

體細胞體外轉分化或去分化成幹細胞

自體(自己的細胞或幹細胞)移植沒有免疫排斥問題，理論上可以在多種疾病使用。將自體已分化體細胞(例如皮膚細胞、上皮細胞)在體外(in vitro)培養並轉分化(transdifferentiation)成所須體細胞或去分化(dedifferentiation)成幹細胞，將幹細胞體外增殖並誘導分化成我們要的細胞後，再篩選、純化(封裝)後進行移植；如此將可移植足夠量具特定功能細胞達成治療目的，並降低致癌風險。

目前已知有數種方法可以達成體細胞轉分化或去分化目的：

1. 體細胞核轉置(somatic cell nuclear transfer, SCNT)：未受精卵質可將體細胞核去分化，重新形成具有全能性(totipotency)分化能力的狀態，並得到複製動物；或以之建立成具多能性(pluripotency)分化能力的胚幹細胞。本法所得胚幹細胞最具分裂(細胞數目可以在培養皿短期內增殖成幾乎無限多)及分化能力(變成身體所有種類細胞)，使用在自體幹細胞醫療潛力極佳。惟核轉置顯微操作技術面高，使用在人時，未受精卵目前來源有極大限制(價格極高或法規不允許)；又部份宗教團體或倫理上不接受其可建立細胞株，皆為本方法有待克服之難題。

2. 添加適當轉錄因子(transcription factor)或激素在培養液，證實可以讓體細胞轉分化，例如肌纖維母細胞(myoblast)變成脂肪細胞(adipocyte)、胰細胞(pancreatic cell)變成肝細胞(hepatocyte)。本方法操作極簡單(共同培養即可)，最大的關鍵是必須找出有效轉錄因子或激素。

3. 藉化學或物理方法將體細胞與幹細胞融合成具染色體四套(4n)之細胞，此含異質核(heterokaryon)細胞可表現出幹細胞功能與細胞標記，或恢復多能性分化而有類似幹細胞之表現。本方法最大的問題是細胞染色體為正常者二倍。胚幹細胞核(karyoplast, 含染色體 DNA 及 mRNA)可使體細胞去分化並表現胚幹細胞特質(形態及 mRNA)，細胞質(cytoplast, 含粒腺體 DNA 及 mRNA)則無此效果。因此此法所得具 4n 染色體細胞是否可以移植仍待確認，或去除原幹細胞核使再成 2n 染色體幹細胞是否可維持去分化效果都有待克服。

4. 藉藥物(例如細菌毒素 streptolysin O)將細胞膜打洞(pore)，然後將 T-淋巴細胞萃取物導入纖維母細胞(fibroblast)內，再以化學物(CaCl₂)將洞封起來，如此可以改變纖維母細胞基因表現趨近於 T-淋巴細胞。理論上，假如使用胚幹細胞萃取物(含細胞核或細胞質)，則體細胞有機會去分化成胚幹細胞，惟仍待確立。又本方法所使用細胞萃取物中含細胞核及細胞質，以之所得去分化細胞染色體數目的改變及粒腺體 DNA 表現有待釐清。

5. 特定小分子物質(reversine)與肌纖維母細胞共同培養，可使之去分化而具專能性(multi-potency)，隨後並分化成脂肪細胞(adipocyte)

及成骨細胞(osteoblast)。本方法操作極簡單(共同培養即可)，最大的關鍵是必須找出可自由進出細胞膜且有效特定小分子物質。

假如上述之 2. ~ 5. 方法(技術相對簡單且便宜)中部分證實可行，則利用體

細胞核轉置以得到客製化(customized)人類胚幹細胞株的方法，極可能在自體細胞醫療沒有前途。2.~ 5.方法在自體細胞醫療不具宗教、倫理、道德(或法律)等爭議，近數年來進展快速；惟大多數在小鼠模式測試，尚未有以之實際使用於人體報告，何者可行猶待努力。推測未來數年將有突破性結果，惟臨床使用仍須時約 10 年。

(李坤雄撰 / 莊景凱審)

AMIA