



線蟲細胞凋亡之研究

— 吳益群副教授專訪

文／彭昱融 邵芷筠（生命科學系三年級）

資料提供（含圖片）／吳益群（生命科學系副教授）

細胞凋亡（Programmed Cell Death or apoptosis）是指活體生物中的某些特定細胞在特定的時間與地點進行細胞死亡。生物透過細胞分裂每日產生約十億個新細胞，同時並透過正確的執行細胞凋亡來維持細胞數目恆定，因此細胞凋亡的重要性不言可喻。不單如此，細胞凋亡在生物體的發生過程上也扮演著舉足輕重的地位，舉凡蝌蚪透過此過程去除尾巴細胞發育成青蛙，抑或人類胚胎形成完整的手指的過程，原本連於指間的薄膜細胞也必須透過細胞凋亡來去除；而調控不當的細胞凋亡則與神經退化症（neural degenerative disease）及細胞不當增生（cancerous growth）密切相關！因

此相關研究對於癌症及阿茲海默症等重大疾病的醫療突破顯得特別重要。

經過多年來的研究發現，細胞凋亡的過程是由生物體內數個特定的基因來控制，且細胞凋亡的機制具有演化保守性（evolutionarily conserved），因此我們可透過對線蟲等模式生物的研究，進而瞭解高等動物人類細胞中相同的機制。儘管如此，（諸如）生物體如何決定那些細胞該進行細胞凋亡？如何執行細胞凋亡之死刑任務？又細胞進行細胞凋亡之後，屍體如何為吞噬細胞所吞噬滅跡？這些相關問題仍留待我們去探索。

為探討複雜的細胞凋亡與細胞遷移的機制，吳益

文承上頁

二個領域亦有探討研究。在天然氣的分離中，由於CO₂中的氧原子會和聚苯胺及PU中的amine、urea或是urethane中之氮原子產生氫鍵而吸附，而甲烷分子並不會有此性質，因此可以用來分離天然氣中甲烷和二氧化碳氣體，在此一部份聚苯胺/PU共聚物之分離CO₂效果可達400倍，效果十分顯著。[圖]

（本欄本期策劃：機械學系黃漢邦教授）

近年著作

- 1.S.C. Fu, K.H. Hsieh and L.A. Wang, 2001, "The Negative-Tone Cycloolefin Photoresist for 193nm Lithography", Proc. SPIE Vol. 4345 p.751-760, (NSC-88-CPC-E-002-007) (EI)
- 2.S.C. Fu, H.W. Lin, W.Y. Chou, L.A. Wang, and K.H. Hsieh,

2002, "Study on Synthesis and Characterization of Methacrylate Photoresists", J. Appl. Polym. Sci., 83, p. 1860-1869.(NSC-88-CPC-E-002-007) (SCI, EI)

3.C. C. Yang, K. H. Hsieh, and W. C. Chen, (2003), "A New Interpretation of The Kinetic Model for The Imidization Reaction of PMDA-ODA and BPDA-PDA Poly(amic acids)", Polyimides and Other High Temperature Polymers, Ed. By K. L. Mittal., 37-45. (SCI,EI)

4.C. A. Dai, T. C. Peng, C. H. Kuo, and K. H. Hsieh, 2003, "Synthesis and Kinetic Studies of UV-curable Urethane-Acrylate", J. Appl. Polym. Sci.

5.Y. Z. Wang, Y. C. Hsu, L. C. Chou and K. H. Hsieh, "Study on Blends of Polyurethane and Aniline-containing Poly(urethane-urea) Copolymer with Different Protonic Acid Dopants", J. Polym. Res.

6.Y. Z. Wang, C. H. Lin, B. W. Chan and K. H. Hsieh, "Synthesis and properties of thio-containing poly(ether ether ketone)s" Polym. Int.

群老師實驗室採取兩種研究方式，一是利用線蟲 *Caenorhabditis elegans* 的優勢來搜尋作用於細胞凋亡與細胞遷移的新基因，二是將線蟲之研究結果延伸到人類細胞的研究。其研究成果概述如下：

一、利用線蟲 (*C. elegans*) 的優勢研究細胞凋亡

Sydney Brenner 即是因第一位選擇線蟲作為發育生物學模式動物之研究，而獲得 2002 年諾貝爾醫學 / 生理獎，他的獲獎意謂著線蟲對發育生物學，乃至醫學的研究有重大的貢獻。線蟲生活在土壤間水層，成蟲僅有 1 毫米長，全身透明，在顯微鏡下不需經過染色，其體內的器官諸如腸道、生殖腺等均可一覽無遺，且不具寄生性，在實驗室培養相當容易。線蟲具有兩大特徵，使牠在研究細胞凋亡與細胞遷移的領域上具有優勢：第一是活體內 (in vivo) 的細胞凋亡與細胞遷移研究透過高倍相位差顯微鏡在線蟲可達到單一細胞的解析程度。第二是線蟲固定的細胞淵源 (fixed cell lineage)，使具有細胞凋亡或細胞遷移變異的突變株，極易被觀察發現。吳益群副教授的實驗室利用線蟲之優異性，結合遺傳、分子生物與生化方法，研究細胞凋亡與細胞遷移之機制。

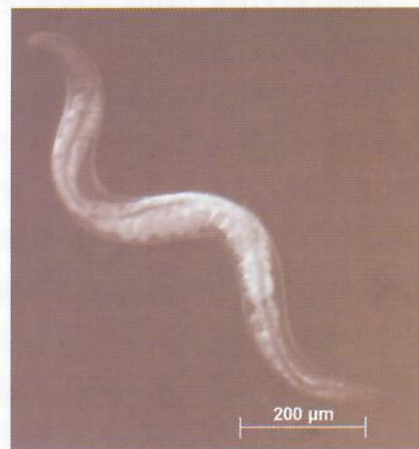
二、利用人類細胞培養進行研究

吳益群副教授及其實驗室更進一步將其在線蟲所發現之實驗結果延伸到人體細胞的研究，首先搜尋對應於線蟲基因的人類同源基因，再利用人類細胞培養的系統，進一步探討人類同源基因的作用機制。

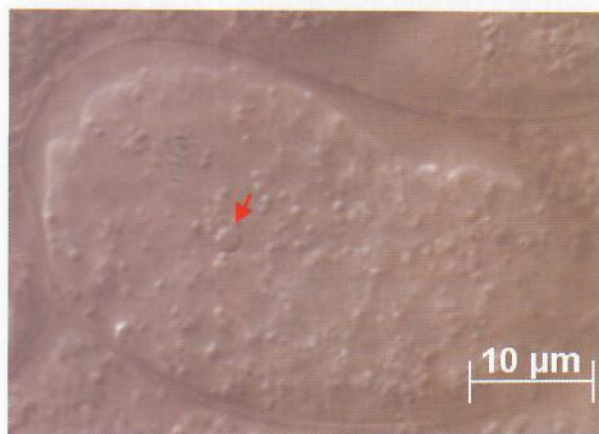
關鍵性發現—線蟲細胞凋亡機制

經過三年的研究，吳益群副教授所帶領的研究團

線蟲成蟲



線蟲胚胎內的死細胞



隊，於 2003 年底《科學雜誌》(Science) 上發表了一篇重要的研究成果，該文指出線蟲活細胞的特殊蛋白質 PSR，是辨認凋亡細胞並促發死細胞被吞噬的重要角色。

這項研究工作是由吳益群實驗室，與美國科羅拉多大學及日本東京女子醫學大學的研究團隊合作共同完成，主要是延續 2000 年時的發現，進一步找出生物體內辨識並清除死細胞的詳細分子機制。當時已證實，活細胞表面 PSR 蛋白質，可與死細胞表面的 PS 磷脂結合，於是研究團隊便提出假設，認為此一結合就是辨認凋亡細胞的方式，而經過三年的實證研究後，於今確認此假設為真。



PSR 蛋白質是由細胞核內的 PSR 基因轉錄轉譯而來，是存在於活細胞內的分子，在產生後便被送至細胞膜外，外露於細胞的表面；另一方面，細胞膜的內面有 PS 磷脂的分布，當細胞死亡後，此類磷脂分子就會被翻送到外層而表露於細胞外部，從而能與鄰近活細胞表面的 PSR 蛋白質結合。實驗過程中，在設法破壞線蟲的 PSR 基因後，發現線蟲辨識並吞噬死細胞的能力喪失；然而若在線蟲基因序列中，殖入由人類細胞取出的 PSR 基因後，線蟲細胞的辨認及吞噬作用，又恢復正常。由此證明，人類與線蟲的 PSR 基因確實肩負了清除死細胞過程中極為重要的辨識任務。

細胞凋亡機制的兩大重要任務，就是辨識與吞噬，在找出應該被清除的死細胞後，就需要引動吞噬細胞移動前來，將之去除。吳副教授所提出的研究結果，除了證實辨識方式外，另一項重要發現，就是找到了新的下游蛋白質 CED-5 及 CED-12。（吳益群實驗室）在追蹤 PSR 的下游蛋白質的一連串訊號傳遞過程後，發現其中兩種蛋白質 CED-5 及 CED-12，與促成細胞骨架的移動有關，從而影響了細胞變形而包圍吞噬死細胞的動作發生。根據目前的了解，具吞噬能力的細胞（如巨噬細胞等），其膜表面受體在接受到外部的訊號分子後，受體會促發一連串蛋白質分子聚集，形成複合體，其中就包括 CED-5 及 CED-12，從而促使 CED-10/Rac 分子的活化，再由 CED-10/Rac 分子本身的能量轉換，促發其他的下游分子改變，其中就包括了細胞骨架 actin 的重整。如前所提，細胞骨架與細胞的形狀密切相關，而 CED-5 及 CED-12 所引發的細胞骨架變化，使得細胞得以變形伸出偽足以包住死細胞並吞噬之，以完成清除死細胞的動作。

吳益群副教授與國際團隊的研究成果，對於吞噬細胞對死細胞的辨識及吞噬機制的研究，在分子生物學及細胞生物學的領域，開啓了一方新的視角；於醫藥界的開發與拓展，亦投下了新的契機。

（本欄本期策劃：生命科學系李心予助理教授）

參考文獻

1. Wu, Y., Tsai, M., Cheng L., Chou, C. and Weng N., *C. elegans* CED-12 acts in the conserved CrkII/DOCK180/Rac pathway to control cell migration and cell-corpse engulfment. *Dev. Cell*, 1, 491-502 (2001).
 2. Wu, Y., Cheng, T., Lee, M. and Weng, N. Distinct Rac activation pathways control *C. elegans* cell migration and axon outgrowth. *Dev. Biol.*, 250, 145-155 (2002).
 3. Xue D., Wu, Y. and Shah, M. M. (2002) Programmed cell death in *C. elegans*: the genetic framework. Apoptosis. The Molecular biology of Programmed Cell Death: Frontiers in Molecular Biology. Edited by M Jacobson and N. McCarthy, Oxford University Press.
 4. Wang, X.*, Wu, Y.*[✉] Fadok, V., Lee, M., Gengyo-Ando, K., Cheng, L. Ledwich, D., Hsu, P., Chen, J., Chou, B., Henson, P., Mitani, S. and Xue, D. Cell Corpse Engulfment Mediated by *C. elegans* Phosphatidylserine Receptor Through CED-5 and CED-12. *Science* 302, 1563-1566 (2003)
- * These authors contributed equally to this work.
 ✉corresponding authors
5. Wu, Y., and Xue, D. (2003) Programmed cell death in *C. elegans*. Essentials of apoptosis: Guide for Basic and Clinical Research. Edited by X. Yin and Z. Dong, The Humanna Press.

吳益群 小檔案

1965 生於台灣，清華化學系畢業，美國麻省理工學院博士，1998 年起任教於台灣大學動物學系，目前為台灣大學生命科學系及細胞與分子研究所副教授，近年研究主要以線蟲（*C. elegans*）為實驗對象，探討細胞凋亡（Programmed Cell Death or apoptosis，亦稱計畫性細胞死亡）與細胞遷移（cell migration）相關機制，成績斐然。

■ 吳益群副教授（中）及實驗室團隊。（彭昱融 邵芷筠提供）

