



# 前瞻與創新性研究計畫

**臺**大「五年五百億」追求卓越研究，於去（2006）年9月完成第一期「前瞻與創新性研究計畫」審查，共通過15項計畫，其中生物醫農類有7項，工程數理類有8項。執行期為兩年。各計畫內容摘要如下：

## 【一】計畫名稱：醣類轉換酵素在心血管疾病角色之探討

Roles of glycosyltransferases in blood vessels and cardiovascular diseases

■計畫主持人：黃敏銓（醫學院/解剖學暨細胞生物學研究所教授）

### ■計畫摘要：

本計畫的目標在瞭解醣類轉換酵素在血管與心血管疾病中的生理與病理的角色。血管的平滑肌細胞已知在許多心血管疾病扮演重要角色，如：粥狀動脈硬化、血管成形術造成之血管再狹窄、血管繞流手術失敗與高血壓等。近年來醣類科學已成為藥物設計的新興領域，因醣類結構的改變與許多病理變化有關，包括發炎反應、心血管疾病及腫瘤生成等。最近我們以免疫組織化學染色法發現一種醣類轉換酵素 $\beta$ 1,4-N-acetylgalactosyltransferase III( $\beta$ 4GalNAc-T3)高量表現於血管的平滑肌細胞中，進一步發現此基因具有調節細胞移行與入侵等重要特性。因此，推測血管的平滑肌細胞中，具有多種可以調控血管的平滑肌細胞特性的醣類轉換酵素。

首先，我們將使用 focused microarray 和 systemic multiplex RT-PCR 等方法，分析醣類轉換酵素基因在正常與心血管疾病中的表現量，進而選取在疾病組織中表現量不同之醣類轉換酵素基因，進一步分析血管平滑肌細胞的各種行為特性，包括：細胞增生、計畫性死亡、移行、入侵等特性，以及其分子機制。最後，以大鼠的動

物模式證明醣類轉換酵素基因在心血管疾病中的角色，並應用於心血管疾病的基因治療。

## 【二】計畫名稱：脂醯胺酶作為新穎的人類腸道蛋白——藥物遞送載體

Lipoamidase as a novel protein-drug delivery carrier in human intestine

■計畫主持人：沈麗娟（醫學院/藥學系教授）

### ■計畫摘要：

現有部分生物製劑多以注射方式給藥，常引起病患的不適、順醫屬性差，且增加醫療的成本，因此，為加強這些藥物在臨床使用的效能，研發生物製劑經由口服給藥模式是必要的。受體轉介之穿胞運輸(receptor-mediated transcytosis)是一種已知管道，可做為大分子藥物通過腸道上皮細胞，進入血液循環，但其效率仍偏低。

脂醯胺酶(lipoamidase, EC.3.1.1.13)也稱為膽鹽依賴性脂肪酶(bile-salt-dependent lipase, BSDL)、膽固醇脂肪酶(cholesterol lipase)、或羧基酯脂肪酶(carboxyl ester lipase)，具分解飲食中脂肪的功能。在人類腸道細胞株(Caco-2 及 Int407)實驗中發現，脂醯胺酶可被穿胞運輸，運送到血液中仍具完整性及酵素活性；而且在腸道膽鹽存在的環境下，安定性高且不會被其他消化酶所分解。因此，我們認為脂醯胺酶可做為攜帶蛋白藥物的介質。

我們將利用體外細胞培養的方法，於二種不同腸道細胞株(Caco-2 及 Int407)，評估不同來源脂醯胺酶的穿胞運輸能力；然後以化學鍵結的方式將胰島素及脂醯胺酶連結，觀察後者是否能藉由穿胞運輸作用遞送胰島素，且仍能保持蛋白活性。在初步的實驗後，也計畫利用基因合成的方法來製造人類脂醯胺酶及胰島素——脂醯胺酶合體蛋白，以瞭解臨床使用之可行性。藉由此

一創新研究題目，希冀提供一個全新、有效率的口服蛋白藥物遞送策略。

**【三】計畫名稱：**Cap-independent 轉譯調控：發育生物學、癌細胞學、細胞凋亡、逆境反應的前瞻性研究——不受 cap 調控的 mRNA 轉譯機轉：訊息傳遞途徑以及蛋白因數在 IRES- 及 uORF- 調控轉譯起始之研究

Regulation of cap-independent translation: a pioneer study with potential impacts on developmental biology, cancer biology, cell death and stress response. — Biochemical mechanisms underlie the cap-independent translation: signaling pathways and trans-acting factors involved in IRES- and uORF-mediated translation initiation.

■ **計畫主持人：**呂勝春（醫學院 / 分子醫學研究所教授）

■ **計畫摘要：**

轉譯起始可分為 cap-dependent 及 cap-independent 二種機轉。許多病毒和細胞的生長、逆境、發育及分化有關之 mRNA 具有 IRES- 或 uORF- 之轉譯起始序列，均被歸類為 cap-independent 之轉譯，粗估 10% 的 mRNA 含有這些序列，故研究及瞭解 IRES- 或 uORF- 調控轉譯起始之機轉對於病毒致病、癌症，以及引起神經系統疾病之關鍵蛋白質的表現極具重要性。

本計畫將從已建立的 uORF 調控蛋白轉譯之技術平台以及 C/EBP 和 Bag-1 二個 mRNA 所含 uORF 及 IRES 為系統，來了解 uORF 調控蛋白轉譯受到那些訊息傳遞途徑，以及有那些關鍵蛋白質牽涉其中。我們所建立的 uORF 轉譯調控質體極具潛力，可望應用在藥物篩選及基因治療上。

**【四】計畫名稱：**Cap-independent 轉譯調控：發育生物學、癌細胞學、細胞凋亡、逆境反應的前瞻性研究——uORF 轉譯調控在斑馬魚胚胎發育過程中扮演的角色

Regulation of cap-independent translation: a pioneer study with potential impacts on developmental biology, cancer biology, cell death and stress response. — The Roles of uORF-mediated

Translation during Zebrafish Development

■ **計畫主持人：**蔡懷楨（生命科學院 / 分子與細胞生物學研究所教授）

■ **計畫摘要：**

uORF 轉譯調控機制在 in vitro 條件下已被逐漸瞭解，但在 in vivo 的意義卻仍不明，特別是在胚胎發育過程的表現。本計畫將利用低等脊椎模式動物——斑馬魚為實驗材料，研究 uORF 轉譯調控基因(uORF-mediated gene) 在胚胎發育過程中所扮演的角色及功能，包括：（1）瞭解其是否參與胚胎的發育機制；（2）瞭解其時空表現是否有時異性；（3）培育帶有各種質體構築的基因轉殖斑馬魚穩定品系；（4）瞭解在壓迫的情況下活體是如何相互調控；以及（5）瞭解其生物功能及在胚胎發育時所擔任的角色。

首先，構築一些表現質體，包括 CMV 啟動子、ATF4 或 CHOP 基因的 uORF 與下游的報導基因(luciferase, GFP or BIKDD)，以及可以條件式誘導基因表現的 tet-on 系統載體。將上述質體注射到斑馬魚細胞的胚胎，培養至成魚，進而篩選成各種轉殖品系和養成具有同型合子的遺傳品系，利用所得到的品系進行實驗，著重 uORF 轉譯調控機制在心臟、眼睛、體節與骨骼肌發育的表現。進而利用 Laser Capture Microdissection 收集表現 GFP 的細胞，以 DDRT-PCR 篩選，試圖找出參與 uORF 轉譯調控的新基因。

**【五】計畫名稱：**鑑定並擴展微生物 N-acylhomoserine lactone acylase 清除定額感應子之能力

Identification of N-acylhomoserine lactone acylase from microorganism and its application to quorum quenching

■ **計畫主持人：**李佳音（生物資源暨農學院 / 農業化學系教授）

■ **計畫摘要：**

許多格蘭氏陰性菌是以 N-acyl-homoserine lactones (AHLs) 為定額感應子(quorum sensing factor)來調控特殊的基因表現。當菌體濃度增加時，AHLs 的濃度可隨之增加至閾值，與轉錄調控因數(LuxR-type)結合，進而調控



目標基因，影響生物膜的合成、抗生素合成、動植物病原菌之致病因數等。因此，AHLs已成為發展抗感染藥物的主要標的。

AHL-lactonase 及 AHL-acylase 是目前用來清除 AHL 的主要酵素，AHL-lactonase 已經可應用於基因轉殖作物以防制植物病原菌，AHL-acylase 至今雖只有 4 條基因 (aiiD, pvdQ, ahlM, quiP) 被選殖，但均可藉由清除定額感應子 3OC12-HSL 以防制病原菌 *Pseudomonas aeruginosa*(PAO1) 的致病性；然而 AHL-acylase 卻有不能分解短鏈 AHL (小於 C6) 的應用缺點，因此本研究目的將致力於開發可分解短鏈 AHL 的 AHL-acylase。

作法是首先需選殖一 AHL-acylase 基因，以 error prone PCR、定向演化法或定點突變等方法建構突變基因庫，同時開發一快速有效的功能性篩選方法，用以篩選具有清除 C6HSL 能力的突變基因；總之，期能開發一個具有可廣泛分解短鏈及長鏈 AHL 之新型 AHL-acylase，做為抑制細菌之抗生素藥物用途。

**【六】計畫名稱：稻米蔗糖合成酶蛋白質結構之解析**  
Resolving Protein Structure Of Rice Sucrose Synthase In Near-Atomic Resolution

■計畫主持人：楊啓伸（生命科學院 / 生化科技系教授）

■計畫摘要：

蔗糖合成酶(UDP-D-glucose[UDPG]:D-fructose 2-lucosyl-transferase, SuS)能催化將蔗糖及 UDP 轉換為果糖及 UDPG 的可逆反應。SuS 屬於糖基轉移酶 (Glycosyltransferase, GTase) 蛋白質家族中的多數成員，參與醣類生合成或降解，和糖共軛體(glycoconjugate)生合成。其所生成相當多樣的產物與酵素，在細胞內所在的位置對能量儲存、酵素結構及訊息傳導等功能造成影響。

水稻中發現三種 SuS 異構基因 (RSuS1-3)。雖然此三種蛋白質互相有著高度的胺基酸順序的同源性，但其組織分布和生理功能卻有所差別。其中 RSuS1 及 RSuS2 在水稻各組織中均有表現，而 RSuS3 的表現具有穀實專一性。RSuS1 及 RSuS2 可以催化蔗糖之合成和分

解，但 RSuS3 則是在合成時有高活性，在分解反應則活性甚低。

本計畫將以 *Pichia pastoris* 表現之重組 RSuS3 為主，利用 X-光結晶結構解析和超低溫之電子顯微鏡配合影像重組技術，探討其酵素性質與結構之相關機制。

**【七】計畫名稱：新穎化合物於癌細胞之系統生物學研究**

Systems-biology study of a novel compound on cancer cells

■計畫主持人：阮雪芬（生命科學院 / 生命科學系教授）

■計畫摘要：

系統生物學是在生物學上一個新興的領域，它著重於以系統的觀點來瞭解生物系統的運作。由於高通量藥物合成、蛋白質體、微陣列及生物資訊技術的發展，使得系統生物學的研究愈發可行。本計畫將利用系統生物學的研究方法來探討藥物對癌細胞的作用模式。

本計畫主要目標在整合化學、生物學和計算學，並使用系統生物學研究法來研究在 RGD 胜肽誘導下，乳癌細胞進行細胞凋亡的作用機制，進一步利用系統生物學研究法來開發新的癌症用藥。包括：（1）以 RGD 胜肽為基礎，設計並合成有潛力的藥物；分析這些抗癌藥物的作用活性。（2）整合蛋白質體和基因表現的資料找出治療乳癌的生物標誌及新的藥物標的分子。（3）以已鑑定的蛋白質和已研究的細胞凋亡路徑為基礎，開發高通量細胞凋亡蛋白質陣列平台。（4）發展生物網路的電腦模擬程式；重新建構和模擬 RGD 胜肽作用於乳癌細胞凋亡的網路。（5）運用定量 PCR、RNAi 和蛋白質陣列的生物實驗，驗證模擬出的生物網路和路徑。（6）揭開新藥物作用於癌細胞的分子機制。

**【八】計畫名稱：認知與小腦：工作記憶**

Cognition in the Cerebellum: Working Memory

■計畫主持人：陳聖馨（理學院 / 心理學系教授）

■計畫摘要：

一直以來小腦主要的功能被認為與運動控制有關。

然有越來越多研究顯示，在小腦受損病患中並未發現預期的認知功能缺損，因此對過去小腦的唯一功能是運動控制產生疑問，而近來功能性磁共振造影(fMRI)研究顯示，在運動功能已被控制的情況下，小腦仍有反應。

本研究將利用人類工作記憶為架構模式，瞭解小腦在認知功能中所扮演的角色。包括：（1）利用功能性磁共振造影(fMRI)，研究一基本工作記憶作業造成小腦功能的活化狀態，如 Sternberg 視覺工作記憶（非語言）作業，以提供大腦—小腦間神經迴路的功能性地圖。（2）利用擴散頻譜造影(DSI)，透過進行 Sternberg 語文和視覺工作記憶作業時的功能性活化，來獲得大腦—小腦結構網絡地圖，並確定現存特殊之神經網絡模式。（3）結合 fMRI 及 DSI 的結果，提供腦磁波圖(MEG)特定的根源，以獲取更進一步的證據，並操弄工作記憶，使大腦—小腦間神經迴路的時間關係更細密。（4）利用穿顱磁波刺激術(TMS)來判定，小腦的活化現象在認知作業的工作記憶裡，其貢獻是否必須。

#### 【九】計畫名稱：有機無機混合太陽能電池之電荷分離及傳導研究

Charge separation and transport study in 3D hybrid organic/inorganic photovoltaic devices

■ 計畫主持人：陳俊維（工學院 / 材料所教授）

##### ■ 計畫摘要：

本計畫在研究有機無機混成之太陽能電池，其電荷分離與傳導機制。主要探討兩種太陽能電池結構，一為極薄吸收型(extremely thin absorber) 太陽能電池，利用n-ZnO/P3HT/p-CuSCN 之奈米結構；一為樹狀之有機無機混成之太陽能電池結構，增加電荷分離效率及傳導路徑。我們將整合時間解析之螢光光譜系統、光電流量測系統、電荷遷移率量測系統，於一套可作二維 Mapping 之共焦顯微鏡，所量測之光電特性可與原子力顯微鏡之表面morphology 做對應，從了解有機無機混成之太陽能電池中之電荷分離與傳導機制，進而研究如何提高其光電轉換效率。

#### 【十】計畫名稱：生醫標的追蹤之整合性前瞻科

#### 技：以口腔癌為主要應用

Integrated Technologies for Biomedical Target Tracking: Oral Cancer as the Primary Application

■ 計畫主持人：李百祺（電機資訊學院 / 電機系教授）

##### ■ 計畫摘要：

本計畫從口腔癌著手，針對癌症診斷所需之生醫標的追蹤，發展前瞻技術並進行跨領域整合。口腔癌如能早期發現，便可有效治療，然現有切片方式難以分辨早期口腔癌與良性腫瘤，因此發展一個在臨床上能快速且低侵入性分辨的技術，不但能大幅降低癌症檢測的成本，同時能減少癌症的致死率。

本研究包括：（1）建構最低侵入式的非線性光學顯微系統：本團隊已成功的建構出以光纖傳輸的微型化超快雷射，並利用此雷射發展出一套最低侵入式的「非線性光學顯微系統」。後續將結合顯微光學技術與微機械元件，持續縮小顯微鏡，以發展出具有即時、非侵入，並可以在活體內取像功能的「光纖化非線性光學顯微內視鏡」，以符合臨床診斷的需求。（2）發展光聲癌症診斷技術：建立一顯像速率達 50Hz、空間解析度達 150 微米之光聲即時影像系統，利用奈米金粒子之特殊光聲特性，發展定量血流量測技術、多重標的分子追蹤技術及定量影像重建技術。

#### 【十一】計畫名稱：磁光效應原子磁力測量儀之研發 Magneto-optical atomic magnetometer

■ 計畫主持人：石明豐（理學院 / 物理學系教授）

##### ■ 計畫摘要：

建造一座最先進的「原子磁力測量儀」，以鹼金屬原子為介質，可以測量到極微小的磁場變化（約在 10-15 T/Hz-1/2 的量級），應用於凝態物理實驗之微磁場測量、重力波測量、核磁共振信號、古地磁測量、非破壞磁檢測，以及生物磁場檢測，如人類大腦、心臟運作時的微量磁場變化。

此一原子磁力測量儀的應用原理，係以共振非線性磁光效應來運作，其中非線性光學的效應(Faraday





activity) 係因微小的磁場，造成原子自旋的旋進而產生。偏振光進入此原子氣後，其偏振面會因此效應而改變，因此只要能偵測微小的偏振態的不同，即可計算出造成此現象的磁場大小。研究團隊擁有計畫所需之磁學、非線性光學等關鍵技術與經驗，具有建造此原子磁力測量儀之優勢。

#### 【十二】計畫名稱：參與超級Belle及未來加速器實驗

Participation in SuperBelle and Future Accelerator

■ 計畫主持人：張寶棣（理學院 / 物理學系教授）

##### ■ 計畫摘要：

台大高能組參與Belle實驗，在B物理和CP破壞研究上已有卓越貢獻，包括洞悉新物理的徵兆和發現許多新粒子，遂提出建造SuperBelle實驗的構想，需要下一版的矽微條偵測器(SVD 2.5)能在2008年加入Belle偵測器中。本研究即計畫與維也納的高能團隊、波蘭Krakow的高能組合作，建造SVD 2.5讀出系統。此外也計畫與夏威夷大學合作，投入pixel偵測器的研發，以擁有研製製作的能力，為參與SuperBelle和未來加速器實驗做準備。

#### 【十三】計畫名稱：在大強子對撞機以CMS實驗尋找新物理

Search for New Physics with CMS Experiment at the LHC

■ 計畫主持人：侯維恕（理學院 / 物理學系教授）

##### ■ 計畫摘要：

本計畫以在CMS實驗尋找新物理現象為主要目標。在分析B介子工廠所提供的大量實驗數據後，超越標準模型的物理現象之徵兆逐漸浮現，本組所發現之在 $B \rightarrow K\pi^+$ 以及 $K^0 \rightarrow \pi^0$ 衰變的直接CP破壞測量值差距，即為其一。由於電弱企鵝「圈圖」振幅所帶有的新物理相位角是可能的詮釋之一，而第四代夸克則是可能的來源，這樣的效應也符合其他的物理特徵，如在 $B \rightarrow \phi K$ 和 $K^0 \rightarrow \pi^0$ 衰變中所量測到的偏低的CP破壞參數（也是本組所發現）。大強子對撞機LHC是迄今唯一能無疑義地發現或排除第四代夸克存在的加速器，因此，我們計畫在LHC的能量範圍內，尋找第四代夸克： $b'$ 與 $t'$ 。

期在2006至2007年完成一份詳盡的模擬分析報告，2007年於CMS實驗內部物理分析架構內確立地位，並且為2008年底實驗數據的到來做準備。而本計畫所訓練的人員將有能力從事任何其他的對撞機物理分析，進

而投入自2008年起跑的大強子對撞機物理競賽，以贏取更高的榮譽與成就。

#### 【十四】計畫名稱：開發水解酵素生物探針及其在醫藥及蛋白質體學之應用

Development of Activity Probes for Hydrolases and Their Applications in Chemical Proteomics

■ 計畫主持人：羅禮強（理學院 / 化學系教授）

##### ■ 計畫摘要：

化學生物學的意義是從原子和分子的層次，瞭解並研究複雜的生命現象和生物化學反應，提供有機、無機、物理和分析化學的基礎，進而發展出新的化學研究策略，以診斷、預防和治療人類的疾病。新興的化學生物學除了對生物大分子的結構和其新陳代謝的瞭解外，更注重化學和生物學互相的作用，如「結構與功能的關係」以及「化學小分子與生物大分子的相互作用」，從瞭解基因和蛋白質開始，終極則是開發新技術和新分子去探究生命現象和解決問題。本計畫即在探討水解酵素生物機制之探針及其在醫藥及蛋白質體學之應用。

#### 【十五】計畫名稱：合成Lipid II的螢光/光親合類似物用以研究大腸桿菌的PBP 1b的醣質轉移酵素

Synthesis of Lipid II Fluorescent/Photoaffinity Analogues to Study the Glycosyltransferase Module of Escherichia coli PBP 1b

■ 計畫主持人：陳昭岑（理學院 / 化學系教授）

##### ■ 計畫摘要：

有鑑於抗生素產生抗藥性現象日趨嚴重，亟需研發新一代的抗生素，而瞭解細菌用以合成細胞壁的酵素結構及其機制則是關鍵。其中，「盤林西尼結合蛋白」是具有醣轉移酵素胜肽轉移雙功能的酵素，為合成細菌用以合成肽聚醣的重要酵素。雖然盤林西尼結合蛋白中的醣轉移酶(TGases)，已在十幾年前獲得確認，但其結構和機制卻仍不明。本計畫即針對醣轉移酶(TGases)設計合成具有螢光或光親和基團類醣轉移酶基質的類似物，用以研究醣轉移酶的活化中心結構及催化特性，並希望利用這些化合物和醣轉移酶結合前後螢光特性的差異，做為抑制劑高速篩選的指標。同時利用光親合性標籤的方法，進一步標記醣轉移酶的活性中心位置，研究其反應機制、單離方法及其活性抑制作用。

（提供／研發會，陳昭岑教授；整理／本刊編輯部）