淺談斑馬魚的心臟再生研究

南加大醫學院／洛山磯兒童醫院助理教授
連慶齡

人體大部分的組織和器官都無法再生。因此，上百萬的人會得到諸如心臟病之類的各種器官退化疾病。現代醫學的一大目標之一是研發出讓退化的組織或器官能再生的方法。很多人認為“再生醫學”在21世紀的重要性相當於抗生素在20世紀的重要性。在自然界中很多動物有與生俱來的再生能力，受到損傷的組織或器官都能完全再生。蠑螈肢體再生就是其中一個有名的例子。用斑馬魚做再生能力的研究最早是從尾鰭再生開始的。後來陸陸續續發現斑馬魚很多的組織器官都有再生能力，其中包括脊椎神經和心臟。蠑螈和斑馬魚如何再生，而為何我們不能再生組織或器官？我們是否能重新開啓再生的能力？這些都是再生醫學的重大問題。

斑馬魚心臟再生研究最早是在哈佛大學醫學院／波士頓兒童醫院 Childrens Hospital of Boston/ Harvard Medical School/ Howard Hughes Medical Institute 的 Mark Keating 教授實驗室建立的。當時實驗室中的博士後研究員 Dr. Ken Poss （現在任教於杜克大學 Duke University/Howard Hughes Medical Institute）切割斑馬魚成魚心室15－20%後，使用組織切片的方式觀察心臟再生的情形，發現魚的心臟能在1~2 月後完全再生。這個研究結果在2002 年發表於科學雜誌。病人發生心肌梗塞之後，治療的兩大策略主要是要想辦法彌補病人的心肌細胞，以及促進新心臟血管的形成。這兩個現象在斑馬魚心室被切除後，自然就會發生。

我在 Mark Keating 教授實驗室時的工作主要是比較成魚心室切除之前和之後基因表達的差別，藉以了解斑馬魚心臟再生的機制。我們和 Dr. Ken Poss 在杜克大學的研究團隊都發現一些在胚胎時期外心膜 (epicardium) 表現的基因（例如 tbx-18）會在心臟再生時重新表現。tbx-18 表現提升是從切除手術三天後就開始的，而且表現在整個外心膜上。這結果可能表示心臟再生的機制牽涉到重新開啟胚胎時期控制心臟發生的基因。切除手術七天後 tbx-18 表現則局部限制在心室尖端處。切除手術十四天後，tbx-18則已表現在傷口處和再生的組織中。這些結果顯示表現 tbx-18 的外心膜細胞在心臟再生的過程中可能會往傷口移動。

在胚胎的心臟發生過程中，外心膜可以進行 epithelial to mesenchymal transition (EMT) 進而影響冠狀血管 (coronary blood vessels) 的形成。我們發現相同的機制也出現在斑馬魚心臟再生的過程中。我們之前的基因表達研究發現了許多可能對斑馬魚心臟再生很重要的生長蛋白分子。我們最近的研究發現其中的 PDGF (Platelet derived growth factors) 及其受體 PDGF receptor 對外心膜細胞的增生及 EMT 有重要的作用。同時對心臟再生的過程中新冠狀血管的形成有影響。

除了新冠狀血管的形成，斑馬魚心臟再生的過程中另一個重要的事件是心肌細胞的複製。這也是斑馬魚的心臟和哺乳類最大的不同。一般認為成年哺乳類的心肌細胞是完全無法再進入細胞週期和再複製的。而斑馬魚的心肌細胞可在心室切除七天後開始複製直到第十四－三十天。Dr. Ken Poss 和 Dr. Juan Carlos Izpisua-Belmonte 兩個團隊最近的研究發現這些能再進入細胞週期的心肌細胞並不是來自心臟的幹細胞，而是由原本的心肌細胞複製而來的。這些心肌細胞為了能再複製而有一些逆分化（dedifferentiation）的現象。

現今這個領域的研究將繼續找出一些斑馬魚和哺乳類之間相同及不同的機制。我們實驗室同時想確定對斑馬魚心臟再生重要的分子是否對哺乳類心臟也有同樣的效果。

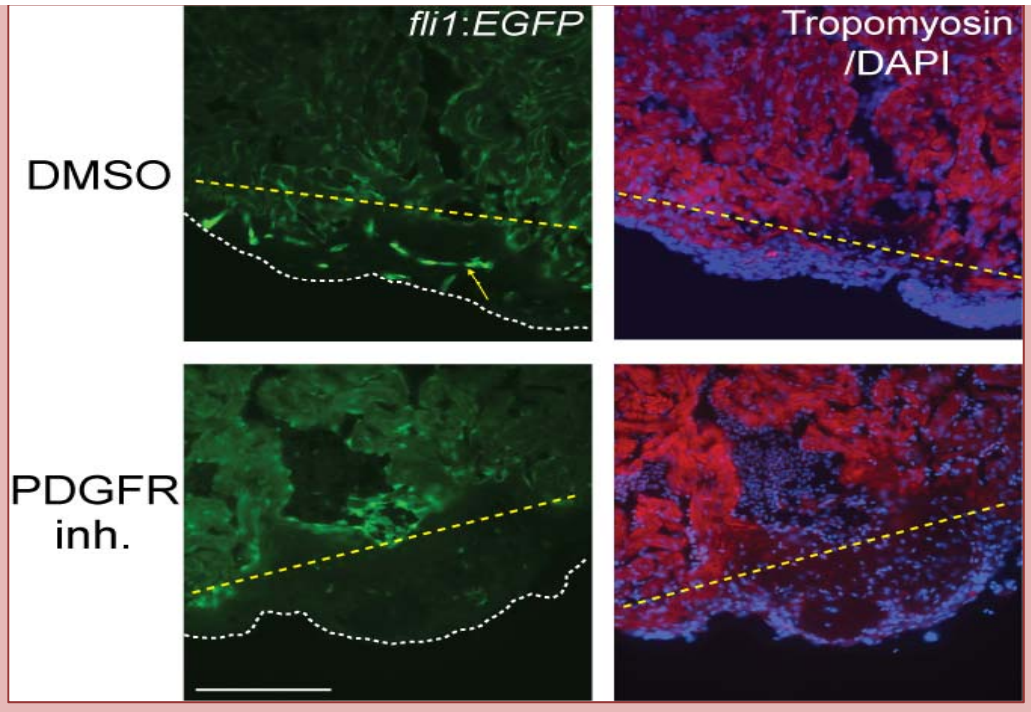

Fig. 1. PDGF signaling is required for new coronary blood vessel formation during zebrafish heart regeneration. Treatment of *fli1a:EGFP* fish with the PDGFR inhibitor from 2 to 14 dpa. 14 dpa hearts were collected and processed. Tropomyosin staining, red; DAPI staining, blue. An example of new blood vessel formation (green) in the regenerating hearts is marked by the yellow arrow. The dashed lines mark the approximate position of the amputation. Kim *et al*. PNAS (2010).

2010.12.13 向連老師請教問題的老師與學生，由左至右。
林銘泰醫師、粘曉菁醫師、蘇銘嘉教授、曹伯年助理教授、連慶齡老師、碩二陳知瑋、助理周志行。

2010.12.13 連慶齡助理教授演講