

**Dr. Scott**在演講後也和台大醫學院來自不同研究所的數位同學共進午餐。雖然和**invited speaker**共進午餐，在國外大學是司空見慣的事，但對於台灣的同学來說，可能就像「天上掉下來的禮物」一般，可遇而不可求。同學們除了好奇**Dr. Scott**的研究歷程，也對如何到美國研讀博士學位或進行博士後研究有仔細的探問。相信不管是對初入科學領域的熱血學子，還是已在研究上走過一段路的老師們，**Dr. Scott**獨特的研究風格、精確而縝密的科學態度，都還是在我們的心裡留下一種「如果我能像她那樣」的憧憬、敬佩和讚嘆。在此筆者要特別致謝台大發育生物學與再生醫學中心，讓我們有這麼一場難忘的科學盛宴。



本場主持人潘俊良老師  
致贈中心禮物給**Dr. Scott**

# 發育再生研究論文評介

台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心  
陳志龍 醫工所博士後研究員

## Transdifferentiation of Human Fibroblasts to Endothelial Cells: Role of Innate Immunity.

Nazish Sayed, Wing Tak Wong, Frank Ospino, Shu Meng, Jieun Lee, Arshi Jha, Philip Dexheimer, Bruce J. Aronow, John P. Cooke.  
Circulation. 2014 Oct 30. pii: [CIRCULATIONAHA.113.007394](#).

### Abstract

#### BACKGROUND:

-Cell fate is fluid, and may be altered experimentally by the forced expression of master regulators mediating cell lineage. Such reprogramming has been achieved using viral vectors encoding transcription factors. We recently discovered that the viral vectors are more than passive vehicles for transcription factors, as they participate actively in the process of nuclear reprogramming to pluripotency by increasing epigenetic plasticity. Based on this recognition, we hypothesized that small molecule activators of toll-like receptor 3 (TLR3), together with external microenvironmental cues that drive EC specification, might be sufficient to induce transdifferentiation of fibroblasts into ECs (iECs).

#### METHODS AND RESULTS:

-We show that TLR3 agonist Poly I:C, combined with exogenous EC growth factors, transdifferentiated human fibroblasts into ECs. These iECs were comparable to HMVEC in immunohistochemical, genetic and functional assays, including the ability to form capillary-like structures and to incorporate acetylated-LDL. Furthermore, iECs significantly improved limb perfusion and neovascularization in the murine ischemic hindlimb. Finally, using genetic knockdown studies, we find that the effective transdifferentiation of human fibroblasts to endothelial cells requires innate immune activation.

## CONCLUSIONS:

**-This study suggests that manipulation of innate immune signaling may be generally used to modify cell fate. As similar signaling pathways are activated by damage associated molecular patterns, epigenetic plasticity induced by innate immunity may play a fundamental role in transdifferentiation during wound healing and regeneration. Finally, this study is a first step toward development of a small molecule strategy for therapeutic transdifferentiation for vascular disease.**

# 免疫系統在細胞轉分化過程扮演了關鍵角色！

在此篇論文中，**John P. Cooke**研究團隊發現，藉由非基因改造的方法可以將人類包皮的纖維母細胞重新編程為內皮細胞。重新編程的內皮細胞具有類似內皮細胞的功能，包括能形成微血管以及吸收乙烯化的低密度脂蛋白，並能在小鼠血管受損的區域新生血管並成功的修補血液循環的嚴重缺陷，以及組織壞死。

這個發現可以避免基因改造時所造成未知的染色體破壞，進而增加人體試驗與未來臨床應用的可行性。在纖維母細胞重新編程為內皮細胞過程中除了加入生長激素之外，藉由活化 **Toll-like receptor 3 (TLR3)**刺激先天免疫系統是過程中重要的步驟，顯示單一條件的刺激下並無法直接促使體細胞之間的轉換，因此大量篩選小分子藥物來刺激體細胞重新編程變成為近年來各國重點發展的項目。

隨著醫療生活品質進步，台灣人口的平均壽命也逐年增加，顯示台灣將逐漸邁入人口老化的國家，加上近年來的食安問題，伴隨而來的中高齡慢性疾病也成為我們並須重視的重要問題。



根據健保局統計，除了癌症之外，心血管疾病，糖尿病，以及腎臟病等慢性病成為健保支出的大宗。這些慢性病除了持續給予藥物舒解症狀之外，並無法根治，例如糖尿病患者其終生必須依賴注射胰島素來維持血糖平衡，腎臟病人必須終身倚賴洗腎，因此病患的人數與健保的支出只會逐年增加。如今，藉由器官移植已成為唯一解決糖尿病或腎臟病患者的希望，然而器官捐贈者與需要器官移植者的比例相差懸殊，並無法快速且大量解決慢性病的問題。

隨著生物科技精進，以及自體骨髓移植成功的案例，以幹細胞以及體細胞為主的新醫療概念在近十年來也逐漸從理論中進入實行階段。當骨髓與臍帶血移植逐漸成為醫療過程中的一環時，以細胞為主的醫療方式也逐漸擴展至治療慢性病上。細胞移植與器官移植一樣皆須面臨捐贈者短缺的窘境，所幸在基因工程上的進步，體細胞或幹細胞的來源已能藉由自體細胞重新編程來大量獲得，不同於器官捐贈，自體細胞移植較無免疫排斥等問題。

為了解決細胞短缺的問題，生物學家發現，藉由表達特定基因可以將體細胞重新編程為幹細胞或其他類型的體細胞，例如表達表達山中因子（**Yamanaka's factors**）可以讓纖維母細胞重新編程為萬能幹細胞(iPS)，**MyoD**基因可以讓纖維母細胞重新編程為肌肉細胞。

同樣的方法也可以取得神經細胞，心肌細胞等。顯示藉由基因工程的方法，我們也可以將容易大量取得的體細胞重新編程為病患所缺乏的體細胞以進行自體細胞治療，然而這類的方法通常需要以病毒作為載體以進行基因工程，因此會影響部份染色體功能，在臨床應用上仍有顧慮。

以胰臟裡的貝它細胞（ $\beta$  cells）為例，雖然目前尚無研究顯示人類體細胞可以藉由小分子藥物重新編程為成熟的貝塔細胞，今年 Douglas A. Melton 研究團隊發現，藉由小分子藥物可以在體外將人類胚胎幹細胞或誘導式萬能幹細胞分化成為具有功能的貝塔細胞。在細胞移植後除了不需要打胰島素之外，也可以更精確的控制血糖。藉由胚胎幹細胞能無限自我更新的特性，在未來將可以無限的提供具有功能的貝塔細胞給糖尿病患者進行體細胞移植。

雖然目前這些研究與發現仍有缺點，包括重新編程的細胞比例太低，所需要的時間太長，再加上重新編程的體細胞在移植後是否能長期存活等相關問題，在實際應用上仍需要改進，但相信未來由自體細胞所重新編程的細胞將可以成為慢性病醫療環節中的可能治療方法之一。

台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心  
陳志龍 醫工所博士後研究員

### 延伸閱讀

**Pagliuca FW, Millman JR, Gertler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, Peterson QP, Greiner D, Melton DA. Generation of Functional Human Pancreatic  $\beta$  Cells In Vitro. Cell. 2014 Oct 9;159(2):428-39.**