

Number 23, 2012.11.01.



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 11月 01 日

本次主題

1. 活動預告

(1) 專題演講-2012.11.05

方旭偉教授/台北科技大學

一次性手術為導向之軟骨修復技術

(2) 專題演講-2012.11.12

Dr. Rusty Lansford/

Department of Radiology Children's Hospital Los Angeles

Visualizing Complex Cell Dynamics in the Developing Embryo

(3) 專題演講-2012.11.19

湯銘哲教授/成功大學

Mechanobiology of cancer cell transformation

2. 人物專訪-楊偉勛教授

先天決定後天或者後天改變先天？——基因遺傳的變與不變

3. 專題演講-2012.09.03

湯學成教授/3-D histology with optical clearing

4. 專題演講-2012.10.05

Dr. Mitsuru Morimoto

兩種不同的Notch訊息相互合作去調控發育中肺臟上皮細胞的型態

5. 專題演講-2012.10.08

Dr. Takashi Miura

利用數學模式解釋肺臟分支型態

6. 線蟲研究群會議-2012.09.08

***C. elegans* core facility Taiwan(CECF)**

活動預告：



演講人：方旭偉 教授
台北科技大學 創新育成中心主任
化工系教授

主 題：一次性手術為導向之軟骨修復技術

時 間：2012年11月05日 10:30AM~11:30AM

地 點：台大醫學院 402教室

研究專長

<http://www.cc.ntut.edu.tw/~hwfang/>

活動預告:

演講人 : Dr. Rusty Lansford

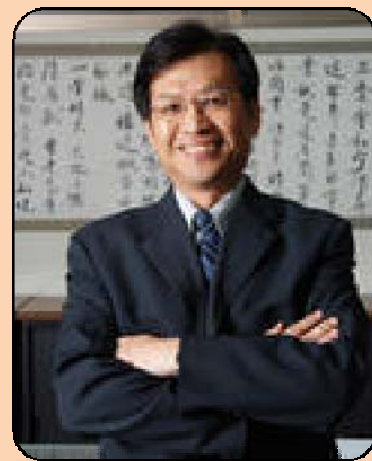
**Department of Radiology
Children's Hospital Los Angeles
Keck School of Medicine at USC
Developmental Neuroscience Program
Saban Research Institute**

主 題 : Visualizing Complex Cell Dynamics
in the Developing Embryo

時 間 : 2012年11月12日 10:30AM~11:30AM

地 點 : 台大醫學院 103教室

活動預告：



演講人：湯銘哲 教授
成功大學生理學研究所
下任東海大學校長

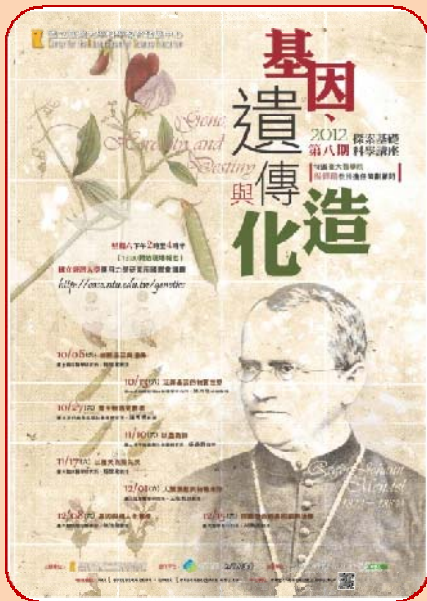
主 題： Mechanobiology of cancer cell transformation

時 間： 2012年11月19日 星期一
10:30AM~12:00PM

地 點： 台大醫學院 202教室

研究專長

腎臟生理學、細胞及分子生理學、組織工程、細胞生物力學



【探索講座第八期】 基因、遺傳與造化

-Gene, Heredity and Destiny
(2012/10/06-12/15)

分子生物學是當代生命科學中的顯學。其中，孟德爾定律的再發現、DNA雙螺旋結構和人類基因組定序更是遺傳學20世紀三項最重要的突破。在屆滿〈人類基因組初步序列和分析〉論文發表十年的今日，科學家顯然較過去掌握更多微觀細節的優勢：解析遺傳內涵與機制、追蹤基因的特性與本質、甚至是醫病診斷和生物資訊等新興學門，都有豐碩成果。

然而，隨著研究報導陸續揭示，都讓我們越是讚嘆生命並沒有那麼簡單！綿長的DNA序列彷彿就像是字典，而握有字典的科學家到能看懂經典之間似乎還存在一段距離。

本期【探索基礎科學講座】特別邀請到臺大醫學院教授楊偉勛醫師擔任顧問，為我們策劃【基因、遺傳與造化】系列講座，在八個周末的科學旅程，從生物化學、人類演化到醫療革新等不同角度，帶領我們遨遊生命的奇幻旅程，以期在基因角度下所審視的生命思維，能奠下更堅實的根基。

活動名稱：《基因、遺傳與造化》

活動日期：2012年10月06日至12月15日，共八個週六。

(10/20、11/3、11/24 不舉辦)

活動時間：下午2:00至4:30（詳情請見活動專屬網站）

活動地點：台北市羅斯福路4段1號 台灣大學應用力學所國際會議廳

<<本期講座介紹>>

【10.06】臺大臨床醫學研究所 楊偉助教授 – 綜觀基因與遺傳：**Overview of gene and genetics**

<http://www.youtube.com/watch?v=GNZu22sS1MM&feature=share>

【10.13】臺大基因體暨蛋白質體醫學研究所 陳沛隆助理教授 – 玩弄基因的物質世界：**What makes a gene?**

【10.27】臺大流行病學與預防醫學研究所 陳秀熙教授 – 當生物遇見數學：**Application of mathematics to biology**

【11.10】臺大分子與細胞生物學研究所 吳益群教授 – 以蟲為師：**Learning from glowing worms**

【11.17】臺大臨床醫學研究所 楊偉助教授 – 以後天克服先天：**When nurture beats nature?**

【12.01】臺大臨床醫學研究所 王弘毅副教授–人類源起與物種未來：**The origin and adaptation costs of modern humans**

【12.08】臺大醫院基因醫學部 陳沛隆醫師–基因與個人化醫療：**Genetics and individualized Medicine**

【12.15】臺大醫學系小兒部 胡務亮教授 – 扭轉宿命的基因細胞治療：**Gene and cell-based therapy**

主辦單位：臺灣大學科學教育發展中心

協辦單位：臺灣大學應用力學研究所、臺灣大學化學系、
《科學人》雜誌

先天決定後天或者後天改變先天？—— 基因遺傳的變與不變 專訪楊偉勛教授

轉摘於<http://case.ntu.edu.tw/blog/?p=11835>科學教育中心

採訪/撰文 林欣怡



楊偉勛教授希望藉由本期系列講座，讓聽眾瞭解基因研究的多元面向，更希望能啟發莘莘學子，讓他們瞭解擁有不同興趣與能力的自己，如何將自己的興趣與遺傳研究結合。攝影：徐伊亭

本期探索科學基礎系列講座以「基因、遺傳與造化」為題，要將鏡頭轉向人體內部的神秘鑰匙，解開體積微小、影響力卻無遠弗屆的基因DNA密碼，究竟如何影響人體的生理構造與反應，所謂的「基因定序」對人體健康、臨床病理為何將帶來革命性的影響？自19世紀孟德爾經由碗豆育種實驗發現基因運作的內在邏輯以來，遺傳學與基因研究這一百多年來的主要進展，以及對人類生活產生的影響，其影響層面究竟有多麼廣泛？

這些答案都在本期的CASE講座中，將由各領域的講師一一來為您的好奇心解答。此次CASE的大家長、科學教育發展中心主任陳竹亭教授特別邀請到台大醫學院臨床醫學研究所及台灣大學發育生物與再生醫學研究中心的楊偉勛教授擔任本期CASE講座總規劃人，彙集了臨床醫學、基因體研究、公共衛生、生命科學等不同領域，從不同層面切入遺傳基因學科的專家學者，共同演繹基因研究的不同面貌，以及基因遺傳學如何其他學科進行跨界結合，不但要讓聽眾進一步了解基因研究的多元面向，更希望能啟發莘莘學子，讓他們了解擁有不同興趣與能力的自己，如何將自己的興趣與遺傳研究結合，有哪些可以發展的方向。

本期CASE的第一場講座將由楊偉勛教授以「綜觀基因與遺傳」為題，總起本期八次講座的主軸，從孟德爾基因學、基因中的化學變化、基因的基本結構與功能、多基因模式、人口遺傳學等不同面向來解析神秘的基因力量。楊偉勛教授將先回溯遺傳基因學說的源起，從孟德爾的遺傳學談起，綜覽百年來遺傳學與基因研究的重大進展與目前的研究成果，介紹基因遺傳學的不同研究進路與領域，再說明從「單基因」的理論基礎轉變到「多基因」概念，中間的關鍵性差別，及對臨床病理診斷形成的重大影響。

孟德爾遺傳學：以科學觀察與精神為基因定調

在1856到1863年之間，孟德爾以碗豆雜交實驗推論出孟德爾第一定律與第二定律。回想19世紀，在缺乏科學實驗器材，無法實際觀測到基因本體運作的狀況下，孟德爾以其富有科學精神的長期觀察與記錄，加上富有想像力的推論，導出了基因的幾項重要原則與定律，包括顯性原則、分離定律與自由組合定律。後來隨著科學進步，實驗室的結果一一印證了當時孟德爾的推論，不得不說孟德爾實為遺傳學之父，他摸索出染色體的遺傳邏輯，並用文字完整的想像描述出基因運作的整個過程，再推論出基因的隱顯性之別、自由組合等基本特質，在在開啟了遺傳學的大門。

而隨著生化科學的基礎發展，生化學家開始了解染色體中哪些才是真正的遺傳物質，最終發現DNA才是掌握遺傳特徵的關鍵。在介紹基因的基本運作過程後，我們即將進入DNA的「真實世界」，了解DNA與染色體之間關係、基因的結構與功能、在基因中運作的化學作用基礎原則，了解到在小小的基因中有多麼繁複的物質變化在進行，真如佛家語所言「芥子納須彌」。

由於孟德爾實驗素材是基因配對相對單純的碗豆，因此其基因定律是單基因的模式，但在更複雜的生物體中，基因學家進一步發現了多基因的模式，了解到單一生物特徵不只由一對基因決定，而是由許多不同基因體不同比例的影響，造就最後的成果。在多基因決定的情形下，數學就必須介入生物學，才能對多基因進行定量描述，了解不同基因的對生物特徵的影響機率與影響程度。同時，數學介入遺傳學之後，也催生了生物統計學、人口遺傳學，以系統、量化的數據來討論演化、遺傳的內在邏輯。

楊偉勛教授將在此講中為不同所有演講主軸開頭，從遺傳學的起源與歷史談起，再讓與會者了解到可以從本場演講延伸出去的不同方向，基因遺傳學如何與其他科學進行跨界結合，以期能從不同面向探討同一個議題，不管是與生物學、生物化學、統計學、分子生物學、臨床與分子醫學等不同領域的結合，都能開創出不同的研究成果，為人類生活帶來重大貢獻，因此即使是興趣所在不盡相同、不同領域的學生都可以從不同的角度來探討同一門學問。

後天克服先天：基因未必決定一切？

在首場演講總起本期不同議題後，在本期**CASE**講座中楊偉勛教授還將有第二場以「以後天克服先天」為題的演講，希望能較細緻的探討後天環境與先天基因之間不同的互動，顛覆傳統過於強調「基因決定論」的盲點。

很多人談到基因時，往往片面地認為基因會決定一切，但事實真是如此嗎？楊偉勛教授強調，基因遺傳固然有其影響，但後天環境的影響同樣不可小覷，而這也許就可說是所謂的「造化」。就以現在科學觀察，在臨床中最後出現的病理現象都是先天基因與後天環境動的結果，即使後天也許不完全可以克服先天，但其影響力絕對大過於一般人的想像。

舉例而言，同卵雙胞胎的**DNA**完全相同，但卻曾有同卵雙胞胎兄弟兩人性傾向不同，一人是異性戀、另一人是同性戀的例子，這就令人好奇中間必定還有其他的影響因素。想想你所遇到的雙胞胎兄弟或姐妹，往往長相雖相似也會有細微的差異，個性或許更是天差地遠，這也正好可以佐證基因絕非決定一切的不二法門。

從目前研究的成果來看，基因中的粒線體就會受後天環境的影響，而有不同的運作表現，而如基因中的「甲基化活動」，也會受食物與藥品的影響，所以像精神的用藥有時也會改變基因的表達。隨著基因研究的進展，科學家愈來愈發現後天環境對基因表現產生的巨大影響。如近期有學者提出一項假說，認為在早期胚胎發展以及與兒童發育前期時的環境外因，會影響成年以後的臨床疾病表現。因為在二次大戰期間，有些懷孕婦女因在懷孕期間子宮嚴重營養不良，後來發現這些孩子到了中年以後，慢性疾病罹患率普遍的偏高。這樣的實例也證明了後天環境因素的重要性，絕非基因決定一切。

之所以如此，是因為每一項表現其實都是由多基因共同決定的，比方高血壓或糖尿病確實受遺傳基因影響，但每一個基因可能只有**5%**左右的影響力，其他部份還包括後天環境及其他基因組合。像同卵雙胞胎從臨床數據來看，若其中一人患有第二型糖尿病，另一人高達**95%**也同樣有糖尿病，但導致這種結果的不見得是因為基因一致而已，更可能也因為他們處於類似的環境，有類似的飲食習慣等後天性因素。

從基因治療到臨床醫學研究： 多基因對遺傳性疾病診療的幫助及未來展望

楊偉勛教授1991年到美國西雅圖華盛頓大學修習遺傳學博士，當時他便以臨床的高血脂症狀作為研究題目，經過研究發現會導致高血脂臨床病癥的先天基因與後天環境因素都相當多元，而非單一基因即會導致發病，這也啟發了楊教授對多基因遺傳學的興趣，開始投身研究像這類多基因的遺傳性疾病，在臨床醫學上要如何進一步了解其多元病理成因，才能進行更早期、更正確的診斷與診療。

基本上遺傳學就是在談基因型與表現型之間的對應關係，在單基因的影響模式下，只要有基因定序，就可以推出較直接的對應關係，如孟德爾的實驗中，特定的基因組合就會使碗豆呈現黃皮，另一組基因組合就會呈現綠皮。但在人類等較複雜的基因表現情形下，除基因定序外，表現型的精準度也很重要，如果臨床的表現症狀無法明確定義，那就無法進行後續的對應，所以臨床的疾病診斷同樣重要，如國外在血脂疾病的各項表現型診斷就做到非常精細的程度。

隨著2000多個致病基因都有了定序，我們漸漸發現孟爾德爾遺傳學的推論是不夠用的，因為許多的遺傳性疾病是多基因模式，而非單基因即能對應推導。不過現在已有相對完善的基因檢定，對於未來單基因疾病的罹患機率仍有相當大的幫助，對於後續的治療與診斷都很重要，可以說現在基因研究的成果對於臨床醫學已帶來相當大的進展，但在臨床上如何接軌到最新的基因研究成果，還有一定的努力空間。

目前因為人類基因體定序已經完成，許多病人可以先做全基因定序，了解其基因與病理表現的對應關係，相信將來我們對於與基因相關的疾病，了解一定會愈來愈多、愈來愈快。隨著全基因體掃的儀器價格平民化，未來的個人化醫療走向也會愈來愈清楚，每個人可以了解自己有哪些不同的遺傳疾病基因，並依此接受醫療建議或治療，不但更能對症下藥，甚至可以提早預防其最有可能罹患的疾病。

反過來看，有時病理上的類似表現型，常常在第一時間不易正確診斷，尤其罕見遺傳疾病的病例常因不易正確診斷而無法得到針對性的治療。但一旦有了基因體定序之後，就能夠幫助醫生在進行診療時了解到病人的基因型與其診斷病症間是否有依違之處，這是基因定序最大的幫助，其在臨床診斷上可以發揮關鍵性的作用。

3-D histology with optical clearing

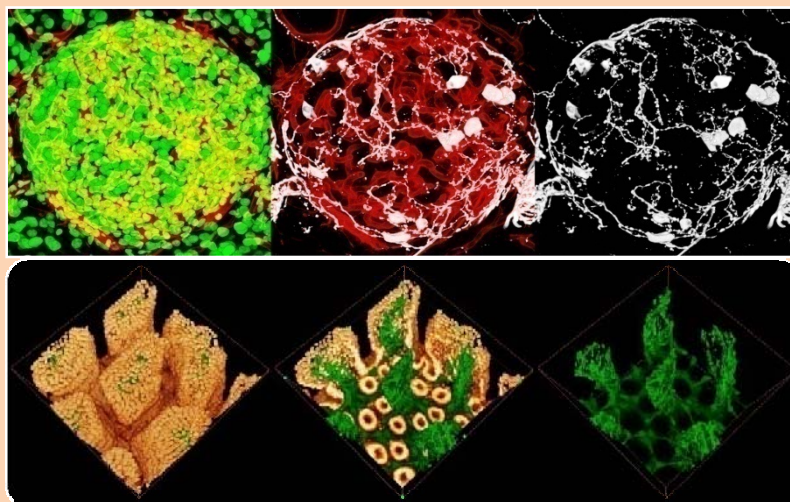


湯學成 教授
清華大學 醫學科學系

「三維組織影像技術」是研究血管與神經網絡在正常與疾病組織，於空間中型態與分佈的重要工具。我們在清華大學 神經網路體研究中心 (Connectomics Research Center) (www.3d-histology.com and <http://brc.life.nthu.edu.tw/>) bioimaging core的研究工作是發展一系列的組織染色與光學技術進行三維影像擷取，進而觀察組織的微結構、血管與神經網絡。我們以光學澄清技術 (optical clearing technology) 製備透明的果蠅、老鼠與人體組織樣本，搭配螢光染色技術，使被標記的組織結構，於空間中呈現立體型態。

「三維組織影像技術」在基礎與臨床醫學研究的應用包括：

1. 建構小鼠胰小島組織之三維交感神經網絡，並以立體影像解析交感神經與胰小島微血管所形成的「神經-血管複合體」。我們以糖尿病模型小鼠為觀察對象，以定性與定量方法，分析「神經-血管複合體」在胰小島發炎期間的結構重組。我們的貢獻在於瞭解交感神經如何透過血管控制胰小島組織的荷爾蒙釋放，並分析在糖尿病發病過程中胰小島交感神經的變化與可能扮演的角色。 *Chiu et al., Diabetologia, December 2012. Diabetologia* commissioned a commentary “Islet nerves in focus – defining their neurobiological and clinical role <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001378>” to accompany this paper.
2. 我們以三維組織影像技術，解析小鼠與人體腸道組織之微結構、血管與神經網絡。在所發表的一系列論文中，我們以定性與定量的方法，分析腸道血管與神經組織在空間中的結構與密度，突破目前二維組織分析技術在觀察腸道檢體的限制。



以「三維組織影像技術」觀察胰小島之「神經-血管複合體」(upper panels) 與小腸絨毛之stem cell marker nestin expression (lower panels)。



2012.09.03 湯學成教授 於台大醫學院演講

Two types of Notch signaling cooperate in epithelial patterning during lung organogenesis

兩種不同的Notch訊息相互合作去調控發育中肺臟上皮細胞的型態



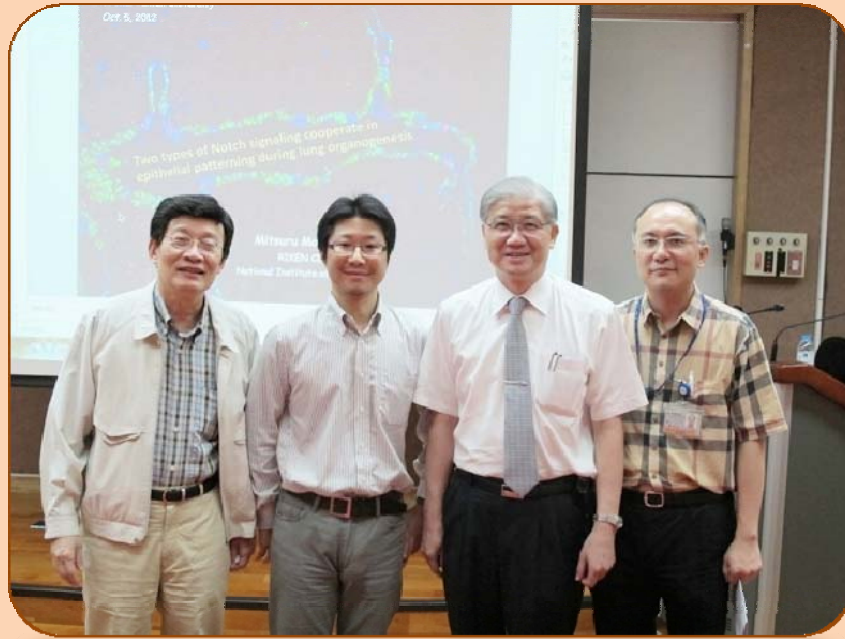
Dr. Mitsuru Morimoto
Lung Development and Regeneration
Research Team, RIKEN Center of
Developmental Biology (CDB), Kobe,
Japan

A major goal of organogenesis research is to obtain biological strategies that are employed to develop a functional organ. The unique functions of each organ are related to its specialized cell types and distinct tissue patterns. In this seminar, I will focus on the tempo-spatial regulation of the major epithelial cell types during mouse lung organogenesis. In developing lung, it is thought that the terminal buds contain a population of multipotent epithelial progenitors.

As the bronchial tree extends, descendants of these cells give rise to lineage-restricted progenitors in the conducting airways. Evidence demonstrating the importance of Notch signaling in the developing respiratory system is rapidly growing. In our recent study, stepwise removal of the three Notch receptors and *RBPj* from developing lung epithelium revealed that Notch signaling is used reiteratively to organize three epithelial major cell types; Clara (secretary), ciliated cells and neuroendocrine (NE) cells. Further significant differences emerged between the selection of Clara/ciliated cells and size regulation of NE cell clusters. The Clara/ciliated cell fate decision is mediated exclusively by Notch2 in response to Jagged1 with negligible contributions from Notch1 and 3. In contrast, all three Notch receptors respond to Dll1 and contribute in an additive manner to regulate NE cell cluster numbers and size. Notch signals maintain a novel cell population surrounding the NE cluster and acting as a negative regulator of NE cells during development. These results define that two distinct Notch signalings, Jag1-Notch2 and Dll1-Notch123 signaling, coordinate the number and distribution of the major epithelial cell types of the conducting airway in lung organogenesis.



搭捷運前往參加國際會議



2012.10.05

Dr. Mitsuru Morimoto 於台大醫學院演講



Modeling lung branching morphogenesis 利用數學模式解釋肺臟分支型態



**Takashi Miura, Associate Professor
Department of Anatomy and
Developmental Biology
Kyoto University Graduate School
of Medicine**

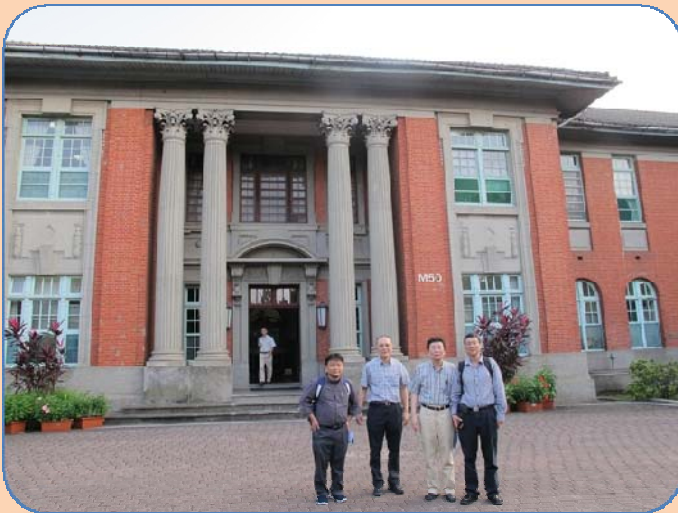
Our lung forms tree-like structure during development. This structure is useful in maximizing the surface area of gas exchange. During development, the lung consists of two components, the epithelium and mesenchyme, and molecular interactions of these two tissues are supposed to be important to form branched structure. Various molecules are known to be involved in this process, but how their interactions results in branched structure remain to be elucidated.

At first we consider simple experimental situation where isolated epithelial tip is embedded in Matrigel (biological material which is similar to extracellular matrix in vivo). By adding extracellular signaling molecule called fibroblast growth factor (FGF) in the culture medium we can reproduce the branching morphogenesis in vitro. This situation can be modeled with two-species reaction-diffusion model with nonlinear growth. Next, we simplified the epithelial-mesenchymal molecular interactions and formulated a model that consists of interface equation coupled with convolution kernel of FGF10 production. The models can reproduce the branching morphogenesis in vivo. We are now planning to extend the the model to reproduce three-dimensional branch pattern.



2012.10.08

台大天文數學館 學術討論



2012.10.08(左至右)
曹伯年醫師、黃震東教授、王學寧小姐、謝豐舟教授和
Dr. Takashi Miura

C. elegans core facility Taiwan(CECF)

博士後 徐綜遠 吳瑞菁 黃春怡 /吳益群老師

C. elegans core facility Taiwan(CECF)於2012年9月8日在台灣大學生命科學館舉辦會議。本次邀請到高承源博士、李立緯博士與胡峻智博士班學生給予科學新知。

第一位為甫加入國家衛生研究院免疫醫學中心的高承源博士。高博士的研究著眼於細菌毒素pore-forming toxins (PFTs)與生物體之間的交互作用。利用線蟲為模式生物，高博士結合了遺傳學篩選、基因體學及蛋白質體學的方法，來探討生物體受到PFTs挑戰後的生理反應。研究結果顯示多條訊息傳遞路徑都會被PFTs所誘發，包括p38 MPAK pathway,ER stress pathway等。有趣的是，細胞內的脂肪酸生合成路徑也會受到PFTs的影響。高博士更進一步利用他對整合各個體學資料庫的專長，將這些研究方法應用到人類呼吸道細胞對PFTs的反應研究。



第二位為清華大學材料與工程學系博士班胡峻智同學，胡同學與清華大學分子與細胞生物學所王歐力老師合作，利用線蟲為模式生物，探討化學合成奈米材料對生物體的毒理影響與機制。胡峻智同學利用銳鈦礦 **titanium dioxide (TiO₂)** 為合成原料；其材料大約 **32nm** 奈米等級，再進一步與大腸桿菌混合，經由餵食方法給予線蟲。由實驗結果得知過量 **TiO₂** 的餵食會造成線蟲許多的突變發生，包含不孕症的現象發生、生長遲緩、體長的變化巨大與造成行為動作上的蹣跚不順暢。除此之外，胡峻智同學將線蟲神經細胞分離至體外培養，利用特定表現在動作神經細胞的螢光綠色蛋白 (**P_{unc-104}::gfp**)，發現經由處理 **TiO₂** 奈米材料後的神經細胞，其發育上會有嚴重的生長突變。未來將朝向研究探討處理 **TiO₂** 奈米材料後的生理現象與細胞活體內的訊號分子傳遞。

第三位講者為李立緯博士，李博士目前為博士後研究員，任職於長庚大學生物醫學所羅時成教授實驗室。李立緯博士此次講題在於探討線蟲體內中的 **let-7 microRNA** 與參與的分子，對於調控核仁大小影響。核仁是 **rRNA** 轉錄以及核糖體合成的工廠，其大小在線蟲體內細胞不盡相同，且會依據細胞生長與老化而改變。李博士利用線蟲為模式生物，來探討核仁出現以及大小的調控機制。在先前的研究已知在 **ncl-1** 突變的線蟲中每個細胞都具有明顯較大的核仁，李博士利用 **miRBase** 資料查詢發現 **ncl-1** 的三端非轉譯片段 (**3'UTR**) 會被 **microRNA let-7** 高度辨識。藉由一系列實驗，李博士證實了 **let-7** 及相關 **microRNA** 會藉由結合到 **ncl-1** 的三端非轉譯片段 (**3'-UTR**) 進而抑制 **ncl-1** 基因的轉譯與表現，而在 **RNA** 結合蛋白 **PUF** 以及 **NOS** 的幫助，**NCL-1** 可抑制 **FIB-1** 的轉譯與核仁形成。所以 **FIB-1** 的表現量將緊密的被調控且與核仁大小有直接的關係。



2012.09.08
線蟲研究群會議

