

出國報告(出國類別：開會)

參加  
2015 國際細胞治療醫學會年會  
心得報告

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：黃清峯 科主任

派赴國家：美國

出國時間：104 年 5 月 26 日至 6 月 2 日

報告日期：104 年 6 月 15 日

## 摘要

職此次赴美國拉斯維加斯參加 2015 國際細胞治療醫學會年會，於大會以壁報展示方式發表研究成果，探討過敏模式小鼠給予注射四基因誘發型多能幹細胞，對第二型輔助型 T 細胞過敏反應的影響，開會期間與會學者針對報告內容提出問題、討論與建議，受益良多，依其建議除可進一步擴大評估治療過敏成效，更可進一步確認幹細胞治療過敏之機轉。

於會議期間亦參加並聆聽多位世界級大師之講演，內容針對許多細胞治療各項疾病之基礎與臨床最新之研究與治療方式都有深入之研究與探討，對職等日後進行開展新研究工作有重大之幫助。了解細胞治療可運用於哪些疾病，如何誘發新型幹細胞，與幹細胞移植後相關追蹤事項，於參加本次會議後都獲得豐富的學習經驗與啟發研究靈感。

## 目次

封 面	.....	1
摘 要	.....	2
目 次	.....	3
本 文	.....	4
目 的	.....	4
過 程	.....	5
心 得	.....	8
建 議 事 項	.....	14

## 本文

### 目的

#### 一、啟發研究構想加強研究能力

國際細胞治療醫學會是由是臨床醫生，科技研究學者與生物技術業者共同組成的醫學會，其願景是在將細胞治療成為一個安全而有效的治療方式，以目的在改善患者的生活。國際細胞治療醫學會年會是一世界級的醫學會，自 1993 年於美國奧蘭多舉辦年會後，爾後每年於世界各地舉辦一次年會，今年於美國拉斯維加斯舉辦。近二十年來，共同參與此會議之醫學會，與會人士及發表之論文逐年增加，而世界各國學者也會積極參與此一醫學會，積極為各國醫學會爭光。職今年於大會期間亦以海報方式展示研究成果文。此外，世界各國專家學者發表的專題演講與學術討論會，已有數十場；發表的文章更達數百篇，職參與此會議最重要之目的便是吸取各大師對許多細胞治療最新之研究、包含治療方式、治療程效與副作用追蹤，以提升相關研究能力。透過聽取研究口頭報告與海報展示，啟發許多研究概念，有助於研究水準與能力之提升。

#### 二、海報展示發表研究論文

職今年有一篇相關幹細胞與過敏之研究投稿於大會，有幸為大會接受，並以海報方式發表論文。因此，參與此會議的第二項目的便是將研究成果於大會發表，並與相關領域之學者進行交流，聽取相關建議，除可改進相關不足處，更可啟發更多研究概念。

## 過程

大會於五月二十七日正式開始。大會議程分為數種型式包含全體參與之大會(Plenary Section)、專題演講討論會(Keynote lecture)與工作研習營。而最後一項原始科學主題報告包含口頭論文發表與學術論文壁報展示及說明。這些題目皆與細胞治療醫學有關，包括基礎研究，臨床研究與轉譯醫學。

### 1、 專家學者專題講演與各式討論會

此部份演講者或主持人皆為是世界各國從事細胞治療研究工作著名之臨床醫師或研究學者。有大型的大師報告；也有針對單一主題的小型討論會；共有約近百場此類討論會與專題演講，重點在於細胞治療機轉探討、疾病預防與治療，細胞調控與培養之新趨勢等。每場均吸引來自各國與會人員之熱烈參與和討論。每個人可以針對自身之需求，參與各式會議，可以去聆聽大師多年臨床與研究心得，也可以將心中疑問到會場向大師請益。職於此部分之演講獲益良多，直接獲取各研究領域大師，多年之研究成果與疾病治療與診斷心得。過程中加拿大學者 NADIM SROUR 對全體與會人員報告細胞治療氣喘相關的研究，印象最為深刻，該學者指出，哮喘控制經常達不到國際準則制定的目標。目前選擇常用的治療方案包含吸入皮質類固醇和長效  $\beta$  劑，但成果經常是有限的，亟需要新的治療選擇。幹細胞療法有效的運用於各種疾病的治療，但至今沒有人於臨床運用幹細胞治療哮喘。加拿大學者利用文獻分析，大規模的審查利用動物模型，研究幹細胞治療哮喘成效，用以確定人體試驗是否可行。在 19 篇研究成果顯示，各實驗的設計有相當的差異，間質幹細胞用於治敏前與過敏原同時使用、挑戰前與過敏原同時使用，或挑戰後治療用。最常用過敏原是雞蛋白蛋白，最常用的動物模式是 BALB / c 小鼠。結果顯示幹細胞治療，有效減少的支氣管肺泡灌洗液發炎與嗜酸性白血球，以及第二型輔助性 T 細胞免疫反應包含白細胞介素 4 和白細胞介素-5。改善組織病理學表現，如支氣管

周圍和血管周圍之發炎反應，上皮的厚度，杯狀細胞增生和平滑肌肉層增厚。部份研究顯示氣道過度反應也能有效的降低。結論顯示幹細胞療法能有效降低嗜酸性白血球和第二型輔助性 T 細胞免疫反應，並在不同階段都能有效降低動物哮喘，進一步的研究包含人體臨床試驗，顯然是必要的研究課題。

## 2、參與口頭學術論文討論

此類題目由世界各地學者提出相關研究成果口頭報告，共有約百篇之文章發表。依各領域分組報告。發表的文章，都是與會學者近期之研究，極具創新性，除了直接吸取研究成果外，甚至其研究方法與研究步驟皆能對日後的研究工作，有所幫助。每場與會人員約在數十人至數百人之間，參與人員相當踴躍，會場通常座無虛席。

## 3、進行海報論文展示

因口頭報告較花費時間，所能容納的研究篇數有限，因此絕大多數論文皆以壁報展示與說明呈現。現場展示約上百篇學術論文。每天上午開始便展示於海報展示廳，瀏覽論文海報之餘可與作者作面對面立即溝通。個人可挑選有興趣的論文深入討論。職此次亦是以此種方式，於本次學術會議發表論文題目為誘發多能幹細胞有效降低小鼠第二型T輔助型細胞過敏反應。首先將報告內容整理如下，本研究試圖檢視是移植四基因型誘發型多能幹細胞，可否降低過敏反應，並探討可能機轉。首先由B6 老鼠製造四基因型多能幹細胞，自體移植回已由腹腔注射雞蛋白蛋白與氫氧化鋁之過敏BALB/c老鼠。治療四週後，取其血液針對其過敏原專一性G1、G2 與E型免疫球蛋白加以分析，也取其脾臟細胞與過敏原共同培養，研究其分泌之細胞激素分布狀況，以了解過敏狀況是否因注射四基因型多能幹細胞，而有治

療效果。大會中我們呈現了注射四基因型多能幹細胞確實可降低過敏原專一性G1 與E型免疫球蛋白，也報告了注射三基因型多能幹細胞確實會降低其第二型輔助性T細胞免疫反應，增加第四型白介質分泌。由此確認降低第二型輔助性T細胞免疫反應，是來自增加調控性細胞激素。報告期間，與會學者對此研究有深刻之印象，並恭喜我們的研究成果。會場與會學者也建議我們可用在延長評估與治療期間，確認此治療效果是否得以延續，並確認經四基因型多能幹細胞治療的過敏小鼠，終身不會產生腫瘤。

## 心得

此會議為全球性會議，討論會有近百場，論文發表有上百篇。本人僅能就本身需求與興趣，參與其中一部份會議。以下就將參與各場報告之心心得整理如下：

大會期間，職也聆聽了許多研究報告與學者演講，對這些報告心得摘錄如下：

美國學者研究臍帶間質細胞治療急性肝衰竭的效果。急性肝衰竭是一種會危及生命的疾病，其特徵是突然喪失肝功能。意外或故意的吞食乙酰氨基酚過量後，便可能發生急性肝衰竭。利用急性肝衰竭小鼠模型中，本研究研究了由靜脈內給予人類臍帶間質基質幹細胞預防和治療急性肝衰竭的成效。人類臍帶間質基質幹細胞主要從新鮮收集足月產新生而臍帶血純化而來，並由靜脈注射到乙酰氨基酚誘發肝中毒前與誘發中毒後的 BALB / c 小鼠。結果發現人類臍帶間質基質幹細胞無論在誘發肝中毒前與誘發中毒後都能顯著提高小鼠存活率和小鼠肝臟重量。血清中肝功能指數如天門冬氨酸氨基轉移酶，丙氨酸轉氨酶和總膽紅素，在接受人類臍帶間質基質幹細胞治療組有顯著降低。結果也顯示。靜脈注射人類臍帶間質基質幹細胞能增加旁分泌途徑 (paracrine pathways)，主要與抗氧化劑濃度有相關 (穀胱甘肽，超氧化物歧化酶)，降低發炎反應 (腫瘤壞死因子- $\alpha$ ，白細胞介素-6) 和增加血清中肝細胞生長因子。結論顯示，透過這些旁分泌效果，靜脈注射人類臍帶間質基質幹細胞能降低肝壞死與凋亡，增強肝臟的再生。因此，研究數據顯示，靜脈注射人類臍帶間質基質幹細胞能有效預防或治療乙酰氨基酚導致的急性肝衰竭。

印度學者報告牙髓腔幹細胞治療糖尿病的成效。胰島移植治療糖尿病的成功與否主要取決於是否有足夠可用性的異體或自體胰島細胞數目。現在生產後取得之幹細胞被認為是生理上主要可以轉換為產生胰島素的細胞。



先前研究顯示，可以從人牙髓腔取得的幹細胞經過三步驟的刺激，並使用無血清雞尾酒培養液，製造出具有功能的胰島細胞。此研究比較從幹細胞從人類脫落乳牙和從恆牙牙髓幹細胞的產生群聚狀胰島樣細胞的生產率。從人類脫落乳牙衍生群聚狀胰島樣細胞被裝在生物相容性膠囊內移植到菌素(STZ)誘導的糖尿病小鼠。非糖尿病和糖尿病對照組也移植內含有或沒有小島細胞的膠囊。結果顯示，人類脫落乳牙衍生群聚狀胰島樣細胞優於牙髓幹細胞。糖尿病小鼠僅移植不含小島細胞的空膠囊，在整個實驗中持續表現出高血糖症。小鼠移植了內含小島細胞的膠囊，在 3-4 週恢復到正常血糖值，而且持續了至少 60 天的效果。結果顯示人類脫落乳牙衍生群聚狀胰島樣細胞可以改善 STZ 糖尿病小鼠，而且沒有免疫抑制副作用，此結果可以提供人體組織的自體幹細胞治療糖尿病的依據。

人類臍帶間質基質幹細胞是否對腦性麻痺具有治療成效，目前並無相關研究報導。學者試圖比較具有腦性麻痺的同卵雙胞胎接受人類臍帶間質基質幹細胞注射，是否可以改善其的運動功能，並分析相關療效和遺傳因素之間的關聯性。八對具有腦性麻痺的同卵雙胞（16 人）於蛛網膜下腔注射同種異體人類臍帶間質基質幹細胞。進行幹細胞移植後與移植前 1 和 6 個月，分別評估粗大運動功能和精細運動功能，並個別分析的治療前後效果，同卵雙生間比較與不同雙胞胎間的比較。重複測量數據的變異用來分析患者的治療前和治療後一與六個月粗大運動功能和精細運動功能。結果顯示。在與治療前相比，治療後的第 1 和第 6 個月的，八對腦性麻痺兒童都顯著改善了粗大運動功能，精細運動功能的改善並沒有統計學上的差異。同卵雙生的兩個人之間的運動功能的改進具有相關聯性，但不是雙胞胎之間的改善就不具有相關聯性。結果顯示，人類臍帶間質基質幹細胞移植顯著提高腦性麻痺兒童粗大運動功能，運動功能改善於同卵雙胞胎間有密切相關聯性，但非雙胞胎之間並沒有相關性。我們推測遺傳因素於人類臍帶

間質基質幹細胞移植在治療腦性麻痺兒童的運動功能改善，具有重要的地位。

另一位學者也報告了，週產期缺氧性永久性腦損傷倖存的早產兒近一半會產生腦性麻痺。細胞療法是一種潛在的腦性麻痺治療選擇。其透過幾種可能的機轉，包括免疫調節、細胞因子和生長因子的分泌。學者利用開放式的臨床試驗，18 位腦性麻痺兒童患者，接受將自體骨髓有核細胞經刺激因子刺激後，由鞘內注射與靜脈注射，研究其安全性和治療效果。在治療前，治療後一和六個月利用 Battelle Developmental Inventory 評估運動，認知，交流，個人社會化和適應性反應。結果顯示，治療前與治療後六個月接受腦部核磁共振檢查。結果有  $13.12 \times 10^8$  有核細胞其中包含  $10.02 \times 10^6$  CD34 陽性細胞溶解於七毫升經由鞘內輸注。其於從骨髓抽吸的剩餘的細胞靜脈內注射，包含  $6.01 \times 10^8$  有核細胞其中包含  $3.39 \times 10^6$  CD34 陽性細胞。三個病人具有早期的不良反應包括頭痛，嘔吐，發燒和頸部僵硬。並無嚴重併發症產生。整體增加發育年齡 4.7 個月，包括評估的各個領域。在 6 個月後 MRI 評估並無異常發現。結論。自體骨髓細胞轉換之有核細胞於蛛網膜下腔注射腦性麻痺兒童是一種安全的手術。結果證實，在神經功能方面可能會有所進步。

西班牙學者研究了間質基質幹細胞治療慢性腦部傷害的成效。創傷性腦損傷是全世界人類生病和死亡的重要原因之一。發展有效的使用間質基質幹細胞投與慢性腦傷患者的方式，是一種很有前途治療腦部傷害的方法。開發取代直接腦部傷害部位直接注射的方式是非常重要的，因為直接腦部注射是一種昂貴和侵入性的技術。蛛網膜下腔注射是一種微創和低風險的方法，可能是一個重要和臨床上可用的方略。該研究的目的是測試間質基質幹細胞於蛛網膜下腔給藥的治療腦傷的效果。在大鼠受到創傷性腦損

傷 2 個月後，於蛛網膜下腔給予間質基質幹細胞對功能恢復的評估。創傷性腦損傷兩個月後，30 隻雌性 Wistar 大鼠隨機分為 3 組：第一組為對照組，第二組為接受間質基質幹細胞注射，劑量為  $2 \times 10^6$  個細胞，第三組僅接受生理鹽水注射。之後針對神經功能，腦和脊髓組織取樣，腦脊髓液進行了研究分析。結果顯示在神經系統的評估和組織學分析之後，各組之間並沒有顯著差異。在神經營養因子(neurotrophin)的表現雖有所差異，但並無統計學上顯著意義。幹細胞注射後在宿主組織有效表達了神經標記，證實了其存活性。結果顯示，與直接注射腦部傷害實質部位相似，移植幹細胞會存活，並遷移到腦部損傷部位，並分化為成熟的神經細胞類型，至少需要 6 個月。這些結果顯示間質基質幹細胞透過蛛網膜下腔給予，可以用於創傷性腦損傷的後續治療。移植技術和細胞數應研究調整，期望可以達到神經功能和神經營養因子明顯的進步。

美國學者報告臍帶血移植後是否會產生新的過敏現象。臍帶血移植是一種有效治療良性和惡性疾病的方法。但臍帶血移植產生的長期反應，目前研究並不多。學者報告經臍帶血移植長期存活的患者，產生過敏的狀況。2006 年 3 月和 2011 年 6 月之間 50 例患者因各種疾病接受臍帶血移植，之後進行前瞻性的追蹤。平均追蹤 447 天(範圍 12-2022 天)。追蹤期間共有 30 例患者存活，3 年生存率為 55.5%，存活者平均追蹤天數為 910 天(範圍 68-2022 天)。其中 5 例產生新的過敏症狀，2 年新的過敏累積發生率為 18.4% (95%信賴區間為 10.8-26)。中位數時間發生新過敏症狀為移植後 298 天(範圍 250-809 天)。結論。臍帶血移植後免疫系統的延遲成熟，會導致新過敏症狀的產生。學者提出了第一個臍帶血移植後案例系列性追蹤，產生新的過敏症的報告患者。相關的追蹤與衛教在爾後臍帶血移植病人的衛教與輔導是相當重要的。

目前沒有有效的方式可以治療的肝硬化，唯一的方法就是肝臟移植。本研究的目的就是在研究使用經頸靜脈肝內門體分流術（TIPS），合併使用自體骨髓細胞與否，對代償性不佳的肝硬化患者治療的安全性和效果。10位從2011年9月至2012年7月被診斷為肝硬化代償性不佳的患者被納入在這項研究中。患者僅接受TIP治療或聯合TIPS和骨髓細胞輸液治療。所有患者都監測不良事件發生情況，肝功能和門靜脈高壓的併發症，追蹤週期為52週。結果顯示，肝硬化代償性不佳的患者接受TIPS和骨髓細胞治療，當注入的骨髓細胞的數量達 $2.65 \times 10^9$ 數量，能顯著改進血液白蛋白與總膽紅素濃度，並降低Child-Pugh分數。僅接受TIPS治療並沒有這樣的變化。由內視鏡檢查結果顯示，食道與胃底部靜脈曲張在兩組皆能有效加以緩解。所有10名患者也顯示能腹水能在4週內完整或部分的緩解，在研究過程中並無重大不當事件發生。結論顯示TIPS結合骨髓細胞輸液在臨床安全的，能有效改善肝功能，降低門脈高壓併發症，這種做法可以作為肝硬化代償性不佳的患者的選擇之一。

有許多方式能有效的將間質基質幹細胞分化為肝細胞樣細胞。以前研究顯示間質基質幹細胞與其分化的肝細胞樣細胞，能有效的移植於因四氯化碳誘發的受損肝臟中，並減輕損傷程度。目前研究的目的是要確定間質基質幹細胞與其分化的肝細胞樣細胞在治療肝臟疾病的差異。在經由流式細胞儀檢測發現，體外由臍帶間質基質幹細胞與分化的肝細胞樣細胞都發現有粘附分子(adhesion molecule)和趨化因子(chemokine)受體CXCR4的表現。免疫抑制潛力和肝細胞生長因子的表現利用ELISA方式加以檢測。利用猛爆性肝衰竭的小鼠模型，該研究比較間質基質幹細胞與其分化的肝細胞樣細胞兩者的治療效果。結果顯示。若與間質基質幹細胞比較，分化後的肝細胞樣細胞，其肝細胞生長因子濃度較低，免疫抑制也比較低。未分化的幹細胞在治療猛爆性肝衰竭的潛力也優於分化後的肝細胞樣細胞。結

果顯示。分化後的肝細胞樣細胞，失去了幹細胞的某些重大功能，而這些功能的喪失降低了他們在治療肝臟受損的能力，未分化間質基質幹細胞比分化後的細胞，可能更合適治療肝臟疾病。

## 建議事項

1. 針對細胞治療由於牽涉人體試驗繁雜程序與風險，短期較為可行的方式可以動物實驗進行。為確認四基因型誘發型多能幹細胞治療過敏之程效是否僅是短期效果，可延長觀察期程，甚至可於治療一年後，當小鼠邁入老年期時，再次檢測其抗體反應與脾臟細胞激素反應，確認是否有長期療效。此外、四基因型誘發型多能幹細胞因內含 c-myc oncogene，學理上會增加致癌風險，而癌症變化需長期觀察，這也是需延長觀察期程，方能獲得確認。最後，仍須研究四基因型誘發型多能幹細胞亦致過敏所利用之機轉與路徑，可進行調控性 T 細胞數量之評估，確認是否能有效誘發過敏原專一性免疫耐受性。
2. 第二項可行之實驗為理用 dextran sulfate sodium 藥物，誘發小鼠之大腸炎，此為發炎性大腸炎已經建立之動物實驗模式，再予以植入臍帶血間質基質幹細胞，或誘發型多能幹細胞研究是否會降低大腸發炎反應，包含降低腹瀉狀況，減少體重喪失，增加活力等。其次可由血液中檢測抗體反應，由脾臟細胞激素反應確認 proinflammatory cytokines 例如 interferon- $\gamma$ 與 tumor necrosis factor- $\alpha$  是否也會因此降低。最後可觀察小鼠死亡率是否會下降。
3. 由於學者報告臍帶血移植後會產生新型過敏，可蒐集預計接受骨髓移植患者，先行檢測血液中過敏原與過敏反應。移植後三年，針對存活者再次檢測血液中過敏原與過敏反應，確認國人是否也有此現象，更可進一步的了解為何種過敏會好發於骨髓移植。日後可針對移植前患者衛教，盡量少接觸此項過敏原
4. 因相關機票費用多年來已有大幅調升，依據補助標準補助之機票金額，早已無法採購所需來回機票，且差額日益擴大建議依實際狀況，適當提高機票補助金額。
5. 由於華航、長榮利年盈餘甚豐，機票較貴，不能降價，但機票補助日趨

不足，若無法提高補助，開放搭乘外籍航空，也是可以有效節省經費方式之一。