

星球永續健康線上直播

幹細胞智慧再生醫療 (IV)

再生奈米衛星微粒－心臟病再生療法應用

2024-08-06

CHE團隊：

陳秀熙教授、許辰陽醫師、陳立昇教授、嚴明芳教授、林庭瑀博士、
劉秋燕、蘇育萱、羅崧瑋、闕廷碩、張祐嘉



資訊連結：

<https://www.realscience.top/7>

星球永續健康線上直播



<https://www.realscience.top/4>

Youtube影片連結: <https://reurl.cc/gWjyOp>

漢聲廣播星球永續健康: <https://apple.co/3Ruy8op>
<https://www.facebook.com/voh.corner> <https://reurl.cc/xa23X4>

新聞稿連結: <https://reurl.cc/no93dn>

本週大綱

- 國際地緣政治現況-科學新知
- 再生醫療奈米衛星微粒
- 再生奈米衛星微粒心臟疾病療法

國際地緣政治現況

中東情勢告急 區域衝突威脅擴大

哈馬斯領導人伊斯梅爾·哈尼亞、
真主黨指揮官舒庫爾遇襲死亡

路透社

貝魯特空襲



<https://www.bbc.com/>
<https://www.rfi.fr/>



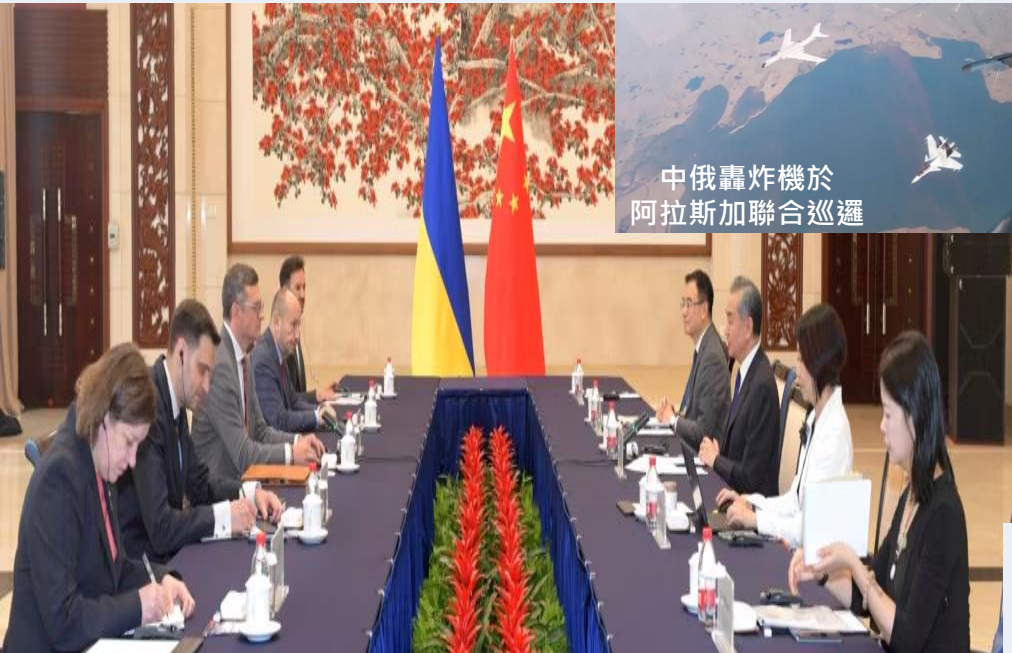
法新社

伊朗最高領袖哈米尼

- 哈馬斯於7月31日表示其政治領導人伊斯梅爾·哈尼亞於伊朗首都德黑蘭遇刺，死於以色列襲擊。以色列發佈真主黨指揮官舒庫爾於黎巴嫩貝魯特空襲行動死亡消息，舒庫爾被指控為發動上週戈蘭高地襲擊策畫者。
- 伊朗領袖哈米尼下令對以色列發動攻擊，美國則表示若以色列受攻擊將介入
- 中東地區衝突擴大威脅迫近，區域軍事行動與動盪風險增加

烏克蘭中國高層會晤 尋求俄烏衝突解決

7/24日，烏克蘭與中國進行外交部長會談



7月29日習近平與梅洛尼於
北京釣魚台國賓館會談

- 烏克蘭外長德米特羅·庫列巴訪問中國，與中國外長王毅會面。會後烏克蘭邀請王毅赴烏克蘭查看俄羅斯侵略，並進行深入雙邊會談。中國表示將考慮規畫赴烏克蘭之可能
- 中國與俄國密切合作，近日在阿拉斯加附近兩進行聯合空中巡邏
- 義大利總理梅洛尼本周訪問中國並簽署經濟合作計畫，歐洲對於中國經濟依賴對政治態度影響待觀察

美日升級軍事同盟 駐日美軍將設統合軍司令部



- 近日中國在日本西南諸島附近增加軍事活動
- 雙方認為中國近期對印度洋-太平洋地區及其他地區構成主要戰略挑戰

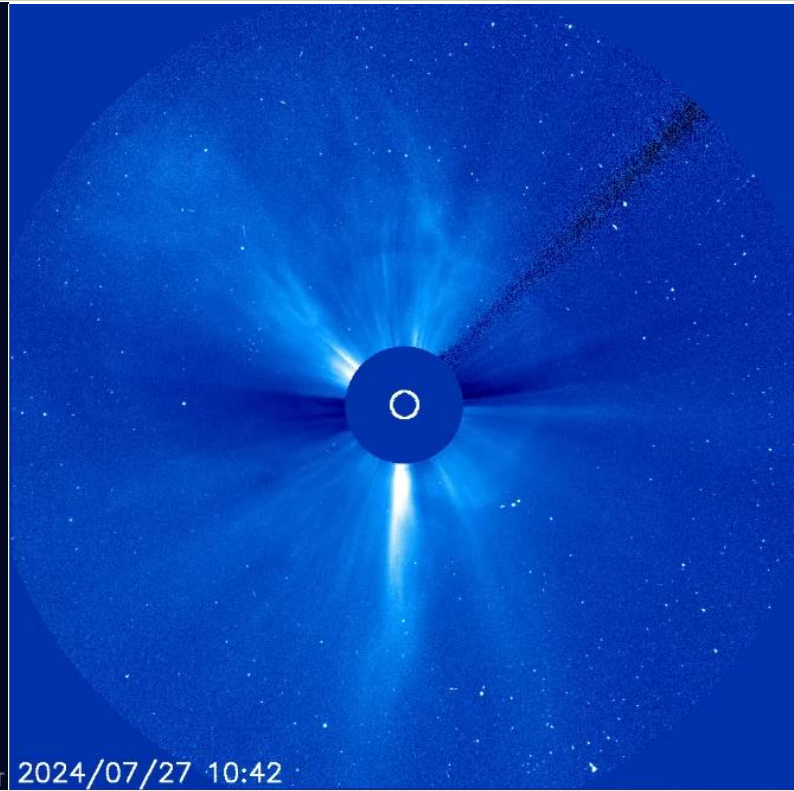
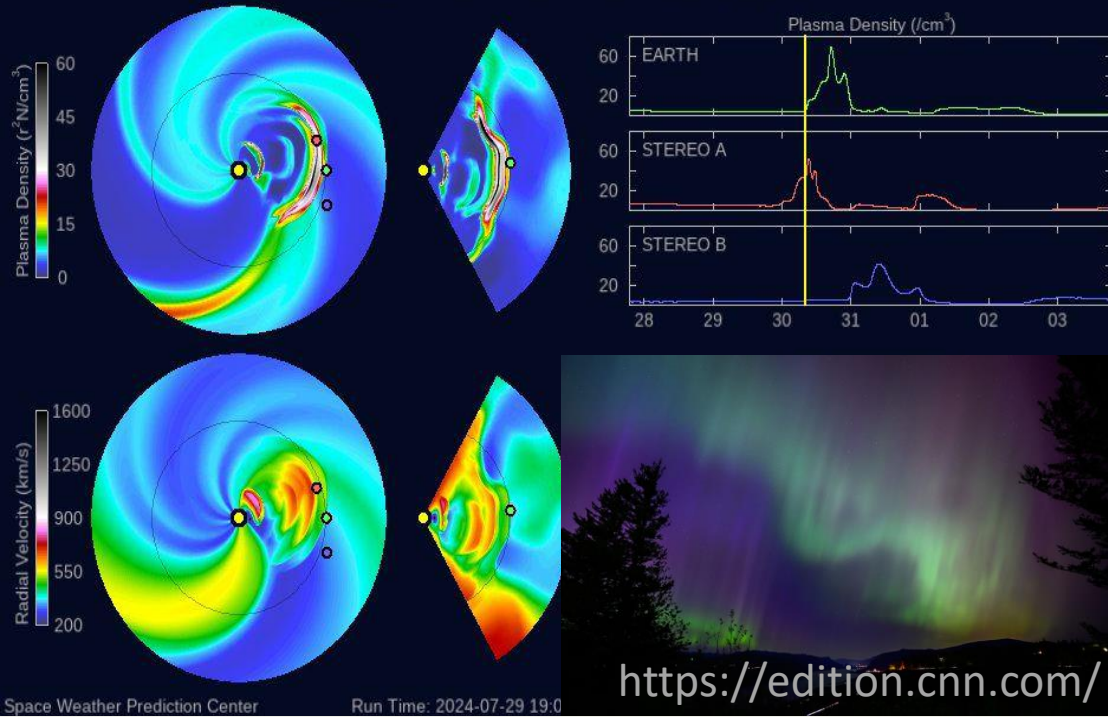
- 美國與日本共同宣布兩國軍事同盟合作聯合聲明
- 雙方將加強聯合訓練和演習，設立統合軍司令部使區域防禦具軍事決策位階，此為1960年以來最重大改變



太陽活動增加 地磁風暴發生頻繁

中央氣象署

2024-07-30 08:00:00



- 今年太陽活動進入極大期，預計太陽活動如太陽耀斑、日冕物質拋射規模與頻率將增加
- 7月29日至31日美國海洋大氣管理局(NOAA)發佈強烈地磁風暴警報，台灣中央氣象署亦於7月30日發布磁暴特報。預估地磁擾動將明顯增強，並持續影響至少24小時，屆時衛星導航、無線電通訊等將出現短暫中斷，極光活動最低可發生在磁緯50度的地區，最大規模可能達到中度磁暴等級

塞納河細菌超標 影響奧運賽事

奧運鐵人三項在塞納河上舉行
從亞歷山大三世橋跳水出發



加拿大好手米斯勒查克完賽不適
疑似河水水質問題

- 儘管巴黎市政府投入了14億歐元進行大規模的基礎設施建設並清理塞納河，水質污染問題依然嚴重
- 經六月份檢驗，河水中含有高濃度的大腸桿菌，對運動員健康有害，因此奧運三項全能游泳賽事延遲，於7月31日舉行
- 儘管官方表示檢驗符合標準，但部分選手反應水質不佳

英偉達(Nvidia)面臨美國反壟斷調查



<https://www.reuters.com/>

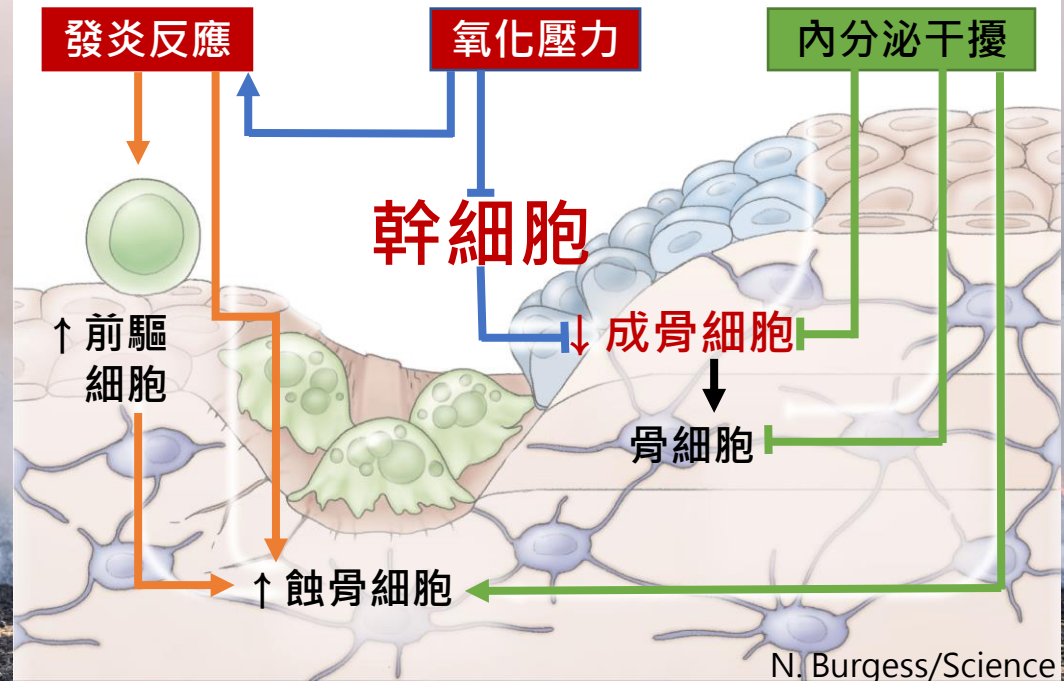
- 民主黨參議員伊麗莎白·沃倫與相關團體要求司法部對Nvidia進行反壟斷調查
- Nvidia於晶元、高效運算與人工智慧市場具主導與領先地位，史占率達80%，特殊領域達100%
- 高市佔率及執行演算法與硬體整合銷售策略引起阻礙市場競爭及創新疑慮
- Nvidia發言表示遵守法律支持市場創新，將配合監管機構調查

科學新知

空氣汙染影響幹細胞與骨質穩定



空氣中的汙染物可能導致身體發炎與內分泌混亂
讓骨骼形成或重塑受到影響



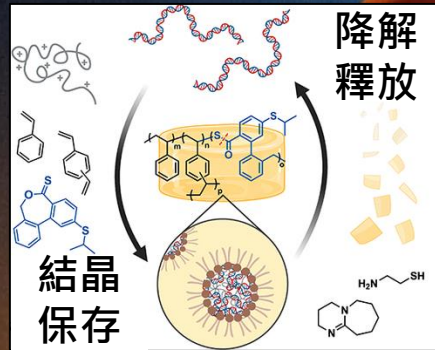
Prashanth Vishwanathan

- 長期暴露於空氣汙染中可能增加骨質疏鬆症的風險
- 懸浮微粒 (PM2.5) 與氮氧化物 (NO_x) 誘發氧化壓力發炎反應，損害多能幹細胞，抑制骨形成促進骨吸收，造成骨質疏鬆與骨折風險

仿琥珀材料室溫下保存DNA

傳統保存DNA
需存放於攝氏-80度的冰箱
能源消耗與設備需求高

-80°C



科學家們開發了一種新型材料
可以在常規環境下長時間保存DNA

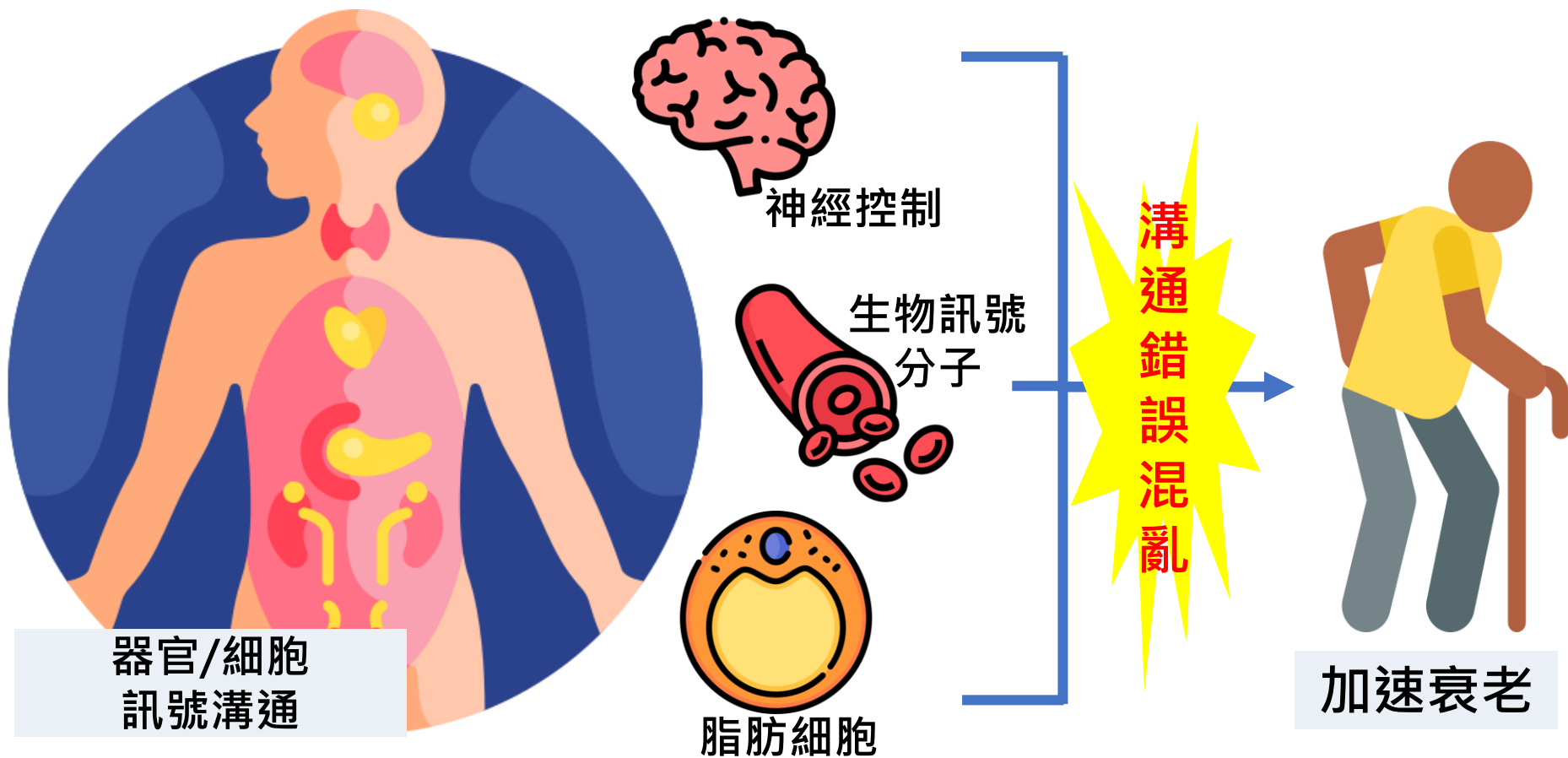
Elisabeth Prince et al.(2024)

MIT News

TVBS

- 《侏羅紀公園》琥珀中的古代蚊子使科學家產生開發新材料靈感，這種材料可在常溫下長時間保存DNA，需使用時可降解回復DNA活性
- 這項技術對古DNA研究、考古學以及生物樣本保存等領域具重大影響，可在無冷藏設備情況下保存生物樣本

器官訊息傳遞錯誤加速老化過程



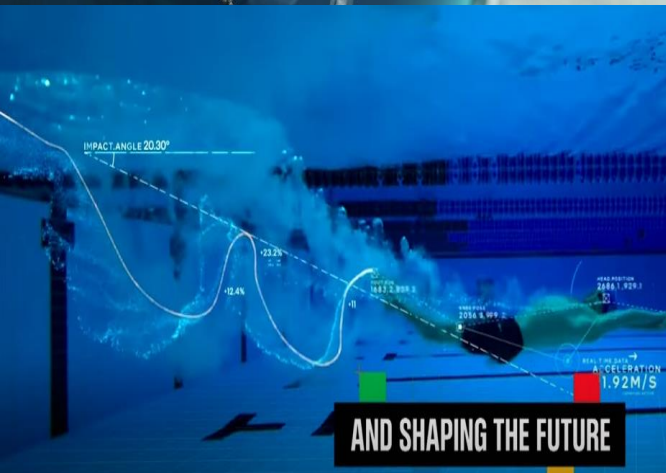
- 器官之間正常溝通可維持健康功能，當這些系統溝通失常可能會引發慢性炎症、代謝問題與細胞損傷
- 研究指出干擾或改變訊息傳遞將加速老化過程，此研究結果有助於針對修復器官溝通系統開發創新延緩衰老介入措施

人工智慧增進2024奧運體驗



AI與3D運動員追蹤技術

- (1) 觀察運動員表現和訓練
- (2) 同時即時數據輔助裁判決策
- (3) 增強觀眾體驗加強視聽效果



- 人工智慧廣泛運用於2024奧運，改變運動員與觀眾體驗
- 利用3D運動員追蹤技術觀察記錄運動員身上21個點位運動資訊進行大數據分析，提供球員、裁判與觀眾即時精確動態資訊
- 人工智慧工具增加評判公正性，提高娛樂效果，但引發對資訊安全的擔憂

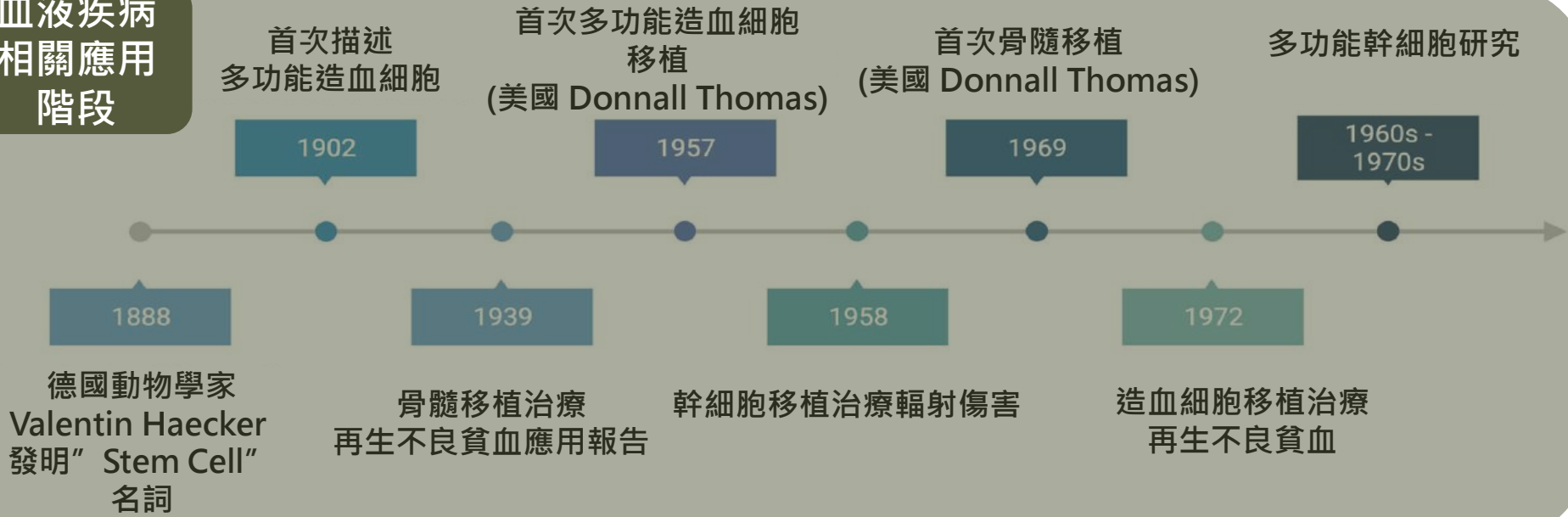
再生醫療

奈米衛星微粒

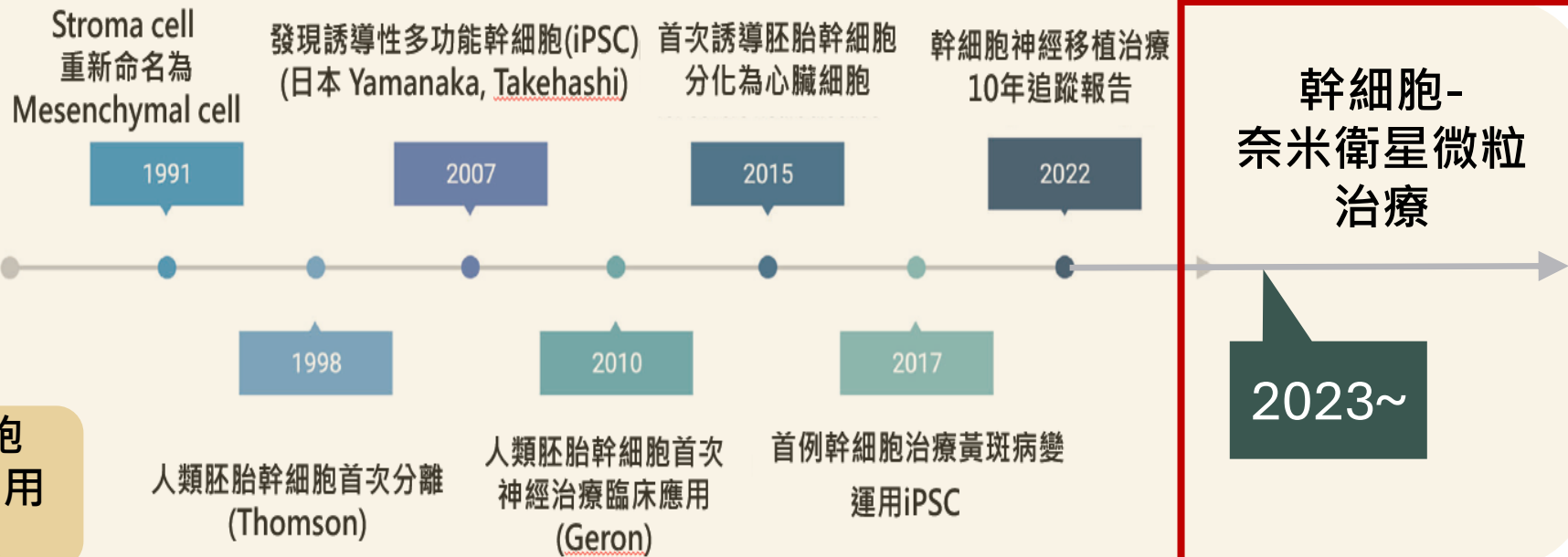
幹細胞治療發展歷史

Duc M. Hoang et al.(2022)

血液疾病 相關應用 階段

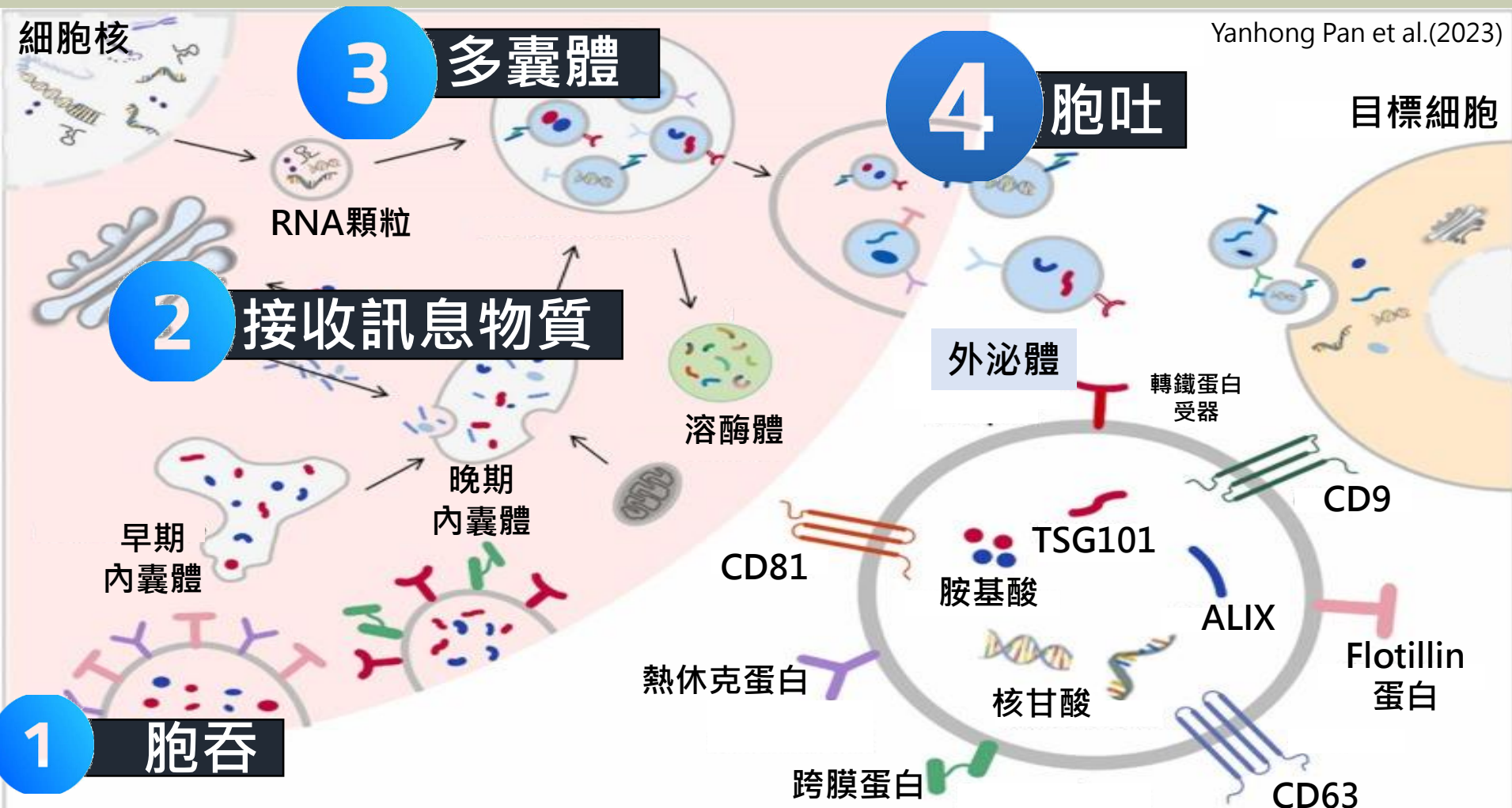


幹細胞 擴展應用 階段



再生衛星微粒產生過程

Yanhong Pan et al.(2023)

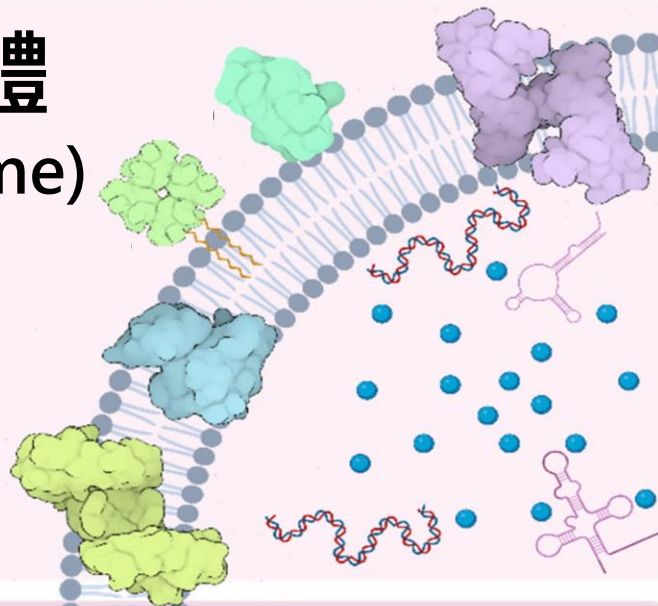


- 細胞外囊泡有三種: 外泌體、微囊泡、凋亡小體
- 外泌體由供體細胞膜包吞形成早期內體，發展為多囊體釋放形成外泌體，具細胞傳遞訊息功能

人體四大再生衛星微粒

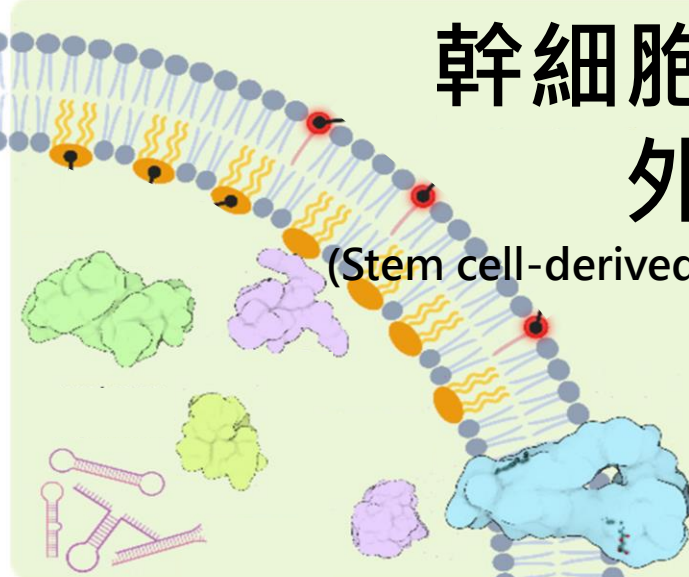
Jennifer McDonald et al.(2024)

外泌體
(Exosome)

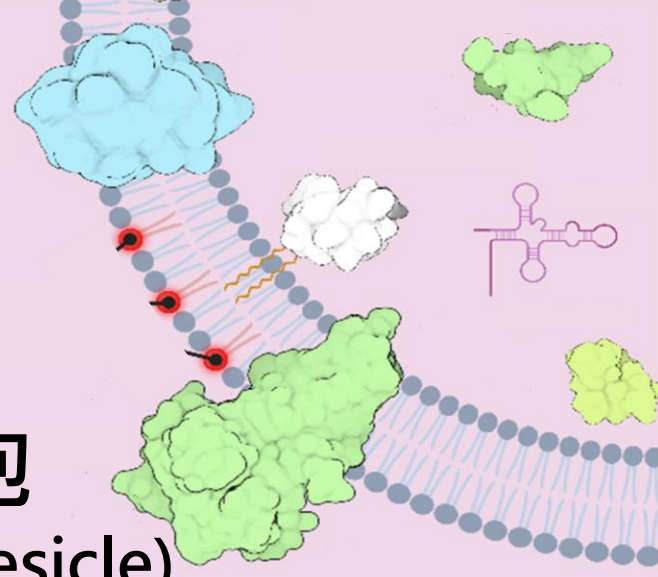


幹細胞衍生
外泌體

(Stem cell-derived Exosome)

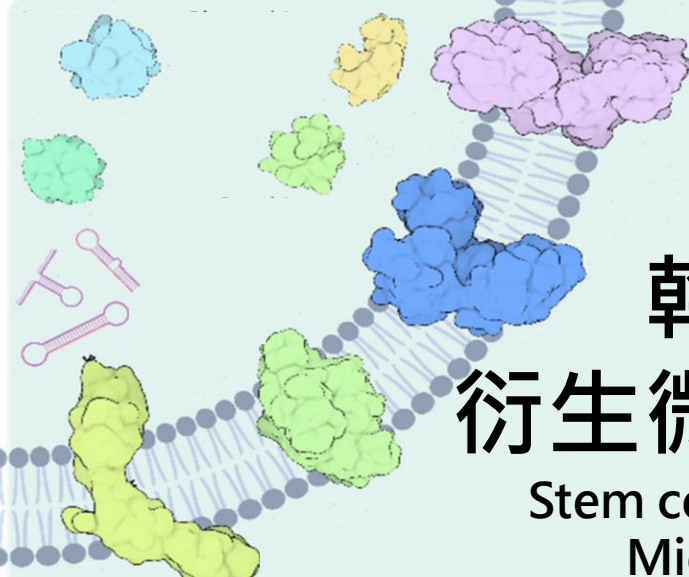


微囊泡
(Microvesicle)



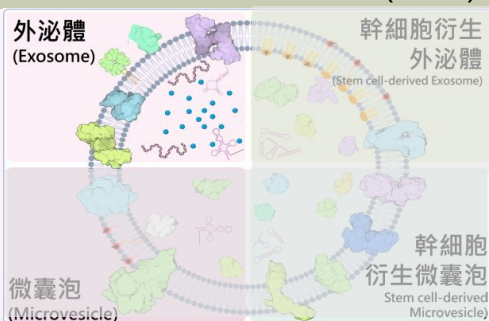
幹細胞
衍生微囊泡

Stem cell-derived
Microvesicle)

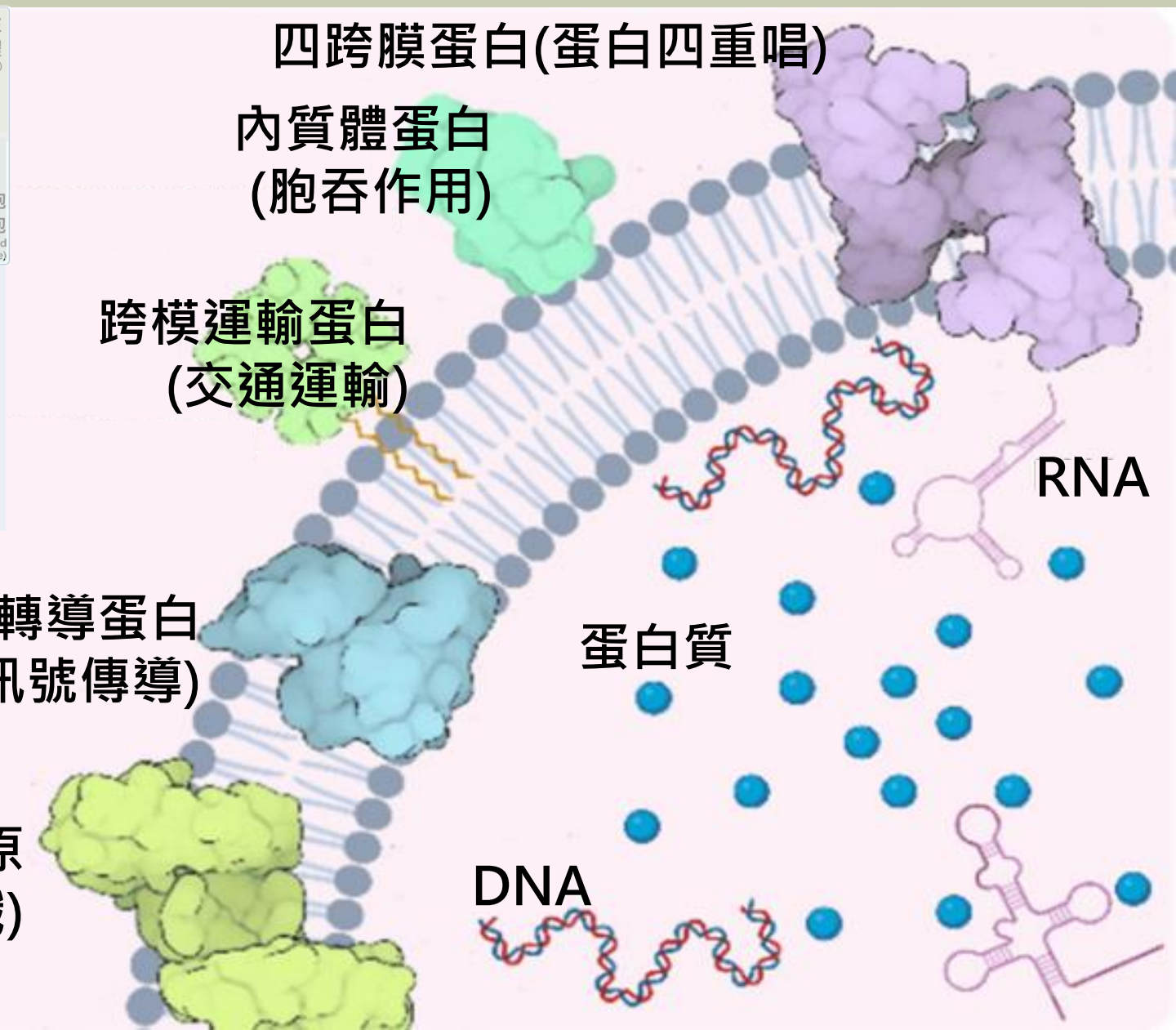


第一再生衛星微粒: 外泌體 (Exosome)

Jennifer McDonald et al.(2024)

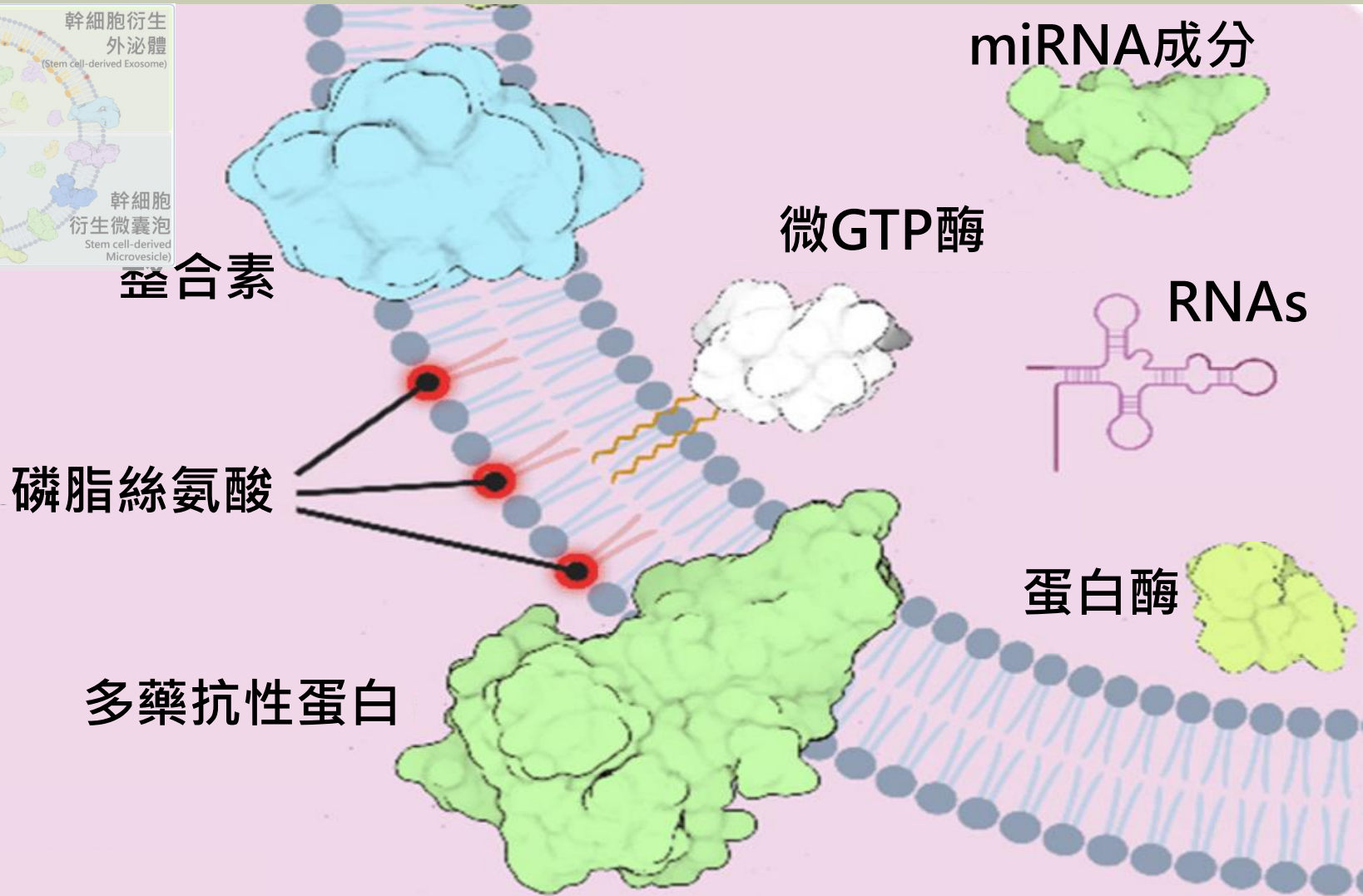
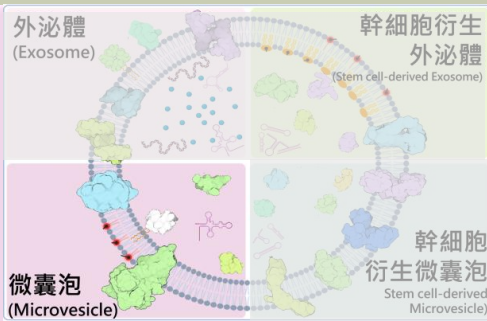


外泌體
膜上具特殊蛋白
內包含
DNA與RNA
遺傳物質



第二再生衛星小奈米微粒: 微囊泡 (Microvesicle)

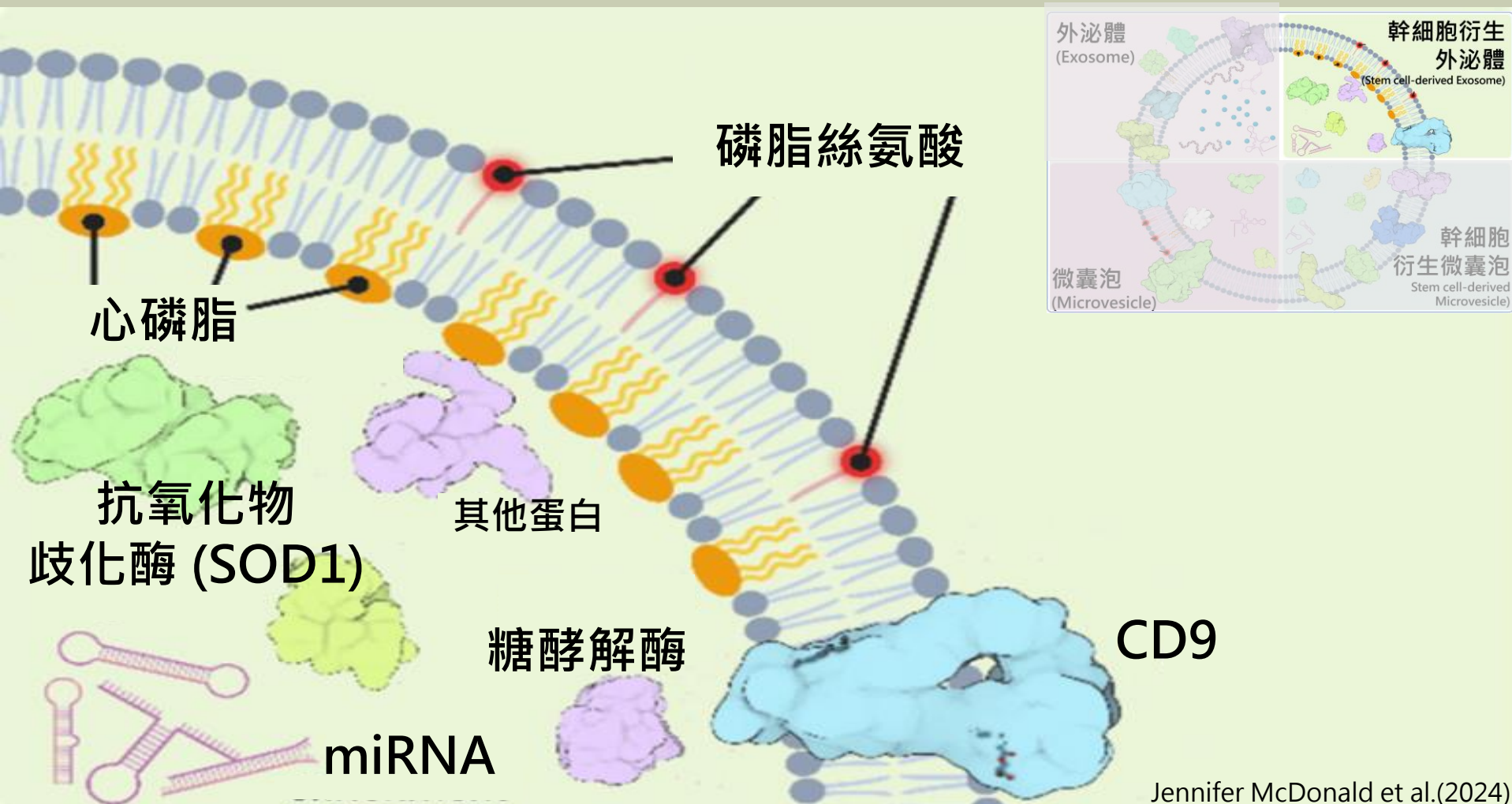
Jennifer McDonald et al.(2024)



- 微囊泡大小約 0.1 至 1.0 μm ，由質膜胞吐形成
- 更富含供體細胞膜與細胞質成分

第三再生衛星微粒：幹細胞衍生外泌體

Jennifer McDonald et al.(2024)

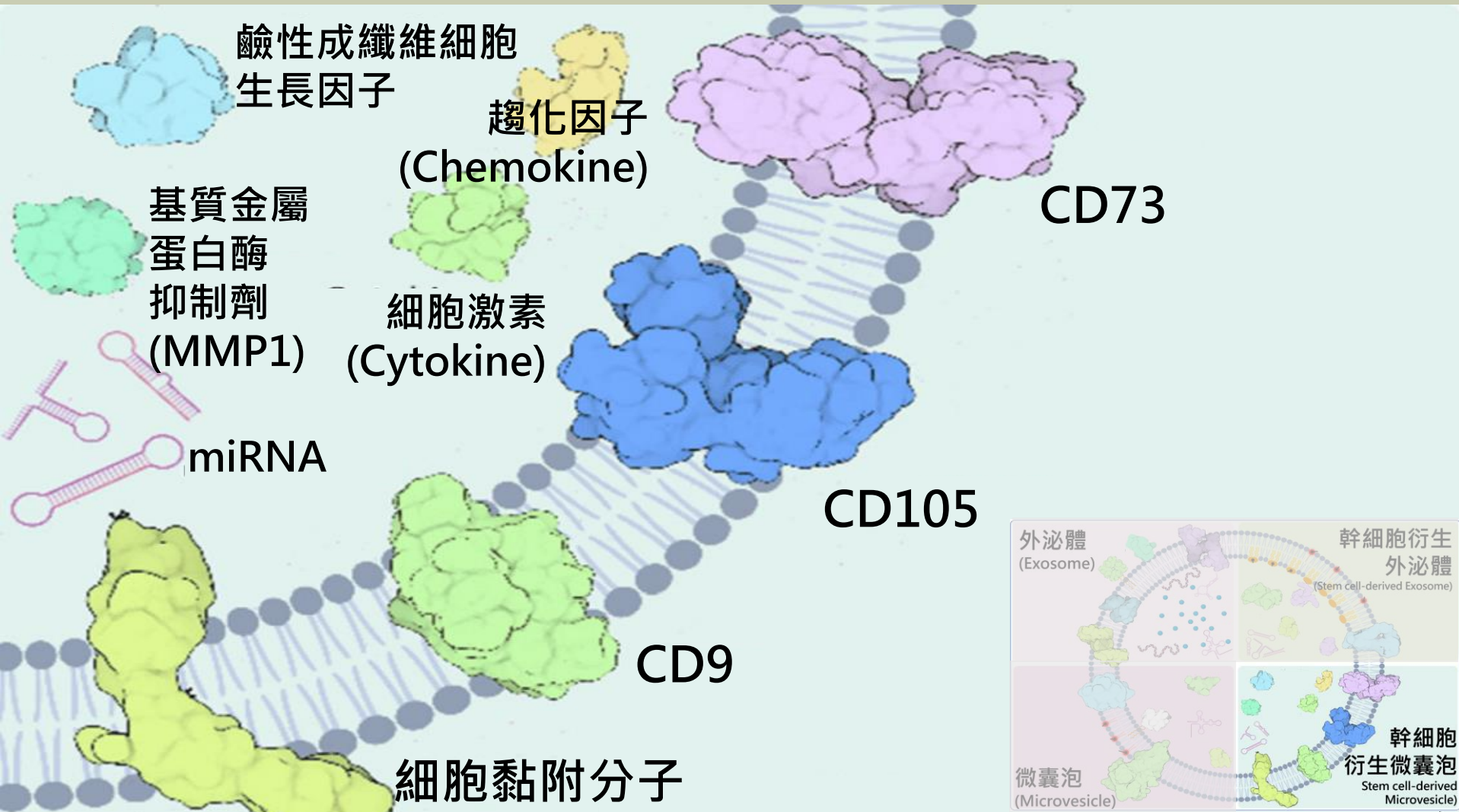


Jennifer McDonald et al.(2024)

- 幹細胞衍生外泌體具特殊成分，不同於一般體細胞外泌體
- 例如含心磷脂的細胞膜內層和富含溶磷脂絲氨酸細胞膜外層，而容物以 miRNA 與生物酶為主。包含成分尚未完全釐清

第四再生衛星小奈米微粒: 幹細胞衍生的微囊泡

Jennifer McDonald et al.(2024)

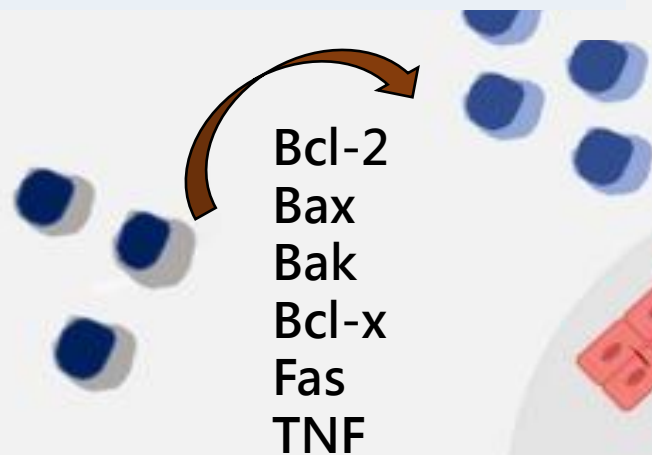


- 幹細胞衍生微囊泡與標準微囊泡特徵不同，富含生長因子、趨化因子和細胞因子等調節分子

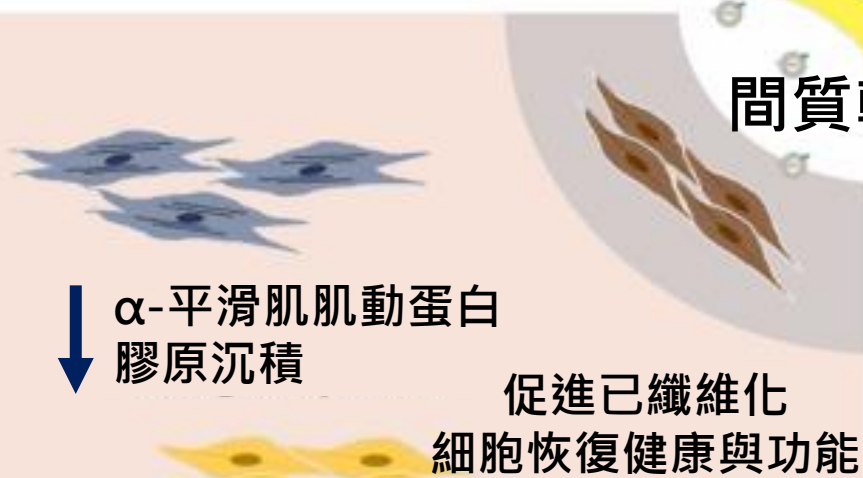
再生衛星奈米微粒四大功能

Yanhong Pan et al.(2023)

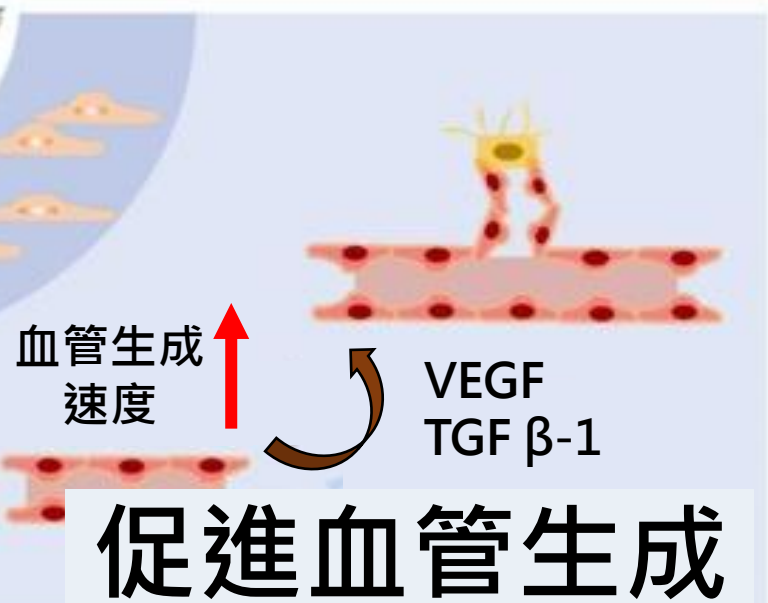
減少細胞凋亡



減少發炎反應

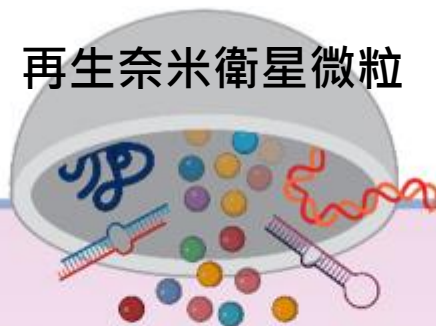


促進組織重塑



再生衛星奈米微粒心血管修復多重作用

再生奈米衛星微粒



減輕心肌損傷

PKB/AKT信號傳導 ↑
GSK-3β磷酸化 ↑
c-JUN磷酸化 ↑
氧化反應狀態 ↓
發炎反應物 ↓
凋亡蛋白酶 ↓



- 修復受損的細胞膜
- 改善心肌細胞能量

促進心肌修復

NOTCH3表達 ↑
細胞週期再循環 ↑
JAK2/STAT6活化 ↑
M2巨噬細胞極化 ↑
心肌纖維化 ↓



- 改善心臟重塑
- 緩解發炎
- 血管新生

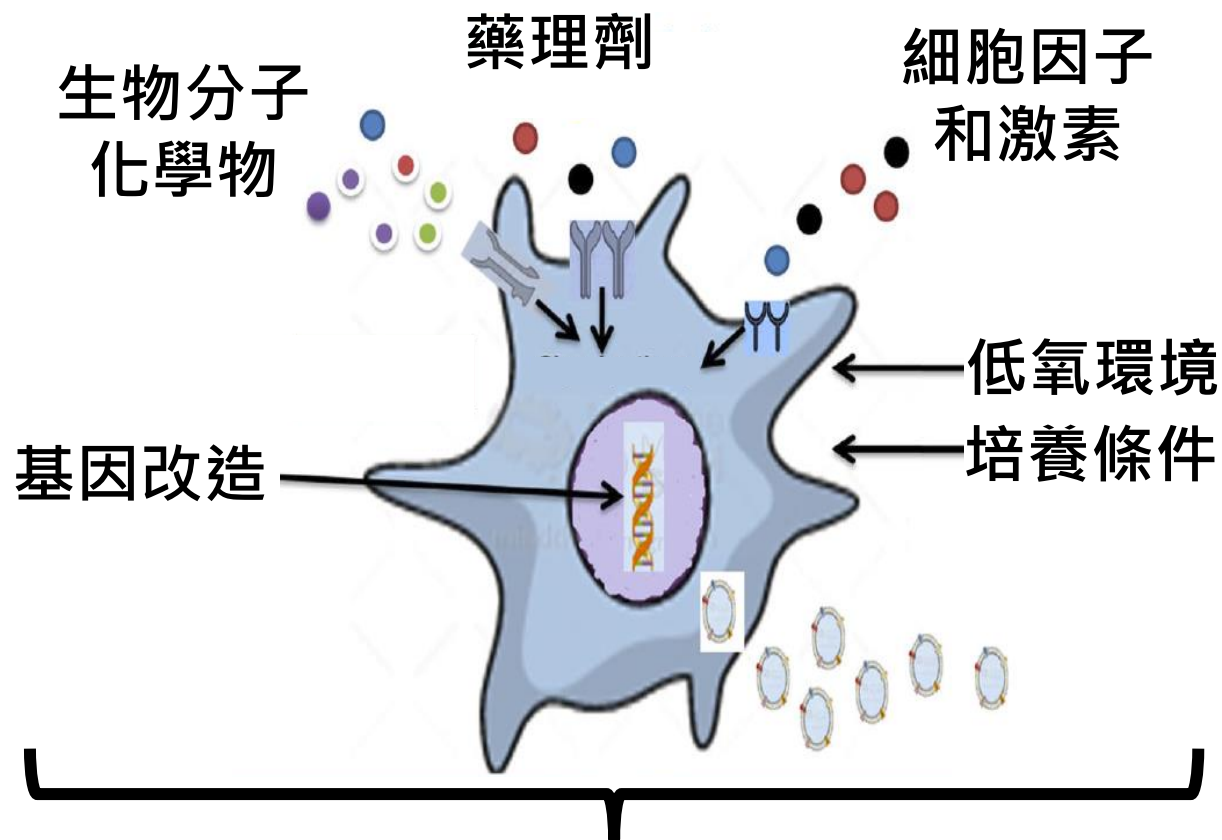
改善血管功能

RUNX2、BGLAP、
BMP2表達 ↓
核因子-κB活性 ↓
致病lncRNA ↓
鈣沉積速度 ↓
...



- 減少血管鈣化
- 內皮細胞移行增值
- 血管生成

再生衛星奈米微粒人工智慧生成



新增或加強間質幹細胞衍生的外泌體功能

細胞保護分子

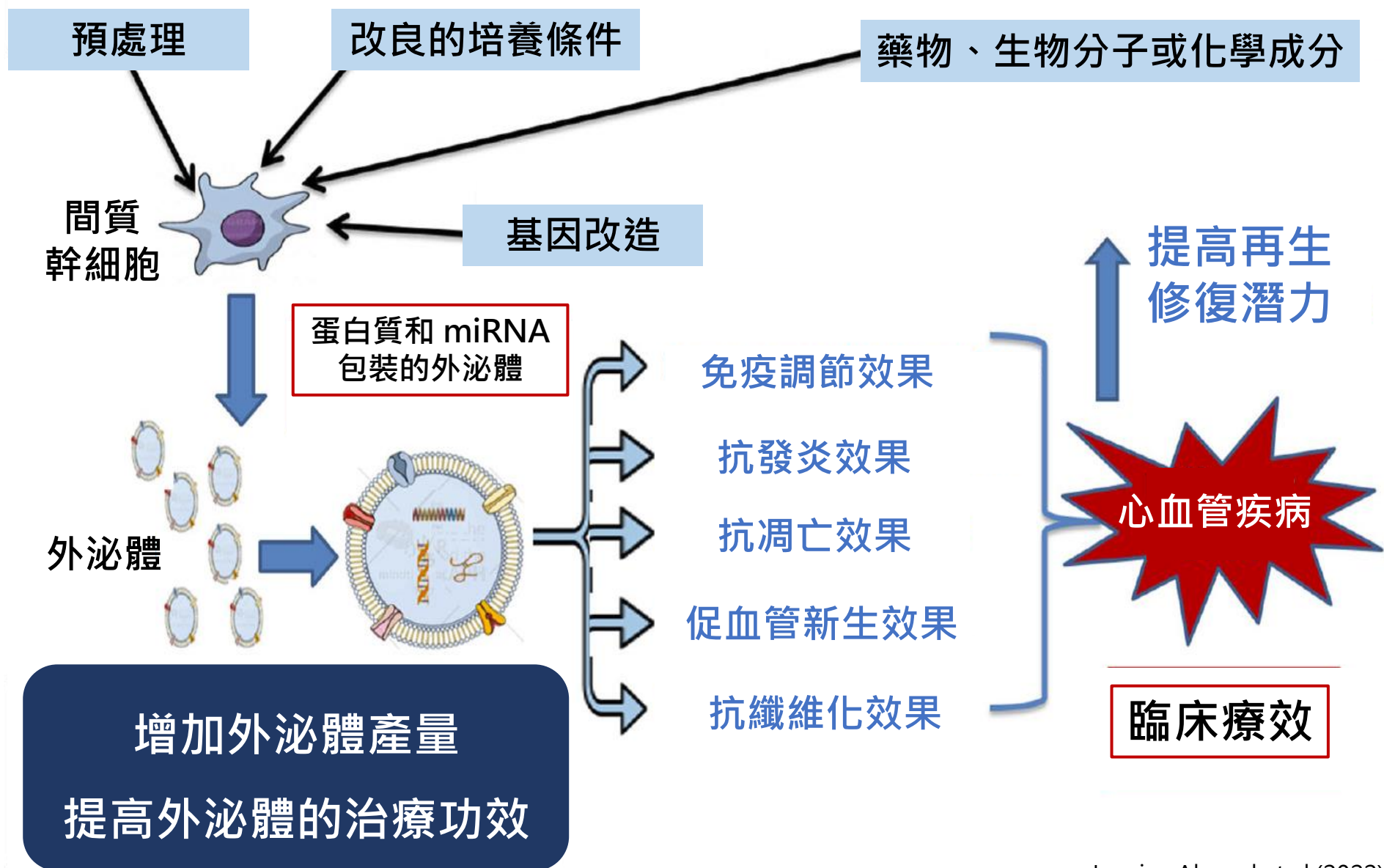
生長因子

血管生成因子

免疫調節因子

- 間質幹細胞外泌體為未來再生醫療應用重要里程碑
- 目前面臨的困難是在臨床應用上如何辨識個人/特定病況需求並維持其功效和穩定
- 調整培養環境調整外泌體治療功能

人工智慧再生衛星奈米微粒心血管治療



外泌體用於心血管疾病治療



動脈粥狀硬化

心肌梗塞

心衰竭

缺血-再灌流

動脈瘤

中風

再生治療想望：絕地再生



林肯日復一日夢見遊艇生活，美夢停止於溺水恐懼



林肯實為複製人產品，提供顧客相容器官



梅列克博士成功發展細胞複製技術，培養與顧客年齡與組織成熟程度相仿複製人，解決組織相容問題



規模化產線提高治療供應效率，複製人意識與權力形成衝突

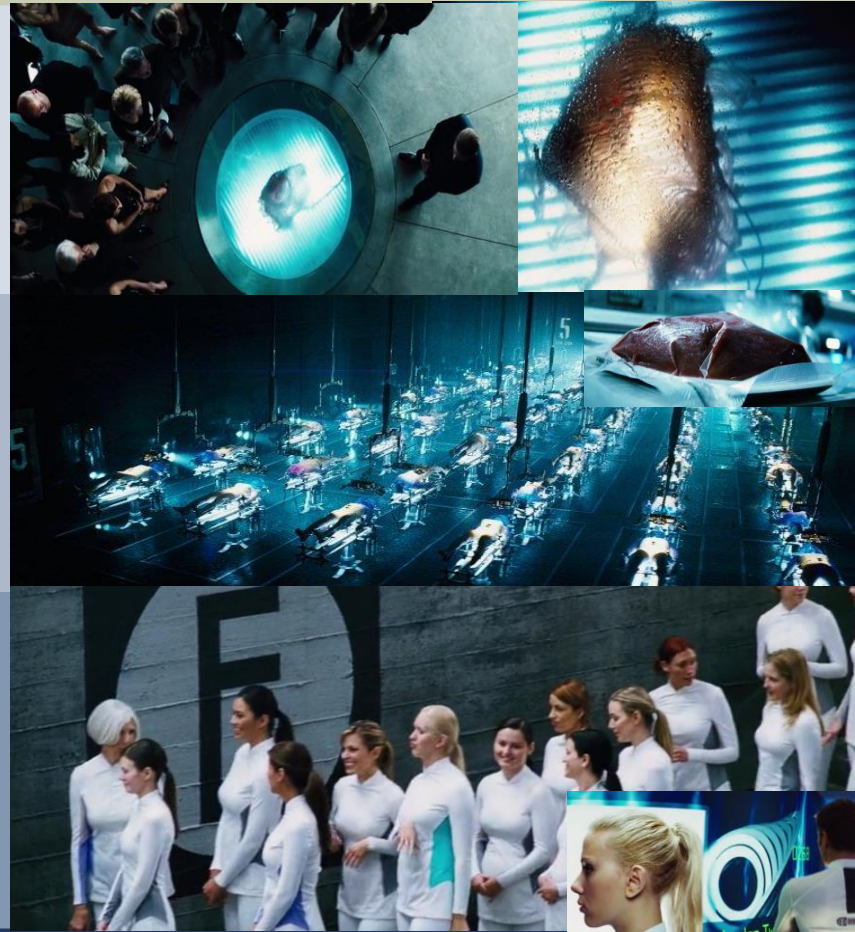
再生醫療精進 提高效率解決衝突

再生技術創新健康應用

量產規模應用挑戰

複製技術爭議衝擊

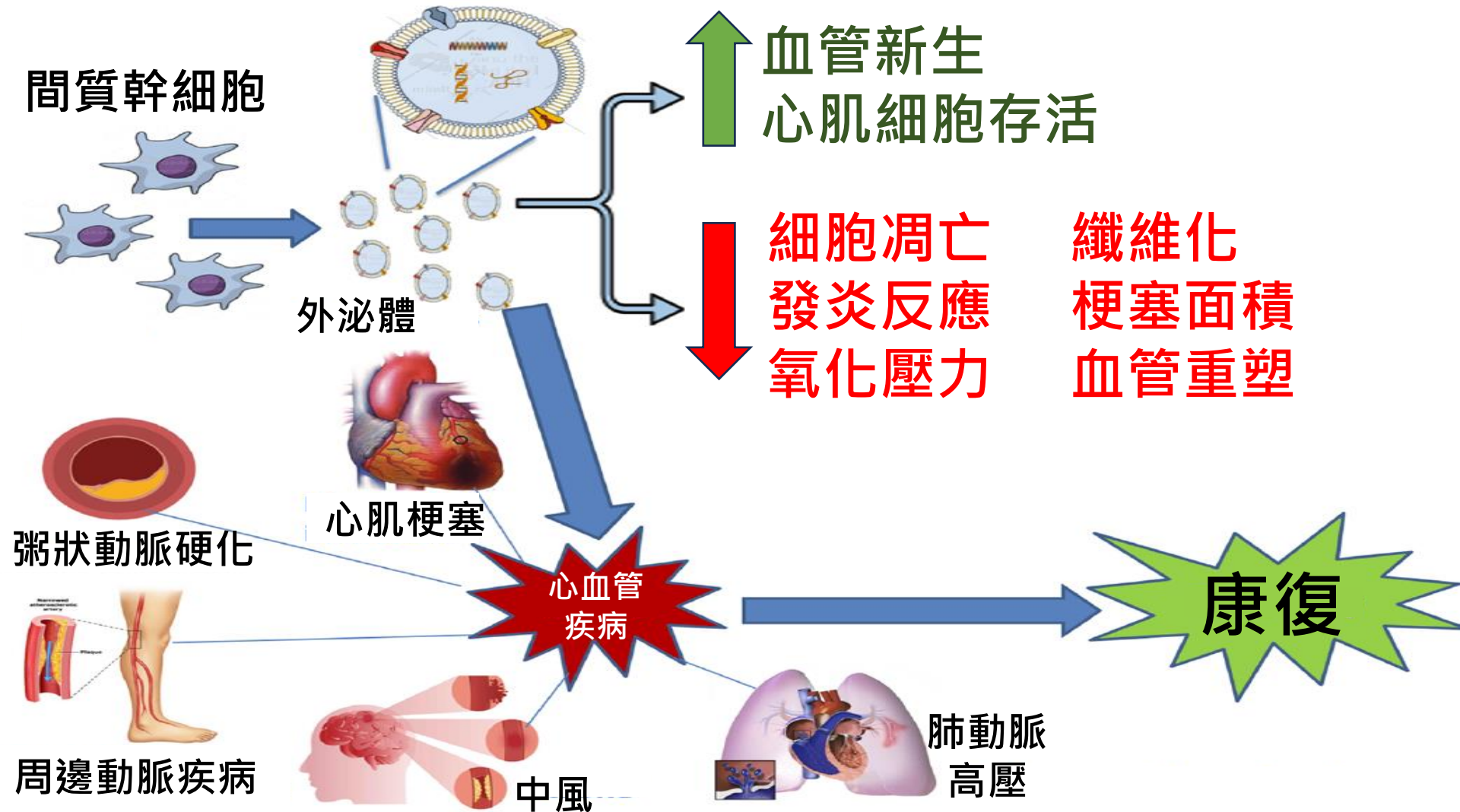
精準規模化再生醫療技術
解決複製爭議



奈米衛星微粒 心臟疾病療法

外泌體心血管疾病療法

Lamiaa Ahmed et al.(2022)



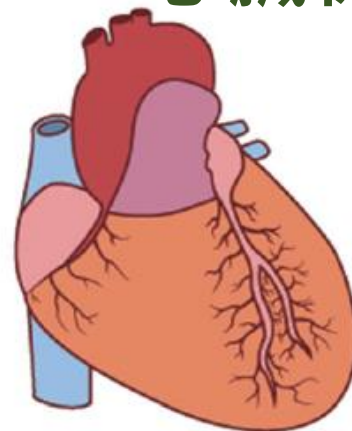
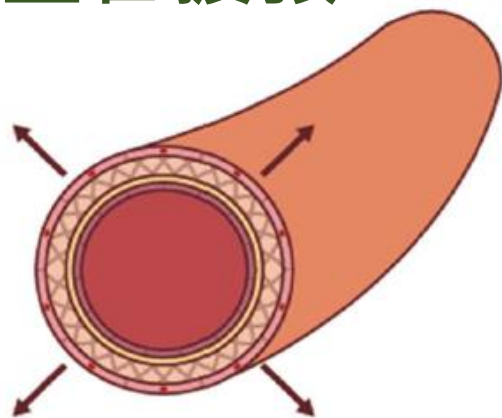
心血管疾病為全球死亡主要原因，佔全球總死亡人數的32%，
每年造成近2千萬人死亡

心絞痛治療藥誘導外泌體療效

Cheng et al., 2020

血管擴張

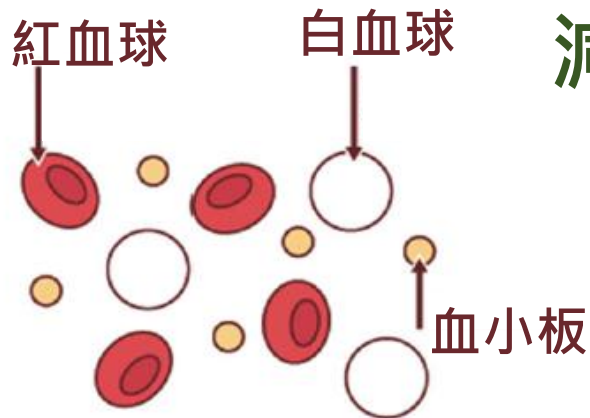
心臟保護



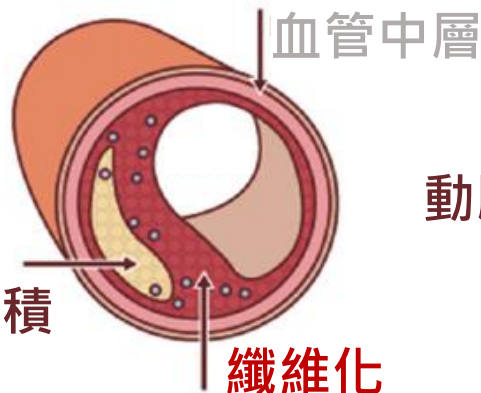
NICORANDIL

利可心

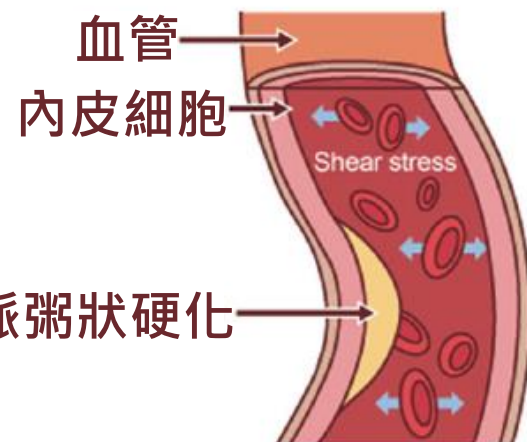
血小板抑制



減少動脈粥狀硬化

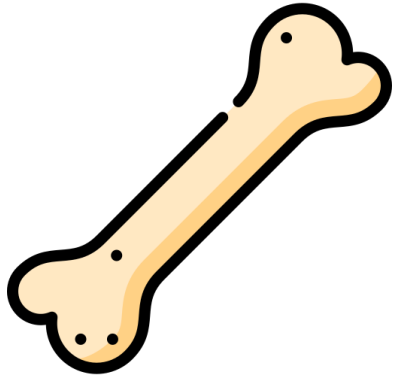


減少血管
內皮功能障礙

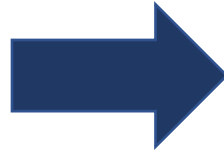


治療性藥物處理外泌體製備

Gong et al., 2024



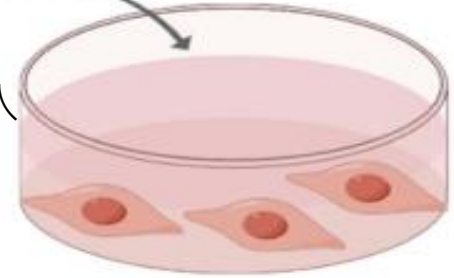
小鼠骨髓抽取幹細胞



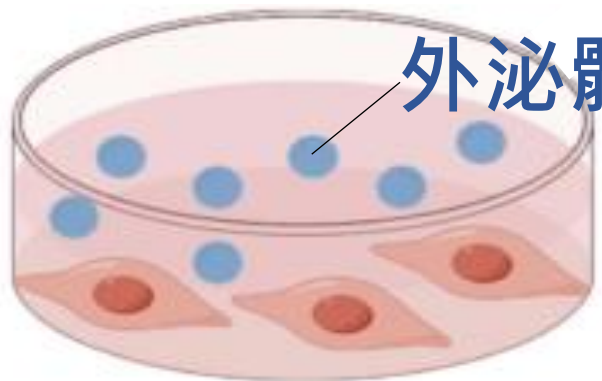
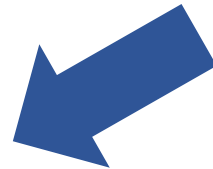
利可心

在培養至
第四代時加入

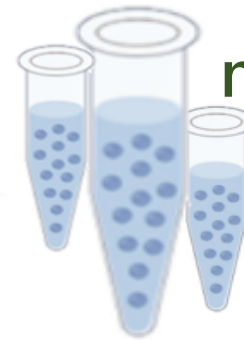
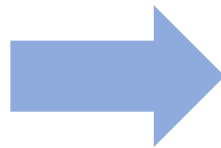
環境攝氏37度
完全培養基



放入培養基中培養



經處理後幹細胞
生成外泌體



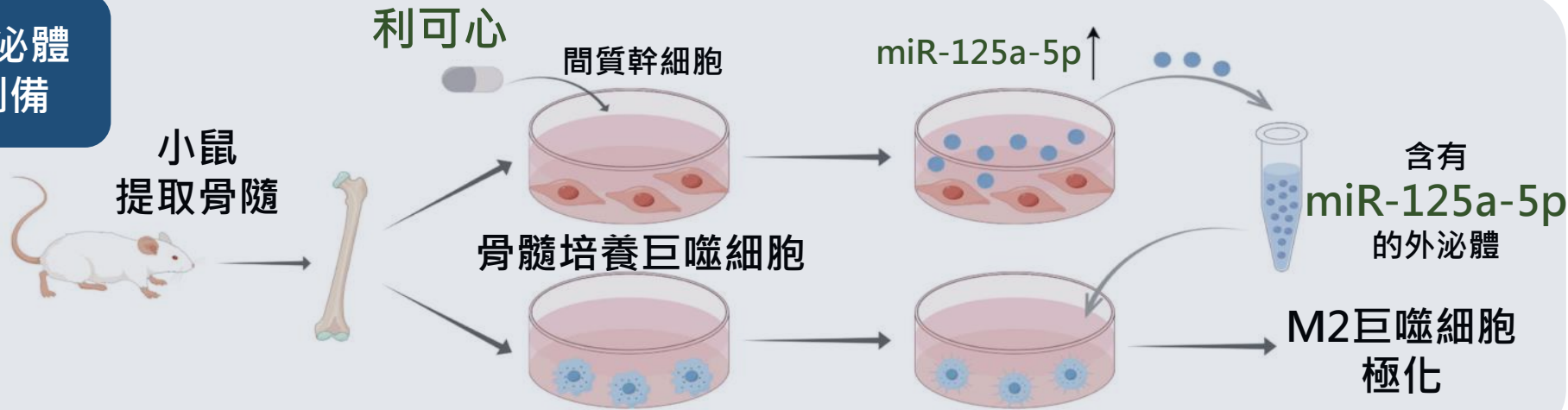
含有
miR-125a-5p

純化外泌體

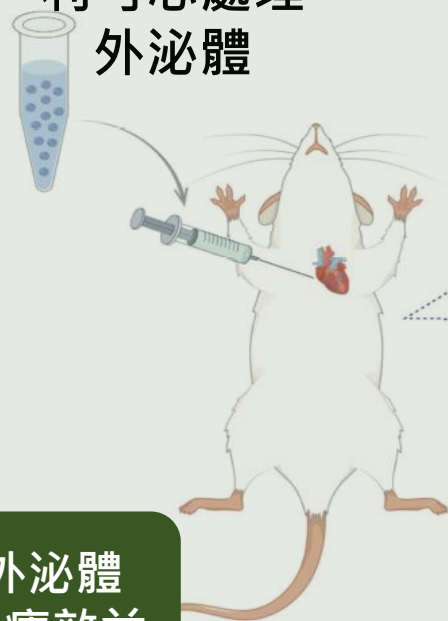
外泌體修復心肌梗塞效益與機轉

Gong et al., 2024

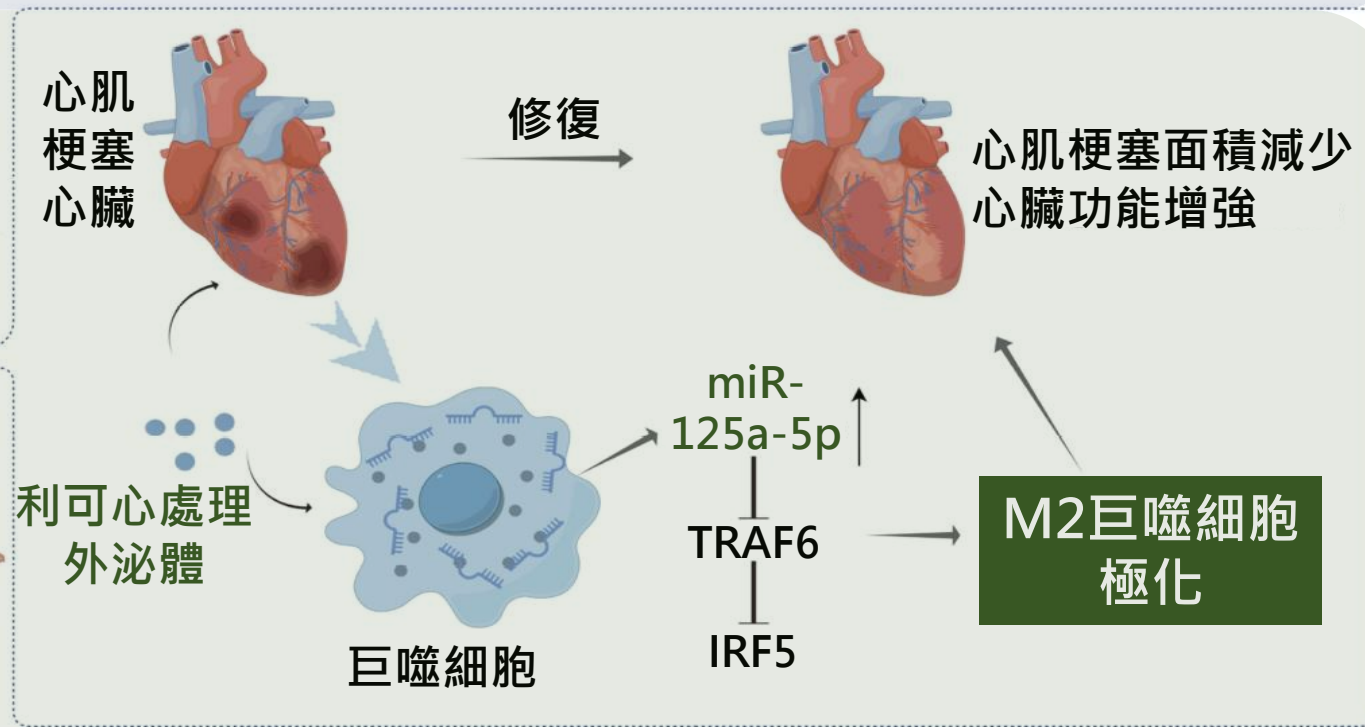
外泌體 制備



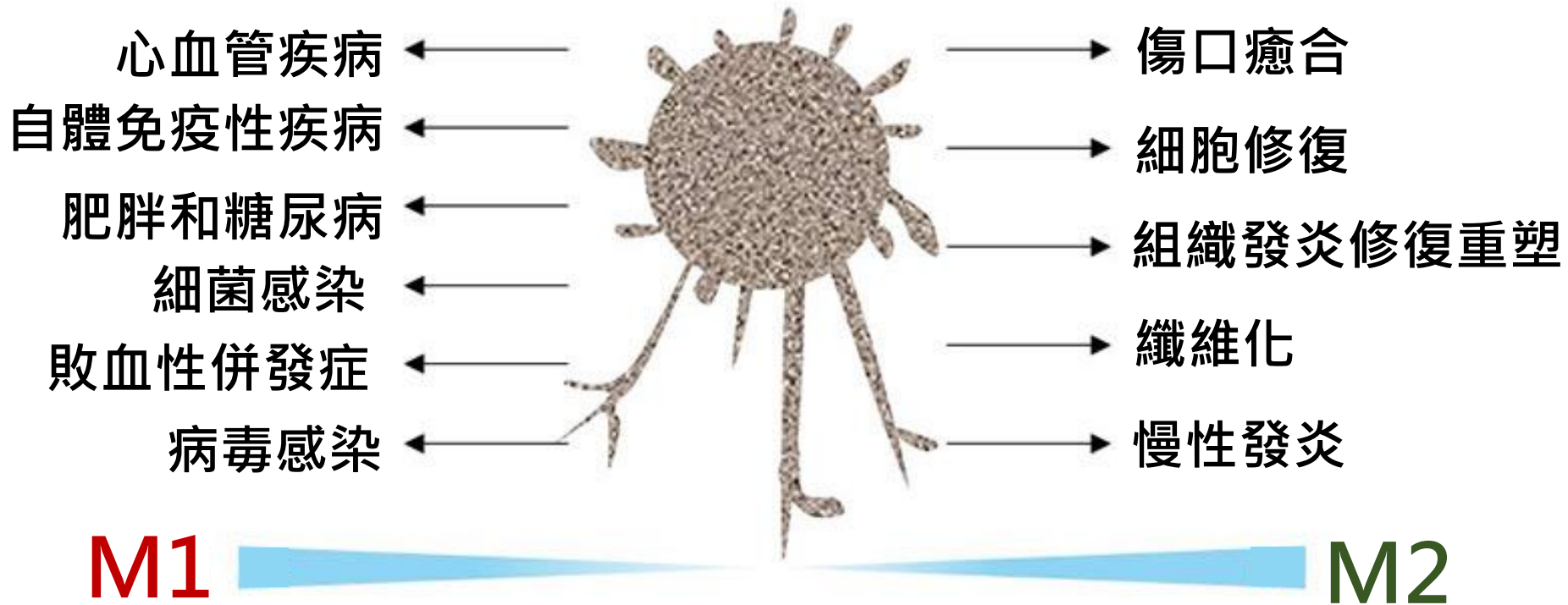
利可心處理 外泌體



外泌體 治療效益



外泌體驅使巨噬細胞分化



分泌致炎性細胞因子
TNF- α 、IL-17A
第一型細胞因子

分泌抗炎再生細胞因子
IL-4、IL-13
第二型細胞因子

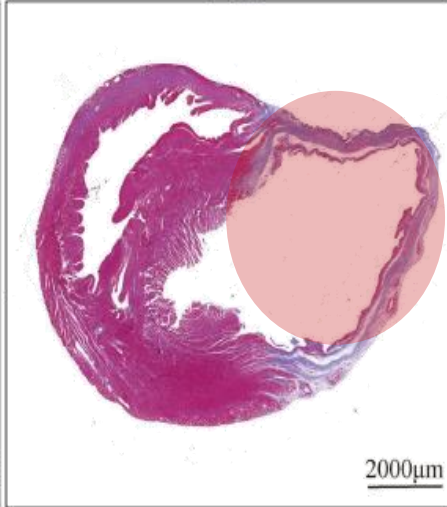
外泌體心臟修復療效

Zhao-Ting Gong et al.(2024)

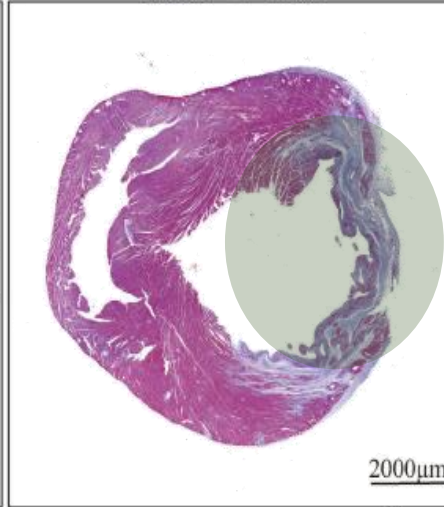
對照組
Sham



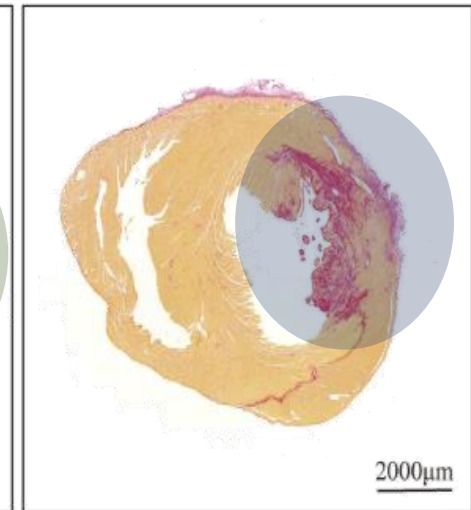
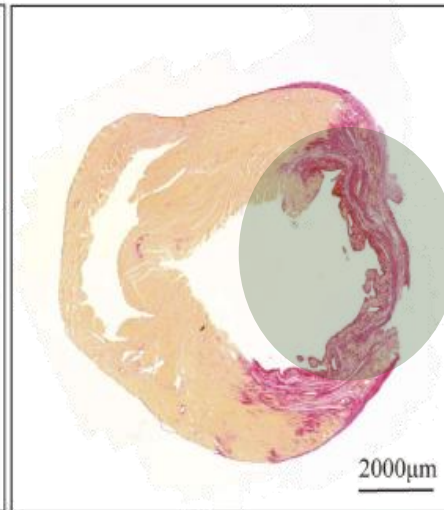
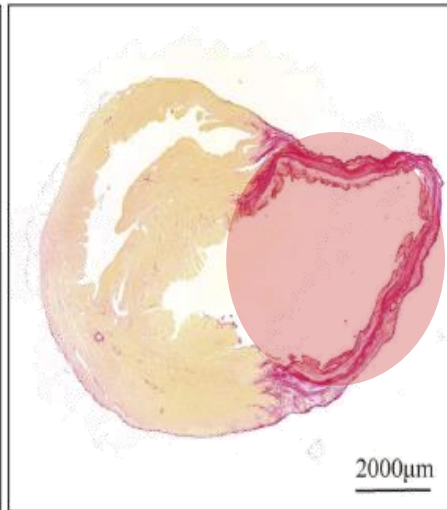
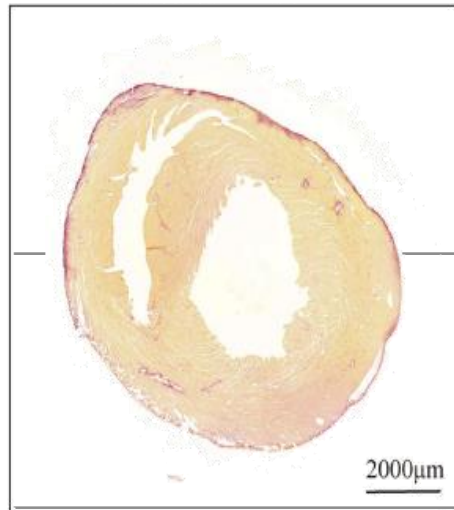
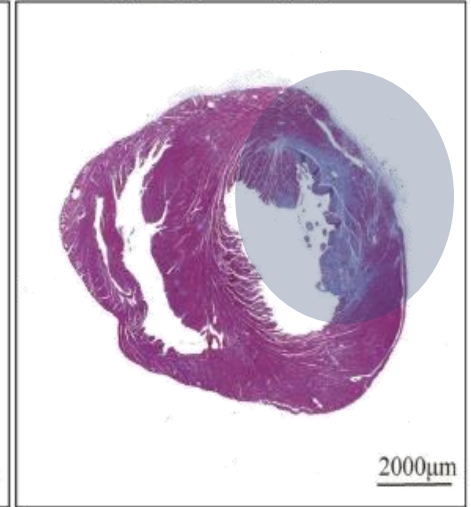
心肌梗塞組
AMI



外泌體組
MSC-Exo



利可心-外泌體組
MSC-Exo-Lico



與其他組別相比，利可心-外泌體組對心臟修復的效果最佳

奈米衛星微粒

治療心臟病人體應用首例個案

SECRET-HF 第一期臨床試驗

Menasché et al., 2024

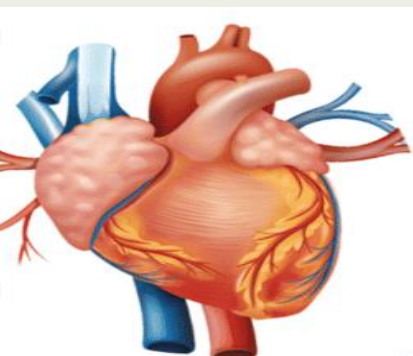
59歲男性



心肌球蛋白基因變異 → 擴張型心肌病變

已依據臨床指引使用藥物並植入心臟內去顫器，心臟衰

竭分級仍為NYHA III，LVEF 25%，未納入移植名單



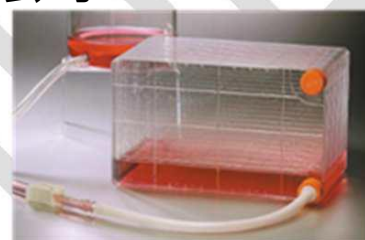
心肌損傷
心律不整
心輸出下降
組織灌流不足

分級	影響程度
I	無症狀
II	中度活動產生症狀
III	日常活動即產生症狀
VI	休息也有症狀

生物製劑等級奈米衛星微粒制備

Menasché et al., 2024

FUJIFILM 細胞製程公司



誘導多能幹細胞
擴增分化

iPSC多能特性辨識
細胞收集誘導分化

生物製劑等級
囊泡培養

囊泡數量-大小評估
EV成分生物標記鑑定

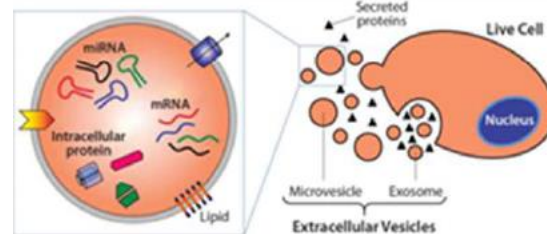
囊泡收集
純化濃縮

滅菌過濾、灌裝、封裝
各批次外泌體成分濃度穩定性鑑定



冷凍運送

外泌體制劑解凍稀釋
劑量調整
醫療療程應用



Secretome
(EV + proteins)

Single batch of final
product (EV- enriched
secretome of CPC)

奈米衛星微粒心臟疾病療效

Menasché et al., 2024

納入試驗

3週基礎評估

Exosome 療程

每次 20×10^9 顆粒/kg

間隔三週共進行3次

靜脈輸注、監測血壓心律

注射前以抗組織胺及類固醇前處理

每次治療後評估EV特異致敏抗體、

EV-誘導發炎淋巴標記

4週後超音波
生化檢測

6個月追蹤
心功能評估

12個月追蹤
心功能評估

EV 生物製劑為安全穩定心
衰竭治療療法

- 受試病患對EV制劑輸注耐受性良好，無不良反應(發燒、皮疹、休克..)發生
- 輸注後監測EV特異抗體與淋巴球未產生免疫反應
- 輸注後即穩定出院不需住院監測
- 療程中與治療後追蹤期間植入式去顫器監測未發現心律不整
- 發炎反應蛋白(CRP)由15.6 mg/L於療程結束後下降至1.9 mg/L
- 6個月後每日利尿劑降低 240 mg → 160 mg，病況改善(LVEF 32%，NYHA II)

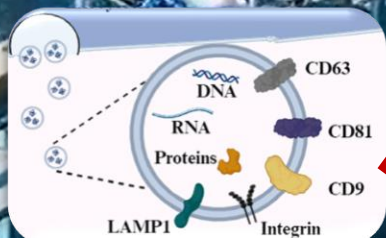
絕地再生：跨過再生醫療發育線

Agnate 胎體

胎體呈植物狀態、不具意識



需發展至複製人器官才可使用



林肯6-E為林肯複製人

英國發佈幹細胞模擬胚胎指引

- 倫理: 研究人員被禁止將人類胚胎模型轉移到子宮中以嘗試建立妊娠
- 彈性: 規範沒有明確規定每個胚胎模型培養時間上限, 「發育限制 (developmental red line)」。

Nature, 2024 July, Roger Sturmeay



星球永續健康 線上直播

陳秀熙
教授



國立台灣大學 許辰陽
醫師



梅少文 主持人



侯信恩 主持人



楊心怡 製作人



林庭瑀
博士



嚴明芳
教授



陳立昇
教授



劉秋燕



台北醫學大學

