

新興的阿茲海默症快篩系統—胞外體晶片

專文

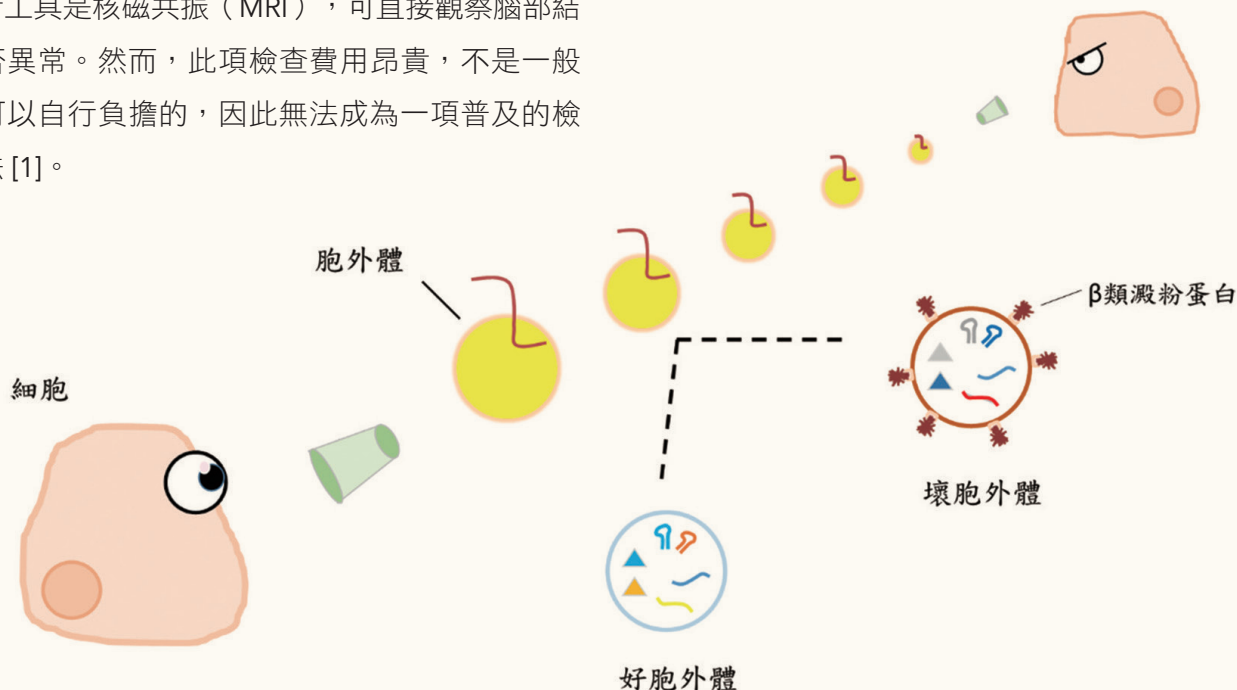
文 / 成功大學細胞生物與解剖學研究所 吳佳慶所長 / 吳沛萱助理

本文由 [科技部科轉計畫 - 生醫光電與運動科技用於失智症之教育資源開發與推廣] 提供

及早診斷阿茲海默症—血液分析（胞外體）

阿茲海默症是一種漸進式的腦退化疾病，通常要等到症狀變得明顯時（例如：記憶力變差），家人才會發覺、帶患者去醫院檢查。由於阿茲海默症的潛伏期長達 15 至 20 年，而且腦部損傷不可逆，因此及早診斷便顯得相當重要！目前失智症最重要的診斷工具是核磁共振（MRI），可直接觀察腦部結構是否異常。然而，此項檢查費用昂貴，不是一般民眾可以自行負擔的，因此無法成為一項普及的檢測方法 [1]。

血液檢測是診斷疾病的第一手資料，因此很有潛力成為普篩阿茲海默症的方法！細胞會分泌各種物質到血液中，其中胞外體有如傳聲筒，協助細胞間的交流（圖一）。人類腦部一共會分泌兩種胞外體—好胞外體與壞胞外體，兩者在阿茲海默症的進程上皆扮演著相當重要的角色！因此，若能分析血



圖一：胞外體有如傳聲筒，協助細胞間的溝通

胞外體可協助細胞將訊息傳遞至另一處的細胞。好胞外體與壞胞外體皆參與阿茲海默症的發生與進程，其中壞胞外體會攜帶 β 類澱粉蛋白，導致阿茲海默的惡化，因此分析壞胞外體含量可作為診斷阿茲海默症的指標。

液中的好胞外體與壞胞外體（含量、基因、蛋白質分析），便能發展出一套簡便的檢測技術，列為老年健康檢查的其中一項，幫助醫生追蹤老年人的身體狀況，及早發現可能發病的潛在患者，使他們能夠及早接受治療，避免病情惡化、減輕家庭的負擔！

β 類澱粉蛋白—壞胞外體的身分指標

壞胞外體被視為導致阿茲海默症惡化的罪魁禍首，因此我們可以去分析老年人血液中壞胞外體的含量，作為診斷阿茲海默症的基準。那該如何檢測血液中壞胞外體的含量呢？我們都曉得，警察在抓犯人的時候，會先鎖定犯人的長相、穿著與行為模式，去搜索符合特徵的嫌疑人。同樣地，我們也可以依據生物特徵分辨出壞胞外體，進而統計壞胞外體的含量（圖二）。有研究指出，阿茲海默症病患的大腦所分泌的胞外體，會與 β 類澱粉蛋白結合，並在腦細胞間傳遞，形成更多類澱粉蛋白斑塊，導致病情惡化 [2,3]。因此，我們可以透過「β 類澱粉蛋白」辨識出壞胞外體（圖一）！

胞外體晶片—新興的胞外體分離系統

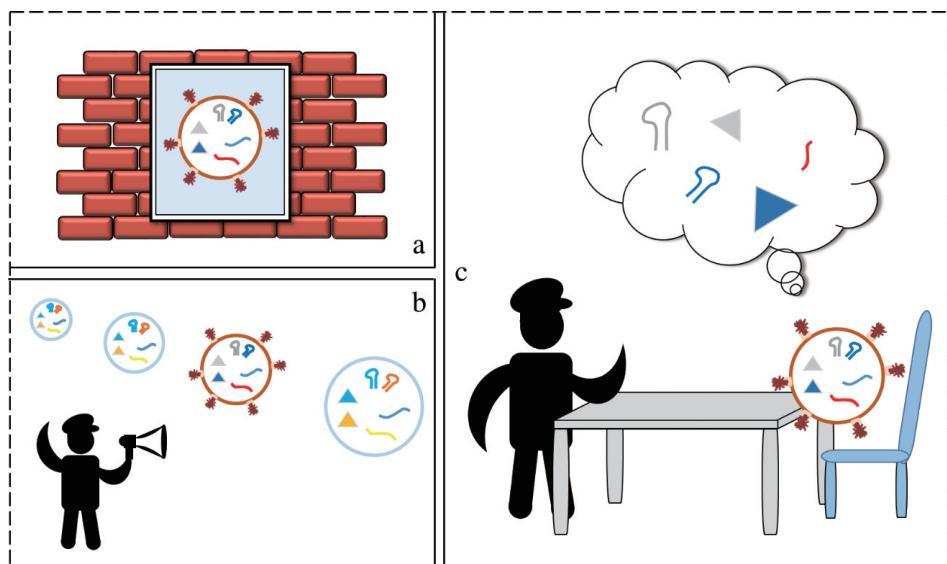
血液內含有血球、血漿、營養物質、激素與代謝產物等，因此分析胞外體之前，必須先從血液中分離出來。目前純化胞外體的方法有超高速離心法、超濾膜過濾法、分子檢測試劑……等，這些方法都有一個致命的缺點—效率不佳，因此純化前必須準備很多血液樣本，才能夠獲得濃度較高的胞外體。

台灣半導體產業始於 1965 年，發展至 2019 年已擠下南韓，成為全球最大的半導體設備市場 [4]。眼看台灣晶片（IC）製程優良，吳佳慶教授突發奇想，將晶片設計為分離胞外體的裝置。如圖三 a 所示，此晶片結合了微流道以及抓取胞外體的孔洞。

「微流道」顧名思義，就是「微小的流道」，因為血液只會在微流道上流動，因此**可以大幅降低血液樣本的需求量！**當血液流經孔洞時，光照射在晶片上，發生了「光電效應」，胞外體就能被吸附在孔洞上，達到分離的效果（圖三 b）！

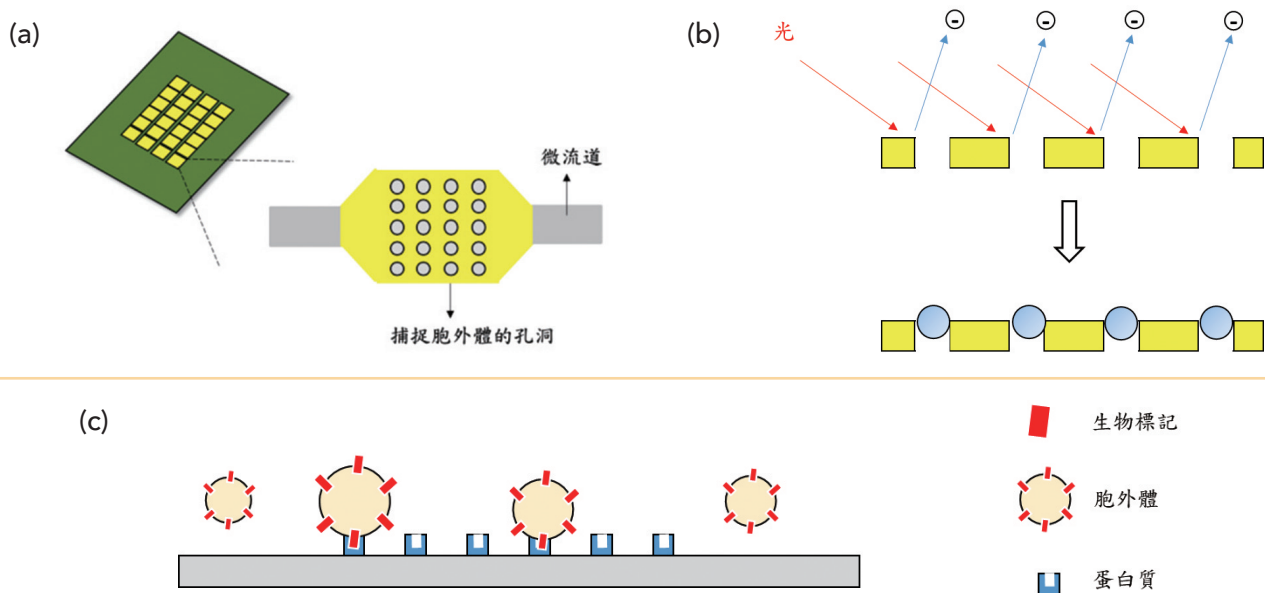
胞外體晶片除了粗萃胞外體之外，亦能進一步

純化不同類型的胞外體，例如：不同大小的胞外體、表現不同蛋白質的胞外體。壞胞外體膜上帶有 β 類澱粉蛋白，因此我們可以在晶片上 coating 抓取壞胞外體的抗體。當粗萃的胞外體流經微流道時，抗體便能抓取壞胞外體，提供後續的分析（含量、基因、蛋白質分析）（圖三 c）。



圖二：分析壞胞外體如同警察抓犯人一樣

- (a) 壞胞外體膜上會帶有特殊的生物特徵（β 類澱粉蛋白）。
- (b) 依據生物特徵分辨出壞胞外體。
- (c) 對壞胞外體做進一步的分析（含量、基因、蛋白質分析），除了可以確認受測者是否患有阿茲海默症，亦可以更了解壞胞外體內容物與阿茲海默症的關係。



圖三：胞外體晶片構造與抓取胞外體之原理

(a) 胞外體晶片結合了微流道以及捕捉胞外體的孔洞。

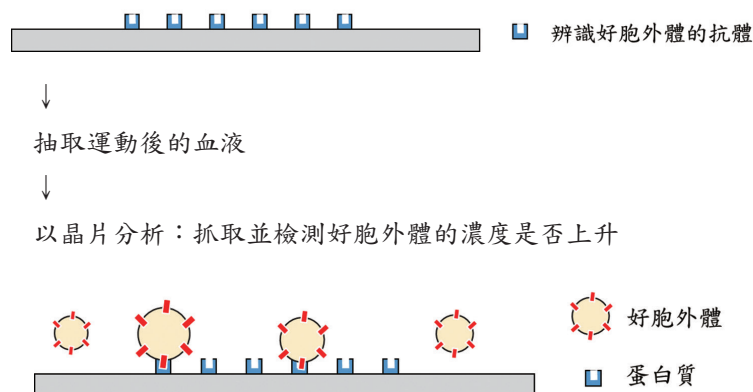
(b) 當光束照射在晶片表面時，電子會脫離晶片，產生「光電效應」，因而使胞外體被吸附在孔洞上（圖為晶片側面圖）。

(c) 在晶片上 coating 蛋白質（可辨識抗原並抓住整個胞外體），可抓取特定的胞外體，如壞胞外體。

動動腦：運動為何 可以延緩阿茲海默症？

有氧運動能夠提升個體的認知與思維能力，顯然是對抗阿茲海默症最天然的方法了 [5, 6]！但你有想過為何運動能夠帶來如此大的助益嗎？如果你是科學家，你會如何證明這一點呢？

1. 「好胞外體」的分泌增加很有可能就是其中一個原因
2. 將可辨識好胞外體的抗體 coating 在晶片上



吳佳慶團隊所研發的胞外體晶片，除了用於診斷阿茲海默症，亦可以推廣至其他疾病，例如：檢測癌細胞所分泌的胞外體，可以及早發現癌症或是治療後的追蹤（腫瘤是否去除乾淨）。未來發展上，有望建立胞外體資料庫，使得此項技術能夠廣泛地被應用於各種疾病的診斷與治療上！

參考資料

- [1] <https://www.eonway.com/%E9%98%BF%E8%8C%B2%E6%B5%B7%E9%BB%E9%8F%97%E6%9C%89%E5%8F%AF%E8%83%BD%E8%A2%AB%E6%8F%90%E5%89%8D%E6%AA%A2%E6%9F%A5%E5%87%BA%E4%BE%86%E5%97%8E%EF%BC%9F%E6%B7%BA%E8%AB%96%E4%BB%A5%E7%A3%81%E6%8C%AF/>
- [2] Edgar, J.R. Q&A: What are exosomes, exactly? BMC Biol 14, 46, 2016.
- [3] Lim, C.Z.J., Zhang, Y., Chen, Y., Zhao, H.T., Stephenson, M.C., Ho, N.R.Y., Chen, Y., Chung, J., Reilhac, A., Loh, T.P., Chen, C.L.H., and Shao, H.L. Subtyping of circulating exosome-bound amyloid beta reflects brain plaque deposition. Nature Communications 10, 2019.
- [4] <https://money.udn.com/money/story/5612/4495144>
- [5] Garcia-Mesa, Y., Lopez-Ramos, J.C., Gimenez-Llort, L., Revilla, S., Guerra, R., Gruart, A., Laferla, F.M., Cristofol, R., Delgado-Garcia, J.M., and Sanfeliu, C. Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. J Alzheimers Dis 24, 421-454, 2011.
- [6] <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/02/202002104450.htm>



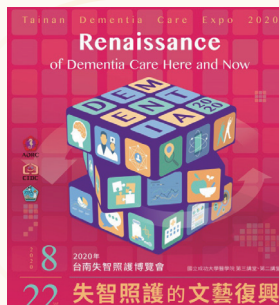
一般民眾皆可參加

題目：要活就要動 -
如何跟失智長輩一起運動

時間：109 / 7 / 4 (六) 10:00-12:00

地點：台南文化中心
國際會議廳 B1 會議室

講者：陳良進老師
力躍運動健康管理顧問公司
體能訓練師



| 三動兩高預防失智課程 |

1. 爵士樂大眾欣賞講堂

時間：109 / 7 / 2 至 8 / 20

每週四 9:30-11:00

地點：熱蘭遮失智症協會教室

講者：蘇牧寰 山嵐合唱團聲部長

費用：1600 元 / 8 堂

2. 畫出我自己

時間：109 / 7 / 8 至 8 / 26

每週三 9:30-11:30

地點：熱蘭遮失智症協會協會教室

講者：鄭素勤老師

台南應用科大美術系講師

費用：2200 元 / 8 堂 (含材料費)

2020 年台南失智照護博覽會

時間：109 / 8 / 22 (六)

地點：成大醫學院

第三講堂、第二講堂

致謝

本衛教刊物「彩虹」，感謝病友家屬及各界人士捐款，讓本刊得以順利發行，請持續給予肯定與鼓勵。

| 捐款方式 |

步驟一 請至成大醫院失智症中心全球資訊網 (<http://www.ncku-adrc.org.tw>) / 捐款專區下載與填妥【指定用途捐款聲明單】。

步驟二 可依(銀行轉帳)或(開立支票)任一方式捐款，並註明指定捐款用途：熱蘭遮失智症病友後援會

(一)(銀行轉帳)：請選擇任一捐款匯入銀行

戶名：財團法人成杏醫學文教基金會 統編：06479649

銀行帳號	分行
合作金庫 (Taiwan Cooperative Bank) 帳號：1014-717-100284	成大分行 (Cheng Da Branch) (總行代號：006)
台灣銀行 (Bank of Taiwan) 帳號：253-004-003059	南都分行 (Nandu Branch) (銀行代號：004)
兆豐國際商業銀行 (Mega International Commercial Bank) 帳號：006-10-122530	府城分行 (Fucheng Branch) (總行代號：017)

(二)(開立支票)：支票抬頭：財團法人成杏醫學文教基金會

※ 財團法人成杏醫學文教基金會 英文全名：(CHENG-HSING Medical Foundation)

步驟三 請將【指定用途捐款聲明單】和【匯款證明或支票】資料以掛號郵寄。

地址：701 台南市勝利路一三八號 | 收件人：財團法人成杏醫學文教基金會 收
聯絡電話：06-2353535 分機 3579 | 傳真：06-2370263

