



打造人類生殖細胞

撰文／韓潔羅（Jessica Hamzelou）

插圖／馬林諾（Amrita Marino）

翻譯／連育德

The race to make human sex cells in the lab

在不久的將來，科學家或許能以皮膚細胞和血液細胞為材料，培育出卵子與精子。生小孩這件事，未來是否不再跟父母的性別有關？又或者，人造生殖細胞注定停留在實驗階段？

人類生小孩的方式可能即將轉變！精子遇上卵子，形成胚胎。但有沒有可能用其他細胞當材料呢？例如把血液樣本或皮膚切片變成「人造」的精子 and 卵子。如果這樣就能生小孩，世界又會變成如何？

有一種顛覆傳統的生殖技術，正抱持如此願景。科學家已經從老鼠細胞製造出人造卵子與精子，更進而培育出幼鼠。人造人類生殖細胞是下一個目標。

有了這樣的先進技術，不孕症可能成為過去式，再也不必擔心沒有健康的卵子或精子，因為實驗室就能培養。生育，也可能多出不同管道。同性伴侶可以有血緣相同的小孩。如果順性別女性可以自製精子細胞，就能讓伴侶的卵子受精；同理，順性別男性也能自製卵子，由伴侶的精子受精。更進一步的話，這項

本刊取得美國麻省理工
學院Technology Review
期刊圖文授權
Technology Review,
Published by MIT.
TECHNOLOGY REVIEW
internet URL: www.
technologyreview.com

**MIT
Technology
Review**





生殖技術可以讓4個人貢獻出同等份基因，生出一小寶寶。又或者，單身人士可以同時自製精子與卵子，培育出胚胎。

科學家累積了10年的實驗成果，或多或少已經掌握所需技術，但願景歸願景，問題在於知易行難，而過程中勢必衍生一連串的道德議題，如何化解更是一大難題。

事實證明，培育人類生殖細胞的難度遠遠高出老鼠精子與卵子，甚至有些研究人員嘗試多年後，已逐漸放棄。相關手續很費工，也需要具備專業知識，嫻熟細胞如何分化成精子與卵子、人類胚胎又是如何發育，兩者牽涉精密的人體機制，學界至今了解不深。

實驗結果縱使值得期待，但最大的問號在於，最終能否在大家可接受又安全的情況下，改變人類的生殖方式。從很多方面來看，精子與卵子的形成方式仍舊成謎，倘若無法掌握相關知識，人造卵子與精子細胞可能會衍生嚴重疾病，且直到嬰兒出生、甚至年長之後才會發現。

樂觀人士可能會說，試管嬰兒技術當初也有同樣的顧慮，但如今光是在美國，每年藉助輔助生殖技術（如試管嬰兒）誕生的嬰兒就有約7萬3千名。如果能安全為之，人造生殖細胞預計將進一步顛覆生殖技術，甚至改寫親生父母的定義。

只不過，這些都還在「有夢最美」的階段。

訂製精子與卵子

任職於京都大學的發育生物學家齊藤通紀（Mitinori Saitou），過去10年左右主持並參與了體外配子形成（In Vitro Gametogenesis）領域最具突破性的研究，也就是以人工方式製造卵子與精子細胞。他的研究工作主要仰賴曾於2006

年榮獲諾貝爾獎的技術，拜這項技術之賜，科學家可以將成熟細胞逆轉成幹細胞，進而形成人體各種類型的特化細胞，例如心臟細胞、肝細胞、腦細胞等等。難就難在，如何刺激幹細胞形成卵子或精子細胞。

以老鼠來說，把幹細胞與胚胎細胞放在同一個培養皿中，似乎就能奏效；幹細胞會先形成原始的前驅細胞，最後發育成卵子細胞。這些卵子甚至能夠受精，形成胚胎。

2012年，齊藤與林克彥（Katsuhiko Hayashi）等研究同仁率先採用這項技術，在實驗室培育出老鼠的原始卵子細胞，接著在2016年培育出成熟的卵子細胞。研究團隊所採用的幹細胞中，有些取自老鼠胚胎，但有些則是以老鼠尾巴的細胞生成。

卵子成熟後經過受精，胚胎植回母鼠體內，母鼠最後生出看來健康的幼鼠。這份研究成果無疑是重大突破，全球各地的新聞媒體一時爭相報導，直言人類生殖史即將展開新頁。

齊藤與林克彥另外以老鼠精子進行實驗，結果也同樣成功，其他研究團隊亦是如此。

現在輪到人類細胞。研究人員已成功培育出未成熟的生殖細胞，目前正在研究如何進一步讓細胞發育，以使用來培育胚胎。齊藤現階段聚焦在卵子，他的團隊在實驗室培養了4個月的人體細胞後，已將細胞分化到卵原細胞（Oogonia），也就是細胞變成卵子前的階段。

曾是齊藤門下學生、現任職於賓州大學的佐佐木太朗（Kotaro Sasaki，音譯），於2015年將男性血液細胞逆轉回幹細胞，再培育成精子的原始細胞。「這是培育早期生殖細胞的方法。」他說。從那時起，研究團隊持續設法誘導原始細胞，讓它成熟長成精子，最近已經成功得出精原細胞（Spermatogonia），也就是精

子的前驅細胞。「我們離培養出精子又進一步了。」太朗表示。

然而，無論是卵子細胞或精子細胞，最後的關鍵一步卻難上加難。成熟卵子與精子的染色體數目，只有其他人體細胞的一半，這樣兩個細胞才能結合，形成具有完整染色體的胚胎。前驅細胞必須經過一種特別的細胞分裂過程，稱為減數分裂（Meiosis），以便將染色體減半，至今尚未有人以人體細胞複製出這個過程。

但太朗認為他快做到了。根據他尚未發表的研究成果，他成功讓未成熟的精子細胞進一步發育，已經啟動減數分裂。一旦分裂過程結束，精子即使尚未完全成熟，亦可用於讓卵子受精。

這段研究過程不乏其他障礙，有些關卡太大，許多科學家已經放棄。例如，要讓幹細胞朝對的方向發育，需要有獨到技能與專業知識，齊藤說並非每個人都能培養出卵子與精子細胞。

最佳推手

現任職於九州大學的齊藤與林克彥，帶領一支全球聞名的研究團隊，成員擁有超人一等的專長。但他們目前的成就，恐怕還是少不了

太田廣志（Hiroshi Ohta，音譯）的貢獻。太田擅長用冰塊將初生幼鼠麻醉，進行極為精細的手術，將細胞注入幼鼠的迷你性腺。整個過程必須在5分鐘內完成，否則幼鼠活不下來。這個技術只有少數人精通，而且要花好幾個月磨練。「我們團隊蠻幸運的，匯集了許多很有才華的科學家。」齊藤說。

然而，對於卵子與精子的原始細胞如何在胚胎中自然形成（尤其是在人體），學界尚無全盤了解，因此影響了相關的研究工作。有些胚胎細胞約在14天開始分化成原始生殖細胞，但是如果研究人員培養胚胎超過14天，在某些國家屬於違法行為。「如果超過14天，我就要坐牢了。」正在研究人造生殖細胞的前驅細胞、目前任職於英國劍橋大學的蘇倫尼（Azim Surani）說。

從研究的角度來看，問題在於，14天「剛好是胚胎開始有意思的時候」，蘇倫尼這麼說。原始細胞形成卵子與精子細胞是一個關鍵過程，科學家如果無法研究箇中道理，便不易在實驗室複製。

即使能夠自由研究胚胎，還是存在一些謎團。卵子與精子的原始細胞一旦形成，會維持休眠狀態到青春期或排卵為止。中間這幾年期間發生什麼事呢？這個階段對成熟卵子與精子的健康程度重要嗎？「老實說，我們不知道答

**科學家已經知道如何將成熟細胞逆轉回幹細胞，
也能誘導老鼠的幹細胞發育成卵子與精子，
現在的研究焦點輪到人類細胞。**



人造過程



— 1

從皮膚切片或血液樣本取得細胞。



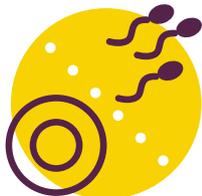
— 2

將採樣細胞逆轉回幹細胞。



— 3

在類似胚胎的環境中培育幹細胞。



— 4

前驅生殖細胞形成，最終發育成精子或卵子細胞。



— 5

在試管嬰兒實驗室中，以生殖細胞培育出胚胎。



— 6

將健康胚胎移植到子宮，等待成功受孕。

案。」蘇倫尼說。

培養幹細胞亦需要精密的實驗條件。幹細胞必須泡在營養混合液中才能存活，營養液也要每日更換。「費時又費力……還很花錢。」比利時根特大學（Ghent University）的海德克斯（Bjorn Heindryckx）說。他跟一些科學家已經放棄用這項技術培養人類卵子。「研究結果跟我們付出的心力、金錢不成正比。」他說。

其中一個難題是，前驅幹細胞要發育成完全成熟的卵子或精子細胞，所處環境要類似剛發育的卵巢或睪丸。科學家研究老鼠時，從老鼠胚胎採取組織，藉此誘導幹細胞分裂成生殖細胞。但如果對人類廢棄胚胎的組織如法炮製，於道德、於法律都構成問題。有鑑於此，科學家正在研究如何在不使用胚胎組織的前提下，打造適合的培養環境。

結論是，想要做出成果，不但需要高度專業的研究團隊，還要數以年計的努力。「不是不可能，只是不容易。」蘇倫尼說。

有幾家生技公司卻沒有打退堂鼓，對人造生殖細胞的研究熱誠不減。

位於加州柏克萊市、旗下約有30名科學家的「孕思」（Conception）公司，旨在「將幹細胞培養成人類卵子」，幫助年長婦女、不孕女性與男性伴侶生育血緣子女。「身為同志，這是我個人很感興趣的領域。」公司執行長克里斯羅夫（Matt Krisiloff）說。

據他所說，他的團隊已經有「不錯的進展」，且他「非常看好」研究成果，但他不願透露細節。該公司尚未發表研究結果，但克里斯羅夫說計畫日後公布。根據他的願景，在不久的將來（他不願說是何時），公司將能夠以人體血液細胞培養出卵子細胞。他預計公司最終會跟試管嬰兒診所合作，由後者進行卵子受

精，產生胚胎。

海德克斯聽我講到這家公司時，他的反應是：「唉呀，開什麼玩笑。」

危險突變

接受《麻省理工科技評論》訪談的每位專家都相信，我們最終能夠在實驗室製造出人類卵子與精子細胞，但對於能否安全用於生殖技術，卻抱持問號。

其中一個隱憂在於，隨著年紀漸長，人體細胞會累積DNA損傷，一般認為這是許多癌症於熟齡現身的原因之一。學界也認為，相較於發育成卵子與精子的生殖細胞，體細胞的突變更多。一個是從50歲的人採取皮膚細胞，一個是從30歲的人採取正常的卵子或精子細胞，前者的突變肯定多出很多。這些突變是否、又如何影響胚胎或嬰兒，目前沒有答案。

齊藤認為，如果這項技術未來真的做到臨床可行，當事者可能必須事先儲存自己的細胞，最好是出生時就儲存。

科學家也擔心，以人造生殖細胞生出嬰兒後，嬰兒的DNA運作可能受到影響。某些分子會附著在人體DNA，改變基因的表現，亦即改變基因製造蛋白質的方式。這些所謂的「表觀遺傳變異」能夠打開或關閉基因，也可能加強或削弱基因表現。人類終其一生，DNA都會出現表觀遺傳變異，學界認為影響的因素包括飲食、運動量、抽菸與否等生活習慣。

但觸發原因也可能是細胞的培養過程。這個現象據信發生在試管嬰兒過程，即使胚胎只培養了幾天也是如此。或許正是因為表觀遺傳變異，試管嬰兒的體重往往低於自然受孕的嬰兒，而且會因為細胞的培養液品牌而異。

如果培養幾天就能影響基因表現，何況是培養幾週或幾個月呢？目前最進階的人造人類生殖細胞，在實驗室培養了4個月。「時間很長，也不自然。」海德克斯說。

此外，儘管科學家已經從幹細胞培育出幼鼠，但進一步了解研究結果後可知，這樣培育出來的胚胎大多談不上健康。

培養出幾千個卵子，僅有少數健康的幾顆能夠受精，而以人工卵子受精的胚胎更是幾乎全數死亡，且狀態不正常。齊藤說，這些胚胎畸形，看起來也有很多異常。

「大家都一直聚焦在出生的那隻老鼠。」他說：「要有一隻活下來的老鼠，背後便有999個死掉的胚胎。」齊藤指出，成功率在過去10年一直苦無改善。

根特大學醫學倫理專家梅提絲（Heidi Mertes）檢視人造生殖細胞的倫理影響，她說：「從生物學的角度來看，我覺得沒有做不到的理由。但這麼說好了，我不會想當第一個嘗試的患者。」

一意孤行

儘管如此，想嘗試的人還是會嘗試，看賀建奎的例子就知道。他先前使用CRISPR基因編輯技術，改造兩個胚胎的DNA，訂製出一對名為露露與娜娜的雙胞胎女嬰（後續還有第3個嬰兒），當初的目的是要降低雙胞胎感染HIV病毒的機率，但反而讓她們暴露在其他健康風險中，而這些風險她們長大後才會浮現。他當時備受各界譴責，最終在中國銀鐐入獄。

然而，總是會有人願意鋌而走險，希望率先達成某種科學壯舉，而不惜遊走道德邊緣。生殖醫學也有一個現象：在資金充沛與法規有



再過幾年，人造人類配子可望成真。 至於多快成真，答案見仁見智。

限的背景下，有心人士鎖定自願且通常走頭無路的準父母，加速進行實驗性質濃厚的新型療法。「難免會有甘冒風險的人。」蘇倫尼說。

學術研究人員必須取得倫理委員會的核准，才能進行任何涉及人的重大研究，而患者如果在醫院接受實驗性療法，亦須取得醫院倫理委員會的同意，但如果是體制外的研究人員，可能不必遵循同樣的倫理標準。

國際幹細胞研究學會（International Society for Stem Cell Research）去年更新相關研究與治療的指導方針，明確禁止使用以幹細胞培育的卵子或精子供人生育小孩，並將這類手術列為「不允許；現階段不安全」。然而，指導方針畢竟不是法規。

美國的生殖醫學法規鬆散，若是有人使用人造生殖細胞協助他人受孕，可能會說這並不違法。我詢問美國生殖醫學學會（American Society for Reproductive Medicine）一名代表，美國未來會如何管制人造配子的使用，他回說：「幾乎每個決策機關都還沒想到這個問題。」

「老實說，相關規定有點模糊空間。」孕思執行長克里斯羅夫說。他請教過一些顧問，希望針對人造卵子進行美國食品藥物管理局（FDA）核准的臨床試驗。「我覺得可能的情况是，做完實驗後會收到警告信函。」他

說：「但法律框架可能不會百分之百明確，一開始就說這樣違法。」

大家容易拿試管嬰兒技術來比較，後者當年也被有些人追捧成不孕症剋星，但是有些人則批評這是違反自然。試管手術進行至今，似乎無安全疑慮，如今已經誕生出數百萬名健康寶寶。

但有些人認為，試管手術的長期影響仍是未知數。身為全世界第一個試管嬰兒的波朗（Louise Brown），現年44歲，她年長時是否會有健康疑慮，目前不得而知。「沒有人嚴正思考過長期影響。」齊藤說：「而人造配子的相關影響可能更加深遠。」

根特大學的醫學倫理專家梅提絲質疑，這項技術既然有安全風險，真的值得嘗試嗎？血緣不同，不代表就不能當親子，如果無法以自己的精子與卵子懷孕，還有其他選擇。「我們不應該一直強調血緣，為了血緣而冒很多風險。」她說。

但這是高度敏感的議題，梅提絲的想法不乏許多反彈聲浪。順性別、異性戀、具生育能力的男女有的選擇，其他人為什麼不能有？

「我不知道該不該研究，我們也不知道是不是安全。」齊藤說：「但這項技術是有可能成真的，所以就倫理就法律，都有待各界深入討論。」

相關討論應該從現在開始。再過幾年，



人造人類配子可望成真，至於多快會發生，答案見仁見智。「老實說，我不喜歡猜測。」齊藤說：「如果意外出現障礙，研究過程說停就停，但如果出現預期之外的突破，也會突然加速進展。」

齊藤很清楚自身研究的潛在影響。他說，日本民眾對這項技術抱持敬畏的心態，但有些科學家則是不置可否。有些人認為，不孕者的基因或許不應該傳給下一代，這項技術太借重人工，胚胎、乃至於初生嬰兒可能不易存活。

這個論點讓齊藤想到手塚治虫的漫畫巨作《火鳥》，故事場景設在未來。「裡頭有個故事提到，所有哺乳動物或多或少都是人

造的。」他說。故事中，動物被放在試管裡維生，一旦離開這個保護環境，就無法存活，「太虛弱又太人工了。」

齊藤在想，考量老鼠的成功率很低，用人造生殖細胞培育的胚胎、甚至是嬰兒，是否也會面臨相同的命運。「那樣的場景可能會到來。」他說：「雖然那只是漫畫，但隨著科學不斷進展，我彷彿看得到，人類社會正在走向手塚治虫刻畫的世界。」■

韓潔羅 (Jessica Hamzelou) 為《麻省理工科技評論》資深記者。

Copyright©2022, Technology Review. All Rights Reserved.