



姓名：陳宏文

學歷：

美國佛羅里達大學博士

現職及經歷：

中研院生化所副研究員

中研院生化所助研究員



著作名稱：

1. Yu, C., Shen, K., Lin, M., Chen, P., Lin, C., Chang, G.-D., and Chen, H. (2002) GCMA Regulates the Syncytin-Mediated Trophoblastic Fusion. *J. Biol. Chem.* 277, 50062-50068.
2. Yang, C.-S., Yu, C., Chuang, H.-C., Chang, C.-W., Chang, G.-D., Yao, T.-P., and Chen, H. (2005) FBW2 Targets GCMA to the Ubiquitin-Proteasome Degradation System. *J. Biol. Chem.* 280, 10083-10090.
3. Chang, C.-W., Chuang, H.-C., Yu, C., Yao, T.-P., and Chen, H. (2005) Stimulation of GCMA Transcriptional Activity by cAMP/

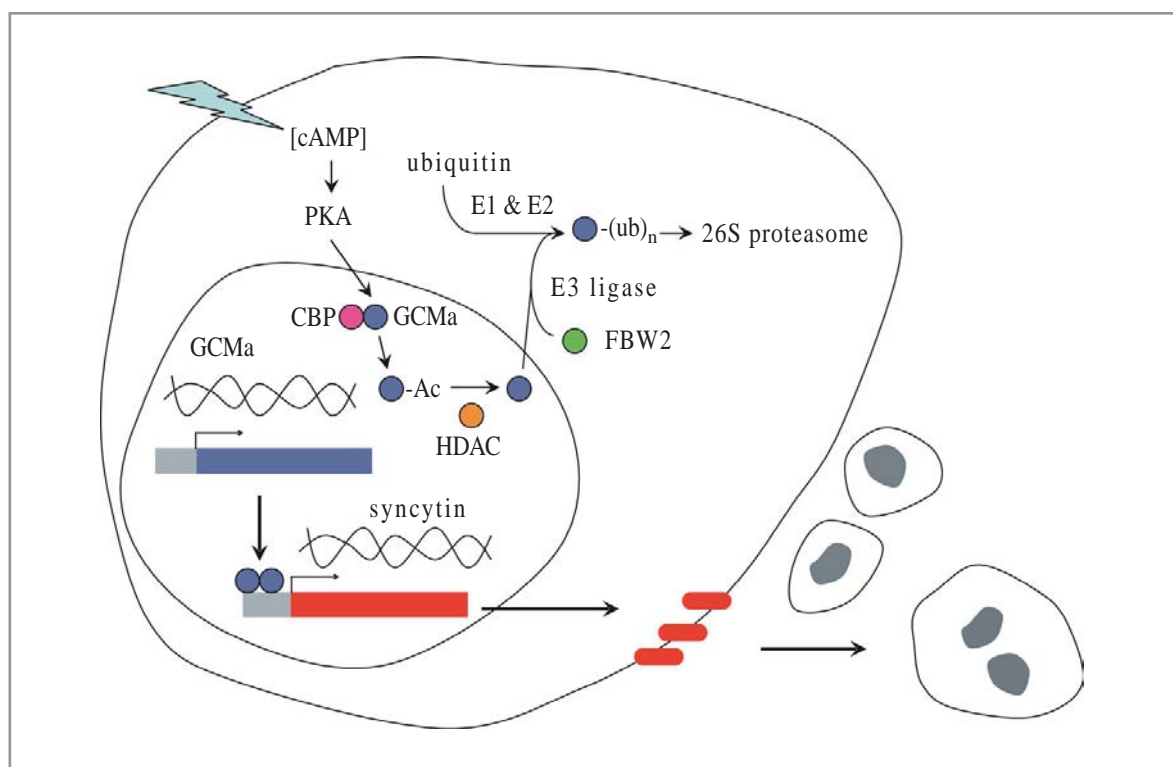
PKA Signaling Is Attributed to CBP-Mediated Acetylation of GCMA. *Mol. Cell. Biol.* 25, 8401-8414.

中文簡介：

胎盤是一個暫時性的器官像一個轉接器將養分及氣體由母親送到胎兒又將代謝廢棄物從胎兒送給母親處理。因此胎兒的成長與發育在懷孕過程非常仰賴一個生理功能健全的胎盤。從流行病學的研究也發現功能不健全的胎盤導致胎兒在懷孕過程中處於營養不良的狀況，將來在成人階段也會有冠狀動脈、高血壓、中風及第二型糖尿病的高好發機率。因此，研究胎盤形成的分子機制除了可瞭解胎盤相關疾病的病因亦有助於胎兒正常的成長與發育。

完整的人類胎盤具有很多絨毛(villi)組織結構與母親體內的血液循環接觸。在絨毛組織結構中含有的兩種主要特殊細胞型：滋養葉胞層細胞(cytotrophoblast)及滋養葉融合層細胞(syncytiotrophoblast)。滋養葉胞層細胞具有類似幹細胞(stem cell)的功能可以增生並進行細胞融合而分化為多核的滋養葉融合層細胞。此滋養葉融合層細胞負責調控養分與氣體的交換以及包括如placental lactogen 與 chorionic gonadotrophin 等賀爾蒙的產生。因此，細胞融合為胎盤形成及發育過程中的必要生理現象。人類滋養葉胞層細胞之間的融合是經由 syncytin 蛋白調節促成。Syncytin 蛋白專一地在滋養葉融合層細胞表

現。GCMa (glial cells missing)蛋白是一個帶有鋅離子的新奇轉錄因子，並且大量表現在老鼠的 labyrinthine 滋養葉細胞。GCMa 蛋白為胎盤發育所必需因為基因剔除老鼠胚胎會因胎盤滋養葉細胞無法融合而死亡。我們的研究進一步顯示 GCMa 蛋白在胎盤細胞藉由控制 syncytin 基因表現而調控滋養葉細胞融合。GCMa 是一不穩定蛋白質，其半生期在細胞內約為 90 分鐘。為了探討控制 GCMa 蛋白質半生期的機制，我們最近的研究證明 GCMa 在細胞內會經由含有 FBW2 之 F-box 蛋白質的 SCF^{FBW2} 複合物進行汎素化 (ubiquitination)，並進一步經由 26S proteasome 進行蛋白質降解。同時，我們也發現



圖一：胎盤融合蛋白 syncytin 促使胎盤滋養葉細胞之間的融合。胎盤轉錄因子 GCMa 蛋白藉由 syncytin 基因啟動子上的二個結合位控制 syncytin 基因的表現。經由外界環境刺激而活化的 cAMP / PKA 訊息傳遞途徑會進一步藉由 CBP 蛋白對 GCMa 蛋白進行乙基化修飾，避免 GCMa 蛋白被汎素化及降解。而乙基化的 GCMa 蛋白又可藉由 HDAC3 蛋白去乙基化，並經由 SCF^{FBW2} 複合物被汎素化及降解。

FBW2 與 GCMa 之間的蛋白質結合是依賴 GCMa 蛋白的磷酸化。

長久以來，已知提高細胞內 cAMP 的濃度會促進胎盤滋養葉細胞的融合。為了探討此一生理現象的分子機制，我們進一步證明活化 cAMP/PKA 訊息路徑可促進其下游 CBP 蛋白對 GCMa 蛋白進行乙炔化修飾。CBP 蛋白主要對 GCMa 蛋白的轉錄活化區內的離氨基酸^{367, 406, 409}進行乙炔化。而此乙炔化修飾可以避免 GCMa 蛋白在細胞中被汎素化及降解，進而增加其穩定性及提高其轉錄活性。這些結果證明 GCMa 乙炔化是經由 cAMP/PKA 訊息傳遞途徑來調控，也揭示 cAMP 促進滋養葉細胞融合的分子機制。蛋白質乙炔化修飾是一可逆化學反應。為了瞭解 GCMa 蛋白去乙炔化的機制，我們也證明了 HDAC3 蛋白可以跟 GCMa 蛋白結合並進行 GCMa 蛋白的去乙炔化反應。

在臨床上的研究，我們與台北馬偕醫研部的陳治平醫師合作探討 GCMa 蛋白在胎盤相關疾病—子癩先兆症(pre-eclampsia)發病過程中扮演的角色。子癩先兆症發生在6-8%的妊娠婦女中，造成死胎或新生兒發病及死亡。子癩先兆症病患的胎盤發育不正常以致功能缺陷。在比較及分析正常與子癩先兆症的胎盤後，我們發現在子癩先兆症的胎盤中 GCMa 基因及蛋白的表現皆低於正常的胎盤。因此，缺乏足夠的 GCMa 蛋白或許會與子癩先兆症的發病有關聯。

GCMa 蛋白對胎盤的形成及發育扮演非常重要的角色。在胎盤細胞內過高的 GCMa 活性（如含有高量的 GCMa 蛋白）將過度造成胎盤細胞融合，而不足量的 GCMa 蛋白將無法在滋養葉融合層細胞進行細胞凋

零後補充新的細胞。因此，綜合我們的研究發現可知：藉由多重的後轉譯修飾（如汎素化、磷酸化、乙炔化）可以控制細胞內的 GCMa 活性以維持正常的滋養葉融合層細胞的分化並維持正常的胎盤生理功能。這些發現或將有助於子癩先兆症發病機制的研究。

評審簡評：

陳宏文博士為中研院生化所副研究員，此次由於他在 GCMa 蛋白上的研究成果，而獲得委員會青睞，推薦他為中研院年輕學者研究著作獎。

GCMa 是一胎盤細胞特有之轉錄因子，對胎盤中某一層特殊細胞在發育過程中的功能，極為重要。在2005年，陳博士實驗室首先發現了人類的 GCMa 蛋白在細胞中的分解，需先經由 E3 ligase complex 中的 hFBW2 蛋白的鎖定。最近他更證明了 GCMa 蛋白的穩定性，亦決定於其乙炔化，而此乙炔化修飾過程，則是經由 cAMP/ 蛋白磷酸化訊息傳遞途徑來調控。

陳博士實驗室相當徹底地同時研究了二個對 GCMa 穩定性有相反效果的蛋白修飾，以及它們對 GCMa 功能的影響；此研究間接也幫助了解一個由於胎盤功能喪失而引起之疾病(HELLP)。上述陳博士之最新研究成果，分別發表在 J.Biol.Chem 及 Mol.Cell. Biol.，後者且為目前分子細胞研究學者公認為最重要之國際期刊之一。

陳博士在 GCMa 上的研究有其專一性、新穎性及重要性，在相關領域獨樹一幟，故委員們一致推薦。