

Research Projects:

I. 在抗腫瘤生成上轉錄因子 JDP2 對於染色質動力調節之研究--Study of chromatin dynamics mediated by transcription factor JDP2 in anti-oncogenesis (2012 – 2014) **NHRI project**

真核生物的基因組通常有兩種染色質型態：常染色質（euchromatin）與異染色質（heterochromatin）；表觀遺傳（epigenetic）的狀態可藉由細胞進行有絲分裂而遺傳下來，也因此提供細胞能長時間維持其狀態一致性的機制。縱使此機制為穩定的，仍可使用多種策略快速將表觀遺傳標的物進行重編程（reprogramming），如：細胞核轉移、融合與轉錄因子異位表現（ectopic expression）的方式。近幾年來多能性幹細胞（pluripotent stem cells）、胚胎幹細胞（embryonic stem cells）與誘導型多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells）已被廣泛的應用在表觀遺傳研究與癌症治療上。胚胎幹細胞與誘導型多能性幹細胞皆為典型的多能性幹細胞，他們具有將三胚層細胞分化成不同功能子代的能力，也具有高效能的自我更新能力（self-renewing capacity），可以實質的被使用在細胞培養上。細胞週期的阻遏、複製老化的過程以及腫瘤的生成，所引起染色質的改變，被定義為表觀遺傳修飾作用，例如 DNA 的甲基化（DNA 轉甲基酶：DNMT3a、DNMT3b 與 DNMT3L 等），組蛋白後轉譯修飾（post-translational modification；PTMs）（組蛋白標的物：H3K4me3、H3Ac、H4Ac、H3K27me3、H3K9me3 與 H3K36me3 等）與組蛋白變異體（variant；如：H3.3、H2AZ 或 macroH2A）進入核小體的過程。在細胞週期的調節、細胞核重編程與腫瘤發育上，常染色質與異染色質的平衡為重要的關鍵角色，但許多作用機制仍未釐清。

研究指出 JDP2 基因為 AP-1 阻遏物（repressor），可以控制細胞生長、細胞分化、複製老化與癌症的發展。藉由探討 DNA-結合區、組蛋白的乙醯化抑制區及組蛋白甲基化抑制區來確立 JDP2 的多項功能。然而其與組蛋白結合的分子基礎機制，如：組蛋白修飾酶中，組蛋白乙醯化酶和組蛋白甲基化酶交互作用，以及 JDP2 造成的表觀遺傳修飾之穩定性，仍待闡明。我們同時發現在胚胎腫瘤細胞分化、胚胎幹細胞與多能性幹細胞的維持上，JDP2 基因扮演阻遏物的角色。此外 JDP2 阻遏細胞週期的發生，主要調節 cyclin A2、cyclin E2 以及 p19^{Arf}-Mdm2-p53-p21-cyclin/cyclin-dependent kinase（CDK）與 p16^{Ink4a}-cyclin/CDK-Rb-E2F 訊息網絡中的 p16^{Ink4a} 的表現，然而 JDP2 參與 p53-p21 和 Rb-E2F 網絡所造成的細胞週期停止，這之間的分子機制亦待釐清。因此本計畫主要目標為研究 JDP2 在細胞週期的調節、細胞核重編程與抗腫瘤發生上，所扮演的角色。我們已知在正常小腦會表現 JDP2，但卻不會在神經管胚細胞瘤（medulloblastoma）表現，因此為了鑑定 JDP2 在癌症治療上的潛在能力，我們使用正常小腦顆粒細胞（cerebellum granule）與神經管胚細胞瘤作為研究基礎。除了測定 JDP2 在神經管胚細胞瘤的阻遏功能外，在抗腫瘤生成上，因為 JDP2 可誘使細胞週期停止，我們也進行評估 JDP2 是否可作為抗癌藥物。

關鍵字：細胞週期調控、複製老化、JDP2、DNA 結合、組蛋白分子伴侶、腫瘤阻遏物。