

Number 20, 2012.06.01.



臺灣大學「發育生物學與再生醫學研究中心」電子報
Research Center for Developmental Biology and
Regenerative Medicine Newsletter

中心網頁：<http://homepage.ntu.edu.tw/~ntucdbrm622/>

中心主任：楊偉勛 教授
榮譽主任：鍾正明 院士

總編輯：謝豐舟教授
副總編輯：吳益群教授
編輯顧問：孫以瀚研究員、邱英明教授

編輯幹事：陳敏慧教授、徐善慧教授、謝武勳副教授、
黃彥華副教授、李士傑副教授、黃敏銓副教授、
丁照棣副教授、陳信孚副教授、曹伯年副教授、
王弘毅副教授、劉逸軒助理教授、陳佑宗助理教授、
林頌然助理教授、林泰元助理教授、楊宗霖助理教授、
陳沛隆助理教授

美編製作：劉麗芳
發行日期：2012年 06月 01 日

本次主題

1. 活動預告

(1) 2012.06.04-專題演講

The role of chromatin modifiers in hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition

吳國瑞 教授/陽明大學生化暨分子生物研究所

(2) 2012.06.27-06.30-第五屆東亞線蟲會議

5th East Asia *C. elegans* Meeting

(3)2012.06.27-專題演講

MicroRNAs and Cancer

Professor Frank. J. Slack/Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University

(4) October 5-8, 2012

2012 APDBC Asia-Pacific Developmental Biology Conference

2. 靈長類的大腦演化與人類的生存適應

科學教育發展中心王弘毅副教授演講 撰文 | 郭冠廷

【人物特寫】

融合族群遺傳學與病毒演化的跨領域學者——訪王弘毅副教授

3. 以斑馬魚為模式生物

劉逸軒/台灣大學動物科學技術學系助理教授

謝嘉珊/台灣大學基因體與系統生物學學位學程博士班

4. 2012.04.30-演講摘要

成體胰臟幹細胞

鍾政和醫師/馬偕醫院內分泌暨新陳代謝科

活動預告:



演講人：吳國瑞 教授

陽明大學生化暨分子生物研究所

主 題：The role of chromatin modifiers in hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition

**時 間：2012年06月04日，星期一，
10:30-11:30Am**

地 點：台大醫學院202教室

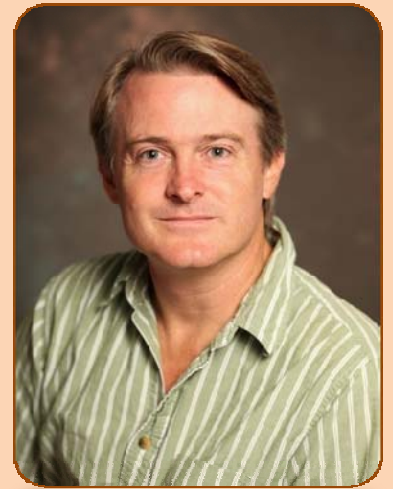
研究專長與學經歷:

缺氧誘發因子 HIF-1, 癌症轉移因子TWIST 促進癌症轉移之分子機制及其在肺癌和頭頸部癌扮演之角色

<http://biochem.web.ym.edu.tw/front/bin/ptdetail.phtml?Part=wu2>

活動預告：

演講人：Professor Frank. J. Slack
Molecular, Cellular and
Developmental Biology,
Yale University



主題：MicroRNAs and Cancer

時間：2012年06月27日，星期三，
11:00-12:00PM

地點：台大醫學院103教室

研究專長

Dr. Frank J. Slack 是研究微小核糖核酸 microRNA 與癌症之間關係的先驅，也是當初最早發現 let-7 微小核糖核酸的團隊成員。他於2000年獲聘於美國耶魯大學。Frank 的實驗室是第一個證實微小核糖核酸是利用序列互補性去結合受調控基因訊息核糖核酸的團隊，也是第一個發現let-7微小核糖核酸調節oncogene RAS的實驗室。Frank 實驗室也開發了in vivo 利用 let-7 治療癌症的動物模式，目前正致力於了解微小核糖核酸相關機制與癌症的關係。

活動預告:

第五屆東亞線蟲會議

5th East Asia *C. elegans* Meeting

- **時間:**2012.6.27~2012.6.30
- **地點:**劍潭青年活動中心
- **報名方式:**線上報名
- **會議與報名網址:**

<http://eawm2012.lifescience.ntu.edu.tw/>

第五屆東亞線蟲會議將於今年6月27-30日於台北劍潭青年活動中心舉行。我們很榮幸邀請到國際知名學者Drs. Oliver Hobert(Columbia University)、Frank Slack(Yale University)、Karen Oegema(UC San Diego)、Ding Xue(University of Colorado)來台參加第五屆東亞線蟲會議，會議內容涵蓋神經科學、神經發育與記憶、神經再塑性、神經發育與行為、基因調控與RNA干擾、細胞命運與分化、細胞週期與死亡、遺傳學與基因體學、系統生物學、老化與壓力。歡迎各位上網報名，報名網址<http://eawm2012.lifescience.ntu.edu.tw/>，感謝台大發育生物與再生醫學研究中心、台大系統生物學研究中心、台大生科院、細分學會和國科會等的經費支持。

- **聯絡人:**

台灣大學 分子與細胞生物學研究所
吳益群老師實驗室 助理 歐惠雯

Tel:(02)3366-2483

Fax:(02)3366-5248

活動預告:

Asia-Pacific Developmental Biology Conference 2012

2012
Taiwan
APDBC

October 5-8, 2012 (Registration: May 1- June 15)
Taipei Innovation City Convention Center (Taipei, Taiwan)

KEYNOTE SPEAKERS

Allan Bradley	Wellcome Trust Sanger Institute, UK
Marianne Bronner	California Institute of Technology, USA
Eric Davidson	California Institute of Technology, USA
Phillip Ingham	Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore

CONFIRMED SPEAKERS

Peter Currie	Monash University, Australia
Yi-Ping Hsueh	Academia Sinica, Taiwan
Jian-Dong Huang	The University of Hong Kong, Hong Kong
Koichi Kawakami	National Institute of Genetics, Japan
Pentao Liu	Wellcome Trust Sanger Institute, UK
Sudipto Roy	Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore
Noriyuki Satoh	Okinawa Institute of Science and Technology, Japan
Hitoshi Sawa	National Institute of Genetics, Japan
Tom Shilling	University of California, Irvine, USA
Uwe Straehle	Karlsruhe Institute of Technology, Germany
Vatsala Thirumalai	National Centre for Biological Science, India
Ying Xu	Nanjing University, China

SATELLITE MEETINGS

Evo-Devo Meeting (October 5)
Zebrafish Development Meeting (October 8)

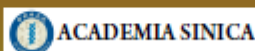
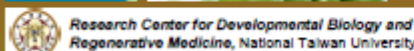
FURTHER INFORMATION

<http://www.imb.sinica.edu.tw/symposium/apdbc/>

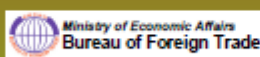
CONTACT

Email: 2012APDB@imb.sinica.edu.tw (Ms. Amanda Huei-Man Tsai)

ORGANIZED BY



SPONSORS



SCAN ME WITH
YOUR PHONE



靈長類的大腦演化與人類的生存適應

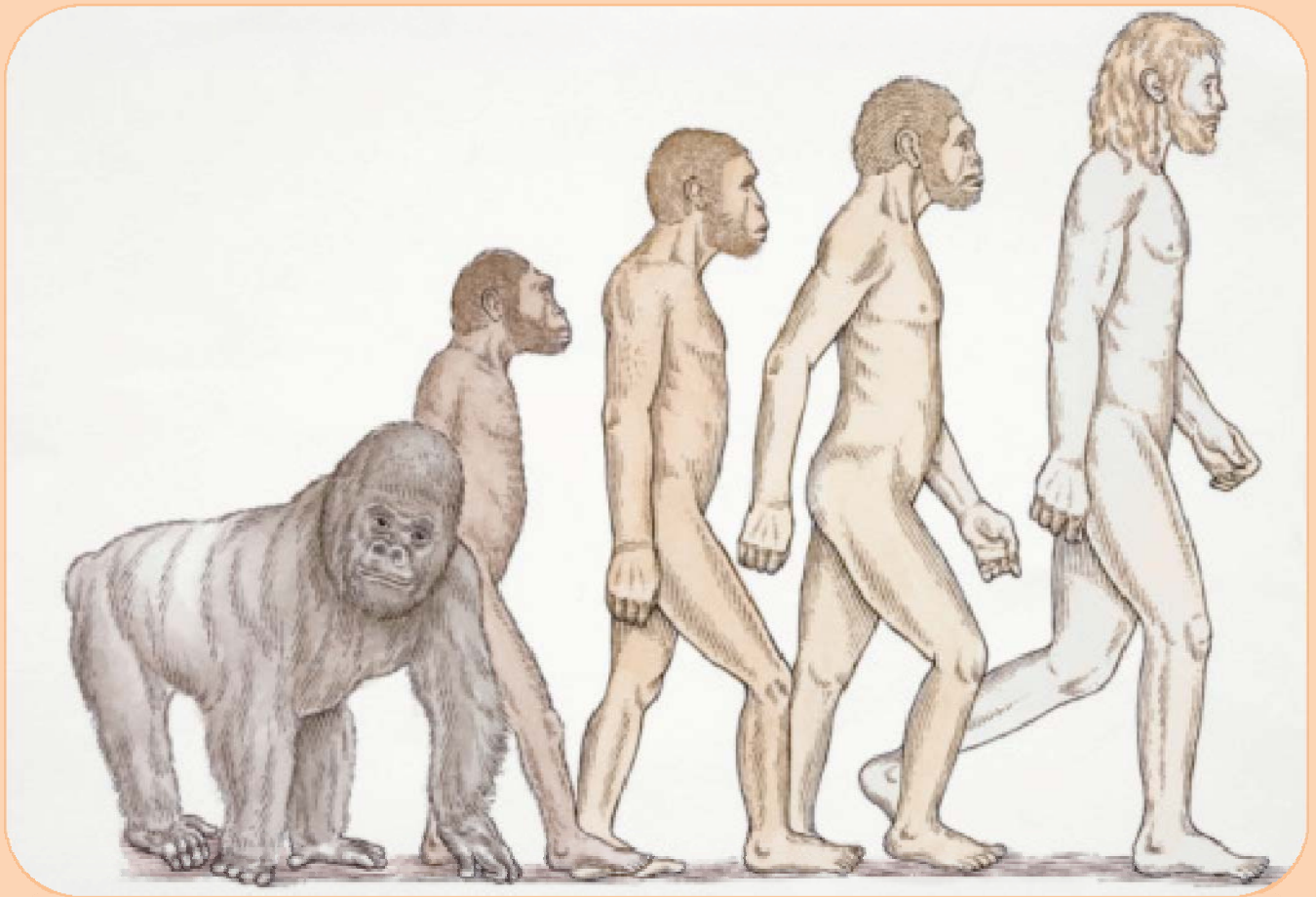
「改變也不是每個人都成功，我們只是運氣好活下來而已。」——王弘毅教授

撰文 | 郭冠廷

第七期探索系列講座《大腦、演化與學習》由臺大科學教育發展中心所舉辦，王弘毅老師並在4月28日下午於台大應用力學所的國際會議廳，替我們主講〈靈長類的大腦演化與人類的生存適應〉，希望為各位帶來對於腦研究的另一個切入點。

王弘毅教授目前任職於台大臨床醫學研究所，主要是做B型肝炎的演化，從演化學的視角來關照現代醫學。演化不再是動輒百萬、億年的過程，如MHC抗原辨識區，在個體中的演化，與傳染給別人後的改變。現在實驗室中用病毒細菌果蠅，其實可以在短時間內觀察到演化的發生。

本次演講由於科教中心陳竹亭主任公務在身，因此由本期系列講座的顧問臺大醫院謝醫師負責開場與主持。「我們的學習是腦在學；而腦是演化來的，所以最根本的就是演化。」謝醫師開場就簡潔明瞭的點出大腦的演化，在腦相關研究是最為根本基礎的地方。從生物演化的脈絡當中，我們可以更瞭解自己的過去，進而去重新定位自己。並且去思考，為什麼在研究疾病為主的醫學院，會請一位演化生物學的專家？王教授是台灣所有醫學院當中唯一的演化生物學的學者。演化看起來是非常遙遠的事情，為什麼會和醫療疾病拉上關係？謝醫師又提出幾點問題給各位觀眾思考。



圖片來源：Dorling Kindersley | Getty Images

重新定位自己

孟子曾說：「人之所以異於禽獸者幾希。」而根據基因組資料顯示，人類和黑猩猩的差距只有百分之一點一。那麼現代人和人類的祖先到底差在何處呢？人類起源於非洲，就讓我們搭著時光機，順著演化的脈絡，來一一揭露人類演化的歷程。

現代人主要起源於非洲衣索比亞。而在達爾文（**Charles Robert Darwin**）的時代，人類和人類的近親，大多都是在非洲發現的。達爾文物種原始發表後就說：「哥白尼把人從天堂打入凡間，因為在哥白尼之前是地球繞著太陽轉。而我則是把人打入畜牲道。」藉著從演化的觀點，消弭了人與萬物的差異。

與日俱增的大腦與兩足步行

那人與萬物到底差在哪裡呢？「兩足步行」與「大腦袋」是人類在演化過程當中所展現最為特殊的適應。從常見哺乳類的腦商（**EQ: encephalization quotient**）資料當中我們發現，人類的腦商7.5遠高於猴仔的4.0與狗1.0。數值愈高表示，也表示人類的腦在生物中佔個體體重中相當的份量。

除腦的大小之外，人和其他生物最大的差異是兩足步行。「我們的一小步，我們祖先的一大步。」老師帶著崇敬的口吻，並以自身的育兒經驗說明。「要站起來有許多東西需要改變，就如我的女兒從出生的時候，要學每一個動作都這麼困難。三個月才會翻身，六月才會坐起來。」

而兩足步行，簡單來說可以歸功於幾項人類的演化：枕骨大孔前移、下顎縮小、粗壯的腰椎、寬而短的薦椎、寬大的腸骨、雙髌軸心線傾斜。因為這幾項原因，使得人類得以站立，卻也造成人因為要靠下半部支撐全身重量，而造成腰痛等的影響。

老師現場來舉行一則有獎徵答，「到底是腦先變大還是先有兩足步行（**bipedalism**）？」這個問題，在人類演化史當中孰先孰後，一直是人類學家爭論的議題。過去歐洲人在歐洲挖化石的時候，因著二十世紀之前，所有出土的二足步行化石，恰巧都有一個大腦袋，所以一般人普遍會都猜想：人類的演化是腦容量增加後，才進入二足步行。直到1974年女性化石露西（**Lucy, Afar Locality 288**）的發現。露西身材矮小只有107公分，但她有黑猩猩的頭顱，不過卻有著是兩足步行的特徵，從此得知，人類的演化是從二足步行開始。

見證祖先的存在

森林變草原促進兩足步行。非洲過去氣候記錄和化石紀錄，草原上因為沒有樹可以運用，就要更有效率的運動方式。畢竟我們四足類的祖先是善於爬樹的動物，相較豹子老虎，人並不擅長奔跑。因此，兩隻腳站起來使人在草原上能更有效率的運動，也可以增加能夠看向遠方的優勢，看到遠處的獵食者。即使是這樣，我們過去很多的親戚也消失了。可見要演化成兩足步行是非常困難的。

到草原上要有更有效率的攝食方式，要有更靈活的大腦，腦變大需要更多的能量，要攝取更多的營養，就要去獵捕。需要去設計工具、相互合作，過程不斷的循環又需要更大的腦、更多動物性蛋白質和脂肪，如大家都有的四顆犬齒，就是這演化的痕跡。而這整段過程是艱辛難熬的，「祖先永遠比我們偉大，因為祖先，我們才能夠存活下來。」

大腦袋的代價

大腦袋的代價主要有四個：增加能量消耗、成長時間延長、影響運動的穩定性、造成生產時候的困難。

就能量消耗而言，大腦只有人身體比重的**2%**，卻有著**16%**的基礎代謝率。相比而言，骨骼肌身體比重只有**40%**，卻只花掉總基礎代謝率的**15%**。大腦是很消耗能量的器官。除此之外，腦袋變大，也會影響運動的穩定性。而為求生產順利，因此骨盆腔變大，而這麼一來又造成雙顆軸心線傾斜更加嚴重，產生不必要的力矩。但即使如此，人的大腦袋的大小仍比產道直徑大，生產也就伴隨著莫大的痛苦。在臺灣古諺語中就有一段：「生過米酒香，生不過四塊板。」

腦容量的演化

改變性狀的方法主要有兩種：改變基因本身、控制基因調控區。而後者指的就是基因位於前段的調控區，是基因表達與否的開關。如果調控區改變，可能會改變基因的表達量，基因產生原本數倍多的蛋白質。

以「基因表達量」和「基因演化速率」來探討，人類和黑猩猩到底誰比較進步。以人類大腦血液與肝臟來取樣，在這兩者中，人類和猩猩的基因表達量差不多。可是在大腦中，人類卻有高達5.5倍以上的表達量。

而「基因演化速率」數字愈大表是改變愈大，人類特別快，針對腦演化的速率。在過去做出的研究，人類基因的演化速率是最大的。可是，因為當時研究的基因數目較少且當時知道的基因剛好是改變很多的基因。「如此一來，挑這些演化快的基因來做實驗，做出來的結果一定是演化快。」老師仔細的分析著。

所以，老師就與中央研究院的沈哲鯤教授、美國芝加哥大學的吳仲義教授、日本東京大學與國家衛生研究院的學者，一同進行全面性的研究。重新探討腦部表現的基因在不同的生物演化速率是否不同？「後來我們發現，人類在大腦中有表現的基因，其實改變起來是相對慢的。而這和我們過去學界的想法是相背馳。但是經過我們幾年的努力，研究結果已經逐漸成為主流看法。」

探討造成這現象的原因，平均而言，越多蛋白質產生互動的基因，其演化速率越慢，和越多蛋白質有互動的基因，改變速率越慢。人類腦部基因，一個基因改變，就會連帶影響旁邊的基因。這時候因為影響層面變大，就不能任意改變。不過，其實也沒有想像中的那麼悲情，老師繼續點出了人類進步的所在：「比較進步的大腦是因為基因之間交互作用的複雜度增加，而不是序列上變化的保守與否。」

生存適應

雖然目前對基因與腦袋大小的關係尚未明朗。但Zfp568可能是決定出生時腦部大小的基因；並且，為解決母親在生產胎兒時的難產，因此人類就發展出縮短懷孕時間，讓頭還沒有那麼大就先被生產出來，以延後腦的發育來生存適應。

不論是兩足行走或者是大腦袋的演化，人類都付出了相當的代價。「改變也不是每個人都成功，我們只是運氣好活下來而已。」

Q&A時間，有位林同學問：「請問人類的大腦還在演化嗎？人類會朝哪一個方向去演化？」如果限定的是腦袋「大小」的演化，王教授認為，因為一個細胞聯結五千個細胞或許就是上限，腦部再增大養分運輸會有困難，所以老師的個人看法是認為：「即使是大腦還會再變大，也是有它的上限。」雖然如此，但如同一張網路上所流傳的照片，一個人趴在電腦前面，身體和腳都很小，只剩非常大的手和腦袋，雖然是一張玩笑圖片，但是卻也顯現，到底人類會朝那方面演化，也不宜妄下定論。「演化其實沒有方向性，也沒有預先說要朝哪一個方向演化」王教授點出演化的本質，「你活下來就是活下來，現在看到的都是成功者的後代。祖先都是成功者，你不見得是成功者。」

本文整理自：101/04/28下午由王弘毅副教授在臺大應力所國際演講廳所主講之「靈長類的大腦演化與人類的生存適應」的演講內容。

【人物特寫】

融合族群遺傳學與病毒演化的 跨領域學者—訪王弘毅副教授



採訪・撰文 | 郭冠廷 攝影 | 郭冠廷

大腦研究將成為顯學。因此，科學教育發展中心將以〈大腦、演化與學習〉為主題舉辦一系列的「探索講座」。讓對人體最重要的器官——大腦——有興趣的民眾，能進一步探其奧秘。並從最新的研究結果，來重新認識自己，甚至重新定位人在自然界中的位置。人類真是備受上蒼恩寵的物種嗎？經過數百萬年的演化，真的是得天獨厚、遙領萬物嗎？人類有哪些行為是優越感作祟下做出來的？若這一切都是老天無心插柳，萬物本無高下，人類又該如何自處？科學的發展，迫使我們重新審視自我。現在，讓我們開始進行一場人類精神意識的演化思辨。首先，和大家介紹〈靈長類的大腦演化與人類的生存適應〉的講師——王弘毅老師。

因緣際會的研究生涯

王弘毅老師，臺大臨床醫學研究所副教授。目前從事之工作主要是運用族群遺傳學的方法來研究病毒的演化。而之所以會走上這條路，可以追溯到老師在大學時期對某門課的喜愛——從微觀角度頗析遺傳學的「族群遺傳學」。

雖然「族群遺傳學」在整本教課書當中的篇幅不重，但王老師對其深感興趣。而「族群遺傳學」主要是探討：造成族群內「等位基因」頻率改變的動力的一門學問；是能用以解釋族群分化、物種適應或形成的理論。從此奠下基礎，後來進入「分子演化學」的研究領域。隨著知識的累積，又適逢基因體學為當代顯學，遂更擴大其專業領域到基因體學。

老師相當謙虛的表述自己的成就，是由無數的機緣與貴人相助而成。自取得博士學位後，王老師到中央研究院擔任博士後研究員。並有幸在沈哲鯤與吳仲義兩位教授的幫忙之下，參與中研院的計畫。這計畫，一開始是先以日本獼猴為材料，研究基因演化的速率。結果卻出乎意料，人類大腦蛋白質改變的速率比獼猴還要慢；再與黑猩猩比較，也得到一樣的結果，打破傳統人類長久因優越感而產生的迷思。詳細的內容，老師表示會在演講中，以淺顯易懂的方式，從核心概念著手，讓非生物領域的民眾也能夠輕鬆掌握。

這次研究日本獼猴與大猩猩大腦的機會是相當難得。「受限於研究資源取得不易，至少短時間內無法再繼續做類似的研究。現下此類型的計畫，規模普遍都很大，由國家級的機構主持。」近年美國甚至已經禁止以黑猩猩從事生物醫學的相關研究。

但老師的研究歷程並未因此中斷。在SARS風暴當中，陳培哲教授的邀請下，王老師另用族群遺傳學的方法，研究SARS病毒的演化。之後更進入臺大醫學院，開始著手進行病毒相關研究。他以演化學與遺傳學的方法，來研究病毒的演化，SARS之後又推廣到其它疾病的病原，如：B型肝炎病毒，腸病毒等。

不過，老師在醫學院的研究並非一路順遂。從演化學的領域跨到醫學；雖然有其相同之處，但在專業的領域當中，還是需要重頭學起。在過去，自己專業的領域中，能夠掌握許多的細節，知道每一個環節的緣由。但剛進來醫學院從事研究，有時會不明白為什麼大家要做某些操作，但在他人的眼中都是最基礎的事情；甚至，溝通上也產生一些困擾。「有時候兩個人在對話，但是講大半天才發現不對勁。同一個單字，其意義在演化學領域和醫學的領域，卻又有些許的不同。因此我們講話都要講得很仔細，確保用字的意思是雙方認知中的意思。」老師虛心以對，下苦心重新學習基礎。

為紓解研究工作的壓力，並給自己沉澱的機會。老師保有自大學時期就有的興趣—釣魚。「釣魚需要等待，等待可以想事情，或者就放空自己。」老師很喜歡戶外活動，喜歡在野外露營，在週末也會騎腳踏車運動身心。

演化的隨機性

發現人類大腦基因的演化速率較黑猩猩等動物慢的事實後，人類對自我價值的認同與優越感受到衝擊。王老師解釋，演化的發生是「隨機」發生。因此，人類演化至此，也只是一種機運的結果。「只是剛剛好演化成人類現在的樣子」，並不是上天特別眷顧人類，或代表著人類就比萬物優越。王老師引《伊甸園外生命的長河》中的話：「大自然既不慈悲，也不慘忍，它只是冷漠。」人類未必就是最先進的物種。老師並推薦這本科普書籍，有興趣的讀者可以加以閱讀。

但雖然說演化沒有方向性是隨機發生；老師在受訪中也提到「尋找紅皇后的故事」，來說明在冷漠的演化之中，生物如何憑藉著彼此競爭以求繼續留存在這世界上。這是出自《愛麗絲夢遊仙境》續集《鏡中奇緣》中的故事，故事當中的愛麗絲進入鏡子的世界，但是鏡中的進退動作卻和現實世界大不相同。愛麗絲在鏡中世界尋找紅皇后，卻怎麼怎都找不著。因為在這世界中「前進只不過是為了要維持在原地而已。」當愛麗絲轉過身，往回走沒幾步，紅皇后就在眼前。「在生物上也是如此，生物間彼此競爭，只不過是為了維持當下的平衡。」因為落後的一方將慘遭淘汰出局。

為使讀者觀眾能進一步瞭解這次的演講，除上述《伊甸園外生命的長河》，老師也推薦天下文化所出版的《達爾文大震撼》和《貓熊的大姆指：聽聽古爾德又怎麼說》。在熊貓的大姆指中，就說明因為拇指關節的靈活度，會直接反映在手的功用上。如人類的拇指關節能夠做大幅度的轉動，因此人類能夠從事縫紉或做許多精細的工作；同時，也影響到握東西時的緊密度。因此，在演化上，現代的熊貓，就有「第六隻手指」，來讓熊貓握竹子的時候，能夠更穩更扎實。

這是宿命，也充滿著無奈。不競爭，不往前進，就沒辦法繼續生存在這個世界上。前進，不是為了追求更好，只是為了最基本的生存。既然如此，筆者不經提出疑惑？那為什麼不大家說好，一起不向前跑呢？這樣就不會存在鏡中世界的悖論，靜止就真的是靜止了。王老師以熱帶雨林和共產制度的崩解，來說明這生存競爭的必然性。

生存適應下的軍備競賽

在齊頭式平等下「只要比別人贏一點點」就可以得到非常大的優勢；因此，不斷競爭，直到其受到物理的限制。如熱帶雨林的樹木，彼此不斷競爭，愈長愈高，把樹葉愈擴愈大，以獲取更多的太陽光能。直到因為植物體中水分的運輸受到物理的限制，大家都停留在十公尺左右的高度為止；但此時卻已是繁茂蒼綠的林相。

齊頭之下，一點點的不同，就是很大的不同。像共產世界中，只要少做一點點，其實就造成很大的影響。接著，每個人都著少做一點點，最後這整個系統將會崩解。所以在自然界，萬物會透過不斷的變動，以追求不變的可能。「盡全力的奔跑，只不過是為了要維持在原地而已。」

盲目的優越感

人類大腦蛋白質改變的速率比獼猴還要慢；再與黑猩猩比較，也得到一樣的結果，打破傳統人類長久因優越感而產生的迷思。「我們總是傾向接受自己願意相信的事情。心理上以前技術上的侷限，或所選取的參考基準不正確，造成我們長久以來的誤解。」以前的生物技術還不是那麼發達，外加研究的對象多是哺乳類的老鼠。但是老鼠和人其實親源關係已經有一段距離。老師將會在這次的演講中說明，實際得出來的結果，是人類大腦蛋白質改變的速率是較為慢的。

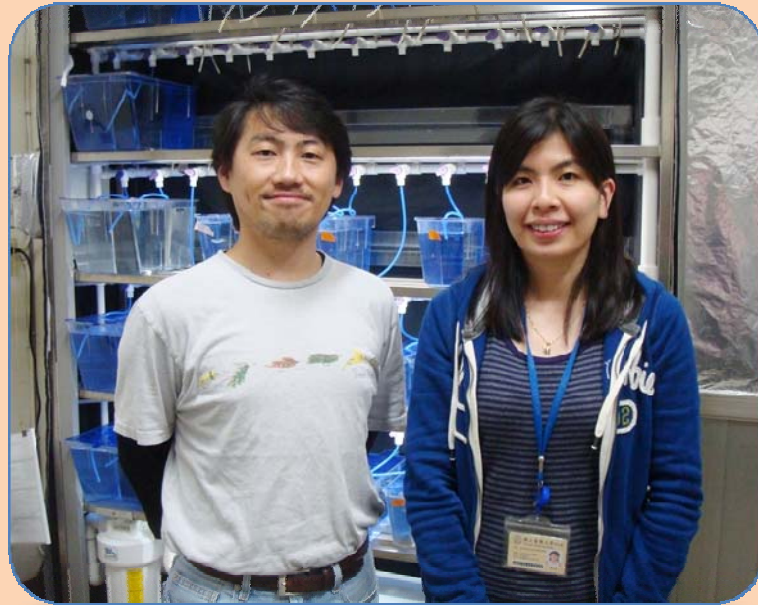
不僅僅於此，誠如先前《鏡中奇緣》所說，在鏡中世界「前進」與「後退」認知的重新定義。在人的出生過程，也有本質上相同的事情發生。「頭是否愈大愈好？」神經愈發達，分布的表面積會愈大，頭圍也會隨之增加。「但這卻增加我們生產的難度。」使得生產時「母難」的危險性大幅提升。這就是人類增加智慧所伴隨而來的代價之一。

雖然從事的是科學研究，講求數據與資料的精確。但老師也有科學研究外的面。工作之餘，或許是釣魚之際，也可能是露營野炊之時，從裊裊炊煙中，看出演化樹的支脈。透過不斷的去反思自身研究出來的結果，衝擊既有的認知；並藉此來使民眾能夠以一個全新的角度來看待自己一人類，在萬物中的應有位置。不高傲，與萬物和平共存。

以斑馬魚為模式生物

劉逸軒/台灣大學動物科學技術學系助理教授

謝嘉珊/台灣大學基因體與系統生物學學位學程博士班



斑馬魚 (*Danio rerio*) 是一種熱帶淡水魚，原產於東南部的喜馬拉雅地區的河流，包括印度，巴基斯坦，孟加拉國，尼泊爾，和緬甸。它出現在印度東部恒河地區，通常棲息於溪流，運河，溝渠，池塘。目前斑馬魚已被引進到許多國家，如美國、日本、菲律賓等地。牠的體色為銀色或金色，覆蓋著一些藍色或紫色的橫紋，這些橫紋從頭部延伸至尾鰭的後端，臀鰭和尾鰭上同樣也有這種條紋，背部呈淺橄欖黃。雄魚比雌魚更修長，但略小一些。體長可達3.8公分。有許多人工培養的品種。牠是一種觀賞魚，而在科學研究中，也是一個重要的脊椎動物模式生物，斑馬魚一共有25對染色體，其基因組已於2009年定序完成，有 1.7×10^9 個鹼基，可以在ZFIN (The Zebrafish Model Organism Database) 這個資料庫搜尋到完整的資訊。



被選為模式生物的原因[1]

- 1.斑馬魚在胚胎及幼魚階段全身透明，肌肉、心臟、肝臟、腸道、血管、血球和內臟在解剖立體顯微鏡下清楚可見。
- 2.斑馬魚的發育過程、器官構造、生理功能、基因結構等都與哺乳類動物非常相近。
- 3.斑馬魚易於飼養，生長溫度大約在 $25-30^{\circ}\text{C}$ 之間，且易於繁殖，產卵無季節性，可利用人為調控光週期使雌魚產卵，每次可達數百顆。此次至下次產卵只需 3-6 天，為體外受精。
- 4.可以進行forward genetics研究(利用ENU誘導產生突變體)，以及reverse genetics研究(利用Morpholino降低或剔除基因表現)。
5. 可進行藥物篩選[2]。



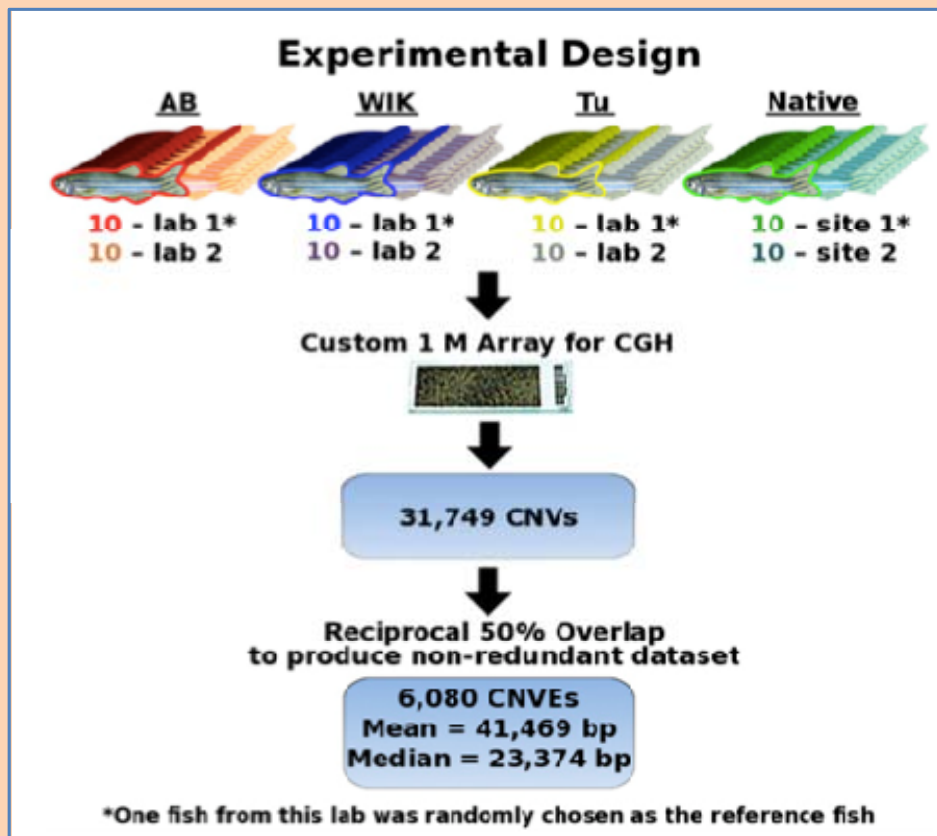
Cover image: Zebrafish (pictured) are a model organism for studying human disease, although the extent of genetic variation between commonly used laboratory strains is not well understood. Kim H. Brown et al. found a high level of copy number variants (CNVs)—gains and losses of large sequences of DNA—among fish representing three commonly used laboratory strains. About 70% of all identified CNVs appeared to be strain-specific. The authors suggest that the extensive genetic variation within and among strains may have functional effects that could potentially confound studies intended for translation to human diseases. See the article by Brown et al. on pages 529–534. Image courtesy of William T. Lester (Massachusetts General Hospital, Boston) and Charles Lee.

From the Cover

- 529 Structural genetic diversity among zebrafish
- 378 Microfluidics technology and drug screening
- 443 Ionizing radiation and DNA repair
- 478 Engineering carbon-fixing compartments
- 582 Circadian control of immunity

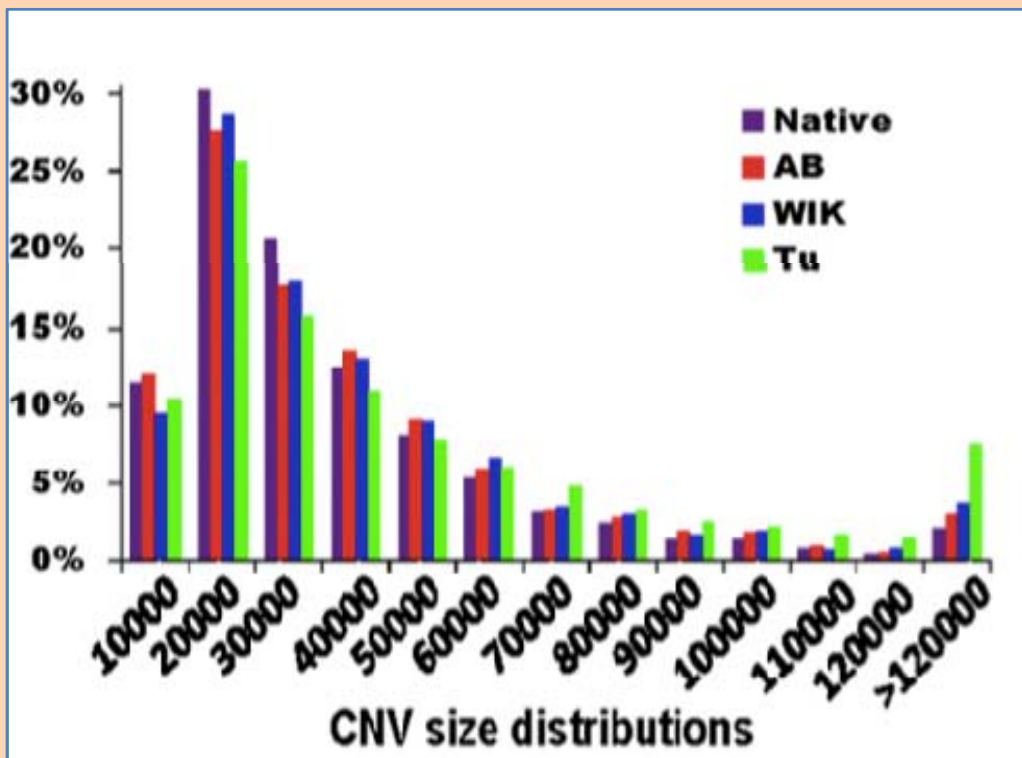
圖一：2012年1月10日出版的PNAS期刊封面。

2012年1月10日出版的PNAS期刊，以斑馬魚為封面，內容涵蓋多篇以斑馬魚為模式之研究報告。其中封面所引用之研究報告，針對目前在實驗室中所使用的斑馬魚品系 (AB, WIK, TU) 以及原生種 (Native) 的斑馬魚，利用 **array-based comparative genomic hybridization (aCGH)** 的方法對於 **copy number variations (CNVs)** 進行分析[3]。目的是想要了解，不同品系之斑馬魚之間，是否在遺傳基因上存有結構性的重要差異，進而讓我們可以更清楚的了解實驗室所使用的斑馬魚品系的基因組歧異度。**Comparative genomic hybridization (CGH)** 是利用兩種不同的螢光分別標定兩種不同的 **Genomic DNA**，再同時與正常的染色體進行 **hybridization**，藉由比較染色體上不同螢光間的強弱比值，而偵測基因體中之特定基因的拷貝數差異 (**copy number changes**)。**Array-based comparative genomic hybridization (aCGH)** 之基本原理與 **CGH** 相同，但是將原有的染色體雜交模板替換成微陣列式，可大幅提升 **CGH** 之解像力到 **5-20kb**。**Copy number variations (CNVs)** 指的是基因組裡的序列可能會有部分區域是重複的 (**duplication**)，或是缺失 (**deletion**)，這種遺傳基因序列上的結構性差異與基因表現有關，進而影響到個體的外表型，以人類基因組而言，目前已知 **CNVs** 與許多人類的疾病有相關性[4]。

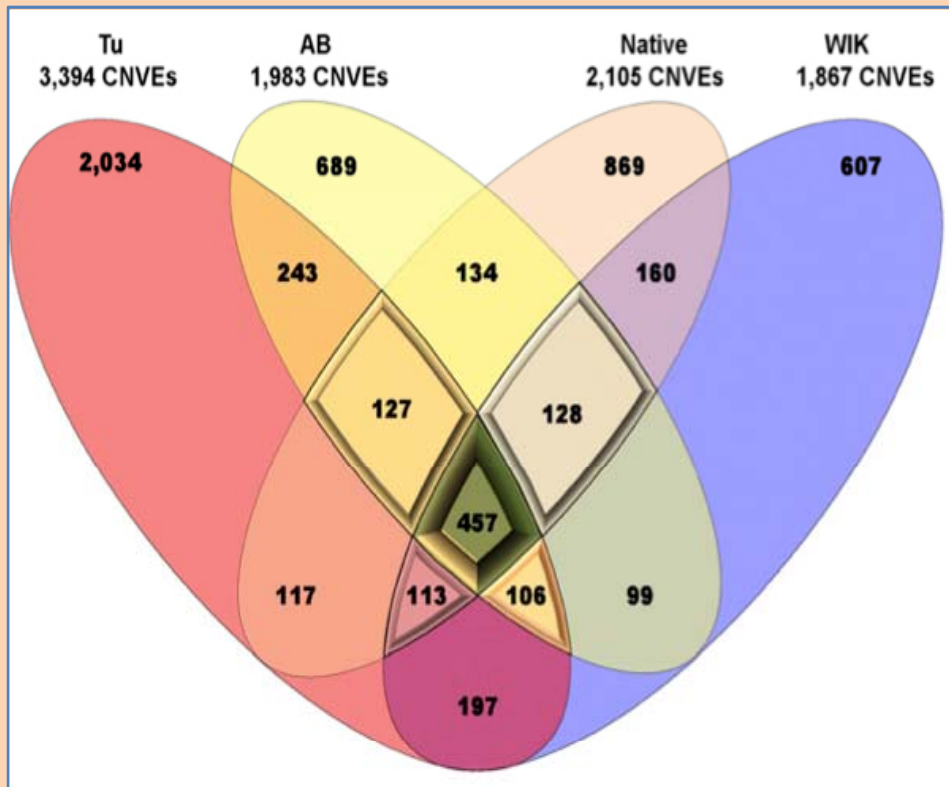


圖二: 實驗設計流程圖 [3]

該篇研究選擇AB,WIK,TU以及Native品系為研究對象（圖二），每個品系分別從兩個不同實驗室，隨機選擇10隻斑馬魚，也就是每一品種一共有20隻魚進行CNVs分析，一共分析了31,749個CNVs，經過扣除掉序列重複的部分，一共分析了6,080個CNVEs。這些序列長度平均值為41,469 bp，而序列長度的中間數為23,374 bp。實驗的結果如圖三和圖四：



圖三：CNV片段大小分佈以及所佔的百分比[3]



圖四：CNVEs在各品種間的數目以及重複情形[3]

由其結果可以得知，CNVs序列長度的分佈可從10,000bp至120,000bp，甚至大於120,000bp，大部份的序列長度約為20,000bp左右（也就是中間數23,374bp）(圖三)。而平均數高於中間數表示，斑馬魚CNVs的片段長度偏向長片段的分佈，並且在片段長度大於120,000bp的CNVs中，Tu品系的數目明顯高於其他三種品系。詳細分析這四種品系間CNVEs的數目以及重複情形，顯示Tu品系CNVEs數目最多，而從各品系之間CNVEs互相重複的情形看來，Tu與WIK間的差異最大(圖四)。

表一:分析CNVEs片段的位置與NCBI RefSeq基因的關係[3]

Strain	Genes	Whole gene	Intronic	5' UTR	3' UTR	Other*
AB	1,094	677	75	133	123	86
WIK	1,091	682	85	150	133	41
Native	955	629	92	107	82	45
Tu	2,151	1,401	95	290	254	111
Total	2,865	1,802	279	409	351	24

將6080個CNVEs在基因組中的位置，與NCBI Reference Sequence (RefSeq) genes進行比較(表一)，發現有2244個CNVEs (37%)可以與2865個NCBI RefSeq genes (19.4%)有同樣的片段。而在2865個基因中，有279個CNVEs是位在introns，剩下的2586個基因中，CNVEs是位在與5'UTR、3'UTR或是exons上，這些位置都有可能會影響到相關基因的表現。

於2012年在PNAS發表的這篇文章中特別提及一篇發表於2004年的研究[3]，該研究表示不同品系的斑馬魚暴露在乙醇中，對發育所造成的影響會有不同[5]。作者認為會有這樣的結果，很有可能就是因為不同品系的斑馬魚，因為CNVs的關係以至於對於乙醇所造成的影響並不相同。若我們挑選出不同外表型的斑馬魚，進一步分析其CNVs，找出影響到外表型的候選基因，即可進一步釐清這些基因的功能。

目前針對人類的CNVs也有相當多的研究正在進行，我們也因此了解到CNVs對於藥物的治療以及致病的機轉會造成不同的情況發生，因此根據這篇研究的結果，使我們注意到在以斑馬魚為模式生物進行科學研究或是藥物篩選時，也必須考慮到CNVs所造成的影響。

參考文獻:

- 1. Graham J. Lieschke & Peter D. Currie. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. 2007. Nat. Rev. Genetics 8, 353-367**
- 2. Howard M. Stern and Leonard I. Zon. Cancer genetics and drug discovery in the zebrafish. 2003. Nat. Rev. Cancer. 3: 1-7**
- 3. Kim H. Brown, Kimberly P. Dobrinski, Arthur S. Lee. Et al., Extensive genetic diversity and substructuring among zebrafish strains revealed through copy number variant analysis. 2012. PNAS. 109: 529-534.**
- 4. McCarroll SA, Altshuler DM. Copy-number variation and association studies of human disease. 2007. Nat Genet 39(Suppl 7):S37–S42.**
- 5. Loucks E, Carvan MJ, III. Strain-dependent effects of developmental ethanol exposure in zebrafish. 2004. NeurotoxicolTeratol. 26:745–755.**

成體胰臟幹細胞



鍾政和醫師
馬偕醫院內分泌暨新陳代謝科

在面臨細胞喪失與需要細胞補充替換的狀態下，如何能維持成體組織器官的恆定，則是現代生物學中一個非常重要的課題。胰臟Beta細胞的缺少是第一型與第二型糖尿病胰臟的主要病理變化，於糖尿病疾病進展上扮演著重要的角色。原則上，胰臟Beta細胞的再生可以來自於原先舊的Beta細胞的複製；人們也嘗試從非Beta細胞來製造出新的Beta細胞，稱之為Beta細胞新生。然而，因為成體Beta細胞的複製能力十分有限，因此Beta細胞新生的重要性日益增加。

過去的文獻中記載，胰臟中許多細胞都可能具有幹細胞或前驅細胞的特質，但是許多資料與結論相互矛盾、莫衷一是。某些情況是因為使用不同再生的模式；然而，在某些情況下，即使使用相似的再生的模式，卻仍然得到不同的結論。這些狀況使得整個領域混沌不明，更遑論了解成體胰臟Beta細胞新生的真正本質。在不久之前，我們的團隊用小鼠的模式，發現了成體胰臟Alpha細胞可以產生新的Beta細胞。我們也首度證明成體胰臟Alpha細胞具有幹細胞的特性，為胰臟Beta細胞新生開啟了新的研究領域。此外，我們也首度證明成體細胞再生並不需要重複胚胎時期的路徑。總而言之，這是一個具有潛在高臨床運用價值的新發現，為未來糖尿病的治療開啟一個嶄新的方向。



2012.04.30 鍾政和醫師醫學院演講