

《賀》本校生命科學系蔡素宜副教授研究團隊發現心臟剪接因子對肌節形成的分子機制 成果榮登國際知名期刊 Circulation Research

生命科學院生命科學系蔡素宜副教授的研究主要是利用人類多能幹細胞為模型來研究人類心臟發育與心臟病病理機制的探討。心肌病變 (cardiomyopathy) 是一種常見的心臟疾病，患者因為心臟肌肉的病變，導致心臟無法執行正常功能，由於目前對心肌病變的治療藥物都僅是支持療法並沒有辦法根治，病人到最後往往需要等待換心否則可能導致死亡。因此，如何找到有效的治療方法是目前非常急迫需要解決的議題。肌節 (sarcomere) 是心肌的基本單位，其由上百個肌節蛋白所組成，臨床研究發現許多肌節蛋白的基因變異，都可能導致心肌病變的發生。因此，若能了解形成正常肌節背後的上游分子機制，將有助於找出更多心肌病變的成因及潛在治療方式。RBM24

(RNA-binding motif protein 24) 是目前已知的一個心臟剪接因子，可透過選擇性剪接影響肌節的結構，然而其在心肌發育上的功能及分子機制並不清楚。因此，蔡老師實驗室利用 CRISPR/Cas9 的技術建立了 RBM24 缺失的人類幹細胞株，來探討 RBM24 在心肌發育的角色。

蔡老師研究團隊發現 RBM24 在心肌分化過程中，於不同時期階段性調控眾多肌節相關蛋白，可以視為一個心肌發育的主調控者

(master regulator)。其中，她們發現形成肌節最主要的核心肌原纖維生成蛋白 (例如 ACTN2、TTN 和 MYH10) 被錯誤拼接。

因此，MYH6 不能正常替換非肌肉肌球蛋白 MYH10，導致肌原纖維在早期前肌原纖維階段停滯並導致肌節中斷。有趣的是，他們發現 Z

線錨定蛋白 ACTN2 的肌動蛋白結合域 (ABD; 由外顯子 6 編碼) 主要在心臟早期分化時被排除 (exon exclusion) 在外，而它最終會被

包含 (exon inclusion) 在成人心臟中。最後他們證明 RBM24 在心臟分化早期的肌節形成中參與重要的功能，其缺失將使 ACTN2 的外顯子 6 (Exon6) 被排除 (exon exclusion)。他們同時發現了 RBM24 所調控的肌節蛋白當其變異時都與心肌病變密切相關，因此，蔡老師團隊

證實 RBM24 在心肌發育過程中扮演著重要的調控角色，並且擔任許多心肌病變基因的上游調控者，因此這份研究可望替未來心肌病變提供

了新的治療策略。此研究成果發表在國際知名心臟領域重要期刊 Circulation Research 中，而此研究由碩班生盧蒼安 (第一作者)、蘇亮瑜及大學部學生李康正及葉宇晨所完成。

培養人類幹細胞不僅花費昂貴且也沒有所謂假日可言，永遠都是風雨無阻的。但因為人類幹細胞在再生治療、疾病模型及藥物篩選上都有無限的潛力，因此蔡老師的研究團隊仍努力的堅持著，希望有一天團隊的研究能對人類疾病的治療有所貢獻。在此感謝科技部及學校校內計畫的經費贊助，也謝謝許許多多默默幫助實驗室的前輩們，更謝謝蔡老師研究團隊裡的每個學生們願意為理想而努力地付出！

參考網站：

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.121.320080>

<https://suyitsai.wixsite.com/website>

