

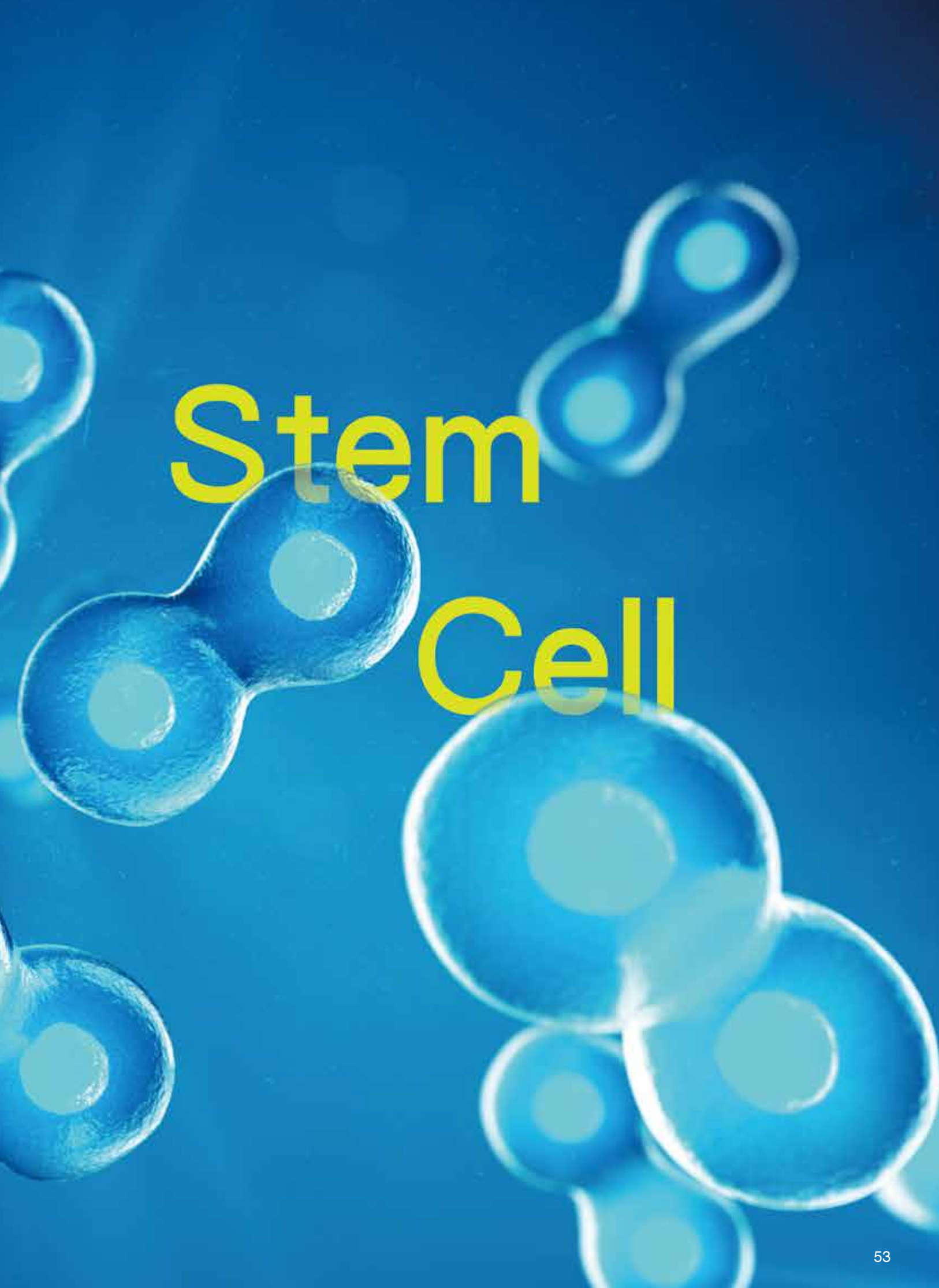
周邊血幹細胞之 新型免疫治療

| 林凱信 | 台灣大學名譽教授

| 沈耀安 | 北醫臨床醫學研究所助理教授

| 陳冠潔 | 生物科技研發部高端檢測組組長

| 翁欣貝 | 生物科技研發部基礎研究組組長

A microscopic image of several stem cells, which are spherical with a textured surface and a bright, circular nucleus. The cells are set against a solid blue background. The text 'Stem Cell' is overlaid in a large, bold, yellow font.

Stem Cell

Peripheral Blood

現代人吃得好、動得少，許多人年紀輕輕就已出現高體重、高血糖、高血脂和高血壓等現象，導致日後心血管疾病發生率也逐年增加。隨著年齡越來越高，身體內的造血功能也會變差，造成紅血球在血液中比例下降，使得血液的黏滯性減少，也就是血液變得稀薄，回流心臟的血量增多，進而增加了心臟的負荷，嚴重時可能導致心臟衰竭以及其他的腦血管疾病，例如中風、高血壓、心臟病或動脈瘤等等。

根據衛生福利部國人十大死因統計，腦血管病是十大死因中的第二至第四大死因，平均每年有 1 萬多人死亡。即使腦中風存活下來，終生發病率為六分之一，不同程度的神經功能障礙和失能後遺症也是我國成年人致殘的主要原因之一，不僅給患者和家屬帶來沉重的負擔，且嚴重影響生活。腦中風的主要病因是腦不同部位的血管栓塞或硬化性梗阻，使得神經細胞迅速死亡，然而死去的神經細胞和血管內皮細胞無法再生和修復，導致神經功能喪失、肢體偏癱、失語症、手足麻木等神經功能喪失，急性期用抗凝劑、抗血小板凝集劑，或溶栓劑和其他藥物治療，而慢性期以復健和其他預防性保守治療，不過通常預後不佳。

除了年齡造成造血功能變差外，台灣十大死因之一的癌症也因為治療方式，如化學治療及放射線療程，會破壞造血系統功能，使得病人體內紅血球下降、白血球減少，造成身體機能受損，甚至可能造成患者引發白血症而死亡，上述的例子都突顯造血功能的重要性，但傳統醫療對此沒有好的解決辦法，這些疾病迫切需要新一代的治療方式。

然而隨著近年來細胞治療的突破，成人周邊血幹細胞應用越來越多，包括 iNKT 細胞的發現 [1]，此外幹細胞採集及儲存方法越來越純熟，為造血功能不全及異常相關疾病，包含血液惡性腫瘤如白血病、淋巴瘤和多發性骨髓瘤、慢性缺血腦中風、嚴重下肢缺血症及其他血液重症帶來全新的治療方式 [2, 3]。

周邊血幹細胞具有分化能力，能分化為與血液系統和免疫系統相關的骨髓細胞和淋巴細胞，接著由這些細胞繼續分化為紅血球、白血球、淋巴球及自然殺手細胞，藉此調節身體系統平衡以及提高免疫系統能力。因此周邊血幹細胞臨床應用潛力相當廣泛，譬如白血病、海洋性貧血或免疫不全症候群等 [4, 5]。

幹細胞來源	優點	缺點
• 周邊血	• 幹細胞數量多 • 侵入性低，過程像捐血，相對安全 • 採集後捐贈者恢復快	• 只能分化成有限的細胞 • 需要施打白血球生長刺激素(G-CSF) • 採集過程時間長(3-5小時)
• 臍帶血	• 幹細胞數量較少但種類多，可分化的細胞種類較多 • 從胎盤及臍靜脈取得，無侵入性	• 收集的血液體積有限 • 一般僅限於體重20公斤以下兒童使用 • 只有懷孕才有機會取得
• 骨髓	• 幹細胞數量多 • 幹細胞種類多	• 只能分化成有限的細胞 • 侵入性高，需全身麻醉 • 抽取完畢需住院觀察

Haematologica. 2009 Feb;94(2):230-8/ Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Mar;14(3):316-22. [6, 7]

目前自體周邊血幹細胞的臨床應用，在全球進行中人體臨床案共有 1,106 件，其中包含腦中風 [8]、神經母細胞瘤 [9]、第一型糖尿病 [10, 11]、糖尿病併發下肢缺血 [12, 13]、糖尿病併發慢性潰瘍 [14]，以及肝硬化 [15] 等適應症。其中在第一型糖尿病患者中發現，自體造血幹細胞移植治療與傳統的強化胰島素治療相比具有更好的治療效果 [10, 11]；不僅如此，在糖尿病併發下肢缺血的研究中發現，21 例單側下肢缺血患者進行自體周邊血幹細胞的植入，4 週後觀察到新形成的側枝血管發生率為 77.8 %、足部傷口癒合的改善率為 66.7 %、疼痛緩解率為 89.5 %，大幅增加治療效果。另外有結果也指出，罹患 32 年糖尿病史的 75 歲男性，左腳下肢曾壞死合併感染，在血管造影下發現主要血管被阻塞，幾乎沒有任何側枝血管，而在經自體周邊幹細胞移植三週後，傷口中可見新鮮肉芽長出，經移植六週後病變區域的血管周圍已增生豐富的側枝血管 [12, 13]。另一個更棘手的案例為 70 歲女性糖尿病併發慢性潰瘍案，其患有 48 年糖尿病且同時有 28 年慢性腎衰竭的患者，下肢傷口一直無法癒合，經自體周邊幹細胞移植三個月後，傷口完整癒合且移植一年後傷口並未復發 [16]。

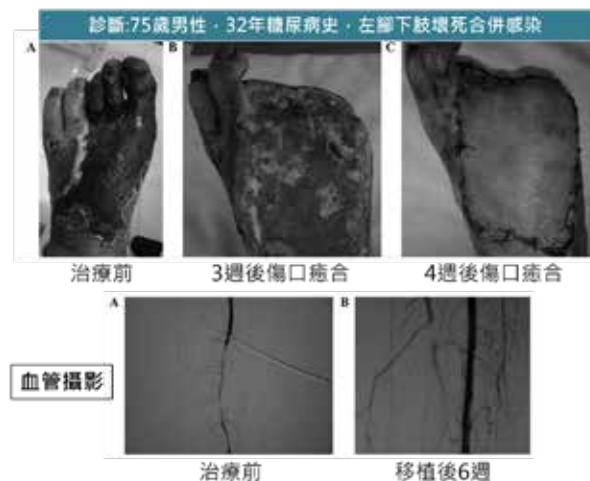


最新文獻指出，採集周邊血幹細胞時可收集到較高比例之恆定自然殺手 T 細胞 (invariant natural killer T; iNKT)，此細胞為近期才發現的



多功能免疫細胞，在免疫系統扮演非常獨特且重要的角色 [17]。此種細胞雖數量少，但能有效的驅動免疫反應，在自體免疫疾病與代謝性疾病中發揮關鍵作用 [18, 19]。其與傳統免疫 T 細胞有不同辨識系統，一般 T 細胞識別的抗原是蛋白質，而 iNKT 細胞能辨認糖脂質的抗原，這與尋常免疫系統相當不同。此外，iNKT 細胞具有非常卓越之抗癌免疫力，除了透過影響毒殺型 T 細胞、自然殺手細胞和樹突細胞，還因為能辨認醣脂質抗原產生抑癌效果 [20]。

已有研究指出，在系統性紅斑狼瘡（SLE）和小鼠狼瘡模型中，均顯示 iNKT 細胞的數量和比例與控制組有顯著減少 [21]。且文獻強調，SLE 患者中 iNKT 細胞數量減少與 Th1 / Th2 的失衡有關。iNKT 細胞可以分泌多種細胞因子來維持 Th1 / Th2 細胞的平衡，例如 IL-4 和 IL-13 可直接誘導 Th2 細胞分化；而 IL-10 和 TGF- β 會在炎症狀況下抑制 Th1 細胞 [22]。再者，iNKT 細胞可藉由其外源性配體 - 半乳糖基神經酰胺（ α -galactosylceramide, α -GalCer）的激活，在自身免疫性疾病（例如類風濕關節炎）中發揮治療作用 [20]。除了自體免疫疾病之外，iNKT 細胞亦可治療代謝綜合症，例如肥胖 [23]、葡萄糖耐受不良潛伏性糖尿病 [24]、動脈粥狀硬化和非酒精性脂肪肝病 [25, 26] 等。另有研究顯示，在激動劑 (Agonists) 激活下的 iNKT 細胞 [27]，可保護非肥胖糖尿病小鼠免於糖尿病



的發展。因此代表著通過合成激動劑的方式來激活 iNKT 細胞，可能具有相當潛力用以預防第 1 型糖尿病 [24]。且有其他證據表明，iNKT 細胞是脂肪組織的駐留細胞 (Resident cells)，其存在於肥胖患者的局部或全身性中明顯降低，表明它們參與了肥胖期間的局部和全身性炎症 [28]。IFN- γ 細胞在體內含量與體重增加呈負相關，它會在肥胖中消耗殆盡，但在小鼠和人類體重減輕後得以恢復；iNKT 細胞的過繼轉移 (adoptive cell transfer) 可防止體重增加，並清除肥大的脂肪細胞，以及改善與肥胖相關的代謝紊亂 [23, 29]。在肥胖環境中，iNKT 細胞會分泌 IL-10 和 IFN- γ ，使調節 T 細胞 (Treg) 和 M2 巨噬細胞的數量增加，同時會提升 NK 細胞活性，進而調控體內代謝系統 [30]，這些研究證實 iNKT 細胞對肥胖引起的代謝綜合症具有調節作用。

不管是國內還是國外，在醫學或研究上使用幹細胞治療的案例已不在少數。細胞治療是目前國內生技產業最為重視的發展之一，其中國內的長春藤生物科技專注於再生醫學的研發創新，立足台灣。長春藤 20 年來扎根於「再生醫學」及「細胞治療」，並投注於周邊血幹細胞研究與應用，不僅斥資打造高規格無菌 GTP (Good Tissue Practice) 實驗室，為專業的血液加工及細胞處理中心，近期更將以獨步全球之技術，突破周邊血幹細胞儲存限制，研發出放大及倍增 iNKT 細胞之最新技術。長春藤同時延攬國際權

Umbilical Blood

威成為團隊核心，跨足多國合作，例如有亞洲細胞治療組織 (ACTO) 下坂浩洋教授為國際科技顧問，也與花蓮慈濟醫院林欣榮院長團隊合作研發。此外，長春藤在 2019 與 2020 年分別與陽明交通大學附設醫院和臺北醫學大學，進行免疫治療臨床試驗合作與幹細胞療法產學合作計畫，戮力於周邊血幹細胞之相關技術及專利開發，以及免疫治療的臨床應用，期望能提供最先進的幹細胞臨床研究與開發，並委託長春藤集團診所和各大合作醫院，提供世界各地患者最尖端的診斷和治療。

上述說明周邊血幹細胞與 iNKT 細胞在臨床治療中的應用潛力無限，其未來的應用範圍涵蓋再生醫學、退化性治療及癌症輔助治療，將為現代醫療帶來革命性的突破。因次，將幹細胞及早儲存，取代人體隨時間老化的細胞，是目前研究再生醫學及預防醫學的趨勢，不僅可應用在治療血液和免疫相關的疾病，也可應用於惡性血液腫瘤與部分固態腫瘤的治療上，使傳統醫療無法治癒的疾病，有機會使用幹細胞來治療，希冀有一天面對疾病威脅，人們不再束手無策。

參考文獻

1. Zhu Y, Smith DJ, Zhou Y, Li Y-R, Yu J, Lee D, Wang Y-C, Di Biase S, Wang X, Hardoy C et al: Development of Hematopoietic Stem Cell-Engineered Invariant Natural Killer T Cell Therapy for Cancer. *Cell Stem Cell* 2019, 25(4):542-557.e549.
2. Sahdev I, Abdel-Azim H: Chapter 31 - Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (Sixth Edition). edn. Edited by Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. San Diego: Academic Press; 2016: 577-604.
3. Chivu-Economescu M, Rubach M: Hematopoietic Stem Cells Therapies. *Current stem cell research & therapy* 2017, 12(2):124-133.
4. Wang Z, Schuch G, Williams JK, Soker S: Chapter 17 - Peripheral Blood Stem Cells. In: *Essentials of Stem Cell Biology* (Third Edition). edn. Edited by Lanza R, Atala A. Boston: Academic Press; 2014: 227-244.
5. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW: Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Hematology/oncology clinics of North America* 2011, 25(1):101-116.
6. Stephen PR, Anna S, Carmen C, Nigel R, Dolores C, Andrea B, Arturo I, Gordon C, Andrew P, Gerard S et al: Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009, 94(2):230-238.
7. Nietfeld JJ, Pasquini MC, Logan BR, Verter F, Horowitz MM: Lifetime probabilities of hematopoietic stem cell transplantation in the U.S. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2008, 14(3):316-322.
8. Chen DC, Lin SZ, Fan JR, Lin CH, Lee W, Lin CC, Liu YJ, Tsai CH, Chen JC, Cho DY et al: Intracerebral implantation of autologous peripheral blood stem cells in stroke patients: a randomized phase II study. *Cell transplantation* 2014, 23(12):1599-1612.
9. Granger M, Grupp SA, Kletzel M, Kretschmar C, Naranjo A, London WB, Diller L: Feasibility of a tandem

Bone Marrow

autologous peripheral blood stem cell transplant regimen for high risk neuroblastoma in a cooperative group setting: a Pediatric Oncology Group study: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer* 2012, 59(5):902-907.

10.Ye L, Li L, Wan B, Yang M, Hong J, Gu W, Wang W, Ning G: Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem cell research & therapy* 2017, 8(1):90.

11.Malmegrim KC, de Azevedo JT, Arruda LC, Abreu JR, Couri CE, de Oliveira GL, Palma PV, Scortegagna GT, Stracieri AB, Moraes DA et al: Immunological Balance Is Associated with Clinical Outcome after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. *Frontiers in immunology* 2017, 8:167.

12.Gu Y, Zhang J, Qi L: [Comparative study on autologous implantation between bone marrow stem cells and peripheral blood stem cells for treatment of lower limb ischemia]. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery* 2007, 21(7):675-678.

13.Xu SM, Liang T: Clinical observation of the application of autologous peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of diabetic foot gangrene. *Experimental and therapeutic medicine* 2016, 11(1):283-288.

14.Tanaka R, Masuda H, Kato S, Imagawa K, Kanabuchi K, Nakashioya C, Yoshida F, Fukui T, Ito R, Kobori M et al: Autologous G-CSF-mobilized peripheral blood CD34+ cell therapy for diabetic patients with chronic nonhealing ulcer. *Cell transplantation* 2014, 23(2):167-179.

15.Guo C, Guo G, Zhou X, Chen Y, Han Z, Yang C, Zhao S, Su H, Lian Z, Leung PSC et al: Long-term Outcomes of Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Clinical gastroenterology*

and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2019, 17(6):1175-1182.e1172.

16.Bhansali A, Asokumar P, Walia R, Bhansali S, Gupta V, Jain A, Sachdeva N, Sharma RR, Marwaha N, Khandelwal N: Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled study. *Cell transplantation* 2014, 23(9):1075-1085.

17.Malard F, Labopin M, Chevallier P, Guillaume T, Duquesne A, Rialland F, Derenne S, Peterlin P, Leauté AG, Brissot E et al: Larger number of invariant natural killer T cells in PBSC allografts correlates with improved GVHD-free and progression-free survival. *Blood* 2016, 127(14):1828-1835.

18.Van Kaer L, Wu L: Therapeutic Potential of Invariant Natural Killer T Cells in Autoimmunity. *Frontiers in immunology* 2018, 9:519.

19.Zhang L, Tschumi BO, Corgnac S, Rüegg MA, Hall MN, Mach JP, Romero P, Donda A: Mammalian target of rapamycin complex 1 orchestrates invariant NKT cell differentiation and effector function. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2014, 193(4):1759-1765.

20.Seki T, Liu J, Brutkiewicz RR, Tsuji M: A Potent CD1d-binding Glycolipid for iNKT-Cell-based Therapy Against Human Breast Cancer. *Anticancer research* 2019, 39(2):549-555.

21.Godó M, Sessler T, Hamar P: Role of invariant natural killer T (iNKT) cells in systemic lupus erythematosus. *Current medicinal chemistry* 2008, 15(18):1778-1787.

22.Chen J, Wu M, Wang J, Li X: Immunoregulation of NKT Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of immunology research* 2015, 2015:206731.

23.Park J, Huh JY, Oh J, Kim JI, Han SM, Shin KC, Jeon

YG, Choe SS, Park J, Kim JB: Activation of invariant natural killer T cells stimulates adipose tissue remodeling via adipocyte death and birth in obesity. Genes & development 2019, 33(23-24):1657-1672.

24.Tard C, Rouxel O, Lehuen A: Regulatory role of natural killer T cells in diabetes. Biomedical journal 2015, 38(6):484-495.

25.Kyriakakis E, Cavallari M, Andert J, Philippova M, Koella C, Bochkov V, Erne P, Wilson SB, Mori L, Biedermann BC et al: Invariant natural killer T cells: linking inflammation and neovascularization in human atherosclerosis. European journal of immunology 2010, 40(11):3268-3279.

26.Kim HM, Lee BR, Lee ES, Kwon MH, Huh JH, Kwon BE, Park EK, Chang SY, Kweon MN, Kim PH et al: iNKT cells prevent obesity-induced hepatic steatosis in mice in a C-C chemokine receptor 7-dependent manner. International journal of obesity (2005) 2018, 42(2):270-279.

27.Painter GF, Burn OK, Hermans IF: Using agonists for iNKT cells in cancer therapy. Molecular Immunology 2021, 130:1-6.

28.Franklin RA, Medzhitov R: Untangling iNKT Cell Function in Adipose Tissue Homeostasis. Cell metabolism 2020, 32(2):148-149.

29.LaMarche NM, Kohlgruber AC, Brenner MB: Innate T Cells Govern Adipose Tissue Biology. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950) 2018, 201(7):1827-1834.

30.Lynch L, Hogan AE, Duquette D, Lester C, Banks A, LeClair K, Cohen DE, Ghosh A, Lu B, Corrigan M et al: iNKT Cells Induce FGF21 for Thermogenesis and Are Required for Maximal Weight Loss in GLP1 Therapy. Cell metabolism 2016, 24(3):510-519.



作者

| 林凱信醫師
臺灣大學名譽教授
臺大醫院小兒部醫師
UCLA 研究員
臺灣海洋性貧血協會理事長
臺灣大學醫學院小兒科教授



作者

| 沈耀安博士
北醫臨床醫學研究所助理教授
北醫醫學系病理學科助理教授
Johns Hopkins University 博士後研究員
國立陽明大學博士後研究員
臺北榮總博士後研究員



作者

| 陳冠潔
生物科技研發部高端檢測組組長
元培醫事大學生技製藥所碩士



作者

| 翁欣貝
生物科技研發部基礎研究組組長
台灣大學獸醫學研究所碩士