



RRPC90070003 ( 9 .P)

# 赴日本考察組織工程研究發展現況

考察日期：90年6月10日至6月16日  
計畫編號 90-2312-B038-001

台北醫學大學  
細胞分子生物研究所  
施子弼教授

表十

## 考察報告摘要

委員會	生物技術	計畫編號	01-12-01
計畫名稱	考察日本 Tissue Enginerring 研發現況		
主協辦單位	行政院國家科學委員會、亞太科學技術協會		
主協辦人			
( 參註、 明 加服職 務稱 人單 員位)	姓	名	服務單位
	團長	張文昌	行政院國家科學委員會生物處
	團員	張東玄	台北醫學大學生物醫學技術研究所
	團員	黎煥耀	成功大學微免所
	團員	林榮耀	台大醫學院生化所
	團員	蘇益仁	台大醫學院病理科
	團員	施子弼	台北醫學大學細胞分子生物所
	團員	趙崇義	長庚大學醫技系
	團員	郭兆瑩	工研院生醫工程中心
			處長
			教授
			教授
			教授
			教授
			主任
			資深研究員
行程 (包含日期、 時間及參訪單 位)	6月10日 起程 6月11日 AM 高研株式會社 PM 北里大學 6月12日 Japan Tissue Engineering Co., Ltd. 6月13日 京都大學再生醫科學研究所 6月14日 Tissue Engineering Research Center 6月15日 日本九州大學工學院化工系船津和守教授 6月16日 回程		
參考資料 (原報告書 攜回資料)	"京都大學 再生醫科學研究所概要"2001年版本 Koken Co., Ltd. 公司簡介及產品目錄 產業總合研究所簡介 分子心血管病—株式會社先端醫學社出版		
攜回資料索取 取處(地址、 電話)	單位名稱：台灣醴聯生技醫藥股份有限公司		
	地 址：台北縣汐止市康寧街169巷25號12樓		
	連絡人：林青昭		電話：02-2692-6222 分機 161
	傳真：02-2692-6229		

(計畫編號：00-12-09)

彙撰：林青昭

## 壹、研習目的與行程

### 研習目的：

國科會擬在國內推展組織工程之研究，乃自去年(89年)即開始規劃，首先規劃在今年(90年)初，分別在台北(90年1月31日)及台南(90年2月2日)舉辦兩場組織工程國際研討會，邀請了七位國際著名學者/專家來台演講，兩場研討會都盛況空前(詳情請參閱程沛文副研究員於本年度五月份在"科學發展月刊"發表之報告)顯示國內對組織工程有很大的興趣，所以國科會乃進一步組成一個考察團赴日本深入了解組織工程目前在日本研發之狀況。

### 行程：

6月10日 起程

6月11日 AM 高研株式會社

高研株式會社是一個有30多名員工的GMP廠商，成立23年以來以Collagen及醫用塑膠原料之科技發展臨床醫療、診斷、醫學教育以及化妝品類等產品，馳名日本。"高研"在組織工程相關之研究發展是以人工皮膚相關之臨床應用生醫材料產品為主，下面略加說明：

1. Atelocollagen 係為該公司開發之醫用產品主要原料，其由 Fatal Calf Skin 抽取之 Soluble pepsin digest 製成(Soluble Collagen)此原料產品有去除 Albumin 等過敏原分子故具 low antigenic 特性，並對某此細胞 progenitor 有抑制 differentiation 作用，因此被應用於短期整形注射劑化妝品、細胞培育、人工皮膚以及教育用之人體模型等產品之製造原料，其主要產品以塑成不同的液態或固體之形狀：
  - (1) Boneject 及 Koken Tissue Expanders 為整形外科之液狀用品
  - (2) 組織細胞培養用之 membrane 或 coating materials：由 Collagen 和 Elastin 原料所形成在培養皿中之 membrane 或 coating materials
  - (3) 外科、耳鼻咽喉科用品，以及診斷用 Catheters 型物
  - (4) 人工皮膚用之真皮或表皮細胞培養為 培養基可溶粉狀成分
2. Tissue Engineering 相關技術產品  
Bovine Collagen(Pepsin digests)在人工皮膚及人工關節之應用為重點。該公司以 Atelocollagen(Soluble Collagen)加工塑成不同物性以供不同之用途
  - (1) 人工皮膚用基質材料：以多孔性海綿狀成形 Atelocollagen(Soluble Collagen) 及 autologous 表皮細胞(Epidermal)及真皮細胞(dermis)之細胞增值用 wound dressing 及 cell growth support
  - (2) 人工皮膚技術
    - (a) 以 Collagen 製成 sponge 狀支持 自體人工表皮培養之技術
    - (b) sponge 支持 Allogenic 或 Autologous 真皮(dermis)成長人工真皮培養技術

### 3. 其他產品及技術

- (1) 牙科、整形外科相關產品
  - (a) Boneject：短暫性(一年)組織添完整形
  - (b) Tissue Guid：組織再生誘導劑
- (2) Integran(棉狀 Collagen 加工物)：止血劑(plalet 活化劑)
- (3) 細胞培養用基材：membrane、coating 物孔經控制技術
- (4) 化妝用品原料：保濕、美容配合用化妝品成分
- (5) 塑膠人體模型：教育用  
應用 Collagen 為 Drug Deliver System 為目前開發中之技術產

6月11日 PM 北里大學

北里大學的醫療衛生學部人工皮膚研究開發實驗室是由黑柳能光 (Kuroyanagi, Yoshimitsu) 教授所主持。黑柳能光教授一人擁有工程、理學及醫學等三個博士學位，因此能橫跨理工醫學不同領域，因此在需要不同專業的生物技術領域就十分特別。

本實驗室的主要目標在研發人工皮膚及傷口敷蓋的醫學應用，黑柳博士已投下十七年的時間去研究皮膚上皮細胞的培養、真皮纖維母細胞以及兩者合併組織之培養，以應用於皮膚燒傷、創傷及各類傷口之替代研究，採用美國哈佛大學 MGH 的 Greene 教授及 Cuono 等人的培養方式，經過多年的改進，因而成功地研發出一種採用 Collagen 與 Hyaluronic acid 當基質，以異源性(allogeneic)真皮纖維芽細胞(DFC)在  $1 \times 10^5$  細胞密度下培養，製造成一種真皮 (dermis) 的敷蓋成品，此成品製成後保存在  $-150^{\circ}\text{C}$ ，可以運送至各醫院供整型外科醫師使用。醫師再以 autologous epidermis mesh 在 DFC 的真皮基質床 (可多次使用，直到真皮條件成熟) 移植，已有很好的成果，可以解決皮膚傷口的重要醫療問題。

黑柳的實驗室每年約接受台幣一千多萬的國家厚勞省研究費，實驗室的研究人員不多，只有三位專任技術員及四位醫師共組成一個約三、四十坪左右的實驗室，但內部有電顯室、合乎 GLP 的實驗室，incubator, freezer 等設備充足，可說是麻雀雖小，五臟俱全，是生物技術研發的典型模式，可以供台灣生技發展的典範。

本研究室目前的成品已供十六家日本國內醫院使用，一些重要的科技基礎及知識如生長因子的應用、collagen 及 hyaluronic acid 等之配合都是日本相關實驗室之產品，對日本生技產業之推進相關有幫助。

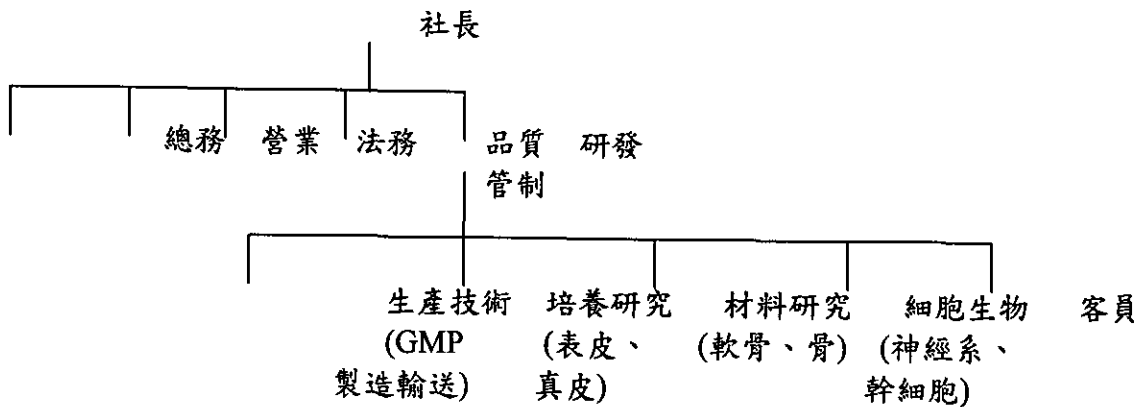
黑柳教授本身具多方面的才能、持久針對同一主題深入研究及改進、以及政府經費之持久補助、日本其他產業(如 Koken 公司 collagen 製造)之配合皆是成功要件。

6月12日 Japan Tissue Engineering Co., Ltd.(以下簡稱為 JTEC)。

6月12日本團一早自東京坐火車出發，下午約2點抵達位於蒲郡之“JTEC”，由社長 Mr. Toshihiro Osuka 親自率團[其成員包括生物材料(Biomaterial)研發經理，Dr. Toyokazu kurushima；生化(Biochemical)研發經理，Mr. Masukazu Inoue；Regulatory Affairs 經理，Mr. Toru Kuroda；廠房工程研究員，Mr. Hitoshi Hotta；及一位加拿大籍的華人生化家，Dr. Konghua Lin 作國語翻譯]接待並為本團介紹 JTEC 之產品規劃，公司之架構及目前面臨的一些主要問題等，社長介紹完後再由其他成員分別為我們介紹皮膚及軟骨的培養技術及設備之製造及廠房管理等事項，其介紹之詳細內容如下：

1. 社長 Mr. Toshihiro 之介紹內容：

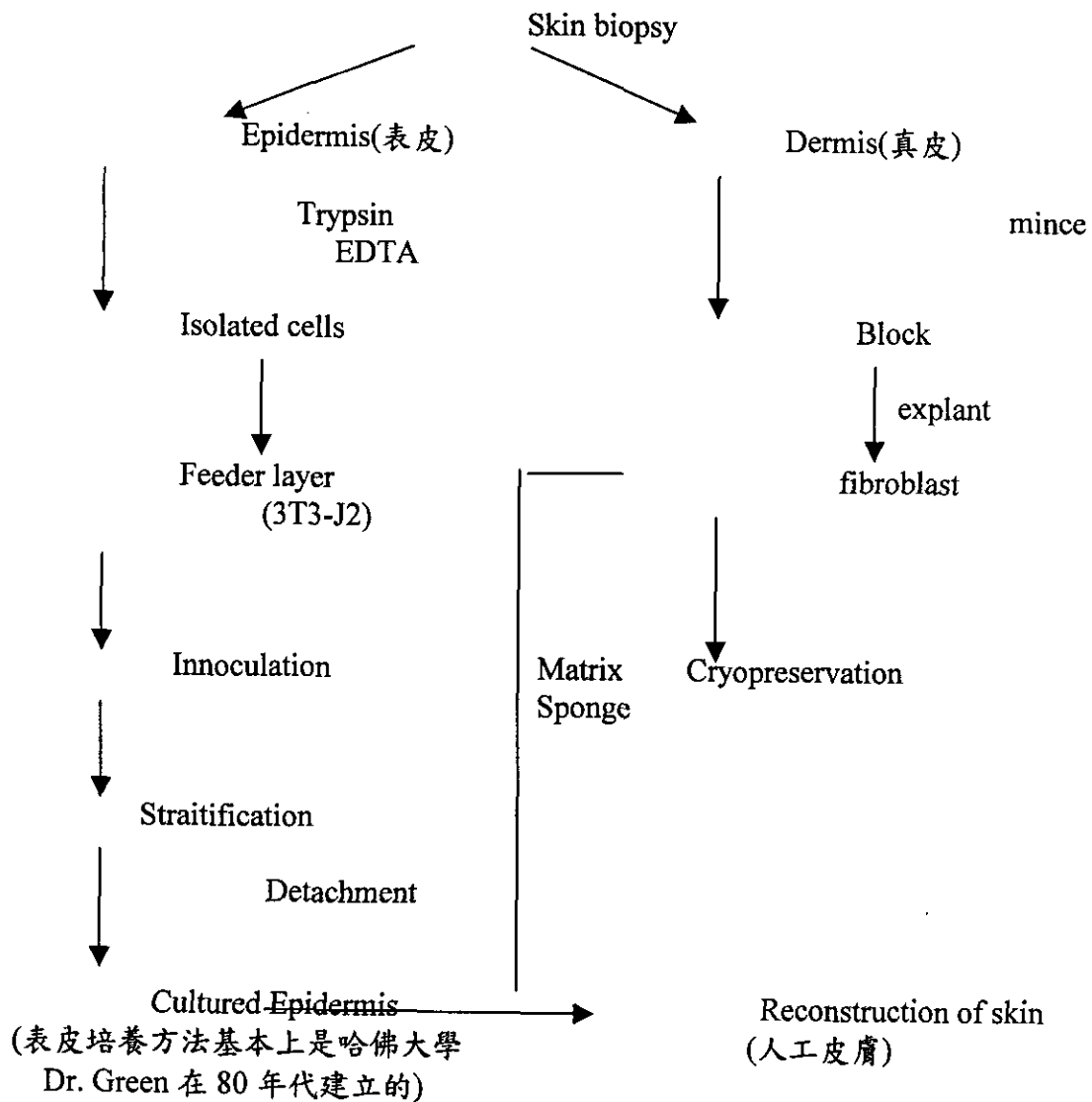
- (1) JTEC 之產品規劃共分為三大梯次，第一梯次為構造機能之產品如表皮、真皮、皮膚、軟骨、骨、角膜、神經等等；第二梯次為代謝機能之產品，如肝及腎等；第三梯次為基因工程之產品。表皮產品已在臨床測試階段，預定明年(2002年)可上市，其它都尚在研發階段，真皮預估 2004 年上市，同年也將推出軟骨產品，神經系幹細胞則預估於 2005 年上市。JTEC 至目前為止已申請到 25 項專利。
- (2) JTEC 之主要資本來自於日本衛生部，共 9.8 億美元，其它資本為 15 億。其組織架構如下：



- (3) JTEC 目前面臨的幾個重要問題在研發上人才不足，正積極向美國及其它先爭取人才，同時也努力培育本國人才；在法律上由於法令不全，必須要促使國會先建立一套較完整的相關法令，使組織工程之人體應用有法令可依循；在倫理上也努力向社會大眾宣導，使言論能對組織工程之應用有較好的評價；還有一個最重要的問題是若把組織工程產業化，必需面對美國等先進國家之競爭，因日本在此方面比美國起步約慢了十年，所以如何創造有利條件去跟美國競爭是必須思考的重要問題。

2. 生化研發經理，Mr. Masukazu Inoue 介紹人工皮膚(Cultured Skin)

目前 JTEC 在人工皮膚之研發上分成三個產品，一是表皮(Epidermis)，主要成份為 Keratinocytes，二是真皮(Dermis)，主要成份含 fibroblast 加上 Matrix，三是人工皮膚(Cultured Skin，即表皮加上真皮)，這三樣產品之製造程序大致如下：



目前”表皮”已在臨床試驗階段，以 autologous 移植為主，應用者以燒傷病患及長期潰瘍者(Chronic Ulcer)居多。此產品預估於明年，即 2002 年上市。

### 3. 生物材料研發經理 Dr. Toyokazu Kurushma 介紹軟骨的研發

目前 JTEC 的軟骨培養流程大致如下：

軟骨片 → Enzyme digestion → 軟骨細胞 → 培養液 → 經三次培養，約三週後可再移植

回病患身上，預估移植 6 個月後回覆正常。此培育法是島根醫科大學研發出來的 Genzyme 方法。需要軟骨移植之對象以老人及因運動而導致關節軟骨受傷者，此產品目前尚在研發中，預估 2004 年能上市。

### 4. 廠房工程研發員 Mr. Hitoshi Hotta 介紹設備製造與廠房管理

JTEC 目前運作之廠房於 1998 年完工，廠房工程研發部門主要負責設備，如 CO<sub>2</sub> incubator 等之製造及在廠房內運作之管理如衛生管理及動物原料之管制

等等。

## 5. 綜合討論

JTEC 簡介完成後，考察團團長及各團員均分別向 JTEC 提出一些問題，部份之問題及得到答案簡記如下：

問 1：因皮膚移植目前以 Autologous 移植為主，但要培養病患自身之皮膚需一段時間，此時間約為多長？而這真空期之處理方式為何？

答 1：培養自身皮膚(表皮)約需三週，這真空期以 Allogenic 移植來頂替。

問 2：JTEC 之研發項目或題目之來源？

答 2：部份由國家訂定即由上而下，另外部份則來自各教授。

問 3：海綿狀模型(Sponge Matrix)是自己做還是從外購取？

答 3：JTEC 自己研發製造。

問 4：社長 Osuka 之背景為何？

答 4：做高份子之基礎研究出身，曾在 INAX 公司任職(INAX 公司是 JTEC 之主要股東之一)。

問 5：研發過程中以專利權為優先考量或以論文發表為優先？

答 5：以專利權為優先考量。

綜合討論結束後，團長張文昌處長代表國科會及考察團贈送禮物給 Osuka 社長並與社長合照留念。

6 月 13 日 京都大學再生醫科學研究所

進入大門，經過 Information Desk 小姐確認後，大家脫下皮鞋換上 slipper。走廊(樓梯亦同)乾淨令人感覺絕然不同，足以顯示(人家)重視環境的品質，值得國內研究大樓借鏡。

Dr. Tabata 見到我們在他辦公室前，有一點恍然失措的樣子(也許是因為早上吧)，頃刻後，他指示接待我們的助理小姐，帶我們在一個會議室(10 多人的 Conference Room)，及送來熱茶後，Dr. Tabata 也進來了。互相介紹及我們的張處長說明來意後，Dr. Tabata 開始介紹他們的機構。分送一本“京都大學 再生醫科學研究所概要”2001 年版本(如附件一)。在這本 25 頁概要文宣中，說明了該所 1998 年改組後之組織(如附件一所列)包括五大部門 19 分野 3 客員分野 1 附屬施設，真代表了一個以研究為主的研究所。考察團於京都大學再生醫學研究所前拍照留存。以下是 Dr. Tabata 的口頭報告及提供資料重點摘要。

1. 以多領域組合成以“再生醫科學”研究為主的研究所是它的特點，所謂 19 分野，其實是應由 19 位正教授主持的研究/實驗室(群)。在國外，醫學院所屬的研究所不難看到這種陣容。此研究所稱之“再生醫科學(Regenerative Medicine)”為主軸而彙集 22 個相關專長的教授向再生醫科學目標鑽研，實在是其特色。

2. 在其今年平成 13 年 3 月 1 日的報告書中顯示 88 名研究人員(教授職不含在內)中，有 59 名是博士班學生，而其中醫學系大學院生(即 MD+Ph.D)有 31 名，工學系大學院生(工程師+Ph.D)有 23 名，而理學系大學院生(生命科系+Ph.D)5 名。可見此 Program 是積極的在培訓”生醫科技”人才。這類人才，全朝向生技(其實是以生醫最為看好)產業而發展，去年(2000 年)五月美國 Times 雜誌預言 “組織工程師”會是 21 世紀最熱門的職業人才。國內應該積極往這條路努力。
3. 以去年(平成 12 年)年度決算經費了解，這個研究所的全年經費有 17.04 億日元(以 ¥100=\$1,亦有 1 千 7 百萬美元)，其實並不顯示特別富裕，但是其產學連繫等研究費竟達 5 億 9 千 7 百萬日元，比其人件費的 5 億 2 千 5 百萬日元還要多，足見此研究所與產業界的良好關係，也證明日本產業界重視/倚重名校之研發工作/成果。此種產學關係，值得國內借鏡及推動。

6 月 14 日 Tissue Engineering Research Center (TERC) (AIST/METI)

1. 由 Jun Miyake (三安淳) 博士接待。該 Tissue Engineering Research Center 屬於日本 National Institute of Advanced Industrial Science 及日本 METI，通產省機構，為類似於我國新竹之工研院。
2. 該研究所於今年四月才完成，為新設機構，本機構以七年一期 (7-year contract) 方式運作。
3. 本研究所有四個特徵
  - a). R & D of technologies for tissue engineered medical devices。
  - b). Center of Cooperation。
  - c). Cell processing center for human cell culture。
  - d). Small business incubator
4. 本研究所原屬於 NAIR(National Advanced Integrated Research)(1993-2001)，後來衍生之研究所及中心。
  - a).Tissue Engineering Center。(2001-2008)
  - b).Gene discovery center (2001-2008)。
5. TERC 主要目標為：
  - a).發展技術生產 Cell-based medical device。
  - b).發展工業新領域，如解決人類器官移植短缺之器官，對經濟發展有 Impact 及降低醫療費用。
6. TERC 分兩部份，即 TERC-1 及 TERC-2。
  - a).TERC-I 發展 3-D Cell Culture；分析 stem Cells；發展替代 animal test 之 sensors 以及利用 genetic technologies。
  - b).TERC-II：發展細胞生長之過程及品質管制生產組織及器官；與大學醫學院密切配合發展此技術。
7. 該研究所由 Prof.T. Tateishi (U.Tokyo) 當所長，三宅博士當副所長，下有 15-20 個實驗室，有一百位以上 MDs、DDs 等。
8. 目前於池田市，有 600m<sup>2</sup> 實驗室，將於 Amagasaki 市，設立 4200m<sup>2</sup> 實驗室。
9. 池田市有 clean room(class 1000) 80m<sup>2</sup>，clean room low 120 m<sup>2</sup>，及生化研究室 230m<sup>2</sup>。
10. TERC 較成功有：
  - a).大串始博士 (Ookushi,H) 報告使用 porous hydroxyapatite 及 rat bone marrow 細



胞於老鼠皮下種植，可產生 bone-like cells，如有 alkaline phosphatase 及 osteocalcin 之 mRNA 上升。

b).使用 allogenic marrow cell transplantation 即 bone marrow cell，經 primary culture 及 subculture 後用 Dexamethason 處理於 Day 4~Day 11 有 osteoblast 產生 bone，可測得 osteocalcin 之 mRNA 上升，對軟骨、硬骨開發將有發展。

6 月 15 日 日本九州大學工學院化工系船津和守教授

船津和守教授自 1989 年即開始研究肝細胞的初級培養，利用 polyurethane foam (PUF) 為骨架，可以讓肝細胞自然聚集成 100~150  $\mu\text{m}$  的球狀小體(spheroid)，不僅模擬生理狀況之下，有三度空間的生長，也維持好的肝功能，接著利用 multi-capillary PUF packed-bed module，讓肝細胞長在 hollow fiber 的外層，中空可以流通血液，組成一個 hybrid artificial liver support system (HALSS)，未來可以治療猛爆性肝炎的患者，提供短暫(數天)的肝功能輔助系統。他們利用豬的肝細胞，做成 HALSS，確實可以提供 24 小時的肝功能，但當用於人類的血漿時，因為人體有自然抗体對抗豬的肝細胞，造成補體的活化，會破壞肝細胞，這是異種間移植要長期使用必須克服的問題，但 HALSS 確實可以提供短暫的肝功能。如果要用於幾個月的長期治療，如慢性活動性肝炎或等待肝臟移植前的輔助系統，則肝細胞必須能培養數個月之久，原來的 spheroid culture 只能維持二星期，他們利用 organoid culture 培養肝細胞，讓肝細胞更緊密的結合在一起，形成 sinusoid-like structure，增加肝細胞密度，肝功能可以維持三個月之久。

6 月 16 日 回程

## 貳、研習心得

日本不管是政府及民間近五年來對組織工程之投入度很深，投入之資金也不少。許多組織工程之公司或研發單位其負責人相對而言很年輕，都約在四十至五十歲間。其實日本現階段擬發之產品如表皮、真皮、軟骨等國內工研院及一些單位也正在研發，進度不會比日本差太多。此外，亦有團員表示，參觀了 TERC 後，對 Bone marrow cell 發展成骨細胞之成就，對人類最後傷害治療將有發展，此等技術將來亦可供國內發展相關領域之重要參考。而九州大學工學院化工系的 artificial liver module 不論是短期或長期使用，對台灣肝疾病盛行的地區都有其迫切性，所需的技術以台灣現階段的學術能力都做的到，也是組織工程除皮膚、骨外可以發展的項目之一，目前我們欠缺的只是推動執行的決心及整合的能力。

## 參、建議

既然生物科技是政府訂定為本世紀國家主要發展之產業，而組織工程在國內應可大有作為，故建議 NSC 先撥出一批經費來推動國內跨學門及院校之合作，好好規劃國內組織工程之研發。並希望能成立組織工程推動小組，在經費上大力支援，協調跨領域的合作，結合工學院流體力學、高分子學、醫學院基礎醫學如細胞學和臨床醫學如肝膽科學及外科學共同合作，更重要的是在臨床應用上要成立 ethic committee，即早訂定使用規範，以便遵循。