

再生醫學的省思

◎簡修平／防癆協會醫師

古希臘神話中有一位天神叫普羅米修斯 (PROMETHEUS)，他教會了人類用火，因而觸怒宙斯 (ZEUS)。宙斯將他鎖在高加索山的懸崖上，每天派遣老鷹去啄食他的肝臟。但他並沒有死亡，因肝臟再生能力極強，每日都能修復，後來終獲解救。

這個故事激起人們無限的想像空間，如果器官或組織可以再生甚至可以訂做複製，那麼就像汽車零件壞了便可以換一組新的一樣，只要人體那個器官出了問題治不好，不就可以訂個新的來替換？這種在生物體的再生醫學就要靠「組織工程」來實現了。

它需要三個要素天衣無縫的配合：第一、是生物細胞（如幹細胞）的體外培養和增殖，以便將來分化成組織所需要的細胞 (Cells)。

第二、是細胞組織生長所需的各種營養素、生長因子、細胞激素等，在此稱為信息因子 (Signals.)。

第三、是組織相容的生物材料三維立體支架 (Scaffold)。

現代的普羅米修斯 --- 從人造耳談起

西元 1997 年一隻裸鼠的背上長

出一隻人耳的照片，轟動了當時媒體。這個成果是由瓦康堤 (Vacanti) 團隊在麻省醫學中心實驗室所造出來的。

當時引來不少衛道人士的批判：「為了科學不擇手段」、「玩弄生命不倫不類」等不堪的評語。其實深究內容，該項實驗並沒涉及任何基因的改造，或有倫理爭議的胚胎幹細胞技術。

耳朵大部份是軟骨組成，結構成型複雜，加上軟骨組織一旦受損就難以再生。如果能夠用組織工程的方法來製作人造耳，則將來人體各類軟骨組織製作就可以克服。

因此該團隊就以大約 3 歲的兒童耳朵樣式，用將來可被生物體溶解的聚合物先做個模型。然後把取自牛腿的軟骨細胞置入其上，接著植入裸鼠皮下讓它持續生長。

由於裸鼠沒有胸腺，屬於免疫缺陷鼠，因而牛軟骨細胞可依這立體模型在裸鼠背上生長而不會被排斥。12 個禮拜後，人耳形狀可長成。

其後人工耳狀模型材質在體內溶化、分解，成功地留下和人耳外型一樣的牛軟骨組織。

這種成果，對於出生就缺陷了外耳患者，或者因意外損失了外耳的人，有潛力能供病患移植使用，當然還要注意人體免疫排斥的問題。不過，此舉對醫學上的貢獻還是很大的。

往後數年科學家的確在人造耳的改良上，下了不少功夫。如果人造耳能夠用病患自身的軟骨細胞來製作，不僅看起來更自然而且不會有免疫排斥問題，那就更完美了。

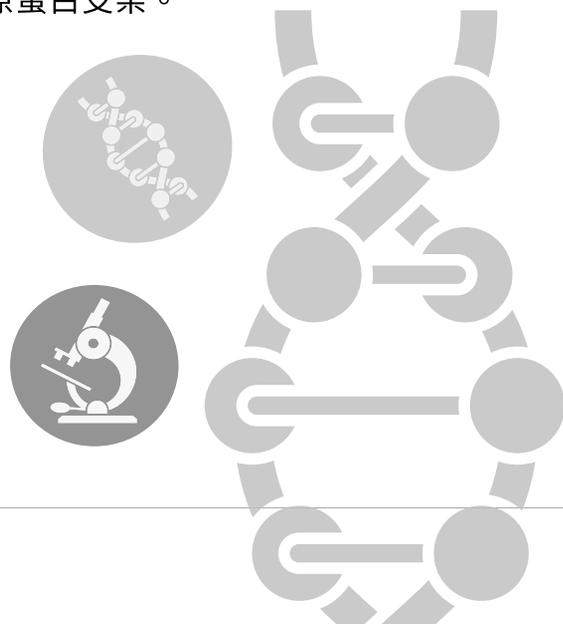
2012 年麻省總醫院組織工程學實驗室凱瑟琳·桑德巴克 (Cathryn Sundback) 團隊先用利用患者的完好耳朵創建電腦模型，而後根據模型製造一個鈦金屬材料支架，外形與耳朵一模一樣，上面覆蓋膠原蛋白。

隨後他們從患者鼻腔提取一小段軟骨組織，將軟骨細胞當成種子，播撒到鈦支架。

在實驗室培養皿內培育大約兩周後，鈦支架生長出更多軟骨。之後，再從病患身上割下一片皮膚縫上去，外觀看來就和一般耳朵別無二致。接著，他們也將此耳植入老鼠背上，可持續維持健康成長狀態。

這種方法好處就是照著病患耳形量身訂做，且用患者自身軟骨，沒有免疫排斥問題。到了 2013 年，美國康乃爾大學詹森斯佩克 (Jason Spector) 等研究人員，使用 3D 列印技術，完美打造人耳。

他們先用快速旋轉 3D 相機拍攝數名兒童耳朵資訊，輸入電腦形成 3D 圖像，然後按照圖像用 3D 列印機打出一個耳朵模子，並在其中注入一種膠原蛋白凝膠，其中含有約 2.5 億個牛的軟骨細胞，軟骨逐漸增多並取代凝膠，最終取代用於塑形的膠原蛋白支架。





該團隊表示，設計模型只要半天時間，一天左右可列印出來，再花半個小時把凝膠注射進去，去掉模型只要15分鐘，修正一下再放進營養素，再培養幾天，就可用於移植了。

他們也表示如果用人體的軟骨細胞，將可減少將來的排斥作用。這個方法的好處是導入了目前正夯的3D列印技術，使人耳模型不失真又加快作業流程時間。

筆者認為將來此技術可和多能幹細胞研究者合作，由人體幹細胞加入信息因子，繼而分化為軟骨細胞，最終導入3D模型如此既能快速器官成型，使用在人體又沒有免疫排斥問題，應是今後可以發展的方向。

組織工程近期的發展

人工氣管移植重建手術至今乃是全球醫學困難的挑戰。2018年12月台大研究團隊結合6項跨領域團隊，包含自動化、力學、材料、幹細胞、醫學和倫理專長，從2年前開始研發3D列印人工氣管，開發客製化3D列印人工氣管與相關移植研究。

台大教授陳晉興表示，氣管手術無論是捐贈者捐贈或人工氣管，都面臨「塌陷」問題，研究團隊目前成功地

克服塌陷問題。接下來更要進一步解決人體排斥和建立排痰功能。

一旦人工氣管移植研究成功，未來氣管移植只要2個月內就能完成，而且不需要昂貴價格。

可以先排定手術日期，抽取病患幹細胞，然後大量培養幹細胞，製作人工氣管支架將幹細胞植入，接著於生物反應器培養長成，最後進行手術即可。目前動物實驗已有成功案例，後續將進入人體臨床驗證。

到了2019年4月，來自以色列特拉維夫大學(Tel Aviv University)教授德維勒(Tal Dvir)團隊宣佈，他們已成功基於人體細胞和生物組織，利用3D列印技術製做出了一顆微型心臟。

在其內部，血管、細胞、心室還有心房都一應俱全，對比過去只能簡單印製組織而無法做出血管的方案，技術上已經向前邁出了一大步。學者從病患的脂肪組織取得切片，將細胞以及細胞外物質分離。

接著，細胞被重新誘導為多能幹細胞，細胞外基質(ECM)，如膠原蛋白和糖蛋白等則被加工成個人化的水凝膠，作為印刷的「生物墨水」。

而取自人體原生的物質、除了能減少排斥，也是成功列印組織和器官的一大關鍵。

不過以現階段的技術，3D 列印品的尺寸還只能做到兔子心臟的大小，但科學家們相信隨著研究的深入，這項技術遲早會達到人體用所需要的級別。

另外，目前這顆微型心臟能做的還只是收縮這一個動作而已，研究者在嘗試讓它能像真正的心臟一樣運作。等到成功的時候，便會開始相關的動物移植實驗。

關於 3D 列印組織的研究已經展開了多年，最終目的當然是要造出可供人體移植用途的人造器官。根據特拉維夫大學這批研究者的預期，理論上，在十年以內 3D 列印製成的器官應該就可以應用在病患身上了。



結語

過去各類器官移植手術或洗腎機、呼吸器、葉克膜等機械性暫代器官醫療儀器使用，的確延長了許多人的生命，但同時也對患者造成沈重的負擔，並不是完美的解決方案。

應用「組織工程」的方法，人類開始製作生物相容的人造組織和器官，從單純的人工皮膚、角膜、血管、心臟瓣膜到人工耳、鼻、氣管、肝臟、心臟等實質器官挑戰。

由於奈米技術、3D 刷印科技、幹細胞學等組織工程進步，在各種專業團隊合作下，設計出當前更先進的器官代替品，前程似乎一片樂觀。

但僅及於此就講成「再生」醫學未免太誇大美化。恩師陳耀昌教授曾說最多只能說是「修補」醫學，這樣描述的確貼切多了。

須知「死亡」是大自然最完美的設計，花開花謝、瓜熟落地，生命到了凋零之際自會碩落，只是人類卻是拼了命的想活下來。

身為醫者，我們必須真誠與謙卑的面對生命。醫療職場不同於企業或工廠，患者更不是產品和商品，醫者不該輕易的放棄拯救生命的可能性，卻也不能逾越造物主給予人類的大限。

如同百米衝刺的競技者，1960 年西德運動員阿明將人類百米紀錄帶往 10 秒整。

隨著材料科技和科學訓練進步，直到 2009 年牙買加選手博爾特才把世界紀錄推到 9.58 秒，近半世紀才推進 0.42 秒。有科學家計算人類百米的衝刺極限約為 9.29 秒，這就是該項運動的大限。

相同地，由於醫療進步，科學研究表示儘管相較過去，每年出現更多長壽老人，但是他們還是有個大限。迄今統計數據顯示，目前壽命最長的老人是法國婦人珍妮 - 卡爾芒 (Jeanne Calment)，1997 年逝世，享年 122 歲。

而科學家認為人類壽命的大限約為 125 歲。重點為醫學科學家著重的應是提升人類生活的品質而不是生命的苟延殘喘。

記得醫師漫畫家手塚治虫在「怪醫黑傑克」中提到黑傑克在夢境中見到了恩師本間丈太郎正在替童年受重傷的自己動手術。

黑傑克建議換上人工器官和義肢提高獲救率，然而本間丈太郎卻這樣地訓斥黑傑克：「黑傑克，我們是醫生，並不是神。就算把他改造成機器人然後治癒，如果他因此變得悲觀，失去求生意志呢？．．．．

認為醫生擁有人類生死之鑰的想法，你不覺得很要不得嗎？」「你不認為人類想要依照自己的意思去控制生物的生死，是一件很可笑的事嗎？」是的，醫者應該深刻地了解醫療的意義與界線。

如果有一天，由於再生醫學的突飛猛進，我又多活了好幾十年，卻變成了機械筋肉人。跟子孫們聚餐時，大家吃的津津有味，而醫生給我的醫囑是今日只能嚼電池和喝汽油，我能不沮喪嗎？我們感念並也鼓勵「組織工程」科學家們對於製作改良人工器官所做的努力與貢獻，這增進了人類生活的品質和福祉；同時也需深刻反省自我的渺小和對宇宙主宰者至高無上的崇敬。

或許小時候就會背頌的老蔣嘉言錄「生活的目的在增進人類全體之生活，生命的意義在創造宇宙繼起之生命。」此時咀嚼起來又有幾番新意。

所謂「再生」應是活出老天賜予的精彩人生，傳承下去。如此生生不息，代代相傳，以謙卑的態度面對生命，承受人類在宇宙中應有的挑戰和向大自然搏鬥的勇氣。

我相信這才是再生醫學的真諦。