

## Research Projects:

### IV. Role of HoxA gene subfamily in gastric cancer development from induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from human stomach mucosa – Cooperation with prof. Deng-Chyang Wu (Dept. of Gastroenterology, KMUH)

對於許多人類疾病來說，定義內分泌干擾物（endocrine-disrupting chemicals；EDCs）所造成的基因致毒性，以及誘導突變的風險為發展病原試劑的關鍵。因此研究在 EDCs 暴露下的遺傳特性是一個重要的課題。最新的研究為使用胚胎幹細胞（embryonic stem cells；ESCs）或誘發多型態幹細胞（induced pluripotent stem cells；iPSCs）為基礎的治療方式，並應用於開發新式抗癌藥物來治療人類疾病。我們著重探討在 EDCs 暴露下，定義多型態/幹細胞性的基因特性與遺傳改變，特別是環境賀爾蒙，如：鄰苯二甲酸酯衍生物（phthalate derivatives）。鄰苯二甲酸酯為一個合成的化合物，廣泛的被使用在塑化劑與溶劑中，並添加在許多日常用品上。許多先前的研究指出，在動物實驗結果證實鄰苯二甲酸酯會造成內分泌干擾。主要的影響為造成胎兒睪丸的睪固酮缺乏，這些動物實驗的結果與人類睪丸發育不全的症狀相似，而關鍵因素為人類胎兒與嬰幼兒暴露在鄰苯二甲酸酯污染的物質。鄰苯二甲酸酯為內分泌干擾素之一，在動物實驗結果證實對於雄性動物生殖系統的危害，特別是鄰苯二甲酸二丁酯（di-n-butyl phthalate；DBP）、鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯（di(2-ethylhexyl) phthalate；DEHP）以及他們的代謝產物已經被證實造成雄性激素分泌過少，導致生殖器官長度縮減、隱睪症與睪固酮分泌不足，並降低精子生成率與活性。在啮齒類動物胚胎主要影響是在雄性動物後代，相似的結果也出現在成年的雄性動物。就鄰苯二甲酸酯對於 ESCs 與 iPSCs 的影響，我們同時也著重在體內與體外實驗的研究。第一、我們會檢測 ES/iPS 細胞增殖、細胞分裂、細胞遷徙、細胞週期與細胞分化的能力，以及相關基因表現（幹細胞性基因）與表觀遺傳的改變。第二、我們會使用小鼠 ESCs 細胞進行胚囊注射形成嵌合體進行生殖細胞傳遞研究，並藉由小鼠的四倍體胚胎補償技術與畸胎瘤實驗來觀察分化不同三胚層的能力。另一個目標為使用突變腫瘤抑制基因 p53 與 BRCA1/2 動物模式研究 EDCs 的影響。綜合歸納我們的研究，除了可以著重在 ES 與 iPS 細胞的研究外，甚至對於鄰苯二甲酸酯以及其他環境賀爾蒙所誘發的基因改變與表觀遺傳變化都有可能對幹細胞研究造成影響。 以下為三個主要的研究目標：

- (1) 鄰苯二甲酸酯對於 ES/iPS 細胞核重新編程與分化的影響。
- (2) 基因訊號傳導路徑變化的全基因組分析，以及鄰苯二甲酸酯衍生物對於 ES/iPS 訊號傳導網狀系統的影響。
- (3) 遺傳性乳腺癌-卵巢癌綜合症模式（BRCA1/2 突變）對於鄰苯二甲酸酯的反應。

**關鍵字：**胚胎幹細胞、誘發多型性幹細胞、內分泌干擾物、鄰苯二甲酸酯衍生物、全基因組分析、幹細胞性、訊號傳導網狀系統、遺傳性乳腺癌-卵巢癌綜合症模式（BRCA1/2 突變）