



港學者首創化學分子「逆轉」細胞 基因病變風險大減



剖析 幹細胞

幹細胞(Stem Cells)是全球生物科學界及醫學界最熱門的研究項目之一，有關技術有機會令損壞的人體組織重生，更可能治癒不同種類的絕症，應用潛力無限！而如何能獲取有效的幹細胞便是研究發展的先決條件。旅美30多年的香港學者、前理工大學藥理學講座教授趙德秋及其研究團隊經過兩年的反覆試驗，成功研製出專有的小型化學分子，將細胞成長的時空「逆轉」，將已成熟的皮膚細胞，回溯成原始階段的「人造多功能幹細胞」(iPS Cells)，而有關化學分子的組成、份量均可按情況作微調，可望大幅減低基因突變及致癌風險，為提升幹細胞技術醫療功效帶來新突破。 ■香港文匯報記者 周婷、任智鵬

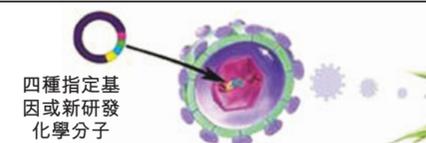
■趙德秋經過兩年試驗，成功將已成熟的皮膚細胞，回溯成原始階段的人造多功能幹細胞。香港文匯報記者梁祖堯攝



圖片來源：Battey et al. Regenerative Medicine 2009

藥理助皮膚「返祖」 變回幹細胞醫絕症

人造多功能幹細胞獲取過程



幹細胞在生命的開端，即受精卵階段已存在，稱為「胚胎幹細胞」(ES Cells)，可說是發育成長的「祖宗」。在分裂過程中，胚胎幹細胞開始向特定的方向分化(Differentiation)，變作不同類型的細胞，並組成胎兒的肌肉、骨骼、毛髮等器官，分化後的細胞擁有不同結構和功能，並變得「單能性」(Unipotent)，即只能分裂成同類型的子細胞。

趙德秋介紹說，07年科學家首次成功透過引入4種基因，將人類皮膚纖維細胞誘導成具有與「胚胎幹細胞」相似特性的「人造多功能幹細胞」，成果震驚科學界。從細胞演化歷程的角度，皮膚細胞屬於已分化成熟的「年長」階段，而幹細胞則為原始的「嬰兒」，絕對可以稱為「逆向發展」(Reverse Development)。

化學誘導找主基因 全球首創

但他表示，經基因誘導所得的幹細胞，已被發現可能引起基因病變，亦有機會演化成癌症，技術遇到不少限制。但循有關研究方向，他及其團隊由此想到透過藥理學原理，全球首創以統稱為「Polymnics」(創新性多合體)的小型化學分子作出誘導，代替原有「基因誘導」，經過兩年試驗，終於成功找出可以啟動、關閉主導細胞分化的「主基因」(Master Gene)功能的化學物質，將技術進一步推展。

靈活微調分量 盼減致癌危機

趙德秋解釋指，「化學誘導」的最大好處是避免對生物基因造成干擾，避免一些未知的基因突變風險。而他的實驗涉及30多種經篩選的化學分子，並以不同的份量及混合比重，檢視其對細胞誘導回溯的功效，相比起加入一整系列的基因，可更靈活地進行重新排序或微調分量，只需獲取更多實驗數據，便可望將基因突變腫瘤或癌症的風險減到最低。

未來或可修復器官 治遺傳病

由於人造多功能幹細胞可來自病者本身的皮膚細胞，用於醫療上可避免出現排斥，「供應量」也非常充足。趙德秋表示，隨著細胞工程發展，未來可望利用人造多功能幹細胞，修復或重生一些已損壞的人體組織，包括脊椎甚至整個器官如心臟等，如能配合新一代的基因修補技術，一直令醫學界束手無策的基因遺傳病，也有機會得到根治。他舉例說，以地中海貧血症為例，科學家已證實那是患者的單一基因出現問題，如能將其皮膚細胞「逆轉」成人造多功能幹細胞，再修正該基因，「該「修正版」幹細胞可分裂並分化成不同的身體組織，代替原有帶問題基因的細胞，理論上便可以痊癒！」。

「君臣佐使」論助成大業

中西合璧

趙德秋在香港土生土長，中學就讀拔萃男書院，上世紀60年代畢業後赴美攻讀藥劑學，博士畢業後在當地大學及藥物業界發展30多年，至6年前始回流返港。他表示，期望朝着「中西融合」方向，致力將中醫講求陰陽調和、自然平衡的原則，糅合西方醫學。在是次人造多功能幹細胞研究中，他在研發有關化學分子時更活用中醫的「君臣佐使」理論，混合多種帶有不同性能的化學物質成為「複方」，成功在不傷害細胞基因下發揮誘導功效。

對中藥興趣濃厚 回流作貢獻

居美39年的趙德秋因自小對中醫藥有濃厚興趣，在美國一直有參與中藥相關營養品研發工作，他表示，眼見近10年間香港中醫藥研究急速發展，所以05年他在當地藥廠退休，即回流加入香港賽馬會中醫藥研究所，至08年理工大學向其招手，成為該校藥理學系講座教授，並開展有關幹細胞研究，希望為香港貢獻自己的經驗。

試驗過程如玩遊戲

根據中藥「君臣佐使」理論，用藥處方時應兼顧主治(君)、輔助治療(臣)、中和或減緩副作用(佐)及引導調和(使)的規律原則。趙德秋指出，在尋找能將皮膚細胞「逆轉」成人造多功能幹細胞的化學物質時，他正循這4個方向作平衡考量，混合多種有不同效能的化學分子，並於兩年間得出成果，他笑稱：「化學物質有成千上百種，我們試了很多種，試驗過程可算是一個「Guessing Game!」」

獲頒金獎 國際肯定成果

憑是次發明，趙德秋及其團隊獲得去年「第38屆日內瓦國際發明展」的金獎殊榮，成就備受肯定。不過他亦表示，有關研究結果只是「in a quick and dirty way」，仍屬初步階段，尚需大量跟進工夫，希望未來5至10年能有進一步發展，真正造福社會。 ■香港文匯報記者 周婷

人造多功能幹細胞打破定律

反轉傳統

由於幹細胞能大量分裂，亦有潛質分化成其他不同類型的細胞，其修復、再生功能為科學界所覬覦。其實最早的幹細胞研究早於1960年代開始，主要透過胚胎培育提取，後來更發展出體幹細胞，及可用作克隆/生物複製的細胞核轉移幹細胞技術，但要廣泛用於醫療仍有相當大的限制(見表「4種幹細胞類別」)。而「人造多功能幹細胞」的出現，為幹細胞研究帶來革命性的新視點，大幅擴闊應用的可能性，因而受到廣泛重視。

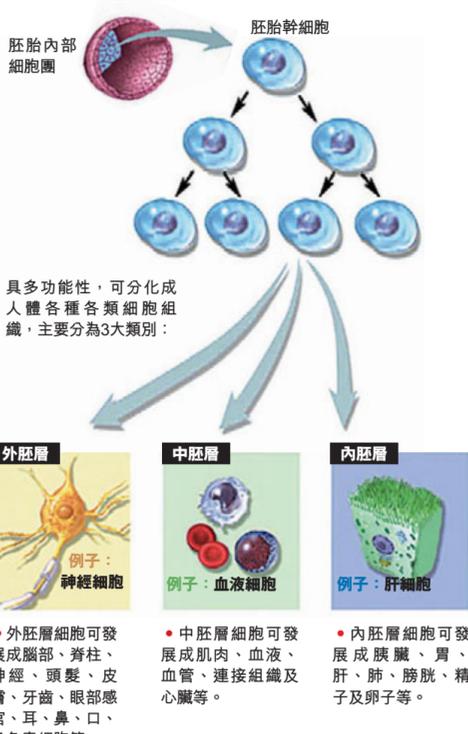


相提並論。

日科學家06年創先河

人造多功能幹細胞源於2006年，日本科學家山中伸彌(Shinya Yamanaka)(上圖)首次透過引入4種基因，將成年小鼠的皮膚細胞誘導成具分化潛能的幹細胞，翌年其團體及另一美國科研隊伍更成功在人類皮膚細胞上做到近似工作，開創研究人造多功能幹細胞的新方向。而相對於以基因誘導，趙德秋採用的「化學改造」方法，更可減少基因病變的危機，為更安全的「逆轉」誘導幹細胞，及隨之而來的醫療科技應用帶來啟示。 ■香港文匯報記者 周婷、任智鵬

幹細胞發展 / 分化流程



圖片來源：Battey et al. Regenerative Medicine 2009

長期研究項目 難獲持續經費

學者論港

與大多數香港高等院校的學者不同，趙德秋曾長期在生物醫學與化學業界工作，對科研發展另有一番體會。他表示，香港整體研究氣氛並不算濃厚，而不少大學導師都偏重於教學，忽略發展研究的可能性。他又稱，其實現有集中於大學作研究發展的模式，始終面對資源限制，所以工商業界的參與是長遠振興本港科研事業的不二之法。

鼓勵工商參與 提供資金發展

趙德秋表示，是次化學分子誘導幹細胞研究項目，一開始只獲批出兩年的經費，大學研究團隊的成員都擔心，如兩年完結後無法交出「有板有眼」成績，再申請撥款就「凍過水」，「學界始終不可能無限期、無條件付錢讓你做研究」，所以他們一早定下兩年得出成果的「死線」，但研究項目的細節或難免粗疏。他又指，以美國科研界為例，如研究計劃書獲肯定，成功確立研究方向，即使項目年期較長，亦可有持續的金錢及人力資源投入，所以本港科研事業亦應有工商業界的參與，才能作長遠發展，「對於可應用的技術，不論研究年期長短，業界都可大力支持」。

去年從理大退休的趙德秋，近月主要休息及與家人四處遊歷，不過他表示，未來仍會積極參與相關學術會議，更希望與內地大學或業界建立聯繫，發展正在構思的新項目，「內地研究資源豐富，如能獲得支持發展我的想法，相信很有意思」。 ■香港文匯報記者 周婷

「複製羊多莉」透過細胞核轉移胚胎幹細胞技術被複製出來。資料圖片



人造多功能幹細胞 (iPS Cells)

- 方法** 使用病人自己的細胞，透過基因或化學分子誘導，得出幹細胞。
- 特點** 具有與「胚胎幹細胞」的類近特性，可分化成不同組織或器官的細胞；可以配合病人本身，不會排斥。
- 限制** 1. 多功能幹細胞可轉化成多少種細胞，仍未完全確定；
2. 基因誘導過程可能導致基因病變；
3. 如果未能控制細胞分化，有機會導致癌症。

4種幹細胞類別

資料來源：趙德秋、綜合資料
製表：香港文匯報記者周婷

人類胚胎幹細胞 (hES Cells)

- 方法** 通過體外人工受精方法產生受精卵，從受精卵內部細胞團取得。
- 特點** 具多功能性，能分化發展成幾乎所有類型的細胞。
- 限制** 1. 有關技術要利用及破壞人類胚胎，引發「殺人」的道德爭議；
2. 使用他人幹細胞，會引起排斥；
3. 如果未能控制細胞分化，可能導致癌症。

成體幹細胞 (Adult Stem Cells)

- 方法** 人體組織或器官中分離所得。
- 特點** 在適當的培養條件下，可分化成特定組織的細胞，亦可配合病人本身；
- 限制** 1. 有關幹細胞並非萬能，每種成體幹細胞一般只能分化數種特定的其他細胞；
2. 只有小部分人體組織或器官(如骨髓)具有成體幹細胞；
3. 各個組織或器官的幹細胞數量有限；
4. 獲取成體幹細胞的技術對人體具侵害性。

細胞核轉移胚胎幹細胞 (SCNT ES Cells)

- 方法** 移除受精卵的細胞核，植入其他身體細胞的細胞核，建立胚胎幹細胞。
- 特點** 具多功能性，可發展成各種細胞，由於會植入指定病人/生物的細胞核，所得幹細胞可完全配合；而「複製羊多莉」等動物克隆(Clone)亦採用有關技術。
- 限制** 1. 利用及破壞人類胚胎做法受質疑；
2. 而轉移細胞核而成的人類胚胎，更牽涉到「複製人」的道德爭議；
3. 有關技術仍未曾於人類細胞中成功；
4. 可能導致癌症。