

99年10月27日演講
胚胎幹細胞與哺乳動物功能性基因體學研究
台大臨床基因醫學研究所 陳佑宗 助理教授



功能性基因體學研究著重於以高通量之方法來加速對於基因體中個別基因及其產物之生物功能描述、註解。相較於其他物種，以哺乳動物模式從事功能性基因體學研究的先天限制在於其個體大小、世代交替所需時間及其基因體複雜度。

1981年，劍橋大學Dr. Martin J. Evans的實驗室首度建立了小鼠胚胎幹細胞在活體外的培養技術，其後證實小鼠胚胎幹細胞能被植入宿主胚胎，形成嵌合體(chimera)，並在嵌合體生殖腺內有效貢獻到生殖細胞的形成，傳遞遺傳物質至下一代(germline transmission)。從那時開始，科學家們便致力發展在胚胎幹細胞操作的基因改造技術，希望藉由小鼠胚胎幹細胞的特性輔助達成基因改造小鼠之設計與製作，以提供生物學家們對於活體內基因生物功能闡述之研究材料、創造特定人類遺傳疾病之哺乳動物模式。於2007年，當時積極參與之先驅科學家包括猶他州立大學鹽湖城分校之Dr. Mario R. Capecchi及北卡州立大學教堂山分校之Dr. Oliver Smithies與Dr. Martin Evans共享諾貝爾生理醫學獎。小鼠胚胎幹細胞及其應用對於當代生物醫學研究的衝擊可見一斑。

小鼠胚胎幹細胞為哺乳動物基因功能研究開啟了一個新紀元，由於其體積小、分裂速度快，最重要的是每一個單獨的小鼠胚胎幹細胞都具有增殖、用於嵌合鼠製作，傳遞改造基因至下一代個體的潛能。因此，在一個直徑 10 公分的細胞盤上所培養之上千萬的小鼠胚胎幹細胞，在特殊前提下，可被視為上千萬的個體進行特定表徵篩選。這使得在哺乳動物基因體進行大規模突變、正向遺傳篩選(forward genetic screen)的夢想，有條件的以另一種形式達成。

此外，搭配從90年代末期開始之小鼠全基因體定序計畫，以基因誘陷(gene trapping)、基因標的(gene targeting)技術之高通量平台來建構全基因體突變小鼠胚胎幹細胞庫，讓使用者結合反向遺傳學(reverse genetics)方法藉由電腦在資料庫中搜尋目標基因、調出突變小鼠胚胎幹細胞株，以生產所對應之突變小鼠來進行表徵分析，驗證假說。

利用此小鼠胚胎幹細胞、哺乳動物功能性基因學做為技術平台開發新藥之代表為總部設在美國德州之 Lexicon Pharmaceuticals (目前市值約502.7 millions)，此藥廠自1995年開始，率先建立一個包含超過 27 萬株突變小鼠胚胎幹細胞庫，於其中挑選超過 5,000株具有發展藥物標的潛力之基因突變，衍生基因突變小鼠，再以高通量表徵分析平台，鑑別、開發新的藥物標的。目前全世界也結合各國資源由美國國家衛生院(NIH)領軍，欲建立一開放的全基因體突變小鼠胚胎幹細胞庫，供全世界的科學家使用。

在小鼠胚胎幹細胞建立後17年，1998年，威斯康辛大學麥迪遜分校的Dr. James A. Thomson在Science雜誌上首先發表人類胚胎幹細胞的論文。雖然人類胚胎幹細胞在形態及培養條件上與小鼠胚胎幹細胞有諸多不同，但是卻同樣具備分化為各種由三種不同胚層衍生組織的潛能(pluripotency)。人類胚胎幹細胞活體外培養技術的建立為人類基因的生物功能研究開創了一個全新的平台，而一個新平台的初期發展往往奠基於相近既有平台的發展經驗及技術平移。



99年10月27日
陳佑宗老師演講

有鑑於基因遺傳操作技術在小鼠胚胎幹細胞應用於生物醫學相關研究發展上的深遠影響，於2003年Dr. James A. Thomson實驗室的博士後研究員Dr. Thomas P. Zwaka首先在人類胚胎幹細胞中利用同源重組互換達成基因標的。雖然由於人類胚胎幹細胞的生物特性造成遺傳操作上的困難，目前在人類胚胎幹細胞上的基因改造應用仍受到侷限。但是未來參考小鼠胚胎幹細胞的發展模式，再根據人類胚胎幹細胞的生物特性與倫理、法律上的定位做適度修改，逐步拓展、開發人類胚胎幹細胞在功能性基因體學上的潛在應用，其對於生物醫學研究的貢獻應是指日可待。

A Brief History of Embryonic Stem Cell Research

