

Number 25, 2013.01.01.

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.

新年快樂

感謝2012年的支持與參與，希望2013年能更凝聚發育再生的群聚，在此敬祝佳節愉快!!



台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心 敬賀

本次主題

1. 活動預告

(1) 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

Cancer Glycobiology: A Focus on Translational Research

2. 2012亞太發育學研討會會議側記

台大動物學研究所/李士傑副教授

3. 左右不對稱的奧秘-斑馬魚有解

台大動物學研究所/李士傑副教授

4. 臨床導向策略之再生醫學研究

方旭偉教授/國立台北科技大學 /生醫材料工程跨領域研發中心

5. 先天與後天的魔幻雙人舞：未來，尚未決定好

第五講:特稿 楊偉勛教授

6. 從人工生殖的角度來談胚胎著床的奧秘

臺大醫院婦產部生殖內分泌科

黃楚珺 陳思源教授 楊友仕教授

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：
Cancer Glycobiology: A Focus on Translational Research

時間：2013年01月02日 星期三
11:00AM~12:30PM

地點：台大醫學院 202教室

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

2012亞太發育學研討會 會議側記

台大動物學研究所
李士傑副教授

亞太發育學研討會 (Asia Pacific Developmental Biology Conference, APDBC) 以往均在日本舉行，今年首度在日本境外台北舉行。在獲知台灣獲得APDBC主辦權之後，中央研究院分子生物所鍾邦柱老師即召開數次籌備委員會，台灣發育生物學社群傾全力籌備這個會議，終於會議順利於2012.10.5~10.8於台北汐谷會議中心召開。



此次會議除APDBC主會議之外，另有兩個衛星會議。演化發生學衛星會議在10.5上午由中央研究院游智凱老師主持下首先開始。第一個議程由台大張俊哲老師領軍加上三位日本學者報告節肢動物蚜蟲生殖細胞基因及細菌共生之演化，白蟻種性制度之發育調節及節肢動物之體節及條紋之發育調節。在短暫休息之後，日本理化研究所(RIKEN) Naoki Irie博士主持由五位台日學者報告他們在雞、海鞘和哺乳動物基因、細胞及解剖構造演化之發現。下午第一議程由中研院蘇怡璇老師主持並報告其海膽左右不對稱之研究，繼之由Norio Miyamoto，游智凱及Linda Holland講述其探討在半索及脊索動物演化之發現。最後一節由中研院Kinya Ota主持，美國科羅拉多大學Daniel Medeiros報告新表現型之演化，繼之以Kinya Ota及Naoki Irie之演講，至此演化發生學衛星會議圓滿結束！



張俊哲老師、曹伯年老師、李士傑老師

在演化發生學衛星會議進行的同時參加APDBC與會人士陸續報到，並熱烈地在破冰時間寒暄，歡迎晚會也正式揭開了APDBC的序幕。大會於晚上7:30在亞太發育生物學學術網副主席Shinichi Aizawa及鍾邦柱老師主持下正式開始，首先由加州理工大學Marianne Bronner教授給予主題演講，講述有關神經脊發生及演化之基因調控網路。之後Noriyuki Satoh及郭典翰分別報告脊索動物之起源及水蛭之型態形成。在演講之後為第一階段之壁報論文展示，雖然時間已晚加上旅途之勞累，討論卻出乎意料地熱烈，顯見科學家們的熱誠，但因場地時間之限制，在晚間十點即結束了第一天的議程。



研討會的座位



第二天的議程在印度Pradip Sinha教授及中研院姚孟肇所長主持下開始。主題在探討發生及疾病之訊息，首先由EMBO講者來自英國之Phil Ingham教授分享其於四分之一世紀在Hedgehog訊息調控研究之成果，緊接著有中日兩位學者對Wnt及Notch調控機制之研究。次節之主題為基因調控網路德國Uwe Strähle，美國 Hsin-Yen Wu及國衛院紀雅惠給予演講。在中餐前大會安排在會議中心二樓中庭照團體照。此次與會人數共計423人來自9國家，分別為台灣318人；澳洲3人；中國大陸9人；印度7人；日本57人；韓國1人；新加坡13人；英國2人；美國12人；德國3人。團體照煞是壯觀如下圖。



中餐除精美餐點外尚有Qiagen所提供之技術報告演講。中餐其間亞太發育生物學網亦開會決定下屆ADPBC將在兩年後於西安舉辦由中國孟安明院士主辦。午餐之後繼續會議，首先探討神經發育，由中研院薛一蘋介紹其在神經發育及潰化之研究，印度Shubha Tole討論海馬迴調節，美國Yas Furuta講述Smad4在大腦發育之研究。

緊接著第二階段的壁報論文展，熱烈的討論依舊。壁報討論之後，進入了發生及疾病訊息之第二階段討論，由中國孟安明院士及中研院陳瑞華老師主持，共有來自日本、香港及台灣5位學者給予演講。晚上安排了大會歡迎晚宴，邀請胡適國小的太鼓樂團揭開晚會序幕，接著是扯鈴表演，表演者剛從國外表演回國，精彩演出現場掌聲不斷，另外一段則是台灣戲曲表演—歌仔戲，他們的身段表演更是讓大家佩服。中間穿插壁報論文及旅費補助的頒獎，讓受獎者感覺輕鬆又隆重。最後則是各國與會人員之國際表演，各國傳統歌曲盡出，顯現發育生物學者藝術天分，令人意猶未盡，也讓大家帶著歡笑準備明天的會議。



第三天上午進入神經發育的第二階段議程由日本**Shinichi Aizawa**及成大湯銘哲老師主持，首先清大江安世老師介紹其果蠅記憶之研究，繼之以台美四位年輕學者在神經發育之探討。緊接著是幹細胞及再生的討論，由日本**Masahiko Hibi**及中研院游正博老師主持，有4位學者給予演講探討誘發性多功能及胚胎幹細胞等議題。午餐之後有難得的台北之旅，安排兩條路線，一是參觀故宮博物館，另一路線是參觀三峽祖師廟。參加人數相當踴躍。各國學者在本地人員的導覽之下，暢遊台北。

在一個下午的休息之下會議進入了最後一天之議程，主題演講邀請到英國**Sanger**中心主持人**Allan Bradley**博士介紹其利用基因體工程方式人類化小鼠抗體之研究及應用，令人大開眼界！，接下來韓國及日本學者分別討論哺乳動物細胞訊息傳遞及多毛類體節再生。最後一個議程由台大吳益群及中研院簡正鼎老師主持討論**non-coding RNA**之議題由新加坡及台灣三位學者給予演講，**APDBC**的議程圓滿結束。

下午繼續舉辦斑馬魚衛星會議，除**APDBC**與會人員外，下午有吸引了多位本地斑馬魚研究學者與會，首先由國衛院王陸海院士主持，由日本遺傳研究所**Koichi Kawakami**教授介紹其如何利用跳躍子之方法探討神經迴路，新加坡及印度學者探討其絨毛及神經肌肉調控相關研究，緊接著國衛院游美淑博士介紹台灣斑馬魚設施。在一個小時壁報論文展之後，中研院吳金列老師主持最後一個議程，由澳洲**Peter Currie**，**Kazu Kikuchi**，美國**Tom Schilling**分別講述其利用斑馬魚研究肌肉、心臟及肌腱之議題。會議在互道珍重後圓滿結束！



各發育社群集聚一堂



辛苦的工作人員



左右不對稱的奧秘 斑馬魚有解

台大動物學研究所
李士傑副教授

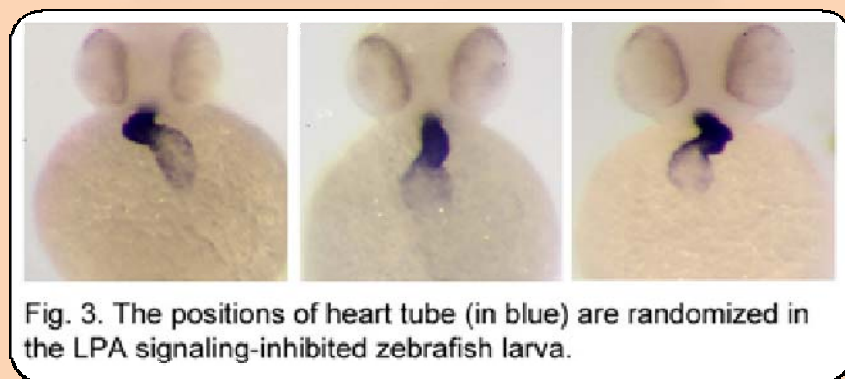
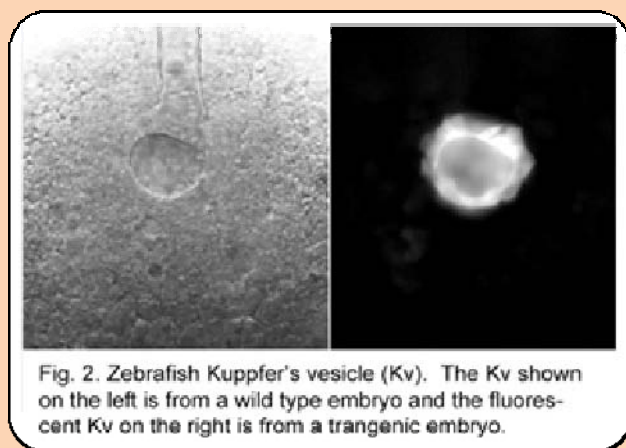


脊椎動物的外觀在體軸中線兩側可形成大致對稱的左右兩邊，而其體內之各種器官卻分佈在左右不同的位置，形成左右不對稱的兩側。左右不對稱性在胚發育早期就已形成，形成左右不對稱之時間及機制依動物種類而異。非洲爪蟾在幾個細胞時期，因特定基因表現之不同即造成細胞極性之差異，而導致胚左右兩側之不對稱發育，但如此早期的左右差異性卻尚未在其他動物被證實。小鼠及魚類在腔腸胚時期有一個過渡短暫存在的節點構造，此節點為一具空腔之囊泡，其腔內有絨毛，絨毛的擺動會造成腔內液體流動，導致左右兩側基因不對稱之表現，兩側胚板中胚層也因基因表現之不同而發育成不同之組織及器官。雖然我們對節點之功能已有相當程度之瞭解，但節點之形成及其調控機制所知並不多，其主要之原因乃因脊椎動物胚發育動態觀察之不易，而此點在斑馬魚發展成脊椎動物模式之後，已全然改觀！

斑馬魚為小型鯉科魚類，成魚約有一寸長，因其體側斑馬狀條紋而得名，成為水族觀賞魚之一種，深受愛魚者喜好(圖一)。斑馬魚為多產型魚類，其抱卵後分批成熟產卵。在良好飼養管理環境下，實驗室養殖斑馬魚每7-10天即可配種產卵一次，加上其體型小單位飼養隻數眾多，只要管理得宜，幾乎是每天可取得材料，進行發育生物學之研究! 再因其發育快速，於受精後24小時形成小魚，心臟開始跳動，其他各種器官於3-5日內逐漸形成，斑馬魚也因此成為器官生成研究之絕佳物種。同時其世代間距如小鼠般為3個月，但因其數目之優勢，已成為遺傳學研究之脊椎動物模式。



斑馬魚胚也有類似節點之構造稱之為庫氏泡(圖二)，庫式泡乃在胚腔腸化時期由背部前緣一群細胞分化而形成具空腔之細胞群，腔內有如節點般之絨毛，亦可調節左右兩側不對稱之基因表現、組織和器官發育。如先前所述，節點形成之調節機制並不清楚，而庫氏泡之形成亦然。但先前之研究卻發現庫氏泡前驅細胞在胚腔腸化中後期細胞內鈣離子會明顯比胚內其他細胞來得高，若抑制其鈣離子之升高會導致庫氏泡形成缺陷。而在我們這一系列的研究當中，我實驗室的博士後研究員賴時磊博士率先證明了產生水解磷脂酸(LPA)之酵素自趨化素聚集於背部前驅細胞及其週遭，若抑制自趨化素之基因或酵素活性可造成背部前驅細胞胞內鈣離子無法升高、庫氏泡生成缺陷及左右兩側基因不對稱表現及組織和器官發育之異常。其中心臟受到之影響最為明顯，造成了心跳血液趨緩甚至停止(圖三)。



同時我們也發現了抑制第三號水解磷脂酸受體也產生與抑制自趨化素相同之缺陷!此等發現證實LPA訊息傳遞為庫式泡形成及左右不對稱性主要調節因子，此為水解磷脂酸研究全新之發現，先前LPA已知在腫瘤及神經發育重要調節因子，但其在早期胚發育過程之角色並不清楚。本實驗室先前研究證明LPA訊息為淋巴管生成所必需，在此研究中我們更進一步解析其在左右不對稱性及後續發育之重要性!

為提升本校在斑馬魚研究之能量，最近在生命科學院及系統生物學中心的支持下，建構了一個現代化的斑馬魚研究設施(圖四)，此設施將提供對使用斑馬魚有興趣之研究人員使用，若有興趣者請洽生科院李士傑老師(jefflee@ntu.edu.tw)。



Fig. 4. The zebrafish facility

參考文獻:

Lai, S.L., Yao, W.L., Tsao, K.C., Houben, A.J., Albers, H.M., Ovaa, H., Moolenaar, W.H., Lee, S.J., 2012. Autotaxin/Lpar3 signaling regulates Kupffer's vesicle formation and left-right asymmetry in zebrafish. *Development* 139, 4439-4448. (成果被選為當期唯一精選電影資料在期刊首頁播放!)

Lee, S.J., Chan, T.H., Chen, T.C., Liao, B.K., Hwang, P.P., Lee, H., 2008. LPA₁ is essential for lymphatic vessel development in zebrafish. *FASEB J* 22, 3706-3715.

臨床導向策略之 再生醫學研究



方旭偉教授
國立台北科技大學
生醫材料工程跨領域研發中心

前言

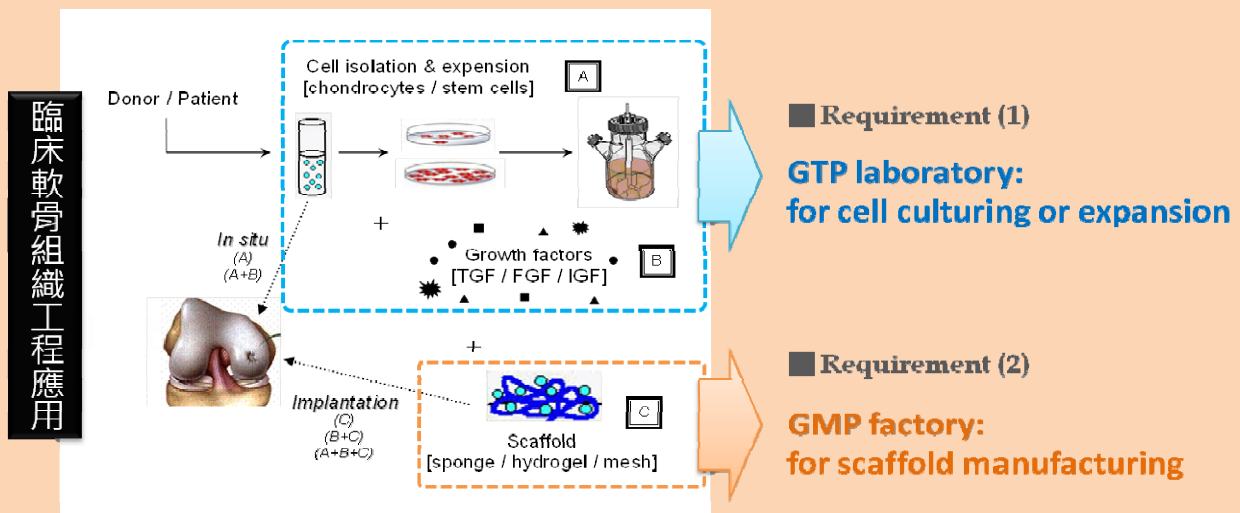
再生醫學帶給人類疾病治療無限希望。「生醫材料工程跨領域研發中心」是以臨床醫學需求引導,開發醫材整合商品化特色之醫學工程研發團隊,並以分子技術為研究基礎之特色領域研究,致力「再生醫學複合醫材之開發」。結合跨越生物科技、材料科學、機械工程、臨床醫學、等領域的研究人員,整合動物試驗及臨床醫學等技術,願景落實生醫材料工程商品化,並將研發成果轉化實際應用於臨床治療上。近年來在執行相關材料研究、醫療器械開發、生技產業政策制定皆已有相當的成果與能力,並於『軟骨組織修復』及『脂肪幹細胞於軟組織修復』兩大研究成果中,已具有從基礎研究執行至產業技術商品化與技術移轉之完整能力之雛形。

研究成果

• 一次性手術為導向之軟骨再生修復技術

關節軟骨可能會因為運動受損，或是車禍等意外事件造成機械性的傷害，使關節軟骨破損掉落；也可能因痛風、關節炎等疾病造成對關節軟骨的侵蝕。然而關節軟骨損傷後，自行修復的能力非常有限。常常會因為漸漸地磨損，侵蝕到下方的骨頭而出現疼痛、腫脹等症狀，甚至產生退化性關節炎疾病，限制了病人的活動。

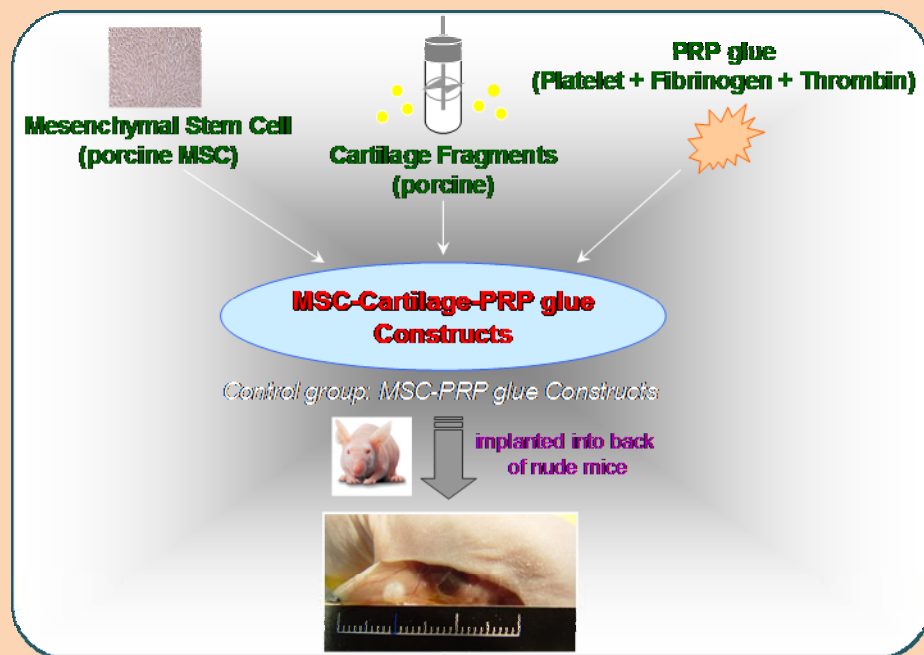
隨著科學進步，二十世紀末的醫學趨勢，從“替換”進展到“再生”的理念，軟骨組織工程的崛起與發展，提供了一個新的治療方法，為人類追求人工器官與人體組織再生帶來希望的曙光。在臨床軟骨組織工程應用上，生物性成分的醫材與支架需要符合GMP工廠規範與高風險審查外，若牽涉到細胞培養治療則還需要符合GTP認證實驗室的規範，造成此類複合性醫材上市與審查成為一個高難度的挑戰。因此，如何將實驗室組織工程研發成果成功導入臨床商品化，並配合手術移植的操作過程，一直困擾與考驗著學術界、產業界以及醫學界。



圖一、臨床軟骨組織工程應用之門檻

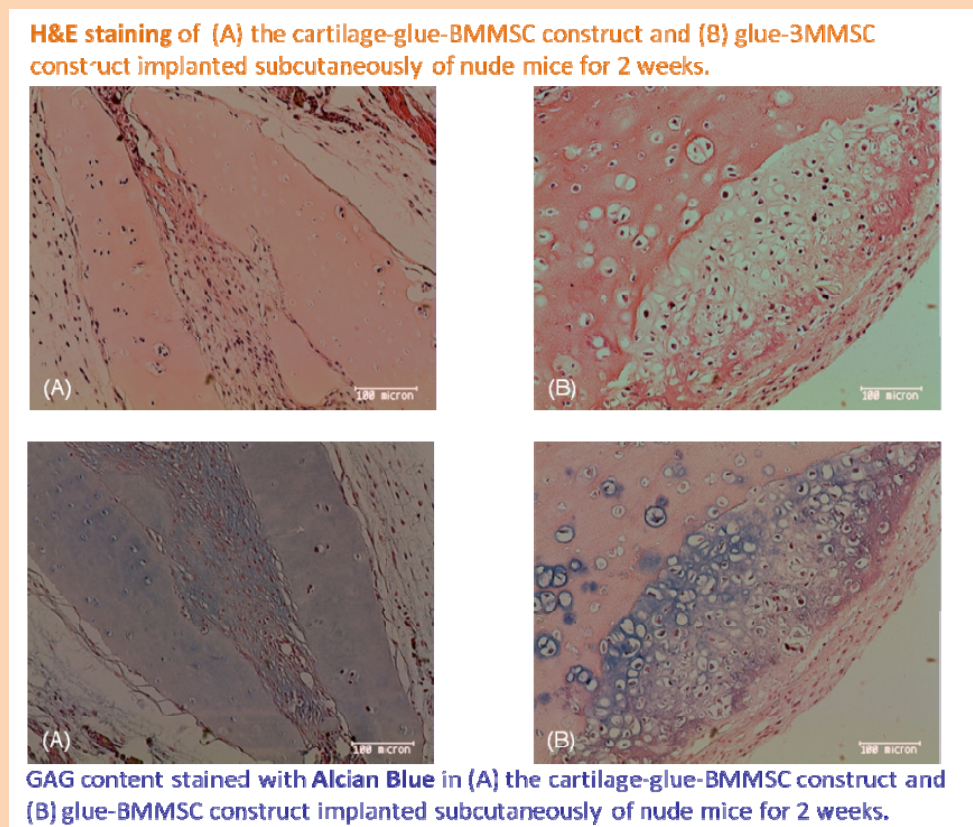
我們希望研發成果能降低相關技術實際運用於臨床之困難度，試圖發展一種新穎的方法，以骨髓間葉幹細胞及血小板凝膠進行不需製備支架與體外軟骨細胞培養的方法，以應用於軟骨組織修復。此方法不需要GTP實驗室進行體外細胞培養，也不需要GMP工廠額外製備支架，能於一次性手術中完成。

實驗執行我們將屠宰廠獲得的新鮮豬關節軟骨切片剪碎後，配合豬隻骨髓、凝血酶製備產生器，抽取全血進行分離得到的間葉幹細胞以及血液衍生物「血小板纖維蛋白膠」，製備成軟骨碎片-間葉幹細胞-血小板纖維膠之混合物，植入裸鼠皮下數週(圖二)。



圖二、實驗架構

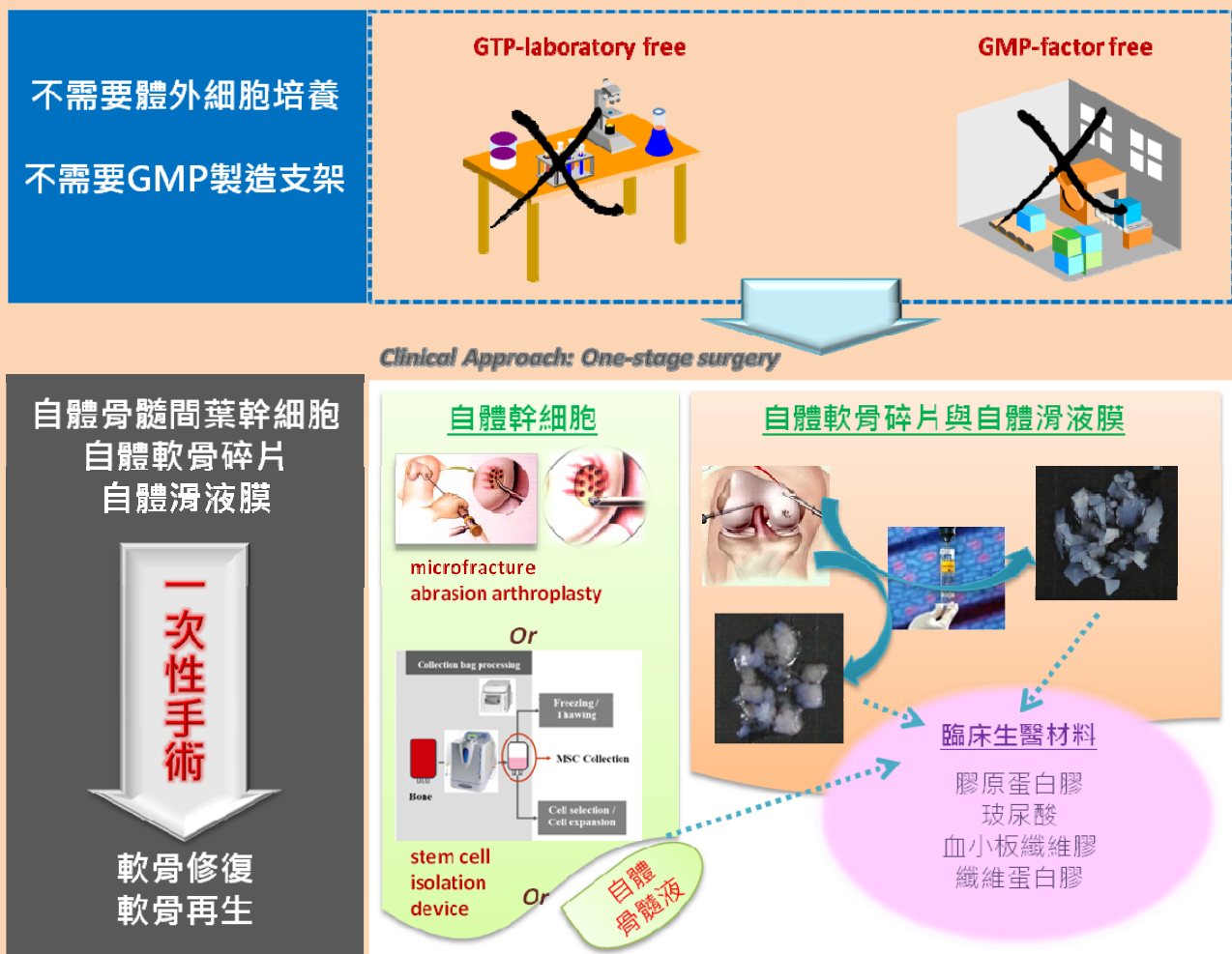
組織切片結果顯示此新穎的培養方法有助於幹細胞走向玻璃軟骨之類軟骨細胞型態，分泌大量的葡萄糖聚醣，培養出新的軟骨組織(圖三)。



圖三、組織切片圖

將研究成果轉化於臨床實施方法(圖四)則希望透過擷取病人完整的軟骨組織，再將其剪切成小碎片，同時，由病人身上抽出之骨髓液，以全自動細胞分離機分離骨髓間葉幹細胞，將軟骨碎片、間葉幹細胞和血小板凝膠一起混合後再植回受損部位，而血小板凝膠可抽取病人本身之血液成份，由含血小板的血液與含鈣凝血劑結合而得之。此一新穎技術也榮獲**2008**年國家新創獎之肯定。

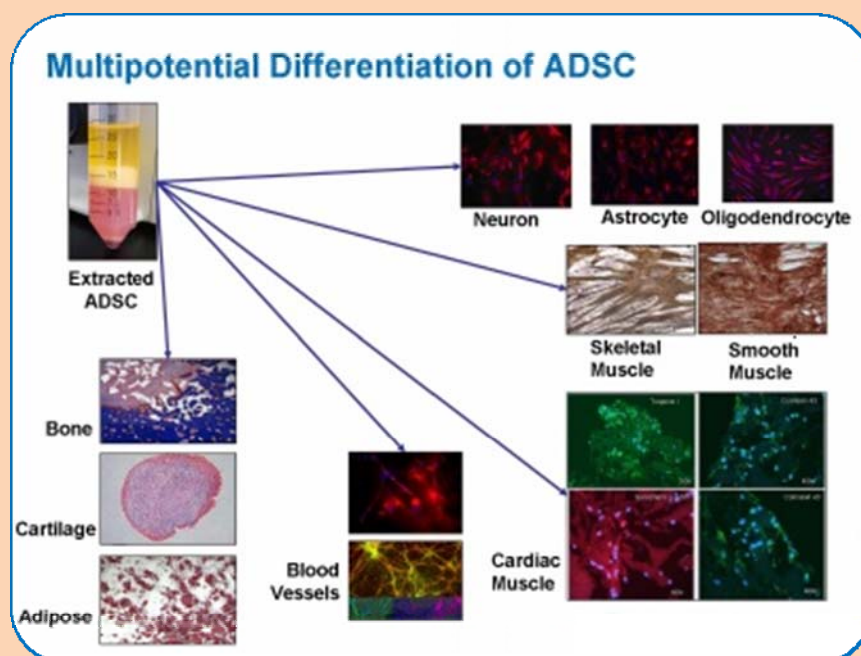
本團隊克服關鍵困難而研發之不需體外細胞培養的軟骨組織工程技術，對於人類軟骨受損之重要健康問題將有相當大之發展潛力與臨床應用價值，實現關節軟骨組織再生的夢想。



圖四、軟骨修復再生之臨床實施方法

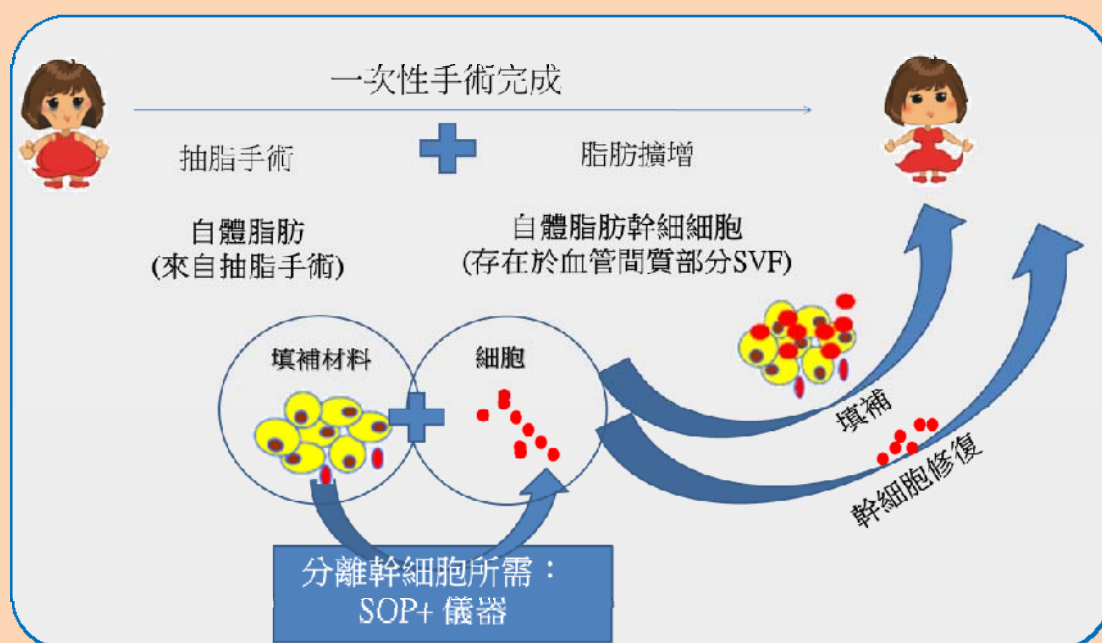
2.開發快速分離脂肪幹細胞程序於臨床應用

脂肪組織內幹細胞的量極多，取得相較於骨髓容易，無胚胎幹細胞倫理道德疑慮，且具有分化成脂肪細胞，成骨細胞，軟骨，心肌和神經等不同種類的成熟細胞能力(圖一)，現在被視為一種很有前途的成體幹細胞來源，有望成為一個有價值的工具，廣泛的應用於細胞治療方法。



圖一、脂肪幹細胞分化成多種細胞能力

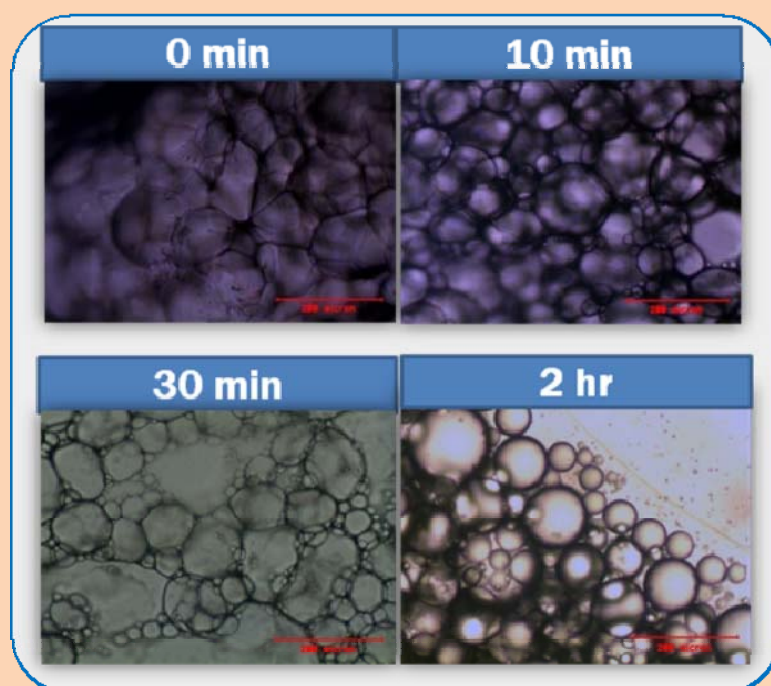
脂肪幹細胞臨床上現況應用最多為一次手術中完成抽脂填補(如圖二、一次手術概念)。抽脂手術讓病患做體型雕塑，同時利用抽脂手術後的脂肪組織提取幹細胞結合自體作為填補材料用於乳房重建、豐胸、臉部微填補之用，亦或利用脂肪幹細胞做細胞修復。



圖二、脂肪幹細胞應用於一次性手術概念

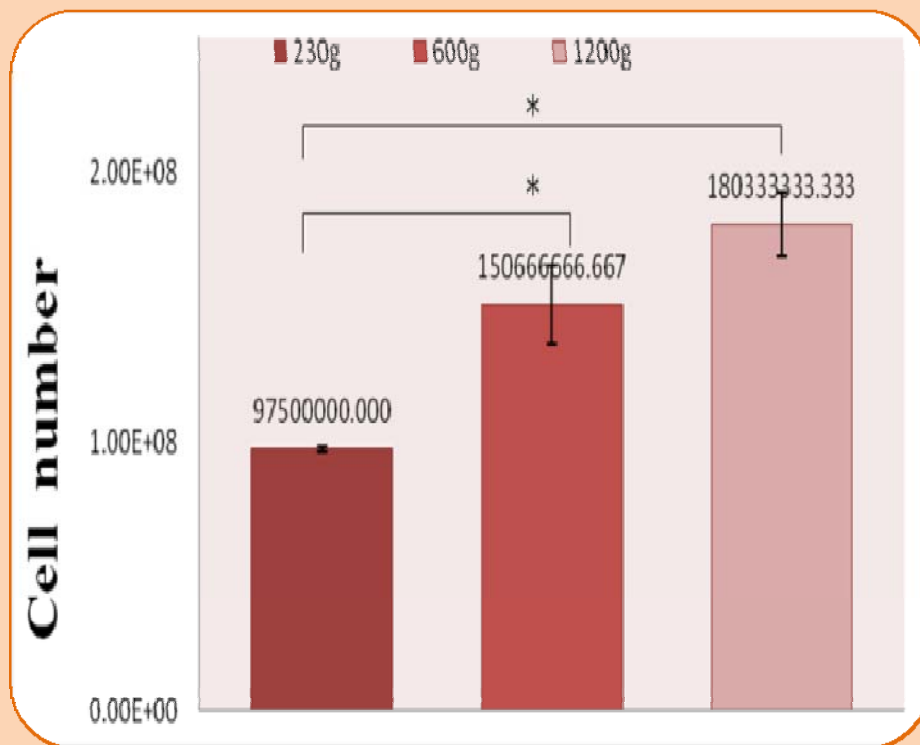
現行應用於臨床上幹細胞分離技術來自於一般研究用的分離方式。研究用幹細胞分離方式步驟繁瑣，時程約2~3小時，病人與醫護人員需在此時間等待幹細胞分離完成後方能進行下一個手術流程，無形中增加醫事成本，病人醫療品質也有所影響。過多及繁瑣提取步驟對幹細胞質量數量活性也會隨之下降。

因此本團隊試圖建立一套符合臨床應用之需的快速分離脂肪間質幹細胞方法。藉由改變分離流程中不同參數，與影響分離效果因子，簡化分離步驟且縮短時程於1小時內能完成，並能獲得高品質之細胞。由膠原蛋白酶分別作用不同時間:2小時、30分鐘、10分鐘、0分鐘，其脂肪組分解實驗觀察結果發現，分解30分鐘得到的分解效果較其它條件好(圖三)。



圖三、顯微鏡下觀察膠原蛋白酶作用時間之組織分解情形

而在各不同離心力230g、600g、1200g對獲得脂肪間質細胞群數目之影響結果發現，隨著離心力的上升，獲得之細胞數目也隨之上升。1200g離心力作用獲得較多的細胞數。(圖四)。因此我們選用酵素分解時間為30分鐘搭配離心力1200g作為分離程序之主要參數。

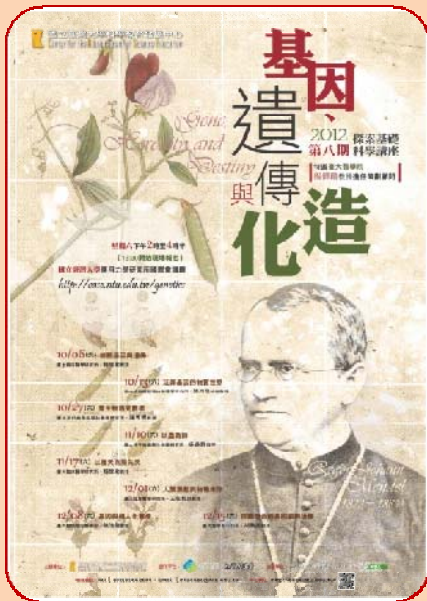


圖四、不同離心力程序分離後之細胞數目

開發之「快速分離脂肪間質細胞群之方法」，過程於1小時內處理完成，符合臨床之需。另外此技術已技轉移給醫材廠商，透過標準流程建立，與數據資料庫整合，提供醫療器材研發平台測試依據，協助建構高階醫材研發之關鍵流程，延伸開發之相關醫材進入試量產階段，加速其商品化之時程。未來整合技術與醫療器械，期望能縮短病人手術流程，提高醫療品質。



2012.11.05 方旭偉教授於台大醫學院講



【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

先天與後天的魔幻雙人舞： 未來，尚未決定好 第五講：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：Tom Merton | Getty Images

從遺傳學歷史、與不同學科結合到在臨床醫學上的應用

本期**CASE**以「基因、遺傳與造化」為主題，邀請專精於基因遺傳疾病研究的臺大臨床醫學研究所教授楊偉勛老師擔任總召集人，規劃了總共八場的講座。在楊偉勛教授的悉心安排之下，八場講座各有不同的主題，前後又有承繼關係，務使與會者能在參與之後，領略基因與遺傳學研究的整體面貌。

楊偉勛教授在第一講的「綜觀基因與遺傳」之中先談遺傳的基本原則，並回歸遺傳學的演化與發結。第二講則是介紹基因結構以及如何檢測基因變異，著重的是基因的生物化學物質基礎。第三講安排數學專家陳秀熙教授來談數學法則如何應用於遺傳學之中，一般而言生物學科與數學的相關性相對較弱，但遺傳學卻是例外，它是生物學門中唯一需要大量應用數學的學科，尤其在針對基因序列的研究上，數學的運用愈形重要，因此第三講旨在強調數學與遺傳學結合的研究進路。第四講則是邀請到臺大生命科學系的教授吳益群談如何「以蟲為師」，透過了解生物特定的基因模式，從果蠅的演化來探討遺傳的基本法則，並延伸到這些法則如何解碼人類疾病因由。

八場講座至此已進展一半，今天楊偉勛教授繼在第一講以「綜觀基因與遺傳」為題並總起本期八次講座的主軸之後，本次再度擔任第五場講座講者，作為承前啟後的講者，楊教授本次講述「以後天克服先天」，探討先天基因與後天環境中間的交互作用，也為本期講座最後兩場偏向臨床應用的講座起了開頭，讓大家在了解「多基因」疾病概念之後，進一步認識所謂「個人化的醫療」如何在未來變成可能，又將對人類健康管理產生多麼重大的影響。因為每個人所帶的基因不同，所好發的基因相關疾病就會有所差異，如能建立個人化的醫療，讓醫生掌握到個別病人的疾病分佈，在診斷治療時就能避免誤診，也能給予適當的診療方式。事實上本講座的最後一場「扭轉宿命的基因細胞治療」，要談的就是基因與細胞之間的關係，以及如何把遺傳學的研究成果集大成回饋到人類的疾病治療，應用在臨床醫學實際運作過程中，這就是本期講座的整體規劃。

錯過了前幾場講座的朋友如想對本期講座有更完整的認識，可以直接上**Youtube**網站，前幾場講座的影片都已經放上**Youtube**分享網站，也希望對這個議題有興趣的朋友可以多加肯定並推廣講座影片，讓本期講座造福更多聽眾。

從豌豆到人類：從單基因到多基因

遺傳學奠基在孟德爾透過豌豆實驗所觀察到的遺傳定律，如同中學生物課堂中所學到的，其中基因型與表現型之間的關聯是明確而單純的， Yy 的顯性與隱性基因組合就會出現顯性表現型， yy 的隱性基因組合則會出現隱性表現型，基因所控制的表現型非黑即白，單一基因染色體控制單一表現型變化，甚至連機率也相當穩定。

在孟德爾建立了遺傳第一及第二定律之後，直到20世紀初，科學家才對細胞生物學有所了解，並在顯微鏡下看到染色體如何進行減數分裂，產生精子與卵子，過程中將原本成組的染色體減半，就如同孟德爾用大 Y 、小 y 去進行基因減半與重新配對。而要直到1910年，湯瑪斯·摩根(Thomas Morgan)透過果蠅育種研究才證明表現型與染色體之間的關係，確認了果蠅的眼睛顏色、性別、生殖能力等等分別分布於在哪些染色體上，進一步建立了染色體學說。

然而發展至今，今天的遺傳學說和孟德爾是否已有所不同了呢？我們今天不再用孟德爾的「大 Y 小 y 」去指稱基因，而是用染色體DNA的序列去代替。雖然基因內在的運作方式仍然如孟德爾所指出的，某一號的DNA會決定特定的表現型或性徵，但當遺傳定律運用到複雜的生物——如人類——身上的時候，就不見得是一個基因對等於某一項表現型，這麼單一而單純的結構了。

由於人類的生理結構與運作比豌豆複雜許多，雖然亦有性狀或疾病是由單一基因所控制影響，卻有更多是所謂的「多基因」遺傳性疾病。

相對的，多基因的疾病如癌症、糖尿病等等，雖然受到遺傳基因影響，但影響該疾病的基因相當多元，可能每一個基因的影響力只有**5%**左右，所以單一基因的突變不會造成全面性的影響，在這種情況之下，外在環境因素的影響相對就會大上許多。這也就是為什麼楊偉勛教授會提出「以後天克服先天」這樣一個看似聳動的主題，他並非要提供用後天克服先天的「靈丹妙藥」，而是要談基因跟環境之間複雜的交互作用，強調最後的結果事實上是由先天與後天共同決定，側重大家所比較未曾接觸到的面向，就是後天環境如何「改變」基因，使基因帶有不同的「個性」。

閾值概念、穿透率(**penetrance**)與表現力(**expressivity**)

19世紀晚期，**Francis Galton**首度發現人類可測量的性狀特徵是可遺傳的，並發現人類的性狀表現型往往有連續性的特徵，而非如孟德爾實驗中的二元對立，非此即彼。發現親代會影響後代的性狀特徵之後，**Francis Galton**也成為首度提出先天與後天議題的科學家。他歸納出的結論即是，人類有許多重要的特性，如IQ、身高、體重等等，都不是截然二分，如從聰明到愚笨之間是一個連續性的常態分布。而人類的某些特質確實有遺傳的特性，但並非以「有」和「沒有」即能概括。然而，**Francis Galton**提出先天與後天的議題之後，致力在貴族血統的「優生學」，討論如何讓貴族生出更聰明的後代，為後來的納粹等激進的民族主義提供了可怕的「科學基礎」。

在**Ronald Fisher**將孟德爾和**Francis Galton**所提出的遺傳理論統合之後，其助理**Douglas Falconer**進一步提出了閾值(**threshold**)的概念，為非連續型性狀之多基因性狀建立了很好的說明模式。

從**Francis Galton**的理論中，我們已經清楚的看到人類的連續性性狀呈現常態分布。然而在人類的性狀之中，也有非連續性，有就是有、沒有就是沒有的性狀，如兔脣、裂顎等等。那麼該如何解釋這些非連續性性狀時，閾值概念就顯得重要。在**Douglas Falconer**建立的解釋模式中，這些性狀乃由多基因所控制，而當多元基因的總「劑量」，亦即不同基因所貢獻的成分數量超過一個門檻後，就會使出該性狀表現出來，形成發育正常或失誤的差異。

閾值理論提供了很好的預測模型，只要掌握到哪些基因會促成有問題的性狀，再了解該家族的病史，就可以估計出後代發病的機率。比如若有一孩童有兔脣，就表示他家族中的相關基因劑量偏高，該家族得兔脣的分布曲線就會比正常曲線再往右移，也就是表示家族中的兔脣突變機率比一般人口高，約會從**1%**提高到**4%**左右。這樣的模式與估算出的機率，與孟德爾所研究的單基因性狀就完全不同，在孟德爾的單基因性狀中機率就是明確的**1/2**、**1/4**等等。

而某一特定性徵表現出來的機率又稱為穿透率，在多基因的狀況下，可能帶些某基因就有**10%**穿透率，但帶有該基因卻不一定會發病，如果整體的基因劑量並未達致發病門檻，就會處於「未穿透」的狀態，卻仍可能遺傳給小孩，小孩仍有可能發病。

而一旦超過門檻，該性狀就會表現出來，其發表程度又稱為表現力。表現力不一定是全有或全無，如在松果顏色的案例中，一般的松果是黑色，白色松果的穿透率約**20%**，但中間隨表現力的不同，可能會有咖啡色、茶色等差異。在人體疾病表現上就是輕重程度的差異，並不是每個病例在確實產生疾病突變之後，狀況都一樣，在診斷上就考驗醫師細心的程度。如神經纖維瘤就很明顯的有不同程度之表現力，同樣一個基因的突變，有些只是輕度的皮膚色斑，有些病患卻會全身長出明顯的瘤狀物。

基因如何受到環境影響？

在一般人的概念中，基因在受精卵形成的時候就確立下來，每個人的基因都維持不變，那又為什麼可能會受到環境影響，進而出現不同的表現型呢？

事實上就拿基因型最接近的同卵雙胞胎作例子來說明，就會相當清楚。同卵雙胞胎的基因型完全相同，因此在遺傳疾病的發病機率上同步程度非常高，如其中一人罹患糖尿病，則另一人罹患糖尿病的機率高達**95%**。然而，由於糖尿病其實是多基因疾病，除了先天基因的影響，也有可能是因為後天飲食習慣及環境類似的關係，而使發病機率更高。

而且，即使是同卵雙胞胎，也有**5%**的差異，這就是受到後天環境不一樣刺激的影響。如其中一人遇過流感、麻疹等，就會產生不同的抗體，所以雙胞胎的自體免疫疾病表現就會相當不同。

另一方面，基因還會有基因體印記(**genomic imprinting**)的現象，隨DNA上的CpG之甲基化程度不同，基因就會產生不同的化學性修飾。DNA甲基化受到許多環境因素的影響，如在產生精子卵子的過程中，DNA的甲基化會升高，但在變成受精卵後甲基化又會下降，再到胚胎要發展器官時，甲基化又會升得很高，一直發展到成人，不同組織的細胞DNA也會有不同的甲基化程度。而許多食物也會影響DNA的甲基化，這也使得後天的飲食環境因素事實上會對DNA產生一定程度的影響，導致不同的結果。

如在二次世界大戰期間，歐陸曾遭遇饑荒，幾乎沒東西可吃，這嚴重影響了當時孕婦肚中胎兒的健康。追蹤當時營養嚴重缺乏的孕婦所生下的子女，就發現這些子代在成年以後，神經、精神疾病上的發病機率都幾乎是一般情形的兩倍以上。這個案例顯示，在子宮裡的外在環境決定了他們後來的疾病發病機率。不過這只是單一個案的觀察，目前對於外在環境實際的影響程度與影響方法，尚未建立完整的理論模式。

然而這樣的案例確切證實了表現型是先天基因與環境因素之間複雜交互作用的結果，「以後天改變先天」的可能性確實存在。單基因之疾病與性狀較不易受環境因素影響，但反而可能有較專一性的因應策略，只要「對症下藥」就能有顯著的改變；但在更多的多基因疾病情況下，後天的長期習慣與因素可能同等重要，絕非基因決定一切！

從人工生殖的角度來談 胚胎著床的奧秘

臺大醫院婦產部生殖內分泌科
黃楚珺 陳思原 楊友仕

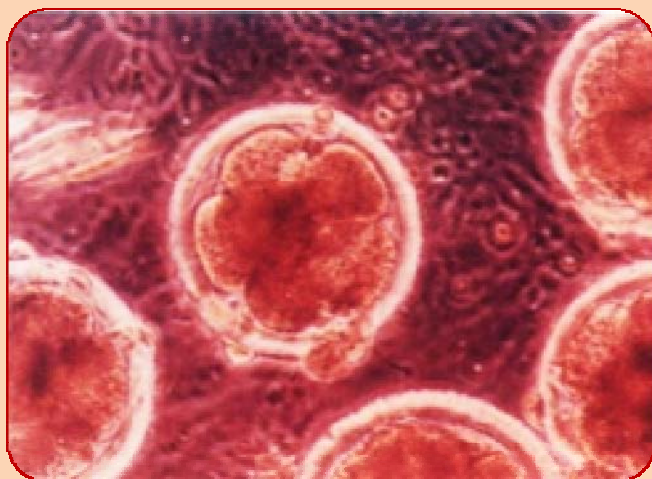


圖片來源: 5/19 IUI人工生殖
mypaper.pchome.com.tw

儘管現代生殖科技的發展已經到了相當純熟穩定的境界，但即便是成功率最高的試管嬰兒技術，每進行一次胚胎植入的懷孕率仍然有限，在年紀35歲以下的病患，每次植入的懷孕率約四到五成，而此機率更是隨著女性不孕患者的年齡越高而急遽下降。到目前為止，雖然有許多技術可以幫助我們培養並挑選品質良好的胚胎，同時可藉由對血液荷爾蒙濃度的調控來建立適合胚胎著床的子宮環境，但最後一個關鍵步驟，也就是胚胎究竟如何著床到子宮內膜上？為什麼這次試管嬰兒治療會著床失敗？目前的研究認知仍然十分有限。在這篇文章中，我們將從人工生殖的角度，來探討現今醫學上對胚胎著床的瞭解。

胚胎著床的過程，一般可分為三個階段：(一)接觸apposition：胚胎進入子宮後，會受到許多著床因子的活化並開始貼近內膜。(二)黏著adhesion：接著，藉由多種黏著分子 (adhesion molecules)的作用，胚胎與內膜相互黏附。(三)侵入invasion：胚胎外層的滋養層細胞穿過子宮內膜表皮層，而穿入子宮內膜基質。因此成功的著床，有賴於胚胎與子宮內膜兩者之間，所發生一連串極為複雜而精細的交互作用。

在濾泡期，卵巢分泌的雌激素使子宮內膜增厚，排卵後濾泡形成的黃體則分泌黃體素，使子宮內膜產生許多變化以適合胚胎著床。過去的研究發現，在整個月經週期中，子宮內膜只有一段短暫的時期能夠讓胚胎著床，一般認為是在排卵後的第六到十天（以二十八天的月經週期來說，約為第20到第24天），這個黃金時期被稱為「著床窗期」(implantation window)。在著床窗期，伴隨著血液黃體素濃度的上升，子宮內膜表皮細胞會形成一種被稱為pinopodes的微纖毛，這種構造被認為與胚胎黏著有關。此外，許多子宮內膜的著床因子，如：白血病抑制因子 (Leukemia Inhibitory Factor)、降鈣素 (Calcitonin)、黏蛋白-16 (Mucin-16)、選擇素 (Selectin)、整合素 (Integrin).....等等，甚至在子宮內膜細胞基因層面上的表現 (gene expression profiles)，近年來也都有許多臨床研究證實，其與血液雌激素與黃體素濃度的變化息息相關。



圖片來源：
人工生殖科技體外授精胚之生產
afa.gov.tw

此外，台大婦產科醫療團隊亦發現在試管嬰兒療程中，施打破卵針（即模擬自然週期的排卵步驟）前，血液黃體素濃度提前上升越久，可能造成著床窗期提早關閉，懷孕率越低，相關研究已於2012年5月發表在知名國際期刊**Human reproduction**上。可見血液荷爾蒙濃度的變化，確實與胚胎著床有著密切的關聯性。近年來，藉由許多研究技術的整合，包括：免疫組織化學染色法、電子顯微鏡、DNA微晶片、聚合酵素鏈鎖反應 (PCR).....等等，試圖釐清胚胎著床此一關鍵步驟所發生的種種變化，也期待未來進一步的研究，能夠應用於臨床上以增加人工生殖成功的機率。



圖片來源:

人類輔助生殖技術的臨床研究新進展 ART包括人工授精 (hi)、體外受精與胚胎...

gd513.com