



Number 7, 2011.05.01

臺灣大學「發育生物學與再生醫學研究中心」電子報

Research Center for Developmental Biology and
Regenerative Medicine Newsletter

中心網頁：<http://homepage.ntu.edu.tw/~ntucdbrm622/>

中心主任：楊偉勛 教授

榮譽主任：鍾正明 院士

總編輯：謝豐舟教授

副總編輯：吳益群教授

編輯顧問：孫以瀚研究員、邱英明教授

編輯幹事：陳敏慧教授、徐善慧教授、謝武勳副教授、
黃彥華副教授、李士傑副教授、黃敏銓副教授、
丁照棣副教授、陳信孚副教授、曹伯年助理教授、
王弘毅助理教授、劉逸軒助理教授、陳佑宗助理教授、
林頌然助理教授、林泰元助理教授、楊宗霖助理教授、
鄭乃禎醫師、鄭暉騰醫師、陳沛隆醫師、顏伶汝副研
究員

美編製作：劉麗芳

發行日期：2011年 05月 01 日

日本, 頑張って!!



雨後的櫻花 東京六本木 毛利庭園

By Prof. Fon-Jou Hsieh
台灣大學

本次主題

1. 活動預告

- (1). 沈家寧 助研究員 演講/中央研究院/基因體研究中心
- (2). 第一屆亞太地區果蠅研討會
- (3). 潘俊良 助理教授 /台大分子醫學研究所

2. 文獻推薦/ Cancer Stem Cells

台大小兒部血液腫瘤科/張修豪 醫師

3. 專題演講

- (1). 楊宗霖 助理教授 /台大醫院/耳鼻喉部
組織工程在再生醫學的應用

- (2). **Professor Shigeru Kondo,**
Graduate School of Frontier Biosciences/Osaka University
Reaction-Diffusion Model as a Framework for Understanding
Biological Pattern Formation
簡維弘 /王弘毅 副教授

- (3). **Assistant Professor Naoki Osada**
Department of Genetics, Graduate School for Advanced Studies,
Mishima, Japan.
粒線體與核基因組的補償性演化：
靈長類呼吸鏈複合基因的證據
王弘毅 副教授 /謝佳宏

4. 典型在夙昔-我心目中的李鴻 老師

蔡力凱/台大醫院神經部主治醫師

活動預告:

演講人: 沈家寧 助研究員

中央研究院 基因體研究中心

主題: Cellular plasticity of the pancreas

**時間: 2011年05月11日, 星期三,
12:30-1:30pm**

地點: 台大生科院 3F會議室

HONORS:

- ORS Award, Committee of Vice-chancellors and Principals of Universities of United Kingdom (1999-2002)
- Conference Scholarship of International Federation of Cell Biology (2000)
- Entrant of Santa Cruz Investigator Award (2001)
- Conference Scholarship of British Society of Developmental Biology (2000, 2001)
- Conference Scholarship of International Society of Differentiation (2002)

沈家寧 助研究員 網站CV:

http://www.genomics.sinica.edu.tw/index.php?option=com_content&view=article&id=70&Itemid=183&lang=zh

活動預告：

第一屆亞太地區果蠅研究研討會

1st Asia-Pacific Drosophila Research Conference

APDRC 將於**2011年5月22-25**日於台北市劍潭青年活動中心舉行，歡迎參加！

研討會及報名網址：

<http://www.imb.sinica.edu.tw/symposium/apdrc/index.php>

佈告欄：

台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心網頁

<http://homepage.ntu.edu.tw/~ntucdbrm622/>

會公佈每月演講預告及相關研討會訊息，每期電子報也可直接下載，請多多利用。

活動預告：

演講人：潘俊良 助理教授
台灣大學 分子生物研究所

主題： Regulation of Wnt Secretion by AP-2 and Retromer-Dependent Wntless Recycling

地點和時間：

**台大生科院 3F 會議室- 06月01日，星期三，
12：30-13：30PM**

Academic and Professional Experience:

- 2010-present **Assistant Professor**, Graduate Institute of Molecular Medicine, School of Medicine, National Taiwan University, Taiwan
- 2008-2010 **Postdoctoral Fellow**, Ernest Gallo Clinic and Research Center, University of California, San Francisco, USA
- 2002-2003 **Research Assistant**, Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica, Taiwan
- 1998-2002 **Resident**, Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taiwan

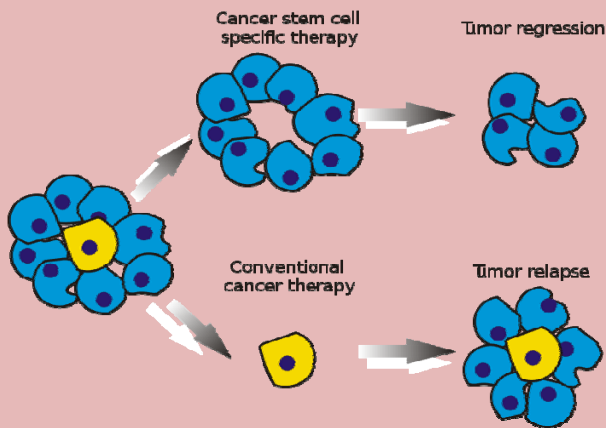
潘俊良 助理教授

實驗室網站：

<http://www.mc.ntu.edu.tw/department/molecular/medhomepage/lab/C-L%20Pan.htm#history>

The distinction between targeted (above) and conventional

(below) cancer therapies. – from Wikimedia Commons.



文獻推薦

台大小兒部血液腫瘤科
張修豪醫師

Cancer Stem Cells

1. Cells of origin in cancer. Visvader JE. Nature. 2011 Jan 20;469(7330):314-22.
2. Cancer stem cells in the central nervous system--a critical review. Prestegarden L, Enger PØ. Cancer Res. 2010 Nov 1;70(21):8255-8.
3. Insights into the stem cells of chronic myeloid leukemia. Sloma I, Jiang X, Eaves AC, Eaves CJ. Leukemia. 2010 Nov;24(11):1823-33.
4. Head and neck cancer stem cells: The side population. Tabor MH, Clay MR, Owen JH, Bradford CR, Carey TE, Wolf GT, Prince ME. Laryngoscope. 2011 Mar;121(3):527-33.
5. Cancer stem cell niche: the place to be. Borovski T, De Sousa E Melo F, Vermeulen L, Medema JP. Cancer Res. 2011 Feb 1;71(3):634-9.
6. Breast cancer stem cells: treatment resistance and therapeutic opportunities. Al-Ejeh F, Smart CE, Morrison BJ, Chenevix-Trench G, López JA, Lakhani SR, Brown MP, Khanna KK. Carcinogenesis. 2011 Feb 10. [Epub ahead of print]

組織工程在 再生醫學的應用

台大耳鼻喉部 助理教授
楊宗霖醫師

人類是高等演化的生物體。然而，愈高等的生物其組織器官也愈複雜，其再生能力也越低，不足以完全恢復損傷器官的功能。因此，針對人體會面臨的器官受損或喪失的問題，再生醫學嘗試利用生命科學、材料科學、及臨床醫學的知識和技術去重建具有相同功能的組織和器官，以期能恢復原有生理功能。對於器官的發育，發育生物學已藉由許多物種的解析，逐漸揭開器官生成的藍圖和要素。然而，如何去應用這些重要的生物因子和器官組織的設計，在符合人體應用規範條件下來生成這些組織和器官，是再生醫學的重大挑戰。

現今組織工程和幹細胞的技術，在體外生成單類細胞所形成的組織，已有相當的進展。然而，人體的器官大多是由多種複雜的組織所構成，能重建複雜的組織器官才能符合臨床所需。而如何進行臨床前試驗，包括選擇合適的動物實驗和所用試劑的規範均會左右臨床運用的成功機率。在人體內，新生膀胱是第一個成功移植，生成自實驗室的人工器官。由來自於生物個體本身的細胞，在實驗室利用組織工程的技術新生膀胱。經歷了動物實驗，這項成果已成功應用於臨床。現已有許多病人接受此移植治療。經過了長時間的追蹤，這些患者的康復相當良好，這也是目前第一個成功的組織工程技術的臨床治療經驗。

在頭頸部，有許多複雜的器官存在其中，肌肉、神經、上皮黏膜、腺體等，均是構成頭頸部解剖生理構造的重要部分。雖然不同組織的來源不同，然而就組織工程的概念而言，其所運用的元素是相同的。藉由研發適當的培養條件，可成功分離許多組織專一之先驅細胞。這些細胞在適當的條件下，可在有限的時間下大量的增生，得以在有效率時間之內，得到足以提供臨床治療所需的數量。而在適當的調控下，這些先驅細胞可以分化成成熟的功能性細胞。藉由精密設計的生物反應系統，促進細胞的交互作用，發揮組織的功能。這些組織的研究對於頭頸部的器官再生的發展提供了具有潛力的治療方向。而針對國人好發的唾液腺疾病，現今我們已有能力自成體分離出具有分化再生能力的先驅細胞，來做為腺體再生的來源。藉由適當的培養條件，由成體分離出的唾液腺先驅細胞，可以在體外大量的增生。這些再生組織具有唾液腺的特徵和功能，是具體而微的腺體。這對於未來的臨床運用，成功地踏出了第一步。



2011.02.23 楊宗霖助理教授 演講

再生醫學的研究以臨床應用為目的，因此，如何整合產經學界的資源和努力，將實驗室研發的成果，以最有效率的過程和符合人體安全的方式應用於臨床來嘉惠患者，是重要的過程。在相關的學術研究上，國內研究的成果並不亞於國外，雖然在環境的建設上，仍有許多需要學習和進步的空間。然而，只要朝目標繼續努力，相信我們也能建立再生醫學領先的技術。



2011.02.23 參加演講的老師、醫生(由左至右)
姜至剛醫師、楊偉助教授、楊宗霖醫師、曹伯年醫師、謝豐舟教授、唐堂研究員、鄭乃禎醫師、陳沛隆醫師。

2011.03 Professor Shigeru Kondo 演講摘要
Reaction-Diffusion Model as a Framework for
Understanding
Biological Pattern Formation

Professor Shigeru Kondo,
Graduate School of Frontier Biosciences/Osaka University
簡維弘 王弘毅副教授

杜林模型（反應擴散模型）是解釋發育中動物胚胎自我調控模式形成的理論模型中最著名的。在杜林模型中，杜林在傳統的雙元素「擴散」之外，加入了「反應」，也就是兩種物質除了各自於空間中擴散外，還互相激活或抑制，並成功地以此模型解釋大多數生物的空間模式。由簡單的電腦程式，調整幾種參數，即可在家用電腦上模擬出各種不同的斑紋。



2011.03.08 Dr. Kondo 在台大生科院演講

雖然此模型與真實世界的關聯一直以來存在爭議，但幾個有力的例子漸漸地減少人們對此模型的懷疑。杜林模型可產生許多不同的空間模式，且近期數學的研究逐漸發現這些模式所需的條件，使它有潛力做為可驗證的假說，應用於各種型態學現像實驗。本次的演講者，**Kondo**成功套用反應擴散模型的研究做為例子，介紹此理論的重點給不熟悉它的生物學家。

過去由於缺少實際生物研究證實，許多人不相信這樣簡單的模型即可在複雜的現實生物中套用。但近來的研究慢慢顯示杜林模型在現實世界中的腳色。其中研究最透徹的是斑馬魚。斑馬魚體表的斑紋主要由兩種色素細胞，黃色素細胞及黑色素細胞的互動造成了斑馬魚的斑紋。由雷射漂白的實驗中得知，當以雷射破壞大面積的色素細胞後，新生的色素細胞會隨機於空白區生出，但接下來會由於彼此的互動而漸漸恢復漂白前的斑紋樣式。進一步研究發現，黃色素細胞及黑色素細胞在近距離會抑制彼此，但卻會加強自身表現；另外在稍遠的距離之下，黑色素細胞必須靠黃色素細胞才可存活。研究發現數個跟這兩種細胞的互動有關的基因，及他們所表現之蛋白質。利用剔除基因後的細胞還可以在顯微鏡下，看到不同細胞互動的情況。



2011.03.08

參與演講老師 由左至右
李士傑老師、陳俊宏老師、
林達德老師、邱臺生老師、
于宏燦老師、謝豐舟老師、
Dr. Kondo、李心予老師、
曾賢忠老師、林雨德老師。

由這樣兩種細胞互動所形成的斑紋，受到其短距離或長距離互動的影響，可形成不同的斑紋樣式。此模型還可解釋大多數斑紋，於皮膚邊緣出現的特殊樣式，例如眼睛周圍常見的放射狀或同心圓狀斑紋。加上生物成長時皮膚面積增加，細胞數量增加，細胞間距離加大，也會改變斑紋樣式。綜合以上變項，簡單的數學構成的杜林模型，便可以在實際生物上產生複雜多變的斑紋。

杜林模型可成功的解釋生物斑紋形成的分子機制，在某些情況下，這些斑紋可能影響生存，或者與求偶性擇有關。然而，由於杜林模型所產生的斑紋可隨著細微變項的改變而產生變化。因此作者認為在某些情況下生物的斑紋不一定與生存及演化上的意義有關，而可能是隨機產生的。



2011.03.07

在副校長室 思考研究議題

2011.03.07 由左至右
王弘毅老師、李心予教授、
謝豐舟教授、Prof.
Kondo、楊偉勛教授



2011.03 Professor Shigeru Kondo 活動照片



2011.03.09 醫學院演講



學生老師 踴躍參與

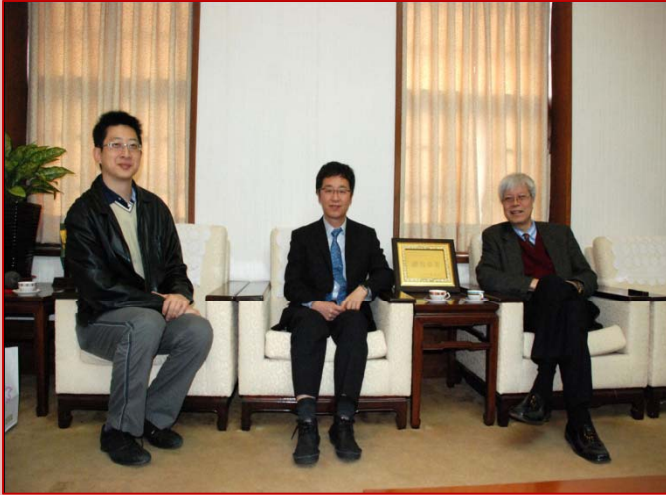


張百恩老師 發問



潘俊良老師 發問

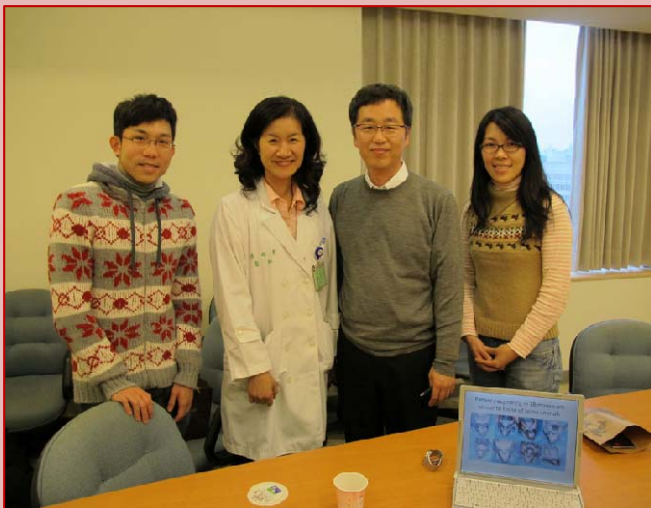
2011.03 Professor Shigeru Kondo 活動照片



2011.03.08
與陳泰然副校長談話



2011.03.09
楊偉勛主任送紀念品給
Professor Shigeru Kondo



2011.03.09
和陳敏慧老師及學生作討論



2011.03.09
醫學院演講合影 由左至右
陳敏慧教授、張百恩老師、劉逸
軒老師、謝豐舟教授、王弘毅老
師、Prof. Kondo、曹伯年老
師、黃佩欣老師、陳沛隆老師

2011.03 Professor Shigeru Kondo 活動照片



2011.03.09
參觀張百恩老師 斑馬魚實驗室



2011.03.09
參觀師大生物系 林思明老師實驗室



2011.03.09 和可愛蝶蜥合照

2011.03.18

Assistant Professor Naoki Osada 演講摘要 粒線體與核基因組的補償性演化： 靈長類呼吸鏈複合基因的證據

Assistant Professor **Naoki Osada**

Department of Genetics, Graduate School for Advanced Studies,
Mishima, Japan.

王弘毅 副教授 謝佳宏

過去的研究指出，哺乳動物尤其是靈長類粒線體的基因演化非常快速。這樣的現象被認為與維持哺乳類恆定體溫和靈長類擁有較大的大腦有關，反映出達爾文所提出的適應性演化。

粒線體有許多特殊的遺傳特徵，例如高突變率，使粒線體較易產生有害突變。此外粒線體大約只有體染色體1/4的有效族群量。族群數量與天擇的效應有關。當族群數量較大時，天擇作用較大。但粒線體的族群數量比核內基因小，所以天擇作用較弱。最後由於粒線體缺乏重組，其基因組突變的累積，符合穆勒的制動齒輪假說 (Muller's ratchet)。制動齒輪是一種具有防倒轉的特殊的裝置，只能向單一方向轉動。也就是說，隨著時間的推移，粒線體的突變會逐漸累積，無從藉由重組被淘汰。



2011.03.18

Dr. Osada 醫學院演講

因此，粒線體的快速演化，有可能是由於哺乳類代謝率增加，產生較多的自由基導致突變率升高，而與適應性演化無關。由於粒線體的基因必須與細胞核內基因共同作用，前者的高突變率，應該會加速導致核內基因也產生適應性的補償性突變 (**adaptive compensatory mutation**)。

作者根據理論與電腦模擬指出如果1)粒線體基因組突變率大於核基因組以及2) 未產生補償性突變前的過渡型具有較低的適應性，則核基因組中補償性突變的演化會加速。

為了檢測這個想法，作者研究靈長類色素細胞色素氧化酶 **c (COX)** 複合體的演化模式以及蛋白質結構的改變。這個複合體是由核與粒線體的基因所共同組成。結果發現蛋白質三級結構中位置接近的胺基酸，如果是分別由核基因與粒線體基因所共同組成的，其偶合改變 (**coupled mutation**) 有增加的情形。但如果相近的胺基酸是由兩個不同的粒線體基因或是兩個核內基因所組成，則沒有上述的情況發生。此外作者也觀察到，在粒線體發生改變後，核基因的改變速率也會增加。而且速率的增加與相對位置的遠近有關，接近的位置改變較快，較遠的位置則變慢。以上的發現說明了靈長類 **COX** 核內基因的加速演化是由於補償性突變累積所導致的。



2011.03.18

參與演講人員踴躍



典型在夙昔 我心目中的李鴻老師

蔡力凱 台大醫院神經部主治醫師

還記得我仍是住院醫師時，為了要接觸基礎醫學研究，透過神經外科賴達明醫師的介紹，懵懵懂懂的和中央研究院分子生物所李鴻研究員有了第一次的接觸。過去總覺得中研院是個國內最高研究單位，其研究員一定是高傲而難以接近，但很快的我便改變了這個錯誤的刻板印象，李鴻老師就如往常帶著微笑的坐在他小小辦公室內，牆上掛著傑出研究的獎狀，他說話速度稍快，每天總是有作不完的事，但對年輕人卻又充滿耐心而沒有架子。我和李老師說，在臨床神經學的領域，許多退化性疾病尚未有明確的治療，往往病患在診斷後，就只能靜待病情的惡化，而要想克服如此困境，我想由基礎研究開始。很幸運的，這個想法和李老師不謀而合，我也因此在李鴻老師的帶領下走進了基礎神經科學的世界。

有人曾問我，怎麼能夠有這麼好的機會和李鴻老師一起進行脊髓肌肉萎縮症 (**Spinal Muscular Atrophy; SMA**) 的研究，老實說，我在和李老師見面前，孤陋寡聞，還不知道老師這個世界級的 **SMA** 研究成果。**SMA** 為一遺傳性神經退化性疾病，因脊髓之運動神經元退化，造成患者四肢無力和肌肉萎縮，目前為止，尚未有任何藥物證實對 **SMA** 具有明確的療效。**SMA** 為自體隱性的遺傳模式，病患兩股染色體 **5q13** 位置的 **SMN1** 基因 (**Survival of motor neuron gene**) 皆發生了突變。而所有的 **SMA** 患者都帶有數個 **SMN2** 基因，雖然 **SMN2** 基因可和 **SMN1** 一樣產生 **SMN** 蛋白質，但其產物因多為不穩定而不足以完全代償兩股 **SMN1** 突變所造成的影響。若將小鼠兩股 **Smn** 基因皆剔除，則會造成死胎，這是因為小鼠體內不同時具有 **SMN1** 及 **SMN2** 基因，因此 **Smn** 基因的剔除將使體內完全沒有 **SMN** 蛋白質的產生。李鴻老師因而嘗試將小鼠兩股 **Smn** 基因剔除後，再合併了人類 **SMN2** 的基因轉殖，結果此小鼠體內可產生少量的 **SMN** 蛋白質，其不但可以存活，且成功的顯現了類似 **SMA** 病患的病態表徵，此為全世界第一個 **SMA** 模式小鼠的建立，該研究結果也刊登在 **Nature Genetics** 權威雜誌上。

於李老師實驗室學習一年後，在他的鼓勵下，進入台大臨床醫學研究所碩士班在職進修，李老師也成為我的指導老師，並在兩年後直升博士班就讀。過去數年來，李老師指導了許多台大臨醫所的醫師攻讀博士學位，如曹伯年、蘇怡寧、賴達明、邱守茗醫師等，這些優秀的學生之後不但順利的成為醫學博士，而且如今在臨床和研究領域上皆佔有不可或缺的角色。我在李老師的指導下進行著 **SMA** 模式小鼠的相關研究，老師曾說，**SMA** 這個領域博大精深，可以作的東西太多，作一輩子都作不完，我也因此在而後六年中於老師的指導下一頭鑽進了 **SMA** 的世界。

李鴻老師不是個緊迫盯人而無時加注壓力給學生的指導者。基本上，李老師多是給學生一個研究的方向，或是提供一個重要的建議或想法，之後大家再想辦法將研究完成。由於我在攻讀碩博士期間仍然有醫院相關的臨床教學服務，能夠待在中研院的時間其實有限，但老師不但不會因而不滿，甚至嘗試關心我在醫院的狀況。研究的結果當然不會永遠順心如意，老師這時總是充分理解，並在學生身後適時安慰鼓勵。大部分的研究生最怕的常是老師頻頻追問研究進度，但印象中，李老師似乎從沒有給我太多的壓力，偶而聊到研究的狀況，總是微笑的點點頭，說這些結果非常重要，再叫你繼續努力，有什麼需要幫忙的地方一定要提出來。當每一篇論文初稿完成後，老師雖然總是忙碌，但他一向在很短的時間就會將論文修改好，並很快的便將論文投稿出去。

李老師一天待在實驗室的時間非常長，和助理或學生的互動良好卻少開玩笑，老師很有興趣和臨床醫師合作，也勇於挑戰不同領域及不同的研究方法，李老師不但在SMA研究界佔有一度地，亦和台大、慈濟、中國醫藥學院、榮總及長庚等醫院的醫師們合作，造就一篇篇重要的研究成果，其中，李老師和中國醫藥學院神經科主任徐偉成的腦中風之幹細胞研究，其結果屢屢被國際重要期刊所肯定及引用，足見李鴻老師是個兼具彈性、求新求變、又眼光獨具的研究者。

基礎研究這條路是耗時、艱辛又易受挫折的，李老師不但是我的嚴師，更是我的益友。在實驗之外，老師不時關心我在醫院的生涯規畫，當我遇到失意時，也會主動幫我探找問題的來源，並幫助我尋求奧援。還記得老師看著我埋頭作實驗時，常常提醒我要按時吃飯，並注意健康，不要為了實驗而傷害了自己的身體。怎麼會想到，老師自己的身體而後再也無法負荷多年的辛勞，就在兩年前倒下了，想到老師過去對學生照顧的點點滴滴，這是個多麼讓人不敢相信、不願接受的晴天霹靂，更讓人不捨的是老師在之前身體接受化學治療的期間，竟然仍回到實驗室坐鎮，由此可見李老師對研究的熱忱和堅持，而他對研究的執著態度也將影響我們後輩，永遠成為大家的典範。

就在一個月前，我以「脊髓肌肉萎縮症:由動物模式到治療」為題，順利的拿到了博士的學位，一路走來，李鴻老師對我的支持和栽培，歷歷在目。很遺憾我沒有能在老師面前細數過去一起完成的數篇成果，也沒能和老師一同分享畢業的喜悅，但在我心中，我深深的回應老師，我們將持續的進行老師未完成的理想，希望能繼續將老師的心血發揚光大。就在那天畢業口試的報告中，想到李鴻老師對我的教導和照顧，我又不禁哽咽。



李鴻 老師

致謝捐款

姓名	金額
鍾正明 院士	10000

按照筆畫排列

本校募款專戶帳號

匯款

戶名:國立台灣大學

1.華南商業銀行公館分行 帳號:11810010211-1

2.郵政劃撥 帳號:17653341

支票

抬頭:中文-國立台灣大學

英文-National Taiwan University

郵寄地址:10617 台北市羅斯福路4段1號

台灣大學校友聯絡室

請指定用途

台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心