

# 胰腺細胞的可塑性: 透過 誘發胰腺細胞再程式化 產生多能性類幹細胞

沈家寧 助研究員  
中央研究院 基因體研究中心



燈塔水母(*Turritopsis nutricula*)在達到性成熟階段之後，又可以重新回到年輕階段，開始另一次生命週期，而這種返老還童的循環會持續不斷，換言之，燈塔水母可因此打破輪迴，長生不老。燈塔水母究竟是如何逆轉老化過程的？海洋生物學家和遺傳學家們認為，燈塔水母“返老還童”是透過轉分化(transdifferentiation)，使得細胞重新回到年輕階段。在發育學的研究領域一直有一個未能完全解決的問題就是：「如何控制成熟細胞回到年輕原始的狀態而具有分化潛能特性？」換言之，如果能將數量來源相對較多的成熟的細胞直接轉變為具分化潛能的細胞或特定組織細胞，這將可以為許多疾病提供一個可能的治療方法。

近幾年科學家發現部份體細胞會在組織受損再生的過程，改變其型態而轉變成為另外一種組織細胞，這現象稱為轉分化(transdifferentiation)，在成體幹細胞的來源有限的情形下，研究轉分化將有助了解如何能增加體細胞可塑性。其實在一些胃炎或胃潰瘍的病人，其胃部常會發現一種小腸化生(intestinal metaplasia)的症狀，也就是部份胃細胞轉變成為小腸細胞，這其實就「轉分化」所造成的結果。另外在兩棲類動物，當眼球水晶體被移除後，牠們的虹膜色素上皮細胞也能轉分化為水晶體上皮細胞來修補受損的晶體。這些現象告訴我們「如果控制發育方向的轉錄因子發生改變，可能會使體細胞的分化狀態產生變化。」因此在體幹細胞的來源有限的情形下，轉分化也將會成為器官移植中獲取替代細胞的重要選擇。

我們目前從事肝胰臟轉分化機制之研究，基本上在胚胎發育的過程，肝臟與胰島都是起源於內胚層的細胞，而在胰臟癌化的過程中發現有轉分化產生肝細胞的現象。我們最近發現經由基因重新編程或控制微環境的方式，肝臟與胰臟細胞在體外就能互相轉分化。事實上，二十年前科學家就發現胰臟受損或癌化時，部份胰腺細胞會透過轉分化產生肝細胞，但是並不明瞭其機轉。所以我們試圖探討轉胰肝分化的早期機轉，我們建立誘導式Cre/loxP 特定點重組追蹤系統的基因轉殖小鼠來進行研究，以找尋這些造成胰臟轉分化的機制。研究發現當胰腺細胞活化糖皮質素受體及胰島素受體的訊息傳遞路徑時，可以啟動轉分化的產生；而在誘發胰腺細胞轉分化初期，會先產生的一群多能性類幹細胞，這群細胞具有類似組織幹細胞的基因表現以及多能分化特性，進一步測試發現這些多能性類幹細胞不但可分化為成熟的肝臟細胞，也具有分化成為具胰島素分泌能力的胰島細胞，預期可應用在糖尿病胰島移植或是急性肝衰竭的肝臟移植的治療用途，這結果顯示透過胰腺細胞轉分化產生的多能性類幹細胞，具有再生醫療的應用價值。



2011年5月11日 沈家寧老師演講

由左至右:

蕭崇德 老師、陳佑宗老師、李士傑老師、謝豐舟老師、  
沈家寧老師、楊偉勛老師、張俊哲老師。

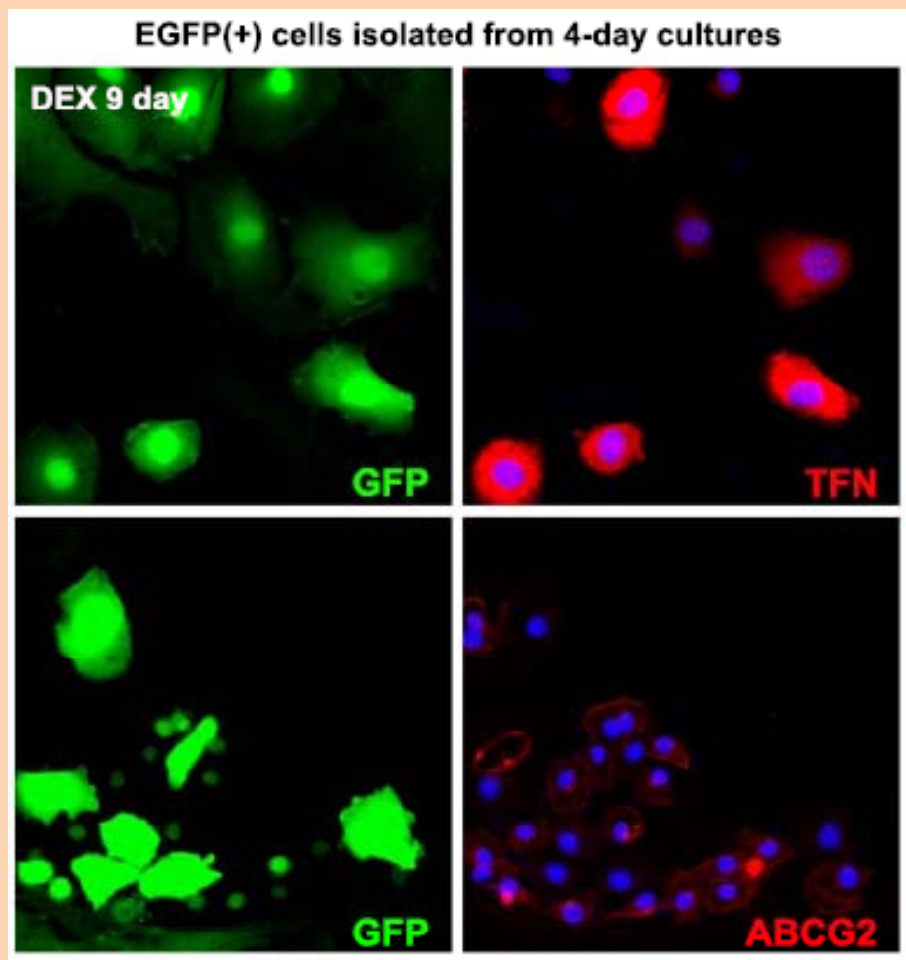


圖: 我們建立誘導式Cre/loxP 特定點重組追蹤系統的基因轉殖小鼠來以綠色螢光標示轉分化的胰腺細胞，紅色螢光染色表示小鼠胰腺細胞在經轉分化誘導後會變成表現Transferrin(TFN)的肝臟細胞及表現ABCG2具分化潛能的類幹細胞。