

## 有效促進人與鼠心肌細胞成熟生長 突破幹細胞實驗素材關鍵難題

本院生物醫學科學研究所謝清河研究員研究團隊日前以刺激4個「微型核醣核酸」(microRNA)的方式,成功找到能夠快速促進人類與老鼠心肌細胞成熟生長的創新方法。由於新藥開發、藥物毒性測試、或發展治療心臟疾病之細胞療法,都需要仰賴大量的成熟心肌細胞為實驗素材,這項突破幹細胞研究的科技亮點,將可促使相關研究大步邁前,國際新銳期刊《細胞報告》(*Cell Reports*)於9月29日刊登這項成果,並選為封面論文。

半世紀以來,心臟病高居全球死亡率第一位,在臺灣排名十大死因第二位(僅次於癌症)以及個別器官死亡原因首位。以心肌梗塞為例,大量的心肌細胞在缺血幾個小時內就會死亡,即使病人接受溶血栓藥物或心導管手術治療,也無法恢復正常功能,甚至會心臟衰竭,只能等待換心。另外,臨床上也常見癌症病患因為施打化療藥物而產生心臟毒性副作用,也會造成心肌細胞壞死,病情加重。

由於人類心肌細胞無法自體複製,目前科學界克服的方式是以胚胎幹細胞和「誘導式多潛能幹細胞」(induced pluripotent stem cells, iPS cells),促使分化成為表達心肌特有基因,並且是會跳動的細胞。不過這些細胞只能被稱作「心肌前驅細胞」,因為它們不具備成熟的肌節構造(sarcomeric structure)和間隙接合蛋白(gap junction protein),只產生胚胎期電生理訊號,其收縮力微弱並且無法共同跳動。這些不成熟的前驅細胞不僅無法提供藥理與毒理測試,亦無法提供心臟疾病細胞治療的細胞來源,更有可能導致病患心律不整(arrhythmia)。因此,如何建立一個有效、穩定且可大量提供構造上和功能上均成熟的心肌細胞以為其所用,是當前醫學界面臨的實驗素材關鍵難題。

此次,謝清河博士研究團隊以結合4個「微型核醣核酸」(microRNA)之刺激與表現的方式,成功誘導胚胎幹細胞衍生之心肌前驅細胞發育形成成熟的心肌細胞。他們採用合作夥伴華盛頓大學的科技,催生出約80倍數量的心肌細胞,並自行研發出使老鼠心肌細胞於3天成熟、人類心肌細胞於21天成熟的技術亮點。

他們首先將老鼠胚胎幹細胞衍生之心肌前驅細胞與血管內皮細胞(endothelial cell)共同培養,發現可催化促進前驅細胞的成熟度,使其共同收縮,並產生與成體心肌細胞相似之基因表達、肌節構造與電生理訊號與強度。然後,他們進一步發現,內皮細胞會刺激前驅細胞內多種微型核糖核酸大量表現,其中包括miR-125b, miR-199a, miR-221及miR-222等4種主要的微型核醣核酸。以及,若將這4個微型核醣核酸(miR-combo)同時轉送入老鼠或人類的前驅細胞裡,即可獲得與內皮細胞共同培養所產生之同樣的催化成熟作用。有趣的是,這4個微型核醣核酸皆以抑制ErbB4分子為作用標的,因此可利用藥物抑制ErbB4之表現,即可使其發育為成熟的心肌細胞。此方法相對容易且更具實用價值。

這項歷時9年才完成的研究成果,未來對於心臟疾病致病機轉之探討、新藥開發、藥物與毒物測試、幹細胞療法及個人化與精準醫療之研究基礎,展現無窮潛力。

論文第一作者是國立成功大學醫學院臨床醫學研究所博士生李凱詩,除本院生醫所與成大醫學院之外,團隊成員還包括加州大學聖地牙哥分校錢煦院士與美國華盛頓大學莫瑞教授(Dr. Charles E. Murry)。研究經費則由科技部、衛生福利部、國家衛生研究院、成功大學及本院支持。

參考網站：<http://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247%2815%2900927-4>