

國立清華大學科技管理學院生物倫理與法律研究中心

105 學年 上學期

學術午餐研討會

【訂做一段生命的奇幻旅程】

談基因與再生醫學的出生到終老

訂製專屬的逆齡服務——

打開長生不老之門

講者姓名：葉嘉新 博士

現任：新藥團隊總監

台灣生技整合育成中心

日期：2016 年 12 月 08 日

時間：12:30pm-14:00pm

地點：國立清華大學名人堂

講座大綱

1. 現代生醫研究的發展與運用
2. 現代生醫研究的潛在危機與倫理質疑
3. 現代生醫研究的管制原則
4. 討論

1. 現代生醫研究的發展與運用

甚麼是生醫研究？所指稱的即是運用生物科技，從事醫療技術與醫藥產品的開發與研究。於生醫研究的範圍中，本日討論得以分成生殖技術、再生醫學、基因技術以及生技製藥。

生殖技術，即要從四十年前的人工體外受精談起，1978年7月18日，第一個試管嬰兒出生。其做法是藉由打針、吃藥，釋放很多的卵子，約莫七、八顆，因為原本是生理期後七、八天，濾泡成熟，僅有一顆。藉由內視鏡，從卵巢將卵子取出。在培養皿之中為結合。一個精子與一顆卵子結合，卵子會產生鈣化，而後開始複製，以倍速成長（2、4、6...），在32顆時植入女性子宮，使其自然的懷孕。

而後於1997年華盛頓郵報所報導的複製猴，其實是指稱的複製猴是同卵雙胞胎。是用同卵雙胞胎或多胞胎的切割，將八顆的細胞，變成獨立的個體，分成四組。

複製羊的出現—桃莉，桃莉羊是第一個成功複製的哺乳動物，其是用細胞核移植技術，將綿羊的成年體細胞取出，培育出新個體。桃莉羊是由白頭羊取出乳房細胞，亦即由白頭羊提供DNA，另一頭黑面羊則提供卵子，將處理過的乳房細胞植入黑面羊的卵子之中。在卵細胞於試管中進行分裂成胚胎後，待胚胎成長到一定程度後，植入於灰面羊的子宮之中，這頭灰面羊則是俗稱的「代理孕母」。桃莉羊出生之後，產生了一些問題，例如：桃莉羊的母親是誰？白

頭羊？灰頭羊？或是黑頭羊？由此，得以見得，科技的發展對於人倫的議題，足以引起很大的討論。

傳統的生殖方式是透過減速分裂、基因重整經過排序而產出後代，因為外在的因素，生成物競天擇的結果。相反的複製的過程，因為只有單一的細胞組合，較易降低生物多樣性，亦為另一討論的議題。

基因科技的意義在於了解基因、運用基因進而得以操作基因。其中基因治療成功案例—先天性免疫力缺乏症（又稱為 ADA 缺乏症，骨髓沒有辦法產生一種酶），是由美國醫學家安德森對一個患有此症的小女孩所為的基因治療。取出小女孩的白血球，透過操作基因—改造小女孩的白血球—後注入小女孩的血管，使得小女孩得以有健康的白血球，使小朋友有正常的基因。

此外，基因檢測也被利用於產前遺傳診斷，諸如利用母親血液德以診斷出來的遺傳疾病有：梅毒血清反應、德國麻疹抗體、地中海或海洋性貧血、母血糖氏症等。或者得以透過超音波確認是否有型態異常、畸形，亦有利用羊膜穿刺術或絨毛採樣以檢測是否有染色體、基因、代謝之問題。

所謂「藥物基因體學—量身訂做的個體化醫療（Personalized Medicine）」即是基因技術用於基因治療、基因診斷領域的治療方式。

因為遺傳差異存在於個體之間，所以得以透過基因檢測的方式，依據適治傾向做分群，視患者適合哪一種療法、療程，以提高用藥之效用、治癒之機率，更甚至於是提高用藥的安全性。如有史蒂芬強生症候群（Stevens-Johnson Syndrome, SJS）的患者，因為具有 HLA-B*1052 基因型，其應該要避免服用 Carbamazepine 而改用其他藥物，以避免產生多型性紅斑的現象，進而影響表皮的細胞死亡，導致真皮與表皮分離的皮膚疾病。據此，如果可以在用藥之前，藉由基因檢測，使得具有特殊基因之患者避免使用特定藥物，其即可避免藥物過敏、誤用之情事。

現代醫學的另一個態樣為「生技製藥」，於2002年2月15日，我國第一例的複製豬，亦為全球第一頭攜帶轉殖基因的複製豬——「酷比豬」，酷比豬會乳腺中分泌豬乳鐵蛋白以及人類第九號凝血因子這兩種醫藥蛋白質，可以用於血友病患者（患有此症狀者乃係因缺乏凝血因子）。更為人所感興趣的是再生醫學中的組織工程、幹細胞以及備用器官庫的領域，因為可以被利用於器官的移植，避免或降低器官移植的排斥或者等不到適合的器官等現象。何謂組織工程？係指由生長因子、細胞、多孔性鷹架（一種生醫材料）組合，於體外長成組織或器官之後再植入病人缺損的部位。再生醫學中，也會利用幹細胞進行治療，因為幹細胞與其他細胞有所差異。一般細胞在分化完之後即不會再變成其他細胞，除非是在外力的刺激或有突變。但是，幹細胞會因為身體受到的刺激改變其細胞，成為特定的細胞；亦有增生功能，負責組織功能的再造與修復，因此也被使用於再生醫學之中。在「誘導性多功能幹細胞 (Induced pluripotent stem cells, IPS)」的研究之前，又稱為誘發式的幹細胞，醫療中常使用胚胎幹細胞作為治療方式，雖然人類胚胎幹細胞發展相當成功，卻因為取得人類胚胎之十點、來源有所爭議，在利用上有所限制。所謂的「誘導性多功能幹細胞」，是利用導入特定基因或是特定基因產物之方式送入體細胞，讓體系保具有跟胚胎幹細胞一樣的能力，諸如：多功能分化能力、可以持續增生分裂等。這項研究是由日本熊本大學的千注覺懷教授所發表的治療方式

直至今日，多數人認為「細胞治療」已經足以成為醫療的第四支支柱，因為老年化的社會，病患對於細胞再生的需求越來越多。醫療的支柱還有醫藥——利用小分子藥物治療、生醫——蛋白藥物的方式治療、醫療器材的方式協助。

另一個治療方式的討論則是「異體間葉幹細胞新藥」，有其優點例如因為每個人不需要抽取骨髓，所以不需量身訂做；得以用來治療多數病人及多種疾病，因為具有量產細胞的特色；再者，由於多數人得負擔一個來源細胞的費用，可以降低成本。但是也有其問題存在，在產業導向，是否會有商業化的發展，

成為儲架商品？因此，異體間幹細胞的產品仍有待討論。有趣的討論則如皮膚的組織工程、編輯基因的發展會不會帶來長生不老的現象呢？也就此展開下列的現代生醫研究的可能風險，以及國家要如何透過法律管制此現象的討論。

2. 現代生醫研究的潛在危機與倫理質疑

即便現代生醫研究的發展和利用為人類的身體健康帶來很多的助益，但是其仍僅有可能的風險，例如跨越物種的現象，當新物種被創造，即無法回收；這樣的過程是否違反自然法則呢？長時間潛在的毒性與危險是否會對人體與環境產生衝擊？因為過去在新藥開發的過程中，發生著名的「Thalidomide」事件，Thalidomide 是一種在研製抗菌藥物過程中發現的藥物，曾經被廣泛的用來抗妊娠反應，但是在使用後，發現使用該藥物的孕婦的流產率和產出海豹肢症（Phocomelia）胎兒的機率大增，而後才停用此藥物。人類是否能主宰生命的討論，更包含了倫理衝擊、法律問題、社會秩序的論戰。

3. 現代生醫研究的管制原則

要避免災難的發生？從科學出發，就從科學解決，因為要了解真正的問題，否則無法真正解決問題。期望法規可以促進、解決醫療的需求，法規不可以變成絆腳石，要如何達到雙贏的局面？則可以考量 Benefit-risk balance 法則。

4. 問題與討論

Q1 幹細胞的治療，請問是可以服用的嗎？是如何利用的呢？

細胞是無法服用的，是以注射（打針）的方式。所以幹細胞的治療是注射幹細胞進入身體中。如果是同種異體，從他人身上取出幹細胞，經過操作之後打入另一個人的身體中；同種同體指的是從自身身體取出的幹細胞，經過操作之後再注入身體之中；異種異體，是指跨物種。上市的產品都是同種異體的方式。

Q2. Reprogramming 的研究，將體細胞轉變成幹細胞？複製技術是否可以用在人身上？

談論到生殖細胞時，都是指涉會經過減速分裂的細胞。但是幹細胞並沒有經過減速分裂，所以本來是一個成體已經分化出的細胞，回復到原來的樣子之後可以再進行複製；另外，身體只有少數的幾種細胞會分化，例如骨隨。根據人工生殖法的規定，複製技術是不能利用於人類的生殖之上。剛剛提到的 Reprogramming 的研究是找出不能分化的細胞，取出藉由基因的操作，變成幹細胞，所以稱之為「誘發性的幹細胞」。

Q3. 中國的基因工程發展現況？

其著重於基因改造，例如在基因檢測的時候，將有缺陷的基因，藉由基因編輯的方式，讓健康的小孩得以存活。

Q4. 如果有國家不遵守禁止複製人的規定，生出來的小孩該怎麼辦？他的法律議題？

目前的法律是禁止的，但複製人是人。目前的法律沒有規範相關議題。另外還有一個問題是如果沒有揭露是沒有人知道的。

Q5. 台灣對於 IPSC 的規範態度為何？基因編輯可以進行到多點的編輯，未來在刑事鑑定或親子鑑定有關係嗎？

台灣的法規範對於 IPSC 是持開放態度，另外透過學術自治，取得共識，在研究領域上各自規範。成本過高，所以目前不需要擔心。

Q7. 食用膠原蛋白、益生菌是否會因為胃酸而消化？

益生菌被研究的很徹底，但是因為數量很大，仍然可以在胃中發展。另外，食用膠原蛋白因透過奈米化提高效用，所以口服還是有其效用。

Q8. 請問基因療法是針對特定的基因型給予特定的藥物治療，不是改變基因？凝血因子是培養成藥物後注入到需要的人體嗎，這是比較像誘導性多功能幹細胞、基因剪輯的方式，是不是可以改變人類的基因？如果治療之後，人會有兩種基因嗎？治療後的基因是會回到原本的遺傳或是修復過後的基因型態？

是的，這是活體的基因改變。另一種基因療法是注入病毒，病毒中有正常的基因，注入之後會跑入病毒應該要到的位置，進而改變（感染）基因。例如在中國，已經有類似的療法，像是「基因治療 P53」，目前被用於癌末病患，然而其安全性仍有疑慮，避免有相關的問題。人不會有兩種基因，是用來修復原本破損的基因，例如：突變，可以置換，僅會針對壞掉的部分修復。以血友病為例，缺乏人類第九號凝血因子是哪一段基因，知道是哪一段基因帶入，或者置換，而後修復。修復後的基因會成為遺傳的一部分，這也是為什麼會稱之為「Cure」的原因。

Q9. 基因改造的問題是不是會對基因池有所影響？

過去的想法是有可能成真的，未來可能真的會達到設計嬰兒的現象。

Q10. 如果換了新的大腦，那是新的人或是原本的人要如何認定？

目前的科技能力是針對組織研究，至於記憶的領域仍尚未研究。

Q11. 病毒治療的安全性以及風險性？

現今已經有 AAV 類流感病毒，基本上風險性很低，此外，病毒經過一段時間之後就會被身體代謝掉，問題則是在於其是否會產生抗體；另外，現在的技術是討論要如何把基因有效率的置入，討論其長期效用。

Q12. 生技產業的發展性？

新藥開發的創造價值：「人無我有、人有我優、人優我廉」。