

及「單電子轉移」(SET)兩種反應路徑同時進行。

- (4)配位基是屬於「推 $\pi$ 電子基」( $\pi$ -electron donor)，可促使該有機金屬錯合物成為活性極強的催化劑，進而有效打斷CFCs的化學鍵。
- (5)在選擇中心過渡金屬元素時，根據研究結果指，我們建議實驗化學家，盡量多多採用第三(third row)元素。以本反應為例，Ir的反應效果會比其它同行元素Rh和Co來得好。



蘇明德

學經歷：

國立清華大學化學系學士(1984)

國立清華大學化學所碩士(1988)

英國劍橋大學博士(1991)

美國韋恩州立大學博士後研究(1991-1993)

英國倫敦大學博士後研究(1993-1995)

清華大學博士後研究(1995-2000)

高雄醫學大學助理教授(2000-2001)

高雄醫學大學副教授(2001-迄今)

## 二、生物組

### 人類脊髓肌肉萎縮症之小鼠動物模式的建立

李 鴻

本院分子生物研究所助研究員

脊髓性肌肉萎縮症(spinal muscular atrophy, 簡稱SMA)是一群以脊髓前角細胞退化為主要病理變化的遺傳性疾病的總稱，其中以發生於小兒時期的SMA最常見。在西方，SMA是僅次於肺纖維囊腫(cystic fibrosis)而為第二常見之嬰兒致死性遺傳疾病，而在中國人則僅次於重型地中海貧血症。它的帶因率(carrier rate)則不論是哪一人種，約佔其總出生人口的1-3%左右，也就是每壹萬個新生兒中就至少可能產生一個SMA的病人。根據臨床症狀發病時間的不同，SMA病人可分成三型：第一型(SMA Type I)嚴重型(又稱Werdnig-Hoffmann disease)，在出生六個月內發病，二歲左右便死亡，病人無法坐或站，通常死於呼吸的問題。第二型(SMA type II)中間型，通常在18個月內發病，病人可以坐，但無法站立或行走。第三型(SMA type III)輕微型(又稱Kugelberg-Welander disease)發病年齡通常在病童開始學走路後，臨床上以肌無力為主，然後慢慢惡化至肌肉萎縮，不能行走。SMA Type II及III均為慢性疾病，需要長期照顧，更造成家庭及社會的嚴重負擔。而目前臨床上對這種疾病並沒有任何積極有效的治療方式，可以想像，每診斷出

來一個病患，不論是那一型就相當於宣判一個家庭悲劇的開始，對病患及其家人皆是一件很殘酷的事情，而病童的智商大都正常，但全身性的肌肉無力，對病患及家屬的身心及生活都產生極大的影響。

1990年，SMA type I,II,III及之基因位置以連鎖分析(linkage analysis)方法，定位於第五對染色體之長臂近端5q1.2-13.3之間。1995年Lefebvre等人在此區域發現Survival motor neuron gene (簡稱SMN gene)，Lefebvre等人更進一步證明與SMA有關的SMN基因，包括兩個幾乎相同的基因，其中一個在靠近中心點方向稱SMN2，另一個在靠尾端位置方向稱SMN1。二者具高度同源性，僅有5個鹼基不同，雖不致影響胺基酸序列，卻造成轉譯產物的不同；SMN1主要轉譯產物為全長的SMN蛋白，而SMN2主要轉譯產物卻為缺乏exon 7之不完整的SMN蛋白。又正常人之SMN1基因均完整，顯示SMN1基因之刪除或中斷，對SMA具有專一性，因此明顯指出SMN1基因是決定SMA的基因，由於全長的SMN蛋白質不足，才造成脊髓前角細胞失去α運動神經元，導致肌肉萎縮症。

台灣目前有150個以上的家庭曾生下過SMA的病人，其基因的變化是以SMN1基因的缺損為主，少數的病例是因SMN1基因的點突變所造成，過去十年，對SMA的病因機轉已有相當程度的進展，治療方面仍然原地踏步，所以此一疾病動物模式之建立，便成為解決疾病治療的當務之急。因此自1995初SMN基因被找到後，即有許多實驗室投注相當之人力物力想要建立SMA疾病之動物模式，我們實驗室也於1997年初決定利用我們在中研院分生所建立的基因轉殖／基因剔除小鼠核心實

驗室，試圖建立此一疾病的動物模式。

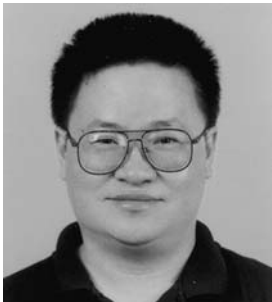
首先我們用人類的SMN基因作為探針，自小鼠基因體中取得小鼠Smn基因，結果發現小鼠只有一個Smn基因，而不像人類有SMN1及SMN2二個基因。我們於是利用基因剔除法，將小鼠唯一的Smn基因自基因體中剔除，結果發現這種Smn基因剔除小鼠(Smn<sup>-/-</sup>)在鼠胚著床期前後即死亡。由人類病患之基因型態，加以聯想，為了進一步建立出與SMA病人相同SMN基因形態的小鼠，我們於是進一步將人類SMN2基因利用基因轉殖技術放入小鼠基因體中，然後將之前的Smn<sup>+/-</sup>基因剔除小鼠與此SMN2基因轉殖小鼠互相交配，進而取得具Smn<sup>-/-</sup> SMN2基因型態之小鼠，此種小鼠我們稱之為SMA-like小鼠。

根據人類SMA病人的臨床症狀分類，我們亦將這些SMA-like老鼠分成三型：type 1為嚴重型，出生後較瘦小且肌肉無力，通常在10天內體毛尚未長出前即死亡；type 2 SMA-like小鼠活動量較小，且易出現後肢萎縮及肌無力現象，通常在3-4週內便死亡；type 3 SMA-like小鼠可一直存活，但較正常小鼠略小，尾部粗短且末端組織處會逐漸壞死。三種type之SMA-like小鼠在肌肉及脊髓均呈現與人類脊髓肌肉萎縮症相同之病理變化。Type 1 SMA-like小鼠肌肉切片中呈現groups of atrophic fibers with hypotrophic type I fibers，在type 2, 3 SMA-like小鼠脊髓中出現SMA病人典型之central chromatolysis及脊髓前角細胞數目下降現象，其spinal root亦出現glial bundle，SMA-like小鼠由於存在SMN2基因而免除像Smn剔除小鼠死亡之命運。由此可以推測SMN2可部份取代SMA1之功能，這與我們在人類SMA病人身上觀察到的現象幾乎一

致。

由這些小鼠外觀表現，進一步組織病理切片及基因表現型態分析，證實我們的確成功地建立了世界上第一個SMA之小鼠動物模式，此研究成果已發表在去年一月的Nature Genetics雜誌上，這項肯定表示我們本土在這方面的研究並不遜於歐美先進國家；除此之外，這個疾病動物模式的建立，更是可以幫助我們進一步了解SMN致病分子機制，並作為篩選藥物，研發治療方式的重要依據，勢必對日後在臨床上深入分析診斷及治療此項疾病有相當大的助益。

SMA小鼠模式的建立只是一個開始，讓我們有機會與世界一流實驗室相競爭，接下來我們希望利用這些SMA-like小鼠發展出治療的方法，進而了解SMA疾病的成因，讓SMA的病人真正獲得治療才是最終的目的。



李鴻

學經歷：

東吳大學化學系（輔修微生物系）學士（1986）

陽明醫學院生物化學研究所碩士（1988）

美國辛辛那提大學發育生物學研究所博士（1994）

美國辛辛那提兒童醫院基礎學科博士後研究員（1994-1996）

陽明大學生物化學研究所兼任助理教授（1999-迄今）

台灣大學畜產研究所兼任助理教授（1997-迄今）

中央研究院分子生物研究所助研究員（1996-迄今）

## 尋找乳癌發生的原因

沈志陽

本院生醫所副研究員

### 乳癌是台灣婦女重要的公共衛生問題

乳癌的發生對台灣地區的婦女而言，一直是非常重要的公共衛生問題，因為就婦女好發的癌症來看，乳癌在近年來一直是僅次於子宮頸癌排名第二位的癌症。每年台灣地區的婦女，約有2200名新發生的乳癌個案，另一方面，就婦女癌症的死亡率而言，也是排名第四位的女性癌症。更令人值得加以特別注意的是，台灣地區婦女乳癌發生率及死亡率的急速上升，在近二十年間，大概已上升二至三倍之多，而且這個趨勢並未有減緩的情形。台灣地區乳癌發生率上升的原因，一般認為和國人的生活習慣西化有十分密切的關係。乳癌主要致癌機轉是建立在女性荷爾蒙（主要是動情激素）對乳房細胞（或乳癌細胞）的促進增生作用上，因此西化的生活飲食習慣，包括營養的改善所進一步造成婦女初經年齡的提前、停經年齡的延後、停經後肥胖人口的增加，均會使得現代婦女相較於從前有更多的機會暴露在荷爾蒙的影響下，進一步增加乳癌發生的危險性。所以對於此一日益重要的公共衛生問題，我們應有立即採取行動的必要。

### 初步的流行病學研究顯示台灣乳癌與歐美乳癌的危險因子十分相似

我們以建立台灣地區乳癌基本的流行病學資料，做為研究的開始，我們首先以病例對照研究法，定義了台灣乳癌發生的危險因子，得到兩個重要的結論：