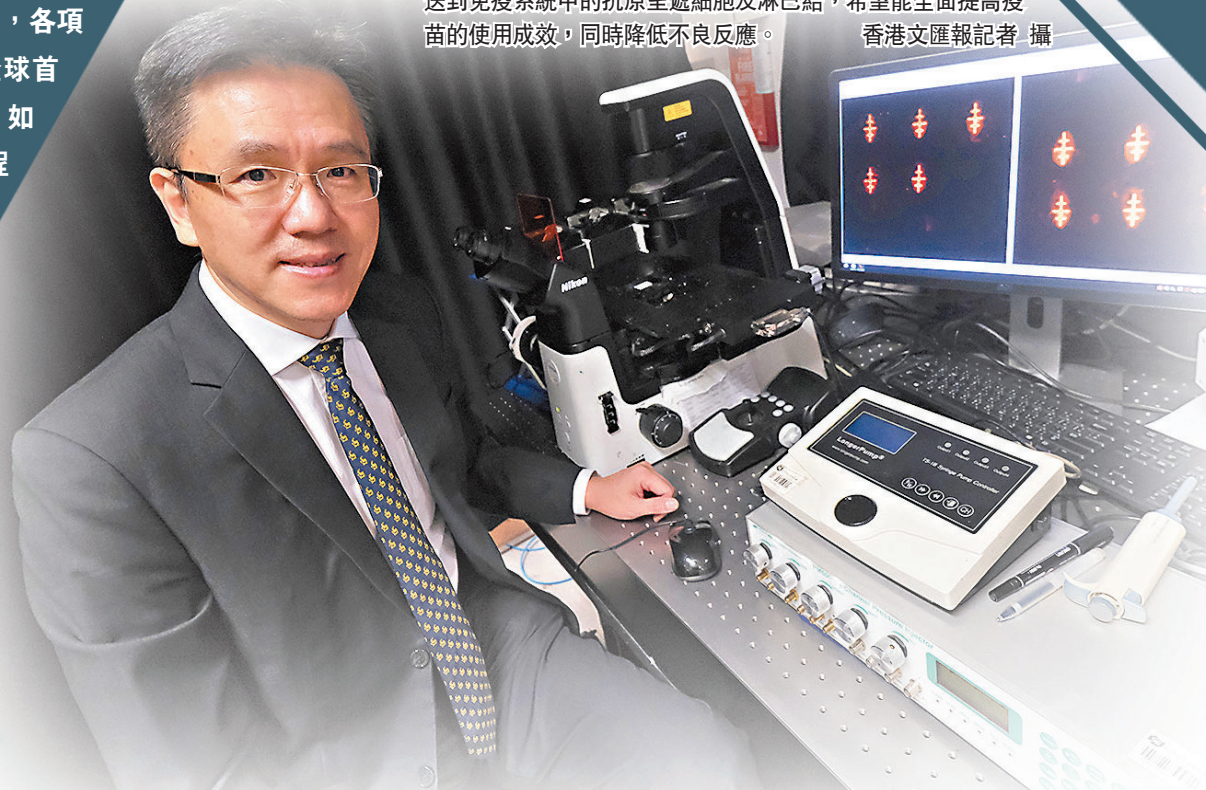


疫苗創研之細胞快遞

人類面對新冠肺炎這場硬仗，疫苗就如同保護我們的「盾」，是抗擊疫情最關鍵的手段。目前全球已有多種疫苗投入使用，惟在保護效率、副作用、應付變種等方面，各項疫苗技術仍持續有改進空間。為全面提升疫苗效率，香港城市大學科研團隊全球首創，提出於人體中以微型機械人「護送」疫苗的構想，利用水凝膠及磁控技術，如同郵差派信般，將疫苗成分精準送到免疫系統中的抗原呈遞細胞及淋巴結，過程中可望保持疫苗活性，同時避免刺激其他不良反應，做到以最小疫苗劑量達到最大功效。團隊已獲香港研資局逾600萬港元資助，正全力開展實驗爭取成果。

● 香港文匯報記者 詹漢基



● 孫東團隊正全力研發微型機械人技術，將疫苗成分精準送到免疫系統中的抗原呈遞細胞及淋巴結，希望能全面提高疫苗的使用成效，同時降低不良反應。
香港文匯報記者 攝

人體運疫苗

「郵差」派藥準

微型機械人保疫苗活性 減少劑量功效更大

領導研究的城大生物醫學工程學系講座教授兼系主任孫東近日接受香港文匯報專訪時指，現有疫苗雖然可以起到一定保護作用，但進入人體後依然會出現不同的問題：「核酸疫苗容易被血清核酸酶降解，轉送效率低且不穩定；而蛋白疫苗的血清半衰期短，容易喪失活性。」

針對以上問題，團隊設計出體內藥物輸送的可降解微型機械人平台，用兩款水凝膠微型機械人「護送」疫苗進入體內指定細胞，從而提高疫苗整體效率。孫東表示，這是為全球首創的嶄新概念，並將機械人形容為「郵差」，可以將其疫苗準確遞送到目標部位。

竹籠般有孔 溶脹控時機

孫東介紹說，第一款機械人名為「Gel-MA-PEI/DNA microrobot」，是將疫苗融入其中。該款機械人為直徑50微米至100微米大小的「多孔球形」水凝膠，用以包裹核酸疫苗，並將其精準遞送到抗原呈遞細胞。他表示，機械人為雙層結構，兩層水凝膠具有不同的交聯度及篩孔尺寸，有如竹籠般擁有不同大小的孔，以降解、變形和溶脹來調節孔的大小，以控制釋放疫苗的時機，「從而刺激免疫細胞產生CD4及CD8受體，讓其產生抗原及記憶。」

為了讓核酸疫苗與水凝膠機械人融為一體，團隊想出了「改性」的方法。孫東提到，一般而言，核酸帶有負電荷，為了讓水凝膠機械人能夠成為核酸疫苗的載體，則需要透過「正離子改性」的步驟，利用「聚亞乙基亞胺 (PEI)」對水凝膠進行改造，讓機械人產生正離子，「這樣兩者就能夠互相吸引，一拍即合。」同時，加入PEI亦可保護核酸疫苗，「從而減輕、拖緩藥物被降解的情況。」

直抵淋巴結 降解釋顆粒

至於另一款機械人名為「Gel-MA-GNP/Ag microrobot」，體積更小，直徑只有約10微米至25微米。孫東表示，此款水凝膠機械人內部有許多載有

抗原蛋白的納米顆粒，「當機械人到達淋巴結部位降解後，當中的納米顆粒即可釋放出來。」淋巴系統的樹突狀細胞會將納米顆粒「吞噬」，此方式有如將抗原蛋白呈遞予樹突狀細胞，從而指導免疫系統製造出抗體。

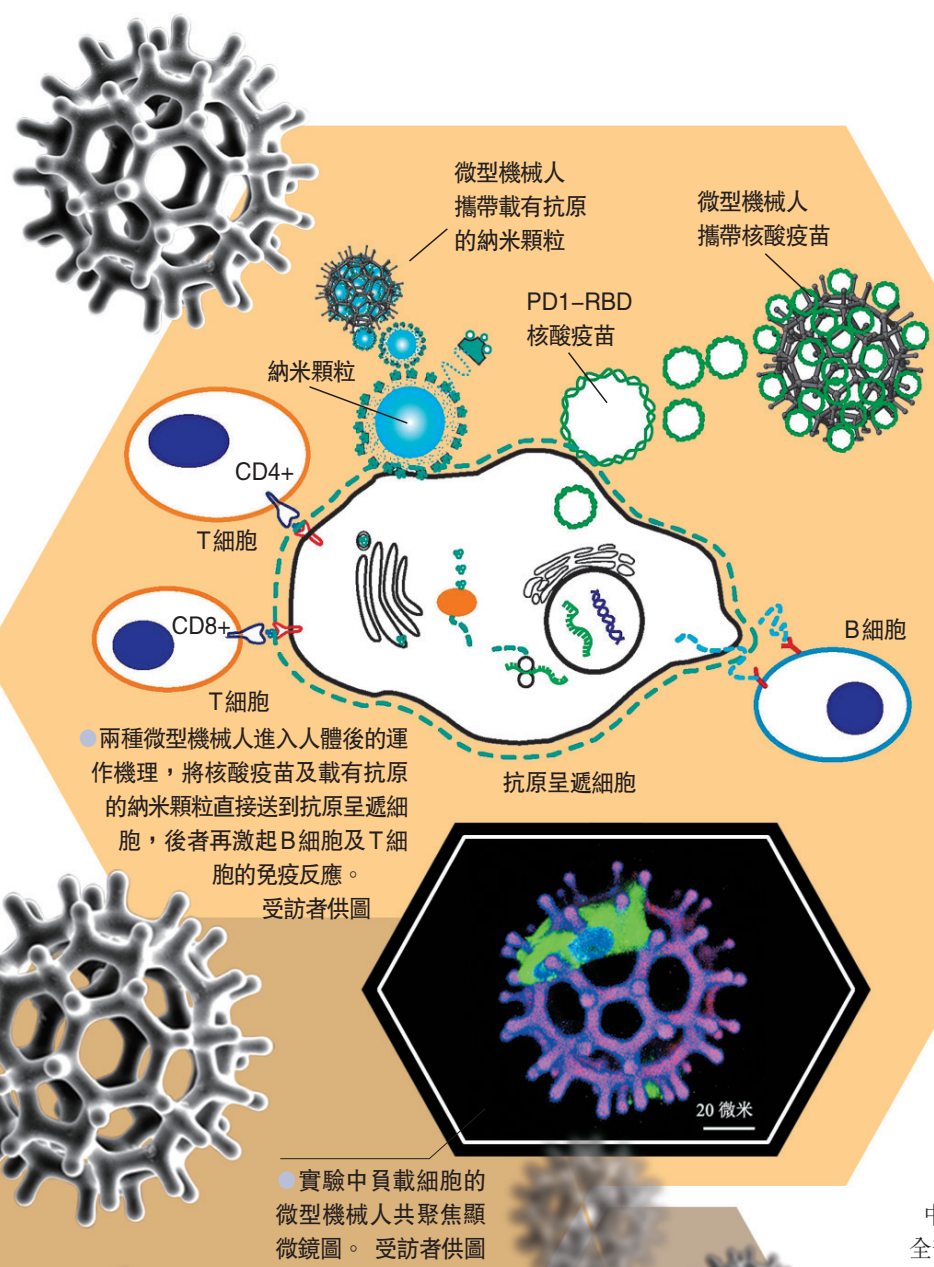
孫東形容：「這款機械人就是將疫苗放進納米顆粒，再由機械人帶著它走。」為了控制機械人精準到達淋巴結部位，團隊在水凝膠中混入Fe₃O₄納米顆粒，從而賦予它磁驅動能力。屆時只要運用磁控技術，即可控制機械人的移動位置。

現時接種新冠疫苗，發燒、肌肉疼痛為常見副作用。「打疫苗需要較大劑量，我們現在至少要打100毫克到200毫克的疫苗；但一針打進去，很多都沒能

產生作用。」孫東認為，「對人體而言，沒必要打那麼多東西進去，現在很多反應都是未知的，在『夠用』的前提下，劑量當然是越少越好。」

比打針注射 副作用更少

由於水凝膠機械人具有「精準」遞送疫苗的優勢，所需要的劑量自然就更少。孫東估計，比起一般皮下注射及肌肉注射等手段，機械人遞送或許能夠減少一定的副作用。團隊接下來會研究，究竟機械人能夠攜帶疫苗的總量，以及多少劑量會產生最大的保護力。他續指，「現在疫苗其實是供不應求，如果能夠減少每次劑量，在生產方面可以避免浪費，而生產批量亦能夠提升。」



● 兩種微型機械人進入人體後的運作機理，將核酸疫苗及載有抗原的納米顆粒直接送到抗原呈遞細胞，後者再激發B細胞及T細胞的免疫反應。受訪者供圖

● 實驗中負載細胞的微型機械人共聚焦顯微鏡圖。受訪者供圖

磁場動力夠 小鼠已成功

為抗擊新冠肺炎，研資局早前推出「協作研究金與2019冠狀病毒病及新型傳染病相關的一次性研究計劃」，以應對疫情對健康、社會、經濟或環境等方面影響。由孫東領導的微型機械人送疫苗項目，從計劃獲得近620萬元資助，團隊目前已有初步成果，正朝着提升機械人的負載量及磁控系統方向努力。

人體更複雜 過程仍漫長

該項名為「一種新穎的疫苗接種策略：使用微型機械人平台進行DNA疫苗遞送和抗原呈遞」研究，資助期於今年6月正式開始，為時36個月。不過孫東透露，項目其實於去年3月疫情早期已開始構思，至年中遞交計劃書並展開前期工作；他表示，整個研究項目於技術及理論層面是可行的，團隊至今已進行利用小鼠驗證水凝膠機械人的攜帶藥物的能力、利用磁場驅動機械人在微流體芯片中的運動等實驗，目前已取得初步成果，「小動物的體型小，難度較低，磁場驅動力是足夠的；但人體的情況更複雜。」

孫東表示，提升機械人的疫苗負載量、開發更成熟的磁控驅動系統，將是兩大急需攻克的難題，「相關實驗已經有一定的進展，我們下一步要做的就是透過大量的實驗積累數據，為進一步進行人體實驗奠定很好的條件，但這個過程仍然是比較漫長的」。

「喚醒」抗原呈遞細胞 激發免疫反應

小知識

人體的抗原呈遞細胞，是免疫系統中辨識病原體及向其他細胞發出抵抗訊號的關鍵，於疫苗產生保護作用的機制中至關重要。如能以微型機械人把疫苗全部直接遞送，更有效「喚醒」抗原呈遞細胞，可望激發更強免疫反應，從而提升保護率。

疫苗是以安全方式，將病毒的基因物質或抗原蛋白等送入體內，讓免疫系統產生抗體及記憶。過程中，抗原呈遞細胞佔據了核心位置，

它們會吞噬病毒基因物質或抗原蛋白，並發出訊號，觸發B細胞及T細胞等免疫細胞，產生抗體及可針對受感染細胞攻擊。

孫東表示，無論是核酸疫苗還是蛋白疫苗，當中基因物質或抗原蛋白在人體中很快就會降解，還沒去到抗原呈遞細胞就已經散失活性，而水凝膠機械人可避免此問題，將其精準遞送到目標細胞或淋巴結，再針對性觸發免疫反應。事實上有關概念並不只適用於新冠疫苗，其他疫苗均有可能實現，從技術層面全面提升疫苗效率。

治療新路向 腦病免開顱

隨着尖端的生物醫學工程技術持續發展，利用微型機械人在人體內運輸藥物，再也不只是科幻與動漫作品的情節。孫東認為，現時世界上尚且沒有微型機械人的成熟產業，相信未來這會是人類發展的重要方向。哪怕是治療大腦疾病，未來亦有望利用微型機械人協助治療，而毋須承受「開顱」的風險。

革命性發明 三年前誕生

「用可降解的水凝膠製造的微型機械人遞送藥物，這幾年發展已經非常快」，實際上，早在2018年，由孫東

領導研究團隊在學術期刊《科學·機械人學》(《Science Robotics》)刊登出重要研究，成為國際上首次研製出用於體內運載細胞的磁控微型機械人。

該微型機械人直徑小於100微米，與一根頭髮的直徑相若，並鍍上線以產生磁力，成為革命性發明。

他表示，「在大的機械人方面，很多企業的研究及產業都做得非常好；而我們要做的，就是做沒人做過的東西，創造新的知識。」他認為，微型機械人是代表未來機械人發展的重要方向，「這領域目前沒有成熟的產

業，未來的發展空間非常大！」

孫東又說，在日益重視醫療健康的大趨勢下，「精準醫療」的價值非常高；但人類有不少重要器官難以用傳統的手術進行治療，「腦癌與腦神經弄在一塊，這是難以做手術的；但只要在體內的器官，微型機械人自然可以去到，例如眼球、大腦等，都可以利用它們一點點地釋放藥物，這一定是可行的，只是時間的問題而已。」

輸送幹細胞 精準治肝癌

「靶向的藥物運送技術」(Targeted drug delivery)是現今醫療發展的重要領域之一，旨在以創新的方式向人體輸送藥物，突破常規給藥方式的局限。孫東表示，團隊已經與港大、內地醫院等多方合作，利用機械人輸送幹細胞以治療肝癌及修復關節組織，並取得一定的成果。

「人類的重大疾病，實際上都是靠革命性方式去克服。」孫東表示，以水凝膠遞送疫苗的做法前衛，若有關的技術成功開發，不光是疫苗接種，對於整個人類發展有着重要意義。他表示，很多疾病不

能光用藥去根治，故「細胞治療」成為一大方向。他並透露指，團隊正與港大團隊合作，利用磁控微型機械人精準遞送幹細胞治療肝癌。

修關節軟骨 再生免開刀

此外，團隊亦正開展一個國家自然科學基金重點專案，與北京大學第三醫院合作，研究機械人運送幹細胞到關節腔內制定的受損位置進行軟骨修復，「隨着年齡增長，關節軟骨、半月板的磨損非常厲害，哪怕開刀換一個人工的，但5年、10年後還是要開刀」，故有必要探討以磁控技術進行軟骨修復及再生治療的可能性。