

生 命 組



姓名：余榮熾

學歷：

台灣大學動物學系 (1981/9-1985/6)

台灣大學生化科學研究所碩士 (1985/9-1987/6)

台灣大學 生化科學研究所 博士 (1989/9-1994/1)

現職及經歷：

馬偕紀念醫院醫學研究科副研究員 (1993/12-1997/12)

馬偕紀念醫院醫學研究科研究員 (1998/1-2002/7)

台灣大學生化科學研究所副教授 (2002/8 起)

中央研究院生物化學研究所助研究員 (2003/9 起)



著作名稱：

1. Lung-Chih Yu, Yuh-Ching Twu, Ching-Yi Chang, Marie Lin. Molecular Basis of the Kell-null Phenotype: A Mutation at the Splice Site of Human KEL Gene Abolishes the Expression of Kell Blood Group Antigens. *J. Biol. Chem.* **2001**; 276: 10247-10252.

2. Lung-Chih Yu, Yuh-Ching Twu, Ching-

Yi Chang, Marie Lin. Molecular Basis of the Adult i Phenotype and the Gene Responsible for the Expression of Human Blood Group I Antigen. *Blood* **2001**; 98: 3840-3845.

3. Lung-Chih Yu, Yuh-Ching Twu, Ming-Lun Chou, Ching-Yi Chang, Chia-Yin Wu, Marie Lin. Molecular Genetic Analysis for the B3 Allele. *Blood* **2002**; 100: 1490-1492.

4. Lung-Chih Yu, Yuh-Ching Twu, Ming-Lun Chou, Marion Reid, Alan Gray, Joann Moulds, Ching-Yi Chang, Marie Lin. The Molecular Genetics of the Human I Locus and Molecular Background Explain the Partial Association of the Adult i Phenotype with Congenital Cataracts. *Blood* 2003; 101: 2081-2088.

中文簡介：

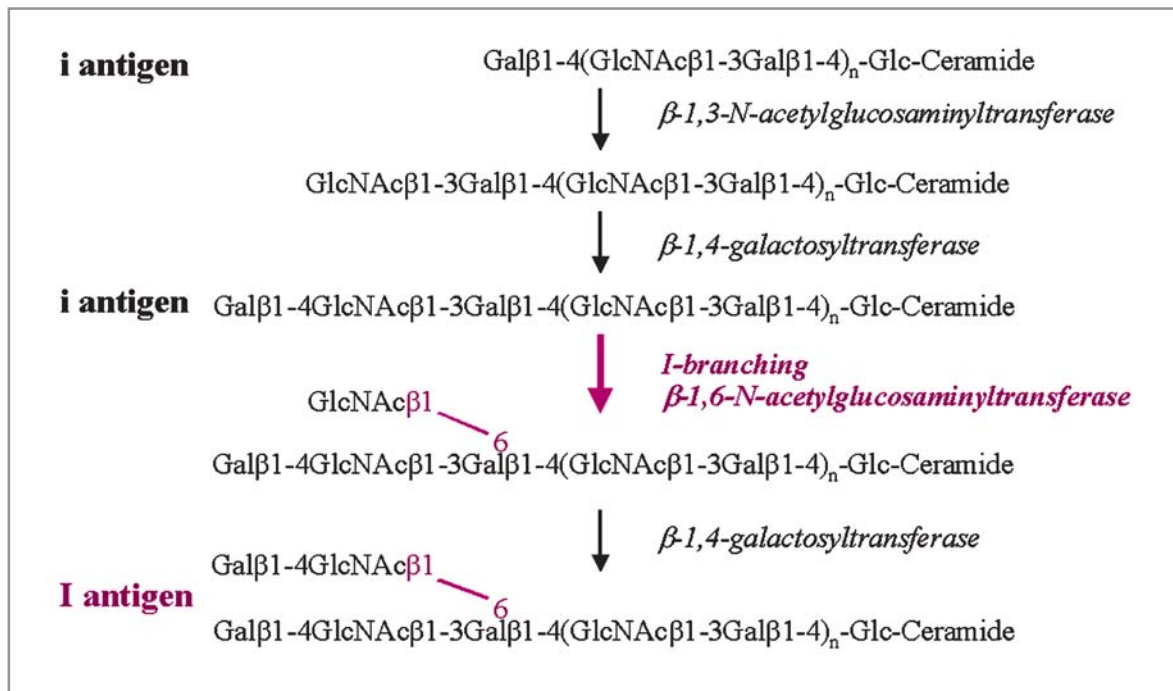
我們研究室長久以來和馬偕醫院的林媽利醫師及血庫共同合作，研究紅血球表面抗原以及相關的稀有血型的分子遺傳學。紅血球及許多組織細胞的表面，有多樣的蛋白質及醣類結構表現。由於人與人之間，或族群與族群間，相關基因的多型性差異，造成紅血球及其它細胞表面的蛋白質或醣結構的不同；許多不同的結構，具有抗原性，會造成輸血及器官移植時抗原不相容而排斥的問題。為因應這在醫學上所可能產生的問題，而發展出紅血球表面抗原系統的研究領域。紅血球表面抗原系統，簡單的說就是血型。大部分的人都知道 ABO 及 Rh 兩個血型抗原系統；事實上，紅血球表面抗原比一般認知的要複雜很多；目前已建立了 29 個血型抗原系統，ABO 及 Rh 僅是其中兩個。我們研究室得利於馬偕醫院血庫人員優秀的紅血球抗原血清學辨識技術的支援；我們也因台灣族群的多樣性，特別是原住民族群，使得我們擁有豐富的研究材料。

此次獲得年輕學者獎的著作，是我們和林媽利醫師針對負責 I 醣抗原表現的 I 基因，

以及 I 基因和先天性白內障部分聯結(partial association)的現象，的分子遺傳機制所作的研究。

紅血球及許多細胞表面的醣類結構，會形成稱為 I-branching 的分叉結構。原本帶有重複的 *N*-acetylglucosamine 單元的直鏈狀 i 抗原，經由 I β -1, 6-*N*-acetylglucosaminyltransferase (I β 6GlcNAcT) 的作用，加入 β -1,6 的分叉，而形成 I 抗原結構（圖一）。I 及 i 抗原的表現，具交互的關係，且會隨著生長發育及細胞癌化的過程而變化。在紅血球的表面，新生兒主要表現為直鏈的 i 結構，而成人的紅血球則大量表現 I 抗原，僅帶有很少的 i 結構。隨著生長發育，新生兒紅血球上分叉的 I 抗原結構逐漸出現，直到出生約 18 個月後，其 I_i 抗原的比率達到成人紅血球的狀態。另外，許多文獻證實，在細胞癌化的過程中，原本表現 I 抗原的細胞，隨著細胞癌化或移轉的過程，I 抗原逐漸消失，而出現直鏈的 i 結構。

絕大部分成人的紅血球大量表現 I 抗原；但有極少數的人，其紅血球表面幾乎沒有 I 抗原的存在，主要為直鏈的 i 結構。此種十分稀有的血型，稱為成人 i 血型(adult i phenotype)。一般相信，成人 i 血型的形成，是由於 I β 6GlcNAcT 酵素活性的缺失所導致。雖然成人 i 血型十分稀有，但卻一直受到相當的重視，因為此種稀有血型被注意到和先天性白內障有聯結的現象。如圖二所示，這三個台灣人家族內的 5 個成人 i 血型個案，皆患有先天性白內障；而其它 17 個 I 血型的家族成員皆有一般正常的視力。然而有



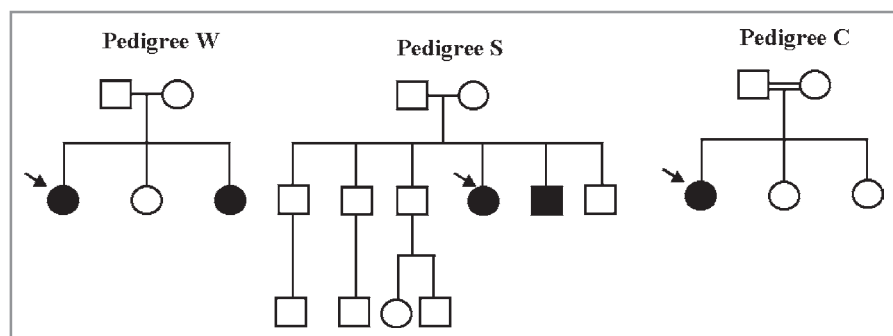
圖一：i 與 I 糖抗原結構的生合成途徑。

有趣的是，i 血型與先天性白內障聯結的程度，明顯有族群的差異。在亞洲族群（台灣及日本）此聯結十分明顯（但並非完全），但在白種人族群內此聯結並不顯著；絕大部分 i 血型的白種人皆有正常的視力，但也有少數幾個案例，同時為 i 血型及先天性白內障。

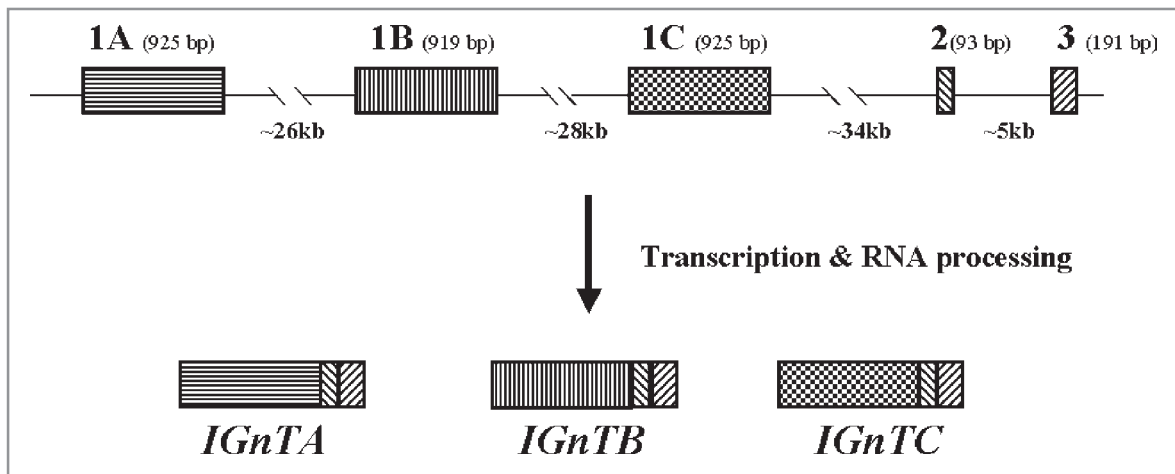
的聯結在白種人並不顯著，所以多年來大部分的學者皆認為，此聯結現象為兩個獨立的基因的基因連鎖所導致，不認為是單一基因的變異所導致。但我們的研究提出了可解釋此種部分聯結現象的分子遺傳學機制，也推翻了大家的想法。

兩種表現型相聯結的現象，在遺傳學上，可以是因為決定兩種表現型的兩個獨立的基因的基因連鎖 (genetic linkage) 所導致；也可以是因為單一的基因的多功能性 (pleiotropic effect)，而具有影響兩種表現型能力所導致。由於成人 i 血型和先天性白內障

我們證明了人類 I β6GlcNAcT 基因的基因組成（圖三）。I 基因經由 alternative



圖二：三個表現 i 血型的家族。黑色標示 i 血型的成員，這些成員皆患有先天性白內障；白色標示 I 血型家族成員，這些 I 血型成員皆有一般正常的視力。



圖三：人類 I β 6GlcNAcT 基因結構與表現的三種基因形式的組成。

promoter 表現三種 I 基因型 (IGnTA, IGnTB, 及 IGnTC), 此三種 I 基因表現型有不同的 exon 1, 但完全相同的 exon 2 及 exon 3 區域。由於三個 I 基因型經由不同的 promoter 轉錄, 所以在不同的組織細胞中, 三個 I 基因型的表現有明顯的差異。我們同時分析了台灣 i 血型的家族, 以及另外一組來自 i 血型但不具白內障的白種人檢體。我們發現, i 血型與先天性白內障的聯結與否, 端視突變發生於 I 基因的位置。突變發生於三個 I 基因型共有的區域, 而同時使得三種 I β 6GlcNAcT 酵素活性喪失, 則同時產生 i 血型和白內障兩種表現型。但若突變發生於特定的 exon 1 區域(exon 1C), 而僅造成三種 I β 6GlcNAcT 酵素其中的一種(IGnTC)活性喪失, 則僅產生成人 i 血型表現型, 而仍有正常的視力。人類的 I 基因利用 alternative promoter, 在不同的細胞中表現出不同的型式。單一位點的基因變異, 若發生在三種表現的 I 基因型的共有區域, 則將導致多重的影響。目前已有越來越多的例子顯示, 基因利用 alternative transcription 或 splicing, 在

不同組織中, 表現不同結構及功能略有差異的酵素。最顯著的例子要屬 UDP-glucuronosyltransferase 基因, 它至少利用 12 個不同的 exon 1, 在不同組織中表現帶不同 N 端的 UDP-glucuronosyltransferases; 這些結構不同的 transferases 對其轉化受質呈現不同的專一性。

我們的研究結果提出了可解釋成人 i 血型和先天性白內障形成部分聯結現象的分子遺傳學機制。這些結果也顯示, 特定 I 基因型的變異(初步的結果顯示可能是 IGnTB), 將直接導致白內障的生成。目前已有許多基因被證實和白內障生成或水晶體保持透明度的機制相關; 這些基因包括 crystalline 和 cytoskeleton 等結構性蛋白基因, 調控滲透壓的 transporters 分子, 和降低氧化傷害的氧化還原酵素系統相關基因。但至目前為止, 尚未有任何醣轉化酵素或相關基因, 被證明和白內障生成或水晶體保持透明度的機制有關。我們的研究結果顯示了第一個醣轉化酵素, 在水晶體透明度上所可能扮演的功

能。一個醣轉化酵素功能的喪失，是經由何種機制導致白內障的生成，是我們研究室目前正繼續研究的目標。

評審簡評：

余榮熾博士的研究代表作皆與馬偕醫院血液科林媽利醫師合作，但是論文之實驗設計、執行與撰寫皆由余博士負責，是不同專業間相當對等的合作關係所產生的研究成果，余博士充分發揮優良的分子生物學與蛋白質化學的研究技術，就人類血型抗原之一些較普遍的與稀有的對偶基因，以本土呈現多樣性形質的血液材料進行核酸分析，其中，尤其是對 I 基因座的分析研究，提供 i 形質與先天性白內障相關的、具有創見性依據。綜合而言，余博士是由本土訓練的人才，在本土環境下、使用本土材料進行研究，獲得深入而有創新性成果，將其成果發表於國際性著名學刊，是我國發展科學相當成功的範例之一。