

幹細胞治療阿茲海默症技術研究進展及相關問題討論

蘇裕盛*、余春森

福建寧德師範學院醫學院

摘要

本文旨在瞭解目前幹細胞治療阿茲海默症(AD)的技術研究進展與相關問題。由於間質幹細胞(MSCs)在炎症、氧化應激和受損區域的營養限制條件下存活率低，其應用的臨床意義受到限制。人類神經幹細胞(NSCs)的來源有限且異體移植存活率低，均造成其數量受到限制，並引發倫理道德問題。誘導多功能幹細胞(iPSCs)，鑒於技術限制，目前產生 AD 患者特異性的 iPSCs 效率相對較低，臨床應用都有可能發生腫瘤，現階段幹細胞研究主要集中在基礎實驗階段，幹細胞技術治療 AD 的臨床實驗研究依舊較少，從基礎動物實驗到臨床實驗還存在很多困難。撇開道德與法律問題，幹細胞仍具有自我更新和高分化優勢，能為 AD 的治療提供新的思路，未來前景看好，但仍有許多困難待克服。

關鍵字：失智；阿茲海默症；幹細胞

*通訊作者：蘇裕盛 Email: su8055@qq.com
福建寧德師範學院醫學院

Research Progress of Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease and Discussion of Related Issues

Su Yusheng*, Yu Chunsen

Medical College of Ningde Normal University

Abstract

The purpose of this paper is to investigate the current application of stem cell therapy for Alzheimer's disease (AD) and related issues. The clinical significance of mesenchymal stem cells (MSCs) is limited by their low survival under conditions of inflammation, oxidative stress, and nutritional restriction in damaged areas. The limited availability of human neural stem cells (NSCs) and the low survival rate of allograft have limited their numbers and raised ethical and ethical issues. Induced pluripotent stem cells (iPSCs). Due to technical limitations, the efficiency of producing iPSCs specific for patients with AD is relatively low at present, and the clinical application of iPSCs is likely to cause tumors. At present, the stem cell research is mainly focused on the basic experimental stage, and there are still few clinical experimental studies on the treatment of AD with stem cell technology. There are still many difficulties in moving from basic animal experiments to clinical trials. In addition to moral and legal issues, stem cells have the potential for self-renewal and high differentiation, which can provide a new approach to the treatment of AD. The future is promising, but many difficulties remain to be overcome.

Key words: Dementia; Alzheimer's disease; stem cell

壹、前言

阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD)是一種廣泛性、持續性的神經退行性疾病包括遺傳和偶發形式的紊亂，由常見的潛在神經病理改變和神經心理表現(Scheltens et al.,2021)。AD 是最常見的導致認知功能退化的神經退行性疾病障礙，特點是記憶力、認知能力和執行力逐漸下降功能和行為障礙(Liu et al.,2020)。AD 潛伏的發病是漸進式的，隨著病情的發展會出現各種類型的缺陷，最常見的症狀是近期記憶缺損，隨後是失語症，幾年後的失用症和失認症，並可能引起精神症狀和個性改變(Kapogiannis et al.,2019)。據估計，目前有 620 萬 65 歲及以上的美國人患有 AD，到 2060 年，這一數字可能會增長到 1380 萬。2019 年官方死亡證明記錄了 121499 人死於 AD，AD 成為美國第六大死亡原因，也是 65 歲及以上美國人第五大死亡原因。2000 年至 2019 年，死於中風、心臟病和愛滋病毒的人數下降，而報告的死於 AD 的人數增加了 145%以上。COVID-19 大流行可能加劇了 AD 死亡軌跡，2020 年超過 1100 萬家庭成員和其他無償照顧者為 AD 或其他失智症患者提供了估計 153 億小時的照顧時間，2020 年無償失智護理的價值為 2567 億美元。然而，其成本延伸至家庭護理人員情緒困擾和負面身心健康後果風險的增加——加劇了這些成本。根據到 2021 年國際阿茲海默症協會統計，65 歲以上老年失智症患者提供的醫療保健、長期護理和臨終關懷服務的支付總額估計為 3550 億美元(ALZ, 2021)。另一項收集了來自中國 81 個中心的 3098 例 AD 資料，估算了 2015 年中國單個患者年度社會經濟成本為 19144.36 美元；全部患者的 AD 費用總成本為 1677.4 億美元。預計 2030 年的年總成本將達到 5074.9 億美元，2050 年的年總成本將達到 1.89 萬億美元。該研究估算全球 2015 年失智症的費用為 9575.6 億美元，到 2030 年將達到 2.54 萬億美元，到 2050 年將達到 9.12 萬億美元，遠遠超過《2015 年世界阿茲海默症報告》的預測(Jia et al.,2018)。可預見未來各國將承擔著更加沉重的 AD 照護費用。

幹細胞具有自我更新和高分化潛能，為 AD 的治療提供了新的思路。將體外擴增的神經幹細胞移植到腦內，替代丟失或損傷的神經細胞來修復神經系統，是幹細胞治療 AD 的基本思路，而開發任何幹細胞療法的重要步驟是選擇合適的細胞來源。在 AD 研究中，最常用的細胞來源主要有間質幹細胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、神經幹細胞(neural stem cells, NSCs)、胚胎幹細胞(embryonic stem cells, ESCs)和誘導多功能幹細胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)等(Abdel-Salam,2011)。幹細胞治療 AD 的可能機制是分化成神經樣細胞，進而替換丟失或損傷的神經細胞、分泌營養因子、抗澱粉樣蛋白生成及作用於炎性細胞等(Fan

et al.,2014)。本文僅就 MSCs、NSCs、ESCs、iPSCs 等幹細胞治療 AD 近幾年技術研究進展及相關問題作一綜述。

貳、AD 的發病機制與藥物治療

阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD)是失智症的最常見原因之一，其特徵是記憶力、語言和認知功能逐漸喪失。細胞外 β -澱粉樣蛋白(β -amyloid protein, A β)沉積，如老年斑(senile plaques)；細胞內高磷酸化 tau 聚集，如神經纖維纏結(Neurofibrillary Tangles, NFT)，仍然是 AD 診斷的主要神經病理學標準。儘管為改善 AD 做出了艱苦的努力，但是仍然缺乏有效的治療，而當前的藥物療法僅在短時間內減輕了症狀。值得關注的是 2021 年 6 月 7 日，美國 FDA 宣佈採用加速審批管道批准了自 2003 年來第一個 AD 新藥—Aducanumab，不容否認的是 Aducanumab 的獲批為這個靶點的復活和 AD 的攻克帶來了新希望。但學界仍有兩大疑慮，首先，是有兩項關鍵 III 期臨床試驗結果不一致(Knopman, Jones, & Greicius,2021)。其次，是學界對解決了 β -澱粉樣蛋白的沉積就能治癒 AD 這一觀點存在質疑(Marotta, Basagni, Rosini, & Minarini,2020)。

多年來，對 AD 發病機制的普遍看法是，A β 的變化加速了疾病進程，並啟動涉及 tau 病理和神經退行性變的有害級聯反應(cascade)。除了這個觸發級聯反應，越來越多的證據表明，這兩種病理具有協同效應(Busche & Hyman,2020)。最近，科學家對利用幹細胞技術在藥物發現，疾病建模和細胞治療方面的潛力越來大，認為誘導多能幹細胞(iPSCs)技術是篩選抗 AD 藥物和瞭解修飾 AD 的突變的關鍵所在。而幹細胞作為具有多向分化潛能的細胞群，是細胞替代治療的理想方案，在神經損傷、腦缺血、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等疾病研究的已經初步證實有效(Fu et al.,2015)。因此，神經幹細胞移植被認為是治療神經退行性疾病的一種新的治療方法。至於間質幹細胞(MSCs)也對通過分泌生長因子和外泌體(exosomes)來治療神經退行性疾病並減輕神經炎症(Si & Wang,2021)。

一、AD 的發病機制

AD 主要影響內側顳葉和相關新皮層結構，神經炎斑塊和神經纖維纏結是 AD 的病理特徵。根據 AD 的澱粉樣蛋白假說(De-Paula, Radanovic, Diniz, & Forlenza,2012)，A β 的過量產生是調節澱粉樣前體蛋白(Amyloid precursor protein, APP)的蛋白水解裂解穩態過程中斷的結果。遺傳、年齡和環境因素有助於促進 APP 澱粉樣蛋白的代謝轉變，從而損害生理、分泌途徑。A β 肽是由 β -分泌酶(BACE-1)和 γ -分泌酶連續切割 APP 產生的。在幾種 β -澱粉樣蛋白亞型中，A β (1-

42)在 AD 發病機制中起著關鍵作用，A β 肽的神經毒性，有利於聚集成不溶性低聚物 and 原纖維的生化特性，這些進一步起源纖維 A β 物種積累到老年斑和神經炎斑塊。這些過程伴隨著從大腦清除 A β 的減少，導致 A β 在細胞外積累，並隨後啟動神經毒性級聯反應，最終導致細胞骨架改變，神經元功能障礙和細胞死亡。

A β 寡聚物可以減少神經突觸(synapses)的數目，使神經元之間物質的胞質運輸發生異常，參與 AD 早期氧化應激損傷。炎症反應在 AD 發病過程中扮演著重要角色，參與炎症反應的物質主要有小膠質細胞(Microglia)、星形膠質細胞(astrocyte)、補體系統和炎症因子等(Michelucci, Heurtaux, Grandbarbe, Morga, & Heuschling,2009)。局部炎症反應如骨關節炎也可能誘發神經炎症反應，進而促進 AD 發展(Kyrkanides et al.,2011)。此外，誘導 AD 發病的機制還包括胰島素信號傳導通路障礙、基因突變、Ca²⁺代謝紊亂和內分泌失調等。

二、AD 藥物治療

現階段藥物治療 AD 主要是是乙酰膽鹼酯酶抑制劑(acetylcholinesterase inhibitor, AChEI)，在臨床治療效果頗受肯定，雖不能治癒 AD，但可以延緩病程進展，減輕 AD 精神症狀(Colovic, Krstic, Lazarevic-Pasti, Bondzic, & Vasic,2013)。AChEI 包括他克林(Tacrine)、多奈哌齊(Donepezil)、加蘭他敏(Galanthamine)、美金剛胺(Memantine)、卡巴拉汀(Rivastigmine)等。

鑒於 AD 的複雜性，患者的治療仍然具有挑戰性。其中美金剛胺是一種口服活性、無競爭性的 N-甲基-D-天冬氨酸受體(NMDAR)拮抗劑，用於治療中度至重度認知能力逐漸下降的 AD 患者。美金剛胺以及其他獲得許可用於 AD 治療的 AChEIs 藥物只能緩解症狀(Marotta et al.,2020)。許多 AD 新藥未能通過 III 期臨床試驗，很大程度上歸因於 AD 的複雜病因，以及 AD 病程發展和隨後的神經退行性變有關，至今 AD 眾多途徑之間的關係仍不完全瞭解(Cummings, Tong, & Ballard,2019)。儘管將 AChEI 和美金剛合併使用在治療 AD 方面取得了有限的成功，但離成功治療 AD 仍有一段距離。而美國 FDA 剛批准的新藥—Aducanumab 仍充滿變數，FDA 表示澱粉樣蛋白斑塊沉積的減少“有理由預測可能”對患者有益。當然，按照加速批准的審評規則，Biogen 在獲得加速批准之後要進行確認性臨床試驗，證明 Aduhelm(Aducanumab 的商品名)對 AD 患者認知能力確實有效。如果確認性試驗未能證明預期的臨床益處，FDA 可撤銷 Aduhelm 的上市批准。故從幹細胞治療研究著手，或許也是一條充滿希望的路徑。

參、幹細胞治療 AD 的技術應用研究

一、間質幹細胞(MSCs)

近年來基於間質幹細胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植的 AD 治療取得了一些進展。MSCs 在 AD 和多種中樞神經系統疾病的治療中被多方應用與其自身的特點有一定關係。MSCs 來源廣泛，早期從骨髓中分離出來(Matchynski-Franks et al.,2016;Wu & Izpisua,2016)。MSCs 可以分化為內胚層、中胚層和外胚層的細胞系(如神經元、少突膠質細胞和星形膠質細胞)，從而可以被用於推進細胞治療策略。此外，在神經退行性疾病中，炎症通常是由小膠質細胞引起的局部反應，MSCs 治療由於其顯著的免疫調節特性而被認為是一種合理的治療方法(Shariati et al.,2020)。

由於不同類型的研究主要是在體外和齧齒類動物模型中使用 MSCs 進行，這些 MSCs 來源於不同的來源和擴展。外源細胞療法旨在通過引入幹細胞來恢復退化的神經元網路，從而恢復認知功能。這些幹細胞可通過旁分泌機制自然或誘導產生的神經保護性生長因子來用作細胞遞送系統。或者，可通過幹細胞的分化和參與再生的神經元迴路來完成(Duncan & Valenzuela,2017)。

而小膠質細胞是大腦的常駐細胞，可以調節神經的發育和神經網路的維持。任何類型的病理事件或腦內穩態的改變都與小膠質細胞的啟動有關。這種啟動取決於環境、壓力源類型或病理。由於小膠質細胞釋放大量的物質，如趨化因子、細胞因子和生長因子。在 AD 條件下， $A\beta$ 的沉積導致小膠質細胞的表型啟動及其促炎分子的精細化。幹細胞治療可能對 AD 發病有治療作用，許多研究都側重於利用幹細胞再生受損神經元、幹細胞的免疫調節功能、可調節小膠質細胞的活動狀態並介導神經炎症。因此，MSCs 的保護特性參與腦內穩態的分子機制將有助於對 AD 的補救治療(Bagheri-Mohammadi,2021)。

過去，MSCs 是骨髓基質細胞，但隨後陸續發現也存在於脂肪組織(Dmitrieva et al.,2012)、胎盤(Yang et al.,2013)、羊膜(Seo et al.,2013)以及臍帶(Xu et al.,2009)等組織中。MSCs 的獲取容易，可以通過微創甚至無創的步驟提取出來，培養和擴增也相對容易。MSCs 與胚胎幹細胞不同，沒有倫理學問題的約束，這也是 MSCs 受到科學研究和臨床應用重視的重要原因(Lopez-Verrilli et al.,2016)。相對於胚胎幹細胞等移植後可引發較強的免疫反應與腫瘤形成的風險，MSCs 的免疫反應和潛在成瘤風險相對較低，醫患接受度和安全性也較高(Salgado et al.,2015)。由於 MSCs 具有巨大的潛力，包括分化潛能、免疫調節功能和無免疫排斥反應等，因此將 MSCs 移植作為一種新興療法用於 AD 的治療。儘管許多策略集中於使用 MSCs 替代凋亡或退化的神經元，最近的研究表明，MSCs 免疫調節可調節

小膠質細胞或星形膠質細胞的活性狀態並通過幾種轉錄因子（NFs）信號傳導途徑介導神經炎症(Zhang, Dong, & Zhang,2020)。

骨髓間質幹細胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）的移植在 AD 的動物模型中發揮有益的作用，但相關機制仍有待充分闡明。移植 BMSCs 後，患有 AD 的動物模型顯著改善了記憶力喪失和認知障礙。潛在的機制涉及神經發生、凋亡、血管生成、炎症與免疫調節等。一項 meta 分析（Meta-analysis）(Qin et al.,2020)表明 BMSCs 的移植可以改變某些基因水準。此外，代表性基因差異表達是 AD 神經病理學表型的原因，可用於構建基因特異性模式。該研究認為多種信號通路涉及治療機制，通過這些機制，BMSCs 的移植可以改善 AD 模型的認知和行為缺陷，其基因表達譜可用於建立統計回歸模型以評估治療效果，自體 BMSCs 的移植可能是 AD 患者的前瞻性治療方法。

BMSCs 通過來自這些細胞的外泌體轉移到星形膠質細胞中，來改善糖尿病誘導的認知障礙。有研究(Nakano et al.,2020)發現腦室內注射 BMSCs 可以通過改善星形細胞炎症和突觸發生，糾正 AD 模型小鼠的認知障礙。雖然 AD 模型小鼠海馬中 NF- κ B 水準升高，但經 BMSCs 處理的 AD 模型小鼠海馬中 microRNA (miR)-146a 水準升高，腦室內注射的腦間質幹細胞附著在側腦室的脈絡叢上，因此，腦間質幹細胞可以向腦脊液中分泌外泌體。同時，該體外研究顯示 BMSCs 分泌的外泌體 miR-146a 被吸收進入星形膠質細胞，星形膠質細胞中 miR-146a 水準升高，NF- κ B 水準降低，可見星形膠質細胞是突觸形成的關鍵細胞。因此，星形膠質細胞功能的恢復可能導致突觸發生和認知障礙的糾正。隨著 BMSCs 研究的不斷進展，其移植治療 AD 模型動物的初見成效，為 BMSCs 移植治療 AD 的臨床研究打下了基礎。

MSCs 已在包括神經退行性疾病和心血管疾病在內的多種醫學疾病中顯示出治療效果。儘管初步研究強調了 MSCs 在損傷部位移植的能力，但一些研究表明 MSCs 通過旁分泌(paracrine)來釋放大量生物活性因子如細胞因子、趨化因子、生長因子和 miRNAs 等，以及其抗氧化、抗炎、免疫調節和抗凋亡作用來介導其作用。但是，由於 MSCs 在炎症、氧化應激和受損區域的營養限制條件下存活率低，因此其應用的臨床意義受到限制，分離的 MSCs 的功能通常受患者健康的影響。所以，有必要開發新的方法以增強在病理生理條件下 MSCs 的治療功效(Ahmed & Al-Massri,2021)。

二、神經幹細胞(NSCs)

幹細胞(NSCs)是一類具有多能性，可分化成機體各個組織的原始細胞，NSCs 來源於胚胎、新生兒和成人的中樞神經系統，是一種具有自我更新能力，能夠增殖誘導分化為神經元前體細胞、神經元、星形膠質細胞及少突膠質細胞等多潛能幹細胞，其具有高遷移、高播散及低免疫原性的特點。用以研究正常的神經發育、神經退行性疾病和神經系統疾病，同時也為神經細胞損傷修復和中樞神經系統病變的臨床相關研究提供來源(Shoemaker & Kornblum,2016)。

有兩種理論上的方法來設計早期 AD 的幹細胞治療策略。一種是針對成人大腦內常駐 NSCs 微觀環境(又稱利基，niche)的上調，當此微觀環境不存在時，成人幹細胞的存在將面臨威脅。通過刺激成人海馬神經發生來補償神經退行性病變，而成年海馬神經發生可能在學習和記憶中起關鍵作用，因此促進這一過程可能有助於對抗早期 AD 的遺忘症狀。一種選擇是上調(藥理學或基因療法)那些已知可積極調節神經發生的生長因子，包括腦源性神經營養因子(BDNF)、胰島素生長因子-1 (IGF-1)、神經生長因子(NGF)和血管內皮生長因子(VEGF)(Jin et al.,2002)。Lee 等研究將人類妊娠 13 周流產的胎兒端腦 NSCs (hNSCs) 植入 AD 小鼠模型中，發現 hNSC 移植改善了這些小鼠的空間記憶，還顯示出降低的 tau 磷酸化和 A β 42 水準以及減弱的小膠質細胞增生和星形膠質細胞增生，並通過使小膠質細胞失活來介導細胞間介導的小膠質細胞減少炎症介質的表達，hNSCs 移植還通過營養供應促進了突觸可塑性和抗凋亡功能。研究表明，hNSCs 移植可通過 AD 模型中的多種機制調節多種 AD 病理並挽救受損的記憶(Lee et al.,2015)。

Reynolds 等最早從成年小鼠紋狀體中分離得到 NSCs，之後發現在中樞神經系統的多個部位都有 NSCs 的存在，成人的 NSCs 主要存在於側腦室下區和海馬齒狀回顆粒下層，其特徵性的標誌物是神經巢蛋白(Neuronestin) (Reynolds & Weiss,1992)。此外，亦有動物研究(Chen et al.,2014)認為移植 NSCs 在 AD 治療中效果明顯，但是 NSCs 分化為神經元替代損傷的神經組織，還是 NSCs 分泌的細胞因子或者是移植的 NSCs 啟動了某信號通路進而促神經發生，尚有爭議。NSCs 移植技術包括純化的細胞注射、NSCs 衍生的組織移植、基因修飾的 NSCs 移植等(趙錦, 何志旭, & 范安然,2017)。

NSCs 治療 AD 尚存在一些問題，所以研究仍停留在動物實驗階段。NSCs 的增殖、分化、遷移及局部微環境調控機制尚不清楚，對移植後的 NSCs 分化方向缺乏有效的調控手段，分化產生的神經元能否形成突觸、建立有效的細胞間功能連接是目前面臨的主要瓶頸。移植後神經功能恢復情況的評估，目前主要採用行為學指標來判斷，但神經功能的改善究竟是 NSCs 產生的新的神經元替代受損神經組織導致，還是因為 NSCs 在體內產生的神經營養作用；單獨移植 NSCs 能否

有效減少 A β 的沉積、增加其清除；針對不同環節，聯合 A β 抗體和神經元替代治療能否提高治療效果(朱琮, 徐亞麗, & 劉政,2016)，這些問題都有待進一步研究。同時，人類 NSCs 的來源有限且異體移植存活率低，均造成其數量受到限制，並引發倫理道德問題；以及如何在病變部位定向誘導 NSCs 分化為膽鹼能神經元等問題也制約了 NSCs 用於 AD 臨床治療。

三、胚胎幹細胞(ESCs)

ESCs 來源於發育中的胚泡的內部細胞團（在胚胎第 5 至 6 天）是胚胎發育囊胚期的幹細胞，被歸類為多能性的幹細胞，ESCs 從外胚層、中胚層和內胚層產生體細胞及具有自我更新的能力，決定了其多能性，可以誘導分化為任何方向的細胞(Vasic, Barth, & Schmidt,2019)。有研究(Li et al.,2010)將 ESCs 來源的神經前體移植到成年大鼠海馬後，細胞治療對移植物存活、神經元產量和多樣性、移植物細胞突觸形成以及行為改善的效果是確定的。並發現移植的細胞可以存活，並能高產量分化為免疫組織化學成熟的膠質細胞和多種神經遞質亞型的神經元。更重要的是，移植細胞表現出宿主和移植神經細胞之間正常突觸形成的特徵。該研究表明，以胚胎幹細胞為基礎的移植方法可能有希望治療 AD。

除了倫理與免疫排斥問題之外，腫瘤的形成是 ESCs 衍生細胞臨床應用的主要障礙。ESCs 的獨特特性，無限的自我更新和多能性使其成為治療各種退行性疾病的誘人細胞來源。然而，相同的性質也為它們的臨床應用的主要障礙。儘管進行了預分化或預分選，但 ESCs 衍生細胞的移植仍存在腫瘤形成的文獻報導(Arnhold, Klein, Semkova, Addicks, & Schraermeyer,2004;Doi et al.,2012;Wang et al.,2010;West et al.,2012)，引起了人類對 ESCs 來源的細胞產品的治療用途的安全性關注，可見控制和監測供體細胞狀態對於成功移植的重要性(Cui et al.,2013)。

四、誘導多功能幹細胞(iPSCs)

誘導多能幹細胞(iPSCs)是一項新技術，它可以讓個別患者身上生成神經元細胞，從而消除使用動物模型時固有的物種特異性問題。iPSCs 衍生細胞的特定表型可能允許研究人員識別亞型，並區分獨特的簇和組。最近，iPSCs 被用於神經系統疾病的藥物篩選和檢測，包括 AD、肌萎縮側索硬化症(ALS)、脊髓小腦萎縮(SCA)和茲卡病毒感染(Chang et al.,2020)。目前，幹細胞治療 AD 尚處於實驗研究階段，且幹細胞並不能直接用於 AD 的治療。若直接移植 iPSCs 到小鼠體內，會導致小鼠產生畸胎瘤，故其經體外培養誘導分化為 NSCs 後方可用於 AD 的治療(Honda et al.,2016)。

iPSCs 由成人體細胞重組而得，可以大幅避免免疫學組織之間的不相容性，鑒於技術限制，目前產生 AD 患者特異性的 iPSCs 效率相對較低，並且臨床應用 iPSCs 都有可能發生腫瘤，這些因素都阻礙了以 iPSCs 為基礎的細胞療法在臨床實驗中的應用(Fong, Gauthaman, & Bongso,2010)，使 iPSCs 的研究仍處於基礎實驗階段；此外 AD 病人的體細胞多已產生病理變化，由 AD 病人體細胞誘導產生的 iPSCs 可用於 AD 模型研究 AD 病理過程，但很難作為自體移植細胞治療 AD。因此 iPSCs 作為供體細胞治療 AD 前需進行一些基因修飾(Yagi et al.,2012)。當下一些 iPSCs 新的策略已經被開發出來，可能與基於 iPSCs 的模型相結合來解決這些挑戰，包括類器官技術、單細胞 RNA 測序、基因組編輯和深度學習人工智慧(Chang et al.,2020)。

肆、幹細胞治療 AD 的相關問題

現階段幹細胞研究主要集中在基礎實驗階段，幹細胞技術治療 AD 的臨床實驗研究依舊較少，並且從基礎動物實驗到臨床實驗研究還存在很多困難，如 BMSCs 定位移植入腦遷移至海馬區的確定時間，在腦內環境中 BMSCs 向神經細胞分化的機制及其向腫瘤細胞分化的安全性問題等(李鵬濤、楊曉楠、張輝，2017)。也由於幹細胞的產生是受控的幹細胞培養和衍生的實驗室步驟的影響。因此，品質控制和畸胎瘤形成測定就成為評估所測試幹細胞特性的重要方式，其中衍生方法和培養基的利用對於為控制分化設置適當的環境條件至關重要(Zakrzewski, Dobrzynski, Szymonowicz, & Rybak,2019)。如何選擇最佳幹細胞類型用於 AD 的細胞療法，如何確定幹細胞的移植劑量、移植位點，如何使移植的幹細胞整合融入宿主的神經系統迴圈，如何評價幹細胞的長期療效、潛在副作用、增殖培養、免疫相容及安全性等技術問題(Fan et al.,2014;Gincberg, Arien-Zakay, Lazarovici, & Lelkes,2012)，以及倫理與法律問題仍需進一步解決，相關問題分述如下：

一、動物模型備制問題

AD 的主要病理環節是老年斑和神經元纖維纏結，但目前對 A β 的來源尚沒有定論，沒有任何一種疾病模型能夠完全模仿此病理過程。目前使用的模型是同時攜帶 APP 和 PS1 基因的 AD 小鼠(Howlett,2011)。MSCs 是研究最多的幹細胞類型之一，多種動物實驗研究顯示骨髓、臍帶、脂肪、羊膜等來源的 MSCs 對 AD 模型動物有一定的改善作用。但由於 AD 的發病原因和病理機制比較複雜，動物模型很難完全類比 AD 的病情變化，部分臨床研究已經證實靶向 A β 的干預未必

有效(張宇、楊萌萌、康紅軍, 2017)。因此, MSCs 的臨床應用及其在 AD 中的作用仍待進一步研究。

二、腫瘤問題

神經退行性疾病是由周圍或中樞神經系統內神經元的喪失引起的。中樞神經系統的可修復性不足和治療失敗是一些神經系統疾病的重要障礙。幹細胞的臨床應用可能有助於替代新細胞, 並克服內源性修復系統無法修復受損大腦的能力。然而, 由於移植後未分化的殘餘物導致腫瘤形成的風險, 臨床應用 iPSCs 受到限制(Ahmadian-Moghadam, Sadat-Shirazi, & Zarrindast, 2020)。平心而論 iPSCs 的相當重要的技術, iPSCs 的潛在應用範圍很廣, 從體外疾病模型到藥物發明。特別是用於再生醫學, 該技術為患有無法治癒的疾病或潛在致命疾病的患者帶來希望。iPSCs 主要前提是安全, 同時也需要無基因組整合和無癌基因的重程式設計。未分化的 iPSCs 仍具有畸胎瘤形成的風險, 但一定不能在患者體內發生。因此, 無論目標器官是什麼, 從 iPSCs 分化出的細胞必須進行純化, 以排除任何致癌性(Fujita & Fukuda, 2014)。

三、細胞存活問題

研究表明(Tai & Svendsen, 2004)幹細胞移植在治療神經退行性疾病中的療效, 很大程度取決於幹細胞能否融入宿主的腦部中樞神經系統迴圈中, 並分化產生各種成熟細胞。由於 NSCs 移植的存活率以及成功分化為神經元細胞的效率不高, 有研究(Rossetti, Nicholls, & Modo, 2016)將 NSCs 移植到 AD 大鼠的腦部可以改善其學習記憶能力, 保護基底前腦膽鹼神經元; 但是 NSCs 移植到腦內後, 其僅存活率為 5%~10%。所以提高 NSCs 向神經元細胞分化和增殖的效率及其移植的存活率, 仍是需要解決的問題之一。

四、倫理問題

人類胚胎幹細胞(hESC)的無窮發展潛力背後, 卻也隱藏著可能會破壞胚胎的道德爭議, 以及對複製人類的恐懼。幹細胞中發現了許多能治療人類疾病的希望, 包括治療人類的癌症、罕見疾病、遺傳疾病或是人類器官再生等。美國、英國及德國對於 hESC 研究之三種截然不同的管制模式。美國透過行政命令及研究經費之補助, 掌控 hESC 研究之方向, 並未以刑罰管制。英國則是明確劃出紅線並予以嚴厲刑罰, 其他部份則授權獨立之管制機關集中管控。德國乃一貫的強調人性尊嚴並以刑罰管制 hESC 研究的各種違法態樣(傅子憲, 2020)。2020 年, 中國

對 hESC 的態度發生了重大變化，出於道德原因，採用更嚴格的標準來限制相關法規和專利許可(Ayanoglu, Elcin, & Elcin,2020)。

隨著人類發展幹細胞科技的腳步越來越快，法律的制定卻沒有跟上幹細胞科技發展的腳步，對於未知的恐懼使人們開始擔憂起幹細胞科技的道德倫理問題，最常被提出的議題即是圍繞著胚胎幹細胞的相關道德議題，包括研究 hESC 的胚胎來源問題、胚胎道德地位、胚胎是否在人性尊嚴保護範圍內等(糠佩妤,2020)。從已完成和正在進行的臨床研究中獲得的結果表明，基於幹細胞的療法在治療變性，自身免疫和遺傳疾病中具有巨大的治療潛力。然而，幹細胞的臨床應用引起了許多倫理和安全方面的關注(Volarevic et al.,2018)。幹細胞保存與私營企業行業得到了充分的發展，患者和公眾為了潛在的用於幹細胞療法，而醫院和學術醫療中心考慮保留 iPSCs、MSCs 和其他類型細胞服務，但還沒有研究考慮到這類平臺的生物倫理問題。

此外，基因組編輯技術已導致基因科學的根本變化。其中，CRISPR-Cas9 技術以其易於處理，準確性高和成本低等優點而特別引人注目。人們最擔心的是使用 CRISPR-Cas9 基因改變人類生殖細胞和胚胎。生殖系基因組編輯導致一系列生物倫理學問題，例如基因組中發生不良變化，從何處獲得知情同意以及如何獲得知情同意以及人類物種的繁殖等(Ayanoglu et al.,2020)。有關 hESC 研究的倫理挑戰，強調涉及破壞人類胚胎的倫理困境可能是限制 hESC 臨床療法發展的主要因素。而有關 iPSC 臨床翻譯的最新觀點仍然存在。主要的倫理問題可能是用於人類生殖複製的 iPSC 的無限分化潛力，是產生基因工程人類胚胎和人類-動物嵌合體的風險問題(Volarevic et al.,2018)。幹細胞引發的爭議，如同墮胎及安樂死引發的道德爭議一般，是非難斷。如何在倫理道德與法律面中求其平衡，也是不斷考驗世人的思維。

五、法律問題

幹細胞可分化為構成人體的 250 餘種細胞，這一特性為徹底攻克人類疾病帶來了極大的希望，然而，現階段也存在大量亟待解決的問題。幹細胞基礎研究結果應用於臨床試驗還有許多問題沒有解決，仍然需要包括動物實驗等中間試驗在內的資料累積。幹細胞應用前期的臨床試驗面臨的科研人員職業道德的挑戰、科學實驗立論不夠嚴謹、急功近利的虛假研究報導等問題必須杜絕，在此基礎上才能加快幹細胞再生生物學從基礎及臨床試驗走向臨床應用的步伐。英國《自然》雜誌 2018 發表了一篇評論文章，呼籲國際社會展開討論，為這一快速發展的研究領域指明方向。該研究認為必須對人類幹細胞源胚胎模型的法律地位以及這種

研究的應用進行公開透明的討論，以便幫助各個國家制定相應的政策法規(張夢然，2019)。

以中國為例，中國幹細胞臨床應用相關的法律法規必須借鑒發達國家的經驗，組建至少包括法律界資深學者、醫學倫理學專家、再生生物學領域的一線科研工作者和法規政策的制定者在內的幹細胞應用相關法律委員會，頒佈符合中國國情的法律(楊榮華 等，2016)。台灣衛生福利部於 2018 年 9 月 6 日公告《特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法（簡稱特管法）》正式上路，台灣是僅次於日本開放細胞治療專法的國家，開放多項自體幹細胞治療技術並列為常規醫療。衛福部目前細胞治療總共開放四項自體細胞治療項目，皆屬國外已施行、風險性低，或已經於國內實施人體試驗累積達一定個案數，安全性可確定、成效可預期之「自體細胞」療法以幫助組織再生或修復為目標，對病人來說是多一個治療的選擇和機會(翁國昌，2021)。

伍、結語

近年來，幹細胞醫療應用日趨成熟，幹細胞療法已經被應用到神經系統疾病的臨床治療研究中，包括腦損傷等。用於 AD 的幹細胞療法具有巨大的前景，但仍在發展中。尤其是台灣《特管法》上路，啟動自體幹細胞治療「再生醫學」自體細胞治療範圍大鬆綁，多種重大傷病治療現新機，不需走臨床試驗，符合資格的醫院提出申請，此將是病人一大福音。伴隨著臨床研究的開展，基於幹細胞療法的策略將會取得更大的突破，為疾病的治療帶來新選擇。同時新的研究繼續揭示了潛在的治療機制。幹細胞再生醫學是繼藥物、手術治療後的又一場醫學革命，它擁有治癒疾病、器官再生、延長生命的潛在可能性。其中間質幹細胞(MSCs)移植治療治療 AD 具有一定的療效。基於 MSCs 的療法一直是最一致的，並且已經進行了人類臨床試驗。但是，齧齒動物和人類之間存在的危險差異。iPSCs 亦是相當有前景，但 iPSCs 未來仍有許多挑戰，包括如何有效地概括散在的疾病表型、選擇理想的表型和進行大規模藥物篩選等，都是亟待努力攻克的課題。

參考文獻

- ALZ.(2021). 2021 Alzheimer's disease facts and figures. [Journal Article]. *Alzheimers Dement*. doi: 10.1002/alz.12328
- Abdel-Salam, O. M. (2011). Stem cell therapy for Alzheimer's disease. [Journal Article; Review]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 10(4), 459-485. doi: 10.2174/187152711795563976
- Ahmadian-Moghadam, H., Sadat-Shirazi, M. S., & Zarrindast, M. R. (2020). Therapeutic potential of stem cells for treatment of neurodegenerative diseases. [Journal Article; Review]. *Biotechnol Lett*, 42(7), 1073-1101. doi: 10.1007/s10529-020-02886-1
- Ahmed, L. A., & Al-Massri, K. F. (2021). Directions for Enhancement of the Therapeutic Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Different Neurodegenerative and Cardiovascular Diseases: Current Status and Future Perspectives. [Journal Article]. *Curr Stem Cell Res Ther*. doi: 10.2174/1574888X16666210303151237
- Arnhold, S., Klein, H., Semkova, I., Addicks, K., & Schraermeyer, U. (2004). Neurally selected embryonic stem cells induce tumor formation after long-term survival following engraftment into the subretinal space. [Journal Article]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(12), 4251-4255. doi: 10.1167/iovs.03-1108
- Ayanoglu, F. B., Elcin, A. E., & Elcin, Y. M. (2020). Bioethical issues in genome editing by CRISPR-Cas9 technology. [Journal Article]. *Turk J Biol*, 44(2), 110-120. doi: 10.3906/biy-1912-52
- Bagheri-Mohammadi, S. (2021). Microglia in Alzheimer's Disease: The Role of Stem Cell-Microglia Interaction in Brain Homeostasis. [Journal Article; Review]. *Neurochem Res*, 46(2), 141-148. doi: 10.1007/s11064-020-03162-4
- Busche, M. A., & Hyman, B. T. (2020). Synergy between amyloid-beta and tau in Alzheimer's disease. [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *Nat Neurosci*, 23(10), 1183-1193. doi: 10.1038/s41593-020-0687-6
- Chang, C. Y., Ting, H. C., Liu, C. A., Su, H. L., Chiou, T. W., Lin, S. Z.,... Ho, T. J. (2020). Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC)-Based Neurodegenerative Disease Models for Phenotype Recapitulation and Drug Screening. [Journal Article; Review]. *Molecules*, 25(8). doi: 10.3390/molecules25082000
- Chen, S. Q., Cai, Q., Shen, Y. Y., Wang, P. Y., Li, M. H.,... Teng, G. Y. (2014). Neural stem cell transplantation improves spatial learning and memory via neuronal

- regeneration in amyloid-beta precursor protein/presenilin 1/tau triple transgenic mice. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 29(2), 142-149. doi: 10.1177/1533317513506776
- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. [Journal Article]. *Curr Neuroparmacol*, 11(3), 315-335. doi: 10.2174/1570159X11311030006
- Cui, L., Guan, Y., Qu, Z., Zhang, J., Liao, B., Ma, B.,... Jin, Y. (2013). WNT signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Invest*, 123(4), 1647-1661. doi: 10.1172/JCI65048
- Cummings, J. L., Tong, G., & Ballard, C. (2019). Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *J Alzheimers Dis*, 67(3), 779-794. doi: 10.3233/JAD-180766
- De-Paula, V. J., Radanovic, M., Diniz, B. S., & Forlenza, O. V. (2012). Alzheimer's disease. [Journal Article; Review]. *Subcell Biochem*, 65, 329-352. doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14
- Dmitrieva, R. I., Minullina, I. R., Bilibina, A. A., Tarasova, O. V., Anisimov, S. V.,... Zaritskey, A. Y. (2012). Bone marrow- and subcutaneous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: differences and similarities. [Comparative Study; Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cell Cycle*, 11(2), 377-383. doi: 10.4161/cc.11.2.18858
- Doi, D., Morizane, A., Kikuchi, T., Onoe, H., Hayashi, T., Kawasaki, T.,... Takahashi, J. (2012). Prolonged maturation culture favors a reduction in the tumorigenicity and the dopaminergic function of human ESC-derived neural cells in a primate model of Parkinson's disease. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Stem Cells*, 30(5), 935-945. doi: 10.1002/stem.1060
- Duncan, T., & Valenzuela, M. (2017). Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. [Journal Article; Review]. *Stem Cell Res Ther*, 8(1), 111. doi: 10.1186/s13287-017-0567-5
- Fan, X., Sun, D., Tang, X., Cai, Y., Yin, Z. Q.,... Xu, H. (2014). Stem-cell challenges in the treatment of Alzheimer's disease: a long way from bench to bedside. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *Med Res Rev*, 34(5), 957-978. doi: 10.1002/med.21309
- Fong, C. Y., Gauthaman, K., & Bongso, A. (2010). Teratomas from pluripotent stem

- cells: A clinical hurdle. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *J Cell Biochem*, 111(4), 769-781. doi: 10.1002/jcb.22775
- Fu, M. H., Li, C. L., Lin, H. L., Chen, P. C., Calkins, M. J., Chang, Y. F.,... Yang, S. H. (2015). Stem cell transplantation therapy in Parkinson's disease. [Journal Article; Review]. *Springerplus*, 4, 597. doi: 10.1186/s40064-015-1400-1
- Fujita, J., & Fukuda, K. (2014). Future prospects for regenerated heart using induced pluripotent stem cells. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *J Pharmacol Sci*, 125(1), 1-5. doi: 10.1254/jphs.14r01cp
- Gincberg, G., Arien-Zakay, H., Lazarovici, P., & Lelkes, P. I. (2012). Neural stem cells: therapeutic potential for neurodegenerative diseases. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *Br Med Bull*, 104, 7-19. doi: 10.1093/bmb/lds024
- Honda, M., Minami, I., Tooi, N., Morone, N., Nishioka, H., Uemura, K.,... Aiba, K. (2016). The modeling of Alzheimer's disease by the overexpression of mutant Presenilin 1 in human embryonic stem cells. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biochem Biophys Res Commun*, 469(3), 587-592. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.025
- Howlett, D. R. (2011). APP transgenic mice and their application to drug discovery. [Journal Article; Review]. *Histol Histopathol*, 26(12), 1611-1632. doi: 10.14670/HH-26.1611
- Jia, J., Wei, C., Chen, S., Li, F., Tang, Y., Qin, W.,... Gauthier, S. (2018). The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. [Journal Article; Multicenter Study; Observational Study; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Alzheimers Dement*, 14(4), 483-491. doi: 10.1016/j.jalz.2017.12.006
- Jin, K., Zhu, Y., Sun, Y., Mao, X. O., Xie, L.,... Greenberg, D. A. (2002). Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. [Journal Article; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(18), 11946-11950. doi: 10.1073/pnas.182296499
- Kapogiannis, D., Mustapic, M., Shardell, M. D., Berkowitz, S. T., Diehl, T. C., Spangler, R. D.,... Ferrucci, L. (2019). Association of Extracellular Vesicle Biomarkers With Alzheimer Disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. [Journal Article]. *JAMA Neurol*. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2462
- Knopman, D. S., Jones, D. T., & Greicius, M. D. (2021). Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Research Support, N.I.H., Extramural]. *Alzheimers Dement*, 17(4), 696-701. doi:

10.1002/alz.12213

- Kyrkanides, S., Tallents, R. H., Miller, J. N., Olschowka, M. E., Johnson, R., Yang, M.,... O'Banion, M. K. (2011). Osteoarthritis accelerates and exacerbates Alzheimer's disease pathology in mice. [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neuroinflammation*, 8, 112. doi: 10.1186/1742-2094-8-112
- Lee, I. S., Jung, K., Kim, I. S., Lee, H., Kim, M., Yun, S.,... Park, K. I. (2015). Human neural stem cells alleviate Alzheimer-like pathology in a mouse model. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Mol Neurodegener*, 10, 38. doi: 10.1186/s13024-015-0035-6
- Li, Z., Gao, C., Huang, H., Sun, W., Yi, H., Fan, X.,... Xu, H. (2010). Neurotransmitter phenotype differentiation and synapse formation of neural precursors engrafting in amyloid-beta(1-40) injured rat hippocampus. [Comparative Study; Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Alzheimers Dis*, 21(4), 1233-1247. doi: 10.3233/jad-2010-100003
- Liu, Y., Zhong, X., Shen, J., Jiao, L., Tong, J., Zhao, W.,... Wei, M. (2020). Elevated serum TC and LDL-C levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis study. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Res*, 1727, 146554. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146554
- Lopez-Verrilli, M. A., Caviedes, A., Cabrera, A., Sandoval, S., Wyneken, U.,... Khoury, M. (2016). Mesenchymal stem cell-derived exosomes from different sources selectively promote neuritic outgrowth. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroscience*, 320, 129-139. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.061
- Marotta, G., Basagni, F., Rosini, M., & Minarini, A. (2020). Memantine Derivatives as Multitarget Agents in Alzheimer's Disease. [Journal Article; Review]. *Molecules*, 25(17). doi: 10.3390/molecules25174005
- Matchynski-Franks, J. J., Pappas, C., Rossignol, J., Reinke, T., Fink, K., Crane, A.,... Dunbar, G. L. (2016). Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Behavioral Deficits and Neuropathology in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. [Journal Article]. *Cell Transplant*, 25(4), 687-703. doi: 10.3727/096368916X690818
- Michelucci, A., Heurtaux, T., Grandbarbe, L., Morga, E., & Heuschling, P. (2009). Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neuroimmunol*, 210(1-2), 3-12. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.02.003

- Nakano, M., Kubota, K., Kobayashi, E., Chikenji, T. S., Saito, Y., Konari, N.,... Fujimiya, M. (2020). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve cognitive impairment in an Alzheimer's disease model by increasing the expression of microRNA-146a in hippocampus. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Sci Rep*, 10(1), 10772. doi: 10.1038/s41598-020-67460-1
- Qin, C., Lu, Y., Wang, K., Bai, L., Shi, G., Huang, Y.,... Li, Y. (2020). Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells improves cognitive deficits and alleviates neuropathology in animal models of Alzheimer's disease: a meta-analytic review on potential mechanisms. [Journal Article; Review; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Transl Neurodegener*, 9(1), 20. doi: 10.1186/s40035-020-00199-x
- Reynolds, B. A., & Weiss, S. (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Science*, 255(5052), 1707-1710. doi: 10.1126/science.1553558
- Rossetti, T., Nicholls, F., & Modo, M. (2016). Intracerebral Cell Implantation: Preparation and Characterization of Cell Suspensions. [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural]. *Cell Transplant*, 25(4), 645-664. doi: 10.3727/096368915X690350
- Salgado, A. J., Sousa, J. C., Costa, B. M., Pires, A. O., Mateus-Pinheiro, A., Teixeira, F. G.,... Sousa, N. (2015). Mesenchymal stem cells secretome as a modulator of the neurogenic niche: basic insights and therapeutic opportunities. [Journal Article; Review]. *Front Cell Neurosci*, 9, 249. doi: 10.3389/fncel.2015.00249
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chetelat, G., Teunissen, C. E.,... van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. [Journal Article; Review]. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
- Seo, M. S., Park, S. B., Kim, H. S., Kang, J. G., Chae, J. S.,... Kang, K. S. (2013). Isolation and characterization of equine amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Vet Sci*, 14(2), 151-159. doi: 10.4142/jvs.2013.14.2.151
- Shariati, A., Nemati, R., Sadeghipour, Y., Yaghoubi, Y., Baghbani, R., Javidi, K.,... Hassanzadeh, A. (2020). Mesenchymal stromal cells (MSCs) for neurodegenerative disease: A promising frontier. [Journal Article; Review]. *Eur J Cell Biol*, 99(6), 151097. doi: 10.1016/j.ejcb.2020.151097
- Shoemaker, L. D., & Kornblum, H. I. (2016). Neural Stem Cells (NSCs) and Proteomics. [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *Mol Cell Proteomics*, 15(2), 344-354. doi:

10.1074/mcp.O115.052704

- Si, Z., & Wang, X. (2021). Stem cells Therapies in Alzheimer's disease: applications for disease modeling. [Journal Article]. *J Pharmacol Exp Ther*. doi: 10.1124/jpet.120.000324
- Tai, Y. T., & Svendsen, C. N. (2004). Stem cells as a potential treatment of neurological disorders. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.; Review]. *Curr Opin Pharmacol*, 4(1), 98-104. doi: 10.1016/j.coph.2003.09.006
- Vasic, V., Barth, K., & Schmidt, M. (2019). Neurodegeneration and Neuro-Regeneration-Alzheimer's Disease and Stem Cell Therapy. [Journal Article; Review]. *Int J Mol Sci*, 20(17). doi: 10.3390/ijms20174272
- Volarevic, V., Markovic, B. S., Gazdic, M., Volarevic, A., Jovicic, N., Arsenijevic, N.,... Stojkovic, M. (2018). Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. [Journal Article; Review]. *Int J Med Sci*, 15(1), 36-45. doi: 10.7150/ijms.21666
- Wang, N. K., Tosi, J., Kasanuki, J. M., Chou, C. L., Kong, J., Parmalee, N.,... Tsang, S. H. (2010). Transplantation of reprogrammed embryonic stem cells improves visual function in a mouse model for retinitis pigmentosa. [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Transplantation*, 89(8), 911-919. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d45a61
- West, E. L., Gonzalez-Cordero, A., Hippert, C., Osakada, F., Martinez-Barbera, J. P., Pearson, R. A.,... Ali, R. R. (2012). Defining the integration capacity of embryonic stem cell-derived photoreceptor precursors. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Stem Cells*, 30(7), 1424-1435. doi: 10.1002/stem.1123
- Wu, J., & Izpisua, B. J. (2016). Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *Cell*, 165(7), 1572-1585. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.043
- Xu, J., Liao, W., Gu, D., Liang, L., Liu, M., Du W.,... Han, Z. (2009). Neural ganglioside GD2 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells in umbilical cord. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cell Physiol Biochem*, 23(4-6), 415-424. doi: 10.1159/000218188
- Yagi, T., Kosakai, A., Ito, D., Okada, Y., Akamatsu, W., Nihei, Y.,... Suzuki, N. (2012). Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research. [Comparative Study; Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PLoS One*, 7(7), e41572. doi: 10.1371/journal.pone.0041572
- Yang, Z. X., Han, Z. B., Ji, Y. R., Wang, Y. W., Liang, L., Chi, Y.,... Han, Z. C. (2013).

- CD106 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells with unique immunomodulatory properties. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PLoS One*, 8(3), e59354. doi: 10.1371/journal.pone.0059354
- Zakrzewski, W., Dobrzynski, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *Stem Cell Res Ther*, 10(1), 68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5
- Zhang, L., Dong, Z. F., & Zhang, J. Y. (2020). Immunomodulatory role of mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease. [Journal Article; Review]. *Life Sci*, 246, 117405. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117405
- 朱瓊, 徐亞麗, 劉政. (2016). 神經幹細胞治療阿爾茨海默病的研究進展. 《重慶醫學》, 45(30), 4286-4288
- 張宇, 楊萌萌, 康紅軍. (2017). 間質幹細胞治療阿爾茨海默病的研究進展. 《解放軍醫學院學報》, 38(06), 565-567
- 張夢然. (2019). 用幹細胞製作人類胚胎模型為時不遠? 《科學與現代化》, 2019 年第 1 期 (總第 078 期)
- 李鵬濤, 楊曉楠, 張輝. (2017). 骨髓間質幹細胞移植治療阿爾茨海默病研究進展. 《河北北方學院學報》(自然科學版), 33(08), 53-57
- 楊榮華, 李忠光, 崔婧等. (2016). 幹細胞再生生物學研究悖論及相關法律問題探討. 《醫學與社會》, 29(07), 44-46
- 趙錦, 何志旭, 范安然. (2017). 誘導多潛能幹細胞來源的神經幹細胞在阿爾茨海默病模型及其治療方面的研究進展. 《醫學綜述》, 23(07), 1282-1286
- 傅子憲. (2020). 論基因治療的法律規範框架—以刑事管制為中心 法律學系 (碩士, pp. 121). 臺北市: 東吳大學.
- 糠佩妤. (2020). 基因編輯之法律與倫理分析-以身心障礙者之觀點為中心科技法律研究所 (碩士, pp. 127). 新竹市: 國立交通大學.
- 翁國昌. (2021). 《特管法》上路, 啟動自體幹細胞治療。臺中市醫師公會, 《臺中醫林》, 第 102 期, <http://tcmed.org.tw/edcontent.php?lang=tw&tb=94&id=20>