

# 「幹細胞及再生醫學研究」 現況與展望



報告單位：國科會生物處  
99年8月23日

# 國外幹細胞研究現況

國別	大學/設立研究機構	研究重點
美國	哈佛大學 Harvard Stem Cell Institute	Cardiovascular, Nervous System and Diabetes Disease, Cancer Stem Cell, Tissue Engineering
	史丹佛大學 hESC, Center for Human Embryonic Stem Cell Research and Education	Mature Tissue or Organ Stem Cell, Human Embryonic Stem Cell, Cancer Stem Cell
英國	劍橋大學 Cambridge Stem Cell Initiative	Pluripotent Stem Cell, Adult Stem Cell , Hematopoietic Stem Cell, Cancer Stem Cell
	牛津大學 The Oxford Stem Cell Institute	Embryonic Stem Cell , Adult Stem Cell , Hematopoietic Stem Cell , Cancer Stem Cell
日本	京都大學 Center for iPS Research and Application, Stem Cell Research Center	iPS, Stem Cell Differentiation, Stem Cell engineering, Stem Cell Processing
	東京大學 Center for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine	iPS, Hematopoietic Stem Cell, Human Embryonic Stem Cell, Liver Stem Cell

# 日本科学技術振興機構研究開発戦略中心 2007年戦略計画

(Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency)

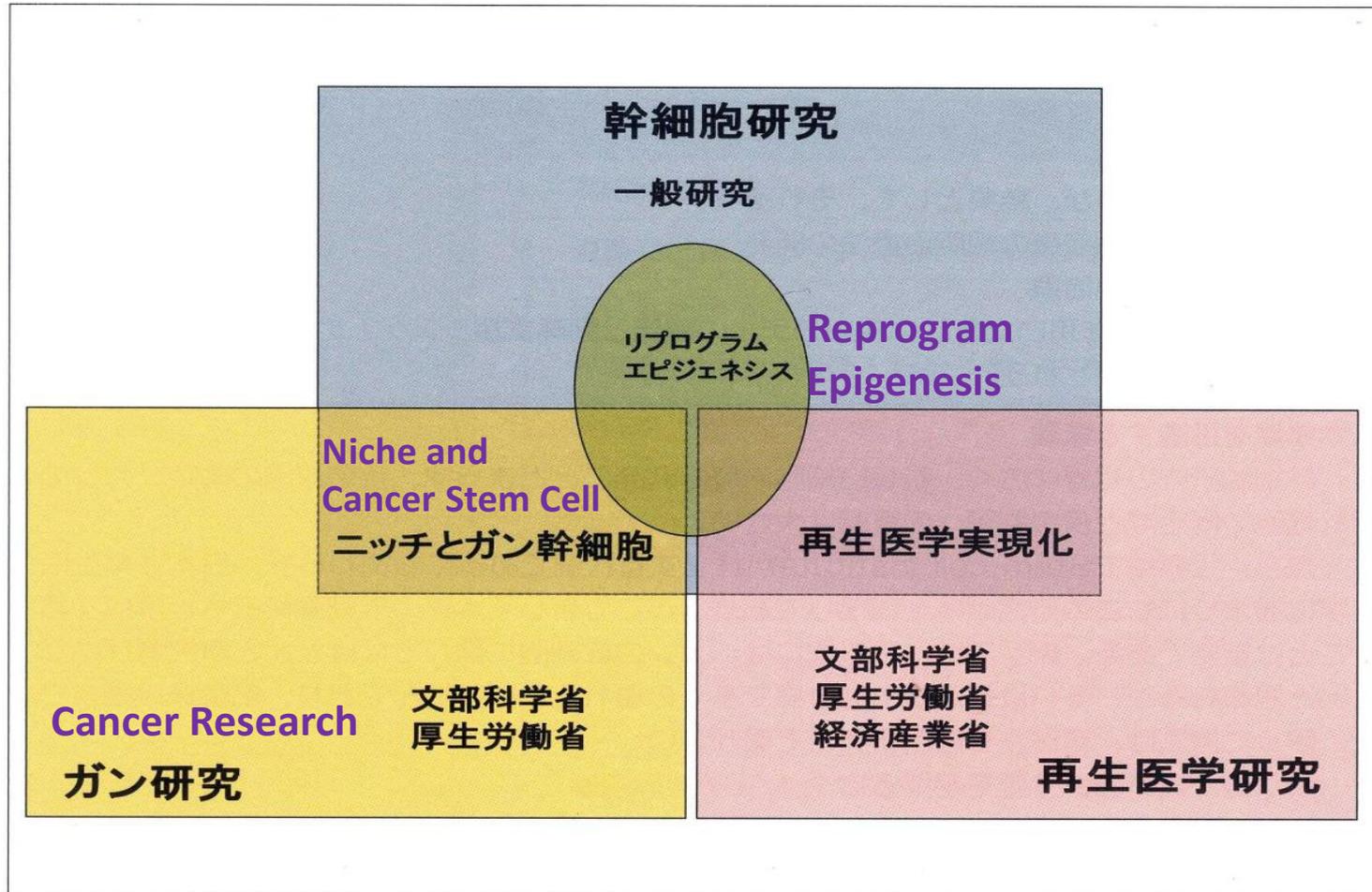


図1 提案「幹細胞と個体」説明図

表 4. 主な幹細胞研究に対する公的資金 (JST 2007年戦略報告書)

所 管		政 策	実施 (年)	投資金額	単年度円換算 (億円)	台幣 (億元)
EU	EU FP6	European Consortium for Stem Cell Research	2003-2010	Euro 12M (2006-2010)	5	1.8
		ESTOOLS	2006-2010	Euro 12M (2006-2010)	5	1.8
英国	厚生省&通商 産業省	UK Stem Cell Initiative	2006-2015	£ 100M (2006, 2007 の 2 年分)	123	43.2
米国	NIH	幹細胞関連研究資金	—	\$ 609M (2006 年度)	749	263.2
	カリフォルニア 州 California	Proposition 71	2005-2014	\$ 300M (単年度)	369	129.7
	コネチカット州 Connecticut	幹細胞研究費	—	\$ 20M (2006 年度)	25	8.8
	ニューヨーク州 New York	Stem Cell Innovation Fund	10 年間の予定	\$ 210M (単年度)	258	90.7
	ニュージャージー 州 New Jersey	幹細胞研究所建設費	—	\$ 270M (2007 年以降)	332	116.7
日本	文部科学省	再生医療の実現化プロジェ クト	2003-2012	200 億円	20	7.0

\* ニューヨーク州については、2008 年に投票予定

2008年日本政府調整予算，額外增加22億日元，發展iPS細胞研究。(JST2008年戦略報告書)

# JST 科學技術振興機構 2007年iPS特別報導

## (Japan Science and Technology Agency)

# JST NEWS

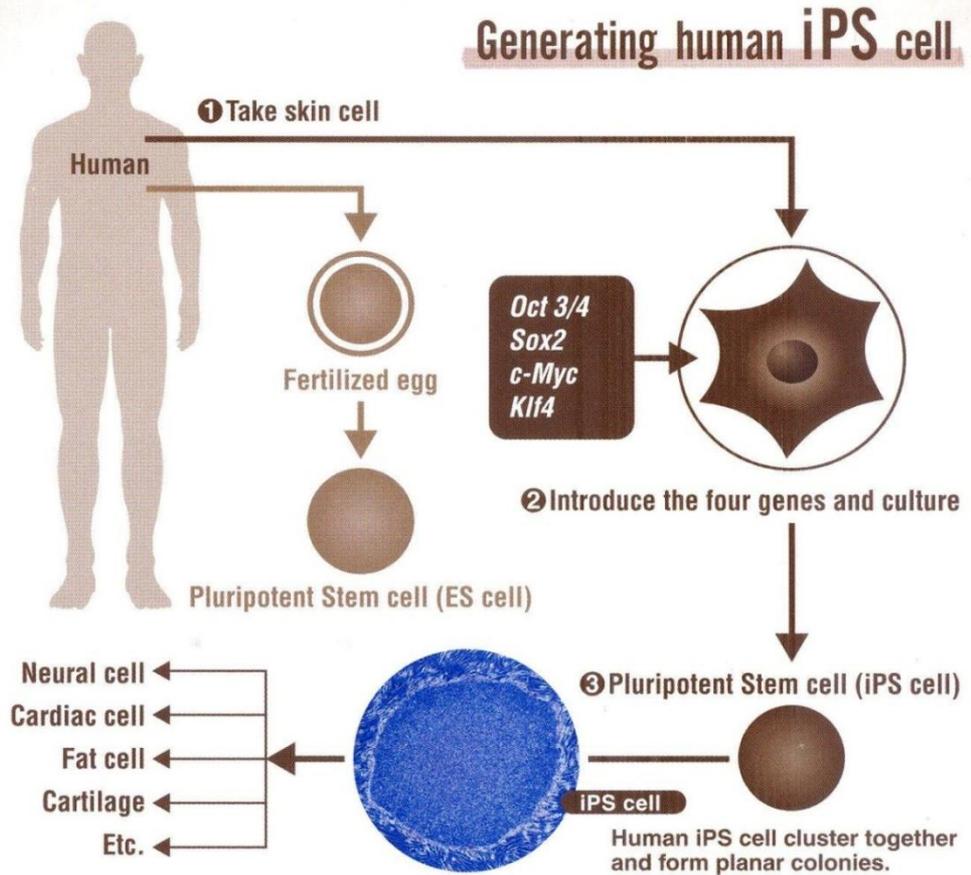
Dec.25.2007  
Special issue

News from Japan Changes the World!

## The Era of New Pluripotent Cell

Shinya Yamanaka, M.D., Ph.D.

Director, Center for iPS cell Research and Application (CiRA)  
Professor, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University



### Potential for the differentiation of human iPS cell



JST 独立行政法人  
科学技術振興機構  
Japan Science and Technology Agency

Science Plaza, 5-3 Yonbancho, Chiyoda-ku, Tokyo  
E-mail: jstnews@jst.go.jp  
Homepage: <http://www.jst.go.jp/EN/>

P&S

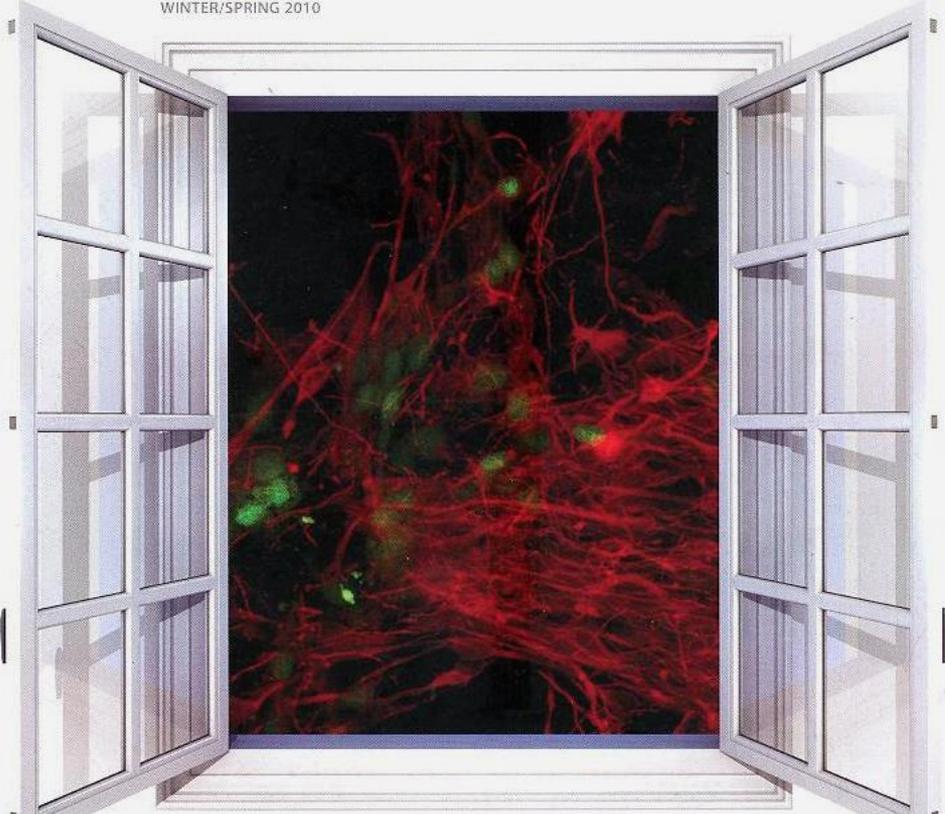
WINTER/SPRING 2010

 COLUMBIA UNIVERSITY  
College of Physicians  
and Surgeons

# 美國哥倫比亞大學 Columbia Stem Cell Initiative (CSCI)

New York State would provide \$ 600 million during 11-year period (2007-2017):

Columbia has received \$ 24 million since 2008.  
(新臺幣 七億六千萬元)



STEM CELL RESEARCH  
**A View of Medicine's Next Big Step**

IN THIS ISSUE  
Eating Disorders  
The Silver Fox  
Profile: Andrew Frantz '55

# UCSF (加州大學舊金山分校)

## The Eli and Edythe Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research

Seven different pipelines, based on extensive research and clinical strength, have been developed:

1. Hematopoiesis
2. Musculoskeletal
3. Neural
4. Cardiovascular
5. Pancreas/Diabetes and Liver
6. Epithelial
7. Reproductive

\$ 25 million donation from  
The Eli and Edythe Broad  
Foundation (Dec. 17, 2008)

(新臺幣 八億元)



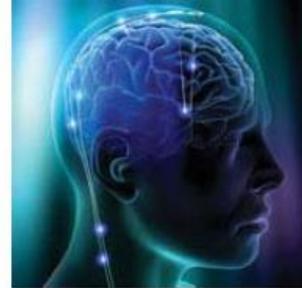
Pancreas/Diabetes  
and Liver



Hematopoiesis



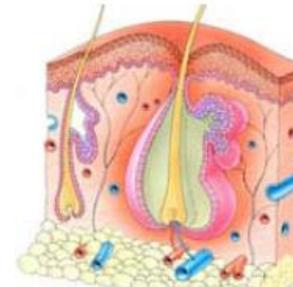
Musculoskeletal



Neural



Cardiovascular



Epithelial



Reproductive

# 細胞移植治療的開發情形 (JST/CRDS) (JST 2007年戰略報告書)

用途	企業名	國家	來源、 利用之細胞	病患對象	階段	備註
血液 疾病	Gamida-Cell Ltd. (www.gamida-cell.com)	以色列	臍帶血來源、造 血幹細胞	血液惡性腫瘤	II	孤兒藥 指定
	Osiris Therapeutics Inc. (www.osiris.com)	美 MD	骨髓來源、間葉 系幹細胞	急性移植排斥 反應症	II	孤兒藥 指定
	ViaCell Inc. (www.viacellinc.com)	美 MA	臍帶血來源、造 血幹細胞	血液惡性腫瘤	II	
心臟 貧血	Athersys Inc. (www.athersys.com)	美 OH	骨髓來源、多能 性前驅細胞	急性心肌梗塞	預計 2007申 請IND	
	Angioblast Systems (www.angioblast.com)	美 NY	骨髓來源、間葉 系前驅細胞	慢性心貧血	I	
	BioHeart Inc. (www.bioheartinc.com)	美 FY	自身骨骼肌來源、 肌原細胞	鬱血性心不全	III I	歐洲
	Osiris Therapeutics Inc. (www.osiris.com)	美 MD	骨髓來源、間葉 系幹細胞	急性心肌梗塞	I	
	Arteriocyte Inc. (www.arteriocyte.com)	美 OH	自身骨髓來源 、CD133+細胞	慢性心貧血	I	

註:IND: Investigational New Drug Application 試驗中新藥申請

# 細胞移植治療的開發情形 (JST/CRDS) (JST 2007年戰略報告書)

用途	企業名稱	國家	來源、 利用之細胞	病患對象	階段	備註
整形外科 相關 疾病	Aastrom Biosciences Inc. (www.aastrom.com)	美 MI	骨髓來源、間葉 系幹細胞	骨髓修復	I	
	Mesoblast Ltd. (www.mesoblast.com)	澳洲	骨髓來源、間葉 系幹細胞	骨骼、軟 骨修復	I	澳洲
	Osiris Therapeutics Inc. (www.osiris.com)	美 MD	骨髓來源、間葉 系幹細胞	軟骨修復	I	
神經 疾病	ReNeuron Group Plc. (www.reneuron.com)	英	胎兒來源幹細胞	腦中風	2007申 請IND	
	Stem Cell Inc. (www.stemcellsinc.com)	美 CA	胎兒來源神經幹 細胞	Batten病	I	
	Geron Corporation (www.geron.com)	美 CA	ES細胞來源之寡 突前驅細胞	脊髓損傷	2007申 請IND	

註：IND: Investigational New Drug Application 試驗中新藥申請

# 國內幹細胞研究現況(七項旗鑑計畫)

主持人/ 職稱	執行機關	計畫名稱	執行期
洪明奇教授	中國醫藥大學	幹細胞之訊息途徑及表基因調控	96-99
伍焜玉 研究員	財團法人國家 衛生研究院	訊息傳導分子對於幹細胞存活生長及調節分化之重要性研究	96-99
何弘能教授	國立臺灣大學 醫學院	人類胚胎幹細胞與生殖腺幹細胞發育為生殖細胞過程中之基因轉殖、分化與後生調節	96-99
游正博 特聘研究員	中央研究院	研究幹細胞之專一性標記、多潛能分化特性及後生性遺傳調控機制	96-99
侯勝茂教授	國立臺灣大學 醫學院	胎盤幹細胞在動物疾病模式生物作用機轉的研究	97-100
吳成文特聘 講座教授	國立陽明大學	誘導式多能性幹細胞及間葉幹細胞於醫藥應用之轉譯研究	97-100
黃玲惠教授	國立成功大學	應用於幹細胞移植之新型透明質酸組織膠之研發	97-100

# 幹細胞及再生醫學業務動態

---

## 召開工作會議研議幹細胞研究重點

- 第一次工作會議（99年3月8日）
- 第二次工作會議（99年5月12日）
- 第一次工作會議由生物處郭處長主持，並邀請南加大鍾正明教授參與討論。
- 第二次工作會議邀請七項旗鑑計畫主持人提出具體規劃與建議。

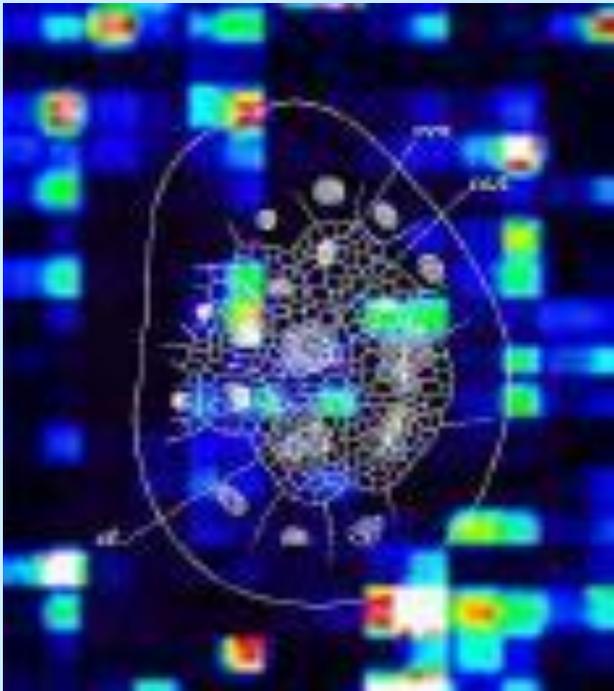
# 幹細胞及再生醫學業務動態

---

1. 99年7月9日幹細胞旗艦計畫成果暨進度報告
  - 96年補助4項旗艦計畫成果報告
  - 97年補助3項旗艦計畫進度報告

國內外學者專家考評結果並提出建議

# 幹細胞旗艦幹計畫整體 及分項執行成果



# 國內幹細胞研究考評結果 (七項旗鑑計畫)

主持人/ 職稱	計畫名稱	評分	執行期
洪明奇教授	幹細胞之訊息途徑及表基因調控	88.0 推薦	96-99 Ext.100
伍焜玉 研究員	訊息傳導分子對於幹細胞存活生長及調節分化之重要性研究	80.8 推薦	96-99 Ext.100
何弘能教授	人類胚胎幹細胞與生殖腺幹細胞發育為生殖細胞過程中之基因轉殖、分化與後生調節	85.6 推薦	96-99 Ext.100
游正博 特聘研究員	研究幹細胞之專一性標記、多潛能分化特性及後生性遺傳調控機制	85.0 推薦	96-99 Ext.100
侯勝茂教授	胎盤幹細胞在動物疾病模式生物作用機轉的研究	75.8	97-100
吳成文特聘 講座教授	誘導式多能性幹細胞及間葉幹細胞於醫藥應用之轉譯研究	85.4	97-100
黃玲惠教授	應用於幹細胞移植之新型透明質酸組織膠之研發	70.6	97-100

# 國內幹細胞研究考評結果（七項旗艦計畫）

主持人	評議	評分
洪明奇教授	研究成果發表，簡介已發表期刊論文，並介紹各子計畫間的合作與目前進行中但尚未發表的重要研究成果。未來預計與工研院等單位合作。	88.0 推薦
伍焜玉 研究員	簡介已發表期刊論文，介紹五個子計畫之間的關連，並報告目前以斑馬魚為模式動物得到的研究成果。未來將繼續研究訊息傳導分子的調節功能與使用。	80.8 推薦
何弘能教授	研究成果與進度報告，並介紹子計畫之一的幹細胞核心實驗室提供的服務與課程。將致力於繼續本旗艦研究計畫，並加深 epigenetics 方面的研究。	85.6 推薦
游正博 特聘研究員	找出新的幹細胞表面的醣化蛋白當做研究幹細胞時可利用的專一性標記的成果報告。將延伸目前進行中的計畫。	85.0 推薦
侯勝茂教授	進度報告胎盤幹細胞應用於發生各類疾病的動物身上，另外測試胎盤幹細胞在不同醫工生物材料的生長，未來將繼續進行胎盤幹細胞的實驗。	75.8
吳成文特聘 講座教授	進度報告研究誘導式多能性幹細胞的實驗內容與成果，以及各子計畫間的合作。將繼續進行誘導式多能性幹細胞的實驗。	85.4
黃玲惠教授	進度報告介紹新型透明質酸組織膠用在幹細胞在細胞生物學、動物體內以及工程方面的研究發現。未來希望本旗艦計畫中的子計畫之間有更多的交流與合作。	70.6

# 重點發展領域



## 1. 五項重點研究：

- 幹細胞的分離，培養與分化技術
- 幹細胞的表現機制與流程控制
- 基因外(epigenetic)調節與體細胞核核轉移的技術研發
- 動物移植模型、生醫奈米、與組織工程相關技術的建置
- 誘導式多能性幹細胞(iPS cells) 相關之分析研究

## 2. 三種應用技術：

- 以動物複製與異體移植模型；
- 藥物研發；
- 細胞治療的試驗

## 3. 台灣幹細胞醫療或學術既有特色與強項

# 未來發展方向與政策配合

---



- (1) 幹細胞研究需著重基礎研究，結合再生醫學及生醫材料等領域，推動跨領域、跨校、跨團隊等長期計畫補助合作，進而推展至臨床及轉譯醫學應用。
- (2) 幹細胞研究計畫建議以長程與多年期計畫形式執行，期能促使幹細胞研究完整呈現研發成果並有效與轉譯醫學結合。
- (3) 硬體設施方面應投入經費支持建立核心設施，如符合cGMP（現行藥品優良製造規範）等專業設施，以加速推動幹細胞研究發展。
- (4) 未來幹細胞研究將致力於與產業合作的技術轉移及專利申請，將研究成果結合產業應用，提升國家競爭力。

# 幹細胞工作會議 規劃第三期研究主題

---



- 胚胎幹細胞
- 多潛能及特定組織的間葉幹細胞
- 成體幹細胞
- 生殖幹細胞
- 形態發生 (Morphogenesis)
- 組織工程
- 活體影像技術：電腦斷層磁振造影、正子斷層掃描追蹤幹細胞
- 癌症幹細胞

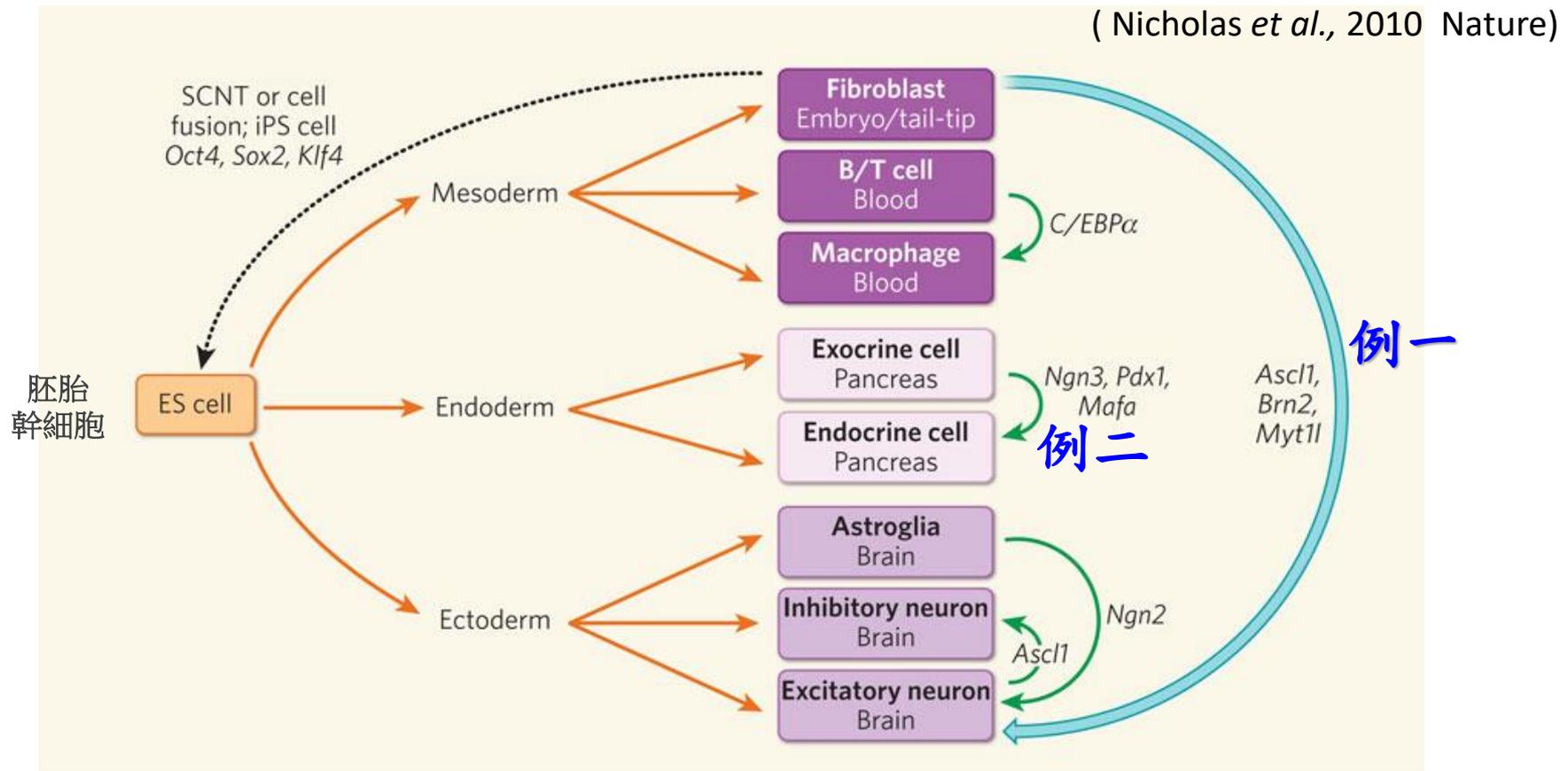
# 幹細胞跨領域及轉譯醫學應用

- 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)



# 重新編程的範例 (Reprogramming examples)

- 科學家利用特定的因子將已分化的細胞直接重編程成為另一種細胞，不需要先進行「去分化」回到多能性的階段。
- Forced expression of lineage-specific genes in somatic cells can induce traits of other cell types.

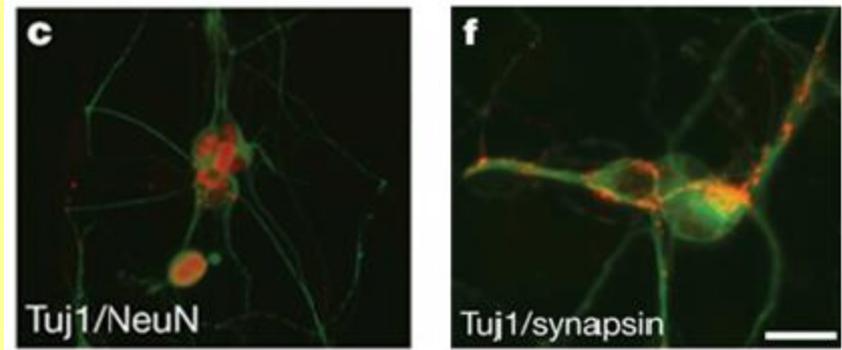


( Blau *et al.*, 1989 ; Davis *et al.*, 1987 ; Schäfer *et al.*, 1990 ; Cobaleda *et al.*, 2007 ; Zhou *et al.*, 2008 )

# 例一：皮膚細胞重編程轉化成神經細胞

- 誘導形成之神經元細胞 (iN cells) 會表現神經元特有的蛋白 (如右圖：Tuj1, NeuN 和 Synapsin)，並長出有功能的突觸，可產生動作電位。
- 本實驗成果可供未來神經發育、神經疾病的模式及再生醫學的研究。

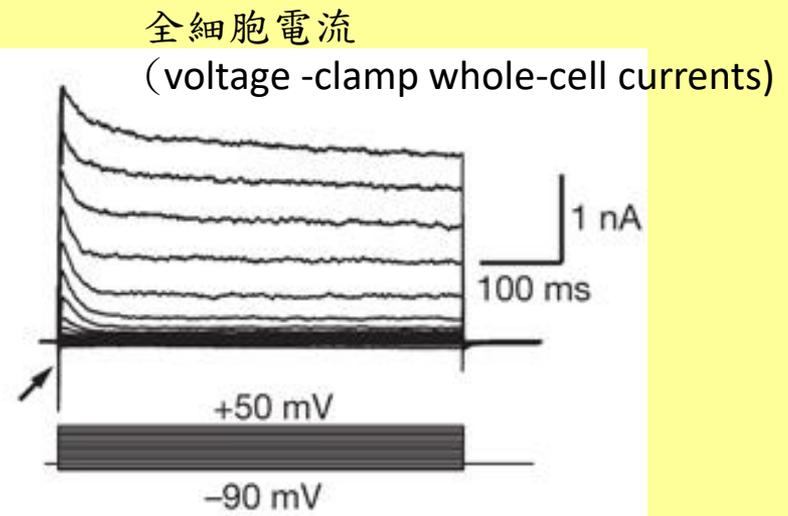
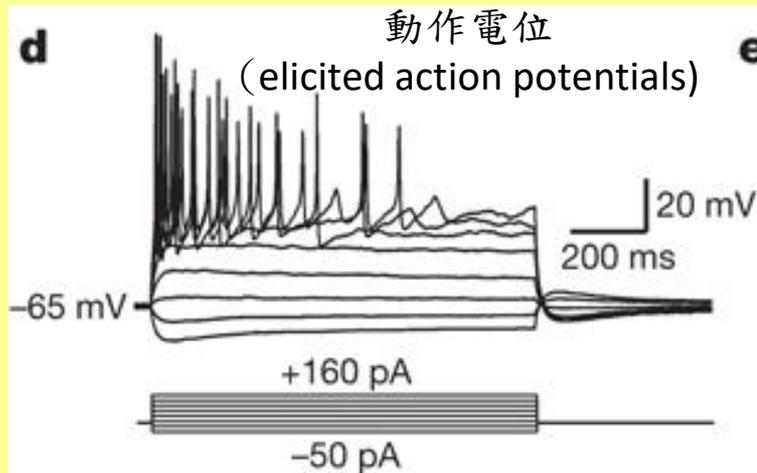
## iN具有神經元的形態和分子標記



Tuj1/NeuN

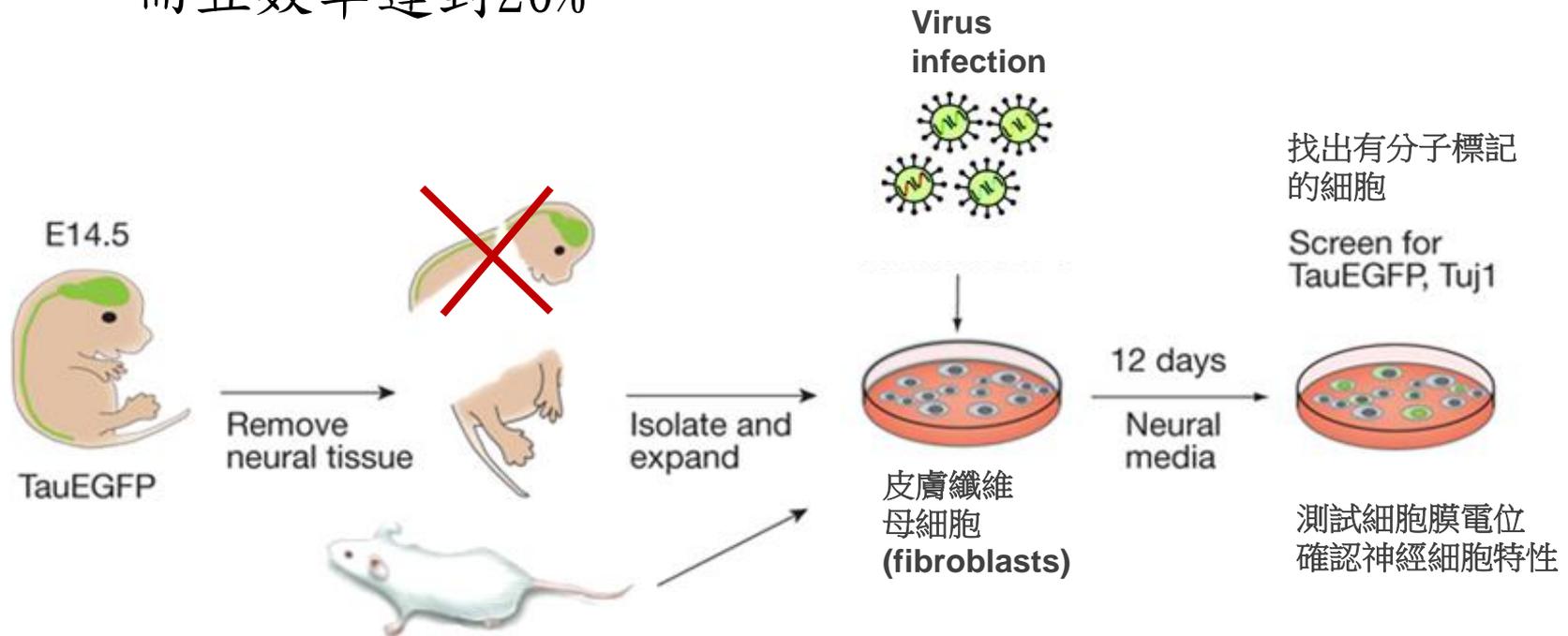
Tuj1/Synapsin

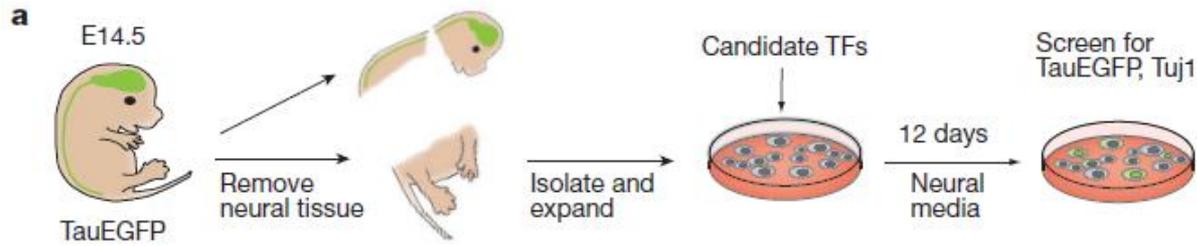
## iN具有神經元的功能



# 例一：皮膚細胞重編程轉化成神經細胞

- 只需要放入三個基因 (*Ascl1*, *Brn2* and *Myt11*) 就可以把老鼠胚胎及成熟皮膚細胞在實驗室培養皿中被轉換成具有功能的神經元。這種轉變發生在一週之內，而且效率達到20%。





ARTICLES

# Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors

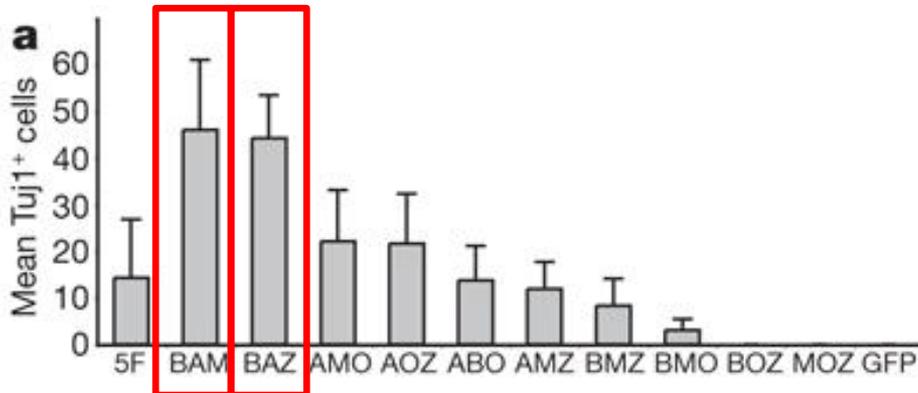
Thomas Vierbuchen<sup>1,2</sup>, Austin Ostermeier<sup>1,2</sup>, Zhiping P. Pang<sup>3</sup>, Yuko Kokubu<sup>1</sup>, Thomas C. Südhof<sup>3,4</sup> & Marius Wernig<sup>1,2</sup>

Supplemental Table 1: Transcription factors screened for neuron-inducing activity in MEFs

Gene Name	Gene Bank
Ascl1	NM_008553
Brn2	NM_008899
Brn4	NM_008901
c-myc	NM_010849
Dlx1	NM_010053
Hes5	NM_010419
Id1	NM_010495
Id4	NM_031166
Klf4	NM_010637
Lhx2	NM_010710
Mef2c	NM_025282
Myt1l	NM_001093775
NeuroD1	NM_010894
Nhlh1	NM_010916
Nr2f1	NM_010151
Olig2	NM_016967
Pax6	NM_013627
Sox2	NM_011443
Zic 1	NM_009573

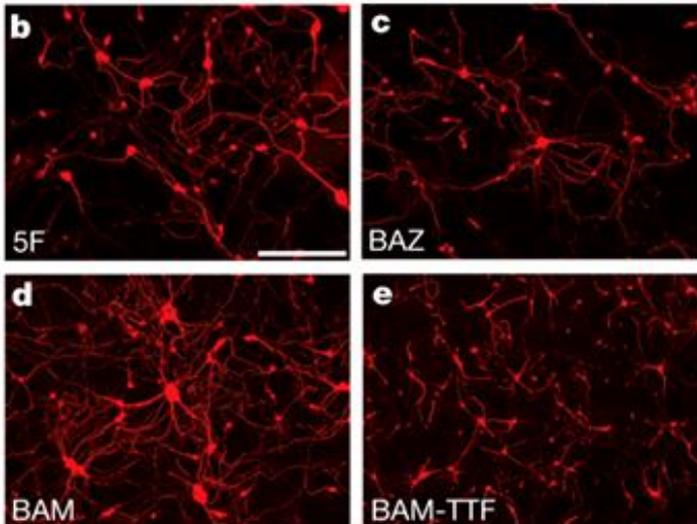
***Ascl1*** alone is sufficient to induce neuronal-like cells, ***Brn2*** and ***Myt1*** are necessary to facilitate neuronal maturation, and the majority of ***BAM***-iN cells exhibit traits of excitatory neuron.

# How many genes sufficient for neuronal conversion



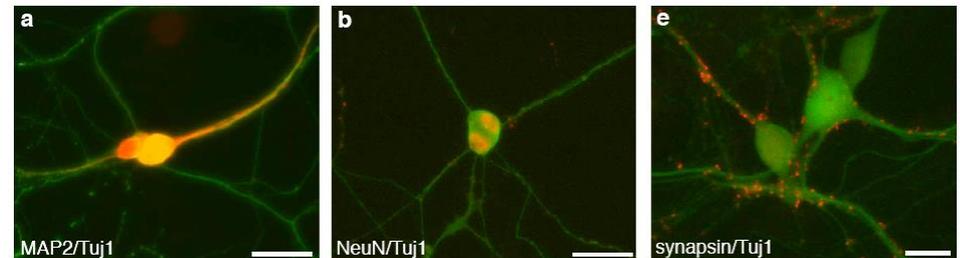
## The most efficient 3-factor combination

- **BAM pool** : *Brn2, Ascl1, Myt1l*
- **BAZ pool** : *Brn2, Ascl1, Zic1*



Tuj1

- neuron-specific marker of iN cells



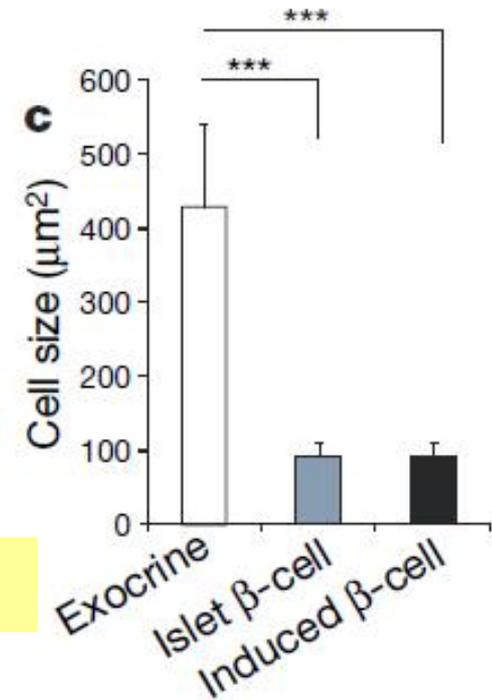
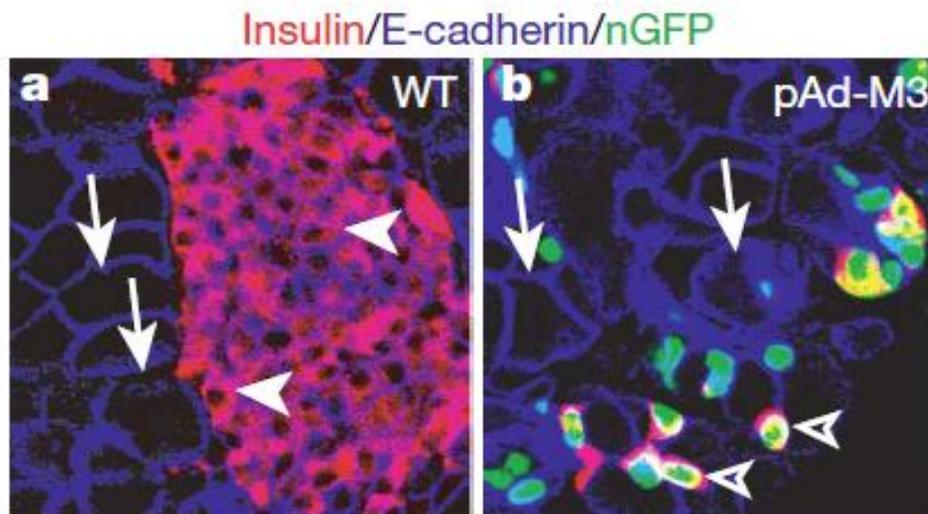
MAP2/Tuj1

NeuN/Tuj1

Synapsin/Tuj1

# 例二：胰臟外分泌細胞重編程轉化成內分泌產生胰島素的細胞

- Zhou等人使用三個轉錄因子的組合 (Ngn3, Pdx1 and Mafa)，將胰臟外分泌細胞重編程誘導形成類似胰島β-細胞的細胞。
- 誘導形成的β-細胞(induced β-cell) 在大小及形狀方面與胰島β-細胞幾無差異，即外觀上已和外分泌細胞大不相同。並有分泌胰島素的功能，已證明可改善高



胰島內生β-cell      誘導形成的β-cell



(Nature 2008. 455, 627-632)

# 未來發展方向

幹細胞研究開發的時間軸



現在

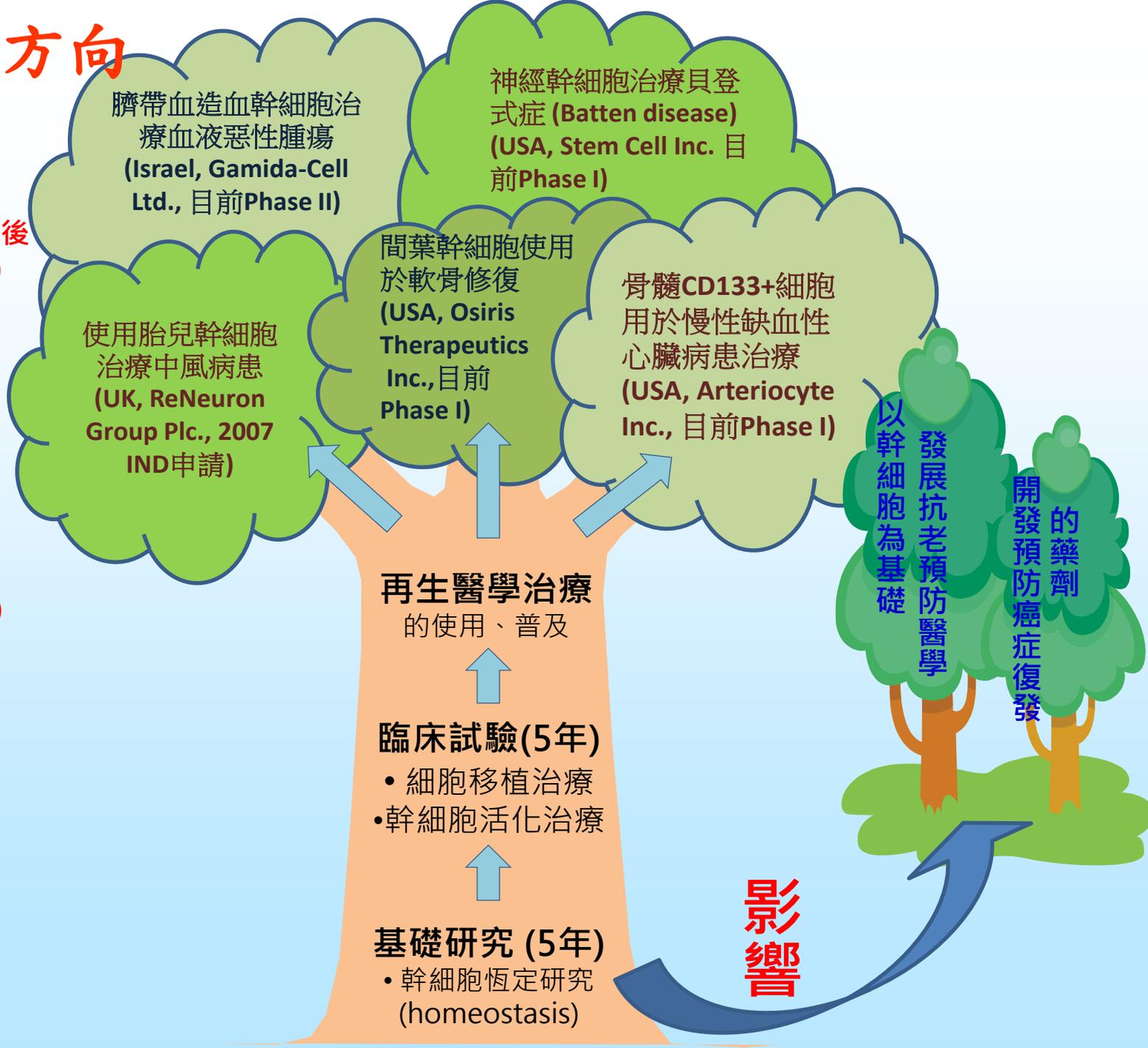
約十年後  
(2020年)

約二十年後  
(2030年)

基礎研究 (5年)  
• 幹細胞恆定研究 (homeostasis)

臨床試驗 (5年)  
• 細胞移植治療  
• 幹細胞活化治療

再生醫學治療  
的使用、普及



臍帶血造血幹細胞治療血液惡性腫瘤 (Israel, Gamida-Cell Ltd., 目前Phase II)

神經幹細胞治療貝登式症 (Batten disease) (USA, Stem Cell Inc. 目前Phase I)

使用胎兒幹細胞治療中風病患 (UK, ReNeuron Group Plc., 2007 IND申請)

間葉幹細胞使用於軟骨修復 (USA, Osiris Therapeutics Inc., 目前Phase I)

骨髓CD133+細胞用於慢性缺血性心臟病患治療 (USA, Arterioocyte Inc., 目前Phase I)

以幹細胞為基礎  
發展抗老預防醫學

的藥劑  
開發預防癌症復發

# 未來推動策略與政策之配合

- 跨領域發展：
  1. 結合再生醫學與生醫材料
  2. 跨領域、跨校、跨研究團隊之合作
- 計畫形式：多年期計畫整合形式執行為主
- 硬體設施：建立核心設施，如符合cGMP（現行藥品優良製造規範）設施
- 產業合作：技術轉移及專利申請

**THANK YOU**

