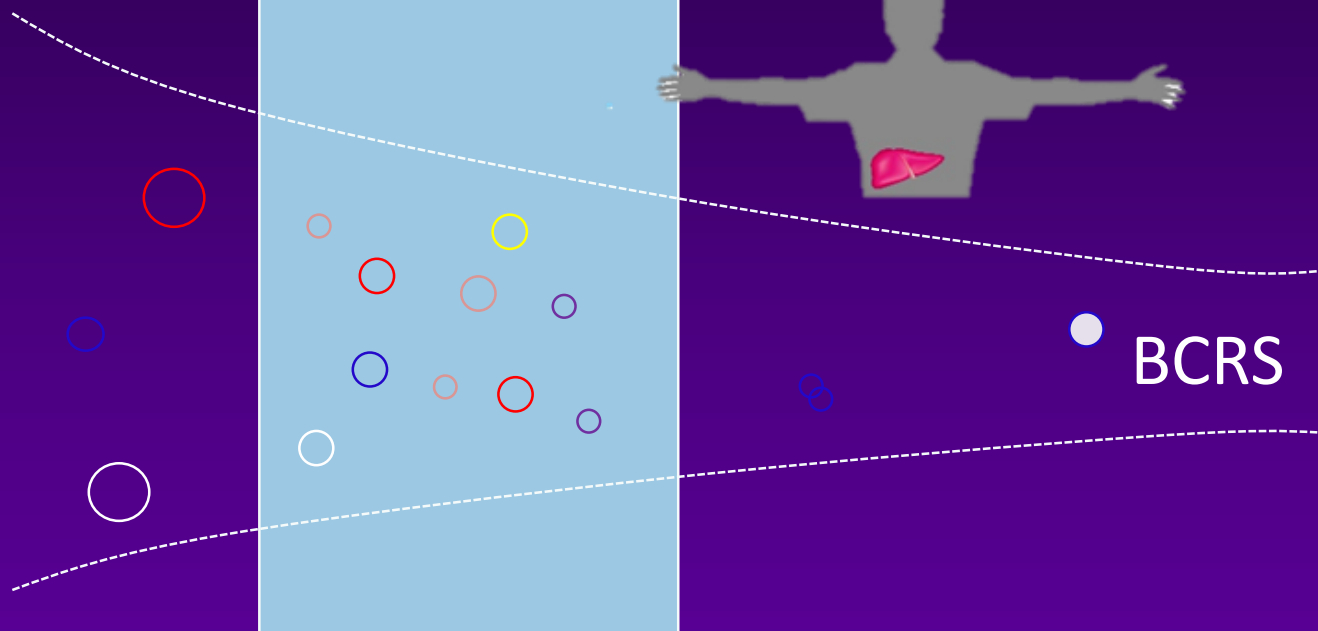




Skunkworks

Concept Validation

Technology



### NEWLETTER 本期摘要

01 國立中央大學生醫科學與工程系  
陳靖昫助理教授

04 新進會員

02 國立成功大學藥學系熊彥傑教授

05 研討會訊息

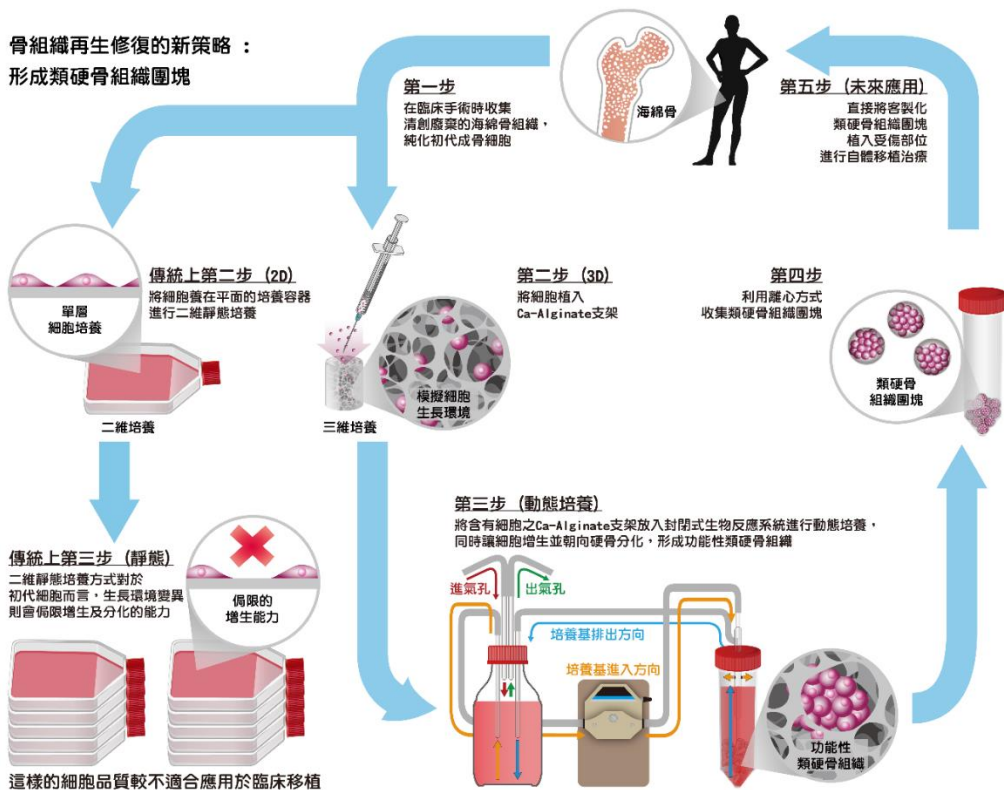
03 國立中興大學 生醫工程研究所  
程華強 助理教授

# 國立中央大學生醫科學與工程學系/ 陳靖昀助理教授

## 類硬骨組織細胞製劑開發

陳靖昀博士大學時就讀生物科技系，在博士求學生涯受到指導教授—台大醫工林峯輝教授及台大骨科孫瑞昇教授啟蒙，學習如何將生物技術有效與工程技術/臨床需求結合。林教授從工程的角度讓陳博士了解系統應該如何開發，孫教授以醫師的角度告訴陳博士臨床病人的需求，培養她成為醫工研究人員的基本技能。有鑑於年齡相關的骨科疾病和骨骼缺陷已成為重要的公共衛生問題，在兩位指導教授帶領之下，研究團隊提出一種可培養類硬骨組織團塊 (bone-like tissues) 的技術，由人類成骨細胞 (hOBs) 或人類間葉幹細胞 (hMSCs)、鈣交聯褐藻酸生物支架 (Ca-Alginate scaffolds) 和自組裝生物反應系統 (self-designed bioreactor system) 所建構的平台，該系統保留了細胞的增生能力和細胞存活力以及上調的骨相關基因表達和生物磷灰石晶體形成，提供硬骨自體移植的功能性類硬骨組織團塊，此培養技術結合安全性、便利性及低成本等三大優勢，期許未來能夠提供病人安全有效並兼顧生活品質的選擇，因此獲得第十三屆永信李天德醫藥基金會優秀論文獎肯定，並已申請國際專利，並技轉給國璽幹細胞應用技術股份有限公司，國璽幹細胞公司有細胞製劑臨床研究經驗，相信能夠有效將本技術進行臨床轉譯 (圖一)。

骨組織再生修復的新策略：  
形成類硬骨組織團塊



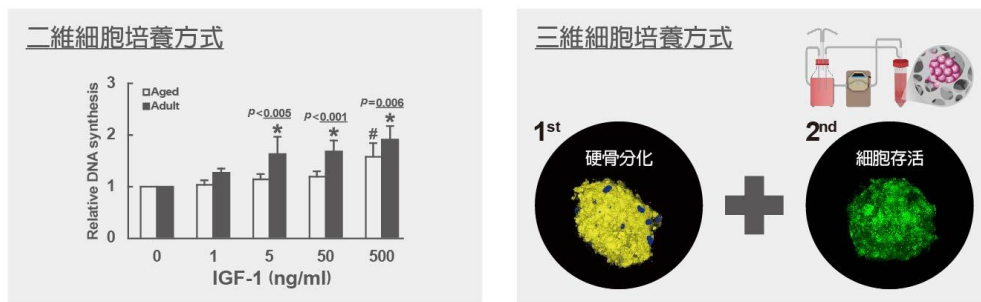
圖一 功能性類骨組織團塊培養技術。

## 類硬骨組織細胞製劑之延伸—針對老化細胞基因調控

因應老年化社會到來，骨骼重建相關細胞治療技術建構在組織工程的基礎上，最常使用的細胞來源是骨髓間葉幹細胞，然而臨床上卻發現，老年人的骨髓間葉幹細胞普遍存在成骨分化能力潛力喪失的問題。因此陳博士在加入國衛院醫奈所林峰輝所長實驗室後，與國衛院系細所林聖光副研究員研究團隊合作，開始利用基因調控方式，找尋具潛力之解決方法。使用傳統二維細胞培養方式，研究團隊發現IGF-1可提升骨髓間質幹細胞有絲分裂活性和增加分化成硬骨細胞之潛能，然而其能力隨衰老而減弱，而較高劑量的IGF-1增加了老年人的骨髓間質幹細胞的增殖率和成骨潛

能。為了提供老年人更良好的骨缺損修復方案，團隊將老年人的骨髓間質幹細胞進行基因轉殖，並將此細胞培養在三維海藻酸鈣支架中，利用自組裝生物反應器進行培養，發現IGF-1過度表達可以促進細胞自組裝形成團塊、增加細胞團塊內的細胞存活率、誘導細胞朝向硬骨分化、並增強細胞團塊礦化能力，證實IGF-1過度表達能夠有效增強老年人的骨髓間質幹細胞的成骨能力。因此，本研究將應用於修復老年人大規模骨骼損傷，為老年化社會提供創新、安全、有效之個人化骨移植材料(圖二)。

### 過度表現第一型胰島素生長因子 (IGF-1) 促進成骨潛能



圖二 第一型胰島素生長因子增強老化骨髓間質幹細胞之增生及成骨能力。

### IGF-1 提升二維及三維培養之老化骨髓間葉幹細胞其細胞增生速率及成骨分化能力

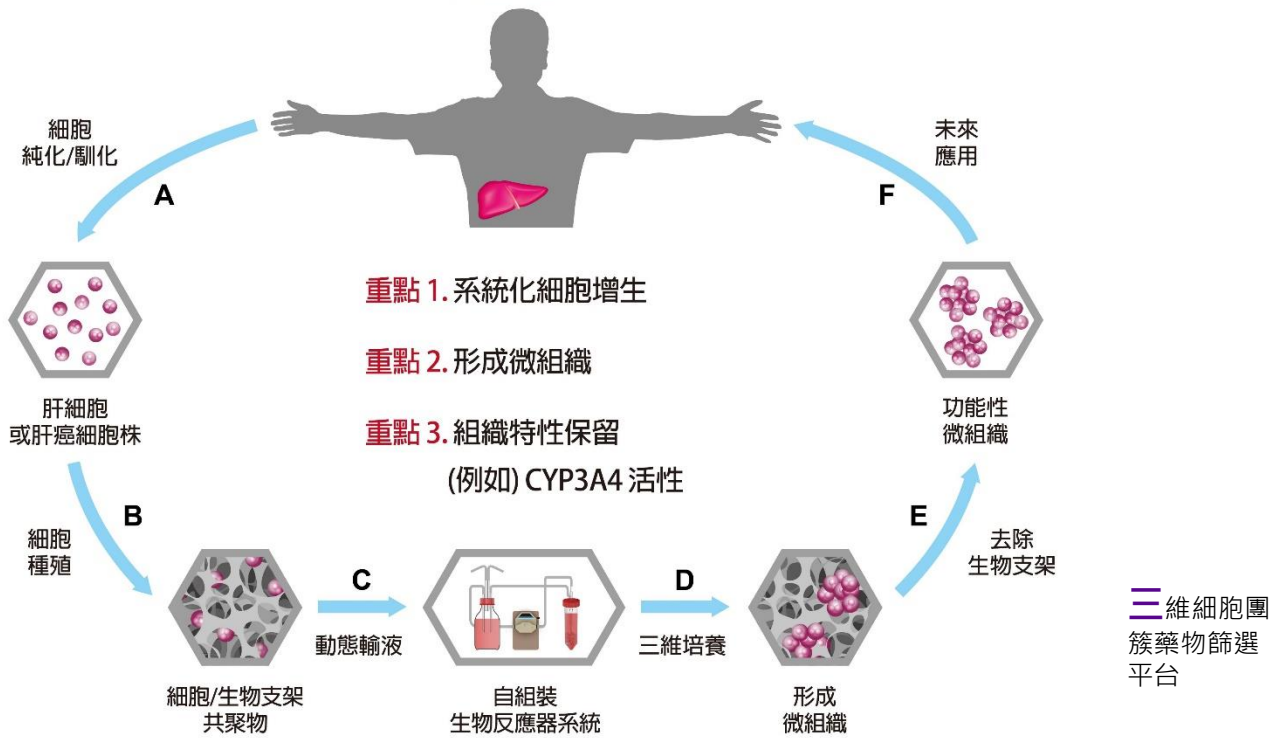
## 類組織開發之延伸應用—藥物篩選平台開發

在開發自組裝生物反應系統後，研究團隊也開始思考如何增加其應用性，透過與台大醫院內科李宣書醫師合作，借重李醫師對於藥物開發篩選的專業知識，理解二維培養的單層細胞，沒辦法有效表現細胞色素P450 (CYP酵素)，造成體外藥篩平台無法有效模擬體內藥物代謝。因此，研究團隊利用自組裝生物反應系統搭配鈣交聯褐藻酸生物支架，針對肝癌細胞株進行三維動態培養，形成存活率極高，且具有功能性 (CYP酵素活性高) 的細胞團簇，未來將可以應用於藥物開發領域。

陳博士在國衛院醫奈所工作的期間，承蒙指導老師林峯輝所長的信任與提攜，讓她有機會接觸不同領域的產業，負責許多不同領域

的計畫，涵蓋神經再生、減肥、消脂、抗癌、腦損傷、牙科、超音波、靜/動磁場、甚至新型口罩開發設計.....各種不同研究領域；也參與了法人鏈結計畫，以法人的角度評估學校老師研發技術並提供協助，讓她跳脫出學術思維，釐清產業界的需求；而國衛院是國家重要衛生單位，也讓她有機會以政策導向來思考研究的價值性。轉譯醫學須結合生物醫學的發現以及工程開發的發明，並進一步將成果有效導入市場需求，陳博士有信心能夠利用所學，有效地將市場需求導入研究主題內，讓研究成果更具有政策導向與市場趨向性，未來有機會實際回饋給社會。

# 藥物篩選平台



## 陳靖昀教授

**學歷** 國立台灣大學醫學工程學研究所博士 (2017)

中原大學生物醫學工程研究所碩士 (2008)

中國醫藥大學生物科技學系學士 (2006)

## 經歷

1. 2020-迄今 國立中央大學 生醫科學與工程學系 助理教授

2. 2019-2020 國立臺灣師範大學 生命科學專業學院 生技醫藥產業碩士學位學程 兼任助理教授

3. 2017-2020 財團法人國家衛生研究院 生醫工程與奈米醫學研究所 博士後研究員

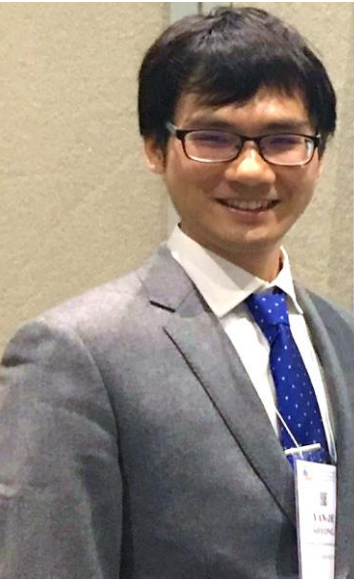
## 專長

幹細胞再生醫學, 組織工程, 生物反應器, 生醫材料

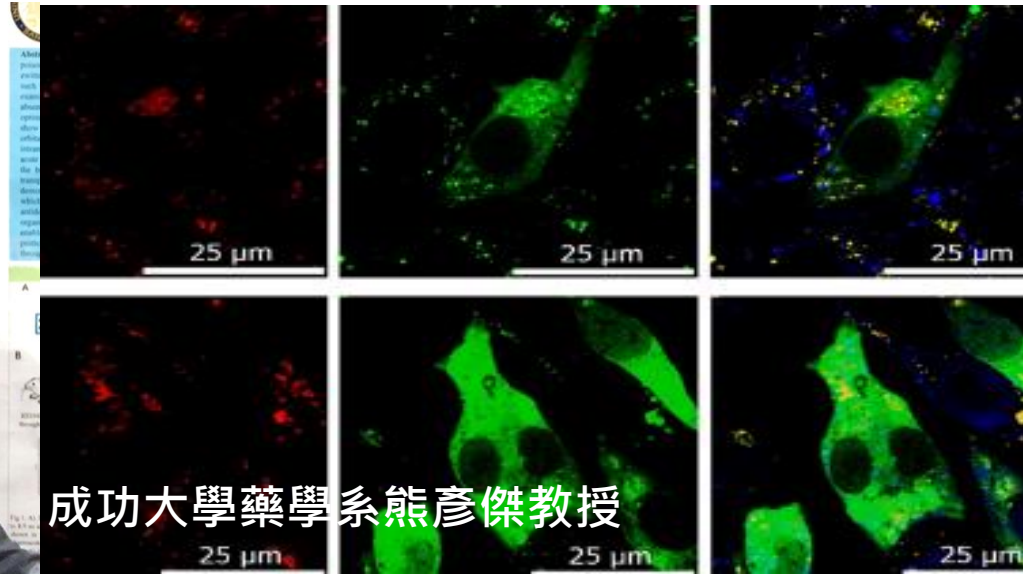
## 聯絡方式

chingyun523@gmail.com





成功大學藥學系熊彥傑教授

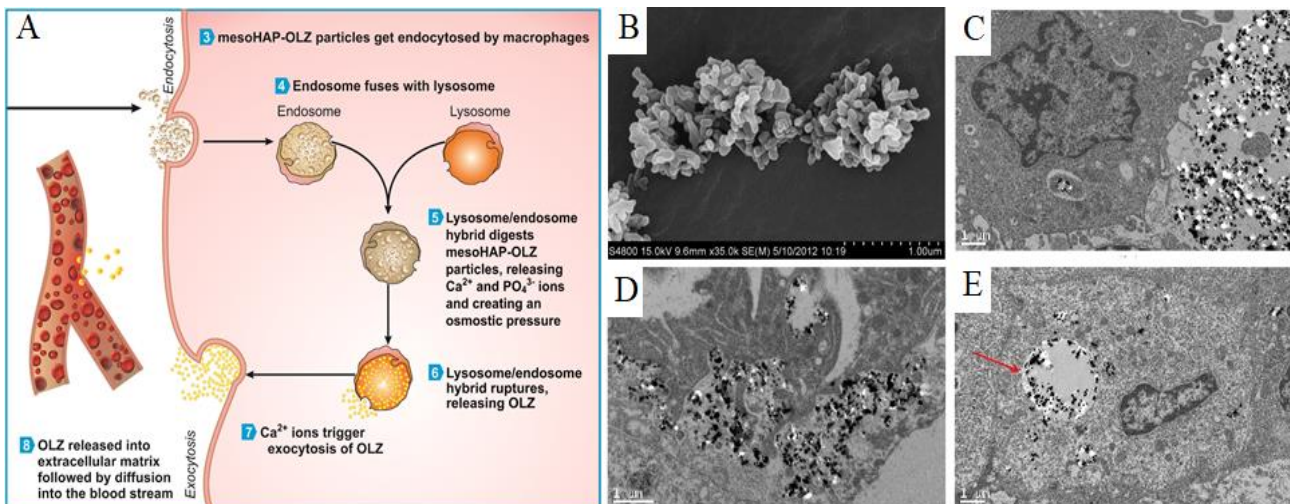


## 生醫材料HAP結合巨噬細胞活性，作為抗憂鬱症藥物長效載體

熊彥傑研發多孔性的氫氧基磷灰石 (HAP) 作為長效藥物載體攜帶抗憂鬱症藥物，並建立一套新的透過巨噬細胞來傳遞藥物的藥物傳輸系統。傳統藥物傳輸系統透過濃度梯度差來使藥物擴散進入血液中，但這會使的在注射初期，藥物大量從載體中釋放，因而導致藥物過量而中毒。為解決這一難題，熊彥傑建立了一套利用巨噬細胞活性來傳遞藥物，透過此方法藥物可以更穩定且長時間的從載體中釋放。HAP經由內吞作用，進入到溶酶體內被分解並釋放藥物。再

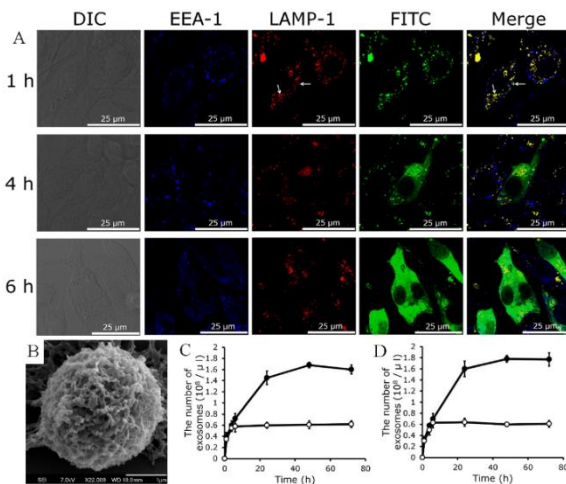
透過HAP內鈣離子驅動細胞外吞作用，把藥物釋放到細胞外間質，使得藥物獲得緩慢且穩定釋放(圖一)。用此方法可實現單一針劑注射後藥效可維持三週以上，病人只需要在看診時接受一劑針劑的肌肉注射，回家後就不需再私自服藥；在下次回診時再接受一劑針劑注射即可。此新的藥物傳輸系統可解決憂鬱症病患因情緒不穩而經常私自中斷服藥，最終導致療程失敗的問題。也可為其他病症患者，比如老年人或阿茲海默症患者解決按時服藥問題提供非常重要的參考，並推進用於新一代緩釋藥物的研發和應用。

圖一 巨噬細胞藥物釋放: A. 藥物釋放示意圖。B. HAP微粒。C. 巨噬細胞與HAP。D. 細胞膜凹陷(吞嚥作用)。E. HAP被吞入溶酶體中，溶酶體膜破裂並釋放藥物。



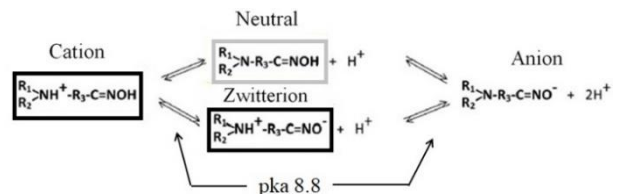
## 新一代自體分泌藥物載體 exosome之研發

熊彥傑在日本NIMS利用磷酸鈣奈米微粒(CaP)刺激細胞exosome分泌，研發新一代由自體分泌產生的藥物載體，解決在醫學上病患對合成藥物載體產生免疫排斥這一重大問題。現階段市面上的藥物載體，幾乎皆由人工合成。這些載體對人體來說皆為外來物質，因此在進入人體後，人體內的免疫系統和首過效應，會快速的把這些載體給清除，使的長效藥物傳輸和標靶治療非常難以成功。熊彥傑利用單核細胞對CaP奈米微粒的內吞作用，在短時間內釋放大量的鈣離子，快速提高細胞內鈣離子濃度，進而刺激細胞exosome的分泌到細胞培養液中。再從培養液中分離出exosome作為載體並攜帶藥物，即可為不同病患進行治療。不同於傳統載體在腦內治療的限制，exosome同時也展現出了良好穿透血腦屏障的能力，非常適合作為腦部藥物之載體，並治療精神方面的疾病。同時也解決因exosome產量低，無法符合臨床需求的困境。



## 新一代可穿過血腦屏障的沙林 毒氣解毒劑RS194B之研發

乙醯膽鹼酯酶(AChE)是我們人體內的重要酵素，負責分解神經傳導物質乙醯膽鹼(Ach)。而磷酸酯(OP)類是一種有毒的化合物，如農藥巴拉松、VX神經毒劑、以及最危險的沙林毒氣(如1995用於日本東京地鐵、和敘利亞的恐怖襲擊事件)，其目的就是抑制人體內AChE的活性。傳統解毒劑如2-PAM是帶正電的結構，無法有效的穿過血腦屏障。熊彥傑與美國加州大學聖地亞哥分校(UCSD)藥學院團隊共同研發出的新一代解毒劑RS194B，是一個兩性結構(zwitterionic antidote)，可在血液中轉換成不帶電的結構，穿過血腦屏障進入腦部後，再轉換成帶正電的結構，並活化大腦內被抑制的AChE活性。同時熊彥傑也發現RS194B會被腎臟和血腦屏障上的P-glycoprotein (P-gp) transporter清除，因而導致藥物的半衰期過短，使療效不佳。因此熊彥傑利用P-gp的抑制劑tariquidar，連同RS194B一起注射到P-gp knock-out小鼠體內，可有效的增加小鼠腦內的藥物濃度，延長其半衰期。目前研發團隊已經完成靈長類(獼猴)試驗，並向美國食品藥物管理局(FDA)申請RS194B的第一期的人體試驗。



### 熊彥傑教授

**學歷** 台灣大學醫學工程所博士(2017)

陽明大學醫學工程所碩士(2011)

清華大學生醫工程與環境科學系學士(2006)

### 經歷

- 2020-迄今 成功大學醫學工程系 合聘助理教授
- 2019-迄今 成功大學藥學系 助理教授
- 2017-2019 美國加州大學聖地亞哥分校藥學院 博士後研究員
- 2016-2017日本物質材料研究中心博士研究員

### 專長

藥物傳輸系統, 藥物動力學, 組織工程

### 聯絡方式

bear901704@gs.ncku.edu.tw



**學歷** 澳大利亞 新南威爾斯州大學 生醫工程研究所博士  
(2008.3~2012.3)

澳大利亞 新南威爾斯州大學 生物科技系學士  
(2003.3~2006.11)

**經歷** 2018.8~迄今 國立中興大學 生醫工程研究所 助理教授  
2017.4~2019.7 國立交通大學 材料系 博士後研究員  
2013.11~2017.2 中央研究院 生醫所 博士後研究員  
2012.5.~2013.10 法國國家科學研究中心 蛋白質生物化學研究所 博士後研究員

**專長**

奈米生醫、蛋白聚醣、免疫細胞信號

**聯絡方式** [bcheng@dragon.nchu.edu.tw](mailto:bcheng@dragon.nchu.edu.tw)

## 國立中興大學 生醫工程研究所 程華強 助理教授

**程**華強博士畢業於澳大利亞新南威爾斯州大學的生醫工程研究所。在 John Whitelock 教授的指導下，程博士的博士論文主要是探討proteoglycans在傷口癒合中的作用。該研究是由專門為美國軍方生產殼聚醣（Chitosan）繃帶的美國公司Hemcon所贊助，雖然殼聚醣繃帶可有效治療美軍在戰場上遭受的血管傷口，但對於殼聚醣如何促進傷口癒合的機轉並不清楚，因而在應用上受到限制。程博士發現當殼聚醣繃帶跟傷口接觸後，受損的血管壁中proteoglycan（血管壁裡的細胞外基質主要成分）會吸附在繃帶表面上，協助血小板快速地聚集在繃帶表面上，並使血小板活化以加速凝血時間。同時也發現proteoglycan的糖胺聚醣（glycosaminoglycan, GAG）扮演著調控生長因子梯度的功能，可以將傷口附近的小血小板吸引到殼聚醣繃帶表面上。程博士利用澳洲大綿羊傷口模型證明與正常的殼聚醣繃

帶相比，含有proteoglycan的殼聚醣繃帶具有更快的傷口癒合速度。程博士的博班相關研究發表於 Biomaterials、Matrix Biology、Metabolic Engineering 等國際期刊，同時也入圍澳大利亞新南威爾斯州 AusBiotech的學生卓越獎。

完成博士論文研究後，程博士前往法國國家科學研究中心（CNRS）的蛋白質生物學與化學研究所（IBCP）開始博士後研究的生涯。他加入Patricia Rousselle 教授的研究團隊並繼續研究細胞-基質的相互作用，尤其是細胞質蛋白在調節緊密連接膜蛋白和基質蛋白的相互作用。程博士以人類皮膚細胞為研究模型發現syndecan-4（膜蛋白）和Par-3（胞質蛋白）之間進行新穎的相互作用，並發現該相互作用對於細胞極化扮演非常重要的角色。



爾後，程博士回到台灣加入中研院謝清河教授的團隊，主要研究內容為開發以心臟標靶為導向的新型藥物輸送系統。迄今為止，儘管治療心肌梗塞患者的新藥物標靶治療在近幾年已有大幅度的進展，但由於藥物輸送不良，針對心肌損傷的專一性治療療效仍有諸多限制及困難。因此程博士利用小鼠和豬的心肌梗塞模型，探討混合不同細胞和多種材料對於心肌梗塞的治療療效。同時程博士亦參加許多大型動物心臟模型計畫，並協助發表許多相關研究的論文。此外，程博士領導一個團隊開發一種新型以心臟為標靶的藥物輸送系統，此系統的特色是不會受到增強的通透性和保留（EPR）的影響，取而代之的是以單核細胞當作公共汽車的概念，直接將搭便車的藥物運送到心肌受損處。程博士的此研究不僅被選為2016年博士後學術著作獎，爾後也被選為2017年全球青年科學家高峰會Top Five Winners之一：<https://www.gvm.com.tw/article/37187>

目前，程博士擔任國立中興大學生醫工程研究所的助理教授，其研究內容包含持續改良之前在中研院研發的

system，也希望研發的新配方能加速在未來的臨床使用上。此外，程博士也研究如何利用該藥物傳輸系統來治療不同慢性疾病，畢竟有許多慢性疾病也面臨著不良藥物輸送的問題，以致於有許多藥物無法完全發揮藥效。同時，程博士的研究團隊也有在進行基礎醫學研究，主要是探討細胞外基質與免疫細胞在慢性疾病發展中的交互作用。程博士認為這兩者之間交互作用是會影響藥物傳輸及標靶功能，因此希望藉由這方面研究成果能提高在未來治療慢性疾病時的藥物傳輸功效及標靶專一性。因此，程博士的研究主要是專攻生醫奈米治療，以基礎醫學、醫學工程、和材料工程的研究為首要目標，期待能研發出對眾生有意義、有療效、副作用少的治療。



## MEMBERS

### 新進會員

#### 永久會員

簡秀紋	國立高雄科技大學 化學工程與材料工程系
黃何雄	國立陽明大學牙醫學系
劉珈妃	國立陽明大學牙醫學系
徐于懿	大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻
范育睿	台北醫學大學
謝明凱	林口長庚醫學中心骨科部脊椎科
吳思翰	台北醫學大學奈米醫學工程研究所
林鈺容	中央研究院應用科學研究中心
陳靖昀	國立中央大學生醫科學與工程學系
劉耕谷	國立清華大學生醫工程與環境科學系
朱麗安	國立清華大學生醫工程與環境科學系
林芷歆	台北醫學大學奈米醫學工程研究所
林幸瑩	國立清華大學生物醫學工程研究所
范景翔	國立成功大學生物醫學工程研究所
潘玟仔	北醫醫學檢驗暨生物技術學系
程華強	國立中興大學生物醫學工程研究所
吳炳慶	國立成功大學生物醫學工程研究所

**2021 中華民國生醫材料及  
藥物製劑學會年會 暨  
2021科技部生科司工程醫學  
學門成果發表會」**

國立成功大學化工系舉辦

**2021年8月30日(一)、31日(二)**

COMING SOON....