

【成大醫分館 8 月(下)醫學新知與延伸閱讀】

一、離治癒糖尿病又進一步！《Nature》重量級研究：科學家打造出無「免疫排斥」人工胰島

[延伸閱讀] Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes.

二、科學家編輯魷魚胚胎成功！有助於研究人類神經疾病

[延伸閱讀] Highly Efficient Knockout of a Squid Pigmentation Gene.

三、癌症又有新療法？加國研究：光動力療法使癌細胞缺氧衰亡

[延伸閱讀] One-pot synthesis of theranostic nanocapsules with lanthanide doped nanoparticles.

四、史上第一人！《自然》研究：她不靠藥物戰勝愛滋病毒

[延伸閱讀] Distinct viral reservoirs in individuals with spontaneous control of HIV-1.

五、《Cancer Research》：實體瘤前驅藥 增加腫瘤吸收藥物量達 50-100 倍

[延伸閱讀] Structural Optimization and Enhanced Prodrug-Mediated Delivery Overcomes Camptothecin Resistance in High-Risk Solid Tumors.

《詳細醫學新知內容與延伸閱讀出處，請繼續往下閱讀.....》

一、離治癒糖尿病又進一步！《Nature》重量級研究：科學家打造出無「免疫排斥」人工胰島【Heho 健康 2020/8/25】

糖尿病是現代嚴重的慢性病之一，而且目前無法根治。不過近日的研究對糖尿病的治療有了突破性的進展，未來有望在移植人工胰島後，不靠藥物讓胰島永久恢復功能。

頂尖學術期刊《Nature》期刊上，近期在線發表了一項來自美國索爾克研究所（Salk Institute）的新成果，科學家們在開發糖尿病療法方面取得了重要進展。團隊利用幹細胞技術，研製出了首個能夠屏蔽免疫系統的人胰島類器官。這些具有胰島功能的細胞群移植到糖尿病小鼠體內後，能夠長期穩定血糖。更重要的是，小鼠不用使用免疫抑製藥物來克服移植產生的免疫排斥現象。

免疫排斥現象：免疫系統負責捍衛身體的健康，對大部分的外來物都會產生排斥，包括外來的細菌、病毒、微生物、細胞，免疫系統都會進一步攻擊，以保衛身體不受外來物干擾。因此包括醫材植入、器官移植，都需要克服免疫排斥的問題。

在這項研究中，科學家們針對的是第一型糖尿病。罹患第一型糖尿病的患者，胰島β細胞會被免疫系統所攻擊，導致胰臟無法順利製造胰島素，因而難以控制血糖。

由於需要終身治療，即便可以使用自動化設備輸送胰島素，對於患者來說控制血糖仍是一種挑戰。另一種治療方法是移植捐贈的胰島組織，但這需要患者長期服用免疫抑制藥物來克服免疫排斥，帶來了嚴重的感染風險。因此幾十年來，研究人員一直在尋找更好的方法來補充胰島細胞。

研究所的新聞稿指出，目前這項新的實驗可以讓移植後的生物體，不用長期服藥、治療，因此將使我們離治癒這種疾病又近一步。

受到免疫療法啟發，用 PD-L1 保護人工胰島細胞

團隊負責人 Ronald Evans 教授開發出一種體外培養β樣細胞的新方法。他們建立了模擬人類胰腺的 3D 環境，可以使其中培養的β樣細胞具有類似胰島的特性。進一步調整後，團隊製造出了可以模擬人類胰島功能的「人胰島樣類器官」(human islet-like organoids)。

接下來，研究小組解決了複雜的免疫排斥問題。受癌症免疫療法藥物的啟發，研究團隊嘗試利用免疫檢查點蛋白 PD-L1 保護移植細胞。「透過表達作為免疫抑制劑的 PD-L1，移植的類器官能夠躲避免疫系統攻擊。」第一作者 Eiji Yoshihara 博士說。

將人胰島樣類器官移植到具有健康免疫系統的糖尿病小鼠體內後，這些可以表達 PD-L1 的細胞提供了免疫屏蔽功能，可以連續 40 多天持續控制血糖。

未來第一型糖尿病將有治癒希望

這是首次有研究表明，無需基因操作就可以保護外來胰島細胞不受到免疫攻擊。團隊指出，如果能夠把它開發為一種療法，將來患者就不需要服用免疫抑制藥物了。

當然科學家也指出，這一系統在推進到臨床試驗之前，還有很多工作要做。移植的類器官需要在小鼠體內進行更長時間的實驗，以證實其作用是持久的。並且，需要做更多的工作來確保它們在人體中使用是安全的。

Evans 表示，大多數第一型糖尿病患者是兒童和青少年，這種疾病長期以來很難用藥物管理。實驗室生成的人類胰島樣細胞群能夠替換受損細胞，讓它們按需產生正常量的胰島素，有望改變第一型糖尿病的治療現狀。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes.

Source: Nature. 2020 Aug 19. Online ahead of print.

DOI: 10.1038/s41586-020-2631-z.

Full text: [全文瀏覽](#)

二、科學家編輯魷魚胚胎成功！有助於研究人類神經疾病【科技報橘 2020/8/27】

魷魚的大腦神經系統發達，堪稱海洋中最聰明的動物之一，也一直是科學家想研究的物種，近日科學家技術突破，成功設計出第一款基因改造魷魚，將魷魚的身體顏色變透明，讓科學家未來可透過基因編輯技術，追蹤魷魚大腦神經的運作，未來甚至有可能用於幫助研究人類腦神經退化疾病，但基因編輯技術牽涉到道德倫理的問題與挑戰，也成為這類基因工程長久以來面臨的爭議之一。魷魚是海洋生物中最聰明的物種之一，科學家已經想了解它的腦神經系統很久了

魷魚是海洋生物中最聰明的物種之一，而且在所有無脊椎動物中又屬魷魚的腦部神經系統最大，魷魚透過複雜的腦神經系統，能在遇到危機時瞬間偽裝自己的身體，並且能使用多元的信號跟同伴交流。

也因為魷魚的這些特性，讓科學家長久以來想要一探究竟魷魚的腦部神經的奧秘，不過卻一直受限於魷魚本身的防禦機制，某部分是因為頭足類動物的胚胎有一層堅硬的保護殼，使得對於魷魚大腦的研究一直窒礙難行。

近日科學家成功設計基因改造「透明魷魚」

直到近日，這項技術取得了重大突破，一群海洋科學家成功使用基因編輯技術 CRISPR，設計出第一隻基因改造魷魚，主導研究的是美國麻薩諸塞州伍茲霍爾的海洋生物學實驗室博士 Joshua Rosenthal 與他的團隊，他們成功將魷魚身上的皮膚著色基因中去除，如此一來，這種基因編輯的魷魚的身體就是透明的，也讓科學家更好觀察對於魷魚的實驗、並方便追蹤基因改造是否起作用。

Rosenthal 與其團隊 7 月底時將這項研究成果發表在科學期刊《Current Biology》上，這為基因編輯技術設立了新的里程碑，未來可以針對頭足類動物發達的大腦進行更深入的研究，也將對人類神經退化障礙如阿茲海默症、帕金森氏症等疾病上的研究帶來進展。

Rosenthal 也認為，這項研究的成功將會對神經生物學家在基因編輯生物的使用帶來巨大的飛躍。

魷魚基因組圖問世，追蹤大腦活動更容易

這項研究的不易之處在於，需要先繪製出魷魚的基因組圖，才能準確定位基因編輯的位置，而這個基因組圖直到近期才被完成（甚至尚未發表），而另一方面要如何在^{不傷害魷魚胚胎構造的情況下進行基因編輯}，也會是基因改造魷魚研究的一大挑戰。

這項研究的另一位作者、馬里蘭大學聖瑪麗學院的發育生物學家 **Karen Crawford**，找到了一種方法讓雌魷魚卵與雄魷魚精子在適當的條件下形成胚胎，但因魷魚胚胎的堅固難以刺入，研究團隊更發明了一款以石英作為針頭的剪刀，成功在不損害胚胎的方式將 **CRISPR** 注入胚胎當中。

未來，科學家將展開相關的實驗，希望能透過 **CRISPR** 技術追蹤魷魚複雜的神經活動，例如將魷魚植入「追蹤基因」，讓螢光蛋白可以在腦神經活動狀態時發光，易於讓科學家一探魷魚大腦神經的運作模式。

基因改造爭議大，許多人在道德倫理不能接受

不過基因改造魷魚的研究也面臨道德倫理上的問題與挑戰，人類為滿足期待與個人慾望而逕行利用其他動物身體改造基因，恐有違反道德倫理原則，在歐洲與加拿大，已有相關規定嚴格控管對於頭足類動物的研究，而在美國目前尚未有相關研究的規範。

不過海洋生物學實驗室也在這次的研究報告中強調，有實施嚴格的內部政策，以確保道德及仁慈的對待。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Highly Efficient Knockout of a Squid Pigmentation Gene.

Source: Curr Biol. 2020 Jul 26;S0960-9822(20)30985-4. Online ahead of print.

DOI: 10.1016/j.cub.2020.06.099.

Full text: [全文瀏覽](#)

三、癌症又有新療法？ 加國研究：光動力療法使癌細胞缺氧衰亡【自由時報 2020/8/28】

衛福部近期公布 108 年國人死因統計結果，癌症依然高居榜首。近期一項發表在英國皇家化學會期刊《化學·科學》（**Chemical Science**）上研究指出，常用於治療皮膚癌和皮膚癌前病變的光動力療法其實也可用在治療其它癌症。

光動力療法是將具有光敏感反應的藥劑注射到罹患皮膚癌和皮膚癌前病變患者們體內的病變組織中，接著再用可見光照射，以激活此藥物，釋放出活性氧

(ROS) 後，好讓腫瘤細胞缺氧衰亡，達到療效。

但加拿大魁北克大學國立科學研究院 (INRS) 資深教授 Fiorenzo Vetrone 指出，根據目前的臨床治療，光動力療法只能局限於治療淺表性皮膚癌；若想再提升活性氧 (ROS) 的療效，尤其是治療其它惡性腫瘤，仍深具有極大的挑戰性。

Vetrone 和他的團隊最終順利找到了一種解決方法，他們在研究中發現到二氧化矽納米顆粒，可將具有組織穿透高效力的近紅外光 (NIR) 轉化為可見光，同樣能夠觸發化學反應，並順利釋放出活性氧，給藥至腫瘤深處中，使組織順利缺氧衰亡。

Vetrone 表示，未來若能將光敏感反應的藥劑包覆在二氧化矽納米膠囊中，將可賦予光動力療法更多醫療作用。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: One-pot synthesis of theranostic nanocapsules with lanthanide doped nanoparticles.

Source: Chemical Science. 2020 Jul 14;11(26):6593-6926.

DOI: 10.1039/D0SC01033B

Full text: [全文瀏覽](#)

四、史上第一人!《自然》研究：她不靠藥物戰勝愛滋病毒【自由時報 2020/8/28】

知名國際期刊《自然》1份最新研究指出，1名屬於「菁英控制者」的女性病患在完全不靠藥物的情況下，自行戰勝了體內的 HIV 病毒，可以說是史上第1位戰勝愛滋病的人類。

據了解，這份研究由美國麻省總醫院 (Massachusetts General Hospital)、麻省理工學院 (MIT)、哈佛拉根研究所 (Ragon Institute)、哈佛大學附屬布萊根婦女醫院 (BWH)、加州大學舊金山分校 (UCSF)、約翰·霍普金斯大學醫學院 (Johns Hopkins Medicine)、美國國立衛生研究院 (NIH) 共同執行。

根據《紐約時報》報導，研究通訊作者、哈佛拉根研究所免疫學家徐瑜 (音譯, Xu Yu) 與小組對 64 位「菁英控制者」進行追蹤研究，這些人不需藥物也能自行抑制 HIV 病毒，當中 1 名染上病毒長達 25 年的 66 歲女性患者，在血液初驗時沒有檢出 HIV 病毒反應，研究人員進一步檢視後發現，雖然患者體內仍

有病毒，但全都無法繼續繁殖。

研究指出，在部分未接受抗逆轉錄病毒治療（ART），還可自行控制病毒複製的愛滋病患者中，病毒經常與人類基因組的特定區域進行整合，病毒在轉錄時受到抑制，這份研究提到的 66 歲女性患者，可能達到 HIV 病毒的清除性治愈（sterilizing cure）。

研究提到，僅不到 0.5% 的愛滋病患者可以在無服用藥物的情況下控制病毒數量，先前已有文獻證明這些「菁英控制者」的免疫系統，能夠記憶病毒在宿主細胞內的基因組，但目前仍不清楚這些病患的免疫系統是怎麼抑制 HIV 病毒，醫學家將深入進行研究。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Distinct viral reservoirs in individuals with spontaneous control of HIV-1.

Source: Nature. 2020 Aug 26. Online ahead of print.

DOI: 10.1038/s41586-020-2651-8.

Full text: [全文瀏覽](#)

五、《Cancer Research》：實體瘤前驅藥 增加腫瘤吸收藥物量達 50-100 倍【環球生技月刊 2020/8/26】

近(24)日，費城兒童醫院（Children's Hospital of Philadelphia，CHOP）研發出常用於治療實體瘤，伊立替康(irinotecan)和托泊替康(topotecan)這兩種藥物的前驅藥物(prodrug)，可使腫瘤吸收的藥物量增加 50~100 倍，在患有抗藥性或高危實體瘤的小鼠模型中達到 80% 至 100% 長期有效緩解。此研究發表於《Cancer Research》。

CHOP 團隊所開發的這種前驅藥，會被人體轉化為活性代謝物。該藥物屬喜樹鹼(camptothecins)類，可促進細胞死亡和破壞腫瘤，其中 irinotecan 及 topotecan 被用於治療高危險性實體瘤。

由於腫瘤會對藥物產生抗藥性，以及隨著時間的推移產生耐藥性，所以這兩種藥物通常對高危疾病無效。irinotecan 為 SN-38 的前驅藥，可避免 SN-38 在體內快速失去活性，僅剩一小部分能發揮治療效果。但同時，irinotecan 也會引起嚴重的副作用，包括骨髓抑制和腹瀉。

研究人員為了克服藥物失活和毒性的問題，設計這些藥物的前驅藥，透過將四臂聚乙二醇(four-arm polyethylene glycol)支架的易斷裂鍵連接到藥理增強藥物 SN-22 的四個殘基，再以這種方式連接 SN-22 組件，延長藥物停留時間，使腫

瘤吸收的藥物量增加 50~100 倍。

SN-22 受到修飾結構的保護，不僅能保持活性，還能避免被腫瘤細胞的轉運蛋白向外排除，導致治療無效。這些修飾都有助於藥物在腫瘤中蓄積、停留，而不被代謝，組織中的藥物濃度可持續數小時甚至數天。

研究人員在小鼠模型中測試了前驅藥，包括具有內在和獲得性耐藥性的神經母細胞瘤，耐化學性的尤因肉瘤(sarcoma)和基因融合呈陽性的橫紋肌肉瘤。SN-22 前驅藥輸送在所有模型中均導致腫瘤完全消失，在 80 - 100%的病例中，這些完全緩解持續了六個月以上。

研究團隊指出，與 SN-38 不同，無論 ABCG2 在體內的濃度如何，SN-22 都會抑制神經母細胞瘤(neuroblastoma, NB)生長。SN-22 前驅藥在腫瘤內藥物濃度，在所有時間點均顯著高於 SN-38。CPT-11 / SN-38 治療僅對轉殖基因小鼠的腫瘤產生微不足道的影響，但是 PEG- [SN-22] 4 治療導致腫瘤完全消退，且持續了六個月以上（屍檢時無腫瘤）。PEG- [SN-22] 4 還顯著延長了具有抗藥性原位 NB 的小鼠的存活率，並導致 80-100%的 NB 和肉瘤異種移植物長期緩解（6 個月以上）。

除了對耐藥性腫瘤高度有效外，經過改造的前驅藥的毒性也比伊立替康低，也沒有導致任何其他不良反應。與伊立替康相比，SN-22 的效力增強意味著研究人員可以使用更少的藥物來縮小腫瘤。

共同資深研究人員 Garrett Brodeur 醫師針對 CHOP 的癌症易感性計劃表示，我們開發的癌症治療劑可有效治療至少三種具有內在或後天抗藥性的高危兒科實體瘤。鑑於這種療法除對付侵襲性疾病表現出顯著的治療效果外，對這些類型的腫瘤的毒性也可能比大多數癌症療法低得多。我們認為需要在臨床試驗中進一步探索這些研究結果。

UPenn 的研究副教授 Michael Chorny 博士說，在多種高風險癌症的臨床相關模型中證明了我們前驅藥的卓越功效和生物相容性，使之成為一種潛力新療法，能夠解決當前治療方法所遇到的一些限制。

實體瘤很難治療，兒童更是罹患者中的高風險群，因為兒童神經母細胞瘤、肉瘤和橫紋肌肉瘤等腫瘤通常對常規療法無反應。口服或靜脈內化學療法通常不能將足夠的藥物作用在腫瘤，這不僅使化學治療劑無效，更會導致抗藥性和副作用增加，例如嚴重的腹瀉、骨髓抑制和繼發性惡性腫瘤。因此，科學家和臨床醫師一直在尋找新藥或新方法來將舊藥輸送到人體內，使藥物可以發揮更大的療效。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Structural Optimization and Enhanced Prodrug-Mediated Delivery Overcomes Camptothecin Resistance in High-Risk Solid Tumors.

Source: Cancer Res. 2020 Aug 24;canres.1344.2020. Online ahead of print.

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1344.

Full text: [全文瀏覽](#)

註：

1. 醫學新知報導與延伸閱讀服務旨在引導讀者利用圖書館內的電子期刊資源，閱讀醫學新聞引用的期刊資料原文，圖書館如實提供網路新聞內容供讀者客觀檢視新聞報導內容之客觀性、正確性與可靠性；

2.新聞閱讀有可能因新聞網站已移除新聞而無法連結。

相關資料亦歡迎至[成大醫分館醫學新知報導與延伸閱讀網頁](#)參閱

任何詢問，歡迎請洽分機 5122 參考服務或 E-mail:

medref@libmail.lib.ncku.edu.tw

成大醫分館 參考服務彙整