

雙面夏娃—幹細胞與癌

自 80 年代小鼠胚幹細胞株建立，並證實該胚幹細胞可以發育成完整個體，原本浮沉於理論與實務之間的幹細胞，終於成為研究領域的顯學。

成人身體各個組織器官中均存在幹細胞。幹細胞具有「自我複製更新」以及「分化成特異下游細胞」的兩個特性。在快速損耗的組織如消化道上皮、血球和皮膚等，其幹細胞必須快速分裂以更新損耗的細胞；但是在幾乎不再分裂的組織中；如神經及肌肉等，幹細胞呈幾近休眠狀態。

成體組織中的幹細胞為數雖然極少，但是卻穩定的維持著。研究證實，組織中一群特殊的體細胞圍成正好可以容納一個幹細胞的構造，科學家稱之為「幹細胞龕」(stem cell niche)，個別的幹細胞則由此龕控管。當組織中的龕細胞接獲外來訊號，會轉換成調控幹細胞的訊號，進而刺激幹細胞分裂。通常分裂後的兩個子細胞只有一個可以駐留在龕中，繼續維持幹細胞的狀態。另外一個子細胞則形成將分化為該組織細胞之前驅細胞，此前驅細胞藉由有絲分裂增殖大量的特異細胞，隨著分化的程度漸增，細胞分裂的速度漸減，成為完全分化的細胞後就不再分裂。

單細胞生物只要營養、溫度、空間等條件許可，就可以無限制地增生。為何多細胞生物之胚胎與成體組織中，須存在「幹細胞龕—幹細胞」之依存調控關係？由演化的觀點來解釋，多細胞生物如人類，體內含有兩百多種特異細胞，每種特異細胞必需維持平衡穩定的數目，因此必須藉由「幹細胞龕—幹細胞」之依存調控，由源頭控管是最有效率的方式。在此控管機制中，駐留在龕中的幹細胞被限制，只能展現自我更新的能力，分化的能力則被抑制，自我更新的速度也受龕細胞所控制。

從病患體內切除下來的腫瘤，其中只有極少數的細胞具有無限增生的能力，絕大部分的細胞為已分化的細胞。也就是說原位惡性腫瘤中造成腫瘤增大，並轉移形成二級腫瘤的元兇也是一種幹細胞。不幸的，癌幹細胞是「變調失控的幹細胞」。原本受到嚴密管制的幹細胞，為何會失控而變成癌幹細胞呢？

■ 幹細胞失控的主要機轉

【第一種模式】：幹細胞因化學藥劑、輻射線等因素造成突變，累積到一定的程度後，喪失調控自我更新複製速度的限制因子，因而不當地產生過多的增生性幹細胞而引發腫瘤。

1. 癌幹細胞可能自行分泌原本應由龕細胞所提供的生長因子而自我活化；

2. 原本應接受外來生長因子才活化的細胞，因不當的內部訊息而激活；

3. 幹細胞分泌特殊的生長因子，引導周圍的體細胞，形成過多的龕細胞，進而容納更多的幹細胞。

【第二種模式】：累積的突變不在幹細胞顯現，卻造成離開幹細胞龕之後的前驅細胞分化能力不足，導致不當增生。

繼 1994 年急性骨髓性白血病之癌幹細胞被確定以來，乳癌、腦癌與前列腺癌等腫瘤之癌幹細胞，也在 2003 年之後紛紛被確定。這些研究同時證明，癌幹細胞才是造成腫瘤的元兇。目前許多抗癌藥物只是作用在腫瘤中的已分化細胞，或許會使腫瘤的外觀明顯縮小，但是卻無法根除腫瘤內的癌幹細胞。因此新式抗癌藥物的設計，應以癌幹細胞為對象，以期在人類抗癌道路上找到新的方向。

（莊景凱編譯/杜清富審 Science American, pp. 35-41, Jul. 2006 & Cell, 124:1111-1115, 2006）