



## 蔡金吾

國立陽明大學腦科學研究所副教授

### 得獎著作：

- 📖 I-Ling Lu, Chien Chen, Chien-Yi Tung, Hsin-Hung Chen, Jia-Ping Pan, Chia-Hsiang Chang, Jia-Shing Cheng, Yi-An Chen, Chun-Hung Wang, Chia-Wei Huang, Yi-Ning Kang, Hsin-Yun Chang, Lei-Li Li, Kai-Ping Chang, Yang-Hsin Shih, Chi-Hung Lin, Shang-Yeong Kwan, **Jin-Wu Tsai\***, 2018, “Identification of Genes Associated with Cortical Malformation Using a Transposon-Mediated Somatic Mutagenesis Screen in Mice”, *Nature Communications*, 9(1): 2498 .
- 📖 Jia-Long Chen, Chia-Hsiang Chang, **Jin-Wu Tsai\***, 2018, “Gli2 Rescues Delays in Brain Development Induced by Kif3a Dysfunction”, *Cerebral Cortex*, doi: 10.1093 / cercor / bhy079.
- 📖 Yo-Tsen Liu, Fang-Shin Nian, Wan-Ju Chou, Chin-Yin Tai, Shang-Yeong Kwan, Chien Chen, Pei-Wen Kuo, Po-Hsi Lin, Chin-Yi Chen, Chia-Wei Huang, Yi-Chung Lee, Bing-Wen Soong\*, **Jin-Wu Tsai\***, 2016, “PRRT2 Mutations Lead to Neuronal Dysfunction and Neurodevelopmental Defects”, *Oncotarget*, 7(26):39184-39196.

### 得獎簡評：

蔡金吾博士的三篇代表作探討腦發育調控機制，著重探討腦功能發育不全症 ( Malformation in cortical development, MCD ) 的調控基因及其基因突變的影響。在 2016 年 *Oncotarget* 論文發現腦部 PRRT2 基因突變會抑制腦神

經發育及降減神經功能。另在 2018 年 Cerebral Cortex 論文利用腦部切片發現 Gli2 基因可有效恢復 Kif3a 基因功能缺失所導致腦延緩發育，這二篇論文皆做單一基因的探討。蔡博士接續在小鼠胚胎發育 14.5 日期間利用「轉座子」誘發體突變 ( transposon-mediated somatic mutagenesis ) 篩選方法送入各種突變基因，探討其對引起腦 MCD 形成的影響，利用這種在胚胎發育期間有系統的篩選方式，總共得知有 33 基因與 MCD 形成有關，進一步跟臨床醫師合作，比對臨床 MCD 樣本的基因分析得知這 33 個基因有許多跟臨床基因分析有相符之處，提供其在臨床研究的價值。這一研究發表在 2018 年 Nature Communications 。

### 得獎人簡歷：

蔡金吾副教授於農村長大，自幼對自然現象非常好奇，就讀嘉義高中時，當選台灣首次參加「國際物理奧林匹亞競賽」之國手，獲保送台灣大學，於四年內取得物理學及動物學雙學士。後進入陽明大學攻讀微生物及免疫學碩士，服役後負笈前往美國哥倫比亞大學，研究大腦發育的分子機制，解開幼兒發育疾病平腦症之致病機轉，並取得博士學位。在紐約大學及加州大學舊金山分校擔任博士後研究員期間，更闡述神經幹細胞分裂的重要機制，甚至發現老鼠腦內之新種類神經幹細胞。蔡教授接著進入著名生技公司 Genentech Inc. 任職，發展影像分析技術，協助神經退化疾病之臨床前試驗。2012 年回陽明大學腦科學研究所任教，繼續鑽研神經發育疾病，至今已發表 30 餘篇論文於知名國際期刊。

### 得獎著作簡介：

本次得獎著作利用「轉座子」( transposon 又稱「跳躍基因」) 發展新的基因篩選方法，成功找出多個可能造成大腦發育疾病的基因，

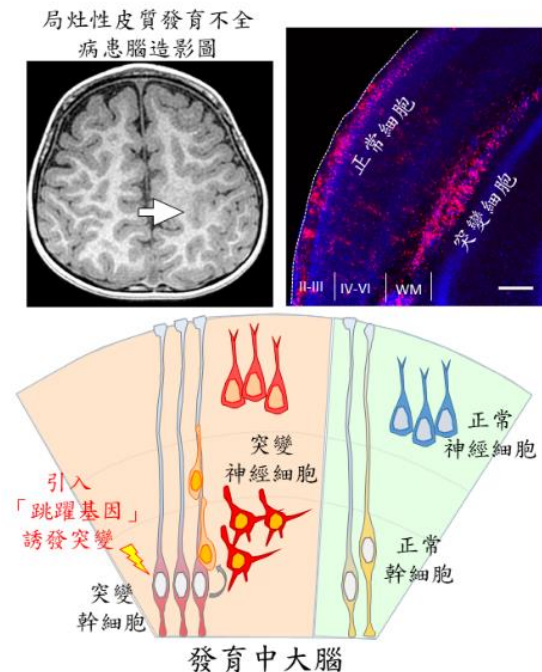
奠定後續基因研究的基礎。許多新生兒大腦發育疾病，例如小腦症、平腦症、智力發展遲緩等，已被證實與基因有關，但到底人體中有多少基因突變，會導致大腦發育異常，一直是科學界嘗試解答的謎團。受限於基因數量龐大，且自然基因突變非常罕見，一個一個測試基因與疾病的關聯，幾乎是不可能的任務。為了克服漫無目標地搜索突變基因，蔡老師團隊反其道而行，主動創造基因突變，並藉此觀察那些基因突變會造成大腦發育不良。發明了結合「轉座子」與「子宮內電穿孔 (in utero electroporation) 技術」誘發神經幹細胞體突變 (somatic mutation)，並成功觀察到部分基因突變的確對神經細胞的生成、分化、遷移及連結造成影響，進而影響鼠腦的發育。團隊進一步與臺北榮總神經醫學中心與滎陽基因體中心合作，取得珍貴的小兒癲癇患者手術後的大腦組織，接著把在鼠腦中找到的基因與小兒癲癇患者的人腦基

因進行比對，發現突變基因互相吻合，證實跳躍基因的篩檢方法，能加速找出造成大腦發育異常的罪魁禍首。

此外，在大腦皮質發育的過程中，神經幹細胞中的初級纖毛在不同時期扮演著各種不同的角色，纖毛功能的缺失對於人類來說可能會導致各種器官的發育缺陷：包含了大腦發育遲緩，進而可能導致智力缺陷跟認知障礙。團隊發現，透過強制表現 Gli2 可以部份恢復在 Kif3a 剔除所影響之下神經幹細胞的分化和位移能力。這些結果證明 Gli2 可能可以透過拯救神經幹細胞的細胞增殖、細胞分化及細胞位移，成為人類纖毛缺失症候群的潛在治療標靶。

最後團隊與臺北榮總癲癇團隊合作研究 PRRT2 的變異引起的「陣發性運動障礙 (paroxysmal kinesgenic dyskinesia, PKD)」。PKD 為好發在小兒及青少年的運動障礙，患者常被突然改變的動作所引

發，而出現舞蹈症、肌肉張力不全等症狀。此外，PRRT2 突變常同時引發嬰兒痙攣、小兒癲癇以及偏頭痛等。在臺灣之 PKD 族群中，PRRT2 突變亦佔有高度比例，而團隊發現了這些本土突變造成 PRRT2 蛋白的定位錯誤與表達不足，而影響其功能，並發現若使用 RNA 干擾技術來降低皮質神經細胞中 Prrt2 之表達，將造成小鼠大腦發育過程中突觸密度的減少，闡明了這個本土疾病的重要致病機轉。



### 得獎感言：

本次得獎的論文，主要是陽明大學與台北榮民總醫院在基礎與臨床結合之跨領域研究，從構思到發表歷經五年時間，所以我要非常感謝幾位主要作者、辛苦的實驗室成員們、北榮癲癇手術團隊和榮陽基因體中心，感謝你們的支持、努力與對我的信任，才能夠堅持到最後，獲得成果。我也要感謝我的研究伙伴及好朋一路相伴的友誼，謝謝你們對我的鼓勵，讓我的世界更寬廣。最後，我更要感謝生我育我的父母及親人，感謝他們在背後對我默默的付出。