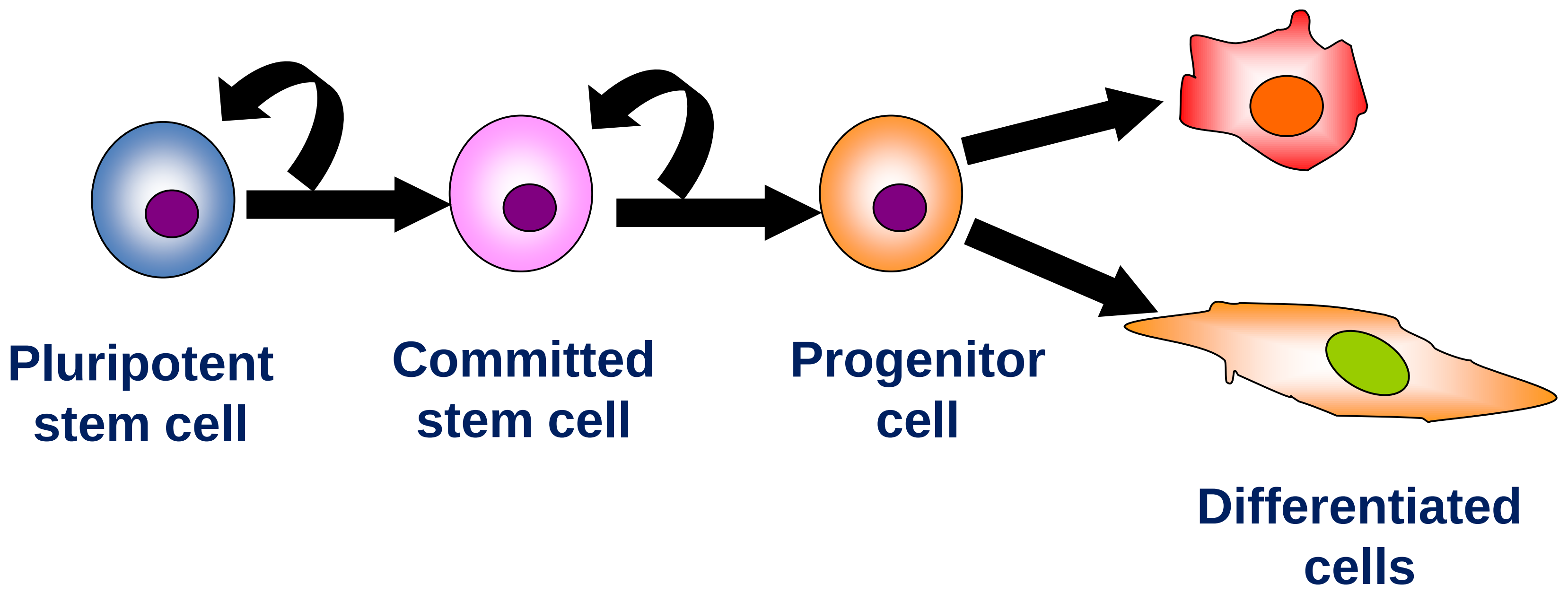
幹細胞與再生醫學

臺灣大學醫學院
解剖學暨細胞生物學研究所
錢宗良

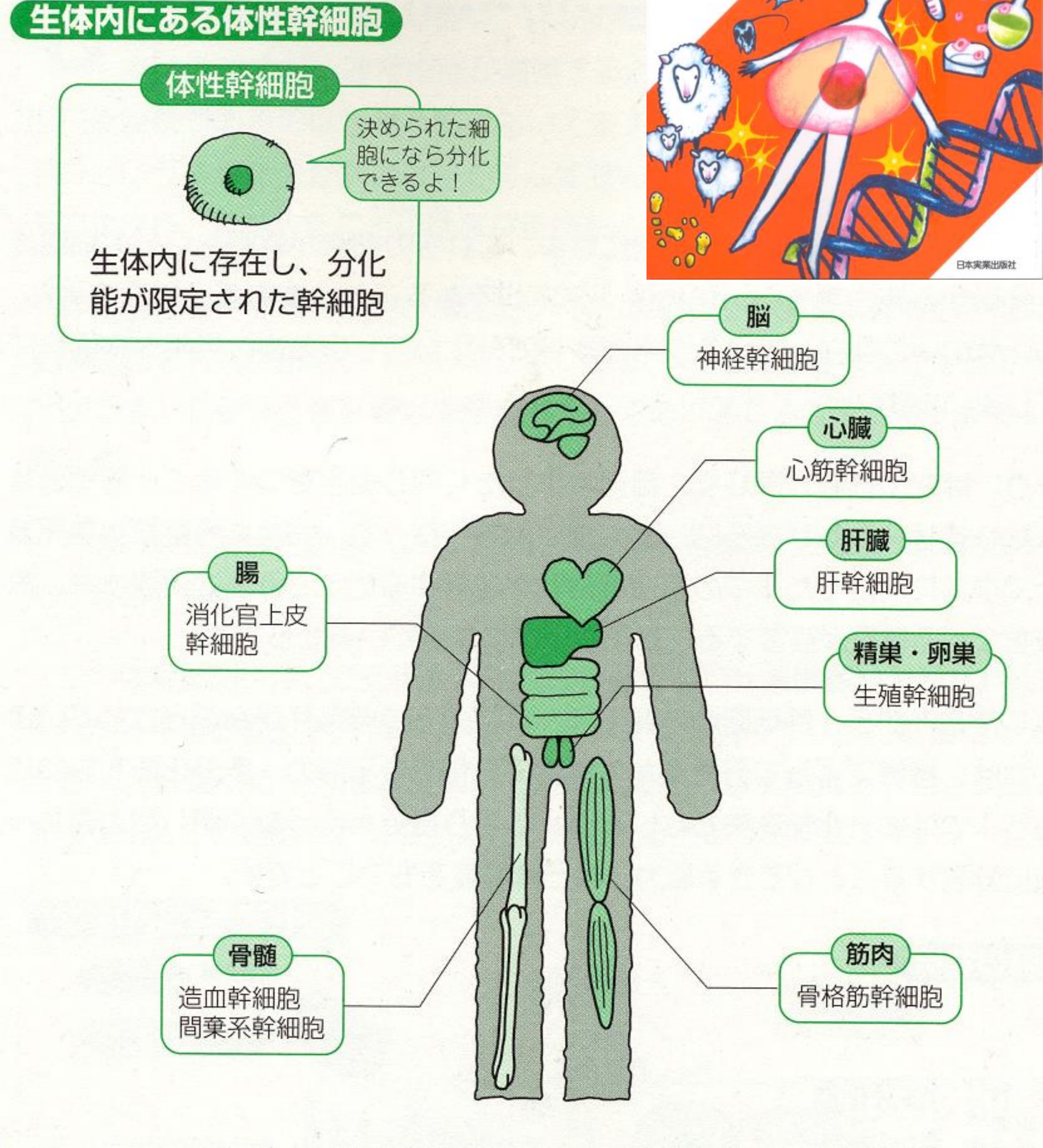
Stem cells

- **Self-renewal** 自我更新成長
- **Potency** 分化能力
  - The capacity to differentiate into specialized cell types
  - Totipotent全能, Pluripotent多潛能, Multipotent多能, and Unipotent單能



Adult Stem cells（成體幹細胞）
Regenerative medicine (再生醫學)

1. Bone marrow (骨髓)
2. Adipose tissue (脂肪組織)
3. Liver (肝臟)
4. Muscle (肌肉)
5. Intestine (小腸)
6. Brain (腦)
7. Gonad (性腺)
8. Skin (皮膚)

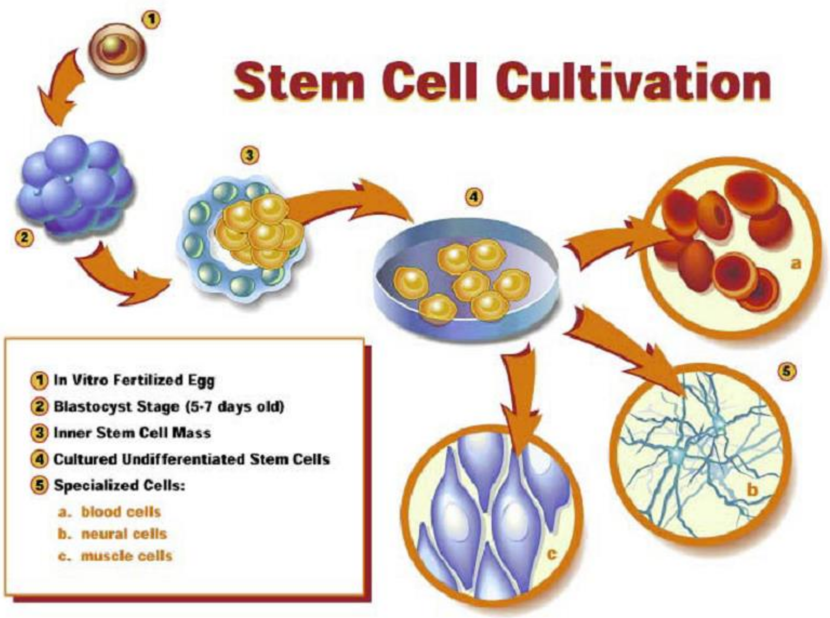


Fetal Tissue:

1. Cord blood (臍帶血)
2. Umbilical cord (臍帶)

Adult Stem cells:

1. Bone marrow
2. Adipose tissue
3. Liver



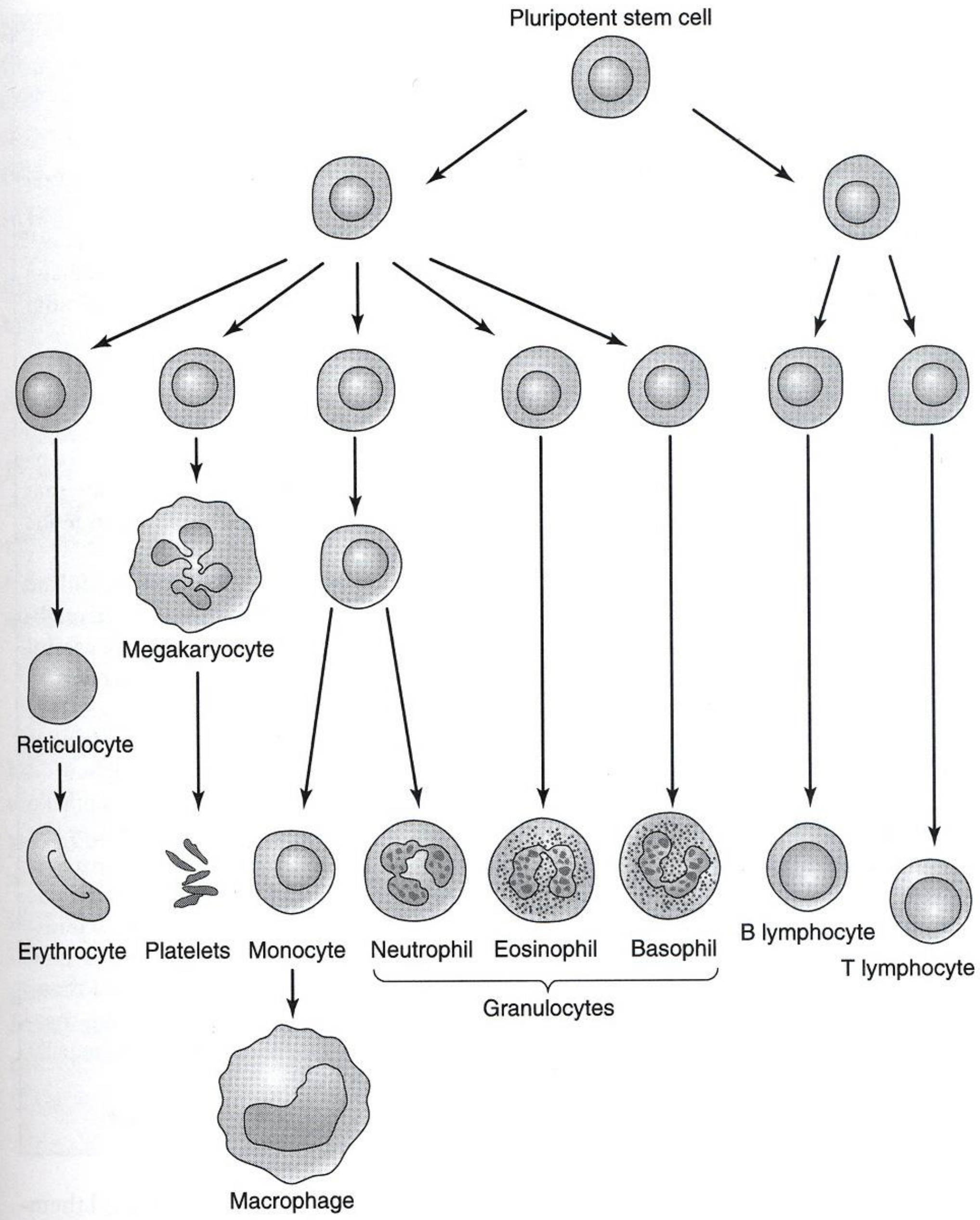
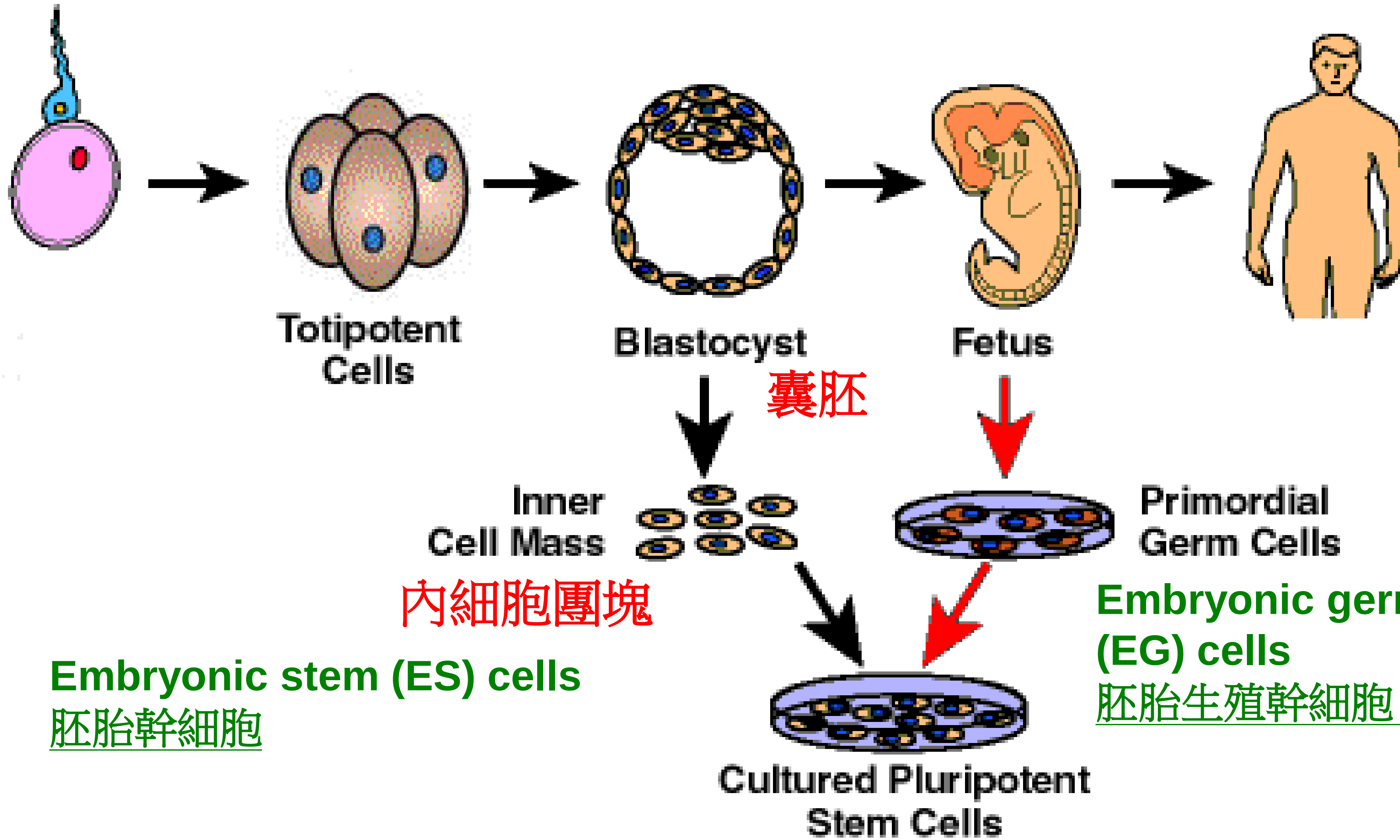


Figure 1.1 Blood cell pathways.

Pluripotent stem cells（多潛能性幹細胞）



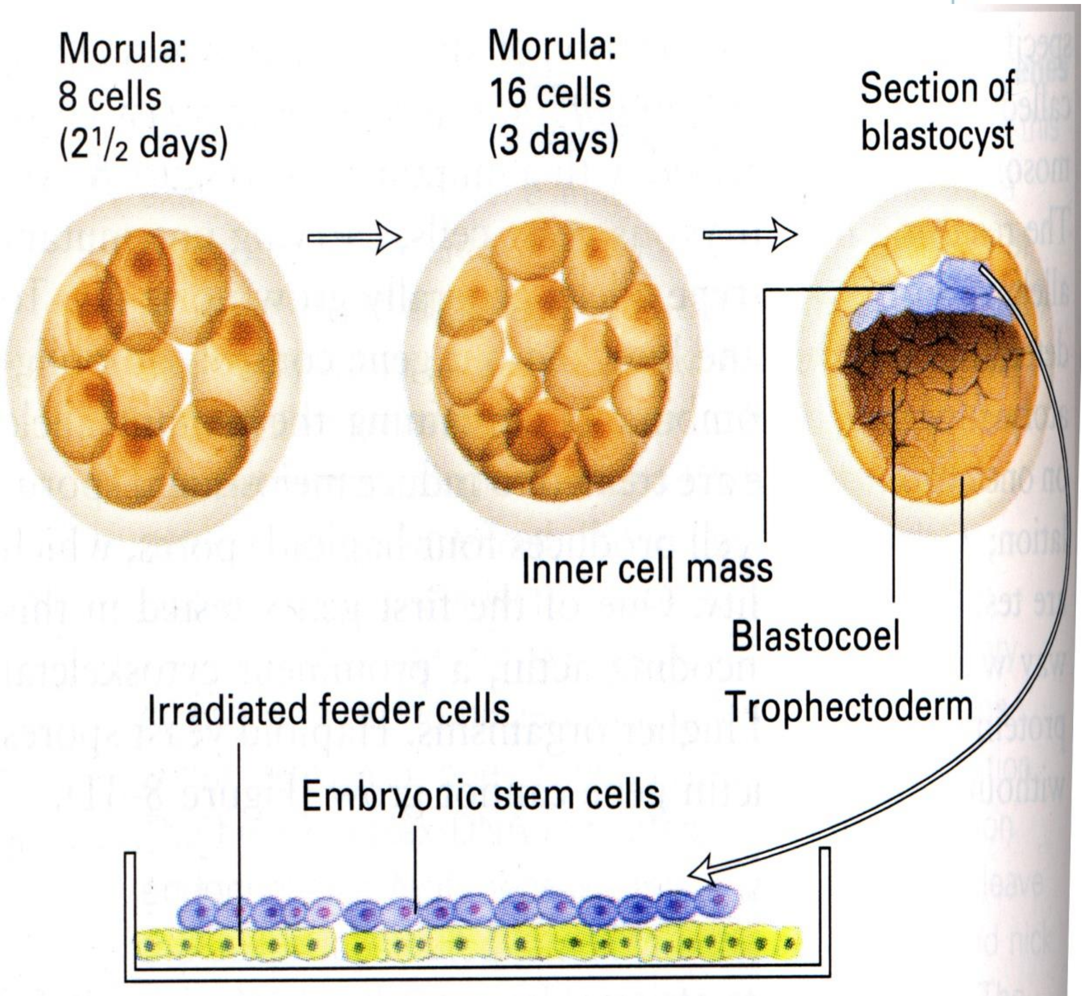
囊胚

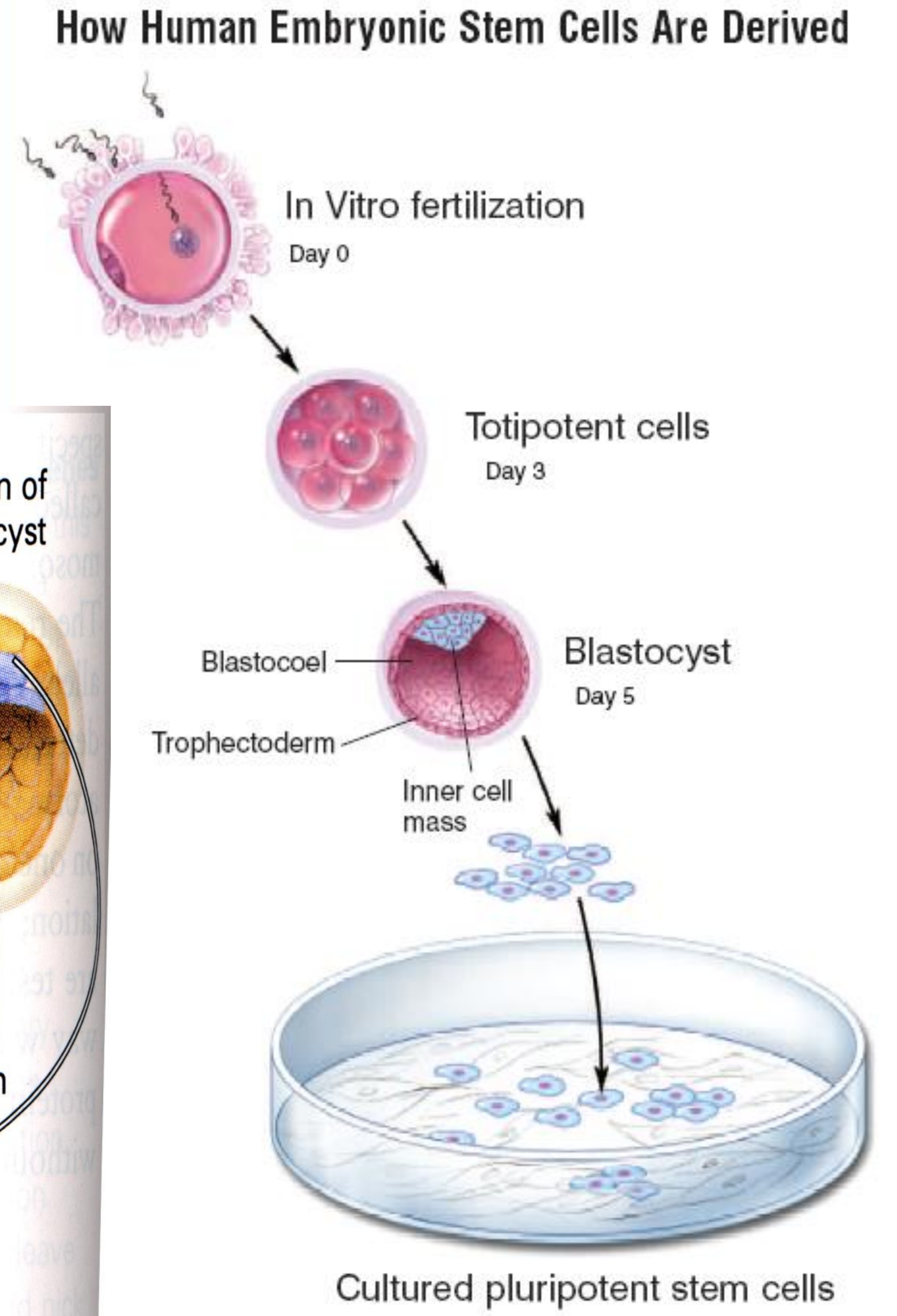
內細胞團塊

Embryonic stem (ES) cells
胚胎幹細胞

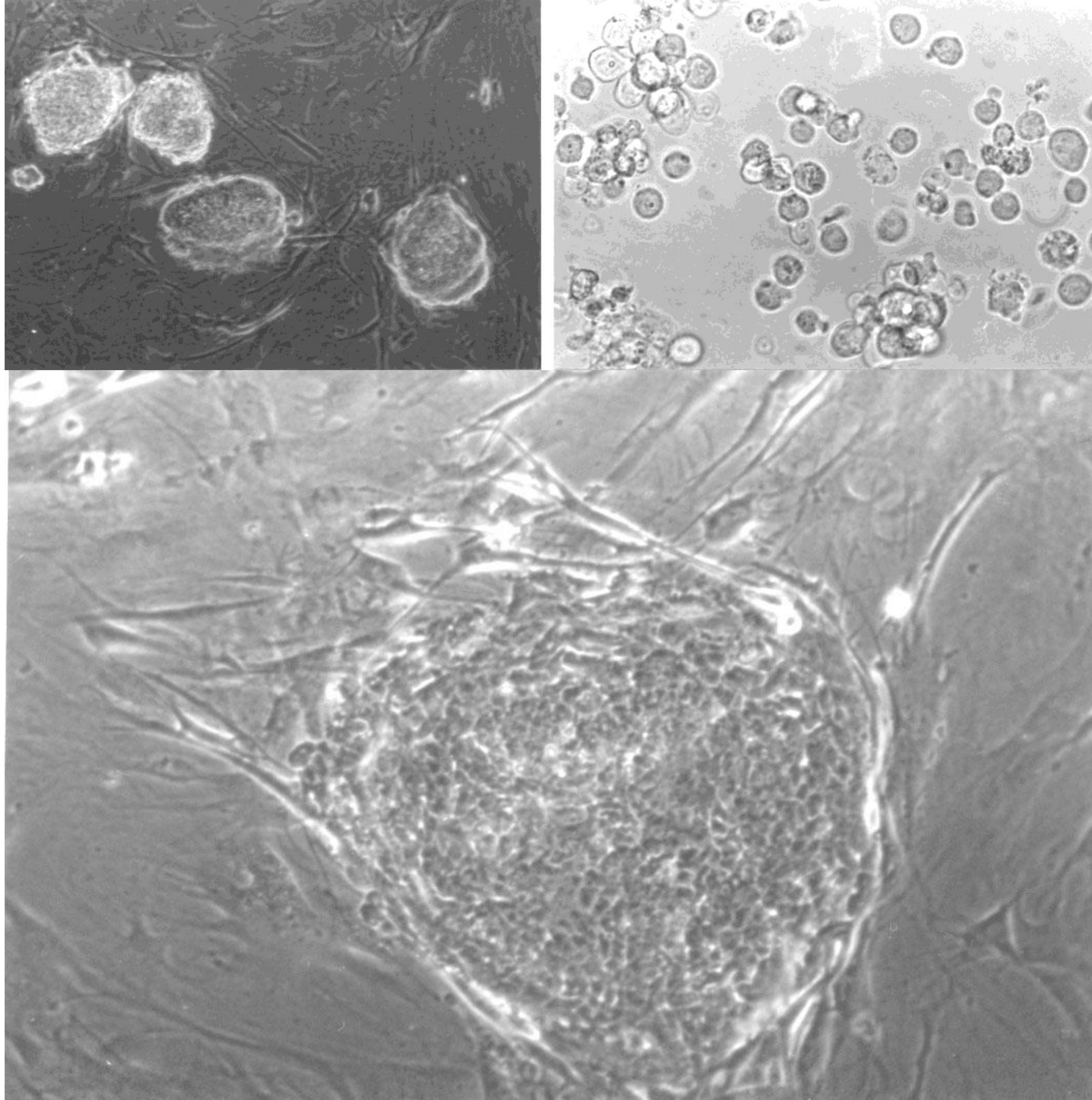
Embryonic germ (EG) cells
胚胎生殖幹細胞

How Embryonic Stem (ES) cells are derived

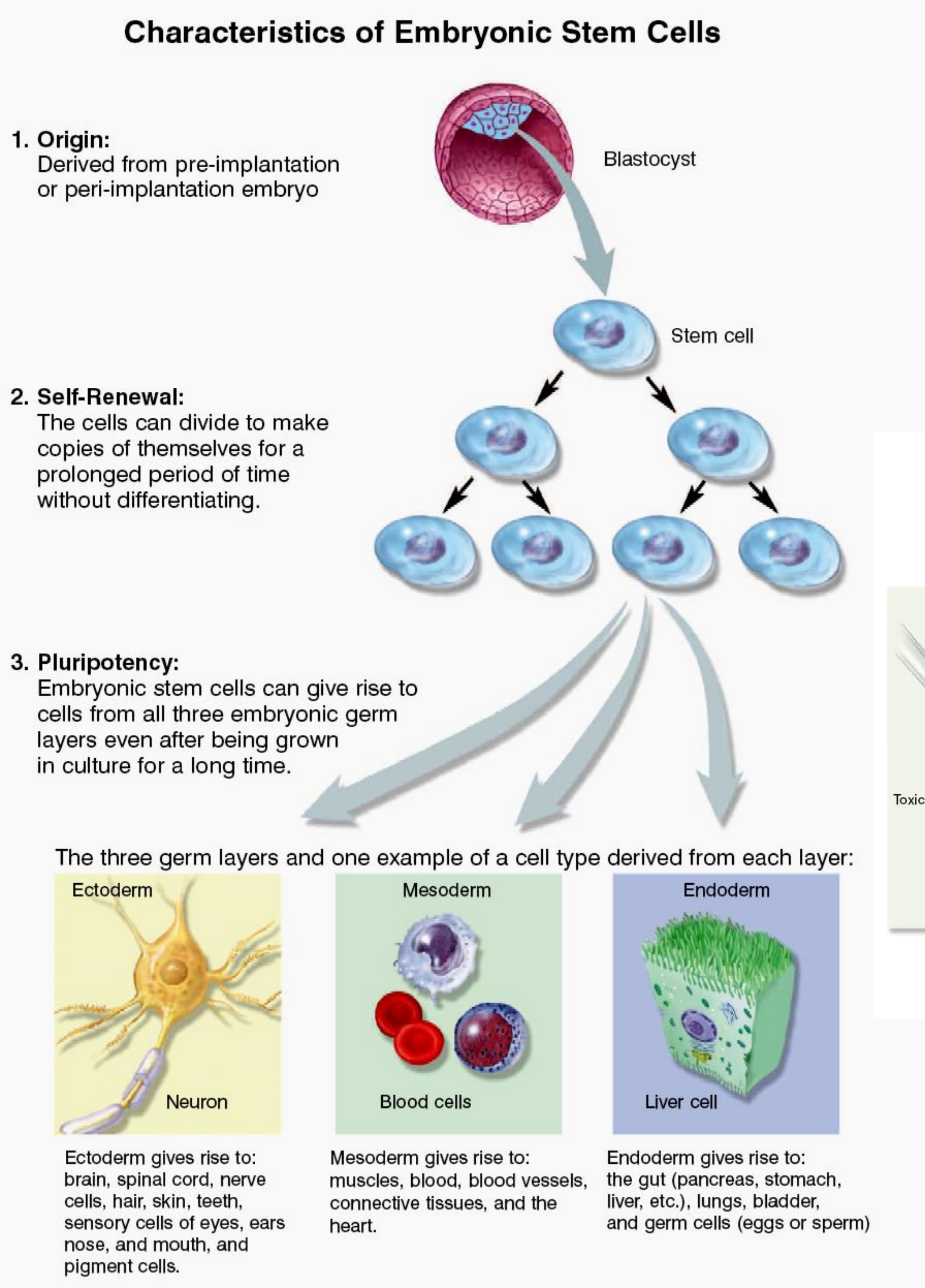


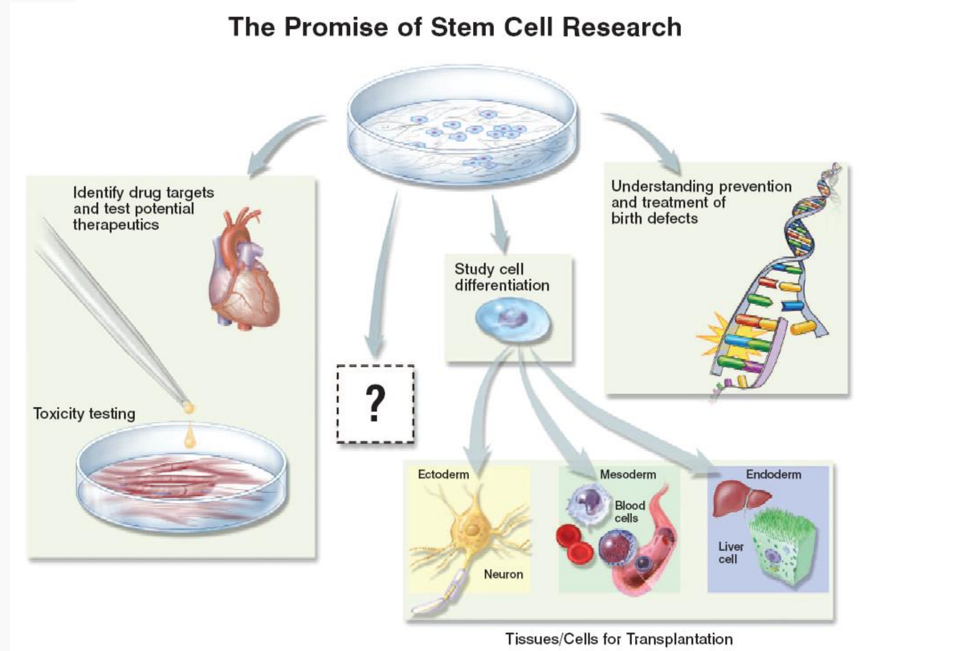


Embryonic Stem Cells



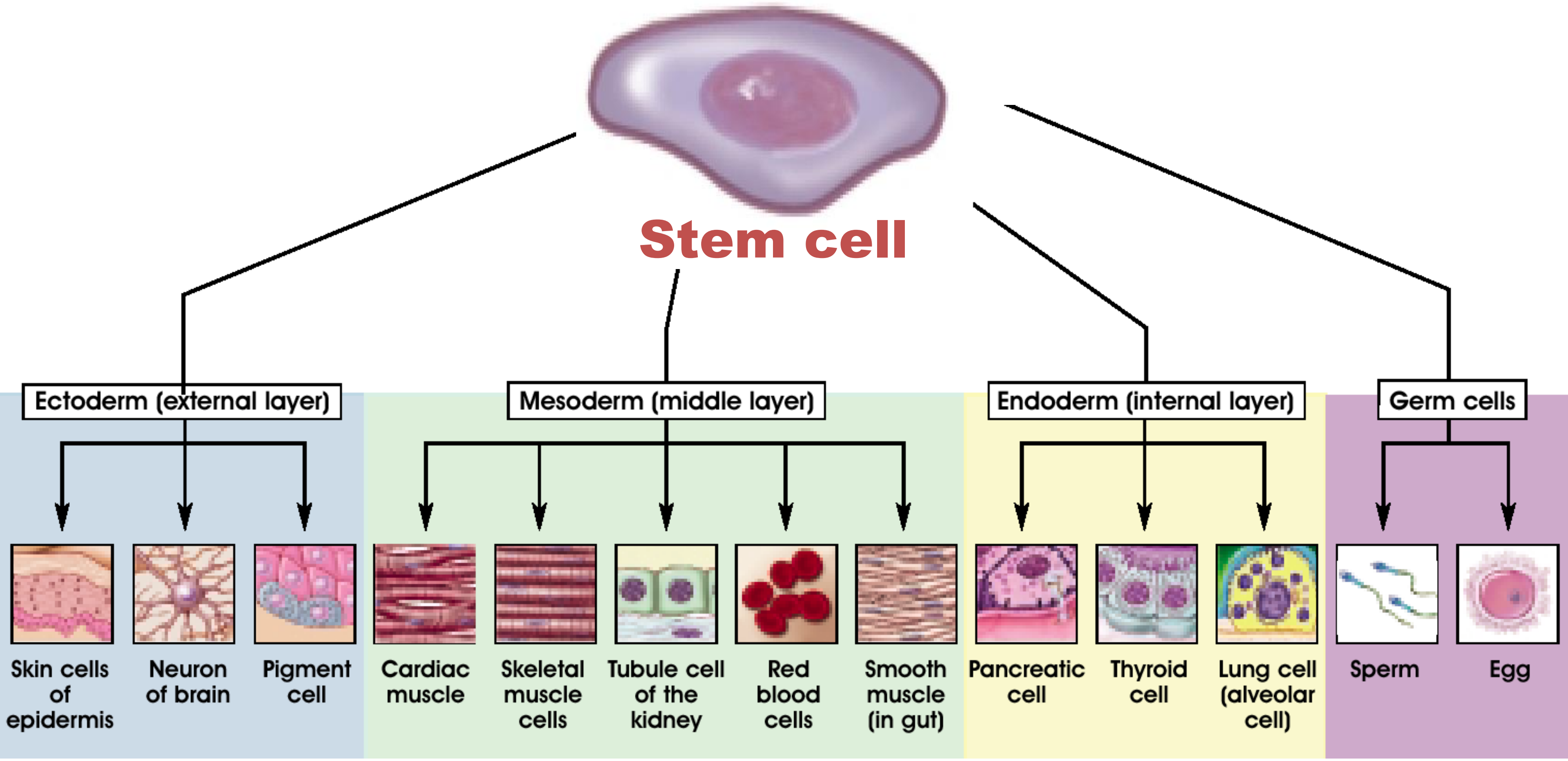
Application of Stem cells





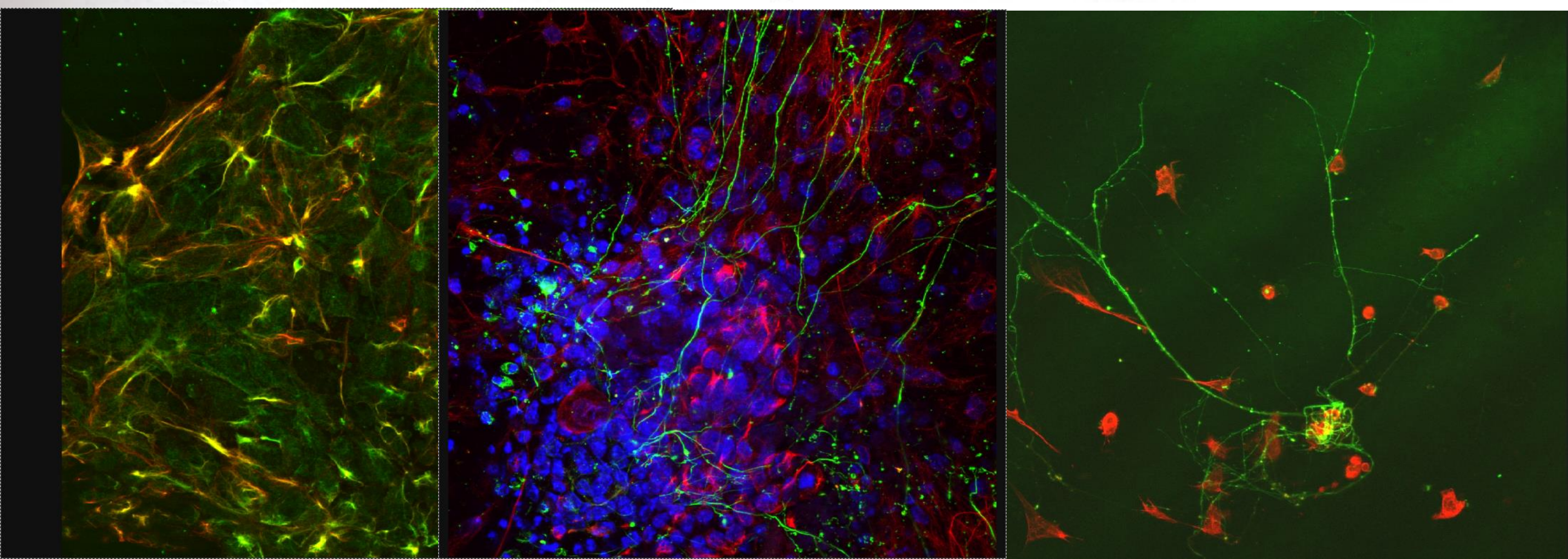
Cell differerentiation

With combination of growth differentiation factors



Embryonic Stem Cells

Figure 1.2 Stem cells derived from the blastocyst of an activated monkey egg can differentiate into functioning neurons. (Modified from Cibelli, J. B., et al. [2002]. Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates. *Science* 295: 819.)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012
Sir John B. Gurdon, Shinya Yamanaka

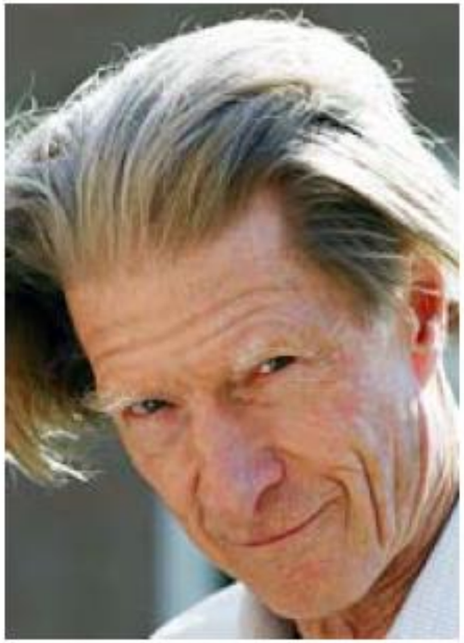


Photo: Creative Commons Attr. 2.0 Generic license

Sir John B. Gurdon

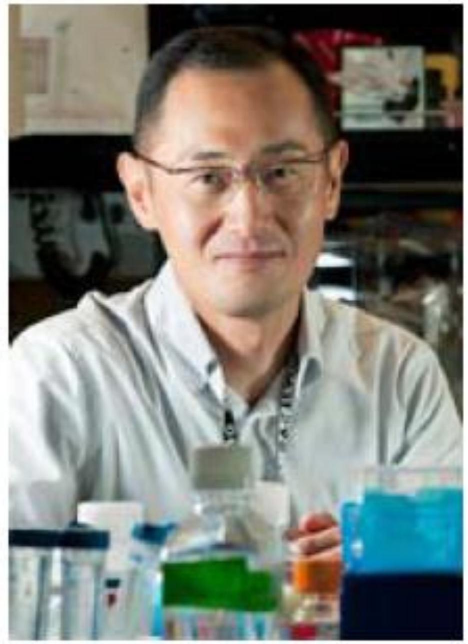


Photo: Gladstone Institutes/Chris Goodfellow

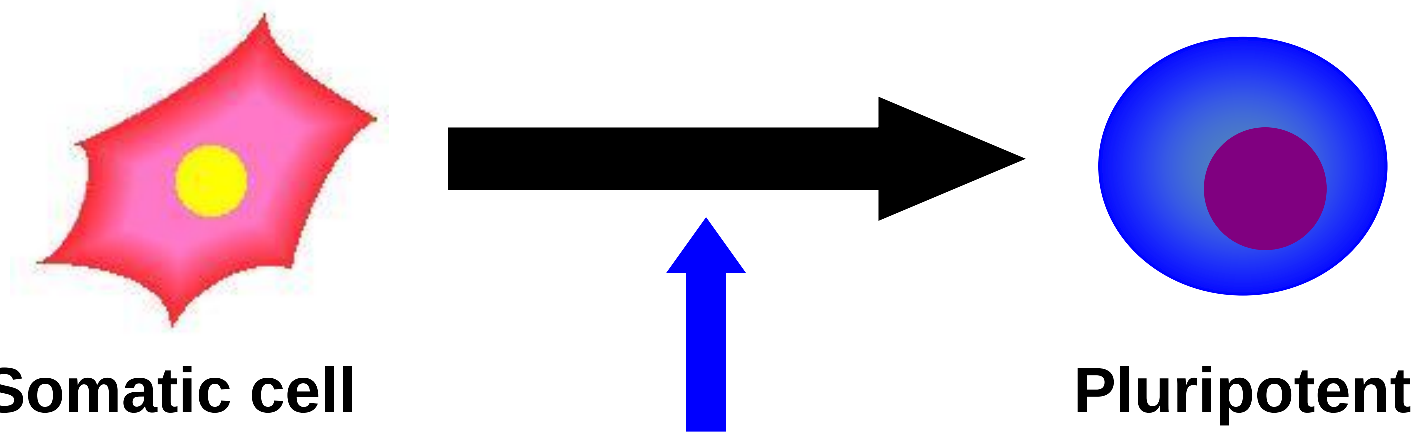
Shinya Yamanaka

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012 was awarded jointly to Sir John B. Gurdon and Shinya Yamanaka *"for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"*

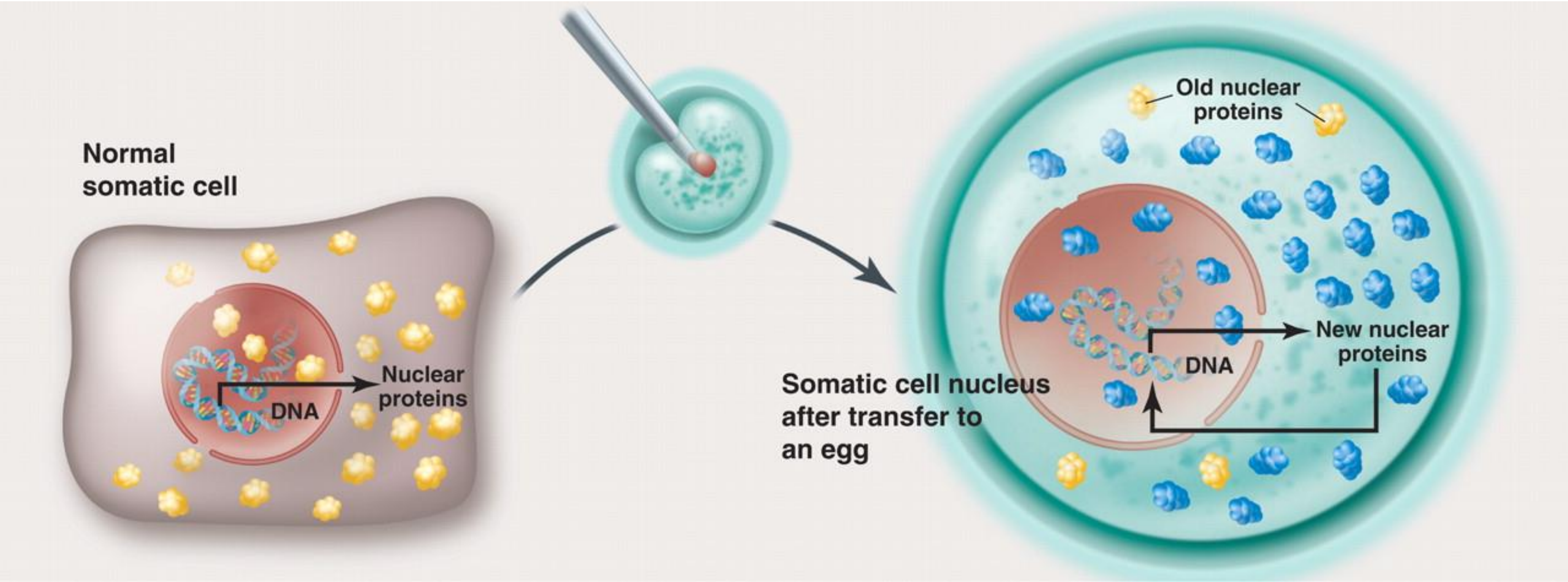
誘導性多潛能幹細胞 (日譯：萬能幹細胞)

Induced Pluripotent Stem Cells (iPS cells)

- A type of pluripotent stem cell artificially derived from a non-pluripotent cell by inserting certain genes.



Chromosomal protein exchange in a normal cell (left) or after nuclear transfer to an egg or oocyte (right).



J B Gurdon, D A Melton
Science 2008;322:1811-1815

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012
Sir John B. Gurdon, Shinya Yamanaka

Science AAAS

Published by AAAS

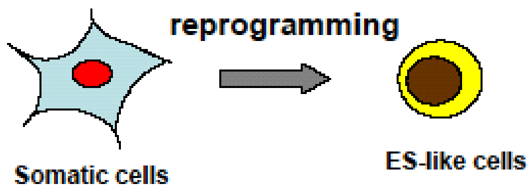
Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University Yamanaka's Lab.

京都大学再生医科学研究所　再生統御学研究部門

再生誘導研究分野（山中研究室）

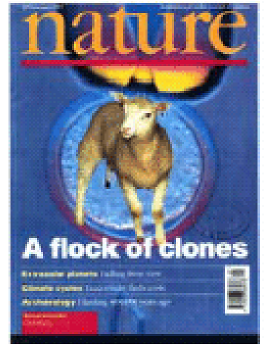
Department of Stem Cell Biology　Since 2004

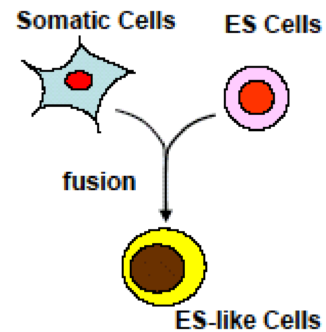
ES-like Cells by Reprogramming



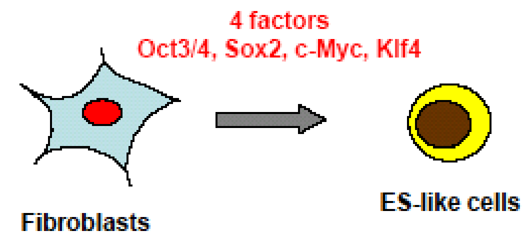
Reprogramming factors

Reprogramming Factors Do Exist



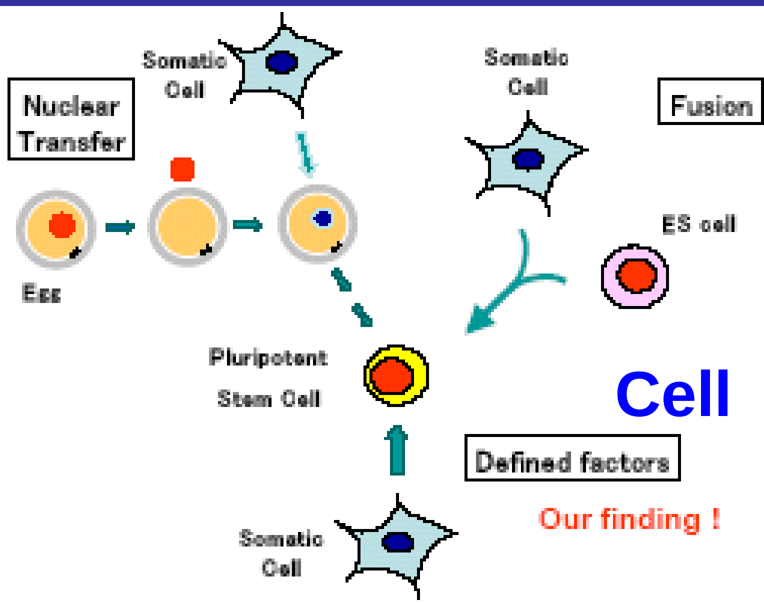


Evaluation of Candidates



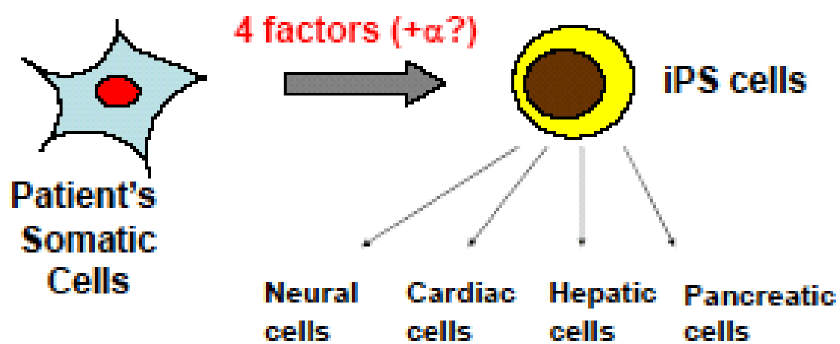
iPS cells
(Induced pluripotent stem cell)

Comparison to Other Methods



Cell Nov. 20, 2007

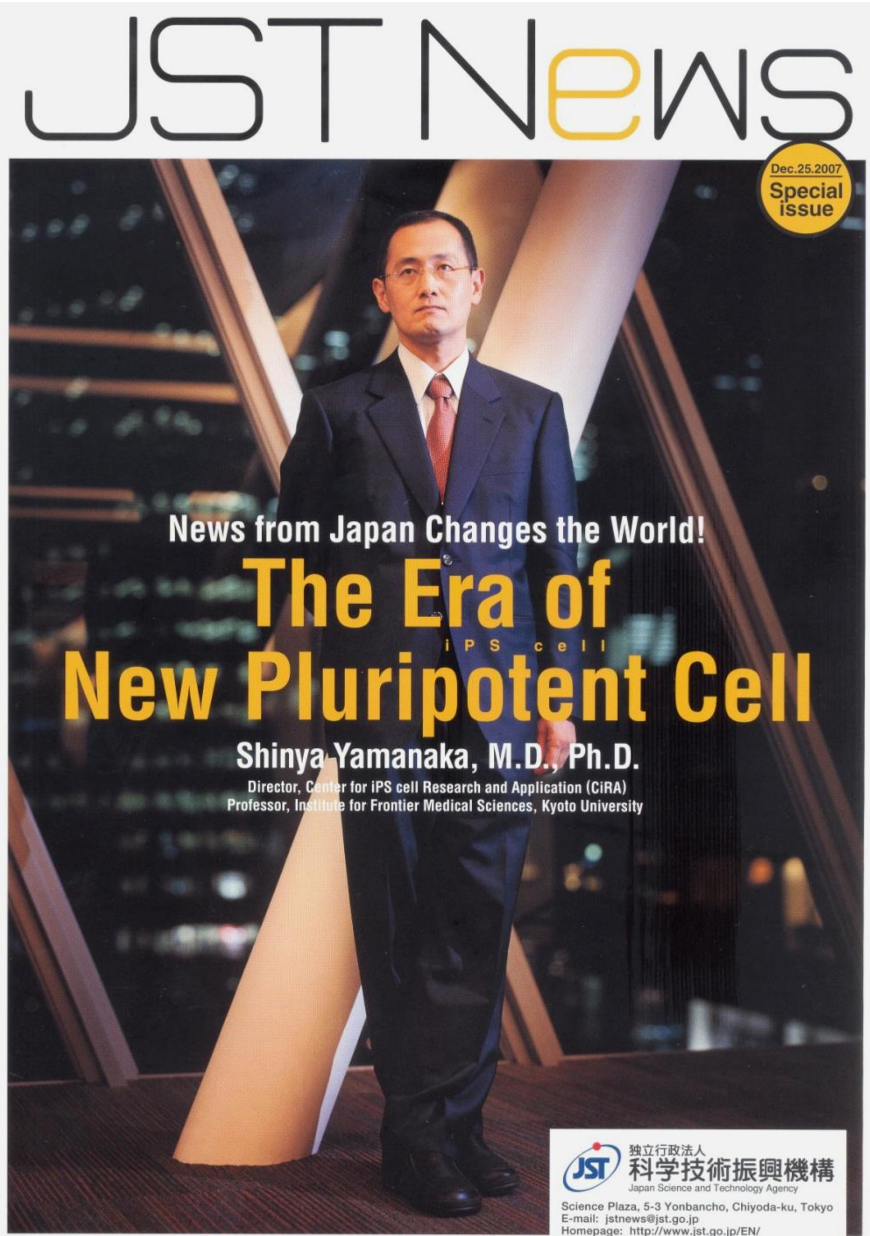
Future Plans

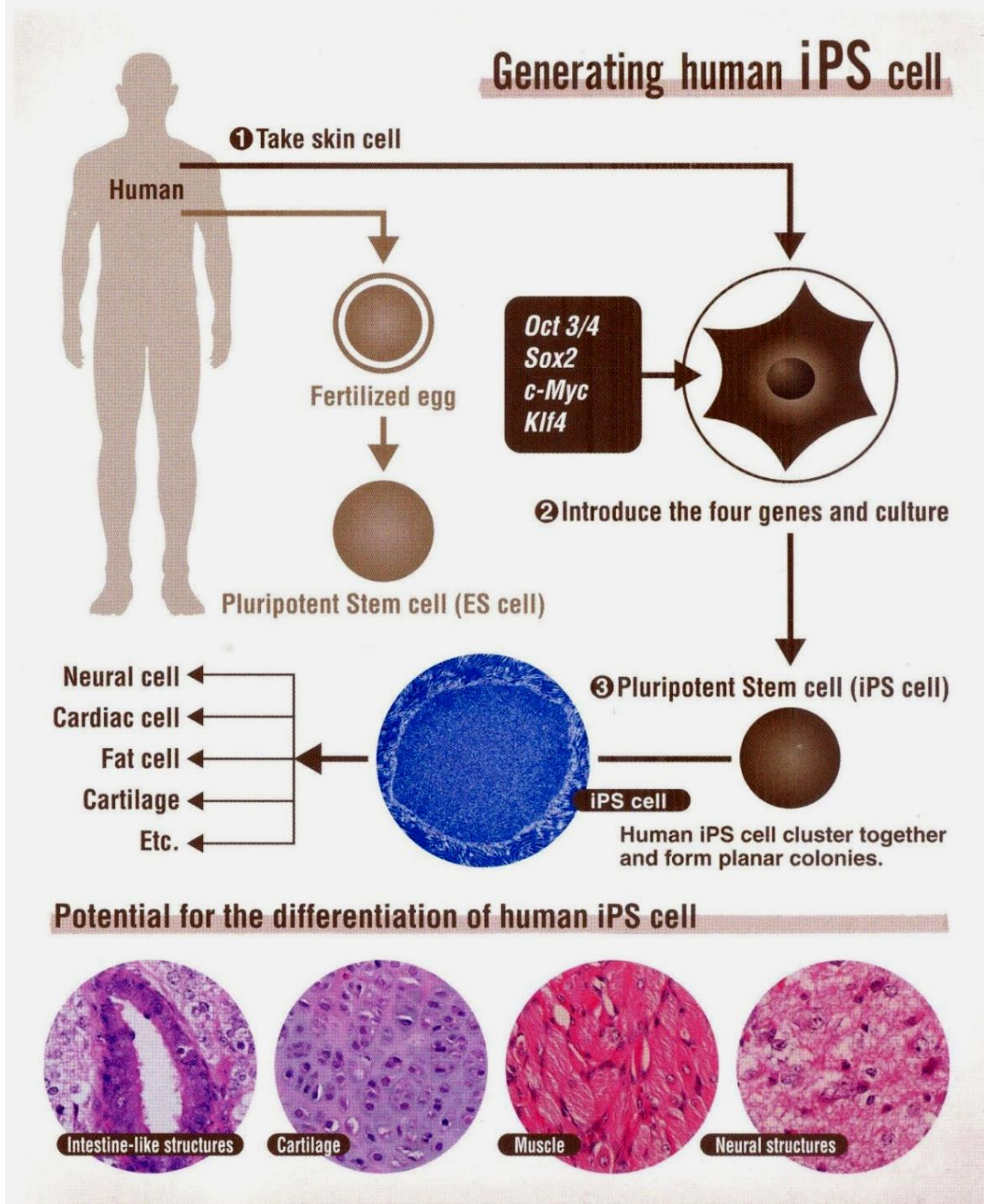


Transplantation

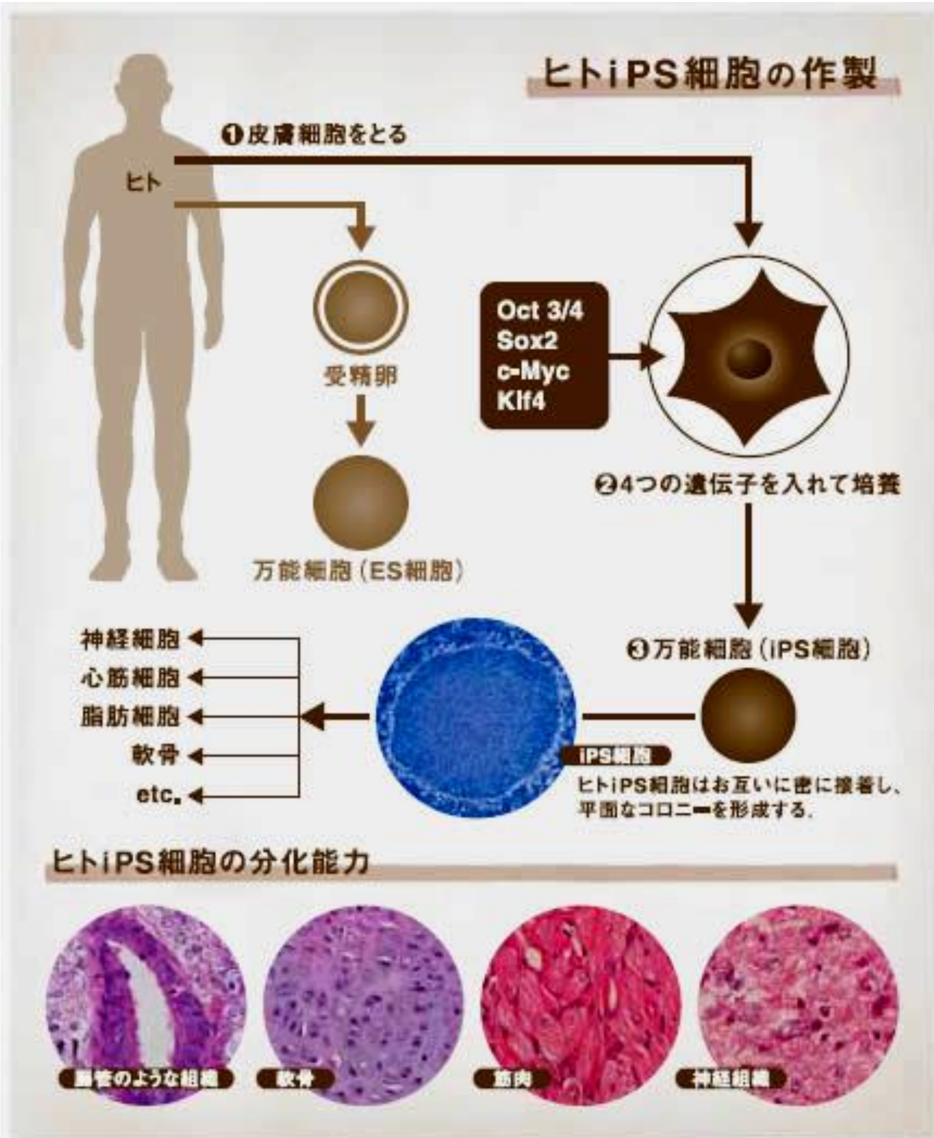
Drug Screening

JST 科學技術振興機構 2007年iPS特別報導
(Japan Science and Technology Agency)



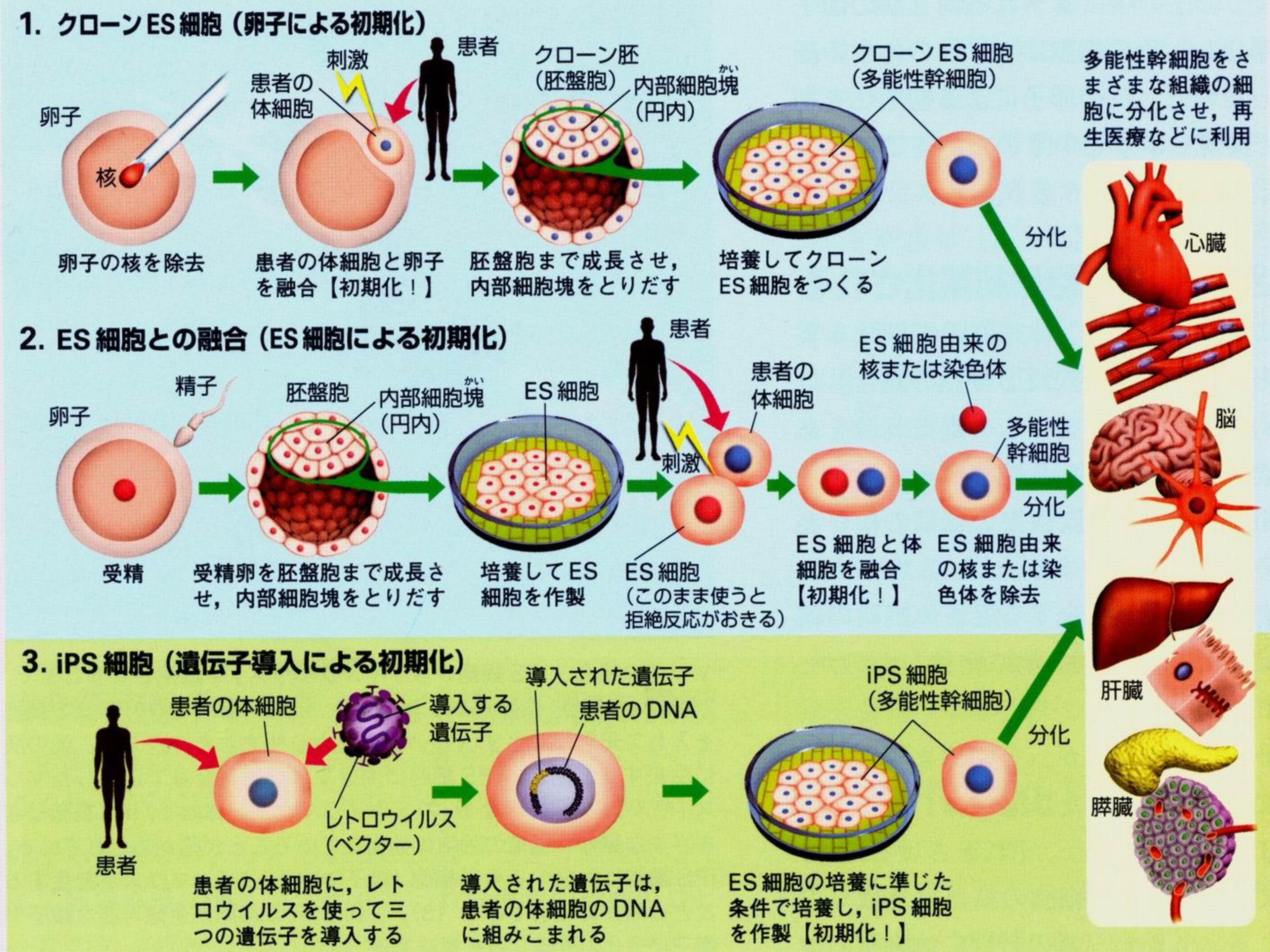


International Symposium on induced Pluripotent Stem (iPS) Cell Research: Frontier and Future (Kyoto, 2008)

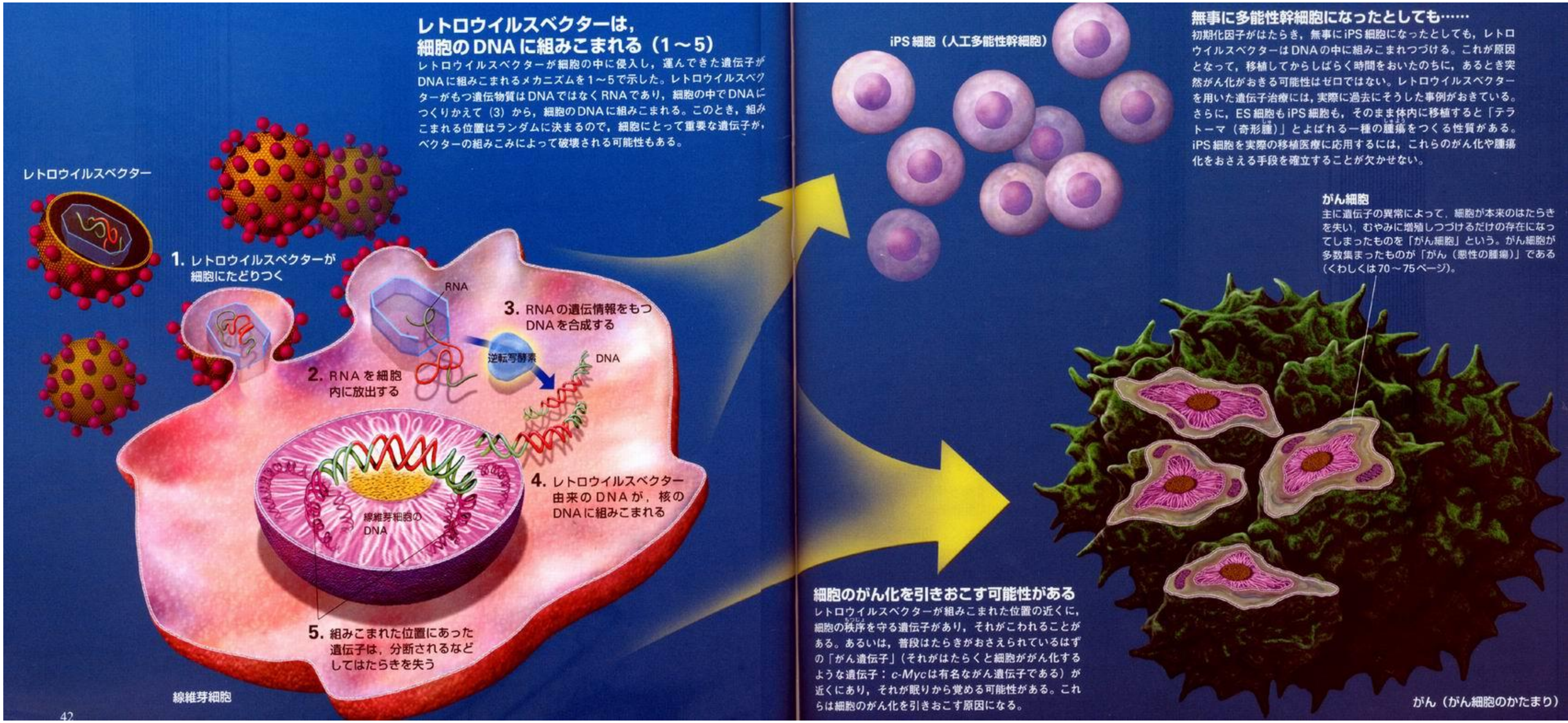


Dr. Shinya Yamanaka

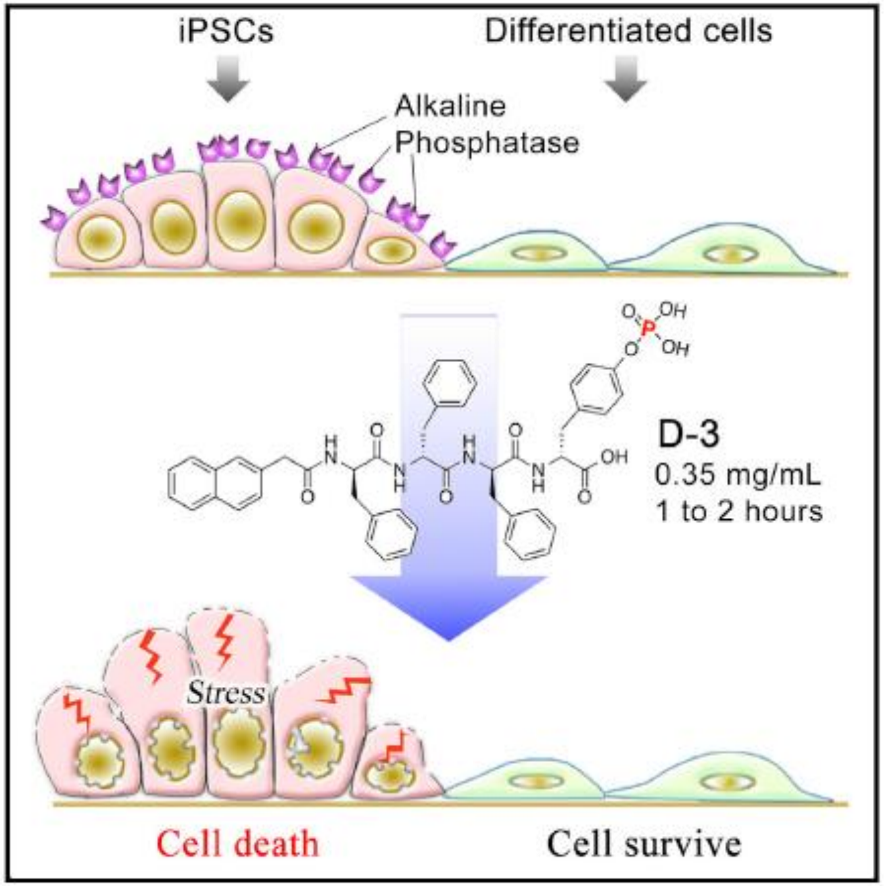
Sir Martin Evans (2007 Nobel Laurent)

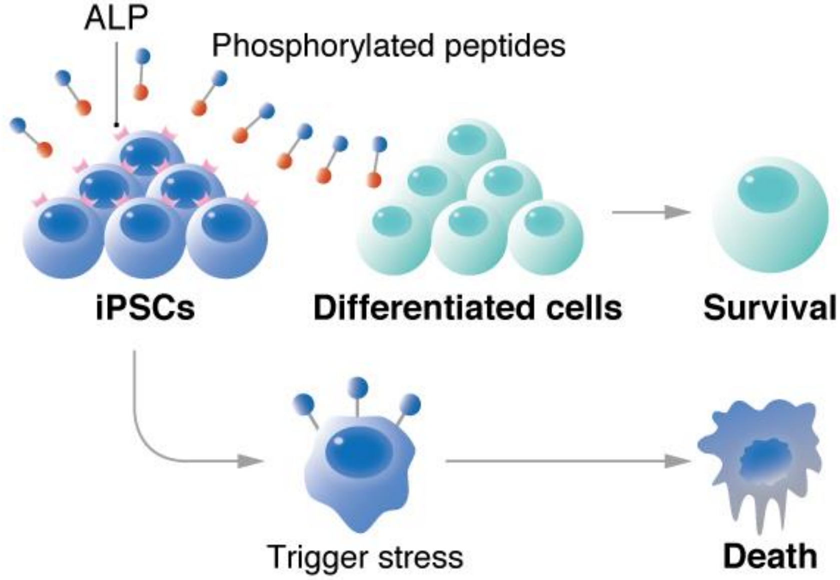

1. クローンES細胞（卵子による初期化）
卵子
核
刺激
患者の
体細胞
患者
クローン胚
（胚盤胞）
内部細胞塊
かい
（円内）
クローンES細胞
（多能性幹細胞）
多能性幹細胞をさまざまな組織の細胞に分化させ，再生医療などに利用
卵子の核を除去
患者の体細胞と卵子を融合【初期化！】
胚盤胞まで成長させ，内部細胞塊をとりだす
培養してクローンES細胞をつくる
分化
心臓
2. ES細胞との融合（ES細胞による初期化）
精子
卵子
胚盤胞
内部細胞塊
かい
（円内）
ES細胞
患者
患者の
体細胞
刺激
ES細胞由来の
核または染色体
多能性
幹細胞
脳
分化
受精
受精卵を胚盤胞まで成長させ，内部細胞塊をとりだす
培養してES細胞を作製
ES細胞
（このまま使うと拒絶反応がおきる）
ES細胞と体細胞を融合【初期化！】
ES細胞由来の核または染色体を除去
3. iPS細胞（遺伝子導入による初期化）
患者の体細胞
導入する
遺伝子
導入された遺伝子
患者のDNA
iPS細胞
（多能性幹細胞）
分化
肝臓
膵臓
レトロウイルス
（ベクター）
患者
患者の体細胞に，レトロウイルスを使って三つの遺伝子を導入する
導入された遺伝子は，患者の体細胞のDNAに組みこまれる
ES細胞の培養に準じた条件で培養し，iPS細胞を作製【初期化！】

iPS cells vs. Tumor cells



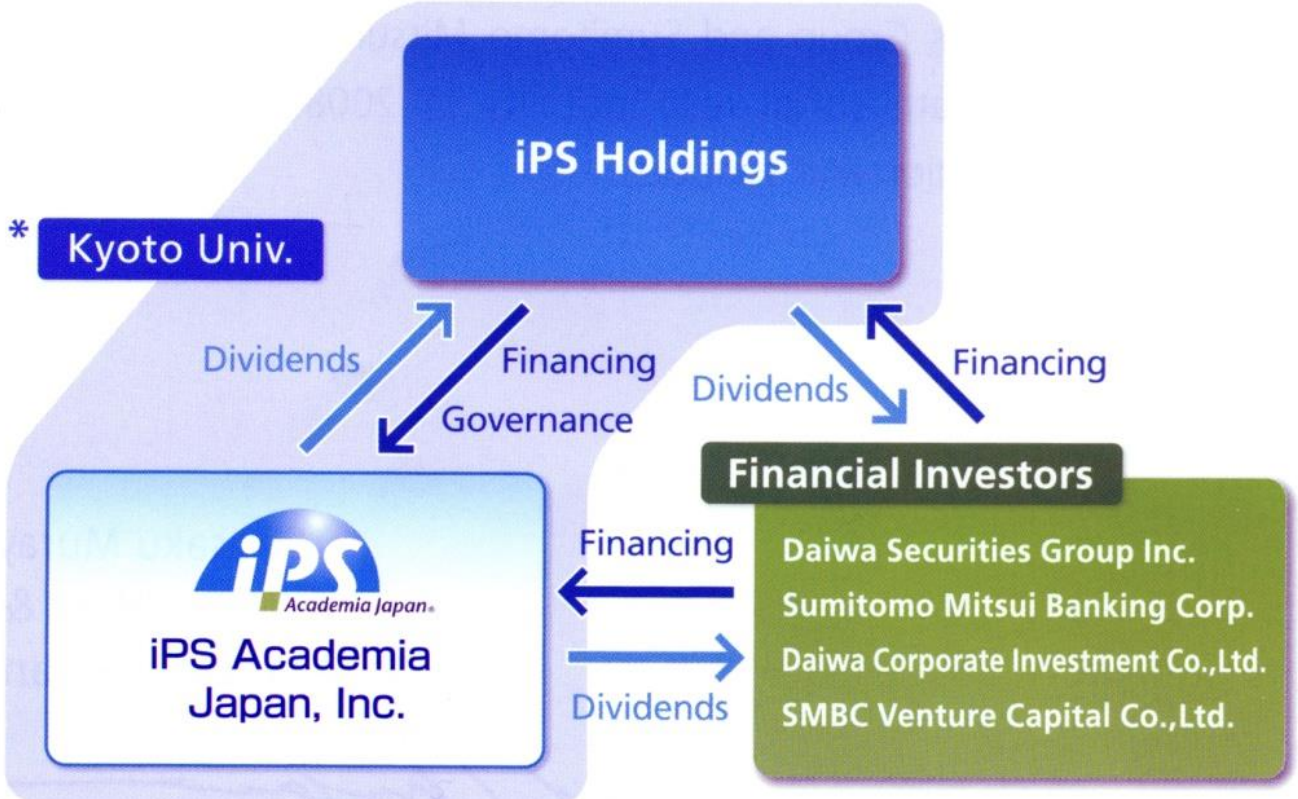
Safer stem cell therapies





Efficient, Selective Removal of Human Pluripotent Stem Cells via Ecto-Alkaline Phosphatase-Mediated Aggregation of Synthetic Peptides. (*Kuang et al., Cell Chemical Biology 2017)*

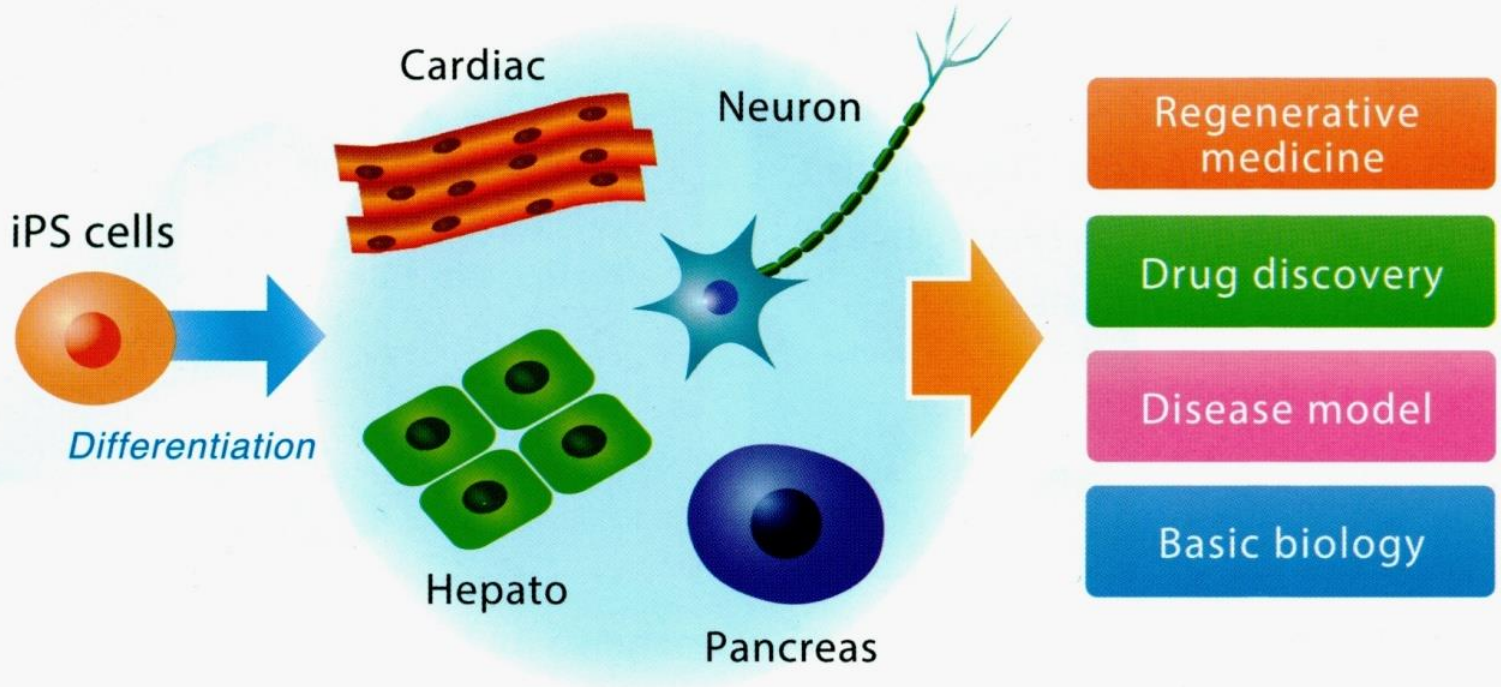
Investment Framework



*iPS Academia Japan, Inc. was established in Kyoto on June 25, 2008 to contribute to healthcare through the transfer of research results and technology relating to induced pluripotent stem (iPS) cells, which had been developed by Prof. Shinya Yamanaka of Kyoto University and his colleagues.

Expansion of iPS cell-related industry

Aiming at practical use of iPS cell-related technology, many companies are newly entering the iPS cell-related industry from apparently non-bio-related industry such as precision instrument manufacture in addition to the existing bio-industry engaged in the research and development of bio-related products including pharmaceuticals.



List of Licensees :

Entities in Japan

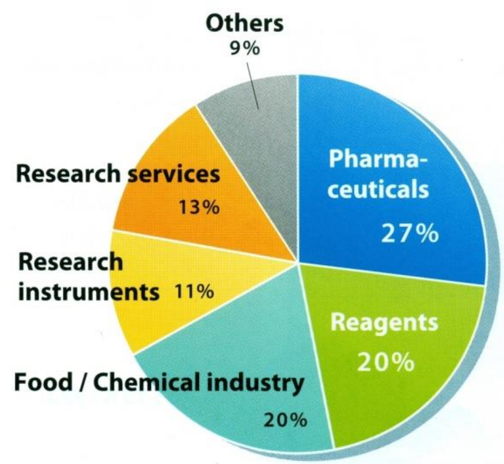
- AJINOMOTO
- astellas
- CHUGAI — A member of the Roche group
- Daiichi-Sankyo
- DAINIPPON SUMITOMO PHARMA
- DNAVEC Corporation
- Eisai
- MITSUBISHI CHEMICAL MEDIENCE
- ReproCELL
- SHIONOGI
- TaKaRa *Takara Bio Inc.
- Mitsubishi Tanabe Pharma
- UNITECH

Entities in other countries

- ATCC
- axioGENESIS
- axol
- cellectis
- Cellular Dynamics international
- MERCK MILLIPORE
- iPIERIAN
- life technologies
- Lonza
- NYSCF The New York Stem Cell Foundation
- Roche
- SANOFI
- SIGMA Life Science
- STEMGENT
- Stemina BIOMARKER DISCOVERY
- univercell BIOSOLUTIONS
- vectalys your gene transfer partner

Licensees by industry

Pharmaceutical companies and reagent companies amount to nearly 50%. Thus, the expansion of iPS cell technology in bio-industry is currently prominent, and the iPS cell technology will further expand since new participants from research instrument manufacture are increasing.



全球再生醫學發展趨勢

新興技術驅動治療策略之演進

症狀治療

1940S

單株抗體技術、
生物標記

標靶治療

(後)基因體時代

1996~

NGS技術發展

2001~

精準治療

2008~

基因編輯、iPSC 、載體、
CAR-T 、細胞層片

2011~

化療
藥物

副作用強

小分子/抗體
標靶藥物

具專一性但
易產生抗藥性

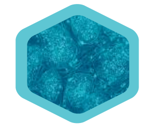
伴同式診斷
+標靶藥物

專一性高
療效佳

再生醫療
(細胞治療、基
因治療、組織
工程)

針對基因或細胞層
次進行治療，專一
性更高，對於部分
目前尚無藥可醫的
疾病有希望治癒

細胞治療



- 幹細胞治療
- 免疫細胞治療
- 經基因修飾之細胞
  治療

基因治療

- *Ex vivo*: CAR-T
- *In vivo*: 基因療法

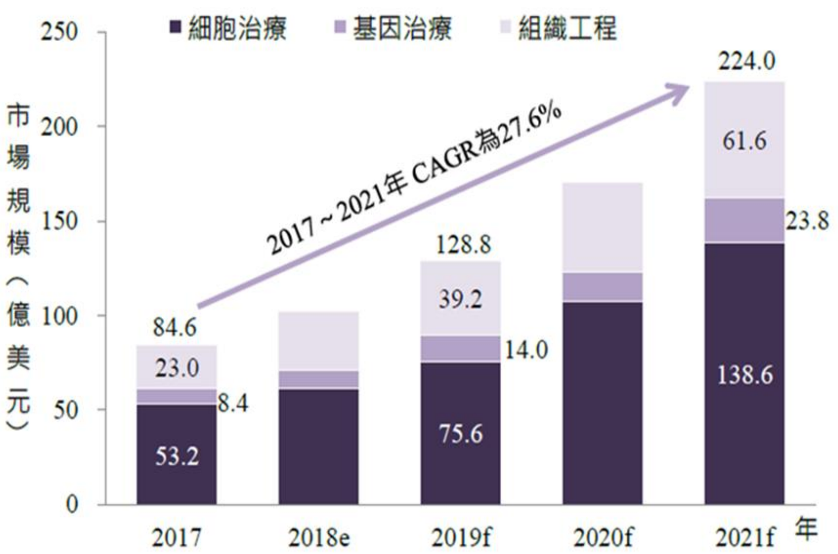
組織工程

- 敷料
- 填料
- 關節注射劑
- 人工角膜、視網膜
- 3D列印之多層組
  織或器官

資料來源： DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理 (2019.03
)

全球再生醫學發展趨勢

全球再生醫療市場規模

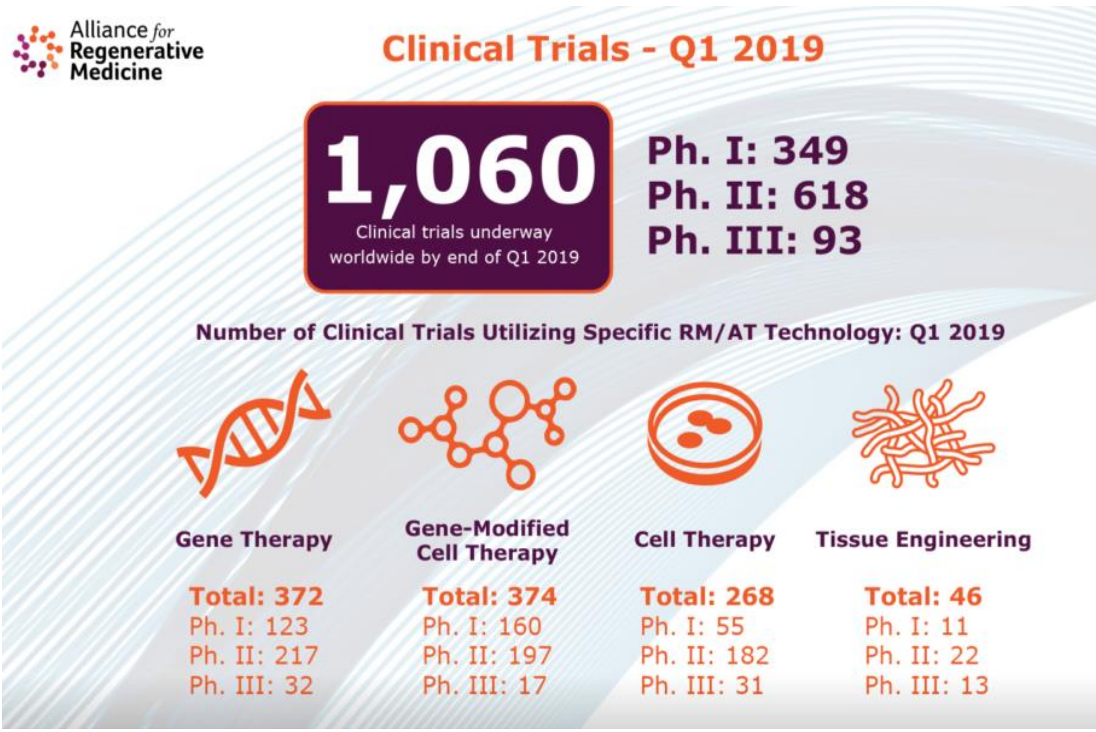


2019年第一季全球細胞治療/再生醫療產業之廠商 917家

資料來源：1.Alliance for Regenerative Medicine 2019 Q1。 2.Regenerative Medicine 2018；DCB 產資組整理

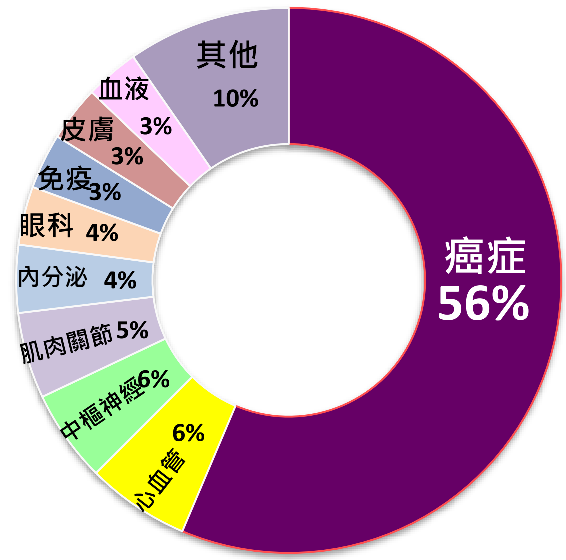
全球再生醫學發展趨勢

細胞治療 - 遺傳性/退化性疾病/癌症治療希望



資料來源：Alliance for Regenerative Medicine 2019 Q1

細胞治療臨床試驗適應症分布



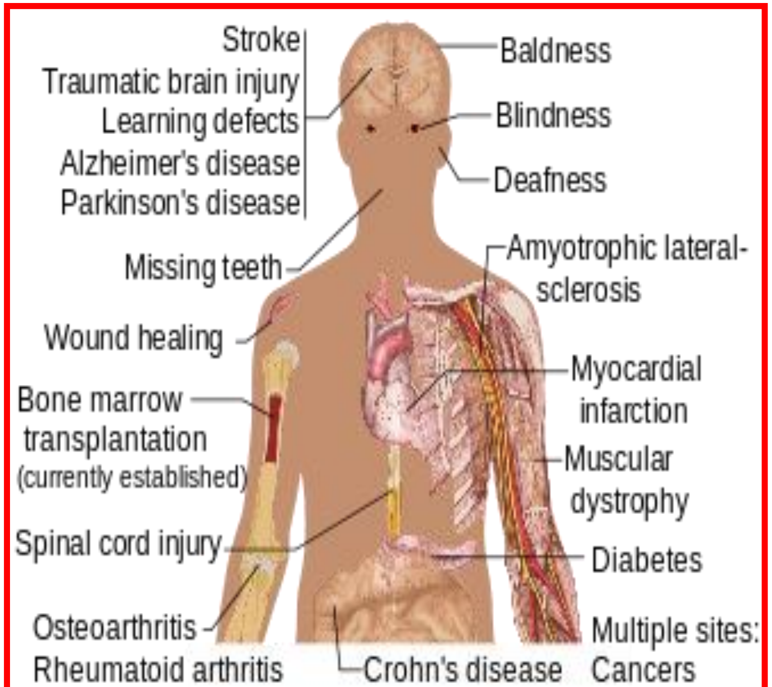
臨床試驗適應症分布，以癌症研究為最大宗，占56.4%，心血管相關疾病次之占6.1%，中樞神經疾病占5.5%

全球再生醫學及細胞治療發展趨勢

未被滿足的醫療需求 (Unmet medical needs)
遺傳性/退化性疾病治療希望 - 細胞治療

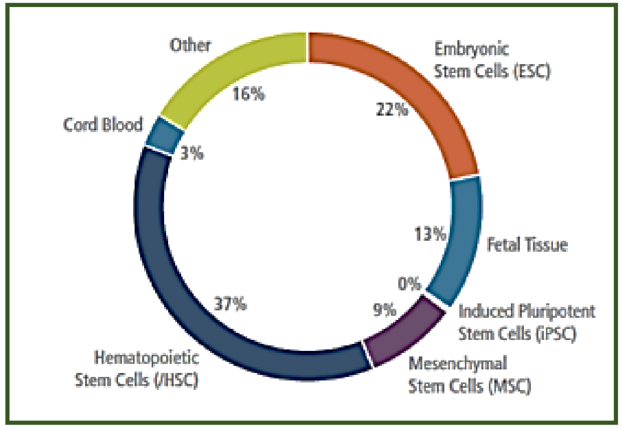
目前缺乏有效治療方法的疾病

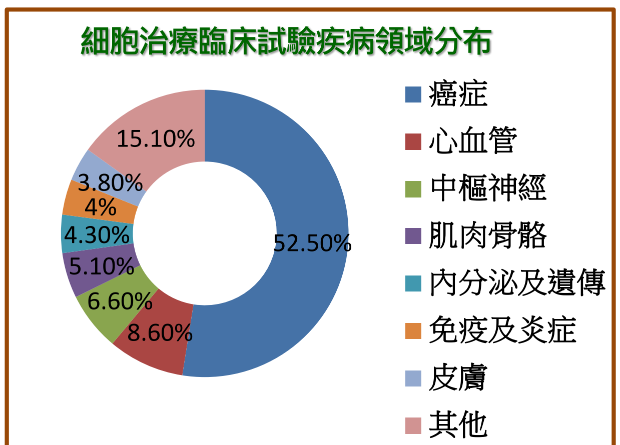
細胞治療可能可以帶來新的希望

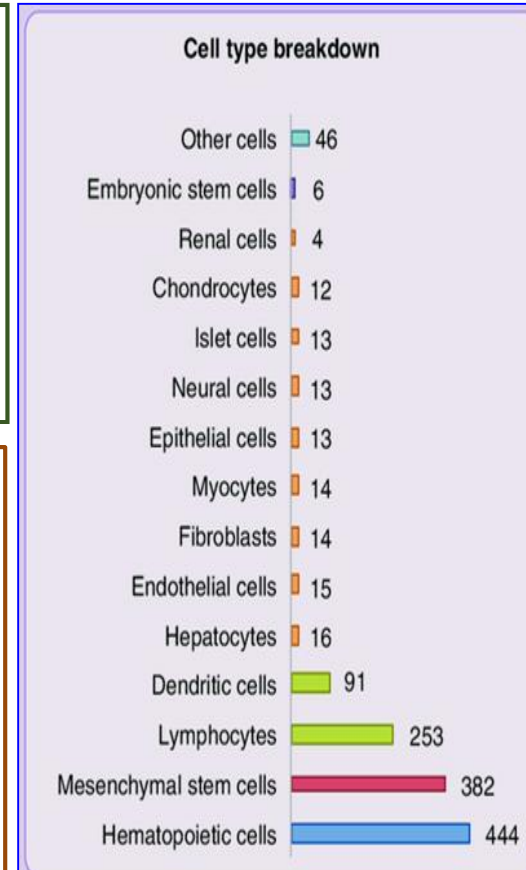


全球細胞治療臨床試驗現況 (Cell therapy clinical trials – 2017 Report)

應用細胞種類與通過案件數







國際再生醫療進展

美國

2019年2月，美國Fate Therapeutics 以**iPS分化**的**NK細胞**治療晚期**實體癌**病患的第一期臨床試驗開始，2019年4月進行第一次安全性評估，患者無明顯副作用。

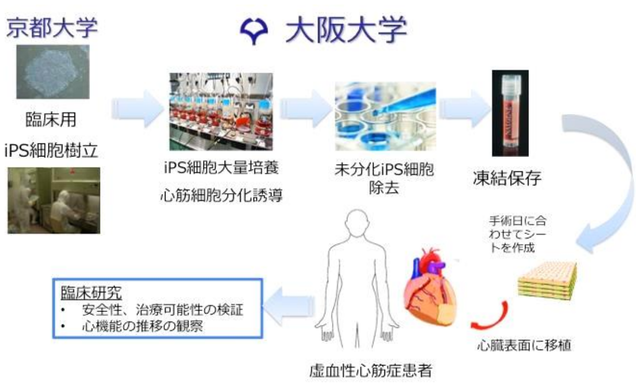
2019年4月，美國賓州大學以**CRISPR**基因編輯技術搭配**CAR-T細胞療法**治療兩位癌症患者。

日本

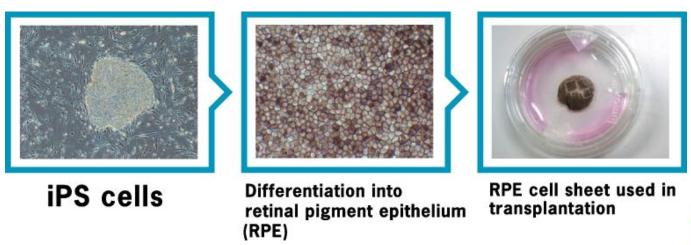
2018年5月，大阪大學澤芳樹 (Sawa Yoshiki)教授利用患者自體細胞分化培養之**心肌層片**治療心臟衰竭。

2019年4月，日本理研發佈完成**5**例以**異體iPSC**所分化之**視網膜**移植至老年黃斑部病變患者，預後良好。

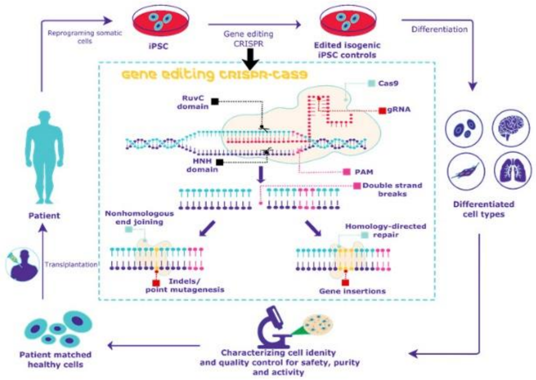
2019年9月，大阪大學西田幸二(Koji Nishida)教授利用**異體iPSC**分化之**角膜上皮細胞層片**治療角膜疾病



資料來源：http://www.med.osaka-u.ac.jp/archives/7911



資料來源：http://www.riken-ibri.jp/



資料來源：https://www.sigmaaldrich.com/

全球再生醫學發展趨勢

新興技術驅動治療策略之演進

單株抗體技術、
生物標記

(後)基因體時代

NGS技術發展

基因編輯、iPSC 、載體、
CAR-T 、細胞層片

症狀治療　標靶治療　精準治療

1940S　1996~　2001~　2008~　2011~

化療
藥物

副作用強

小分子/抗體
標靶藥物

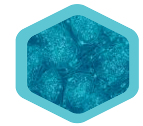
具專一性但
易產生抗藥性

伴同式診斷
+標靶藥物

專一性高
療效佳

再生醫療
(細胞治療、基
因治療、組織
工程)

針對基因或細胞層次進行治療，專一性更高，對於部分目前尚無藥可醫的疾病有希望治癒



細胞治療

- 幹細胞治療
- 免疫細胞治療
- 經基因修飾之細胞治療

基因治療

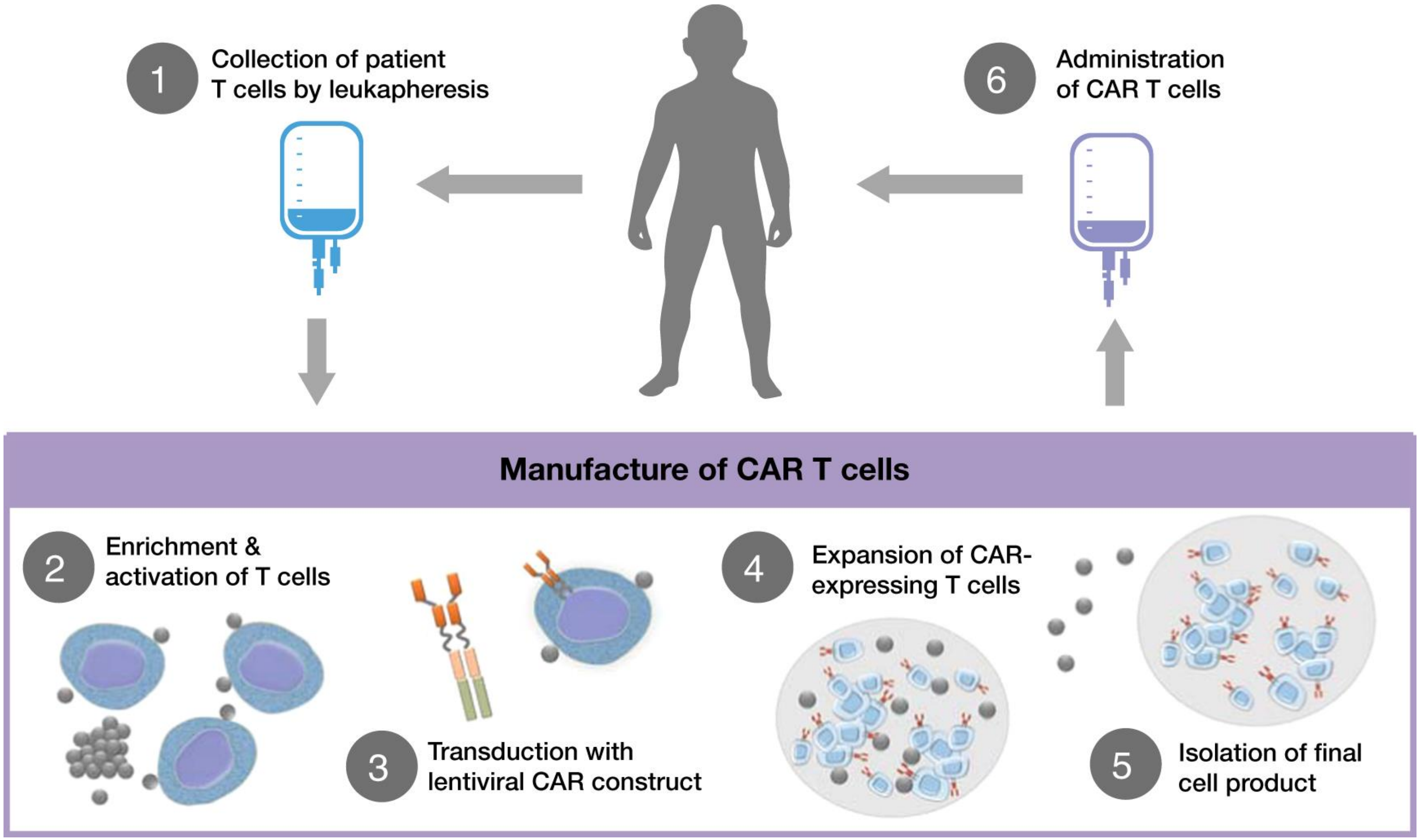
- *Ex vivo*: CAR-T
- *In vivo*: 基因療法

組織工程

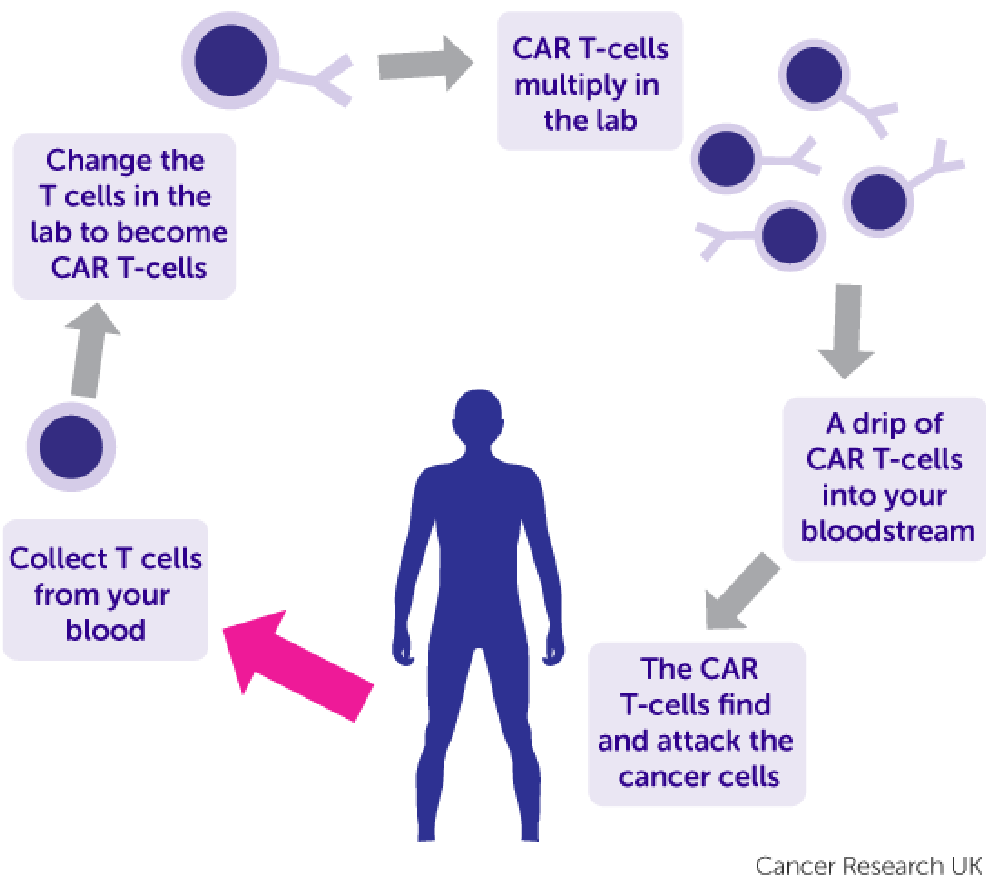
- 敷料
- 填料
- 關節注射劑
- 人工角膜、視網膜
- 3D列印之多層組織或器官

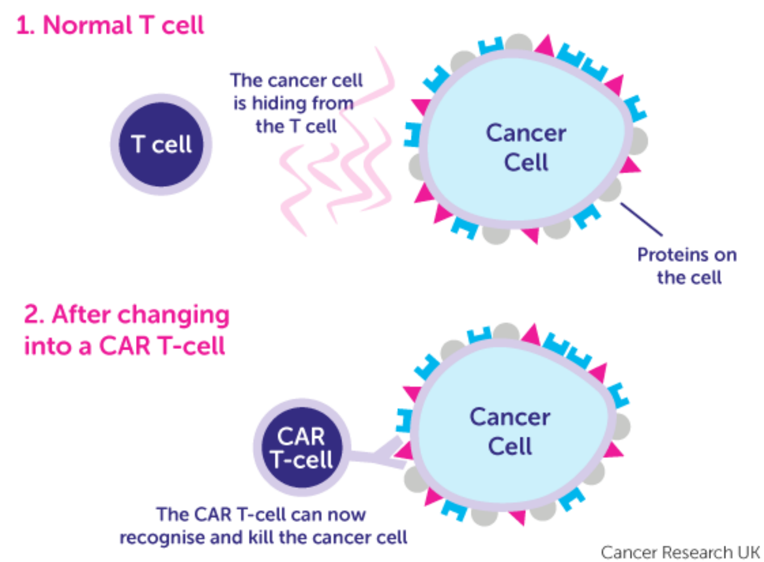
資料來源： DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理（2019.03
）

嵌合抗原受體 T 細胞
(Chimeric Antigen Receptor T Cells, CAR-T)



嵌合抗原受體 T 細胞 (Chimeric Antigen Receptor T Cells, CAR-T)





Japan moves to fast-track innovative stem cell therapy with first trials on human hearts

Nature News, 29 May 2018

Professor Yoshiki Sawa, center, has pioneered a new induced pluripotent stem cell therapy for treating damaged hearts (Credit: Osaka University)

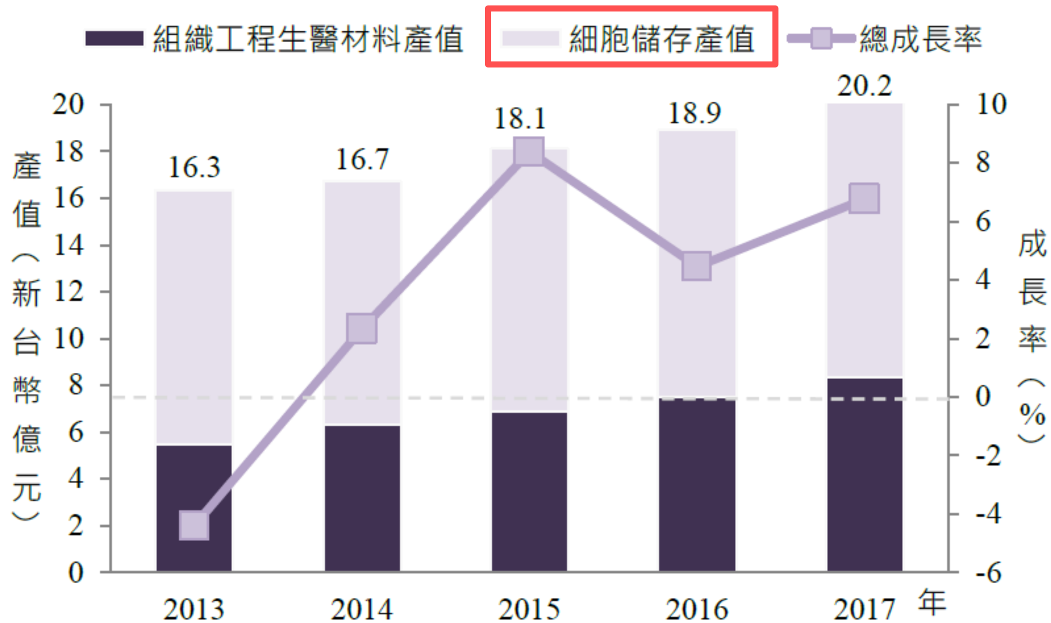
日本京都大學附設醫院細胞治療研究中心

前川平 (Professor Taira Maekawa) 主任

- 幹細胞治療糖尿病
- 每次療程至少300萬日幣
- 未必每次都有成效

臺灣再生醫療產業現況與研發能量

2013~2017年我國再生醫療產業產值變化



資料來源 : 2018 年「我國生技醫藥產業廠商問卷調查」，上市櫃公司財報 / 年報 ; DCB 產資組 ITIS 研究團隊調查推估 (2018.06)

我國2017年

細胞治療相關產業產值 NT 11.9億元

組織工程生醫材料產值 NT 8.3億元

資料來源：2018應用生技產業年鑑

臺灣再生醫療產業現況與研發能量

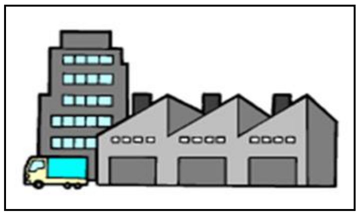
台灣再生醫學主要公司以細胞製程和組織工程為主

	細胞製程 重點關鍵技術					組織工程 重點關鍵技術		
	標的細胞 分離技術	標的細胞 增強或改變技術	智能化 培養技術	控制細胞 增殖與分化技術	細胞組織 保存與運輸技術	去細胞化 技術	支架架構技術	多層細胞 組織建構技術
研究機構	工研院 國衛院 食工所 中研院 台大	中研院 生技中心 陽明	工研院	工研院 中研院	工研院	國衛院 台大 成大	工研院 台大	工研院 北醫
廠商	以儲存服務為主的細胞分離：國璽(顧問林欣榮教授)、訊聯、台灣尖端、永生、大展...	源一 (與生技中心合作)、宇越、康聯、醣聯與台灣尖端、震泰與育世博...	仲恩* (技轉-北榮李光申教授)...	增值技術：國璽、宣捷、鑫品、台灣粒線體...	以儲存服務為主的保存與運輸：國璽 、宣捷、訊聯、台灣尖端、永生、大展...	亞果...	宣捷、亞果、施吉、三鼎...	三顧* (北醫體系, 細胞層片, 日本Cell Seed技術合作) 將進駐竹科

臺灣再生醫療產業現況與研發能量

再生醫學管理架構與法規調適

藥商



PIC/S GMP

107年10月18日行政院院會通過《再生醫療製劑管理條例(草案)》，函請立法院審議中。

製劑

- 藥商提出申請
- 商品化
- 製程管控-GMP標準
- 取得許可證可販售

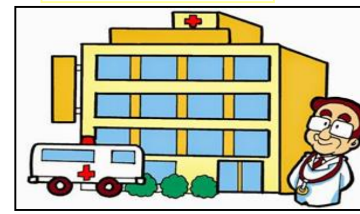
再生醫療製劑管理條例(草案)

醫療技術

- 醫療機構提出申請
- 客製化
- 製程管控-GTP標準
- 開放特定細胞治療

特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法

醫療機構



107年9月6日發布施行特管辦法，開放6項風險性低，安全性可確定之細胞治療技術項目。

臺灣再生醫療產業現況與研發能量

特管辦法開放後再生醫學與細胞治療現況與能量

醫療機構

1. 三軍總醫院：108年5月3日獲衛福部核准設立自體免疫細胞治療中心。
2. 義大附設醫院：與三顧合作進行自體軟骨細胞層片治療膝關節軟骨缺損試驗。
3. 臺大醫院台成幹細胞中心：與諾華合作CAR-T療法，預計2020年進入第一期臨床試驗。

產業界

已有50家細胞生技廠商之產品進入臨床試驗階段，以幹細胞相關臨床試驗為最多，免疫細胞次之，治療領域則以膝關節、癌症、中樞神經疾病為主。

發展項目	廠商	合作機構
免疫細胞治療	訊聯、尖端醫、麗寶生醫、宣捷、生寶、永生、再生緣、基亞、長聖、沛爾、鑫品、仲恩、諾華、長春藤、媚登峰	台大附醫、馬偕、長庚、中醫大附醫、慈濟、台北榮總
間質幹細胞治療	國璽	慈濟、越南7家綜合醫院
載體製造	啟弘生技、生技開發中心、宇越生醫	長庚
細胞層片	三顧 (口腔黏膜上皮細胞層片)	義大附醫
基因治療* (恩慈療法)	百健	高醫大、台大、榮總、長庚、馬偕

幹細胞跨領域及再生醫學應用

- 奈米生醫材料：細胞分化及細胞毒性測試

- 生物反應器與組織工程
  1. 生物反應器(Bioreactor):幹細胞之標準化量產
  2. 組織工程:人工器官(Artificial Organs)

- 幹細胞治療與再生醫學應用
  1. 神經退化疾病與神經損傷 (Neural stem cells)*
  2. 軟骨修復與再生 (Chondroblasts and 3D reconstruction)*
  3. 血液腫瘤之細胞療法 (Hemopoietic stem cells)*
  4. 心肌梗塞之細胞療法 (Cardiomyoblasts)
  5. 糖尿病之細胞療法 (Pancreatic islet cells)

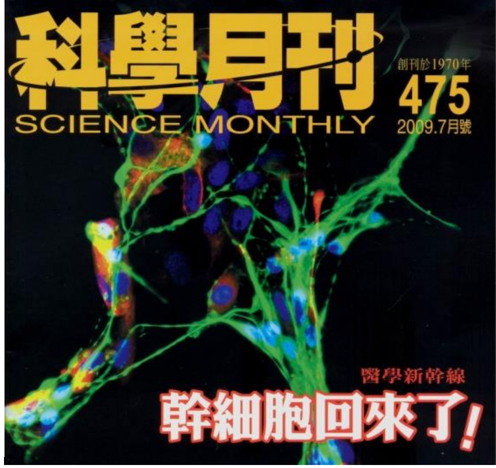
*臺灣臨床試驗與運用

醫學新幹線・教學站——

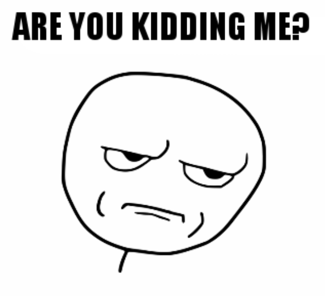
認識幹細胞與大眾教育

在這個日新月異的時代，對於富有潛力，但卻普遍缺乏推廣教育的幹細胞，社會大眾應該有更進一步的認知與理解。

錢宗良



- 臍帶血是否值得儲存? YES! 值得鼓勵。(公共財)
- 我兒子有先天性心臟病，臺灣是否有醫師可以利用「幹細胞」來治療? No! 目前技術尚未成熟。
- 目前熱門的嵌合抗原受體T細胞 (CAR-T)可以治療所有的腫瘤或癌症? No! 目前只有血癌比較有效。
- 目前「幹細胞」真能治療神經退化或老年癡呆嗎? No!目前技術尚未成熟。
- 特殊配方「幹細胞」，吃了就有效？No!



Thank you for your attention