

## 精原幹細胞之體外培養與應用

睪丸是雄性哺乳類動物之生精器官，主要由生精細管所構成。其中，和生精作用直接相關者，為生精細管中的 Sertoli 細胞(S 細胞)和生殖細胞，在生精細管外則為 Leydig 細胞(L 細胞)。L 細胞分泌雄激素，而 S 細胞在雄激素與腦下垂體所分泌的濾泡激素(FSH)共同刺激下，分泌精子發育所需的各種生長因子與養分。生殖細胞依分化的程度不同，可以依序分為兩倍染色體之精原幹細胞、精原細胞、四倍染色體開始進行減數分裂之精細胞和一倍染色體完成減數分裂之精子。生殖細胞對熱、輻射線、化學藥物相當敏感，會引起造精細胞的大量死亡而引起無精症。

精原幹細胞之研究首推美國賓州大學之 Ralf Brinster 教授。他是首位證實將所分離的小鼠精原幹細胞，移植到無精症的代理爸爸睪丸內，可以使該代理爸爸產生精子恢復生機；同樣技術已經應用在豬、牛、兔子等動物。

京都大學的篠原隆司教授，更將精原幹細胞的研究發揚光大；他發展一套體外培養精原幹細胞的方法，可以大量的增殖精原幹細胞；經過兩年不斷的培養，可以放大增殖至 10 的 85 次方倍。染色體分析證實，大部份的細胞依然維持正常二倍體。將此體外培養的精原幹細

胞移植到無精症小鼠睪丸中，三個月後產生具生殖能力的精子，以此精子所產生的後代具生殖能力。篠原教授更進一步將水母之綠色螢光基因轉染到該精原幹細胞內，再以此基轉之精原幹細胞去產生基因轉殖精子，成功地生產基因轉殖小鼠，而且所產生的子代，所有的細胞均帶有轉殖基因。相對的傳統胚原核顯微注射所產生的第零代基因轉殖動物，只有部分的細胞帶有轉殖基因；此對基因轉殖動物的生產提供一條新的方式。當然精原幹細胞也可以應用在基因剔除之技術上。2004 年底，篠原教授之研究團隊發現在適當的培養條件下，精原幹細胞可以變成和胚幹細胞相似的「類胚幹細胞」；不但外型和基因表現完全一致，而且具有性腺遺傳的能力。這個實驗對生殖醫學及瀕臨絕種的動物復育上，是相當大的突破。

除了小鼠胚幹細胞外，其他動物的胚幹細胞都面臨了相同的生長慢、易分化、無法具性腺遺傳的問題。許多成體幹細胞如骨髓幹細胞，依照胚幹細胞之囊胚注射法得到的後代，其身體各器官均可以測到許多細胞是來自注射之幹細胞，但是唯獨性腺沒有，所有性腺之細胞均來自被注射之胚。主要原因極可能在所使用的生長因子。白血病抑制因子(LIF)可以用在小鼠胚幹細胞之培養上，但是卻不適用在其他動物之胚幹細胞培養上。雖然研究發現鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)可以維持人類幹細胞的培養，但細胞分裂一次要五天以上，而小鼠之

胚幹細胞約十三小時就分裂一次。因此，其他物種胚幹細胞要達到「一  
暝大一寸」，相關生長因子的研究仍待加強。在胚幹細胞之生長瓶頸  
仍待解決的狀況下，精原幹細胞是否可以獨樹一幟、引領風騷呢？值  
得期待。

(莊景凱撰/李坤雄審)