



揮別化療 迎接免疫治療新出發

記者 廖庭歡 文

2018/09/30

說到癌症治療的方法，部分人的第一印象可能浮現化療或是放射治療，再進一步聯想到的也許是強烈的副作用，如掉頭髮、嚴重嘔吐。這些印象可能是受到電影的影響，如《9頂假髮的女孩》、《陪你到最後》……等等。但其實已經有越來越多治療癌症的技術正在急速發展且趨於成熟，如免疫療法就逐漸成為治療癌症的一大趨勢，其中國立交通大學與中國醫藥大學於近期6月發表關於免疫療法的嶄新發現，更為癌症患者敲起希望的鐘響。

揮別化療 什麼是免疫療法？

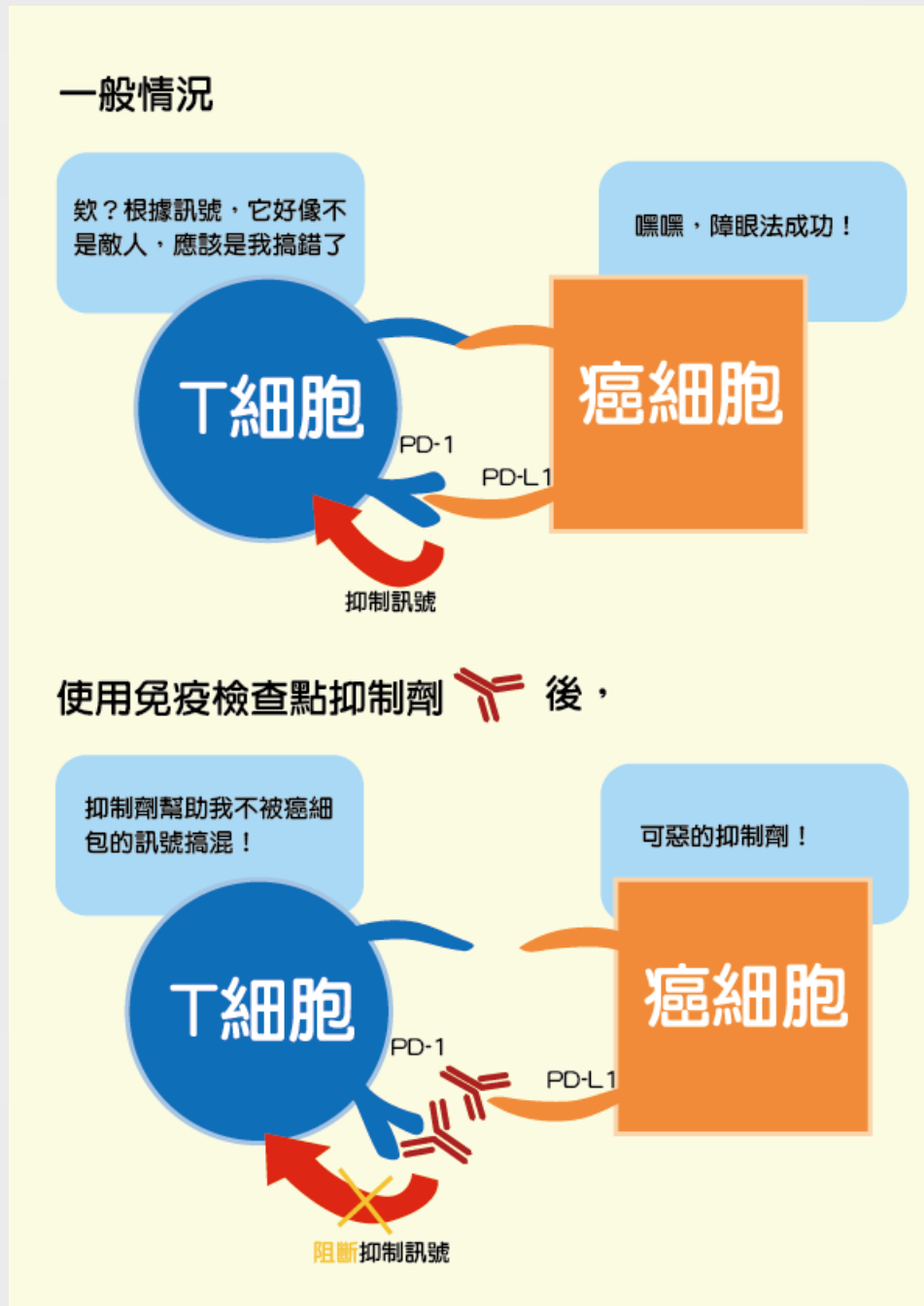
免疫療法和化療的不同在於，免疫療法是透過增強人體免疫系統的方式來對抗癌症，化療則是以服用細胞毒藥物來殺滅腫瘤細胞，除了抗癌的方式不同，出發點也截然相反，前者是以病人的身體健康安全為重，後者則是以根絕癌細胞為目的，不優先考慮藥物副作用是否會對人體造成影響的問題。

根據美國國家癌症研究中心的資料，免疫療法主要分為六種，免疫檢查點抑制劑（Checkpoint inhibitors）、T細胞輸入療法（Adoptive cell transfer）、單株抗體（Monoclonal antibodies）、癌症疫苗（Treatment vaccines）、細胞激素（Cytokines）、膀胱灌注卡介苗（Bacillus Calmette-Guerin, BCG），而近幾年被看好的CAR-T細胞療法就是屬於T細胞輸入療法。雖然各式各樣的免疫療法相繼出新，但將錯殺正常細胞的機率降低，提升殺死腫瘤細胞的精確度，這樣大體的目標方向是不會變的。

免疫檢查點抑制劑 如何運作？

交大與中醫所研發出來的 IO @ FuDex3 奈米複合藥物，使用的就是免疫檢查點抑制劑的技術。但在介紹「免疫檢查點抑制劑」之前，首先我們必須先認識T細胞。T細胞是淋巴細胞的一種，擔任維持免疫系統運作的要角，遇到外來細胞的入侵，可以透過抗原專一性辨認敵人，並進行毒殺。而我們可以將免疫檢查點想像成是一個門哨或是煞車系統，幫助T細胞在執行任務前，再三確認敵人的檢查關卡，以免錯殺體內的健康細胞或組織，產生自體免疫反應。免疫檢查點透過不同的受體、配體組合，來下達T細胞是否抑制（停止殺敵）或活化（拿起武器）的指令。

假如T細胞表面具有抑制性的受體，如CTLA-4、PD-1，當這些受體與相對應的配體結合，就會產生抑制的效用。而癌細胞就是看準此漏洞，生產出一種名為PD-L1的配體，PD-L1和PD-1結合就會產生抑制的反應，原本的T細胞也會因殺敵任務中止而跟著死亡。因此癌細胞就能順利通過免疫檢查點，佯裝成普通細胞，繼續在病人體內生存。而免疫檢查點抑制劑的作用就是將PD-1和PD-L1彼此結合的訊息截斷，抑制他們產生作用，也就是拆除煞車，停止免疫檢查點的功能，讓T細胞能完成它的殺敵任務。



免疫檢查點抑制劑如何運作？（圖片來源 / 廖庭歡重製）資料來源：[帝國癌症研究基金會](#)

免疫檢查點抑制劑 免疫療法的王牌？

免疫檢查點抑制劑被視為免疫療法的一大重點發展，越來越多的臨床試驗以及廠商加入研發新藥，美國食品藥品監督管理局（FDA）於2011年首度核准以CTLA-4
國立交通大學機構典藏系統版權所有 Produced by IR@NCU

4受體製成的Ipilimumab抑制劑，後續PD-1/PD-L1製成的Nivolumab抑制劑也被核准，尤其對晚期黑色素瘤、肺癌的治療大有助益，還有更多如Pembrolizumab、Atezolizumab……等抑制藥劑。除了單用抑制劑，現在也有越來越多的合併治療形式，例如將不同抑制劑合用，或是搭配化療、標靶藥品等。而前美國總統卡特於2015年罹患黑色素細胞癌時，就是透過接受pembrolizumab抑制劑和放射治療的合併治療，才成功戰勝癌細胞。

雖然「免疫檢查點抑制劑」看似成為癌症治療的常用手法，但也還是有其缺陷。例如僅對部分患者和癌別有效果，且因為煞車系統的拆除，導致有可能會誤傷到其他正常器官或細胞，亦會產生與免疫反應有關的副作用，如噁心、咳嗽、疲倦、食欲不振、瘙癢和皮疹。而交大與中國醫所研發的IO @ FuDex3不僅解決了誤傷細胞的問題，更將治療的精確度提高不少。



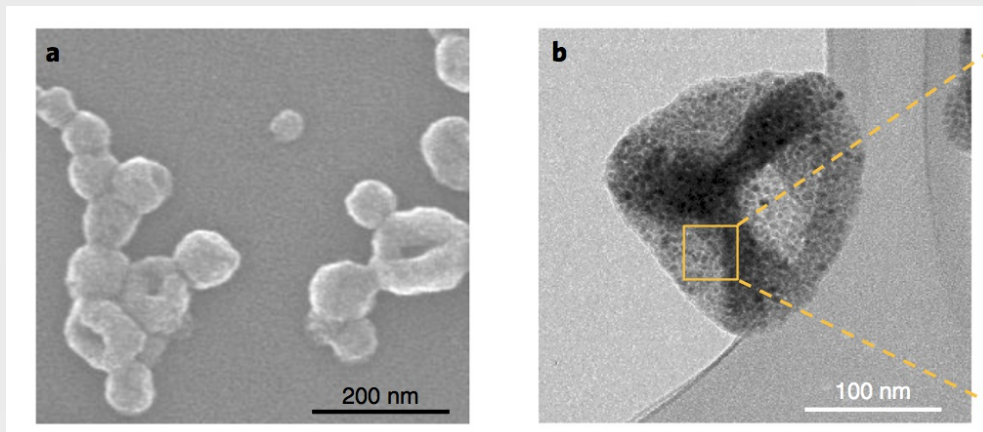
前美國總統卡特使用免疫治療來對抗癌症。(圖片來源 / 維基百科)

交大偕中醫 免疫療法新突破

前面講述了這麼久，相信大家一定都很好奇，這個名叫「IO @ FuDex3」的神奇藥物到底是什麼？為什麼它可以提升治療的精確度呢？

交大所研發的IO @ FuDex3將抗PD-L1抑制劑和T細胞激活劑（抗CD3和抗CD28）結合，並透過具有抗癌能力和抗腫瘤轉移特性的天然褐藻醣結合超順磁性氧化鐵粒子，並將它設計為奈米藥物載體的模式，形成一種奈米複合藥物。IO @ FuDex3特別的地方在於，這種磁性奈米粒子利用其核磁共振導航的特性，能將藥物精確地引導至腫瘤。根據研究資料顯示，有使用磁導航技術和沒有使用的相比，腫瘤積累顯著增加，也就是說它能較精準地前往它的目的地，達到靶向的精確治療，成功地提高治療效能，減少誤殺正常細胞的可能性，如果以醫學名詞來描述的話，就是減少脫靶效應的產生。

IO @ FuDex3使用奈米醫學工程的技術，研究團隊開發出一種具有治療特性的材料組成的奈米細胞，也就是天然褐藻醣，天然褐藻醣具有抗腫瘤能力，還能刺激免疫功能運作。而抑制劑和激活劑的角色就像助手，抑制劑負責調整並改善腫瘤中的免疫力，激活劑則負責增加並活化T細胞的數量，達成攻防兼具的抗癌效果。



a、b圖分別為掃描電子顯微鏡和透視電子顯微鏡下的IO @ FuDex3。（圖片來源 / 《自然》）

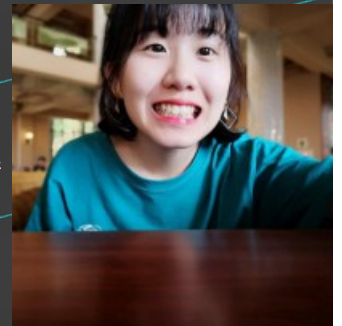
根據研究團隊在2018年5月發表於《自然奈米科技》的研究論文指出，IO @ FuDex3可大幅延長病人的生存週期，中位存活期從32天延長至63天，也就是說約有一半的病人存活超過63天，比單獨使用抑制劑的32天，高出將近2倍以上的存活率，並只需要比原先劑量小於1%的份量，就能達成此成果。

雖然IO @ FuDex3為免疫治療做出重大的突破，也讓磁導航在臨床應用上有了具體的策略方向，但是此複合藥物目前僅試驗於小鼠結腸癌和乳腺癌的模型中，讓人不免也想知道是否也適用於其他癌症類型？可能還有待更多實驗去測試，而且

因IO @ FuDex3尚為很新的癌症治療藥物，還未有人體藥物試驗，所以我們也無法得知其適用於多少比例的患者群體。此項新發現確實為癌症患者帶來新的希望，但在正式成為市面上的癌症藥物前，恐怕還需要一些時日。



記者 廖庭歡



編輯 林奕廷