

熱潮中的 血管新生研究

/ 林貞姬

數個月前，約有四百名研究者聚集在全國健康協會的 Bethesda campus 討論有關於「血管新生作用」(angiogenesis)的最新發展。來自哈佛大學的副主席 M. Judah Folkman 致詞說：「此會之值得紀念，是因為從來沒有舉行過像這樣能把研究胚胎、腫瘤、心臟和分子生物學的學者們，集合一堂的研究會」由此也可見，「血管新生作用」是目前相當熱門的課題。

對於血管新生的研究，始於 1920 年代，當時 Folkman 提出：「實心腫瘤 (solid tumor) 的成長有賴於新生血管供應養分，而腫瘤本身可分泌『腫瘤血管新生素』來促進血管的生長」，雖然如此，但此說一直到二、三年前分離出「血管新生素」後，才廣為接受。現在，不但有數種血管新生素已被找出，研究者們並開始探討此類物質對於新血管形成，所扮演的角色。

這個研究的開端，主要是「不正當的血管生長可能在很多疾病中扮演重要的角色，例如實心腫瘤、類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis) 之關節變性，糖尿病病人之視網膜病變和早產兒因放於高氧保溫箱而引起視網膜纖維化等病。哈佛大學醫學院的研究者 (Berger et al) 甚至提出下面假說來解釋新生血管和缺血性心臟病的關係。

Berger 及其同事發現在冠狀動脈硬化處可以發現一些未硬化處所沒有的新生血管 (vasa vasorum)，這些新生血管之管壁非常脆弱，常因某些原因而造成碎裂而在冠狀動脈內形成血栓，減少了到心臟的血液，因而造成心肌缺血，另外，此類新生血管及分布在其上面的神經，可以分泌某些引發冠狀動脈管壁平滑肌收縮的物質而造成血管痙攣。

哈佛大學醫學院花了 10 年時間，美金 24300 萬元，自人類大腸癌細胞內分離出所謂的「血管新生素」(angiogenin)。在研究血管新生素的製造和生理作用中，研究者發現，在不同年齡的實驗鼠中，以大鼠 (adult rats)，而非小鼠 (fetal & newborn rats) 的肝細胞，含最多負責製造血管新生素的傳訊 RNA (messenger RNA)，另外，雖然在很多癌細胞內亦可發現此類物質，然而濃度並不很高，可見「血管新生素」主要是一種肝內蛋白質。

可是令人不解的是，雖則血管新生素是在成鼠肝內濃度最高，但相反的，血管新生卻是在胎鼠 (fetal rats) 內進行最旺盛，這個看似與常理邏輯相反的現象，正推使研究者們設立新的假說和實驗。

事實上，並非只有血管新生素才能刺激血管生長，加州醫學院的 Denis

Gospodarowicz 發現所謂的「纖維母細胞成長因子」(Fibroblast growth factor) 亦可促進血管內皮細胞的分裂而造成新生血管。纖維母細胞成長因子有二種，酸性和鹼性，兩者的構造有 50% 的胺基酸是完全一樣，不過就體內含量而言，鹼性纖維母細胞成長因子的分布較廣。

也有研究者認為，此類物質可活化膠原酶 (collagenase)，此酶可分解血管內皮及結締組織，因而可使新血管自母血管 (parent vessels) 「長」出來。

至於腫瘤細胞所生成的「變形及成長因子 α 」和「 β 」(transforming growth factor α & β)，不但可使正常細胞變成惡性，現在也證實可促進血管增生，這類物質，根據現今研究的結果，是藉由促使巨噬細胞 (macrophage) 來分泌使血管新生的物質，令人驚訝的是，這種物質很可能就是所謂的「腫瘤壞死因子」(tumor necrotizing factor)，如此一來，巨噬細胞在腫瘤或癌症方面所扮演的角色便十分矛盾 (paradox)，因為它似乎可使腫瘤壞死 (by tumor necrotizing factor 而又刺激腫瘤生長 (by angiogenic effect))，這也是目前研究血管新生作用及腫瘤的關係，所需解開的謎。

有趣的是問題的反面，那就是為何在正常情況下，血管內壁好像不會有任何動靜或增生的變化呢？研究發現，血管要進行新生之前，幾乎原本附在上面的足邊細胞 (pericyte) 會完全消失，換而言之，在正常情形下足邊細胞 (pericyte) 緊緊的抱住血管內壁細胞，並抑制其分裂，至於其詳細機轉，則尚未有定論。

對於血管新生的研究，目前仍是問題和假說多於答案和真理，但也因此，此範疇才會這樣熱門吧！