

淺談組織工程

李宣書

台大醫院內科醫師

E-mail : e360025@ha.mc.ntu.edu.tw

汽車與零件，身體與器官

幾天前汽車突然發不動，送修車廠檢查後發現是電瓶壞了。修車廠櫃子裡擺著各式各樣的零件，只見修車師傅熟練的從車子取下損壞的電瓶，由櫃子取出新的電瓶換上去，汽車又可以發動了，可以再次上路。

請各位發揮一下想像力，想像人的身體是一輛機車，而身體裡的各種器官組織如眼睛、皮膚、心、肺、肝、胰、腎、腦、骨、關節...等等就像機車的零件。身體的零件損壞、磨損後，醫師只要像修車師傅般的把有問題的器官或組織取出而換一套新的進去，不但可以恢復舊觀，更有可能汰舊換新、功能升級。

器官的替代性治療 - 目前篇

這樣的概念其實在醫界已行之多年。目前器官損壞的醫療方式有兩種，第一種是植入人工替代物或機械裝置，第二種是活體或屍體的器官移植。

植入人工替代物或機械裝置

植入人工替代物最成功的例子是人工關節的應用，這種人工關節是由金屬材料製成；另外也利用化學合成物製成血管、瓣膜等人工組織移植，但

是植入一段時間後仍會產生醫療上的問題，所以仍然不是非常理想。機械裝置最成功的是洗腎機的發明，腎衰竭（尿毒症）的病人只要定期到醫院接受洗腎，仍可維持長久的生命及不錯的生活品質。至於洗肝機目前仍很不理想，對肝衰竭的病人幫忙不大。心臟衰竭或肺臟衰竭要使用人工心臟及人工肺臟更不簡單，因為心臟及肺臟的功能一刻也不能停，因此病人需要隨時靠著這些人工機械維持生命，一刻也不能離開，只能等待繼續器官移植。

器官移植

第二種解決方法就是器官移植。現在的手術技術已經相當發達，腎臟、肝臟、心臟、肺臟、角膜等移植手術已不成問題，但是這種方法碰到一個共通的難題就是器官捐贈的不足，不管是屍體或活體器官。尤其在我們國家，全屍的觀念仍深植人心，因此屍體器官捐贈的數目仍然遠遠落後等待移植的需求。因此目前外科醫師們正努力在發展活體器官移植，以克服屍體捐贈不足的問題。活體器官移植所用的器官當然是由活人切下來的，為了保障活著的捐贈人，因此法律需要嚴格的規範捐贈人的條件（目前我國法律的限制已由三等親放寬為五等親），以避免器官買賣的發生。由於法律的限制，國人有不少跑到中國大陸買器官移植。然而活體移

植並不是所有器官皆可行，目前大概限制在腎臟及肝臟：捐贈人捐出一邊的腎臟仍可存活，生活影響不大；捐出一大半的肝臟，剩下的肝臟會再生而恢復原來的大小，對捐贈人的健康也不會有影響。目前另外有一些研究者在努力發展異種器官移植（Xenotransplantation），換句話說就是利用人以外的動物（最常用的是豬）的器官移植到病人身上，這種方法需要克服比移植人類器官更強的免疫排斥作用，以及不易排除的病源菌感染等問題。

器官的替代性治療 - 未來篇（組織工程的新境界）

人類就是因夢想而偉大。於是有人想到，如果我們能代替上帝，自己來「養組織、養器官」，就可以紓解器官來源短缺的窘境：軟骨磨損了，就培養一塊軟骨移植到缺損處；角膜不透明了而視力模糊，培養一片透明角膜植上去；腦神經退化而痴呆了，培養一塊好的種進去；脊髓斷了而需終生輪椅相隨，養一段脊髓接進去，自此拋開輪椅，又可成為超人氣的「超人」（註）；肝臟壞了，那就培養一顆肝臟換上……。從此不必苦苦等待器官的捐贈，器官量販店裡早已擺有各種組織抗原（為了避免移植後的器官排斥性）的各種組織器官，任君選購，或者一通電話，一封 email，服務就來。組織、器官的基本單位是細胞。「養」的意思當然是指由少量的細胞培養成大量細胞再來製造組織，正如現在已上市的人工皮膚，由一片嬰兒包皮就可培養出五個足球場之大片的皮膚細胞來使用。因此將來一人捐一點點細胞，經大量培養後，多人可享用，而且對捐贈者的健康也無傷大雅。這些「養出來」的器官不是金屬構造的，不是器械式的，而是真正的血肉之軀，如同是從人體摘下來的那實在的組織，

因此不會有移植物與原本組織不相容的困擾。這就是組織工程（tissue engineering）新境界的夢想。

（註）：「超人」電視劇的演員克里斯多夫因騎馬摔傷而頸椎受損引起四肢麻痺，受苦於無法行動，將終生依賴輪椅。因此克里斯多夫是大力支持研究脊髓再生工程的贊助人之一。

組織工程學的聖經 - 胚胎發育學（Developmental Biology）

那麼，如何從無到有，「養」出一個器官呢？人體中，特定組織或器官的生成是極其複雜的，整個過程有許許多多複雜的訊息傳導及機制參與其中，各位如果大略知悉一點胚胎發育學，將不得不讚嘆、稱頌上帝創造生命之神奇與巧妙。人們如果要製造完美的組織，勢必要向上帝學習，從胚胎發育學中去汲取靈感，獲得啟發。胚胎發育學敘述的是從單一受精卵而發展出具有兩百多種不同分化之細胞的個體的過程，這當中許多細胞的移動與許多基因的表現都能發生在準確的時間與準確的地點（at the right time；in the right place）。生命的起源不就像一首美妙的合奏交響樂？一個生物學者如果不會為這首交響樂而著迷，筆者大概會認為他尚未真正入門。

在組織成形（tissue morphogenesis）當中牽涉了細胞與細胞間、細胞與基質（matrix）間之作用，這些作用也同時受到溶解於組織液中的無數的訊息傳遞因子，如生長因子、荷爾蒙、細胞激素等，的調控。這種牽引作用與細胞與基質特有的一些黏著分子（adhesion molecules）有關。生物學家忙著闡明在組織發育過程當中哪些基因被啟動，哪些基因被關閉，像潮起又潮落、緣起又緣滅，而影響細

胞的繁殖與分化；又哪些黏著因子的表現，以及何種訊息因子的適時作用而決定組織的成型。學物理的諸君啊！你們能否幫忙闡明這些牽引「力」對細胞分化與移動的影響？筆者不相信單單靠生物、化學的研究就足以闡明胚胎為何在適當的時間能長出一雙手腳、一個心臟、一個肝臟……。筆者也深信細胞與基質之間的牽引力必定在胚胎的組織形成時佔有目前仍不為人所知的角色，這種「力」的闡釋需要靠聰明的諸君來完成！目前奈米科技已進入描繪提供能量分子與造成收縮分子形成之生物分子馬達（molecular motor）的時代。血管裡血液的流體力學也已知會影響著血管細胞的行為。諸君將來譜出一首驚天動地的「力學在胚胎發育、組織成型的角色」的交響曲時，筆者一點也不會感到意外。而這個突破筆者深信將會帶動組織工程技術的突飛猛進。

組織工程的定義與基本概念

組織工程的定義是：應用生物與工程的原理發展活組織的取代物，來修復、維持或改善人體組織的功能，而此取代物將成為病人身體的一部分，對疾病可提供特定的醫療，也就是移植具有正常或類似功能的人工組織或器官於損傷處，以期能夠達到修復的目的。現在組織工程的基本做法是：1) 由人體取出細胞；2) 在體外將細胞培養到足夠的數量；3) 將這些細胞填入、養在人工支架裡；4) 有時需要再加一些化學物或生長因子促進細胞的分化；5) 將此人工組織移植到患者身上。

組織工程的三要素 - 細胞、支架、訊息

由上述組織工程的基本做法的五項裡面可以

知道組織工程有三大要素：一為細胞（cell），二為支撐細胞生長所需的支架（scaffold），三為影響細胞行為的訊息因子（signal）。

細胞

讓我們先談談細胞吧。一個軀體的形成是由一個受精卵細胞開始的，可見細胞是組織形成的第一重要因素。在胚胎發育中，受精卵經過一再的分裂複製，而且分裂後的細胞又一面面的分化為成熟的細胞，如神經細胞、肌肉細胞、肝臟細胞、等等具有特殊功能的細胞以維持身體各種功能之所需。因此組織工程所需要的細胞必須符合以下條件：1) 最好能在體外大量培養（分裂複製），因此才有希望從捐贈者提供少許的（不會造成捐贈者健康危害）的組織放大到許多許多倍，以滿足移植者之所需；否則你只要直接由捐贈者取出大塊組織，如四分之三的肝臟，以目前可行的移植技術進行肝臟移植就好了；2) 培養出來的細胞必須具有正常的分化功能，譬如神經細胞要有傳導的功能、肝臟細胞需要能製造蛋白及代謝毒物、胰島細胞需要會分泌胰島素...；3) 種進身體後不會傳染病菌也不會形成腫瘤。目前的組織工程使用的細胞來源可為活體、屍體、甚或動物。動物來源因為排斥性的問題鮮少使用成功，屍體來源的缺點是怕病媒的感染。活體來源也有其問題，第一，細胞數量不會多，第二，大多數已分化的細胞非常不易在體外培養而分裂複製，如神經、心臟、肝臟細胞，例外的是現在可行的皮膚細胞（由嬰兒包皮取得）做成人工皮膚，以及由患者自身的軟骨取得軟骨細胞培養後移植入關節缺損處（屬於一種自體移植）。

另一種細胞來源是最近很熱門的幹細胞（stem

cell)。幹細胞是一種未分化的細胞，它在生物體內可幾乎終生保有分裂而且仍不分化的能力，在實驗室裡也能夠將它們大量的培養，並維持於未分化的狀態。更難能可貴的是目前許多科學家已漸漸找出在實驗室將它們分化為某些特定成熟細胞的方法。這些研究的突破將帶領著組織工程領域奔向一個全新的、充滿希望的將來。這個領域就是目前所謂的「幹細胞為基礎的組織工程 (stem cell-based tissue engineering)」。

一般而言，幹細胞的來源有四：1) 胚胎；2) 流產胎兒；3) 臍帶血；4) 成人的任何組織。前兩者的取得具有道德上的爭議性，美國布希在去年 911 之前已定下了研究胚胎幹細胞的規範，我國也在今年四月有了明確的規範。臍帶血及成人幹細胞則無道德上的困擾。除了來源不虞匱乏之外(人體幾乎任何組織都有分布)，成人幹細胞的最大優勢在於它有可能用在自體移植，我們可以直接從病患身上取得細胞，在體外培養成我們需要的組織或器官，再移植回病人體內，無須擔心因異體移植所造成的排斥，因此目前成人幹細胞成為組織工程界的重點發展的部分。人體內存在最多，研究也最廣的成人幹細胞來源就是骨髓，骨髓裡有一種幹細胞叫做造血幹細胞 (hematopoietic stem cell)，它們專司製造各種血球細胞，如各種白血球、紅血球、血小板，這些血球細胞各有其重要機能，為人體不可缺少的細胞。近幾年來更發現它們居然也可以發展成神經、肝臟、肌肉等非血液細胞 (轉分化能力)。這一來它的未來應用性受到了更大的矚目，大家也受到了無限的鼓舞，將來也許有一天我們不必依賴胚胎幹細胞就可以用自己的造血幹細胞來製造專給自己用的神經、心臟、肝臟等器官。雖然造血幹

細胞這種所謂「轉分化 (transdifferentiation)」的能力近來受到一點質疑，認為這種轉分化只不過是細胞融合的錯覺。但是骨髓中另有一種幹細胞叫間質幹細胞 (mesenchymal stem cell)，多年來它已被紮紮實實的證實可轉分化為骨骼細胞、軟骨細胞、及脂肪細胞。另外也有少數尚待證實的研究指出它也可轉變成神經細胞、心臟細胞，肝臟細胞。而且這種間質幹細胞比造血幹細胞更容易培養，培養成幾億倍的數目後仍可被引導成骨骼細胞，因此它在組織工程的應用開發上是遙遙領先於胚胎幹細胞及造血幹細胞的。最近更有研究報告指出利用端粒子酵素 (telomerase) 基因轉殖使間質幹細胞不老化 (immortalization)，不但可延長間質幹細胞在培養中的壽命，而且用它們來製造骨骼的效果更好。這個新發現更鼓舞了利用間質幹細胞來進行組織工程研究的希望。

支架

組織的構成除了細胞及細胞外液體之外，就是「細胞外基質，extracellular matrix」了。細胞外基質包含了許許多多不同的分子，其中最重要的當屬膠原蛋白 (collagens) 纖維。膠原蛋白又分為很多型，各組織之間或同組織的不同區域所含之膠原蛋白型式會有不同。細胞外基質另外包含許多其他的物質，相互之間會有連結，此部份不在這裡詳述。這些細胞外基質及纖維基本上就是支架，支撐著組織的形狀，正如一棟大樓的鋼構。但是胚胎發育與蓋鋼骨大樓不一樣。胚胎發育是先由受精卵分裂，初期只是一團細胞而已。大約至桑葚期 (約 128 個細胞時) 細胞才開始製造分泌細胞外基質 (初期只是膠原蛋白)。若此時膠原蛋白的合成受到抑

制，胚胎的發育就會停頓，可見這些細胞外基質對於細胞的分裂及組織的形成具有絕對重要的角色。

從胚胎發育的過程可以知道要建構一個組織，細胞外基質是不可或缺的。但是組織工程的做法卻是學習蓋房子的做法，先架好支架，再讓細胞依附、生長在支架上，逐漸形成組織。支架的外型可以依照我們所要的形狀來塑造，以適合將來嵌入人體組織的缺陷處。支架的來源有很多，大抵可區分為天然及人工兩類。目前最常用的天然材料是由動物取得的膠原蛋白及一些含水膠質如藻膠、洋菜膠，而人工合成的材料更是多樣，例如目前最被看好的聚乳酸（polylactate）、聚甘醇酸（polyglycolate）、膠原蛋白、聚乳酸、聚甘醇酸等高分子化合物常被塑造成多孔性的結構，如同我們日常使用的海綿的縮影，以便讓細胞進入黏附。基本上這類材料不管天然或人工合成的，必須要細胞喜歡而能黏附上去並生長與分化；材料的硬度及性質盡量符合該組織的特性；植入人體後最好能被漸漸分解而由身體該處組織的基質來取代；材料本身或分解後的產物不會對身體造成毒性傷害；植入後最好不會引起身體的免疫或發炎反應，並與接著部分的原本組織能夠密切而正常的接合。當然這部分是需要化學工程專家的繼續努力來達成。

訊息因子

胚胎發育時，左右細胞生長、趨向、與分化的另一種很重要的因素就是各種生長因子與荷爾蒙。這些物質與細胞的受體結合後會於細胞內引發一系列的化學反應，而啟動某些基因的表現，影響細胞的許多種行為，如生長、趨向、與分化，個體才得以長成，組織才得以成型。

組織工程的進行除了需要考慮細胞、支架的因素外，缺乏這類訊息因子也難以竟全功。例如要誘導骨髓間質幹細胞分化為軟骨時，需要加入一種生長因子叫 Transforming growth factor-(TGF)，若要誘導它們變成骨骼細胞，則另一種因子叫 Bone morphogenetic protein (BMP) 有很強的效果。生物學家正努力在研究最好的配方，以引導幹細胞往我們想讓它發展的各種方向去分化，譬如讓它們分化成神經細胞、心臟細胞、肝臟細胞、胰島細胞等等。

組織工程的過去、現在、與未來

早期的組織工程研究是伴隨著人工生醫材料的發展而行進的。1960年代就開始嘗試使用人工材料合成的人工皮膚來治療燒傷病人。1970年代將肝素（heparin）塗在人工皮膚上以防止血液的沾黏。人工皮膚經過三十年的努力，終於獲得具體成果，Organogenesis 公司所生產的 Apligraf 人工皮膚目前已通過美國 FDA 認證，臨床上並證實對腿部潰瘍有不錯的療效。1990年代，許多人工骨頭材料也陸續被開發出來。

到今天，組織工程的發展已有長足的進步，不僅是人工皮膚，許多其他的組織及器官都有人研究，目前可能會先成功的包括骨骼、軟骨、角膜等。由於組織工程的產品被認為具有相當大的市場潛力，許多國家及研究機構正爭相介入這塊大餅，1997年美國投資於組織工程方面的研究經費約5億美元，且其年增率約為22%，未來發展可期。

組織工程的未來仍充滿著許多的挑戰，化學工程專家仍需不斷的開發適宜各種組織培養的材料，生物學家仍需繼續研究幹細胞的培養及引導至

各種不同組織分化的最有效方法。而且將來組織工程的標的除了目前的皮膚、骨骼、軟骨、角膜外會越來越多，例如神經、血管、內分泌腺體等。另外要面臨的挑戰是需要建立一套安全的系統，證明如此培養出來的細胞，如此製造出來的支架，所發展出來的組織，移植到人體後不但有效而且安全。這些步驟都需要在一個嚴格控管的環境下進行，也就是說需要符合 Good manufacturing practice (GMP) 的規格。

結語

組織工程是一門結合臨床醫學、生物科學、材料工程學的綜合學門。為了發展更好的組織修復治療，各學門必需相互配合，推動發展。假如有物理學的加入，相信其發展會更快速。距離器官量販店的理想雖然還有一段長路，但是依照目前進行的軌跡來看，那個時代終將來臨，只是早晚的問題而已。