

奧妙生命魔法系列

全能細胞

提供原料研究移植 編輯基因減少排斥

# 全能幹細胞 跨種製器官

如果生命科學是魔法，幹細胞研究就可能是其中最令人驚歎的一種；小小的「原始」細胞具有巨大潛能，為受損組織與器官帶來修復與再生能力。香港大學生物醫學學院教授劉澎濤及其團隊，則從創新角度為此「魔法」提供「原料」，成功以新方法獲取幹細胞並率先建立全能性的擴展潛能幹細胞（EPSCs）體系。團隊又先後於小鼠、人類和豬取得EPSCs，做到跨物種的幹細胞突破，不單有助器官移植等臨床醫學轉化應用，對動物健康、農業畜牧，甚至瀕危物種保育都望有潛在貢獻。 ■香港文匯報記者 姜嘉軒

**擴**展潛能幹細胞（expanded potential stem cells, EPSCs）源自囊胚形成前的植入前胚胎，具有分化為胚胎和胚外組織各種類型細胞的超強潛能。劉澎濤團隊自2017年起陸續證實能在小鼠、人類和豬取得EPSCs，為業界帶來突破性發展（見另稿），未來將進一步拓展至更多的哺乳類物種上。

「我們的新技術將物種的幹細胞建立起來，一大好處是有助於研究『異種移植』，也就是不同物種之間的器官移植。」劉澎濤介紹，業界多年來一直希望把豬的胚胎幹細胞做出來，其中一個原因在於豬和人在很多方面非常相似，譬如說豬心和人心正是一例，「所以有很多公司或實驗室在過去多年一直希望用豬作為心臟移植的共體，但就是因為沒有幹細胞，所以做得比較慢。」

劉澎濤團隊早前成功從豬身上取得EPSCs，它們具備完整潛能、遺傳特性穩定且易於編輯，「以此幹細胞可更容易進行基因編輯，把豬的一些相關基因敲掉，將人的相關基因換上，於是這個豬心或器官放到人身上，將可最大程度減少免疫排斥性。」

### 物種有差異 治鼠不治人

另一方面，EPSCs亦有助於為不同疾病製作動物模型，「現在大部分研究都是用小鼠做疾病動物模型，但小鼠和人還是有很大差距，很多疾病模型從重要機理上而言是對的，但是用藥未必行。放到小鼠上很多病都治好，但一在人身上就不行，有各種問題，主要是兩者很多方面都不一樣，用大動物就接近得多。」

劉澎濤又表示，不只是人的健康，動物健康也可望透過EPSCs獲得改善，「不光是對動物本身，動物健康跟人的健康也是互有關連」，禽流感正是一例，假如人們可以通過幹細胞研究促進動物健康，到頭來對人也有好處。

除了醫學相學應用之外，劉澎濤指這項優勢亦可適用於農業之上，「譬如可用於『分子育種』方面，牛隻產奶量多少，豬內的肥瘦比例，生長周期，餵食多少，代謝率等都有相應的遺傳研究」，均可用幹細胞作為研究工具，進行基因編輯。

「另有一個好處就是有助於物種保存，換句話說就是『保種』」，劉澎濤介紹，熊貓、華南虎等稀有動物，固然極具保存價值，「甚至只是某個地方出產比較好吃的豬，亦同樣可以保存」。他更表示，團隊之間曾有討論過以幹細胞培養食物的研究工作，「但目前實在無這方面經費，將來有資源的話是可以去試。」

被問到未來會把注意力放到哪類物種身上，劉澎濤笑言科研界間亦有競爭，因此不便透露太多，「但在日常農業上常見的大動物，或是哺乳類動物都屬範圍之內。」同時，他亦明言有計劃從事應用EPSCs於「異種移植」的進一步研究，期望在轉化應用上取得更大成果。



劉澎濤研究出取得EPSCs的方法，為生命科學帶來新的「原料」。香港文匯報記者攝

## 解物種差異 出手要趁早

有關幹細胞的研究早於上世紀80年代初奠基，當時以小鼠為研究對象，科學家於胚胎發育至囊胚（Blastocyst）階段，首次成功提取胚胎幹細胞（ESC）並建立有關體系。劉澎濤團隊研究的核心問題，就是探討於更早的階段獲得新型超潛能幹細胞，最終成功在小鼠、人類、豬的受精卵分裂成4細胞、8細胞的極早期過程中，先後取得更加全能的擴展潛能幹細胞EPSCs。

在胚胎發育最早期，經歷了從單個受精卵到2細胞、4細胞、8細胞如此類推的分裂過程。1981年，諾貝爾生理及醫學獎得主Martin Evans首次成功於小鼠胚胎的囊胚，即發育成大約100多個細胞的階段，成功獲得多功能的ESC。至於人類的ESC則直至1998年由另一科學家研究出來。

「中間之所以花這麼長時間，是由於小鼠和人在囊胚階段的胚胎分子機制已經很不一樣，從小鼠的幹細胞培養條件，放到人方面需時改進，結果足足花了17年始能克服」，劉澎濤解釋，也因此過去多年來，只有很少數量的哺乳類

動物能夠獲得胚胎幹細胞，豬的胚胎幹細胞更是一直做不出來。

於是他開始思考如何解決有關問題，過程間作出一項假設，就是需要在胚胎發育過程「再往前走」，從更早期的胚胎來建立幹細胞體系。「就像白紙一樣，愈發育到後面，紙就會畫上了愈多的圖案和字，而每個物種所畫所寫都不一樣」。他相信，愈早在哺乳類動物胚胎發育初期取得幹細胞，物種之間細胞運作的差異愈少，發育全能性更大，同時今後應用在多種哺乳類物種上的成功率亦會更高。

所謂「一理通，百理明」，劉澎濤笑言自確立上述理論基礎以後，做得就比較快，找具體的實驗條件和材料都相對簡單。結果團隊2017年底成功建立了小鼠EPSCs體系，今年並進一步證明類似方法可用於人類和豬。

他進一步解釋說，以小鼠情況為例，一般是在4細胞到8細胞的階段取得EPSCs，「這都要比囊胚階段早多了，因囊胚是指約100到200個細胞階段」。惟他亦補充指，雖說「白紙」狀態是他們所

追求的，但也不能過早，「太早的話就是受精卵，很多基因也還未激活，而只有在合子基因組激活後才能做，小鼠的情況是2細胞階段開始激活，豬和人則是4細胞到8細胞階段」，因此EPSCs已算是可應用的最早胚胎細胞。

此外，劉澎濤表示標準的ESC為多能幹細胞，幾乎可以產生所有在人身上能發現的細胞類型，但對身體之外的器官，例如是胎盤、羊膜這樣的細胞就不太能產生。相反，EPSCs屬全能幹細胞，分化潛能比ESC更高，包括可輕易大量產生胎盤滋養層細胞，「以前無法大量拿到，生育後胎盤已經非常老、無太多功能；用我們的幹細胞就能細緻的研究妊娠相關疾病，例如是妊高症，以研究其發病機理，尋求治療方法」，未來甚至可透過自身的EPSCs，產生各式各樣的本人細胞，達到治病效果。

整體而言，劉澎濤指EPSCs不止擁有的發育潛能更大，較ESC也更容易培養，相信EPSCs未來會有非常多在臨床方面的應用，但笑言這當然仍有漫長的研究之路。 ■香港文匯報記者 姜嘉軒

### 研究成果及應用

3. 新技術可製造出豬的EPSCs(圖)，同樣可用於小鼠及人類。



4. EPSCs可望用於跨物種器官移植或動物健康等方面。



2. 新技術可以在4細胞到8細胞的階段取得EPSCs。



1. 以前的研究多在囊胚期時抽取幹細胞。

## 兩地應合作 灣區多機遇

劉澎濤的研究涉及不同品種的哺乳類動物，惟在香港要找到牠們並不容易。為此他認為必須通過與內地合作，而大灣區便能提供龐大科研資源與機會。他又深信香港絕對不乏科學人才，期望政府能持續投入推動經濟轉型，讓本港高水平科研地位得以維持甚至進一步提升。

劉澎濤於2017年加入港大，此前曾先後在美國國立衛生研究院及英國劍橋威廉信託基金會桑格研究所工作。他笑言自己在英美待得久了，希望能以所學於華人社會做感興趣的事，考慮到香港是個非常獨特的地方，坐擁國際化優勢，深信這是個不應錯過的好時機。

不過他亦坦言，香港畢竟地方小，以其研究所涉的大動物為例，實在難以本地進行，而必須透過與大灣區或海外合作，「香港只有一些豬場，卻不是用作科研；深圳、廣州等地則有更合適的實驗室」。此外當相關的生物醫學轉

化疾病研究時，大灣區人多資源多也帶來不少優勢，「譬如一些罕見病，在劍橋醫院一年也許只有數個，在內地卻可以有數百個病例」，讓科研人員獲得寶貴的臨床樣本，大大有助研究發展。

劉澎濤又說，香港近年願意加強科研投入「肯定是走對了路」，惟轉型需時，好比新加坡亦需要持續投入多年，效果才慢慢顯現。他又分享昔日曾在劍橋遇上一名香港學生，「實在是我見過最聰明的年輕人，有些研究我們從來無見過，也沒有做過，於是就跟他說概念，讓他試試。結果他只3天就做好，讓我都覺得神奇。」為此他深信香港絕對不乏人才，重點在於如何培養，提供更多參與基礎及應用研究機會，期望政府及私人企業能以長遠眼光看待科研發展，給予時間等候收成。

■香港文匯報記者 姜嘉軒

## 成體重新編程 回帶成幹細胞

除了成功透過着床前胚胎建立EPSCs幹細胞培養體系外，劉澎濤團隊亦致力結合細胞重新編程的誘導技術，將人體的皮膚細胞和血細胞，變作與全能的EPSCs「幾乎一模一樣」，可望成為獲取EPSCs的另一途徑。

過去十多年間，科學家於獲取幹細胞方法的研究取得重大突破，透過基因因子及不同的分子誘導技術，將單一功能的成體細胞重新編程「回帶」，變回尚待發展具多功能潛能的

幹細胞，有關技術亦獲得2012年諾貝爾生理學或醫學獎的表揚。

在EPSCs培養上，劉澎濤亦成功結合有關技術，「我們早前已發表的數據，是從人的體細胞，例如將皮膚的成纖維細胞和血細胞，重編程成為EPSCs」，他表示箇中關鍵在於誘導及培養條件，假如能將之建立起來，也可以把豬的成纖維細胞重編程到EPSCs，並不一定只能從胚胎獲取。

雖然重編程的EPSCs基本上亦具全能性，不過劉澎濤多次強調，那與

來自胚胎的EPSCs只能說是「幾乎一樣」，「在幹細胞界來說，從胚胎直接抽取的幹細胞是個『金標準』，重編程細胞還需要跟這個『金標準』全面比對一下，特別是這些將來有機會應用在臨床層面，就要更為小心。」他透露，其團隊迄今為止為每一個物種建立EPSC體系時，均會為「重編程」跟「胚胎」的EPSCs進行詳細比對，就是希望能夠為將來的臨床應用打下基礎。

■香港文匯報記者 姜嘉軒