

生物材料將心肌細胞轉換為節律細胞

胡瑜峰¹

摘要

心臟傳導疾病需要安裝電子調節器，然而手術及機器植入相關的風險仍無法避免。所以科學家無不希望找到可以替代方法。使用蠶絲蛋白做成的生物材料，能促成鈣黏蛋白在心肌細胞的異位表達啟動了一連串下游的機轉，可讓原本心臟中不會跳動的心肌細胞轉化為會跳動的起搏器心肌細胞。新生成的細胞可接續承擔放電讓心臟跳動的重要作用，生物材料也有機會治療心臟傳導疾病，讓心臟重新放電並恢復心跳。

緒言

每分鐘約 60-100 下的心跳，來自於心臟起搏器節律細胞 (sinoatrial node) 的放電，自發的電流讓心臟的肌肉能夠收縮把血液打到全身。不過隨著年齡增長，器官用久了總會耗損。因為起搏器節律細胞老化故障，會進而產生過慢的心跳（如病竇症候群、房室傳導阻滯等），病人就會出現虛弱無力、呼吸困難、暈倒、甚至猝死等症狀。盛行率約 1% 到 2%，如果是 65 歲以上長者這個數字可能更高。目前治療這類心臟傳導疾病的方法就是花兩小時的手術，在身體內裝設心律調節器。台灣約有超過四萬人裝有心律調節器。不過心律調節器大約 6 到 8 年需要換電池，侵入性手術也有手術感染的風險，甚至在手機盛行的年代，這類安裝電子調節器的患者也必須盡可能讓手機遠離心臟。所以科學家無不希望找到可以替代方法。

¹ 台北榮民總醫院心臟內科;Email: yfhu0609@nycu.edu.tw

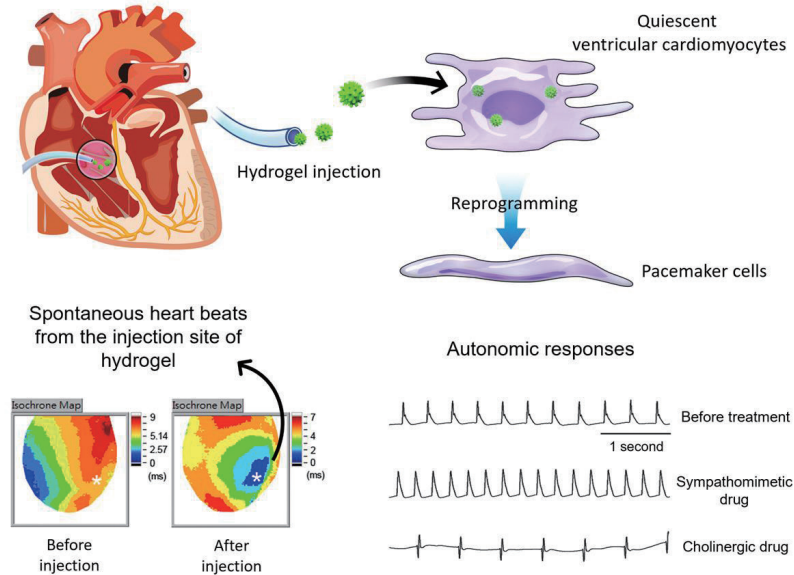
研究發現

之前的科學研究都著力於植入分化成熟的幹細胞以取代電子心臟節律器，試圖透過體外的幹細胞分離出起搏器心肌細胞，但分化過程複雜、不穩定外，很多研究也發現即使好不容易培養起搏器心肌細胞，但注射到心臟後，仍無法精準標靶，最後細胞往往流到人體的其他部位，治療效果有限。跳脫從體外培育幹細胞思維，轉從生物材料著手，團隊透過特殊技術萃取的蠶絲蛋白水凝膠（與陽明交通大學鍾次文教授及行政院農業委員會苗栗區農業改良場蠶蜂課合作），並將蠶絲蛋白水凝膠注入小鼠的心臟，可讓原本心臟中不會跳動的心肌細胞轉化為會跳動的起搏器心肌細胞。

蠶絲蛋白過去就曾用來作為手術縫線、人工敷料等，這是首次發現蠶絲蛋白除了力學與生化特性外，還有細胞轉化及製造生物電能的性質。研究團隊在動物實驗中發現，蠶絲蛋白做成的生物材料，能促成鈣黏蛋白在心肌細胞的異位表達啟動了一連串下游的機轉，才讓心臟重新放電並恢復心跳。換句話說，研究團隊等讓心臟重新生成了放電的細胞。如此一來一旦竇房結老化或病變，新生成的細胞可接續承擔放電讓心臟跳動的重要作用。這項研究在動物實驗上證實，除了幹細胞培養與基因療法外，生物材料也有機會治療心臟傳導疾病，獲得 Nature 旗下 Nature Biomedical Engineering 刊登 (1)。我們將相關的發現簡述如圖一。

蠶絲蛋白為安全性高的生物材料，不須透過體外培養細胞，而是直接讓靜止的心肌細胞轉化為起搏器心肌細胞，就好比車子若發生電路板故障，透過該技術可讓車內故障的電路板直接恢復運作，不用拆開車子換掉所有電路。蠶絲蛋白運用在生物材料並非頭一遭，手術常用的縫線就是蠶絲蛋白所製成，蠶絲蛋白做成的絲素膜可以作為人工皮膚，也就是說蠶絲蛋白對人體具有安全性、親和性、無過敏反應等特點，且目前施打的範圍也很局部，就目前小鼠實驗觀察，具有高度安全性，未來該研究也將往人體試驗進行。

蠶絲蛋白誘導心室細胞轉化起搏器心肌細胞，新生成的細胞可自主放電，讓心臟產



圖一、以生物材料作為起搏器心肌細胞轉化的實驗概念及結果

生跳動，並接受自律神經的調控。

結論

此新穎突破可應用於人類細胞的製造與未來人體的治療準備。其最終目標是於人體內製造生物起搏器以替換電子設備，並製成心臟傳導疾病的體外人類細胞系統。以此為心臟傳導疾病的治療帶來重要的變革。

文獻

1. Hu YF, Lee AS, Chang SL, Lin SF, Weng CH, Lo HY, Chou PC, Tsai YN, Sung YL, Chen CC, Yang RB, Lin YC, Kuo TBJ, Wu CH, Liu JD, Chung TW, Chen SA. Biomaterial-induced conversion of quiescent cardiomyocytes into pacemaker cells in rats. *Nat Biomed Eng.* 2022 Apr;6(4):421-434

Biomaterial-induced conversion of quiescent cardiomyocytes into pacemaker cells

Yu-Feng Hu. M.D., Ph.D.¹

Conduction system disorders in the heart lead to slow heart rates that are insufficient to support the circulation, necessitating the implantation of electronic pacemakers. Although effective, current electronic devices have lead or generator malfunction, lack of autonomic responsiveness, undesirable interactions with strong magnetic fields, and device-related infections. Biological pacemakers, generated by somatic gene transfer, cell fusion, or cell transplantation, provide an alternative to electronic devices. Here we show that the exposure of rat quiescent ventricular cardiomyocytes to a silk-fibroin hydrogel activates the direct conversion of the quiescent cardiomyocytes to pacemaker cardiomyocytes by inducing the ectopic expression of the vascular endothelial cell-adhesion glycoprotein cadherin. The silk-fibroin-induced pacemaker cells exhibited functional and morphological features of genuine sinoatrial-node cardiomyocytes in vitro, and pacemaker cells generated via the injection of silk fibroin in the left ventricles of rats functioned as a surrogate in situ sinoatrial node. Biomaterials with suitable surface structure, mechanics, and biochemistry could facilitate the scalable production of biological pacemakers for human use.

¹ Heart Rhythm Center, Division of Cardiology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan. Email: yfhu0609@nycu.edu.tw