

# 科普化教材—人類胚胎幹細胞的研究與應用

計畫贊助單位：國科會科教處

計畫編號：NSC-94-2515-S-040-001

計畫主持人：林培正副教授

計畫執行單位：中山醫學大學醫學檢驗暨生物技術學系

目錄	頁數
第一章：胚幹細胞簡介-----	10
未分化的 ES 細胞之特性-----	14
(一) 小鼠的 ES 細胞之特性-----	14
(二) 人類的胚幹細胞株(hESCs, human Embryonic Stem cells)---	17
(三) 其他物種的胚幹細胞株-----	20
胚幹細胞的基因操作-----	20
(一) 隨機基因轉殖(random transgenesis)-----	23
(二) 基因打靶 (gene targeting)-----	26
近年來的 ESCs 基因操作的新發展-----	28
(一) 染色體外的基因表現-----	29
(二) ESCs 基因的再組合工程 (recombineering) -----	30
(三) RNA 干擾術 (RNA interference, RNAi) -----	31
ESCs 的基因表現綜觀 (expressing porfiling) -----	32
(一) 微陣列 (或微矩陣) -----	33
(二) 基因表現之序列分析 (Serial Analysis of Gene Expression) --	34
(三) 蛋白質體分析-----	36
ESCs 於藥理學和胚胎毒理學上的應用-----	37
ESCs 於體外分化的能力-----	38
(一) ESCs 分化為外胚層細胞-----	42

(二)	將 ESCs 分化為中胚層細胞-----	44
(三)	由 ESCs 分化為內胚層細胞-----	46
(四)	由 ESCs 分化得到生殖細胞-----	47
	以胚幹細胞作為發育和病理的研究模式-----	49
(一)	基因缺陷(gene trapping)-----	49
(二)	胚胎致死遺傳的體外研究模式-----	51
	ESCs 於藥理學和胚胎毒理學上的應用-----	52
	人類胚幹細胞和小鼠胚幹細胞之差異和相似特性-----	54
	本章摘要-----	57
	參考資料-----	57
	第二章：人類胚幹細胞培養的新方法	
	有沒有其他的餵養細胞？-----	60
	非餵養細胞的培養系統-----	62
(一)	以 MEFs 處理過的培養液(MEFs-conditioned medium)-	63
(二)	確定成份的培養液-----	63
	改變基質的 hESCs 維持系統-----	65
	結論-----	66
	參考資料-----	66

第三章：治療性的胚幹細胞株移植簡介-----	68
前言-----	68
以分化的 NT-ESCs 治療疾病-----	70
目前人類及靈長類 NT-ESC 細胞株的發展狀況-----	71
使用和建立人類 NT-ESC 細胞株的限制-----	72
倫理和社會因素考量-----	72
核移轉製造胚胎或胚幹細胞目前的立法規範-----	74
NT-ESCs 的粒線體非均質問題-----	76
核移轉的接受細胞帶有粒線體基因缺陷的可能-----	77
基因序列本身(genetic)突變和非基因序列本身(epigenetic)突變的效應---	77
其它非胚幹細胞的細胞治療材料來源---	78
結論-----	79
參考資料-----	79
第四章：胚幹細胞治療的需求及條件考量-----	81
前言-----	81
(一) 基因變化的考量-----	82
(二) 癌化作用-----	83

(三)  胚幹細胞的純化和純細胞株篩選-----	83
(四)  特異性的組織植入和功能分析-----	84
(五)  由胚幹細胞分化的細胞之免疫特性和排斥問題-----	85
以胚幹細胞為基礎的實驗現況-----	86
(A)  用於心臟修補-----	87
(B)  用於形成血管-----	87
(C)  以胚幹細胞修補神經-----	88
(D)  以胚幹細胞治療糖尿病-----	89
以胚幹細胞和成人幹細胞進行細胞治療的前景比較-----	89
以幹細胞進行細胞治療的基本概念-----	90
參考資料-----	91
第五章：胚幹細胞作為造血細胞的來源-----	94
簡介-----	94
由胚幹細胞分化而來的造血細胞株-----	94
以胚幹細胞作為早期血液生成的研究模式-----	97
由胚幹細胞分化為造血系統幹細胞的研究現況-----	100
以胚幹細胞於體外製造特定的血液細胞-----	101
(一)  紅血球細胞-----	101

(二)	巨核球細胞	102
(三)	顆粒球細胞	102
(四)	漿細胞	102
(五)	嗜伊紅血球	103
(六)	T型和B型淋巴球	103
(七)	巨噬細胞	104
(八)	突觸細胞	104
(九)	自然殺手細胞(NK cells)	104
(十)	蝕骨細胞	104
	人類胚胎幹細胞分化為造血細胞的研究進展	105
	由人類胚幹細胞培養出的血液	105
	結論及未來之遠景	106
	參考資料	108
	第六章:使用胚幹細胞和其它細胞治療糖尿病的可能性	110
	前言	110
	為什麼使用胚幹細胞	112
	使用胚幹細胞的困難點	113
(一)	倫理和宗教上的考慮	113

(二)	建立和擴充細胞的考量	114
(三)	將人類胚幹細胞分化為 $\beta$ -細胞的考量	114
(四)	免疫排斥問題的考量	116
(五)	目前的研究進展	116
(六)	植入胰島？還是植入 $\beta$ -細胞？	117
(七)	要將人類胚幹細胞分化出的 $\beta$ -細胞植到何處？	118
(八)	植入的 $\beta$ -細胞能維持多久？	118
	由成人體內幹細胞分化而來的 $\beta$ -細胞	119
(一)	由外分泌腺而來的幹細胞	119
(二)	由外分泌細胞轉分化(transdifferentiation)	120
(三)	上皮轉為實質細胞的分化	120
(四)	由骨髓而來的幹細胞	121
(五)	新的 $\beta$ -細胞來自原有的 $\beta$ -細胞複製？	121
	由內源性來源來補充 $\beta$ -細胞的可能策略	122
	人體中的 $\beta$ -細胞代償速度	122
	摘要與總結	123
	參考資料	124
	第七章：胚幹細胞分化為心肌細胞	125

前言	-----	125
體外培養心肌細胞的來源	-----	125
用胚幹細胞分化為心肌細胞之研究現況	-----	126
(一) 將小鼠胚幹細胞分化為心肌細胞之現況	-----	126
(二) 將人類胚幹細胞分化為心肌細胞的現況	-----	129
於體外培養狀況下將人類胚幹細胞分化為心肌細胞的調控因子	-----	130
使用胚幹細胞治療心臟病的研究現況	-----	134
胚幹細胞以外的幹細胞治療心臟病的可能	-----	135
(一) 骨髓幹細胞作為心肌細胞之來源	-----	136
(二) 自然存在於心臟內的心組織幹細胞(cardiac tissue stem cell)作為心 肌細胞之來源	-----	137
參考資料	-----	138
第八章：使用胚幹細胞於肝細胞之分化	-----	139
前言	-----	139
肝臟結構及發育過程	-----	139
肝臟病理學和治療	-----	141
由胚幹細胞分化為肝細胞	-----	143
未來的研究及展望	-----	147



參考資料	148
第九章：將胚胎幹細胞分化為造骨細胞和破骨細胞之研究及應用	150
前言	150
將胚幹細胞分化為造骨細胞	151
由胚幹細胞分化破骨細胞	155
參考資料	157
第十章：胚幹細胞分化為神經細胞及其應用	159
神經系統的發育	159
胚幹細胞於體外系統分化為神經細胞	164
小鼠胚幹細胞分化為神經細胞	164
由胚幹細胞自發分化為神經細胞	164
使用化學物質誘發胚幹細胞分化為神經細胞	165
以操作胚幹細胞培養條件來取得大量的神經前驅細胞	168
(一) 以選擇性的培養液處理	168
(二) 進一步分化後以標誌分子分離	169
以神經調控分子誘導分化方向	171
參考資料	172