

基因轉殖鼠核心設施

文・圖／游益興 林淑華

National Core Facility for Biopharmaceuticals Transgenic Mouse Core Facility

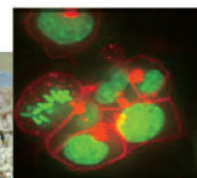
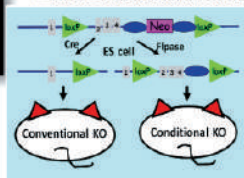
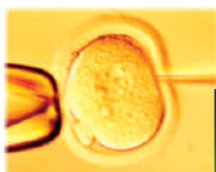


PROFESSOR: SHU-WHA LIN

EMAIL: MTSHUWHA@NTU.EDU.TW

ASSISTANT RESEARCH FELLOW: I-SHING YU

EMAIL: ISYU@NTU.EDU.TW



I、INTRODUCTION

Disruption of gene functions in the mouse can be achieved by nuclease-based and embryonic stem cell-based technologies. The main objective of this core laboratory is to provide technologies to generate transgenic/ knockout mice for the following purposes.

- Mimicking human diseases
- Drug development and evaluating drug efficacy
- gene functions

II、STRENGTH

The strength of the core facility includes providing complete services from DNA to mice, using both nuclease-based and embryonic stem cell-based technologies for generating KO/KI and conditional KO mice, and completely customers-oriented. The core is competitive with reasonable service fees and great attitude. We help our users to get their mice the easiest and fastest way.

III、REMARKS

This core facility has provided services to domestic and internationally renowned investigators, and has earned its international feasibility and reputation. We are improving our technologies to facilitate our efficiencies in generating germline-transmitted knockout (KO)/knock-in (KI) mouse lines, and in indel-KO/point mutation KI-mice by CRISPR/Cas9 technology. Please feel free to contact core staff for detail.

「基因轉殖鼠核心設施」，提供“一站式客製化”服務。

追 溯近代生命科學及分子生物學的發展讓我們了解到，探討生命科學的基礎問題，採用單純且易於取得的系統進行研究，最能夠得到明確的答案。因此生物醫學的研究多年來聚焦在各種模式生物上，從最簡單的大腸桿菌、噬菌體到酵母菌，植物界的阿拉伯芥，動物界的線蟲、果蠅、斑馬魚，到哺乳動物的小鼠等。模式生物的共同特色是，它們可以進行基因工程操作，應用於傳統及創新的分子遺傳學研究。既然是模式生物，當然特

別吸引大量研究人員投入心力，這也意味著觀念、方法、工具、菌株及品系在研究人員中可以共享，更是推動快速的發展。

模式生物的選擇取決於所想要解決的問題，如果了解基本的生命現象，則簡單的單細胞生物或噬菌體最簡便，在實驗室中可快速大量的培養，進行生化及遺傳分析。酵母菌因有交配系統適合進行遺傳分析，成為真核細胞的代表，基於真菌到多細胞生物在蛋白質及調控表現，在演化上有高度的保留性，因此在酵母菌中的新發現，往往代表也發生在人類系統中。果蠅及線蟲提供了發展成熟的遺傳系統，適合進行多細胞生物特有的發生學及行為學研究。相較於前述模式生物，小鼠最複雜，但與人類同為哺乳動物，所以成為深入了解人類生理以及病理的最佳模式系統。

本系林淑華教授不僅建立了基因轉殖小鼠的系統，更應學術界需求，打造出國際一流的「基因轉殖鼠核心設施」，服務國內學術及生技產業界。此一設施歸屬於科技部「生技醫藥核心設施平台」，實驗室設在臺大基因體暨精準醫學研究中心以及醫技系。

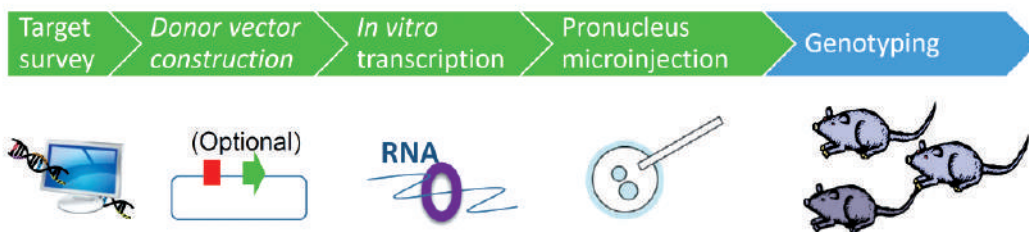
林淑華教授致力於凝血疾病的研究，特別是與血友病相關的第八及第九凝血因子之致病分子機轉，對此一遺傳性疾病的基因變異，獲得相當顯著的成果。1995年間她前往法國巴期德研究所，以半年時間全心投入學習「基因剔除小鼠」。

她曾說：「下定這個決心要有相當的覺悟，做出一個基因剔除小鼠極為耗時，三年都不可能有關論文的發表，但是這是一個必須走的路。」

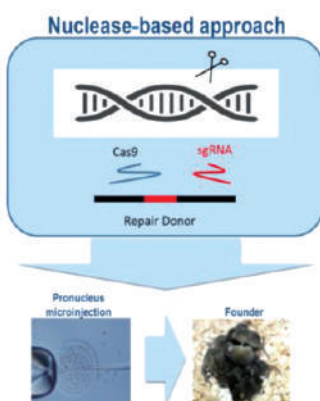
學成回國後，通過與農學院合作的教育部暑期生物技術課程經費補助，展開籌畫基因轉殖相關器材及設備，並教授基因轉殖相關技術，訓練學生建立基因剔除小鼠動物模式。

2004年臺大醫學校區基因體中心成立，以整合本校醫學校區及跨院系所，建立以基因體醫學為主之核心實驗室，也作為提供頂尖技術服務的平台，林老師的基因剔除鼠核心亦為其中一員。其他核心則為蛋白質暨蛋白質功能核心、微生物基因體核心、新一代定序與微陣列核心、基因體醫學組織庫核心、基因轉殖動物核心、遺傳流行病學核心、生物資訊暨生物統計核心、幹細胞核心及代謝體核心，中心並設立教學資源中心，統籌人才訓練與資源整合。

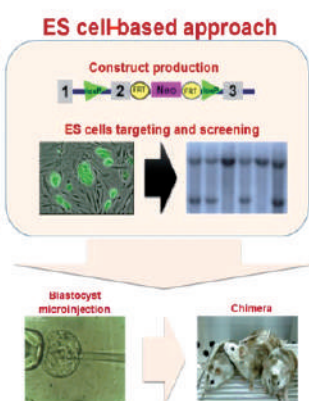
**Flow chart
Nuclease-based
genome editing
(A4-18)**



One-Stop Shop Service



6~9 months



12 months

No.	Service	academic (NT)	Industrial (NT)
ES cell based approach			
A4-1	Targeting Construct Production	35,000	70,000
A4-2	ES Cell Gene Targeting	60,000	150,000
A4-3	Chimera Production	40,000	80,000
A4-7	Screening of Targeted ES Cell	12,500	25,000
A4-10	Cre / Flpe Recombinase Transfection	30,000	50,000
A4-11	DNA Extraction of Targeted ES Cell Service	10,000	25,000
A4-13	Chimera Breeding Service	50,000	147,000
Ancillary services			
A4-9	Mouse embryonic Fibroblast (E13.5)	10,000	25,000
A4-12	Probe Testing for Southern Screening Service	2,500	15,000
A4-14	BAC DNA Extraction Service	6,000	16,000
A4-15	Extraction of Targeted Vector Service	7,000	17,000
Nuclease based approach			
A4-18	Production of gene modified mice by nuclease-based approach	80,000	120,000
A4-18-1	Production of small guide RNA	25,000	55,000
A4-18-2	loxP/FRT knock-in by stepwise nuclease-based approach	90,000	135,000

TRANSGENIC MOUSE MODELS CORE (TMMC)
Website: <http://140.112.133.74/>

Contact : Po-Yuen Wu boyoy@seed.net.tw TEL:886-2-23123456#66907
Address: No.1, Chang-Te St., Taipei, Taiwan 100 Rm 510, Bldg. Med., NTU Hospital

「基因轉殖鼠核心設施」至今已生產超過500種基因修飾小鼠動物模型。圖為服務內容說明。

2005年，據當時國科會向各大學及研究中心所做的問卷調查顯示，基因轉殖鼠核心設施成立有其迫切性，而在獲得學校支持下，我們責無旁貸地向國科會提出申請計畫，目標為協助使用者產製基因剔除（Knockout mouse）及定點基因置入（Knock-in mouse）小鼠。106年5月起納入科技部生技醫藥核心設施平台下之核心設施，服務對象為國內外產業界及學研界。

核心設施提供自DNA階段至基因剔除及定點基因置入小鼠產製階段的所有技術，為“一站式客製化”服務型式。使用者只須提供基因名稱及需求，本核心即可完成所託交付基因剔除／置入小鼠。核心所使用的平台為CRISPR/Cas9核酸酶法及胚胎幹細胞基因標的

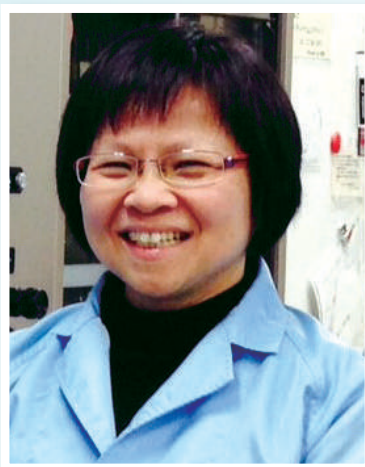
技術，可同時完成條件式基因剔除、全面性基因剔除及各式基因修飾小鼠之需求。全方位的技術服務包括載體建構、胚胎幹細胞基因標的、標的後之胚胎幹細胞篩選與確認、嵌合鼠產製與配種、細菌人工染色體萃取、小嚮導核糖核酸製備及核酸酶法產製條件式基因剔除及各式基因置入小鼠等。至今已生產超過500種基因修飾小鼠動物模型，為新藥開發及藥物確效驗證。

除了在藥物研發上的促進外，使用基因操控的方法建立國人特有疾病動物模式，建立分子診斷學及病理形態學方法以了解致病機轉，推廣生命倫理學以導正科技濫用迷思並尊重生命，都是實驗室成立的宗旨。為提供符合使用者需求，我們不斷提升服務品質，期能成為國內基因體醫學研究、生物醫藥學界研究及新藥開發的重要支援單位。（本期專題策畫／醫技系方偉宏教授）



游益興小檔案

臺大醫學院實驗動物中心助理研究員，臺大醫事技術學系博士。科技部生技醫藥核心設施平台-基因轉殖鼠核心設施計畫共同主持人。專長領域為基因轉殖小鼠動物模型。



林淑華小檔案

臺大醫學院醫學檢驗暨生物技術學系教授，美國北卡羅萊納大學教堂山分校博士。科技部生技醫藥核心設施平台-基因轉殖鼠核心設施計畫主持人。專長領域為基因轉殖小鼠動物模型、分子血液及血液凝固學，長期從事凝血第九因子蛋白分子生物學探討並致力於轉譯應用。