

劉華昌教授與 軟骨再生醫學團隊的研究

文・圖／張至宏

膝關節軟骨的病變依程度不同可分為兩大類：半層缺損（partial thickness defect）及全層缺損（full thickness defect），其中半層缺損為關節面軟骨組織的局部受損或剝蝕，尚未到達下層的硬骨層；而全層缺損則為軟骨組織的受損或剝蝕已深入下層的硬骨層。

目前主要的治療方式有：藥物治療方法、人工關節置換、自體軟骨細胞植入（autologous chondrocytes implantation; ACI）、馬賽克鑲嵌術（mosaicplasty），或者利用骨髓刺激的方式，如micro-fracture、drilling、abrasion arthroplasty等。

據統計，目前美國每年因軟骨深層傷害，所要進行的人工關節替換手術高達20萬例以上，且逐年增加中，然而置換人工關節需切除患者關節面之大量軟骨及硬骨組織，對人體傷害及破壞性極大，且以金屬為材質的人工關節植入體內不僅無法提供人體緩衝重力的功能，且僅能維持10至15年左右，因此年輕人須再度經歷關節置換手術的痛苦，老年病患則往往因體力無法再一次承受手術，或可能因多次置換人工關節而導致殘疾、不良於行，凡此都造成社會及家庭經濟負擔；因此，破壞性較小的軟骨組織修復再生醫療技術，遂成為臨床迫切需求之治療方法。

本人在臺大骨科住院醫師訓練期間，對於關節軟骨病變的病患，年長者予以置換人工關節，青壯者則採鑽洞術或馬賽克軟骨移植術，但這都不是根本的解決辦法。近幾年，組織工程技術興起，我有幸在臺大醫工所劉華昌教授與林峰輝教授兩位前後任所長的指導下，組成幹細胞團隊，研究軟骨再生與組織工程。從2002年開始，經過5年研究，不斷的嘗試、創新，自骨髓中分離出間葉幹細胞，成功地在體外培養出大量軟骨細胞。為驗證軟骨細胞移植的可行性，團隊與臺大動物

醫院郭宗甫院長合作，以54隻迷你豬進行動物實驗，發現植入的軟骨細胞修復狀況良好、外觀光滑透明，完全解決了馬賽克軟骨移植術的缺點。

在關節軟骨組織工程研究中最關鍵的地方為軟骨細胞增生和分化的調控，軟骨前驅細胞、細胞和生長因子在支架內相互間的反應、機械環境等因素。以細胞來源而言，自體的軟骨細胞是第一選擇，但是，健康的軟骨細胞數量有限，且在體外增生培養的過程又極易失去原本的表現型，若軟骨細胞去分化則會導致無法分泌正常的細胞間質。因



以幹細胞製造之組織工程軟骨。

此，為了獲得足夠數量的細胞，具有軟骨分化潛能的骨髓間葉幹細胞是軟骨組織工程最佳的細胞來源之一。

在體外培養幹細胞成軟骨的過程尚有另一個瓶頸，即體外培養的幹細胞經常產生過度肥大的骨細胞，朝向硬骨分化，導致無法展現所有軟骨組織具有的特性，所以如何調控幹細胞正確地朝軟骨細胞分化，且維持在成熟軟骨的階段，是目前幹細胞應用於關節軟骨組織工程最大的挑戰。

綜觀幹細胞在關節軟骨組織工程研究的歷史，從早期如何培養幹細胞朝向軟骨細胞途徑分化、發展適合幹細胞分化成軟骨的三維支架，到21世紀的今天，隨著分子生物學與基因工程技術的進步，學者們試圖瞭解並調控生長因子的機制，希望早日成功開發出仿生之組織工程關節軟骨。目前已有研究證實一些生長因子對於幹細胞分化成軟骨細胞的調控有所影響，如：轉化生長因子(TGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)、骨形成蛋白(BMP)、類胰島素生長因子(IGF)等，且軟骨生成的過程主要會受到Ihh/PTHrP訊息路徑以及Sox9、Runx2等轉錄因子調控。然而截至目前為止，如何成功且安全地將生長因子或轉錄因子送入幹細胞中以應用於臨床，仍有待突破與努力。

本人就讀博士班期間，經常有機會與劉教授出國開會及發表論文，例如世界組織工程與再生



將組織工程軟骨植入豬隻膝蓋內。



組織工程修復後之豬隻膝蓋軟骨。

醫學大會(TERMIS)。當時就發現，臺灣並沒有組織工程與再生醫學相關學會；幸而劉教授在所長任內大力推動，成立了臺灣再生醫學會(FARM, Formosan Association of Regenerative Medicine)，且劉教授榮任兩屆理事長，之後由前衛生署署長、現任新光醫院院長侯勝茂教授接任，而我也有幸成為再生醫學會理事的一員，學習參與學會的運作。劉教授可說是國內再生醫學的先驅。在我畢業之後，劉華昌教授與工研院施冰如博士合作，將此一動物實驗成果導入臨床試驗，利用工研院之GTP實驗室，培養自體骨髓間葉幹細胞，植入膠原蛋白之中，進行軟骨組織工程；迄今已經進行12位病患之手術治療，年紀從47到87歲不等。兩年來追蹤實驗結果，皆得到良好之膝關節功能，切片檢查亦發現再生軟骨之組織型態接近玻璃軟骨與纖維軟骨之混合體，組織細胞之密度亦非常高，並與周圍正常軟骨組織緊密接合。同一時期江清泉教授與工研院廖俊仁博士的軟骨再生研究也開花結果，並成功技轉至國外廠商。臺大骨科真可謂是國內軟骨再生研究的領軍龍頭老大。

劉教授最讓學生敬佩的地方，就在於他鏗

而不捨的毅力。從堅持再生醫學之研究，到成立再生醫學會，將成果應用於人體實驗，都是在劉教授的堅持與努力下成功。他也是最照顧學生的老師之一，經常將學生推向國際舞台，學生遭遇的困難，也都由他收拾。許多總醫師的人工關節技術，亦都受教於劉教授。劉教授擔任骨科醫學會理事長任內，首創骨科住院醫師於骨科醫學會發表論文後可於骨科專科醫師考試加分；擔任醫工所所長任內，也創下骨科醫師考取醫工所的人數紀錄，讓許多骨科醫師，得一窺骨科醫工研究堂奧的機會。某次出國開會，他鄉異國，冷風颼颼，劉教授戴著鴨舌帽，語重心長的對我諄諄教誨，希望我不要因為到私人醫院任職，就只拼業績，一定要持續研究，每年都要有SCI paper發表。每當我憶起這一幕，心中就感到無比的溫暖與感激。

現在，本人在亞東醫學中心服務，擔任骨科主任一職。除了繼續與臺大醫工所林峰輝教授合作，合聘為元智大學生技所副教授之外，亦將合作觸角擴大至北科大方旭偉教授（他也是臺大化工系校友）研究團隊，亞東骨科團隊並聘請陽明醫工所許元銘博士擔任研究員，持續骨骼關節再生醫學的研究。重要研究成果包括半人工膝關節之聚乙烯磨耗顆粒對軟骨細胞會產生毒性、利用軟骨碎塊加上血小板凝膠與自體骨髓間葉幹細胞進行軟骨修復、萃取去細胞軟骨基質進行軟骨組織工程、誘導臍帶血間葉幹細胞與關節滑膜間葉幹細胞進行軟骨分化、以多醣類結合甲殼素研發不需交聯劑之軟骨組織工程支架、開發促進血管新生之骨水泥以治療股骨頭壞死、開發含新型抗生素之骨水泥 等等。近年來獲得之重要榮譽包括國家新創獎與有庠傑出教授獎。希望不久的

與劉華昌教授（右）參加醫學會。



張至宏小檔案

臺大醫學系（1992）、醫學工程研究所博士班（2005）畢業，主修骨科學、醫學工程、組織工程；現任亞東醫學中心骨科副教授兼主任、元智大學生物科技與工程研究所副教授，兼任臺大醫學院骨科助理教授、臺大醫院骨科主治醫師，曾任亞東紀念醫院外科部主任。獲International College of Surgeon（國際外科學院）院士（F.I.C.S.）資格，也是臺灣再生醫學會理事。

重要研究成果有：半人工膝關節之聚乙烯磨耗顆粒對軟骨細胞毒性研究、利用軟骨碎塊、血小板凝膠與自體骨髓間葉幹細胞進行軟骨修復技術等。