

成熟睪丸之精原幹細胞株具性腺遺傳能力

幹細胞具增殖、分化潛力，因此被寄以厚望做細胞治療。移植病人自己的(自體)幹細胞以達成醫療目的，目前最受青睞，因為沒有免疫排斥問題；最大的挑戰是如何得到「足夠多」且有效的自體幹細胞。自體血液源幹細胞(含造血幹細胞及間葉幹細胞)與嗅髓鞘形成細胞(olfactory ensheathing cell)是目前最普遍使用之細胞。在台灣，使用自己的臍帶血幹細胞做自己的細胞治療迄今並無案例。

出生後個體所有組織、器官幾乎都有幹細胞，惟數量極少(數萬分之一至百萬分之一)，取得、分離、增殖均不易。近年各式幹細胞之可能來源已陸續發展出來；惟何者有機會變成常規臨床醫療，目前仍不清楚。

建立自小鼠埋植前早期胚的胚幹細胞株(embryonic stem, ES, cell line)細胞，具快速增殖、無限分裂及多能(pluripotent)的特性，可分化成個體所有種類細胞，且在體內可以形成生殖細胞而具性腺遺傳能力；這是目前所知分裂及分化能力最強的幹細胞。利用體細胞核轉置(somatic cell nuclear transfer, SCNT)技術產製人類自體胚幹細胞已可行，但須使用人類未受精卵，不但價格極高或法規不允許，且部份宗教團體或倫理上，尚不接受用其建立細胞

株，此皆為本技術有待克服難題。2006年1月，韓國官方正式宣布黃禹錫團隊以本法所得人類胚幹細胞株是假造的；此結果使本方法前景蒙上極大陰影，未來是否有機會東山再起仍未可知。

自懷孕小鼠中期胚胎性腺建立的胚生殖幹細胞株，也有類似胚幹細胞特性，具快速增殖、無限分裂及性腺遺傳能力。人胚胎性腺的胚生殖幹細胞株則於1998年成功建立，惟部份宗教團體或倫理上，不接受使用流產胚胎建立細胞株；且本法所得細胞株並非自己的(類似臍帶血幹細胞概念)，免疫配對不可免，此皆為未來使用之限制。

雄性哺乳動物性成熟後，睪丸可以終身製造數億精子(人每天平均約製造一億精子)。因此合理推測，睪丸中生精細管(semiferous tubules)所含製造精子的豐富精原細胞(spermatogonia)，應該具有個體最強的自我新生能力，以確保精子的源源不絕，用以建立細胞株理應可行。2003年，日本京都大學Kanatsu-Shinohara等發現利用glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)，可以使初生小鼠的睪丸幹細胞(germ stem, GS, cell)成為具快速增殖及分裂能力的細胞；稱為生殖幹細胞(germline stem cell)。將其移植入先天不具生殖能力小鼠(congenitally infertile recipient mice)睪丸生精細管後，可以

變成精子並使之具性腺遺傳能力。2004 年，又進一步自初生小鼠睪丸的生殖幹細胞成功(成功率 19%)建立成類胚幹細胞株(ES-like cell line)。類胚幹細胞株細胞有胚幹細胞特性，具快速增殖、無限分裂及性腺遺傳能力；這是自體幹細胞，可惜成熟睪丸無法成功。因為需要幹細胞治療的潛在病人以成年人及老年人居多，假如可用性成熟睪丸得到自體幹細胞，則實用性將大為提高；科學及商業專利競賽於是展開。

2006 年 3 月 24 日，德國 Georg-August 大學宣布：Guan 等直接從小鼠成熟睪丸的精原幹細胞(spermatogonial stem cell, SSC)成功建立成類胚幹細胞特性之細胞株(成功率 25%)，並將之命名為 multipotent adult germline stem cells (maGSCs)；其具快速增殖、無限分裂及性腺遺傳能力。成功的重要關鍵是僅使用 GDNF 以使精原幹細胞被有效選擇性增殖，然後再以白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor)使之胚幹細胞化。類似原理假如使用在男人，將可開拓新的自體幹細胞來源—沒有宗教、倫理、道德及法律爭議。

2006 年 3 月 27 日，美國 PrimeGen Biotech LLC 公司宣布，利用 22 個 26~50 歲男人睪丸生殖幹細胞(germ stem cell)，成功得到類胚幹細胞特性細胞，並使之分化成心肌、神經、成骨及軟骨細

胞。這是第一個人類的相關成果，假如未來證實可行，則男人自體幹細胞來源將迎刃而解。

(李坤雄編撰 / 莊景凱審 Nat. Biotechnol. 23:1467-9, 2005

Development, 120:3197-204, 1994、PNAS, USA

95:13726-31, 1998、Biol. Reprod. 69:612-6, 2003、Cell,

72:236-40, 2004、Nature, doi:10.1038/nature04697、Nature,

440:586-7, 2006

<http://www.primegenbiotech.com/news/PrimeGenPR003.pdf>)