

扭轉宿命的基因細胞治療

胡務亮教授特稿

撰文 | 張思遠

本文整理自：101/12/15下午由胡務亮醫師在臺大應力所國際演講廳所主講之「扭轉宿命的基因細胞治療」的演講內容



命運並不是早已註定，而是始終都掌握在自己手裡

細胞治療

全就是一，一就是全，人體各部位細胞千變萬化，幾乎都是分化自最初的胚胎幹細胞(**Embryonic stem cell ; ESCs**)，動物實驗透過人工培養胚胎幹細胞，讓幹細胞分裂成更多的個體，這些幹細胞再不斷分化為完整生物體。

幹細胞廣泛應用於醫學細胞治療，細胞治療的原理就是透過植入新的細胞，替換已經壞死的細胞，使組織恢復健康運作。骨髓移植是最早的細胞治療案例，但適合病人移植的骨髓，往往可遇不可求，後來研究發現臍帶血中富含造血幹細胞，移植造血幹細胞可以得到與骨髓移植不相上下的治療效果，而且取得相對容易。與骨髓移植同樣的困擾是，合適的角膜也是可遇不可求，但更棘手的是，角膜嚴重燒傷的患者，由於同時傷及角膜上層細胞，恢復視力除了進行角膜移植手術外，還需要配合修復角膜上層細胞，因此，從角膜提取部分角膜緣幹細胞，加以培養後再移植到角膜，使受損的角膜組織再生，病人得以重見光明。很多人被掉髮的問題所困擾，對頭皮植入毛囊神經脊幹細胞，頭髮也能「種」出來，回復濃密秀髮再也不是夢，另外，在培養毛囊幹細胞過程中變化培養液成分，讓幹細胞分化成黑色素細胞，黑色素對治療白斑有相當成效，研究指出對病變皮膚部位直接注射毛囊幹細胞就能治癒白斑。

人類胚胎幹細胞可以分化為不同的組織器官，相關的研究不免牽涉到倫理道德的爭議，反其道而行的，由日本醫學家山中申彌領導的研究團隊發現，可以把人體的皮膚細胞經過處理後變成幹細胞，就是由「一」回到「全」的狀態，稱為「誘發全能幹細胞」(**Induced pluripotent stem cells ; iPS**)，得到的iPS細胞幾乎能夠分化為人體任何的細胞組織，山中申彌亦因為細胞重編程的研究，與英國醫學家**John Gurdon**共同分享2012年諾貝爾醫學獎。

常言道醫學昌明，但細胞治療運用於心血管疾病的現狀，仍然處於瞎子摸象的階段，實際上醫學界存在不少盲點與侷限等待釐清與突破，細胞治療也不是無所不能，接受治療前務必做好功課，切勿輕信謠言。

基因治療

「苯酮尿症」(Phenylketonuria ; PKU)是一種遺傳疾病，患者在出生時沒有甚麼異樣，卻在逐漸成長中產生智力障礙等症狀，挪威醫師Ivar Asbjørn Følling通過觀察研究發現，這些患者的尿液中苯酮酸的含量都偏高，疾病機制是由於人體內氨基酸中的苯丙胺酸代謝失常，造成腦部不同程度的破壞，治療方案從如何避免人體攝取苯丙胺酸的角度切入，德國教授Horst Bickel首先調配出不含苯丙胺酸的氨基酸飲料，能夠有效控制病情，但神經退化是不可逆的傷害，症狀顯現時往往為時已晚。隨著醫學的進步，現在可以透過新生兒的篩檢及早發現病患，給予飲食治療。然而即便如此，仍然有一部分患者病情並沒有因此受到控制，稱為「惡性苯酮尿症」，這些病患可以透過藥物補充多巴胺等神經傳導物質來控制病情。另外，溶小體是細胞內的垃圾處理場，依靠溶小體酵素分解垃圾，當這些酵素失靈，體內垃圾就會因為沒有得到有效分解而累積致病，這就是「溶小體儲積症」(Lysosomal storage diseases)。溶小體儲積症是一種罕見遺傳疾病，理論上可以透過補充缺乏的蛋白質來治療，但實際上蛋白質化學結構非常複雜，現今醫學技術是借助生物體來製造，具體做法是把目標基因的載體，利用結構與細胞膜相近的脂肪包裹後注入生物體細胞內，脂肪小球與細胞膜相互碰撞後結合，情形就好像兩個氣泡碰撞後融合在一起，目標基因就這樣鑲入到生物體基因內，透過細胞不斷繁殖，使相關蛋白質得以大規模製造。

基因治療的方式，可以是被動地對不足的給予補充或者是對過剩的進行控制，也可以是主動地對致病基因進行修復。把螢光基因注入小鼠的卵子，日後該受精卵就會發育成螢光鼠，基因轉殖技術也廣泛應用於豬、雞、魚等動物身上，但以這種逐一注射的方式，對動輒上億計的人體細胞進行基因治療，技術上相當困難，因此，利用病毒必須依附宿主細胞的快速繁殖模式，抽離病毒原有的基因，然後注入治療所需的基因，讓病毒依舊感染人體細胞。不同的是，此時病毒正承載著治療用的基因，進行基因治療。用作扮演載體角色的病毒類型包括腺病毒、腺病毒附屬病毒(AAV)、反轉錄病毒、Lenti病毒等。罕見遺傳疾病「萊伯氏先天性黑矇症」(Leber's Congenital Amaurosis；LCA)由於視網膜上感光細胞運作所必須的酵素缺乏，患者在出生後視力會不斷衰退，最後甚至失明，利用基因治療的方式，把目標基因經由病毒帶到視網膜進行缺陷修復，術後病人視力恢復，可以正常地生活。而在手術前，光是繞過一般的障礙物就足以讓病人吃盡苦頭。另外，巴金森氏症(Parkinson disease)患者會有身體顫抖、行動緩慢等運動技能障礙，對病患腦部直接注射病毒載體進行治療，術後病人的運動能力會得到明顯改善。

基因治療除了注射運載目標基因的病毒到患者體內進行基因修補外，還可以抽取患者的幹細胞到體外培養，把病毒載體送到幹細胞進行基因修復，修復完成後再送回人體內。美國曾經有一個罹患重度免疫缺乏症(**Severe combined immunodeficiency；SCID**)的小男孩，被安排生活在沒有致病因子的塑膠泡泡內，當時這種病症只能透過骨髓移植治療，但適合移植的骨髓到最後都沒有出現，小男孩終其一生都需要與世隔絕。現在，除了骨髓移植外，透過抽取病人的血液幹細胞，利用病毒運載目標基因，對病患幹細胞內致病基因進行矯正，接著把矯正後幹細胞注射回人體內的治療，也能達到相近的療效。但臨床上有部分案例在治療後出現嚴重副作用，治療成果仍有相當改進空間。而相同的治療方法應用於大腦白質退化症(**Adrenoleukodystrophy；ALD**)的病人上時，首先從病患身上抽取造血幹細胞，接著利用帶有目標基因的病毒去感染患者的幹細胞，修復原有缺陷的基因，然後再把完成修復的幹細胞注射到病人體內，治療效果令人相當滿意。

腦神經之間依靠神經傳導素傳遞訊息，「芳香族L-胺基酸脫羧酵素缺乏症」(Aromatic L-amino acid decarboxylase；AADC)是由於相關的神經傳導素缺乏活性，腦部指令無法順利傳達而致病，而經過基因治療後原本生長遲緩並且自律神經系統功能失調的小鼠，變得活蹦亂跳而且充滿活力。此外，橡皮經過反覆拉張後會出現鬆弛現象，黏多醣負責維持人體皮膚及結締組織的彈性，同樣地，黏多醣也需要不斷淘汰更新來保持彈性，當負責新陳代謝的酵素活性缺乏，人體就會因為太多揮之不去的黏多醣而致病，這就是「黏多醣儲積症」(Mucopolysaccharidosis；MPS)，共有九種類型，其中黏多醣症第六型的治療，目前主要是透過注射酵素以協助分解人體內多餘黏多醣的方式進行，但持續性酵素注射花費甚鉅，而且過量的黏多醣可能會傷及腦部組織，但這些酵素卻無法進入腦部，諸多事實都表明，基因治療並不是多此一舉，而是勢在必行，對於第六型的基因治療目前尚處於試驗階段，已知在部分動物實驗上取得成功，可望在不久的將來普及到臨床治療。

扭轉宿命

知識起源於經驗，人類由一無所知，透過不斷嘗試當中總結規律，從古時候神農氏嘗百草，到現代基因細胞治療，探索到發現，周而復始，過去曾經讓人束手無策的疑難雜症，很多都已經受到控制，還處於研發階段的，很多都將近應用到臨床治療上，這不是不著邊際的虛想，而是觸手可及的實在，只要掌握基因遺傳的運作規律，找出隱惡揚善之道，命運並不是早已註定，而是始終都掌握在自己手裡。