

【淡江學術圈】學術研究人員專題報導—從掌握基因到檢測藥物 陳曜鴻基因轉殖魚國際發光

書香聊天室

文／吳泳欣採訪整理報導

緣起

本校化學系教授陳曜鴻，回想在臺大醫學院唸生化所碩士班的日子，因錯過了實驗用白老鼠申請時間，為他的畢業論文留下了一個遺憾，歸根究底，白老鼠繁殖力再怎麼強，也要等超過一個月，「難道就沒有別的動物模式可以拿來驗證嗎？」就是這份不甘的心情，激發陳曜鴻想尋找其他可以代替白老鼠的實驗動物。陳曜鴻說，以生物學的角度來想，最基本的脊椎動物就是魚，於是就在想能否用魚做研究。他選擇了當時正在招考的臺大漁業科技研究所，從此與斑馬魚結下了不解之緣。

研究主軸

1998年陳曜鴻首創在魚身上注射螢光蛋白質，讓肌肉發亮以觀察魚的生長變化，在臺大甚至美國都掀起了一陣學術風潮，而這項技術也影響到他日後在淡江進行的其他研究。當時，陳曜鴻在臺大漁科所主修「基因與發育」，主力研究魚的基因如何控制肌肉生長與發展，斑馬魚體積細小，繁殖率又快又高，除了符合實驗室的養殖條件，比起白老鼠更便宜又好養之外，更重要的是可以既快速又有效地評估實驗結果。實際上斑馬魚因為身上擁有與人類相同的基因，自1980年代在美國用於實驗研究已經非常盛行，也得到大力推廣，但直到1996年臺灣才正式引進。陳曜鴻看準了這個契機，說服漁科所讓他進行斑馬魚的研究。

研究歷程

啟蒙期：陳曜鴻回憶小時候看著動物長大，見證著萬物循環生生不息的過程，這一份「最初感動」，一直伴隨並影響著他的學術歷程。大學就讀臺大醫事技術系，他發現醫事技術系涵蓋的範圍比想像中的多，也對一些檢驗技術，產生了濃厚的興趣，如：基因或血液檢定。他希望開創更先進的技術，而這需要具備更深的學歷為基礎，故畢業後他轉攻臺大醫學院生化所碩士班。「不能固守在既有的技術上，因為這樣你會永遠沒辦法突破；你總是要多唸一點書，多研究一點東西，來看看能不能開創更多新的檢驗方法。」

研究開創時期：自生化所畢業後因投考調查局失敗，陳曜鴻只好另尋他路。他想起在碩士班留下的遺憾，轉念之間，便決定回到學術研究上。

考上臺大漁科所的博士班後，陳曜鴻很快就發現研究所的重心在產業而非學術。這跟

他最初的理念並不合。「比起產業技術，我更想研究是『什麼原因會讓魚變大或變肥』，知道原理後就可大量應用。所以我不斷說服所長做肌肉方面的研究，找出是哪個基因控制魚的肌肉變化。」

陳曜鴻說，當時在漁科所養殖的主要是像吳郭魚或虱目魚等食用魚，實際上都不是適合實驗研究的魚類，「像吳郭魚這種一年生一次的，實驗也只能一年做一次，你大概博士班要讀100年才畢業！」經過調查，他找到兩種合適的魚類作為實驗對象—斑馬魚和青口魚，但後者每次產卵數量遠比不上斑馬魚上百顆的繁殖力，這也是奠定斑馬魚主流地位的關鍵。

打好研究基礎第一步：成功把斑馬魚引進漁科所之後，陳曜鴻首要面對的考驗是「如何飼養」，他依靠小時候飼養魚的經驗，加上不斷翻查文獻、寫信向國外學者取經，連斑馬魚不同的成長階段要餵甚麼飼料，都透徹了解。總共花費1年時間，建立飼養斑馬魚的標準作業程序。陳曜鴻說，國外的研究，會將斑馬魚的基因按不同的功能分群，但不會仔細去研究群組每個基因扮演的角色。而他的研究則補強這方面的知識。如：找出影響肌肉發育最關鍵的4個基因，逐一研究；開發新的技術破壞某個基因，去觀察魚肉是否因此長不好；此外，也利用基因轉殖方法，把螢光蛋白質注射到魚身上來做同步追蹤，讓肌肉發育過程得以完整觀察。尤其使用螢光蛋白質方面，在國外對斑馬魚的研究當中是很少出現的技術，也讓臺灣在研究魚的肌肉發育方面，扮演著領先的角色。

隨大師深造：陳曜鴻的研究在當時改變了臺大漁科所一貫的產業研究風氣，他在國際研討會上的學術分享，也引起美國學者的興趣，包括研究斑馬魚的「祖師爺」—學者Monte Westerfield。國外學者也開始研究相關內容；同時，Westerfield更邀請陳曜鴻在漁科所畢業後赴美國奧勒岡大學的實驗室進行交流。

陳曜鴻指出，在實驗室養魚時只能看書一窺大師心得，如今得以向本人學習，這趟旅程讓陳曜鴻深感榮幸，受益良多。他在美國近8個月，不單學會如何把研究做得更深入，還有如何呈現更好的成果，「有一次老師叫我把自已拍的一百多張斑馬魚照片拿給他看，他看了半天並說沒有一張可用。」因活魚在顯微鏡下稍有移動都會影響照片效果。隔天，Westerfield叫我去他的實驗室，我們從早上8點待到晚上5點，拍了上百張照片，最後只給我看一張照片，我一看就知道我輸了，那張照片真的很美！」從Westerfield身上，他感受到研究的耐心和執著。

研究成果

從1997年開始研究到現在，陳曜鴻對斑馬魚的研究越久，挖到的知識也越多。「唸書的時候我是研究魚身體的肌肉，一開始以為做一做就沒了；結果越研究越複雜，甚至後來發現，控制魚的頭部肌肉跟身體肌肉的基因都不一樣，我想如果頭部多長一條肉

，臉看起來不是有點怪嗎？」這個發現讓陳曜鴻對研究魚的頭部肌肉充滿了興趣，自美回國後，他開始針對這個部分進行研究。「因為頭部肌肉連著骨頭，就連骨骼一起研究；之後發現其實斑馬魚很多基因跟人是一樣的，我想以後說不定人類可以從基因著手改變臉型。」經過5年時間，他發現斑馬魚擁有與人類基因結構相似的NF-YB基因，假如受到損害將影響頭型發育的大小；此外也找出控制頭部肌肉發育的兩個最重要的關鍵基因：Capsulin與Musculin，它是調控下游基因網路，參與頭部肌肉發育的基因。這兩個重要發現分別被刊載在國際知名醫學期刊《Bone》及國際SCI學術期刊《Cellular and Molecular Life Sciences》上。陳曜鴻在斑馬魚的學術研究地位無疑是受到肯定的，他說「研究有沒有實用價值，要以後才會知道」。然而對陳曜鴻而言，學術成就並不是最重要，從過程中發現很多跟生命科學相關的重要知識，所帶來的樂趣和滿足感，才是支持他貫徹那份「最初的感動」的動力。

未來契機

從美國回來後，陳曜鴻來到了淡江，從昔日的生命科學研究所副教授到現在的化學系教授，他感激學校一路上給予很高的研究自由度，但學校現在沒有生命科學學系，陳曜鴻面臨人才培訓、經驗的傳承的困境。為了讓更多化學系的學生投入他的研究，總是力求突破的他深信「有毒藥就一定有解藥！」，在這個信念之下，他展開了新的研究領域：利用斑馬魚檢測化學藥物。

曾經有報導指出臺灣的洗腎率位居全球最高，陳曜鴻指出，主要是因很多人亂吃藥，不管是西藥的阿斯匹靈，還是中草藥，「藥物多少有毒性，主要會反映在肝腎，肝臟的修復能力比較強，但腎臟壞掉就沒有了。」於是他利用螢光技術觀察魚的腎臟變化，再研究什麼藥物可以中和毒性。這項研究有助分析藥物以及日常生活中如：食品添加劑的化學毒性，相較於偏學術性的基因研究，這次研究偏向生活，如：豆漿、凍泡茶或仙草茶等日常生活食品也在研究範圍內，陳曜鴻發現上述飲品在解腎毒方面，都有不錯的防護功效，目前還在蒐集更多的數據。此外，陳曜鴻目前正與馬偕醫院血液腫瘤科合作，致力於研究抗癌藥物。如藥物「Lipo-Dox」，是已知抗癌功效最強，但其壞處是在殺死癌細胞同時也會破壞人體好的細胞，有嚴重的副作用，如：掉髮、嘔吐及腹瀉等。陳曜鴻透過為斑馬魚注射藥物，驗證它是否會產生同樣的副作用：發現斑馬魚不會脫髮，但會脫皮；不會嘔吐，但肚子會出血，這個實驗成果目前正在整理準備發表中。然而，這只是研究的第一步，陳曜鴻下一個要突破的是，利用注射了抗癌藥物的斑馬魚作為實驗體，找出能分解抗癌藥物毒性的化學物。他期望這項研究未來能夠幫助減輕癌症病人在治療時身體承受的苦楚。

斑馬魚研究成果 成SCI期刊封面 文／陳曜鴻

我從小就很喜歡養小動物，而且還要養到生出下一代才甘願。有一次跟鄰居鳥店老板

打賭，贏了一對鴿子，經過不斷地繁殖，一年後變成20隻，鴿子比家中的人口還要多，鴿糞味瀰漫，鴿聲鼎沸，媽媽終於受不了，此後只准我養不會吵也沒臭味的寵物，所以我選擇了養魚。我養的第一條魚，是一條橘黃色的小金魚（價值五元），很漂亮，但是很可惜地我養不活牠！後來好不容易又要到五塊錢買魚，我去跟附近繁殖場的老板「盧」，後來買到一百多條黑褐色（有些魚有紅斑點）、介於鯽魚與金魚之間的怪魚。老板跟我說，這一百多條魚都來自於同一對種魚，只要耐心的配種，假以時日，一定會配出跟我之前養的一樣漂亮的金魚。當時雖然懵懵懂懂，但這「遺傳育種」的觀念，已深深烙印在我的腦海中。

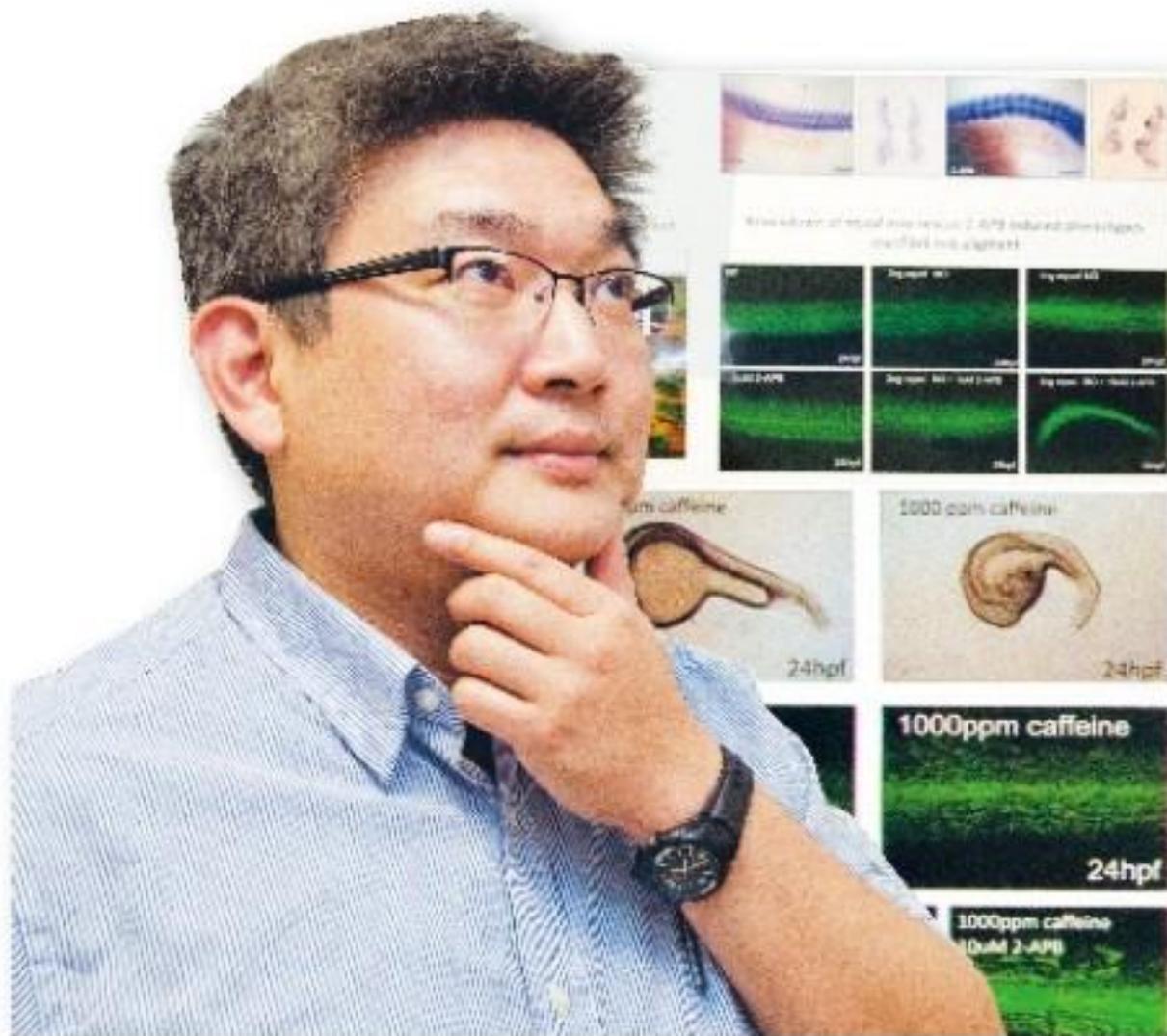
大學唸的是醫學檢驗，從生化所碩士班畢業後原本只想考上調查局，當個犯罪現場鑑識人員，但一場大雨讓我無法準時赴考。後來進入臺大漁科所就讀博士班，主修「基因與發育」，主要是研究肌肉發育過程中，負責調控的基因有哪些？當時臺大主要養殖的魚種是吳郭魚、鯉魚、石斑魚等中大型的魚，不僅繁殖週期長，基因排序也不清楚，實在不適合當成實驗模式的動物。我正在苦惱找不到適合實驗魚種的同時，中央研究院剛從美國引進「斑馬魚」這種新型實驗魚種，後來我就開始在臺大養起斑馬魚，研究其肌肉發育。

斑馬魚（zebrafish, *Danio rerio*）是一種小型觀賞魚，成魚體長約3公分，好養又便宜，體積小，一般的家用一尺水族箱大約可養20隻左右，可大大地降低養殖成本。這類小型魚種擁有卵的數量多（每週可產100–300顆卵），卵徑大而且透明，沒有產卵期的限制，體外授精，整個胚胎發育及器官形成的過程都可以直接在顯微鏡下觀察，基因轉殖操作簡單、成熟期又只有2至3個月等優點。因此，斑馬魚已成為研究癌症、心血管疾病、器官發育、脊椎動物胚胎發育、神經發育、細胞凋亡的重要模式，在藥物毒性的篩檢也扮演重要角色。

肌肉發育的過程極為複雜，其基因彼此運作的過程也很難偵測。如果可以讓每一條肌肉都發亮，那就會使研究工作相對容易許多。於是我開始利用基因轉殖的方法，把紅螢光與綠螢光基因注入斑馬魚的胚胎中，後來終於得到數種肌肉發亮的基因轉殖魚。在臺大的求學過程中，讓我奠定了日後獨立作研究的良好基礎。

後來來到淡大任教，我開始研究頭部的肌肉與軟骨是如何形成的？從一開始的基因搜尋、人材培訓、設備採買，到後來的實驗操作與研究成果發表，是一場又一場決心與耐力的大考驗。研究過程中，有幾次的成果曾經被國外的實驗室搶先發表，但是我們沒被打倒，反而愈挫愈勇，經過實驗室全體同仁多年的努力，我們在頭部肌肉軟骨發育方面的創新研究成果，先後發表於「Bone」與「Cellular and Molecular Life Sciences」等SCI期刊，而且都被選為當期期刊的封面（Cover article）。我常跟同學講一句話：你的競爭者，來自於世界各地！唯有不斷地努力，才能追上領先者的腳

步！實驗室未來的另一個研究重點，是在「開發防護腎毒性天然物」方面的研究，我們利用腎臟發亮的斑馬魚，快速且大量的篩選保護腎臟的物質，期望對國人健康貢獻一己之力。這幾年來，很感謝學校在研究經費與軟硬體上的贊助，也希望校方能吸引更多有志於從事生物醫學方面研究的同學進來就讀，共同打造淡大學術王國！





淡江時報社