

出國報告（出國類別：參訪 考察）

主題：先進視網膜幹細胞與基因治療之臨床應用性

服務機關：臺北榮民總醫院醫學研究部基礎研究科

姓名職稱：邱士華醫師

派赴國家：美國波士頓

出國期間：2018/02/08 -2018/02/25

報告日期：2018/03/08

摘要（含關鍵字）

Abstract

本次出國參訪主要之參訪行程包括：美國哈佛醫學院與波士頓兒童醫院幹細胞中心、美國加州大學洛杉磯分校幹細胞中心與加州奈米國家研究中心，以及美國加州大學聖地牙哥分校等。並在參訪波士頓期間拜會現任哈佛醫學院 George Q. Daley 院長，以及討論未來本院與哈佛醫學院合作進行高階醫療人才培訓以及醫師科學家之轉譯醫學研究平台，並受到新英格蘭玉山科技基金會與外交部波士頓辦事處邀請，代表本院至波士頓 Monte Jade 新英格蘭玉山科技總會演講，並報告本院在視網膜臨床最新治療與基礎研究之最新近況。

美國最近於基因治療方面有重大突破，去年 8 月份諾華與賓州大學聯合開發的嵌合抗原受體 T 細胞(CAR-T)獲得美國政府批准，並於去年年底商品化，為美國基因治療研究領域刮起革命性的旋風，為此尋求本院未來最佳基因治療合作醫院，同時參訪國際知名麻州州立大學 UMass 基因治療中心，該中心同時也是 GLP 的生產基地，美國目前對於基因治療亦有相當高度的重視，未來值得本院尋求合作並學習借鏡。此次出國參訪以包括至：加州大學洛杉磯分校 UCLA 劉文泰教授(電子眼發明人)討論合作建構本院新一代電子眼臨床新式治療的開發與拓展；同時也參訪奈米中心學習新一代基因治療的技術與洽談未來合作；此行最後拜訪 UCSD 聖地牙哥拜見錢煦院士與 Karl 教授討論未來進一步與本院臨床和基礎研究合作之平台建立。

關鍵字：哈佛醫學院、加州大學、新英格蘭玉山科技基金會、麻州州立大學 UMass 基因治療中心

目次

摘要.....	2
過程.....	4
心得.....	4
建議事項.....	14

一、 過程

本次出國參訪哈佛醫學院拜會 George Q. Daley 院長，主要目的為：(1) 人才培養訓練，(2) 建立哈佛醫學院與本院的技術交流，(3) 提升本院國際合作與國際舞台的能見度。此外更參訪全世界最頂尖知名位於 Worcester 的 UMass 基因治療中心，該中心同時也是 GLP 的生產基地，了解美國除了以 iPSC 為研究重點以外，對於基因治療亦有相當高度的重視，未來值得本院尋求合作並學習借鏡。也受邀代表本院參加 Monte Jade 新英格蘭玉山科技基金會所舉辦的研討會進行演講，並促成北榮與哈佛醫學院以及波士頓 Massachusetts General Hospital (MGH) 進行國際合作。此行最後拜訪 UCLA 與劉文泰教授深談及討論未來電子眼的開發與運用；拜會奈米中心副主持人 Zink 教授以及 UCLA 化學系系主任 Paul Weiss 教授洽談合作進行了解學習；並到 UCSD 聖地牙哥拜見錢煦院士與 Karl 教授討論未來進一步合作細節。

二、 心得

士華本次出訪主要行程如下：

1. 哈佛大學醫學院

士華本次出國參訪主要拜會哈佛醫學院 George Q. Daley 院長，最主要目的除討論幹細胞研究與視網幹細胞治療之臨床合作等事宜外，並進一步為臺北榮總與哈佛大學醫學院未來雙邊國際合作之架構進行會商：**(1) 建立本院未來醫療人才訓練制度，(2) 培養本院及台灣頂尖醫療人才，(3) 大幅提升本院國際合作與國際舞台上之能見度**，Daley 院長欣然同意士華所提出之合作方案，並期盼於將來進一步針對合作細節與落實的方式進行討論。

Dr. George Q. Daley 教授醫師是國際公認的幹細胞與慢性粒細胞白血病 (CML) 研究專家。他目前的研究主要將幹細胞生物學用於對退化性，惡性和遺傳性疾病的細胞療法。Daley 醫師的實驗室第一個成功利用小鼠模型體細胞核的胚胎幹細胞的轉移應

用來治療遺傳性免疫缺陷疾病，並從胚胎幹細胞第一個創造功能性的精子細胞。目前的研究著重於幹細胞生物學於治療退化性病與遺傳性疾病之應用潛力，闡明 iPSCs 與 ESCs 之間相同點與相異點，並以探討「從成體細胞進行重新編程所得到的幹細胞（iPS 細胞）是否等同於從人類胚胎」而獲得美國國立衛生研究院獎。

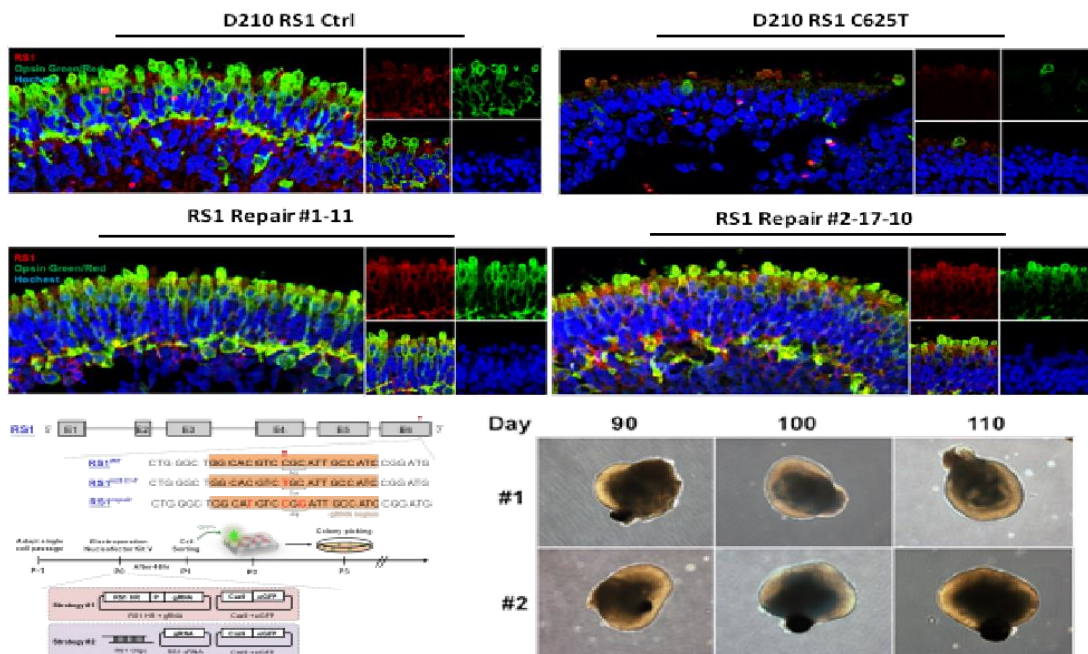


士華與哈佛醫學院 George Q. Daley 院長合影

2. 新英格蘭玉山科技協會(波士頓 TECO)

本次參訪並受邀到新英格蘭玉山科技協會(Monte Jade New England)波士頓總會，進行眼科最新研究與醫療創新治療相關演講，演講題目為「CRISPR in stem cells restores vision」。本次演說為駐波士頓台北經濟文化辦事處賴銘琪處長與新英格蘭玉山科技協會波士頓總會主辦，與會學者討論熱烈，在這次的演講中，士華透過與留學生、當地僑胞及學者進行學術交流，獲得很大的啟發。

X 染色體串聯視網膜裂損症(X-linked juvenile retinoschisis, XLRS)是一種多發於男性的早發性視網膜遺傳退化疾病，此疾病會造成病患的視力受損，甚至視網膜剝離而導致視力喪失。先前的研究指出 RS1 基因的突變是造成此疾病發生的唯一原因。為了要探討 retinoschisin 蛋白在人類視網膜中的作用，士華的研究團隊從臨床中鑑定了 XLRS 病患 RS1 基因的序列，並將病患血液，利用非病毒的方法建立基因非嵌入型疾病個人化誘導多功能幹細胞(RS1-iPSC)，藉由疾病個人化誘導多功能幹細胞用於研究 XLRS 疾病的分子機制，這種基因非嵌入形的 iPSC 在未來可作為藥物篩選平台以尋找 XLRS 疾病最佳的治療方法，亦可



運用於臨床上進行視網膜的移植。之後，將 iPSC 進行視網膜立體 3D 器官再造，並利用免疫螢光染色與反轉錄聚合酶鏈式反應可以證明細胞有表現特定基因。士華三年前曾赴美至 Daley 院長實驗室進行兩個半月的短期研修，與 Daley 院長共同開發基因校正的技術，以期未來應用於先天性視網膜遺傳性病變治療，並運用最新的 CRISPR/Cas9 基因修復模式，修復來自 RS-1 病人的 iPSCs 上突變的 RS-1 基因，作為 RS-1 疾病的治療先導研究。

士華的研究團隊在短時間內成功建立 RS-1 突變修復的細胞株，同時也確認此基因治療能專一修復 RS-1 基因，並不會影響其

他基因的表現，黃同學於回國之後仍持續進行其研究主題，對於修復細胞株的功能與分子形態研究可證明 RS-1 的修復的確可恢復大部分視網膜細胞功能，且有相當成果，目前正準備投稿知名國際期刊，希望能夠發展下一代全視網膜移植之新式治療，特別是建構類視網膜立體 3D 器官再造。



為求推動個人量身訂製的新治療方法與策略，積極籌劃精準醫學與發展基因遺傳醫學之研發，結合病患疾病幹細胞並進一步發展基因修正療法之技術平台，加強新穎致病基因的鑑定及機轉研究，發展以 CRISPR/Cas9 基因編輯技術為基礎、針對單基因遺傳疾病的新穎基因治療策略，以作為本院個人化醫療研究發展之技術平台。利用次世代定序技術平台協助各科部建立基因篩檢套組及幹細胞定序技術研究；對於臨床特殊的遺傳案例協助搜尋新穎基因變異，增進本院基因醫學的研究。建立個人化疾病細胞模式，協助本院醫師進行藥物開發及藥物篩選研究，以及基因修正療法之發展。將以先天性罕見疾病及其他基因變異等相關疾病，建置基因變異所引發臨

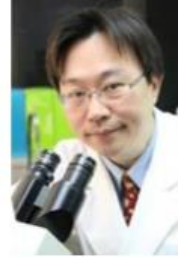
床疾病之變異圖譜基因資料庫，作為本院學術研究的重要資產，並提供全院同仁進行相關研究使用。同時更進一步以發展 CRISPR/Cas9 基因修正平台，以作為尖端臨床醫療研究與治療之應用與發展。

CRISPR in Stem Cells Restores Vision

Development of the Next Generation Therapeutics for Clinical Untreatable Retinal Diseases

Shih-Hwa Chiou, M.D., Ph.D.

Section Chair, Section Chair, Basic Research
Department of Medical Research, Taipei Veterans General Hospital
Distinguished Professor, The Institute of Pharmacology, The Institute of Clinical Medicine & Genomic Center, National Yang-Ming University, Taiwan
Appointment Researcher, Genomics Research Center, Academia Sinica, Taiwan



Moderator: Wen-Chi Chou, Ph.D.
Wen-Chi works as a postdoctoral Computational Biologist at the Broad Institute of MIT and Harvard. He is interested in human gut microbiome and studies the effects of cranberry juice on the gut microbiome of patients with a history of recurrent urinary tract infections. Before joining the Broad Institute, he was a postdoctoral research fellow in genetic epidemiology at Harvard Medical School. Wen-Chi loves cycling and playing tennis.

 **Cambridge Innovation Center**
1 Broadway
14th Floor, Charles
Cambridge, MA 02142

Thu, February 15, 2018
5:00 PM – 7:00 PM EST

士華在 UCLA 與波士頓 Monte Jade 新英格蘭玉山科技基金會演講

此外，士華目前正與全球頂尖傑出的研究機構建構國際合作平台，主要合作重點為眼組織再生、眼科視網膜疾病、與多功能幹細胞研究應用等領域，與全世界著名的醫學研究中心積極進行合作。

3. 會晤陳良博院士

陳良博院士為中央研究院第 21 屆生命科學組院士，專長為細胞生物學，是第一位獲得哈佛大學退休榮譽教授（Emeritus）頭銜的華人。士華此次出訪美，有幸在波士頓見到陳良博院士與夫人，！

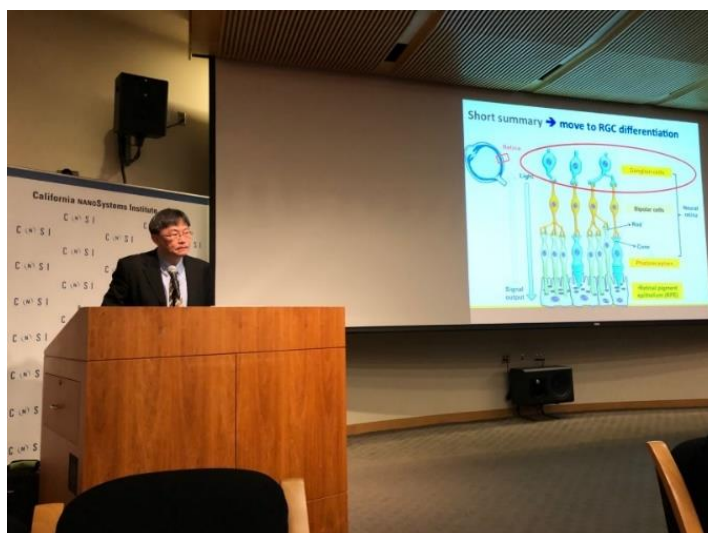
士華與陳良博院士賢伉儷合影



4. 參觀 UNIVERISTY OF Mass 麻州州立大學基因治療中心



目前基因治療為美國醫學發展之主要方向，特別於眼部疾患之治療，哈佛醫學院 Daley 院長對此亦極為重視，認為基因治療與幹細胞技術同等重要，Daley 院長特別強調目前這兩大技術最好、效果最明顯都是在視網膜治療，目前美國已通過……(藥物)於基因治療之應用。士華參訪位於 Worcester 的 UMass 基因治療中心，受到高光坪教授/主任(Guangping Gao PhD)親自接待，並與 Spark Therapeutic 公司人員見面討論，深入了解基因治療之產品，期許未來臺北榮總能夠與 University of Massachusetts



Medical School 有進一步的合作，以發展基因治療技術。

5. 受邀至美國知名大學美國加州大學洛杉磯分校 UCLA 公開演講

視網膜神經細胞壞損或死亡，常造成老年性黃斑部病變、夜盲症、糖尿病視網膜病變、視網膜剝離、青光眼等嚴重的眼科臨床疾病，這些疾病臨床病程常為不可逆作用，一旦惡化，其結果導致患者失明。士華之研究重心主要是藉由誘導性多能幹細胞之平台，建立視網膜多層分化系統。除視網膜色素上皮細胞外，更希望能專一化為特定之視網膜色素上皮細胞、雙極性視網膜神經細胞、水平式視網膜細胞、視網膜節狀神經細胞等視網膜全層重要神經元細胞。為進一步利用本院幹細胞再生醫學與視網膜幹細胞研究團隊之優勢，士華研究團隊將以上述誘導性幹細胞所分化之立體 3D 全層視網膜

功能性神經元與組織，

在參訪加州大學洛杉磯分校期間，亦拜會 UCLA 化學系主任 Paul Weiss 博士，他不僅負責美國西岸與 UC 系統之奈米化學計畫之負責人，更是美國國會尖端科技顧問之一。

士華與 UCLA 奈米中心副主持人 Zink 合影



同時也拜會電子眼發明人 UCLA 劉文泰教授，以及 DOUBLE EE 國際知名學者王康隆院士。同時也會務科技部國際合作司駐洛杉磯科技組組長張揚展。並且也參訪 Roski Eye Institute 視網膜中心有關執行電子眼與胚胎幹細胞移植等執世界牛耳之最創新臨床人體試驗，最後行程是拜訪加州大學聖地牙哥 UCSD 大學，期間拜會美國國家科學總統獎得主錢煦院士以及國際知名視網膜幹細胞專家 Professor Karl Wahlin 以及神經分子生物專家 Professor Tannistha Reya 等國際頂尖學者。此次參訪成果豐碩，除學習全世界最頂尖電子眼與視網膜幹細胞治療之臨床應用性，並與數個國際尖端醫學研究中心洽談未來合作事宜，以及商討進一步簽屬合作備

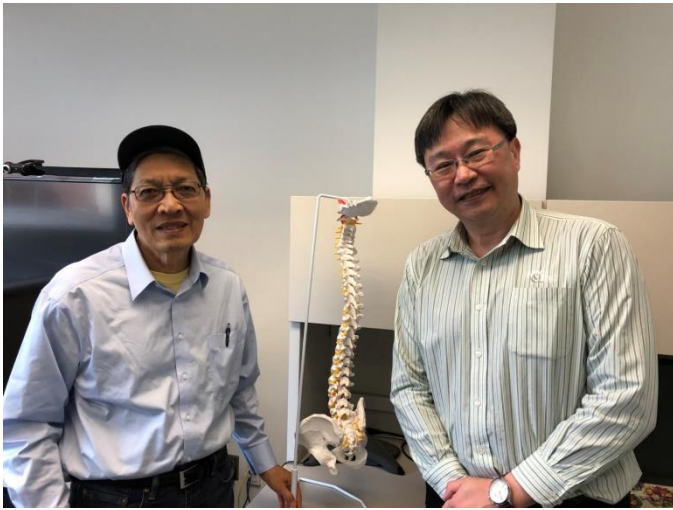
忘錄(MOU)之可行性，為求增進本院與國際頂尖合作接軌與國際成功經驗之交流，達成本院成功進行視網膜幹細胞治療之突破與臨床試驗成功。深信以本院之多項醫學優勢互補，再結合上述美國頂尖研究單位之卓越團隊組合，定能發展出視網膜電子晶片與立體 3D 類視網膜之全方位視網膜功能恢復與視覺障礙之功能性重建。

為進一步推動電子眼與幹細胞結合之臨床應用性，士華利用本院所建立之幹細胞與再生醫學團隊研究團隊之優勢結合，並計畫未來將上述誘導性幹細胞所分化之立體 3D 全層視網膜功能性神經元組織與電子眼介面結合為一。特有的生物神經視網膜組織晶片將成為智慧型人類視網膜神經網絡之人工智慧介面。

此次參訪包括美國加州大學洛杉磯分校與加州大學聖地牙哥眼中心-美國南加大大學 Roski Eye Institute 等國際知名醫學中心。



士華在美國 UCLA 參訪並給與專題演講、並與化學系系主任 Paul Weiss 洽談合作。同時在 UCSD 聖地牙哥拜見錢煦院士和 Karl 討論合作細節！



士華於 UCLA 拜會電子眼之父劉文泰教授

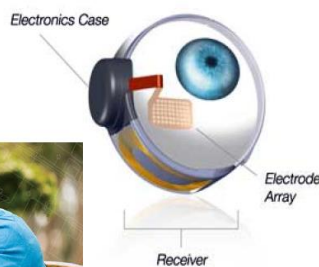


USC Roski Eye Institute

Keck Medicine of USC



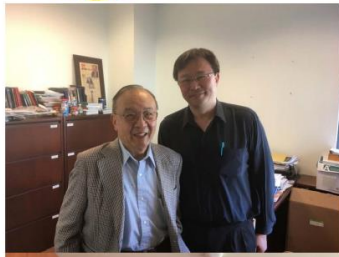
Mark S. Humayun, M.D., Ph.D.
Associate Director of Research at the USC Eye Institute
at the Keck School of Medicine
Professor of Cell and Neurobiology
Dr. Humayun was named a recipient of the National Medal of
Technology and Innovation in 2015 and received the award
from U.S. President Barack Obama in 2016



**FDA Approves First
Retinal Implant**



(上圖) Roski Eye Institute & DIRECTOR MARK HUMAYUM 是全美、全世界排名第一有關執行電子眼與胚胎幹細胞移植等執世界牛耳之最創新臨床人體試驗的眼科中心。

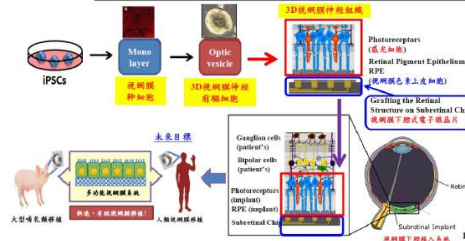


參訪 John & Irwin Jacobs Retina Center 並與該中心副主任 Dr. Bartsch 共同討論合作相關事宜。



Gert Cauwenberghs
Professor, Bioengineering
Co-Director, Institute for Neural Computation

同時也參訪UCSD大學 Shiley Eye Institute以及 Retina center。並與該中心醫師與研究人員交換研究心得以及未來合作之相關事宜



Karl Wahlin, Ph.D.
Assistant Professor of Ophthalmology
Director, Richard C. Atkinson Laboratory for Regenerative Ophthalmology
Directed differentiation of pluripotent stem cells and their application towards the study of retinal development and eye disease: Photoreceptor cell development and retinal connectivity; Retinal and optic nerve regeneration.

(上圖)參訪UCSD Shiley Eye Institute之Retina Center以及與“錢煦院士”實驗室研究中心同仁留影

三、建議事項（包括改進作法）

依 MarketsAndMarkets 的研究報告，2016 年全球再生醫療市場值為 134.1 億美元，預估後續將以複合年成長率 23.6%成長，至 2021 年將會達到 387 億美元市值。以市場規模及成長性來看，北美是最大的市場區域，亞太地區市場成長幅度最大，其中日本再生醫療產業蓬勃發展，是最具成長潛力的國家。所謂的「再生醫學」(Regenerative medicine)，是指利用細胞或組織製品，以及具生物可相容性提供細胞生長的生醫材料，替換或修復人體組織或器官的功能；近年來以幹細胞培養與移植的細胞治療技術領域 (Cell Therapy) 乃成為再生醫學的發展主流。再生醫學自 2006 年京都大學山中伸彌教授正式發表 iPS 細胞 (Induced pluripotent stem cell、誘導性多功能幹細胞) 的製作方法，以及理化研究所的高橋政代教授於 2014 年完成月全球首例自體 iPS 視網膜幹細胞移植成功之後，向前邁進一大步，也使得再生醫學成為因應因全球人口老化以及器官捐贈者不足問題的重要顯學。iPS 細胞不同於 ES 細胞，

ES 細胞是由胚胎所取得，它在倫理與道德上有較大的爭議。因為在取得胚胎幹細胞時必需破壞人類胚胎，在部分宗教觀點上，認為生命是起源於卵細胞受精，因此取得胚胎細胞就是剝奪生命的行為，但是 iPS 細胞可由人體血液或是皮膚中等取得。山中伸彌教授就是在 2006 年成功從老鼠身上研發人工多性能幹細胞，此類似 ES 細胞能夠分化成多功能性細胞的發現，使得榮獲 2012 年諾貝爾醫學獎。在此次參訪美國的過程中，士華發現美國在 iPS 細胞、MCS 細胞等幹細胞的培養分化加工流程上，學研單位與產業互動很密切，值得台灣參考和學習。台灣幹細胞產業以中小企業為主，無法負擔從臨床研究到產品上市之期間所需投入的龐大經費與時間，因此，需要政府提升國內公私立醫學院建立與產業界共同研究的生技研發誘因機制（如補助與租稅優惠措施等），讓有 GMP 生產及行銷能力的藥廠與學研界所擁有的臨床研究成果進行結合，進而提升台灣再生醫學相關產業的國際競爭力。

UCLA 劉文泰教授組成開發團隊，以及臺北榮總共同組成醫療電子眼移植智慧開發小組，目前已成功完成台灣第一例電子眼移植手術，病患術後視覺功能恢復良好，未來研究成果勢必於台灣國際醫療與科技轉型與創新上具有舉足輕重的角色。邱醫師目前除了積極建構電子眼結合幹細胞技術，更進一步與美國加州大學洛杉磯分校、美國南加州大學(USC)眼科視網膜中心，以及加州大學聖地牙哥分校生醫工程中心等單位進行技術交流，共組跨國合作平臺，此平臺之建立將大幅推進台灣視網膜醫療技術發展，擴大結合世界華人之電子生醫產業鏈之能量，並帶動國內電子 IT 產業升級，創造世界頂尖之人工智慧視力重建王國。醫學研究部為臺北榮總之主要研究教學重鎮，並肩負退輔會與榮總體系醫學研究之技術突破，居醫療創新發明之龍頭地位，除了帶動北榮系統內部研究開發；同時本部亦廣設國際合作平臺，提升本院競爭力以躋身國際頂尖醫學中心，並培育優秀醫學人才！

本次出國參訪哈佛醫學院拜會 George Q. Daley 院長，主要目的為：(1) 人才培養訓練，(2) 建立哈佛醫學院與本院的技術交

流，(3) 提升本院國際合作與國際舞台的能見度。此外更參訪全世界最頂尖知名位於 Worcester 的 UMass 基因治療中心，該中心同時也是 GLP 的生產基地，了解美國除了以 iPSC 為研究重點以外，對於基因治療亦有相當高度的重視，未來值得本院尋求合作並學習借鏡。也受邀代表本院參加 Monte Jade 新英格蘭玉山科技基金會所舉辦的研討會進行演講，並促成北榮與哈佛醫學院以及波士頓 Massachusetts General Hospital (MGH) 進行國際合作。此行最後拜訪 UCLA 與劉文泰教授深談及討論未來電子眼的開發與運用；拜會奈米中心副主持人 Zink 教授以及 UCLA 化學系系主任 Paul Weiss 教授洽談合作進行了解學習；並到 UCSD 聖地牙哥拜見錢煦院士與 Karl 教授討論未來進一步合作細節。