



台灣生物科技健康產業雜誌

Taiwan Journal of Biotechnology and Health Care



February, 2022

► 本期主題

諾貝爾生理學或醫學獎的榮耀

► 理事長的話

► 主編的話

► 協會組織架構

► 第二屆理監事成員

► 第二屆推動委員會

► 專題報導

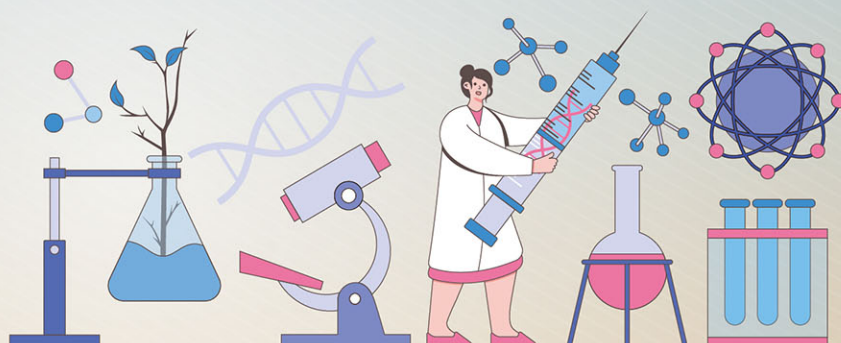
- 生理時鐘管很大—黃雯華
- 從解密細胞內傳輸系統到胞外囊泡的醫療前景—張文瑋
- 破解端粒及端粒酶效應的女性遺傳分子學家—葉月嬌
- 愛滋40年—諾貝爾獎的成王敗寇—王昱海

► 產業介紹

- 致力生技核心技術 · 開發客製化產品/偉喬生醫 莊詠鈞董事長、鄭又瑋執行長
—葉月嬌、徐嘉蔚 採訪紀錄

► 活動報導

► 相關訊息



生技領航 · 健康永續

Sustainable Health and Wellbeing: Making a Difference through Biotechnology

食品生技
Food Biotechnology

農業生技
Agricultural Biotechnology

保健生技
Healthcare Biotechnology

醫療健康產業
Medical and Health Care



台灣生物科技暨健康產業雜誌

Taiwan Journal of Biotechnology and Health Care

版權頁

發行人/葉月嬌 理事長

主編/陳浩仁 理事

秘書長/劉佑瑜

美術編輯/陳怡誼

執行編輯/徐嘉蔚

編輯團隊/賴明道、羅朝村、陳瑞祥、王祖興、張文璋、
張嘉哲、陳永恩、林家驊、張淑芬、劉元好、
高肇鴻、曾國政、蔡佳芳、賴英瑄、廖慧芬、
彭及忠、陳柏青、吳賜能、周慶芳、余豐益

行政顧問/謝宜蓉

編輯校對/陳世枚

出版/台灣生物科技暨健康產業協會

協會網址/www.biohealth2019.org

e-mail/biohealth2019@gmail.com

立案字號/台內團字第1080074221號

統一編號/85593757

協會地址/嘉義縣大林鎮中坑里南華路一段55號學海堂S313

刊期/季刊

出刊日期/2022年2月15日

I S S N /2788-7642

中華郵政雜誌交寄證號/嘉義郵局許可證嘉義字第0716號

中華郵政嘉義雜字第031號

定價/300元

銀行帳戶/彰化銀行大林分行

戶名/台灣生物科技暨健康產業協會葉月嬌

帳號/6204-86-025449-00

2020年5月15日創刊

【版權所有・翻印必究】



■ 理事長的話	01
■ 主編的話	02
■ 協會組織架構	03
■ 第二屆理監事成員	04
■ 第二屆推動委員會	12
■ 專題報導	13
▪ 生理時鐘管很大	
▪ 從解密細胞內傳輸系統到胞外囊泡的醫療前景	
▪ 破解端粒及端粒酶效應的女性遺傳分子學家	
▪ 愛滋40年一諾貝爾獎的成王敗寇	
■ 產業介紹	37
▪ 致力生技核心技術・開發客製化產品/偉喬生醫	
■ 活動報導	49
■ 相關訊息	51

破解端粒及端粒酶效應的 女性遺傳分子學家

葉月嬌

南華大學自然生物科技學系教授

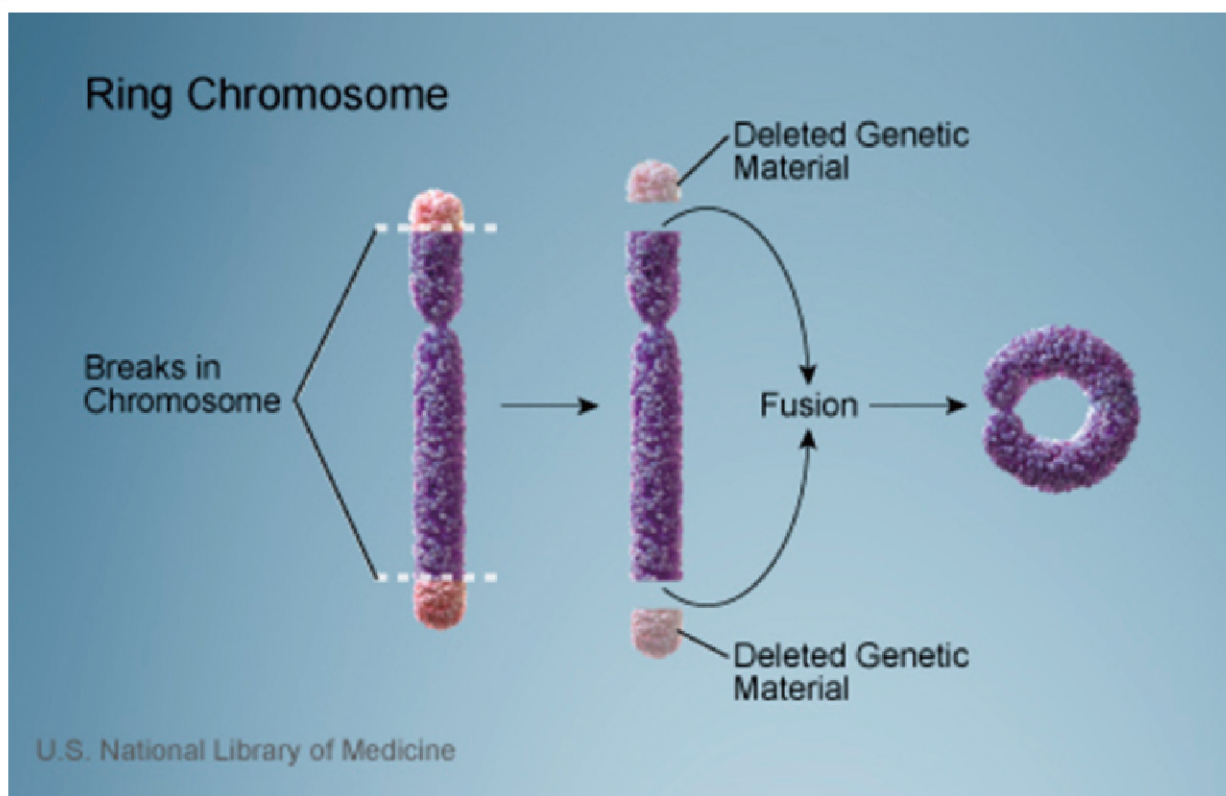
遠古時代的中國神話傳說有一種能讓人長生不死的藥，但是一直遍尋不著。又聽說有一位叫**彭祖**的「長壽仙人」善於養生，竟然活了800多歲。在日本也發現，長壽村的老人可以活得更久竟然跟飲食習慣有關！到底是什麼決定生命的「生物時鐘」呢？細胞為什麼會進入老化呢？哪些基因會影響疾病而加速老化的速度呢？2009年的諾貝爾生理學或醫學獎的得獎者：**伊莉莎白·布雷克本** (Elizabeth Helen Blackburn)、**卡蘿·格萊德** (Carol Greider)與**傑克·索斯塔克** (Jack William Szostak)等三位，因為他們發現**端粒** (Telomere)和**端粒酶** (Telomerase)，具有保護染色體的作用，對細胞分裂過程DNA的複製作用、人類的遺傳疾病和癌症治療等有很大的貢獻。但是，大家可能不知道？發現端粒的先驅者，其實是另有他人！而且也都獲得諾貝爾生理學或醫學獎的殊榮。



Genetic Institute) 擔任研究員，他利用高劑量的X光射線誘導果蠅產生突變，發現在染色體末端序列產生變化，譬如：失去整段基因或發生序列倒置等現象。他認為染色體末端某些序列的存在可能具有保護作用，也將之命名為「末端的基因(Terminal gene)」^{2,3}；他的研究貢獻也因此於1946年獲得諾貝爾生理學或醫學獎的殊榮。能獲得諾貝爾生理學或醫學獎的學者，都是一生專研於探討人類疾病發生機轉，或是具有治療潛力的重要貢獻者。從1901年

首部曲：發現端粒結構

1938年，**赫爾曼·約瑟夫·馬勒** (Hermann Joseph Muller)在英國愛丁堡大學的動物遺傳研究中心¹ (Edinburg Animal



圖一 環狀染色體的形成 (資料來源：維基百科¹¹)。

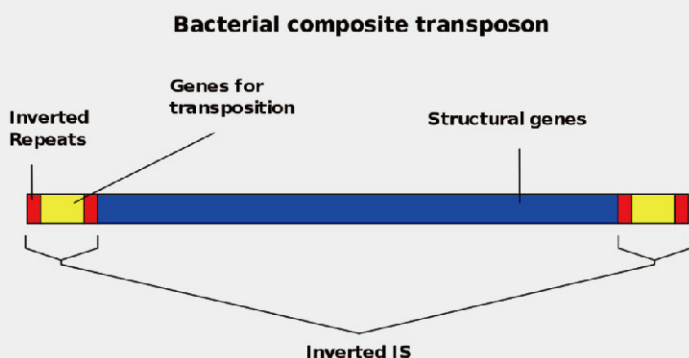
首次頒發之後，截至2021年總共有224人獲獎，其中女性獲獎的只有12位，僅占5.4%⁴。細數這些專研染色體基因結構或功能的研究者，只有1983年得獎的芭芭拉·麥克林托克 (Barbara McClintock) 和2009年獲獎的伊莉莎白與卡蘿等三位。芭芭拉在所有獲得生理學或醫學獎的女性中，她算是第三位得獎的女性，也是有史以來在所有得獎年份中，第一個單獨得到獎項的細胞遺傳學家(Cytogeneticist)，她的研究發現了「可移動的遺傳元素 (Mobile genetic elements)」，是確定染色體端粒作用的重要關鍵者。端粒的位置在染色體的兩個末端，所以英文是"Telomere"，源自於希臘文"Telos" (末端的)和"meros"(部分)³。

芭芭拉得到諾貝爾獎時已經高齡82歲，她一生的研究經歷波折，也大多是過著孤獨的生活。生在20世紀初期的女性能接受高等教育，而且還能在遺傳學領域展露頭角

的人，真的非常不容易。她在康乃爾大學完成學士、碩士和博士學位，一輩子聚焦在研究「玉米 (Maize)」染色體，發現染色體在減數分裂過程中，會發生重組 (Recombination) 和互換 (Crossing over)的作用⁵⁻⁸。芭芭拉畢業後在密蘇里大學，與路易斯·斯塔德勒 (Lewis Stadler)利用X光射線作用在玉米，發現了環狀染色體 (Ring chromosome) 的結構，是因為兩條斷裂的染色體融合而形成的，也會造成玉米產生不同顏色的重要因素，她大膽推測染色體末端可能有一段基因序列會進行保護作用⁹。後來的研究發現，染色體斷裂與重組形成的環狀染色體，與發生遺傳性疾病有很大的關聯，像是幼童發生癲癇 (Epilepsy)，就是因為第20條染色體發生環狀結構¹⁰。圖一可以看到環狀染色體形成的作用機轉，除了第3、5、11、17、19及Y染色體之外，其他染色體都有發現過環狀染色體的出現¹¹。

芭芭拉一生最重要的研究工作成果，是她在位於美國紐約州長島的冷泉港實驗室 (Cold Spring Harbor Laboratory) 的時期，發現針對玉米進行有關鑲嵌顏色 (Mosaic color) 的作用機轉。她確認了兩個位在不同基因座 (Genetic loci)，卻讓染色體造成斷裂的主要基因，命名為**活化因子** (Activator, Ac)，以及**解離因子** (Dissociation, Ds)。她的研究推測 Ac 能活化 Ds 讓染色體產生斷裂，Ds 和 Ac 的共同點就是兩端都有相同的重複序列，是改變玉米顏色模式的主要因子。芭芭拉將此基因稱為「控制單位 (Controlling units)」，在細胞基因組中具有調控的作用，能遺傳

給下一代的轉位子 (Transposon)^{12,13}。後續亦有不同的科學家進行研究此基因在細菌之作用機轉(圖二)，也將芭芭拉發現的基因歸類為第二型轉位子。芭芭拉進行研究的冷泉港實驗室，是個非常有名的非營利性質的私人研究中心，像是本文提到的**卡蘿**、還有發現DNA結構的**華生**(James Watson)等、以及許多獲得諾貝爾生理學或醫學獎的得主，都曾在這裡作過研究。圖三是我在2013年在園區入口展示牌拍攝的照片，可以看出他們的研究著重在遺傳學、癌症與分子生物學領域。



圖二 細菌的DNA轉位子結構 (資料來源：維基百科¹⁴)



圖三 筆者拍攝於冷泉港實驗室入口。

二部曲：端粒與端粒酶之關鍵作用

有了芭芭拉以玉米進行研究的基礎下，後續的科學家也利用不同的模式生物，發現染色體末端有DNA重複序列。最重要的研究發現是**伊莉莎白**在美國耶魯大學時，發現在一種原生生物**四膜蟲** (Tetrahymena thermophila) 的染色體末端，大約有300個核酸的重複序列 5'-(...TTG)_n-3'¹⁵，**伊莉莎白**與**傑克·索斯塔克** (Jack William Szostak)，利用酵母菌質體定序出這段序列，後續研究也發現在很多生物物種都有相似的

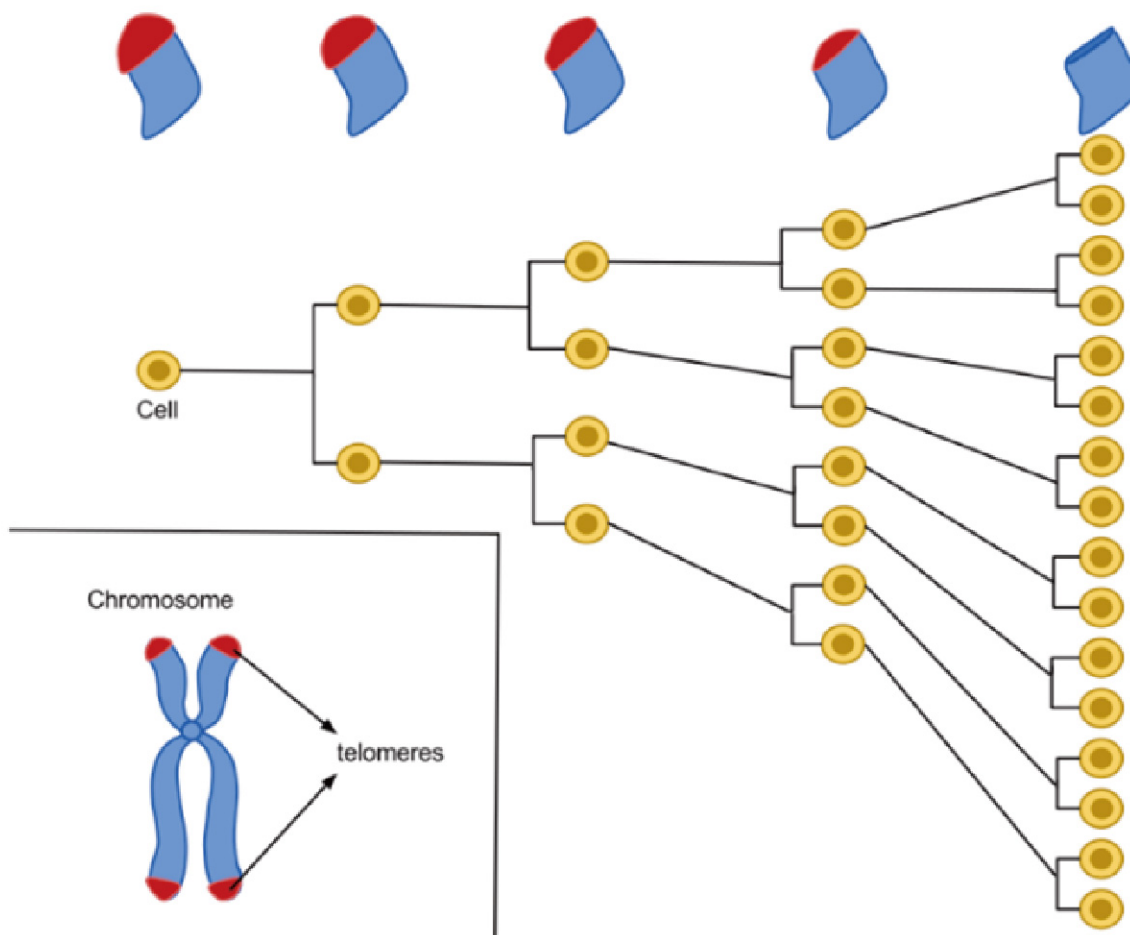


結構存在。這段序列有何重要的作用呢？我們知道，當DNA打開雙股進行複製作用時，DNA聚合酶 (Polymerase) 只能從5'往3'進行反應，所以有一股的末端當RNA引子

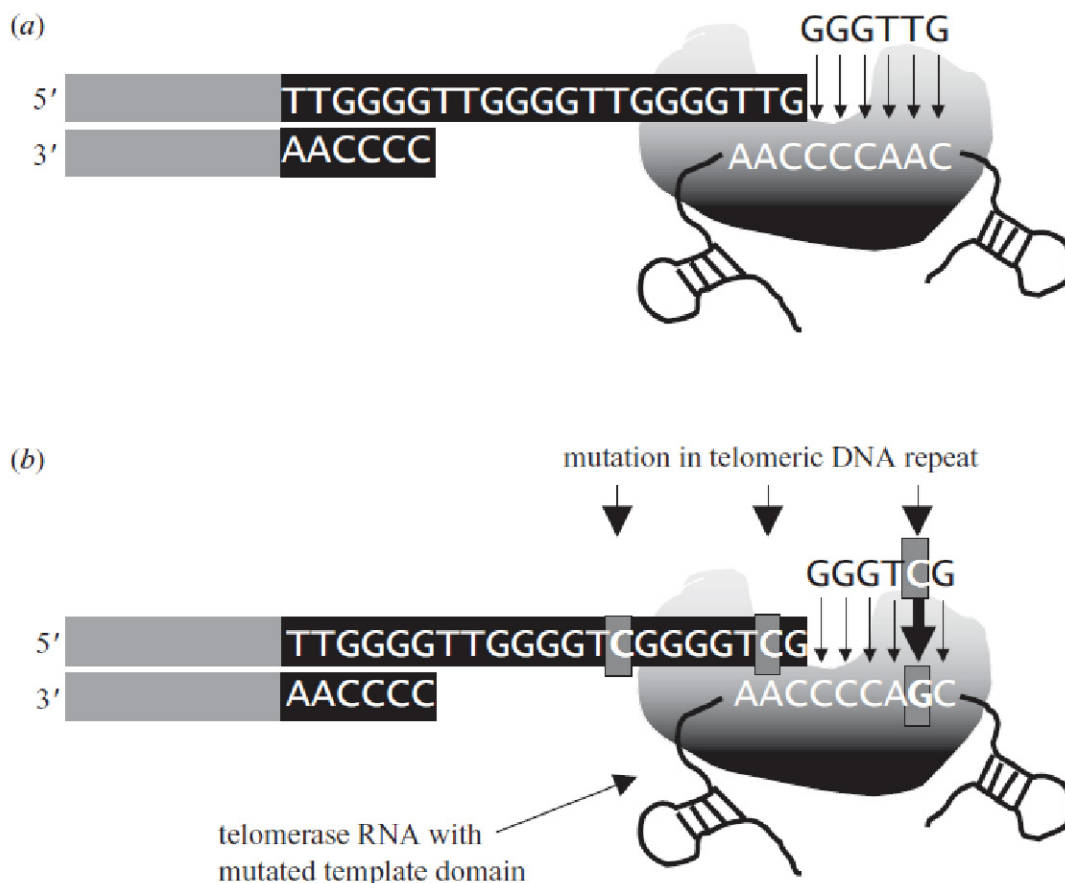
(Primer)被移除時，會造成一段DNA序列缺失。伊莉莎白在加州大學柏克萊分校任教時，與博士生卡羅進行研究發現，有一種酵素具有反轉錄的作用，能讓染色體末端的序列得以保持完整¹⁶。這個酵素像是端粒的保護帽一樣，在細胞分裂快速的生殖細胞、胚胎幹細胞及白血球細胞等都有很高的表現，就將之稱為「端粒酶」¹⁷。後續的研究學者也開始對若能控制端粒酶，抑制因反覆進行細胞分裂而造成的細胞衰老作用 (Cell senescence)，或是透過抑制端粒酶活性來控制癌細胞生長的作用，推論其可能具有重要的角色。

回到文章一開頭提到的長生不死與「細胞老化」的議題，以及端粒跟老化

相關的疾病有什麼關連性？有一個非常受到重視的理論「海佛烈克極限(Hayflick limit)」，海佛烈克提出細胞在實驗室的培養下，大約在分裂50-70次之後，染色體末端序列會消耗殆盡，細胞就會產生染色體斷裂的凋亡作用 (Apoptosis)¹⁸。圖四可以看出細胞在每一次分裂之後，染色體末端的端粒長度會變得越來越短。但是，端粒酶本身帶有RNA模板的反轉錄酵素(telomerase reverse transcriptase, TERT)，可在染色體末端合成寡核苷酸 (Oligonucleotide)，並加入固定的重複DNA序列，如人的端粒序列5'-(TTAGGG)n-3'，讓端粒縮短現象可以被逆轉²⁰，圖五可以看出端粒酶在細胞進行分裂時染色體DNA得以保持原來長度的作用機轉。



圖四 海佛烈克極限理論指出細胞進行分裂之後，染色體端粒區域會越來越短 (資料來源：維基百科¹⁹)



圖五 端粒酶讓DNA序列延長的作用。(資料來源：參考資料²⁰)

三部曲：端粒酶在疾病治療與促進心靈健康之價值

伊莉莎白、卡蘿與傑克三人在端粒與端粒酶的研究，對人類疾病的治療有非常重要的貢獻，所以獲得諾貝爾獎的殊榮可謂實至名歸。後續的研究也確實發現許多早衰症 (Premature aging syndromes)，都與端粒結構改變或長度縮短有關²¹。是否能透過基因治療的方式來修補DNA斷裂？是未來轉譯醫學與臨床研究的重點。探討端粒反轉錄酵素在癌細胞的表現，這也是近十年來研究的重點。我在2015年發表的研究發現，中草藥紫草素萃取成分shikonin可以降低肺癌細胞的端粒酶活性，具有做為促進細胞死亡作用的輔助化療藥物²²。像這樣透過篩選具有潛力的有效成分來控制端粒酶活性，做為後續治療癌症或

其他疾病的方式；或是以基因治療和免疫治療的方式，也是「個人化醫療」努力的重點。未來，是否有可能研發端粒酶疫苗作為刺激毒殺性T細胞的作用，用來治療癌症等疾病，也是指日可待。

我的另一項在大鼠血管細胞與動物研究成果發現，飲食中的某些毒性物質所引發的氧化壓力，會造成血管細胞的端粒酶活性下降，進而造成心血管功能下降²³。我們都知道，精神壓力會引發心血管功能低下，包括增加罹患高血壓的風險與腦中風的機率。壓力會引發焦慮與憂慮，是現代人常發現的精神疾病之一。有趣的是，伊莉莎白的團隊研究發現，當人長期處高壓之下，面對過度的精神負擔時，會讓病患的

周邊白血球細胞的端粒酶活性降低²⁴。她們的另一項研究也指出，經過3個月的靜坐(Mediation)訓練之後，端粒酶活性竟然顯著上升²⁵，稱之為「端粒效應」。是否意味壓力大會減少壽命？或是沉澱心靈可以讓人長壽？或是良好的生活型態可以改變壽命的長短？值得持續進行臨床上的研究。而在醫學研究結果證實之前，大家也就姑且相信，端粒酶活性與長壽或永生有關，調整自己的生活步調，擁有身心靈健康的長壽會更有意義。

伊莉莎白在2013年曾經應「財團法人跨世紀醫療促進基金會」的邀請，來到台大醫學院舉辦的學術研討會演講(圖六)，我也非常有幸聆聽她的演講。記得伊莉莎白談到身為女性科學家的辛苦，除了必須具有聰明才智之外，還要能夠承受各種壓力的挑戰，以及堅持研究的熱情與犧牲生活的享受。她在演講中一再強調和她一起獲獎的卡蘿，個性開朗的她雖然有閱讀障礙，但是她的細心與耐心，讓她在分子生物遺傳學領域發光發熱。卡蘿在1993年開始在著名的約翰霍普金斯大學醫學院，擔任分子生物學與遺傳學教授及系主任，研究端粒酶活性治療人類癌症的作用機轉。她在2021年轉任到加州大學聖塔克魯斯分校，分子細胞與發育生物學系，繼續研究端粒酶與治療疾病的潛力。約翰霍普金斯大學是位在馬里蘭州的巴爾的摩(Baltimore)的一所知名私立大學(圖七)，在生醫與公衛領域的研究成果在世界上占有一席之地，像是COVID-19疫情的預測與追蹤，疫苗的研發與量產都是領先全球的地位。

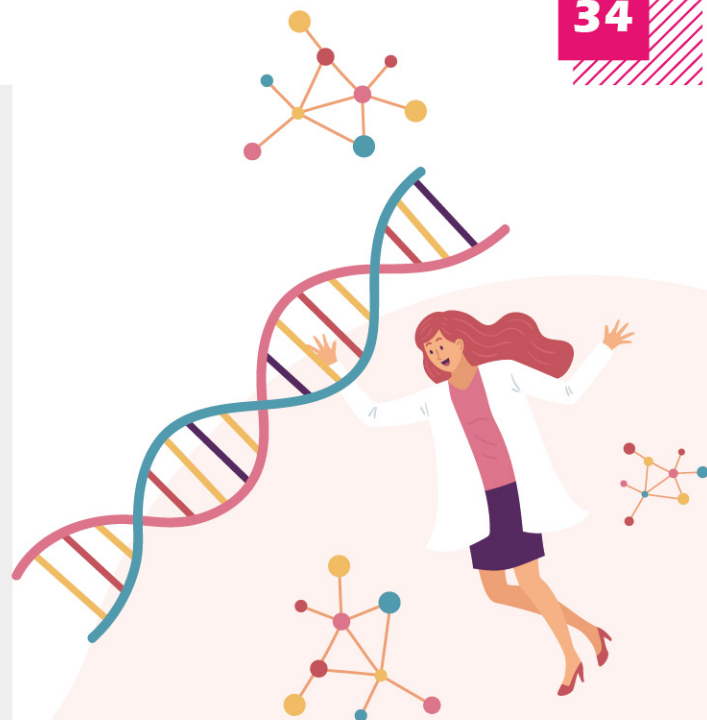


圖六 筆者在2013年7月參加伊莉莎白·布雷克本來台演講拍攝的照片。



圖七 筆者在2018年1月拍攝於約翰霍普金斯大學home wood校區。

從事生醫研究的女性非常的辛苦，尤其是研究與生命長短有關的染色體端粒和端粒酶，她們更能瞭解生命的意義在於是否能創造價值，而非貪婪的追求永生。本篇文章介紹三位畢生投入遺傳學與分子生物學的女性生物醫學研究者。希望可以給大家不同的啟發，也願意投入自己的青春與生命，為人類破解基因的秘密。在投入實驗室的研究之餘，也不要忘記要善待自己，適當的休息能讓生命更加延長，做更多有趣的事，也能活得更精采。



參考文獻：

1. The Rosline Institute. (2020) Animal Genetics Centenary. Retrieved February 23, 2000, from <https://www.ed.ac.uk/roslin/engage-with-us/ag100>
2. Hermann J. Muller – Biographical. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Retrieved February 23, 2000, from <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1946/muller/biographical/>
3. Cluaire, L. (2006) Telomere and Telomerase: Brief review of a history initiated by Hermann Müller and Barbara McClintock. *Coloma. Med.*, 37: 332-5.
4. Noble Foundation. (2022) *The Noble Prize in Physiology or Medicine*. Retrieved February 23, 2000, from <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/>
5. Creighton, H. B. & McClintock, B. (1931). A Correlation of Cytological and Genetical Crossing-Over in Zea Mays. *Proc. Natl. Aca. Sci.*, 17: 492-7.
6. McClintock B. (1941). The stability of broken ends of chromosomes in Zea mays. *Genetics*, 26: 234-82.
7. Coe, E. & Kass L. B. (2005) Proof of physical exchange of genes on the chromosomes. *Proc. Natl. Aca. Sci.*, 102: 6641-6.
8. Barbara McClintock – Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Retrieved February 23, 2000, from <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1983/mcclintock/facts/>
9. McClintock, B. (1934) The relation of a particular chromosomal element to the development of the nucleoli in Zea mays. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 21: 294-328.
10. Yip, M. Y. (2015) Autosomal ring chromosomes in human genetic disorders. *Transl. Pediatr.*, 4: 164-174.
11. Wikipedia. (2021) Ring chromosome. Retrieved February 23, 2000, from https://en.wikipedia.org/wiki/Ring_chromosome
12. McClintock, B. (1950) The origin and behavior of mutable loci in maize *Proc. Natl. Aca. Sci.*, 36: 344-5.
13. McClintock, B. (1987), Moore, J. A. (ed.), *The discovery and characterization of transposable elements: the collected papers of Barbara McClintock*, New York: Garland Pub., ISBN 978-0-8240-1391-2
14. Wikipedia. (2022) Transposable element. Retrieved February 23, 2000, from https://en.wikipedia.org/wiki/Transposable_element
15. Blackburn, E. H., Gall, J. G. (1978). A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J. Mol. Bio.*, 120: 33-53.
16. Gilson, E., Ségal-Bendirdjian, E. (2010). The telomere story or the triumph of an open-minded research. *Biochimie*, 92: 321-6.
17. Whittemore, K., Vera, E., Martínez-Nevado, E., Sanpera, C., Blasco, M. A. (2019). Telomere shortening rate predicts species life span. *Proc. Natl. Aca. Sci.*, 116: 15122-7.
18. Collado, M., Blasco, M. A., Serrano, M. (2007) Cellular senescence in cancer and aging. *Cell*, 130: 223-33.
19. Wikipedia. (2022) Cellular senescence. Retrieved February 23, 2000, from https://en.wikipedia.org/wiki/Cellular_senescence
20. Chan, S. R. W., Blackburn, E. H. (2004) Telomeres and telomerase. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 359: 109-21.
21. Blasco, M. A. (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat. Rev. Genet.*, 6: 611-22.
22. Yeh, Y. C., Liu, T. J., Lai, H. C. (2015) Shikonin Induces Apoptosis, Necrosis, and Premature Senescence of Human A549 Lung Cancer Cells through Upregulation of p53 Expression. *eCAM*, 2015: 620383.
23. Yeh, Y. C., Liu, T. J., Lai, H. C. (2020) Pathobiological Mechanisms of Endothelial Dysfunction Induced by tert-Butyl Hydroperoxide via Apoptosis, Necrosis and Senescence in a Rat Model. *Int. J. Med. Sci.* 17: 368-82.
24. Epel, E. S., Lin, J., Dhabhar, F. S., Wolkowitz, O. M., Puterman, E., Karan, L., Blackburn, E. H. (2010). Dynamics of telomerase activity in response to acute psychological stress. *Brain Beh. Immun.*, 24: 531-9.
25. Jacobs, T. L., Epel, E. S., Lin, J., Blackburn, E. H., Wolkowitz, O. M., Bridwell, D. A., Zanesco, A. P., Aichele, S. R., Sahdra, B. K., MacLean, K. A., King, B. G., Shaver, P. R., Rosenberg, E. L., Ferrer, E., Wallace, B. A., Saron, C. D. (2011) Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology*, 36: 664-81.