



具導航能力新型藥物輸送系統 突破心血管組織 再生醫學難題

心血管疾病位居全球主要死因，末期心臟衰竭病患等待換心不易，而糖尿病引發的血管病變使無數糖尿病患者面臨截肢的命運。謝清河教授的研究團隊長期耕耘，研發出促進血管新生與組織修復的藥物，以及可重複投遞、具導航能力的奈米藥物輸送系統，成功輸送標靶藥物、幹細胞與血管生長因子至病灶部位，治療並促進心血管疾病與糖尿病患者的血管新生。研究成果於 105 年 11 月 16 日獲國際頂尖期刊《科學轉譯醫學》(Science Translational Medicine) 選為重點論文刊出。

心臟病是全球十大死因之首，根據衛福部公佈的臺灣死因統計資料，心臟疾病高居第二名，而任何心臟疾病皆可能發展成心臟衰竭，罹患心臟衰竭的死亡率比癌症還高。心臟衰竭是因心臟功能受損，心臟收縮能力變差，從心臟輸出的血液無法提供全身器官所需而產生的症狀。每年臺灣約有 40 萬名心臟衰竭的病例，目前無論是內科或外科的治療方法，效果皆有限，心臟衰竭末期的病患只有換心一途才能活下來。臺灣平均每天有 150 人等待換心，然而心臟捐贈來源缺乏、人工心臟費用高昂，加上移植手術及術後照護等挑戰與風險，即使在醫療水準良好、醫療照護普及的臺灣，能夠成功接受心臟移植手術的心臟衰竭病患仍非常有限，因此發展有效治療心臟衰竭的方法是心血管醫學面臨的主要課題。



心肌修復再生醫學

中央研究院生物醫學科學研究所研究員、臺灣大學基因體暨蛋白質醫學研究所合聘教授謝清河博士，也是臺大醫院外科部心臟血管科的主治醫師。他長年在幹細胞再生醫學的研究領域，關注血管新生及心肌細胞的修復議題，2007 年發現哺乳類動物的心臟受損後，其自體幹細胞能自動修復部分心肌細胞。過去 10 年來，謝清河教授領導的研究團隊致力於揭開人體自體修復機制如何啟動、老化的心肌是否有再生能力、如何重啟幹細胞的再生能力等問題的機制，更進一步嘗試研發促進心肌再生的藥物。

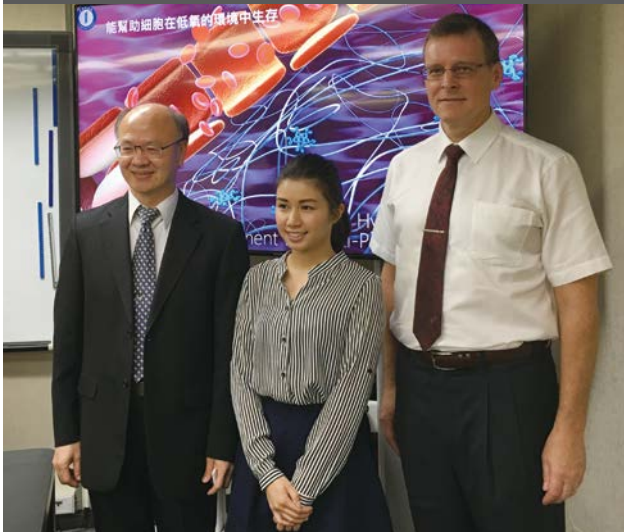
謝清河教授的研究團隊利用基因轉殖鼠研究年輕成鼠發生心肌梗塞後，自體幹細胞如何修復心肌的機制，發現心肌受損引起的發炎反應啟動了幹細胞的修復

謝清河

中央研究院生物醫學科學研究所研究員、臺灣大學基因體暨蛋白質醫學研究所合聘教授，兼任臺大醫院外科部心腦血管科主治醫師。



中央研究院生物醫學科學研究所 研究員謝清河博士的研究團隊與羅傅倫博士



↑「具導航能力且可重複投遞之新型標靶藥物輸送系統」研究成果於105年11月16日獲國際頂尖期刊《科學轉譯醫學》(Science Translational Medicine) 選為重點論文明出，舉行記者會向媒體介紹研究成果。(左起依序為謝清河博士、論文第一作者吳佩蓉與合作者羅傅倫博士(Steve R. Roffler))

功能，並找出了可增強心肌再生能力的關鍵分子。而他們的研究也探討年老成鼠的幹細胞新生心肌的能力，發現年老成鼠的心肌難以新生，並非因為老化導致幹細胞數量少或缺乏新生能力，而是老化個體的微環境抑制了幹細胞發揮原有的新生功能，若把相關老化因子移除，就能重啟幹細胞再生心肌的功能。

這些重要發現除了發表於重要的學術期刊，也進一步應用於研發恢復幹細胞活性、促進心肌再生的臨床治療新物與治療技術。

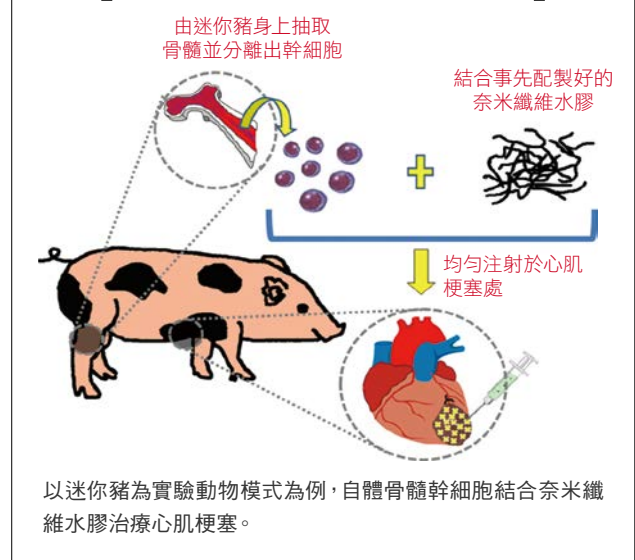


奈米導航輸送藥物

以非侵入性的心血管再生治療代替心臟外科手術是非常重要的研究，有了促進幹細胞再生與修復的藥物療法，能免除患者經歷外科開胸手術與術後感染的風險。然而利用藥物與幹細胞治療，最大的挑戰是藥物注射到體內後會在全身血液中流動，無法精準持續地把藥物運送到病灶部位，一般來說只有少於1%的藥物能抵達病灶

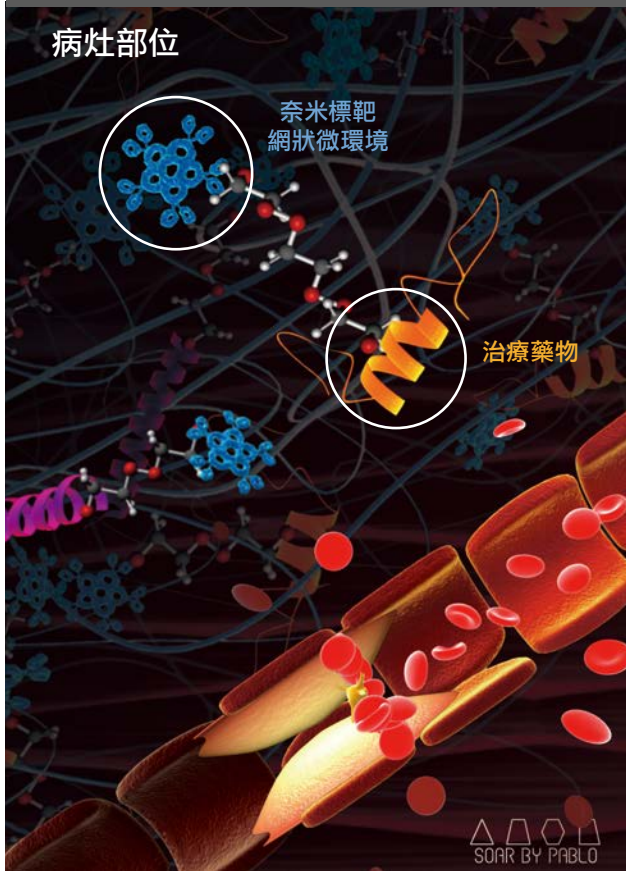
部位，然而藥物也無法在患部久留。要使促進血管新生的藥物發揮效果，需要考慮的困難處在於：血管新生過程不只一種血管新生因子參與，各種因子皆有不同角色與功能，作用時間長短不一，針對的目標細胞不同，機制也不同。謝清河教授的研究團隊提出的一個核心做法，是模擬血管新生的自然節奏，以藥物、生長因子與幹細胞進行階段性治療。下圖以迷你豬為實驗動物模式，說明分離至骨髓的幹細胞結合奈米纖維水膠所製成的新藥，注射至心臟患部能幫助微血管新生，奈米水膠會在患部形成特殊微環境，吸引並引導體內幹細胞或血管前驅細胞前來患部附著並包覆微血管，在微環境的調控下進一步形成穩定且有功能的動脈，恢復心肌的血液供應並回復心肌梗塞後約50%的心臟功能，減少60%的梗塞面積，達到幹細胞新生療法的療效。

【以幹細胞新生血管、修復心肌】



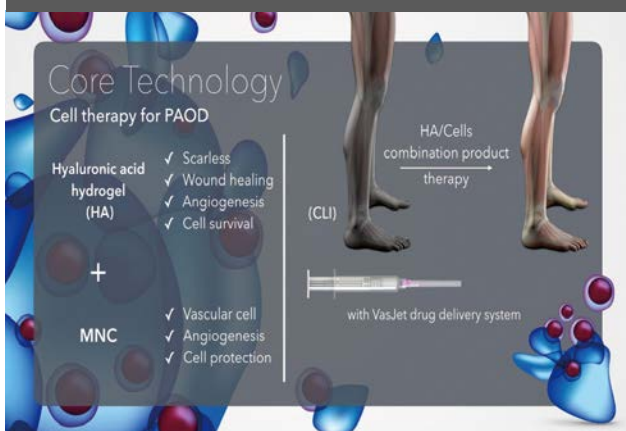
謝清河教授與同事羅傅倫博士(Steve R. Roffler)合作，進一步應用「抗體與受體具專一性結合」的概念研發以奈米標靶導航的藥物輸送系統，應用羅傅倫博士實驗室所研發的抗聚乙二醇(anti-PEG)抗體與可分解奈米纖維水凝膠混合後，注射至病灶部位成為標靶，之後帶有PEG的治療藥物注射入體內經由全身血液循環，病灶部位的奈米標靶會發揮如磁鐵般的功能，吸附藥物至

奈米標靶導航傳輸藥物系統



↑水凝膠(HA)與血管新生因子、組織修復藥物結合形成含有抗體的網狀物質(藍色),成為如磁鐵般的標靶,能吸引在全身血管循環的治療藥物(橘色)離開血管進入病灶部位。

治療周邊動脈阻塞疾病(PAOD)患者的下肢血管病變



↑細胞療法主要分為兩步驟,第一步驟水凝膠(HA)與藥物混合後,直接注射入患部下肢成為標靶,第二步驟把治療藥物MNC注射入體內隨血液循環。

奈米標靶所在位置,使治療藥物能精準地到達病灶部位發揮療效(如左上圖)。

目前這套奈米標靶藥物導航輸送系統結合幹細胞、生長因子與組織修復藥物,在臨床上首先應用於治療因糖尿病引發的周邊動脈阻塞疾病(PAOD),發生血管病變的下肢,促進下肢血管新生並修復壞死組織(如左下圖),挽救糖尿病患者面臨截肢的命運,目前進入臨床試驗階段。接下來將進行心臟血管新生與心肌修復的人體臨床試驗,挽救等待換心的末期心臟病患者。謝清河教授所領導的研究團隊多年研究的結晶,結合再生醫學與奈米標靶藥物傳送技術,能夠提升多重藥物標靶治療的專一性與療效,減少藥物劑量以及對健康組織的不良副作用,造福重症患者以高效能的再生醫學奈米標靶療法,免受侵入性的外科手術感染與器官移植危險。未來這整套療法也能應用於癌症病患,提升幹細胞再生與標靶藥物的療效。



跨領域的轉譯醫學

身為心臟外科醫師的謝清河博士,接受嚴謹的醫學研究訓練,了解臨床治療待解決的關鍵問題所在,他帶領的研究團隊以臨床需求為研究動機,包含臨床醫學、生命科學、生醫工程與材料科學等領域的人才進行跨領域的研究,是臺灣轉譯醫學造福病患、享譽國際的優良典範。

延伸閱讀

Hsieh PC, Segers VFM, Davis ME, MacGillivray C, Gannon J, Molkenin JD, Robbins F, Lee RT. "Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury". Nat Med. 2007;13:970-974.

Lin YD, Yeh ML, Yang YJ, Tsai DC, Zhu TY, Shih YY, Chang MY, Liu YW, Tang ACL, Chen TY, Luo CY, Chang KC, Chen JH, Wu HL, Hung TK, Hsieh PC. "Intramyocardial peptide nanofiber injection improves post-infarction ventricular remodeling and efficacy of bone marrow cell therapy in pigs." Circulation. 2010;122:S132-S141.

Lin YD, Luo CY, Hu YN, Yeh ML, Hsueh YC, Tang MJ, Springer ML, Hsieh PC. "Instructive nanofiber scaffolds with VEGF creates a microenvironment for arteriogenesis and cardiac repair." Sci Transl Med. 2012; 4:146ra109.

Wu JM, Hsueh YC, Chang HU, Luo CY, Wu LW, Nakauchi H, Hsieh PC. "Circulating cells contribute to cardiomyocyte regeneration after injury." Circ Res. 2015;116:633-641.

Wu PJ, Cheng B, Roffler SR, Lundy DJ, Yen CY, Chen P, Lai JJ, Pun SH, Stayton PS, Hsieh PC. "Reloadable multi-drug capturing delivery system for targeted ischemic disease treatment". Sci Transl Med. 2016;8:365ra160.

Look! 相關中研院資訊

- 中研院官方粉絲專頁
- 中研院科普平臺「研之有物」

