

เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอกับการรักษาโรคในระบบประสาท

ชูชาติ กมลเลิศ

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

Embryonic Stem Cells in the Treatment of Neurodegenerative Disorders

Chuchat Kamollit

Department of Anatomy, Faculty of Veterinary Medicine Khon Kaen University 40002

บทนำ

ความพยายามของนักวิทยาศาสตร์ในการที่จะนำเอาเซลล์ต้นตอ (stem cells) มาใช้ในการรักษาโรคหลายๆ ชนิด โดยใช้วิธีปลูกถ่ายเซลล์ (cell transplantation) หรือการรักษาโดยเซลล์บำบัด (cell therapy) มีความเป็นไปได้มากขึ้นเนื่องจากในปัจจุบันมีนักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มที่ประสบความสำเร็จในการควบคุมการเปลี่ยนสภาพเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอ (embryonic stem cells; ESCs) ให้เปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์จำเพาะชนิด (specialized cells) ได้ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อ มีตาเซลล์ในตับอ่อน เซลล์เม็ดเลือด รวมทั้งเซลล์ประสาทด้วย จากความสำเร็จในการสร้างเซลล์ประสาทจากเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอทำให้มีการตั้งเป้าหมายที่จะนำเอาเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอมาเป็นแหล่งในการสร้างเซลล์ประสาทที่จะนำมาปลูกถ่ายในการรักษาโรคทางระบบประสาทหลายชนิด โดยเฉพาะโรคสั่นเทา หรือพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD) เป็นตัวอย่างที่สำคัญของโรคในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS) ซึ่งสาเหตุของโรคเกิดจากการเสื่อมหรือตายของเซลล์ประสาทชนิดโดปามีนเอร์จิก นิวรอนส์ (dopaminergic neurons; DA) ในสมองส่วนพาร์ส คอมแพคตา (pars compacta) ที่บริเวณสับสแตนเชีย โนกรา (substantia nigra) ของสมองส่วนกลาง (midbrain) ทำให้สมองไม่สามารถสร้างสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ที่เรียกว่าสารโดปามีน (dopamine) ได้ ผู้ป่วยโรคนี้มีอาการผิดปกติต่างๆ ที่สำคัญได้แก่ อาการสั่น (tremor) อาการเกร็ง (rigidity) อาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) และอาการเสียการทรงตัว (postural instability) เนื่องจากสมองไม่สามารถส่งการไปยังอวัยวะเป้าหมายให้

ทำงานได้อย่างปกติและการรักษาโดยใช้ยาซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้ในปัจจุบันเป็นเพียงแค่การทุเลาอาการให้กับผู้ป่วยเท่านั้นและยังก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ตามมาอีกด้วย การศึกษาและการควบคุมให้เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอมีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ประสาทนอกจากจะมีประโยชน์ในกรณีของการใช้เป็นแหล่งที่สำคัญของการผลิตเซลล์ประสาทจำนวนมากที่จะนำไปปลูกถ่ายเซลล์เพื่อรักษาโรคในระบบประสาทแล้วยังมีประโยชน์ต่อการทดลองเพื่อศึกษาผลกระทบของยาต่อเซลล์ เนื้อเยื่อและอวัยวะในระบบประสาท ตลอดจนการศึกษากลไกการเจริญของเนื้อเยื่อและอวัยวะในระบบประสาทซึ่งจะทำให้ นักวิทยาศาสตร์เข้าใจถึงกระบวนการเจริญของอวัยวะทั้งหมดในระบบนี้ด้วย

ชีววิทยาของเซลล์ต้นตอ

เซลล์ต้นตอเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติพิเศษที่สำคัญอยู่ 2 ประการด้วยกันคือ 1) เป็นเซลล์ที่ยังไม่มีการเปลี่ยนสภาพ (undifferentiated cells) ดังนั้นจึงยังสามารถที่จะมีการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ไปเป็นเซลล์จำเพาะชนิดอื่นๆ ได้ต่อไป เช่น เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์เม็ดเลือด ฯลฯ 2) เซลล์ต้นตอสามารถที่จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนในอาหารเลี้ยงเชื้อได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุดเนื่องจากภายหลังการแบ่งตัวแต่ละครั้งจะมีเซลล์ลูกอย่างน้อย 1 เซลล์ที่ยังมีคุณสมบัติเป็นเซลล์ต้นตออยู่ ซึ่งการที่เซลล์ต้นตอจะมีการเปลี่ยนสภาพไปหรือยังคงคุณสมบัติการเป็นเซลล์ต้นตอนั้นจะมีทั้งปัจจัยภายใน เช่น จิน และปัจจัยภายนอกเซลล์ เช่น สารกระตุ้นการเจริญ (growth factors) เป็นตัวกำหนด เซลล์ต้นตอสามารถจำแนกตามแหล่งที่ได้มาเป็น 2 ชนิด ได้แก่ 1) เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอ

(embryonic stem cells; ESC) ซึ่งเป็นเซลล์ต้นตอที่แยกจากเซลล์ใน อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ (inner cell mass; ICM) ของเอ็มบริโอระยะบลาสโตซิสต์ (blastocyst)⁷ หรืออาจแยกได้จากบริเวณโกนาดัล ริดจ์ (gonadal ridge) ของเอ็มบริโอ³ และ 2) เซลล์ต้นตอจากร่างกายที่เจริญเติบโตแล้ว (adult stem cells; ASC) หรือเซลล์ต้นตอจากเนื้อเยื่อ (tissue stem cells; TSC) ซึ่งเป็นเซลล์ต้นตอจากเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายคนหรือสัตว์ที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้ว โดยสามารถพบได้ในระบบต่างๆ ของร่างกาย เช่น เซลล์ต้นตอของเม็ดเลือด (haematopoietic stem cells) ในไขกระดูก เซลล์ต้นตอในระบบย่อยอาหาร (gustatory stem cells) เซลล์ต้นตอในผิวหนัง (epidermal stem cells) เซลล์ต้นตอในเนื้อเยื่อไขมัน (adipose stem cells) เซลล์ต้นตอในรากฟัน (dental stem cells) รวมถึงเซลล์ต้นตอในระบบประสาท (neural หรือ neuronal stem cells) ด้วย

ในกรณีของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอ เป็นเซลล์ที่แยกจากกลุ่มเซลล์ที่เรียกว่า อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ ของเอ็มบริโอระยะบลาสโตซิสต์ โดยภายหลังการปฏิสนธิระหว่างตัวอสุจิกับไข่จะได้เอ็มบริโอที่เรียกว่า ไซโกต (zygote) ซึ่งไซโกตจะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์มากขึ้นเรื่อยๆ โดยแต่ละเซลล์เรียกว่า เซลล์บลาสโตเมอร์ (blastomere) ในเอ็มบริโอของคนที่พบในวันที่ 3 ของการเจริญไซโกตจะมีลักษณะเป็นลูกกลมตันประกอบด้วยเซลล์บลาสโตเมอร์ประมาณ 12-16 เซลล์ เรียกว่า อ่อนระยะนี้ว่าระยะมอรูลา (morula) และในวันที่ 4 หลังจากการปฏิสนธิเอ็มบริโอที่มีเซลล์บลาสโตเมอร์ประมาณ 36 เซลล์จะมีการจัดเรียงตัวของเซลล์ใหม่โดยเกิดช่องว่างขึ้นในเอ็มบริโอ เรียกว่า บลาสโตซิสต์ (blastocoel) หรือบลาสโตติกคาวิตี (blastotic cavity) เซลล์ของตัวอ่อนในระยะนี้จะมีการแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่เป็นผนังชั้นนอกของก้อนกลมเรียกว่า เซลล์โทรโฟบลาสต์ (trophoblast) และอีกกลุ่มหนึ่งที่มีลักษณะเป็นก้อนของเซลล์ที่เกาะกลุ่มกันอยู่ด้านในเรียกว่า อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ เอ็มบริโอในระยะนี้ เรียกว่า ระยะบลาสโตซิสต์ (blastocyst) และเป็นระยะที่นักวิทยาศาสตร์ทำการแยกเอาเซลล์จาก อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ มาเพาะเลี้ยงเป็นเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอนั่นเอง

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอ

ในเบื้องต้นนักวิทยาศาสตร์สามารถแยกเอาเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของหนูถีบจักรมาเพาะเลี้ยงบนจานเลี้ยงเชื้อได้ครั้งแรกเมื่อประมาณ 25 ปีที่แล้ว^{4,5} หลังจากนั้นนักวิทยาศาสตร์จำนวนมากได้มีการศึกษาเพิ่มเติมจนสามารถนำเอาเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของสัตว์ชนิดต่างๆ มาเพาะเลี้ยงจนประสบความสำเร็จ ได้แก่ หนูแฮมสเตอร์⁶ แกะและหมู⁷

กระต่าย^{8,9} หนูแรท¹⁰ และวัว¹¹ ส่วนการทดลองเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอในห้องปฏิบัติการที่ได้จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่มีวิวัฒนาการสูงขึ้น โดยเฉพาะในสัตว์พวกไพรเมท (primate) มีรายงานว่าได้ทำในลิงวอก (rhesus monkey)¹² และลิงโลกใหม่ที่เรียกว่า คอมมอน มาร์โมเสต (common marmoset) (*Callithrix jacchus*)¹³ และประสบความสำเร็จเช่นกัน อย่างไรก็ตามในเอ็มบริโอของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชั้นสูงนั้นส่วนของโทรโฟบลาสต์จะเสื่อมสลายไปช้ามาก ดังนั้นเพื่อที่จะไม่ให้เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอหยุดการเจริญไปเสียก่อน จึงต้องมีการตัดแยกเซลล์โทรโฟบลาสต์ออกไปจากบลาสโตซิสต์ก่อนที่จะนำมาเพาะเลี้ยง¹⁴ ส่วนความสำเร็จในการแยกเอาเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคนมาเพาะเลี้ยงเพิ่งประสบความสำเร็จเมื่อประมาณ 6 ปีที่ผ่านมา¹⁵ ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา มีนักวิทยาศาสตร์จำนวนมากที่ได้พยายามทำการทดลองเพื่อศึกษาถึงกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอไปเป็นเซลล์จำเพาะชนิดที่ประกอบเป็นเนื้อเยื่อและอวัยวะอยู่ตามโครงสร้างบริเวณต่างๆ ของร่างกาย การเปลี่ยนแปลงสภาพเซลล์ถือว่าเป็นขั้นตอนที่สำคัญมากของการเจริญเติบโต เพราะในช่วงนี้กระบวนการต่างๆ จะดำเนินไปอย่างรวดเร็ว และหากมีปัจจัยอย่างอื่นที่มีคุณสมบัติเป็นสารก่อวิรูป (teratogen) มากกระทบเช่น สารเคมีที่เป็นพิษต่อเซลล์ เชื้อไวรัสบางชนิด ฯลฯ อาจทำให้เกิดความผิดปกติของร่างกายตามมาได้¹⁵ ดังนั้นหากสามารถศึกษาจนเข้าใจถึงกระบวนการดังกล่าวได้อย่างครบถ้วนจะเป็นประโยชน์ต่อวงการแพทย์เป็นอย่างมากเพราะอาจนำไปสู่การป้องกันรักษาโรค หรือความผิดปกติหลายชนิดที่เป็นมาแต่กำเนิด ตลอดจนเป็นแนวทางในการรักษาโรคอีกจำนวนมากที่วิธีการรักษาในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาให้หายได้ โดยปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงสภาพเซลล์ที่นักวิทยาศาสตร์ให้ความสนใจ คือ จิน และสารกระตุ้นการเจริญ (growth factors) ซึ่งในส่วนของสารกระตุ้นการเจริญนั้นนักวิทยาศาสตร์ได้พบว่ามียาหลายชนิดในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงสภาพเซลล์ต้นตอของคนไปเป็นเซลล์ในเนื้อเยื่อทั้งสามชั้นของร่างกาย โดยมีการทดลองเพื่อศึกษาผลของสารกระตุ้นการเจริญจำนวน 8 ชนิดต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคน และพบว่า แอคติวีน เอ (activin-A) และ transforming growth factors-β1 (TGF-β1) ทำหน้าที่กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นตอไปเป็นเซลล์ชั้นเมโสเดิร์ม (mesoderm) เพียงอย่างเดียว ในขณะที่ทรันเรติโนอิก (retinoic acid), epidermal growth factor (EGF), bone morphogenic protein-4 (BMP-4) และ basic fibroblast growth factor (bFGF) ทำหน้าที่กระตุ้นการเจริญของเซลล์ต้นตอไปเป็นเนื้อเยื่อชั้นเมโสเดิร์ม และเนื้อเยื่อชั้นเอ็กโตเดิร์ม (ectoderm) ส่วน

beta-nerve growth factor (β -NGF) และ hepatocyte growth factor (HGF) จะกระตุ้นให้เปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ในเนื้อเยื่อทั้งสามชั้น(ชั้นเมสโซเดิร์ม ชั้นเอ็กโตเดิร์ม และเอนโดเดิร์ม)¹⁶ และปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์สามารถทำการศึกษาค้นคว้าสามารถควบคุมให้เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอมีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ต่างๆได้หลายชนิด ได้แก่ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ¹⁷⁻¹⁸ บีตาเซลล์ (b-cells) ที่ทำหน้าที่สร้างอินซูลินในตับอ่อน¹⁹ เป็นต้น

การศึกษาการเปลี่ยนสภาพเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอไปเป็นเซลล์ประสาท

นอกจากรายงานถึงความสำเร็จในการควบคุมการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอไปเป็นเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์เม็ดเลือด และบีตาเซลล์ในตับอ่อนแล้ว เซลล์ประสาทเป็นเซลล์อีกชนิดหนึ่งที่มีรายงานผลการศึกษา โดยนักวิทยาศาสตร์ได้ทำการศึกษถึงการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของสัตว์ชนิดต่างๆ ไปเป็นเซลล์ประสาท โดยมีการทดลองเพื่อทำการควบคุมให้เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของหนูถีบจักรมีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ประสาทด้วยการให้กรดเรติโนอิก (retinoic acid) ซึ่งเป็นสารอนุพันธ์ของวิตามินเอเป็นสารกระตุ้นการเจริญเติบโต และปรากฏว่าเซลล์ประสาทที่ได้มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับเซลล์ประสาทโดยทั่วไป คือ เกิดกระแสประสาทที่เรียกว่า แอคชันโพเทนเชียล (action potential) มี tetrodotoxin-sensitive sodium channels รวมทั้ง voltage-gate potassium channels และ calcium channels ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทด้วย จากผลที่เกิดขึ้นแสดงว่ากรดเรติโนอิกสามารถกระตุ้นจีนที่ควบคุมให้เซลล์ต้นตอเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ประสาทได้ และในขณะเดียวกันยังสามารถยับยั้งไม่ให้เซลล์ต้นตอเหล่านี้มีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ชนิดอื่นๆ²⁰ และในลักษณะที่คล้ายคลึงกันยังได้มีการทดลองปลูกถ่ายเซลล์ต้นตอที่แยกได้จากเอ็มบริโอในระยะบลาสโตซิสต์ของหนูถีบจักรโดยใช้กรดเรติโนอิกเป็นสารกระตุ้นการเจริญเช่นเดียวกัน โดยทำการปลูกถ่ายเข้าไปยังสัตว์ทดลอง 3 กลุ่ม คือ สมองของหนูที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้ว หนูแรทที่มีวิธีการที่สมอง และที่เปลือกหุ้มไต (renal capsule) ของหนูถีบจักร ผลการทดลองปรากฏว่าเซลล์เหล่านั้นมีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ที่มีรูปร่างคล้ายเซลล์ประสาท และแสดงคุณสมบัติต่างๆ ที่พบได้ในเซลล์ในระบบประสาท ได้แก่ มีอิมมูโนรีแอกติวิตีต่อนิวโรฟิลาเมนต์ (immunoreactivity for neurofilament) มีเอนไซม์อินเลสที่จำเพาะต่อเซลล์ประสาท (neuron-specific enolase) มีเอนไซม์ไทโรซิน ไฮดรอกซีเลส (tyrosine hydroxylase; TH) มีสาร 5-ไฮดรอกซีทริปตามีน (5-hydroxytryptamine;

5-HT) และมีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนที่พบในเซลล์คำนวณระบบประสาท (cell immunoreactive for glial fibrillary acidic protein) การพบสารเหล่านี้ในเซลล์ที่ได้แสดงให้เห็นว่าเซลล์ต้นตอมีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ประสาทชนิดโดปามีนอร์จิก (dopaminergic neurons) และซีโรโทเนอร์จิก นิวรอนส์ (serotonergic neurons) ได้²¹ และในลักษณะเดียวกันได้มีการทดลองปลูกถ่ายเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอที่มีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นกลุ่มของเซลล์หลายชนิด ที่เรียกว่าเอ็มบริอย บอดี้ส์ (embryoid bodies) เข้าไปยังสมองของหนูที่มีความผิดปกติคล้ายโรคพาร์กินสันในคน ผลการทดลองปรากฏว่า จากหนูแรททั้งหมด 25 ตัวที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายเซลล์มี 56% ที่พบว่ามีการเจริญของเซลล์ประสาทชนิดโดปามีนอร์จิก ในขณะที่ 20% เสียชีวิตจากผลของเทอราโตมา (teratoma) ส่วนอีก 24% พบว่าเซลล์ที่ปลูกถ่ายเข้าไปไม่สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้²² นอกจากความพยายามในการศึกษาและควบคุมการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอไปเป็นเซลล์ประสาทที่ได้ทำในสัตว์ทดลองแล้ว นักวิทยาศาสตร์ยังได้ทำการศึกษาเพื่อควบคุมการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคนไปเป็นเซลล์ประสาทด้วย โดยได้มีการศึกษาการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคนโดยใช้ fibroblast growth factor-2 (FGF-2) เป็นสารกระตุ้นการเจริญเติบโต ในช่วงแรกเซลล์ต้นตอมีการเจริญไปเป็นโครงสร้างที่มีลักษณะคล้ายกับท่อที่เรียกว่า นิวรัลทิวบ์ (neural tube) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่เกิดขึ้นเป็นปกติในระยะแรกของการเจริญของระบบประสาทและท่อนี้จะเจริญไปเป็นสมองและไขสันหลังต่อไป และเมื่อแยกนำเอาเซลล์จากโครงสร้างดังกล่าวนี้ไปทำการเพาะเลี้ยงต่อโดยการหยุดการให้ FGF-2 ทำให้เซลล์ต้นตอเหล่านั้นมีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ประสาท เซลล์คำนวณประสาทชนิดแอลโดโรไซต์ และเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ นอกจากนั้นแล้วยังได้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นตอที่ได้ไปยังสมองของหนูถีบจักร ปรากฏว่าเซลล์ต้นตอเหล่านี้สามารถเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ประสาทและเซลล์แอลโดโรไซต์ได้²³ นอกจากจะได้ทำการทดลองในเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอโดยตรงแล้ว นักวิทยาศาสตร์ยังได้มีการศึกษาการเปลี่ยนสภาพของนิวรัลโปรเจนิเตอร์เซลล์ (neural progenitor cells) ที่ได้จากเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคนไปเป็นเซลล์ในระบบประสาท ซึ่งพบว่าสามารถเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ในระบบประสาทได้เช่นกัน ได้แก่ เซลล์ประสาท เซลล์แอลโดโรไซต์ และเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์และเมื่อนำเอานิวรัล โปรเจนิเตอร์เซลล์ของคนปลูกถ่ายเข้าไปในโพรงสมองของลูกหนูถีบจักรที่เกิดใหม่ ผลปรากฏว่าเซลล์ที่ปลูกถ่ายเข้าไปสามารถเชื่อมต่อเข้ากับสมองหนูเป็นอย่างดีและสามารถเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์

ประสาททั้งสามชนิดเหมือนที่เกิดขึ้นในหลอดทดลอง²⁴ นักวิทยาศาสตร์ได้ทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นตอจากตัวอ่อนของคนเป็นระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งในระยะต่อมาได้มีการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ซึ่งเมื่อทำการตรวจสอบพบว่าให้ผลบวกต่อโปรตีนเนสติน (nestin) สาร polysialylated neural cell adhesion molecule (PS-NCAM) และ A2B5 ที่พบในเซลล์ประสาทและเมื่อปล่อยให้เจริญเติบโตเต็มที่เซลล์เหล่านี้ได้แสดงลักษณะของแอนติเจนที่จำเพาะต่อเซลล์ประสาท เช่น MAP-2 ซินแนปโตไฟซิน (synaptophysin) และสารสื่อประสาทชนิดอื่นๆ เมื่อวิเคราะห์สรีรวิทยาทางไฟฟ้า (electrophysiology) พบว่าเซลล์เมมเบรนประกอบด้วยช่องว่างที่ตอบสนองต่อประจุไฟฟ้า (voltage-dependent channels) และสามารถเกิดแอกซอน โพรเทสเซิลด้วย²⁵ นอกจากนี้ยังได้ศึกษาการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากนิวรัลโปรเจเนเตอร์เซลล์ของคนโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นตอเหล่านั้นในสภาพที่รวมกลุ่มกัน เรียกว่า เอ็มบริอย บอดี้ ในอาหารเลี้ยงเชื้อ Med II ซึ่งภายหลังการเพาะเลี้ยงประมาณ 7-10 วัน จะพบว่านิวรัล โปรเจเนเตอร์เซลล์ของคนมีการจัดเรียงกันอยู่เป็นกลุ่มของเซลล์ที่เรียกว่า รอสเสท ฟอรัมซัน (rosettes formation) ซึ่งช่องว่างตรงกลางถูกล้อมรอบด้วยกลุ่มเซลล์หนา 4-8 ชั้นของเซลล์ และเมื่อย้อมสีด้วยวิธีอิมมูโนสแตนนิง (immunostaining) พบว่าในเซลล์เหล่านั้นมีโปรตีนเนสติน นอกจากนี้ยังพบว่ามี MAP-2 มีนิวโรฟิลาเมนต์ เอช (neurofilament H) และเอ็นไซม์ ไทโรซีน ไฮดรอกซีเลส (tyrosine hydroxylase) ซึ่งคล้ายกับที่พบในเซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่สร้างสารโดปามีนในสมองบริเวณสับสแตนเชีย โนกรา ของสมองส่วนกลางซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคพาร์กินสันนั่นเอง

การทดลองปลูกถ่ายเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอเพื่อการรักษาโรคพาร์กินสัน

จากความสำเร็จเบื้องต้นในการควบคุมการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอไปเป็นเซลล์ประสาทชนิดต่างๆ โดยเฉพาะเซลล์ประสาทที่เรียกว่า โดปามีนอร์จิก นิวรอนส์ ซึ่งทำหน้าที่ในการสร้างสารสื่อประสาทโดปามีนที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคพาร์กินสัน ทำให้นักวิทยาศาสตร์มีความเชื่อว่าเซลล์ประสาทที่ได้เหล่านี้จะนำมาใช้ในการรักษาโรคได้ และได้ทำการทดลองปลูกถ่ายเซลล์ประสาทชนิดที่มีเอ็นไซม์ ไทโรซีน ไฮดรอกซีเลส ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบใน เซลล์ประสาทโดปามีนอร์จิก นิวรอนส์ ให้กับสัตว์ทดลองซึ่งเป็นหนูถีบจักรที่ถูกทำให้อยู่ในสภาพของการป่วยเป็นโรคพาร์กินสัน ผลจากการทดลองปรากฏว่า หนูถีบจักรที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม²⁷ ผลการทดลองที่ได้แสดงให้เห็นว่าเซลล์ต้นตอ น่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคในระบบประสาท

สรุป

ความคืบหน้าในการศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ต้นตอในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมาทำให้มีความเป็นไปได้มากขึ้นที่เซลล์ต้นตอจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคหลายชนิดที่วงการแพทย์ในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาให้หายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคในระบบประสาทส่วนกลางอย่างกรณีของโรคพาร์กินสัน ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความทุกข์ทรมานกับผู้ป่วยจำนวนหลายล้านคนจากทั่วโลก นอกจากนั้นความสำเร็จในการควบคุมการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอไปเป็นเซลล์ประสาทยังสามารถที่จะนำไปใช้ในการรักษาโรคในระบบประสาทอื่นๆ ได้ไม่ว่าจะเป็นโรคอัลไซเมอร์ โรคอัมพาตที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทในไขสันหลัง ฯลฯ ได้เช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Watt MF, Hogan BLM. Out of eden: stem cells and their niches. *Science* 2000; 287:1427-30.
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282:1145-7.
3. Shambloot MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95:13726-31.
4. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981; 292:154-6.
5. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78:7634-8.
6. Doetschman T, Williams P, Maeda N. Establishment of hamster blastocyst-derived embryonic stem (ES) cells. *Developmental Biology* 1988; 127:224.
7. Notarianni E, Galli C, Laurie S, Moore RM, Evan MJ. Derivation of pluripotent embryonic cell lines from the pig and sheep. *Journal of Reproductive and Fertility* 1991; 43:255-60.
8. Giles JR, Yang X, Mark W, Foote RH. Pluripotency of cultured rabbit inner cell mass cells detected by isozyme analysis and eye pigmentation of fetuses following injection into blastocysts or morulae. *Molecular Reproductive Development* 1993; 36:130-8.
9. Graves KH, Moreadith RW. Derivation and characterization of putative pluripotential embryonic stem cells from preimplantation rabbit embryos. *Molecular Reproductive Development* 1993 ;36:424-33.

10. Iannaccone PM, Taborn GU, Garton RL, Caplice MD, Brenin DR. Pluripotent embryonic stem cells from the rat are capable of producing chimeras. *Developmental Biology* 1994; 163:288-92.
11. Sims M, First NL. Production of calves by transfer of nuclei from cultured inner cell mass cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91:6143-7.
12. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, Durning M, Harris CP, Becker AR, et al. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92:7844-8.
13. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, Durning M, Harris CP, Hearn JP. Pluripotent cell lines derived from Common Marmoset (*Callithrix jacchus*) blastocysts. *Biology of Reproduction* 1996; 55:254-9.
14. Pedersen RA. Embryonic stem cell for medicine. *Scientific American* 1999; 280:44-9.
15. Moore KL, Persaud TVN. The developing human clinically oriented embryology 5th edition. Philadelphia: W. Saunders Company, 1993.
16. Schuldiner M, Yanuka O, Itkovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N. Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97(2):11307-12.
17. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 108:407-14.
18. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, Field LJ. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells from stable intercardiac grafts. *Journal of clinical Investigation* 1996; 98:216-24.
19. Soria B, Roche E, Berna G, Leon-Quinto T, Reig JA, Martin F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetomice. *Diabetes* 2000; 49: 157-62.
20. Bain G, Kitchens D, Yao M, Huettner JE, Gottlieb DI. Embryonic stem cells express neuronal properties in vitro. *Developmental Biology* 1995; 168(2): 342-57.
21. Deacon T, Dinsmore J, Costantini LC, Ratliff J, Isacson O. Blastula-stage stem cells can differentiate into dopaminergic and serotonergic neurons after transplantation. *Experimental Neurology* 1998; 149(1):28-41.
22. Bjorklund LM, Sanchez-Pernaute R, Chung S, Anderson T, Chen IYC, McNaught KSP, et al. Embryonic stem cell develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99(4):2344-9.
23. Zhang SC, Werning M, Duncan ID, Brustle O, Thomson JA. In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology* 2001; 19(12):1117-8.
24. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, Pera MF, Reinhartz E, Itzik A, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology* 2001; 19:1134.
25. Carpenter MK, Inokuma MS, Denham J, Mujtaba T, Chiu C, Rao MS. Enrichment of neurons and precursors from human embryonic stem cells. *Experimental Neurology* 2001; 17(22): 383-97.
26. Schulz TC, Palmarini GM, Noggle SA, Weiler DA, Mitalipova MM, Condie BG. Directed neuronal differentiation of human embryonic stem cells. *BioMed Central Neuroscience* 2003; 4(1):27.
27. Nishimura F, Yoshikawa M, Kanda S, Nonaka M, Yokota H, Shiroy A, et al. Potential use of embryonic stem cell for the treatment of mouse parkinsonian models: improve behavior by transplantation of in vitro differentiated dopaminergic neurons from embryonic stem cells. *Stem cells* 2003; 21: 171-80.

