

2014年10月24日演講照片-台大生科院3F演講廳

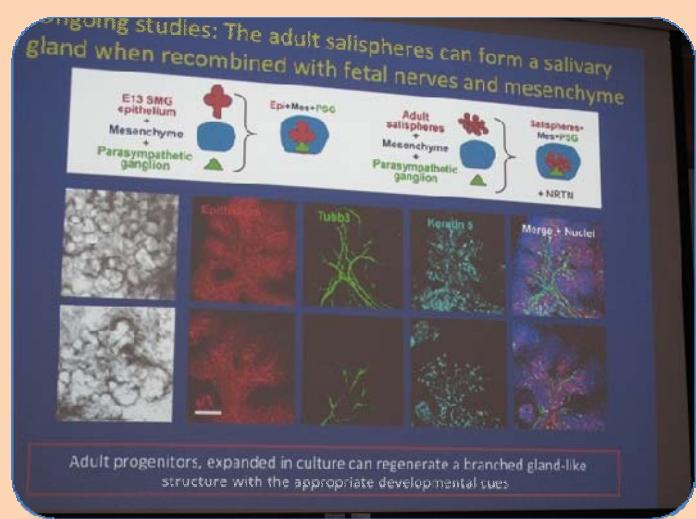
演講人 : Matthew P. Hoffman, B.D.S., Ph.D.

Senior Investigator

Chief, Matrix and Morphogenesis Section

National Institute of Health/Nidcr

題 目 : Hs3st3-modified Heparan Sulfate and FGFR2b Signaling Control Progenitor Expansion During Salivary Gland Development



# **Hs3st3-modified heparan sulfate and FGFR2b signaling control progenitor expansion during salivary gland development**

耳鼻喉部 李浩緯/楊宗霖副教授

近年來隨著幹細胞與再生醫學相關研究漸漸成為醫學研究的主流，許多器官與腺體的早期發育過程慢慢又被科學家們重新放大檢視。以現在科技做為工具，科學家們發現了許多在過去從未被認真看待的線索與知識對幹細胞的分化，生長及其相關研究有著重大的影響。

於唾液腺的發育過程中，過去的文獻指出纖維母細胞生長因子受體(FGFR2b)與其受質的一系列訊息傳遞系統扮演著關鍵的角色，近年來，隨著基因轉殖技術的成熟，在FGF10基因突變的轉殖老鼠中，唾液腺以及許多器官的發育被終止了，此一現象無疑直接證明了FGFR2b及其訊息傳導系統對唾液腺早期發育的重要性。然而，究竟是什麼樣的機制足以調控這整條訊息序列在之前的文獻中並沒有定論，透過Hoffman教授近期的研究提供了我們解析這整個調控系統的一個切入點：硫酸肝素(Heparan Sulfate ; HS)是細胞外基質(Extra-cullular Matrix; ECM)中重要的成分之一，過去文獻均指出HS對於FGFs與FGFRs有著相當高的親和度。因此，若能解析HS如何去調控FGFR2b的訊息傳導系統，對許多生命早期的疾病，特別是發育過程中產生之突變或是缺失有重要的臨床意義。

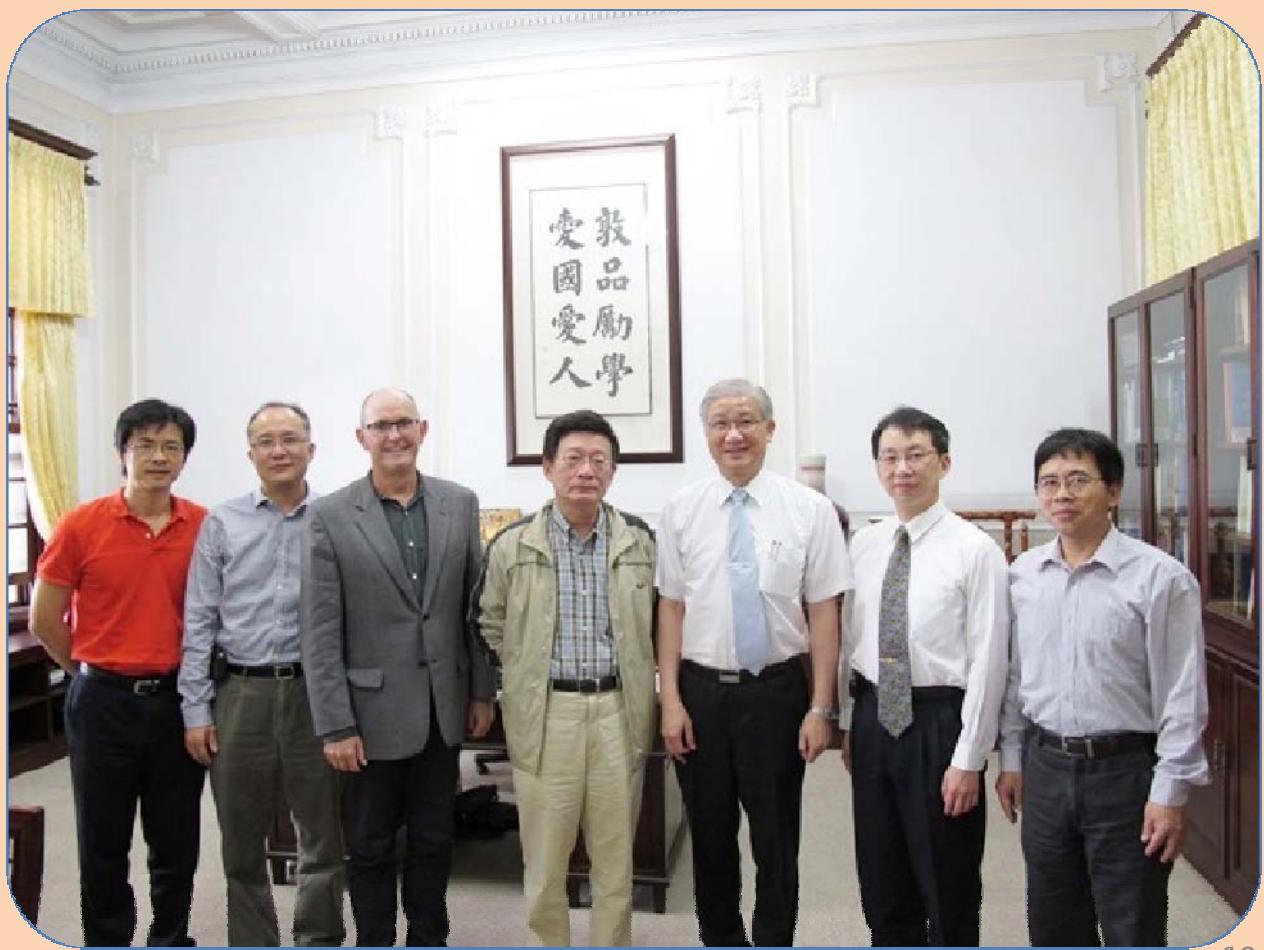


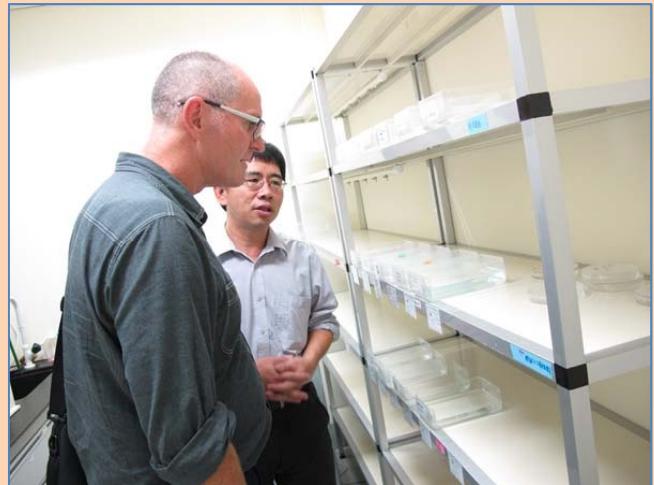
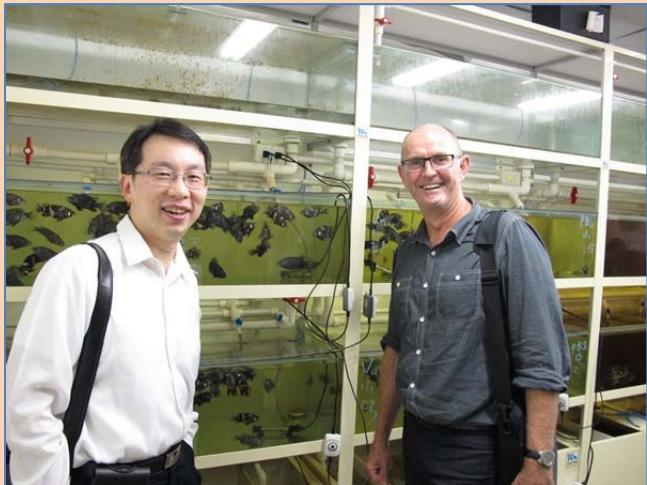
**Hoffman**教授指出藉由外加FGF10以及肝素酶(Heparanase)促使肝素酶水解HS的結構，發現HS的醣蛋白片段能夠促使唾液腺上皮組織的伸展與增生，然而過量的HS卻僅僅使得上皮末端增大，卻失去了伸展的效果，因此**Hoffman**教授假設了HS於上皮末端的原始腺泡組織能調控唾液腺上皮前驅細胞的功能。然而，位於上皮末端並具備增生以及分化能力的前驅細胞上皆表現了Kit與FGFR2b這兩種蛋白，在進一步的分析中指出，FGFR2b的受質FGF7/10致使Kit的受質SCF相對應的基因表現量提升，此一現象證明了Kit以及FGFR2b這兩套訊息傳遞系統有密切的關連性。再者，**Hoffman**教授更進一步指出SCF與FGF10會使得位於唾液腺上皮組織中的K5，Kit，以及K14等數種前驅細胞的數量向上提升。串聯HS與Kit/FGFR2b的傳遞系統，**Hoffman**教授及其團隊認為Kit前驅細胞具有修飾HS結構的性質，並且此一性質會影響FGFR2b訊息傳遞系統所影響之唾液腺上皮的增生現象。透過一系列即時基因表現的分析，Kit前驅細胞會促使上皮組織末端表面的Hs3st3此一具有修飾HS功能的酵素的表現量增加，此一酵素會將HS側鏈的3-O鍵結硫化(sulfated)。為了證明酵素修飾後側鏈中的3-O硫化鍵結對唾液腺發育有重要影響，修飾後具有3-O硫化鍵結的HS直接投入培養系統中可以明顯發現唾液腺分枝發育增強以外，上皮末端的Kit與K14前驅細胞的數量以及增生能力也有明顯增加；更進一步地，此一修飾後的HS會增加FGFR2b與其受質FGF10的親和力大幅度上升，這些證據都說明了此一酵素對HS的作用調控了Kit與FGFR2b訊息傳遞系統並進一步影響唾液腺發育的過程。

因此，HS的結構以及其在發育過程中所受到的修飾均會藉由FGFR2b/Kit 訊息傳遞系統調控唾液腺前驅細胞的數量及其表現行為，**Hoffman**教授的研究無疑提供了我們一個證據，證明細胞外基質與細胞間的交互作用會對發育的進程(progression)有深遠的影響與意義。



與楊泮池校長訪談





參觀生科院

