

①

出國報告（出國類別：其他 / 國際會議）

②

2012 生物與材料之軟物質界面交互作用國際小型研討會

(2012 Softinterface Mini-symposium
on Biomaterials Science)

③

服務機關：國立中興大學

姓名職稱：賴秉杉/副教授

派赴國家：日本

出國期間：101/03/15-101/03/20

報告日期：101/04/28

摘 要

本次生物與材料之軟物質界面交互作用國際小型研討會於三月十七到十九日於日本筑波大學舉辦，主辦人爲 Yukio Nagasaki 教授。本次會議我與兩名博士生同行，共有三篇壁報展示發表，在三天的會議中，大會首先安排一些基礎課程，包含介紹界面化學以及生醫材料的生物相容性界面等主題，並安排資深研究學者以經驗傳承的角度爲對年輕研究者講解如何撰寫論文、使用軟體製圖及報告準備等主題。第二、三天邀請演講則以材料與生物界面的角度爲出發，設計新穎的材料並應用於組織工程、生物感測器及藥物傳遞等領域。與會者多以日本中生代學者居多，由於會議規模較小，有很多的機會能跟這些學者直接面對面做研究交流，甚至討論合作的可能性，是個不錯且值得繼續參加的會議。

目 次

1. 目的.....	頁 1
2. 過程.....	頁 3
3. 心得與建議.....	頁 7
4. 參展海報相片.....	頁 8
5. 相關資料.....	頁 8

目的：

材料與生物系統的界面是研發生醫材料成功與否相當重要的考量因素之一，這些界面對於生物系統所引發的作用將可提供研發人員重要的資訊來啟發新穎材料的設計與合成。此外，現今生醫材料的發展趨勢之一為結合生物分子的研發策略，如蛋白質、胺基酸、核酸、醣類分子等，來達到生醫應用的目的，因此，如何有效率的固定生物分子於材料表面並且同時維持其活性，以及建立固定於材料表面的生物分子的密度與活性的分析技術，都是材料/生物界面研究的重要範疇。

我們實驗室主要為開發奈米生醫材料為主，並應用於癌症診斷與治療。以奈米藥物傳輸系統於癌症的應用為例，利用精確傳遞藥物與控制釋放的技術能夠有效的降低如化學治療等的副作用的問題，並可以提高其治療效果。以目前的發展趨勢而言，多是利用具有標的給藥特性之藥物傳輸載體，來提高癌細胞受藥率，並在腫瘤局部產生高濃度藥物以提高治療效果。而將具腫瘤辨識標的特性的分子連結載體的「主動標的奈米載體」開發技術，最重要的除了開發新一代的腫瘤標的分子，如抗體、核酸適體、胜肽等，最重要的就是開發生物分子固定技術及找出最佳化的分子活性密度。以目前實驗室開發的載體為例，我們已經建立固定葉酸、抗體的技術，並進行對物實驗的光動力治療評估，結果都以具有主動標的的奈米藥物治療效果最為顯著，且能夠大幅的降低皮膚光敏感性的副作用，但如何更精確建立位向性固定技術，使奈米載體主動標的的性質有效提升，也是我們期望能透過這次研討會與研究交流獲取的新知之一。

因此，本次參與國際研討會的主要目的如下：

1. 參與日本筑波科技城所舉辦的研討會，與東日本的相關研究學者進行交流。
2. 帶領博士班學生與國際相關研究學者及學生接軌。
3. 瞭解日本醫界應用光動力治療於早期肺癌治療的方式。
4. 獲取探討材料與生物分子之間作用力的工具與技術。
5. 瞭解日本奈米藥物傳遞系統的材料合成與設計。
6. 瞭解奈米生物感測器的發展。
7. 瞭解生醫材料與細胞的界面與組織工程開發的關係。
8. 功能性生醫材料的開發與再生醫學的應用。
9. 探尋未來生醫奈米材料的發展及設計想法。
10. 尋找國際合作的機會

過程：

本次生物與材料之軟物質界面交互作用國際小型研討會會於三月十七到十九日於日本筑波大學舉辦，筑波儼然以成爲東京外圍的一個新興研究重鎮，除了筑波大學之外，更有許多國家級研究中心如國家材料科學研究中心 National Institute of Materials Science (NIMS)於筑波設立，筑波科技城共有 46 個國家研究中心及兩所大學，負責教育與專業人員的訓練，每年並舉辦多次的科技研討會，凝聚相關研發能量。

這次會議我與兩位博士生參與，並於第二天及第三天共有三個主題發表：

1. **P101.** Ping-Shan Lai*, Guan-Jhih Liao, Polyethylene glycol-stabilized clusters of iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging.
2. **P100.** Syu-Ming Lai, Ming-Da Yang, Mean-Jue Tung, Ping-Shan Lai*, Formulation of Mn-Zn Ferrite using water-soluble vitamin E for magnetic resonance imaging application.
3. **P090.** Chia-Yen Hsu, Hsiu-Ping Yu, Ping-Shan Lai*. Self-illuminating quantum dots induced photodynamic therapy in A549 xenografted nude mice

在第一天的議程大會很特別安排了一些基礎教育課程，主要是爲了使年輕學者/研究生更容易踏入這個領域，內容包含 Prof. F. M. Winnik 介紹界面化學以及 Prof. Y. Nagasaki 介紹生醫材料的生物相容性界面發展過程等主題，此外，大會並安排資

深研究學者以經驗傳承的角度為對年輕研究者講解如何撰寫論文 (Prof. A. Kikuchi)、如何使用軟體製圖 (Ms. Hayanon) 及如何準備一個好的報告 (Prof. D. W. Grainger) 等主題, 此外 Prof. J.W. Kao 並介紹了學校如何在現今最熱門的轉譯研究扮演重要角色。目前所知材料表面的物理化學性質對於未來的生醫應用有著關鍵性的角色, 因為這些性質會導致不同的材料與生物分子交互作用, 進而影響到材料的生物相容性。這些材料表面性質皆可以透過化學/物理的方式來改變其帶電性、親疏水性、分子大小或活性, 當然還有許多未知的因素對於引發生物反應的行為透過儀器及分析技術的發展能夠更進一步的探討。

第二天議程以生物分子修飾的奈米材料與幹細胞研究為主。猶他大學的 Prof. D. W. Grainger 利用飛行時間二次離子質譜儀 Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometer (TOF- SIMS) 及主成分分析方法 (Principal Component Analysis) 來研究核酸或是蛋白質固定於材料表面的特徵分析, 此技術作為不同的生物分子固定化方式的評估相當有幫助。理光 (RIKEN) 生醫工程實驗室主持人 M. Maeda 博士則以 PolyNIPAAm-graft-DNA 所形成的溫感性奈米粒子為例, 透過高分子側鏈修飾的單股 DNA 可以作為偵測互補 DNA 的奈米探針, 一旦偵測到互補 DNA 序列, 此奈米粒子會不穩定進而自發性聚集而使溶液的濁度增加, 如果是非互補的 DNA 序列則溶液仍然維持澄清的狀態, 此方法不需交聯劑就可以很容易藉由濁度的變化及測量得到互補 DNA 的濃度, 在生醫檢測的應用具有高度潛力。

另一個重要的演講是 Prof. J. Usuda 教授利用臨床的經驗及角度來設計早期肺癌的光動力治療方式。雖然目前台灣臨床光動力治療正在起步中, 對日本而言光動力治

療已在臨床上使用多年且效果良好。根據 Prof. J. Usuda 的先前研究發現，NPe6 於肺癌的光動力治療效果比 FDA 核可的 Photofrin 要好。在日本光動力治療是早期中央型（central type）肺癌可選擇的的治療方式之一，周圍型（peripheral type）的早期肺癌則沒有辦法用支氣管鏡發現及進行光動力治療。Prof. J. Usuda 團隊設計了含雷射及影像擷取的纖維鏡，配合光感藥物 NPe6，有效的在豬的肺癌模式證實此新醫療儀器對於周圍型的早期肺癌的光動力治療潛力。

於組織工程及再生醫學方面，威斯康辛大學的 Prof. W. J. Kao 則是報告以微流通道為基礎來建立 3D 體外的胰臟 stroma-cancer 研究模式，此模式較接近生物體多層細胞與生物物理環境，並可藉由微流通道的設計提供通道內細胞所需之分子，或是探討藥物的作用影響。此設計對於研究癌細胞對於微環境變化的反應，包含細胞與細胞、細胞與基質或是細胞與外來分子之交互作用，提供了即時分析的平台。此外，Prof. W. J. Kao 也介紹水膠系統與巨嗜細胞對於間葉性幹細胞行為的影響。另一個於再生醫學相當重要的是細胞片的製備，東京女子醫科大學的 Prof. M. Yamato 教授利用 PolyNIPAAm 的溫感特性進行細胞薄層的脫附，不需額外使用 trypsin 或是 dispase，且細胞薄層可以直接應用於再生醫學上，如眼角膜移植等。此細胞薄層的再生醫學研究在許多的應用面以進入臨床試驗階段，相當具有前瞻性。

在藥物載體設計的開發方面，來自東京大學 Prof. Kataoka 實驗室的 Dr. A. Kishimura 介紹了聚離子型高分子液胞（polyion complex vesicles）於藥物傳遞的應用，此種高分子液胞可以藉由不同比例的聚陽離子與含聚乙二醇的聚陰離子混合自組裝而成，殼層可以進一步交聯且大小可以調控，於載體方面是一個新穎的設計概念。

所形成的不同大小及不同表面帶電性的高分子液胞皆會對未來的生醫應用及體內分佈有所影響。

會議第三天一開始 Prof. M. Texor 則利用 hydrogel array 方式來探討細胞於 2D 或是 3D 微環境對於藥物的反應；來自 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology 的 Dr. O. Niwa 則利用奈米壓印的技術來製備奈米結構的裝置作為生物感測器之用。來自京都大學的 Prof. K. Yoshikawa 則是介紹了相當有趣的研究，也是我我第一次接觸到這類的研究，他們主要的工作在探討細胞大小的侷限範圍內各分子的物理及生物特性的功能及重要性，例如蛋白質合成時如果處於不同大小的侷限環境，是否會呈現不同的合成速率，這些研究將有助於瞭解生物分子於細胞內相對位置及所處微環境的重要性。來自西北大學的 Prof. I. Szleifer 則是介紹了從生物物理研究的角度如何優化藥物傳遞系統與細胞膜相互作用的關係，來達到更好的細胞選擇性及治療效果。Prof. A. Kikuchi 報告則是同樣以溫感性材料 PolyNIPAAm 為主，在毛細管層析或是金屬離子管柱層析上的應用。

心得與建議：

以這次材料種類而言，許多研究團隊皆以溫感性材料為出發尤其是 PolyNIPAAm，並延伸在組織工程及再生醫學的應用。而在藥物傳遞方面，仍以東京大學 Prof. Kataoka 教授領導團隊的研究最為顯著，而筑波大學 Prof. Y. Nagasaki 教授團隊也有相當優秀的研究成果，這些都值得我們學習。在生醫材料的臨床應用方面，日本已有許多相關從大學實驗室所研發出的成果進入臨床試驗，細胞薄層的再生醫學應用即是一個很好的例子，而光動力治療於早期肺癌的治療也是目前我們在台灣較無法發展的一塊，台灣其實有許多很好的想法跟研究在學界，有待產業界、創投及國家政策下建立一完整研究團隊，才較有機會與國際競爭。

會議主辦人 Prof. Y. Nagasaki :



參展海報相片：



相關資料：

- (1) 會議手冊一本。