

組織工程中的 的膠原蛋白

由於膠原蛋白的低免疫反應性，
使得利用膠原蛋白生產組織或器官，
將是今後在器官移植上一項相當普遍的醫療行為。

■ 湯家潤

器官量身訂做

隨著醫療技術的進步，人類追求延長壽命的願望正逐步地實現。但在科技文明發展的背後，一些潛在的危害也在不知不覺中產生，加上其他的原因如意外傷害、疾病侵襲、遺傳或老化等，常常使人體的某些組織或器官喪失功能，像燒燙傷的病人，等待心臟、肝臟、腎臟或眼角膜移植手術的病人。

倘若我們能利用病患本身的細胞、捐贈者的細胞、或是別種動物的細胞（但先決條件是不會造成手術病人免疫排斥反應），重新加工生產出一個健康的心臟、肝臟、腎臟、眼角膜或皮膚，對那些在生死及痛苦邊緣掙扎的病患來說，必定是一大福音。而隨著醫學工程及相關領域研究人員的努力，已逐漸建立起細胞工程及組織工程的技術，相信達成器官再造工程這項人類渴望的目標的時間應該不遠了。

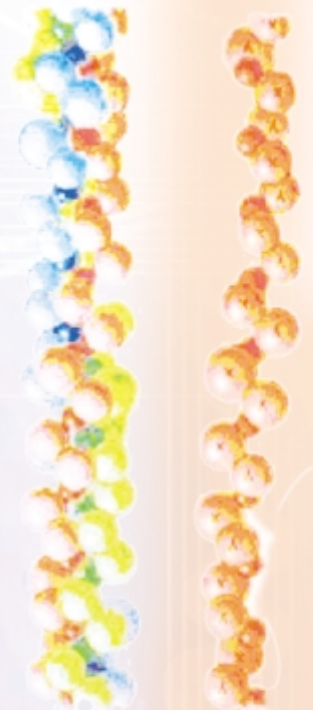
組織與器官的重要基質

自一九五〇年代科學家發現人類第一型膠原蛋白開始，截至二〇〇三年五月，已發現的人類膠原蛋白總共有不同的27型。膠原蛋白（collagen）是導源於希臘文的複合字，意指三條能自我聚集纏繞的物質。時至今日我們了解膠原蛋白是動物體內細胞間隙中最重要，也是含量最多、最豐富的蛋白質，約占體內總蛋白質的25~35%，而植物體內是不含膠原蛋白的，一般膠原蛋白的來源大都由哺乳動物、鳥類、魚類等動物組織中萃取獲得。

具有生理活性的膠原蛋白，其分子結構是三股螺旋自我纏繞的結構單體（像頭髮綁成辮子的形態），再由自我纏繞後的三股螺旋結構單體，在人體酵素的催化下，形成單體間的化學共價鍵結，交聯而形成纖維狀的網絡，細胞則攀爬生長於其間，構成人體的組織或器官。倘若膠原蛋白三股螺旋自我聚集的能力被破壞、抑或被水解成小片段的蛋白質，其生理活性即喪失殆盡，醫學上稱之為明膠（gelatin）。

膠原蛋白屬於結構性的蛋白質，打個比方來說，人體若像是一座高樓大廈，細胞相當於居住在大廈中的人類，而細胞外間質包含結構性醣類、結構性蛋白質及脂肪等物質，則像是鋼筋水泥結構體的部分，其中結構性蛋白質大都是膠原蛋白。

一般來說，膠原蛋白存在於人體的結締組織中，是構成骨骼、軟骨、肌腱、韌帶、血管、眼角膜、基底膜及皮膚等組織器官的結構基質。由於膠原蛋白是這些組織或器官的重要基質，如果在生物演化過程中發生突變，則個體存活的機率不大。比較人類與哺乳動物間膠原蛋白分子的差異，其胺基酸序列的相似性高達百分之九十以上，所以膠原蛋白經常被應用於醫療及組織工程上，主要是它不易產生免疫排斥反應

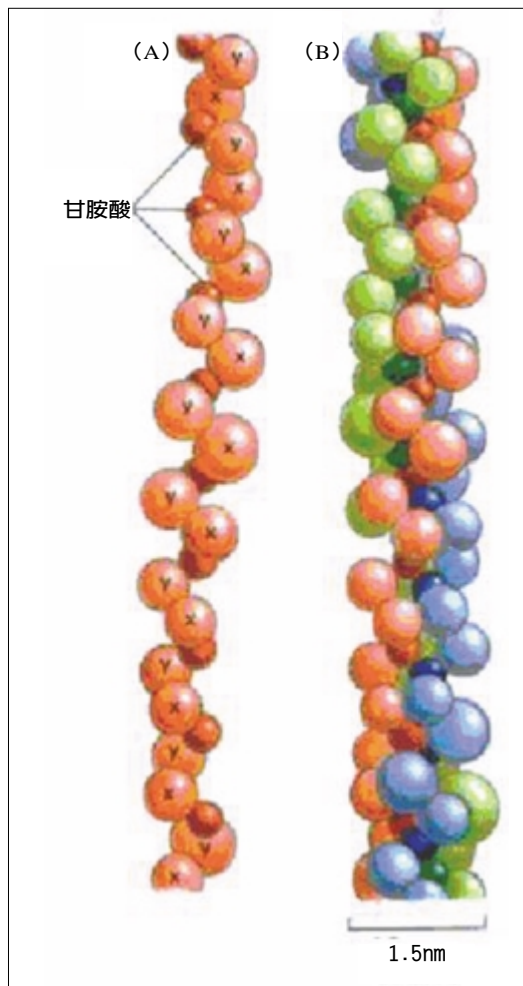


的緣故。

膠原蛋白的優點

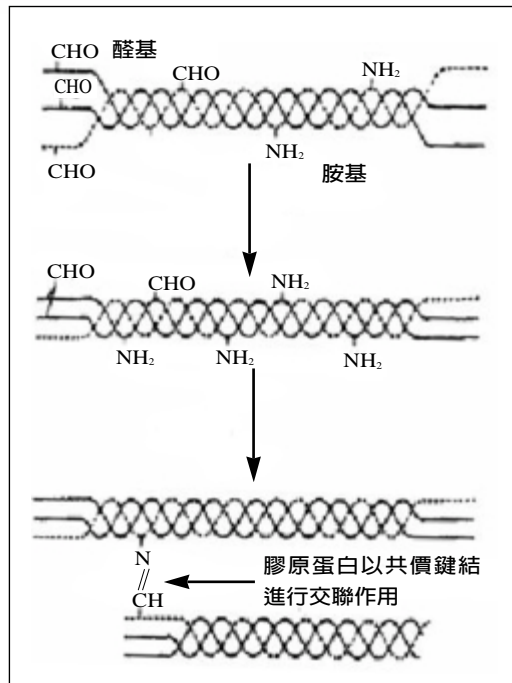
膠原蛋白之所以常應用於醫療及組織工程上，除了其本身是人體組織間的主要蛋白質外，還具備了生物醫學應用上的五項優點：一、免疫反應性低；二、可長時間且穩定地存在於身體內；三、與細胞之間有良好的反應性；四、可與其他分子進行加工，製造出不同機械強度的產品；五、可藉由調控其生物分解速率，來控制膠原蛋白產品在身體內的存在時間。

前面提過，膠原蛋白在生物演化過程中發生



(A) 膠原蛋白單股 α -螺旋結構中，胺基酸三重複的結構，其中深紅色代表甘氨酸，X及Y代表離胺酸、羥基離胺酸、脯胺酸或羥基脯胺酸。(B) 膠原蛋白三股螺旋結構，這是膠原蛋白的活性形態。

突變的機率不大，因此，各種動物物種之間與人類的膠原蛋白差異不大，在醫療及組織工程應用上就不易產生免疫排斥反應，再加上膠原蛋白分子中產生免疫排斥作用的位置，主要位於兩端未纏繞的部分，組織工程學家亦常利用



三股螺旋結構的膠原蛋白，經酵素的作用在一端特定胺基酸形成醛基，再由醛基與分子內的胺基形成共價鍵結，進而使膠原蛋白交聯形成纖維。

酵素將它們切除，以便降低膠原蛋白產生免疫排斥的機會，增加其在醫療及組織工程應用上的安全性。

膠原蛋白原本就存在於人體內，這些利用膠原蛋白加工過的活組織，或是僅以膠原蛋白為原料製造出來的醫療器材，很容易被人體細胞利用來構成身體內的一部分，並能長期且穩定地存在於人體內。

一般生理狀態下的膠原蛋白是一種含醣的蛋白質，在膠原蛋白生物合成的過程中，醣化作用是一個很重要的步驟。而膠原蛋白分子上所連接的醣類分子，正是細胞攀附於膠原蛋白上的連結位置。所以，利用膠原蛋白製造的醫

療及組織工程產品，會較一般化學合成的物質更容易被細胞結合與利用，因此產品的功效也較佳。

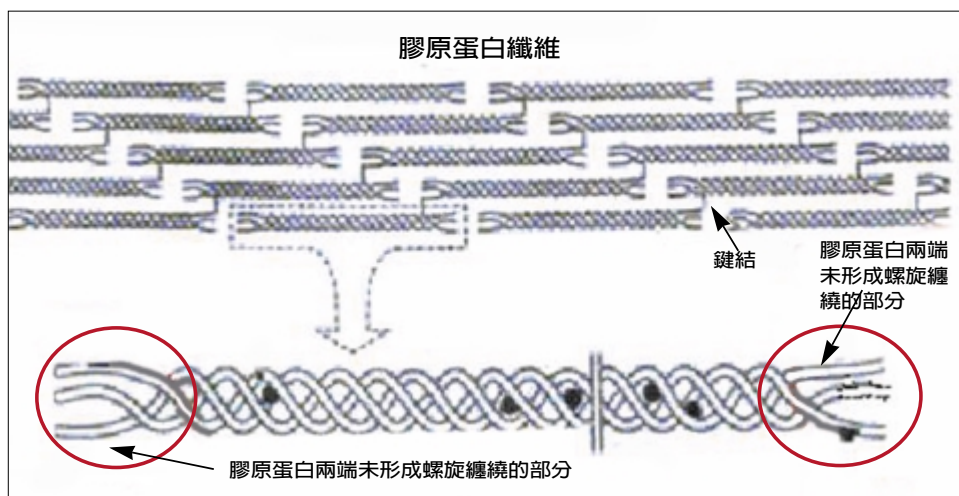
純化過的膠原蛋白，在乾燥的情況下其外型及觸感類似棉花。若是將它與骨頭中的主要無機物——氫氧基磷灰石進行加工混合，則可製造出如骨頭般堅硬的人工硬骨。反之，若將膠原蛋白和皮膚或軟骨中，與膠原蛋白共同構成細胞外間質的醣類物質——蛋白多醣進行加工混合，則可製造出如皮膚般具延展張力的人工皮膚，或軟骨般具彈性的人工軟骨。諸如此類以膠原蛋白為基質，添加其他物質加工出來的醫療產品不勝枚舉，因此膠原蛋白常用在材料工程技術中，生產出不同機械強度的醫療及組織工程產品。

膠原蛋白的醫療產品除了前面所提，可在身體內長時期且穩定地存在外，另外也可以設計成短暫停留在身體中的劑型，在產品完成治療的目的後，隨即被身體分解吸收掉，像膠原蛋白止血棉就是一個例子。以膠原蛋白為基質的生物醫學材料，在身體中存在時間的長短是可以控制的，材料工程學家常利用不同的交聯劑或調整交聯劑的濃度，來設計膠原蛋白生物醫學材料存在體內時間的長短。

膠原蛋白產品

由於膠原蛋白發展的歷史並不長，雖然已發現有多種不同的形式，目前僅對前五型的研究較多，用於組織工程上的，僅止於第一、二型，至於已成熟可商品化的多為第一型膠原蛋

白產品。第一型膠原蛋白組織工程的產品，主要以皮膚或骨骼修復為目標，如人工真皮層、人工硬骨、人工齒槽骨等。而第二型膠原蛋白的組織工程產品，主要是以軟骨或眼角膜修復為目的的產品，如人工軟骨、人工眼角膜等。其他研發中的第三型膠原蛋白組織工程產品，先期是以血管



各種動物物種與人類膠原蛋白胺基酸序列間的差異不大，故不易產生免疫排斥反應。在膠原蛋白分子中，主要的免疫排斥產生在位於兩端未纏繞的部分，組織工程學家常利用酵素將它們切除，使膠原蛋白產生免疫排斥的機會更低，增加其在醫療及組織工程應用上的安全性。

修復為努力的方向。

人工皮膚是發展最早的組織工程產品，但受限於部分組織會產生排斥現象，故至今尚未完全成功。人工皮膚一般以人工表皮層及人工真皮層為主，人工真皮層的部分問題不大，細胞部分是以人類的纖維母細胞為主，而細胞外間質部分可以採用膠原蛋白或是其他化學合成的物質，因為人類不同個體之間，纖維母細胞的排斥性並不大，所以人工真皮層可以事先量產，並保存在低溫的組織銀行（tissue bank）中。

但人工表皮層就不那麼容易了，人工表皮層需要在活體的真皮層上培養才能生長，其細胞部分是以人類的上皮細胞為主，若人類的上皮細胞源自不同個體，其排斥性非常大。

一般而言，由某甲身上取得的上皮細胞，在人工真皮層上培養出人工表皮層，再種植回某甲

身上，大概需要半個月至一個月的時間，而一般需要進行人工皮膚移植的病人，往往是全身二、三級燒燙傷的傷患，這種情形之下，病人的生命常常熬不過一個禮拜。再者，身體在大部分燒傷的情況下，要取得足夠數量的上皮細胞並非易事，故以此種方式所得的人工皮膚，其商業化的成熟度並不高。

人工硬骨是另一項蓬勃發展的第一型膠原蛋白組織工程產品，最早是由人工骨粉開始發展，材料學家致力研發一種機械強度比擬骨骼的骨科填補材料，它同時具備快速吸引成骨細胞生長於其中的能力。

隨著技術的進步，人工硬骨已發展到將成骨細胞培養在人工的基質中，再種植到骨頭缺損的部位，不過現今的技術僅止於小範圍骨頭缺損的修補。而組織工程學家目前正積極地開發新技術，例如將一些促進骨細胞生長代謝的生長因子或荷爾蒙加到人工硬骨上，再加上藥物控制釋放的技術，來達到治療大範圍骨頭缺

損的目標。

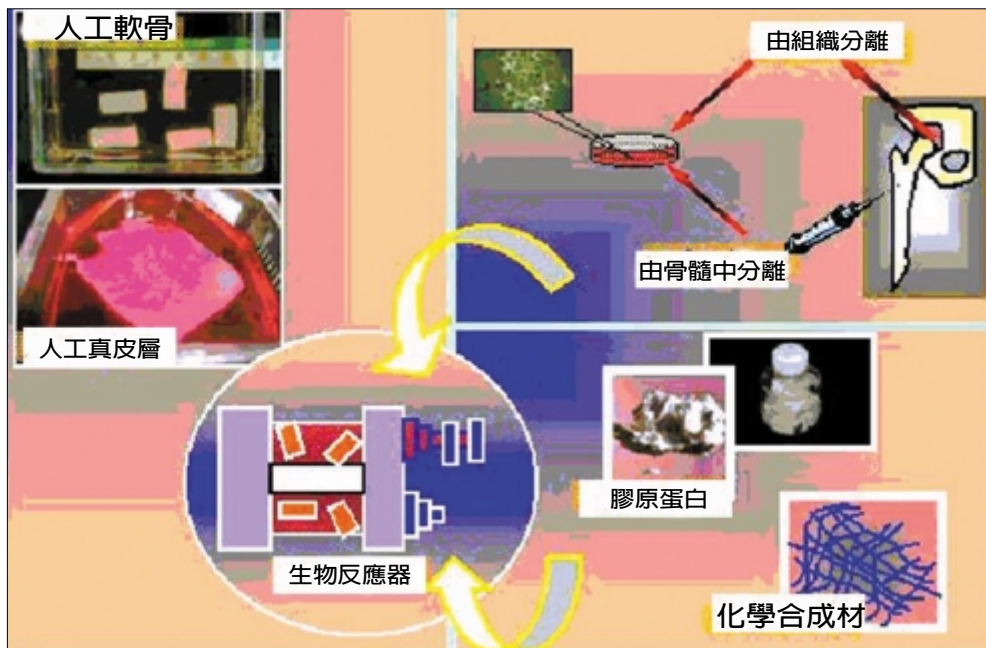
人工硬骨的應用不僅限於骨科，齒槽骨缺損的修復亦是一個廣大的市場。試問，一個不穩固的地基如何建造出穩固的高樓大廈，一個缺損的齒槽骨，無論植牙技術多好，都不可能擁有一排咬合力正常的牙齒，所以齒槽骨修復工程也是組織工程努力的一個方向。

人體中膠原蛋白含量最多的是第一型，其次就是第二型。隨著對第二型膠原蛋白的逐漸了解，人體中含第二型膠原蛋白組織的病變也逐漸受重視。第二型膠原蛋白主要存在於人體的軟骨中，而關節病變的疼痛正困擾著數以百萬計的人口，且病程往往超過五至十年以上。

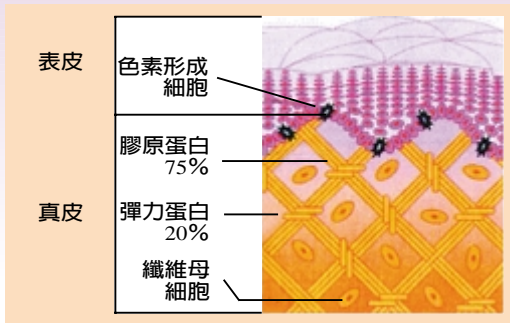
人工軟骨的研發概分兩法，第一種方法是將軟骨細胞與膠原蛋白溶液混合後一起培養，由軟骨細胞誘導組織成熟，最後發育出一塊高度水合，並具適當機械強度的人工軟骨。第二種方法與人工硬骨類似，首先製備一塊多孔洞的膠原蛋白基質或化學合成材料，它具備能快

速吸引軟骨細胞吸附及生長的能力，經過一段時間的培養後，可使其機械強度及物化性質與軟骨相似。

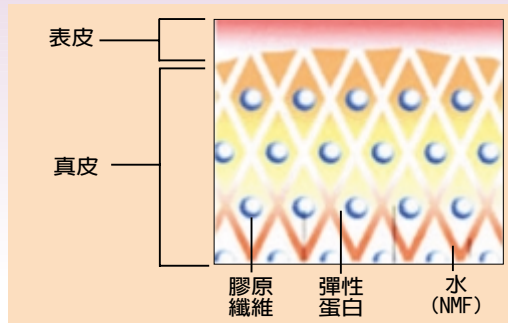
雖然，軟骨細胞及人工軟骨的免疫排斥現象不大，但軟骨細胞的分裂能力並不強，通常不易取得足夠的細胞來製造人工軟骨。於是有另外一些組織工程學家，致力於研究利用骨髓幹細胞或脂肪細胞，以特殊的生長因子、細胞間素或組織誘導的方式，使其專一性地轉變



由人類相同組織中或由骨髓幹細胞中取得所需的細胞，再使細胞複製以獲得足夠的數量（右上圖）。利用膠原蛋白或其他化學合成或生物性材料，製作細胞所需三度空間的生長環境，再將細胞培養於其中（右下圖）。利用生物反應器來加速人工組織的生長（左下圖）。實驗室培養出來的人工軟骨及人工真皮層的產品（左上圖）。



http://www.beautyboch-ing.idv.tw/food_1.htm



http://www.yuhchemg.com.tw/KoreaFashion/Health/food_1.htm

年齡的增長、生活壓力、飲食失調、紫外光傷害，導致膠原蛋白含量及女性賀爾蒙遞減，暗沉、黑斑、乾燥、鬆垮等肌膚退化現象隨之而來，特別是踏入45歲的女性，肌膚的新陳代謝緩慢，同時影響膠原蛋白的合成，造成彈力纖維斷裂分散，使皮膚失去光澤與彈性。

第一型膠原蛋白是皮膚真皮層間連接各細胞的物質，主要是由人體的纖維母細胞負責製造供應的纖維狀蛋白質。例如：皮膚、骨骼、牙齒、關節、骨骼與肌肉連結的肌腱、韌帶、血管……等中均含有膠原蛋白。在皮膚當中膠原蛋白約占真皮層的75%，軟骨的50%，骨骼的20%。對皮膚而言，膠原蛋白含量多寡與活動力決定了肌膚的張力，讓肌膚緊實，富有彈性。

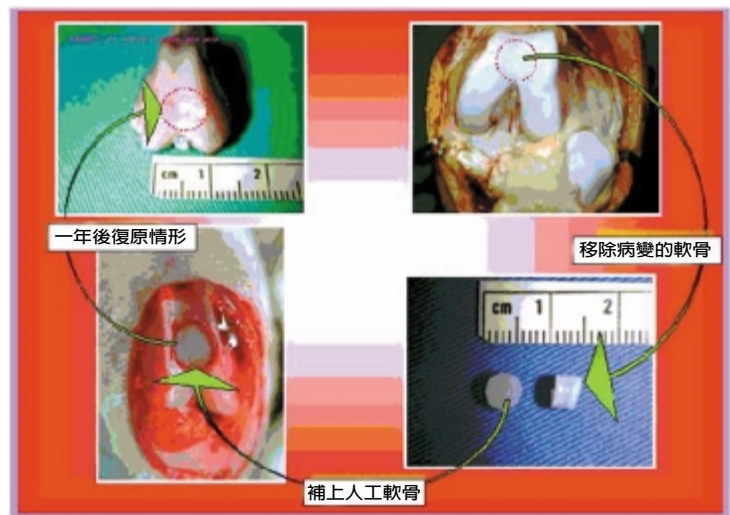
成單一形態的細胞——軟骨細胞，來解決細胞數量不足的問題。目前已有不少人工軟骨的產品通過專利審核，現正進行臨床試驗中，不久的將來應可看到產品上市。

眼角膜中存有少量第二型膠原蛋白，所以另有一批醫學工程研究人員，正利用第二型膠原蛋白從事人工眼角膜的開發工作。

夢想成真

由於膠原蛋白應用在生物醫學及組織工程上，具備了「免疫反應性低」、「可長時間且穩定地存在於身體內」、「具有與細胞的良好反應性」、「可與其他分子進行加工，製造出不同機械強度的產品」及「可藉由調控其生物分解的速率，來控制膠原蛋白產品在身體內存在的時間」等五項優點，再加上膠原蛋白本身就是存在於人體組織間的主要蛋白質，所以在組織工程的研發方面，有愈來愈多的產品是利用膠原蛋白開發出來的。

此外，有些原本以化學合成材料為基質的產品，也逐漸利用塗布膠原蛋白來改善產品與組織細胞間的親和力及生物相容性。再加上學界對新型膠原蛋白的構造、功能及相關疾病病因的逐漸了解，膠原蛋白在組織工程應用上的



針對受傷或有病變的組織（右上圖），將其自體內移除（右下圖），取大小相同的人工組織植回體內（左下圖），以及復原後的情形（左上圖）。本圖是組織工程人工軟骨的動物實驗，動物來源是成年紐西蘭大白兔的膝關節。

發展優勢及無限潛力是可以預見的。相信在不久的將來，訂做一個新的器官，經由移植來取代功能喪失或老化的器官，這個夢想將不再是科幻小說中的情節而已！ □

湯家潤
台鹽生技一廠