

Number 22, 2012.09.01.



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、黃敏銓教授、丁照棣教授、陳思原教授、李士傑副教授、曹伯年副教授、王弘毅副教授、林頌然副教授、劉逸軒助理教授、陳佑宗助理教授、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 09月 01 日

本次主題

1. 活動預告

(1) 專題演講-2012.09.03

湯學成 教授/清華大學 醫學科學系

(2) 2012.10.05-06

2012 APDBC Asia-Pacific Developmental Biology Conference

2. 第五屆東亞線蟲會議的籌備與會後感想

分子與細胞生物學研究所/吳益群教授

3. 2012. 7月-美國南加州大學病理學系-鍾正明院士與吳平博士

吳平博士來台技術指導之內容報告

4. 2012.07.18-研究群會議

A Comprehensive Introduction to the Pericyte Studies

廣泛性探討血管周圍細胞之相關研究

台大醫工所 /林頌然副教授/博班黃文彥

5. 專題演講-2012.06.27

微小核醣核酸－既是癌症治療標靶也是癌症標靶治療藥

MicroRNAs as targeted therapeutics and therapeutic targets in cancer

6. 臺大中研院合作成果榮登《Nature Communication》

臺灣冠羽畫眉的啟示 - 同舟共濟 光明在望

台灣大學 校園焦點 第196期

活動預告：

演講人：湯學成 教授
清華大學 醫學科學系



主 題：3-D histology with optical clearing

時 間： 2012年09月03日，星期一，
10:30-11:30Am

地 點： 台大醫學院202教室

研究專長

生物醫學工程、消化道醫學科學、
三維生物醫學影像技術

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)

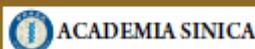
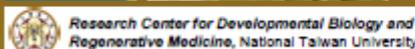
FURTHER INFORMATION

<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



第五屆東亞線蟲會議的 籌備與會後感想



大會主辦人：
分子與細胞生物學研究所/吳益群教授

第五屆東亞線蟲會議於今年6月27-30日在台北市劍潭青年活動中心舉行，共有267人與會，其中130位來自國內，137位來自國外的9個國家(包含日本、美國、韓國、加拿大、澳洲、新加坡、馬來西亞、大陸、印度.)，會議進行得相當順利成功，不但提供國內外線蟲研究者一個國際學術交流的平台，也讓國外學者有機會接觸台灣的風土人情，將台灣推向國際。

近幾年國內的線蟲社群茁壯許多，其實早在兩年前一些國外學者就察覺到台灣線蟲社群的成長，並提議東亞線蟲會議在台灣舉行，國內的一些老師也認為主辦國際會議的時機已成熟。於是就在2010年7月11日的東亞線蟲籌備會議決議由我們主辦第五屆東亞線蟲會議。恰巧2011年5月孫以瀚老師主辦第一屆亞太果蠅國際研討會，會議進行得相當成功，孫以瀚老師慷慨地傳授寶貴的經驗和資源給我們，讓我們在會議的籌備部份吃了顆定心丸。我們於2011年三月決定東亞線蟲會議的時間與地點後，陳昌熙、潘俊良老師隨即聯絡國際學術網站公告會議資訊，開始對外宣傳。我也開始寫信邀請keynote speakers，keynote speakers是會議的靈魂人物，能請到好的keynote speakers不但對會議有鼓吹廣告的效益，也可以提升會議的學術層次。邀請的keynote speakers都是各國籌備委員在徵詢他們國家線蟲社群後的建議人選，最後共有六位keynote speakers接受邀請，他們的研究表現傑出且研究主題涵蓋多重領域，具有相當的代表性。

再來就是建立大會電子信箱作為和與會者溝通的管道，還有會議網站的架設，網站要能及時提供會議的最新資訊。感謝陳倩瑜老師推薦台大生物產業機電工程所吳柏均同學架設大會網站。同時我們向不同單位爭取經費，獲得國科會、經濟部國際貿易局、台北市府觀光局、台大發育生物學與再生醫學研究中心、教育部、中華民國細胞及分子生物學學會、台大生科院和台大基因體與生物學中心等單位的補助，非常感謝這些單位的支持。在確定經費來源後我們於2月初即開啟網路註冊系統，我們也與劍潭青年活動中心的住宿部門合作，提供網路住宿預約的服務。此外，為鼓勵國外學生與博士後的參與，大會提供旅行獎助金的申請，最後我們一共補助18位國外學生與博士後。我們也與旅行社聯繫，由他們主辦大會旅遊以及提供在地的旅遊資訊，讓與會人士可以在會議外的時間走訪台灣，體驗在地的風土民情。會議的報名情況相當踴躍，較前幾年的東亞線蟲會議還踴躍。另外，為鼓勵與會者參與學術交流，我們舉辦壁報比賽並提供獎品，共有66個壁報論文展示，其中大於九成參與比賽，整體壁報展示進行得相當熱烈。



在劍潭活動中心舉辦



在會議的籌備過程，感謝所有籌備委員用心的規劃，在三次的籌備會議中我們決定了工作事項的分配，如獎助金的審核(陳昌熙老師)、壁報評審的邀請(王忠信、王歐力老師)、整體會議議程的安排與主持人的邀請(潘俊良老師、陳昌熙老師)、會議手冊的製作(廖秀娟老師)、壁報得獎者的獎勵(王歐力老師)、廠商招攬(吳益群)、註冊資料與名牌的製作(王忠信老師)、住宿房間的安排(王歐力老師)、會議場地餐點的安排和交通車的接送(吳益群)、keynote speaker的接待(詹世鵬、羅時成老師)、會議緊急健康狀況處理(潘俊良老師)等。此外，我們也邀請極具美術天份的鄭亦婷同學(台大分子細胞所碩士班)設計大會Logo、T-Shirt以及會議手冊封面，她的設計極具巧思，兼具學術專業與藝術美感，深獲許多與會人士的讚賞。另外我們也請日本NIG(National Institute of Genetics) Akatsuki Kimura收集整理會議論文摘要。在講員的邀請上為了提升學術層次，除了六位keynote speakers外，我們特別邀請十位在各領域表現傑出的年輕學者給「邀請演講(invited talk)」，演講時間比keynote speech短一些，但比「口頭報告」長一些。「口頭報告」是從與會者的論文摘要篩選出來的，多為學生或博士後研究員作報告，在議程安排上，我們把「邀請演講」穿插在keynote speech和「口頭報告」之間，讓整體演講的內容與時間長度有層次變化，效果相當不錯。

在會議第一天的上午，所有工作人員穿著大會工作服到劍潭青年活動中心集合參加[會前會]，工作服是醒目的黃色，與會者容易辨認工作人員，以備即時提供必要的協助。[會前會]首先由具有醫師背景的潘俊良老師說明在會議期間緊急健康狀況的危機處理，接著由負責的同學與老師將工作人員分組帶開，熟悉會議場地與工作內容。下午兩點大會註冊開始，晚餐結束後會議即開始進行，連續四天的會議演講內容相當精彩、豐富，礙於篇幅我僅就六位**keynote speaker** 的演講內容簡單報告如下。

第一位是來自日本**Nagoya University**的**Ikue Mori**教授，她的研究主要是探討線蟲對溫度的適應與記憶行為，她在該領域的研究不僅是先驅者，也是帶領該領域的大師。她的團隊發現:線蟲對先前培養生長的環境溫度具有記憶能力，而這個對溫度的感受力與記憶力來自單一的細胞**AFD**。當他們把線蟲培養在一定的溫度下，如果將線蟲轉移到具溫度梯度的培養皿時，線蟲會停留在之前生長的溫度附近。他們進一步發現:線蟲的**AFD**細胞會感應外界的溫度，藉由特定的神經迴路來控制運動神經細胞，造成線蟲對溫度偏好上的行為表現，有趣的是當他們把**AFD**細胞進行體外培養時，發現**AFD**細胞也可以形成並維持對溫度的記憶。



Nagoya University
Prof. Ikue Mori

第二位為**Oliver Hobert**教授，任職於**Columbia University, (USA)**。他的研究主要是神經發育(**neurogenesis**)領域，探討神經細胞如何在發育過程中逐步的被專一性化 (**specified**)。利用**genetic screen**的方法找，他的研究團隊發現:在一些〔特殊狀況〕下，進行有絲分裂的生殖細胞可以轉換成神經細胞，而**lin-53(histone chaperone)**基因的缺失就是其中之一的〔特殊狀況〕，此外，利用**histone deacetylases**的抑制藥劑也可以達到生殖細胞轉換成神經細胞的效果。**Oliver Hobert**教授不僅在學術有傑出的表現，他也致力於先進技術的開發，他的研究團隊有效的結合**WGS(whole genome sequencing)** 與 **SNP(single nucleotide polymorphism)**--連結**forward genetic approach** 最費時的兩件事：突變點定位與基因**cloning**，他們利用新世代的定序方式將突變基因的分分析一次到位，這對整體社群的學術進展有相當大的貢獻。



Columbia University
Prof. Oliver Hobert

第三位是**Frank Slack**教授，任職於**Yale University (USA)**。**Frank Slack**教授利用**deep sequencing**的方式，研究不同年紀的線蟲他們**microRNA**的表現狀況，以了解**microRNA**在線蟲老化 (**Aging**)過程可能扮演的角色。當他的研究團隊將**microRNA**的表現程度與線蟲的老化程度作連結時，他們發現一些**microRNA**的表現量可用來預測線蟲個體老化的程度，他們進一步利用**GFP reporter**來檢視這些**microRNA**的表現量，作為線蟲個體的存活預測指數 (**survival prediction index**)。



Yale University
Prof. Frank Slack

第四位是來自University of Colorado的Ding Xue教授。Xue教授的精彩演說涵蓋了他的實驗室在過去十年來利用線蟲尋找在細胞凋亡核心調節路徑(core pathway)下游降解細胞組成機制的研究歷程。利用傳遺學方法，其實驗室篩選出一系列位於CED-3/caspase下游的核酸降解酶(nucleases)以及其調節因子，進而展現在細胞死亡時不同的nucleases乃有次序地由不同來源被釋出活化，最終將染色體片段化。這項研究開啟了在細胞凋亡研究中的新方向：沿續著早期對此高度演化保留細胞凋亡核心調節路徑的研究，近年來細胞凋亡的研究方向則轉為解答在特定細胞凋亡事件中這條調控路徑如何被啟動。有趣的是一個在RNA interference與microRNA成熟路徑扮演關鍵角色的蛋白質dicer，居然是細胞凋亡時截切染色體DNA的劊子手。他們發現：CED-3/caspase會水解dicer，進而改變dicer對受質的專一性，使dicer原本對RNA的專一性轉變為對DNA，進而截切體染色體DNA，促進細胞凋亡。

University of Colorado
Prof. Ding Xue



第五位是來自University of California, San Diego的Karen Oegema教授闡釋她在有關cytokinesis方面的研究成果。利用線蟲合子作為系統，Oegema教授實驗室建立了一系列螢光標記來活體觀察細胞分裂時的細胞膜動態。在此系統中，cytokinesis的initiation, dimension specification及timing都可在活體中被觀察且量化。藉由此系統，其實驗室發現了RGA-3/4是之前未曾被分析的RhoA GAP，在cytokinesis時可以適時的抑制RhoA活性以避免細胞膜過度分裂。有趣的是，RGA-3/4在哺乳動物中亦存在有相對應的分子，ARHGAP11a，亦具有相同的功能。



University of California,
San Diego
Prof. Karen Oegema

第六位為來自**Ludwig Institute of Cancer Research, UCSD**的**Arshad Desai**教授。在他的演說中闡述了他的實驗室在過去數年間如何利用線蟲早期胚胎系統細究出細胞分裂中如何保證染色體均勻分配的機制。在染色體上，**kinetochore**除了扮演分裂時染色體與**mitotic spindle**的連接點，也扮演了監督及確保此一連結的角色，稱之為**KMN network**。**Desai**教授實驗室近年來發現，另一個**kinetochore component**，**RZZ complex**，在此過程中亦擔任另一層次的保險機制：**RZZ complex**確保在**kinetochore**與**microtubule**連結之後，此**microtubule**能正確地被傳送至**Ndc80 complex**以產生染色體分離時所需的拉力。

**Ludwig Institute of Cancer
Research, UCSD
Prof. Arshad Desai**





**6月27日-Chairs:
Prof. King L.Chow 、 Shin Takagi**



**6月27日-Invited
Dr. Chieh Chang**



**6月27日-Invited
Dr. Mei Ding**



**6月28日- Chairs
Dr. Chang-Shi Chen**



**6月28日- Chairs
Dr. Oliver Wagner**



**6月28日- Chairs
Dr. Ryusuke Niwa**



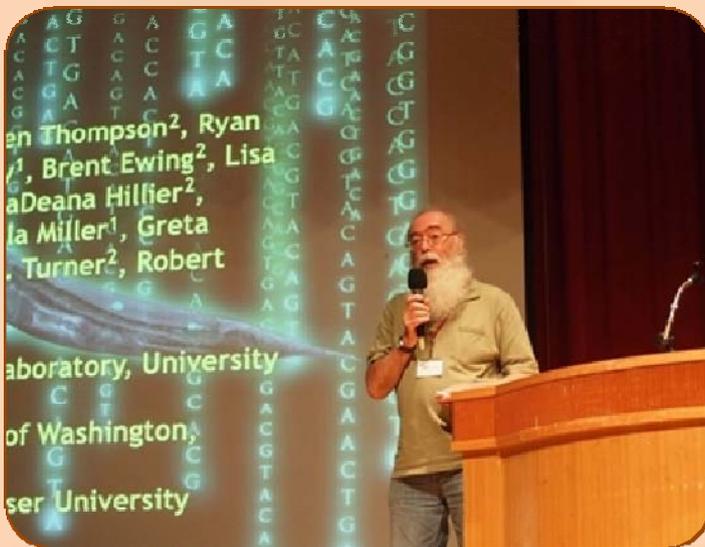
**6月28日- Chairs
Dr. Shih-Peng Chan**



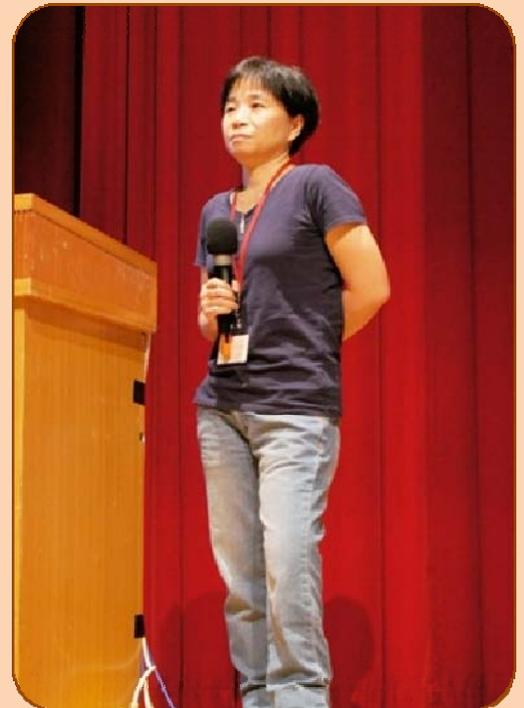
6月28日- Chairs
Dr. Vivian Liao



6月28日- Invited
Dr. Chiou-Fen Chuang



6月28日- Invited
Dr. Donald Moerman



6月28日- Invited
Dr. Ying-Hue Lee



6月29日- Chairs
Dr. Akatsuki Kimura
Dr. John Wang



6月29日- Invited
Dr. Rueyling Lin



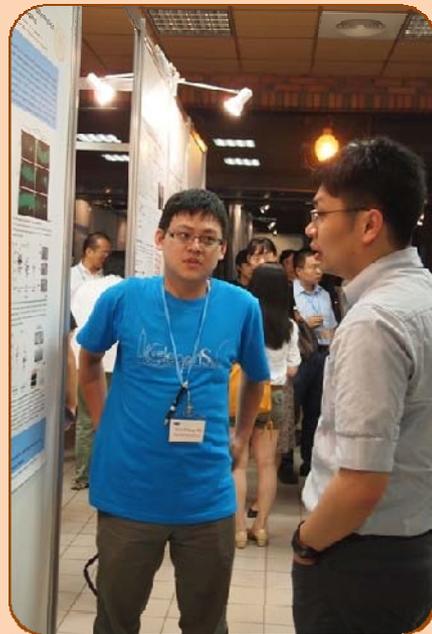
6月29日- Invited
Dr. Peter Carlton



6月30日- Chairs
Dr. Yuichi Iino
Dr. Yamei Wang



6月30日- Invited
Dr. Seung-Jae Lee



會議中除了有精彩的演講與熱絡的壁報展示交流外，在餐點的安排我們也費了一些心思，晚餐大會提供道地的台式桌菜，中餐提供廣式點心與台式烤肉餐盒，餐盒不但節省經費，與會人士還可以帶著餐盒與三五位學者，隨興找個位置即可一起用餐，不受餐桌人數與座位的限制，且用餐過程隨時可以離開或加入別組的餐會，大家在午餐的交流熱絡頻繁，這是當初意想不到的效果。此外，在大會的晚宴中我們特別安排具華人特色的魔術表演，以緩和會議較為嚴肅的學術氣份，也為大會增添華人的文化色彩。



整個會議的規劃以學術交流為主、文化交流為輔，議程節奏不疾不徐，讓與會人士有充分時間在輕鬆的氛圍交流討論、建立友誼。會議結束後許多與會人士都表示相當滿意，這要感謝所有的籌備委員與工作人員的用心與努力，感謝會議主持人、口頭及壁報報告的報告人、所有與會人士的熱烈參與，尤其要感謝在會議現場負責口頭報告進行的陳昌熙老師、統籌壁報比賽與頒獎典禮的王忠信與王歐力老師、主持大會晚會的潘俊良老師、在短短十分鐘指揮同學將兩百多個餐盒全數發完的廖秀娟老師、以及負責整個會議的大總管也是我研究室的助理---歐惠雯小姐。

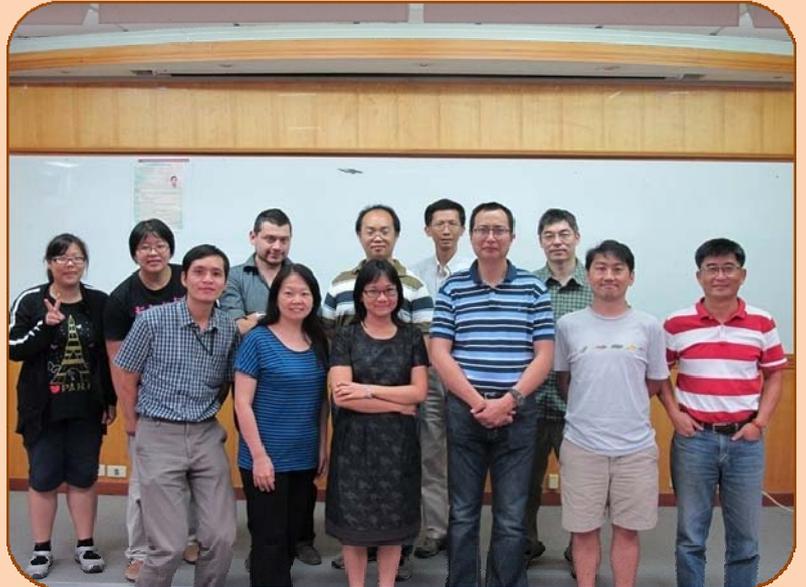


由最近台灣的果蠅、線蟲社群陸續舉辦國際會議，乃至今年10月鍾邦柱老師主辦東亞發育生物學年會，台灣的學術研究不斷提升，學者們從過去參與別人的會議到現在主辦國際會議，逐漸開始主導一些國際性的學術事務，更可喜的是在籌辦會議過程中，我看到這幾年才加入台灣學術行列的年輕老師們，在個人的研究以及國際學術事務的表現都很出色，可預期未來台灣學術的發展將更蓬勃，在國際舞台上將更活躍。

2012. 7月-美國南加州大學病理學系-鍾正明院士與吳平博士-來台工作照片



2012.07.02-台大生科館演講



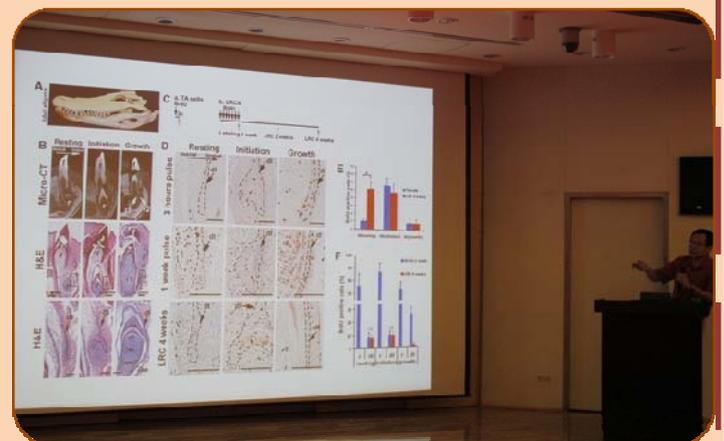
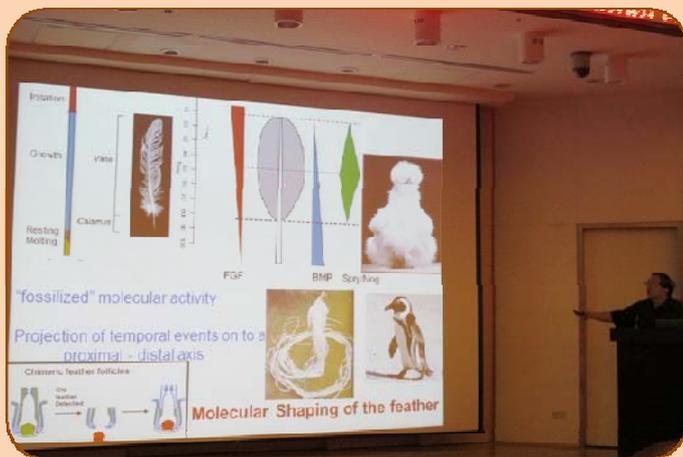
吳平博士以雞隻羽毛囊內之間葉幹細胞與上皮細胞在胚胎發育及成體再生時的分子交互作用為第一主題，解說幹細胞與上皮細胞的各種生物作用途徑對之各種不同羽毛形態生成(morphogenesis)與羽色型態發展(color pattern formation)，並引導與會者了解禽類羽毛生成、恐龍羽毛的出現及功用到哺乳類的毛髮生成的各種影響因子及其作用途徑的關係演化，其中引用了多篇吳平博士與鍾正明院士在Nature, Science及PNAS期刊所發表的內容。

第二主題則是以美洲短吻鱷(Alligator)的牙齒發育再生為主軸，探討牙齒間葉幹細胞與旁邊附著的上皮細胞交互作用，這種機制從鱷魚胚胎起始，造成鱷魚一生中會有40~50顆牙齒的再生，而這些生物作用途徑與禽類羽毛生成的途徑類似，但是哺乳類已經失去如此活躍的機制，只剩下靈長類有兩次牙齒發生，而嚙齒類只剩下一次牙齒生成，可見仍有許多在牙齒間葉幹細胞研究上的空間可以尋找。

2012. 7月-美國南加州大學病理學系-鍾正明院士與吳平博士-來台工作照片



2012.07.12-鍾院士及吳博士於兒童醫院演講



2012. 7月-美國南加州大學病理學系-鍾正明院士與吳平博士-來台工作照片



2012.07.12-林俊彬院長致送感謝狀



2012. 7月-美國南加州大學病理學系

吳平博士來台技術指導之內容報告

此次美國南加州大學(University of South California)病理學系吳平 助理教授(Dr. Ping Wu)，參與主持以雞隻胚胎為主的實驗技術示範。內容包括chicken feather and scale forming dermis/epidermis recombination experiment、embryonic skin explant culture、bead mediated local delivery of reagents (morphogenes, inhibitors)、以及 whole mount in-situ hybridization (ISH) for early chick embryos。

以下為各實驗技術示範的內容報告：

Chicken Feather and Scale Forming Dermis/Epidermis Recombination Experiment

本實驗目的在於將雞胚胎皮膚的dorsal和metatarsal的 dermis/epidermis 互換，用以研究epidermis在接收不同dermal signal 時，對組織分化造成的影響。

預期效益：藉Recombination experiment，我們在iEGG (integrative Evolution and Genome of Galliforme) Project中可以比較同一dermis 對不同發育時期的feather/scale forming epidermis造成的發育影響。藉每組dermis/epidermis pair的發育／分化結果可作進一步的genetics、epigenetics、及molecular biology分析，以找出對皮膚組織特化(feather or scale forming)造成影響的關鍵基因以及調控機制。本技術在iEGG (integrative Evolution and Genome of Galliforme) Project的架構下，更能深入探討發育及組織分化潛力的機制，從而了解各omics系統間的交互作用。



圖：剝離E8 dorsal dermis/epidermis

圖：疊合dermis/epidermis

Embryonic Skin Explant Culture

本實驗目的在於將雞胚胎皮膚取下並以tissue culture media維持生長。

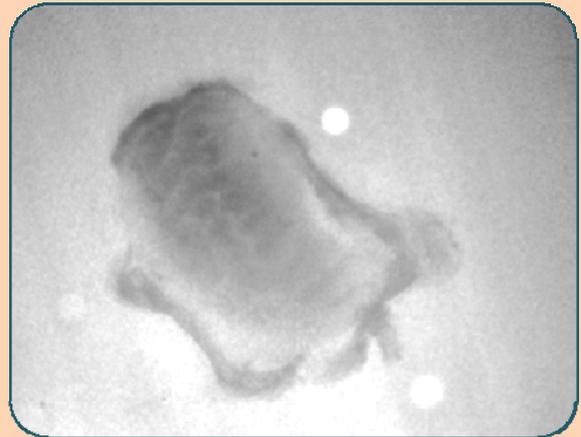
預期效益：Embryonic skin explant culture為dermis/epidermis recombination 及bead mediated local delivery of reagents所需的關鍵技術。正確的explant culture技術，可把dermis/epidermis layers均勻鋪平，取得最佳上述實驗的最佳效果。



圖：將解剖下的皮膚由PBS中帶到spoon上，左E8 dorsal，右E10 metatarsal



圖：將皮膚帶到culture insert上鋪平皮膚組織



圖：第二天生長情況，左E8 dorsal，右E10 metatarsal；dorsal feather bud 有明顯成長，metatarsal 鱗片痕跡變深

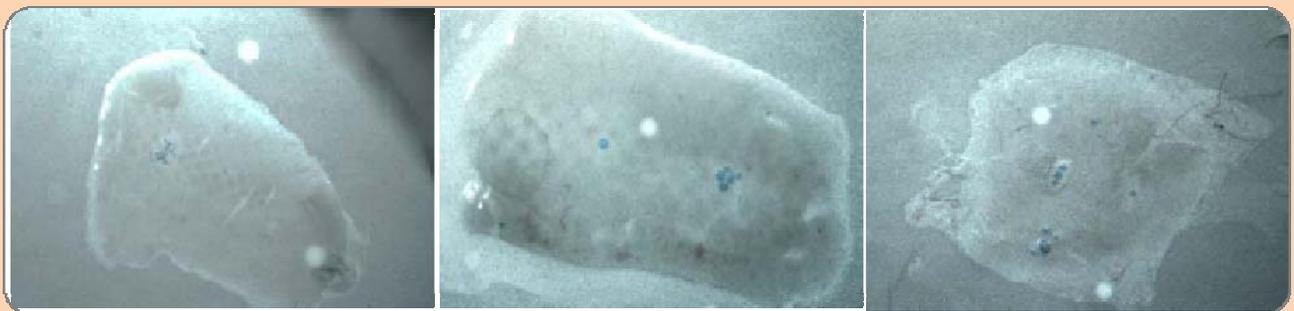
Bead Mediated Local Delivery of Reagents (Morphogenes, Inhibitors)

本實驗目的在於研究morphogen, inhibitors等對雞胚胎皮膚發育分化的影響。

預期效益：在以functional test分析對皮膚組織特化(feather or scale forming)造成影響的關鍵基因以及調控機制時，我們可藉由bead mediated local delivery of reagent的方式，把預期對特定基因或調控機制有影響的morphogenes或inhibitors安置到embryonic skin explant culture。並藉觀察這些reagents對局部組織發育／分化造成的影響，更深入分析targets在皮膚發育流程中所扮演的角色。本技術較RISC (RNA-induced silencing complex)更易於使用，在iEGG (integrative Evolution and Genome of Galliforme) Project的架構下，可作為RISC實驗的先導研究。而其精細的local delivery方法更可在同一張皮膚組織中，比較各reagent對皮膚發育分化造成的影響。



圖：Beads transferred to dorsal skin，由左向右為Control, 5X, 50X 劑量



圖：生長狀況，由左向右為Control, 5X, 50X 劑量，bead 周圍有發育抑制情況

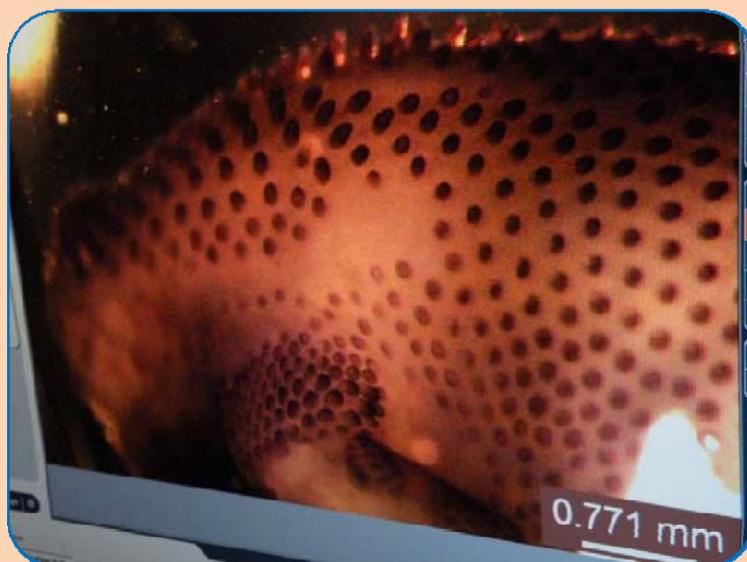
Whole Mount In-Situ Hybridization (ISH) for Early Chick Embryos

本實驗目的在於研究morphogen等在雞胚胎皮膚發育的spatial-temporal 分布。

預期效益：在 iEGG (integrative Evolution and Genome of Galliforme) 架構下，ISH可用於顯示morphogen在雞隻胚胎全區域的表現分布位置，並可藉此進一步分析各區域morphogen表現不同的原因。而ISH實驗示範本身，則提供實驗protocol上沒有提到更穩固的關鍵步驟，使ISH在日後實驗中能得出更加精準的結果。

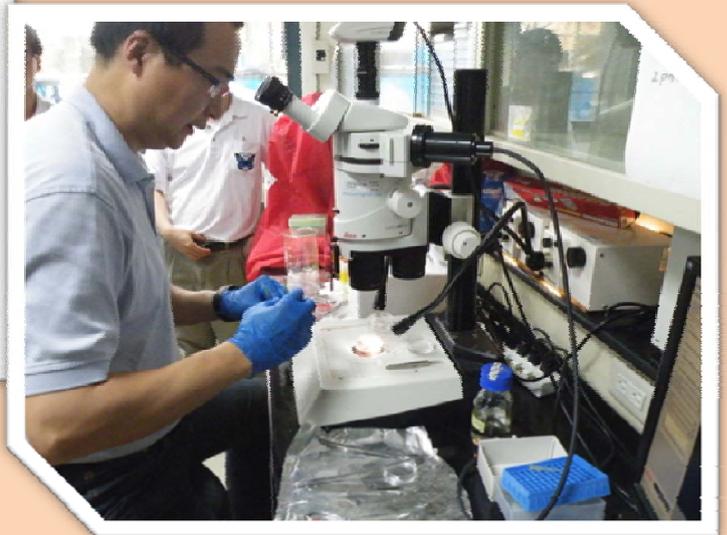
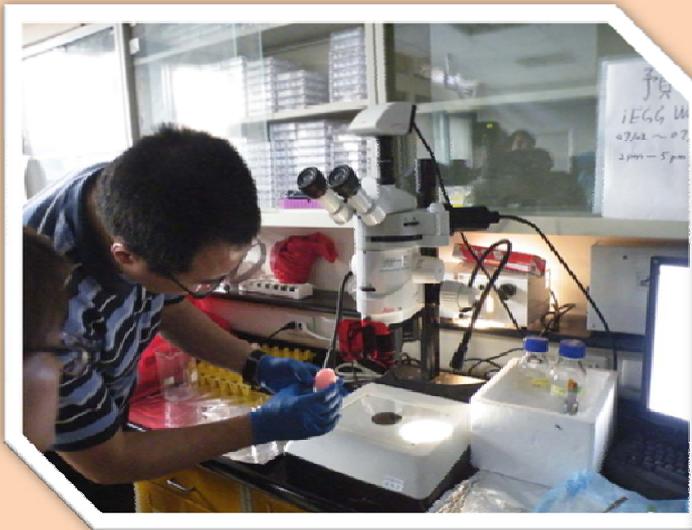


圖：Bleached E7 and E9 Embryo



圖：ISH result, β -catenin

臺灣大學實驗示範教學





中興大學實驗示範教學



中興大學溪心壩牧場參訪

A Comprehensive Introduction to the Pericyte Studies

廣泛性探討血管周圍細胞之相關研究

2012年7月18日

台大醫工所 林頌然副教授/博班黃文彥



摘要

器官/組織纖維化是經由一連串細胞，訊號，及胞外基質所共同調控之複雜病理現象。纖維化或疤痕組織，是指過度的細胞外基質沉積在受傷組織，嚴重的纖維化過程最終會導致器官/組織功能受損，甚至造成器官的缺失，這導致病患治療上的困難及必須忍受長期住院的煎熬。當體內各器官受損時，纖維化幾乎是一個必經的修復過程，但是，纖維化的產生如何導致器官損傷的詳細機制我們仍然不是非常了解。有鑑於目前之研究文獻，我們提出假設認為周細胞(pericyte)可能是纖維化過程中的 **scar-forming cells (or fibrosis-generating cells)** 的來源。另一方面，文獻指出週細胞同時也在調控血管系統的正常生理恆定上扮演著重要的作用。所以，我們在本次會議中主要將周細胞近期的相關研究分成兩部分來討論，分別為週細胞在正常(1)生理環境及(2)病理狀態下所扮演的角色。

內容大綱

周細胞 (pericyte) 主要位於血管內皮細胞周圍，其在發育上來源主要跟隨於不同胚層的器官發育，例如：自中胚層發育來的器官中所含的周細胞亦為中胚層而來，而中樞神經系統與胸線中的周細胞即是從外胚層發育而來 (Armulik et al., 2011)。近期研究發現周細胞及血管內皮細胞間的交互作用對於維持血管的生理代謝恆定非常重要，參與其中的重要訊號傳遞路徑包括 SDF-1a/CXC4R, HB-EGF/ErbB, Shh/Ptc, and Ang1/Tie-2 (Hellstrom et al., 1999; Lindahl et al., 1997; Gaengel et al., 2009; Jeansson et al., 2011; Canault et al., 2010; Weskamp et al., 2010)。血腦障壁提供一個很好的例子幫助我們了解周細胞在正常生理下所扮演的角色，此種保護機制包括(1)腦血管內皮細胞的緊密接合(tight junction)，(2)內皮細胞外之連續基底膜結構，(3)腦血管外壁85%都被星狀膠質細胞終板(astrocyte endfeet)所包圍。而研究指出周細胞的缺失會造成腦部血管通透性增加、星狀膠質細胞終板(astrocyte endfeet)的極性改變及神經血管單位(neurovascular unit)中星狀膠質細胞所衍生的基底膜(astrocyte-derived basement membrane)失去功能(Armulik et al., 2010; Daneman et al., 2010)，最終導致血腦障壁之保護機制失衡。

當器官/組織受損時其受損部位會有大量之細胞外基質沉積，最終造成器官/組織的纖維化，嚴重的纖維化過程通常會形成永久性疤痕組織，造成器官功能受損或甚至缺失(organ loss)。然而，有哪些種類之細胞參與纖維化的發生過程目前還不是非常的清楚。若能清楚的了解纖維化過程中scar-forming cells的來源將有助於釐清纖維化所造成的慢性疾病。目前研究結果已知存在組織中之纖維母細胞(tissue-resident fibroblasts)，上皮細胞(epithelial cells)，和來自骨髓的循環細胞(bone marrow-derived circulating cells)各自參與了不同器官纖維化的過程(Powell et al., 2011; Thomas A Wynn & Thirumalai R Ramalingam, 2012)。

目前在肝纖維化的研究中發現，纖維化過程中scar-forming cells的來源是由上皮細胞透過epithelial-mesenchymal transition (EMT)而來 (Scholten et al., 2010)。另一方面，Naozumi Hashimoto的研究團隊利用Tie2-Cre/CAG-CAT-LacZ基因轉殖小鼠發現在bleomycin所引起的肺纖維化過程中，這些scar-forming cells的來源是由內皮細胞透過endothelial-mesenchymal transition (EndMT)而來。這些研究結果指出不同器官纖維化過程中之scar-forming cells可能有不同的來源。有鑑於此，我們提出此假說想釐清由輻射傷害所引起之器官/組織纖維化的過程中，血管內皮細胞和周細胞是否可能是scar-forming cells的主要來源？

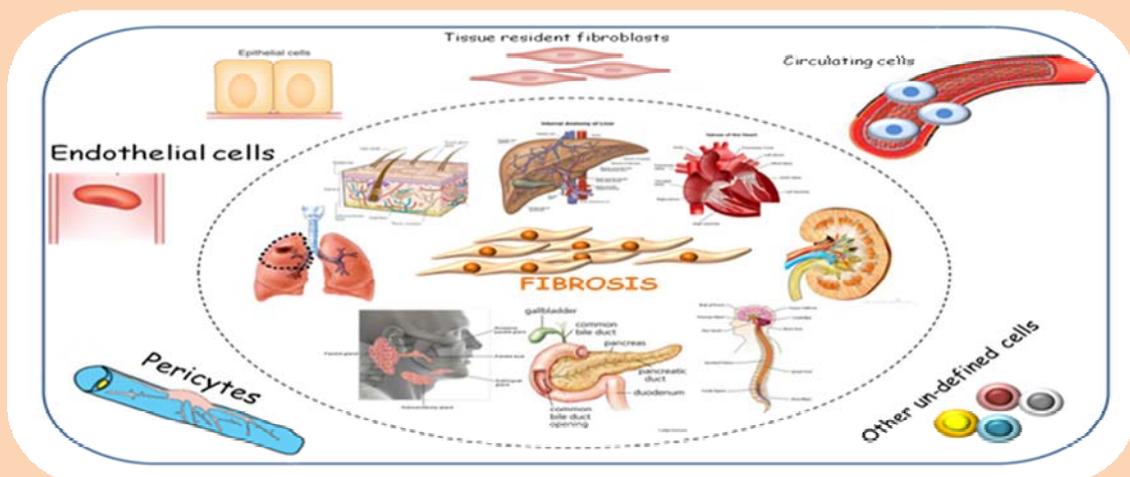


Fig. 1. The origin of scar-forming cells in fibrotic tissue.

林水龍醫師及其研究團隊利用基因轉殖小鼠在第一型膠原蛋白啟動子調控下表現的綠色螢光蛋白，顯示這群coll1 α 1+EGFP+細胞及血管周圍的纖維母細胞是腎臟纖維化過程中scar-forming cells的主要來源(Shuei-Liong Lin et al., 2008)。在後續的研究中，林醫師及其團隊進一步利用FoxD1-Cre transgenic mice，這群FoxD1+細胞同時表現CD73及PDGFR β ，顯示利用這隻基因轉殖鼠能更專一的標定腎臟中的周細胞。研究結果顯示在腎臟纖維化過程中，周細胞的確是scar-forming cells的主要來源(Diffield and Humphreys et al., 2010; Shuei-Liong Lin et al., 2008)。在2011年Science期刊所發表，Göritz & Frisén的團隊首先利用Glast-CreER基因轉殖鼠來專一性標定脊椎中之A型周細胞，結果顯示A型周細胞是脊椎受損時的纖維化過程中，scar-forming cells的主要來源。此團隊更進一步證實當H-ras, N-ras及K-ras突變時會造成A型周細胞喪失其功能，進而導致無法修補受損的脊椎部位。



2012.07.18

曹伯年醫師、林頌然醫師、楊宗霖醫師組成討論小組

總結而論，周細胞研究的困難在於不同的器官各自有其不同的周細胞種類，且目前缺乏較專一性的標誌(marker)來清楚的定義不同類型的周細胞。因此，所有的問題都必須回到最基礎的層面：何謂我們所定義的周細胞？如同Christer Betsholtz所說：“周細胞是一個移動的目標，目前已知的研究文獻中所提出結果多著重於形態和標誌的表現(marker expression)，這些證據顯然是不夠充分的，因此在從事周細胞之相關研究時對於結果應該持保留態度且再三地驗證” (Annika Armulik, Guillem Genové and Christer Betsholtz, 2011)。藉由此次之會議，我們充分地閱讀及討論近期之周細胞相關研究文獻，希望可以解開纖維化的複雜致病過程中未知的問題，以期可減緩或逆轉纖維化的過程，甚至使受損組織再生，這同時也是再生醫學研究最終的目標。



2012年7月18日參與討論人員

微小核糖核酸—既是癌症治療標 靶也是癌症標靶治療藥物

MicroRNAs as targeted therapeutics and therapeutic targets in cancer

台大醫學院微生物學科暨研究所/詹世鵬助理教授



2012.06.27 醫學院演講
Frank J. Slack, Ph.D. Professor
Yale University

我們很高興 **Dr. Frank J. Slack** 應台灣大學發育生物學暨再生醫學研究中心以及台灣大學醫學院微生物學科暨研究所之邀，蒞臨台灣大學醫學院帶來對於微小核糖核酸 (microRNAs) 與癌症治療新知的演講。**Dr. Frank J. Slack** 是研究微小核糖核酸與癌症之間關係的先驅，也是當初最早發現知名微小核糖核酸 *let-7* 的團隊成員之一。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* 微小核糖核酸可以調節 *oncogene RAS* 的實驗室。**Dr. Frank J. Slack** 實驗室先前也致力於開發利用 *let-7* 治療癌症的動物模式。這次 **Dr. Frank Slack** 的精采演講可以分成兩個部分，分別以其研究成果闡述微小核糖核酸既可以是癌症治療的目標基因，也可以發展成治療癌症的標靶藥物。

目前已有上千種人類的微小核糖核酸被發現，每一種微小核糖核酸都可以調控許多甚至上百個目標基因，估計至少有60% 表現蛋白質的基因可以被微小核糖核酸所調控，這些基因可說是已經參與了絕大多數的生理反應機制。因此，如果某些微小核糖核酸本身表現量出現異常，即可能對生理造成影響甚至導致癌症，目前已有許多微小核糖核酸都已被證實與癌症相關，依其調控的下游癌症基因性質不同而可以分為腫瘤抑制子 *tumor suppressors* 或是致癌基因（稱為 *Oncomirs*）。舉例來說，在許多慢性淋巴性白血病 (*chronic lymphocytic leukemia, CLL*) 中染色體 13q14 的區域常發現有被截短 (*deletion*) 的現象，一段 30 kb 大小的基因片段的喪失是引起 *CLL* 的原因，該基因片段於是被命名為 *leukemia associated gene 2 (LEU2)*。然而在該段基因找不到蛋白質的基因產物，卻帶有微小核糖核酸 *miR15a* 與 *miR-16-1* 的片段，而這兩個微小核糖核酸在大部分 *CLL* 病人中含量是下降的。進一步的研究指出，*miR-15a* 與 *miR-16-1* 可以調控抑制細胞凋亡基因 (*anti-apoptotic oncogene*) *BCL2*，而在 *CLL* 細胞模型實驗中也顯示負向調控 *BCL2* 可以引起白血球的細胞凋亡，可推知在 *miR-15a* 與 *miR-16-1* 降低或失去的狀況下，無法有效調控 *BCL2*，便不能經由正常的細胞凋亡機制來控制白血球數量，在這個例子裡微小核糖核酸是扮演著腫瘤抑制者的角色。相反地，如 *miR-21* 就扮演著致癌者的角色，在許多癌症中都可以發現 *miR-21* 的過量表現，而 *miR-21* 可以去負向調控許多腫瘤抑制基因而促進細胞的癌化。

癌症治療標靶—微小核糖核酸可以是癌症基因依賴(Oncogene addiction)的主角

在癌症基因的研究中已經發現，雖然癌化過程可能包含了多數基因上的缺失變異，但是癌症細胞的生長於存活常常會被單一致癌基因的非活化而受到抑制，這種現象稱為癌症基因依賴(Oncogene addiction)。理論上，癌症基因依賴現象提供了一個癌症標靶治療的可能性，而此標靶治療成功的關鍵在於鑑定出不同型態癌症其所主要依賴的致癌基因。在先前的研究中已經指出某些微小核糖核酸可作為致癌基因，其大量表現可以引發癌症，但是對於這樣的致癌微小核糖核酸是否可能為癌症細胞生長的依賴基因並沒有太多直接的證據。Dr. Frank Slack 在演講中提供了老鼠模式的研究告訴我們miR-155可以是癌症基因依賴的主角，未來可能可以針對 miR-155設計癌症的治療方式。先前的研究已經指出，高表現量的 *miR-155* 與肺癌術後的低存活率有關連，Dr. Frank Slack 利用 *nestin-CRE*系統構築了在可在淋巴組織大量表現 *miR-155*的基因轉殖老鼠，而其表現亦可因提供doxycycline而關閉。在老鼠淋巴組織大量表現 *miR-155*的結果，可以觀察到老鼠在發育過程中發展出disseminated lymphoma的現象，大量增生的癌化pre-B 細胞造成淋巴組織腫大（圖一）並且侵入到其他器官組織。然而，提供doxycycline造成 *miR-155*的表現停止，disseminated lymphoma的現象立刻戲劇性地快速得到減輕（圖二）。高度表現miR-155發展出來的lymphoma 細胞並非只是增生累積的 pre-B 細胞，而是帶有高度癌化性的細胞，將其移植到裸鼠上亦可引發相同的lymphoma現象，而此現象亦在提供doxycycline之後迅速得到減輕（圖三）。由其結果顯示，在老鼠模式中由高度表現miR-155發展出來的lymphoma是有著miR-155癌症基因依賴的現象，而也可以推知，miR-155在此類基因依賴的癌症中可能可以當做一個治療的標靶。因此，Dr. Frank Slack 團隊將具有與miR-155互補序列的anti-miR-155接在poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA 奈米顆粒上送入miR-155依賴的lymphoma組織，發現具有抑制腫瘤生長的治療效果（圖四）。（註：該部分結果已發表在2012年6月PNAS, Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704）

癌症標靶治療藥物－微小核糖核酸可以應用在癌症之治療

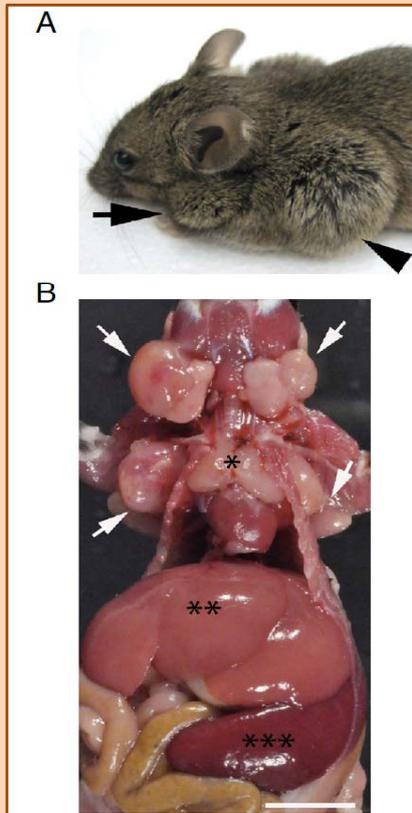
Dr. Frank Slack 接下來以小鼠模式的研究提供另一個重要的發現：某些微小核糖核酸本身可以直接治療癌症。眾所週知，**p53**是一個重要的癌症基因，亦常常在肺癌中發現 **p53**的突變，而可被**p53**活化其生合成的微小核糖核酸 **miR-34**亦常常被發現在肺癌中其基因發生突變，先前研究顯示**miR-34**可能在**p53**的癌症抑制功能上扮演著重要角色。**Dr. Frank Slack**團隊構築了 **Kras^{G12D/+}; p53^{R172/+}**小鼠，其會在發育過程中逐漸發展出肺癌的症狀，然而在發育過程初期利用口鼻吸入**lenti-virus** 載體表現 **miR-34**，則可以抑制肺癌症狀的產生。尤有甚者，在 **Kras^{G12D/+}; p53^{R172/+}**小鼠已經發產出明顯肺癌組織後，再以 **lenti-virus**載體表現 **miR-34**，可以有效縮小肺癌組織的規模，可以觀察到治療肺癌的效果。



演講後討論熱烈

小結

Dr. Frank Slack 團隊已成功建立微小核糖核酸引發或治療癌症的小鼠模式，其研究成果顯示微小核糖核酸既可以是癌症治療的目標基因，也可以發展成治療癌症的標靶藥物。



圖一(A) 高度表現miR-155小鼠其周圍淋巴組織異常腫大(箭頭指處)(B) 高度表現miR-155小鼠其脾臟(箭頭指處)異常腫大(圖片改製自Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704)



圖二，高度表現miR-155小鼠其周圍淋巴組織異常腫大現象，在提供doxycycline以控制miR-155表現後迅速減輕(圖片改製自Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704)



圖三，高度表現 miR-155 發展出來的 lymphoma 移植到裸鼠上亦可引發相同的 lymphoma 現象，而此現象亦在提供 doxycycline 之後迅速得到減輕。（圖片改製自 Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704）



圖四，接有 anti-miR-155 的 PLGA 奈米顆粒經尾部血管送入，發現高度表現 miR-155 引發之 lymphoma 腫瘤生長速度降低約 50%。（圖片改製自 Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704）



2012.06.27 Professor Frank 於醫學院演講



演講後於台大蘇杭 用餐

臺大中研院合作成果榮登 《Nature Communication》 臺灣冠羽畫眉的啓示 - 同舟共濟 光明在望

台灣大學 校園焦點 第196期



氣候變遷可能帶來惡劣環境與生存威脅，地球上的生物將如何應變呢？是同舟共濟？還是明爭暗鬥？臺大和中研院合作四年的一份研究報告顯示，運用賽局理論分析後，臺灣特有種的冠羽畫眉在惡劣的生態環境中，會減少個體間的衝突而採取合作的生殖策略，反而能成功育成更多的雛鳥。此一研究也驗證孫子兵法中同舟共濟的價值。

臺灣大學森林環境暨資源學系教授袁孝維與中央研究院生物多樣性研究中心助研究員沈聖峰所領導的研究團隊，長期研究臺灣特有種的冠羽畫眉，發現冠羽畫眉在惡劣的生態環境中，會減少個體間的衝突而採取合作的生殖策略，並結合演化賽局理論，驗證了孫子兵法中同舟共濟的價值。此一研究成果提供了解氣候變遷對生物社會生活影響的嶄新思考方向，於6月6日發表在國際知名期刊 *Nature Communications*（請至該網站瀏覽全文：<http://www.nature.com/ncomms/index.html>, Shen, S.-F*, S. L. Vehrencamp, R. A. Johnstone, H.- C. Chen, S.-F. Chan, W.-Y. Liao, K.-Y. Lin and H.-W. Yuan*. Unfavorable environment limits social conflict in *Yuhina brunneiceps*）。

研究冠羽畫眉已有20年經驗的袁孝維教授指出，冠羽畫眉為臺灣特有種鳥類，全世界僅分布在臺灣的中高海拔山區，堪稱「僅此一家，別無分號」。臺灣冠羽畫眉具有非常特殊的共用一巢合作生殖的社會行為，亦即多對親鳥會在同一巢內彼此競爭生蛋，但也會共同合作築巢、孵蛋與照顧雛鳥。在全世界近一萬種的鳥類中，只有不到20種鳥類有這種行為。臺灣中海拔山區，梅雨季連綿的降雨與低溫、颱風季的豪雨，對於冠羽畫眉而言是負面的環境條件，但是也提供了研究者獨特的機會來了解惡劣氣候如何影響冠羽畫眉的社會行為。

研究團隊指出，在收集了37個冠羽畫眉鳥巢，共85天的孵蛋競爭錄影，以及分析了288小時的餵食雛鳥資料後，發現冠羽畫眉在惡劣的天候條件下，個體會減少與其他群內個體的競爭，包括減少競爭生蛋時的卡位打鬥、下較少的蛋以及增加共同孵蛋行為。更重要的發現是，因為減少競爭，較少雛鳥因為親鳥間競爭而死亡，反而使得更多的雛鳥得以成功離巢。此研究為2004-2007年間，在臺大南投縣梅峰山地農場，結合了傳統的望遠鏡直接追蹤觀察，再利用先進無線射頻晶片(RFID)辨識與數位錄影系統進行監測。

研究者透過建立演化賽局理論模式，證實了老祖宗孫子兵法裡同舟共濟的概念，否定了一般人直覺式認為資源越少越要明爭暗鬥的想法；也闡釋了在困頓的環境裡，其實大家更要戮力合作共體時艱，才能獲得最大的利益。論文主要作者中研院沈聖峰博士指出「我們的研究發現在合作的利益對個體很重要的前提下，惡劣的環境將促進個體間的合作，我們相信同樣的法則也可以應用在包括人的社會生物上」。

在這個氣候變遷的年代，各領域的科學家正努力了解氣候變遷對生態與對人類的影響。環境史學者研究過去氣候變遷對人類社會的影響，生態學家則是主要研究氣候變遷對物種分布、生存的影響；但是生態環境如何影響社會群體內個體的合作與衝突行為，則鮮少被研究。因而此篇論文成果也榮登《**Nature Communications**》這份頂尖學術雜誌的推薦論文。

此研究係由國家科學委員會、中央研究院前瞻計畫、美國康乃爾大學鳥類研究所經費支持，以及臺大生農學院全力協助在梅峰山地農場的研究進行。

