

Number 24, 2012.12.01.

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、丁照棟教授、陳思源教授、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



NTU
C.D.B.R.M

恭賀

台大昆蟲系暨研究所
張俊哲老師當選

Member of the Euro
EvoDevo Council



本次主題

1. 活動預告

(1) 專題演講-2012.12.14

李立仁 副教授/台大醫學院/解剖學暨細胞生物學研究所

Developmental study of subplate neurons in the somatosensory cortex

(2) 專題演講-2012.12.19

蔡懷寬 副研究員/中央研究院資訊科學研究所

Bioinformatics approaches in studying the yeast regulatory mechanism

(3) 專題演講-2013.01.02

黃敏銓教授/台大醫學院/解剖學暨細胞生物學研究所

Roles of O-glycosylation in cancer

2. 活動照片-謝豐舟教授金門大學演講活動照片

3. 解開生命密碼的神奇鑰匙：基因遺傳學的演進史

第一講:特稿 楊偉助教授

4. 【人物專訪】遺傳學與醫學的美麗結合—訪陳沛隆醫師

5. 從基因探索生命的奧秘

第二講·特稿 陳沛隆醫師

6. 專題演講-2012.10.31

楊良棟 助研究員/細胞及系統醫學研究所 國家衛生研究院

Differential response of epithelial stem cell populations in hair follicles to TGF- β signaling

位於毛囊不同位置的上皮幹細胞對於TGF- β 訊息傳遞的差異反應

活動預告：

演講人：李立仁 副教授
台大醫學院
解剖學暨細胞生物學研究所



主 題：Developmental study of subplate neurons
in the somatosensory cortex

時 間：2012年12月14日 12:30PM~1:30PM

地 點：台大醫學院 202教室

研究主題：

<https://sites.google.com/site/ljleelab/home/ljleelabintroduction>

活動預告：



演講人：蔡懷寬 副研究員
中央研究院資訊科學研究所

主 題： Bioinformatics approaches in studying the yeast regulatory mechanism

時 間： 2012年12月19日 星期三
10:30AM~12:00PM

地 點： 台大醫學院 202教室

研究專長：

Evolutionary algorithm
Bioinformatics
Regulatory mechanism
Metagenomics

活動預告：



演講人：黃敏銓教授
台大醫學院
解剖學暨細胞生物學研究所

主 題： Roles of O-glycosylation in cancer

時 間： 2013年01月02日 星期三
12:30PM~1:30PM

地 點：台大醫學院 202教室

相關網頁：

<http://homepage.ntu.edu.tw/~mchuang/Master.htm>

2012年11月7日-8日 謝豐舟教授金門大學演講活動照片

國立金門大學
101學年度第1學期
基因、發育、演化
-生物醫學研究的歷史長河-
健康與護理講座
時間：101年11月07日下午1點30分
地點：221階梯教室
主講人：謝豐舟 醫師
(台大醫院婦產部主治醫師; 台大醫學院婦產科教授)



織教育中心、國立台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心合



何國傑教授、韓文惠副教授、謝豐舟教授



像似國家公園的美麗風景





2012年11月7日 演講過後合影



在餐廳與金門副縣長和議長

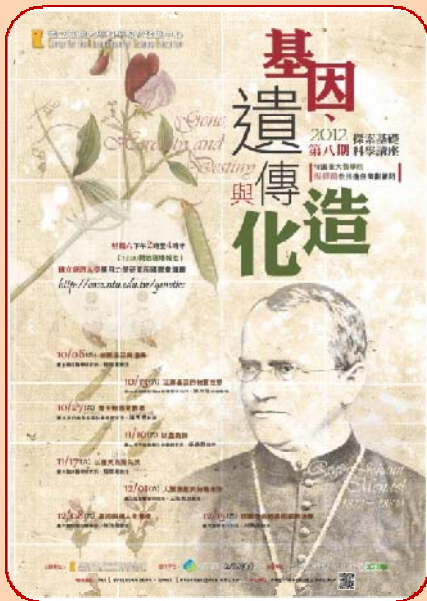


參訪金門酒廠



和金門大學校長(左二)相談甚歡





【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 楊偉勛教授 – 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 楊偉勛教授 – 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

解開生命密碼的神奇鑰匙：基因遺傳學的演進史

第一講：特稿 楊偉勛教授

轉摘於<http://case.ntu.edu.tw/blog/?p=11914>科學教育中心

採訪/撰文 林欣怡



圖片來源：Roberto Brosan | Getty Images

生命科學領域中兩大支柱可說即是演化與遺傳，演化是生命科學領域最初也最重要的概念，因此CASE探索基礎科學講座第一期即是以達爾文的演化論作為母題，詳盡深入地演繹了當代演化學科中的各個面向。而到了CASE講座的第八期，回到生命科學領域，首要想推介的主題便是另一個「台柱」：遺傳學。

遺傳學從19世紀發展以來，到了20世紀後半期，隨著DNA蛋白等研究，漸漸有被分子生物學取而代之的味道，然而遺傳學根本叩問的仍是「生命怎麼發生？」，其中不能被取代的核心概念與主題在哪裡？21世紀的遺傳學研究有哪些仍然活力蓬勃的領域？本期CASE講座特別敬邀台大醫學院的楊偉勛教授擔任策劃人，邀請的所有講師對於遺傳基因學科有不同的專長研究，關於遺傳、基因、醫學演化、健康、臨床表徵等一連串的議題，從實驗室到病房、從理論到臨床的豐厚知識與經驗，所有與會聽眾學子欲了解的相關知識，想必都可以從各講師的演講中汲取。

楊偉勛教授在演講一開始，便提出「遺傳」與「造化」兩相比照的概念，傳達出他自遺傳學及臨床經驗所感受到的更深遠的意義：所有的生命表現型式，其實都是先天基因與後天環境複雜的交互作用，而後天的努力究竟能不能追上先天的影響、甚至突破先天的限制，正是希望提供大家思考的面向。

作為CASE第八期的講座的總策劃，楊偉勛教授在第八期的第一場演講「綜觀基因與遺傳」中將先一一引介提點第八期各講所聚焦的主題綱要，回顧19世紀到20初的遺傳學科學研究，並帶給大家有關遺傳學的幾個基本概念，輕鬆的在歷史漫談中讓大家了解遺傳學這門特別的學問所為何來，其精神面貌及演進歷程軌跡。而有關於20世紀之後到今天的遺傳學進展與新知，則將由後續各場講座再慢慢添補血肉，深入介紹與不同學科領域相結合後的遺傳學研究有哪些不同的研究進程、關注議題與學術成果。

遺傳：從概念到科學

遺傳其實是人類很早就觀察到的現象，中國自古以來就有「龍生龍，鳳生鳳」的說法，早在古希臘時期希臘哲人也曾探討過優生學，討論什麼樣的血統可能可以孕育出較優秀的下一代等等議題，不過都只限於概念性的討論，並沒有發展成系統性的科學。直到19世紀，孟德爾才創立了遺傳學，建立了有條理、且可預測未來的關於遺傳表現的理論。

1865年孟德爾發表了兩篇關於豌豆育種的研究論文，研究論文中已涵括了今日遺傳學最基礎的原理。在孟德爾的實驗中，將豌豆的外在特徵稱為表現型(Phenotype)，並假設操控外在特徵變異的因子是基因型(Genotype)，經由將不同純種品系進行交叉混種的多重實驗後，推出包括單型律、基因型中有影響力不同的顯性與隱性基因等解釋理論。孟德爾當時在沒有科技設備及相關知識、理論背景的情形下，就針對實驗提出了想像與解釋，並藉由抽象的文字符號解析基因的運作，其貢獻非常特殊而驚人。不過，該實驗在1865年發表後並未引起注意，直到20世紀初才被許多科學家再度發現，並且重新進行相同的實驗、得到相同結果後，孟德爾所描述的科學現象才被重新發現並且確立他遺傳學之父的地位。

孟德爾定律與科學精神

孟德爾在將純種黃豌豆和純種綠豌豆配種的過程中，發現奇特的現象：第一代的子代一律是黃豌豆，但是再將第一子代互相配種，卻會有四分之一的第二子代是綠豌豆。孟德爾因此面臨了一個根本性的問題：要怎麼解釋第一子代的同一性，以及第二子代的變異性？

孟德爾因此推估認為控制豌豆顏色的基因應有兩個，黃豌豆帶有顯性基因YY，綠豌豆則帶有隱性基因yy，而在個體產生精子或卵子／配子(Gamete)的時候，原本基因的兩個對偶基因(allele)會進行減數分裂，只剩下其中一個Y或y，再隨機組合，其子代的基因組合便有了YY、Yy、yy三種性狀，又因為Y是顯性基因，會主導外在顏色，所以只有全帶綠豌豆yy隱性基因的第二子代會呈現綠色。

孟德爾所提出基因減半的減數分裂理論，以解釋豌豆配對的結果，完全是基於個人的直覺(因前無研究)。但後來經20世紀的科學家證明，一步步地印證孟德爾當時的推論相當精準，而他當時選擇的豌豆性狀也恰好都分布在不同的染色體上，因此才能產生如此完美的實驗數字結果，協助他發現基因減數之謎。回溯科學史會發現，科學和實證精神固然是科學不可缺的一環，但有時科學也是靠著科學家面對問題時的直覺，才能忽然往前邁進一大步。

從減數分裂到機率與統計

一般而言，生物學科與數學的關聯相當薄弱，但在遺傳基因學上，因為減數分裂的基因現象，要談遺傳就一定要談機率，在豌豆這樣相對單純的生物，其基因配對比例尚屬單純，但當同一性狀由許多不同染色體與基因共同決定時，中間就有極複雜的配對與可能，需要以複雜的機率統計來進行計算，才能進一步討論表現型跟基因型之間的相關度究竟有多高。

因此遺傳學可說是將數學引進生物學的一扇門，後來也因機率的特質引起統計學大師們對遺傳基因的興趣，進而投身遺傳學研究，以統計的角度去推估遺傳基因對人口學的影響，開創另一派嶄新的人類遺傳學（**Population Genetics**）。藉此例子，楊教授也鼓勵與會學子要對學問保持多元的熱情、興趣與求知欲，千萬不要有「我是學生物的，所以數學、化學不重要」這種想法，事實上不同學科知識之間透過「異業結盟」的方式，往往才能有新的進展，開創先河，進一步發光發熱。

科技進展：從基因到DNA定序

雖然孟德爾靠著富科學精神的實驗觀察與個人直觀推論出基因運作的邏輯，然而還是要等到顯微鏡的發明，才真正開啟了後續對於孟德爾理論的證明，以及微生物學、細胞生物學、染色體等細胞學說的發展茁壯。遺傳學的故事清楚地告訴了我們，除了科學家的直覺與才能，也需要靠科技的突破，才能促進一門學科真正的成形。有了顯微鏡之後，科學家終於可以真正看到動植物細胞的組成，並確定無論動植物，其最微小的單位都是細胞。

有了細胞學說的基礎之後，再加上孟德爾提出減數分裂概念，科學家於是開始實際觀察染色體在細胞分裂時怎麼進行，一步一步地證實孟德爾提出的理論確實非常接近實際的染色體與基因活動。

Theodor Boveri和**Walter Sutton**經過觀察性的研究後，在1902年提出染色體確實擁有孟德爾定律中稱為遺傳因子(hereditary factors)的物質。而直到1910年，**Thomas Hunt Morgan**於1910才以果蠅育種的研究真正建立了染色體遺傳學說。**Francis Galton**則發現人類的可測量性狀特徵(measurable traits)確實是可遺傳的，其學生**Karl Pearson**並進一步發展出生物測量遺傳學(biometric genetics)，在研究人類性狀與基因之間關係的時候，他們發現在人類這樣複雜的動物與基因系統狀況下，基因與性狀之間的關係並非如豌豆那樣一一對應，一個性狀可能由許多不同的染色體與基因操控，而且也會受到後天環境的影響，因此首度提出了先天與後天的議題，打破了二元論的迷思。

二分法在高等生物不太能適用，絕大部份的表現型都不是截然二分，而是連續性的特徵(continuous trait)，如聰明／愚笨、高／矮等，都是連續的光譜，而不是非黑即白的選擇題，並非孟德爾遺傳學的二分法特徵(dichotomous trait)所能涵蓋。這也就是所謂「多基因」(Polygenic)的概念，人類的疾病與特徵都受到多元的遺傳基因影響，更有甚者，這些基因還會與後天的環境因素相互作用，在環境的影響下形成更多元的臨床病症或特徵。為了讓大家了解後天環境對生物性徵的影響，楊教授特別以喜馬拉雅兔皮毛顏色的變換為例，解釋環境因素(environmental factors)對表現型的影響，喜馬拉雅兔皮毛的顏色會因隨溫度變低，而且出現局部黑毛化的現象，即使基因沒有改變，外在的性徵卻從白毛變為黑毛，這個例子充分表現出基因與後天環境因素互相影響，才會決定最後表現型特徵的特色。

有趣的是，在實際觀察細胞進行減數分裂，染色體遵循孟德爾之獨立分配律(**independent assortment**)重新分配DNA的活動時，其精細的活動令人讚嘆，而如此精細的活動，就是確保遺傳多元性(**genetic diversity**)的關鍵。人類的染色體已經相當複雜，但染色體在減數分裂的過程中更會配對並交換DNA，不只是數目減半，更會因配對交換而形成超過想像的多元性，所以每個人都是非常獨特的個體，即使是同父同母的兄弟姐妹，也會有很大的個體差異。

減數分裂的努力傳達出生命的奧秘，告訴我們保持多元變異對於生命延續的重大意義，也進一步在提示我們：生命原本就獨立多元，有各自精彩的特質與表現，父母不應有希望孩子跟我「一樣好」的迷思，而是尊重孩子的獨立發展，讓孩子自我揮灑出獨特的美麗。

【人物專訪】遺傳學與醫學的美麗結合-訪陳沛隆醫師

轉摘於<http://case.ntu.edu.tw/blog/?p=11858>科學教育中心

採訪・撰文 | 徐伊亭
攝影 | 陳雅婷



遺傳學的檢測結果可以指引一個人做最適合自己的治療，很多醫療上的決定或者是說疾病的診斷，現在已經跟遺傳學密不可分。

人到底有多少基因？早期曾經推估一個人可能有十萬種基因，應該比果蠅和線蟲的基因來得多很多，因為人類是萬物之靈。後來在2001年人類基因體圖譜正式完成，科學家發現人類也就是兩萬出頭的基因，而果蠅和線蟲也有將近兩萬個基因，人類的基因沒有比一些較低等的生物還要多很多。究竟基因組成和生物體表現有什麼樣的關聯，目前才正在一步步逐漸地解密當中！

人生道路的選擇

陳沛隆醫師，台南人，專長於研究遺傳性疾病、內分泌和新陳代謝，現為臺大醫院基因醫學部的醫師及臺大基因體暨蛋白體醫學研究所的助理教授。

高中時對物理很有興趣，不過受到老一輩傳統觀念的影響，後來選擇念醫科。問到為什麼會選擇內分泌、新陳代謝及遺傳性疾病研究這條路？陳醫師說，在念醫學系倒數兩、三年的時候，就大概知道各科的走向，而自己是比較喜歡大的科，也就是內、外、婦、兒這四大科。他認為，這四大科比較可以全面地照顧到病人，對於一個人完整的生理狀況是有貢獻的。

陳醫師最後選擇了內科裡面的內分泌科，原因是相較於心臟要通心導管、肝臟或腸胃科可能要做內視鏡，內分泌在內科裡面是屬於動手程序較少、思考較多的一門學問，也就是說，關於一個人的病情，可能要前前後後靠思考去解決遇到的問題。陳醫師表示，自己是在住院醫師訓練的過程中，發現了自己對內分泌的興趣。

不過，在選擇內分泌科以後，又遇到了人生的另一個選擇。陳醫師說，像台大醫院這種教學醫院，醫師除了看診及照顧病人外，還要做研究，如果不是特別對做研究有興趣的話，那麼就應該離開台大。

因此，陳醫師在當住院醫師的第四年及第五年（R4、R5）時，決定先念個研究所，看看自己是否對做研究有興趣。

陳醫師當時主要做的研究是所謂的葛瑞夫茲氏症（Graves' disease），此疾病名稱的來源是為了要紀念愛爾蘭醫師羅拔·葛瑞夫茲（Robert Graves），他在150年以前率先闡述了這個疾病。葛瑞夫茲氏症是一個甲狀腺機能亢進的疾病，尤其女生比男生多，甲狀腺機能亢進最重要的一個原因就是這個自體免疫性的疾病。

陳醫師說，在西元2000年左右，那個時候整個人類基因體的大計畫（Human Genome Project）快要結束，大家對於基因體的瞭解越來越顯著，很多疾病都想找出是什麼基因變異而造成，不論是醫療上或研究上，找出疾病的基因有很多重要的幫助。

張天鈞教授和楊偉勛教授是陳醫師在念研究所時的指導教授。「我們做的就是找Graves' disease的基因，所以我有兩年的時間在台灣，又是當住院醫師，又是研究生，當時念的是臨床醫學研究所的碩士班，後來念一念其實就蠻有興趣的，所以覺得自己是對研究有興趣，也可以做研究的人。」陳醫師表示自己是在念研究所時，確定了未來要一邊當醫生，一邊做研究，而研究的重點則是放在基因（genetic）上。之後陳醫師通過教育部公費留學考試，並於2003年前往美國約翰霍普金斯（Johns Hopkins）醫學院攻讀人類遺傳學，重新當了一次全職的學生，於2009年獲得博士學位然後歸國。

醫學的極限

儘管陳醫師在求學的過程中看似一帆風順，然而，當被問到當醫生的過程中，是否曾遇到挫折？陳醫師無奈地表示，「病人過世」曾讓他感到相當挫折，因為有時候不管再怎麼努力，病情還是可能變差，病人還是可能會過世，一開始不是很能接受，不過漸漸地當然也會明瞭醫學的極限，慢慢地也要學會接受生命的必然。

另外一種挫折是來自於「病人或家屬對醫護人員的誤解」。以身為一個醫師的專業來看，社會要求醫生過年也要值班，颱風的時候也要有人到醫院，開刀的時候不管多難開也一定要開完……。然而有時候知道自己的醫療團隊、前輩、學弟妹、護理、同仁們，大家很努力地幫病人做了一些事情，但是病人或是病人的家屬不只沒有給予適當的尊重，甚至質疑醫師的能力時，基本上是很難接受的一件事情。

陳醫師感嘆地說，其實目前的醫療環境真的是滿可憐的，很多原本很投入的醫生如果受到如此的對待都會滿灰心的。如果醫師又被要求像神職人員般地犧牲奉獻，又被要求像 KTV 服務生地服侍顧客，而當病人狀況變差時又會被當敵人或是犯人般地被提起告訴，那麼醫療崩解的時刻恐怕不遠。

醫師是難以被取代的行業

對於未來想要從醫的後輩，陳醫師認為，醫師這個行業已經不像二十年前一般，有非常高的收入、有非常低的風險。目前如果純粹就投入的時間及精力來講，物質上的回報以及社會地位上的回報，都可以明顯看出，醫師已經不是一個很好的行業。

不過，醫師所做的事情是別的行業很難取代的，譬如說直接幫助病人。陳醫師說，如果幫助病人對自己而言是很重要的、是開心的，那麼大概很難從其他行業獲得如此回饋。

另外，如果將來有興趣要做生物醫學的相關研究的話，念醫學系也是一個不錯的選擇，因為它預留了一個空間：「可以同時當醫師又可以同時做研究」，等於是把兩邊的好處都拿了，不過也要考慮到是不是兩邊的壞處也都會拿到。如果時間及精神無法負荷的時候，可能兩邊都是半調子，所以不是一定做得到的路。在此陳醫師想要感謝父母、老婆以及其他親友的包容，才能讓他有時間精力來享受臨床服務、研究與教學。

陳醫師認為，對於以後有心想要幫助病人，或者有可能想做醫療，或者是生物相關的研究，念醫學系會是一個還不錯的選擇。²¹

遺傳學與醫學已密不可分

本期探索講座的第二講（玩弄基因的物質世界）及第七講（基因與個人化醫療），將由陳醫師負責主講。陳醫師表示，在（玩弄基因的物質世界）這一講裡面，將會把重點放在遺傳學的基本概念：遺傳到底是跟什麼樣的物質背景組合，成為目前所知道的遺傳學的所有概念？而在（基因與個人化醫療）這一講裡面，則會將重點放在遺傳及基因檢測的部分。

陳醫師說，遺傳學的檢測結果可以指引一個人做最適合自己的治療，很多醫療上的決定或者是說疾病的診斷，現在已經跟遺傳學密不可分。以肺癌病人為例，有一個種類叫做肺腺癌，傳統有好幾種治療方式，包括手術、化學治療、放射治療以及標靶治療。標靶治療大概是最貴的方式，但是有些人標靶治療很有效，有些人標靶治療反而沒有傳統治療那麼有效，所以要決定做何種治療，其實基因檢測就可以分辨出來。

再來，以C型肝炎為例，目前也有所謂的干擾素加上抗病毒藥物的治療，但是有些人會特別有效，有些人副作用會比較多，像這樣子的訊息很可能也在基因檢測的時候，就可以幫助醫師及病友來決定到底該做什麼樣的治療，但是目前由於基因檢測所費不貲，而且不見得各個醫療院所都可以做基因檢測，所以目前實務上還是有一定的侷限。

隨著遺傳學與醫學的快速進步，遺傳學早已不是單純象牙塔裡的實驗而已。遺傳學與醫學的完美結合，將會是未來的重要趨勢。

從基因探索生命的奧秘

第二講・特稿

陳沛隆醫師

撰文 | 柯昭儀

轉摘於<http://case.ntu.edu.tw/blog/?p=11992>科學教育中心



圖片來源: Tim Flach | Getty Images

本期探索講座的第二講〈玩弄基因的物質世界〉由陳沛隆醫師擔任主講人，陳醫師是臺大醫院基因醫學部的醫師，也是臺大基因體暨蛋白體醫學研究所的助理教授，臨床醫療背景及基礎研究經驗兼備。陳醫師除了循著遺傳學的發展脈絡介紹DNA基本概念之外，也以生動而精闢的口吻闡述基因與表現的關係，並且列舉數種遺傳病症，帶領觀眾從基因探索生命的奧秘。

遺傳是指經由基因的傳遞，使後代獲得親代的特徵，也就是「龍生龍，鳳生鳳，老鼠的兒子會打洞」這個概念，不過，儘管來自同一父母，子女的差異卻很大，如同古人所說「龍生九子不成龍，各有所好」。由於生命在繁衍過程中既保持了物種特徵，又使得物種之內的個體之間存有差異，所以遺傳學不僅要研究遺傳，更要探討變異，陳醫師進一步表示這門學科除了關注親代與子代之間的像與不像外，大到一整個族群和另外一個族群之間的相似與相異，小到一個細胞跟它所產生細胞的變與不變都是研究課題。

DNA的發現

1865年 — 當時人們還不知道去氧核糖核酸（**deoxyribonucleic acid**，簡稱**DNA**），孟德爾（**Gregor Johann Mendel**）發表了論文《植物雜交實驗》，描述了他在豌豆實驗中觀察到豌豆有七種性狀；並且指出無論是種皮為圓滿或有縐紋、子葉為黃或綠色、花為紫或白色、豆莢為平莢或縐莢、豆莢為綠或黃色、花的著生位置，或莖的長短（高或矮）等，這些性狀都由遺傳因數（**factor**）來決定，就此奠定遺傳學基礎。孟德爾之後，核酸與染色體陸續被發現，遺傳因數和染色體的平行性也獲得證實。1909年，約翰生（**W. L. Johansen**）正式以「基因」（**gene**）一詞來稱呼遺傳因數，雖然當時的人們對於基因的功能、構造、位於細胞何處，以及如何傳給下一代還不清楚，但是基因存於細胞之中，且隨細胞分裂與複製傳遞給下一代，已是確定的理論。

1910年摩根（**Thomas Hunt Morgan**）由觀察果蠅性別與眼睛顏色的實驗，發表基因是決定遺傳性狀的單位，以及染色體是基因載體的學說，將遺傳學推展到細胞層次。1928年格里菲斯

（**Frederick Griffith**）以老鼠實驗，將活的良性肺炎雙球菌與死的惡性肺炎雙球菌混合後，注入老鼠體內，發現老鼠仍然會死亡，實驗證明已加熱消毒的細菌雖無任何存活的細胞，但仍然具有某種物質，可使原不致病的細菌轉型為致病。之後遺傳領域的一連串研究，更證實了決定遺傳機制的物質是存於細胞之中的染色體上，而染色體又是由**DNA**為主所構成。

1953年華生（James Dewey Watson）以及克立克（Francis Harry Compton Crick）提出了DNA雙螺旋模型，他們指出：DNA分子由兩條核苷酸鏈相互盤繞而成，構成核苷酸的含氮鹼基依一定的配對關係將兩條鏈連接，核苷酸鏈鹼基的排列順序構成遺傳密碼，用來決定生命的遺傳表徵。DNA雙螺旋模型的發現讓遺傳學邁向黃金時代，加上1977年桑格（Frederick Sanger）的DNA定序方法、1970年限制酶的發現與應用，以及1984年由穆里斯（Kary Mullis）發展的聚合酶鏈鎖反應都讓人類更有能力去研究基因，朝著解開生命奧秘之途前進。

一種基因 萬種表現

電腦以0與1的排列方式來儲存資訊，人體則是以基因決定遺傳表徵，DNA雙螺旋分子上的基因，由四種鹼基（A、T、G、C）的特殊排序所形成，是決定生物遺傳特徵的基本單位。四種鹼基兩兩成對，結合形成鹼基對（bp），其排列組合千變萬化，決定蛋白質的合成並主導各種生物機能。而RNA會將DNA攜帶出來，並且告訴細胞在什麼時間該製造出什麼蛋白質；像是攜帶氧氣的血紅素，負責催化生化反應的各種酵素，以及構成人體結構的膠原蛋白等。

基因變化的複雜度遠超過我們的想像，因為同樣的基因，可能造成不同表徵，而不一樣的基因卻可能發揮相同功能。基因的組成單位是DNA，DNA上鹼基排列的次序，即稱為DNA的序列，每一段基因序列可產生一百多萬種不同蛋白質，而一群基因共同作用時，也會有不同的排列組合。其中具遺傳訊息的基因只占DNA序列的極小部分，因為在基因與基因之間，甚至基因裡面，都包覆著許多具有功能卻無法作用的長串DNA。

遺傳性疾病

遺傳性疾病是指致病主因與遺傳因子相關的某些疾病，遺傳性疾病依發病原因區分成：單一基因缺陷的遺傳疾病、染色體變異引起的遺傳疾病、由多重基因共同影響所造成的遺傳疾病，以及粒線體基因變異所引起的疾病。

對人類而言，「遺傳因子」包括基因、儲存基因的染色體，以及卵細胞質中的粒線體基因。人類遺傳學的核心工作是「基因定位」，在於了解每一個受遺傳控制的特質，位於某一條染色體上的某一位置，藉此分析該遺傳基因在染色體上的遺傳密碼排列，唯有如此才能知道某些遺傳疾病是哪些密碼發生突變，得以進一步治療。

根據醫學統計，新生兒中約有2~3%會罹患嚴重的先天性疾病，其成因分別是染色體異常、單基因遺傳病、多基因遺傳病及致畸胎因素等。染色體異常是因為染色體的數目或結構異常所造成，人類細胞約有3萬5千對基因，以隨意但有一定順序的方式，均勻的儲放於23對染色體內，每條染色體皆含有相當豐富的基因訊息。然而任何染色體之數目或結構異常，都會影響到成百上千個基因功能的喪失、不正常的複製、過度表現或受到干擾，因而造成疾病。

以數目異常而言，當生殖細胞行減數分裂時，如果發生某個染色體不分離現象時，便會導致精子或卵細胞染色體數目的異常，受孕後胚胎的染色體數目則會變多或變少，因而干擾了遺傳基因的功能。例如唐氏症的染色體比正常人多出一個21號染色體。

結構異常的染色體疾病，是指染色體構造有一處或多處以上的缺損或是異常組合；包括染色體脫失、環狀染色體、轉位、倒轉、複製、插入等。例如貓啼症（Cat cry syndrome）就是第5號染色體短臂部分缺失（5p-）的疾病。

近年的研究顯示，數種遺傳性疾病是因為粒線體DNA發生突變所導致。這種遺傳疾病是一種母系遺傳，如果母親的粒線體全是有缺陷的粒線體時，每位子女均可能罹病，病情輕重則視正常與不正常粒線體的百分比而定，不同的環境因子，以及不同的突變型式亦可能影響到發病的早晚與嚴重度。

臨床大多透過基因檢測，來作為遺傳性疾病的輔助診斷及帶因篩檢，此外，建立詳細的家譜有助於遺傳診斷，完整而具參考價值的遺傳家譜，須涵括三代以上的所有家族成員，詳加記錄其年齡、存歿及健康狀態。陳醫師特別強調某些遺傳性疾病與基因相關，但並非絕對，如果遺傳的某個基因是壞掉的，可說此人產生腫瘤的機率較高，但還要考慮其它牽涉的基因，環境因素或是後天影響。

由於2012年諾貝爾醫學獎剛於上週揭曉，陳醫師特別為大家介紹英國生物學家約翰·戈登(John Gurdon)和日本生物學家山中伸彌(Shinya Yamanaka)兩位得獎者，他們致力使體細胞變成如同胚胎幹細胞般，具有多功能分化能力，並且可以持續增生分裂，雖然目前的研究進度仍屬於細胞核重組置換的早期發展階段，離臨床醫療運用仍有一段距離，但已徹底超越人類在細胞的正常發育與病變發展的研究能力，劃時代的成就令人驚嘆不已。演講結束前，陳醫師以自身經驗期勉在座同學，學習不要侷限於自己感興趣的學科，要多開發不同領域的潛力，厚植實力累積來日競爭力，未來的路才會更寬廣。

Differential response of epithelial stem cell populations in hair follicles to TGF- β signaling

位於毛囊不同位置的上皮幹細胞對於TGF- β 訊息傳遞的差異反應

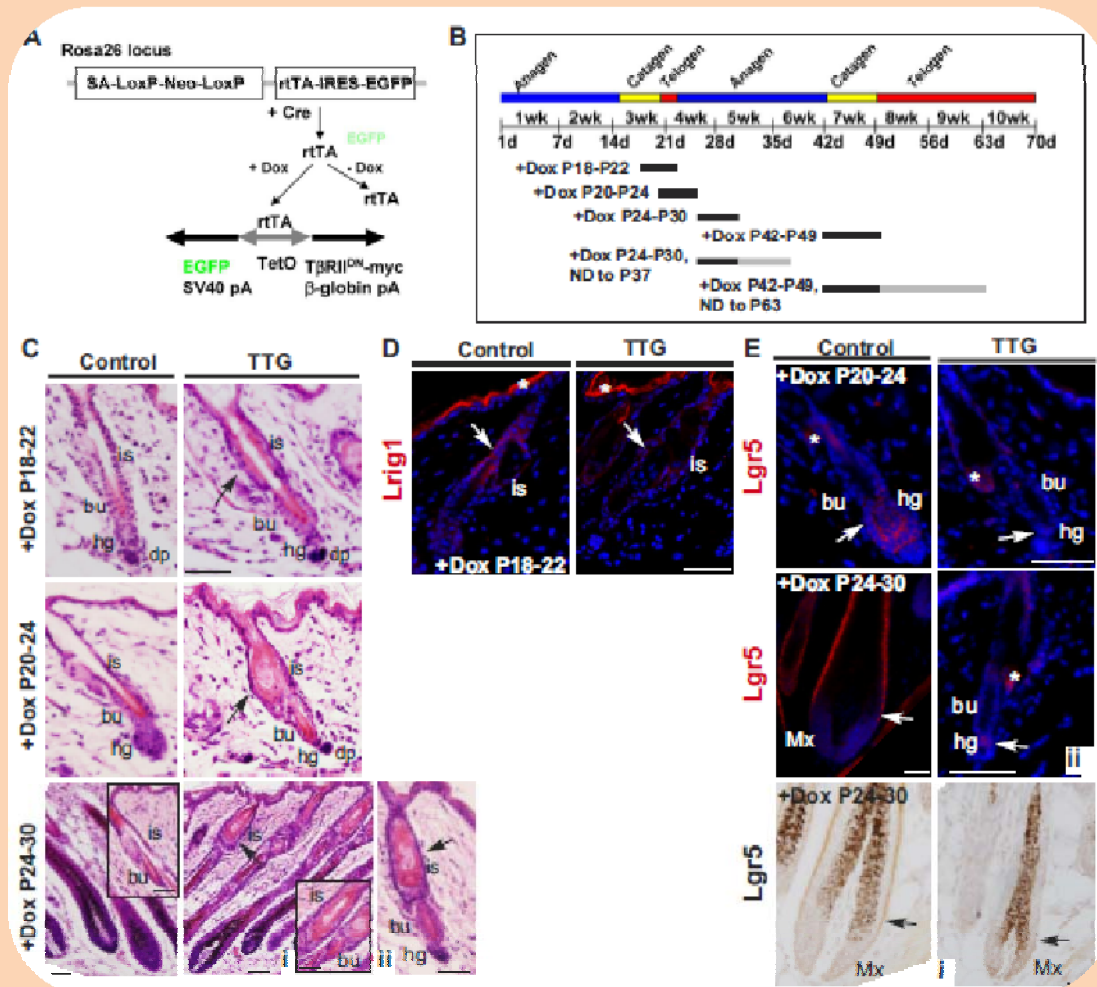


楊良棟 助研究員
細胞及系統醫學研究所
國家衛生研究院

毛囊是一個迷你器官，它循環於生長期，衰退期，與休眠期，因而提供一個很好的平台作再生醫學研究。位於皮膚上皮層不同位置的上皮幹細胞持續進行自我更新與分化成不同的子代細胞來維持表皮的組織恆定。小鼠位於膨脹區的毛囊幹細胞主要負責維持毛髮的再生，而位於表皮與毛囊交界附近的上皮幹細胞則負責再生上皮細胞與皮脂肪細胞。

在先前細胞培養與小鼠動物實驗的結果顯示TGF- β 訊息傳遞在維持皮膚與毛囊的組織恆定扮演重要角色，而TGF- β 訊息傳遞在出生後的毛囊週期中的功能比較不清楚。我們在國衛院的研究是利用一種四環素誘發基因的動物模式，來研究TGF- β 訊息傳遞對位於毛囊不同位置的上皮幹細胞的影響。此系統是將TRE(tetracycline-response element)-dominant-negative Tbr2, Rosa26- rtTA，及Tgfb3-Cre這三個Transgene放在同一小鼠內，以便能用四環素誘發暫時阻斷TGF- β 訊息傳遞在毛囊及上皮上層。運用這個動物模式在毛囊週期的不同時期投藥，我們分析了TGF- β 訊息傳遞對各個毛囊時期的影響。暫時在衰退期阻斷TGF- β 訊息傳遞並不影響毛囊進入休眠期，而位於表皮與毛囊交界附近的上皮幹細胞則進行異常的增生和分化成包囊和皮脂肪細胞。在休眠期暫時阻斷TGF- β 訊息傳遞則影響毛囊進入生長期；而在生長期暫時阻斷TGF- β 訊息傳遞則影響髮梢的終端分化，secondary hair germ及bulb matrix也有凋亡現象產生。在體外培養毛囊幹細胞，並用四環素誘發阻斷TGF- β 訊息傳遞，毛囊幹細胞則減少增生。在分子機制層次，阻斷TGF- β 訊息傳遞導致表皮與毛囊交界附近表現Lrig1的幹細胞減少，以及導致毛囊幹細胞中表現Lgr5這個比較活躍的幹細胞群減少。Lrig1和Lgr5的減少表現在恢復TGF- β 訊息傳遞後回復。

我們以上的研究結果顯示，TGF- β 訊息傳遞對位於毛囊不同位置的上皮幹細胞的增生，分化，及凋亡有不同影響，特別是維持Lrig1的表現以維持上皮與皮脂腺的組織恆定，以及維持Lgr5的表現來促進毛囊再生。



Inducible expression of dominant-negative *Tgfr2* ($T\beta RII^{DN}$) in hair follicles and suprabasal epidermis leads to hair cycle defect. (A). Schematic illustration of the combined Cre/loxP and rtTA/TRE system for spatiotemporal and lineage-specific expression of $T\beta RII^{DN}$. (B). Illustration of doxycycline treatment intervals spanning distinct stages of the first two synchronous hair cycles after birth. ND: normal diet. (C). H&E-stained sagittal sections of back skin samples from control and TTG mice treated with doxycycline at intervals indicated in each panel. (D). Back skin sections of control and TTG mice treated with doxycycline were immunostained for Lrig1. (E) Back skin sections from control and TTG samples were immunostained for Lgr5. For detail information, please look at our published paper online <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.10.021>



2012.10.31 楊良棟老師於台大醫學院演講