

專題報導

你所不知道的脂肪肝成因

有別於酵母菌或線蟲此等真核模式生物，近十年內，斑馬魚已成為研究分子遺傳學領域之重要模式生物。斑馬魚為脊椎動物，具有獨立臟器，不論功能或構造，皆與人類極其相似。斑馬魚胚胎透明且於母體外發育，得以使用光學儀器等非侵入性之方式觀察，例如表現綠螢光蛋白於特殊組織、器官以利觀察，因此，斑馬魚模式系統為研究器官發育與遺傳變異之利器。

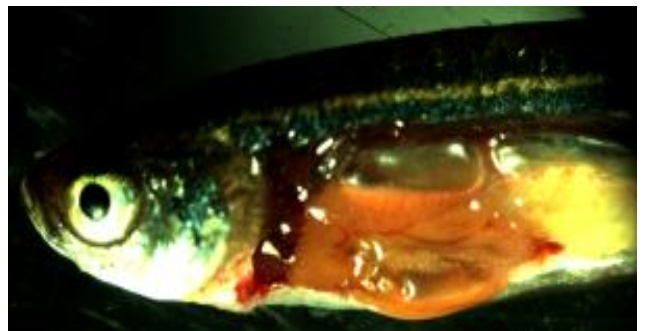
現今動魚類研究模式中仍鮮少得知前期脂肪生成、脂質堆積現象之基因差異與完整分子機制。本實驗室持續研究證實某一類基因-p53負調控因子(p53Xs; YY1, gankyrin, mdm2, Cop1 及 pirh2) 在肝癌(hepatocellular carcinoma (HCC))中會大量表現。雖然已有相關文獻表示其具細胞增殖(cellular proliferation)與致癌(tumorigenesis)，但其與脂性肝炎的發生機制截至目前為止仍然所知甚少。在本實驗室系列研究中，運用肝臟專一性啟動子來啟動p53負調控因子蛋白表現，p53負調控因子啟動後將使斑馬魚肝臟脂肪產生堆積現象，並且發現與肝炎發生有密切關係。這些經P53Xs (具有p53負調控因子融合蛋白的transgenic lines) 啟動之基因轉殖斑馬魚，這些斑馬魚顯示生長遲緩和肝臟衰退(hypoplasia) 或萎縮(atrophy)。進一步病理分析GK的肝臟表現型態有點類似脂肪肝，非酒精性的脂性肝炎[Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)]或者膽管淤塞(cholestasis)。

關於P53X 肝臟脂肪酸代謝之相關基因表現(liver phenotypes)也已藉由組織病理學試驗做出分析。首先，在組織病理學分析中：於P53Xs基因轉殖斑馬魚之中，約四個月的時候與野生型相較之下，大部分(66-81%)的體型較為消瘦。在這較為消瘦的P53Xs基因轉殖斑馬魚之中，具有脂肪肝或是脂性肝炎進而導致肝臟不完全發育的個體比例占99%以上。針對P53Xs基因轉殖斑馬魚執行肝臟組織學的相關研究，其結果表示它們有著非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)病徵。

我們亦發現P53X會導致脂質生合成之相關基因(C/EBP- α 、SREBP1, ChREBP與PPAR- γ)的表現量增加，進而導致脂肪肝之形成，並且在這些基因表現量增加後，再次去活化脂肪酸生合成路徑之關鍵酵素(ACC1、FAS、SCD1、AGPAT、PAP與DGAT2)。再者，在P53X之中，發生脂肪性肝炎之肝臟會進而產生結構及功能性損傷，並且在細胞凋亡與細胞處於具壓力環境之時，其凋亡相關基因表現更具顯著差異性。藉由P53X的模式研究，在脂肪堆積與脂肪相關的肝病均有著遺傳因子與功能性因子參與其中。



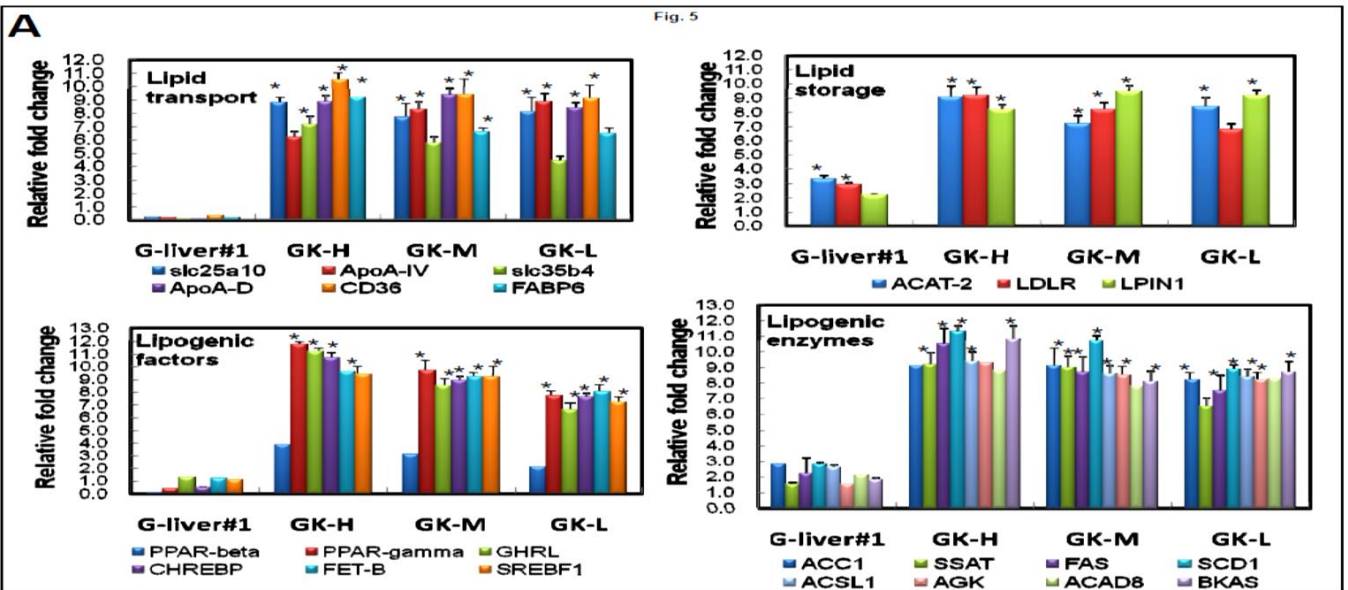
生物科技研究所
何國牟教授



P53Xs品系中具有肝臟受損、與脂肪肝等表徵

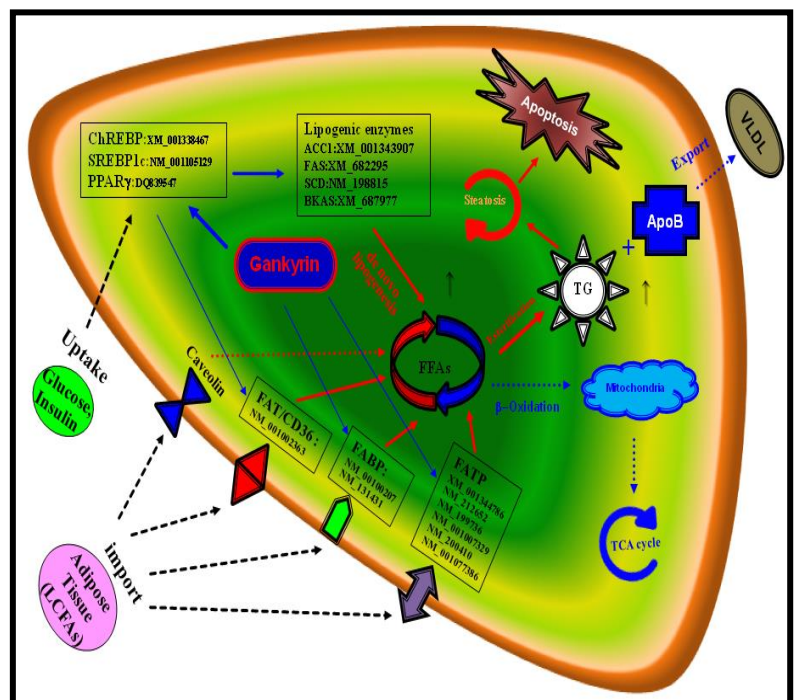
海洋中心電子報

CENTER OF EXCELLENCE FOR THE OCEANS



已知減少p53蛋白活性會增加細胞增殖和抑制凋亡，提供腫瘤細胞存活的有利信號。最近發現P53Xs與Mdm2合作參與p53降解的調控機制。此一重要發現隱含著p53Xs有雙重目的之負向調節;p53Xs不僅與Mdm2合作調控細胞的增殖和凋亡，同時參與脂質生成與代謝平衡機制。本研究對魚類成長中「攝食轉換能量」之分子生理機制有重要貢獻;研究成果已連續發表多篇研究論文於重要"脂質代謝"國際期刊。

1. Her GM*, Pai WY, Lai CY, Lai CY, Hsieh YW, and Pang HW. Ubiquitous transcription factor YY1 promotes zebrafish liver steatosis and lipotoxicity by inhibiting CHOP-10 expression. *Biochim Biophys Acta-Molecular and Cell Biology Lipids*. 2013, 1831(6): 1037-51.
2. Her GM*, Hsu CC, Hong JR, Lai CY, Hsu MC, Pang HW, Chan SK, Pai WY. Overexpression of gankyrin induces liver steatosis in zebrafish (*Danio rerio*). *Biochim Biophys Acta-Molecular and Cell Biology Lipids*. 2011 Sep;1811(9):536-48.
3. Pai WY, Hsu CC, Lai CY, Chang TZ, Yu-Lun Tsai YL, and Her GM*. Cannabinoid receptor 1 promotes hepatic lipid accumulation and lipotoxicity through the induction of SREBP-1c expression in zebrafish. *Transgenic research*. 2013, 22(4): 823-38.
4. Hsu CC, Pai WY, Lai CY, Lu MW, Her GM*. Genetic characterization and in vivo imaging analysis of novel zebrafish pigment mutants. *Journal of Fish Biology*, 82(5):1671-83.
5. Shieh YS, Chang YS, Hong JR, Chen LJ, Jou LK, Hsu CC, Her GM*. Increase of hepatic fat accumulation by liver specific expression of Hepatitis B virus X protein in zebrafish. *Biochim Biophys Acta-Molecular and Cell Biology Lipids*. 2010 Jul;1801(7):721-30.
6. Hsu CC, Hou MF, Hong JR, Wu JL, Her GM*. Inducible male infertility by targeted cell ablation in zebrafish testis. *Mar Biotechnol (NY)*. 2010 Aug;12(4):466-78.



P53Xs品系造成脂肪堆積與脂肪酸合成的關鍵基因過度表現有關

海洋中心電子報

CENTER OF EXCELLENCE FOR THE OCEANS

中心業務報告

2014年4-6月中心團隊成員發表於優良期刊列表：

編號	標題	作者	IF	領域	領域排名	領域總數	TOP%
1	Weng, C.I., Cang, J.S., Chang, J.Y., Hsiung, T.M., Unnikrishnan, B., Hung, Y.L., Tseng, Y.T., Li, Y.J., Shen, Y.W., and Huang, C.C. (2014). Detection of Arsenic(III) through Pulsed Laser-Induced Desorption/Ionization of Gold Nanoparticles on Cellulose Membranes. <i>Anal Chem</i> 86, 3167-3173.	黃志清	5.70	CHEMISTRY, ANALYTICAL	3	75	4.00
2	Shen, Y.W., Hsu, P.H., Unnikrishnan, B., Li, Y.J., and Huang, C.C. (2014). Membrane-Based Assay for Iodide Ions Based on Anti-Leaching of Gold Nanoparticles. <i>Acs Applied Materials & Interfaces</i> 6, 2575-2581.	許邦弘 黃志清	5.01	MATERIALS SCIENCE, MULTIDISCIPLINARY	26	241	10.79
3	Unnikrishnan, B., Wei, S.C., Chiu, W.J., Cang, J.S., Hsu, P.H., and Huang, C.C. (2014). Nitrite ion-induced fluorescence quenching of luminescent BSA-Au-25 nanoclusters: mechanism and application. <i>Analyst</i> 139, 2221-2228.	許邦弘 黃志清	3.97	CHEMISTRY, ANALYTICAL	8	75	10.67
4	Chen, W.Y., Lee, M.A., Lan, K.W., and Gong, G.C. (2014). Distributions and assemblages of larval fish in the East China Sea during the northeasterly and southwesterly monsoon seasons of 2008. <i>Biogeosciences</i> 11, 547-561.	李明安 龔國慶	3.75	GEOSCIENCES, MULTIDISCIPLINARY	13	172	7.56
5	Chen, C.C., Hsieh, D.S., Huang, K.J., Chan, Y.L., Hong, P.D., Yeh, M.K., and Wu, C.J. (2014). Improving anticancer efficacy of (-)-epigallocatechin-3-gallate gold nanoparticles in murine B16F10 melanoma cells. <i>Drug Design Development and Therapy</i> 8, 459-473.	吳彰哲	3.49	PHARMACOLOGY & PHARMACY	59	261	22.61
6	Wang, H.W., Chu, C.H., Wang, W.C., and Pai, T.W. (2014). A local average distance descriptor for flexible protein structure comparison. <i>BMC Bioinformatics</i> 15, 13.	白敦文	3.02	MATHEMATICAL & COMPUTATIONAL BIOLOGY	6	47	12.77