幹細胞(PDMC)的可裂解及不可裂解之生物醫療基材篩選，結果顯示PDMC在可裂解PCL材質上有較強的骨生成及鈣化現象產生(見Fig. 1)，目前著手將PCL製成3D立體結構的scaffold。
3. 在建立老鼠異體骨髓移植與GVHD模式測試老鼠全身放射之劑量過程中，我們觀察到PDMC對老鼠的放射傷害具有保護作用(見Fig. 2)。
4. 成功利用新穎方法分離培養 PDMC，證實並未喪失其特有的細胞活性且初步證明具有修補小鼠肺部損傷的功能(見Fig. 3)。
5. 利用cytokine array分析老鼠心肌缺氧時所釋放出來的cytokines和chemokines，發現G-CSF、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、FasL有急劇性的表現(見Fig. 4)。

**Fig.1** BMMSCs



PDMCs

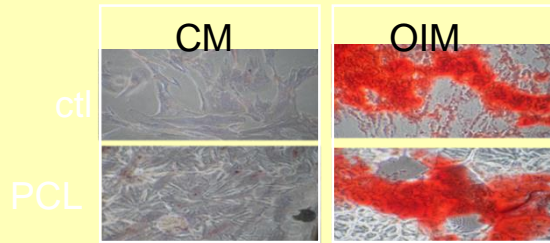


Fig.1. Human PDMC and BMMSCs showed stronger mineralization enhancement after osteoinduction on PCL coating surface for 28 days.

**Fig.3**

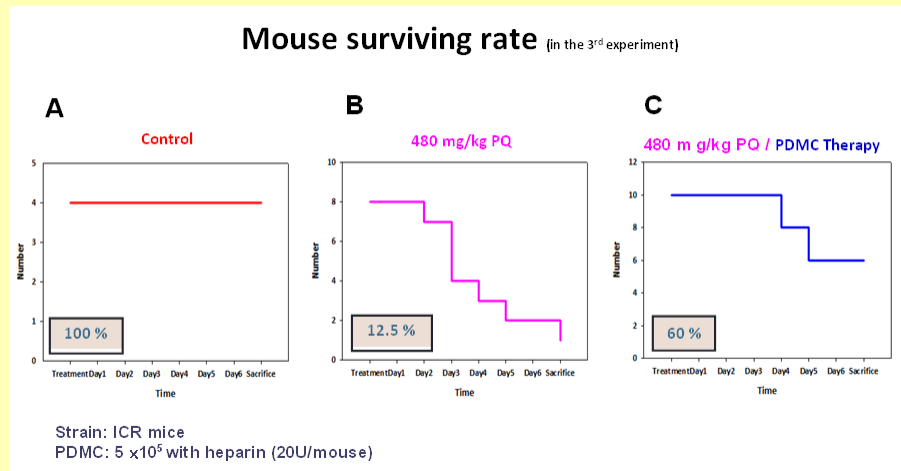


Fig.3. The surviving rate for the mouse after 480 mg PQ /kg treatment, and with or without PDMC cell-therapy.

**Fig.2**

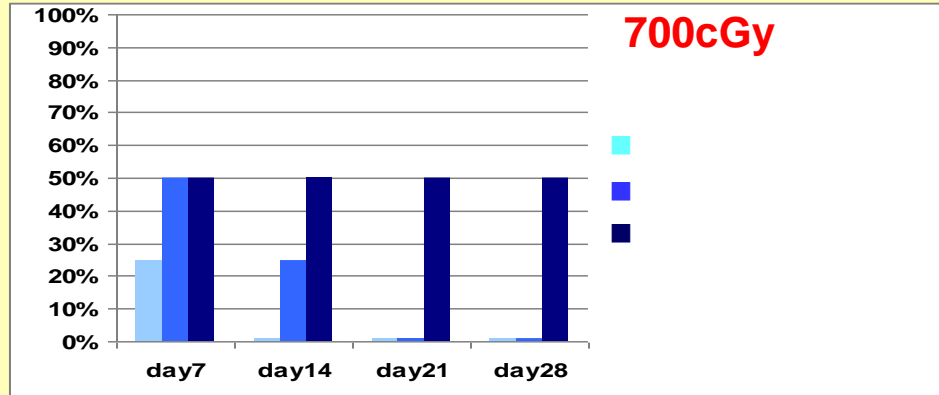


Fig.2. Survival rates of TBI mice (700 cGy) during 28 days. Group 1 is the TBI mice without PDMCs injection, group 2 is the mice injected with PDMC at day 0, and group 3 is the mice injected with PDMCs at day 0 and day 7.

**Fig.4**

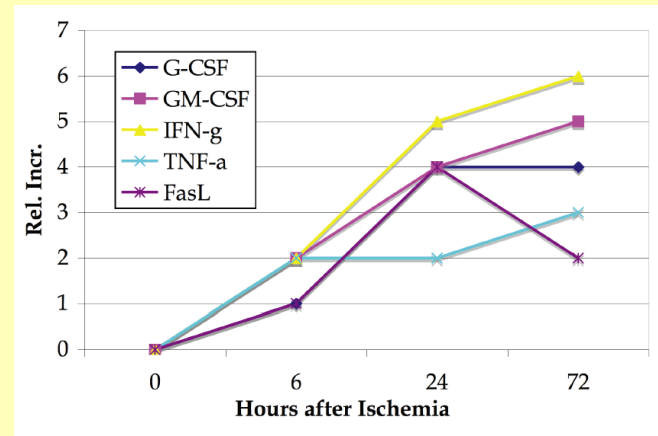


Figure 4. Expression of various cytokines after ischemic damage of mouse heart. Y-axis: relative increase.

## (六) 誘導式多能性幹細胞及間葉幹細胞於醫藥應用之轉譯研究

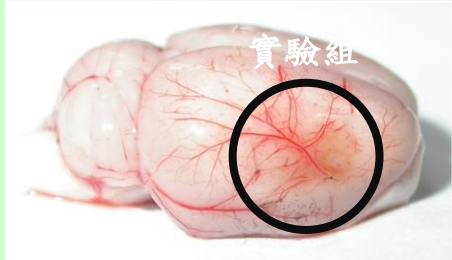
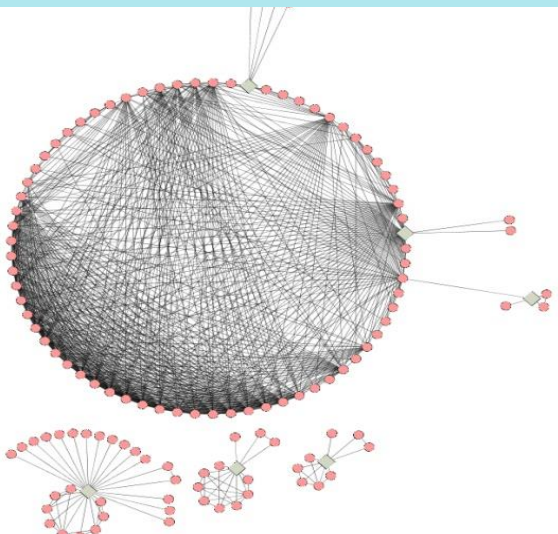
---

1. 建立間葉幹細胞肝分化之微核糖核酸及陣列基因表現資料，以生物資訊技術進行分析相關訊息傳遞路徑及關鍵基因。
2. 完成不同幹細胞於中樞神經細胞之保護效果評估。比較各種間葉幹細胞，人類誘導式多能性幹細胞 (iPS cells) 及其衍生之神經前驅細胞 (iPCS-NPC) 對受損神經細胞具有較佳的保護作用及促進神經新生。有利發展新的幹細胞製劑，尋求以細胞激素重組蛋白治療中風之可能。
3. 已建立及鑑定多重自人類體細胞經再程式化程序所產生之誘導式全能性幹細胞 (iPS cells)，產生具功能性肝臟細胞。

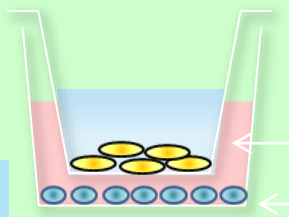


SP1: 已建立人類間葉幹細胞分化為肝臟細胞時, miRNA參與基因調控之網路關係圖

SP2: iPSC-NPC於中風MCAO大鼠具有保護作用

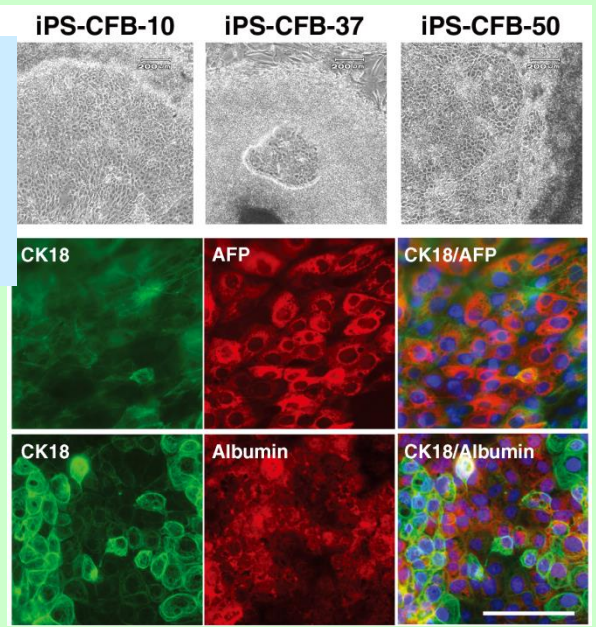
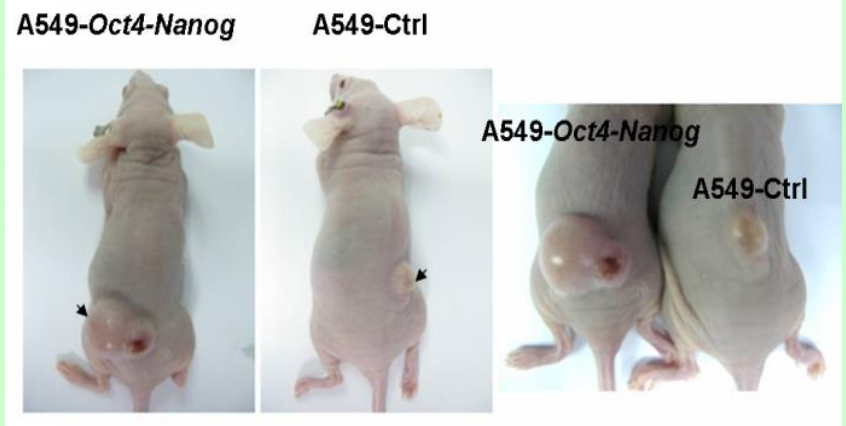


iPS cells衍生之神經前驅細胞 (iPSC-NPC) 具有較佳的神經保護及神經新生作用, 且能抑制glia cell增生, 避免中風部位形成scar。iPSC-NPC培養上清液也具有神經保護作用。



SP3: Pluripotency gene 之表現和肺癌的惡性程度有關

Core: 人類誘導式全能性幹細胞及其分化出之肝臟細胞



## (七) 應用於幹細胞移植之新型透明質酸組織膠之研發

---

1. 於成功大學成立再生醫學卓越研究中心
2. 已建立CAG-eGFP,CAG-dsRed及CAG-Luc2p之螢光冷光報導基因的人類胎盤間葉幹細胞株，可用於研究幹細胞在組織再生所扮演之角色
3. 已建立篩選生長因子平台所須之dsRed及dsRedDR reporter cell
4. 已完成建立全深度皮膚傷口及缺血性傷口之動物模式
5. 已完成Multifunction femtosecond laser system之開發，未來可應用於組織膠中之分子影像觀察及奈米結構建置
6. 建構一個data mining model，可由腦腫瘤相關基因發現蛋白質交互作用的網絡。
7. 設計出計算gene ontology semantic similarity的方法及分析或預測essential genes的架構
8. 已發表9篇SCI論文，7篇國際研討會論文，2件專利申請中

# Tissue Gel on Ischemia Wound Healing

Regeneration on 8-month-old mice with tissue gel treatment

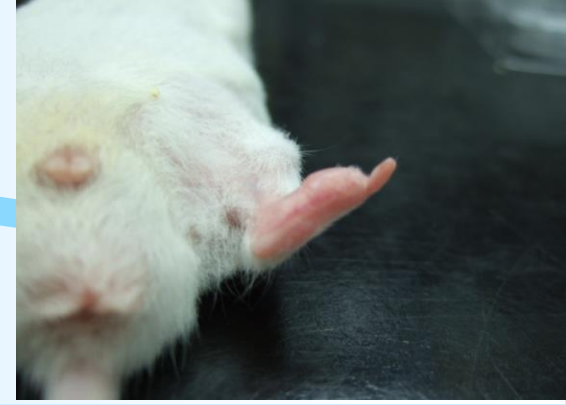
TG



Day 0



Week 1



Week 5

Control



No regeneration on 8-month-old mice without treatment

# 未來發展方向

幹細胞研究開發的時間軸



現在

約十年後  
(2020年)

約二十年後  
(2030年)

基礎研究 (5年)  
• 幹細胞恆定研究 (homeostasis)

臨床試驗(5年)  
• 細胞移植治療  
• 幹細胞活化治療

再生醫學治療  
的使用、普及

臍帶血造血幹細胞治療血液惡性腫瘤  
(Israel, Gamida-Cell Ltd., 目前Phase II)

神經幹細胞治療貝登式症 (Batten disease)  
(USA, Stem Cell Inc. 目前Phase I)

使用胎兒幹細胞治療中風病患  
(UK, ReNeuron Group Plc., 2007 IND申請)

間葉幹細胞使用於軟骨修復  
(USA, Osiris Therapeutics Inc., 目前Phase I)

骨髓CD133+細胞用於慢性缺血性心臟病患治療  
(USA, Arteriocyte Inc., 目前Phase I)

以幹細胞為基礎  
發展抗老預防醫學

的藥劑  
開發預防癌症復發

影響

# 未來推動策略與政策之配合

- 跨領域發展：
  1. 結合再生醫學與生醫材料
  2. 跨領域、跨校、跨研究團隊之合作
- 計畫形式：多年期計畫整合形式執行為主
- 硬體設施：建立核心設施，如符合cGMP（現行藥品優良製造規範）設施
- 產業合作：技術轉移及專利申請

# THANK YOU

