

再生醫學產生、需求、 障礙及未來發展趨勢

林峰輝 (double)

Inst. Biomed Eng & Nano-med, NHRI, Taiwan

Dept Biomed Eng., NTU, Taiwan

double@ntu.edu.tw

再生醫學是當今生命科學領域研究的重點，近年來突破性的研究成果，將再生醫學研究推向新的歷史階段，為疾病治療的發展帶來深刻的變革。

What Is Regenerative Medicine?

Regenerative medicine seeks to replace tissue or organs that have been damaged by age, disease, trauma, or congenital issues, vs. the current clinical strategy that focuses primarily on treating the symptoms. The tools used to realize these outcomes are tissue engineering, cellular therapies, and medical devices and artificial organs.

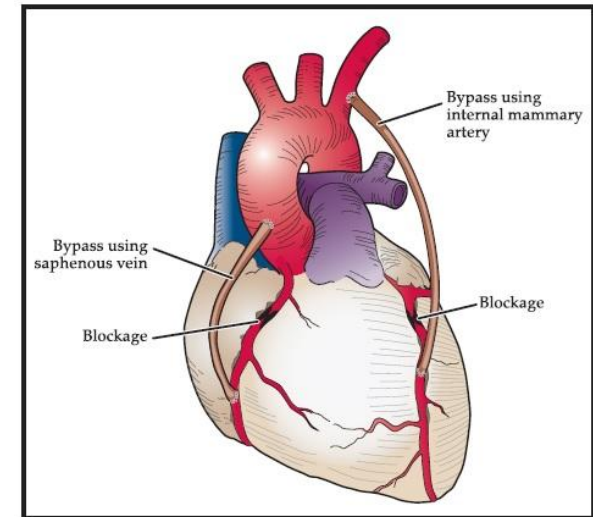
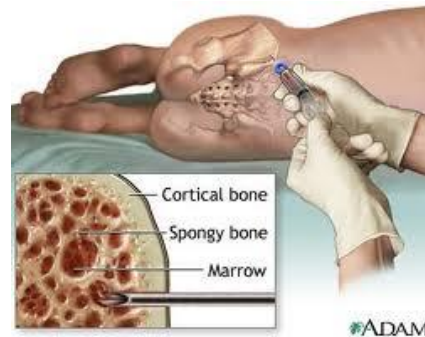
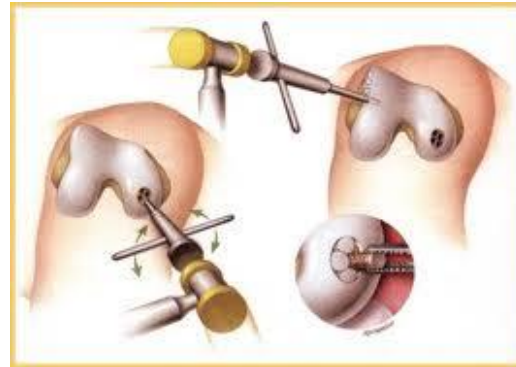
以工程、生物及醫學等科技，修復缺損的器官或組織 (Missing Organ or Tissue) 的廣泛綜合學門，稱之為再生醫學。

Missing Tissue or Organs: 人體一個器官或組織因受傷或疾病(先天或後天)而喪失一部份或全部功能者 (An organ or tissue may be lost or may be injured due to congenital or acquired diseases.)

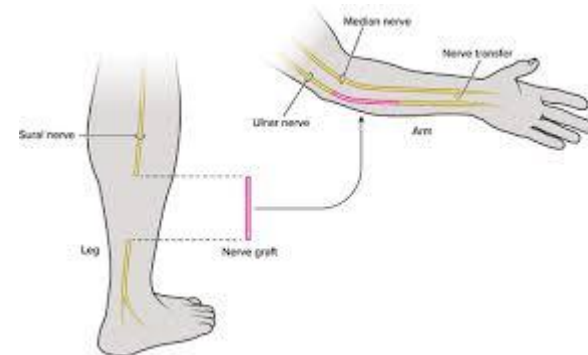
再生醫學 Regenerative Medicine:

- **Synthetic Materials and Devices** 人工合成及製造:
medical Devices, biomaterials (synthetic materials),
prosthesis, pharmaceuticals
- 生物來源材料及其衍生物 **Biological Materials and Derivatives:**
acellular tissues and organs, growth factors, exosome,
- 細胞/基因療法 **Cell/Gene Therapy:**
stem cell, NK-cell, CAR-T ...
- **Medical Devices/Biomaterials**
Combined with Pharma + GFs + Cell ... :
combination products or tissue engineering medical products (TEMP), ...

1. 藥物療法 **Pharmaceutical Treatment**
2. 器官移植 **Organ Transplant** (auto-, homo-, allo-, xeno-, ..)
3. 人工器官 **Artificial Organs**
4. 人工植入物 **Implant/Prosthesis or Artificial Substitute:**
Organic/inorganic/composite (non-biodegradable 、 permanent ...)
5. 具有活性人工植入物 **Viable Substitute:** Materials combined with growth factors
or cell-seeded (biodegradable 、 short-term stay)
6. 組織工程 (**Tissue Engineering**): 體內培養In-vivo & 體外培養In-vitro
7. 基因療法 **Gene Therapy**
8. 細胞療法 **Cell Therapy**
9. 複製生命體 **Human Cloning** (Ethic problem, or playing the role of God ...)



© Allina Health System



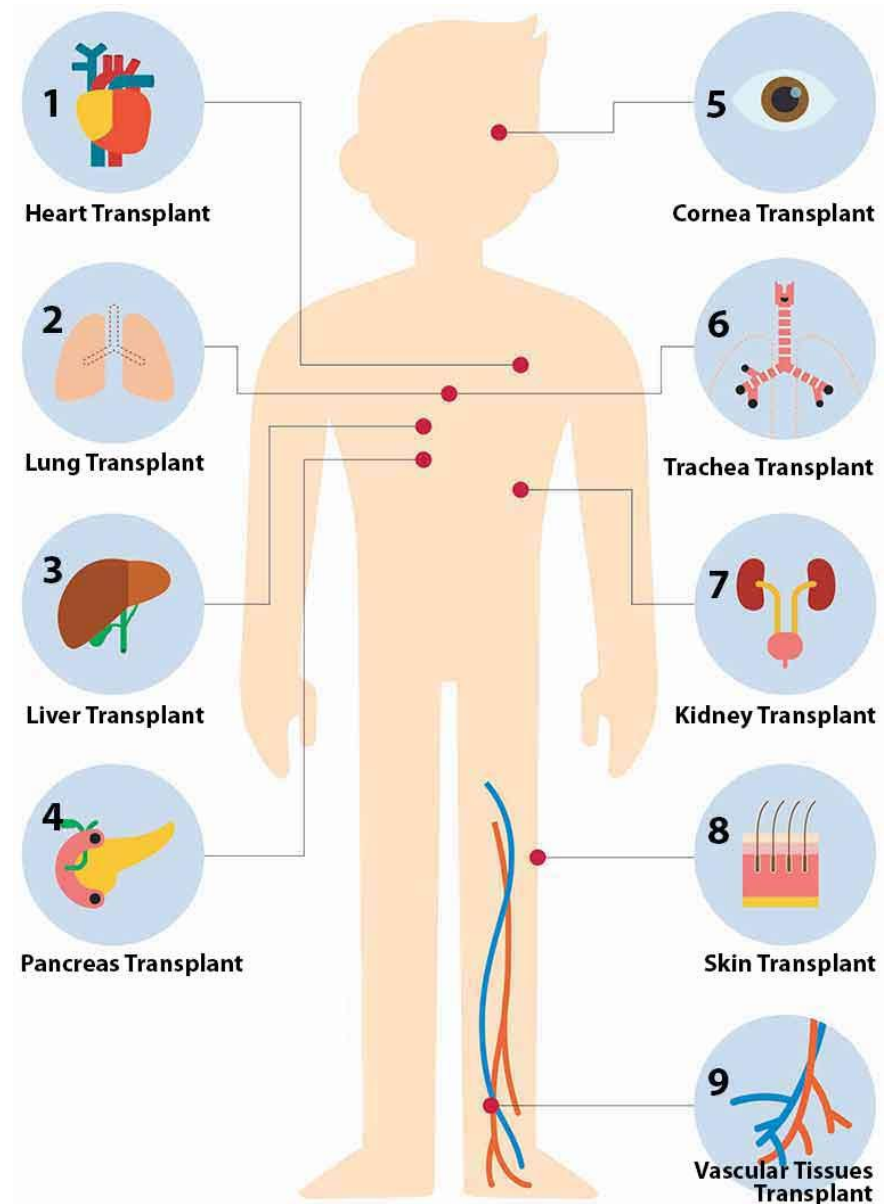
Auto-graft, the best graft without any immuno-response & could achieve full recovery: bone, cartilage, skin, nerve, vascular tissue, & muscle ... (limited amount)



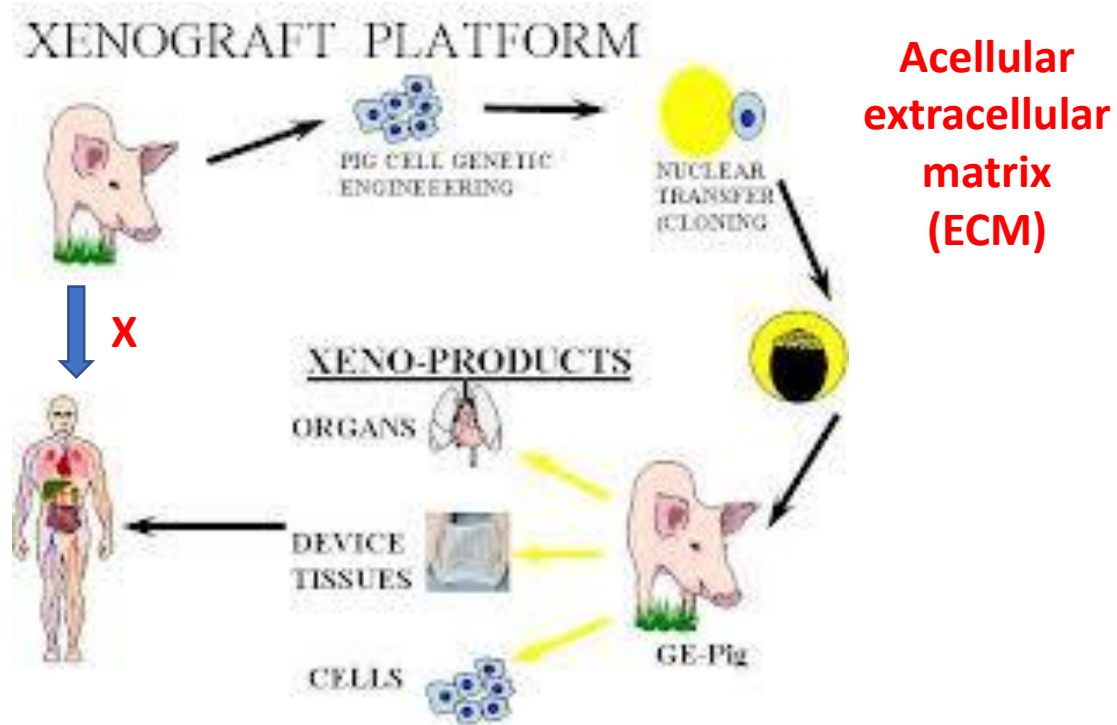
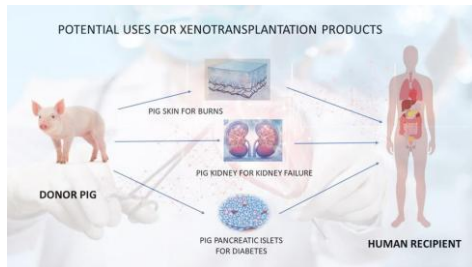
Allo-graft organ transplantation:

A healthy tissue or organ from a donor who has suffered brain death is used to replace a patient's damaged or diseased tissue or organ.

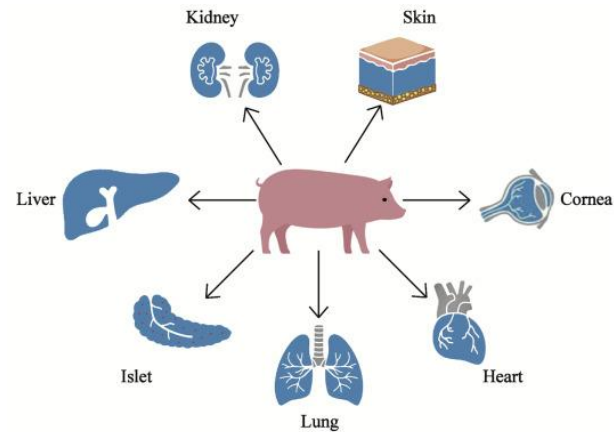
Tissues or organs harvest from one living body and then directly transfer to the other one living body without any treatments or processes before delivered.



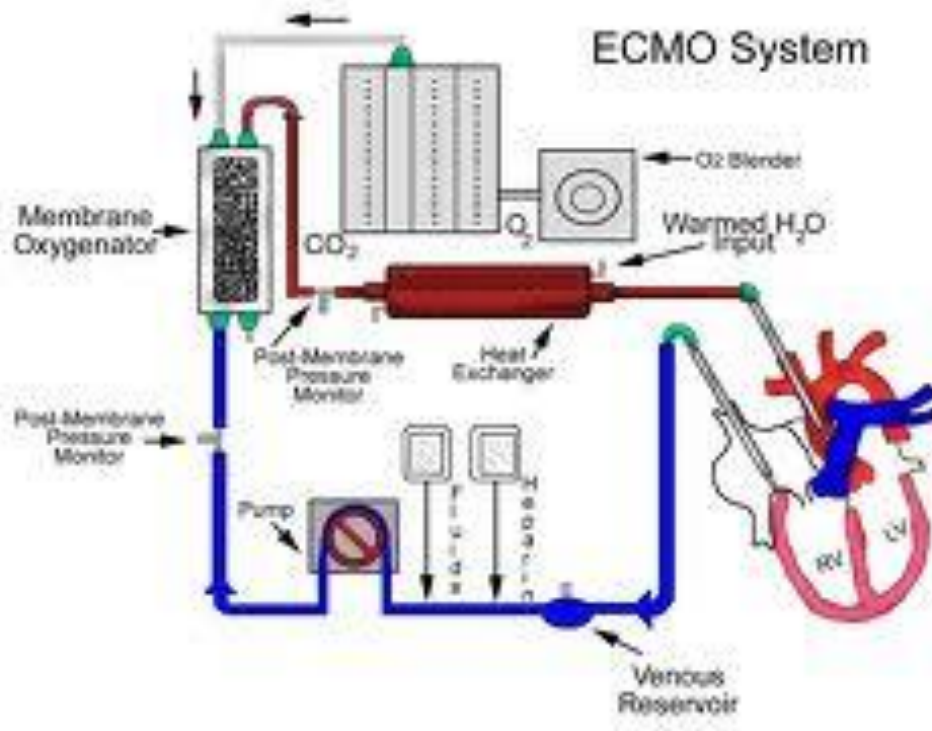
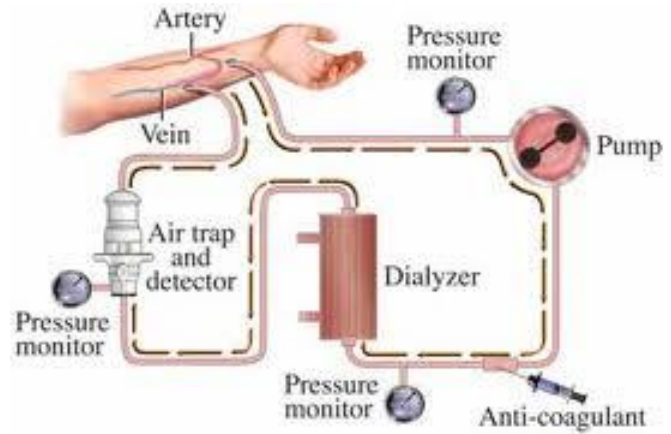
**Immuno-
rejection**



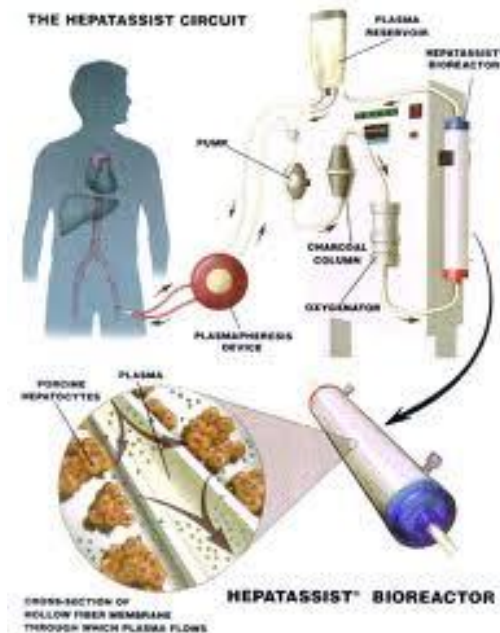
Porcine genome engineering
for xenotransplantation



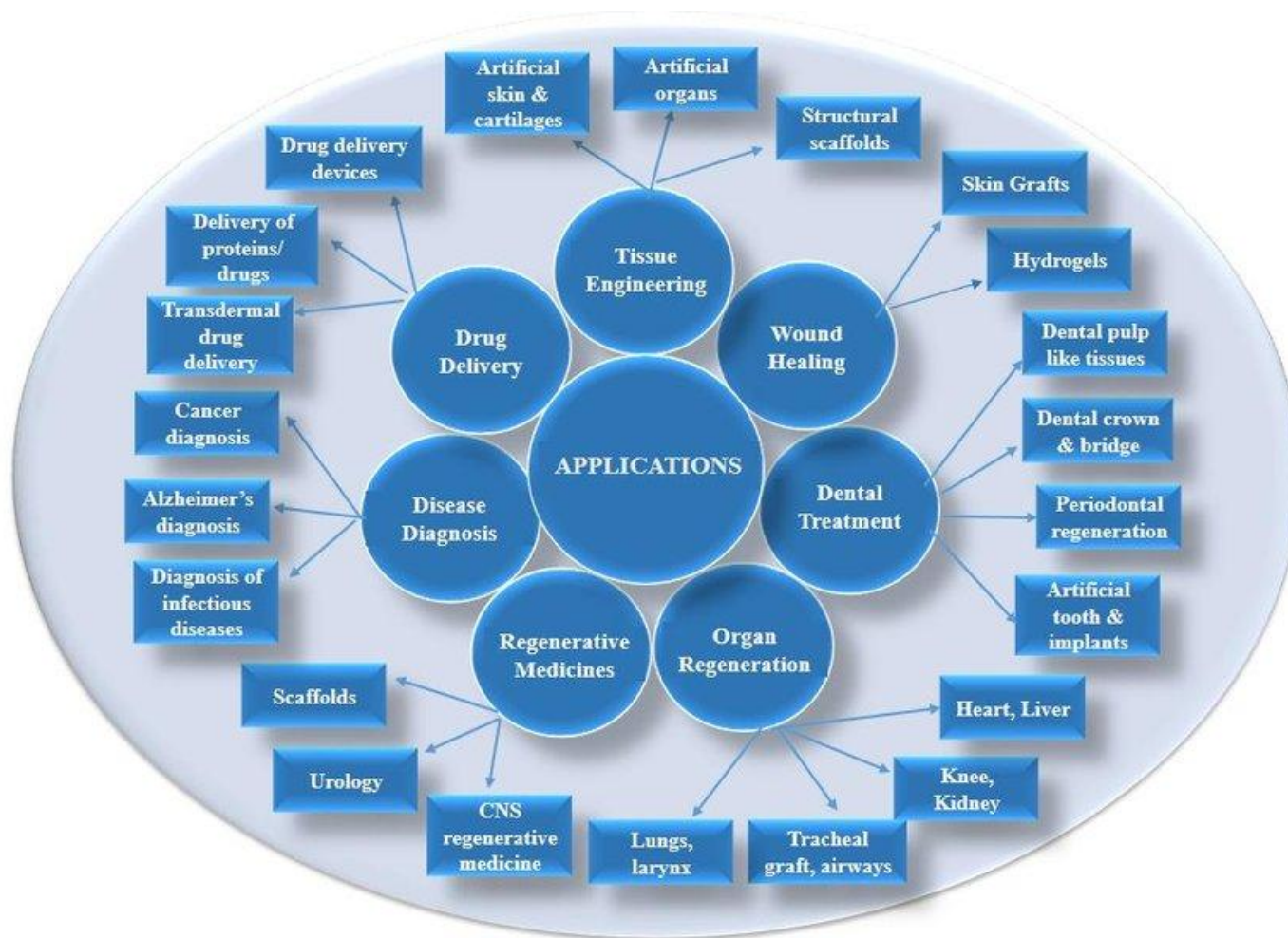
Artificial Kidney (Hemodylizer)

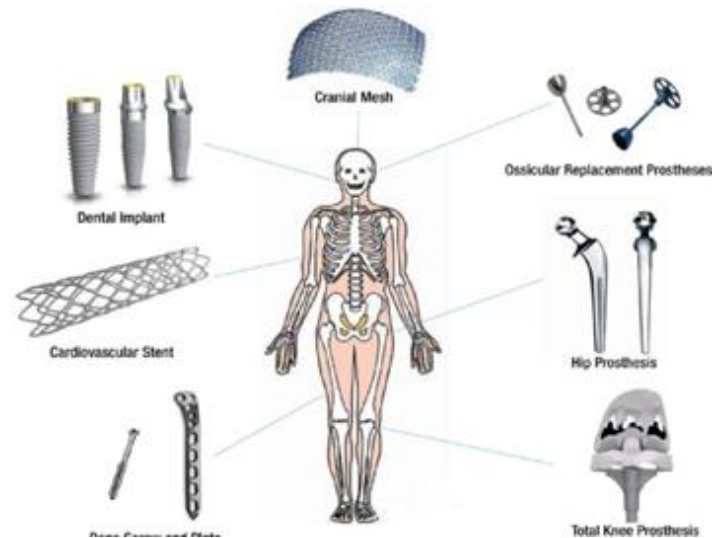
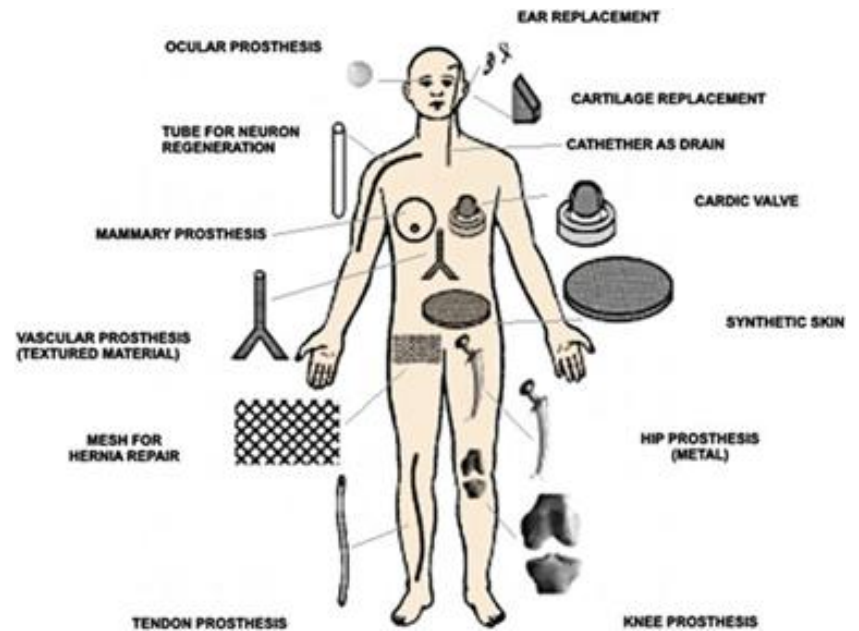
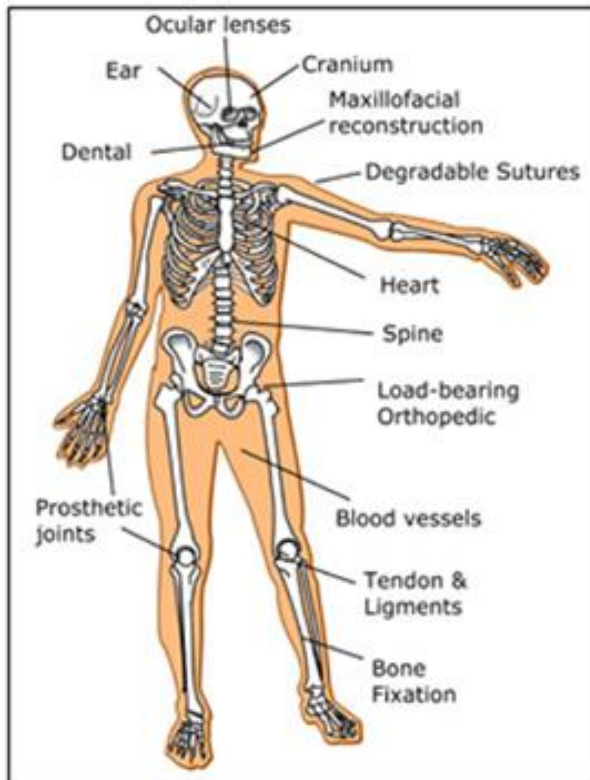


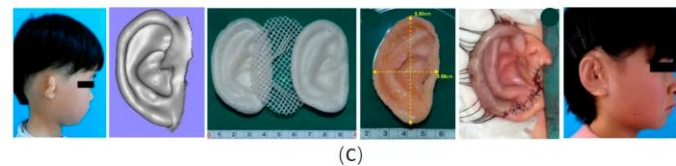
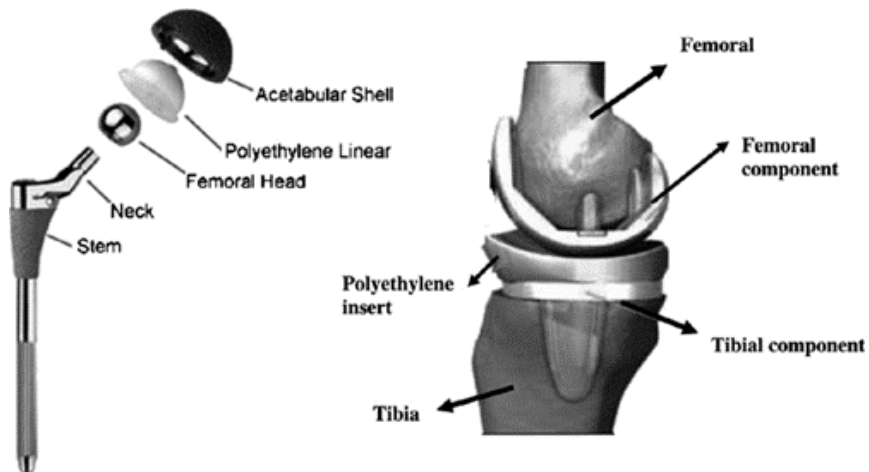
Artificial Carido-Pulmoanery (Extra-Corporeal Membrane Oxygenator, ECMO)



Artificial Liver

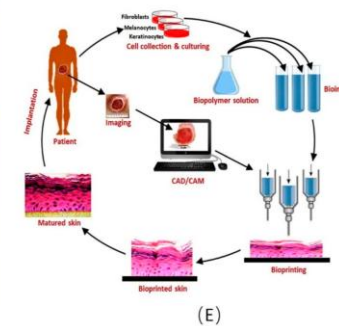






(C)

(D)

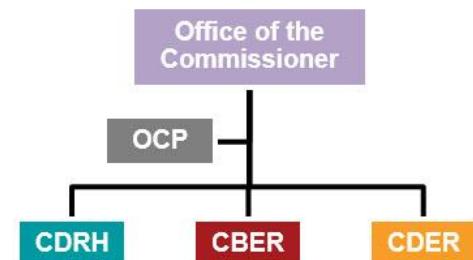
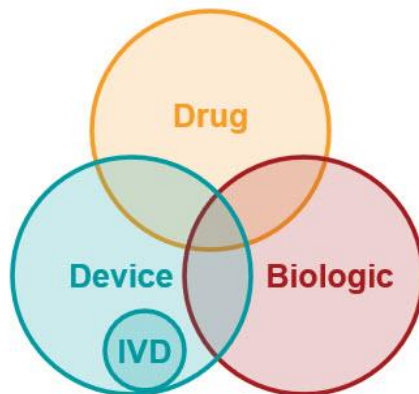


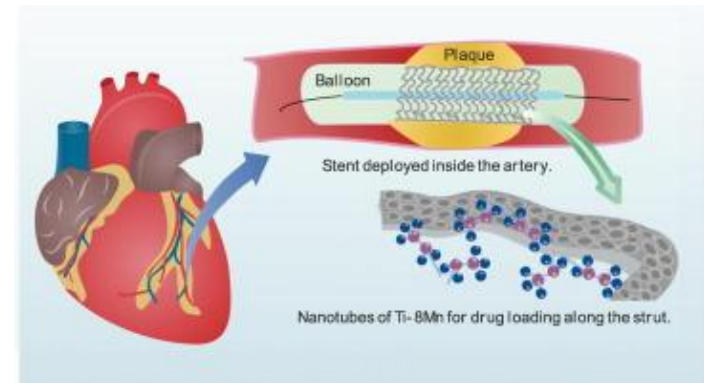
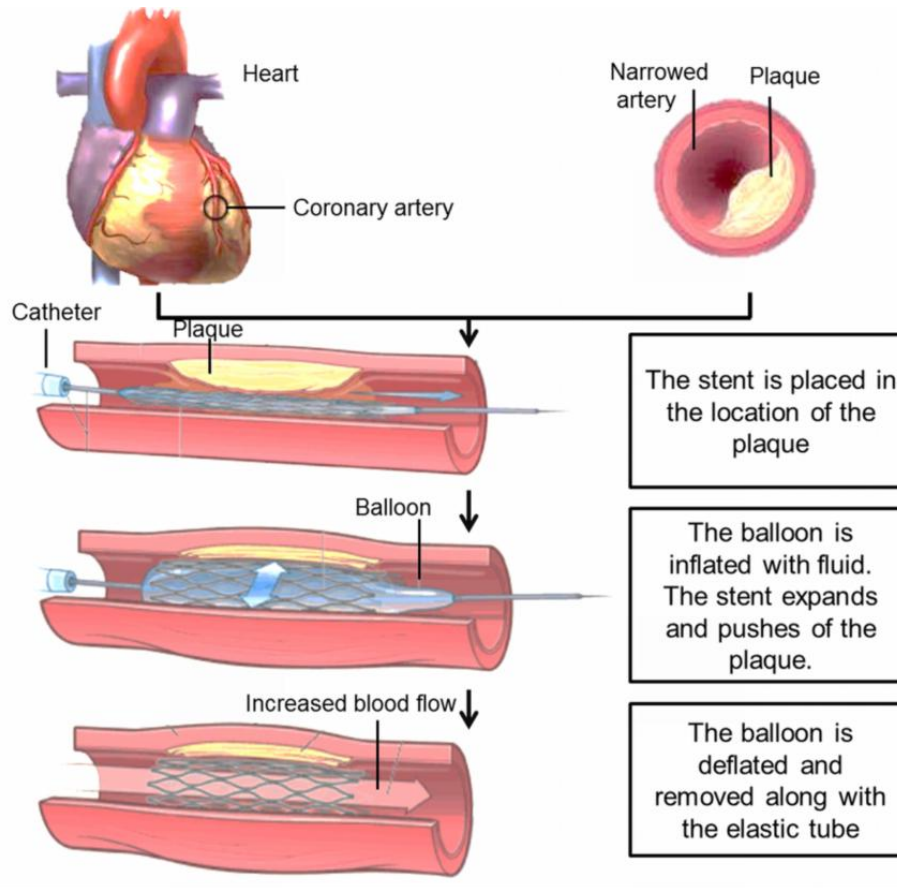
(E)

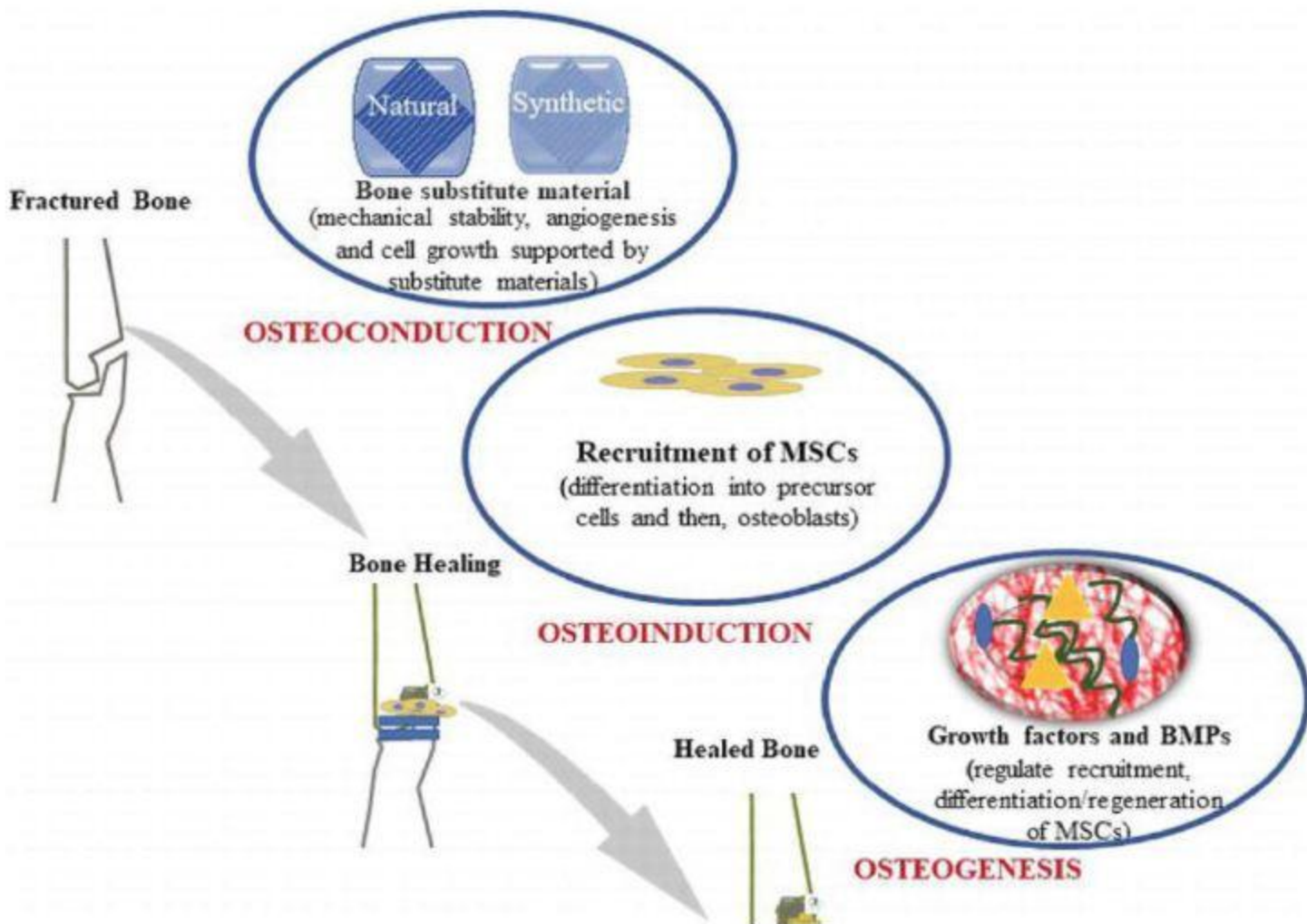
Combination products

► Combinations of 2 or more DIFFERENT products:

- Drug + Device
- Device + Biologic
- Drug + Biologic
- Drug + Device + Biologic







The diagram illustrates a bioreactor system for developing prostheses. At the top, a box labeled "SCAFFOLDS" has a downward arrow pointing to a central oval labeled "PROSTHESIS". Inside the "PROSTHESIS" oval, the word "Bioreactor" is written in red. To the left of the "PROSTHESIS" oval, the text "(Soil)" is written in red. Below the "PROSTHESIS" oval, the text "Physical stimulation (Green House)" is written. A red arrow points from the "PROSTHESIS" oval to a box labeled "SIGNALS ?" at the bottom right, which is also labeled "(Fertilizer)" in red. A red arrow points from the "SIGNALS ?" box back to the "PROSTHESIS" oval. A red arrow points from the "PROSTHESIS" oval to a box labeled "Medium" at the bottom left. A red arrow points from the "Medium" box back to the "PROSTHESIS" oval. A red arrow points from the "PROSTHESIS" oval to a box labeled "gels foams fibers membranes" at the top right. A red arrow points from the "gels foams fibers membranes" box back to the "PROSTHESIS" oval.

**cultivated
adult stem
embryonic stem
autogenous
mobilized
allogeneic
engineered**

CELLS
(Seed)

Physical stimulation
(Green House)

Medium

SIGNALS ?
(Fertilizer)

Family
TGF β
FGF
Homeobox
Hedgehog
WNT

proliferation rate
phenotype
regulation rate

Biological stimulation:
Blended?
Surface immobilization?
Copolymer with scaffold?

細胞治療的原理，是將自己的細胞也就是「自體（autologous）細胞」，或別人的細胞也稱為「同種異體（allogeneic）細胞」，經過體外培養或加工程序之後，再將這些處理過的細胞引進患者體內使用，以達到治療或預防疾病之目的。

免疫細胞療法是抽取病人的免疫細胞，在體外大量培養、誘導、活化及擴增數量後，再輸回病人體內去對抗癌細胞，經過幾次的細胞回輸後，有機會使部分免疫細胞具有記憶性，抗癌的療效便能持久。

細胞治療的類型



細胞治療流程是這樣的

細胞製品是高規格、符合人體細胞組織
優良操作規範的場所製造



清楚發表這項結果的英國麻州「先進細胞科技公司」(ACT)究竟完成了什麼樣了不起的工作。如果我們瀏覽針對這篇文章的各項評論，幾乎是一面倒的貶多於褒，出現許多像是「子虛烏有」、「徹底失敗」，以及「根本不應該發表」等負面的說法。顯然，這項標榜「第一」的實驗不算成功。

至於ACT敢於冒大不韙進行人體胚胎的複製，主要是他們

細胞)，將其中的幹細胞進行培養及引發分化，做為醫療之用。

ACT在去年的報告裡，除了以體細胞植入去核的人卵細胞，引發細

到了這個階段，科學家可以從內胚細胞中取出胚胎幹細胞。理論上這種幹細胞可以分化成任何種類的身體細胞。

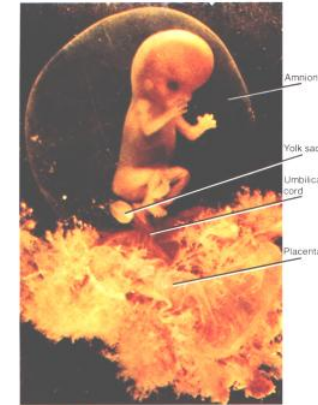
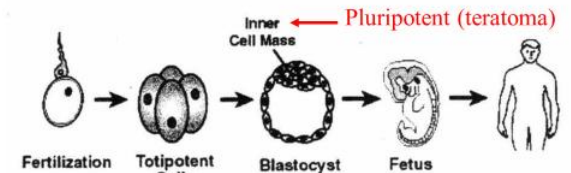
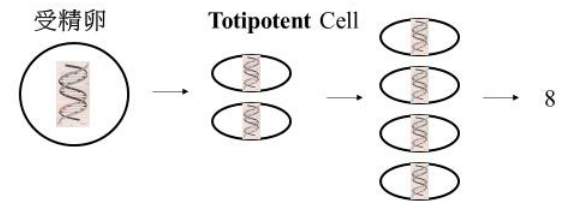
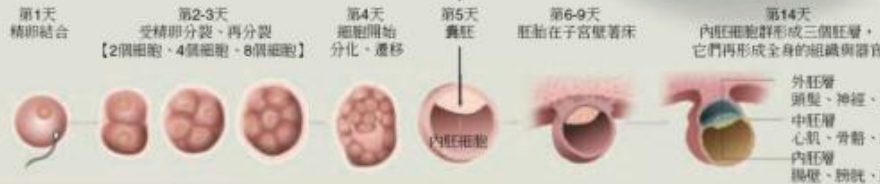


FIGURE 29-8 Ten-week fetus in which the amnion, yolk sac, umbilical cord, and placenta are clearly visible. (From From Conception to Birth: The Drama of Life's Beginnings by Roberts Rugh, Landrum B. Shettles with Richard Einhorn. Copyright © 1971 by Roberts Rugh and Landrum B. Shettles. By permission of Harper & Row, Publishers, Inc.)



Stem Cell Therapy: toti-, pluri-, multi-, oligopotent SCs, etc. for rejuvenile, tissue or organ regeneration. (cell expansion technology is needed to match up enough cell number for medical applications.)

現在有哪些抗癌的免疫細胞療法?

大家聽到細胞療法後會感到五花八門，那是因為在人體體內就有不同的免疫細胞，這些免疫細胞經過實驗室處理後都可以用來激活自身免疫反應進而殺死癌細胞。因此臨床上使用的免疫細胞，包括NK自然殺手細胞 (Natural killer cells)、CIK細胞因子誘導的殺傷細胞 (Cytokine-induced killer cells)、 $\gamma\delta$ T細胞 (Gamma delta T cells)、DC樹突細胞 (Dendritic cells)、腫瘤內浸潤型TIL細胞 (tumor-infiltrating lymphocytes) 和嵌合抗原受體T細胞 (CAR-T) 等不同細胞治療技術。這些免疫細胞都有不同功能，能產生特異性免疫應答的淋巴細胞程度不同，療效自然不盡相同。

例如，**T細胞**須透過辨認體內癌細胞的主要組織相容性複合體第一型 (MHC class I) 才會啟動專一性的毒殺能力。**NK細胞**是人體對抗癌細胞的第一道防線，細胞表面分子具有 CD3-/CD56+ 的特徵，約佔人體所有淋巴細胞的10%，很多癌症病人體內的NK呈現細胞數量不足且功能下降現象。NK細胞與T細胞不同，不須經過一段時間的免疫刺激，毒殺也不受MHC限制，藉著分泌穿孔素 (perforin) 和蛋白酶 (granzyme) 使癌細胞細胞膜破洞並發生溶解而出現細胞凋亡。**CIK細胞**是一種新型的免疫活性細胞，增殖能力強，細胞毒殺作用也強。由於CIK細胞除了含有NK細胞外，還多了一種同時表達CD3和CD56兩種膜蛋白的細胞，稱為NKT細胞，因此一般認為CIK細胞會比純NK細胞具有更強大的抗癌活性和比較廣譜毒殺癌細胞的能力，能釋放大量炎性因子直接抑制腫瘤細胞的生長，並調節其它免疫細胞間接殺傷腫瘤細胞。**DC樹突細胞**是人體內最強的抗原呈遞細胞，當DC細胞被活化後，能吞噬、加工及呈遞抗原，啟動T細胞並誘導觸發一連串免疫反應。**CAR-T**則是利用白血球分離術收集患者的T細胞，然後在體外進行T細胞活化、轉入含有CAR的病毒載體，直接將可辨認腫瘤抗原的片段以及共同刺激因子連接在T細胞受體上，使T細胞直接與腫瘤細胞表面的特異性抗原相結合而被激活，因而大幅提升T細胞精準攻擊能力。CAR-T是近年來發展最迅速的細胞免疫治療技術。

何謂基因表現

What is Gene Expression?

DNA (去氧核糖核酸)

↓ **Transcription**

RNA (核糖核酸)

↓ **Translation**

Protein (蛋白質)

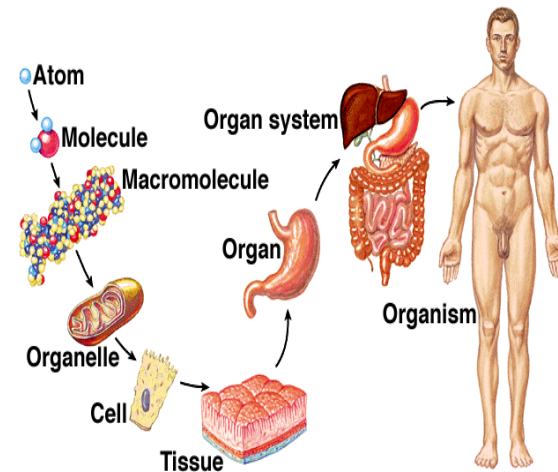
基因治療 Gene Therapy?

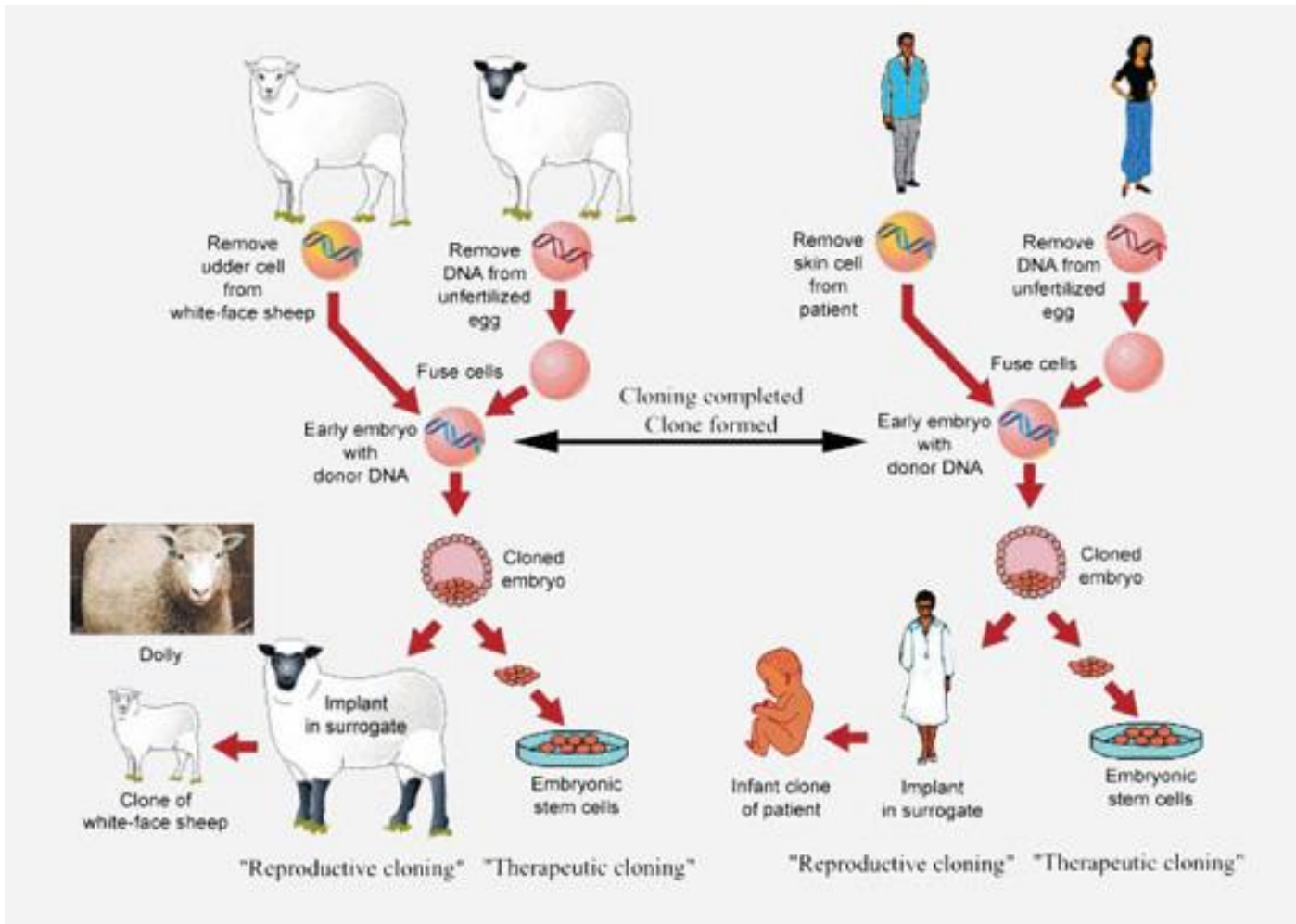
Peptides, Hormones, Cytokine

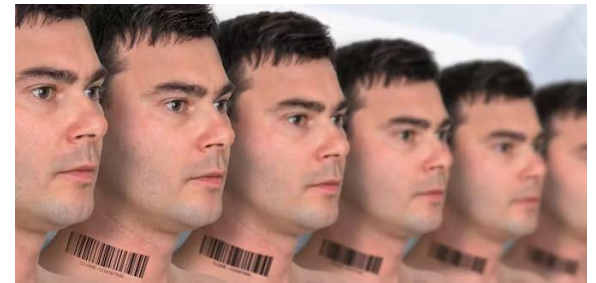
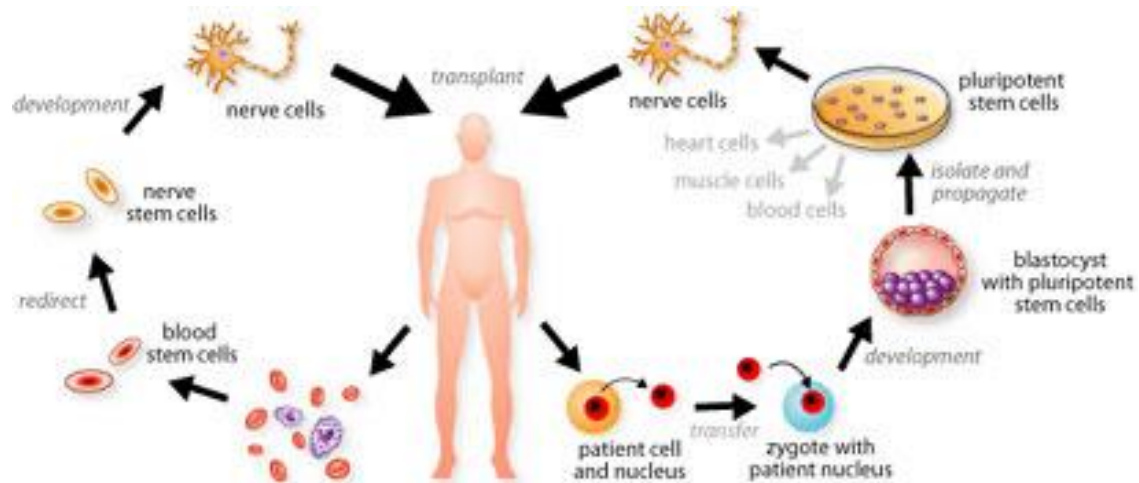
Protein Preparation

Shier/Butler/Lewis, Hole's Human Anatomy and Physiology, 8th edition, Copyright © 1999, The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Organization of Human Body







再生醫學的產生與需求

古往今來，無數神話故事和小說，都幻想著人類可以長生不老，益壽延年，但當人的某些器官和組織經受損傷，無法及時修復時，人的生命就岌岌可危。

全世界每年約有上億人遭受不同形式的組織器官創傷，因此，對各種用於移植的組織器官需求巨大。但可供移植器官的來源有限且困難，同時受機體免疫排斥、移植費用等因素制約，使得器官移植的臨床應用非常受限。

利用可大量擴增並且有分化潛能的幹細胞或者體細胞，通過工程化手段，結合新型生物材料，得到可以適應人體自身生化和生理條件的可代替組織的技術手段有著廣闊的發展空間。

隨著醫療水平的提高，人類的期望壽命不斷延長，世界開始逐步步入老年化時代。而伴隨而來的則是大量與組織器官衰老退化有關的退行性疾病的爆發，如老年痴呆症等。這些疾病嚴重影響了病人的生命質量，對社會造成了嚴重的負擔。目前，藥物治療和手術治療對於退行性疾病並沒有好的效果，再生醫學則有可能在根本上攻克退行性疾病。

再生醫學是一門研究組織器官受損後修復和再生的學科。儘管再生醫學擁有美好的發展前景,但目前依然處在起步階段。

從當今發展趨勢看，再生醫學已是現代臨床醫學的一種嶄新的治療模式，對醫學治療理論、治療和康復方針的發展有重大的影響。

再生醫學在國際上已是當今生物學和醫學關注的焦點和研究熱點。再生醫學的重要性已引起國內、外相關決策部門和科技人員的高度重視，已成立許多研究中心，進行高端的研究，未來的成果及應用，備受期待!



Happy Golden Snake Year!
May you and your family have a healthy
& prosperous coming year!

Thank you for your attention!
(Welcome QCSs!)