

出國報告（出國類別：其他）

## 參加「2012海峽兩岸生物醫學研討會」報告

服務機關：行政院國家科學委員會

姓名職稱：戴妃萍研究員

派赴國家：中國/上海

報告日期：101.11.08

出國時間：101.9.10-101.9.13

## 2012 海峽兩岸生物醫學研討會（上海）

### 摘要

中國在近年來已成為全世界公認之經濟及科技大國，本次海峽兩岸生物醫學研討會於2012年9月11~13日，是由國科會、李國鼎基金會、中國科學院上海生命科學研究院及國家自然科學基金委員會所共同舉辦，邀請台灣及中國近四十位的專家學者發表專題演講，包括國科會生物處裘正健處長及台大醫學院何弘能副院長均親自與會，透過學術研討的方式促進兩岸生醫學術交流，分享兩岸在生醫科技上之發展策略與成功經驗，會中討論包括幹細胞及轉譯醫學等研究，討論議題包含心臟再生醫學、誘導型多能幹細胞之建立及應用、生物材料、間質幹細胞、幹細胞分化等(主題詳如議程)。

近年來，中國在幹細胞及轉譯醫學領域積極布局、大量網絡人才並投入大量的科研經費，已經成為相關領域領先的國家，這樣子發展策略與成果都有許多值得參考與借鏡之處。期望透過兩岸的競合，將進一步提升彼此的學術水準；對推動未來兩岸生物醫學研究之合作有實質又正面的意義。

## 目次

壹、緣起背景.....	1
貳、目的.....	3
參、研討會議紀要.....	4
肆、心得與建議.....	11

## 壹、緣起背景

幹細胞是一群未完全分化的細胞，同時具有分裂增殖成另一個與本身完全相同的細胞，具有分化成為多種特定功能的體細胞。再生醫學的概念，則是以細胞為基礎，藉由補充與替換更新細胞來修補受損的組織、器官，或是藉由控制細胞分化，使其發育成為所需的組織，以恢復生物體的健康。目前無論是學界及醫界，幹細胞與再生醫學未來在器官與組織的移植、新藥開發、基因療法、治療癌症等方面均具無限的發展潛力。

幹細胞及轉譯醫學是現今生物醫學上非常重要的主題，由世界各國頂尖大學研究機構的研究重點中可發現胚胎幹細胞（embryonic stem cells）、腫瘤幹細胞（cancer stem cells）與誘導性多能幹細胞（iPS）等主題為目前新興且極具潛力發展之重點研究方向，如美國的哈佛大學規劃成立iPS Core，日本京都大學更率先成立全球第一個誘導式多能幹細胞研究中心（Center for iPS Research and Application）；而美國的耶魯大學、史丹佛大學及威斯康辛大學、英國的劍橋及牛津大學等頂尖大學幹細胞研究機構皆列腫瘤幹細胞（Cancer stem cells）為其研究重點之一。因此，胚胎幹細胞（embryonic stem cells）、腫瘤幹細胞（cancer stem cells）與誘導性多能幹細胞（iPS）等主題為目前幹細胞與再生醫學研究領域中的熱門發展研究主題。我國研究之全能胚胎幹細胞目前已成功的了解單一早期細胞形成囊胚不同細胞族系之分佈，並進而成功的由單一的4及8細胞期胚細胞建立胚胎幹細胞系。此外，我國也發現一種新型態的原始肺部幹細胞，雖然極為少量卻是肺部正常機制運作的根本，證實為SARS病毒感染的對象。在幹細胞培育分化技術方面，國內學者已成功將間質幹細胞分化成骨頭、脂肪及神經細胞等。目前發展之重點尚

包括骨髓、臍帶血及胎盤間葉系幹細胞之分離純化及其分化能力之研究，已有多個團隊在胎盤間葉系幹細胞及骨髓間葉系幹細胞的分離純化及大量生產上取得專利。神經幹細胞之培養以及其於周邊神經損傷及中樞神經疾患之可能運用。胚胎幹細胞與各種組織之前驅細胞新穎之取得方式，以及細胞外基質與組織支架對於幹細胞或前驅細胞之作用研究及其在細胞醫療與組織再生等再生醫學之應用研究等。

本會主要任務為支援學術研究，因此積極推動幹細胞及再生醫學之研究發展，旨在提升國內學術水準，確保我國在相關領域研究之國際競爭力，並促進醫療水準、及生技產業之快速發展，對國人的民生福祉及我國經濟之發展發揮關鍵性作用。目前幹細胞仍屬於新興生物技術，全世界都處在初期研發階段，台灣應該很有機會在國際舞台佔有一席之地。因此，國際合作與跨領域團隊是推動的重要策略，更期望兩岸相關主題之研究合作，藉此次研討會議的開啟延伸實質的合作與研發成果的雙贏。

## 貳、目的

期望透過兩岸的競合，將進一步提升彼此的學術水準；對推動未來兩岸生物醫學研究之合作有實質又正面的意義。

- 一、兩岸可能進行合作交流之科研領域、議題、技術項目，針對兩岸學者之研究專長進行合作。
- 二、兩岸未來可能合作之方式，尋求兩岸未來可能合作方式，國科會與大陸國家自然基金會共同補助學者申請研究計畫，落實並加強兩岸學者之交流機會。

## 參、研討會議紀要

### 一、「2012海峽兩岸生物醫學研討會」行程表

日 期	行 程
9/10 (一)	往程 (台北 → 上海)
9/11 (二)	研討會(詳如議程)
9/12 (三)	研討會(詳如議程)
9/13 (四)	歸程 (上海 → 台北)

## 二、會議議程

### 幹細胞及轉譯醫學研究第一天議程

時間：101年9月11日（星期二）上午9：00～下午4：30

地點：上海青松城大酒店

時間	項目	備註
9：00—9：20	報到	
9：20—9：40	聯合開幕式	主席：何弘能 來賓：
9：40—9：50	移動至各分組會場	
9：50—10：05	來賓致詞、引言及講者介紹	主持人：
10：05—10：35	講題1 台方代表 謝清河	Translational approaches to cardiac regeneration
10：35—11：05	講題2 台方代表 黃祥博	人類龐貝氏症誘導型多能幹細胞之建立與應用
11：05—11：35	講題3 陈思峰	诱导性多能干细胞治疗血管性疾病的机制
11：35—12：05	講題4 程涛	造血干细胞在应急或疾病环境中的功能变化
12：05—13：30	午 餐 時 間	
13：30—13：40	引言及講者介紹	主持人：
13：40—14：10	講題5 台方代表 沈家寧	The use of reprogramed cells in beta-cell replacement therapy
14：10—14：40	講題6 台方代表 吳耀銘	Cell therapy for liver diseases
14：40—15：00	休 息 時 間	
15：00—15：30	講題7 戴建武	胶原生物材料与再生医学
15：30—16：00	講題8 孔德領	心肌梗死干细胞治疗
16：00—16：30	討論	



## 議題 2：幹細胞及轉譯醫學研究第二天議程

時間：101 年 9 月 12 日（星期三）上午 9：00～下午 4：30

地點：上海青松城大酒店

時間	活動項目	備註
9：00—9：10	引言及講者介紹	主持人：
9：10—9：40	講題 9 台方代表 李光申	間充質幹細胞之潛能與應用
9：40—10：10	講題 10 台方代表 郭紘志	Identification of early neural determinants in human pluripotent stem cells
10：10—10：30	休息時間	
10：30—11：00	講題 11 裴端卿	Reprogramming cell fate for better health
11：00—11：30	講題 12 裴雪濤	干细胞微环境与肝脏组织三维构建
11：30—12：00	討論	
12：00—13：00	午餐時間	
13：00—13：10	引言及講者介紹	主持人：
13：10—13：40	講題 13 譚拥军	Transcription Factor FOXM1 and Tumor Gene Therapy
13：40—14：10	講題 14 周琪	临床级干细胞研究进展及应用前景
14：10—14：30	休息時間	
14：30—15：00	講題 15 台方代表 顏伶汝	Mesenchymal stem cells (MSCs) derived from induced pluripotent stem cells (2F-iPS) generated by 2 factor-reprogrammed fetal endothelial cells retain endothelial differentiation potential
15：00—15：30	講題 16 台方代表 黃彥華	OCT4 regulation in germ cell pluripotency and tumor
15：30—16：00	討論	
16：00—16：30	聯合閉幕式	

### 三、研討會議內容

在國科會李國鼎基金會及大陸國家自然基金會的贊助之下，於2012年9月11~13日，進行了一次海峽兩岸生物醫學學術研討會。主要內容為癌症及幹細胞研究，會議於上海青松城大酒店舉行，此次研討會的討論重點包括 cardiac regeneration, pluripotent stem cells (iPS cells, disease-iPS, ES cells, germline stem cells)、mesenchymal stem cells (from bone marrow and placenta), pancreatic stem cells and liver transplantation, niche environment, and cancer stemness.

此次會議期間，因天候不佳，飛機無法飛行，有二位重要陸方學者裴端卿(中國科學院廣州生物醫藥與健康研究院院長)及戴建武(中國科學院遺傳與發育生物學研究所研究員)無法參加，甚為可惜。茲將雙方研究主題簡介如下。

#### \*大陸學者重要議題摘錄：

1. 北京協和醫院程濤教授主要講述其對造血幹細胞(HSC)之研究，其成果重點為：

HSC對radiation之抵抗力很差，但PUMA之功能可增進DNA修復提供很強之radioprotection for PUMA(-/-) animals，且不會生成腫瘤。

N-acetyl-L-cysteine可增進造血幹細胞之植入(engraftment)率。

正常HSC與血癌幹細胞在骨髓微環境中是相互競爭其生存。

2. 軍事科學院裴雪濤教授主要講述其對肝臟組成三維構建之研究，其成果重點為：

ESC/iPSC比fetal liver cells更適合做人工三維構建之肝臟。

A. 成功地以 lineage reprogramming 之方式，以送入 *FOXA2*、*SOX17*、*GATA4* 做成人工內胚層始祖細胞，並具有多向之分化能力。

B. 以脫細胞生物支架建構之三維肝組織在移植上仍有困難。

3. 中國科學院研究員周琪；iPSC 之建立與應用，具有創新性：

- A. 成功做出 Haploid (孤雄) induced pluripotent stem cell，目的是不孕症之研究。
- B. 成功地將 Sertoli cells 以 lineage reprogramming 方式轉變成 neural stem cells。

2009《自然》雜誌 (Nature) 報導，中國科學院動物研究所周琪和北京生命科學研究所高紹榮領導的研究小組，日前分別利用 iPS 細胞 (誘導多功能幹細胞) 複製出活體實驗鼠，從而證實 iPS 細胞與胚胎幹細胞一樣具有全能性。其中，周琪的研究小組成功培育了 27 隻實驗鼠，並將首隻 iPS 細胞複製鼠命名為「小小」。該成果受到國際幹細胞研究界的高度重視，《自然》雜誌網站稱讚中國科學家「為複製成年哺乳動物開闢了一條全新道路」。

#### \*台灣學者重要議題摘錄:

##### 1. 謝清河醫師

(1) 透過自組裝胜肽奈米纖維水膠 (self-assembling peptide nanofibers NF) 結合血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor VEGF)，注射於心肌內，以達到內生性幹細胞修補心肌與血管再生的目的。透過動物實驗證實自組裝胜肽奈米纖維水膠結合血管內皮生長因子有下列幾項優點：①延長 VEGF 停留在欲治療部位的時間；②有效促進血管生成；③混合藥物能回復約 51% 的心臟收縮功能；此外，這個微環境還能誘導血管新生。透過大動物實驗亦得到上述的療效。研究結果揭示了斬新的臨床治療新頁，解決了血管內皮生長因子在治療運用上的困境。

(2) 心血管疾病致死率一直於先進國家居高不下。致力於結合生物、醫學、工程三個領域的轉譯研究。藉此改善幹細胞在受損心肌中的物理、化學、機械與生物的奈微環境。開發新型的奈米生醫材料進行基因轉殖與藥物釋放，以幫助幹細胞形成成熟而有功能的心臟組織。研究的最終目的在於達成真正的心肌再生造福人群。

##### 2. 黃祥博教授

龐貝氏症肇因於製造酸性麥芽糖酵素之基因(GAA)產生突變，屬常見的溶小體儲積症。已有為數不少之研究團體成功地製造出疾病特殊性之多功能幹細胞，並證實它們可作為優良之體外疾病模式。本團隊已找到8個在龐貝氏症之類心肌細胞的表現不是太低就是太高的基因。可利用此一體外疾病模型做疾病標誌之確認，針對其骨骼肌細胞病變測試可能之藥物。對這些標誌物與藥物作臨床前測試，其最終目的，在於找尋可應用之診斷或治療藥劑。

### 3. 沈家寧教授

胰臟病變損害而造成的疾病主要包括糖尿病和胰臟癌，這兩種疾病影響全球幾億人。其中胰腺癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一種最致命的胰臟癌，胰腺癌患者的五年存活率低於5%。根據目前世界衛生組織統計，全世界的糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)患者已達2億，預估在二十年後會增加到3.6億病率，雖然當前以胰島素及降血糖藥物可以控制糖尿病，但疾病卻不能完全治癒。已知在成人胰臟組織及病人的腫瘤組織的確存在具幹細胞特性的少量細胞。因此探討人類胚幹細胞(human embryonic stem cells, hESCs)特定表面蛋白或單株抗體的辨識，可否作為胰臟及胰臟腫瘤幹細胞之生物標誌。優先探討三個胚幹細胞的特異膜蛋白或抗原：podocalyxin-like protein 1 (PODXL-1)經由過度表達或是抑制PODXL-1，探討其在胰臟腫瘤幹細胞之角色。希望能夠找到胰臟幹細胞及胰臟腫瘤幹細胞之功能性標記，用以分離幹細胞或標定胰臟腫瘤幹細胞，進一步針對胰腺癌或糖尿病開發更有效的治療方法。

### 4. 吳耀銘教授

不管在動物實驗或臨床上肝細胞移植，已被證明可以用來治療多種不同的肝臟疾病，包括代謝性肝臟疾病，急性肝臟衰竭和慢性肝臟硬化。從過去的研究顯示通常每一次只能移植1~2%的肝細胞，且約只有20%的移植肝細胞能嵌入受贈者肝臟內。如此有限的嵌入移植肝細胞(佔整個肝臟體積的0.2~0.4%)並不能達到治療肝臟疾病代謝缺失的目的地。近年來使用第九凝血因子缺乏小鼠為研究模式(血友病B的動物模

式)，在發展出來的捐贈者前置治療下可以很有效的增加肝細胞移植對此類肝臟基因缺陷疾病的治療效果。治療肝臟疾病細胞移植的來源除了肝細胞外，幹細胞也是另一個選擇，並且可以解決細胞來源短缺及移植後排斥的問題。誘導性全能幹細胞（induced pluripotent stem cell, iPS cell）具有與胚胎幹細胞相同特質，可以在體外被誘導分化為各種體細胞，更是增加移植細胞來源的選擇性。

#### 5. 李光申教授

間葉幹細胞可在體外分化成為具正常肝臟細胞應有功能之類肝細胞，前臨床實驗的結果也證明，可用於實驗動物治療猛爆性肝衰竭。然而，自間葉幹細胞分化為具功能性肝臟細胞的分子機制，以及調控機轉尚有諸多未解之謎。微小核糖核酸在間葉幹細胞分化成肝臟細胞的過程中的角色，以及要進一步研究細胞骨架與外在環境物理因子的改變，其分化過程的影響與分子機轉。最後將更進一步利用三度空間的培養系統，了解空間因子對肝臟細胞的影響並建立肝臟再生工程的培養系統。幹細胞研究快速進展，以上研究為肝臟疾患之細胞治療帶來一線曙光。

#### 6. 顏伶汝教授

骨髓(BM)分離的間葉幹細胞(MSCs)是具有多分化能力的前驅細胞，近期發現具有免疫調節特性。研究成果進一步開啟細胞替代療法和免疫相關疾病及自體免疫疾病的治療可能性。骨髓間葉幹細胞稀少且易於在體外增殖過程中老化，而誘導式多功能幹細胞(iPS)為一種新的幹細胞來源，可經體細胞利用四個轉錄因子的表現回復成多功能分化幹細胞(PSCs)，此細胞與胚胎幹細胞(ESCs)有極高的相似性且無道德疑慮。若一幹細胞具有多功能分化幹細胞的增殖能力，而無腫瘤生成的疑慮，將會是理想的細胞來源。先前已成功將人類胚胎幹細胞生成間葉幹細胞(EMPs)，且其擁有強烈免疫調節特性，並發現此特性與成體骨髓間葉幹細胞稍有不同。近期更利用兩個非致癌性轉錄因子Sox2及Oct4的表現成功產生誘導式多功能幹細胞，並可再衍生出多功能分化間葉幹細胞(P-MSCs)。

## 肆、心得與建議

一、關於「2012海峽兩岸生物醫學研討會」，是兩岸學者過去研究計畫成果的展現，與會人員熱烈討論互動，專家學者學術交流，促使兩岸的研究團隊，可以直接面對面作學術討論，分享研究成果及心得，瞭解兩岸研究團隊的計畫執行成果，是很有價值的學術交流活動。本次會議確實可促進兩岸氣象研究人員的交流，並分享成果與心得，宜繼續支持及鼓勵。中國於生命科學領域之研究發展，於近年已有長足之進步。研究人員之素質及相關研究設備及平台亦相當先進，尤其幹細胞研究之領域已有飛躍式之進展，值得我國合作交流。跨領域與合作是當今研究的趨勢。本次會議除了跨領域整合，可拓展研究視野廣度；同時眾學者專家也針對幹細胞議題進行深度討論。如同作研究除了要立基於自身的專業領域，同時也須兼顧其他領域，才能有創新的突破。

二、心肌壞死是缺血性心臟病治療的最大瓶頸，傳統的手術及藥物等治療方式，成效往往不佳。幹細胞治療雖克服此一難題，但幹細胞治療本身仍有許多限制，如陳思鋒教授發表〈誘導性多能幹細胞治療血管性疾病的機制〉一文，其中提及透過調節iv-iPS劑量和活性狀態，以及孔德頌教授〈心肌梗死幹細胞治療〉一文表達了幹細胞傳輸的重要性。藉由多重角度研究，得以全盤了解幹細胞治療的優勢及困境。本次會議邀請各方學者與會，透過討論激盪研究視角；往後或許雙方可成立合作實驗室，或是藉由短期的實驗室交流。讓理論能落實臨床實驗，共同為疾病治療盡力。同時藉由兩岸頂尖研究人員相互切磋，希望能在幹細胞研究領域更上一層樓。

三、大陸方面自2000年起極力提升幹細胞研究，投入非常多經費。2000年至2005年間對幹細胞研究的投入約3800萬美元。之後中國國務院於2006年發佈的《國家中長期科學和技術發展規劃綱要(2006—2020年)》之中，幹細胞作為五項生物技術之一，也就是重點研究項目。中國科

學技術部計畫於2006-2011年在幹細胞研究領域上投入3300萬至1億3000萬美元之間的經費。中國的幹細胞研究經費的增長，促進了研究成果的發表，中國對再生醫學領域的科學期刊的貢獻從2000年的37篇文獻增長到了2008年的1116篇，僅次於美國、德國、日本和英國的貢獻。並於國際相關重要領導期刊如Nature, Cell, Cell Stem Cell 均有顯著及重要發表。目前幹細胞研究是中國科研重要資助項目。國家每年投入相當可觀之經費用於支持幹細胞研究，反觀國內雖對幹細胞研究之重要性已有相當多之討論，不過實值之資助卻與中國政策之情形有極大之差距，此情況令國內學者深感憂心。台灣在這方面資源投注相當不足，應提高在醫學上的研究補助，以提升台灣在此領域競爭力。臺灣的研究經費與人力在先天上均有其限制，規模亦無法與其對等。因此，我方在國際上欲與其他團隊競爭，勢必要加強國內臨床與基礎團隊之整合與合作關係，以團體作戰的方式從事研究與發表。

四、雖然幹細胞及轉譯醫學的相關研究在短時間內有突破性的發展，而在目前的世界趨勢下，很快地就被歐美取得主導權。因此台灣必須脫離傳統思維，特別在制度上，應在本國建構一流且具前瞻審查機構及符合區域特性的評鑑方法，深入尋找出具有創意之尖端研究或推動地域特性的前瞻性研究來給予有效的支持。在政策上，基於台灣在目前經濟成長停滯的情形下，政府應避免重覆或把資源放在歐美已主導之研究，並應充分支助具區域發展潛力及國際競爭力的課題，除進行深入研究並發展相關產業及配套，例如積極建構特殊人才的培育系統及智慧財產的保護措施，以增加國際競爭力及能見度。

五、大陸在幹細胞研究方面快速的進展，非常具體且有策略性發展幹細胞研究領域，其策略整理如下：

1. 挹注大量研究資金給重點實驗室，使其能充分衝刺，無後顧之憂。
2. 計畫性舉辦大規模國際研討會，邀請國際級幹細胞專家與會，建立良好國際研究人脈。

3. 積極前進成為頂尖雜誌之編輯委員，取得論文發表之主控權。
4. 積極鼓勵國內研究人員前往國外進行學術研究，累積基礎研究能量。
5. 給予具潛力之年輕研究學者強力支持，縮短摸索時程，協助研究獨立。

#### 六、未來兩岸可進行合作交流之科研領域

未來兩岸之交流可專注在胚胎幹細胞與誘導型幹細胞的發展上，針對幹細胞誘導分化之效率增進、臨床前試驗的規劃進行討論，並分享彼此研究之幹細胞株。醫學領域是相當值得兩岸合作，肝病是亞洲人常見的疾病，因此開發細胞治療對華人的肝臟疾病是相當值得重視的。兩岸共同的幹細胞研究領域及合作交流之議題建議如下：

1. iPS (China and Taiwan)
2. Disease-iPS cells (Taiwan)
3. Germ cell-derived pluripotency (China and Taiwan)
4. Liver disease and transplantation (Taiwan and China)
5. Cardiac regeneration (Taiwan and China)

#### 七、兩岸未來可能合作之方式

建議透過專責非政府組織推動兩岸合作研究，特別是兩岸可設立專款或基金會來贊助及促進科技學術合作來推動，落實並加強兩岸學者之交流機會。雙方學者找出彼此的強項來合作互補，並結合兩岸在海內外的人才，以推動地域性盛行的疾病研究及發展新興科技研究如再生醫學及老化醫學研究，並結合亞太及大陸高經濟成長的市場，發展適合的亞太區域特性的生技產業，以建立厚實的基礎與競爭力，再進一步超越歐美及日本，進軍全球的生技市場。

八、建議於會前簽屬雙方保密協議，禁止攝影、照相、複製檔案與非會議人員與會，以保護研究成果。