

Professor David Tosh參訪台大

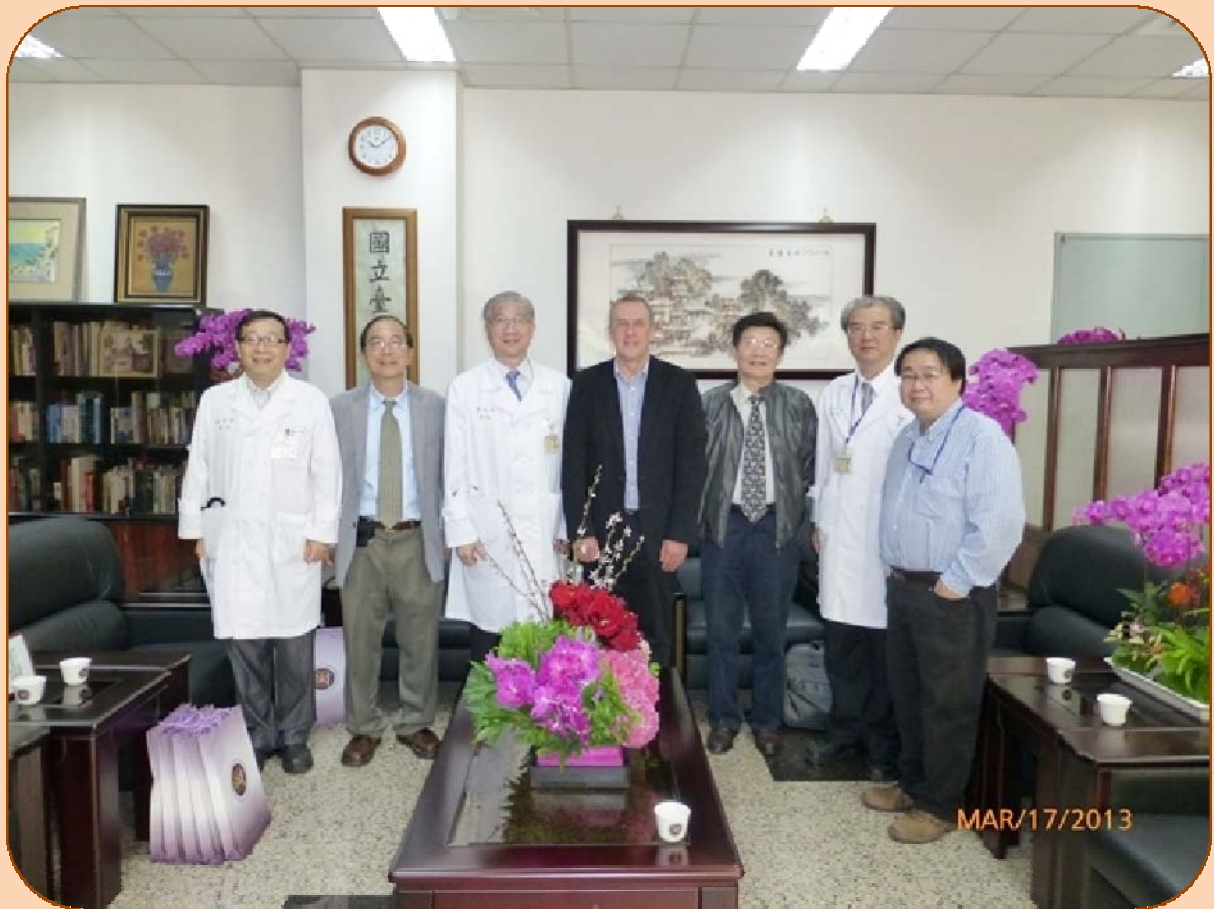
How to make liver cells from different cell sources?

中研院 沈家寧副研究員



David Tosh教授簡介：

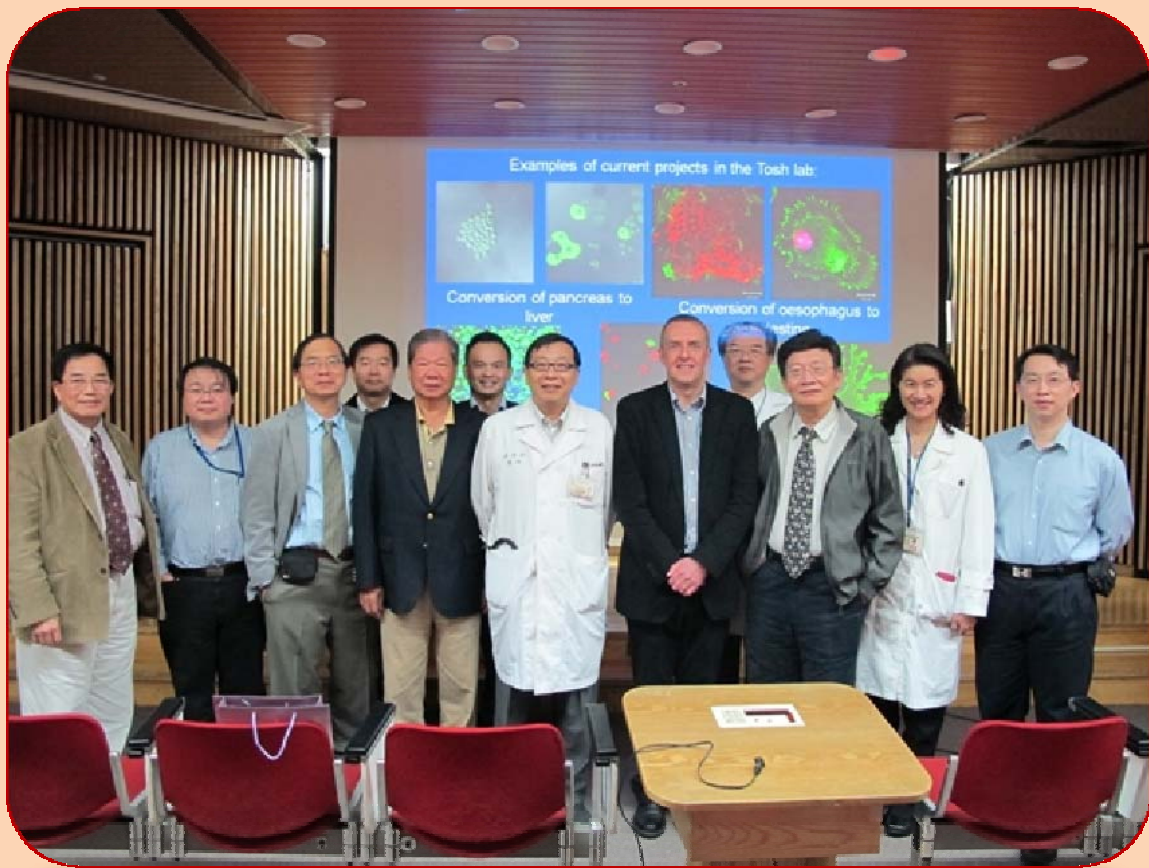
1986年畢業於北愛爾蘭貝爾法斯特的皇后大學 (Queen's University Belfast)，隨即至新堡大學 (University of Newcastle-upon-Tyne) 攻讀博士學位，並於1990年取得生化領域的博士學位，博士後研究至但丁大學 (University of Dundee) 師事 Professor Brian Burchell 教授，主要研究方向為肝臟的醣類代謝及肝臟代謝區域形成 (formation of liver metabolic zonation) 調節，並於1994年開始任教於英格蘭的巴斯大學 (University of Bath)，目前為幹細胞與發育生物學的教授，並擔任再生醫學研究中心主任及生物生化系副主任，這次因為來亞洲參加生化學雜誌的編輯會議 (Board Meeting of Biochemical Journal)，順道應邀來台灣訪問。



至台大醫學院演講並參訪楊泮池院長(右至左)
楊偉勛教授、鍾正明院士、楊泮池院長、Prof. David
Tosh、謝豐舟教授、李宜書教授、沈家寧副研究員。

近幾年發現的有一些組織成體細胞會在組織受損或再生的過程改變其表型的一種現象稱之為轉分化(**transdifferentiation**)，Tosh教授在他演講中首先以胃炎或胃潰瘍的病人為例，說明其胃部會出現小腸化生(**intestinal metaplasia**)的症狀，就是胃細胞改變其表型成為小腸細胞，來解釋當控制細胞狀態的基因發生改變，可能會使體細胞的轉分化為另一類的細胞。再來Tosh教授陸續介紹不同的轉分化研究，首先介紹慢性的胃食道逆流疾病會造成巴瑞特氏食道(**Barrett's esophagus**)的產生，也就是下食道之鱗狀上皮被柱狀上皮所取代的一種病變，同時取代鱗狀上皮的柱狀上皮具有「腸化生」(**intestinal metaplasia**)的現象，Tosh教授說明他們在找尋其關鍵機制時發現這現象與胃部的小腸化生透過**Cdx2**調節的情形並不相同，可能是因為**HNF4**表達控制其細胞表型的轉變。再來則說明胰肝轉分化機制之研究，基本上在胚胎發育的過程，肝臟與胰島都是起源於內胚層的細胞，而在胰臟癌化的過程中發現有轉分化產生肝細胞的現象，Tosh教授等人發現經由基因重新編程或控制微環境的方式，肝臟與胰臟細胞能在體外能互相轉分化，建立胰肝臟轉分化之細胞模式，並發現關鍵基因**C/EBPbeta**參與調節胰肝臟轉分化途徑。Tosh教授等人分析胰肝轉分化發現，轉分化的肝臟細胞具有不同的代謝表型，進一步利用**beta-catenin**的剔除鼠證實，肝臟細胞具有不同的代謝表型，是透過**wnt/beta-catenin**來加以控制的。

因轉分化而來的肝臟細胞可表達多種肝臟酵素，所以目前進行肝損傷的移植治療或是藥物篩選的測試，除了可考慮利用轉分化而來的肝臟細胞外，Tosh教授也簡介他們利用人類胚幹細胞誘導分化成為可表達多種酵素的肝臟細胞，並進一步說解釋，因為肝細胞具有產生葡萄糖的能力，所以透過減少培養基中葡萄糖，Tosh教授已經可以誘導人類胚幹細胞產生高純度的肝臟細胞。最後Tosh教授認為如果今後的研究中能繼續克服幾個後續的技術障礙，如果我們可以在體外將成年自體細胞轉變為大量的肝臟細胞用以進行藥物篩選的測試，這將大大減少藥物開發的成本。



2013.03.18 Prof. David Tosh 至台大醫學院演講