



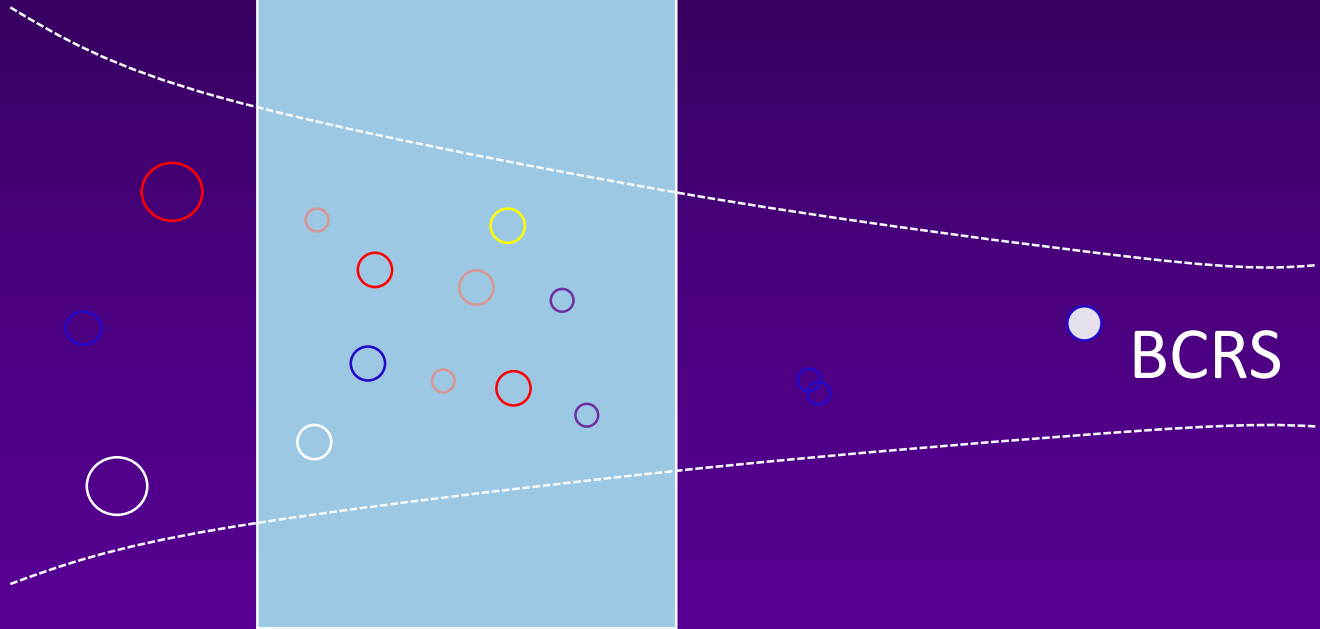
中華民國生醫材料及藥物釋放學會

2020年 **03** 月季刊

Skunkworks

Concept Validation

Technology



NEWLETTER 本期摘要

- 01 開發一氧化氮奈米載體促使腫瘤血管正常化
- 02 中央研究院 生物醫學科學研究所 胡哲銘 副研究員
- 03 全腦三維神經影像
- 04 台灣大學醫學工程系 趙本秀教授
- 05 台北醫學大學生物醫學工程學系 范育睿 教授
- 06 新進會員

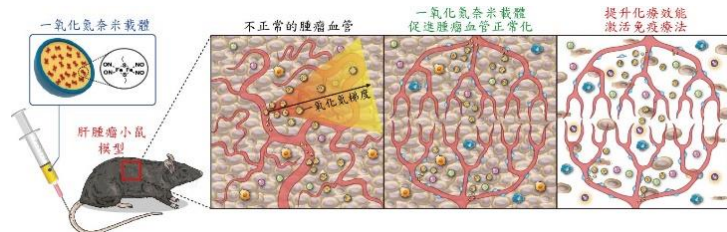
清華大學 陳韻晶魯才德結合跨領域團隊 開發一氧化氮奈米載體促使腫瘤血管正常化

-刊登於*Nature Nanotechnology*



即使各式新穎抗癌藥物蓬勃發展，癌症仍是盤據國人十大死因之一。過去發現腫瘤血管的異常構造導致血管的失能，造成腫瘤區域的缺氧反應，而癌細胞在缺氧的惡劣環境中反而受到刺激而活化，驅使其產生抗藥性和發生更惡性的癌轉移。另一方面，失能的腫瘤血管，亦導致藥物無法有效到達腫瘤處，且無法穿透並毒殺癌細胞。因此，若能成功開發一藥物能改善此腫瘤血管失能的狀態，將能對癌症治療帶來飛躍性的突破。有鑑於此，由清華大學生物醫學工程所的陳韻晶以及魯才德教授領軍，整合來自清華大學化工系，腦科中心，醫環系，中原大學，嘉義大學，中央大學，中研院，林口長庚醫院等教學研究機構，組成跨領域的研究團隊，開發一長效一氧化氮奈米載體。過去雖熟知一氧化氮能調節血管功能，但受限於大多數的一氧化氮供應分子半衰期過短，對於應用於治療癌症這樣的慢性疾病難如登天。而陳韻晶和魯才德團隊所開發的一氧化氮奈米載體，能穩定包覆可供應一氧化氮的仿生雙亞硝基鐵錯合物，大幅度改善一氧化氮在體內半生期過短難以應用之缺點，並能有效累積在腫瘤處，發揮其效果。此團隊為世界首次展示傳遞一氧化氮能调控腫瘤區域血管，促使失能的腫瘤血管正常化，為腫瘤區域帶來更多的氧氣和血流，不僅改善缺氧狀況，且增加小分

子藥物和大分子蛋白藥的遞送效率，對於已發生轉移的惡性癌腫瘤亦帶來卓越的治療結果。更令人興奮的是，該團隊發現透過血管正常化的影響，能夠活化免疫反應對抗癌細胞，近年來免疫療法為癌症病人帶來一線曙光，此奈米級一氧化氮載體，結合癌細胞疫苗，能激活免疫反應，成功抑制小鼠肝癌生長。此研究成果於近期發表於國際知名期刊<自然奈米科技> *Nature Nanotechnology*，並已申請台灣以及美國的專利。配合國家5+2產業創新計劃，以及國內近年來於生醫產業的蓬勃發展，未來期望能進一步與國內醫院以及製藥公司合作，將此抗癌新穎療法技轉，達成轉譯醫學的發展，嘉惠國人的健康發展。

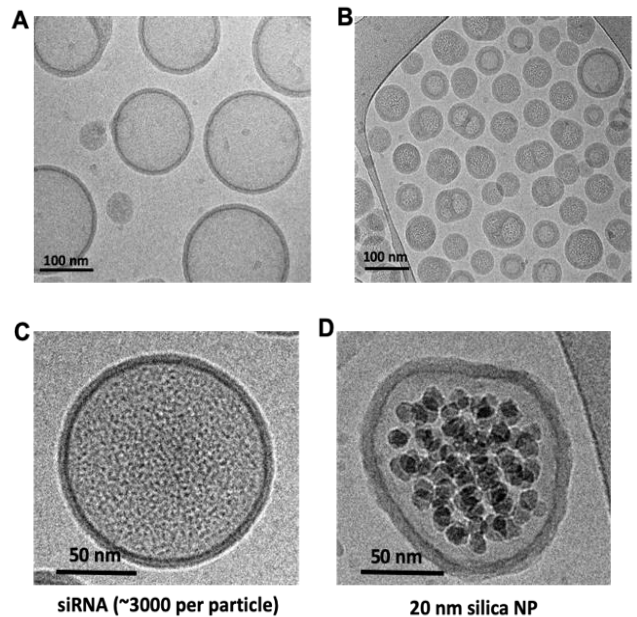




中央研究院
生物醫學科學研究所
胡哲銘 副研究員

拿細胞做奈米粒子

胡哲銘博士的研究領域為仿生物之生物材料及奈米粒子，而對仿生物材料的啟蒙起始於博士時的指導教授—UC San Diego奈米工程系的張良方教授。在張良方教授研究室裡，胡博士開始研發用細胞膜包覆的奈米粒子，使它產生類似細胞的特性，像是在奈米粒子外面包覆紅血球細胞膜，降低免疫細胞的辨認，進而延長奈米粒子待在動物體內的時間。而之後藉由跟UC San Diego的錢煦院士合作，胡博士研發出血小板的細胞膜包覆之奈米粒子，利用其仿生特性將藥物運到心臟損傷的部位。此細胞膜包裹技術現今在奈米醫學研究上被廣泛引用，並利用在癌症、感染病、自體免疫疾病、及疫苗製備的領域上，並已技轉於美國生技公司Arytha Biosciences, Cellics Therapeutics, and Cello Therapeutics 進行臨床轉譯。



仿病毒中空奈米粒子。(A) 中空之薄殼奈米粒子。(B) 包裹bovine serum albumin之中空奈米粒子。(C) 包裹siRNA之中空奈米粒子。(D) 包裹20奈米矽奈米粒子之中空奈米粒子

細胞膜應用的延伸—水膠化果凍細胞

受到細胞膜研究的薰陶，胡博士深刻體會細胞膜具廣泛的生物功能性，但其界面既複雜又脆弱，當細胞死亡後，細胞骨架網絡的分解會破壞細胞質與細胞膜中的支撐，進而導致膜破裂和崩解。因此加入中研院後胡博士團隊便致力研發能保存細胞膜功能的細胞水膠化技術，成功在細胞中注入狀似果凍的水凝膠，在細胞死亡後保存細胞膜上蛋白質、醣類等生物活性及流動性。因應現今細胞治療普及而對免疫細胞增生技術的需要，胡博士團隊製備出水膠化抗原呈現細胞 (antigen-presenting cells, APC) 有效促進T淋巴細胞的增生，有助免疫細胞治療的細胞製備。此新穎技術已申請國際專利，可望應用於幹細胞研究、免疫治療以及病毒檢測技術研發。

仿病毒衣殼之中空奈米粒子

在加入中研院生醫所的免疫及感染病學組後，胡博士增加了接觸病毒研究的機會，也同時深刻的意識到病毒以及其他如 exosome 等生物體內的奈米粒子都比人造的奈米粒子複雜許多，也同時意識到目前奈米醫藥及疫苗的製備上最大的技術瓶頸是在於親水性藥物及生物製劑的包覆與傳導。胡博士團隊利用極為精準的雙乳化法成功的製造出生物可降解的中空奈米粒子，並可使用此平台輕易包覆如蛋白質、核酸、及小分子等親水性藥劑，進而製備新穎的疫苗及奈米藥物劑型。利用此平台胡博士團隊目前與多組跨國及跨校團隊積進行抗病毒以及抗癌的疫苗研發，利用奈米粒子仿病毒的特性有效刺激抗體以及 T 細胞的增生。其中主要的研發方向包括中東呼吸道症候群冠狀病毒(MERS-CoV)疫苗，

廣效性流感疫苗，以及個人化精準抗癌疫苗。在疫苗研發外，胡博士團隊也積極利用此奈米平台研發雞尾酒奈米藥物以及生物製劑奈米劑型。

在研究之外胡博士團隊也積極投入醫療生技產業的發展，參與了國家生技園區的生醫轉譯計畫，致力於個人化精準抗癌疫苗的研究。胡博士有信心利用奈米疫苗技術能增強抗癌治療的效果，也對台灣的生技產業能量及發展非常看好。

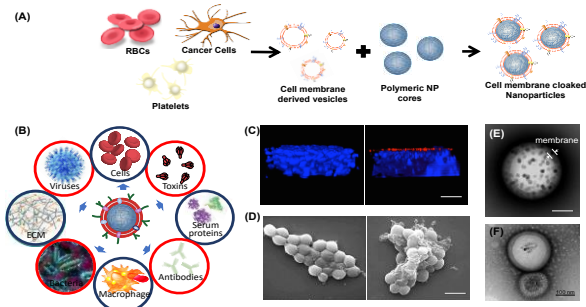


圖1. 細胞膜包裹之奈米粒子。(A) 仿細胞奈米粒子製備過程。(B) 仿細胞奈米粒子與生物體之交互作用。(C) 仿血小板奈米粒子標的性的黏附於受損的血管壁。(D) 仿血小板奈米粒子標的性的吸附於金色葡萄球菌。(E) 紅血球細胞膜包裹之磁性奈米粒子。(F) 利用紅血球細胞膜包裹之磁性奈米粒子吸附流感病毒。

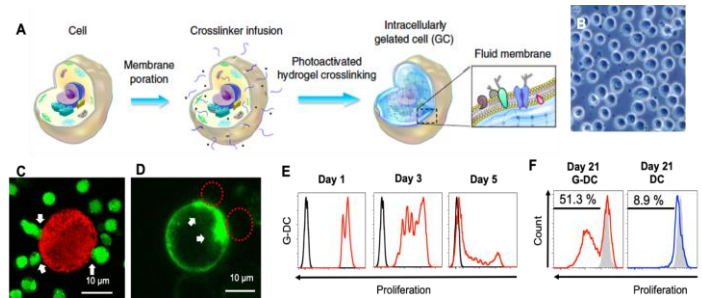


圖2. 水膠化果凍細胞。(A) 細胞水膠化之製程。(B) 水膠化細胞保有活細胞之型態。(C,D) 水膠化抗原呈現細胞有效與 T 細胞作用。(E,F) 水膠化抗原呈現細胞有效增生 T 細胞。

胡哲銘教授

學歷 美國加州大學聖地牙哥分校生物工程系博士(2011)

美國加州大學柏克萊分校生物醫學工程系學士(2005)

經歷

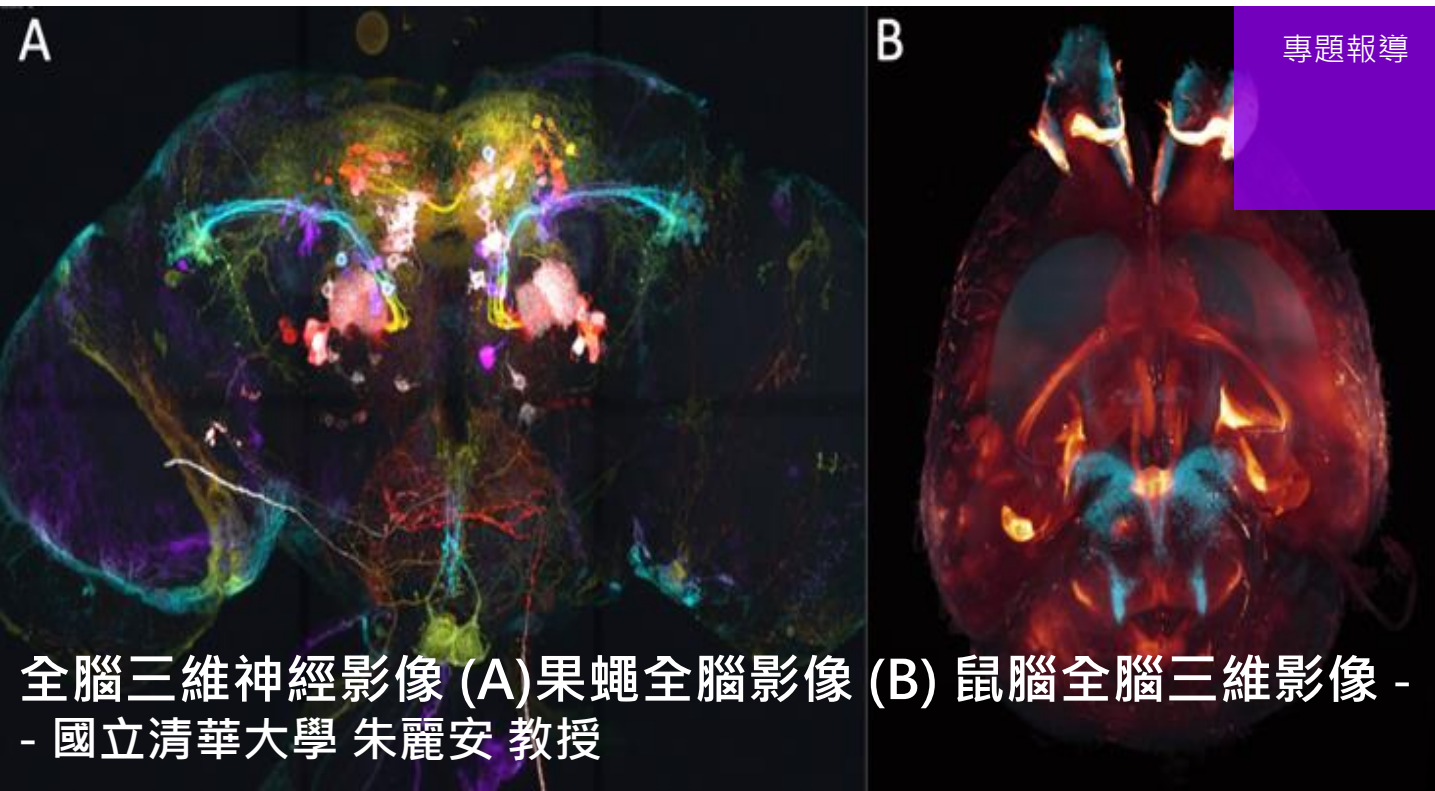
- 2019-迄今 中央研究院 生物醫學科學研究所 副研究員
- 2019-迄今 成功大學 奈米醫學研究中心 助理研究員
- 2015-2019 中央研究院 生物醫學科學研究所 助研究員
- 2013-2015 Arytha Bioscience 共同創辦人與研發經理
- 2012-2015 美國加州大學聖地牙哥分校 奈米工程系 博士後研究員

專長

奈米醫學, 免疫工程, 仿生生物材料

聯絡方式

中央研究院生物醫學科學研究所/副研究員 chu@ibms.sinica.edu.tw



全腦三維神經影像 (A) 果蠅全腦影像 (B) 鼠腦全腦三維影像 - 國立清華大學 朱麗安 教授

朱麗安博士的研究領域為神經科學與超解析光學影像。從大學時代就讀動力機械系，到碩博士班到神經科學重鎮的江安世院士實驗室就讀，再到中研院與陳壁彰博士團隊合作開發大組織用超解析層光顯微鏡，雖然看似是三個完全不同的領域，但朱博士其實巧妙地一直圍繞著神經科學這個主軸，利用跨領域的科學來探究大腦的奧秘。

神經科學

大腦是我們在過去一百年來，科學家一直想了解的神秘器官。但困難的是，理解大腦所需要的工具橫跨了醫學、生物、化學、物理、數學、機械、資工、電機等不同的專長，要在同一個實驗室完成幾乎是不可能的事情。今天的科學家可以藉由核磁共振、顯微影像、電腦輔助斷層掃描、基因轉殖工具，分別在各種尺度及各種生物體中，嘗試理解大腦運作的基本架構。但要說離我們真正理解大腦的那天，其實還有一段很可觀的距離。在江安世教授實驗室裡，朱博士參與了一系列的果蠅神經網路功能探討，利用光遺傳學的工具，結合在動力機械系的經驗，開發一系列不同的光刺

激果蠅行為實驗平台。例如與林暉皓博士探討不同濃度的單一氣味分子，是如何透過不同的神經釋放促進性與抑制性的神經傳導物質進而能利用轉軌機制讓生物能夠分辨不同濃度的氣味，最後進行不同的行為反應。而在研究果蠅記憶機制的研究上，朱博士又率領了一個跨領域的合作團隊，與清大動機系吳明親博士合作，開發了一套操作制約的光刺激果蠅社交行為控制平台，發現可以將公果蠅利用雷射訓練，遠離同個平台中的母果蠅（圖1A）。果蠅的大腦雖然比人類簡單了千萬分之一，但是因為科學家長期以來開發了各式的基因工具，使得我們現在可以利用這些工具，隨心所欲地控制果蠅的行為，或是控制特定神經的功能表徵，藉以理解神經網路與行為之間的關聯性。而未來朱博士的實驗室，將繼續利用基因工具，以及接下來介紹的影像工具，來探究社交行為產生的長期記憶，究竟存在腦中的哪裡（圖1B）。

超解析尺度的大腦

過去要了解神經網路的結構，大多使用共軛焦顯微鏡，搭配標定神經網路的螢光蛋白，就可以看到大腦微米尺度的神經結構，但如果要看到神經之間互相交談的突觸位置，就須使用更高解析度的電子顯微鏡。但若要在電子顯微鏡下見到這些樣本，樣本本身就需要切成薄片以供觀察。神經是跟樹根一樣的結構，盤根錯節，一但切片，要重組出原本的結構，會遇到極大的困難，甚至還有在切片中，資料漏損的問題。2014年，諾貝爾化學獎頒給三位發明了超越光學解析度極限的科學家，他們各自利用不同方法，將光學顯微鏡的解析度從微米等級一舉推進到奈米等級。而朱博士在2019年利用層光顯微鏡搭配超解析方法，成功地將整個果蠅腦的神經，一次用超解析顯微鏡來解構。未來，朱博士的實驗室也將會持續利用這樣的技術，搭配果蠅社交訓練儀器，從而直接用超解析光學顯微鏡觀察神經之間在溝通時，奈米尺度的突觸變化（圖2）。

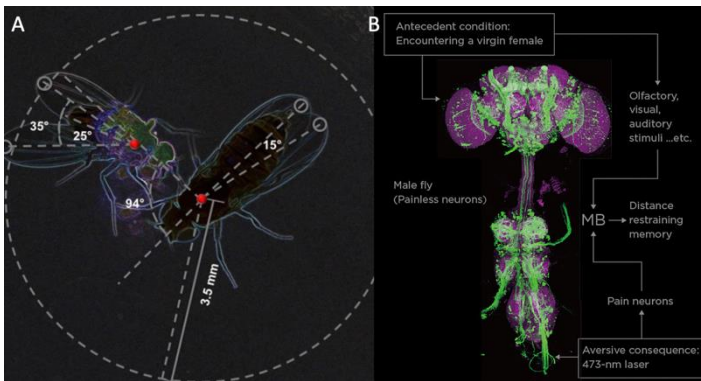


圖1. 果蠅社交記憶行為 (A) 社交制約實驗中，公母果蠅之間的距離只要在3.5mm以內，公果蠅就會被系統中的雷射驅趕離開母果蠅 (B) 果蠅痛覺神經系統

哺乳類動物大腦

層光顯微鏡相較於共軛焦顯微鏡，在從同樣樣本獲取同樣訊號掃描速度約在千倍左右，這樣的取像能力，除了能高速取得細胞動態的三維影像（Chen, et al, 2014, Science），或是在一分鐘內取得果蠅全腦影像（圖3A）還能夠將哺乳動物例如小鼠的全腦影像，在一小時內完全取得（圖3B）。這樣的技術，未來將提供給全台灣所有需要利用全腦影像，或是其他全組織影像（如研究癌症檢體微環境），朱博士認為這樣的技術過去都只停留在單純的光學研究上，現在已經進到生物學家或是藥物研發專家能夠大量利用的時代了，也希望能夠因此讓台灣的光學影像技術更加的普及化，讓大家能更輕易地使用這樣的資源。

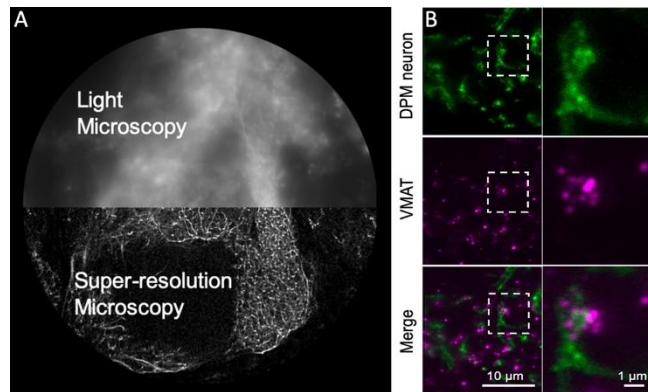


圖2. 超解析尺度的大腦(A) 中空之薄殼奈米粒子。(B) 包裹bovine serum albumin之中空奈米粒子。

朱麗安 教授

學歷

1. 清華大學動力機械系學士
2. 清華大學生物科技研究所博士

經歷

2020-迄今 清華大學生醫工程與環境科學系 助理教授
2016-迄今 清華大學腦科學研究中心 研究員
2020-迄今 諾倫生技創辦人
2017-2018中央研究院 物理所 院聘博士後研究員
2012-2013 紐約冷泉港實驗室

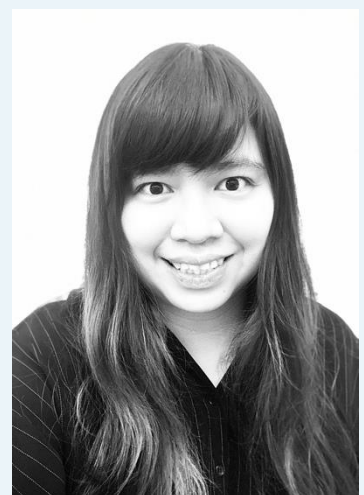
專長

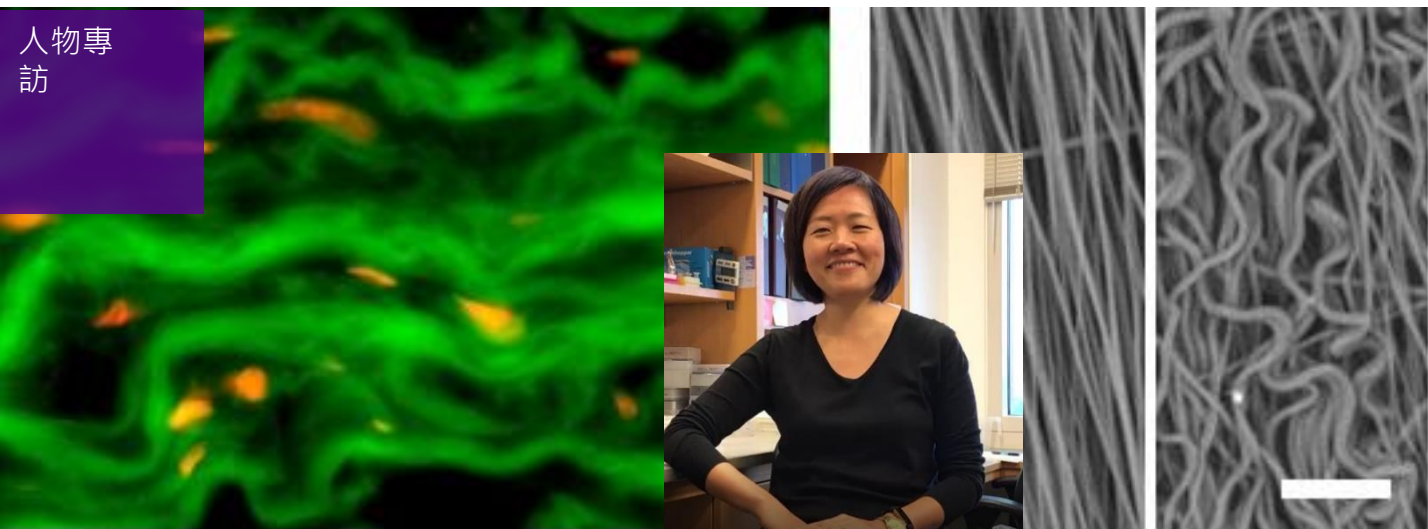
神經科學、超解析顯微鏡、生醫影像技術

聯絡方式

清華大學生醫工程與環境科學系 lachu@mx.nthu.edu.tw

實驗室網頁: <https://siney320.wixsite.com/chulab>





台灣大學醫學工程系 趙本秀教授

細胞是生命的基本單位，由內在基因與外在環境調控，外在環境包括各種物理與化學訊號。不同於傳統細胞生物學，力生物學主要研究細胞如何感受物理訊號，並轉換成各種反應、甚至改變細胞的命運：例如太空人為何會得骨質疏鬆症？骨骼與肌肉細胞是如何感受承重而生長？脈搏收縮舒張及血液流動造成的液體剪力如何調節血管健康？我們利用機械、化工、以及材料科學的工具來研究細胞生物學，此跨領域研究除可增進基礎生理知識，也可幫助修復組織與器官。

力生物學

力生物學是一門新興學術領域，主要討論物理性刺激如何調節細胞、組織、器官、以及生物體；力生物學牽涉到許多生理、病理現象的發生和進展，包括組織發育修復及維護、還有腫瘤形成和擴散等。我們特別對方向性的力學刺激有興趣，如在組織介面或傷口的電場可引導細胞向負極移動，我們經由實驗證明，直流電場會引導細胞膜上的脂筏結構向負極聚集(圖1)，因而帶動蛋白質聚合與活化，進一步將電場方向訊號帶入細胞質，引發細胞遷移。此外我們也發現當細胞受到與細胞長軸平行方向的拉伸刺激時，細胞骨架會因而斷裂，引發一連串的生化反應，進而促使轉錄因子

進入細胞核，且這種反應在垂直拉伸時不會發生，可見細胞可藉由細胞骨架結構分辨作用力之方向性(圖2)。

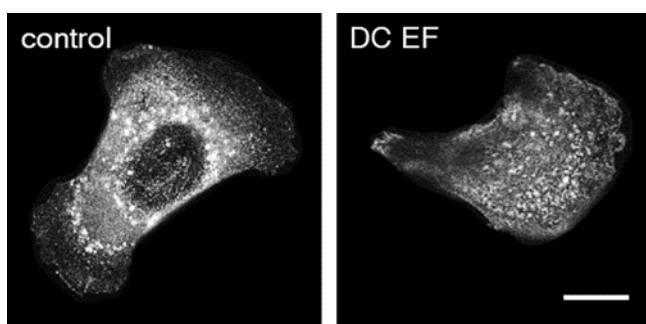


圖1. 直流電場會引導細胞膜上的脂筏結構向負極(照片右方)聚集，利用超高解析顯微鏡並可見脂筏結構會因電場刺激變大(比例尺=10 μ m · Lin et al, PNAS 2017)

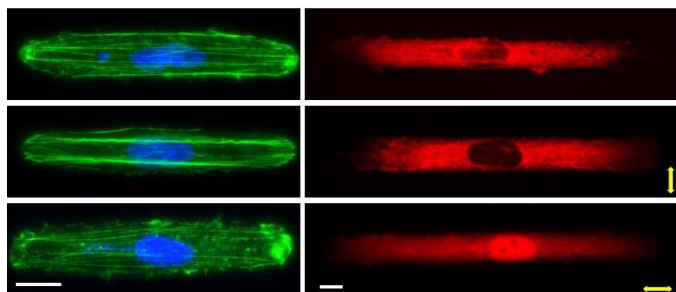


圖2. 方向性拉伸對細胞骨架(f-actin, 左)及轉錄因子(YAP, 右)之影響 (比例尺=10 μ m · Wen et al, SB3C 2017)

組織工程

藉由對力生物學的了解，我們進一步利用生物材料再造細胞之物理微環境，如利用微製程控制細胞型態以了解上述拉伸方向性對細胞的影響(圖2)，或是利用靜電紡絲控制三維材料之方向以及結構，以模擬組織機械性質與細胞結構，並與生物反應器結合模仿運動時組織之型變，可加強膠原蛋白以及膠聯酵素分泌，進而增進組織工程韌帶之功能性(圖3)。此系統除可製造人工組織替代物外，也可作為受損、疾病以及老化之研究模型系統，以幫助基礎研究甚或藥物篩檢的發展。

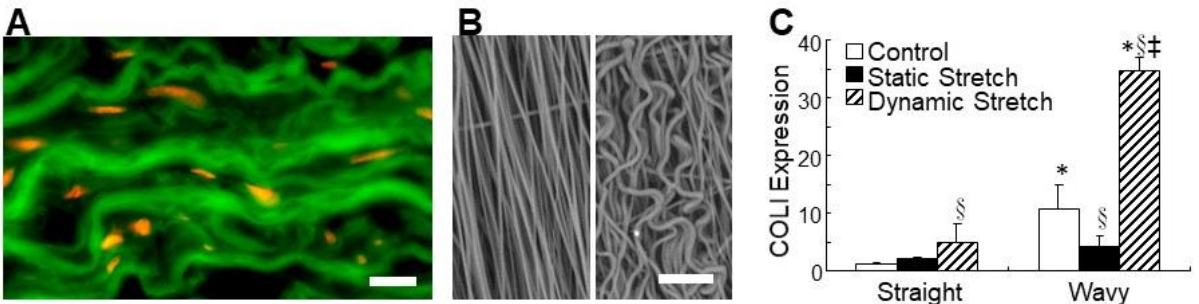


圖3. 捲曲電紡纖維 (A) 血管中捲曲之膠原蛋白(綠)與細胞核(紅) (B) 電紡纖維處理前後結構差異 (C) 韌帶細胞膠原蛋白表現會因纖維捲曲或機械刺激所調控 (Hsu et al, Biofabrication 2014; Szczesny et al, ACS Biomater Sci Eng 2017)

趙本秀教授

學歷 美國哥倫比亞大學生物醫學工程系博士(2005)

新竹清華大學化學系學士(1998)

經歷

1. 2014-迄今 台灣大學醫學工程系副教授
2. 2018 美國賓州大學藥學系訪問副教授
3. 2008-2014 台灣大學醫學工程系助理教授
4. 2005-2008 美國哥倫比亞大學生物醫學工程系博士後研究員

專長

力生物學、組織工程、細胞生物

聯絡方式

台灣大學醫學工程系

pgchao@ntu.edu.tw



學歷 國立臺灣大學應用力學所 博士 (2014)

經歷 2014-迄今 台灣大學醫學工程系副教授

2018 美國賓州大學藥學系訪問副教授

2008-2014 台灣大學醫學工程系助理教授

2016/12 ~ 迄今 助理教授 台北醫學大學 生物醫學工程學系

2015/11~2016/11 博士後研究員 國立台灣大學應用力學所

2009/04~2013/02 研究助理 Department of Mechanical Engineering, University of California Los Angeles, CA, U.S.A.

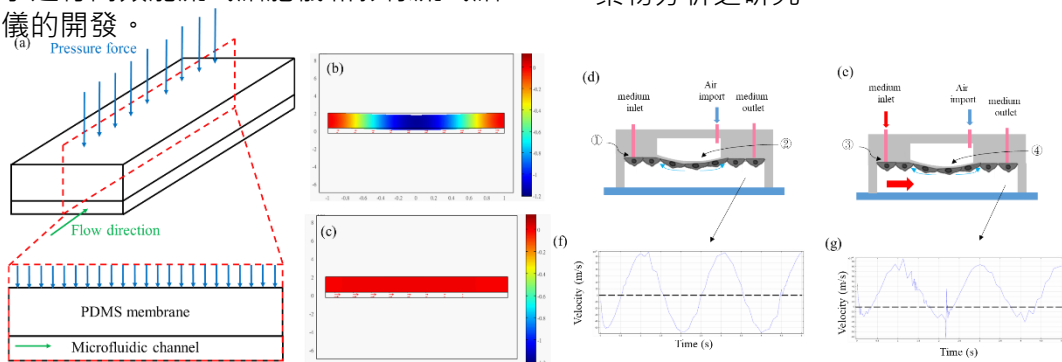
專長

化學感測器、電催化、金屬有機骨架、儲能材料

聯絡方式 ray.yj.fan@tmu.edu.tw

台北醫學大學生物醫學工程學系范育睿 教授

范育睿博士於2008年進入國立臺灣大學應用力學研究所修習博士學程，於2009年4月-2013年2月至美國加州大學洛杉磯分校，Prof. Eric Pei-Yu Chiou教授的實驗室進行研究，從事微流體高速巨量細胞分析相關研究技術系統架設與開發，並完成博士論文。於2014年在國立臺灣大學應用力學研究所取得博士。在服完兵役後，於2015年11月在國立臺灣大學應用力學研究所擔任博士後研究員一年。並於2016年12月受聘為台北醫學大學生物醫學工程學系專任助理教授。研究興趣專注在微流道相關研究，包含微流道模擬人工血管進行細胞力學研究以及血栓治療研究、利用微奈米選擇通道進行電操控蛋白質分子與生醫感測、以及利用微流道操控粒子進行高效能流式細胞儀和影像流式細胞儀的開發。



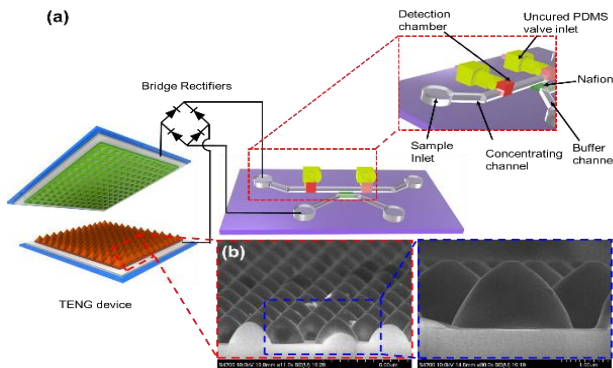
圖一：數值模擬拉伸與流體實驗，薄膜週期性做動以及擾動流體後產生的流量改變。

微流道模擬人工血管進行細胞力學研究以及血栓治療研究

同時耦合流體剪切力和拉伸力，並作用於細胞上，建立一個模擬人體動脈的動態培養微環境。環境作用力，可透過數值模擬得到，並透過實驗耦合直流和週期拉伸後，得到脈衝流、直流、往復流體等流場分布。初期進行不同環境力量對細胞骨架和focal adhesion protein 的分布情形研究。目前則在從事血栓方面相關模型建立，以及血栓治療相關研究，未來期望此模型可以取代前期小動物實驗，進行藥物分析之研究。

微奈米選擇通道進行電操控蛋白質分子與生醫感測

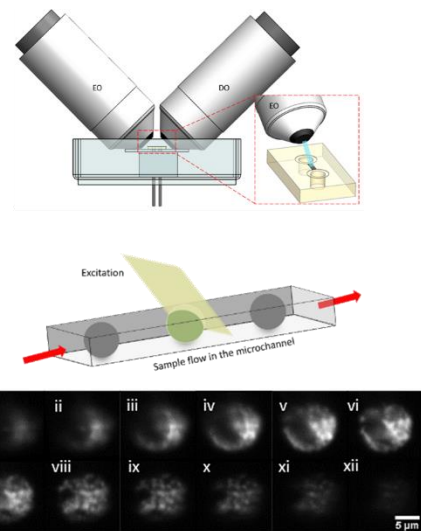
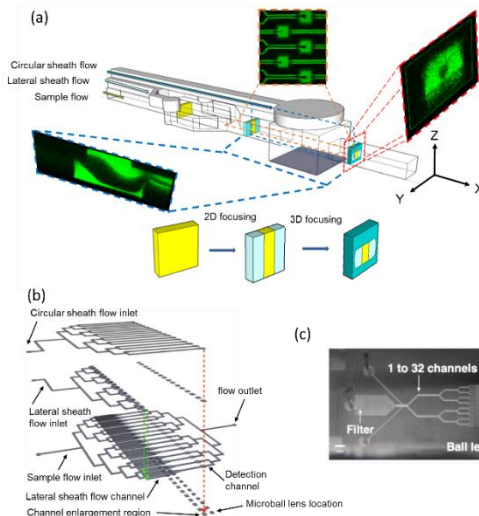
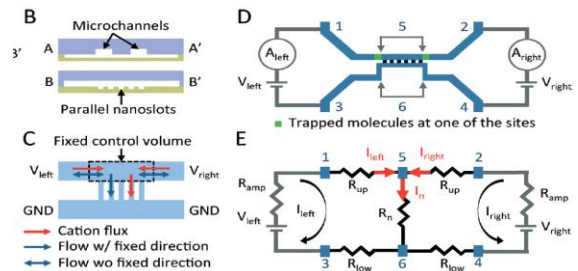
將奈米通道橋接於兩個平行流道間，利用奈米流道的離子選擇通道特性，當增加電壓的時候在微流道所產生的空乏區，以及電壓施加在微流道上的電滲透流，兩力之間擠壓下，可以收集到流道內的蛋白質和離子於一個小區域內。這個小區域收集到的蛋白質，可用於免疫檢測反應的前處理步驟。對於超低濃度的蛋白質檢測，有加速反應的效果。於近期的研究，我們成功的使用摩擦生電裝置的奈米發電機驅動微流道內的蛋白質濃縮，並用於攜帶式生物檢測系統。



圖二：利用奈米發電機產生電供應離子選擇性奈米通道產生蛋白質濃縮

微流道操控粒子進行高效能流式細胞儀和影像流式細胞儀的開發

我們開發兩種在微流道內的細胞檢測技術，第一個是利用高速攝影機，一次分析32個流道的流動細胞的多個螢光訊號。在平行化的32個流道中，每個流道都具有細胞聚焦功能，讓細胞的螢光訊號有可量化的機制。在該研究當中，我們可以達到每秒鐘一百萬個細胞分析通量，並同時分析兩種螢光訊號。另一種是將微流道結合晶格層光顯微技術(lattice light sheet microscopy)，進行細胞影像分析。晶格層光具有非常薄(2 μm)的厚度，當細胞流過層光切片的時候，以高速攝影機擷取細胞影像，可以得到細胞的斷層掃描影像(tomography)。透過影像重組，可以得到細胞在三維空間的立體影像，進而得到細胞內物質三維空間中的分布情形。



圖三：高效能的流式細胞儀與晶格層光顯微鏡結合微流道的影像流式細胞儀

MEMBERS

新進會員 (尚未更新~)

永久會員

黃志嘉	國立成功大學光電科學與工程學系
李亦宸	逢甲大學化學工程學系
葉依純	臺灣大學高分子研究所
陳賢燁	臺灣大學化學工程學系
黃振煌	國立清華大學化學工程系
周鶴修	國立清華大學化學工程系
陳柏均	國立台北科技大學材料及資源工程系
黃志清	國立臺灣海洋大學 生命科學暨生物科技學系
孫嘉良	長庚大學化工與材料工程學系
李明賢	中央研究院化學所

近期生醫相關國際研討會訊息

1. Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition!
Held in the Palacio de Congresos de València from July 21st-24th, Spain.
3. ABMC7將與TERMIS AP結合於2019年10月14日至17日假澳洲舉辦。
4. 2021年ABMC8將由日本舉辦。