

從賈伯斯之死到幹細胞

陳耀昌 醫師

台大醫院

ycchenmd@ntu.edu.tw

2013. 05. 16

東華大學醫藥與健康講座

病史

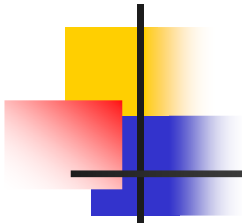


1. **2003~2011: 胰臟神經內分泌細胞瘤**
2. **代替療法/民俗療法**
 - 宗教靈媒
 - 斷食療法
3. **9個月後才手術 → 已見肝臟轉移**
4. **化學治療**
5. **2008年11月，急送醫院/誤傳病急**
6. **2009年1月，肝臟移植**
7. **2011年10月4日，CEO庫克推出iPhone 4S**
8. **2011年11月5日，在家死亡**
9. **最輝煌的事業均在罹癌時期完成 (蘋果的黃金時代)**

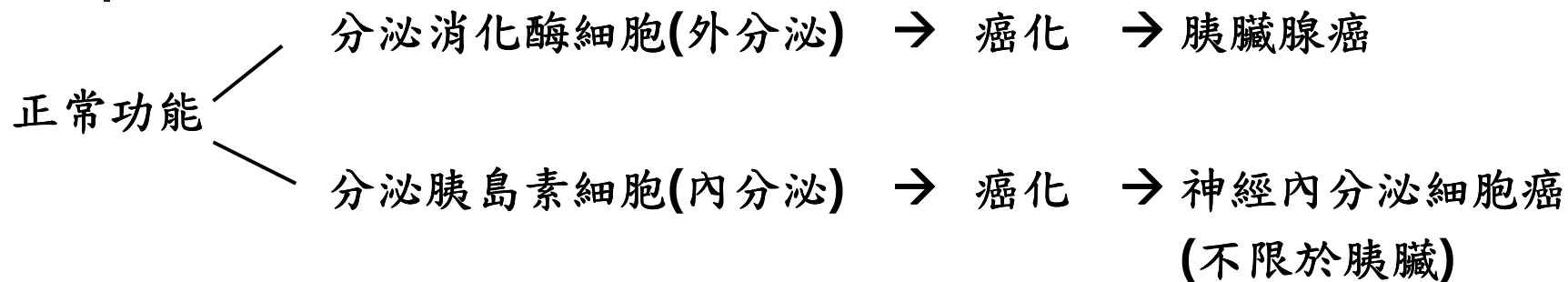
個人背景

1. 父親是敘利亞人(阿拉伯人)
2. 被收養，但後來生父生母結婚了
3. 披頭世代/嬉皮性格/崇尚自然
4. 素食30年





胰臟癌



胰臟腺癌

(江鵬堅, 林山田)

CA199奇高

進行快

化療效果尚可

可外科切除

放射無效

神經內分泌細胞癌

(賈伯斯)

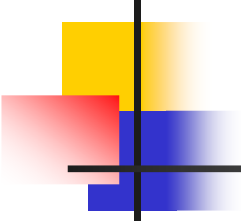
CA199正常

進行慢

化療效果差

可外科切除

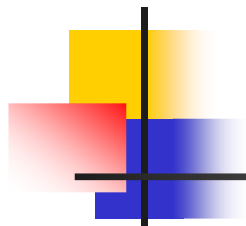
放射無效



癌症替代治療 (alternative therapy)

替代療法

1. 斷食 (餓死癌細胞)
2. 健康食品、中草藥(增加免疫力)
3. 內功、磁場 (震死癌細胞)
4. 靈媒、宗教 (不可知論)
5. 苦杏仁 (laetrile)
 - 鯊魚軟骨
 - 巴西蕃薯
 - 天仙液
 - 牛樟芝



替代療法

1. 通常缺乏完整的臨床試驗與數據。
2. 從事替代療法人士總避談該療法的有效性，而只強調安全性。
3. 台灣須洗腎、做腎臟移植或肺臟移植的病患，不少是因替代療法副作用之誤。
4. 大部分的替代療法，不論是效果或副作用，都沒有好好被攤開檢驗。

臨終哲學

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL DECISIONS

INTERACTIVE AT NEJM.ORG

Physician-Assisted Suicide

This interactive feature addresses the approach to a clinical case. A case vignette is followed by specific options, neither of which can be considered correct or incorrect. In short essays, experts in the field then argue for each of the options. Readers can participate in forming community opinion by choosing one of the options and, if they like, providing their reasons.

N ENGL J MED 368;15 NEJM.ORG APRIL 11, 2013

1. 加護病房級 插管+呼吸器，至最後一刻
插管+呼吸器，主動拔管
2. 病房級 插管，不用呼吸器，只抽痰
3. 安寧病房 不插管，自然過世
打點滴，止痛劑
4. 在家過世
5. 自殺協助 不等於安樂死

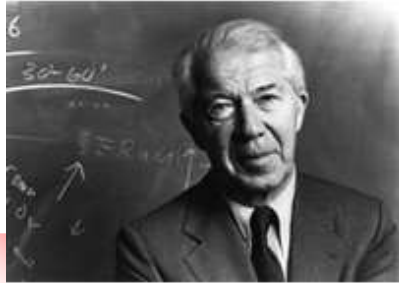


20130506



諾貝爾獎得主杜維 安樂死微笑離世

比利時著名科學家杜維（Christian de Duve）的家屬說，諾貝爾醫學獎得主杜維，本月4日以安樂死方式辭世，享壽95歲。安樂死在比利時合法。「中央社」報導，杜維是繼作家克勞斯（Hugo Claus）2008年辭世後，第2位選擇安樂死的比利時知名人物。比利時2002年將安樂死合法化，是繼荷蘭之後，全球第2個認為安樂死合法的國家。杜維1個月前才告訴比利時《晚訊報》



諾貝爾醫學獎得主 杜維合法安樂死

- 20130507
ETtoday

▲諾貝爾醫學獎得主杜維(Christian de Duve)。(圖/取自網路)

比利時知名學者、諾貝爾醫學獎得主杜維(Christian de Duve)的家屬表示，杜維已在4日以安樂死的方式告別人間，享壽95歲。杜維是第二位選擇安樂死的比利時名人，第一位是作家克勞斯(Hugo Claus，1929年4月5日～2008年3月19日)。比利時於2002年將安樂死合法化，成為荷蘭之後、世界第二個安樂死合法化的國家。

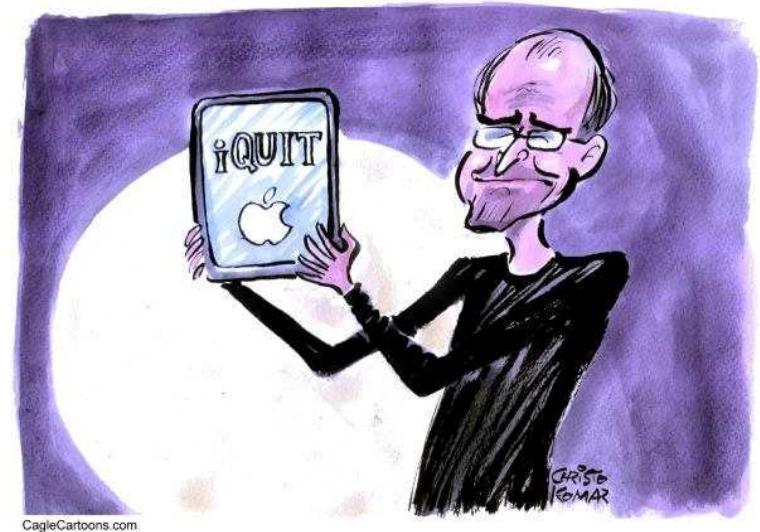
1個月前，杜維才在接受《晚訊報》(Le Soir)採訪時說，要說他不怕死，是太誇張了，「我不怕死後的世界，因為我不是教徒。如果我消失了，就是消失了，什麼也不會留下。」他在家裡跌倒後，決定施行安樂死，並且等到兒子從美國回家，在家人圍繞下告別世間。他的女兒法蘭絲瓦茲(Francoise de Duve)透露，父親辭世時很安詳，注射最後一劑藥劑前，拒絕服用抗焦慮藥，「他帶著笑容向我們道別。」

1917年10月2日出生在英國的杜維，是比利時後裔，3歲即隨家人回到比利時定居，他是細胞學家與生物化學家，1947年成為魯汶大學教授。1974年因癌症方面的卓越研究，與同胞克勞德(Albert Claude)和美國學者帕拉德(George Palade)共同獲得諾貝爾醫學獎。法語天主教魯汶大學的實驗室以他的名字命名。

賈伯斯的臨終哲學

賈伯斯正好死在iPhone 4S發表會的第二天，實在巧得不可思議。因此坊間曾有傳言，他其實早已過世，只是公司「密不發喪」巧做安排。這一點，我不相信。因為在現代國家，死亡時間是不容虛報的，否則會有好幾個人被牽連坐牢。

密不發喪？
不可能！



賈伯斯沒有死在加護病房，沒有死在病房，甚至沒有死於安寧病房。曾是披頭世代自然主義者的賈伯斯，希望自然地死在家中，死在妻子、兒女的環繞中。這既是一種生命哲學，也是在這種高齡化社會中節省醫療資源的最根本作法。

賈伯斯選擇了在家過世。

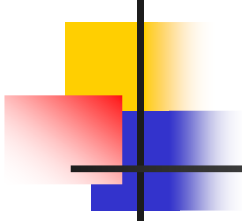
他甚至不要那些呼吸器及注射液等維生系統。雖然依照死亡診斷書，他死於呼吸停止（respiratory arrest）。



在家過世的哲學

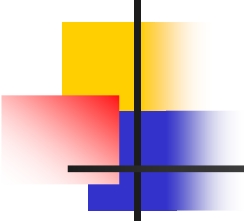
最近日本政府也開始鼓吹病人病危時由醫院返家過世，以節省醫療資源。對此類病人，日本政府並補助醫藥費。現在日本約有二〇%的國民「在家過世」。不知台灣民眾這樣的比率有多少？





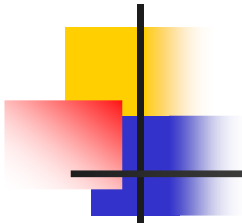
影響癌症病人存活的因素

1. 癌細胞之本質、行為 **Cancer Cell Behavior**
2. 醫生之見解/哲學 **Doctor philosophy**
3. 病人之配合度 **Patient compliance**
4. 謀事在人、成事在天、盡其在我
 Men Propose, while God dispose



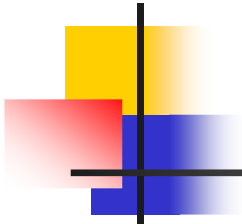
癌症治療目標

- 1. Cure** 治療
- 2. Control** 控制
- 3. Comfort** 舒緩



陳耀昌之治癌原則

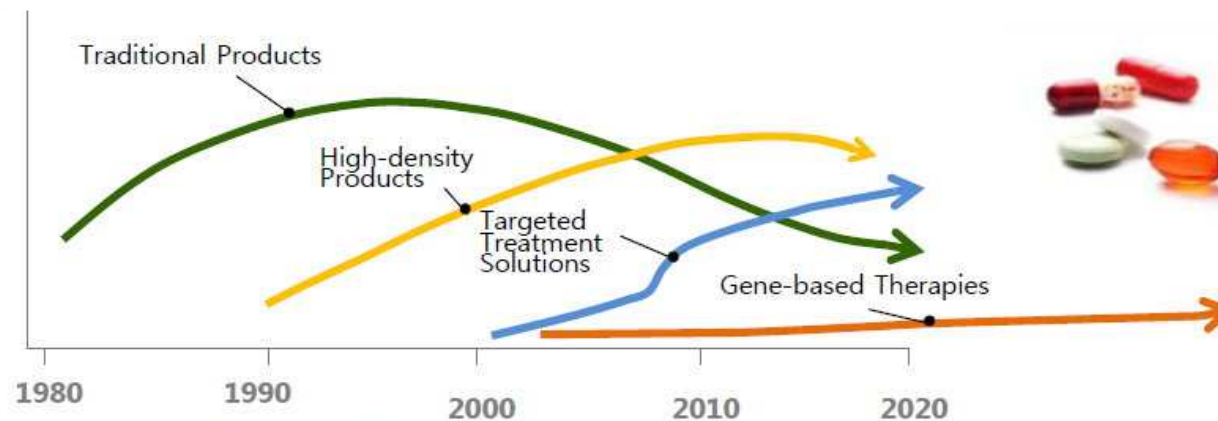
1. 和平未到最後關頭，絕不放棄和平；
犧牲未到最後關頭，絕不輕言犧牲。
2. 不管白貓、黑貓，能夠抓老鼠的，就是好貓。
3. 留得青山在，不怕沒柴燒。



癌症常規治療

1. 手術 (去之而後快)
2. 放射 (焦土政策)
3. 化療 (全面打擊)
4. 標靶 (導向) 治療
5. 免疫細胞療法

Age of Biopharmaceuticals

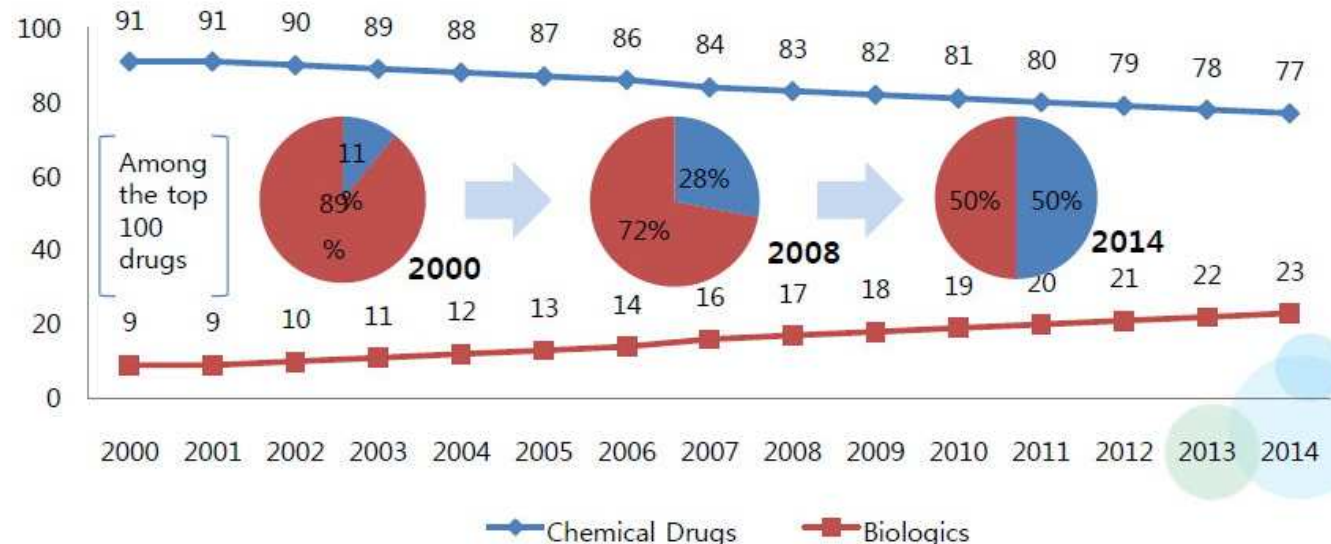


※ Source: IBM Pharma., 2010

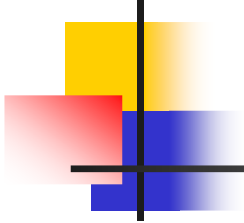
Biopharmaceuticals emerging as new growth engine after high-density products

Growth rate in the world's top 100 pharmaceuticals

2000 (11%) → 2008 (28%) → 2014 (50%)



※ Source: Biosimilar Forum



藥物

1. Chemical drug (傳統分子藥物)

2. 生物製劑

第一代: 胰島素、荷爾蒙、疫苗 (由細菌等製成)

第二代: 抗體、蛋白質 (由動物或細胞製成)

第三代: 幹細胞、細胞治療



第一位死後才得獎的諾貝爾獎得主：

Ralph Steinman

1. 因**Dendritic Cell Therapy** (樹突細胞之癌症治療) 而得獎
2. 本人罹患胰臟癌，利用本人發明之方法，延長**4年壽命**。

(目前唯一上市公司: **Dendreon's Provenge**)

癌症之免疫細胞治療

(細胞免疫治療，但多屬臨床試驗階段)

Day 2 July 19, 2013

Session4 Cell Therapy of Cancer

Moderator:H.Kim Lyerly, Jacqueline Whang-Peng

S4-1	H.Kim	Lyerly	USA	改變外在本質
S4-2	Junichi	Masuyama	Japan	NK細胞
S4-3	Kam Man	Hui	Singapore	
S4-4	Jun	Ren	China	
S4-5	Mark L.	Bonyhadi	USA	T細胞
S4-6	Ko-Jiunn	Liu	Taiwan	樹突細胞

歡迎參加第四屆亞洲細胞治療大會

<http://www.acto2013.org/>

細胞治療時代的來臨

1990 諾貝爾獎
骨髓移植

2011 諾貝爾獎
樹突細胞治療



E.D. Thomas



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011
Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann, Ralph M. Steinman

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011

Bruce A. Beutler

Jules A. Hoffmann

Ralph M. Steinman



Photo: The Scripps Research Institute

Bruce A. Beutler



Photo: CNRS Photo Library/Pascal Disdier

Jules A. Hoffmann

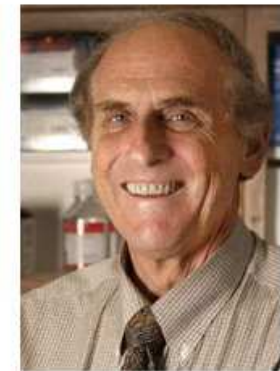


Photo: Rockefeller University Press

Ralph M. Steinman

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann "for their discoveries concerning the activation of innate immunity" and the other half to Ralph M. Steinman "for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity".

2012諾貝爾獎

成熟細胞可以逆行成為幹細胞

【2012 諾貝爾生理暨醫學獎】得主簡介



戈登於 1933 年生於英國狄潘后市 (Dippenhall)，他在 1960 年取得牛津大學 (University of Oxford) 的博士學位，並曾在加州理工學院 (California Institute of Technology) 進行博士後研究，後來在 1972 年到劍橋大學 (Cambridge University) 擔任細胞生物學的教授，戈登目前任職於劍橋大學戈登研究所 (Gurdon Institute)。



山中伸彌於 1962 年生於日本大阪市 (Osaka)，並於 1987 年在神戶大學 (Kobe University) 取得醫學士學位並接受整形外科訓練。後來他改進行基礎研究，在 1993 年取得大阪市立大學 (Osaka City University) 的博士學位，接著在美國舊金山的格拉斯通研究所 (Gladstone Institute) 和日本奈良先端科學技術大學 (Nara Institute of Science and Technology) 進行研究工作，山中伸彌目前在京都大學 (Kyoto University) 擔任教授。

山中伸弥的「三不」

(Yamanaka Shinya)

(1) Science is unpredictable.

科學是不可測的。...
病情也是



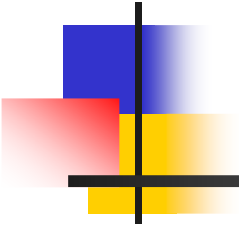
—財訊2012.6

(2) Don't believe your boss' hypothesis.

老師的理論是不可信的。...
我也是

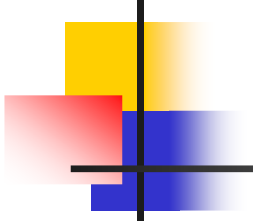
(3) Don't start from human, start from animal.

不要從人開始，從動物開始。...
侵入性檢查呢？



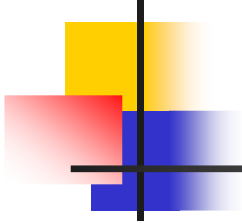
(一) 造血幹細胞移植

最早的細胞治療



Chronology of Human Bone Marrow Transplantation

- 1956-60** **Development of collecting, drafting, filtering and infusion**
(骨髓之收集、過濾與輸注)
- 1966** **Autologous and isologous grafting (自體移植)**
- 1968** **First intended matched transplant from a sibling (Good et. al)**
(第一例異體(HLA相合之兄弟姊妹)移植)
- 1969** **Allogeneic BMT in aplastic anemia and acute leukemia**
 ---introduction of total body irradiation (Thomas et al)
(再生不良性貧血與血癌之異體移植(全身照射之引進))
- 1977** **Introduction of cyclosporin-A to control GVHD**
(以CSA控制GVHD)



異體骨髓移植(Allo-BMT)

(一)捐髓者

(1)HLA(Human Leucocyte Antigen)

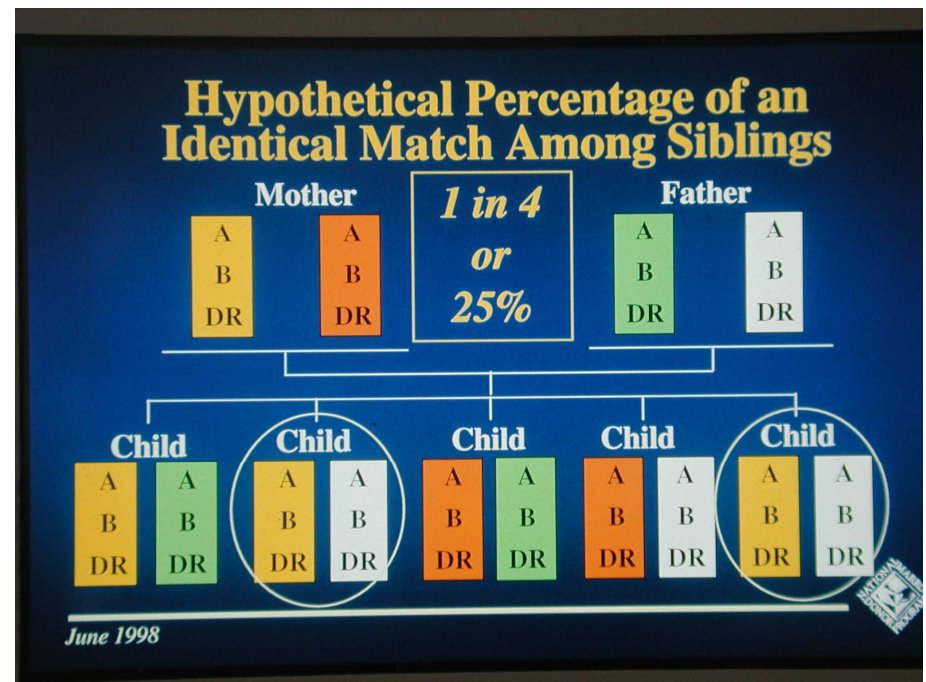
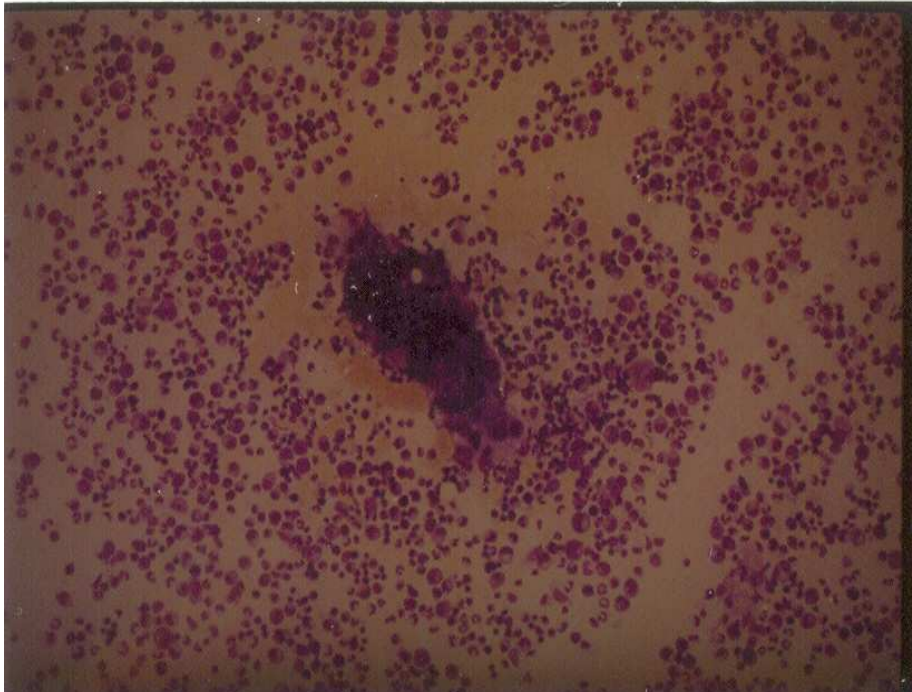
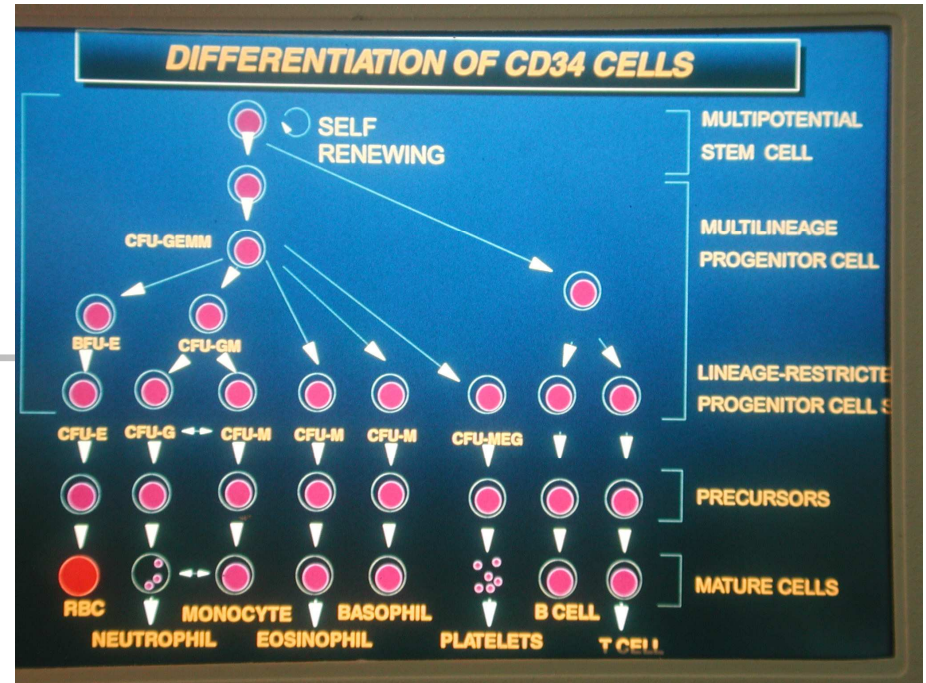
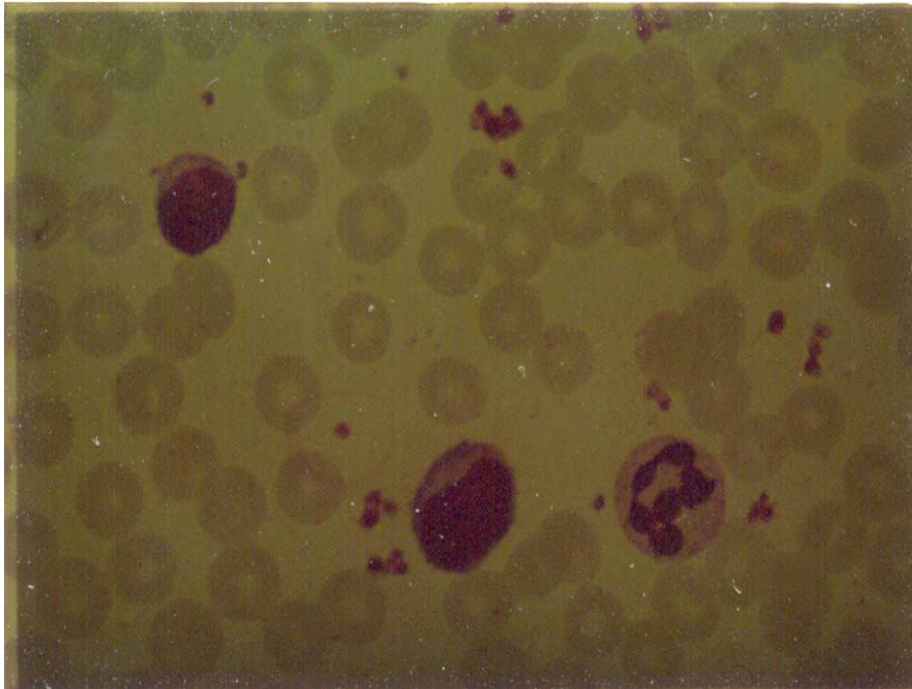
(2)血型不是問題

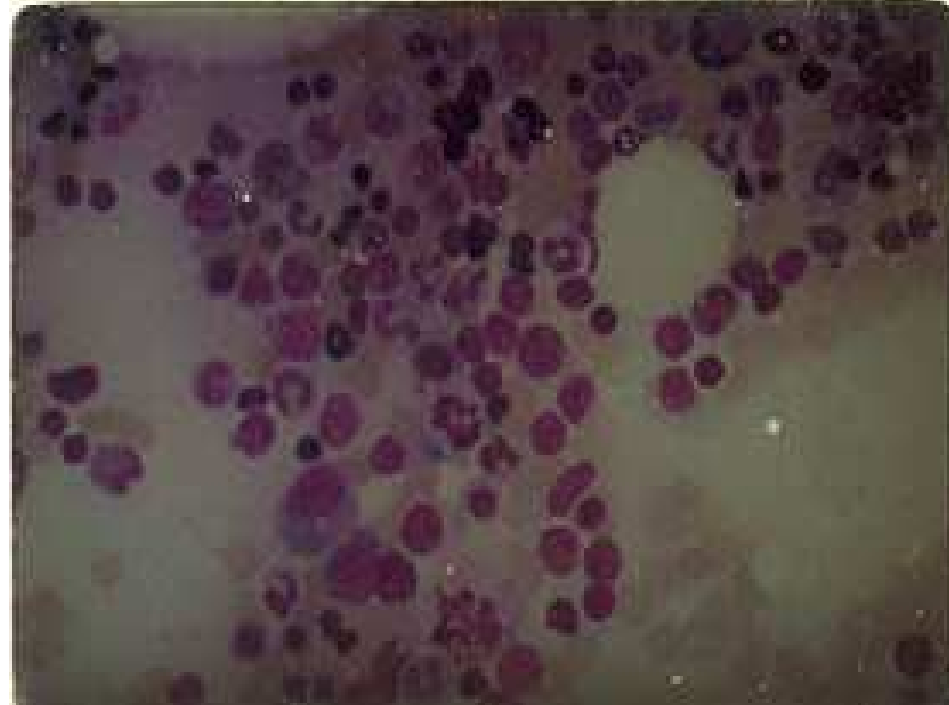
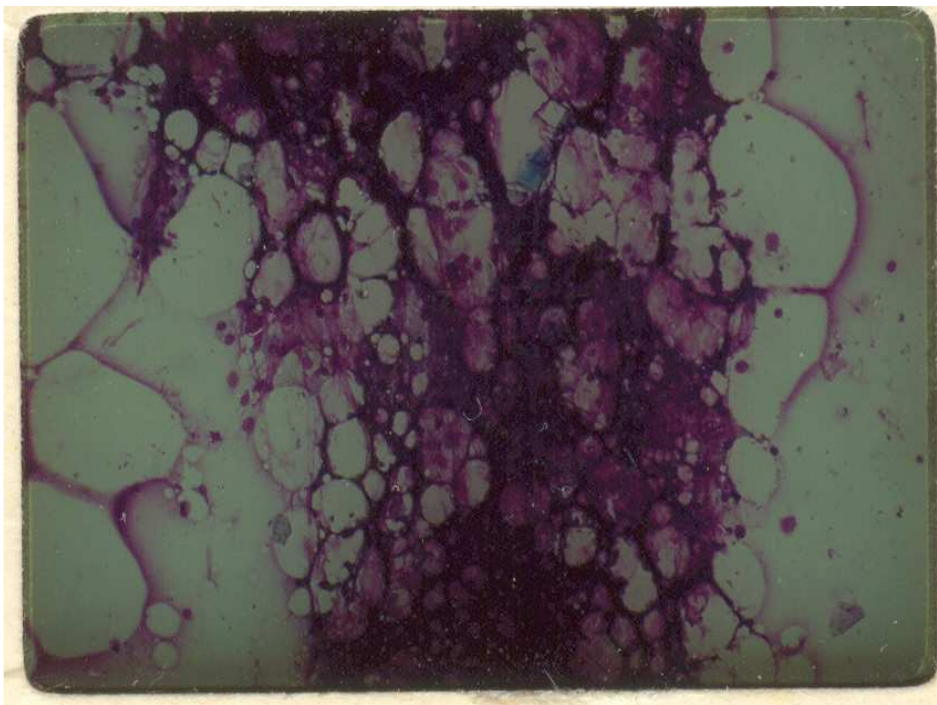
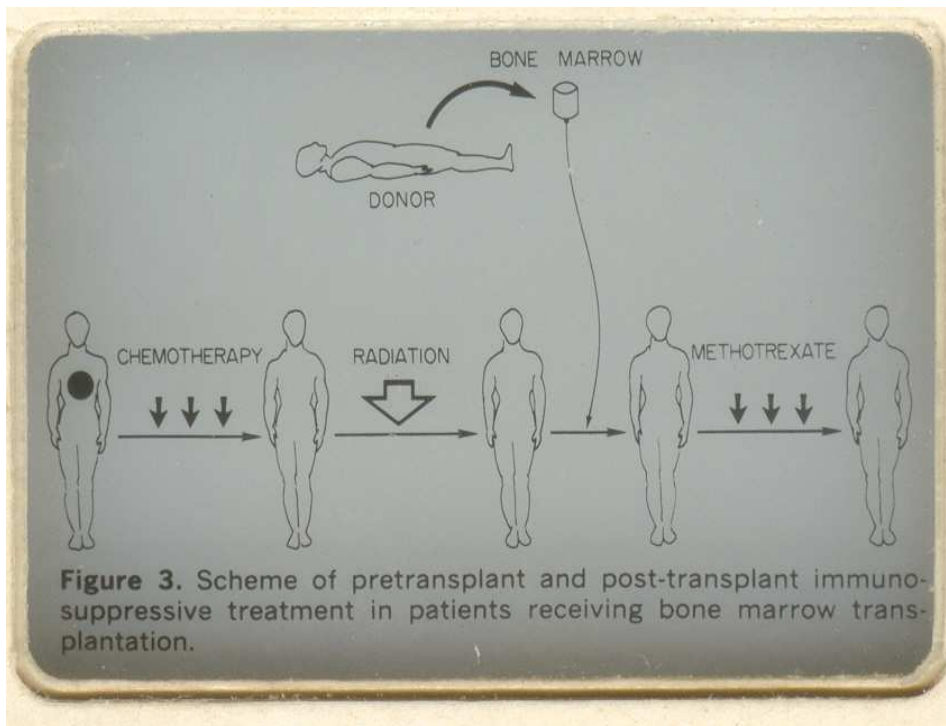
(3)年齡不是問題

(二)受髓者

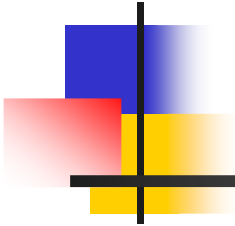
(1)疾病狀況(不適合末期病人)

(2)年齡：最好不超過**50**歲





格言：禍兮福所倚
福兮禍所伏



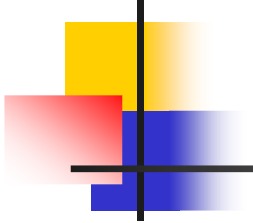
(1) GVHR (graft vs host reaction)
(殖體對宿主排斥反應)

VS

(2) GVL (graft vs leukemia effect)
(殖體對血癌細胞之殺傷)

**(3) 排斥反應傷害正常器官
但也殺光殘存癌細胞**





自體骨髓移植

(1) 自求多福，不會排斥，免疫力恢復快。

(2) 骨髓有病，容易復發。

(3) 破除年齡限制。

(4) 適應症

白血病

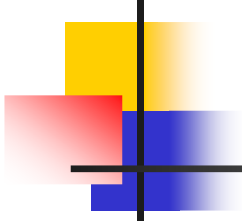
乳癌

淋巴瘤

卵巢癌

多發性骨髓瘤

小細胞性肺癌



自體週邊造血幹細胞移植

1. 白血病

(A) 背景：**G-CSF**

(B) 適應症

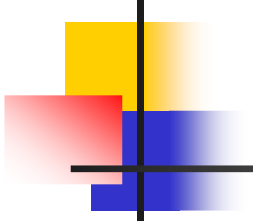
2. 淋巴瘤

3. 乳癌

4. 卵巢瘤

以leukapheresis收集週邊血CD34細胞





異體周邊造血幹細胞移植(I)

捐贈者

優點：	(1)不需全身麻醉	減少麻醉後遺症
	(2)不需住院	增加捐髓意願
	(3)不需做骨髓穿刺	較不痛無疤痕

缺點：	需打 G-CSF	*迄今為止並無引發
	(白血球生長因子)	白血病之報告
		*有一例脾臟破裂



異體周邊造血幹細胞移植(II)

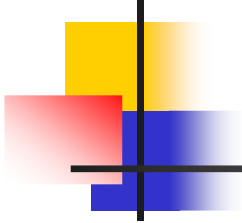
接受者(病人)

優點：

- | | |
|-----------|-------------------|
| (1)血小板恢復快 | 減少輸血 |
| (2)白血球恢復快 | 減少感染，減少抗生素 |
| (3)住院天數減少 | 移植效率增加，減少移植後復發之可能 |

缺點：嚴重型慢性**GVHD**增加

(急性**GVHD**不太變)



臍帶血移植

優點：(1) 廢物利用

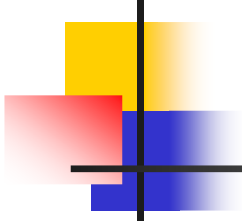
(2) **HLA**不必完全相同(較少排斥)

(3) 現貨貯存(不須「捐贈者」同意)

(4) 「尋找」及「移植」時間較快

缺點：(1) 庫存較少

(2) 細胞數目少，有體重(**40kg**)之限制



總結

造血幹細胞移植

(一) Donor:

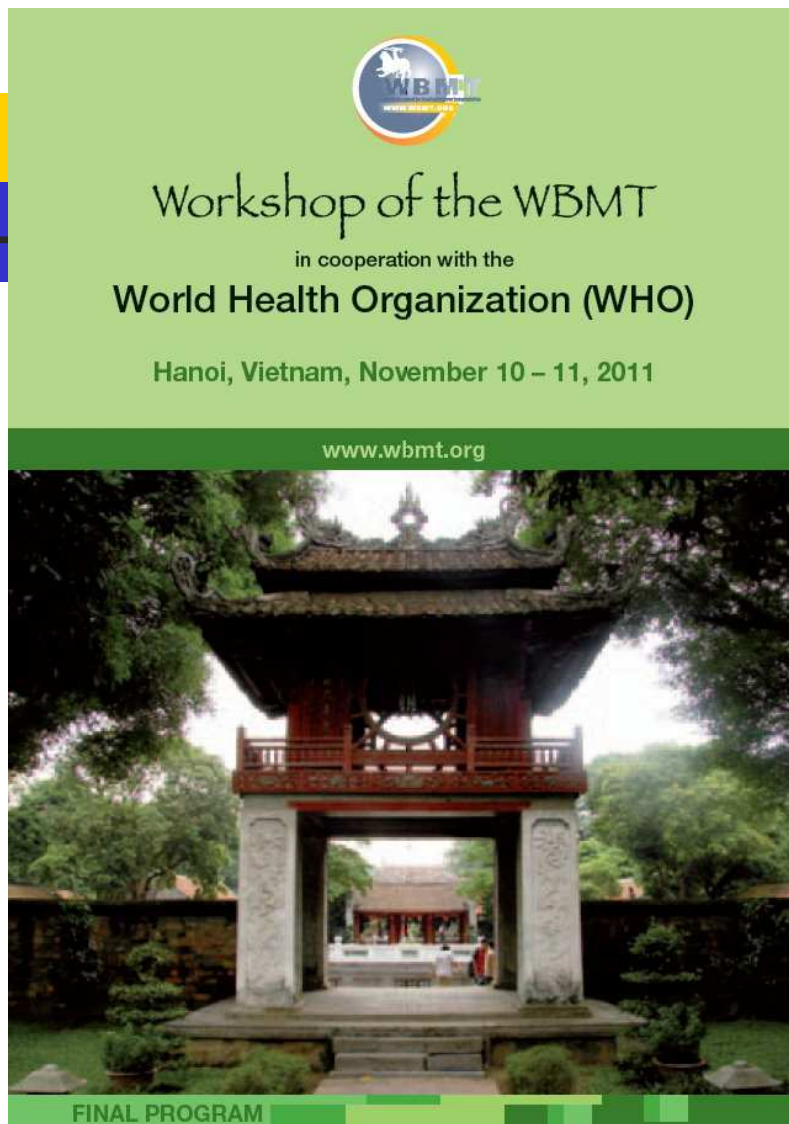
- (A) HLA完全符合之兄弟姊妹
- (B) MUD (骨髓庫之無血緣關係捐髓者)
- (C) HLA不完全符合之家人
- (D) 臍帶血

(二) HSC來源

- (A) 周邊血
- (B) 骨髓

(三) HSC之ex vivo expansion無效

(造血幹細胞無法體外培養)

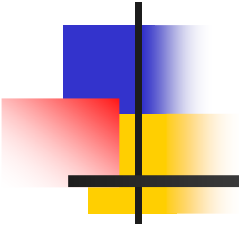


第一屆新興國家骨髓移植大會 (2011.11.10~11)



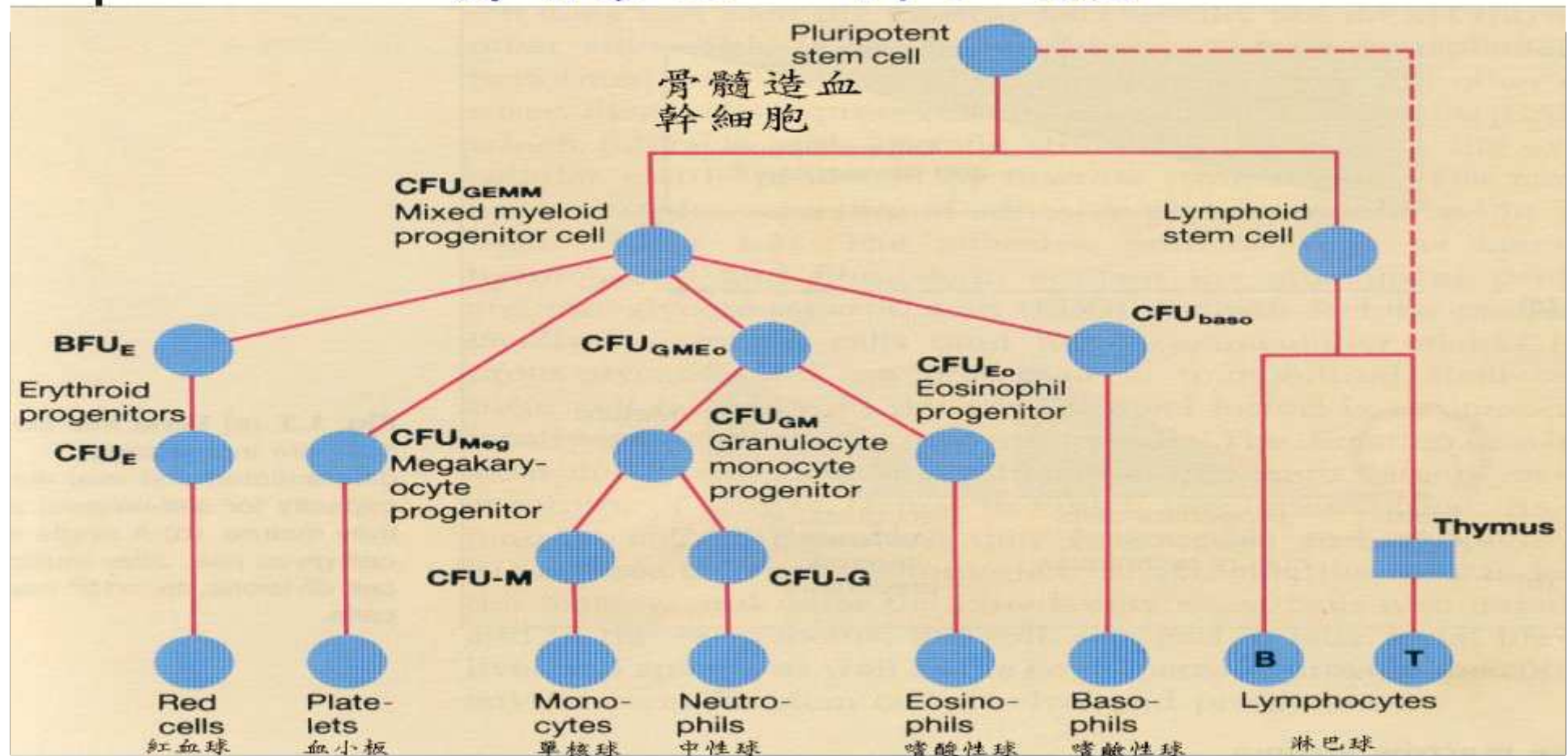
WHO認為：

BM & HSCT變成國民健康
及國家發展指標。



(二) 成體幹細胞移植

骨髓造血幹細胞



紅血球

血小板

單核球

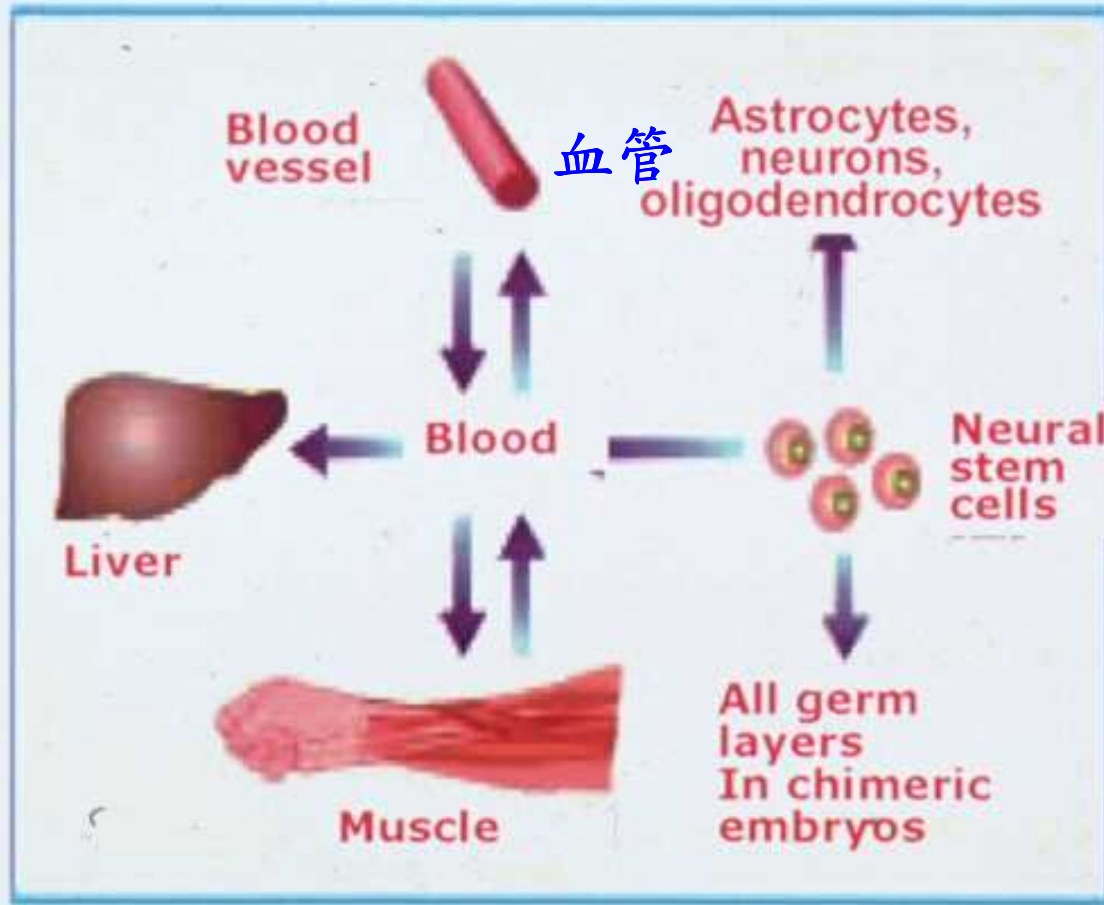
中性球

嗜酸性球

嗜鹼性球

淋巴球

骨髓造血幹細胞之可塑性



神經幹細胞

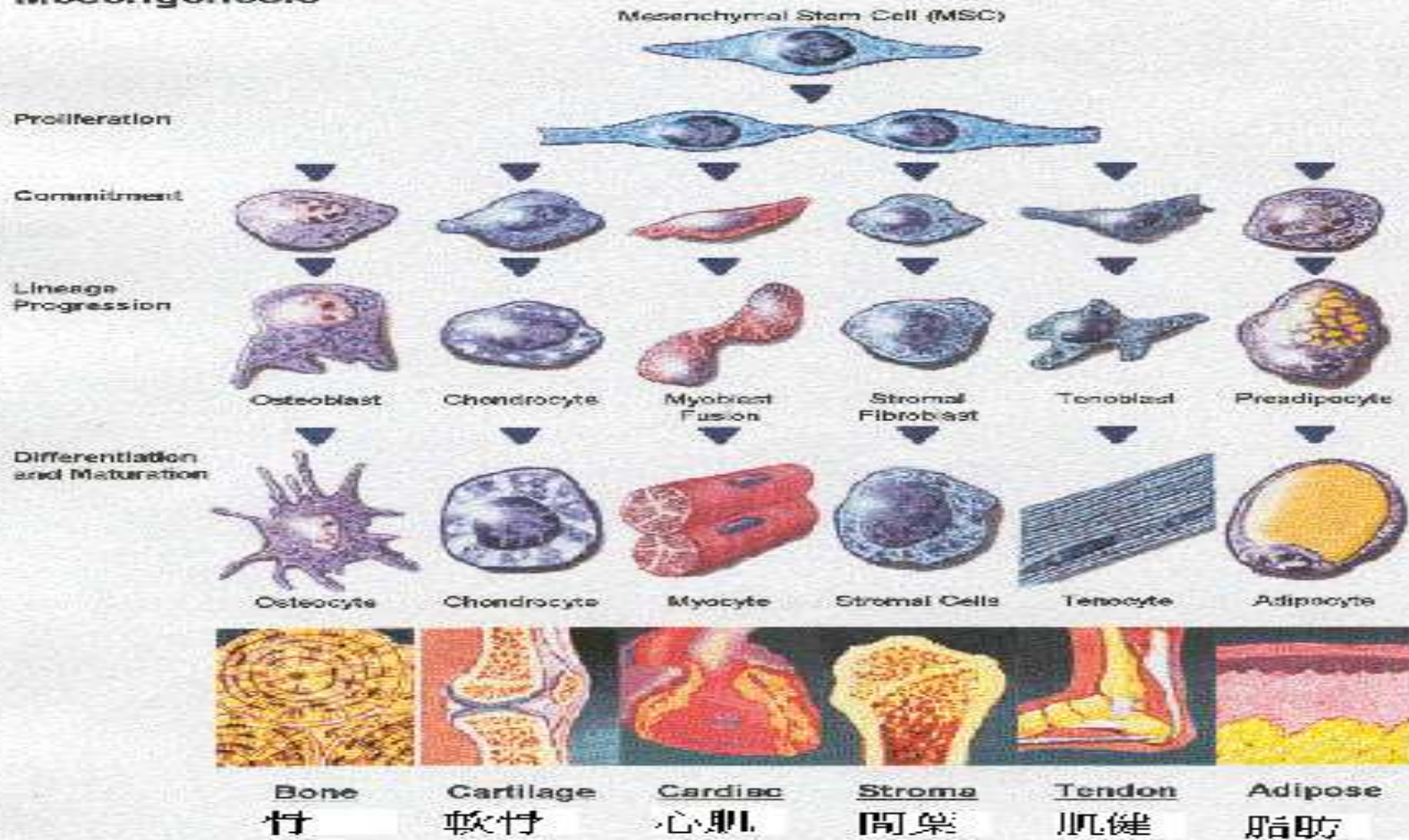
Eric Lagasse et al, Nature Med 6:1229, 2000

肌肉

骨髓間質幹細胞

Osiris: Technology-Background

Mesengogenesis



骨 軟骨 心肌 間葉 肌腱 脂肪

ycchen

2001年再生醫學夢

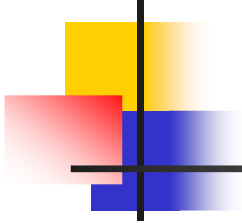
由骨髓移植到成體幹細胞移植

■ 骨髓移植

骨髓生病，不能以藥物治癒 → 將骨髓全部殺光 → 打入捐髓者正常骨髓 → 骨髓細胞再生/恢復

■ 幹細胞移植（修補醫學或再生醫學） →

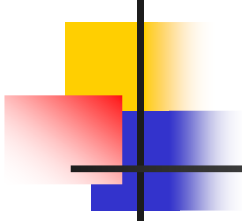
各器官之疾病（細胞受損） → 以心肌梗塞為例 → 取出自體骨髓內成體幹細胞（實驗室培養？）打入心肌內，加速心肌恢復



2001年再生醫學夢

再生醫學的可能治療疾病

1. 心臟 : 心肌梗塞、心衰竭
2. 腦 : 中風、帕金森
3. 脊髓 : 新、舊損傷
4. 內分泌 : 糖尿病



臨床治療模式之建立

實驗室研究 (Bench work)



演譯研究 (Translational studies)

- 小動物
- 大動物 (Animal experiments)
- 靈長類

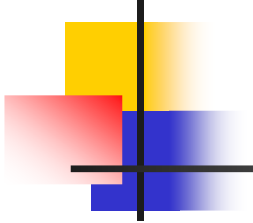


人體試驗 (Pilot human studies)

臨床試驗 (Clinical trials)



新治療模式



骨髓成體幹細胞治療心臟病

細胞之取得、純化及培養

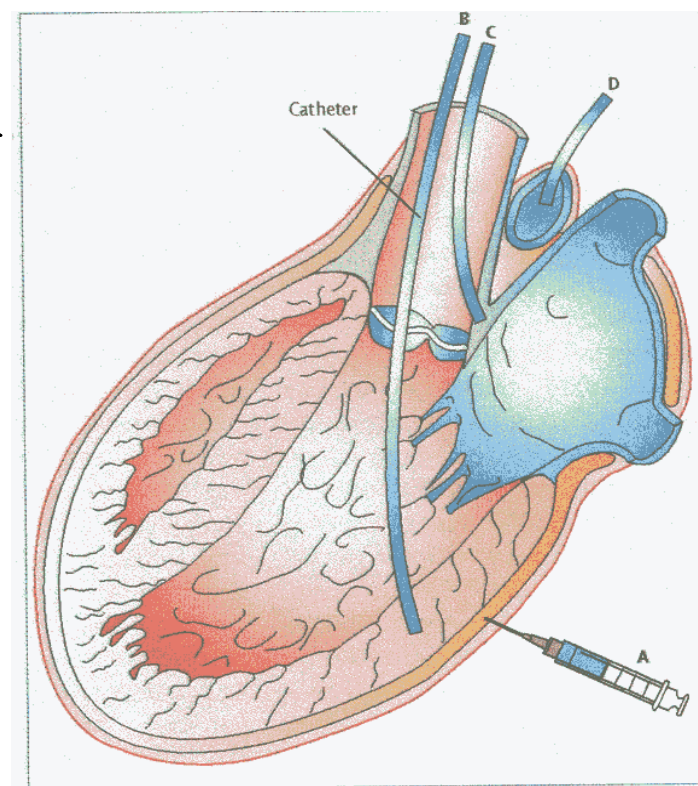
種類	細胞 分離	長期 培養	C-GMP細胞 處理中心
1. 骨髓細胞	極易	不必	+/-
2. 骨髓CD34 ⁺ /CD133 ⁺	易/難	不必	+
3. 周邊血CD34 ⁺ /CD133 ⁺ G-CSF	易/難	不必	+
4. 骨髓間質幹細胞	可	2週	++
5. 骨髓MAPCs	極難	6週以上	++

骨髓成體幹細胞治療心臟病

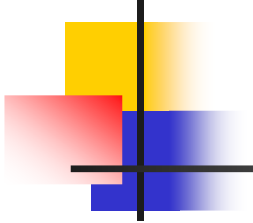
細胞輸送

(一)輸送途徑

- (1)開胸手術，直接心臟表面注射
(+冠狀動脈繞道手術)
- (2)冠狀動脈導管注射
(+血管擴張支架)
- (3)左心室內部注射
(NOGA)
- (4)靜脈注射



(二)心肌梗塞至細胞注射治療的時間差，有無黃金時段？



2012年的結論

自體骨髓幹細胞治療心臟病

- (1) 初步看來似乎有效，且簡單之自體無選擇骨髓細胞即可。心臟病病人心臟功能有改善。
- (2) 幹細胞追蹤研究證明，打入的細胞大約只能存活**1天~1週**。
- (3) 不是幹細胞 → 心肌增生，可能是幹細胞之分泌物刺激心肌增生。

心臟機能改善程度

Long-term Outcome (LVEF)

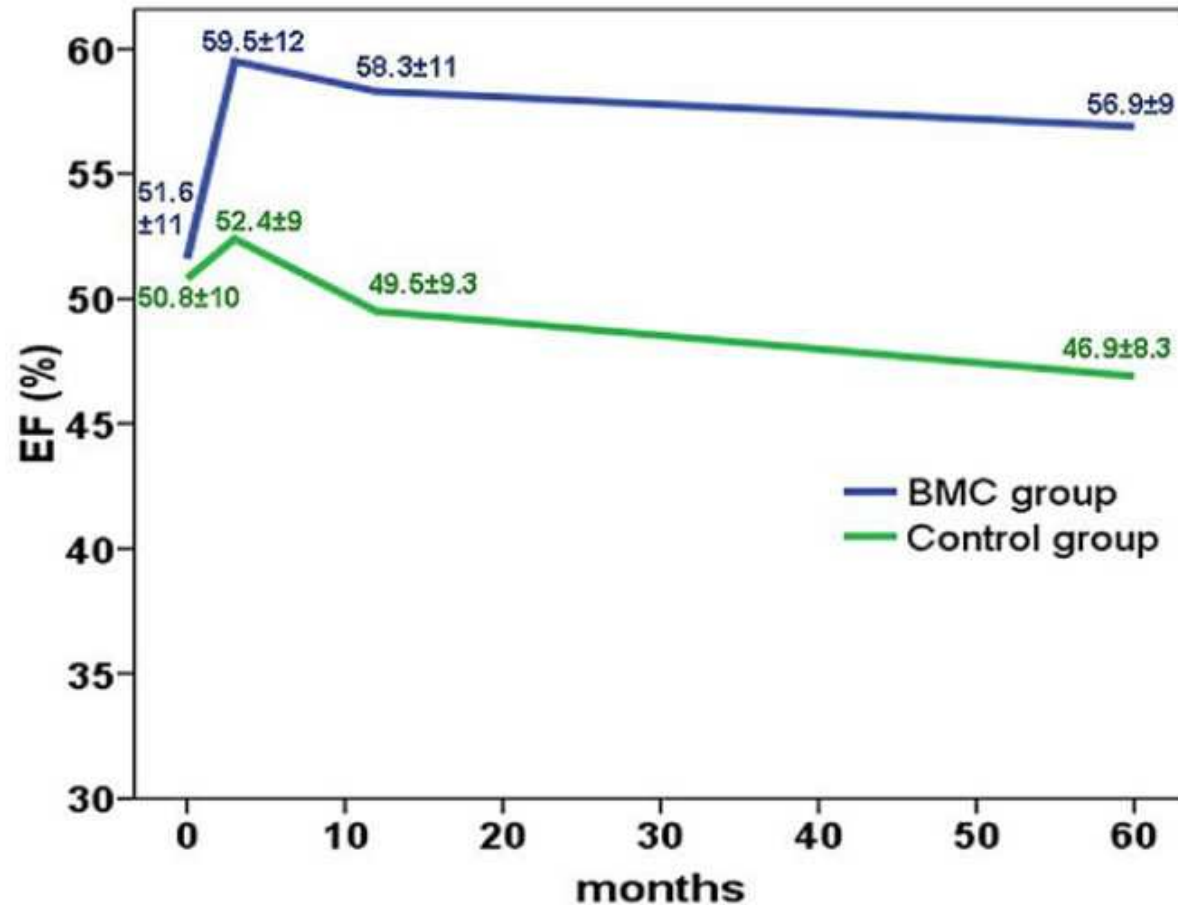


Figure 3

EF Over the Course of Time After BMC Therapy in Patients With AMI in Comparison With the Control Group

長期存活之比較

Long-term Outcome (survival)

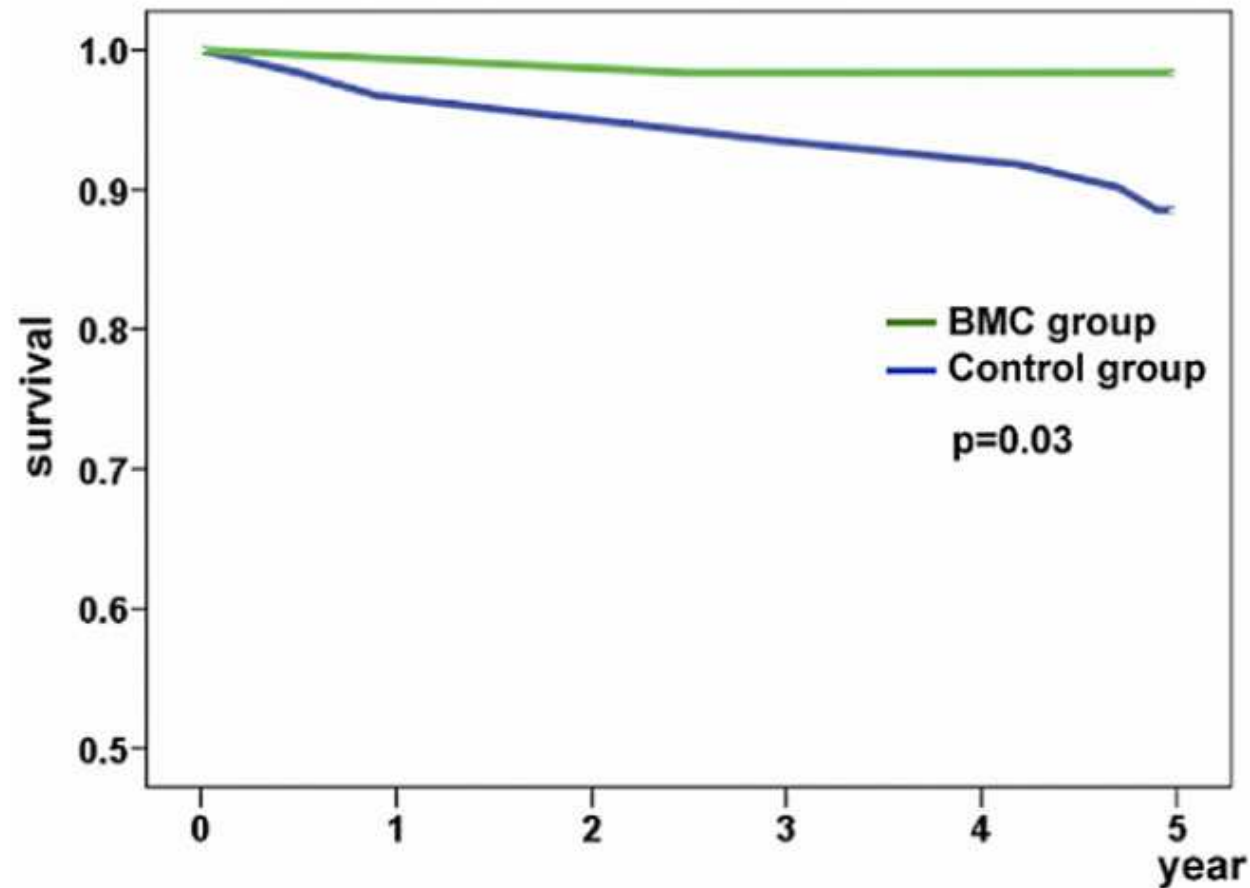
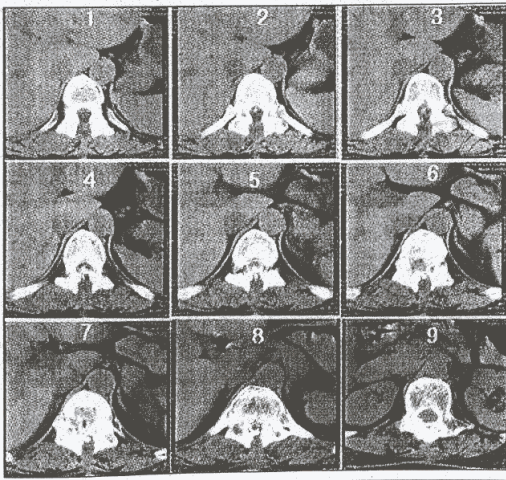


Figure 4

Mortality in Patients With AMI After BMC Therapy in Comparison With the Control Group



脊椎受傷以致癱瘓將近二十年的南韓婦女黃美淑（譯音），上月接受臍帶血幹細胞移植手術後，奇蹟似地恢復行動能力。上圖為黃美淑二十五日在記者會上利用助行器站立與走路。右圖為黃美淑的脊椎再生的斷層造影，其中圖二至七為受傷狀，圖八與九則顯示脊椎再生。圖一則是正常的脊椎。（法新社）

臍帶血幹細胞移植 站勝癱瘓

下肢癱瘓近20年 脊椎注入臍帶血幹細胞 患者已能藉助行器走路

（編譯張沛元／綜合報導）南韓英文韓國時報日前報導，一名脊椎受傷以致癱瘓臥床將近二十年的婦女，日前在接受臍帶血幹細胞移植手術後，奇蹟般恢復行動能力，目前已能憑藉助行器步行，據信是利用臍帶血幹細胞成功治癒癱瘓病患的已公布首例。該研究團隊計畫在明年上半年對外發表研究報告。

南韓研究團隊二十五日召開記者會表示，三十七歲癱瘓婦女黃美淑

（譯音）上月接受移植取自臍帶血的多效性幹細胞後，目前已能自行站立與步行。黃美淑在記者會現場便自行從輪椅上站起來，並仰賴助行器走了幾步。黃美淑表示事情有如天顯奇蹟，「我從未想過我能再站起來」。黃美淑在一九八五年因車禍傷及下背與臀部導致下肢癱瘓，多年來始終臥床或靠輪椅代步。

治療黃美淑的研究團隊由朝鮮大學教授宋昌憲（譯音）、漢城國立

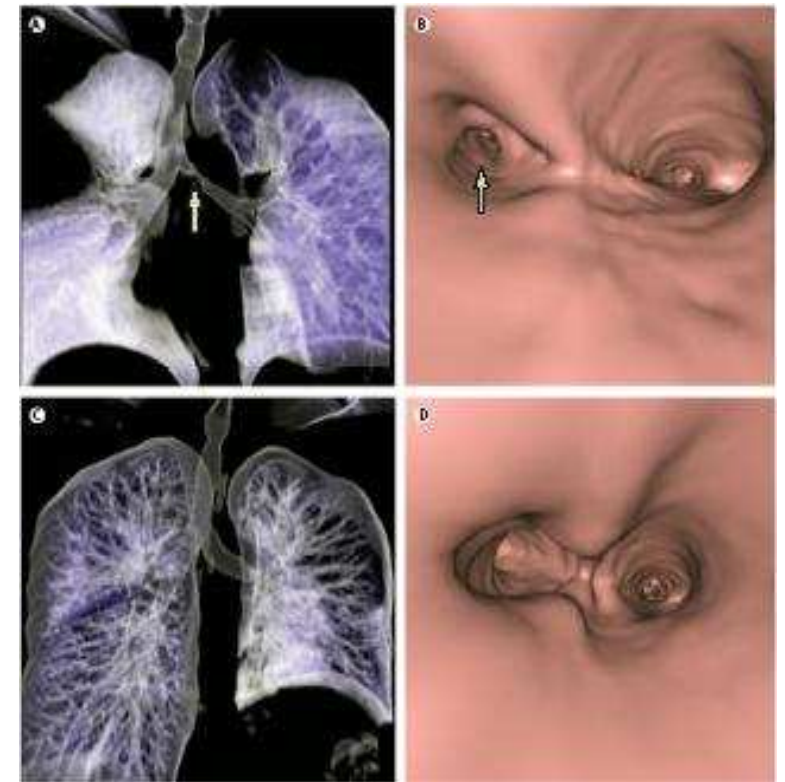
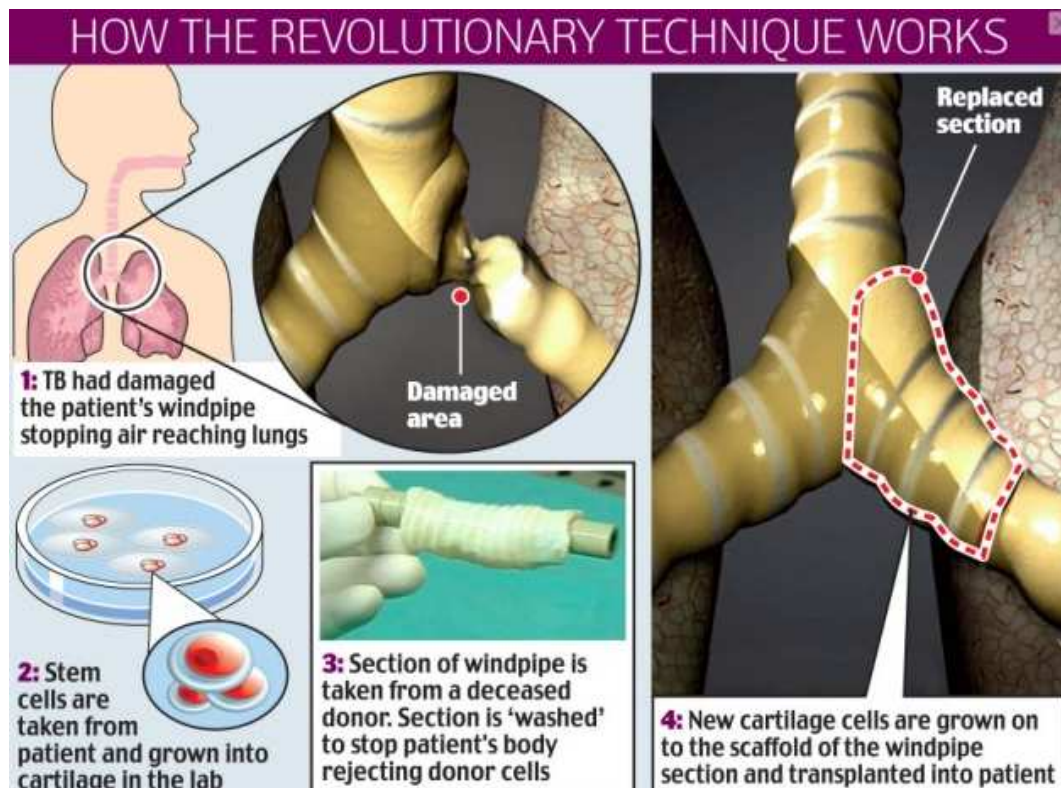
大學教授姜慶淳（譯音），以及漢城臍帶血銀行的韓勳（譯音）博士共同主持。宋昌憲表示，他們在十月十二日進行移植手術，病患三週後便可仰賴助行器步行。研究團隊還說，病患的感覺神經與運動神經在手術後十五天便開始改善，並能移動臀部；手術後二十五天，黃美淑的雙腳對刺激有所反應。

在此一史無前例的臨床試驗中，研究人員將取自臍帶血的幹細胞分

離出來，然後注射到患者脊椎受傷部位。宋昌憲的研究團隊早在二〇〇三年十月，便曾對另外一名病患進行脊椎注射臍帶血幹細胞的臨床試驗，但當時的做法是將幹細胞注射到脊髓液，結果效果不彰。宋昌憲說，這次他們鎖定脊椎，並且改變方式，終於獲得成功。

只要能獲得朝鮮大學道德委員會與政府同意，宋昌憲會在其他病患身上試驗新療法的療效。相較於爭議較大的人類複製研究，研究團隊負責人之一的漢城臍帶血銀行韓勳博士說，臍帶血幹細胞較無道德爭議。此外，胚胎幹細胞最後可發展為包括腫瘤細胞在內的各種細胞，但臍帶血幹細胞的發展程度則不至於會到衍生爭議的地步，接受移植者也不會產生排斥反應。

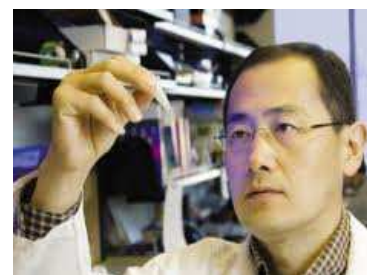
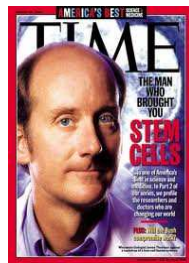
The story of Claudia Castillo

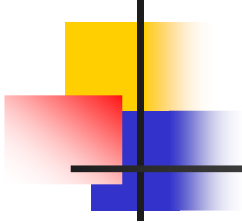


Paolo Macchiarini, Philipp Jungebluth, Tetsuhiko Go, M Adelaide Asnaghi, et al.
Clinical transplantation of a tissue-engineered airway.
Lancet, 2008, Vol 372, page 2023.

各種幹細胞之臨床試驗研究

Cell Type	Clinical Achievement	Investigator
ES cell (胚胎幹細胞)	- clinical trial in spinal cord injury (脊髓損傷) - phase 1 study to treat Macular Dystrophy (retina) (黃斑病變)	Geron Inc. (2008) ACT Inc. (2011)
Adult stem cells (成體幹細胞)	- clinical trials in regenerative medicine (再生醫學) - clinical trials in autoimmune disease (自體免疫)	many study groups (2000+)
iPS (誘導型多功能性幹細胞)	platelet production	中內啟光 etc (2011)





成體幹細胞存在何處

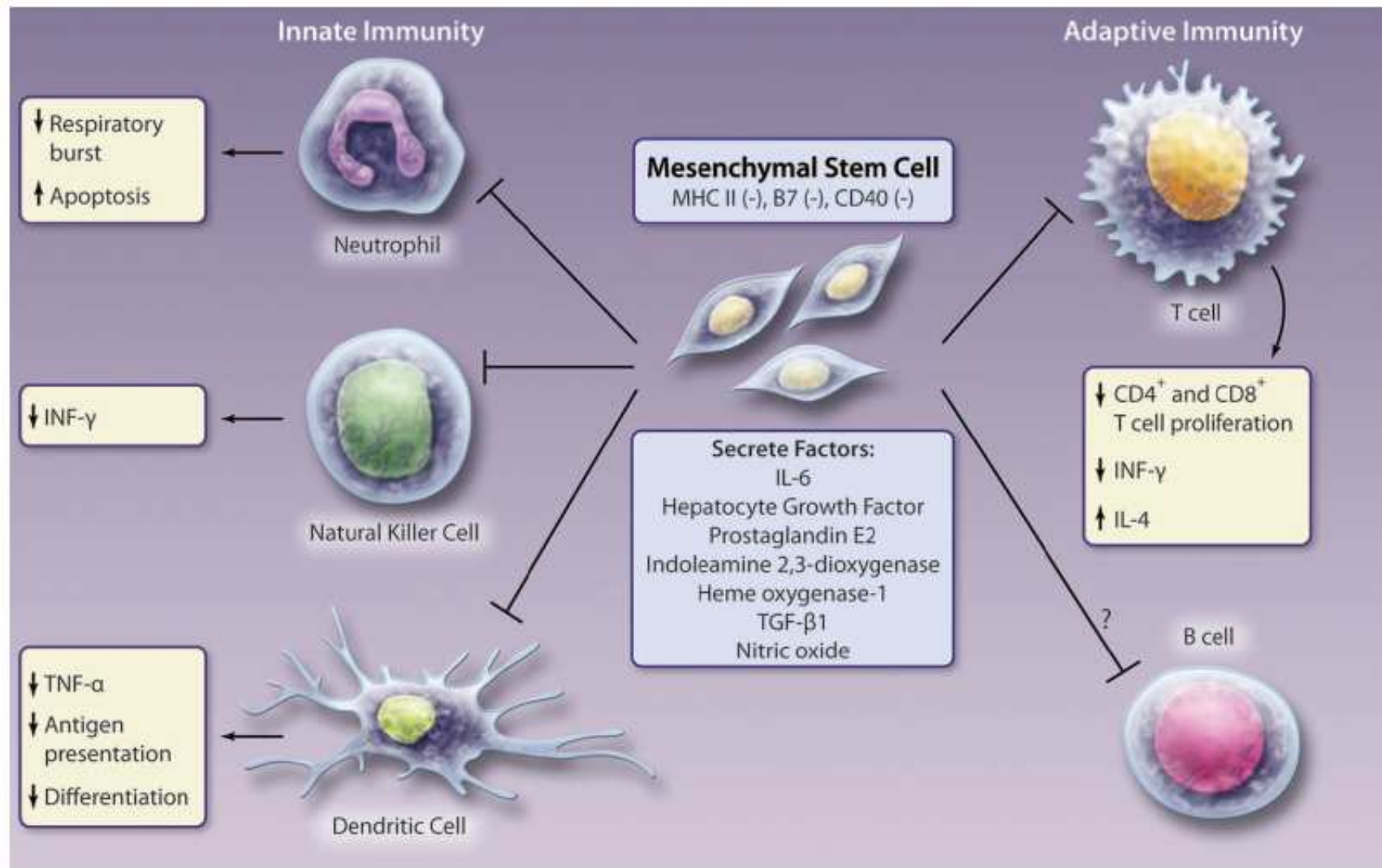
1. 骨髓 $\begin{cases} \text{造血幹細胞} \\ \text{間質幹細胞} \end{cases}$ $\xrightarrow{\text{G-CSF}}$ 可以到血液中
2. 脂肪組織(間質幹細胞)
3. 懷孕/胎兒相關組織
- | | |
|----------------|---------|
| (1) 臍帶血(胎兒) | (造血+單質) |
| (2) 羊 水(胎兒) | (間質幹細胞) |
| (3) 胎 盤(胎兒;母體) | (間質幹細胞) |

不同來源，性質不同

血液中沒有間質幹細胞

間質幹細胞的免疫抑制功能

Immune suppression of MSCs



世界第一個獲准上市的幹細胞藥物 Osiris公司之Prochymal (骨髓間質幹細胞)

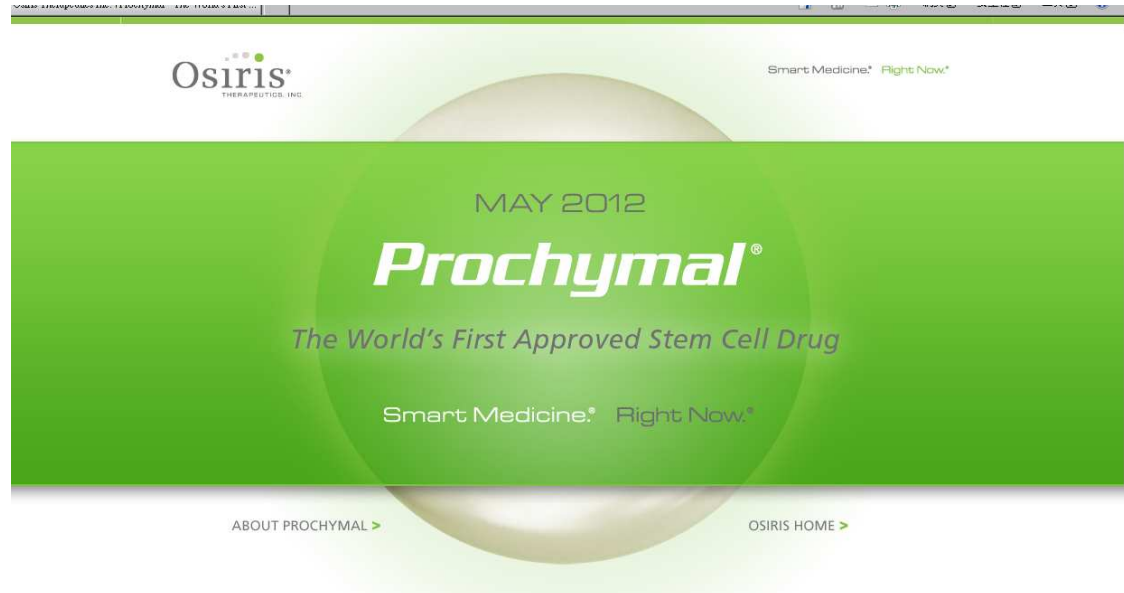
PRESS RELEASE

May 17, 2012, 4:36 p.m. EDT

World's First Approved Stem Cell Drug; Osiris Receives Marketing Clearance from Health Canada for Prochymal

Historic decision offers hope to children suffering from life-threatening
GvHD

(嚴重型GvHD骨髓移植排斥反應)



Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study

Katarina Le Blanc, Francesco Frassoni*, Lynne Ball*, Franco Locatelli, Helene Roelofs, Ian Lewis, Edoardo Lanino, Berit Sundberg, Maria Ester Bernardo, Mats Remberger, Giorgio Dini, R Maarten Egeler, Andrea Bacigalupo, Willem Fibbe, Olle Ringdén, on behalf of the Developmental Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation

	Measure
Donors	
Number of donors	45
Donor sex (male/female)	25/20
Donor age	36 (1-67)
Number of infusions by donor type	
HLA-identical sibling	5
HLA-haploidentical donor	18
Unrelated HLA-mismatched donor	69
Volume of bone marrow harvested (mL)	60 (32-220)
Median MSC cell dose ($\times 10^6$ /kg, range)	1.4 (0.4-9)
Culture passage at MSC harvest	
Passage 1	14
Passage 2, 2+3	42, 7
Passage 3, 3+4	23, 2
Passage 4	4
Number of MSC infusions	
One	27
Two	22
Three	4
Four	1
Five	1

Data are number or median (min-max range). MSC=mesenchymal stem cell.

Table 3: Mesenchymal-stem-cell donor and graft characteristics

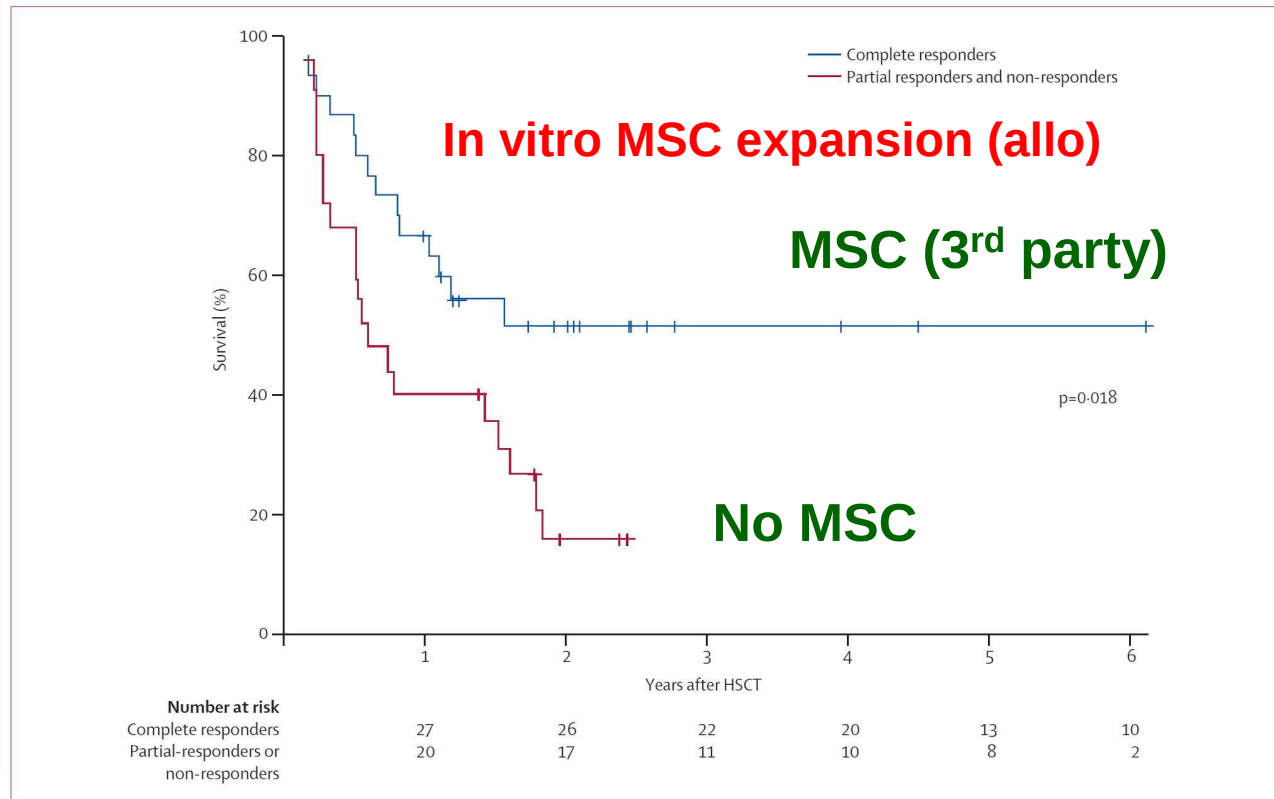
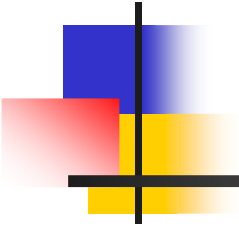


Figure 2: Survival from time of haemopoietic-stem-cell transplantation in patients given mesenchymal stem cells
Survival at the end of follow-up was 52% (95% CI 34-70%) for the 30 complete responders and 16% (0-32%) for the 25 partial responders or non-responders.



(三) 細胞治療

細胞 $\neq$ 幹細胞

細胞治療之方式

(各種不同細胞或不同模式)

- (1) CD34
 - autoimmune disease
 - CLL / low grade lymphoma
- (2) Mesenchymal stem cells
 - regenerative therapy
 - immunotherapy
- (3) NK cells → cancer therapy
- (4) Dendritic cells → cancer therapy
- (5) ES cells → nerve, retina regeneration, spinal cord injury
- (6) iPS cells: blood cells production
- (7) Gene-modified cells → cancer therapy
- (8) Placenta MSCs:
universal use in cell-protection?

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

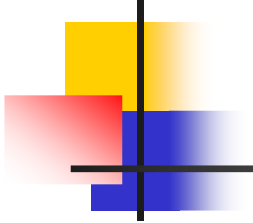
Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia

David L. Porter, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Michael Kalos, Ph.D., Adam Bagg, M.D., and Carl H. June, M.D.

SUMMARY

We designed a lentiviral vector expressing a chimeric antigen receptor with specificity for the B-cell antigen CD19, coupled with CD137 (a costimulatory receptor in T cells [4-1BB]) and CD3-zeta (a signal-transduction component of the T-cell antigen receptor) signaling domains. A low dose (approximately 1.5×10^5 cells per kilogram of body weight) of autologous chimeric antigen receptor–modified T cells reinfused into a patient with refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) expanded to a level that was more than 1000 times as high as the initial engraftment level in vivo, with delayed development of the tumor lysis syndrome and with complete remission. Apart from the tumor lysis syndrome, the only other grade 3/4 toxic effect related to chimeric antigen receptor T cells was lymphopenia. Engineered cells persisted at high levels for 6 months in the blood and bone marrow and continued to express the chimeric antigen receptor. A specific immune response was detected in the bone marrow, accompanied by loss of normal B cells and leukemia cells that express CD19. Remission was ongoing 10 months after treatment. Hypogammaglobulinemia was an expected chronic toxic effect.

N Engl J Med 2011;365:725-33.



細胞治療之對象

Cell-therapy in **Cancer** (癌症治療)

- Dendritic cell therapy (prostate, etc.)
- EVB effector cell therapy (Lymphoma)
- Gene modified T-cell (CLL)
- Cancer suicide therapy (brain tumor, etc.)

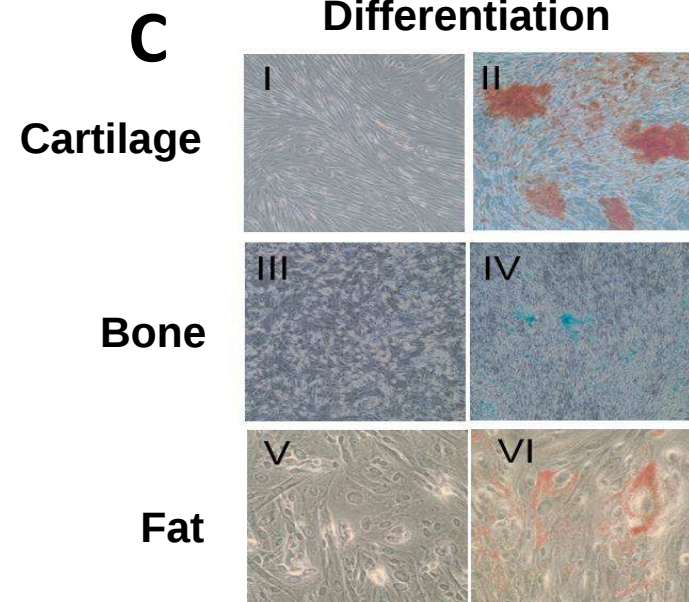
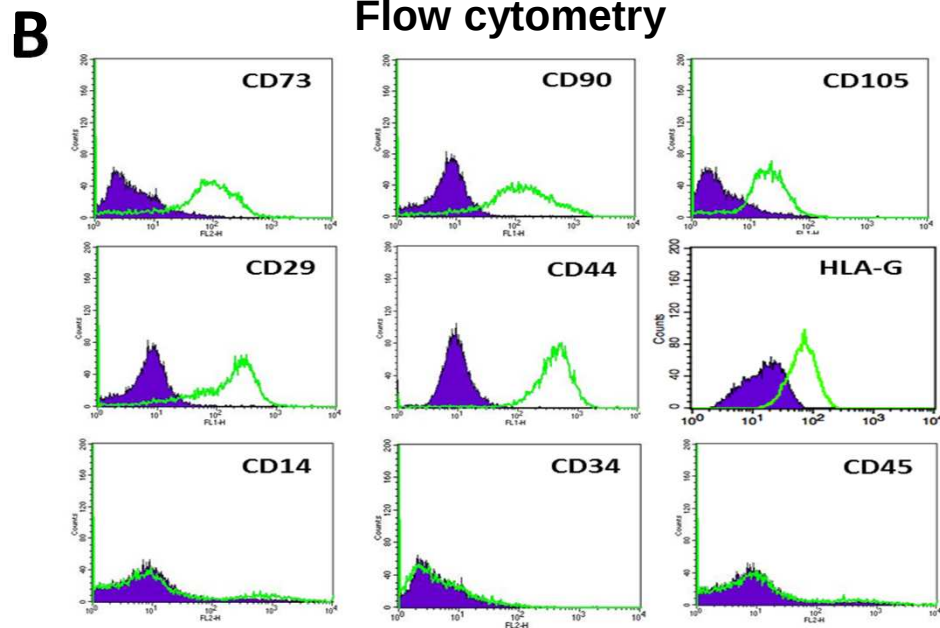
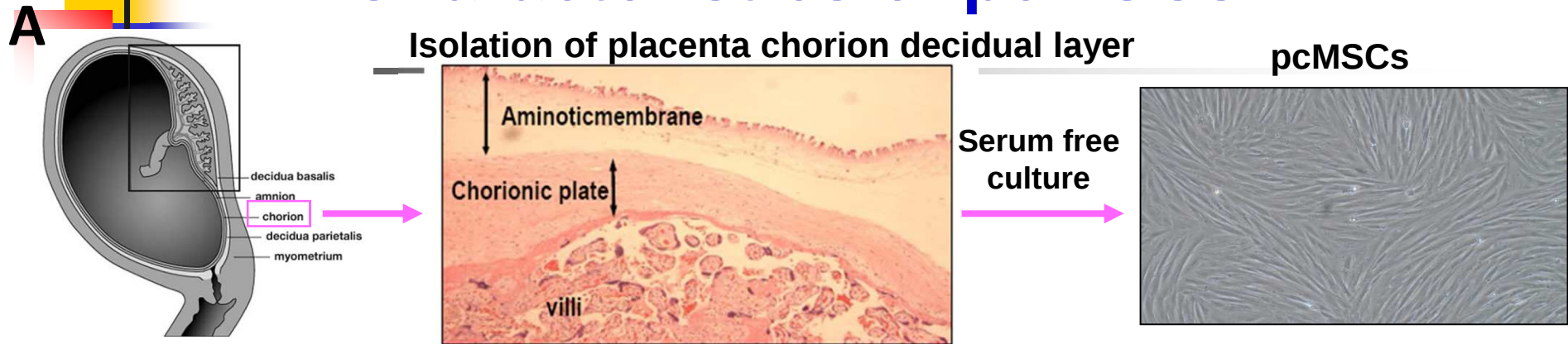
Cell therapy in **Allergic / Autoimmune disease** (自體免疫疾病或過敏)

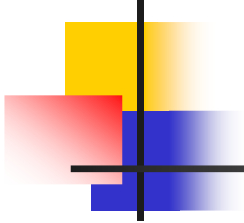
- GvHD using MSCs
- Autoimmune disease using MSCs

Cell therapy in **Regeneration / Cytoprotection** (再生或細胞保護)



第二代胎盤間質幹細胞 2nd Generation Characteristics of pcMSCs

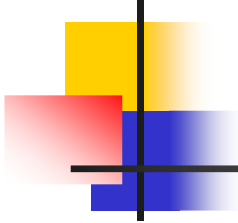




迎接細胞治療新時代

細胞產業的特點

- 細胞治療自實驗室研發、動物實驗、人體實驗、專利歸屬、公司經營、市場模式，與過去之「藥物」有很大不同。
- 藥物是化學分子，是固定的；細胞是活的，不可能不變的。
- 細胞治療最大的特點是細胞沒有專利；專利存在於細胞工程的特殊技術或特殊產品。



細胞治療人體試驗之特性

(1) small molecular drugs(小分子藥物)：

藥廠擁有智產權，掌控一切，醫療人員聽命為之。

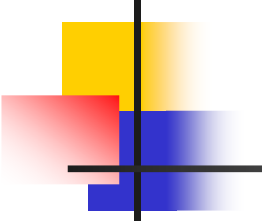
(2) 基因治療：

基因本身無智產權，其運用方有之，藥廠與學術人員共同為之。

(3) 自體細胞治療：

- 無智財權，藥廠不會有興趣，無商業價值(MSC例外)。
- 預算須來自政府，慈善團體等贊助，醫師執行掌控，亦自負全責。
- 重點不在毒性，在細胞可何製備、供應、輸注。
- 需大團隊合作。

(4) 異體細胞治療



台灣細胞產業前景

有好的科技產品或新的創意
才有好的臨床試驗protocol

- (1)不宜做 “me too study”。
- (2)以台灣的現況，有智財權(產品)，才有做
multi-center臨床試驗的價值與意義。
- (3)如果有創意，仿照南韓、巴西模式先做
single-institution之臨床試驗亦無妨。



台灣可以有**IP**的細胞產業相關科技產品

- (1) stem cells for universal use**
(異體使用之幹細胞)
- (2) growth factors/regulators in stem cell culture/differentiation**
(生長因子，分化因子)
- (3) bio-materials for stem cell tracking**
(? 追蹤材料)
- (4) tissue engineering products (組織工程產品)**
- (5) Bioreactors (生物反應器)**
- (6) 臨床試驗平台/臨床試驗產業？**

幹細胞產業爭霸戰

中華民國100年6月26日／星期日

新聞投訴專線：02-23084553 · 02-23087111 轉5550 傳真：02-23085924 E-mail: jb@mail.chinatimes.com.tw

http://news.chinatimes.com

假日報

生活新聞

A6

中國時報

全球首例

心肌梗塞幹細胞治療劑 八月上市

南韓搶先機 價格約台幣26萬7千元 會產生暈眩副作用 是否引發癌症尚待研究

楊明隆／綜合報導
南韓食品醫藥品安全廳廿四日宣布，將於七月初批准南韓Febpharmicell公司開發的心肌梗塞幹細胞治療劑「Hearticellgram-AMI」上市。這也是全球第一個治療心肌梗塞的幹細胞治療劑，價格將超過一千萬韓元（約台幣廿六萬七千元）。

南韓《中央日報》報導，Hearticellgram-AMI預計八月後上市，開發商也計畫向美國食品暨藥物管理局（FDA）申請在美國上市。

Hearticellgram-AMI是從心肌梗塞患者的坐骨骨髓中提取少量血液製成。從這兒提取分化成神經、骨頭、軟骨等的骨髓幹細胞（成體幹細胞的一種），進行三至四周培養，而後將該培養液直接注入病患受損的心血管內，便可治療心肌梗塞。

目前心肌梗塞患者一般都是在接受支架植入手術後進行藥物治療。食藥廳尖端製藥課長朴允珠表示，幹細胞治療劑適合動過支架植入手術後正接受藥物治療的心肌梗塞患者。臨床研究顯示，注射了幹細胞治療劑後能使心臟搏動增加，因此食藥廳決定准予上市銷售。

朴允珠說，凡藥皆有副作用，這種幹細胞治療劑也會產生暈眩的副作用。至於會不會引發癌症，將在今後的再審查中進行研究。首爾聖母醫院循環內科教授金範俊（音）指出，心肌梗塞患者的部分心臟肌肉死亡，導致心臟的搏動量降低，心臟無法正常運作便可能引發心臟衰竭。若心臟搏動次數增加，可以使呼吸更加順暢。

Febpharmicell公司代表、血液內科專家金炫壽表示，現在尚不能確定患者體內的心肌細胞是否再生，但對動物進行的實驗，心肌細胞功能得到了恢復。他還透露，該公司研發中的治療腦中風、脊椎痠痛幹細胞治療劑，目前也已進入最後臨床階段。

六月二十六日《中國時報》上
有一則頭條新聞，「全球首
例，心肌梗塞幹細胞治療劑，八月
上市」；副標題是「韓國搶先機，價格
約新台幣二十六萬七千元，會產生

敢的人捧去喫

陳耀昌 台大醫院醫師、教授

台大醫師、台大醫學院血液及腫瘤教授，
台灣骨髓移植及幹細胞研究先行者
創立台大法醫所、催生《法醫辦法》
左癱醫學、右抱人文、手寫人間、心懷社稷



韓國拔得頭籌？

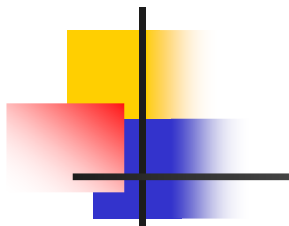
一財訊2011.06

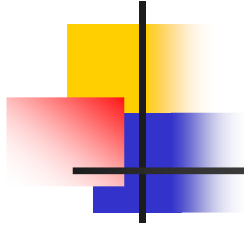
韓國臨床試驗的數據

在「心肌梗塞幹細胞治療劑」Hearticellgram-AMI方面，四十位在過去五年接受治療的病人，其左心室血液噴出量改善了五・九三%，而未接受治療的病人只增加一・七六%，因此認為有效。

在由臍帶血細胞製成的「軟骨幹細胞治療劑」Cartistem方面，有八十九位病人進入這個號稱為世界上第一項異體幹細胞再生醫學治療的臨床試驗。四十八週後之評估，四十二位治療病人之膝關節功能平均改善二六%。

Cupistem則是世界第一個自體脂肪幹細胞的再生醫學治療製劑。三十三位Crohn氏腸炎引發肛門瘻管的病人接受臨床試驗，八週後，二十七位病人的瘻管完全痊癒。





日本傾全力發展iPS

- 京都大學
- 東京大學 **Dr. Nakauchi**
 - iPS → 血小板
 - 紅血球
 - 胰臟細胞
- 將來的展望

台灣營利型臍帶血庫世界第一

自體臍帶血治療腦性麻痺

【中國時報 李盛雯／台北報導】 2010.05.05



去年夏天開始上學的王小弟，學習能力很強，只要老師在課堂上提問，王小弟常常都是最快反應的，如果老師點名其他同學，他也會像個「小管家」，在一旁督促著同學快快回答。

很難想像王小弟從原本無法自行翻身，到現在已經能夠清楚表達自己的意見，「看到力慶的進步與成長，

就是給我最好的禮物！」王媽媽帶著欣慰的口吻分享著她的喜悅。

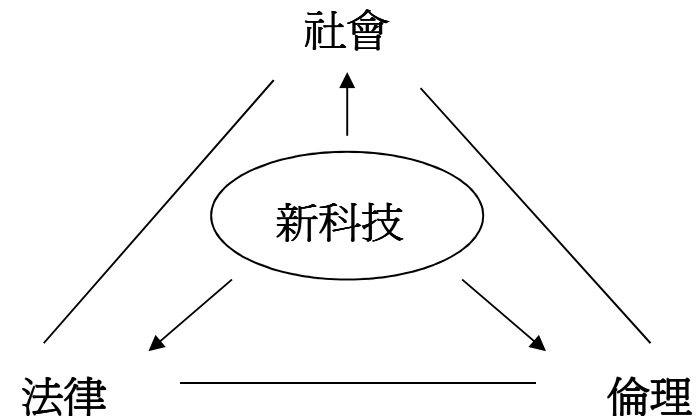
尚待臨床試驗證實

ELSI

倫理、法律、社會面的衝擊 (ETHICAL) (LEGAL) (SOCIAL) (IMPACT)

- 倫理:(1) 在胚胎幹細胞方面，東西方之倫理觀、宗教觀之異同。
- 法律:(1) 法律影響實驗室研究，研究成果又影響法律之落實施行。
(2) 如全民健保將來是否給付再生醫學之治療模式
- 社會:(1) 再生醫學對社會的衝擊
(2) 老年社會之考量

ELSI : Ethical, Legal, Social Impacts





幹細胞產業的倫理

(1) 政府方面

Korea okays stem cell therapies despite limited peer-reviewed data

South Korea is positioning itself in the vanguard of stem cell commercialization, with three adult stem cell treatments approved in the country over the past eight months. Yet, although officials inside the Korea Food and Drug Administration (KFDA) maintain that the therapies have been vetted according to international best standards, outside experts worry that the country's drug agency may be moving too quickly with its regulatory decisions.

Cartistem's results look the most promising. In an 89-person Korean clinical trial, those who received the Medipost treatment experienced a 26% average improvement in knee function on a widely used cartilage repair assessment scale compared to those undergoing knee surgery alone. Meanwhile, an 80-person trial with Hearticellgram-AMI found that people who received the stem cell product could eject around 6% more blood out of their left ventricles

development, "the doctors running the clinical trials are now gathering more long-term follow-up data on the patients for publication." Similarly, Anterogen spokesperson Kim In-ok says that the company is in the process of preparing a journal article based on findings presented at last year's European Society of Coloproctology annual meeting in Copenhagen.

The KFDA, for its part, stands by its record.

幹細胞產業的倫理

(2) 產業方面

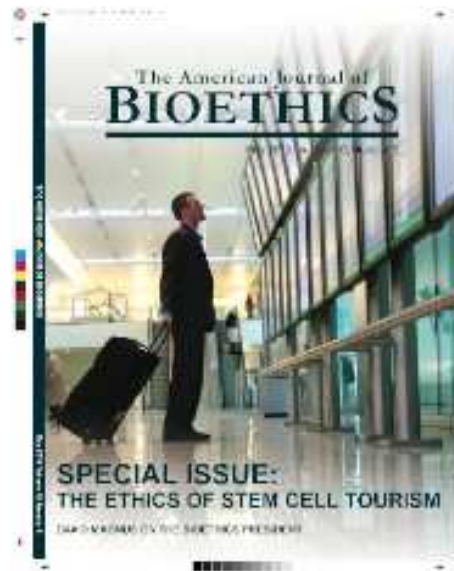


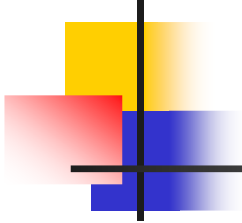
Defeating stem cell tourism

Regen. Med. (2010) **5**(5), 681–686

ISSN 1746-0751

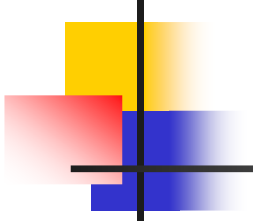
“Stem cell tourism is both a threat and an opportunity – better to seize the opportunity and act positively rather than just condone the practice without offering pragmatic solutions for the best way forward.”





幹細胞旅遊的迷思

1. 有了幹細胞，人類可以活到**120歲**？
2. 幹細胞可以美容養顏？
3. 抽血 → 培養 → 打回幹細胞？



幹細胞臨床運用的迷思

1. 吳淑珍要靠金孫的臍帶血才可以站起來？
2. 幹細胞用於小傷害，還是用於大疾病？
3. 臍帶血幹細胞若有效，應全國皆存取(列入健保)？
4. 是再生醫學？還是修補醫學？

再生醫學的可能治療新方向?

1. Heart: heart failure , AMI
2. Brain: stroke, Parkinsonism
3. Spinal cord: acute or old injury
4. Endocrine: Diabetes

to prolong life

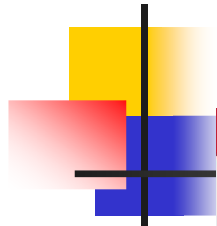
- * sport injury
- * arthritis
- * cosmetics
- * eye problem

to improve life quality



ACTO 2013:

<http://www.acto2013.org/>



[The Congress](#) [Program](#) [Registration](#) [Call for Abstracts](#) [Conference Info](#) [Accommodation](#) [Transproation](#) [Sponsor & Exhibitor](#)

**ACTO**
Taiwan 2013

THE 4th MEETING OF
ASIAN CELLULAR THERAPY
ORGANIZATION

126 Days 17 Hours 23 Mins 38 Secs TO OPEN



2013 TAIWAN

July 18-20, 2013
National Health Research Institutes,
Zhunan, Miaoli, Taiwan



 **Latest News**

2013-02-25
[Registration Form \(Eng\).docx](#)
[Abstract Submission Form.doc](#)

2013-02-01
[1st announcement now available for download](#)

 **Important Dates**

2013/4/30
Deadline for Early Bird Registration

2013/5/31
Deadline for Poster Abstract Submission

2013/6/10
Notification of Abstract Acceptance

2013/6/15
Deadline for On-line Registration

2013/6/30
Deadline for Cancellation Refund Request

Online Registration >

Submit an Abstract >

 **Quick Links**

> Tentative Program

> Invited Speaker

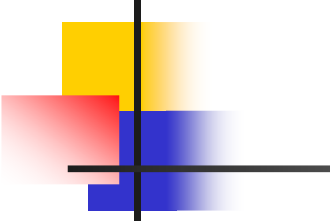
> Social Program & Tours



國外著名講者

Atkinson Kerry	澳洲成體幹細胞、骨髓移植專家 前 Osiris 之 Medical Director
Galli Maria Cristina	歐盟及義大利細胞治療法規專家
Kurtzberg Joanne	小兒臍帶血移植權威 / 杜克大學教授
Lyerly H.Kim	杜克大學癌症中心主任
Nakauchi Hiro	iPS應用最尖端研究者 / 東京大學教授
Powles Ray	歐洲骨髓移植組織輻射傷害組召集人
Prockop Darwin J.	幹細胞大師 / 杜蘭大學教授
Taniguchi Shuichi	日本成人臍帶血移植權威教授
Tuan Rocky S.	美國再生醫學權威 / 匹茲堡大學名教授

Registration Fee



Category	Early Registration Paid before 15-June	Late Registration / Online Paid after 16-June
ACTO Member	☐ NTD 4,500	☐ NTD 6,000
Regular participant	☐ NTD 6,000	☐ NTD 7,500
Student	☐ NTD 3,000	☐ NTD 4,000

All registrations must be paid in NT Dollars. (Exchange rate is approximately USD1 to NTD30)

A. 報名費

	優惠報名即日起至 2013 年 6 月 15 日止	一般報名/現場報名 2013 年 6 月 16 日 後
與會者	☐ NTD 1,000	☐ NTD 1,500
學生	☐ NTD 500	☐ NTD 1,000

45位講者，35位外國speaker

Sessions:

- (1) Regeneration Medicine
- (2) Cell Therapy for Cancer
- (3) Haploidentical BMT
- (4) Immunotherapy Using MSCs
- (5) iPS
- (6) Nuclear Accident and Cell Therapy
- (7) Products / Clinical Trials / Regulation / Marketing

Abstracts:

- 5 Poster Awards
- 2 Travel Awards

細胞治療



癌症



運動傷害