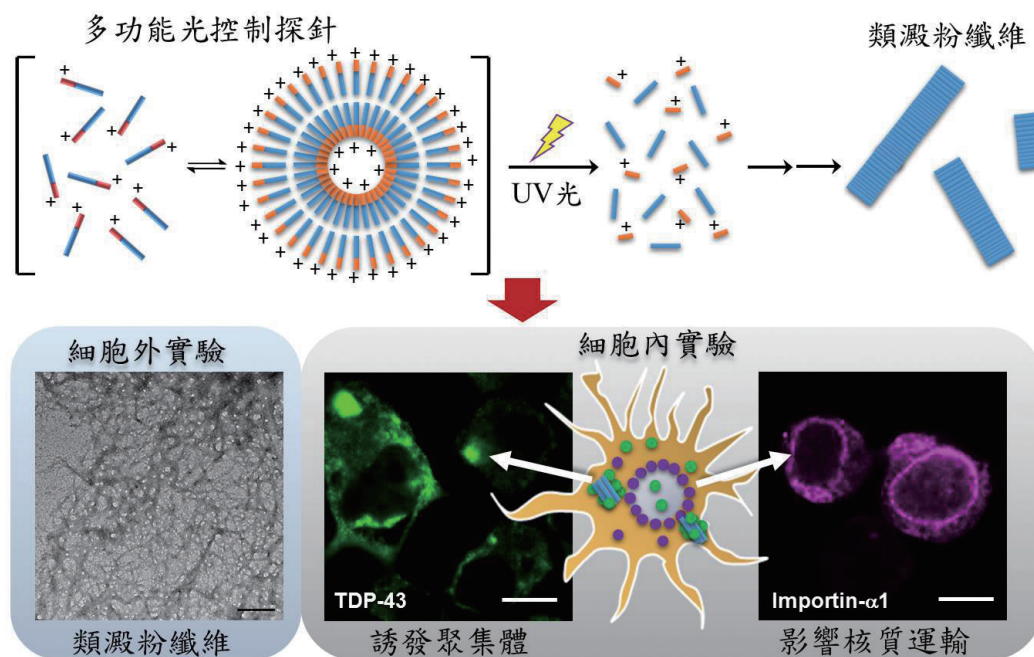


## 本院要聞

### 研究神經退化性疾病的新平台:以光控探針誘發致病蛋白在活體細胞形成類澱粉纖維堆積

肌萎縮性脊髓側索硬化症(又稱為漸凍人症; ALS)及相關神經元退化性疾病已被發現及研究了多年，但是目前研究與醫療人員對於此類疾病的早期診斷及治療依舊束手無策。雖然近年來高度磷酸化的TDP-43蛋白已被證實為ALS中包涵體的主要成分，此蛋白在致病機轉中所扮演的角色卻仍然不明。本院化學研究所黃人則副研究員，偕同化學所李賢明助研究員，以及交通大學生物科技系黃兆祺副教授，組成研究團隊共同合作，利用化學生物學的技術，建構出可以在活體細胞中誘發TDP-43蛋白異常聚集的光控探針。此探針不但可以控制聚集體產生的時間和位置，並可以直接觀察受光誘發的TDP-43蛋白澱粉狀纖維化過程，便於找出致病的機制。這項研究成果於2017年6月27日刊登在《美國化學會奈米》(ACS Nano)。

黃人則博士於十年前開始投入ALS的研究，2010年首度將所發現的TDP-43蛋白致類澱粉狀纖維的胜肽序列發表於《美國化學會會誌》(JACS)，並隨後找出其最短形成蛋白聚集體的致病核心序列。此次由中研院以及合作的研究團隊於之前的研究基礎上，建立一個能夠在活體細胞與組織中，利用光遙控誘導方式，專一地控制活體細胞內TDP-43類澱粉狀纖維形成過程的新平台。此一具有螢光標記、並且可穿越細胞膜的探針，不需使用繁複費力的顯微注射方式，即可在特定時間及空間上控制內生性TDP-43蛋白在細胞質內形成聚集體，並藉此影響核質運輸過程。此種由光控引發的TDP-43蛋白聚集體，亦會造成神經元的退化及死亡，因此可模擬神經細胞在退化疾病中的狀態。



多功能光控探針可以自組裝成奈米級的中空球殼結構，並且穿透細胞膜。在UV的光解下，探針會形成類澱粉狀纖維聚集，誘發TDP-43蛋白異常堆積於細胞質，最後影響細胞內核質間蛋白質的運輸。

黃人則博士表示，在目前已發展的化學生物工具中，光照是最佳體外遙控誘導方式之一。此項研究成果應用了新穎技術，以光遙控特异性致病蛋白之聚集，藉此模擬漸凍人致病的進程，用以探索神經退化性疾病之致病機制。相關的研究成果，正在申請專利，也希望能吸引國內外學界及業界對於此一領域之重視。

除此之外，該項研究技術也應用在由黃人則博士主持的中研院主題研究計畫之中，此計畫結合了中研院、陽明大學的基礎科學研究員，及臺北榮總的臨床醫師。未來期望可應用此光控探針於漸凍人症及其他神經退化性疾病在基礎科學及臨床應用上之相關研究。

參考網站:<http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsnano.7b01645>