

心臟的再生

(亞東紀念醫院心臟內科) 陳運淇 醫師

心肌細胞的失去功能和死亡是造成心臟疾病病人死亡的主要原因。新生兒的心肌細胞可以透過再生來補償所損失的心肌細胞，但成人的心肌再生的能力非常的低，無法在損傷後進行自我修復，所以心臟在受損後，心臟細胞都會被纖維母細胞所代替，變成纖維化，功能就會受損。再生醫學的目的就是為了要尋找可行的方法來修復這些死亡的細胞，進而讓心臟的功能能夠復原。

在自然界中，兩棲類和魚類不像人類，它們會自然的再生受傷的肢體和內臟。最近的基礎研究顯示斑馬魚心臟再生的能力非常強，把斑馬魚的心臟末端切掉 20% 的心臟組織後，它剩餘的心臟會再生形成新的心肌組織，而不是人體上主要代替的纖維組織，甚至連傷疤都完全修復。這些新生的心肌細胞發現並不是由原生細胞 (Progenitor cell) 或幹細胞 (stem cells) 所轉化而成，而是由心肌細胞自行再生而成的。在相類似的研究方法下，有研究把出生一天的新生老鼠心臟末端也切除一小部分，發現一天大的新生鼠同樣具有短暫心臟再生的能力，但這再生的能力在 7 天大的小鼠身上就完全的消失了。這顯示或許類似斑馬魚這種組織再生能力在哺乳類是潛伏性的。這或許也是以後研究心臟再

生的一個方向。

在人類的心臟再生的研究重點主要是在幹細胞和細胞治療的研究上。幹細胞可以提供心臟心肌細胞 (cardiomyocytes)，內皮組織細胞 (endothelial cells)，支持細胞 (supporting cells) 等細胞再生的前置細胞來源。目前登記在 ClinicalTrials.gov 的臨床幹細胞試驗有 30 多個。部分已經完成的幹細胞臨床試驗顯示幹細胞的移植對心臟功能的提升，如心臟射出率 (ejection fraction) 有一半以上是在 10% 以下。雖然目前臨床實驗的結果並不能讓人滿意，但因為在這方面的研究投入了非常多的資源，進行的研究都非常快速和多元，所以對於這方面研究的未來發展應該是可以期待的。

幹細胞的來源非常多，包含骨骼肌成肌細胞 (skeletal myoblasts)，造血幹細胞 (hematopoietic progeny/stem cells)，內皮前置細胞 (endothelial progenitor cells)，間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells)，心臟幹細胞 (cardiac progenitor cells)，脂肪幹細胞 (adipose tissue-derived stem cells)，誘導式多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells)，胚胎幹細胞 (embryonic stem cells) 等。目前幹細胞治療臨床實驗主要的幹細胞來源是骨

髓。

幹細胞治療有很多的瓶頸，幹細胞數量能否有效的擴張就是其中之一。幹細胞治療成功主要的決定因子就是如何把得到的不同來源的幹細胞數量擴張到足以移植的數量。幹細胞移植後要成功的調動到目標的受損傷區塊並生長是非常困難和沒有效率的，所以如果能增加移植細胞的數量就顯得重要。一般所得到的幹細胞都會在體外培養皿培養以增加數量，在這個過程中也可以用細胞上的表面標記篩選出所需要的特定幹細胞族群。目前這個體外培養的過程方法並不是很有效率。除了數量上的增加之外，這些幹細胞在這個培養的過程中也不能失去它們原有的再生性特質。

成人組織器官內存在著數量非常少的幹細胞微環境 (stem cell niches)。這些幹細胞在這個微環境中調控細胞的自我更新和分化。這種幹細胞微環境在人體內的心臟，動脈，靜脈，睪丸，腸子，表皮組織和神經組織中都有被發現。如何讓這些微環境中的幹細胞調動出這些微環境，進而讓我們收集得到，或是在體內調動到心臟損傷的部位進而活化是目前研究的方向。白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor) 就已經被廣泛的用在臨床上讓骨髓幹細胞調動。其它如幹細胞因子 (stem cell factor)，白介素 (interleukin-) - 1，- 3，- 6，- 7，- 8，- 11 和 - 12，基質金屬蛋白酵素 - 9 (matrix metalloproteinase-9) 等對骨髓幹

細胞調動的影響都有被研究。心臟幹細胞可能會被類胰島素一號增長因子 (insulin-like growth factor-1)，幹細胞生長因子 (Hepatic growth factor) 的高遷移率族蛋白 -1 (high-mobility group box protein-1) 和骨髓基質細胞衍化生長因子 (stromal derived factor-1) 等因素調動活化。對於幹細胞微環境的調動的進一步了解能讓我們用更有效的方式獲得更多的幹細胞來源作為體外培養或體內直接調動的來源。

目前心臟植入幹細胞的途徑包含靜脈注射，冠狀動脈注射，心臟表面注射，心臟內注射，冠狀脈竇注射等方式。冠狀動脈注射侵襲性較低，但透過這種方式只有少部分的幹細胞會到達心臟組織而植入生長，高達 90% 以上的幹細胞都會在這個過程中經由凋亡 (apoptosis) 的方式死亡。心臟表面注射和心臟內注射侵襲性較高，但是比較有效的植入方式。最近有研究利用心肌原生細胞膜片 (sheets of cardiomyocytes progenitor cell) 作為移植的介面，發現能有效增加心臟組織的再生和功能。

有研究顯示心肌梗塞後，一些細胞激素 (cytokines)，SDF-1, MCP-3, GRO-1 等都會在受損傷的心臟組織增加濃度以促使幹細胞歸巢 (homing) 到受損傷的心肌來修復和再生。在基礎研究上也發現如果把這些細胞激素的基因轉植到要移植的幹細胞內能讓幹細胞歸巢的效率增加。

有幾種蛋白酵素 (proteinase) 被證實能

促進幹細胞的植入生長 (engraftment)，其中中性細胞彈性蛋白酶 (neutrophil elastase)，組織蛋白酶 G 基質 (cathepsin G)，和基質金屬蛋白酶 - 2/9 (matrix metalloproteinase-2/9) 和黏合素 (integrin) 等對於幹細胞的植入生長非常的重要。

有鑑於目前幹細胞移植的細胞治療效率非常的低，在臨床應用上並不非常的成功，有研究人員就把目標轉移到纖維母細胞上。有研究顯示纖維母細胞 (fibroblast) 可以因加入不同的轉錄因子 (transcription factors) 而轉變成不同系統的細胞，如幹細胞，肌肉細胞和神經細胞等。而心臟其實是一個含有 30% 心肌細胞和 60% - 70% 的心臟纖維母細胞的組織器官，所以如果加入適當組合的轉錄因子，成熟的心臟纖維母細胞也可以轉變成有功能的心肌細胞。有一組轉錄因子控制心臟基因的轉譯和心臟的發育，包括 GATA4, MEF2C, HAND2, MESP1, NKX2-5 和 TBX5 等。最近有研究利用 GATA4, HAND2,

MEF2C 和 TBX5 這四種轉錄因子的組合成功的在體外的細胞培養和老鼠體內注入含有這四種轉錄因子的反轉錄病毒讓心臟纖維母細胞或尾尖纖維母細胞轉變成有功能的類心臟心肌細胞，而且效果相較於幹細胞移植更好。提供了一個新的再生治療方向。

參考資料：

1. Hoover-Plow J, Gong Y. Challenges for heart disease stem cell therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:99-113.
2. Laflamme MA, Murry CE. Heart regeneration. *Nature* 2011;473:326-334.
3. Song K, Nam YJ, Luo X, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature* 2012;485:599-604.
4. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science* 2011;331:1078-1080.

