

神奇的外泌體夯什麼？

文·圖／醫學研究部外泌體及多維生醫轉譯開發中心 副主任 陳怡文

先從「細胞外囊泡的分類」開始說起…

人體由各種細胞構成，每種細胞各司其職維持人體複雜的生理調控，因此細胞間需要大量的溝通傳遞生理訊號進行調控。細胞間的溝通可分為：細胞直接接觸傳遞；細胞分泌的囊泡進行局部或遠距的訊息傳送。細胞外囊泡亦為最大量的生理訊號傳遞方式且種類繁多，依照生產方式的差異主要可分為三類：第一類由細胞膜出芽產生的微囊泡，尺寸約為100-1000nm；第二類為細胞凋亡產生的凋亡小體，沒有固定型態且尺寸約大於1000nm；第三類為外泌體（Exosome），是由細胞內的多囊泡與細胞膜結合而釋出，尺寸約為30-150nm（圖1）。其中，外泌體對於調控生理與病理機制具有優秀的潛力，因而受到注目。

認識外泌體的結構 被認為對未來再生醫學極具影響力

外泌體的外層是以雙層脂質膜包圍成類球體的結構，並有醣類或蛋白質鑲嵌於膜上，內部則攜帶核酸或蛋白質等多種訊號分子（圖2），藉由細胞的胞吞作用（Endocytosis）

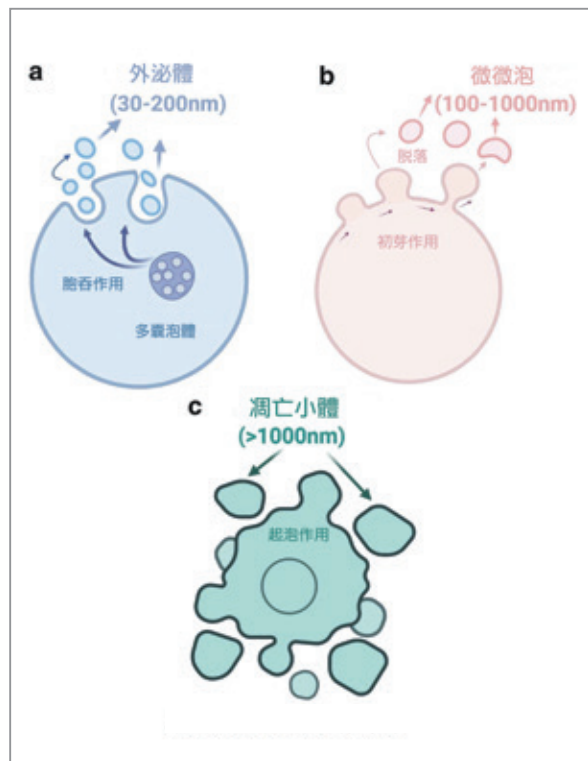


圖1：細胞外囊泡的種類^[1]。

或與細胞膜的受體（Receptor）連結等作用進行訊息傳遞，是細胞之間溝通的重要橋梁。幾乎所有細胞都會產生外泌體，且隨著細胞來源與狀態差異，所產生的外泌體其攜帶的訊號分子也有所差異，可有效對周遭或受體細胞產生不同生理或病理調控。

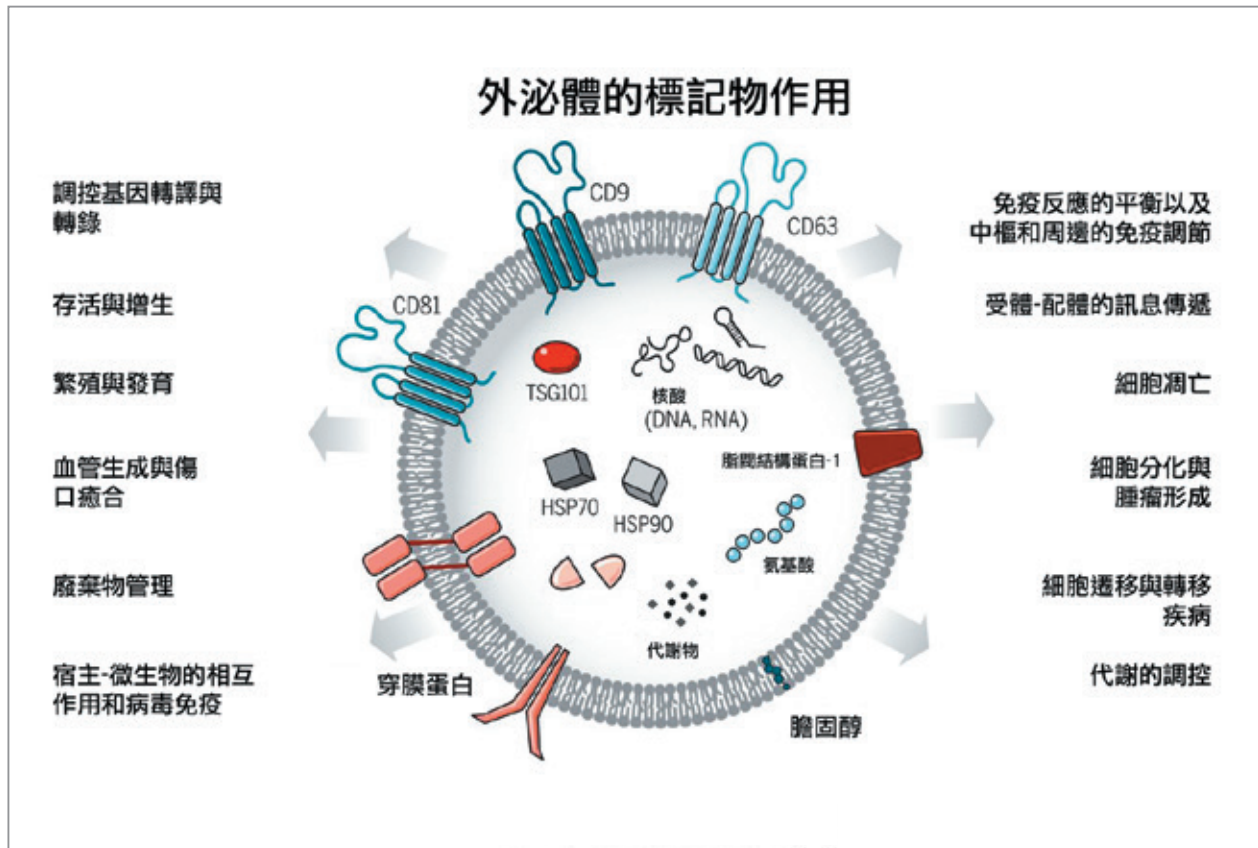


圖2：外泌體的訊息傳遞作用^[2]。

外泌體的另一大優勢是不容易誘導免疫反應產生，及降低人體的排斥作用，因此受到許多研究人員重視，對於促進組織再生、抑制發炎反應、調節免疫系統以及疾病檢測在許多研究中都具有成效，被認為是未來的再生醫學中極具影響力的治療選項。

外泌體的研究應用 在各領域疾病治療成效優異且安全

許多研究越來越關注使用外泌體取代幹細胞進行治療，以幹細胞分泌的外泌體具有與幹細胞相同的治療功效和臨床益處，被視為是去細胞化的細胞療法，且可免除活體細胞無法控制其生長的風險。

外泌體可以從各種體液和細胞中收集，具有不同脂質、表面蛋白和受體的多項差異性結構，皆有助於設計外泌體應用於各領域的治療。來自腫瘤細胞的外泌體因可促進免疫反應，有些研究以此建立外泌體疫苗，並得到不錯的成果。在一些臨床試驗中，來自癌症患者的樹突細胞衍生的外泌體，已被證明對於免疫治療是安全且可行的。樹突細胞－外泌體免疫療法，比其他療法能更精確地針對癌細胞產生免疫攻擊；此外，並具有更高的生物穩定性和生物可利用性，且成本較低。在臨床試驗（NCT01159288）中，應用自體的樹突細胞分泌的外泌體進行黑色素瘤的疫苗接種，證明了其安全性。

外泌體作為藥物遞送載體，已在臨床前和臨床實驗中得到驗證。核酸、蛋白質或小分子藥物，能以電穿孔或超音波等方式裝載入外泌體，並運送到特定標靶位置。研究表明，裝載抗癌藥阿黴素（Doxorubicin）的外泌體（Exo-Dox）很容易被細胞攝取，且攝取量優於阿黴素（Doxorubicin）和脂質體－阿黴素（Myocet®和Doxil®），Exo-Dox具有更強的抗癌效果，在多種癌症腫瘤中均有優異成效，包括乳癌、肝癌和肺腺癌等。

具靶向功能的外泌體，也是目前開發的重點之一。外泌體表面搭載抗體，用於靶向遞送抗癌藥物至結腸癌，表現出優異的抗癌作用，延長了小鼠的生存期，並降低靜脈注射後的心臟毒性。血腦障壁藉由選擇性限制了許多物質進入腦部，因此也降低許多疾病的治療成效。外泌體可通過腦部的血腦障壁，並可攜帶藥物對腦部疾病進行治療，如腦癌或阿茲罕默症等，為腦部疾病的治療困境開啟一道曙光。

外泌體的臨床發展 可望發揮潛力為患者帶來新希望

外泌體是治療許多疾病的理想候選人。目前臨床前實驗已經證實了，外泌體在再生醫學及癌症領域中治療的優勢。近年來，外泌體的臨床試驗已逐漸受到重視，ClinicalTrials.gov上的一項調查顯示，外泌體的主要應用是生物標記、外泌體療法、藥物輸送系統和癌症疫苗。分析顯示，116項試驗中（圖3），其中58項（50%）屬於生物標記應用。就外泌體療法而言，已註冊33項（28.44%）研究。對於藥物輸送系統試驗，已註冊6項

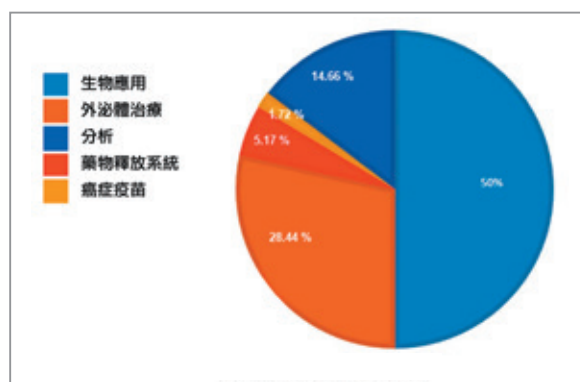


圖3：外泌體的臨床試驗分類^[3]。

（5.17%）研究，而對於外泌體基礎分析，已註冊17項（14.66%）研究。最後，有2項臨床試驗（1.72%）與外泌體疫苗研究相關。

外泌體的發現及其在生物學中的功能，是近年來醫學領域最令人興奮的突破之一，但要充分發揮外泌體作為藥物載體的潛力，仍存在許多挑戰需要解決，包括標準化的分離和純化方法、產量與穩定性等問題，隨著外泌體研究的蓬勃發展，這些挑戰有望盡快實現並應用於臨床，為患者開啟治療新希望。🌟

參考資料：

- [1] S. Gurung, D. Perocheau, L. Touramanidou, J. Baruteau, The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling, *Cell Communication and Signaling* 19 (1) (2021) 47.
- [2] R. Kalluri, V.S. LeBleu, The biology, function, and biomedical applications of exosomes, *Science* 367 (6478) (2020) eaau6977.
- [3] J. Rezaie, M. Fegghi, T. Etemadi, A review on exosomes application in clinical trials: perspective, questions, and challenges, *Cell Communication and Signaling* 20 (1) (2022) 145.