



淺談

細胞治療

撰文：詹喬瑋

細胞治療係指取自人類自體(Autologous)細胞或同種異體(Allogeneic)細胞，經過加工或體外培養後，最後以完整的活細胞作為藥物注射進患者體內一種療法。例如藉由注射可辨識癌細胞的特定T細胞誘使體內針對癌細胞產生細胞免疫反應，進而達到治療癌症的效果。

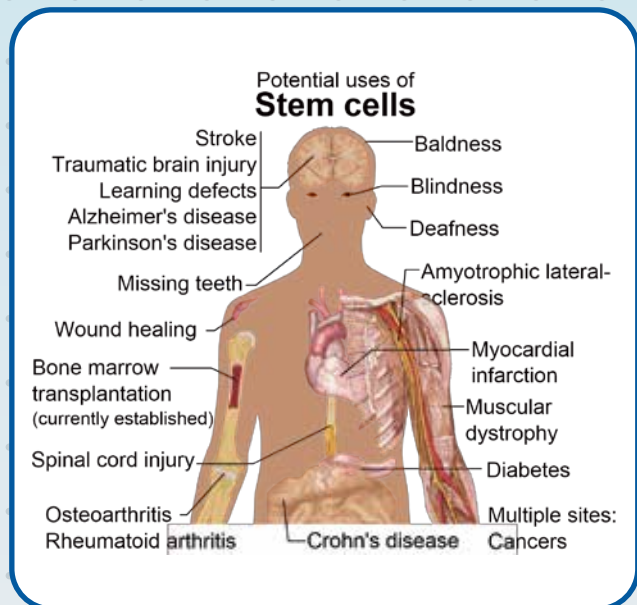
細胞治療的起源可追溯至19世紀，當時的科學家們透過注射動物來源的細胞試圖預防或治療疾病。雖然這些嘗試最終並未帶來任何正面的結果，但到了20世紀中期，從進一步的研究中發現，接種捐贈動物的細胞於受捐贈的動物體內，則可避免器官移植後所產生的排斥反應。以此為啟發，從而於1968年第一次成功的完成人體骨髓移植。直至近年有許多細胞療法皆已證實具有療效，我國衛福部亦決議開放已證實有初步療效的六種細胞療法，包含自體周邊血幹細胞移植、自體免疫細胞治療、自體脂肪幹細胞移植、自體纖維母細胞移植、自體間質幹細胞移植、自體軟骨細胞移植術。再再顯示利用人體細胞進行細胞治療已成為疾病治療的一種重要方法，同時也是今後的趨勢。

目前主流的細胞療法研究，分為兩方面，免疫細胞療法(Immunocellular Therapy)及幹細胞療法(Stem Cell Therapy)。

幹細胞療法

自1998年James Thomson博士和John Gearhart博士所領導的兩個團隊各自從人類胚胎首次分離培養出胚胎幹細胞(Embryonic Stem Cells)之後，幹細胞療法(Stem Cell Therapy)的研究發展一直在進步。從患者身上取得幹細胞，再重新注入本人體內，利用幹細胞的分化功能，生成相應的新細胞組織，取代原來受損的組織或器官，幹細胞療法已是再生醫學(Regenerative Medicine)的關鍵療法之一。例如骨髓移植，已被用於治療白血病和淋巴瘤等癌症患者，就是廣泛應用的幹細胞治療的一種形式。

幹細胞療法在各個臨床領域都有著非常令人看好的發展。尤其在人體無法分裂再生的心肌細胞或是神經細胞的修復方面，幹細胞療法都是目前最值得期待的療法。而臨床試驗上最為成功的案例，非間質幹細胞(Mesenchymal Stem Cell)於關節炎上的應用莫屬了。不論是退化性關節炎，抑或是運動造成的運動傷害型關節炎。在目前幹細胞療法的試驗中，發現間質幹細胞，除了有機會完成結締組織的修補，也能進一步地調控關節炎處附近的發炎反應，而降低發炎反應所引起的痛覺或是其他的不良反應，讓病患的臨床症狀達到明顯的緩解與改善。除了以上較受關注的幹細胞療法，仍有許多值得注意的領域。例如利用幹細胞誘導產生人類胰島細胞，有機會用以治療第一型糖尿病，或是製造人體紅血球供輸血使用，這些皆是相當熱門的題材，並且有希望解決目前醫療上所面臨的問題。



↑ 幹細胞治療有希望可治癒的疾病與病症。
Ref: Wikipedia/Stem Cell Therapy

然而，幹細胞療法也非全然沒有問題，例如神經幹細胞 (Neural Stem Cell, NSC) 療法目前遭遇到的最大困難即是分化的比例，由於神經細胞與神經膠細胞在分化的過程中是呈現不對稱的產出，其目的在於形成以神經細胞為中心，神經膠細胞為輔助組織的神經系統；如此精細的調控機制，必須完全仰賴轉錄因子在分化的過程中每一階段扮演精確的角色。但目前我們對神經幹細胞的研究尚無法完全掌控這個機制，也因此還無法真正解決神經系統退化所導致的疾病。另外上段提到間質幹細胞除了再生新的結締組織之外，亦能進一步調節關節炎處的發炎反應；其獨特的免疫調控能力在炎症治療方面固然是個優點，但是在其他方面就未必了。因為免疫細胞的清除功能與早期癌症的預防，有一定程度的關聯性。如果免疫細胞功能因受到間葉幹細胞調控而下降，或許可能提高某些癌症的發生率，這也正是間葉幹細胞療法，目前在安全性上被特別關注的一塊。

免疫細胞療法

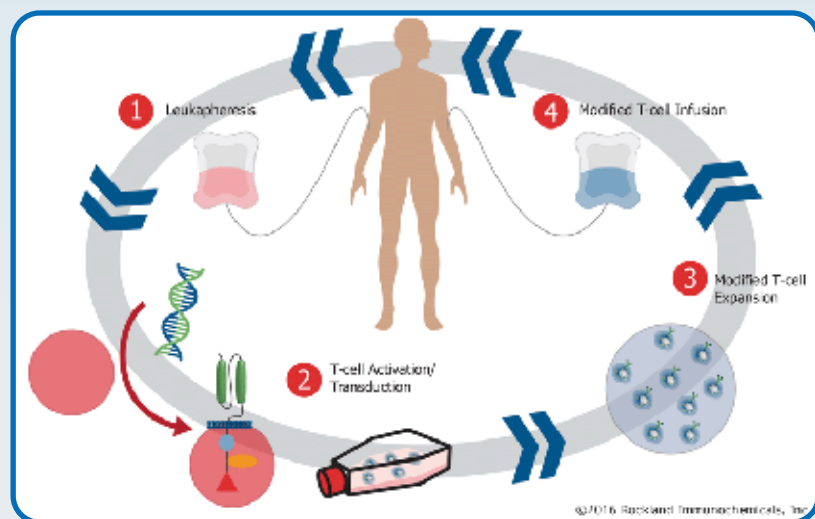
如果幹細胞療法是將體內不足的東西補齊，那麼免疫細胞療法就是將體內多餘的東西清除掉。最首當其衝的當然就是癌症的治療，尤其現今最熱門的話題CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T Cell) 療法是目前最有希望根治許多癌症的療法。

針對癌症的細胞療法，較早期的主流為樹突細胞療法(Dendritic Cell Therapy)，因為樹突細胞是目前已知功能最強之抗原呈現細胞(Antigen presenting cells)，也扮演引發先天性及後天性重要角色。假若能於體外讓樹突細胞在最有利之條件下攝取並處理腫瘤抗原，再將此攜有腫瘤抗原之樹突細胞做為一治療性疫苗，注射入癌症病人體內，就能夠重新刺激產生或活化對抗腫瘤之殺手T細胞反應，進而抑制腫瘤之生長；此在多種腫瘤動物模式中皆已證實可引發預防或抑制腫瘤生長的免疫反應。然而理論上看起來很完美的治療，實際上運作起來卻不是那麼盡如人意。因為T細胞表面其實帶有許多抑制性受體(Inhibitory Receptor)，如PD-1，防止免疫反應過度旺盛而失控，而癌細胞就藉此在其表面發展出相對應的Ligand抑制免疫細胞的作用，使免疫細胞對癌細胞無法發揮毒殺作用。也因此後續又漸漸發展出免疫檢查點藥物，如PD-1/PD-L1 inhibitor。

除了阻斷癌細胞對於T細胞的抑制作用，我們也可以從另一個角度探討是否可以藉由加強T細胞的功能，使T細胞可以更專一的辨識癌細胞，不需要經由樹突細胞等抗原呈現細胞活化T細胞。因此CAR-T療法便應運而生，CAR-T療法是利用基因工程的方法令T細胞表面呈現擬抗體的結構，專一性的辨識癌細胞表面所呈現的蛋白後以此誘發T細胞的毒殺作用。CAR-T之所以能夠取得如此驚人效果，根本原因在於它是一種「精準」的「活性藥物」。通過細胞膜表面的擬抗體，CAR-T能夠更加準確地識別和毒殺癌細胞，相較於傳統的非專一性療法(如放射性、化療或藥物治療等)，可以更有效率也無需擔心影響其他正常細胞，這也正是精準醫療的具體表現。此外，傳統的藥物作用於人體後會被肝腎代謝排除，無法在體內持續存在，所以必須長期且定期的接受治療才能達到一定的功效。而CAR-T在消滅腫瘤之後，會在人體內安靜地潛伏下來，是可持續巡邏全身的「活」系統，監控並防止癌症的復發。也正因為其驚人效果，諾華(Novartis)藥廠的CAR-T療法甚至在僅完成Phase II的臨床試驗後，即取得FDA突破性治療認定，得以直接上市。這些都顯示出CAR-T療法用於治療癌症的未來性。



然而CAR-T療法還是有其應用上的侷限性，首先，最重要的當屬安全性問題，在CAR-T療程中，最常出現的不良反應為Cytokine storm(細胞激素風暴)。這是由於CAR-T細胞在對癌細胞進行毒殺作用的同時，也會誘導巨噬細胞大量釋放細胞激素，而過量的細胞激素就會導致其他的免疫細胞失控進而攻擊自體的器官組織，所引起的反應包含呼吸困難、高熱及低血壓等症狀，十分凶險。同時CAR-T還會引起B細胞的再生障礙(B-cell aplasia)，造成患者自身的免疫力下降而提高了感染的機會。除了細胞激素風暴之外，神經毒性也是CAR-T療法一大風險因子。在2017年朱諾治療(Juno Therapeutic)公司宣布其正在進行第二期臨床試驗的JCAR015失敗，正是因為先後發生多例病患因神經毒性而死亡的悲劇。目前對於神經毒性的成因還沒有一個確切的定論，一般認為不太可能由單一觸發點所導致，較有可能是一個複雜傳遞路徑所導致的。其二，則是應用性上的侷限，目前CAR-T療法對於各式白血病或血癌效果非常顯著，但是對於肝癌、肺癌、膽管癌



↑ CAR-T療法的基本流程。Ref: Rockland Inc.

或大腸直腸癌等實體腫瘤，效果卻非常有限。這是因為血液腫瘤容易找到極特異的表面標靶(例如CD19)，但實體瘤截至目前為止的研究還止步於尋找腫瘤表面的特異標靶。而且實體瘤通常都是掩藏在正常細胞當中，加上周圍的正常細胞還會釋放出各式信號分子迷惑免疫細胞，使得免疫細胞難以觸及腫瘤細胞進而毒殺之。其三，價格十分昂貴，以2017年獲得FDA委員會10:0過審上市的諾華藥廠CTL019為例，目前一劑要價475,000美元，是一般人難以負荷的金額。

總結

目前細胞治療的進展突飛猛進，無論是幹細胞治療或是免疫細胞治療都是當前最熱門的話題之一。雖然兩者各自有其需要解決的問題，例如幹細胞的來源與取得除了技術層面的問題也隱藏著道德層面的問題，iPSC研究目前看來是一個可以完善改良這類問題的方式，然而對於iPSC的誘導分化目前仍需要大量研究支持其安全性。CAR-T療法的Cytokine Storm雖可用抗細胞激素藥物很好的壓制，但其他的諸如神經毒性，針對實體瘤的應用等都還需要更多的研究突破目前的困境。

對於這些研究，分子生物影像相關儀器絕對是不可或缺的，GE提供完整的產品線，絕對符合您的各式需求

	AI680	AI680RGB	Typhoon IP	Typhoon NIR	Typhoon RGB	Typhoon 5
冷光	◎	◎	×	×	△	△
可見光OD	△	◎	×	×	◎	◎
可見螢光	×	△	×	×	◎	◎
近紅外螢光	×	×	×	◎		◎
同位素磷屏	×	×	◎	×	◎	◎

◎：推薦 △：可 ×：無此功能

參考資料：

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Cell_therapy Wikipedia, Cell therapy
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Stem-cell_therapy Wikipedia, Stem-cell therapy
3. <https://en.wikipedia.org/wiki/Immunotherapy> Wikipedia, Immunotherapy
4. 財團法人醫藥品查驗中心，當代醫藥法規月刊第68期，幹細胞療法近年發展趨勢
5. 台灣精準醫學學會，嵌合抗原受體T細胞 (Chimeric Antigen Receptor T Cells, CAR-T)的傳奇與創新
6. 國家衛生研究院電子報第61期，癌症免疫治療 -- 樹突細胞免疫療法