

Number 27, 2013.03.01.

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/>

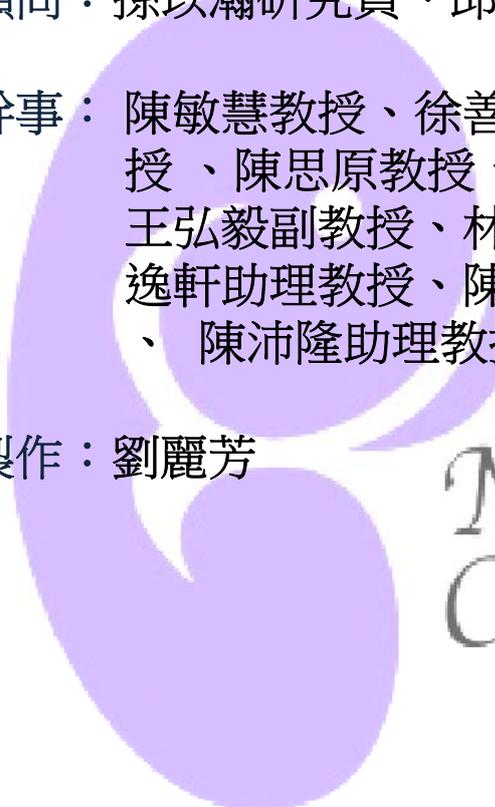
Facebook: [NTU Research Center for Developmental Biology & Regenerative Medicine.](#)

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、楊宗霖副教授、劉逸軒助理教授、陳佑宗助理教授、林泰元助理教授、陳沛隆助理教授

美編製作：劉麗芳



NTU
C.D.B.R.M

本次主題

1. 活動預告

(1) 專題演講-2013.03.18

Professor David Tosh

Director, Centre for Regenerative Medicine

Professor of Stem Cell and Regenerative Biology

Department of Biology and Biochemistry, University of Bath, UK

How to make liver cells from different cell sources?

(2) 專題演講-2013.03.25

蘇怡璇 助研究員

中央研究院細胞與個體生物學研究所

對稱中的不對稱：訊息傳遞與海膽胚胎體軸的調

2. 【活動花絮照片】

2013年1月22日:TALEN基因剔除技術研討會

台大生命科學院斑馬魚核心設施

3. 【人物專訪】

扭轉宿命的基因細胞治療—人物專訪胡務亮教授

撰文|徐伊亭

扭轉宿命的基因細胞治療—胡務亮教授特稿

撰文|張思遠

4. **Cancer Glycobiology: A Focus on Translational Research**

黃敏銓 教授/台大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所

5. 對台大下一任校長的期待

謝豐舟教授

活動預告：



演講人： Professor David Tosh
Director, Centre for Regenerative Medicine
Professor of Stem Cell and Regenerative Biology,
Department of Biology and Biochemistry,
University of Bath, UK

主 題： How to make liver cells from different cell sources?

時 間： 2013年03月18日 星期一
10:30AM~12:00PM

地 點： 台大醫學院 103教室

相關網頁：

http://www.bath.ac.uk/bio-sci/contacts/academics/david_tosh

活動預告：



演講人：蘇怡璇 助研究員
中央研究院細胞與個體生物學研究所

主 題：
對稱中的不對稱：訊息傳遞與海膽胚胎體軸的調控

時 間：2013年03月25日 星期一
12:30PM~1:30PM

地 點：台大生科院3F會議室

專長：Developmental Biology,
Gene Regulatory Networks,
Systems Biology

相關網頁：

<http://icob.sinica.edu.tw/researchers.php?single=1&id=25>

活動花絮照片:

TALLEN基因剔除技術研討會

2013/01/22

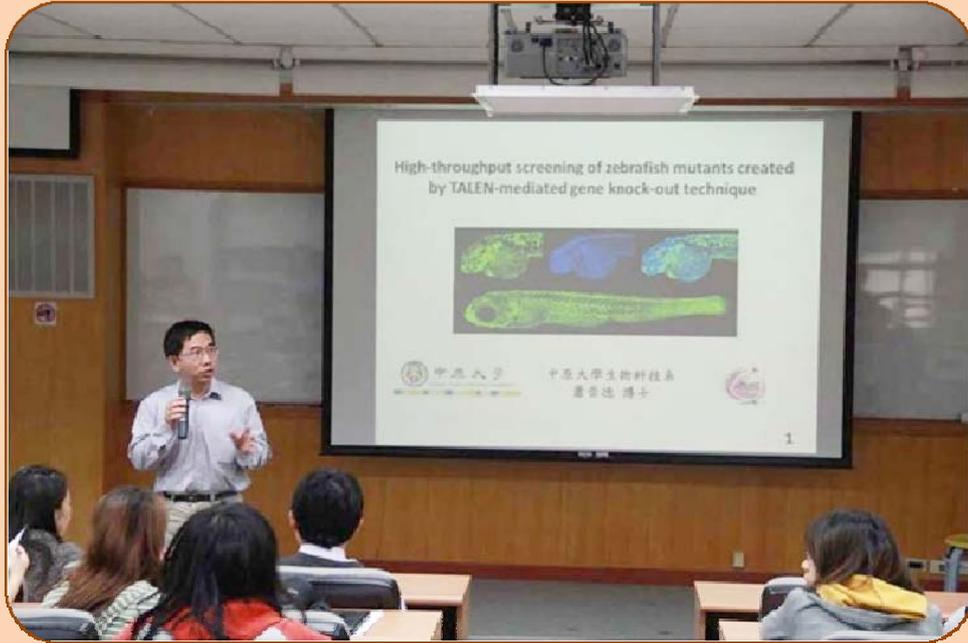
台大生命科學院斑馬魚核心設施

**會議贊助單位: 力鈞生物科技有限公司
台大發育再生中心**



開會地點:台大生科院3F會議室

活動花絮照片:



主持人:李士傑 副教授 動物所



中原大學蕭崇德老師 演講
**High-throughput screening of
zebrafish mutants created by
TALEN-mediated gene knock-out
technique**

活動花絮照片:



馬偕醫院林建鴻醫師 演講
**The use of TALEN to generate *tet2*
knockout zebrafish**



楊瑞彬老師發問

活動花絮照片:



力鈞公司曾建明經理



會後餐敘

活動花絮照片:



斑馬魚核心設施參觀



扭轉宿命的基因細胞治療 — 人物專訪胡務亮教授

撰文 | 徐伊亭
攝影 | 謝詒棻

轉摘於

<http://case.ntu.edu.tw/blog/?p=12332&cpage=1#comment-4315>
科學教育中心



本次「扭轉宿命的基因細胞治療」的演講裡，胡教授將會以遺傳疾病本身做為一個出發點，也會跟大家介紹細胞治療、基因治療的原理和原則。

醫學研究生涯

胡務亮教授，台大醫學院小兒部的主治醫師，專長為小兒遺傳及先天代謝異常疾病，嚴肅冰冷的外表下卻有一顆炙熱且溫暖的心。

胡教授平常除了做研究外，也熱愛運動，因為他認為，維持健康就一定要運動。胡教授補充說道，以前小孩還小的時候，會陪他們溜直排輪、騎腳踏車，而今小孩都已長大，因此現在最常做的運動就是去游泳。

被問到為什麼會想念醫學系？胡教授說，除了本身的興趣外，受到父親長年生病及糖尿病家族病史的影響，高中畢業後便毅然決定踏進醫學的領域。而在整個醫學領域方面，胡教授表示因為自己喜歡小孩子的緣故，選擇了小兒科，之後又以小兒遺傳為次專科，主要原因在於遺傳這個領域較重視研究，而自己是對「醫學研究」的部分較感興趣。

在進入遺傳的第一年，胡教授即前往美國的約翰霍普金斯(Johns Hopkins)學習，在那邊看到很多先進的治療，像是對於一些先天代謝異常疾病的處理。胡教授更進一步說，約翰霍普金斯research(研究)的風氣讓他大開眼界。胡教授表示，在約翰霍普金斯研究學習的那段時間，對他來說造成了很深遠的影響。

回到臺灣後，胡教授開始從事新生兒篩檢的工作，胡教授得意地說，「臺灣的新生兒篩檢是跟日本學的，但是現在臺灣的新生兒篩檢幾乎領先世界，這是過去十年來努力的成果。」藉著篩檢及治療的過程，增加了整個國際上的交流，也瞭解到國際上科學界的新發展，並認識了一些可以合作的夥伴，因為這一層的關係，使臺灣最近在基因遺傳的研究方面有一些進展。

罕見的遺傳性疾病與新生兒篩檢

關於罕見的遺傳性疾病，胡教授表示曾幫助過腎上腺腦白質退化症（**adrenoleukodystrophy**，簡稱**ALD**）^[1]的病童，針對此疾病的治療與後續醫療照護都曾從中給予建議與協助。胡教授也另外提到一種罕見的遺傳性疾病—「尼曼匹克症」。胡教授說，尼曼匹克症其實跟腎上腺腦白質退化症(**ALD**)很像，也是一種腦部的退化性疾病。它是隱性遺傳，父母親各一半的機率。經由臨床試驗的結果得知，尼曼匹克症的患者可以藉由「高雪氏症」的藥使病情得到控制。「不過由於早年健保局也不給藥，所以我們就結合了社會的力量、罕見疾病基金會的力量，後來國健局有出一些錢，就開始做一些治療，等治療有一些成果出來之後，健保才開始有給付。」胡教授在國內積極地替病人爭取使用這些藥物，對於罕見的遺傳性疾病貢獻不遺餘力。

「那麼，這些罕見的遺傳性疾病有辦法透過基因檢測預先知道嗎？」我問。

胡教授說，目前有在思考所謂的新生兒篩檢，但其實基因檢測也是一種診斷(**diagnosis**)，罕見的遺傳性疾病發生率可能是十萬分之一，也就是說人有兩萬五千個基因，那麼對於這種十萬分之一的疾病，必須要去做多少的診斷是有必要去思考的。罕見的遺傳性疾病目前已知的可能有幾百種，就目前的技術來講，如此罕見的遺傳性疾病其實沒有辦法做事前的防備。

細胞治療與基因治療

本次「扭轉宿命的基因細胞治療」的演講裡，胡教授將會以遺傳疾病本身做為一個出發點，進而談到細胞治療和基因治療的整個發展過程。他認為，遺傳疾病的好處是：可以很清楚地知道它的變因是什麼，清楚地知道這個變因會引起什麼樣的後續變化，尤其是基因治療，在遺傳疾病或是單基因的疾病^[2]上面，目前的確有一個很顯著的進展在裡面。

此外，胡教授也會跟大家介紹細胞治療、基因治療的原理和原則。胡教授說，其實細胞治療很早以前就在做了，像是「器官移植」和「骨髓移植」都是所謂的細胞治療。

新的細胞治療指的則是其它的細胞，比如說病人之前存的「臍帶細胞」，最新的想法是用病人的細胞，然後把它做一些改造、改進或是修復，之後再放回病人的體內。目前最新的研究是就是關於幹細胞的研究。

胡教授指出，幹細胞的研究在過去有非常多的倫理上的議題，因為都是用所謂的胚胎幹細胞，製作胚胎幹細胞往往要破壞兩週齡以內的胚胎—人的胚胎，倫理的爭議就起源於此。

目前的發展已經可以將「體細胞」轉為幹細胞，再進行下一步的細胞治療。體細胞就是我們的皮膚、口腔.....，目前還在研究階段，但卻令人非常地興奮。今年(2012年)的諾貝爾生醫獎得主山中伸彌 (Shinya Yamanaka) 和戈登 (John Gurdon)，就是用體細胞來治療疾病，把體細胞變成胚胎幹細胞的技術是一個很重大的發現。

在基因治療這一方面，概念上非常的簡單。從人類基因體計畫（**Human Genome Project**）之後，基因治療在目前已經慢慢地成熟，因為已經有一些臨床的應用，雖然都還在臨床試驗的階段。

其實在歐洲已經有第一個基因治療的產品，被允許成為一個藥品。簡單的基因治療就是做一些補充，胡教授表示將會在演講中舉一些比較顯著的例子來說明：「基因治療也是有無窮想像的，可以試著用不一樣的角度、不一樣的方式去影響人類的基因，去改變基因的表現。」

胡教授認為，基因治療是非常有趣的議題，可以讓大家都知道目前科技的尖端發展，也讓大家相信其實在這些領域還有很多的事情可以做。胡教授期盼藉由本場演講，鼓勵臺灣的年輕學子能夠往這方面繼續的發展。

[1]腎上腺腦白質退化症是一種罕見的遺傳性疾病，患者需要長期服用特別的油，以減緩神經病變的進展。

[2]所謂的遺傳性疾病，是指遺傳因素佔主要發病原因某些疾病。依據造成遺傳性疾病的原因又可以將其區分成：單一基因缺陷的遺傳疾病、染色體變異所引起的遺傳疾病及由多重基因共同影響所造成的遺傳疾病及粒線體基因的變異所引起的疾病。其中因單一基因缺陷而引起的遺傳疾病又稱為孟德爾型病症。

扭轉宿命的基因細胞治療

胡務亮教授特稿

撰文 | 張思遠

本文整理自：101/12/15下午由胡務亮醫師在臺大應力所國際演講廳所主講之「扭轉宿命的基因細胞治療」的演講內容



命運並不是早已註定，而是始終都掌握在自己手裡

細胞治療

全就是一，一就是全，人體各部位細胞千變萬化，幾乎都是分化自最初的胚胎幹細胞(**Embryonic stem cell ; ESCs**)，動物實驗透過人工培養胚胎幹細胞，讓幹細胞分裂成更多的個體，這些幹細胞再不斷分化為完整生物體。

幹細胞廣泛應用於醫學細胞治療，細胞治療的原理就是透過植入新的細胞，替換已經壞死的細胞，使組織恢復健康運作。骨髓移植是最早的細胞治療案例，但適合病人移植的骨髓，往往可遇不可求，後來研究發現臍帶血中富含造血幹細胞，移植造血幹細胞可以得到與骨髓移植不相上下的治療效果，而且取得相對容易。與骨髓移植同樣的困擾是，合適的角膜也是可遇不可求，但更棘手的是，角膜嚴重燒傷的患者，由於同時傷及角膜上層細胞，恢復視力除了進行角膜移植手術外，還需要配合修復角膜上層細胞，因此，從角膜提取部分角膜緣幹細胞，加以培養後再移植到角膜，使受損的角膜組織再生，病人得以重見光明。很多人被掉髮的問題所困擾，對頭皮植入毛囊神經脊幹細胞，頭髮也能「種」出來，回復濃密秀髮再也不是夢，另外，在培養毛囊幹細胞過程中變化培養液成分，讓幹細胞分化成黑色素細胞，黑色素對治療白斑有相當成效，研究指出對病變皮膚部位直接注射毛囊幹細胞就能治癒白斑。

人類胚胎幹細胞可以分化為不同的組織器官，相關的研究不免牽涉到倫理道德的爭議，反其道而行的是，由日本醫學家山中申彌領導的研究團隊發現，可以把人體的皮膚細胞經過處理後變成幹細胞，就是由「一」回到「全」的狀態，稱為「誘發全能幹細胞」(**Induced pluripotent stem cells ; iPS**)，得到的iPS細胞幾乎能夠分化為人體任何的細胞組織，山中申彌亦因為細胞重編程的研究，與英國醫學家**John Gurdon**共同分享2012年諾貝爾醫學獎。

常言道醫學昌明，但細胞治療運用於心血管疾病的現狀，仍然處於瞎子摸象的階段，實際上醫學界存在不少盲點與侷限等待釐清與突破，細胞治療也不是無所不能，接受治療前務必做好功課，切勿輕信謠言。

基因治療

「苯酮尿症」(Phenylketonuria ; PKU)是一種遺傳疾病，患者在出生時沒有甚麼異樣，卻在逐漸成長中產生智力障礙等症狀，挪威醫師Ivar Asbjørn Følling通過觀察研究發現，這些患者的尿液中苯酮酸的含量都偏高，疾病機制是由於人體內氨基酸中的苯丙胺酸代謝失常，造成腦部不同程度的破壞，治療方案從如何避免人體攝取苯丙胺酸的角度切入，德國教授Horst Bickel首先調配出不含苯丙胺酸的氨基酸飲料，能夠有效控制病情，但神經退化是不可逆的傷害，症狀顯現時往往為時已晚。隨著醫學的進步，現在可以透過新生兒的篩檢及早發現病患，給予飲食治療。然而即便如此，仍然有一部分患者病情並沒有因此受到控制，稱為「惡性苯酮尿症」，這些病患可以透過藥物補充多巴胺等神經傳導物質來控制病情。另外，溶小體是細胞內的垃圾處理場，依靠溶小體酵素分解垃圾，當這些酵素失靈，體內垃圾就會因為沒有得到有效分解而累積致病，這就是「溶小體儲積症」(Lysosomal storage diseases)。溶小體儲積症是一種罕見遺傳疾病，理論上可以透過補充缺乏的蛋白質來治療，但實際上蛋白質化學結構非常複雜，現今醫學技術是借助生物體來製造，具體做法是把目標基因的載體，利用結構與細胞膜相近的脂肪包裹後注入生物體細胞內，脂肪小球與細胞膜相互碰撞後結合，情形就好像兩個氣泡碰撞後融合在一起，目標基因就這樣鑲入到生物體基因內，透過細胞不斷繁殖，使相關蛋白質得以大規模製造。

基因治療的方式，可以是被動地對不足的給予補充或者是對過剩的進行控制，也可以是主動地對致病基因進行修復。把螢光基因注入小鼠的卵子，日後該受精卵就會發育成螢光鼠，基因轉殖技術也廣泛應用於豬、雞、魚等動物身上，但以這種逐一注射的方式，對動輒上億計的人體細胞進行基因治療，技術上相當困難，因此，利用病毒必須依附宿主細胞的快速繁殖模式，抽離病毒原有的基因，然後注入治療所需的基因，讓病毒依舊感染人體細胞。不同的是，此時病毒正承載著治療用的基因，進行基因治療。用作扮演載體角色的病毒類型包括腺病毒、腺病毒附屬病毒(AAV)、反轉錄病毒、Lenti病毒等。罕見遺傳疾病「萊伯氏先天性黑矇症」(Leber's Congenital Amaurosis；LCA)由於視網膜上感光細胞運作所必須的酵素缺乏，患者在出生後視力會不斷衰退，最後甚至失明，利用基因治療的方式，把目標基因經由病毒帶到視網膜進行缺陷修復，術後病人視力恢復，可以正常地生活。而在手術前，光是繞過一般的障礙物就足以讓病人吃盡苦頭。另外，巴金森氏症(Parkinson disease)患者會有身體顫抖、行動緩慢等運動技能障礙，對病患腦部直接注射病毒載體進行治療，術後病人的運動能力會得到明顯改善。

基因治療除了注射運載目標基因的病毒到患者體內進行基因修補外，還可以抽取患者的幹細胞到體外培養，把病毒載體送到幹細胞進行基因修復，修復完成後再送回人體內。美國曾經有一個罹患重度免疫缺乏症(**Severe combined immunodeficiency；SCID**)的小男孩，被安排生活在沒有致病因子的塑膠泡泡內，當時這種病症只能透過骨髓移植治療，但適合移植的骨髓到最後都沒有出現，小男孩終其一生都需要與世隔絕。現在，除了骨髓移植外，透過抽取病人的血液幹細胞，利用病毒運載目標基因，對病患幹細胞內致病基因進行矯正，接著把矯正後幹細胞注射回人體內的治療，也能達到相近的療效。但臨床上有部分案例在治療後出現嚴重副作用，治療成果仍有相當改進空間。而相同的治療方法應用於大腦白質退化症(**Adrenoleukodystrophy；ALD**)的病人上時，首先從病患身上抽取造血幹細胞，接著利用帶有目標基因的病毒去感染患者的幹細胞，修復原有缺陷的基因，然後再把完成修復的幹細胞注射到病人體內，治療效果令人相當滿意。

腦神經之間依靠神經傳導素傳遞訊息，「芳香族L-胺基酸脫羧酵素缺乏症」(Aromatic L-amino acid decarboxylase；AADC)是由於相關的神經傳導素缺乏活性，腦部指令無法順利傳達而致病，而經過基因治療後原本生長遲緩並且自律神經系統功能失調的小鼠，變得活蹦亂跳而且充滿活力。此外，橡皮經過反覆拉張後會出現鬆弛現象，黏多醣負責維持人體皮膚及結締組織的彈性，同樣地，黏多醣也需要不斷淘汰更新來保持彈性，當負責新陳代謝的酵素活性缺乏，人體就會因為太多揮之不去的黏多醣而致病，這就是「黏多醣儲積症」(Mucopolysaccharidosis；MPS)，共有九種類型，其中黏多醣症第六型的治療，目前主要是透過注射酵素以協助分解人體內多餘黏多醣的方式進行，但持續性酵素注射花費甚鉅，而且過量的黏多醣可能會傷及腦部組織，但這些酵素卻無法進入腦部，諸多事實都表明，基因治療並不是多此一舉，而是勢在必行，對於第六型的基因治療目前尚處於試驗階段，已知在部分動物實驗上取得成功，可望在不久的將來普及到臨床治療。

扭轉宿命

知識起源於經驗，人類由一無所知，透過不斷嘗試當中總結規律，從古時候神農氏嘗百草，到現代基因細胞治療，探索到發現，周而復始，過去曾經讓人束手無策的疑難雜症，很多都已經受到控制，還處於研發階段的，很多都將近應用到臨床治療上，這不是不著邊際的虛想，而是觸手可及的實在，只要掌握基因遺傳的運作規律，找出隱惡揚善之道，命運並不是早已註定，而是始終都掌握在自己手裡。

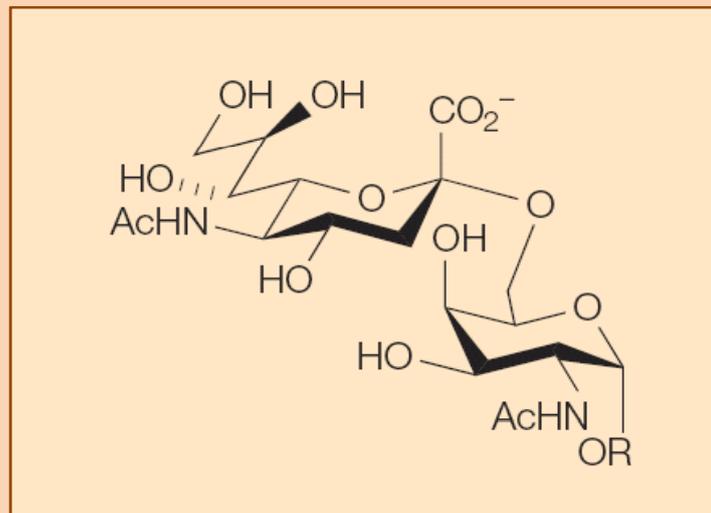
Cancer Glycobiology: A Focus on Translational Research



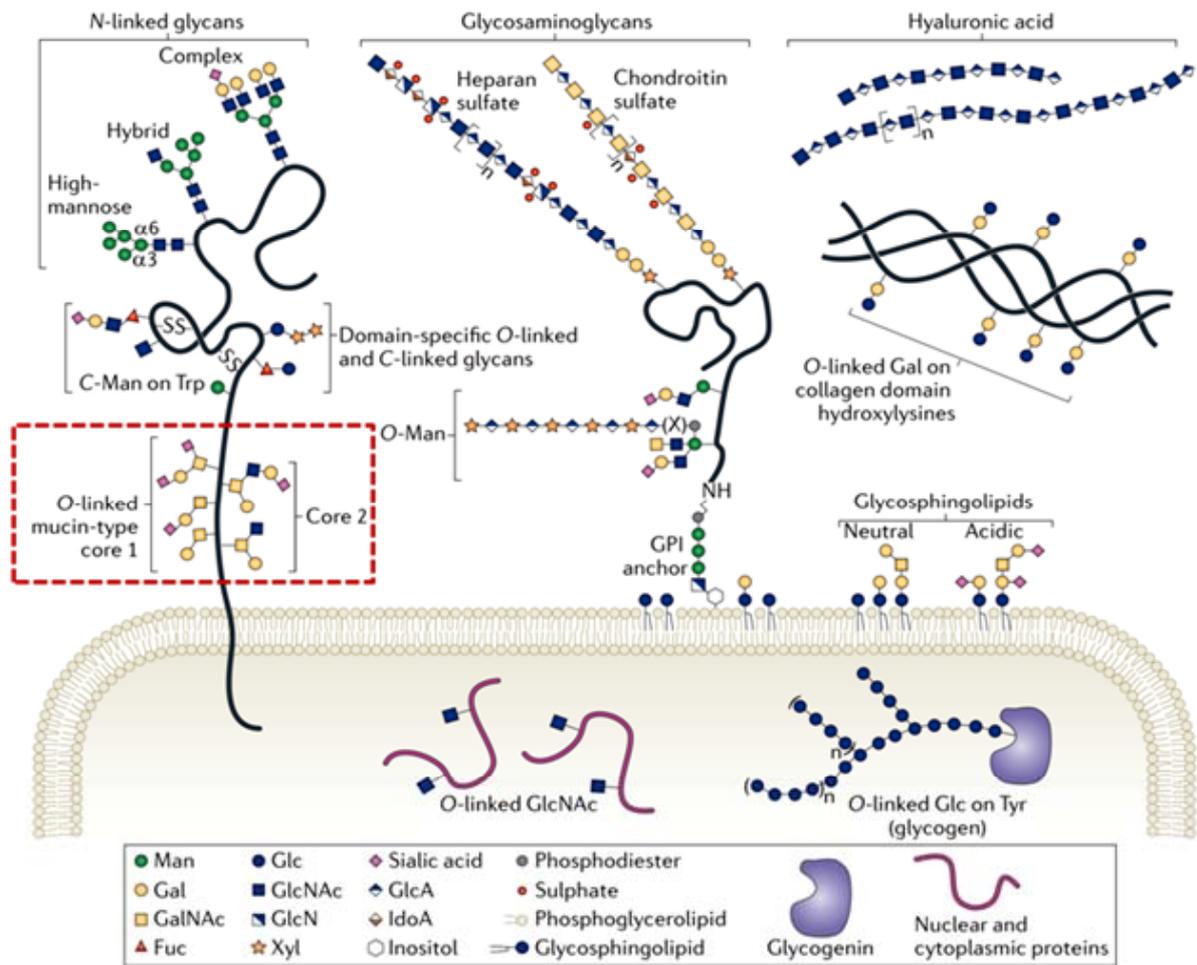
黃敏銓 教授
台大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所

黃敏銓教授簡介：

2000年畢業於德國敏斯特大學(University of Münster)發炎分子生物中心(ZMBE)的細胞生物學研究所，主修：細胞生物學/遺傳學，第一副修：微生物學，第二副修：生物化學，獲得德國自然科學博士(Dr. rer. nat.)，主要研究方向為急性發炎反應。博士與博士後研究期間師事Dietmar Vestweber教授，Dietmar Vestweber於42歲時獲頒有德國諾貝爾獎之稱的萊布尼茲(Leibniz)獎，並於2009年獲選為EMBO member。黃敏銓於2003年任教於台大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，擔任助理教授，2007年升任副教授，2012年升任教授。在台大期間主要研究方向為蛋白質的醣化修飾在癌症的角色。

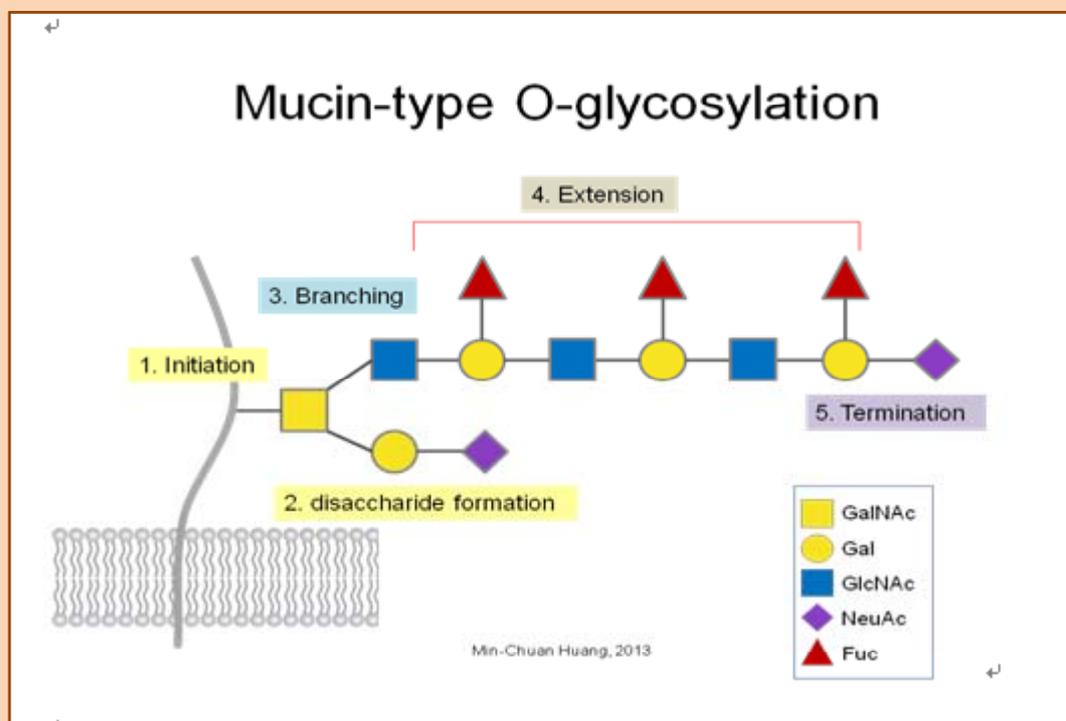


醣化(**glycosylation**)修飾是最普遍的蛋白質與脂質的修飾作用，細胞表面佈滿了醣類，這些醣類結構會隨著細胞生理的變化而變化。人類的基因體中約有**2%**的基因在調控醣化作用。目前已經發現有**65種**人類的先天性醣化異常疾病(**Congenital Disorder of Glycosylation, CDG**)，這些醣化相關基因的突變所造成的疾病症狀，從免疫系統、神經系統、肌肉系統的問題，乃至全身發育遲緩都有。由此可見，醣化作用在正常的生理與人類疾病中，扮演著重要的角色。醣化現象與細胞表面的醣類在免疫與感染方面的角色，是長期被關注的。然而，在其他領域的重要性，卻被嚴重的低估與忽略。近年來，由於細胞生物學、蛋白質體學，與質譜技術的進步，許多研究證實醣化現象可以調控人體中各種細胞的特性與行為，這讓各領域的科學家們開始注意醣質生物學(**glycobiology**)這個重要卻尚未被開發的領域。



Nat Rev Mol Cell Biol. 2012 Jun 22;13(7):448-62.

醣化作用可發生在原核和真核生物細胞中的蛋白質或脂質，一般估計在哺乳類細胞中有超過一百萬種醣類結構，其中約有一萬種是屬於可與蛋白質結合且與人類疾病有關的結構。細胞中所有的醣類結構稱為醣質體(glycome)，研究醣類的學問稱為醣質體學(glycomics)，蛋白質上的糖化主要分為N-glycosylation和O-glycosylation，目前發現至少有13種單醣，可與8種氨基酸結合，而使得醣化第一個步驟的鍵結方式就有41種以上，所以若將醣化作用視為”一種”蛋白質上的修飾作用是錯誤的觀念，應該要視為”很多種”。醣類連接在Asn稱為N-glycosylation，連接在Ser或Thr則稱為O-glycosylation。最普遍的O-glycosylation是mucin-type O-glycosylation，此種醣化的第一個單醣是GalNAc，之後再逐一加上各種單醣，而形成更複雜的結構。由於無法預測此種醣化作用在蛋白質中的氨基酸序列為何，以及此種結構的變異性很大，因此其功能為何並不清楚。近年來，我們的研究重心就是在這種mucin-type O-glycosylation。

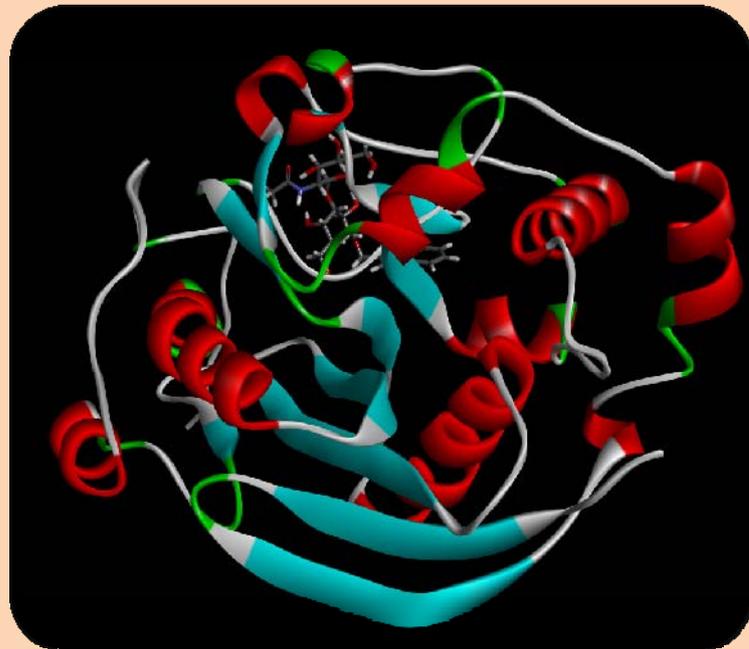


在癌症方面，腫瘤上經常可發現一些特殊的醣類結構。例如：**GD2, Globo H, SLe^x, sLe^a, T, Tn, sTn**等結構。這些結構經常與腫瘤的臨床特性以及病人的預後有關，也被廣泛應用於開發癌症的診斷試劑與疫苗。目前有多種的醣類疫苗進入臨床試驗的不同階段。在癌症診斷上，**CA19-9**即是**sLe^a**，**CA125**是**MUC16**特殊的醣型 (**glycoform**)，**CA15-3**是**MUC1**特殊的 **glycoform**，以及**fucosylated AFP**等，都與醣類結構有關。雖然已經廣泛應用這些醣類，但是科學界對於這些醣類結構在癌細胞中扮演什麼角色，仍然不清楚。



近年來，我們發現多種醣質轉移酵素(**glycosyltransferases**)可以調控細胞的許多行為，包括：生長、凋亡、黏附(**adhesion**)、爬行、侵襲(**invasion**)等。我們與外科吳耀銘醫師與胡瑞恆教授合作，發現**GALNT2**在肝癌細胞中可修飾**EGF receptor**上的醣類結構，影響其**endocytosis**與訊息傳遞，進而調控肝癌細胞之行為特性 (**Cancer Research. 2011**)。此研究的主要發現為：一、在人類的**20**個**GALNT**家族中，肝臟細胞主要是表現**GALNT1**和**GALNT2**，由於此家族的酵素是負責**mucin-type O-glycosylation**生成的第一個步驟，由此可推測**mucin-type O-glycosylation**是普遍存在於肝臟細胞中，並非長期以來大家認為僅在消化、呼吸、生殖道等組織。二、人類肝癌組織中，**GALNT2**表現量降低與血管侵襲和癌症復發有關連性。三、**GALNT2**的表現可以調控肝癌細胞的許多惡性行為。四、**EGF receptor**上有**mucin-type O-glycans**，**GALNT2**可調節此醣類結構並影響**EGF receptor**的訊息傳遞。我們的研究首度證實**EGF receptor**上有**O-glycans**，而非僅有**N-glycans**。由於對肝癌醣類結構的漸漸瞭解，我們下一階段的目標，是要將這些知識應用於開發肝癌診斷與治療的生物製劑。目前我們已經將類似的觀念應用於檢測岩藻醣(**fucose**)，此技術是台大與生技公司合作研發，並且已經獲得中華民國專利。

另外，我們與小兒外科許文明醫師合作，研究B4GALNT3在神經母細胞瘤(neuroblastoma)的角色。B4GALNT3是可以生成LacdiNAc這種罕見醣類結構的酵素。我們發現B4GALNT3表現量高的神經母細胞瘤，病人有較好的預後(American Journal of Pathology. 2011)，而且B4GALNT3可以修飾beta1-integrin的醣類結構，進而改變神經母細胞瘤細胞的行為。另外，與小兒外科許文明醫師以及小兒科張修豪醫師合作，我們發現可使醣類結構延長的B4GALT3是神經母細胞瘤病人預後較差的因子，而且其表現可使癌細胞更惡性(Clinical Cancer Research. 2013)。目前正與生命科學院阮雪芬教授以及中研院廖永豐副研究員合作，合成B4GALT3的酵素抑制劑，計畫用於治療神經母細胞瘤。與整型外科陳明庭教授與李建智醫師合作，發現Cosmc在血管瘤(hemangioma)中表現異常，而且可調控內皮細胞VEGFR2的醣化作用與訊息傳遞(PLoS One. 2013)。



我們另一研究主軸是探討高度醣化的黏液蛋白(**mucin**)在人類疾病的角色。由於醣類的含量佔了黏液蛋白分子中很大的一部份，因此是研究醣類生物功能的重要標的。與外科梁金銅教授和黃約翰醫師合作，我們發現**mucin 15**在大腸直腸癌中，可以讓腫瘤表現更惡性的特性(**Carcinogenesis. 2009**)，我們推測**mucin 15**可能可以作為新的診斷與治療標的。與婦產科陳啟豪醫師合作，我們發現**mucin 20**是子宮內膜癌的預後因子，並可調控**EGFR**訊息傳遞(**Gynecologic Oncology. 2013**)。除此之外，我們與婦產科謝豐舟教授和徐明洸醫師合作，發現**mucin 15**主要是表現在人類胎盤中(**Human Reproduction. 2007**)，此蛋白表現於**trophoblast**細胞中，可以降低此細胞的侵襲(**invasion**)能力。另外，我們也證明**mucin 1**可以調控**trophoblast invasion** (**Biology of Reproduction. 2008**)，**mucin 1**在妊娠疾病子癩前症(**preeclampsia**)中會過量表現(**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011**)，**mucin 1**會抑制**beta1-integrin**的活性，進而抑制**trophoblast invasion**。**trophoblast invasion**的不足，目前被認為是造成子癩前症的重要原因之一。我們的研究首度證明：一、黏液蛋白可以大量表現在胎盤中。二、在子癩前症中其表現量是異常的。三、**mucin**可調控**trophoblast invasion**。由於**mucin**上有大量醣類，這些醣類結構的變化，未來將是我們開發各種疾病診斷試劑或是治療性抗體的重要標的。除此之外，我們發現**mucin 15**存在於唾液腺與乳汁中，而且其重組蛋白可以促進傷口癒合，此成果已申請專利並由台大技術移轉給生技公司。

哈佛大學的 Robert Sackstein 教授發現，將間質幹細胞 (mesenchymal stem cells) 表面經酵素作用加上岩藻醣 (fucose)，可使其移行至骨髓並分化成骨組織 (Nature Medicine. 2008)，此技術將用於治療先天性的成骨不全症 Osteogenesis Imperfecta。利用改變細胞表面的醣類結構，進而控制幹細胞的移行，預計可有廣泛的應用。利用類似原理，我們實驗室正著手於建立一套調控細胞表面醣類結構的技術，用以控制細胞的行為與特性。

在製藥工業上，蛋白質上的醣類結構可以影響蛋白質藥物的藥效以及安全性，例如：治療性抗體 (therapeutic antibody) 以及紅血球生成素 (EPO)。改變治療性抗體 IgG 上的醣類結構，可以使其 ADCC 效果增強百倍以上，此技術已經用於製藥工業。改變蛋白質藥物上的醣類結構，也可延遲其在血液中被分解的時間，進而達到最佳的藥效。另外，許多公司開始投入改造大腸桿菌、酵母菌，以及植物的醣化作用，使其所生產的蛋白質藥物能具有類似人類的醣化作用，希望能取代目前以高昂的哺乳類細胞生產的方式。蛋白質藥物未來將會是主流藥物之一，善用醣化作用的知識，對於蛋白質藥物的開發將有莫大的助益。

我們的研究主要是探討醣質生物學在人類疾病中所扮演的角色。醣化現象的改變普遍存在於各種疾病，包括癌症、免疫疾病等。但是，長期以來，醣化改變的原因和其對疾病的重要性卻經常被忽略。希望透過台大發育生物學與再生醫學研究中心這個橋樑，讓更多不同專長的科學家共同合作，投入這個有前瞻性卻尚未被開發的重要領域。我們未來的研究重點，除了醣質生物學在人類疾病的基礎研究外，將更著重於醣質生物學在轉譯醫學 (translational medicine) 上的應用，希望能對人類健康有貢獻。



2013年1月2日 黃敏銓教授於台大醫學院演講

對台大下一任校長的期待

謝豐舟教授

台大校訓有愛國愛人。愛國到底要愛那一國呢？這就是identity，而愛人不就是促進社會公平正義嗎？

今天是開學日，也是過年後的第一個上班日。倒是從早忙到晚。

上午十桌半去參加大學的新春團拜，這是李校長任內主持的最後一次大學團拜，當然義不容辭要參加。李校長身體和精神看起來比以前好。今年因為台大校長遴選已經開始，現場多了一桌不同的氣息。報紙又大標題報導，更加重了緊繃氣氛。



有人說這次校長候選人是山珍海味、羊，羊，豬，螺，鮑，魷。台灣大學在陳，李兩位校長任內硬體設施已大致完備。在這基礎上，如何更進一步發展？我從一個台大名譽教授的立場來看，倒希望下一任的台大校長能夠做以下這些事：

1. 台灣大學是因為有台灣而存在，除了貢獻於宇宙，更要貢獻於台灣。

2. 台灣目前似乎怎麼做也不對，我想最根本但鮮少被提及的是，台灣的identity不明，人的一切都是從self開始，**Who am I?**搞不清楚，什麼事都搞不定。當然這不是個簡單的問題，台大可以做的是幫助這個問題的討論與釐清。

3. 台大必須為社會公平正義social justice的促進而努力。什麼才是社會公平當然那難界定，基本上我們要在資本主義與社會主義之間取得一個平衡桌，台大有責任也有能力為台灣社會去做論述和探討，以提供大家做決定的參考。當然在司法，媒體這些社會最後的防腐劑方面，台大更應十分著力。

4. 台大必須對台灣重大議題善盡論述的責任。世界情勢的變動又快又複雜。台灣的電視裡有資訊沒知識。對於能源，核能，年金，等重大議題，台大應詳加論述，提供公眾正確的知識。台大目前已有定期的台大論壇，往後應擴大其影響力和能見度。

5. 台大應為台灣提供角色典範role model
台大畢業生擔任高階政治職務者不少，但鮮有大眾可以信賴者。當然也無法成為學生的role model。事實上，台大前有傅斯年，後有殷海光，彭明敏，都是不計自身安危榮辱，對抗當道，他們不就是我們通識教育所要形塑的人物嗎？

6. 台大教師必須與實際政務畫清界限

陳校長任內似乎對教授出任政務官有所限制，我想往後應更加清楚分隔。為了保持大學的**integrity**及社會對大學的信任度，凡欲出任政務官之教授必須辭去教職，以避免學而優則仕，學官兩棲的傳統思想。有志從政福國利民者請全心投入仕途，也好解救一些流浪教師。

7. 讓英語成為台大師生的**working language**

英語是經濟，學術，文化發展不可缺的工具。台大務必塑造必要的校園環境讓學生畢業時，具備足夠的聽，說，讀，寫英語能力，若台大做不到，台灣沒有學校可以做到。

有同事說我對台大下一任校長的期待，簡直就是對台灣總統的期待。我認為台灣大學要再更上一層樓，台灣的情況必需能夠跳出泥淖，進一步發展，若是台灣原地踏步甚至倒退，台灣大學也不會有什麼發展空間。這就是我之所以強調台大下一任校長要在台灣的社會公平正義多加著力的原因。

台灣大學門口的旗子會換，台灣大學還是台灣大學。台灣大學的校長有一定的高度，可以對目前陷入泥淖的台灣提供方向與對策。下一任的台大校長必須有此覺悟與能力。

