

# 跨領域研究的皮毛之道： 幹細胞以及皮毛的再生及演化

## PART 2

### (小型發育再生研討會演講實錄)

鍾正明院士  
陳弘觀 劉麗芳 整理

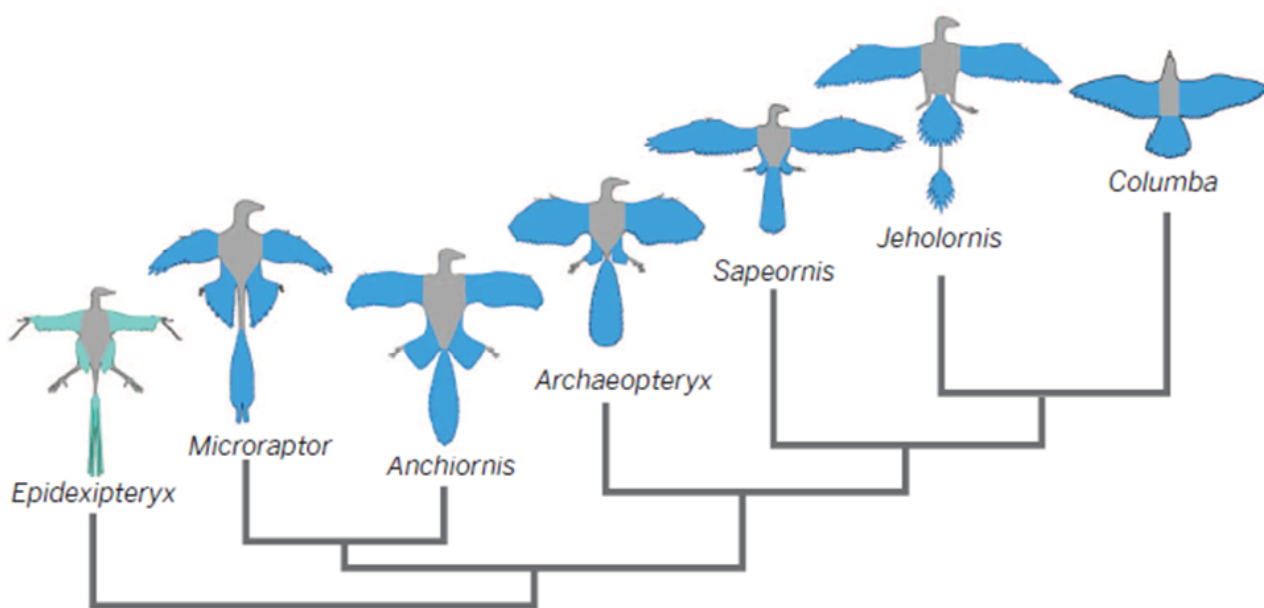
#### 有羽恐龍與鳥的演化

第二部分，是有關我們去年寫的有關於鳥類羽毛的綜述文章，刊登在**Science**，也被**Science**選為2014年十大科學突破之一。這個團隊裡面有做恐龍的，挖化石的，也有做地質的，跟飛行工程的。中國人說三個臭皮匠勝過一個諸葛亮，這就是要將不同領域的人集合起來觀察研究，對於同一個問題可以有觸類旁通較整體性的瞭解。

一億三千萬年前中國熱河遼寧省發現含各種各樣的化石。那時因為火山爆發的關係，這些有羽毛的恐龍就馬上被埋起來。考古學家說，這跑得快的中華鳥龍是溫血的。但要恆溫，一是要增加熱量的製造，二是要減少熱量散失。現在都同意說減少熱量的散失是第一個**driving force**，所以**skin appendage**就開始分岔，像我們身上的羽毛夾克一樣可以把空氣鎖住。在這隻中華鳥龍身上的羽毛沒有區域性的差別。尾羽鳥身上的羽毛就有差別了，有兩側對稱的羽毛，腳很長，翅膀很短，應該是飛不起來，但是這樣的羽毛就有溝通的功能，或是嚇阻敵人，或是吸引異性。

現在的觀念是這樣的，侏羅紀的時候因為樹都很高大，像現在的熱帶雨林一樣，所以那時的四足羽龍就像現在的飛鼠滑翔，牠就從這棵樹滑翔到那棵樹再爬上去。白堊紀，氣候較乾，樹長的沒有那麼高了，天空就開闊起來，這個時候的四足羽龍就到了適應新環境，腳上的羽也不要了，尾只剩平衡用，反而是前肢伸長為翅，成就真正合乎aero-engineering的飛翔(Fig.7)。我們這跨領域的作者群中有工程背景的，就把這個設計整理出一些道理。我實驗室貢獻是在evo-deve的層次，尋找羽毛如何一步一步演化的分子過程。

## *Evolution of Flights*



**Fig. 7** Different types of four winged dinosaurs imply different flying modes and the evolution of feathers. From Xu et al. Science, 346: 1342-

我們目前的了解，羽毛的功能是保暖，飛翔，還有溝通。我實驗室的貢獻是了解它羽毛型態一步一步演化上的過程，從一個平滑體表到多數羽胚，從毛囊的形成到羽枝的分化，從兩側對稱的羽片到不對稱，每一個步驟都是一個**evolution novelty**，最後加起來才演化出一個成功的羽毛。

可是單靠羽毛並不能造成鳥類的誕生。另外別的學者從骨骼的演化去研究，了解到早期的恐龍為了生存有兩種路線可以選擇：一種策略是越長越大，演化成今日我們熟知的巨大恐龍；另一種策略是越長越小，可以更敏捷適應各種狀況，演變成今天的鳥類。

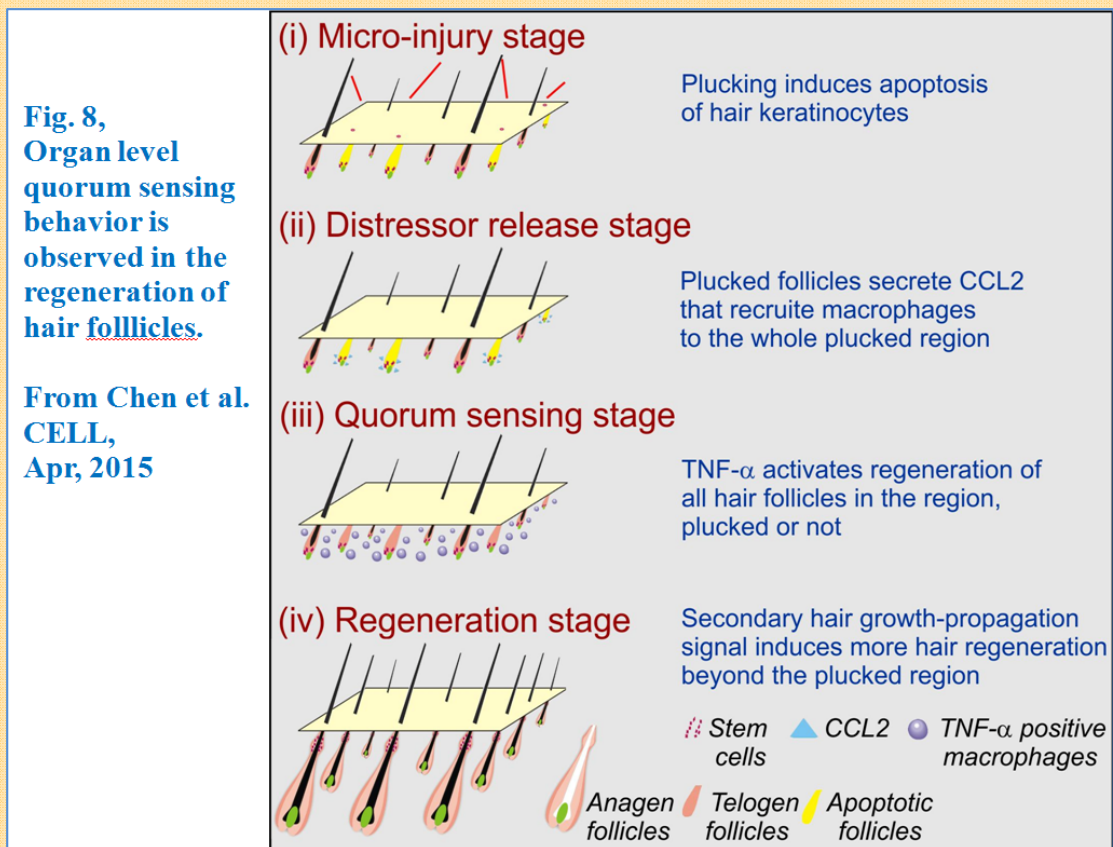
## 毛髮族群的再生行爲

小雞由小到成長的公母雞，羽毛會改善形狀。人的毛髮也有也有類似的現象，從小嬰兒，到青春期長出鬍子，到老人禿頭，這裡就有一個有趣的問題，要研究毛髮的演化，就要問人臉是怎麼演化出來的？是為什麼人要有臉呢？如果去看靈長類，就發現很多猿猴的臉是很小的，臉是後來越演化越大，從**skin appendage**去看人類的演化，人是東非的猿猴演化而來。八百萬年前，東非都是熱帶雨林，原始人猿過得很舒服，手一伸就是果子等食物。後來因為東非地形變化，雨林沒了，人被迫出走到草原上。這促成人類團隊合作。要獵捕大型動物，可能有三十個五十個人一起行動，設計各種策略，一群從這邊過去，一群從那邊過去，於是溝通的需要就是一個**driving force**，於是臉就越來越大，也促使語言發展。

人類另一個和皮膚有關的演化就是汗腺，老鼠的汗腺只有腳上有，人身上是演化出一個新的**enhancer**，讓他的汗腺到處都是，這就幫助早期人類在草原上長跑逐獵時仍然可以恆溫，能夠成功存活。

我們研究人的毛髮生長，一根單獨的毛髮有自己的生長週期，就好像一個小時鐘一樣決定甚麼時候長甚麼時候停。可是一個人身上有三萬個毛髮，這三萬根毛髮集合起來要怎麼調控它？這是一個族群的問題，一個人生病看醫生是個人醫療行為。一整個社會族群的健康就是公共衛生的問題。毛髮成長也有類似考量，一根毛髮的再生周期，不僅決定於單一毛囊，也決定於它毛囊外的大環境。我們發現真皮肉之脂肪組織會影響，季節會有影響，年齡也會有影響，事實上雄性禿一開始並不是幹細胞的問題，而是周圍的環境先出問題。

我們最近工作顯示免疫反應也是一種影響毛髮再生的大環境，這個我們怎麼找到的呢？這要感謝皮膚科的陳志強醫師，他也很有轉譯的概念，我們想知道拔頭髮會不會促進長毛，可能拔兩百根長一千根，因為拔毛也會影響環境，用這個被影響的環境再去影響另一根沒有被拔的毛。以前實驗拔毛都是一大片拔再分析再生結果，這樣當然也會有結果只是得不到進一步精緻的知識。皮膚科醫師習慣一根一根拔，我們以拔兩百根毛為準，如果在**2.4**平方公分的區域內，每根毛都會長回來，因為刺激很密集。如果分散到**8**平方公分的區域內就全不長了，因為信號被dilute。如果找到一個剛好的密度(**5**平方公分)所有毛髮，拔或不拔，會全部都長。這個再生的反應不是線性的，是有一個**threshold**的存在。後來我們就跟一些作數學生物學家合作，發現可用“群體感應”來解釋這一現象(**Fig.8**)。



群體感應這基本上是一個民主制度的概念，是一個去中心的系統的決定，顯示族群沒有老闆也能反應真菌類要抵抗細菌也有類似的行為，一個真菌受到細菌的侵襲也會釋放訊號，起先開始時其它真菌是不會理這個訊號的，等到接二連三很多真菌都釋放**distressor**，達到一個**threshold**，所有真菌一起產生**antibiotics**。

這樣的行為，在其他器官的幹細胞調控上也有表現。在免疫反應上面，可能都有類似的現象。作到這邊其實還不夠，像**cell**這樣的期刊除了要有好的現象，好的解釋，還要有分子**mechanism**。後來發現是CCL2表達變高，引起巨噬細胞聚集，帶來TNF $\alpha$ ，是一個免疫的反應。我們這跨領域團隊，在合作解決問題時，就好像大家結伴去大峽谷探險，有的攝影，有的研究地點，有的研究生物生態，有的研究峽谷微氣候，最後總合起來，才能對大峽谷有一整合性的了解。我們在體表器官發育、再生及演化四維空間中探索，藉著跨領域的團隊合作，悟出一些皮毛之道，但也期待這些原則是代表再生之道的一個表像及範例，能貢獻於再生醫學的應用。

我們發育再生中心未來的發展，除了各個**scientist**各有專長之外，也是希望大家之間有比較多的溝通合作。