

Number 30, 2013.07.01

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

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
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. 活動花絮照片

- (1) 2013年6月7日-science paper慶祝會
- (2) 2013年6月21日 -校長交接典禮照片
- (3) 2013年6月11日-古生物系列學術演講-季強博士
- (4) 2013年6月28日-台灣發育生物學會第一次籌備會議

2. 專題演講:2013.04.15

Refinement of Neural Circuits in the Developing Visual System
在發育中視覺神經網路微調機制
程淮榮教授/腦與心智科學研究所

3. 唐氏症之路四十年

謝豐舟教授

4. 小小果蠅真奇妙

吳君泰助理教授/分子醫學研究所
轉載於台大雙月刊2013年5月份

5. 蚜蟲成為新興發育模式物種的故事

張俊哲副教授/昆蟲學系
轉載於台大雙月刊2013年5月份

science paper慶祝會

2013年6月7日，5:PM，醫學院人文館

S. J. Lin, J. Foley, T. X. Jiang, C. Y. Yeh, P. Wu, A. Foley, C. M. Yen, Y. C. Huang, H. C. Cheng, C. F. Chen, B. Reeder, S. H. Jee, R. B. Widelitz, C. M. Chuong
Topology of Feather Melanocyte Progenitor Niche Allows Complex Pigment Patterns to Emerge
Science DOI: 10.1126



鍾正明院士



楊泮池校長

*science paper*慶祝會

2013年6月7日，5:PM，醫學院人文館

S. J. Lin, J. Foley, T. X. Jiang, C. Y. Yeh, P. Wu, A. Foley, C. M. Yen, Y. C. Huang, H. C. Cheng, C. F. Chen, B. Reeder, S. H. Jee, R. B. Widelitz, C. M. Chuong
Topology of Feather Melanocyte Progenitor Niche Allows Complex Pigment Patterns to Emerge
Science DOI: 10.1126



林頌然醫師



楊偉勛教授、楊泮池校長、林頌然老師、鍾正明院士

2013年6月21日 校長交接典禮照片



李嗣涔校長



2013年6月21日 校長交接典禮照片



楊泮池校長



古生物系列學術演講

主辦單位: 國科會、中華民國地質學會、台大地質科學系
地點: 地質系地下大講堂



主講人: [季強博士](#) 中國學院地質研究所研究員



2013.06.11

黃敏銓教授、謝豐舟教授、宋聖榮教授、季強博士



恐龍腳印與水紋



孔雀羽毛大師與恐龍羽毛大師的對話



2013.06.07 於水源會館
謝謝羅清華副校長(前排最右)，促成彼此之間的互動。



2013.06.28 謝豐舟教授於FB之分享

下午在中研院分生所301討論室由鍾邦柱老師召集了台灣發育生物學會第一次籌備會議。

發育生物學是研究從一個受精卵如何發育成為一個生物體的過程和機轉，也是再生醫學的根本。實務上包括幹細胞及形態生成morphogenesis。目前極為熱門。不過，發育生物學在台灣其實已經默默地從1998年開始發展。

近來台灣發育生物學的學者陸續主辦了果蠅，線蟲的國際學會及第一屆亞太發育生物學學會，相當成功。大家覺得有必要成立一個正式的學會，因此今天召開了第一次籌備會議，短期內就會正式成立，成為台灣發育生物學與再生醫學的推手。

Refinement of Neural Circuits in the Developing Visual System 在發育中視覺神經網路微調機制



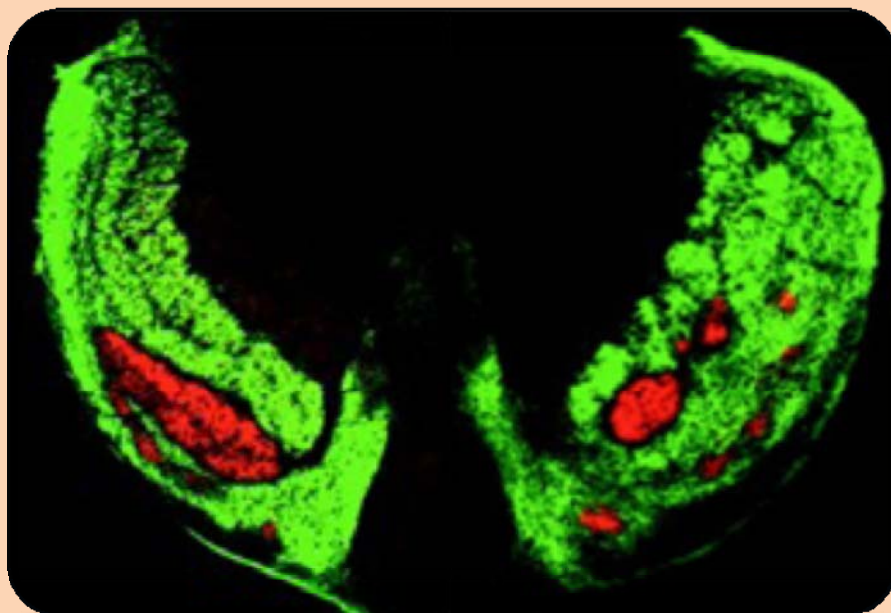
Hwai-Jong Cheng, M.D., Ph.D.

程淮榮教授

**Graduate Institute of Brain and Mind Sciences, College of
Medicine, National Taiwan University, Taiwan**

國立台灣大學醫學院腦與心智科學研究所

Functional sensory systems comprise precise neuronal connections across multiple regions of the brain. In the visual system, information is relayed from retina, through dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN), to primary visual cortex (V1) and then to various cortical and subcortical regions. During development, the initial axonal projections from retina to dLGN are refined to form precise connections at first postnatal week, but the V1 to spinal cord (visual cortical spinal tract (visual CST)) projections are pruned during the third postnatal week. These refinements require spontaneous retinal activities before eye opening. My talk focuses on how these intrinsic spontaneous retinal activities regulate the development of the visual sensory connections. Using anatomical and electrophysiological approaches, we show that stage III cholinergic retinal activities are critical for functional development of the neurons in dLGN, and that stages II and III retinal activities are required for the pruning of the visual CST.



此為研究資料之合成圖

身體的感覺系統是由橫跨多重腦區的精密神經網路所組成。在視覺系統的神經網路中，訊息是由視網膜輸出，經過背外側膝狀體核 (dorsal lateral geniculate nucleus, dLGN) 到達大腦的初級視皮層 (V1)，再傳達到各種不同的大腦皮質或皮質下的其他區域。在發育過程中，自視網膜到背外側膝狀體核的神經軸突於產後第一週會微調並形成精準的聯結，至於 V1 至脊索（視皮層脊髓束，visual cortical spinal tract (visual CST)）的軸突刪減則在產後第三週才會發生。這些微調過程都需要眼睛打開前的自發性視網膜電位活動。我的演講將會著重在這些內在自發性的視網膜電位活動如何調控視覺神經網路的發育。藉由解剖學及電生理學方法，我們發現在老鼠，其第三階段的膽鹼素性視網膜電位活動對於背外側膝狀體核神經的功能發育非常重要，且第二與第三階段的視網膜電位活動對於視皮層脊髓束的軸突刪減也是必須的。



2013.04.15 程淮榮教授於醫學院202教室演講

唐氏症之路四十年

謝豐舟教授

最近高雄市一家麥當勞拒絕一位四十歲的女性唐氏症患者，引起喧然大波，讓社會注意到唐氏症患者與家庭的困境。唐氏症恰是我醫師生涯的一個工作重負，也因此不免勾起了一些回憶。

身為婦產科醫生，母子均安是我們工作的最高目標；然若母子均安，新生兒卻罹患唐氏症，自令人有天大的遺憾。唐氏症既不能靠疫苗預防，也無治療方法，惟一辦法是透過產前診斷，即羊水檢查來預防。

要拿到羊水，就得做羊膜穿刺；三十多年前，要在懷孕四、五個月的孕婦肚子上戳一針，可是天方夜譚，別說孕婦不接受，事實上要怎麼做，我也不太知道，因前輩們沒人做過。即使能抽到羊水，如何把胎兒的細胞培養起來，分析其染色體更是一門挑戰，在當年，細胞培養可比登天還難。

但在「一定要解決唐氏症」的企圖心驅策下，慢慢地摸索到羊膜穿刺的要領，又到紐約學習羊水細胞培養染色體分析及遺傳諮詢；在1984年之後，羊水細胞的染色體檢查已然成熟。透過學會及衛生署的推廣，一批批的婦產科醫生來見習羊膜穿刺，夠水準的羊水檢驗室也漸普及，使羊膜穿刺及羊水檢查不再是夢想；1988年之際，台灣高齡孕婦接受羊膜穿刺的只有7.5%，到了2000年已高達75%。

不過，高齡婦女的羊膜穿刺率即使達到100%，仍未能解決唐氏症嬰孩的問題，因80%的唐氏症兒來自非高齡婦女，佔孕婦的90%以上，要每人都接受羊膜穿刺，不僅實務不可行，也不合成本效益；於是，如何在非高齡孕婦中，把危險者篩選出來接受羊膜穿刺，就成了解決唐氏症的最大挑戰。

80年代之後，學者漸漸發現，透過母血中某些標記的檢查，可有效篩選唐氏症的高危險群，接受羊膜穿刺；90年代初，這項方法已趨成熟，我也決定在台灣全面推廣，根本解決唐氏症的問題。

這種篩檢需要複雜的運算，得知道每周孕婦血中 α -Fetoprotein及 β -hCG的正常中位值，還要針對孕婦的體重加以調整；問題是這些正常值的資料，台灣人都付之闕如，要一項一項建立，至於這套方法在台灣人身上是否同樣有效，也沒人有把握。

我逐項摸索，終於找到各項正常值及適當的調整方式，將國外的運算軟體修訂到適合台灣人使用；透過周產期醫學會及試劑公司的協助，建立起可供全國婦產科醫生使用的篩檢通路，更在衛生署的研究計畫資助下，建立包含十二所醫學中心的台灣唐氏症研究群，評估篩檢成效。

透過全面的教育與推廣，這項篩檢工作很快地在三年內普及到全台灣，使唐氏症的活產率從1993年至1995年間，急劇地下降70%；估計每年減少200位唐氏症兒，即每年至少200個家庭免於產下唐氏症嬰孩的長期負擔。

至此，經由羊膜穿刺的建立與推廣，加上唐氏症母血篩檢工作的完成，唐氏症這個造成智障最常見的疾病，終有了「上醫醫國」的解決方式；隨著更先進的篩檢方式陸續開發，篩檢檢出率已由70%提升到90%以上。

台灣的唐氏症防治從推動羊膜穿刺，到母血篩檢，經費都是自費。政府對羊膜穿刺的孕婦每人補助二千元，孕婦自付四千元到六千元。從1984到現在三十年，還是二千元。

至於母血篩檢則完全是自費。1992年剛開始時是一次一千元。當年我一開始就採取自費路錢，一方面政府沒預算，一方面走自費路線可以用市場的力量去推動。

我的想法是孕婦每人出一千元，大概一千個孕婦有一個人的胎兒會是唐氏症，所以發現一個唐氏症要一百萬元，但這一百萬是由一千人分擔，999人出一千元幫1個人發現唐氏症，自己幸運沒中獎，但幫助一個人和社會免除唐氏症的終生重擔。這是利他行為。絕大部分的孕婦還能負擔那一千元。

為了有效推廣必須讓醫生，檢驗所及試劑公司都有動機，所以這一千元裡面，診所可得400元，他要做採血，送檢及後續說明，檢驗所400元，要做檢驗，公司則要運算，製作報告。如此大家都有誘因。

我則透過周產期醫學會，向當時的保健處，申請一個三年計畫，每年120萬，進行品管和統計，以評估效果。另外利用試劑公司的資源，舉辦國內和國際的學術和教育活動。因為試劑公司將我們這套方法迅速地推廣到香港，中國，韓國，建立了他們的跨國市場。以每年30萬出生數，一人一千元，就是3億的市場，加上鄰近各國，數目相當可觀。可惜當年台大醫院並無與廠商合作的機制，我們也只能以做好事的理念，協助廠商，創造雙贏，當然我們贏得的就是唐氏症的解決。

有人跟我說，既然有效，何不要求納入健保，我說，別傻了，一旦納入健保，一次給付只剩三百元，大家興趣缺缺，不可能全力推廣，畢竟人是資本主義的動物。

所以台灣唐氏症的成功防治，政府出的錢非常有限，但他們可以了解和支持對的策略，一方面節約政府經費，一方面促進市場活動，而讓孕婦以互助的方式，避免唐氏症的威脅。

當年保健處同仁的睿智值得今日的國健局參考。台灣的乳腺癌防治其實也可以用唐氏症的本土經驗做為借鏡。

這幾天，聽到一項最近的統計，台灣每年生下來的唐氏兒不到十名，產前發現的有近二百名。1973年，我時年26歲，開始當婦產科住院醫師，看到產房裡，年輕父母面對新生兒是唐氏症的晴天霹靂而痛哭失聲，讓我覺得一定要達成唐氏症的產前診斷。1978年開始摸索羊膜穿刺，1982年到紐約進修細胞遺傳學，1992年開始推動母血唐氏症篩檢，到今年67歲，垂垂老矣，但慶幸的是在台灣唐氏兒的出生已減到最少，這也算完成了我年少時的一個心願。

只是歷年來累積下來的唐氏症患者，已進入成年和中年階段，父母在照顧上已經越來越吃力，尤其唐氏症會伴有早發型失智，更使照顧工作越來越困難。這次麥當勞事件就凸顯了這個問題。不過，個人能力有限，還待政府重視這個問題。我提醒唐氏症病友會，失智將是開始要面對的問題。我請專研失智症的台大醫院神經科邱銘彰醫師協助他們。透過在各地舉行的病友聚會，讓唐氏症家庭學習面對這個新的課題。

然而，現在台灣人民的實質收入倒退到十六年前的水準，正常人活命尚且困難，怎能有餘力去照顧這些無害而安靜的成年唐氏症患者呢？



照片由謝豐舟教授提供

X歷年來我在唐氏症方面的學術論文

1.

**Informed consent for antenatal serum screening for Down syndrome.
Hwa HL, Huang LH, Hsieh FJ, Chow SN.
Taiwan J Obstet Gynecol. 2010 Mar;49(1):50-6. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60009-5.**

2.

**First-trimester Down syndrome screening in women younger than 35 years old and cost-effectiveness analysis in Taiwan population.
Chou CY, Hsieh FJ, Cheong ML, Lee FK, She BQ, Tsai MS.
J Eval Clin Pract. 2009 Oct;15(5):789-96. doi: 10.1111/j.1365-2753.2008.01095.x.**

3.

**Gene expression variation increase in trisomy 21 tissues.
Chou CY, Liu LY, Chen CY, Tsai CH, Hwa HL, Chang LY, Lin YS, Hsieh FJ.
Mamm Genome. 2008 Jun;19(6):398-405. doi: 10.1007/s00335-008-9121-1. Epub 2008 Jul 2.**

4.

**Cost-effectiveness analysis of triple test in second-trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an experience from Taiwan with decreasing birth rate but increasing population of old pregnant women.
Hwa HL, Yen MF, Lin CL, Ko TM, Hsieh FJ, Chen TH.
J Eval Clin Pract. 2008 Apr;14(2):191-7. doi: 10.1111/j.1365-2753.2007.00831.x. Epub 2008 Feb 18.**

7.

The evolving national birth prevalence of Down syndrome in Taiwan. A study on the impact of second-trimester maternal serum screening.

Jou HJ, Kuo YS, Hsu JJ, Shyu MK, Hsieh TT, Hsieh FJ.

Prenat Diagn. 2005 Aug;25(8):665-70.

8.

Evaluation of second trimester maternal serum screening for Down's Syndrome using the Spiegelhalter-Knill-Jones (S-KJ) approach.

Hwa HL, Yen MF, Hsieh FJ, Ko TM, Chen TH.

J Perinat Med. 2004;32(5):407-12.

9.

Raised maternal serum placenta growth factor concentration during the second trimester is associated with Down syndrome.

Su YN, Hsu JJ, Lee CN, Cheng WF, Kung CC, Hsieh FJ.

Prenat Diagn. 2002 Jan;22(1):8-12.

10.

First-trimester Down's syndrome screening by fetal nuchal translucency measurement in Taiwan.

Jou HJ, Shih JC, Wu SC, Li TC, Tzeng CY, Hsieh FJ.

J Formos Med Assoc. 2001 Apr;100(4):257-61.

11.

Weight-correction formula for maternal serum screening for Down syndrome in Taiwan.

Jou HJ, Wu SC, Lu YM, Liao WC, Hsieh FJ.

J Formos Med Assoc. 2000 Dec;99(12):931-5.

12.

Maternal serum screening for down syndrome by using alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in an asian population. a prospective study.

**Jou HJ, Shyu MK, Chen SM, Shih JC, Hsu JJ, Hsieh FJ.
Fetal Diagn Ther. 2000 Mar-Apr;15(2):108-11.**

13.

Urine free beta-hCG and total estriol for Down syndrome screening during the second trimester in an Asian population.

**Hsu JJ, Hsu TY, Hsieh TT, Soong YK, Hsieh FJ, Spencer K.
Obstet Gynecol. 1999 Jul;94(1):107-**

14.

Maternal age-specific risk of Down syndrome in an Asian population: a report of the Taiwan Down Syndrome Screening Group.

**Sheu BC, Shyu MK, Lee CN, Kuo BJ, Tseng YY, Hsieh FJ.
Prenat Diagn. 1998 Jul;18(7):675-82.**

15.

Prediction of adverse perinatal outcome by maternal serum screening for Down syndrome in an Asian population.

**Hsieh TT, Hung TH, Hsu JJ, Shau WY, Su CW, Hsieh FJ.
Obstet Gynecol. 1997 Jun;89(6):937-40.**

16.

Down syndrome screening in an Asian population using alpha-fetoprotein and free beta-hCG: a report of the Taiwan Down Syndrome Screening Group.

**Hsu JJ, Hsieh TT, Hsieh FJ.
Obstet Gynecol. 1996 Jun;87(6):943-7.**

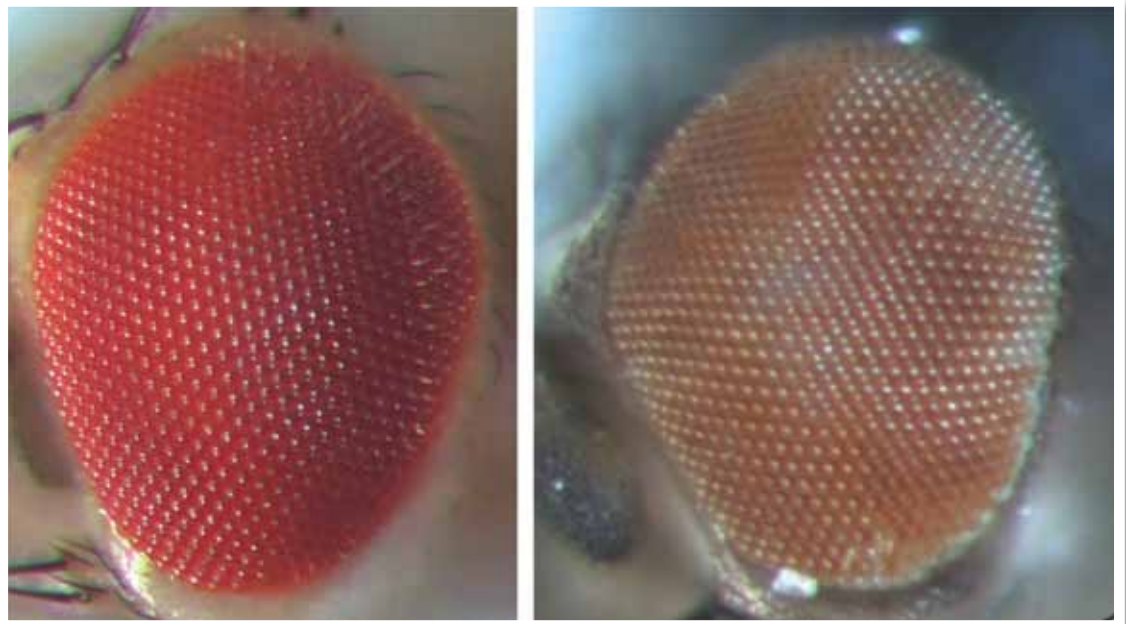
小小果蠅真奇妙

文·圖／吳君泰

果蠅是一群很可愛的小動物，你一定看過他們，只是沒多加注意罷了，因為他們的實際大小比紗窗的洞還要小。若家中桌上的水果忘了收，久了便會召喚果蠅從遠處飛來，在香到有酒甜味的水果上徘徊。只是他們太小，瑰紅的眼睛儘管漂亮，卻不是那麼明顯。前一陣子年過70的母親來實驗室找我，我帶她到顯微鏡前坐下來，將果蠅用二氧化碳迷昏後放在顯微鏡下。這是她這輩子第一次用顯微鏡，母親盯著鏡頭端詳了好一陣子，隨後露出稚氣的笑容，用客家話說：他們長得漂亮而且細緻。的確很少人在顯微鏡下看過果蠅後，能不被如此切割精細如寶石般堆砌而成的複眼所吸引，還繼續討厭牠們在水果上飛來飛去。

早在一世紀以前，生物學家摩根（Thomas Hunt Morgan, 1866-1945）就指定了果蠅為研究遺傳學的物種，但這和果蠅細緻的長相一點關係也沒有。傳說當時摩根的研究興趣主要是生態，如同25年前我剛是大一新生時，走進椰林大道旁動物系館看到的陳設一般（齊肖琪教授是當年教我們普動實驗課的老師），實驗室內大部分的空間都被各式各樣大型動植物標本所占據。當實驗室的研究生準備挑選適合進行遺傳學研究的材料時，有些小氣的摩根教授在乎的卻是用來研究遺傳的動物不能太大、太占空間，再來則是不能太貴。於是乎窗外飛進來的果蠅，就陰錯陽差地成為人類接下來一百年生物科技文明進步的推手。

雖然果蠅和人類乍看之下完全沒有相同的地方，但果蠅與其他的昆蟲如：蚊子、蚜蟲等都有很多妙用，是科學家探索人類生命奧秘的工具之一。其中的道理很簡單，現存的各物



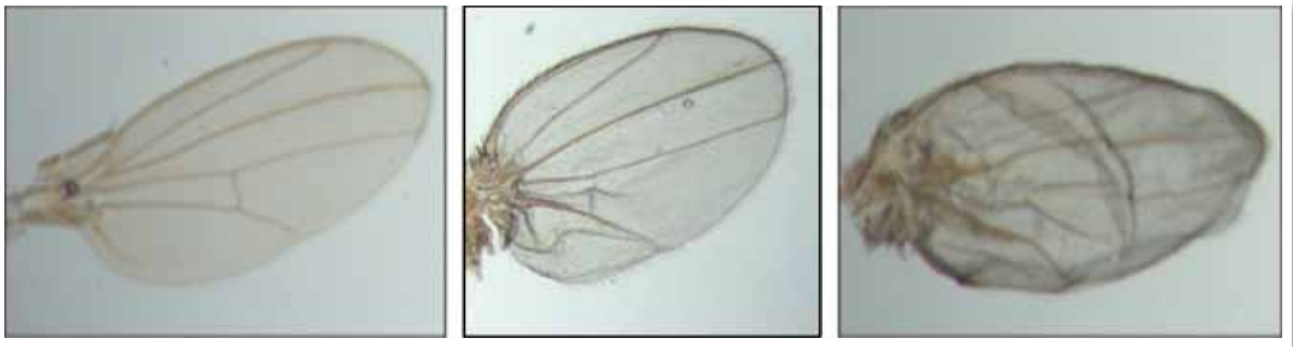
（左）果蠅腹眼顏色鮮紅，包含750-800顆排列整齊的小眼。（右）特殊的果蠅突變株眼顏色呈現白色與淡紅色交錯，常用來研究染色體的構造如何調控基因表現。

種在演化上擁有共同的起源，無論各物種之間在形態上有多大差異，動物的基本生存原則、繁殖原則以及代謝原則等，在不同物種間仍然存在高度的相似性，且彼此之間的差別也有脈絡可尋。儘管人類和果蠅外觀初看是那麼不同，但有些內臟的構造功能卻十分類似。舉消化器官做一個簡單的例子，小腸是人類吸收食物養分的器官，其中的上皮組織包括3種細胞：占大多數的吸收上皮細胞、占少數的分泌上皮細胞以及神經內分泌細胞；而果蠅也有小腸，小腸的上皮亦有3種細胞分別負責吸收、分泌以及神經內分泌功能，這在其他種類的昆蟲、節肢動物也是如此。果蠅跟人類的小腸會如此相像並非巧合，在演化過程中，人類和果蠅很早就分開演化，如同兩個分家後各自獨立發展的脈絡。但是某些分家之前就已經發展完善，而且很好用的東西像是消化道，在分家之後人類和果蠅各自發展的脈絡都被完整保留，並且一代傳給一代，其中差別只在於人類的器官可能構造更複雜些。就小腸主要的吸收功能而論，果蠅好比是人類的小表弟，是秉持著一模一樣的設計理念而生產出的兩種產品。我們稱這種在演化過程中，分家後仍各自保留相同的好東西之原則為「演化的保留」。



研究人類智能不足的致病基因時，意外發現失去該智能不足致病基因後，果蠅觸角長成前腳的樣子（箭頭所示）。

「演化的保留」原則被廣泛運用在醫學研究上，大家很容易接受許多醫藥相關的研究有所謂的「白老鼠」。一來倫理上不可能以人類作為實驗對象，二來「白老鼠」便宜、繁殖快又不占空間，且單一實驗可以一次使用很多隻白老鼠來取得數據求其平衡值，於是乎「白老鼠」的使用在醫藥研究上越來越普遍，也有其必要性。我們慣常接受小白鼠實驗結論作為人對醫藥反應的重要參考，因為我們相信，人類和小白鼠演化上分家之後，這兩個分支都還保有許多哺乳類共有的「好東西」，這種利用人鼠之間演化保留的概念，可以進一步推廣應用到人蟲之間的演化保留，開發老鼠之外其他動物作為「白老鼠」的可行性。前面有提到人蟲之間小腸的演化保留，因此研究果蠅小腸所得到的結論和研究老鼠小腸一樣可以作為人類小腸醫藥反應的參考。除此之外，以果蠅作為「白老鼠」更便宜、繁殖更快、也更節省空間的運用，是非常好用的一種「白老鼠」，唯一的缺點是人蟲之間雖有演化保留，但比起人鼠之間要少很多，故並非所有的醫藥研究都能利用果蠅當「白老鼠」。如果我們買了一個複雜的智慧型手機，光是說明書可能就有十幾個章節上百頁的內容，需要花上一些時間才能找到我們要的資訊，然後要再花上另一段時間，才能完全了解智慧型手機產品的某一項功能。很多時候我們要的資訊其實很基本，例如SIM卡的功能，初期2G手機說明書就會有介紹，這時候我們不需要翻閱上百頁的產品規格功能說明書，參考只有十幾頁的簡明版操作說明，反而是比較聰明實際的做法。利用這個例子我想說明的是果蠅像是十幾頁簡明的操作說明，而小白鼠相當於完整的產品規格功能說明書。當我們要查詢人類生理的基本功能而且不需要太複雜的資訊時，善用果蠅動物模式可以節省研究所需的時間，以及摩根教授當初在意的研究經費




(左) 正常果蠅翅膀呈橢圓形，翅脈有固定的排列方向。(中，右) 果蠅失去人類致病基因的同源基因之後，翅膀出現不同型式的病態。

與空間。這種特別注重快速查詢基本功能的研究需求，弔詭地在人類疾病研究時經常出現。

我先列舉兩個生物醫學研究的現況，這有助於說明果蠅在人類疾病研究中弔詭的角色。首先，在人類全基因組裡有2萬多個基因，目前被研究到稍微清楚的基因數目，遠遠少於不清楚的基因數目。儘管科技日新月異，基因體蛋白體技術的進步讓我們可以藉由DNA微陣列(DNA microarray)，次世代高通量定序(Next generation sequencing)，以及全基因組關聯分析(Genome-wide association study; GWAS)發現越來越多和疾病相關的基因，但很多與疾病相關的基因功能卻尚不清楚。科技進步只加速發現越來越多的疾病和各式各樣基因之間的對應關係，但並沒有幫助我們了解基因與生理功能之間的關係。換個方式說明，疾病的分類和診斷是藉由臨床上研究病人症狀、治療的反應及康復的過程所得到的結果。有了新的科技，我們可以利用基因的變化來分類疾病，診斷也能更為精確。但是能快速且精確地診斷疾病只是個開始，真正要掌握疾病還需要了解基因功能，以及基因功能錯誤導致患者症狀的機制，有了基因功能層次的知識才有機會進一步發展標靶治療。第二，說了很多人也許不相信，果蠅雖然小而且原始，卻也有約一萬兩千個基因。而且根據統計60%的人類致病基因在果蠅基因體中有同源基因，人類幾乎大部分和癌症、代謝、老化相關的訊息傳遞路徑在果蠅中也存在著，也就是說60%的人類致病基因是符合文中前段說明的「演化保留」原則。如果某個疾病基因的功能完全未知，欲研究其基本功能而且不需要太複雜的資訊時，善用果蠅動物模式可以節省研究所需的時間以及研究經費與空間。這種特別注重快速查詢基本功能以掌握疾病基因功能的研究，可以果蠅作為動物模式來有效地簡化問題，發揮其小而美的優點。

為了進一步了解這些疾病基因的生理功能，我們在醫學院嘗試建立人類疾病的果蠅動物模式，以果蠅遺傳學平台，研究人類致病基因之生理功能，增加對該疾病分子機轉的了解。利用果蠅豐富的遺傳學資料設計出具系統性、且方便快捷找到疾病基因功能的平台。首先針對會影響人類健康的細胞生理功能設計100株果蠅突變株做為功能路徑搜尋組，利用遺傳學基因交互作用的原理，將欲研究的疾病基因之突變株與路徑搜尋組裡頭的突變株雜交成100株雙突變株，隨後比較100株雙突變株和原先單突株的性狀差異，找到加上疾病基因突變後雙突變株的性狀與原突變株有明顯差異者，確立疾病基因和路徑搜尋組裡找到的突變基因，兩者間有功能上的交互作用。由於搜尋組中的每一個突變株各代表一個特定的細胞生理功能，藉此確立疾病基因和該細胞生理功能有密切的關係，最有可能為疾病基因調控了細胞執行該生理功能。目前突變株已經累積到190株以上，仍持續增加中。累積的突變株涵蓋了33種不

同的訊息傳遞路徑。利用此初版的搜尋工具組，對臺灣的周邊神經病變基因transthyretin，性聯遺傳智能不足基因Cul4B其正常生理功能，以及HBV病毒蛋白HBx的干擾細胞正常生理功能進行研究。

雖然說並非所有的疾病研究都能利用果蠅當「白老鼠」，不過想一想，果蠅有聰明的、有呆呆的、有兇悍的、有溫馴的、有好動的、有同性戀的、有長壽的、有肥胖的、有心律不整的、有肌肉發達的、有不孕的、有毒品成癮的、還有嗜酒如命的……，這麼多有趣的果蠅品種可以作為「白老鼠」，因此在研究上我們還有很大的發揮空間。（本專題策畫／分子與細胞生物學研究所周子賓所長&動物學所陳俊宏教授&農藝系盧虎生教授）

參考文獻：

- [1] 腫瘤果蠅動物模式
Elucidation of a universal size-control mechanism in Drosophila and mammals. Cell. 2007 Sep 21;130(6):1120-33.
- [2] 心臟衰竭果蠅動物模式
A global in vivo Drosophila RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function. Cell. 2010 Apr 2;141(1):142-53.
- [3] 視網膜退化果蠅動物模式
Mutation of a TADR protein leads to rhodopsin and Gq-dependent retinal degeneration in Drosophila. J Neurosci. 2008 Dec 10;28(50):13478-87.
- [4] 老化相關訊息果蠅動物模式
Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. Science. 5 March 2010: Vol. 327. no. 5970, pp.1223-1228
- [5] 藥物成癮果蠅動物模式
Moody encodes two GPCRs that regulate cocaine behaviors and blood-brain barrier permeability in Drosophila. Cell. 2005 Oct 7;123(1):145-56.
- [6] 巴金氏症果蠅動物模式
A Drosophila model of Parkinson's disease. Nature. 2000 Mar 23;404(6776):394-8.



吳君泰小檔案

在簡正鼎教授指導下於2006年自本校分子醫學所博士畢業，之後在中研院分生所簡正鼎教授實驗室擔任博士後研究員。2007年進入臺灣大學醫學院附設醫院醫學研究部從事研究工作。2009年於臺灣大學醫學院分子醫學所擔任助理教授職至今。在吳君泰博士實驗室裡，目前進行兩個主要研究，一是染色質上組蛋白亞型置換對神經系統基因表達的影響。另一個是利用果蠅遺傳學研究人類致病基因功能。

The NTU Style :

蚜蟲成為新興發育模式物種的故事

文·圖／張俊哲

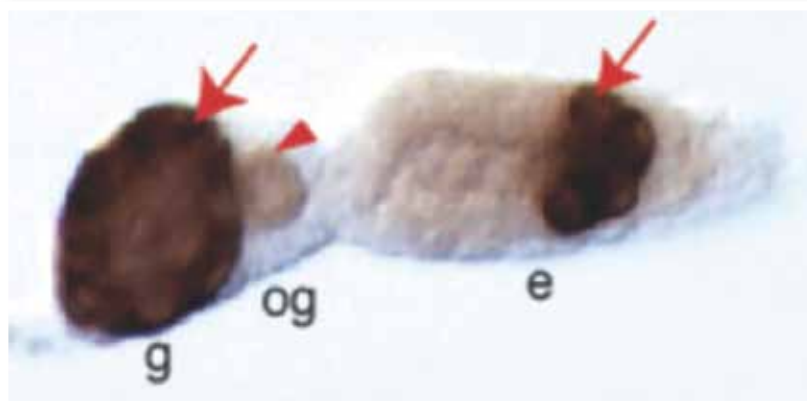


圖1：豌豆蚜的初始生殖細胞（箭號）經由免疫染色實驗被 VASA 抗體所標定。
g, germarium (生殖原區)；og, oogonium (卵母細胞，箭頭)；e, embryo (胚胎)。

約在1990年初期，當我還是碩士生時，我最佩服生化所學長們能以高超的實驗技巧選殖基因，並且親自製備定序電泳膠片，解開基因密碼。當時超羨慕學長能常常用油性簽字筆在 X 光片上頭寫下密密麻麻的“A, T, C, G”，彷彿會做基因定序的實驗，才能成為分子生物學家。不過，對於如何解釋基因序列，以及如何解析基因功能，我幾乎不敢奢求，總覺得那都是頂尖期刊上頭那些“聰明的外國人”才辦到的事。碩士畢業後，我就繼續帶著「基因的迷惘與自卑」入伍。

很感恩的是，退伍後考上公費留考，獲得和“聰明的外國人”共事的機會。在申請學校的過程，和劍橋大學麥克艾肯（Michael Akam）教授接觸，表達對於同盒基因（homeotic genes; 簡稱 Hox genes）如何影響果蠅體節的發育有著濃厚的興趣（事實上當時不過是讀起那類的文章較感興趣而已），並且願意在攻讀博士期間從事相關研究。不料，在我加入艾肯實驗室的初期，他建議我先試著選殖非洲沙漠飛蝗（*Schistocerca gregaria*）的生殖基因 *vasa*，藉以熟悉研究室常用的設備與技術，不用急著做果蠅體節發育的研究。坦白說，大老遠從臺灣飛到劍橋，就是想加入果蠅這個明星物種的研究行列，卻無預警地被“鼓勵”從事蝗蟲基因的選殖，和原先預期實有不小的落差。但為了和指導老師維持和諧的關係，也不要讓老師看扁臺灣的公費生，我鼓起所剩不多的熱情開始進行實驗。感謝臺大生化科學所的訓練，使我得以在比小鼠基因體更為龐大的沙漠飛蝗基因體中，順利選殖到生殖基因 *vasa*，突破研究室長達7年沒有人能選殖到該基因的困境。從那一刻起，我竟然踏上探究昆蟲生殖細胞發育的路途，完全不在原本的生涯規劃當中。值得欣慰的是，我迄今仍為生殖細胞的特化（specification）和移動（migration）著迷不已！

因要標定蝗蟲生殖細胞的移動路徑，我須製備 VASA 抗體。整個抗體製備的過程雖尚稱順利，但在免疫染色的階段卻備嘗艱辛，此乃因蝗蟲胚胎解剖與染色的方法處於草創階段，最佳反應條件不易掌握。我花了整整兩年的時間，標定到蝗蟲初始生殖細胞（primordial germ cells），但染色雜訊總揮之不去。面對這樣的困境，艾肯教授和我都不得不下一個沈痛的



圖2：以孤雌胎生繁衍後代的豌豆蚜蟲。圖中正在分娩的小蚜蟲已懷有身孕，形成三代同堂。（攝影：吳士緯）

結論：我們所製備、純化的抗體品質有待加強！就在絕望之際，我的同事大衛史騰（David Stern）和三浦徹（Toru Miura）提供我豌豆蚜（pea aphid），作為免疫染色實驗的控制組。按常理言，一株專為蝗蟲“量身訂作”的抗體都無法專一地偵測到蝗蟲的生殖細胞，又怎能奢望它可染到蚜蟲的生殖細胞？因此，蚜蟲成為名符其實的“負控制組”（negative control）應是個完美的期待。令人驚訝的是：就在我加入呈色試劑不到兩秒鐘（真的是兩秒鐘那麼短），蚜蟲生殖細胞即被清楚而專一標定（圖1）！雖然當時更換博士研究主題為時已晚，然而我在顯微鏡前下了一個決定：如果有一天能擁有自己的研究室，我一定要從事蚜蟲生殖細胞的研究！

非常感謝臺大昆蟲系的接納，讓我得於 2003 年的夏天一償夙願，開啟探索蚜蟲生殖細胞發育的科學之路。有異於果蠅和常見的有性卵生昆蟲，蚜蟲以孤雌胎生（parthenogenetic and viviparous）的方式大量繁衍後代；也就是說，母蚜蟲根本無需受精，在卵巢中即可自行孕育胚胎；而且，在成熟的蚜蟲胚胎腹中又有“小胚胎”，形成“三代同堂”的奇景，好像“俄羅斯娃娃”（圖2）！在 2006 年，我們首度解開孤雌生殖蚜蟲生殖細胞特化的機制，發現在胚胎細胞尚未形成時，生殖細胞的決定因子已聚集在卵腔後端，負責驅動生殖細胞的特化。由於這是首度以分子層次的證據，揭櫫孤雌胎生昆蟲的生殖細胞特化機制，我們的研究成果被刊登於《國際發育生物學期刊》（*International Journal of Developmental Biology*）的封面（圖3）^[1]。更讓人興奮的是，這是第一篇我們在臺大所發表的國際期刊論文，暫時解除自 2003 年以來沒有研究成果發表、研究能力遭受質疑、研究計畫岌岌可危的危機。

在生殖細胞特化研究達成階段目標後，我們繼續探究生殖細胞如何在胚胎發育的過程移動。當我將這個研究構想向研究生們提出不久後，有一位同學拿出在總圖影印的古文獻

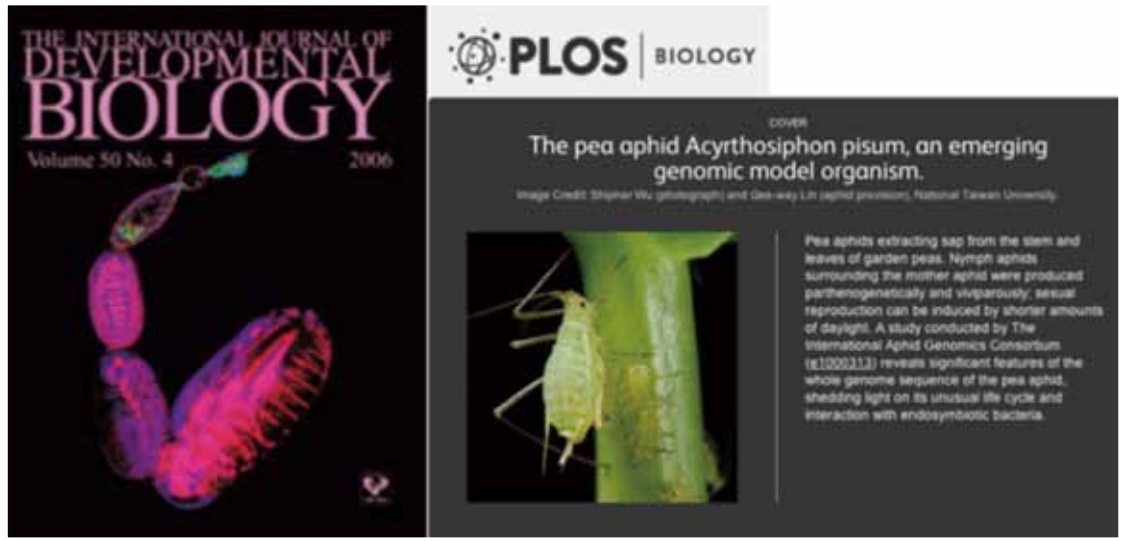


圖3：國立臺灣大學蚜蟲研究團隊之研究成果分別於 2006 年（左）和 2010 年（右）榮登期刊封面。



圖4：蚜蟲生殖細胞的移動。箭號所標示的為 Will 所發現的背側生殖細胞；在中間方括弧所涵蓋的胚胎中，生殖細胞正移向蛋腔前端，由臺大研究團隊的新發現。（圖文：林季瑋、張俊哲）

表示，早在19世紀末（1888），德國學者魯得威爾（Ludwig Will）已利用顯微觀察，描繪出蚜蟲生殖細胞的移動路徑。雖然我看不懂文獻上的德文，但生殖細胞在胚胎背側清楚地被標示出來，卻是不爭的事實！也因此，我不得不終止這個研究。在心情平復後的數週，我再度端詳古文獻，蚜蟲生殖細胞在發育過程幾乎“文風不動”，令人起疑。因為，相較於果蠅生殖細胞須“穿腸破肚”方能抵達性腺，或斑馬魚生殖細胞須先經過原腎細胞才與性腺結合，蚜蟲生殖細胞一直停留在背側，實在靜得不像所認識的動物生殖細胞！難道是威爾錯過了某個發育階段的觀察？

因為當時蚜蟲發育中後期之胚胎免疫染色條件未臻成熟，我們直接由蚜蟲選殖 *vasa* 基因，製備 *vasa* 核酸探針，企圖藉由原位雜合技術（*in situ hybridization*）來探測生殖細胞的移動路徑。雖然在2006年基因選殖和定序的科技已較1990年初期進步許多，我們也在短時間內選殖到兩個 *vasa* 基因，並且備妥探針，但原位雜合的結果卻一再地顯示 *vasa* 基因不能專一地表現在生殖細胞，讓我們大失所望。在此一“內憂”形成之際，又遭逢“外患”威脅：由國際交流

管道得知，國外頂尖大學的研究室也在進行相同的實驗，而且已將蚜蟲（豌豆蚜）的整個基因庫完全定序，只需輕鬆上網，即可取得任何蚜蟲生殖基因的序列！

此一消息傳來，我只能故作鎮定，告訴研究生繼續往前邁進，或尚存一絲生機。就在實驗膠著之際，我突然想到當年因著調整核酸黏合條件，使我選殖到蝗蟲 *vasa* 基因。難道，國外研究單位和我們都還沒有試遍可能的黏合條件，因此錯過了第三個、甚至第四個蚜蟲的 *vasa* 基因？很幸運地，在改變了反應條件後，竟然找到了 “*vasa3*”，而且用它所製備的探針幫我們順利地偵測到蚜蟲的生殖細胞！更令人訝異的是，我們觀察到威爾所忽略的路徑：生殖細胞先位居於背側，但在胚胎翻轉過程（有點像後空翻），生殖細胞會離開背側，移置蛋腔前端；待翻轉後，它們再移回背側（圖4）。迄今仍難忘那個傍晚：當我伸出手向學生道賀這是蚜蟲胚胎研究的重要突破，學生不敢置信，在位於蟾蜍山下的臺大昆蟲館，也能取得先機，做出重要的科學研究。很快地，我們將研究成果投稿至演化發育的老牌期刊 “*Development, Genes, and Evolution*”，論文順利地在 2007 年刊出^[2]。湊巧的是，該期刊發行於德國，正是 120 年前威爾發表蚜蟲生殖細胞文獻的國家。

由於蚜蟲以刺吸式口器吸吮農作物汁液，造成植物枯萎，同時在植株間傳播植物病毒，致使農損慘重，可謂名符其實之重大農業害蟲。因此，2009 年「國際蚜蟲基因體聯盟」（International Aphid Genomics Consortium, IAGC）正式成立，希望藉由國際合作的力量，為剛剛定序完成的豌豆蚜基因體序列進行分析，找出當中的生物學意涵，作為基礎研究與防治策略之參考。當我們接獲 IAGC 的訊息時，一則喜、一則憂。高興的是我們將有機會參與跨國合作，擔憂的是我們的研究計畫將進一步地提早曝露於競爭團隊之前。更令人擔心的是，我們從未有過分析全定序基因體之經驗，冒然報名參加，恐會自曝其短。幾經考慮，我們抱定 “Do or Die, or Don't Try”（RNA Tie Club）的精神勇往直前。在行前我們作足了功課，從零開始學習基因體的分析；在會議過程中我們不卑不亢，好似充滿鬥志的臺商爭取國際商機。會議的結果頗令人欣慰：我們不但得以參與生殖發育基因的分析，而且和許多位蚜蟲分子生物學家建立良好的合作關係。

IAGC 跨國合作的甜美果實終於在 2010 年收成，蚜蟲的全基因體定序分析主要成果刊登於生物學領域排名第一的頂尖期刊 “*PLoS Biology*”^[3]。參與分析工作的博士生和我有幸躋身作者列，個人並榮任生殖基因組的組長。坦白而言，沒有什麼人會在讀這篇論文時還去在乎那近百名的作者是誰；然而，若有人要瞭解參與的單位，應不難發現臺灣大學名列其中。因為該期雜誌的封面就是由臺灣大學昆蟲學系所提供（圖3），封面上的豌豆蚜是百分之百的 “Made in Taiwan”！對我們而言，這是美好的開始，也是更為競爭世代的來臨。因著參與此項工作，我們的國際能見度加增，也陸續發表有關 “蚜蟲原位雜合技術開發”^[4]、“蚜蟲體軸前端之決定”^[5]、“蚜蟲發育基因解析”^[6]、“蚜蟲 RNAi 分子網路之解析”^[7]等研究論文，使得蚜蟲逐步邁向模式物種的行列當中。即將召開的蚜蟲國際研討會，亦有幸擔任「蚜蟲成為研究模式物種（Aphids as Research Models）」之召集人，顯示國際研究社群對臺灣大

學蚜蟲研究團隊的肯定。然而，我們近期在蚜蟲早期胚胎發育的研究也棋逢對手，和其他國際研究團隊短兵相接，讓我們神經緊繃，深怕進度落後。毫無疑問，這些競爭都起因於蚜蟲基因序列之取得更為便利，而且誰先掌握控制它胚胎發育和繁衍的新發現，誰就取得抑止這個令人頭疼的農業害蟲散布的先機！

10年前，僅為實現當年在顯微鏡前許下的美麗願望，投身蚜蟲生殖發育基因的研究。10年來，很訝異，那樣近乎天真浪漫的情懷竟然讓我和蚜蟲研究結下不解之緣。我很清楚地知道，若非國科會、農委會、臺大校方和臺大昆蟲學系的支持，特別是那一群可能比我更浪漫的年輕人，願意加入研究團隊一起打拼，這個具有“NTU Style”的蚜蟲研究不可能延續至今，而且正朝著更具挑戰的未來邁進。☞（本專題策畫／農藝系盧虎生教授&動物學所陳俊宏教授&分子與細胞生物學研究所周子賓所長）

參考文獻：

- [1] Chang, C.-c., Lee, W.C., Cook, C.E., Lin, G.W. and Chang, T. (2006) Germ-plasm specification and germline development in the parthenogenetic pea aphid *Acyrtosiphon pisum*: Vasa and Nanos as markers. *Int J Dev Biol* 50: 413-421.
- [2] Chang, C.-c., Lin, G.W., Cook, C.E., Horng, S.B., Lee, H.J. and Huang, T.Y. (2007) Apvasa marks germ-cell migration in the parthenogenetic pea aphid *Acyrtosiphon pisum* (Hemiptera: Aphidoidea). *Dev Genes Evol* 217: 275-287.
- [3] The International Aphid Genomics Consortium (2010) Genome sequence of the pea aphid *Acyrtosiphon pisum*. *PLoS Biol* 8: e1000313.
- [4] Chang, C.-c., Huang, T.Y., Shih, C.L., Lin, G.W., Chang, T.P., Chiu, H. et al. (2008) Whole-mount identification of gene transcripts in aphids: protocols and evaluation of probe accessibility. *Arch Insect Biochem Physiol* 68: 186-196.
- [5] Huang, T.Y., Cook, C.E., Davis, G.K., Shigenobu, S., Chen, R.P. and Chang, C.-c. (2010) Anterior development in the parthenogenetic and viviparous form of the pea aphid, *Acyrtosiphon pisum*: hunchback and orthodenticle expression. *Insect Mol Biol* 19 Suppl 2: 75-85.
- [6] Shigenobu, S., Bickel, R.D., Brisson, J.A., Butts, T., Chang, C.-c., Christiaens, O. et al. (2010) Comprehensive survey of developmental genes in the pea aphid, *Acyrtosiphon pisum*: frequent lineage-specific duplications and losses of developmental genes. *Insect Mol Biol* 19 Suppl 2: 47-62.
- [7] Lu H-I, Tanguy S, Rispe C, Gauthier J-P, Walsh T, et al. (2011) Expansion of genes encoding piRNA-associated argonaute proteins in the pea aphid: diversification of expression profiles in different plastic morphs. *PLoS ONE* 6(12) : e28051. doi:10.1371/journal.pone.0028051.



張俊哲小檔案

在國立臺灣大學農化系、生化科學研究所畢業後，公費留考赴英國劍橋大學遺傳系取得博士學位。目前任教於臺大昆蟲學系，同時也是臺大生物科技研究所合聘副教授，以及基因體與系統生物學學位學程兼任副教授。專長為發育生物學與分子遺傳學，「分子生物學」是他在臺大的主授課，曾數度獲得校級教學優良之榮譽（2007, 2010, 2011, 2012）。研究方面，曾獲臺大生農學院年輕學者學術研究獎（2006），並於近年獲得學術獎勵和擔任國科會初、複審委員。除了專業課程，另開授「新生專題」與相關科普課程，以及擔任教學發展中心電子報主編，是位很樂於分享與幫助同學的科學家。詳細資訊請參考其個人網頁（<http://lgdntu.blogspot.com/>）。