

打開血腦障壁聯合縮小軍

## 血腦障壁藥物傳輸技術

呂瑞梅在大學時代看過憾動人心的電影

「聯合縮小軍」(Fantastic Voyage)，  
但怎麼也沒想過自己會是將電影內容  
搬到現實生活中的推手。

她主導的血腦障壁藥物傳輸技術，  
就像帶著一把打開血腦障壁鑰匙的聯合縮小軍，  
一旦能普遍應用在人體上，  
對腦部病變將有劃時代的意義。

文 湯文璇 攝影 許育愷

在 工研院生技與醫藥研究所  
藥物傳輸研究室的主任辦  
公室裡，呂瑞梅在白板上寫著：

- 一、創新、誠信、分享；
- 二、拓展技術、加強應用；
- 三、方向、時效、彙整；
- 四、研究經驗、判斷、解決、績效、利潤。

這四個重點項目，道盡了她的工作方針，也紮紮實實地反映在她剛獲得今年工研院「工研菁

英獎」銀牌的「血腦障壁 (Blood Brain Barrier, BBB) 藥物傳輸技術」研究上。

### 打開血腦門戶的一把鑰匙

血腦障壁藥物傳輸技術的重要性，在於腦部微血管有著緻密的細胞層，可抑制外來物進入，要做侵入性治療是何其困難，尤其是像防火牆般難以突破的血腦障壁，必須要在脂溶性化合物或分

子量小於600的情況下才得進入；因此，此技術的主要功能，是以微脂體材料包覆著藥物，載體表面經特殊設計，可以有效地找到進入腦部的通道，直接傳送到特定部位再釋放出來，大幅提升藥物進入腦部的效率，讓藥物在腦內發揮療效。

此技術的開發成功，就像帶著一把打開血腦障壁門戶鑰匙的聯合縮小軍，如果能普遍應用在

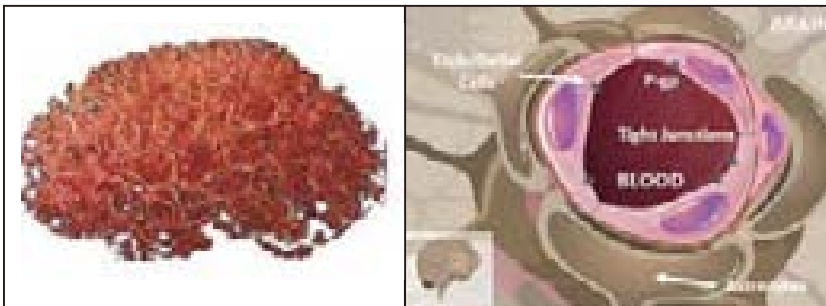
人體上，對腦部病變有劃時代的意義。

呂瑞梅指出，腦部病變有很多種，包括失智症、腫瘤、腦膜炎、中風、頭痛、阿茲海默症、帕金森氏症、癲癇、酵素代謝異常、杭亭頓氏舞蹈症等多種疾病；血腦障壁藥物傳輸技術的開發成功，可以造福全球三千多萬名像阿茲海默症中樞神經病變的患者，因此世界知名的大藥廠莫不投以鉅資，希望開發出類似的技術和藥物，以獲得無限商機。

透過血腦障壁藥物傳輸技術，可以在傳輸藥物時，確保藥物不被血腦障壁阻礙、破壞，並且快速、直接、有效的投藥。這種投藥方式，最大的好處在於減少藥害。

「目前的用藥方式其實就像亂槍打鳥，不論是口服還是注射，好的、壞的細胞均會受到影響，等

## 血腦障壁BBB-腦的守門人



左 人腦的腦血管 右 腦部微血管細胞組成結構 圖片來源：www.jyi.org/research/re.php?id=1607

## 工研院克服血腦障壁的策略

### 策略

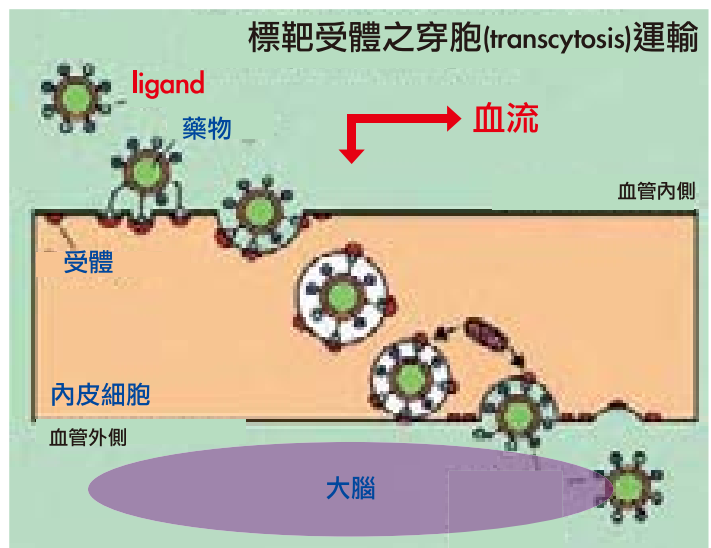
- Ligands當親合辨識標誌
- 微脂體材料
- 粒子大小 < 150nm

### 機制

- 透過受體轉介之穿胞運輸路徑
- 加強滲透效率

### 優勢

- 以腦為主動標的
- 可攜帶大量藥物
- 保護藥物以免分解
- 改變藥物動力分布
- 安全&有效



資料來源：Lancet Neurology 1, 306, 2002

於是一網打盡。雖說有新的標靶治療藥物，但標靶藥並不適用於每一種病症，所以血腦障壁藥物傳輸技術有其必要性。」呂瑞梅指出，如果能精準的將藥物投遞到病灶並產生作用，至少藥物在身體其他部位不會造成破壞，可以將副作用降到最低。

### 與國際夥伴攜手邁進

類似這樣的研究，很多國家都在做，包括美國的史丹福大學（Stanford University）、北卡羅萊納大學（University of North Carolina）、加州大學洛杉磯分校（University of California, Los Angeles）和澳洲的蒙納許大學（Monash University），都有做出點成績來。例如蒙納許大學就開發出一款微型Proteus電動機，利用大腸絨毛一樣的鞭毛在人體內移動，希望這款機器未來除了探究人體奧秘外，也可以利用它投藥到全身各處的特定部位，甚至在體外遙控做侵入性的手術治療，不過這一切都還在研發實驗階段。

在亞洲，韓國人也追著這個研究跑，只是成效不如預期。因此，比起世界各國，工研院算是往前跨了一大步，此傳輸技術的重大成就，為台灣生技產業開闢了一條光明大道。

目前工研院已把該項技術技

轉給國際知名腦部用藥的荷商to-BBB，希望藉由跨國合作，早日突破各種考驗順利上市。

在眾多研究機構與藥廠中，會和to-BBB公司合作也是偶然，to-BBB公司在看過各國研究成果之後，覺得工研院生醫所的研究最為完整，所以千里迢迢來到台灣尋求技轉。這也表示工研院的這項研究成績，充分獲得國際的認可。呂瑞梅表示，兩年前她參加羅氏藥廠（Roche）的Roche Marco Polo Symposium 2007國際會議時，就曾提出相關論文報告，雖然羅氏藥廠表示對此案有興趣，但決策評估合作時間拖太長，

透過血腦障壁藥物傳輸技術，可以確保藥物在傳輸時，不被血腦障壁阻礙破壞，並且快速、直接、有效的投藥。這種投藥方式，最大的好處在於減少藥害。

今年再度接觸表達仍有興趣，但已被識千里馬的伯樂to-BBB公司捷足先登，讓羅氏大為扼腕。

2008年12月和to-BBB公司簽定技術移轉合約後，對方很積極的推動各項研究，該公司台灣負責人Pieter Gaillard很樂觀地告訴呂瑞梅，已在荷蘭進行腫瘤藥效實驗和英國進行毒性等各種試驗，大概5至6年內可以開始進行人體

試驗，目前正與台灣醫藥製造業洽談臨床生產製造。

### 累積失敗經驗突破困境

對照目前的成就，其實血腦障壁藥物傳輸技術是在多次失敗中，取得成功的果實。呂瑞梅指出，在研發過程中曾和長庚醫院、中研院、台北醫學院、CRO公司等單位合作過，雖經歷多次失敗，但在每一個階段中，都吸取到新的經驗，最終優異的成果就是這些經驗的累積。

在研究階段，為了驗證此技術的成效，呂瑞梅的團隊與長庚醫院合作，在老鼠頭部的病灶上，選

定距離表皮特定的部位用幫浦注射方式取樣，可惜的是老鼠的腦太小，能取到病灶的樣本量少、濃度低，在統計學上無意義。後又把鼠腦取下研磨，發現胜肽藥物因易被酵素分解，定量不易，不容易釐清藥物進入腦部的比例，因此小心反覆驗證從腦組織或血液中萃取分離，才確認藥物進入腦部的濃度。



血腦障壁藥物傳輸技術已轉給國際領導腦部用藥廠商to-BBB的在台分公司，未來將與工研院共同合作發展治療中樞神經疾病藥物。

後來與中研院合作開發腦腫瘤藥效模式，「我們開發載體，用螢光劑顯示藥量有沒有集中在腦部、延長藥效滯留時間，做了五、六種不同試驗，不斷假設、檢討，失敗再重新來過，也許是研究做太多，看到的細節太微觀，沒發現更大的影響力在後面，一再修正後才漸入佳境，」呂瑞梅回憶說。

和北醫的合作，開發更接近人類腦腫瘤模式，從腦部有腫瘤的老鼠以尾巴投藥，改變投藥次數，連續兩個月，利用辨識力甚強的Ligand當載體，將包覆的藥物打進體內，腫瘤細胞經由轉殖亮點基因會產生影像，由螢光量的大小強弱測出腫瘤的狀態。而對照組（不給藥和無標的性載體包覆之腦腫瘤鼠）生命維持期較

短。由於腫瘤大小和生命延存期有一定的關係，具有指標上的意義，因此顯示在這個研究上，投藥方式又有了新進展。

在各項研究中，呂瑞梅認為最辛苦的，「是我們直接在鼠腦內用螢光劑來測量腫瘤大小，需要一再反覆確取腫瘤與藥效間的關係。」而其他機構大部分做的是在老鼠背部，例如讓腫瘤長在背部，只需取背部皮下組織就可以測腫瘤的大小。「我們在藥效模式精準度上略勝一籌，證明辛苦是值得的。」

### 接力賽跑出豐碩成果

身為多個研究計畫的領導者，呂瑞梅一天之中，大概有一半的時間都在電腦前，吸收國內外新知，和國外研究機構交流，分享彼此

的成果，以互助互惠方式，為人類創造新的生機，也為自己的研究單位創造利潤。呂瑞梅笑著說自己其實不是工作狂，只是比7-11還要多點時間在工作上，努力加分因而備受長官肯定，因而有了接手血腦障壁藥物傳輸技術的研究的機會。

血腦障壁藥物傳輸技術的研究，在今年已邁入第六年，這是團隊接力賽接棒出來的成果。呂瑞梅在生醫所，原本負責的是中草藥專案管理，及人蔘和太平洋紫杉醇ORCA基因轉殖生合成的研究，2006年正巧碰到藥物傳輸研究室主任王藹君被業界挖角，因緣際會有機會接手血腦障壁藥物傳輸技術這個原先不在她生涯規劃下的工作，成了此項新研究的接班人。

剛接手這個研究計畫時，也是經過一番挑戰、苦戰，挫折、壓力蜂擁而至，還好她是個樂於工作的人，適度的壓力激發她把阻力變助力，才能達成目標。

同樣的，每一個實驗都有失敗記錄，必須在失敗中記取教訓，在成功中汲取經驗，血腦障壁藥物傳輸技術這個創新技術的達成，未來若應用在人體之上，必能提升腦部病變的治療契機，和患者術後的生活品質。這正是呂瑞梅和她的團隊，在辛苦與壓力下能勇於向前的最大動力。

## 內外合作共創佳績

血腦障壁藥物傳輸技術獲得今年的「工研菁英獎」銀牌獎，呂瑞梅高興之餘，更不忘感謝和她一起打拼的工作團隊。她說，「研究工作絕對不是一個人可以完成的，團隊的合作努力非常重要。我有一群很棒的合作夥伴，像梁祥發、柯怡如、羅雅勤、張瓊文，以及剛離開不久的陳永竹都是很棒的人才，沒有他們，我哪能達成使命。」

有著這種科技人的泱泱大度，呂瑞梅表示，那都得感激林遵遠、畢修平、孫璐西、郝龍斌等老師的指導，「他們都有學者風範，讓我在求知、研究和做人處事上

學到很多。」秉持做學問應有的態度，藥物傳輸研究室的同仁無論是在做什麼方案，都會經過縝密的計畫，大家輪流提出創新題材，血腦障壁藥物傳輸技術就是在這樣的機制下，透過腦力激盪，研判可行性、要找哪些單位合作，成本效益及投資報酬率的預估都要做詳盡報告，然後經過大家互相質詢、討論、修改。如果方向對了，就開始進行詳細評估，再分工合作，有了很好的工作架構，再推動計畫就易如反掌。

除了內部人力調動，呂瑞梅也和產、官、學界合作，尤其是學術

界，她表示，因為傳統產業對島國工業起不了很大的作用，大家都把注意力集中在易發揮的科技和生技方面，造成台灣大專院校研究風氣鼎盛，有很好的題材和研究人才，雙方合作互蒙其利，也是厚植了國家的競爭力。

而跨國合作也是重點，呂瑞梅指出，「現代資訊發達，我們可以從網路上獲知別人研究成果，相對的，我們的研究也一樣對外公開，只是誰被優先證實，誰就是贏家，從宏觀的出發點來看，只要是對人類有益，利潤這二字就要暫擱兩旁。」

