





Tissue-Specific Expression System in Zebrafish for Biomedical Research



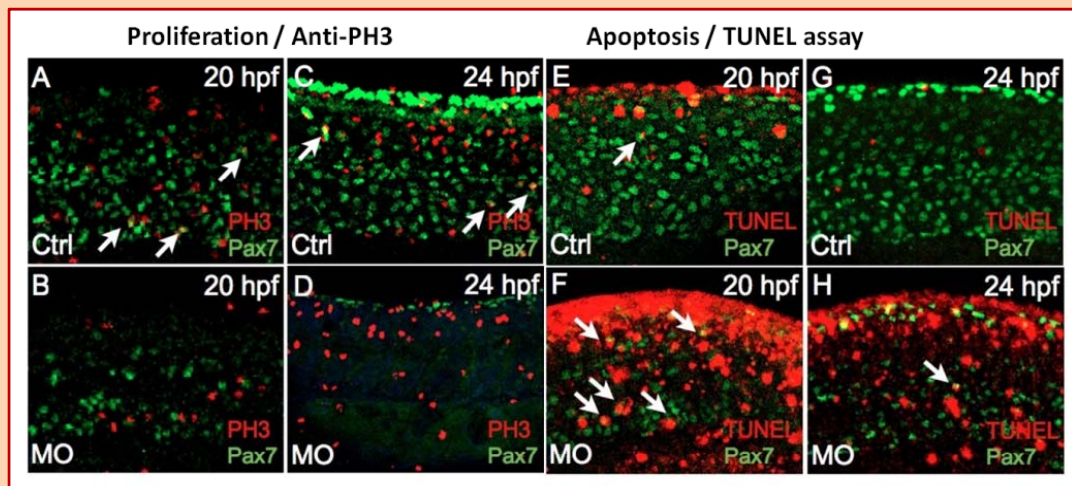
吳金洌 特聘研究員
中研院個體細胞研究所

撰文: 博後吳松鎔

斑馬魚在分子生物研究有幾項優勢，其中包含基因已解序且與人類有高達70%以上相似、花費少、生長快、子代多等，所以本實驗室以斑馬魚作為研究模式，探討肌肉、肝臟發育及肝癌形成之相關機制。在肌肉發育研究方面，以吳郭魚處理生長激素（**Growth hormone**）研究肌肉成長相關因子，經由微陣列分析，我們發現顆粒性蛋白前體（**Progranulin**）於處理生長激素後會有大量的表現，所以推測顆粒性蛋白前體可能為**Growth hormone**之下游基因並參與調控肌肉的生長。在斑馬魚實驗中，利用肌肉專一表達啟動子表達顆粒性蛋白前體可讓體重及體長增加，而以**morpholino**抑制其表現，則能抑制斑馬魚肌肉生長，顯示**Progranulin**的確可以誘發肌肉的生長。

	Control	To/2-pgrn	BW (g)	BL (cm)
♂			48.14% ↑	18.6% ↑
♀			48.0% ↑	13.6% ↑

肌萎縮側索硬化症（**Amyotrophic Lateral Sclerosis**）是一種神經退化的疾病，此疾病會造成肌肉的萎縮，此現象伴隨著肌肉成體幹細胞之量的下降以及其功能的喪失。研究顯示顆粒性蛋白前體的突變以及失調和漸凍人有相關連性。然而顆粒性蛋白是否會透過調控肌肉成體幹細胞之細胞數而進一步的影響肌肉的生長則還不清楚，因此我們以**morpholino**抑制顆粒性蛋白前體表現，結果發現的確抑制其表現會使肌肉成體幹細胞大量減少，而此細胞減少的原因為抑制成體幹細胞的分裂以及促進其發生細胞凋亡。

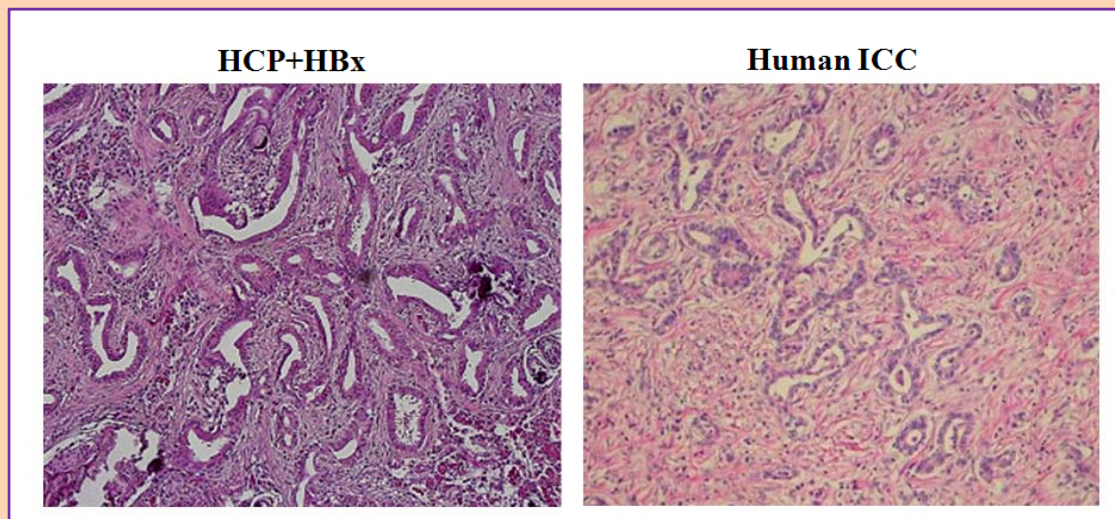


此研究成果對於了解顆粒性蛋白前體如何影響肌肉生長機制以及未來對於肌萎縮側索硬化症的治療將有所貢獻。

另一方面我們也發現顆粒性蛋白前體為肝臟生長所必須，以morpholino抑制其表現，會導致hepatoblast之分裂受到抑制，進而抑制肝臟的大小。進一步以微陣列分析，我們也發現c-met為顆粒性蛋白前體的下游基因，且抑制顆粒性蛋白前體所造成的hepatoblast之分裂受到抑制是透過其對c-met基因之調控。

在原發性肝癌中，膽道癌是第二種常見的惡性肝腫瘤，僅次於肝癌，屬肝臟內膽管癌變，早期很難察覺，目前僅能以手術切除方法治療，預後5年存活率低於3%。由流行病學調查分析，肝內膽道癌的形成與感染B型肝炎病毒和C型肝炎病毒相關，然而究竟此兩種病毒如何引發肝內膽道癌，其致癌機制仍然不明，尚無動物模式被建立且研究此直接關係。

本實驗室建立了表現B型肝炎病毒X蛋白質與C型肝炎病毒核心蛋白質之雙轉基因斑馬魚，並證實於肝臟內誘導其表現會造成纖維化與肝內膽道癌，而且斑馬魚肝內膽道癌生物標記基因與人類膽道癌相似。



同時，我們亦在B型肝炎病毒X蛋白質與C型肝炎病毒核心蛋白質誘發之肝內膽道癌中，發現一種名為TGF- β 1的細胞因子，具有關鍵活化功能。抑制TGF- β 1的形成，即減少肝纖維化與肝內膽道癌之形成，顯示TGF- β 1於此兩種蛋白質誘發的肝內膽道癌形成中扮演重要角色。此斑馬魚模式將可作為研究感染B型肝炎病毒與C型肝炎病毒引發之纖維化與肝內膽道癌的分子機制平台，未來將對於肝內膽道癌的早期診斷、藥物篩選、以及研發新治療方法，提供新的研究方向。



博後吳松鎬回答問題



2013.02.27 吳金洌教授於台大醫學院演講