

長庚、史丹佛研究團隊大突破 打造更安全的幹細胞外泌體 再生治療法

◎林口長庚心臟內科主治醫師 李振宏

越來越多證據表明，人類「誘導多功能幹細胞」的再生能力，大多來自於它們所釋放出外泌體 (exosome) 的效果。林口長庚醫院心臟內科研究團隊，與美國史丹佛大學工學院 Sarah Heilshorn 教授合作，突破現狀，獲得提取人類「誘導多功能幹細胞」外泌體的方式，打造出安全性更高、排斥更少、療效更好的幹細胞外泌體治療方式。

林口長庚這項基礎試驗和研究獲得成功，除了為往後幹細胞治療和轉譯研究帶來進展，更將是未來發展台灣再生醫療的重要起點。研究成果並榮獲國際頂尖期刊「生醫材料 (Biomaterials)」於 2022 年 12 月發表和刊登。

「胚胎幹細胞」一直被認為是再生醫學的重要細胞來源，而且已經被廣泛探索並運用於未來各種疾病的可能治療用途和方向，包括



現職
專長

長庚大學醫學系專任副教授
長庚科大護理系兼任副教授
外泌體、幹細胞、生醫材料、
心導管介入、心臟超音波

心肌梗塞、視網膜疾病、脊髓損傷、傷口復原和腦中風後的神經元修復。但「胚胎幹細胞」一直受限於許多疑慮，包括注射活性幹細胞進入人體，有微小的機會產生畸胎瘤，需仔細追蹤。且因細胞結構完整尺寸大，容易產生排斥，在人體內的穿透力較差，也無法通過血腦屏障，應用範圍有限。因此目前再生醫學的尖端研究方向，都在尋找不須直接注射活細胞的新治療模式。

而人類「誘導多功能幹細胞」最早是由日本學者山中伸彌(Shinya Yamanaka)的研究團隊於2007年發表和證實，它與「胚胎幹細胞」非常相似，同時也克服了之前「胚胎幹細胞」一直被人們詬病的兩個重要的疑慮，也就是移植後的免疫排斥和使用人類胚胎的道德考量。

而越來越多的證據顯示，人類「誘導多功能幹細胞」可取代「胚胎幹細胞」，而且它大部分再生能力在於它分泌的外泌體，由於體積極小（通常直徑為30~150nm），會透過擴散作用，作

用於鄰近的細胞，誘發再生能力，以達增生修復之效果。

使用幹細胞治療方式時，若是換成幹細胞所衍生的外泌體治療，也會有和幹細胞治療的同樣效果，甚至增加了細胞本身的存活率。而且使用幹細胞直接療法時，實驗過程通常需要有非常嚴格的儲存和運輸方法才可以維持幹細胞的活力和表現，並需要小心使用細胞表徵方法的偵測來避免之後可能的畸胎瘤產生。

但外泌體治療與細胞治療相比，不易引發排斥而且安全性相對較高；外泌體也被發現具有抗發



▲ 長庚、史丹佛研究團隊成功培養出的幹細胞和其衍生的外泌體，研究成果於國際頂尖期刊「生醫材料 (Biomaterials)」發表和刊登

炎、延緩衰老，甚至可穿透血腦屏障等許多優勢。因此使用源自於幹細胞來源可治療的成分，並避免直接使用活細胞的治療策略，已被認為更易於利用、生物製造和量產，成為未來轉譯成臨床治療方法的一個重要的進展。

由於美國史丹佛大學醫學院和工學院積極投入人類「誘導多功能幹細胞」和外泌體的研究，因此筆者由醫院派往美國史丹佛大學工學院與 Sarah Heilshorn 教授進行討論和研究，找出了利用當前的生醫材料，克服困難取得幹細胞外泌體的方法。

目前人類「誘導多能幹細胞」的培養，必須藉由小鼠肉瘤癌細胞的可溶性基底膜所提取的分離物，來維持它的原始特性。然而，使用這種方式培養人類「誘導多功能幹細胞」取得的外泌體，未來並不適合臨床人體的試驗和應用。

本研究團隊是以人類蛋白的重複氨基酸序列為基礎，精準建構設計出非從傳統動物體中產生的「類彈性蛋白」，不但成功培養並維持「誘導多功能幹細胞」的特性，還發展出分離外泌體可靠的技術，讓我們更容易取得幹細胞所衍

生的外泌體。

林口長庚心臟內科系褚柏顯主任強調，經過設計重組的非動物來源蛋白胜肽基質，可以穩定和安全的用於製造幹細胞衍生的外泌體，並改變其後續對於治療的促生存效力，此發現可望提供再生醫學治療許多疾病全新和可靠的研究方向。

林口長庚溫明賢副院長表示，這項重大的成果也促使各種人體臨床試驗研究積極進行中，希望對於未來的疾病治療帶來突破性進展。例如，使用癌症來源的外泌體作為標誌物，可用於檢測和預測癌症治療後的效果和反應。另外，也可利用幹細胞外泌體的再生治療效果解決許多棘手的問題，如腦中風、阿茲海默症、心肌梗塞、糖尿病以及關節退化等等疾病。

林口長庚這項基礎試驗和研究獲得成功，除了為之後幹細胞治療和轉譯研究帶來進展，更將是未來台灣高階醫療發展的重要里程碑。📍

