



姓名：施修明

學歷：

美國明尼蘇達大學博士(University of Minnesota)

現職及經歷：

中央研究院生物醫學研究所副研究員(Jan. 2005-now)

國家衛生研究院分子基因醫學研究組副研究員
(Jul. 2002-Dec. 2004)

國家衛生研究院分子基因醫學研究組助研究員
(Aug. 1997-Jun. 2002)

台大醫學院醫事技術研究所講師(Aug. 1996~Jul. 1997)

美國 Vollum Institute 博士後研究員(Feb. 1995-Aug.
1996)

美國明尼蘇達大學生化及分生研究所博士後研究員(Jan.
1994-Feb. 1995)



著作名稱：

1. Lin, DY and Shih, H.-M. (2002) "Essential role of the 58-kDa microspherule protein (MSP58) in the modulation of Daxx-dependent transcriptional repression as revealed by nucleolar sequestration", *J Biol Chem.* 277:25446-25456

2. Lin, DY., M-Z. Lai., D. K. Ann and Shih, H.-M., (2003) "PML functions as a gluco-

corticoid receptor co-activator by sequestering Daxx to the PODs to enhance its transcription potential" *J. Biol. Chem.* 278: p15958-65.

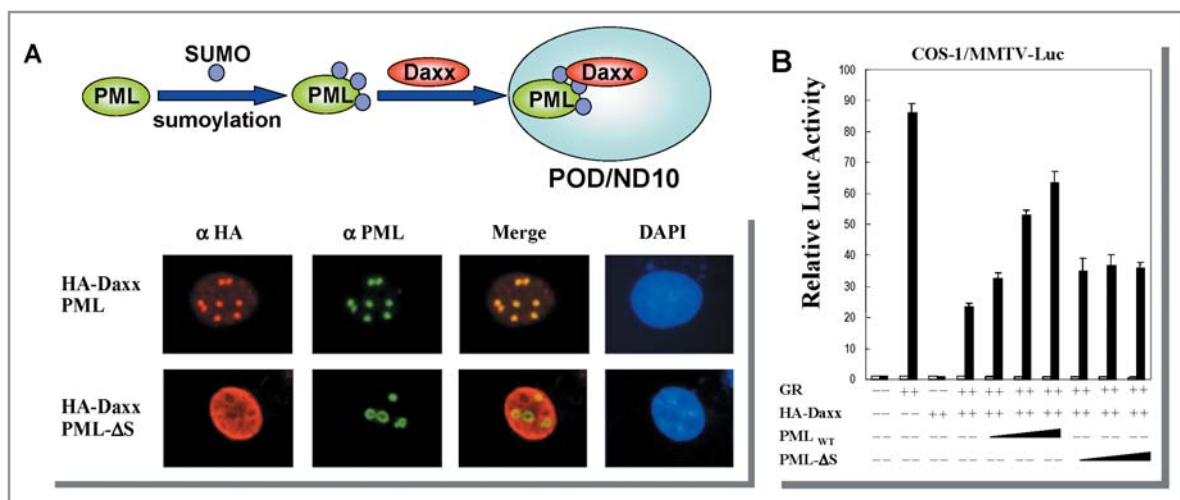
3. Lin, DY, Fang, HI, Ma, AH, Huang, YS, Pu, YS, Jenster, G, Kung, HJ, and Shih, H.-M. (2004) "Negative modulation of the androgen receptor transcriptional activity by Daxx", *Mol. Cell. Biol.* 24: 10529-41.

中文簡介：

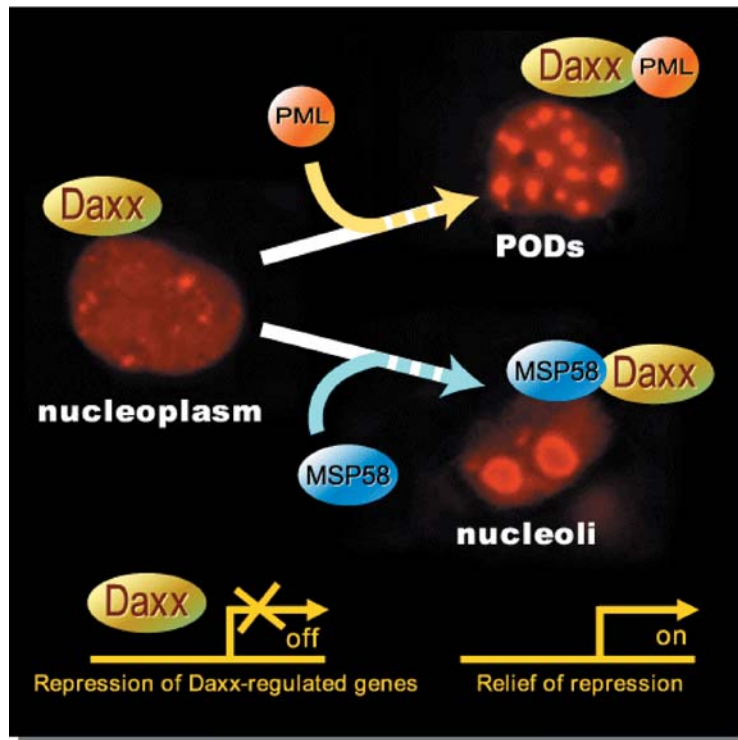
近 20 年來，科學家投注了許多心力以研究細胞如何調控基因的表現。細胞內基因的正確表現與否和生物體的健康息息相關。許多疾病的發生，都是因為基因表現異常所致。隨著外在環境的改變，細胞藉由各式各樣的訊息傳遞途徑來活化或抑制轉錄因子與輔因子的活性來調控基因的表現。而這些因子活化或抑制基因表現的能力常常會受到蛋白質間結合作用或其本身的蛋白質修飾所影響。本實驗室目前正致力於研究新穎的輔因子以及蛋白質修飾對於某些轉錄因子與輔因子調節基因表現能力的影響。

本實驗室近幾年專注於研究 Daxx 這個新穎的輔因子。它最初被認為是一個參與細胞凋亡的訊息傳遞分子，後來又被發現具有抑制基因表現的能力，是一個基因轉錄輔因子。為瞭解 Daxx 蛋白的功能，我們先利用酵母菌雙混合雜交法找出數個與 Daxx 相結合的

蛋白，其中包括 GR、MSP58、Ubc9、SUMO 分子等。因為 GR 是一個轉錄因子其轉錄活性可由其 ligand Dexamethasone 所調控。首先，我們發現 Daxx 透過蛋白質間的結合可抑制 GR 這個重要的基因轉錄因子的活性。有趣的是，MSP58 是一個位於核仁且會與 Daxx 相結合的蛋白質，當細胞大量表現 MSP58 時，Daxx 在細胞核質內的分佈會被限制於核仁內，而此時 Daxx 對於 GR 轉錄活性的抑制作用就消失了。這意味著 Daxx 在細胞核內分布的位置決定了 Daxx 是否可抑制 GR 轉錄活性。這樣類似的觀念亦存在於 Daxx 與另一交互作用蛋白質 PML 上。當細胞大量表現 PML 時，Daxx 在細胞核內的分佈則會被限制於 PML 所形成聚集體 POD (PML oncogenic domain) 內，如此一來，移除了 Daxx 對於 GR 的抑制作用。已知 PML 是個會被 SUMO 修飾的蛋白質，而且只有當 PML 被 SUMO 修飾後它才具有將 Daxx 限制於 POD 的能力。我們發現只有當 PML 被 SUMO 修飾，它才能夠移除 Daxx 對於 GR 的



圖一：經 SUMO 修飾過的 PML 能將 Daxx 侷限於核內 PODs 處使得 Daxx 無法抑制 GR 轉錄因子的活性。



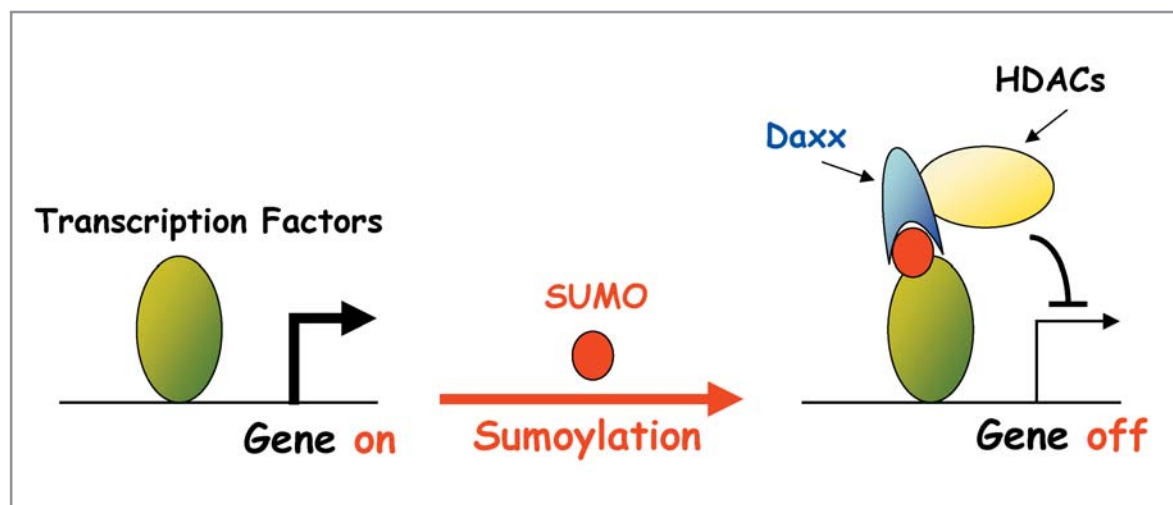
圖二：Daxx與不同核體蛋白的結合而改變Daxx於細胞核內的分佈是調控 Daxx 抑制轉錄活性的機制。

抑制作用（如圖一）。因此，這些實驗結果再度提出一個理論（如圖二），Daxx 於細胞核質中可以抑制 GR 或其他轉錄因子的轉錄活

性，但當 Daxx 與 MSP58 或 PML 相結合時，此時因 Daxx 被限制於核仁或 POD 就無法執行抑制轉錄因子的活性。這是一嶄新調節細胞基因表現的機制。

SUMO-1 是一個由 97 個胺基酸所組成的蛋白質，透過共價鍵結可以修飾其它的蛋白質。近來的研究顯示，Sumo-1 修飾在轉錄因子與輔因子活性的調控上扮演重要的角色。已知被 SUMO-1 修飾的蛋白中，一半以上是與基因表現有關的轉錄因子或輔因子。SUMO-1 修飾上述蛋白質後，大多會抑制基因的轉錄。至於 SUMO 修

飾究竟如何去抑制基因的轉錄，仍有待進一步的研究與釐清。由於 Daxx 與 PML 相結合是透過 SUMO 修飾的 PML，且我們酵母菌雙



圖三：Daxx 參與調控 SUMO 所修飾轉錄因子的模式。

混合雜交法亦證明 Daxx 與 SUMO 可相結合，因此我們進一步探討 Daxx 如何結合並調控 SUMO 修飾的轉錄因子活性。本實驗室最近發現，在前列腺癌細胞中 Daxx 會與被 SUMO-1 所修飾的 AR 相結合，並抑制它活化基因表現的能力。此項研究不僅指出 Daxx 對於調控 AR 所活化的基因的重要性，也說明了 SUMO-1 修飾轉錄因子後，會吸引 Daxx 來結合而抑制基因轉錄。不僅在 AR 轉錄因子，我們並進一步證實 Daxx 會與被 SUMO 所修飾的 Smad4 相結合並調控 TGF-beta 所誘發的基因表現。同樣地我們也發現 Daxx 亦可抑制重要轉錄輔因子 CBP 的活性是藉由與 SUMO 修飾過的 CBP 相結合。

SUMO 修飾如何調控基因轉錄是現階段生命科學研究一個重要的課題。本實驗室的研究揭示了當細胞內某些轉錄因子（如 GR，AR 與 Smad4）或輔因子（如 CBP）被 SUMO 修飾後，會吸引 Daxx 與之相結合，而 Daxx 正是負責執行 SUMO 修飾所造成的抑制作用的重要蛋白（如圖三）。這些實驗結果已揭開當今 SUMO 修飾如何調控基因轉錄的作用機轉。

評審簡評：

施修明博士自台灣大學醫技系取得學士學位後，赴美於美國明尼蘇達大學修得博士學位，並在 Oregon Health Science University 進修博士後研究；他於民國 85 年回國服務，目前是中研院生醫所副研究員。他的研究興趣及主題是細胞訊息傳遞及蛋白質修飾對轉錄的影響；過去五年中，施修明博士發表了一系列高水準論文，包括 3 篇 J.Biol.Chem，2 篇 Oncogene，及一篇 Mol.Cell.Biol.，他在 DAXX 上的研究發現更有重大意義。

DAXX 最早被認定為一訊息傳遞分子，施博士卻證明了它亦是荷爾蒙接受體的一個共同抑制因子；他更進一步證明了此 DAXX 抑制轉錄的分子機制—亦即，DAXX 會經由與 PML 蛋白的結合而座落於細胞核體 POD 中，由此可間接證明了是蛋白修飾反應，特別是 SUMOylation，居間作用而使得 DAXX 會抑制轉錄。

施博士在以上特別研究領域的貢獻極大，且皆為其實驗室獨立研究完成。審查委員給予極高評價。