AVCTVS。 AVCTVS。 AVCTVS。 AVCTVS。 AVCTVS A

財國食品互業發展研究所

第 92 期

生物資源保存及研究簡訊 第25卷第4期

中華民國101年12月發行

補助單位:經濟部技術處/執行單位:財團法人食品工業發展研究所

本期内容

中心新聞 1

◎「生資中心執行經濟部科技專案計畫榮獲101年度經濟部科專計畫「傳統產業加值貢獻獎」

研發新知 2

- ○間葉幹細胞之介紹 胎盤間葉幹細胞
- ◎臍帶血間葉幹細胞
- ◎脂肪組織間葉幹細 胞
- ◎脾臟間葉幹細胞
- ○瓦頓氏凝膠間葉幹細胞
- ○骨髓間葉幹細胞

生資中心執行經濟部科技專案計畫榮獲 101年度經濟部科專計畫「傳統產業加值貢獻獎」



■ 101年度經歷 ■ 101年度經歷 一 101年度經歷 一 101年度 一 10

(圖:生資中心謝松源研究員 提供)

經濟部為表彰產業界創意新星之「創新之耀-101年度經濟部產業創新成果聯合頒獎典禮」,結合技術處「產業創新成果表揚」、「科專優良計畫」與智慧局「國家發明創作獎銀牌獎」等獎項,於10月23日假台北國際會議中心大禮堂舉行,共同禮讚獲獎單位之成果創新、價值領航與產業貢獻。

生資中心執行經濟部技術處「生物資源之產業化與開發應用四年計畫」,整合菌配發酵及產品配方等關鍵技術,建立傳統發酵食品技術加值平台,101年度輔導超過15家次以上的業者取得各類政府補助計畫,開發多元化之發酵食品。計畫成果榮獲經濟部科專計畫「傳統產業加值貢獻獎」的表揚。主要成果包括:

1. 運用生物技術,突破發酵食品紅海束縛,創造豆腐乳產業新活力

運用菌種篩選及發酵調控技術,協助廠商篩選優良之菌種及設置一貫化豆腐乳工廠,完善豆麴發酵及豆腐乳熟成製程,取得「HACCP」與「ISO 22000」認證。

2.輔導離島馬祖建立核心菌種培養技術,建構完整老酒及紅糟產業鏈

輔導馬祖的業者以馬祖飲食文化代表物「馬祖老酒及紅糟」為核心,輔導組成研發聯盟,技術導入傳統產業,提升價值鏈並開創老酒文化新風貌,主要貢獻包括(1)運用菌株篩選技術,找回馬祖紅糟古早味,促使技術升級;(2)重建老酒、紅糟等發酵食品產業鏈,促進當地產業發展;(3)導入文化意涵,協助業者由傳統製造業跨入觀光文創產業。

3. 強化發酵食品文化傳承,切入觀光、文創領域,引導企業轉型

以發酵食品文化傳承為著眼點,輔導傳統食品工廠設立豆腐乳文化館及輔導開發「老酒DIY」、「老酒面膜DIY」活動,讓消費者體驗多元化之發酵食品文化,引導企業轉型。

(文: 生資中心 陳彦霖 研究員)

間葉幹細胞之介紹

生資中心 / 研究員 張育甄

一、研究緣起

間葉幹細胞是指在胚胎發育 過程中負責中胚層細胞生長與分 化的細胞群。溯及最早的間葉幹 細胞研究,在19世紀末,德國的 病理學家 Cohnheim 利用靜脈注射 將染劑送入動物體內,可在動物 復原的傷口裡觀察到帶有染劑的 細胞。他推論這些修復傷口的細 胞來自血液且骨髓應為這些纖維 細胞最終存放地與來源。自此之 後,相關的研究陸續發表,雖結 論莫衷一是但大部分的文獻仍認 為這些修復纖維細胞僅為局部性 存在。對於骨髓中含有可分化為 纖維母細胞或其他間葉系細胞的 決定性證明直到1976年才由 Friedenstein 提出。他利用更換培 養基的過程移除骨髓中的懸浮性 的血球細胞或血液幹細胞,一開 始在培養盤中所留下的貼附性細 胞外型並不均匀(heterogeneous) ,但其中大多為紡錘狀,並可在 蟄伏4-7天後可開始大量生長, 經過數次的繼代後可產生均一 (homogenous)的紡錘狀細胞,最 令人驚異的發現是這些細胞可進 行分化表現出骨骼或軟骨的特 徵。他們更進一步經由動物實驗 證明,即使這些細胞經過 20~30次的分裂,仍可在大鼠腹 膜中進行骨骼與軟骨的分化。由 於這些有趣的發現引起了許多學 者的投入,相關研究快速發展, 證明這些存在於骨髓的細胞具有 可快速複製分裂並可分化為骨 骼、軟骨、脂肪與肌肉的特性。

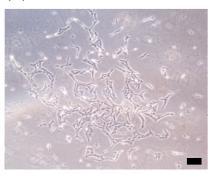
因研究敘述方式相異,這些細胞曾被賦予許多不同的名稱。 早期因其紡錘狀外型,最早是以 "colony forming unit-fibroblasts (CFU-F,單元纖維細胞形成群落)"或"marrow stromal fibroblasts (MSF,骨髓基質纖維細胞)"稱之。這些細胞的功能逐漸被發掘,現今則多以"marrow stroma cells (MSC,骨髓基質細胞)"、"mesenchymal progenitor cells (MPC,間葉前趨細胞)"或"mesenchymal stem cells (MSC,間葉幹細胞)"取代之。在本文中,則以間葉幹細胞做為統一名稱。

二、來源與特徵

1. 間葉幹細胞的分離與培養

人類間葉幹細胞最常見的來源為骨髓,在分離時通常以Ficoll(d=1.077)密度梯度離心法去除大部分的血漿與紅血球細胞,取得單核細胞(mononuclear cells)後以加入10-20%胎牛血清(fetal bovine serum)的培養基中培養於37℃、5%CO₂的環境中。間葉幹細胞貼附生長的特性,使得懸浮性的血球細胞能在更換培養基時移除,經過2-3星期的休止期後,可於培養盤底部發現少

(A)



量 fibroblast-like 細胞,此後這些細胞開始大量增殖並可加以繼代。經研究發現,僅有約10%的間葉幹細胞處於細胞週期中分裂狀態 (S+G2+M),大部分細胞則停止於細胞週期中的 G0/G1時期,而這些高比例的 G0/G1細胞可能具有高度分化的能力。

2. 間葉幹細胞的各種來源

3. 間葉幹細胞的特性

截至目前為止,學者尚未發 現可專一辨識間葉幹細胞的表面 抗原,但大部分的間葉幹細胞仍 可藉由流式細胞儀以間葉細胞仍 上皮細胞、表皮細胞或肌肉細胞 的標記與血液細胞區分,這些細 胞表面抗原分析有利於初期建立 間葉幹細胞時進行基本鑑定以期 進行後續的功能試驗。目前常用 於鑑別間葉幹細胞的表面抗原

(B)

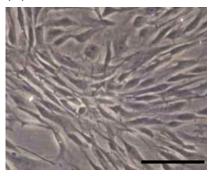


圖1、間葉幹細胞建立。(A)間葉幹細胞於初代培養時通常可於培養 盤底部觀察到形成群落的貼附細胞。(B)經繼代培養後可得均 一的間葉幹細胞。Bar: 20 μm。

有: CD73、 CD105 (endogli n) 、 CD73 、 CD44 、 CD90 、 CD71、與STRO-1。同時,間葉 幹細胞不表現CD45 (血液細胞抗 原)、CD34(血液幹細胞與上皮 細胞抗原)、CD14(單核巨嗜細 胞抗原)、CD11、CD80與CD86 (免疫細胞共刺激分子)。成人來 源的間葉幹細胞可表現中等強度 之 major histocompatibility complex class I (MHC I,第一型 人類主要組織相容性複合體), 然而若是胎兒來源之間葉幹細 胞,其MHCI之表現量則低於成 人來源。而雖然大部分間葉幹細 胞皆無法於細胞表面發現 MHC II的表現,但Western blot的實驗 中則有相異的結果,研究人員可 由 cell lysates中明確地偵測出 MHCII,顯示出間葉幹細胞內積 存著一定程度的MHC II,此外胎 兒肝臟來源的間葉幹細胞亦無細 胞內與細胞表面之MHCII。這些 結果顯示間葉幹細胞中MHC抗 原的表現在胎兒至成人的時期有 十分重大的轉變過程。

間葉幹細胞可分泌多種細胞激素及特定分子(詳見表 1),如:IL-6、Flt-3 lignad、幹細胞因子(stem cell factor, SCF)、G-CSF、GM-CSF等可促進血液幹細胞增生與分化; CD166、CD54、 CD31、 CD106、CD49、 CD29、 CD11與 ?4

integrin則可幫助血液幹細胞的 貼附與增生。除此之外,其他的 細胞激素、生長因子受體與細胞 外間質則為間葉幹細胞微環境 (microenvionment)形成的要素, 此微環境成為造血幹細胞與間葉 幹細胞細胞間交互作用或訊息調 控的重要場所。然而這些間葉幹 細胞標記或特性可能因分離組織 或物種不同、培養時間長短或培 養過程而產生差異。

三、分化能力

為了進一步鑑定間葉幹細 胞,可利用生長因子的刺激測試 間葉幹細胞的分化能力。典型的 測試方式為培養時加入誘導培養 基,測試間葉幹細胞分化為骨 骼、脂肪或軟骨的能力。在骨骼 細胞分化部分以 ascorbic acid、 β -glycerophosphate 與 dexamethasone作為誘導因子,約 經過一星期後可發現骨骼細胞特 有的鈣沈積,這些沈積亦隨著時 間的增長而增加。培養2~4週後 可藉由 Alizarin Red S或 von Kossa法將礦物沈積進行染色, 或測定分化細胞中的鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase)來確認分化 的結果(圖2A)。在脂肪細胞分化 部分, 則以 dexamethasone、 insulin , isobuty-methylxanthine與indomethacin作為誘導 因子。培養2~4週後,可見成功 分化細胞中油滴的累積,再以Oil Red O將油滴染色確認分化結果

(圖2B),此外亦可於分化後細胞 中測得脂肪細胞特有的基因(如 peroxisome proliferation activated receptor 2、 lipoprotein lipase 與 fatty acid-binding protein aP2)的 表現。而細胞細胞間的交互作用 與細胞間質在軟骨細胞成熟的過 程中扮演著重要的角色,因此在 軟骨細胞誘導的部分則需將細胞 培養至過滿的狀態,再更換為含 有 ascorbic acid 與 human recombinant transforming growth factors-?1 (hTGF-?1) 的誘導培養基。經由一週更換二 次培養基的誘導過程,在第四週 時以 safranin O 染色來確認細胞 是否成功分化。經誘導後的間葉 幹細胞可充滿軟骨細胞特有的蛋 白多醣 (proteoglycan) 胞外間質 (extra-celluar matrix) (圖 2C)。對 於間葉幹細胞而言,分化為中胚 層中的各種細胞為目前被廣為接 受且研究最為普遍的系統,因此 韌帶細胞或肌肉細胞等亦為研究 人員進行間葉幹細胞的分化研究 標的。

傳統上大部分學者認為,間 葉幹細胞屬於分化較為後期的幹 細胞,其角色應屬於各種間葉系 細胞的前趨細胞,因此僅擁有中 胚層細胞的分化能力。但近年來 許多文獻證明,除了中胚層分化 之外,間葉幹細胞亦具有外胚層 或內胚層分化的能力。若將間葉 幹細胞移植入帶有神經或肝臟缺 陷的小鼠體內,經由一段時間

表1、間葉幹細胞的特性

分泌種類	名稱
細胞激素與生長因	$IL\text{-}1\alpha \land IL\text{-}6 \land IL\text{-}7 \land IL\text{-}8 \land IL\text{-}11 \land IL\text{-}12 \land IL\text{-}14 \land IL\text{-}15 \land LIF \land SCF \land$
子	Flt-3 ligand · GM-CSF · G-CSF · M-CSF
細胞激素與	IL-1R · IL-3R · IL-4R · IL-6R · IL-7R · LIFR · SCFR · G-CSFR · IFNγR ·
生長因子接受體	TNFIR · TNFIIR · TGFβIR · TGFβIIR · bFGFR · PDGFR · EGFR
貼附分子	Integrins: $\alpha v \beta 3 \cdot \alpha v \beta 5$
	Integrin chains: $\alpha 1 \cdot \alpha 2 \cdot \alpha 3 \cdot \alpha 4 \cdot \alpha 5 \cdot \alpha v \cdot \beta 1 \cdot \beta 3 \cdot \beta 4$
	ICAM-1 \ ICAM-2 \ VCAM-1 \ ALCAM-1 \ LFA-3 \ L-selecin
細胞外間質	Collagen type I · III · IV · V · VI
	Fibronectin \ laminin \ hyaluronan \ proteoglycans

後,我們可在受損組織中偵測到 所移植的間葉幹細胞。學者們推 論在成體中, 間葉幹細胞可能負 責組織的修復,一旦受傷組織發 出求救訊息,間葉幹細胞可自骨 髓中釋出,前往並分化成為該種 細胞進行受損修復的工作。 2002年明尼蘇達州立大學由 Catherine Verfaillie 教授所率領的 研究小組,以極少的骨髓間葉幹 細胞注射至小鼠的囊胚中。經由 正常的胚胎發育的過程,他們發 現這些細胞在個體中可分化成為 體內所有組織細胞,包括腦部、 肝臟、肺臟、血液等。此外,而 許多體外培養的試驗亦證明,經 由 retinoic acid、 bFGF、 EGF或 PDGF的誘導, 間葉幹細胞可分 化為神經細胞。這種稱之為「可 塑性」的跨胚層分化能力,雖未 能被全面性的認同,但越來越多 的研究成果皆指出間葉幹細胞具 有中胚層外的分化能力,意即成 體幹細胞可跨越特殊功能性幹細 胞的藩籬而具多能性幹細胞的潛 能。

四、免疫特性

基於其免疫表現型(CD40-、CD80-、CD86-、MHC I+、MHC II-)間葉幹細胞被視為不具有免疫刺激性之細胞。目前已有許多體外研究結果證實,間葉幹細胞可調節 T-cell功能,並分泌

多種可溶性的免疫抑制因子,因 且 有 免 疫 抑 (immunosuppression) 的特性。此 外間葉幹細胞亦可藉由降低樹突 細胞(dendritic cells)的成熟與功 能,並抑制 B-cell的增生與分 化 , 表 現 出 免 疫 調 節 (immunomodulatory) 的能力。體 內研究更顯示,在骨髓移植時同 時配合間葉幹細胞移植,可促進 造血幹細胞engraftment並降低移 植物對宿主症 (graft-versus-host disease)之反應。在動物試驗的模 式中亦發現系統性移植間葉幹細 胞,可藉由誘發周邊免疫容許 度,減輕自體免疫疾病之症狀。

五、功能與應用

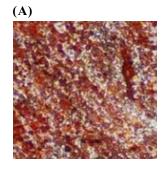
由於間葉幹細胞具有易分離 並可穩定地在體外培養增殖以供 所需,並化為多種不同細胞且降 低免疫反應之優點,因此成為成 體幹細胞中用於組織修復與基因 治療的良好細胞來源。近年來研 究人員紛紛針對其特性與應用進 行各方面的研究,例如利用間葉 幹細胞在生物體中提供了血液幹 細胞增生與分化微環境的特性, 體外培養試驗證實,若以間葉幹 細胞作為滋養層亦可增加血液幹 細胞的增生與分化能力;而當以 間葉幹細胞取代小鼠胚胎纖維母 細胞作為胚胎幹細胞的滋養層細 胞時,可抑制其分化維持胚胎幹 細胞的多能性。為了瞭解間葉幹 細胞的各種應用面向,目前全世界已有許多相關的臨床前期與臨床試驗進行中,以下簡述之:

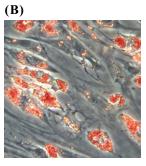
1. 臨床前期之動物實驗

為了進行臨床的醫療應用, 早期進行了多項間葉幹細胞相關 的動物實驗。如在血液幹細胞異 體移植的過程中若能佐以間葉幹 細胞,其移植成功率較僅單獨移 植血液幹細胞的小鼠高出許多。 當利用反轉錄病毒將人類第八凝 血因子轉型進入間葉幹細胞後, 經由移植可在多重免疫不全的小 鼠中持續表現並達到治療劑量。 在大型動物的試驗中,將經標記 的間葉幹細胞移植進入綿羊體 內,可觀察到這些細胞能經由循 環系統回到接受者的造血中樞並 發揮功能,而在靈長類的異體移 植試驗中,間葉幹細胞亦可藉由 調整淋巴細胞的活性發揮其免疫 調節的功能。除造血系統外,利 用移植小鼠骨髓間葉幹細胞可有 效修復心肌梗塞部位使血管再度 新生,此外在大鼠實驗中亦顯 示,經由間葉幹細胞的植入後所 分泌出的各種生長因子協助修復 中樞神經損傷。這些令人振奮的 試驗結果,建立了間葉幹細胞進 入人體臨床實驗的基礎。

2.人體臨床應用

人類間葉幹細胞的臨床應用 目前多針對在血液幹細胞移植 時,用以改善血液幹細胞的移植 成功率或降低移植對宿主症 (GVHD)的產生。乳癌患者在接 受高劑量的化學治療後,將自體 的血液幹細胞與體外增生的間葉 幹細胞同時移植回體內,發現其 造血系統可迅速恢復。而 Horwitz等人是首次將間葉幹細胞 用於患有造骨不全症的兒童病患 上,這是一種因基因缺陷導致膠 原蛋白缺乏的疾病,患者會有骨 骼生長遲緩、易骨折的症狀,利 用異體骨髓移植,經三個月的追 蹤發現捐贈者的間葉幹細胞可回 溯至骨髓使骨髓密度得以上昇、





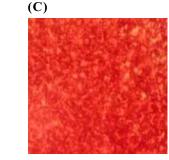


圖2、間葉幹細胞的中胚層分化潛能。(A)間葉幹細胞經骨骼分化誘導後,以von Kossa染色法可發現許多黑色的礦物沈積。(B)間葉幹細胞脂肪細胞培養基經誘導,以Oil Red O染色可觀察到紅色油滴。(C)間葉幹細胞經誘導後分化成為軟骨細胞,細胞間質的蛋白多醣經safranin O染色呈紅色。

並增加患者的骨骼生長速度並降低骨折頻率。其他有關缺損組織回復,或作為軟骨整型骨架,以及將間葉幹細胞做為基因治療的載體等,皆為將來醫療的應用方向。

參考文獻

- 1. Abumaree, M., Al Jumah, M., Pace, R. A. and Kalionis, B. 2012. Immunosuppressive Properties of Mesenchymal Stem Cells. Stem Cell Rev 82: 375-392.
- 2. Jiang, Y., Jahagirdar, B. N., Reinhardt, R. L., Schwartz, R. E., Keene, C. D., Ortiz-Gonzalez, X. R., Reyes, M., Lenvik, T., Lund, T., Blackstad, M., Du, J., Aldrich, S., Lisberg, A., Low, W. C., Largaespada, D. A. and Verfaillie, C. M. 2002. Pluripotency of Mesenchymal Stem Cells Derived from Adult Marrow. Nature 4186893: 41-49.
- 3. Minguell, J. J., Erices, A. and Conget, P. 2001. Mesenchymal Stem Cells. Exp Biol Med (Maywood) 2266: 507-520.

胎盤間葉幹細胞

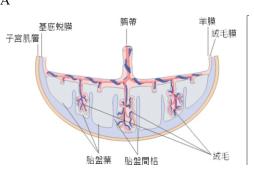
生資中心 / 研究員 張育甄

胎盤為發育早期細胞分化而 成之器官,為胚胎發育時提供重 要支持基礎,同時供應妊娠期間 的養分循環並扮演免疫調節的角 色,近年來在胎盤的各個部位亦 發現幹細胞的存在。在此本文就 目前在胎盤幹細胞的的研究進展 做一簡要彙整與說明。

在胎兒出生後母體數分鐘內會隨之娩出胎盤,顧名思義,人類的足月胎盤呈直徑15-20 cm厚2-3 cm之圓盤狀器官。由圖1(A)可知,胎盤自胎兒端向外其構造分別為:(1)屬於胎兒部分之羊膜(amnion)、絨毛膜(chorionic plate);(2)介於胎兒與母體的絨毛膜絨毛(chorionic villi);(3)屬於母體部分之基底蜕膜(decidua basalis)與母體相連之子宮肌層(myometrium)。而目前對於胎盤幹細胞的研究多著重於胎兒部分

組織,其結構由組織切片圖中 (圖1B)可瞭解,羊膜部分可見羊 膜上皮細胞 (amniotic epithelium) 與 羊 膜 中 胚 層 (amniotic mesoderm),而絨毛膜則是由絨 毛膜中胚層 (chorionic mesoderm) 與絨毛膜滋養層 (chorionic trophoblast)所構成。過去,除了 部分用於中醫用途外,胎盤大部 分被視為醫療廢棄物,多在產婦 娩出後即被丟棄。然而近年來幹 細胞研究的突飛猛進,極受矚目 的胚胎幹細胞、臍帶血幹細胞皆 來自胎兒組織,胎盤同屬發育早 期之器官,因此研究人員亦對胎 盤進行各種幹細胞的相關研究。

目前於人類胎盤中可發現三種不同的幹細胞群(圖2),分別為 羊 膜 上 皮 細 胞 (amniotic epithelial cells)、羊膜間葉幹細胞 (amniotic mesenchymal stem



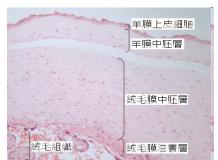
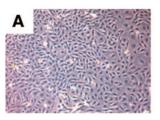
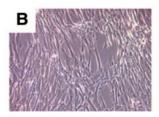


圖1、胎盤構造示意圖。 (A) 胎盤結構剖面圖。(B) 羊膜絨毛膜組織切片圖。





В

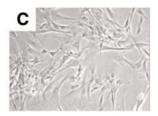


圖2、胎盤中可分離出之幹細胞。 (A)羊膜上皮細胞。(B)羊膜間葉幹細胞。(C)絨毛膜間葉幹細胞。

cells)與 絨 毛 膜 間 葉 幹 細 胞 (chorionic mesenchymal stem cells)。以下就此三種細胞進行介紹。

羊膜上皮細胞: 收取胎盤並 將羊膜與絨毛膜組織分開,以胰 蛋白酶處理羊膜後,可得羊膜上 皮細胞。羊膜上皮細胞可增殖約 2~6代,並可表現出胚胎幹細胞 特有標記包括 SSEA-3、 SSEA-4 \ TRA-1-60 \ TRA-1-81 \ OCT-4、SOX-2與 Nanog。在人 類羊膜上皮細胞與小鼠胚胎幹細 胞混合所形成的異種嵌合鼠中可 發現,人類羊膜上皮細胞可形成 三胚層中的特異細胞。而更直接 的證據顯示,羊膜上皮細胞在特 殊培養基中可分化為神經細胞與 神經膠狀細胞、具分泌白蛋白功 能之肝細胞或可分泌胰島素之胰 島細胞。這些研究都顯示,羊膜 上皮細胞具幹細胞特性,除表現 多能性幹細胞標記外並具分化能 力,為一種獨特之幹細胞。

羊膜間葉幹細胞:羊膜間葉幹細胞存在於羊膜中胚層,可解層後,利用器械刮磨網級毛膜間之鬆散組織或直接的組織或直接的組織或直接的組織或直接的組織或強力。 養出如纖維母細胞狀之羊膜間類 養出如纖維母細胞葉幹細胞之 幹細胞。羊膜間葉幹細胞遺質 幹細胞增生能力,實驗證質 養的無數可增殖至4x10°, 以此推估每個足月胎盤所取下之 檢體可得約5x10⁸,可滿足再生 醫學在短時間取得高量細胞數之 需求。

絨毛膜間葉幹細胞:將胎盤之羊膜層去除後,將絨毛膜層取出並以蛋白酶(dispase)將滋養層組織水解消化,或以膠原蛋白酶(collagenase)與DNA水解酶將中胚層組織中之細胞游離出,經由培養後可獲得絨毛膜間葉幹細胞。此外絨毛膜絨毛(chorionic villi)亦可經由組織塊培養方式獲得絨毛膜間葉幹細胞,其具有與

其他來源間葉幹細胞相似的特性,然而以此部位分離出之絨毛膜絨毛間葉幹細胞常有母體細胞混合生長,無法得到單純之細胞。

目前研究結果顯示羊膜上皮 細胞、羊膜間葉幹細胞、絨毛膜 間葉幹細胞與其他來源之間葉幹 細胞具有相似的特性,皆可表現 間葉幹細胞的表面抗原(CD29、 CD44 \ CD73 \ CD90 \ CD105),然而羊膜間葉幹細胞可 表現 CD49d (α 4 integrin), 此表 面抗原是無法在羊膜上皮細胞上 表現的,而經由穿透式電子顯微 鏡可發現羊膜間葉幹細胞同時具 有間葉細胞與上皮細胞特性,此 特性則無法在絨毛膜間葉幹細胞 中發現。藉由流式細胞儀分析顯 示,羊膜間葉幹細胞與絨毛膜間 葉幹細胞亦可表現部分胚胎幹細 胞特有的多能性標記,此結果表 示這些細胞都屬於發育早期之細 胞。而與一般骨髓或脂肪來源間 葉幹細胞不同的是,在培養初期 羊膜上皮細胞僅能表現極少量之 人類白血球抗原 HLA-I, 至繼代 數2後才有表現量上升之情形, 而在羊膜間葉幹細胞與絨毛膜間 葉幹細胞在長期培養過程中,其 人類白血球抗原 HLA-I則一直處 於低表現量,此結果顯示胎盤組 織來源之幹細胞的應具免疫豁免 能力。在分化能力方面,羊膜間 葉幹細胞及絨毛膜間葉幹細胞皆 具有典型的中胚層間葉細胞分化 能力(包括骨骼細胞、脂肪細胞 與軟骨細胞),而羊膜間葉幹細 胞已可證實具有體外三胚層細胞 的分化能力。此外我們先前研究 也顯示羊膜間葉幹細胞經誘導後 可分化為具多巴胺分泌能力之神 經細胞,未來可望在巴金森式症 之應用上進行深入研究。而藉由 高密度寡核苷酸微陣列與功能性 網絡分析,分別比較羊水、羊 膜、臍帶血與骨髓此四種不同來 源的間葉幹細胞其基因表現圖 譜,並比較其差異性。研究結果

胎盤為醫療廢棄物而取得過程不傷害捐贈者,在日益增多的研究顯示胎盤組織衍生之幹細胞具有再生醫療的特性與潛力,因此許多機構亦嘗試建立這些幹細胞在分離與保存上的標準操作步驟。相信在學術與臨床的各方努力下,未來胎盤幹細胞可在細胞治療的領域中發揮重要的價值。

- Miki, T., Lehmann, T., Cai, H., Stolz, D. B. and Strom, S. C. 2005. Stem Cell Characteristics of Amniotic Epithelial Cells. Stem Cells 2310: 1549-1559.
- 2. Parolini, O., Alviano, F., Bagnara, G. P., Bilic, G., Buhring, H. J., Evangelista, M., Hennerbichler, S., Liu, B., Magatti, M., Mao, N., Miki, T., Marongiu, F., Nakajima, H., Nikaido, T., Portmann-Lanz, C. B., Sankar, V., Soncini, M., Stadler, G., Surbek, D., Takahashi, T. A., Redl, H., Sakuragawa, N., Wolbank, S., Zeisberger, S., Zisch, A. and Strom, S. C. 2008. Concise Review: Isolation and Characterization of Cells from Human Term Placenta: Outcome of the First International Workshop on Placenta Derived Stem Cells. Stem Cells 262: 300-311.

BCRC News (2012) Vol 25, No 4.

臍帶血間葉幹細胞

生資中心 /副研究員 溫政浩

臍帶血最初被認為是一種醫 療廢棄物,直到1970年代,一位 接受臍帶血移植且患有白血病患 者體內,數週後竟出現了捐贈者 幹細胞所產生之紅血球;到了 1980年,各項研究發現人類臍帶 血與骨髓含有一樣多的幹細胞。 不久之後,一名新生女嬰之臍帶 血治癒了他5歲哥哥罹患的貧血 症狀,開啟了臍帶血臨床應用之 先河。起初有關臍帶血的研究都 以造血幹細胞治療血液疾病為 主,有科學家發現間葉幹細胞也 存在於臍帶血中。2000年時 Erices等人發現在臍帶血中有類 似間葉前驅細胞的存在,而其型 態為貼附狀,與造血幹細胞懸浮 狀有明顯的差異。而在2001年時 Goodwin等人隨即在臍帶血中分 離出此細胞,而此細胞具有類似 間葉幹細胞可分化成脂肪、結締 組織等能力,因此臍帶血頓時成 為另一種分離間葉幹細胞的來 源。目前研究指出,臍帶血分離 出的間葉幹細胞所表現的表面抗 原與型態,與其他組織來源,包 括脂肪與皮膚來源的間葉幹細胞 並無太大差異,皆會表現CD13、 CD29、CD44、CD73、CD90與 CD105等抗原。分化能力方面, 臍帶血來源的間葉幹細胞也具有 分化成神經、骨骼與其他結締組 織的能力,整體上與骨髓分離出 的間葉幹細胞無太大差異。

不同來源的間葉幹細胞其增 殖與分化能力強度也會有所不 同,除此之外,最常見是因為捐 贈者的年紀增長會降低間葉幹細 胞的能力。臍帶血的來源一般被 認為屬於較年輕的組織,因此沒 有捐贈者年紀過長導致細胞無法 長期培養的問題。在2006年時德 國Kern的團隊分析了不同來源包 括骨髓、脂肪組織與臍帶血的間 葉幹細胞各種特性,發現經由臍 帶血分離出的間葉幹細胞,具有 較高的增殖能力,經由八次繼代 可增殖約20倍的數量,相較於骨 髓分離的細胞則表現出較低的增 殖能力,只能繼代六次增殖約 5倍的數量,顯示臍帶血來源的 間葉幹細胞具有可大量增殖且長 時間培養的特性。另一方面,臍 帶血來源的細胞也因為表面抗原 的不成熟,相對於骨髓來源的細 胞表現較低量的HLA (human leukocyte antigen)表面抗原,移 植後對於接受者會產生較低的免 疫作用,因此對於臨床應用為一 大優勢。

臍帶血來源的細胞也有其他 缺陷,首先是分離的問題,一般 由骨髓或是脂肪組織中分離出間 葉幹細胞的成功率幾乎達100%, 而經由臍帶血分離的成功率大約 只有63%,加上間葉幹細胞在組 織內的含量極少,只有約 0.01~0.001%的含量,需要體外 增殖放大才能達到生物製劑的功 用,無法即時作冷凍保存增加了 培養操作時污染的機率,整體來 說藉由臍帶血分離的效益低於其 他組織,一直以來難以被認可為 間葉幹細胞的理想來源。

目前研究指出臍帶血分離之 間葉幹細胞應用在治療相關疾病 方面具有相當的療效,包括了脊 髓與腦部方面的傷害、腎衰竭、 與自體免疫疾病等。有鑑於臍帶 血來源之間葉幹細胞具有高度分 化為神經細胞的特性,因此治療 腦部與脊髓損傷方面展現莫大的 潛力,如帕金森氏症,目前科學 家已在動物實驗中發現間葉幹細 胞展現高度的修補作用與治療效 果。另一方面,實驗上也發現臍 帶血來源之間葉幹細胞應用在紅 斑性狼瘡等自體免疫疾病上亦有 重大進展,國內陽明大學與榮民 總醫院研究團隊在2011年時發現 在小鼠模式中,移植臍帶血之間 葉幹細胞可以有效改善因紅斑性 狼瘡引起之腎發炎,並提高抗發 炎激素的分泌,進而提升存活 率;相對的,此移植效果只在年 輕的小鼠身上具有明顯的效果, 推測應用在年輕個體上成效較顯 著。目前部分紅斑性狼瘡患者已 接受此臨床試驗,在持續追蹤下 大部分患者並無明顯的併發症或 免疫反應,對於臍帶血間葉幹細 胞在臨床應用上跨進了一大步。

- 1. Erices A, Conget P and Minguell JJ. 2000. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. Br J Haematol. 109(1):235-42.
- 2.Goodwin HS, Bicknese AR, Chien SN, Bogucki BD, Quinn CO and Wall DA. 2001. Multilineage differentiation activity by cells isolated from umbilical cord blood: expression of bone, fat, and neural markers. Transplant. 7(11):581-8.

- 3. Musina RA, Bekchanova ES, Belyavskii AV, Grinenko TS, and Sukhikh GT. 2007. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells. Bull Exp Biol Med. 143(1):127-31.
- 4.Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, and Bieback K. 2006. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. Stem Cells. 24(5):1294-301.
- 5.Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, Gambardella S. 2010. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. Int J Clin Exp Med. 2010 Sep 7;3(4):248-69.
- 6.Chang JW, Hung SP, Wu HH, Wu WM, Yang AH, Tsai HL, Yang LY, Lee OK. 2011. Therapeutic effects of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation in experimental lupus nephritis. Cell Transplant. 20(2):245-57.
- 7.Sun L, Wang D, Liang J, Zhang H, Feng X, Wang H, Hua B, Liu B, Ye S, Hu X, Xu W, Zeng X, Hou Y, Gilkeson GS, Silver RM, Lu L and Shi S. 2010. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 62(8):2467-75.

脂肪組織間葉幹細胞

生資中心 /副研究員許麗鳳

脂肪可分為兩大類: 白色脂 肪組織 (White adipose tissue, WAT)和棕色脂肪組織(Brown adipose tissue, BAT),它們的來 源不同,在體內也具有著不一樣 的功能。白色脂肪佔體內積存脂 肪的絕大部份(99%),是體內最 大的儲存能量庫,其參與能量的 代謝,且具有產生熱量、維持體 溫,緩衝保護及支持填充等功 用,棕色脂肪富含於粒線體內, 在寒冷的刺激下,棕色脂肪內的 脂類會分解、氧化,藉由轉化體 內所儲存的能量而產生大量的熱 量,脂肪組織同時也是身體重要 的內分泌系統器官,它能為身體 製造荷爾蒙、抵抗素(resistin)及 細胞激素(cytokine)的腫瘤壞死因 子(TNF?)等,人體的脂肪細胞自 出生後就不斷增加,直到30歲 後,脂肪細胞就不再增生,此後 再增加的則是細胞的體積而不是 數目,脂肪組織的形成則由脂肪 基因(adipose gene)所控制。

脂肪會造成身體的肥胖,所以想減肥的人總是想盡辦法要消除身上的脂肪,但脂肪也分為好脂肪兩種,造成肥胖的是壞脂肪兩種,造成肥胖的是壞脂肪不好。甚至還會燃燒肥內所儲存的脂肪,甚至還而成為滿裡的所不完也發現以脂肪和,與不完,與不可避免產生,與不可避免產生人體的免疫排斥反應,也能避免過去取用胚胎幹細胞所衍生的道德

爭議問題。

理想中可運用於再生醫學上 的幹細胞必須符合下列幾項條 件:(1)充裕的細胞量(數百萬至 十億個細胞);(2)採集獲得方式 具最低限度侵入性;(3)具有可分 化增殖成各種細胞的途徑;(4)具 安全且有效的自體或異體移植效 益。繼骨髓(BMMSC)與臍帶血 (cbMSC)間葉幹細胞之後,源自 於脂肪組織的間葉幹細胞 (ADSCs),也由於其容易取得及 數量豐沛的特性,而被廣泛的應 用於組織工程與再生醫學上。進 行一次局部麻醉手術約可取得40 ml骨髓或200 ml的脂肪組織,能 分別產生 2.4×10⁴ 的 MSC 與 1× 10°以上之ADSCs;依此方式,一 次手術可獲得的ADSCs數量是可 獲得之BMMSC的40倍量。此 外,近年來的研究也顯示,無論 是已經分化、新鮮取得或是經過 培養後的ADSCs,將其應用在組 織再生及修復方面也深具潛力。

1960年間,Rodbell等人將大鼠的脂肪組織切碎後,先洗去內含的血液細胞,再利用酵素作用、離心及網篩過濾等方式以取得脂肪組織中的間葉幹細胞,隨後,由於容易取得整形外科抽脂手術後的產物,便使得此項分離方法中省去了最初必須先將脂肪組織切碎的步驟。ADSCs具有表現CD105、STRD-1、CD166、CD117、CD29、CD44、CD49e、CD54(ICAM-1)等與MSC或ES相關的抗原,但不表現

造血及內皮細胞相關抗原,例 如 : CD3、 CD4、 CD11c、 CD14 · CD15 · CD16 · CD19 · CD31 · CD33 · CD38 · CD56 · CD62p、CD104及CD144, 具有 小於 1%之 HLA-DR和 MHC class I的抗原表現量,此外,在大部份 捐贈者的 ADSCs表現 VLA-4(CD49d/CD29), 而不表現 VCAM-1(CD106),以上二項抗原 表現的結果恰與BMMSC相反, 其中差異尚待進一步的研究探 討。ADSCs同樣也具有分化成骨 骼、軟骨、脂肪、肝臟、心肌、 血球及神經細胞的能力,分化或 未分化的ADSCs可直接或藉由天 然或合成的生物可溶性支架 (scaffolds)植入體內,進行組織修 護或疾病的治療。陸續也有研究 證實, ADSCs具有修護老鼠及人 類頭蓋骨的功能,而將ADSCs置 入褐藻膠片並移植入免疫缺陷老 鼠體內12週後,則顯現其已具有 合成軟骨基質分子的能力。於培 養基中加入特定添加物或營造適 合細胞分化的環境,亦可將 ADSCs誘導分化成為骨骼肌、心 臟或神經細胞, 並且將這些細胞 移植入動物或人體內,不僅具有 修護損傷部位的能力,也不乏有 許多兼具有恢復或提升受損部位 功能的研究成果被發表。另外, 這些年來ADSCs更被廣泛的應用 於治療性血管新生(Therapeutic angiogenesis)、基因傳送 (Gene delivery)、整型外科的組織修 復、藥物安全性和有效性的篩選 分析。

隨著人類經濟的發展,物質 及食物供需的充裕,肥胖也成為 許多人關注的話題,從2012年 7月我國衛生署國民健康局公佈 之各國男女肥胖盛行率的資料中 指出,台灣的肥胖盛行率居亞洲 之冠。在美國每年大約需要進行 400,000例抽脂手術,於每次手術 的過程中將會從人體各個部位產 生約100 ml至3公升的脂肪抽出 物,這些抽出物通常也和以往的 臍帶血一樣都被當做醫療廢棄物 丟棄,而今,來自脂肪組織的間 葉幹細胞卻被證實具有多向分化 及應用的無限潛能,同時也開啟 了在疾病的治療及新分子標的藥 物篩選上的新契機。然而,隨著 ADSCs被廣泛接受與應用,重要 的安全性與規範問題也將接踵而 至。在人們將ADSCs應用於臨床 研究前,確實還存在著許多急需 解決的重要技術及醫療問題,例 如:如何在體外進行大量細胞生 產的技術,並同時做好所有相關 製程的品質控管工作,使其達到 符合cGMP等等相關法規的要求 等,預期也將成為今後製造及相 關研究人員們需要熱切探討的議 題。

- 1.Brian M Strem., Kevin C Hicok., Min Zhu., Isabella Wulur., Zeni Alfonso., Ronda E Schreiber., John K Fraser and Marc H Hedrick. 2005. Multipotential Differentiation of adipose tissuederived stem cells. Keio J Med 54 (3): 132141.
- 2.Bruce A. Bunnell, Mette Flaat, Christine Gagliardi, Bindiya Patel and Cynthia Ripoll. 2008. Adipose-derived stem cells: Isolation, expansion and differentiation. Methods. 45:115120.
- 3.Jeong Chan Ra, Il Seob Shin, Sang Han Kim, Sung Keun Kang, Byeong Cheol Kang, Hang Young Lee, Youn Joung Kim, Jung Youn Jo, Eun Ji Yoon, Hyung Jun Choi,

- and Euna Kwon. 2011. Safety of intravenous infusion of human a dipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. Stem Cells and Development 20(8):1297-1308.
- 4.http://www.eyny.com/archiver/tid -2705144.html
- 5.http://sa.ylib.com/MagCont.aspx?Unit=newscan&id=118 科學人雜誌2002年9月24日出版:油油脂肪可分離出幹細胞?抽脂手術的廢物,一夕之間變黃金!

脾臟間葉幹細胞

生資中心 /研究員 許豫文

脾臟是人體最大的免疫器官,約佔全身淋巴組織總量的25%,富含大量的淋巴組織總與與完強細胞,同時具有造血、儲血與免疫的功能,在於細胞免疫當中扮演著相當重要的色。在胚胎發育時期,脾臟紅血。 要的造血器官,貯存大量的外來漸絕。 要的造血器官,貯存過濾外來漸過 要的造血器官,貯存過濾外來漸份 要的過過,脾臟的過過 發育成熟,脾臟的造血功能便。 逐漸退化,並轉由骨髓所取代。

在最近的一項動物試驗研究 中已經證實, 脾臟間葉幹細胞具 有分化成其他器官細胞的能力, 包括:胰臟的小島細胞(isletcell) ,或是新的骨基質(bone matrix, 源自於具有成骨作用能力的脾臟 間葉幹細胞)等;並且在許多相 關的研究結果都顯示,由脾臟間 葉幹細胞所分化而來的新細胞, 確實有助於受損區域的功能性恢 復。此外,醫學上也已知,當骨 髓無法充分提供人體所需的血量 時,人體便會自行啟動脾臟內的 造血幹細胞 (hematopoietic stem cells),這些證據都指向成人的脾 臟當中,富含有許多幹細胞的存 在,並且可以作為糖尿病治療或 是其他疾病的細胞治療來源。而 且相較於其他種類的幹細胞來 源,由於成體幹細胞可以直接從 病患身上取得,因此不會有免疫 排斥的問題,患者便不需終身使用免疫抑制劑。更由於細胞取得的來源方式,可以避免如使用胚胎幹細胞(embryonic stem cells)所引發的倫理道德上的爭議想的人體幹細胞是一個較理想的治療細胞來源。而藉由研究即使用在動物的疾病模式中,來與國際人員認為脾臟幹細胞在未來,也是一種可供細胞治療使用的細胞來源。

關於脾臟幹細胞的研究,最 早是在2003年由Faustman的研究 團隊發現,在第一型糖尿病小鼠 的動物試驗中,原本使用於避免 糖尿病小鼠的免疫系統去攻擊胰 島細胞所注射的脾臟細胞,會在 糖尿病小鼠體內分化成具有分泌 胰島素能力的胰島細胞,因此研 究人員認為在發育成熟的脾臟當 中,可能有胰島幹細胞的存在。 而目前大多數脾臟幹細胞的研 究,都是著墨在二種與自體免疫 相關的疾病,包括第一型糖尿病 和 薛 格 連 氏 症 候 群 (Sjogren's syndrome)。前者又稱為胰島素依 賴型糖尿病,主要是由於體內負 責製造胰島素的細胞受到自體免 疫系統攻擊的破壞,因而無法製 造出人體所需的胰島素。後者又 俗稱乾燥症候群,是一種病因尚 未完全明瞭的緩慢進行發炎性自 體免疫之外分泌腺體自體免疫疾 病。在2005年Kodama等學者的 研究發現,自健康的老鼠身上收 集脾臟細胞後,再注射到第一型 糖尿病鼠或是患有薛格連氏症候 群的老鼠身上,其中表現 CD45的脾臟間葉幹細胞可以分 化成各種不同lineage的細胞,且 有助於胰島細胞與唾腺細胞的再 生,以及功能性的回復。

在後續的研究當中,研究人員則是著手在脾臟幹細胞當中尋找是否存在有表現 Hox11的細胞。由於Hox11是胚胎發育早期關鍵步驟中的一個控制因子,因

雖然目前對於脾臟幹細胞的 相關研究尚未十分的完整,然而 許多研究結果都指出,脾臟幹細 胞確實具有分化形成各種不同 lineage細胞的能力,包括:胰島 細胞、唾腺上皮細胞、類骨母細 胞、顱神經元、耳蝸、淋巴細胞 等等。當組織或器官受到損傷或 是疾病的破壞時,這些原本存在 於脾臟當中的幹細胞便會受到誘 導,並且大量表現與誘導型幹細 胞 (iPS,induced pluripotent stem cells)時所需加入的一些相同的胚 胎轉錄因子。然而不同於iPS的 是,雖然脾臟幹細胞具有多元的 分化能力,但是卻有較低的致癌 風險。而未來在將脾臟幹細胞進 一步的應用在臨床治療之前,更 多相關的動物試驗,以及了解細 胞在疾病狀態下的多能性機制, 則仍須被進一步的確立。

- 1. Kodama S, K?htreiber W, Fujimura Dale EA. Faustman DL. Islet during regeneration the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice. Science. 2003;302:1223-7.
- 2.Kodama S, Davis M, Faustman DL. Regenerative medicine: a radical reappraisal of the spleen. Trends Mol Med. 2005;11:271-6.
- 3. Faustman DL, Davis M. Stem cells in the spleen: therapeutic potential for Sjogren's syndrome, type I diabetes, and other disorders. Int J Biochem Cell Biol. 2010;42:1576-9.

瓦頓氏凝膠間葉幹細胞

生資中心 /副研究員廖麗娟

人類臍帶構造包含2條臍動 脈及一條臍靜脈如圖(1)所示,瓦 頓氏凝膠 (Wharton's jelly, WJ) 係 指臍帶中動脈及靜脈之間的基質 之部分(圖1, Zone3-5)。利用酵素 將間葉幹細胞自臍帶基質中分離 出來,並且可以成功的在體外培 養數代,分離來自臍帶基質細胞 稱為瓦頓氏凝膠間葉幹細胞 (Wharton's jelly MSC, WJMSC), 其與不同來源之間葉幹細胞如骨 髓、脂肪或臍帶血等來源的 MSCs一樣具有間葉幹細胞的特 性,自我更新、多重分化潛能如 WJMSC更具有較易於分離與培養 及體外增生速度較快的特性。在 體外試驗也可以成功的誘導分化 成脂肪細胞、軟骨細胞、硬骨細 胞等。

WJMSC經由表面抗原分析 其具有CD45(-)、CD 34(-)、HLA class II (-)、 CD73(+)、 CD90(+)、 CD105(+)及 HLA ABC(+)之表現的間葉幹細胞的特 性,並可在體外試驗成功的誘導 分化成脂肪細胞、軟骨細胞及硬 骨細胞。

間質幹細胞多重分化潛能,不但改變了人們原先對於成體幹細胞,分化能力受限的看法,也大幅提升了 MSCs在細胞療法(cell therapy)、組織工程(tissue engineering)、及再生醫學(regenerative medicine)等領域的研究與應用的價值。

生物資源保存及研究中心 (BCRC)在生技醫藥國家型科技計畫 (National Research Program for Biopharmaceuticals, NRPB)計畫經費支持下,並經由人體試驗委員

會 (Institutional Review of Board, IRB)審查後,從臍帶檢體中分離出之初代幹細胞如:HUVEC細胞株(人類臍帶靜脈內皮細胞, BCRC H-UV001)及 WJMSC細胞株(人類臍帶間葉幹細胞, BCRC

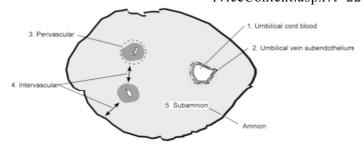
H-WJ001),目前可公開分讓提供研究人員使用。

參考資料

1.Deryl L. Troyer, Mark L. Weiss, Concise Review, 2008. Wharton's Jelly-Derived Cells Are a Primitive Stromal Cell Population, STEM CELLS (26):591599

2. Website:

http://libir.tmu.edu.tw/handle/ 987654321/45834 \http://www.sinocell.com.tw/Se rviceContent.aspx?t=22



Wharton's Jelly is the connective tissue surrounding the umbilical vessels and includes the perivascular, intervascular, and subamnion regions (zones 3-5)

圖1、瓦頓氏凝膠(Wharton's jelly, WJ)係指臍帶中動脈 及靜脈之間的基質部分(圖1, Zone3-5)

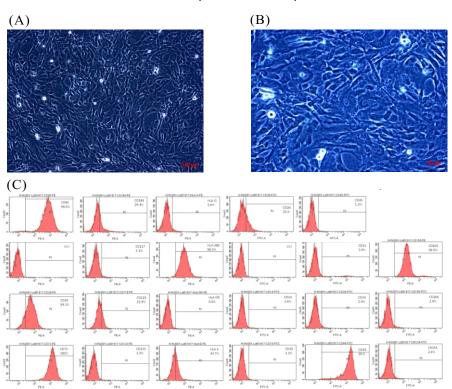


圖2、WJMSC細胞株(人類臍帶間葉幹細胞, BCRC H-WJ001) 於光學顯微鏡下之細胞型態。(A)100倍視野下(B)200倍 視野下(C)細胞表面抗原利用流式細胞儀(Flow CytoMetry) 分析之結果

骨髓間葉幹細胞

生資中心 /副研究員 陳瓊雲

骨髓是存在骨頭中的組織。 骨髓約佔全身體重的百分之四; 一個體重約65公斤成人的骨髓約 有2.6公斤重。每天骨髓約可製造 出約5000億個血液細胞。是連通 至全身血液循環系統地的導管, 骨髓也是淋巴系統的主要角色之 一,生產淋巴球細胞以支持體內 的免疫系統。在人類體內,頭端上 成。骨髓由髓質與基質所組成, 分述如下介紹。

(一)髓質;骨髓中可分為兩種髓 質,一為造血的主要組織紅髓與 生成主要脂肪細胞的黃髓。紅血 球、血小板、大部分的白血球主 要出現於紅髓中。兩種髓質中皆 含有許多血管和微血管。剛出身 時,體內的所有骨髓皆呈現紅 色。隨著年紀增長越多的髓質轉 變成黃髓,僅有環繞骨髓周圍為 紅色。紅髓主要可發現於扁平骨 中,例如骨盆,胸骨,顱骨,肋 骨,脊椎和肩胛骨,骨股和肱 骨。黄髓可見於髓腔中,位於長骨 中間部位的中空內部。在一些嚴 重的失血案例中,身體可將黃髓 轉換回紅髓以增加血液細胞的製 浩。

(二)基質;骨髓的基質存於全組織中,其功能並不直接參與造血

血液新生。除了少部分基質細胞 存在紅髓中,骨髓基質中大部分 由黃髓構成。雖然不像紅髓中的 間葉間質細胞的活力,基質細胞不 直接參與血液新生,卻提供建構 血液新生的微環境。此外還具有 生成分泌 CSF (colony stimulating factors)激素,有效刺激造血新生 作用。構成骨髓間質的細胞種類 有:纖維母細胞(複雜的結締組 織)、巨噬細胞、脂肪細胞、成骨 細胞、噬骨細胞、內皮細胞,形 成sinusoids。這些由內皮幹細胞 可分離出的細胞也存在於骨髓中 以利血紅素生成。骨髓血管在骨 髓中具有屏障功能,抑制不成熟 的血球細胞逃離髓質。僅限成熟 的血液細胞含有膜蛋白以利貼附 與通過血管壁內皮細胞層,血液 幹細胞也可通過骨髓屏障而存於 血液循環系統。

間葉幹細胞 (Mesenchymal stem cell)

間葉幹細胞,簡稱MSC。是一種具有多能分化潛能的間質細胞,包含可分化為成骨細胞(骨細胞),軟骨細胞和脂肪細胞。於動物與人類的不同特殊組織中已證實具多能分化潛能的間質細胞的存在。於骨髓的間質細胞含有間

葉幹細胞,為週知的髓質的間質細胞,含有分化為多種細胞種類的能力,於體內或體外試驗可分化為成骨細胞,軟骨細胞,心肌細胞,脂肪細胞, 膜臟 胰島細胞 ; 並 可 跨 分 化 (transdifferentiate) 成不同胚層的神經細胞。間葉幹細胞存在於骨髓中的族群約僅占 0.01%到 0.001%比率。在成人的骨髓中間葉幹細胞緊密伴隨血液幹細胞的存在。

MSC具有自我增生複製與分化多種細胞的能力,在人體具有移植醫療的潛能與臨床實例。是清髓性治療後,MSC可再生骨髓中髓質的微環境。於成骨質的與重移植異體的骨髓後,所以與其一個,可是使增加受贈兒童的開始,可是使增加受贈兒童的關密度。可知骨髓除了現行臨,其個藥的不應用血液幹細胞的移植也具有極高的醫療應用潛能。

參考資料

Cesare Campagnoli, Irene A. G. Robrts, Sailesh Kumar, Phillip R. Bennett, Ilaria Bellantuono, and Nicholas M. Fishk. 2011. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. Blood. 98:2396-2402.

Website:

http://en.wikipedia.org/wiki/Bone_marrow

生物資源保存及研究簡訊 第92期

發行者: 財團法人食品工業發展研究所

發行人:陳樹功所長 主 編:陳倩琪

編 輯:劉桂郁、王俐婷、吳柏宏、廖麗娟

本著作權依補助契約歸屬財團法人食品工業發展研究所

地址:新竹市食品路331號

電話:(03)5223191-6 傳真:(03)5224171-2

承印: 彥光打字印刷商行

電話:(03)5301116 ISSN:1021-7932 GPN:2009001214

中華郵政新竹誌字第0030號 交寄登記證登記爲雜誌交寄

