

細胞生死之訊號傳遞

楊性芳

本院分子生物研究所副研究員

細胞是一個生命個體的最小計算單位，而個別細胞之生死影響整個生命個體之發育生長、分化乃至老化及死亡，正常的細胞不論其來源為何，皆受到極端嚴密的生死調控，一旦此調控機制失去功能，不正常的細胞生長或死亡便引發生物體之病變，每種細胞依其來源及功能的不同而於其表面表現出不同組合的受體(receptor)，每個受體因結合細胞外之不同因子(ligand)而引發一連串的訊號傳遞，而訊號傳遞的最終結果乃是引發或抑制某些基因的表達，進而影響該細胞之功能，生長、分化或死亡。

我們實驗室主要在探討哺乳細胞之生長與死亡之調控。研究主題主要集中在兩大部份：一部份探討 Ras/Raf/MAPK 這個許多訊息傳遞路徑都會共同經過之重要路線對細胞周期調控之影響。另一部份則探討特定族群之血球生長因子其提供血球母細胞存活之作用機轉。

第一部份之研究，我們發現活化 Ras/Raf/MAPK 之訊息傳遞路徑，在老鼠之纖維細胞內(NIH3T3)會引發細胞周期素 D 型之表達，而後者之異常表達則會造成細胞生長速度不正常之加快，此部份之研究成果在 1995 年發表後^[1]，即引起研究致癌機制領域者相當大的重視(由每年被引用次數接近 30 次可推測)，因為很多癌化的細胞 Ras/Raf/MAPK 之傳導路徑會被活化，而此路徑之活化則可解釋癌細胞生長速度普遍較同種類之正常細胞為快之原因，另一方面，Ras/Raf/MAPK 之活化路徑

被認為與細胞能正常存活有關^[2]，我們也使用研究變異種的方法，由仰賴 IL-3 或 GM-CSF 之生長之血球母細胞中篩選出不需 IL-3 或 GM-CSF 即可正常存活之變異株，利用細胞融合技術分析此變異株時，我們意外的發現單純活化 Ras/Raf/MAPK 之訊息傳導路徑並無法完全抑制因失去血紅球生長因子而導致之細胞凋亡(apoptosis)，此部份之研究成果^[3]顯示，除了 Ras/Raf/MAPK 之活化路徑外，必然存在著其他訊息傳遞路徑調控血球細胞之存活。為了探討此種可能性，我們第二部份之研究即集中在血球生長因子能保護血球母細胞免於凋亡之作用機轉。此部份之研究，我們著手的方式是找尋能被血球生長因子(如 IL-3 及 GM-CSF)活化之基因，我們一面測試已知和細胞生死有關的基因是否受到 IL-3 或 GM-CSF 調控，一面則利用基因減除法積極篩選被 IL-3 或 GM-CSF 活化之未知基因，前者之找尋方式發現 Mcl-1 (屬於 Bcl-2 抗凋亡蛋白家族) 竟是 IL-3 及 GM-CSF 能極早期活化之基因。Mcl-1 基因於 1993 年被 Ruth Craig 實驗室因研究血癌細胞分化過程而篩選出來^[4]，然而除了它的蛋白結構類似 Bcl-2 家族成員外，其真正在細胞內扮演之角色卻全然不知。當時(即 1994 年)我們衡量因為 Mcl-1 之研究相當有限(2-3 篇非常粗淺之研究報告)，乃毅然決然投下心力研究 Mcl-1 在 IL-3 及 GM-CSF 抗血球母細胞進行凋亡過程中所扮演之角色，前四年的研究，我們期間遭遇許多瓶頸部份，一是 Mcl 基因之 5' 端結構含有極高量之 GC 組成，此種結構耗費了我們近半年的時間才把它的 cDNA 選殖出來，另一是血球細胞作基因轉殖(gene transfer)之困難度極高，此部份之困難，在我們嚐試了近二年後，曾經幾乎一度宣

布放棄，然而也許是天道酬勤，在我們最絕望的時候，實驗室當時的二位新人（彭賢巍、周江鴻）勇於嘗試新法，加上我們意外的被准許購買當時已申請兩年之一套電極儀器，我們終於找到方法可以適切的將外來基因送至頑強的血球母細胞內。此部份之研究，雖然耗時多年，但我們終於證明 Mcl-1 基因在 IL-3 及 GM-CSF 抗細胞凋亡作用中扮演相當重要之角色，此部份之結果於 1998 年發表於生物學領域相當受重視之期刊(Molecular and Cellular Biology)^[5]，其重要性可於同年八月份 Science 雜誌之一篇 Review 文章^[6]，即已引述我們的著作可窺見一般。

接下來，我們爲了更了解 IL-3 及 GM-CSF 之抗凋亡作用之訊息傳遞路徑，我們乃決定選殖出 Mcl-1 基因 5' 端之調控區，藉由研究 Mcl-1 基因受 IL-3 或 GM-CSF 之調控方式，我們剖析出在 IL-3 或 GM-CSF 受體活化下之兩種訊息傳遞路徑，（一爲 PI3-K/Akt dependent，另一爲此路徑 independent 之未知路徑），其分別經由活化至少一種基因轉錄蛋白而達到活化 Mcl-1 基因之表達，此部份之研究成果，最近也剛發表在 Molecular and Cellular Biology^[7]。目前我們對上述所提之基因轉錄蛋白正在作更深入的了解，期許不久的將來，我們對它們在整個抗細胞凋亡的過程中所扮演的角色能作更進一步的釐清。

至於利用基因減除法找尋其他 IL-3 或 GM-CSF 調控之基因，我們目前也得到相當有趣的成果，其中之一是發現有一分泌至細胞外之蛋白(OPN)，其基因也受 IL-3 及 GM-CSF 調控，而 OPN 之分泌會進而激活另一細胞表面之受體(CD44)而傳動另一種抗細胞凋亡之訊息，此部份之結果已撰寫成文稿，即將

寄至專業雜誌接受專家們之審核。

實驗室目前的研究方向，一是藉由找尋和 Mcl-1 交互作用之蛋白而了解 Mcl-1 之生理功能，一是更深入的探討 CD44 和 IL-3 及 GM-CSF 抗細胞凋亡之互動機制，另一則是嘗試找尋更多其他 IL-3 及 GM-CSF 活化之基因，後者之工作著實幫助我們了解血球生長因子整體層面之訊息傳遞路徑，藉此也更能了解，若其中之一調控因子功能不正常的受到刺激或抑制，而衍生出來的組織病變，唯有對這些嚴密調控的分子機制有全盤深入之了解，才有可能在它發生病變時找出最適當之應變對策。

加入分生所不算短的七年歲月裡，不敢說自己歷經百戰，但也確實嘗到許多不如意令人沮喪之挫折，然而所內其他 P.I. 之傑出研究加上實驗室內年輕朋友的熱情、好學，及活力，卻是鼓勵自己走出挫折且不斷向上之最大原動力。

在此首先感謝院方及分生所提供如此優質的學術環境及研究資源，此外也要感謝國科會多年來不斷在工作人員及實驗耗材之費用上給予最大之協助。感謝我們的合作實驗室的幫忙：生醫所嚴仲陽老師、台大毒理所郭明良老師、榮總醫研部周成功老師及國泰醫院蔡肇基醫師，最後要特別感謝我們實驗室的伙伴們，沒有你們辛苦的耕耘，沒有今日豐收的果實。

參考資料

1. Liu, J.-J., Chao, J.-R., Jiang, M.-C., Ng, S.-Y., Yen, J. J.-Y., and Yang-Yen, H.-F., 1995. Ras transformation results in an elevated level of cyclin D1 and acceleration of G1 progression of NIH3T3 cells. *Molecular and Cellular Biology* 15:3654-3663.
2. Kinoshita, T., Yokota, T., Arai, K., and Miyajima, A. 1995. Suppression of apoptotic death in hematopoietic cells by signalling

- through the IL-3/GM-CSF receptors. *EMBO J.* 14:266-275.
3. Chao, J.-R., Chen, C.-S., Wang, T.-F., Tseng, L.-H., Tsai, J.-J., Kuo, M.-L., Yen, J. J.-Y., and Yang-Yen, H.-F. 1997. Characterization of factor-independent variants derived from TF-1 hematopoietic progenitor cells: the role of the Raf/MAP kinase pathway in the anti-apoptotic effect of GM-CSF. *Oncogene* 14:721-728.
 4. Kozopas, K. M., Yang, T., Buchan, H.L., Zhou, P., and Craig, R. W. 1993. Mcl-1, a gene expressed in programmed myeloid cell differentiation has sequence similarity to Bcl2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 3516-3520.
 5. Chao, J.-R., Wang, J.-M., Lee, S. F., Peng, H.-W., Lin, Y.-H., Chou, C.-H., Li J.-C., Huang, H.-M., Chou, C.-K., Kuo, M.-L., Yen, J. J.-Y., and Yang-Yen, H.-F. 1998. Mcl-1 is an immediate-early gene activated by the GM-CSF signaling pathway and is one component of the GM-CSF viability response. *Molecular and Cellular Biology* 18:4883-4898.
 6. Adams, J. M., and Cory, S. 1998. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 281: 1322-1326.
 7. Wang, J.-M., Chao, J.-R., Chen, W., Kuo, M.-L., Yen, J. J.-Y., and Yang-Yen, H.-F. 1999. The anti-apoptotic gene mcl-1 is up-regulated by the phosphatidylinositol 3-kinase/akt signaling pathway through a transcription factor complex containing CREB. *Molecular and Cellular Biology* 19:6195-6206.



楊性芳

學經歷：

國立臺灣大學藥學系
學士(1979)

美國 Baylor college
of Medicine 藥學博士
(1988)

美國加州大學博士後研究(1988-1991)

Schering-Plough Research Institute, Senior Scientist (1991-1992)

中央研究院分子生物研究所助研究員(1992-1997)、
副研究員(1997- 迄今)

貨幣經濟學研究成果報告

李怡庭

國立清華大學經濟系副教授

自從 Kiyotaki and Wright (1989 JPE) 提出貨幣搜尋模型(search monetary models)來解釋貨幣如何出現，如何有價值等問題以來，該模型已被廣泛用來研究許多貨幣經濟的重要問題（例如 Kiyotaki and Wright 1991 JET，1993 AER 討論貨幣如何解決欲望雙重不一致的問題，Matsuyama et al. 1993 REStud 研究何種貨幣會成為國際通貨，以及 Williamson and Wright 1994 AER 研究在一個具有商品品質不確定的經濟體中貨幣如何有價值等等。）貨幣搜尋模型的特色在於能夠明確描述交易型態與交易障礙，因此適合用於說明貨幣作為交易媒介而活絡交易的功能。我的研究屬於貨幣搜尋模型文獻的一部分，包括研究商品品質不確定之非公開資訊(private information)所造成的交易障礙與交易媒介的關係，政府政策如何影響人們使用貨幣的習慣與貨幣的價值，以及貨幣和信用兩種支付工具如何解決交易障礙等等。

我的著作 "Commodity Money under Private Information"(1995 JME)以貨幣搜尋模型來處理商品貨幣的品質問題。貨幣的存在是要解決交易困難，然而，當作為貨幣的商品本身有品質不確定的問題時，交易障礙便更嚴重了。某些經濟學家認為在一個具有品質不確定問題的經濟體中，人們會選擇一個可以被完全辨識的商品作為貨幣（例如 Brunner and Meltzer 1971, King and Plosser 1986）。然而，在歷史上，某些商品如金、銀等，雖然