

人類胚胎內生殖細胞遺傳圖譜大解密

由本院植物暨微生物學研究所陳柏仰助研究員與美國加州大學洛杉磯分校分子細胞與發展生物學系克菟克副教授（Dr. Amander Clark）所共同領導的研究團隊，日前發表一篇重要學術論文，他們以人體的「胚胎內生殖細胞」（germline）為研究對象，利用複雜的巨量生物數據統計程式，精確計算出人類妊娠早期（1至3個月）子宮內的胚胎，其啟動「胚胎內生殖細胞」之基因傳遞的動態過程，清楚呈現妊娠初期該生殖細胞處於極易受傷害狀態。人類「胚胎內生殖細胞」極為獨特，它是第三代精子或卵子的前身，同時也是人類唯一可將親代基因訊息傳遞給後代的細胞。這篇研究成果，不僅提供學術界創新的幹細胞評估模式，未來對於瞭解人類不孕症亦將有所助益。國際頂尖期刊《細胞》（*Cell*）2015年5月21日於其網站刊登此篇論文。

學界已知人類第一代母體妊娠早期，即開始啟動第三代的基因訊息傳遞，關鍵就在於懷孕第1至3個月時「胚胎內生殖細胞」的發展，然而對於生殖細胞如何扮演關鍵角色，仍瞭解甚少。該研究團隊把研究焦點放在「胚胎內生殖細胞」中關鍵的「去甲基化」（demethylation）過程。「甲基化」是一種將甲基鍵結在DNA上的生物化學過程，所有健康的人體細胞都需要甲基化，多數時候人體細胞受到甲基化的保護，胚胎內生殖細胞亦然。甲基化可比喻為基因體的保護罩，它保障基因體內的均衡調控，同時也排除外來因素的干擾。若無甲基化，基因體很容易受損壞甚至產生突變。對人體來說，去甲基化（demethylation）非常罕見，僅短暫出現於胚胎形成之初及妊娠早期，目的在重設下一代的甲基化模式。

此次研究團隊分析胚胎內生殖細胞在母體子宮妊娠第50天到第137天去甲基化的過程，精確計算全基因體去甲基化的時程、數量和位置。研究團隊發現，胚胎內生殖細胞的甲基化會進行重設，約在第113天時甲基化下降至約20%，相較與一般體細胞70%至80%的甲基化，此時的生殖細胞因缺乏甲基的保護處於極容易受損害的階段。

研究團隊表示，這個精密的去甲基化研究模式，正說明了個體的胚胎內生殖細胞之品質，早在第一代母體子宮內就已決定，以致影響到日後第三代的個體的發育。同時，這個圖譜也清楚顯示出人類妊娠初期是其胚胎內生殖細胞最脆弱的階段，宜抱持正常作息，避免負面因子的影響（抽菸、喝酒、環境污染等）。

陳柏仰助研究員表示，這篇研究的貢獻來自於生物醫學與巨量數據的統計分析的密切配合。例如，研究團隊一方面必須確保收集來的生殖細胞不受疾病感染，另一方面進行高通量定序配合精確計算，研究不同時序全基因體的甲基化的數量與位置之變化。本研究因陳柏仰助研究員本身具有英國牛津大學生物資訊與統計博士學位，並由該所研究助理廖玟崴先生配合撰寫精密又複雜的統計程式，得以完成。陳博士說，目前全球能夠同時製備甲基化定序樣本與爛熟分析全基因體甲基化數據的實驗室，數量非常少，這次他們很榮幸能與頂尖的生物學家合作。同時，複雜的DNA甲基化普遍存在於各式各樣的動物與植物的細胞中，未來若跨科際應用於植物以及癌症之研究，也將會有如虎添翼的效應。

參考網站：[http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(15\)00560-7](http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(15)00560-7)