

## 誘導式多功細胞於細胞治療上的發展與挑戰

台灣亞太產業分析專業協進會 107 年認證產業分析師

蔡維原

隨著年紀的增長，身體的機能會逐漸下滑，同時一些器官亦會開始出現老化的症狀。在臺灣，65 歲的人口比率於 2018 年超過了 14%，邁入了高齡社會，老化的問題也漸受重視，與此同時利用幹細胞來進行組織修復的再生醫學也成為矚目的重點。再生醫學中，間質幹細胞（Mesenchymal Stem Cell, MSC）為目前最常見的細胞來源，而 MSC 也名列《細胞治療特管辦法》中，可於臨床上使用。除了 MSC 外，誘導式多功細胞（Induced pluripotent stem cell, iPSC）因其與胚胎幹細胞（Embryonic Stem Cell, ESC）相似，具有可以分化為各種細胞的能力且幾乎可以無限制的分裂，因而被視為再生醫學發展上不可或缺的，同時也被視為將來做到異體細胞治療的解方之一。

### 一、iPSC 的研發背景及製造方法

ESC 細胞具有分化成為各種不同細胞的能力，因而被稱為萬能細胞，且在一定的培養條件下可以無限制地分裂，因此可以產出大量的細胞供做治療用，而也因為這些特性被運用於組織的修復，亦取得不錯的治療成果，但因 ESC 細胞僅能在受精卵發育至囊胚期被取出，因此有道德上的爭議，因而在 iPSC 發現前，已有很多研發團隊競相投入非 ESC 的萬能細胞研究。

iPSC 是在 2006 年由日本學者山中伸彌所發現，當初他發現將 Oct4、Sox2、c-Myc 與 Klf4 這 4 個轉錄因子導入細胞後，可以將已經分化的成體細胞轉為功能類似 ESC 的萬能幹細胞，而原本是在小鼠的細胞上發現這個現象，爾後亦在人類的細胞中被證明同樣可行。山中伸彌也因為此一發現在 2012 年獲得諾貝爾生理學或醫學獎，距離其發現 iPSC 僅相差六年。

以基因轉殖的方式來區分，目前 iPSC 可以大致分為兩種，一種是以病毒作為載體，另一則是非病毒載體。以病毒為載體將 Oct4、Sox2、c-Myc 與 Klf4 等基因送入細胞中，其最大的優點在於基因轉殖的效率高，但有些病毒有偏好將基因安插入特定

染色體區域、影響正常基因表現的疑慮，不過目前廣泛使用的腺相關病毒（Adeno-Associated Virus, AAV）及慢病毒（Lentivirus）在安全性上，較以前的腺病毒載體已有顯著的提升。另一類則是以非病毒方式，利用聚合物或是微脂體將前述的基因送到細胞中，其基因轉殖的效率較差但在安全性上的疑慮就低，在這類方法中可以選擇利用 DNA 或是 mRNA 來進行 iPSC 的誘導，以 mRNA 做為基因表現的介質時，不會有影響染色體穩定的問題且安全性最高，但 mRNA 的穩定性較差同時基因轉殖的效率較差。

表 1 用於 iPSC 製造之基因轉殖方式

| 轉殖方式  | 安全性 | 效率  |
|-------|-----|-----|
| 病毒載體  | +   | +++ |
| 非病毒載體 |     |     |
| DNA   | ++  | ++  |
| RNA   | +++ | +   |

資料來源：DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理（2018.11）

## 二、iPSC 於進入臨床試驗前所待解決的問題

iPSC 因有著跟 ESC 相近的特性，而被認為在再生醫學的發展上扮演著重要的角色。但 iPSC 在臨床的使用上，也因為其可無限制的分裂增生的特性，而被認為有可能產生癌症，因而目前在臨床的使用上多是將 iPSC 誘導分化後，再將這些已分化的細胞作為治療用的材料。在研究及臨床上，多是利用添加特定的成長因子到培養液中來促進 iPSC 分化為特定的細胞，但其效果並非百分之百，因而如何讓 iPSC 更有效率的分化，為目前再生醫學廠商著眼的重點之一，且這些成長因子的價格不菲，若是能找到可行的替代方案，則可為廠商節省成本、增加競爭力，例如以 MSC 分化為軟骨細胞時，可以用在特定的生物物理刺激取代成長因子的給予，若是在以 iPSC 進行分化時可以不需成長因子，將可節省成本，因而這方面的研發值得投入。

要將 iPSC 往臨床治療推動，還有一個問題需要考量，如何將未完全分化的細胞分離、移除。根據目前的研究，幹細胞治療時，未完全分化的細胞有機會造成畸形瘤，若是將這些細胞用於治療，雖可修復的受損的組織，但是亦埋下另一個健康上的風險。因此目前有許多學研單位跟廠商正致力研發如何在不損傷細胞的原則下，能去除不完

全分化或是未分化的細胞，或是收集已完全分化的細胞。現在目前的純化、分離方法多是利用結合螢光的抗體去標定已分化或是未分化的細胞，再利用標記結果去分離特定細胞群，而這樣的分離方法除了抗體成本高昂外，尚需要技術純熟的操作員，並非每個人皆可在短時間內熟悉這些操作，實行不易。因此有廠商希望藉由研發新的分離方法來克服此關鍵，目前已有廠商研發奈米孔洞來分離細胞，不過尚在試驗階段。關於此分離技術將會是 iPSC 在細胞治療運用上的瓶頸之一，也是 iPSC 產品之化學製造管制（Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC）重點關鍵之一。

目前的細胞治療多是自體移植，將病人本身的細胞取出經過加工後（如細胞量放大或是基因轉殖等）再回輸病人體內，這樣的做法不會引發免疫反應最為安全，但是因為是自體使用無法量產以壓低成本，造成所需的治療費用十分高昂，而 iPSC 則被視為最有機會達成異體細胞療法的素材。iPSC 在適當的操作下幾乎可無限制分裂的特性，讓許多廠商及學研單位構思利用基因編輯的方式去除 iPSC 細胞上的人類白血球抗原（Human Leukocyte Antigen, HLA），HLA 為引起免疫排斥反應的主要因素，而去除 HLA 後的 iPSC 因可無限制分裂，因而可作為細胞庫提供任何人使用，但去除 HLA 需要漫長的操作，且需要漫長的時間來證明其安全性，目前仍處於研究階段。iPSC 發明者山中伸彌教授則是於京都大學，建構了不同 HLA 同型合子的 iPSC 細胞庫，可根據病人的 HLA，挑選適合的 iPSC，搭配抗排斥藥物的使用即可抑制移植物對抗宿主疾病（Graft-Versus-Host Disease, GVHD），甚至在特定狀態下可以不需服藥亦不會引發 GVHD，使得異體細胞治療可行。

### 三、展望

再生醫學領域雖在近年有不錯的進展，也有數個細胞治療藥物上市，但目前仍無以 iPSC 為素材的藥物上市，不過自 2017 年起日本有 3 件 iPSC 臨床試驗正進行中，這 3 件臨床試驗分別是針對黃斑部病變、心肌症及帕金森氏症。其中除了黃斑部病變是使用病人自體的 iPSC 外，其餘兩個臨床試驗皆是使用來自京都大學的 HLA 相符、異體 iPSC。而異體 iPSC 的臨床試驗，也代表異體 iPSC 在安全性上取得日本醫藥品醫療機器總合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）的信任，也代表著異體細胞的運用不再是遙不可及的事，且因異體細胞適用製程放大，可有效降低成本，使得更多人負擔的起細胞治療。

我國政府於 2018 年 9 月公布《細胞治療特管法》，法案中包含 MSC 在內的 6 種細胞可運用於細胞治療，讓國內的細胞治療於法有據，同時也因此促進了國內廠商投入細胞治療的領域。雖然 iPSC 不列在特管辦法的允許項目中，但可作為其法源依據的《再生醫療製劑管理條例》目前也已經在立法院備審，且國內已有數家廠商已著手研發由 iPSC 衍生的細胞治療，在利用 iPSC 進行治療上，臺灣正迎頭趕上、沒有缺席。此外如之前提到的，iPSC 最大的優點之一是在異體使用，而 HLA 同型合子 iPSC 細胞庫在異體使用上扮演著重要的角色，在臺灣由中研院生醫所帶領的研究團隊，目前也已經收集且建立了數個 HLA 同型合子的 iPSC，因此臺灣在這方面的發展並未落後太多。隨著法規的逐步完整、以及研發單位與援的整合，臺灣在 iPSC 衍生的細胞治療、再生醫學等領域，具有發展異體 iPSC 細胞治療上的優勢。

(本文作者為生技中心執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>