

出國報告（出國類別：開會）

2023 國際幹細胞學會 (ISSCR) 參加會議報告

服務機關：臺北榮民總醫院醫學研究部

姓名職稱：邱士華 部主任

派赴國家/地區：美國波士頓

出國期間：2023/06/14 -2023/06/19

報告日期：2023/07/26

摘要

2023 年，國際幹細胞研究協會(International Society of Stem Cell Research, 簡稱 ISSCR) 舉辦了一場基因治療與細胞治療的重要會議，這次盛會匯聚了來自全球的幹細胞領域專家學者，他們將透過學術演講和論文發表，分享一年來在幹細胞研究領域的重要新發現。這場盛會被冠名為"2023 國際幹細胞大會"，在美國波士頓舉行。

這次重要會議特別邀請了眾多世界知名的幹細胞研究者，他們將著重介紹過去一個世紀間幹細胞研究的重要發現，尤其聚焦在 iPS 細胞的重要性以及功能性評估。此外，他們也將深入探討幹細胞的新角色和 Cell Reprogramming 的最新發展里程，並從淺入深地精煉介紹其中的重要概念。

ISSCR 一直致力於推動幹細胞研究的發展，這次大會無疑是其使命的一次完美呈現。隨著幹細胞研究的不斷深入，再生醫學的前景變得更加光明。士華相信，這次重要會議將為幹細胞領域的研究帶來更多啟發和突破，同時也將為全球的健康和醫療產業帶來更多希望和可能。讓士華共同期待這次盛會的成功，為幹細胞研究的未來共同努力！

目錄

一、過程.....	4
二、心得.....	7
三、建議事項.....	8

一、過程

本次士華於今年度參加【2023 國際幹細胞研究協會】以吸收並交流幹細胞研究相關新知並發表論文。在 2023 年的國際幹細胞研究協會（ISSCR）年會上，士華有幸遇見了哈佛醫學院的院長 George Q. Daley，並與他就近年來幹細胞研究的進展進行了深入討論。在年會上，iPSC 細胞及重新編程議題成為焦點，多個相關研究報導探討了重新編程和表觀遺傳學在幹細胞研究領域的重要性與發展。iPSC 細胞是一種具有潛在多能性的成體細胞，通過重新編程技術可以轉變成具備幹細胞標誌特徵的細胞，這項技術的重要性在於它為再生醫學和疾病治療開啟了全新的可能性。

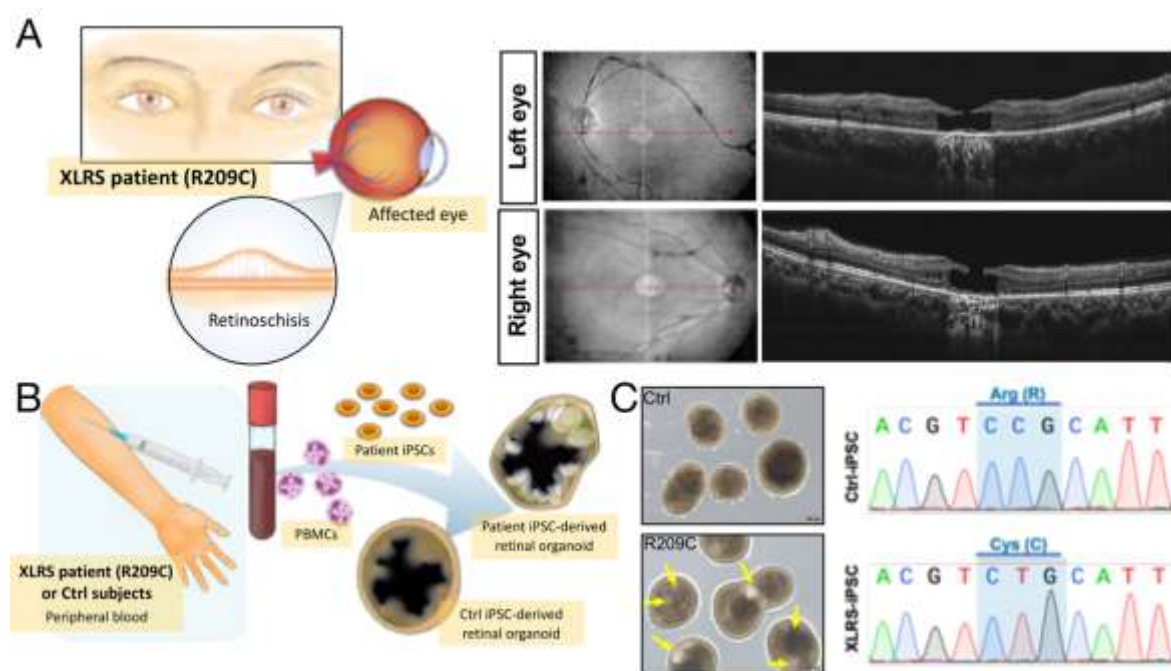


然而，iPSC 細胞的成功率和在治療上可能產生惡性轉化的風險仍是挑戰。為了克服這些問題，研究人員開始著眼於限制體細胞重新編程效率的機制，而 p53 路徑在重新編程相關的訊息傳遞時被活化成為一個重要的控制點。p53 是一個蛋白質，在 DNA 損傷和細胞壞死等狀況下會被活化，進而引發細胞凋亡。利用 p53 的反向調控因子、剔除或靜默 p53 分子，或拮抗細胞凋亡，可以增強重新編程的效率，提高 iPSC 細胞的產生率。

此外，年會上還有學者專家對幹細胞基因 Oct4 的過度表現進行了研究。這項研究利用小鼠模型觀察到，在某些前驅細胞中，Oct4 的過度表現導致前驅細胞的分化被封阻，並進而導致腫瘤產生。這些結果表明，部分前驅細胞仍然保有解譯胚胎訊號的能力，這也可能成為腫瘤生成的推動力。在腫瘤幹細胞研究方面，除了傳統抗癌藥物開發和癌細胞訊息傳遞等主題外，附基因研究也成為了幹細胞研究中的重要熱點。附基因研究主要關注於 miRNA 在基因修飾作用中的作用，這對於研究癌細胞多重基因調控的機制，以及推動癌症研究的進展至關重要。參加了這次年會後，士華獲得了豐富的學術收穫。通過參與大會的演講和海報討論，士華深入了解了全球頂尖幹細胞研究學者最

新的研究發現和研究重點。在大師級研究學者的風範和投入下，以及年輕新秀學者對於研究的熱情和態度，讓士華深受啟發。回國後，士華將與實驗室夥伴、學生和研究同好分享所見所聞，進一步探討如何將這次國際會議的成果應用於研究團隊整體的研究工作中。

士華本次在大會中亦提供演講，分享團隊關於遺傳性視網膜疾病 X 連鎖先天性視網膜裂損症 (X-linked juvenile retinoschisis, XLRS) 的實驗模型建立的研究成果。XLRS 是



一種遺傳性視網膜退化疾病，其特徵為神經感覺視網膜結構的分裂和嚴重的視力損害。RS1 基因突變被廣泛認為是 XLRS 的主要原因。儘管使用腺相關病毒 (AAV) 載體傳遞 RS1 基因在 XLRS 小鼠模型中取得了有希望的療效，但臨床試驗揭示了這種方法在完全挽救視網膜分裂和改善視力的方面的不足之處。因此，全面了解 XLRS 的潛在病理機制對於開發有效的治療策略至關重要。為了開發有效的 XLRS 治療策略，士華與研究團隊致力研究於建立不同先進的 XLRS 實驗模型進行詳細的 XLRS 病理機制闡明。在藥物及分化條件刺激下，人類誘導多能幹細胞 (hiPSC) 可以分化成特定的組織或複雜的器官構型，具有與組織組成和三維結構特徵相似的基因背景和結構。儘管患者 iPSC 衍生的視網膜器官構型具有無限擴增和與患者相同的基因背景等優勢，但無法獲得關於體內器官結構中病理變化的信息。除了類器官模型外，適當的實驗動物模型亦可進一步提供疾病模型誘導後受影響器官的空間信息和基因表現。士華與研究團隊使用患

者特異性 iPSC 衍生的視網膜類器官和基因工程 Rs1 敲入小鼠模型來研究 XLRS 的疾病表型和轉錄組變化。我們使用攜帶 Rs1 c.625C>T (p.R209C) 突變的 iPSCs 並通過 CRISPR/Cas9 技術生成攜帶相同突變的敲入小鼠模型。對這兩種模型進行的疾病表徵的分析，顯示了視網膜劈裂、視網膜細胞層排列紊亂、視網膜電生理功能異常和視網膜結構損傷等與 XLRS 相似的表現，為世界上最先使用複合的實驗模型討論遺傳性疾病相關問題的研究。在年會中，與現場專家學者互動密切，希望能在再生醫學的研究領域有進一步的觸發和貢獻。

在年會期間，士華還有幸與哈佛醫學院的院長 George Q. Daley 進行了交流，他對近年來幹細胞研究的進展給予了寶貴的見解。他對幹細胞領域的未來發展表示樂觀，

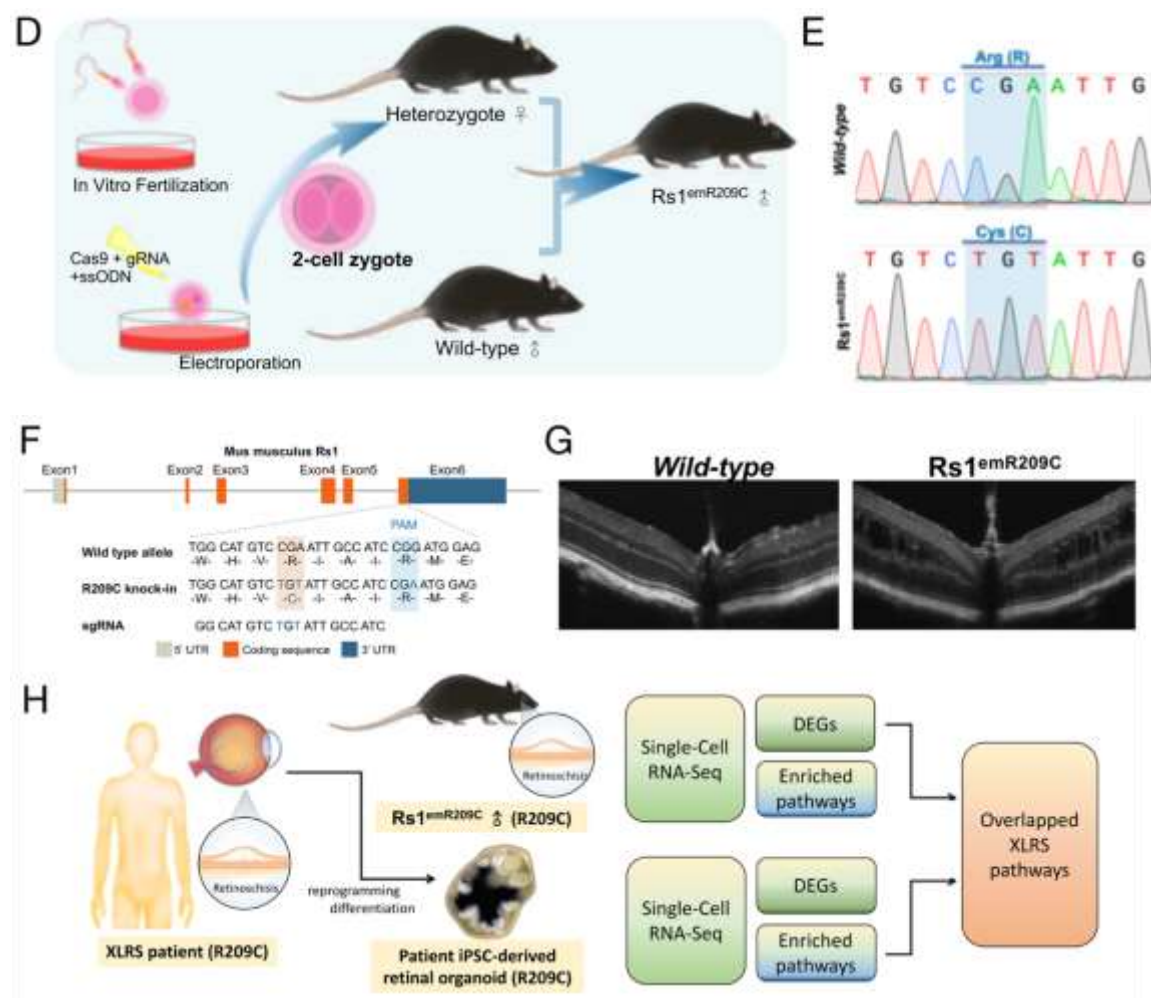


Figure 1. Characterizing XLRS patient-derived retinal organoids and genetically engineered *Rs1* knock-in mice carrying patient-specific point mutation p. R209C. (A) Clinical examination of XLRS patient with p. R209C point mutation by OCT imaging and color fundus photograph. (B) A scheme shows obtaining control and XLRS patient-derived iPSCs for retinal organoid differentiation. (C) Phenotypic determination of normal and XLRS patient-specific iPSCs differentiated retinal organoids, and confirmation of *Rs1* point mutation site of XLRS patientspecific and healthy control iPSCs using Sanger sequencing. (D) Schematic of CRISPR/Cas9 method for *Rs1^{emR209C}* mouse model establishment. (E) Confirmation of introducing point mutation p. R209C into *Rs1* in genetically engineered mice using Sanger sequencing. (F) The design of the CRISPR/Cas9 genome editing system to generate *Rs1* p. R209C knock-in mice by introducing single-guide RNA (sgRNA) to target the PAM sequence on the wild-type allele. (G) Examination of the retinal structure of wild-type and *Rs1^{emR209C}* mice through OCT. (H) The workflow of further experiments to elucidate pathomechanisms of XLRS using both in vitro and in vivo systems harboring patient-specific *RS1* point mutation p. R209C.

並強調了跨領域合作的重要性。這次與 George Q. Daley 院長的交流，對士華及研究團隊進一步了解幹細胞研究的前沿和趨勢有了很大的幫助。

士華對於幹細胞技術和再生醫學領域的發展充滿信心。帶著這份熱情和決心，士華相信返國後與研究團隊相互激勵及自我提昇，再生醫學必將實現更多令人振奮的突破，幫助更多需要幫助的人們重獲健康與希望。同時，士華期待著與全球頂尖機構的進一步合作，共同推進再生醫學的發展，為人類的健康和醫學進步做出更大的貢獻。

二、心得

在 2023 年的國際幹細胞研究協會 (ISSCR) 年會中，匯聚了來自世界各地在幹細胞研究領域傑出的專家學者，共同探討和分享過去一年來在幹細胞研究方面的突破和新發現。這次盛會的地點在美國波士頓，吸引了來自學術界、產業界以及生物技術公司的代表，共同參與學術演講、論文發表、海報展示和展覽會，這是一個極富啟發性的交流平台，讓幹細胞領域的研究人員和專家們深入交流，激發出新的創意和合作機會。



ISSCR 年會的焦點之一是誘導式多能幹細胞 (induced pluripotent stem cells, iPSC 細胞) 的製備與重新編程議題。iPSC 細胞是一種具有潛在多能性的成體細胞，通過重新編程技術可以轉化為具有幹細胞特徵的細胞。多個相關研究報導闡述了 iPSC 細胞在再生醫學和疾病治療方面的重要性和應用前景。然而，iPSC 細胞成功率和在治療上可能產生惡性轉化的風險仍是挑戰。為了克服這些問題，研究人員通過深入探索限制體細胞重新編程效率的機制，發現 p53 路徑在重新編程相關的訊息傳遞中扮演著重要角色。利用 p53 的反向調控因子、剔除或靜默 p53 分子，或拮抗細胞凋亡，可以增強重新編程的效率，提高 iPSC 細胞的產生率，這將為更有效率的 iPSC 細胞製備

方法提供新的思路和解決方案。在幹細胞研究的其他前沿領域中，也有眾多令人振奮的研究進展。在一場演講中，史丹佛大學的 Michael F. Clarke 教授分享了他們對乳癌幹細胞的研究成果。他們發現在乳癌幹細胞中存在著 37 個表現量不同的 microRNA，其中三群 microRNA 在乳癌幹細胞中表現量較少。這些 microRNA 的調控方式可能對於幹細胞自我更新能力具有重要的影響，對於研究腫瘤實驗藥物的療效具有重要的意義。這樣的研究成果為幹細胞治療和癌症研究提供了新的視角和方向。除了幹細胞生物學方面的研究，幹細胞在再生醫學和藥物開發領域也引起了廣泛關注。多個生物技術公司參展展示了最新的研究試劑和產品，這些產品的開發為實驗室提供了更有效、便捷和經濟實惠的研究工具，提高了實驗的成功率和效率，可謂幹細胞研究的無名功臣。此外，各大出版商推出的出版品以及藥商所開發的新型藥物介紹，為研究學者提供了許多新知，使他們在短時間內接收到最新、最多的新資訊，了解發展的潮流，這也加速了幹細胞研究領域的進步。

參加 ISSCR 年會是一次收穫豐富的經驗。通過參與大會的演講和海報展示，士華深入了解了全球頂尖細胞生物學研究學者最新的研究成果和進展，探索幹細胞研究的前沿領域。在演講的過程中，見證了大師級研究學者的風範和投入，以及年輕新秀學者對於研究的熱情與態度，這些都是值得士華及研究團隊學習的榜樣，也激勵著我們積極投入研究工作。回國後，士華將與實驗室同仁、學生和研究助理分享所見所聞，並積極努力從事研究工作，希望能有突破和創新，為組織再生醫學的研究貢獻一份力量，讓幹細胞治療更加成熟，幫助更多人擺脫疾病的困擾。這次 ISSCR 年會的經驗將激勵士華和研究團隊繼續堅持不懈，追求卓越，努力推動幹細胞研究的蓬勃發展。帶著這份熱情和動力，我們相信幹細胞治療將為人類健康和醫學進步帶來更大的希望和潛力。

三、建議事項

全球再生醫療市場的規模及成長性呈現出明顯的地區差異。北美地區被認為是最大的市場區域，其強大的科研實力、發達的醫療體系以及對再生醫學的投資和支持，使

其成為全球再生醫療領域的領頭羊。亞太地區的市場成長幅度最大，尤其以日本再生醫療產業的蓬勃發展最為突出，被譽為最具成長潛力的國家。日本在再生醫學領域的投入和推動力度，使其成為全球再生醫療研究的熱點，吸引了眾多專家學者和生物技術公司前來參與合作。

再生醫學是一門以利用細胞或組織製品，以及具生物相容性的生物醫學材料來替換或修復人體組織或器官的功能為主要目標的醫學領域。其中，幹細胞技術作為再生醫學的主要支柱，近年來取得了長足的發展。自 2006 年京都大學的山中伸彌教授正式發表 iPSC 細胞（誘導性多能幹細胞）的製作方法以來，再生醫學取得了重要的突破。iPSC 細胞與 ES 細胞不同，ES 細胞取材涉及倫理和道德問題，而 iPSC 細胞可由人體血液或皮膚等成體細胞取得，因此被視為更具倫理可行性的細胞來源。iPSC 細胞的誕生為再生醫學帶來了巨大的潛力，為解決全球人口老化和器官捐贈者不足等問題提供了新的解決方案。在此次國際間的交流合作中，將大幅推進台灣視網膜醫療技術的發展，擴大與世界華人電子生醫產業鏈的合作，並帶動國內電子 IT 產業的升級。士華的醫學研究部在臺北榮總的主導下，成為台灣醫學研究教學的重要支持，也在醫療創新發明方面佔據龍頭地位。我們通過廣設國際合作平臺，提升本院的國際競爭力，並培育優秀的醫學人才，期望能在全球醫學中心中脫穎而出，推進再生醫學領域的發展。

在參加美國波士頓 2023 ISSCR 的過程中，使士華深刻了解到美國在 iPSC 細胞和基因治療領域的重視和投入。未來，士華將積極尋求與 UMass 等頂尖機構的合作，學習借鏡其先進的科研和管理經驗，進一步推進士華的研究和發展。台灣幹細胞產業以中小企業為主，面臨著資金和時間等方面的挑戰，無法負擔從臨床研究到產品上市所需的龐大經費和時間。

綜上所述，再生醫學是全球醫學領域的重要前沿領域，幹細胞技術作為再生醫學的核心，正逐步取得重大突破。士華與研究團隊期待通過與全球頂尖機構的合作與學習，進一步推進再生醫學的發展，為人類的健康和醫學進步做出更大的貢獻。帶著這份熱情和決心，我們相信再生醫學必將實現更多令人振奮的突破，幫助更多需要幫助的人們重獲健康與希望。