



韓國組織工程與再生醫學學會年會紀行

整形外科 鄭乃禎主治醫師

傳統上，組織重建的方式可簡略區分成兩類：使用人工植入物的重建法，或是採用病患自體組織來進行重建。使用人工植入物重建，其手術較為簡易，術後的恢復期也較短，但須考慮各種填充材料之應用。外來填充物具有潛在之危險性，即感染、變形、斷裂、組織萎縮、植入物外露等問題，且有的植入物價格十分昂貴。使用自體組織，若為不帶血管之移植塊 (graft)，則常碰到移植塊被部份吸收之問題。若為帶血管之組織瓣 (flap)，則需有一組織供應處 (donor site)，甚至需用顯微手術作組織移植，工程較為浩大，手術時間較長，術後的恢復期也長。近幾年來蓬勃發展的再生醫學，運用組織工程的概念提供新的治療方向。組織工程學 (tissue engineering) 可被定義為：應用工程學與生命科學的原理與方法，製作具有功能與生命性之身體器官組織，發展生物性的替代物，用於修復或是替換身體內，因為老化、生病、受損所造成之不健康的器官與組織。或是以其他的方式，來刺激體內組織或是器官再生之方法，以便恢復、維持、或改善生物組織的功能。

組織工程主要的技術在於取得足夠數量的細胞，種植於三維的多孔性鷹架材料，在體外透過適當方法培養成組織或半成熟的組織，然後植入體內以修補受損的組織器官。組織工程學所發展出生物替代組織或器官，因其基本概念是取病患身上一小部份組織或細胞，進而在實驗室培養增殖一段時間後取得足夠數量的細胞，所以不會有異體器官或組織移植的排斥、

感染的問題，益減少人工置入物（如人工關節，人工瓣膜等）的生物可相容性，感染，移位的問題。一般來說，常把組織工程學與再生醫學

（regenerative medicine）畫上等號。但是近年來，有許多利用細胞移植（cell transplantation）或體內藥物釋放（drug release）等方式，直接刺激病患身體內的組織進行再生，也被視為再生醫學之一部分。因此，再生醫學一詞，便包含所有與組織再生相關之醫療方式。鑒於再生醫學的概念為組織修復帶來革命性的改變，許多國家均致力於這方面的研發。台大醫學院骨科劉華昌教授有感於此，遂於 2003 年 4 月邀集侯勝茂教授、林峯輝教授、黃義侑教授、侯連團教授等人創立台灣再生醫學學會（Formosa Association for Regenerative Medicine），廣邀臨床醫師及醫學工程相關研究學者參與，學會宗旨為促進再生醫療及組織工程學的進步。

韓國組織工程與再生醫學學會（Korean Tissue Engineering and Regenerative Medicine Society）於 2018 年會中，為了促進台韓交流，特地舉辦 Korean-Taiwan Session，並透過台灣再生醫學學會邀請三位台灣的學者參與並進行演講。經張至宏理事長的協調推薦，最後決定由台大醫學工程學系林峯輝教授，清大化學工程學系胡育誠教授與我代表學會前往韓國與會。透過參與此會議，我們可以與韓國醫師與科學家的交流，進而瞭解亞太地區各國醫師在再生醫學方面的最新努力，提升國內研究水準，並將台灣團隊的研究成果與眾研究者分享，提升國際能見度，並建立國際性之研究連絡管道。2018 年 5 月 25 日當天早上先於 Hotel the Plaza 進行早餐會，我們與韓國組織工程與再生醫學學會會長 Professor Soo Hyun Kim 與下任會長 Professor So Ra Park 會面。這次會議還有邀請澳洲 The University of Queensland 的 Professor Justin Cooper-White 與日本再生醫學會

（Japanese Society for Regenerative Medicine）會長大阪大學醫學部澤芳樹教授，大家在輕鬆的氣氛下談論再生醫學在各國的發展狀況。餐後隨即驅

車前往為於 Korean Institute of Science and Technology 的會場，會議早上的議程先由 Professor Justin Cooper-White 的演講主題是細胞對生物材料的生物力學反應，再由澤芳樹教授介紹他利用細胞層片來治療心臟衰竭的經驗，並介紹日本對再生醫學產品的管理制度。下午的議程即是 Korean-Taiwan Session，林峯輝教授介紹注射式促血管新生骨修復產品，胡育誠教授介紹基因轉殖之幹細胞應用於再生醫學，我的演講主題則是幹細胞的三維培養系統促進其再生能力。其中也穿插了一些韓國學者的精彩演講，另外也安排我們到 Korean Institute of Science and Technology 中的 Institute of Biomaterials 參觀，其內的實驗室設備齊全且井然有序，令人印象深刻。當天的晚宴就在 Korean Institute of Science and Technology 的餐廳中進行，搭配著韓國燒酒與啤酒，眾人賓主盡歡。

本次會議中，澤芳樹教授的演講令人對再生醫學的臨床應用有許多啟發。1990 年，現任日本東京女子醫科大學榮譽教授的岡野光夫成功利用獨創的溫度感應（temperature-responsive）細胞培養皿，可將患者的自體細胞在體外培養製作成約 0.1 毫米的細胞薄片（cell sheet），在沒有支架（scaffolds）的情況下，能夠堆疊建構類似活體的立體組織（tissue patch）。岡野光夫教授認為把這個細胞層片薄片放回病患需要醫治的地方，將可刺激器官再生和修補。大阪大學醫學部澤芳樹教授認為這個技術可以用來治療心臟衰竭，於是與岡野光夫教授共同研究應用肌肉母細胞薄片於心肌修補的計畫。經過動物實驗後，2007 年澤芳樹教授展開應用於患者的臨床試驗。第一個案例是 50 多歲的男性，診斷為充血性心臟衰竭，必須持續在體外配戴左心室輔助器，正等待心臟移植。澤芳樹教授從患者大腿肌肉取出 5 到 10 公克的肌肉細胞，來培養呈片狀的肌細胞層片，大約 2 到 3 星期後再動手術把細胞層片貼覆在心臟表面，手術時間大約兩小時。經過移植心臟細胞層片後，患者恢復順利，而且到現在還能不需左心室輔助器持續正常

生活。澤芳樹教授治療超過 50 位患者，完成肌肉母細胞薄片用於心肌修補臨床試驗，至今已獲日本政府許可，由 CellSeed Co. 這家以再生醫學技術為主要的公司負責肌肉母細胞薄片之製備，成為一可用於常規醫療的細胞產品。

雖然再生醫學應用於臨床醫療的遠景是如此美好，然而組織工程於臨床上的實際應用並不容易，考慮一般細胞本身難以大量取得，分裂增生的能力差，又需要較多的養份及氧氣供應，不利於體外培養。因此取用幹細胞 (stem cell) 為組織工程的細胞來源，進一步引導其分化為特定體細胞成為一可行的方法。幹細胞是生物體內尚未分化的原生細胞 (progenitor cell)，具可長期自我更新複製 (self-renewal)，以及能進一步分化成各種細胞之兩個特性。胚胎幹細胞 (embryonic stem cell) 具有無限的分化潛能

(pluripotency)，可轉換成身體的任何一種類型細胞，然而其取得牽涉到倫理、宗教等社會因素，能否臨床應用為一大問題。日本京都大學山中伸彌教授的研究團隊的報告證實皮膚纖維母細胞經「基因直接重組」(direct reprogramming)，可以轉化成為具有胚胎幹細胞特性的細胞，稱為誘導式多功能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPS cell)。這個可以依病患量身訂做以創造多功能性幹細胞的發現，為幹細胞醫學研究添一利器，山中教授亦榮獲 2012 年諾貝爾生物醫學獎之榮耀。多能性幹細胞可被分化成各種不同的細胞，以替代已損壞或老化的細胞，為再生醫學、發育生物學、疾病致病機轉與新藥開發領域帶來諸多發現與希望。但鑑於基因重組的不確定性，證實 iPS 細胞用在再生醫學的臨床價值還有很多工作要做，目前在日本已有 iPS 細胞用在治療眼科疾病的臨床試驗。澤芳樹教授考量心臟衰竭患者情況嚴重者，即使利用上述肌肉母細胞薄片投入細胞激素也效果有限，遂與山中伸彌教授合作，擬使用 iPS 細胞製成心肌層片貼在功能衰竭的患者心臟上，讓心肌層片也能貢獻收縮的功能。此臨床試驗最近亦

獲得日本政府許可進行，接下來要在臨床試驗中先確認對人的安全性，再評估其效果，希望未來能造福更多的心臟病患者。

因再生醫學技術牽涉到的細胞與生物材料的組合產品，傳統上的管理法規呈片段式分散於藥物與醫療器材等不同單位中，造成管理權責混淆不明、臨床試驗與安全評估等管制程序重複設置等隱憂，因此許多先進國家均積極進行系統性整合，以利醫療機構、藥商與藥物製造廠以及新興生物科技產業能一體適用，促進產業發展。在山中伸彌教授榮獲諾貝爾生物醫學獎之風潮帶動下，日本在再生醫學相關法規鬆綁與整合上可說居全球領先地位，韓國近年來亦急起直追。在美國方面，因嵌合抗原受體 T 細胞 (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T cells) 技術之快速發展，美國 FDA 於 2017 年 8 月 30 日通過世界上第一個 CD19 CAR-T 細胞治療藥物 Tisagenlecleucel (Kymriah)，它最早是從賓州大學醫療團隊所發展出來的細胞治療，技轉給諾華藥廠生產的活細胞藥物，針對小於 25 歲的頑固型或復發兩次以上的 B 細胞急性淋巴性白血病。由此可以瞭解許多國家皆投入大量的資金與設備，吸引許多相關的人才，朝細胞治療與再生醫學之臨床應用努力，值得我們警惕並急起直追。我國食品藥物管理署於 2017 年預告「細胞及基因治療產品管理法草案」，衛生福利部進一步於 2018 年 6 月 8 日預告「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法修正草案」，未來醫療機構可依該辦法規定擬具實施計畫，經主管機關核准登記後，即可對符合適應症的病患施行細胞治療，對於有相關治療需求的病人，將是一大福音。期許台灣能在學界、醫界、產業界與政府部門間的通力合作下，朝再生醫學之臨床應用努力。並希望能透過國際合作，在健全國內相關管理體系之餘，並能與國外管理制度銜接，達成醫療產業跨出台灣，佈局亞太，著眼全球的目標。



圖說一：臺大醫學工程學系林峯輝教授(左二)、清大化學工程學系胡育誠教授(左一)、韓國組織工程與再生醫學會會長 Soo Hyun Kim 教授(右二)與筆者(右一)於大會會場合影



圖說二：韓國組織工程與再生醫學會頒贈紀念獎狀給與筆者



圖說三：韓國組織工程與再生醫學會幹部與邀請貴賓合影