

#### 星球永續健康線上直播 幹細胞智慧再生醫療 (V)

#### 再生衛星微粒(Nano IoT) - 中樞神經疾病再生療法

2024年8月13日

再生衛星奈米微粒(Nano IoT)能夠在體內傳遞細胞信號,形成物聯網調節細胞表現與功能。以奈米衛星微粒 Nano IoT 發展中樞神經相關疾病如失智症等退化性神經疾病再生療法受到醫療科學界關注。本週我們將深入探討神經系統再生醫療中的奈米衛星微粒 Nano IoT 機轉與技術,以及這些奈米微粒在腦外傷再生療法中發展。

#### 國際地緣政治現況

以色列與伊朗之間的衝突事件令全球深感憂慮,關注局勢是否會進一步惡化。如果中東局勢得不到妥善處理,可能會引發國際間更大規模的戰爭。真主黨領袖納斯拉勒於8月6日發表聲明,威脅將對以色列發動全面攻擊。哈馬斯的新任領導人辛瓦因其激進立場,加劇衝突擴大風險與全球擔憂。伊朗新任總理裴澤斯基安呼籲宗教領袖哈梅內伊考慮國家發展,克制報復行動。俄羅斯總統普京亦呼籲伊朗克制與以色列武裝衝突避免中東區域戰爭與平民傷亡。

為避免中東地區局勢進一步惡化,各國紛紛採取措施防止區域戰事發生。8月5日 美軍位於伊拉克的阿薩德空軍基地遭到襲擊,促使拜登總統緊急召開國家安全會議,評 估衝突擴大的風險。這反映了白宮對中東局勢發展的高度關注。隨著美國大選臨近,如 何在選舉期間緩和中東局勢,並推動和平談判,已成為關鍵議題。美國國務卿布林肯近 期也積極奔走於各國之間,希望通過外交努力防止區域衝突升級,避免使局勢複雜化。 各國亦評估是否撤離當地公民以保障安全。

委內瑞拉選舉引發爭議,現任總統馬杜洛之選舉公平性受到廣泛質疑,多國要求展開調查。美國國務卿布林肯指出,有明確證據顯示反對派在此次選舉中獲勝,並呼籲委內瑞拉政府尊重民意。美國、巴西、墨西哥和哥倫比亞等多個國家共同要求委內瑞拉公佈選舉記錄,以確保透明和公正。



在前總理謝赫·哈西娜逃亡後,孟加拉的軍方與學生領袖決議由諾貝爾和平獎得主 穆罕默德·尤納斯教授接任臨時政府領導人,帶領孟加拉走出政治混亂。期待尤納斯教 授能夠憑藉其卓越的智慧,以及在獲得諾貝爾和平獎時所展現的對全球和平的追求與理 想,幫助孟加拉避免陷入持續政治衝突。孟加拉的經濟狀況在 COVID-19 疫情和兩次地 區戰爭之後,印太地區,尤其是印度周邊國家如孟加拉,經濟狀況變得格外脆弱。政治 紛亂不僅威脅地區穩定也將對全球經濟造成影響。希望穆罕默德·尤納斯教授能夠妥善 應對這一挑戰。

美國總統大選進入了另一個新階段,沃茲 (Tim Walz) 獲選為賀錦麗的副手,成為 民主黨副總統候選人,他以進步溫和的形象吸引了廣泛支持。相較於川普在競選中激進 立場,目前兩方幾乎形成拉鋸戰。誰將在未來的選舉中勝出,目前仍是未知數。新聞民 調顯示,賀錦麗與川普的支持度相近,雙方已同意於 9 月 10 日進行電視辯論。賀錦麗 能否在選前成功平息中東緊張局勢,將成為此次選舉中的關鍵因素之一。同時,川普激 進的政策能否獲得民眾的認可,也是人們高度關注的焦點。

全球股市近期出現了大幅波動,尤其是美國市場受到通貨膨脹和匯率波動的影響,加上 AI 技術發展,市場震蕩加劇。日本方面,由於匯率和通膨的影響,日經指數在8月5日暴跌12.4%,創下37年來最大單日跌幅。然而,次日該指數迅速回彈,上漲7%,收於34,675.46點。這些波動相信與國際地緣政治局勢密切相關,並且對於日本未來在南海地區的國防佈局可能產生重大影響。

8月8日下午,日本南海海槽發生了7級地震,震中位於鹿兒島縣,震源深度為30公里,地震規模為7.1。地震導致鹿兒島縣部分民房倒塌,目前已知有9人受傷。由於此次地震日本首相緊急取消了原定的出國訪問行程。日本氣象廳也對多個地區發布了海嘯注意報,提醒民眾盡量避免前往海邊和河口區域。海嘯警報於當日晚間10點解除。

華裔諾貝爾物理學獎得主李政道於美國當地時間 8 月 4 日凌晨在舊金山去世,享年 98 歲。李政道與楊振寧共同發現了「弱相互作用中宇稱不守恆」(Parity Violation)定 律,並因此獲得諾貝爾物理學獎。他在 1980 年代持續提出新的理論和研究模型,對物



理學界作出了開創性的貢獻。

#### 科學新知

阿茲海默症為失智症重要疾病之一。在診斷阿茲海默症時,如果沒有使用非常昂貴且精密的儀器,就像瞎子摸象一樣,很難做出準確診斷。然而,早期診斷阿茲海默症具有其可行性。該疾病具有進展性「三部曲」:腦部首先形成斑塊,導致超蛋白纖維纏繞,與退化性病變並進展產生臨床症狀。纏繞病灶越多,癥狀嚴重性越高。近期,早期診斷阿茲海默症出現了新的希望。華盛頓大學與瑞典隆德大學合作開發了一種創新的檢測方法,可以準確地從血液中檢測出阿茲海默症患者腦中的關鍵分子標記—Tau蛋白。該檢測方法的準確度接近9成,與傳統檢測方法相當,有望取代昂貴且具侵入性的傳統檢測方法,並能夠在早期階段檢測出阿茲海默症,為預防介入提供新的可能性。抽血檢驗的方法為重大突破,此便利之檢驗方法可以運用於發展阿茲海默症相關抗體,並用來開發治療與預防性藥物。目前在美國和中國大陸已經出現了三種相關藥物,這些藥物的發展備受期待。儘管它們可能仍存在些需要觀察與改進副作用,但對於人類來說,阿茲海默症的治療終於露出了一線曙光。

因為控制神經元的蛋白質在神經傳導過程中出現異常,進而影響調控神經傳導的基因功能以及神經連結結構。當基因發生異常時,無法正常調控體內的 Pcdh-α基因座,導致神經元傳導錯亂,此神經連結機轉也揭示了神經細胞蛋白條碼與神經傳導之間的關係。如果我們能夠找到異常信號之原因,意味著我們有可能修復這些異常發展治療與預防性策略。

研究人員已經發現了 18 種由免疫系統攻擊腦部所引發的疾病,這些疾病誘發免疫系統產生「叛徒抗體」,這些抗體會攻擊腦細胞蛋白質或突觸,導致腦功能異常或引發發炎反應。科學家們也逐漸發現精神疾病在心理生理上的關聯性,以及尋找相關之免疫性腦炎抗體。透過細胞訊號和免疫調控,有望發展出創新的偵測與治療方法,並改善患者的預後與生活品質。

腦部中的蛛網膜在免疫系統中扮演著重要的溝通角色,蛛網膜連通道是免疫細胞通



過的重要結構,允許蛛網膜與硬腦膜之間進行物質交換。腦結構與免疫系統的協同作用,確保了腦脊液的正常循環,維持免疫監測功能,並保障中樞神經系統健康與正常功能。 神經系統再生醫療奈米衛星微粒

在失智症的發展過程中,細胞訊號與再生衛星微粒的表現對中樞神經系統具有重要影響。中樞神經病變的主要特徵之一是突觸功能障礙。突觸是神經元與神經元之間的接觸點,擔負訊號傳導維持正常神經系統功能之任務。如果突觸傳導出現問題,就會導致一系列複雜問題與神經病變。此外神經元和血管的損傷,以及神經發炎反應(包括氧化壓力的影響),也是失智症進程中重要因素。

再生衛星微粒內含遺傳性訊息及蛋白質,並能像衛星導航的 GPS 一樣運作發揮細胞修復功能。由於其體積極小可穿越血腦屏障 (BBB),這些微粒藉由內涵之多樣訊號分子可連接形成物聯網。當腦部出現異常時,運用微粒包含之訊號分子可以迅速偵測進行介入修復。再生衛星微粒涵蓋了細胞運作關鍵訊息:基因調節微信號。除了 DNA 的基本編碼之外,科學家發現了許多非編碼的基因信號,這些信號可以用來進行基因調節。奈米微粒還可以檢測異常情況下產生的發炎因子。這些發炎因子受到基因調節微信號的影響驅使細胞分化與訊號傳遞造成促進或抑制發炎兩個面向反應。再生衛星微粒可以組成衛星物聯網。如何建立對此衛星物聯網之了解並且運用於臨床早期診斷與治療成為神經再生療法發展關鍵問題。運用微粒訊號能夠迅速發現異常,並且修復神經損傷,為人類提供了創新新早期診斷與治療的工具。

基因微信號調節的主要目標為微膠細胞(Microglia),即神經細胞中的「清道夫」。透過基因微信號的調節,在促發炎與抗發炎分化路徑之間取得平衡,減少神經系統發炎反應,進而影響星狀細胞功能。星狀細胞具維持神經系統穩定性重要功能。基因微信號調節可以影響神經細胞清道夫分化成為兩種作用:一是促發炎,二是抗發炎。藉由再生衛星微粒基因微信號中調節達到阻斷發炎途徑,促進神經再生。神經發炎為神經疾病主要過程之一,會導致微膠細胞異常活化、神經元退化與死亡,以及血腦屏障的破壞。基因微信號能夠抑制 NFKB 的發炎途徑,降低發炎因子產生,減輕神經發炎的狀態,防止



神經細胞的衰亡。再生衛星微粒通過調節發炎反應,為神經疾病的治療提供了創新方法。

要讓微信號調控發揮作用,關鍵在於確保中樞神經系統中的「清道夫」微膠細胞分化平衡。維持神經系統的穩定和清除神經發炎後的殘留物時,於促炎與抗炎達到平衡。 微膠細胞源自胚胎卵黃囊,為中樞神經系統中的先天免疫細胞,主要負責防禦病原體和 修復損傷。微膠細胞在細胞訊息的調控下,會分化為兩種不同的功能類型:M1型(促炎 性)和M2型(抗炎性)。M1型細胞主要促進發炎反應,而M2型細胞則具有抗炎和修復 功能。兩者共同參與了對神經發炎反應的調控,並維持神經元功能的平衡。

星狀細胞則為腦部提供了維持恆定的重要功能,掌控神經系統穩定性、保護神經以及確保神經功能正常運作的關鍵基礎。星狀細胞與微膠質細胞相似,具有促炎(A1)和神經再生保護(A2)的雙重功能。星狀細胞通過誘導神經炎症,與微膠質細胞共同參與神經病變的發生和發展。

再生衛星微粒在神經發炎的調控中,基於四大機轉發揮作用。首先控制微小發炎反應,防止其演變成促進發炎的過程,而是引導其向抗發炎的方向發展。其次,啟動 TLRs/NF- κ B 通路,這些是「清道夫」微膠質細胞的重要機制。第三,啟動 JAK/STAT 通路,這主要與免疫和發炎信號傳遞有關,並且在基因微信號的掌控下,與通訊信號的 MAPK 協同作用,從而減少神經發炎。接下來,可利用由間質幹細胞釋放的再生衛星微粒來治療失智症。這些微粒攜帶基因調節微信號和相關的發炎控制蛋白,並透過蛋白「四重奏」進行傳輸。治療後神經發炎減少,氧化壓力降低,血管增生得到促進,同時突觸也得到了保護,進一步改善神經功能。

Netflix影片《換名天堂》描繪在未來世界發展時間轉移技術,使得基因相容者可以將壽命轉移給他人。捐贈者可在不傷害自身健康下將一部分壽命轉讓給需要的人。然而,這項技術存在限制,因為必須 DNA 配對成功,因此僅限於特定人群之間進行轉移。電影中的永望公司是一家生技公司,時間轉移技術的創始人索菲泰森發明了這項技術。而麥斯則在公司擔任時間管理人,負責管理、配對和媒合基因相容的雙方,以完成壽命轉移。麥斯本人也有過時間轉移的經驗,他在年輕時捐贈了五年壽命,以換取資金供他



完成大學學業。憑藉此同理心,麥斯為捐贈者和受贈者提供互惠的條件,讓捐贈者受益的同時,受贈者也能恢復健康,這同時促進了時間轉移技術產業的發展。然而這項技術也引發倫理衝突與社會爭議。社會上出現了不同的聲音,尤其是亞當集團強烈反對時間轉移,甚至採取暴力行動來表達抗議。亞當集團於某日闖入時間轉移機構,殺害了接受轉移的人,以示反對。麥斯與妻子艾琳娜貸款買下的房屋在一場突如其來的大火中燒毀,作為房屋貸款抵押,艾琳娜被銀行強制取走 40 年壽命以償還積欠的房貸。調查後麥斯發現受贈者竟是索菲,因此策劃了綁架行動,試圖由索菲奪回艾琳娜的壽命因而發生一連串衝突事件。

索非泰森在發展時間轉移技術時,抱有遠大的向往。例如如果能延續像愛因斯坦和莫札特這樣的天才生命,將會對科學、文化和音樂領域做出巨大貢獻。她的目標是利用時間轉移技術,在不傷害捐贈者的情況下,促進人類整體的發展。索非泰生還致力於研究細胞修復技術,克服人類的先天限制,並希望所有人都能從中受益。影片中也提到,再生技術可以造福社會,提升整體健康水準,並有潛力發展成為一個具有高度產值的產業。永望公司的股票表現優異,公司也對技術的應用進行了嚴格監管,確保不違背人權,同時保障股東利益。然而,時間轉移技術也引發了社會問題,類似於早期器官捐贈面臨的挑戰。因此,在技術發展和經濟增長的同時,需要建立良好的監管機制,以避免對受贈者的傷害。再生醫療的創新技術如何提高經濟發展?一方面,它可以促進經濟和技術進步;另一方面,建立完善的規範機制,追求人類社會和健康的可持續發展,推動科學和文化的進步,創造一個健康公平的社會。

#### 奈米衛星微粒腦外傷再生療法

因為再生衛星微粒非常的小,可以利用這樣的特性穿過血腦障壁,保護神經、減少神經發炎或促進血管新生等,達到治療血管性失智症的目標。血管性的失智症與腦部外傷都是血管損傷的問題,利用再生衛星微粒參與血管損傷修復,來降低所造成的傷害。作用機轉是利用調控血管內皮生長因子、轉化生長因子、調節血管生常信號通路、活化microRNA,以達到促進內皮細胞增生,與抑制內皮細胞凋亡來達到效果。



再生衛星微粒治療腦部疾病,目前應用於三大疾病,包含腦外傷、失智症,以及巴金森氏症。腦部創傷使用 M2 微膠細胞轉換、減少發炎星狀細胞活化,與  $TLR/NF-\kappa$  B、MAPK 發炎路徑抑制,降低創傷性腦損傷、減少相關誘發神經炎症。失智症的部分  $TLR/NF-\kappa$  B 發炎路徑抑制,與 JAK/STAT 抗癌路徑活化,減少  $A\beta$  神經廢棄物堆積。巴金森氏症是利用 NLPR3 發炎路徑抑制、減少神經發炎、維持紋狀體神經數量。

血腦障壁是治療上的障礙,如何突破血腦障壁並延長治療效果,是科學家們所需要 克服的問題。奈米纖維長效支架可在腦內持釋放再生衛星微粒維持治療效果,利用奈米 材料技術利用靜電作用與材料科學的發展,提供神經保護效果、抗神經炎症、維持藥物 濃度。該研究利用高壓電技術和高壓噴射注射孔,將純化後的再生衛星纖維利用靜電與 氫鍵的作用,穩固地吸附在材料表面,確保物質釋放的穩定性,成功產出奈米纖維。此技術突破腦血管屏障的挑戰,不僅提升治療效果,還減少重複注射或口服藥物的需求,特別適用於長期病變的治療。該創新療法使用兩種復合奈米顆粒,分別從神經幹細胞和間質幹細胞中萃取出再生微粒,以提高治療效果。由於神經結構的複雜性,研究人員不僅關注再生的神經,還致力於調控微膠細胞和星狀細胞等支持神經功能的組織再生。

研究運用動物試驗評估此創新療法療效。正常對照組的小鼠未經創傷,其腦皮質與人類大腦相似,表現出平滑且健康的結構。而受傷組的小鼠則在經過固定力量撞擊後,腦組織出現出血和損傷。未經治療的小鼠腦損傷組,類似於人類在車禍中遭受的腦外傷呈現腦組織缺損。然而,經過奈米再生微粒支架治療後,雖然腦組織仍有損傷,但顯示出顯著的再生能力。不僅神經細胞的修復效果明顯,連帶的支持細胞也顯現出在生復原療效,顯示再生衛星微粒對於再生輔助作用。該研究進一步利用轉棒測試觀察小鼠在轉棒上維持的時間,以及其通過平衡樑的速度來評估運動協調性。結果顯示,接受奈米再生微粒治療的小鼠,其運動功能顯著接近正常對照組,表明這種治療能夠有效改善腦損傷後的功能表現。雖然這項研究目前僅在動物上進行,但其結果為奈米再生微粒未來應用於人類腦部創傷治療帶來良好的前景和希望。

以上內容將在 2024 年 8 月 13 日(二) 10:00 am 以線上直播方式與媒體朋友、全球



民眾及專業人士共享。歡迎各位舊雨新知透過星球永續健康網站專頁觀賞直播!

• 星球永續健康網站網頁連結: https://www.realscience.top/7

• Youtube 影片連結: https://reurl.cc/o7br93

• 漢聲廣播電台連結: https://reurl.cc/nojdev



#### 講者:

陳秀熙教授/英國劍橋大學博士、許辰陽醫師、陳立昇教授、嚴明芳教授、林庭瑀博士 士

#### 聯絡人:

林庭瑀博士 電話: (02)33668033 E-mail:<u>happy82526@gmail.com</u>

劉秋燕 電話: (02)33668033 E-mail: r11847030@ntu.edu.tw