

建立人類的 身體工房 組織工程



一位貌美的妙齡少女被嚴重燒傷到面目全非，利用小孩割除包皮取下來的細胞，經實驗室培養出

的人工皮膚加以移植，讓她恢復本來的面貌。一位年輕運動員因膝蓋軟骨受傷，無法延續自己的運動生涯，醫生自其體內取出健康的軟骨細胞，在一多孔結構的生醫材料上進行體外培養，待新生的軟骨長成後再植回，讓這位運動員重新活

躍在運動場上。未來人體的器官將可以量身訂做，適時更換了。

■宋信文 梁晃千

想像一下骨折無法癒合，可能面對一輩子的疼痛與行動不便，骨科醫師在骨折缺損處，填上一種含生長因子的接合劑，結果骨折處神奇地癒合了。或者肝臟病人需要新的肝，醫生不需煩惱移植肝臟來源的取得，直接植入病人自己的幹細胞進行修補，就能恢復正常的肝功能。這些場景都已不再是科幻電影中的虛擬情節，藉著一門新興的科學——組織工程，人體組織與器官的病變與缺損，都可以像汽車進保養廠般換上新的零件，而恢復正常的功能。

組織工程的背景

由於移植器官來源嚴重的缺乏，早在一九八〇年代美國麻州總醫院的外科醫師喬瑟夫·韋肯遜 (Joseph Vacanti) 與麻省理工學院的化工系教授羅伯特·藍格 (Robert Langer)，便已想到或許應該像製造汽車零件般的，利用科學的方法製造人體組織與器官的零件，以克服器官捐贈來源短缺的窘境。因此他們結合了醫學背景與工程材料知識攜手合作，研發能修復人體病變組織與器官的零件，這就是組織工程的開始。

一九九二年他們研究一種能被生物體分解的多孔狀結構高分子材料，並在其上培養軟骨細胞。由於高分子材料的多孔狀結構能讓培養液與代謝物自由穿透，培養的細胞因此能著床且增生，形成新的軟骨組織。他們也成功地在老鼠背上培養出人耳形狀的軟骨。

一九八七年美國國家科學基金會提出並界定組織工程為重點科技，並於次年在加州太后湖舉行了第一次組織工程會議。一九九〇年舉辦了第一屆組織工程學術研討會，而專業期刊《組織工程》(Tissue Engineering) 也在一九九五年正式發行。美國與世界的組織工程學會也分別於一九九六與一九九八年正式成立，自此組織工程已成為生物技術研究領域的顯學。

人體組織與器官的基本結構

人體的各項組織與器官，基本上是由細胞與支撐細胞的細胞外間質所構成的，而細胞外間質主要是由結構性纖維和親水性物質所組成。結構性纖維的主成分包括膠原蛋白和彈力蛋白，膠原蛋白的合成主要在纖維母細胞中進行，一開始先形成膠原蛋白分子，分子的兩端

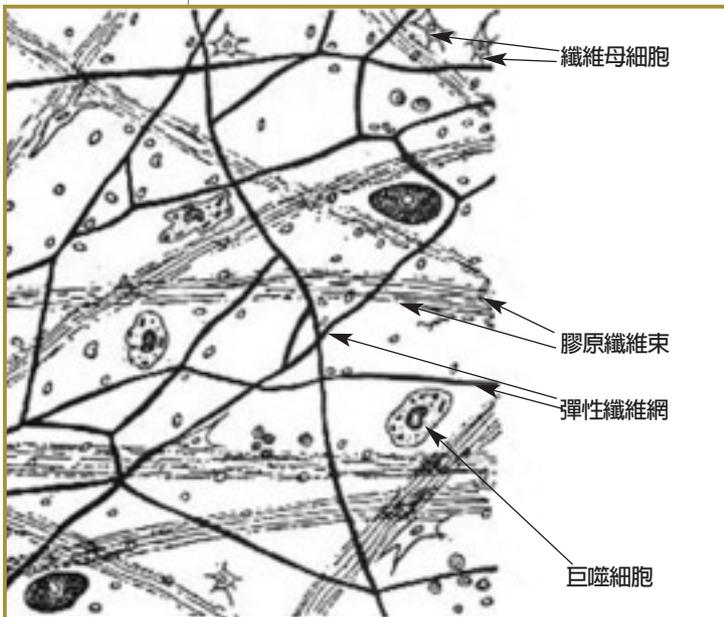


麻省理工學院化工系羅伯特·藍格 (Robert Langer) 教授的實驗室，將可分解的多孔結構高分子材料做成耳朵軟骨的形狀，植入老鼠背部後，成功地長出了像人體耳朵形狀的組織。

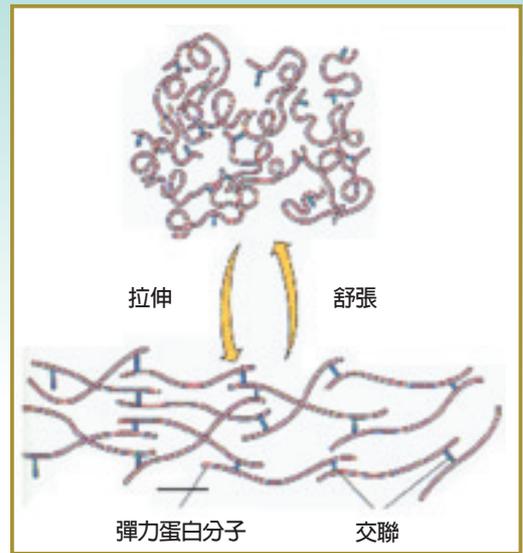
<http://www.cosmiverse.com/news/science/science04260202.html>

有非螺旋的部分，當此一部分分泌到細胞外時，才將分子尾端非螺旋的部分折斷，形成一典型的三股螺旋結構的膠原蛋白分子。之後膠原蛋白分子再藉由自身交聯反應，聚集形成膠原蛋白纖維，然後再進一步形成膠原蛋白纖維。膠原蛋白的特殊結構，使得人體的組織具有一定的機械強度。

彈力蛋白是由個別的多肽鏈所組成，稱為彈力蛋白分子，其分子量大約為7,000道爾頓 (dalton)，藉著共價鍵結而交叉相連，顧名思義彈力蛋白的特殊結構，給予人體組織一定的拉伸與舒張的彈性。而親水性物質主要是由葡萄糖胺聚合醣所組成，包括了透明質酸、硫酸軟骨素和硫化角蛋白等，這些葡萄糖胺聚合醣主要是由胺基半乳糖、葡萄糖胺和葡萄糖醛酸三種單體所構成。上述的葡萄糖胺聚合醣分子皆相當親水，因此使得人體組織能保有相當的水含量，且具有抗壓性。



人體的各項組織與器官，基本上是由細胞與支撐細胞的細胞外間質所構成的，細胞外間質主要是由結構性纖維如膠原蛋白與彈力蛋白，和親水性物質如葡萄糖胺聚合醣所組成。

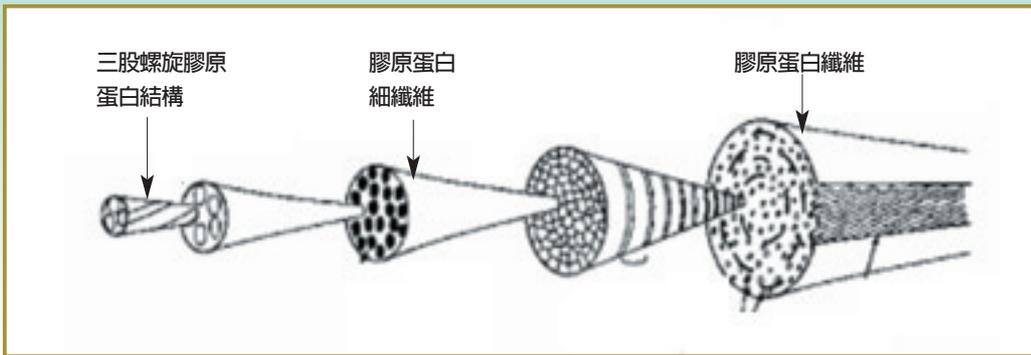


彈力蛋白是由個別的多肽鏈所組成，稱為彈力蛋白分子，分子量大約為7,000 道爾頓 (dalton)，藉著共價鍵結而交叉相連，形成具有拉伸與舒張能力的結構。

組織工程三要素

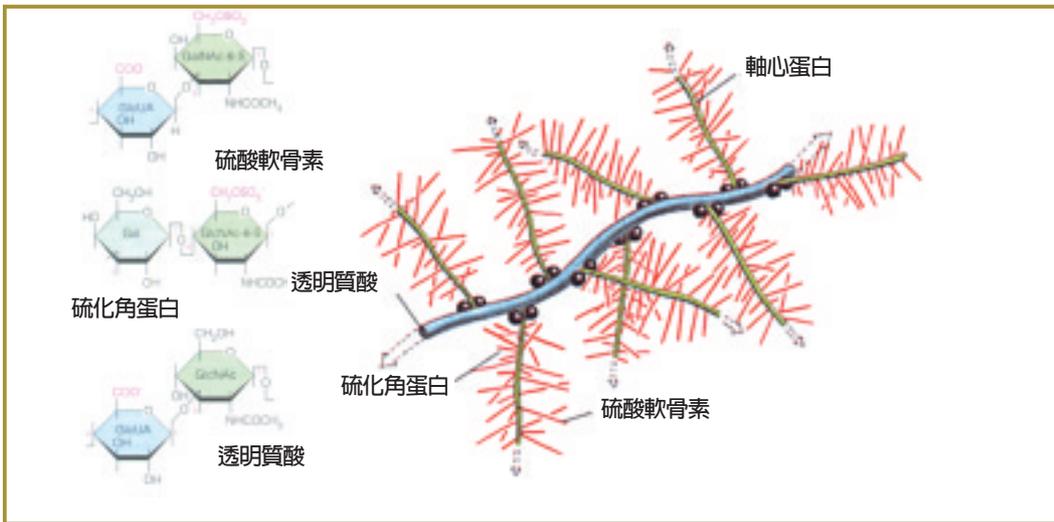
了解人體組織與器官的基本結構之後，依仿生觀點來看，構成組織工程的三要素為：人工細胞外間質——支架、細胞與生長信息。人工細胞外間質主要是利用可分解的天然或合成高分子材料製備而成，具有多孔性的結構，以模擬原本生物體內細胞外間質的環境，使得細胞能夠遷入，並在此人工細胞外間質內增生。之後人工細胞外間質會逐漸被生物體內的酵素或水分所分解，讓受損的組織逐漸地再生與修復。近一、兩年來，也有研究群在這些材料上接枝葡萄糖胺聚合醣，進一步模擬生物體的細胞外間質的真實組成，以提高材料與細胞的相容性。

而細胞的來源包括：自體細胞、同種細胞、異種細胞、幹細胞與基因改質細胞等。所謂自體細胞是指病人自己身上取下來的細胞，同種細胞是指別人捐出來的細胞，異種細胞是指由



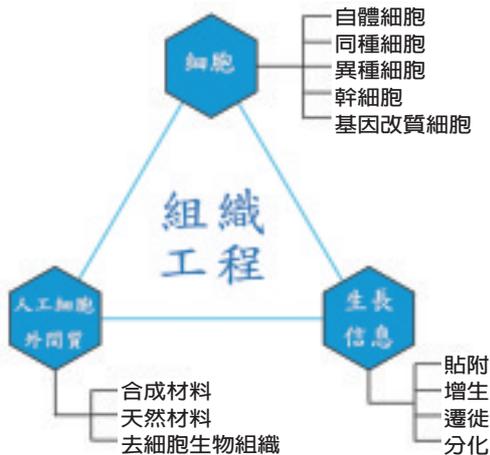
<http://hodad.bioen.utah.edu/~weiss/classes/bioen5201-f00/lecture/092700/sld013.htm>

膠原蛋白分子的形成主要在纖維母細胞中進行，一開始先形成膠原蛋白分子，分子的兩端有非螺旋的部分，當此一部分分泌到細胞外時，才將分子尾端非螺旋的部分折斷，形成一典型的三股螺旋膠原蛋白分子結構。之後再藉由自身交聯反應，聚集形成膠原蛋白細纖維，然後再進一步形成膠原蛋白纖維。



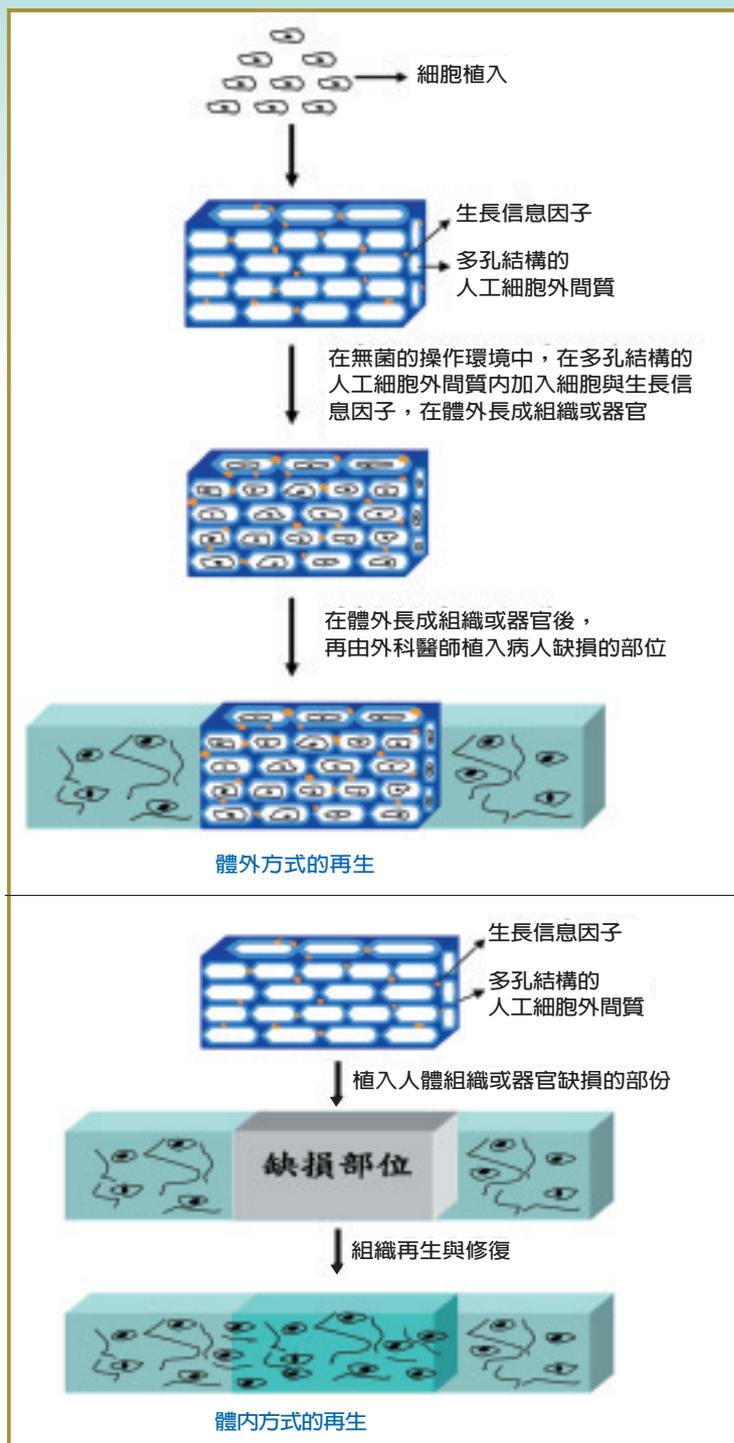
<http://pt.usc.edu/courses/PT551/studyaids/inflammation/Proteoglycans.html>

葡萄糖胺聚合醣的組成包括透明質酸、硫酸軟骨素和硫化角蛋白等，這些葡萄糖胺聚合醣主要是由胺基半乳糖、葡萄糖胺和葡萄糖醛酸三種單體所構成。



其他動物身上取下來的細胞，而幹細胞是指人體未分化且分裂增生能力極強的原始細胞，基因改質細胞則是利用基因工程技術改質後，具有特殊功能的動物細胞。有了細胞與其依賴生長的人工細胞外間質後，還需要加入能傳達細胞貼附、增生、遷徙與分化信息的貼附因子、生長因子與細胞素等蛋白質分子。

組織工程的三要素為人工細胞外間質、細胞與生長信息。



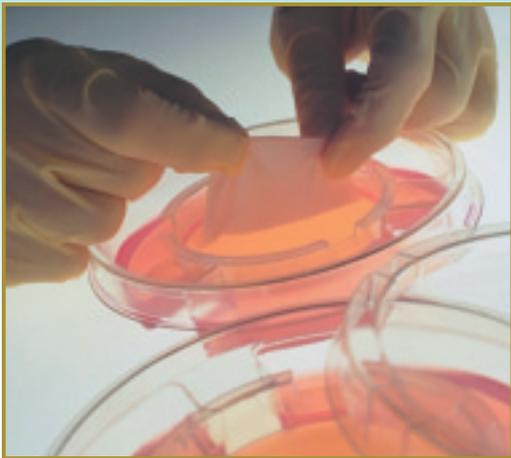
組織工程的執行，可利用體外或體內的方式來進行。所謂體外的方式，即在實驗室內以人工細胞外間質、細胞與生長信息因子三種組織工程要素，在體外培養出人體組織或器官後，再植入病人缺損的部位；而體內的方式，則僅提供人工細胞外間質與生長因子，植入病人缺損的部位後，病人體內的細胞會遷入、增生，而完成修復的動作。

組織工程的執行，可利用體外或體內的方式來進行。所謂體外的方式，是指結合上述的組織工程三要素，在實驗室無菌操作的環境下，培養出人體組織與器官的零件，之後再由外科醫師植入病人的身上。而體內的方式，則是僅提供人工細胞外間質與生長信息蛋白質分子，在醫生植入病人缺損的部位後，引進病人周遭組織與器官的細胞，而完成修復的動作。

組織工程的展望

從一九八〇年代韋肯遜醫師與藍格教授展開了組織工程這個領域的研究，至今已有十來年的歷史。組織工程所涵蓋的領域涉及細胞學、生醫材料、生理學、分子生物、臨床醫學、外科及病理學等專業知識。目前科學家致力研發的組織工程人工器官有皮膚、軟或硬骨、心臟瓣膜、血管、再生神經、人工眼角膜、人工肝臟與人工結締組織等。雖然

人體組織或器官零件的量產，在短期內還無法完全實現，但未來人類的組織或器官因病變所造成的缺損，可藉由人體幹細胞或組織細胞經實驗室培養所形成新的組織或器官，提供病人



http://www.organo genesis.com



http://www.advancedtissue.com

組織工程——軟骨組織。



http://www.advancedtissue.com

組織工程——半月形軟骨。



http://www.advancedtissue.com

組織工程——人工皮膚。



http://www.advancedtissue.com

組織工程——人工血管。

安全的「備用零件」，這一構想絕非是夢！如此或可解決目前器官移植來源短缺的瓶頸，也將人類生命及醫療的技術推展到另一新的境界。

也因為如此，美國《時代》雜誌於二〇〇〇年五月廿二日所刊載的一篇文章〈未來最熱門的前十項職業是什麼？〉中，將組織工程師列名第一。另外根據調查指出，全球組織工程產品的市場規模約有250億美元，年成長率為12%；其中美國占40%約100億美元，而歐洲市場則有70億美元，至二〇〇七年全球市場更可高達800億美元。 □

宋信文 梁晃千
清華大學化學工程學系