

基因體暨蛋白體醫學研究所陳佑宗副教授：體細胞基因編輯小鼠做

為癌症研究的工具

癌症為造成國人死亡原因的第一名。癌症是由多基因缺失所引起的疾病，大多數病人身上的癌症起源於累積多個癌症基因突變的單一個體細胞.....

”小鼠”由於與人同是哺乳類、基因體的大小相近、基因排列及其序列相似，一直是作為研究人類癌症工具的最重要模式生物之一。自 1981 年以來，更由於小鼠胚幹細胞 (embryonic stem cell; ES cell) 及基因標的 (gene targeting) 技術的成熟、進步，使得小鼠成為最精煉的遺傳學研究工具之一。然而，傳統的基因剔除鼠 (knockout mice) 是自生殖細胞(精子或卵)即攜帶特定基因突變，因此全身上下的體細胞（無論癌化與否）所攜帶的基因突變都相同，但是卻與病人身上所見到的鑲嵌 (mosaic) 情形不同；且一般辛苦建立的基因轉殖小鼠品系通常只攜帶一個基因的單一種突變，對於研究由多基因缺失所引起的癌症並不方便，往往必須耗時費力地製作多個品系不同基因突變的小鼠，再藉由公母交配、育種方式，將不同突變基因帶到同一隻小鼠的體細胞中。對於隱性基因突變（大多數）則需育種到同型合子的狀態才能觀察到表徵。這些複雜、耗時費力的育種、繁殖過程大大延緩了整個研究領域的進展。

本校基因體暨蛋白體醫學研究所博士班范湘沅同學在陳佑宗副教授的指導下與醫學院實驗動物中心游益興助理研究員以及醫技系林淑華教授合作，結合了目前最熱門的 CRISPR/Cas9 基因編輯技術及次世代定序分析，發展了一套直接於體細胞中、同時針對數個選定的癌症基因進行高效率編輯的工作方式，大大地減少了從事同樣研究所需耗費的時間，以及所需的動物數量。體細胞基因編輯的結果不但讓研究人員快速觀察到了同時有數個癌症基因突變的綜合表徵，也兼顧了各癌症基因變異的多樣性。在范同學的實驗設計中使用了數個決定小鼠毛色的基因標幟，利用不同毛色呈現來做簡易的基因型判別甚至編輯效率的評估。本論文中所產製的基因轉殖工具鼠稱為 ”ICE CRIM 小鼠”，ICE CRIM 是英文 Inducible Cas9 Effector CRISpr Mutagen 的縮寫，這個名稱一方面描述了建構這隻小鼠的轉基因組成，另一方面它的發音又與冰淇淋的英文 ice cream 相同，十分好記！

「ICE CRIM 小鼠名稱的發想，來自於台北地下街一家冰淇淋舖所販賣的 ”繽紛

軟糖”口味！」陳副教授回憶說。「這種口味的冰淇淋是”鑲嵌”了兩種以上不同顏色、口味的冰淇淋，外觀上讓人聯想起腫瘤本身的”異質”、”鑲嵌”狀態。」這次本篇論文能發表在 SCI 生物學 (Biology) 領域眾多期刊中排名第 8 的 *FASEB Journal*，真可說是“冰淇淋小鼠立大功”！

**本篇論文通訊作者之一陳佑宗副教授亦為本校基因體暨精準醫學研究中心幹細胞核心實驗室共同主持人、發育生物學與再生醫學研究中心副執行長、生物技術發展中心合聘副研究員、臨床醫學研究所合聘副教授、基因體與系統生物學學位學程以及轉譯醫學學位學程核心師資。

相關論文發表：

Fan HH, Yu IS*, Lin YH, Wang SY, Liaw YH, Chen PL, Yang TL, Lin SW, Chen YT*. (2019.04) *P53 ICE CRIM* mouse: a tool to generate mutant allelic series in somatic cells and germlines for cancer studies. *The FASEB Journal* 33(4): 1-14.

圖一、“冰淇淋小鼠”可作為癌症研究的工具! (李東隆先生攝影)



圖二、本篇論文的其中幾位主要作者。(左起: 台大醫學院實驗動物中心游益興助理研究員、基蛋所廖盈瑄同學、范湘沄博士、陳佑宗副教授以及醫技系林淑華教授。



=====

聯絡人:陳冠宇
發育生物學與再生醫學研究中心
Research Center for Developmental Biology and Regenerative Medicine
Tel : 02-33661736
E-mail : ntucdrm@gmail.com
10617 台北市大安區羅斯福路四段一號 生命科學館 6 樓 605 室

=====