

A 夢細胞工房—— 三度空間細胞培養

■ 徐善慧

近年來學者發現，單層培養的細胞因生長方式不天然，有別於在生物體內會自然長成一個團塊，也就是呈現三度空間結構的細胞。因此懷疑細胞培養環境不同可能會讓細胞轉性，而改變原有的或該有的特性。

故事

5月的某天，徐博士約了朋友 A Dream（以下稱 A 夢）、大雄等人喝茶聊天。在啜了一口烏龍茶後，徐博士突然神祕兮兮地說：「最近國際上出現許多三度空間細胞培養的研究與產業，爾等對此有何高見？」

反應很快的阿福馬上說了：「我知道！我知道！以前只能在平面培養皿上培養一層薄薄的細胞，後來有人發明了一種像海綿寶寶的東西，中間有許多微小的孔洞，海綿一吸就把一顆顆的細胞吸進微孔中。若海綿逐漸分解光，而細胞繼續長下去，就可以長成一團三度空間的細胞！我想以我的能力要製造出一個海綿應該沒有問題……」

徐博士：「有常識，這就是一般人所說的『組織工程』！」

技安不甘示弱：「我也知道！有一種黏黏的東西可以把細胞包裹進去，成群生長……」

徐博士看著技安快要流出的濃鼻涕，語重心長地說：「說得好，你說的東西其實就是那種半流體，既黏稠又有些彈性，也就是具有『黏彈性』的高分子水膠！」

這時大雄說話了：「我比較隨緣，聽說只要不讓細胞往下掉、往下貼到一個平面上，細胞就會自動長成一團了。我可以隨時搖晃我的培養皿……」

徐博士：「這確實是可以形成三度空間細胞塊的方法，只是這種細胞塊可能不容易變大喔。」

宜靜補充道：「我聽說用新的、改良的材料做成培養皿來種細胞，細胞往下貼到材料表面後，就會移動自動聚集成三度空間的細胞塊，好像在茫茫細胞海中交會時互放的光亮！我希望當一個設計這類新穎材料的工程師！」

「哈哈！」徐博士綻放出笑容：「宜靜真是有學問！這個是最近才發現的新方法，細胞打從內心互相吸引形成圓球狀。」

徐博士又說：「A 夢你呢？」

A 夢：「我想的跟大家不太一樣。」

徐博士說：「何妨說一說吧，只是大家聊聊想法而已。」

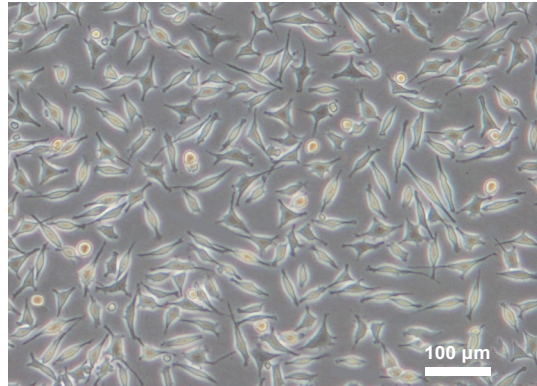
於是，A 夢娓娓道來：「I have a dream，我希望有一天可以從百寶口袋拿出一個噴槍，這個噴槍能同時噴出細胞與材料，並且噴成適當的形狀，使細胞能順著材料的形狀生長，吸收培養液的菁華養分，而且快快樂樂地唱起歌來，達到『浴乎沂，風乎舞雩，詠而歸』的境界。」

技安想要插嘴：「我最愛唱歌了……我是孩子王……」

只見徐博士莞爾一笑：「A 夢的細胞工房真是令人嘆為觀止！」

故事緣由

想必大家都還記得課本中曾提到，英國學者虎克在軟木塞的薄片中看到植物的細胞壁。植物細胞雖然死了，但仍留下細胞壁，描繪著細胞的輪廓。一般而言，細



單層細胞培養，即二度空間細胞培養。

胞是很小的，哺乳類動物的細胞只有幾個微米（微米 = 0.000001 米），而且一旦離開身體，缺乏水分與營養，很快就會死去。

在 20 世紀，有學者開發出動物細胞培養的方法。至今最常見的做法是先利用胰蛋白酶消化處理，把細胞弄成一顆一顆，然後種在以塑膠製成、含有糖及胺基酸培養液的細胞培養皿中，讓細胞因環境的滋潤而逐漸長成一個薄薄的單層，這種方法就稱作單層細胞培養法。



我有 a 夢想

尋找適合幹細胞培養的環境，尤其是一個三度空間的環境，對於讓細胞表現出正常的特性格外重要。

長滿單層的細胞後，工作人員可以再利用胰蛋白酶消化處理，弄回一顆一顆，再分種到其他培養皿中繼續生長，這就是「細胞繼代」。

單層細胞的培養對於生物醫學科技的進展有很大的幫忙。自 1960 年代，人們就學會了如何培養動物或人類細胞。而 1980 年代後，隨著基因工程技術的發展，細胞培養除了用來研究細胞特徵與行為外，還大量使用在：製造蛋白質，把細胞當成生產蛋白質的工廠；癌症研究，例如以藥物處理癌症細胞，篩選出哪些藥物可以毒殺癌細胞；組織再生，把細胞當成治療的工具，以細胞再生出的組織或器官取代受傷的人體部位。

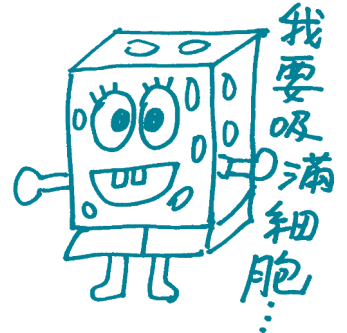
最後一項的組織再生科技，更因為近幾年「幹細胞」的發現與突破，使得單層培養幹細胞成為大量生長與擴增幹細胞的重要方法。

單層細胞培養的方式俗稱二度空間培養方式，因為細胞是長成薄薄的一層，即一個平面。然而，若單層細胞培養這麼有用，為什麼還需要「三度空間細胞培養」法呢？

這是因為近幾年來學者發現，單層培養的細胞是因為與培養皿間有強烈的作用（即喜歡平貼在這個材料表面上），才會長成單層結構。這種細胞的生長並不自然，因為在生物體內，細胞會自然傾向長成一個細胞團塊，也就是呈現三度空間結構，而不是薄薄的一層。因此學者懷疑，改變細胞培養的環境可能會讓細胞轉性，甚而失去原有或該有的特性。



海綿狀的支架，在三度空間內吸滿細胞。



細胞互相吸引而形成的 3D 細胞球，從原先貼附的單層細胞經由移動聚集而成。

比方說，單層培養的癌症細胞可能會被某一種藥物所毒殺，但是當癌細胞是長成一團時（像在生物體內），可能較有能力抵擋藥物的攻擊，這個特性差異會造成藥物篩選時與實際應用時的結果出現落差。細胞轉性造成更大的影響是在組織再生科技，本來應該製造組織器官的細胞，卻變成「飽食終日，無所用心」的怠細胞，這樣就無法應用細胞做為治療疾病的工具了。

較原始的幹細胞對於培養方式更是敏感，就像小孩子一樣，受環境的影響很大。這時候就要學「孟母三遷」的方式，尋找適合幹細胞培養的環境，尤其是一個三度空間的環境，對於讓細胞表現出正常的特性格外重要。

因此，有別於單層細胞培養的三度空間細胞培養方式就應運而生。這些方法同樣繁多，這也是為什麼徐博士要問問他的朋友對於三度空間細胞培養的看法了。

故事中的故事

徐博士為什麼邀大家喝茶討論呢？因為自從有了單層細胞培養術後，很多物質都可以放入細胞培養液中去看看它們對細胞有什麼影響，確實也發現茶中的某些物質會活化某些細胞！大家在既有的基礎上（單層細胞培養）聊聊新的科技（三度空間細胞培養），也是茶餘飯後的一種收穫。

阿福所說的海綿是最早發現的三度空間培養法，也就是「組織工程」技術（註1）。一般認為組織工程的觀念是麻省理工學院化工系教授藍格（Langer）與哈佛大學醫學院佛康蒂（Vacanti）醫師兩人所建立的，他們利用可分解材料，也就是阿福所描繪的多孔海綿，做成組織的長相（稱為「支架」）。在海綿中種入適當的細胞，細胞順著材料的形狀長出真組織，材料分解後留下的就是再生組織。

現在已有許多團隊能製作出這樣的海綿，讓細胞在孔洞中生長。海綿分解的時間與細胞長出一個三度空間組織塊的時間必須儘量一致，因此海綿的材料設計非常重要。而以阿福的智慧，製作出這樣的三度空間培養材料應該不是難事！然而很多海綿都不夠吸水（意即細胞不見得種得進去），同時在

製作過程中，形狀與微孔的大小並不容易控制，也不容易做成複雜的形狀。

技安所說的黏稠的水膠，是另一種常見的三度空間細胞培養方式。水膠可以是天然或是化學合成製造的，它們最有利的地方就是具有仿生的特性，例如含水率非常高、力學特性（包括強度、柔軟程度與黏彈性質）跟身體組織頗為類似（註2）。有許多天然的、生物體內的高分子都有這種特性，就連呼吸道中的流體（包括鼻涕）也有。這類的高分子，包括膠原蛋白的水膠或玻尿酸的水膠等，都可以做成包裹細胞的水膠。

不過，它們也有一些待克服的缺點。比方說，如果水膠流動性太大，細胞塊就會散掉；若流動性太小，水膠的滲透性不好，水雖進得去，但某些物質如細胞的代謝廢物會不容易滲透排除出來，因而影響到細胞塊中細胞的健康。

大雄提出的則是一種半強迫細胞聚集的方式。具體的做法有幾種，第一種就是把只用一點點液體懸浮的單顆細胞放在培養皿上，再倒過來（通稱為「倒碟法」），有些細胞就會自動聚集起來；第二種做法是把許多單顆細胞種在一個不會貼附細胞的培養皿上，細胞因沒有地方貼附，所以會自動聚集；還有一種做法是在大一些的培養瓶內加個攪拌器，再放進細胞，細胞會自動懸浮並逐漸聚集成三度空間的細胞塊。這些方法都是利用細胞天生喜歡群聚的特性，若沒有地方給它們躺著貼著，大家就會群聚在一起。

看到這裡，讀者有沒有覺得單顆細胞與「多細胞生物」（例如人類）都保留了一些共同的天性啊！這個方法看起來最容易，但是也有一些缺點，因為這些被半強迫湊在一起的細胞，有時是一盤散沙，不見得

會呈現三度空間細胞應有的特色與優點。另外，跟技安的方法一樣，細胞聚集後若太擁擠，就會限制養分 / 廢物代謝，因而影響其健康。

宜靜補充的則是最近發現的，與大雄所提類似卻又不太一樣的方法。它的差別是使用一個特殊材料的表面，這個表面原先是可以讓細胞貼著的，但是細胞貼上後，這個表面像是有魔力一般（從材料科學的觀點還不知道原因），會讓細胞加強跟鄰近細胞之間的吸引力，讓細胞彼此突然看對眼，決定要團聚一起，共創未來！也因為細胞是主動湊合，因此比較容易發揮團結力量大的效果。

然而，這個方法有個缺點，就是這種材料不見得對所有種類的細胞都有效，比較容易彼此看對眼而在材料上形成團聚的細胞，通常是屬於幹細胞這一類較有原始

活力的細胞。而徐博士綻放笑容的原因，是因為他也注意到這樣的材料，因此對於宜靜未來想要當從事這一類材料研發的工程師，產生了惺惺相惜的感覺。

A 夢的夢想是開發出能同時噴出細胞與材料，使成為一整塊細胞組織的噴槍。這種噴槍其實就是所謂的「3D 列印」，印表機會噴出一張平面（二度空間）的畫，3D 列印卻可噴出一個三度空間的實體。

它的好處是形狀與大小從心所欲，要怎麼噴就怎麼噴，噴出來後具有固定形狀又不易壓扁。跟最前面阿福的方法相比，阿福的海綿不容易做成各種形狀，通常需要切切割割浪費一堆材料。另外阿福的海綿做好後要再吸滿細胞，有時細胞還吸不進去呢！但若使用 3D 列印，則列印出來的整個含有細胞的材料塊，可直接丟到培養液中，讓細胞長出真的組織，便可以移植了。



打開時空膠囊，看誰的情節能未卜先知。

我們可以想像，A 夢有一天走進一個美體小鋪中，讓工程師列印出它的耳朵。當然，需要注意的是，細胞若不喜歡這個材料，可以群起罷工，讓真正的組織長不出來，因此在材料設計上要盡善盡美，以便達到「浴乎沂，風乎舞雩，詠而歸」的最高境界。也因為這個方法最方便，最能夠量身訂作（通常可由電腦自動控制噴頭（註3）），最有想像力，但是也最困難，最具有挑戰性，因此徐博士會莞爾會心一笑！

後記

徐博士在聊完三度空間細胞培養之後，對於好友們的討論內容非常滿意。而 A 夢在興奮之餘，也下定決心開始修理那一台已故障好一陣子的時光機，以便啟程前往 2100 年觀摩三度空間列印身體器官的最新進展。

聽了 A 夢的時空旅行計畫，徐博士建議大家先把自己預測的三度空間細胞培養內容寫成科幻電影情節，裝入時空膠囊，留待後人見證。因為：想像力與追求知識和真理的熱情是同樣的重要！

註 1：對組織工程有興趣的讀者，請參閱 2014 年《科學月刊》529 期（第 45 卷第 1 期）〈時光機奇幻旅程～給我「組織工程」〉。這篇文章對組織工程有詳細的定義，並描寫了 A 夢訂製組織工程耳朵的過程。

註 2：對生醫高分子有興趣的讀者，請參閱 2012 年 8 月國科會（現今的科技部）《科學發展》月刊 476 期〈人體哆啦 A 夢〉一文，這篇文章介紹生醫高分子及其黏彈性質。同期的專題報導中還有另一篇文章〈高分子材料的流動性與彈性〉，詳細介紹高分子的黏彈性，可進一步參閱。

註 3：可先用 3D 掃描器把欲製備的形狀輸入電腦中，再利用電腦輔助設計或製造把這個想要做的形狀 3D 列印出來。對 3D 列印術有興趣的讀者，請參閱本專題報導另一篇文章〈3D 列印的發展現況〉。

徐善慧

臺灣大學高分子科學與工程學研究所

