

## 參加日本京都幹細胞國際研討會心得

錢宗良

由日本政府贊助之獨立行政法人:科學技術振興機構(Japan Science and Technology Agency)與京都大學合辦,於5月11日及12日在京都市國立京都國際會館(Kyoto International Center)舉辦之“International Symposium on induced Pluripotent Stem (iPS) Cell Research-Frontier and Future.”在廣邀國際學者專家與會的安排下,臺灣幹細胞學會理事長中研院游正博所長等亦受邀參與,而臺灣大學的部分,則由臺大醫院副院長何弘能教授與醫學院錢宗良教授報名參加此盛會。而其他來自臺灣的與會人員包括成功大學謝清河教授,中研院陳玲津副主任、沈家寧博士、郭紘志博士等人。

會議第一天早上,即安排京都大學成功建立 iPS 細胞之山中伸彌(Shinya Yamanaka)教授介紹其研究團隊之成果。在日本政府大力支持與媒體大量報導來介紹“萬能細胞”來介紹其成果之下,京都大學在2008年獲得巨額補助,建立了 Center for iPS Research Application(CiRA),此研究中心將全力推展 iPS 細胞之基礎研究與臨床之應用,期能尋求瞭解人類疾病之機轉及藥物之篩選與再生醫學之運用。

受邀第二位演講者,亦是 iPS 細胞研究先驅之一-美國麻省理工學院之 Professor Rudolf Jaenisch,其研究之具體成果在於利用小鼠動物鐮刀型紅血球貧血模式,成功將小鼠自體細胞導引成為 iPS 細胞,再利用基因治療修正缺損基因,進而再以細胞療法治療貧血之病症,此研究成果發表在 Science 期刊,成為 iPS 細胞潛在於臨床運用之具體支持事證。

第一天下午之議程則包括來自英國 The University of Sheffield 的 Professor Peter Andrews 介紹有關培養胚胎幹細胞技術及其產生之基因變異與癌症之可能關係,其中針對 SSEA-3 這個胚胎幹細胞特有的細胞膜基因產物變化,成為監控幹細胞在多代培養情形下重要的指標。其具體之研究成果發表在去年 *Nature Biotechnology* (2007, 25: 207-215)

緊接著在後的受邀演講者是來自美國加州 The Scripps Research Institute 的 Dr. Sheng Ding,此研究團隊利用 high throughput cell-based phenotypic screening 系列的化學藥物,找尋到數種化學成分具有使細胞恢復多功能分化(pluripotent)的藥物,經此“pluripotin”化學藥物分子作用,可使部分成體細胞具有類似胚胎幹細胞之分化能力,由於此部分突破性的研究,在尚未獲得專利的情況下,Dr. Ding 的演講就有所保留,而留下的爭議與疑問也較多。

本此會議籌辦單位包括日本外務省,非常重視國際多方面之影響力。因此,

也邀請中國上海交通大學醫學院之 Professor Ying Jin，針對胚胎幹細胞中非常重要的基因 Oct4 的下游基因 L4，做深入的研究討論。Professor Jin 的研究主要是利用 chromatin immunoprecipitation (ChIP) screening 技術，成功找到 L4 基因在分化上的角色。此外，此研究團隊亦以 Professor Yamanaka 的實驗技術，成功建立數種 iPS 細胞，後續之研究將不容忽視。

緊接在後之演講，特別邀請到以色列幹細胞研究中心之 Professor Joseph Itskovitz-Eldor，其研究主要方向在於研發大量生產人類胚胎幹細胞之技術，利用懸浮(suspension)培養的方式控制幹細胞能夠大量增殖，且不會引發任何分化的技術，此利用生物反應器(bioreactor)來大量增殖幹細胞的突破，將有助於幹細胞真正運用到人類疾病治療上。

在日本除了京都大學 Professor Yamanaka 外，慶應義塾大學(Keio University)醫學院的岡野榮之(Hideyuki Okano)院長，亦利用動物模式成功地利用幹細胞來治療脊髓損傷。Dr. Okano 的研究非常深入，除即將利用 iPS 技術來製備幹細胞外，亦充分利用生物醫學活體影像來監測神經再生之實際動態變化，非常值得借鏡學習。

日本在幹細胞研究中，理化學研究所 (RIKEN) 亦扮演非常重要的角色。在發育生物學研究中心中擔任 Team Leader 的 Dr. Masayo Takahashi (高橋政代)，針對幹細胞在視網膜疾病之運用，做非常深入的探討研究。此研究團隊已成功利用胚胎幹細胞衍生出視網膜色素上皮細胞 (retinal pigment epithelial cells)，不久將來亦將運用 iPS 細胞技術，期望能夠為視網膜之再生醫學帶來曙光。

第一天，最後的一位受邀演講者是來自北歐瑞典 Lund University 的 Professor Henrik Semb，此研究團隊探討利用胚胎幹細胞誘導成為胰臟的 beta 細胞，具有分泌胰島素 (Insulin) 的細胞。目前最大的挑戰，仍在於如何大量且直接誘導胚胎幹細胞成為具功能性的 beta 胰細胞。

此次大會是日本政府各部會全力支持的一次國際性學術研討會。第二天的特別演講邀請到 2007 年諾貝爾醫學生理學桂冠英國 Sir Martin Evans，在 1981 年首位建立小鼠胚胎幹細胞的學者，此技術之建立為幹細胞研究奠定不可抹滅的基礎。Sir Evans 更是全世界從事胚胎幹細胞研究的祖師爺，桃李滿天下。其研究從早期的生殖腫瘤幹細胞(EC cells)到胚胎幹細胞(ES cells)，進而與基因敲毀(Gene Knockout)技術結合，成就其學術崇高之地位。最讓人引發省思的是在最後問答的過程，一位來自中國的非科學背景與會者提問此次研討會的主題 iPS。請教 Sir Evans 其可能引發的缺點(bad thing)。Sir Evans 非常理性地

回答，對於胚胎幹細胞或是 iPS 細胞之臨床運用，大師非常保留地用過去一陣火熱的基因治療 (gene therapy) 做比喻，提醒從事 iPS 細胞研究者不可過度闡述 iPS 可能的臨床療效，令人不得不佩服一代大師之宏觀遠見。

在進入第二天的一般性演講前，由日本官方提出政府對於幹細胞研究之策略報告，日本整合教育科技部 (MEXT)、健康勞工福利部 (MHLW) 及經濟貿易工業部 (METI) 之共同資助，於 2008 年總共提供 4000 million yen (約 38 million USD) 給京都大學、東京大學、RIKEN、Keio 大學等研究機構，期能提升日本在幹細胞研究之國際競爭力與影響力。從此次國際性研討會之籌備與受邀學者廣佈各洲即可得知日本政府用心之深。

第二天一般性演講所邀請的第一位講員為美國史丹福大學癌症中心，同時亦為幹細胞研究中心主任 Professor Irving Weissman。其研究團隊主要研究造血幹細胞 (hematopoietic stem cells)，針對血癌的潛在治療提供建議。Professor Weissman 同時討論到腫瘤幹細胞 (cancer stem cells) 中的自我更新途徑，其中  $\beta$ -catenin 之訊息傳遞扮演非常重要的角色。

第二位講員則是邀請到德國 Max Planck Institute 的 Molecular Biomedicine 主任 Dr. Hans Robert Scholer。其研究團隊除了做神經幹細胞研究以外，重點放在生殖幹細胞之誘導與分離，其中在睪丸中分離出特定的 Spermatogenic Stem Cells (SSC)，可經由誘導成為 germline derived Pluripotent Stem (gPS) cells。此 gPS 細胞之特性與 iPS 細胞相類似，具有多功能分化之能力。然而，在 germline 細胞中要建立 gPS 細胞其困難度不下於 iPS 細胞之建立。

第二天早上最後一位講員則是邀請到 Singapore Stem Cell Consortium 的執行長 Dr. Alan Colman。Dr. Colman 主要介紹新加坡在幹細胞研究投入之資源及相關的措施，並說明在 iPS 細胞研究的進展及 epigenetic 的調控等研究方向。

第二天下午則針對亞太地區邀請到韓國浦項 CHA 大學 Professor Kwang-Soo Kim 介紹其 iPS 細胞之研究，其研究主要對象包括中樞神經系統中的 neural precursors 如何誘導成為 iPS 細胞，此外，他們也嘗試使用 streptolysin O (SLO)-mediated permeabilization 胚胎幹細胞之萃取物的方式來取代 retroviral vectors，然而，並無法真正製造出 iPS 細胞。反而同時利用 retroviral vectors 將 reprogramming factors 及胚胎幹細胞之萃取物合併處理可提升誘導 iPS 細胞的成功機率。經由 Professor Kim 的介紹得知韓國在幹細胞方面的研究亦充分與國際接軌。

緊接在後的演講是由日本京東大學中辻憲夫 (Norio Nakatsuji) 教授介紹該

研究團隊如何從多餘的冷凍胚胎建立人類三株胚胎幹細胞(human ES cell lines)。Professor Nakatsuji 同時提到 iPS 細胞之建立仍有其臨床上的運用限制，因此，日本並未放棄針對胚胎幹細胞建立 HLA-haplotype cell banking，他們已精算過足夠提供日本人特有 HLA-matching 的胚胎幹細胞株數量。然而，製造臨床使用上安全的 iPS 細胞將能夠提供更有效率的 HLA-haplotype 細胞庫。不久的將來，他們希望能夠勸募到具有同樣 HLA-homozygous 的個體捐贈成體細胞，再藉由 iPS 細胞誘導技術建立日本人特有的幹細胞庫。

最後受邀演講的人為澳洲幹細胞中心執行長 Dr. Stephen Livesey。其主要介紹澳洲幹細胞中心之主要研究強項，成功建立四株人類幹細胞株，業已儲存在大英國協幹細胞庫(UK Stem Cell Bank)。該研究中心同時做各項胚胎幹細胞基因穩定性之鑑定，同時提供相關資訊給國際幹細胞研究者。此外，澳洲幹細胞中心同時也加入加拿大國際幹細胞聯絡網 Canadian Stem Cell Network the International Consortium of Stem Cell Networks (ICSCN)，亦同時參與亞太幹細胞聯絡網(Stem Cell Network Asia Pacific)。

本此研討會之最後安排由日本理化學研究所(RIKEN)幹細胞實驗室主任 Dr. Shin-Ichi Nishikawa 主持 Panel Discussion。主要針對 iPS 細胞相關研究之國際合作邀請各國代表參加討論。臺灣由游正博所長代表與會討論，有關亞太幹細胞聯絡網中臺灣所該扮演的角色。Panel Discussion 結束後，會議於下午 5 點 10 分圓滿閉幕。

此次參加 iPS 細胞國際研討會收穫良多，尤其佩服日本政府對於幹細胞研究之大力支持，對於京都大學整合相關研究爭取設立 Center for iPS cell Research and Application，對於基礎生物醫學與臨床運用架構良好的環境。同時針對特定疾病，以幹細胞治療為主要方式，結合醫院即將建立之 GMP 核心實驗室，對於相關幹細胞之製備採取高品質管控，對於潛在的臨床治療多了一層保障。

臺灣在幹細胞相關研究在亞太地區而言已相形落後，尤其是在胚胎幹細胞與 iPS 細胞研究部分落後日本、韓國、中國許多，期望臺灣政府能夠重視此尖端領域之研究，對於相關人才之培育工作更需投入更多經費與輔導。期望臺灣大學在“邁向頂尖大學計畫”中能夠重視並與規劃相關幹細胞之研究，充分配合即將建立在臺大醫學卓越研究中心之幹細胞核心實驗室，冀望在亞太幹細胞研究領域能有所表現並在國際上爭得一席之地。



照片一：臺大醫院副院長何弘能教授在會場前留影



照片二：臺大醫學院錢宗良教授在會場前留影