

【成大醫分館 7 月(下)醫學新知與延伸閱讀】

一、幹細胞修復心臟受損功能 成大醫師研究登上國際期刊

[延伸閱讀] Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates.

二、《Nature》子刊 :童年的壓力記憶會被基因記住 影響成年後行為

[延伸閱讀] Differentially Methylated Genes in Saliva are linked to Childhood Stress.

三、有些人就是喝不停，新研究揭露酒精成癮潛在機制

[延伸閱讀] A molecular mechanism for choosing alcohol over an alternative reward.

四、吃魚能延長壽命 研究：降 9%死亡率

[延伸閱讀] Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals.

五、小鼠研究新突破，恢復粒線體 DNA 功能可逆轉掉髮與皺紋

[延伸閱讀] Reversing wrinkled skin and hair loss in mice by restoring mitochondrial function.

《詳細醫學新知內容與延伸閱讀出處，請繼續往下閱讀.....》

一、幹細胞修復心臟受損功能 成大醫師研究登上國際期刊【聯合新聞網

2018/07/16】

成大醫學院內科部臨床醫學副教授劉嚴文醫師，日前參與美國西雅圖華盛頓大學 Professor Murry「幹細胞與再生醫學研究中心」團隊，進行非人類靈長類動物（獼猴）心肌再生研究，移植由人類胚胎幹細胞分化衍生出的心肌細胞，成功地讓心肌梗塞的猴子再生新的心臟肌肉，修復受損嚴重的心臟並恢復功能，並登上國際旗艦期刊 Nature Biotechnology（自然－生物科技）。

心肌梗塞會導致心肌細胞壞死，使心臟肌肉缺乏再生能力，所以心肌梗塞最終會導致心臟衰竭，是現代人的主要死亡原因之一。因此如何使心肌細胞再生、恢復心臟功能，就成為「再生醫學」的重要研究課題。此研究成果刊登於國際期刊中，劉嚴文醫師名列第一作者，有望在未來數年內進入臨床試驗。

心臟病高居全球十大死因之首，現代醫療技術雖然可大幅降低心肌梗塞與心臟衰竭的死亡率，但只能預防或減少心肌梗塞的後遺症，或預防急性心血管疾病再發生，卻無法促進心臟肌肉細胞再生，心肌梗塞後的心臟衰竭，仍是造成心臟病患

死亡的主要原因之一。

為此，華盛頓大學「幹細胞與再生醫學研究中心」團隊從 2012 年開始進行非人類靈長類動物心肌再生的研究針對「多能性幹細胞」進行研究，多年前證實利用體外培養的方式，能有效大量分化成心肌細胞。劉嚴文獲得成大醫院「菁英計畫」贊助，在臨床醫學所指導教授謝清河教授推薦下，於 2013 年加入進行博士後研究。

劉嚴文說，在這一系研究列中，先利用心導管技術讓猴子的心臟產生心肌梗塞及嚴重心臟衰竭，經由心臟核磁共振檢查後發現，左心室射出分率（即心臟功能）由 6 成 5 降低到 4 成，之後再移植「多能性幹細胞」衍生的心肌細胞，經過 4 個星期，猴子心臟再生出數量可觀的心臟肌肉，修補了約 3 分之 1 的心肌梗塞範圍。

如此一來，能大幅減少心肌梗塞的影響，心臟功能也從 4 成增至 5 成，在幹細胞移植後的 3 個月，心臟功能仍持續進步中。該團隊成為全世界第一個成功大量移植「人類胚胎幹細胞」衍生的心肌細胞，讓心肌梗塞的猴子心臟再生出新的心臟肌肉，這些研究在 2014 年曾發表於 *Nature*（自然）雜誌，劉嚴文醫師名列共同作者。

不過之後團隊發現，雖然幹細胞治療可以讓心臟長出新的肌肉，但卻無法改善心臟功能，而且還會產生「致命性心律不整」。為改善情況，劉嚴文被指定主導後續計畫，擁有臨床經驗的他，很快就看見實驗室研究人員的盲點與不足，在重新設計研究流程，包括擴大心肌梗塞面積、加重心臟衰竭程度後，移植「多能性幹細胞」衍生的心肌細胞，不再增加致命性心律不整的危險。

劉嚴文說，Professor Murry 曾邀他留在美國參與後續研究，開出的條件很誘人，但他掙扎考慮了半年，還是決定回台灣。他說，「我在成大完成醫學系以及臨床醫學博士學位，內科住院醫師以及心臟內科專科醫師訓練也在成大醫院完成。因為成大，才会有現在的我；假如我有任何的能力與成就，也都是成大所給我的，這是我與成大之間的機緣。」。

劉嚴文說，他對成大有特別的感情與使命感，希望能將自己在國外所學帶回學校。此外，當醫師也是他最大的志業，加上捨不得家人，種種因素讓他最後決定回台灣。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Human embryonic stem cell–derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates.

Source: Nat Biotechnol. 2018 Aug;36(7):597-605. Epub 2018 Jul 2.

DOI: 10.1038/nbt.4162.

Full text: [全文瀏覽](#)

二、《Nature》子刊：童年的壓力記憶會被基因記住 影響成年後行為【環球生計月刊網 2018/07/27】

經歷嚴重壓力的孩子在成年期間更容易出現身心健康問題，包括焦慮，抑鬱和情緒障礙，這背後的分子機制所知甚少。為了找到答案，威斯康星大學麥迪遜分校 (Wisconsin - Madison) 的研究人員將早期生活壓力極高的兒童的全基因組與童年相對平靜的兒童進行比較，研究結果發現，他們的基因功能存在很大差異。而此項研究得到美國國立衛生研究院 (National Institutes of Health) 和國家科學基金會 (National Science Foundation) 的支持，研究成果也發表於《Scientific Reports》期刊上。

你吃什麼，你的生活經歷，你運動多少，所有這些都可以改變你的 DNA 甲基化水平，研究第一作者 Leslie Seltzer 七年前開始探索童年壓力可能改變基因表達的方式，研究團隊收集了 22 名 9 至 12 歲女孩的唾液，並分析樣本，從 550 個有壓力相關差異甲基基因座 (differentially methylated loci, DML)，發現了 122 個基因，影響高壓兒童大腦發育，包括參與神經傳遞的基因（例如，社交相關神經肽：OXT 和血清素受體：HTR3A）。

而高壓兒童 DNA 的甲基化程度與低壓力同齡人不同，這些差異甲基化基因中，有 12 個基因表達不同。為了進一步研究壓力對基因調控的潛在影響，研究團隊檢查了所有差異的甲基化基因座，進行鄰近的 DNA 定序。

結果發現，在暴露生活壓力下，DNA 甲基化的程度會調節轉錄因子，而改變大腦中發育上重要的基因的結合。UW-Madison 神經外科教授 Reid Alisch 也表示，DNA 甲基化不會改變你的 DNA，但 DNA 甲基化的存在與否會改變你的 DNA 使用方式以及是否表達基因或表達多少基因。

另外值得注意的是，研究者也發現經過 10 年左右的時間，我們的基因組中仍然存在標記物，就像記憶被石化一般，告訴我們這裡有創傷。而這種創傷可能使個人更容易受到第二次創傷，或者在往後的生活更糟糕的行為改變。

Seltzer 對於長期研究結果表示，「我們的分析確定了有助於調節情緒基因之間的差異，例如催產素和血清素受體的基因。這些正向結果令人興奮，因為我們可能會看到童年壓力導致社會或行為的問題說。我們也標記了很多基因，雖然這些基因的功能還不明確。不過他們可能存在與壓力相關的精神疾病或壓力反應中訊息。」

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Differentially Methylated Genes in Saliva are linked to Childhood Stress.

Source: Sci Rep. 2018 Jul 17;8(1):10785.

DOI: 10.1038/s41598-018-29107-0.

Full text: [全文瀏覽](#)

三、有些人就是喝不停，新研究揭露酒精成癮潛在機制【科技新報 2018/07/21】

適度飲酒可以調劑身心，然而一旦上癮就會變成嚴重的社會問題。瑞典林雪坪大學（Linköping University）最近一項研究針對大腦中一種被認為是酒精成癮發展核心的分子機制，揭露了為什麼有些人比其他人更容易開始酗酒，甚至開啟了未來將「酗酒」當作疾病治療的可能。

儘管許多人都會認為「酗酒」是一種選擇，但研究作者 Markus Heilig 指出，人們必須了解成癮行為的關鍵特徵，就是你知道這麼做會傷害你，甚至可能害死你，但因為控制動機的部分出了問題，導致你明知如此還是持續這麼做。

為了理解為什麼即使有負面影響，大腦也會做出這種選擇，研究人員開始運用老鼠進行實驗，讓老鼠在甜水和酒精間自由選擇。酒精的部分，老鼠需要用槓桿觸發，比甜水更難獲得。

經過一段時間後，只有 15% 老鼠會更努力獲取酒精而非糖水，儘管在提供酒精的按鈕添加微小的電擊裝置，一些老鼠仍會持續伸手拿取酒精。更有趣的是，這些酒精成癮的老鼠比例，與人的情況非常接近。

然而就像人類，儘管有負面作用，有些老鼠會持續尋求酒精，有些老鼠卻不會，為何大腦會出現這些不同？

測量酗酒老鼠體內數百種特定基因後，研究人員鎖定了位於杏仁核（amygdala）的一個基因，這種已知可調節一種名為 GAT-3 的蛋白質。

在容易酗酒的老鼠體內，這種基因的表現明顯低於正常值，同時 GAT-3 也明顯低於正常水準；研究人員接著測量選擇糖水老鼠的 GAT-3 表達情況，並試著降低相關基因表達，結果這些正常老鼠的行為也產生顯著的影響，那些老鼠改變了喜好轉而選擇酒精。

為了確定相同情況是否也在人身上出現，研究人員針對已確診為酒精成癮的大體杏仁核組織樣本進行測量，結果證實，在這些人類受試者身上，確實也出現比正常情況更低的 GAT-3 水準。

共同作者 Dayne Mayfield 表示，能在動物和人體觀察到相同改變的情況相對罕見，但這是非常好的消息，「因為這表示我們的動物模型準確，如果這準確，那麼我們便可以用它篩選治療方法，並且增加對研究結果的信心。」

目前仍不清楚人體出現 GAT-3 低水準的原因，可能是遺傳，也可能是複雜的環境因素刺激這種缺陷。但無論結果是何者，這項研究都提出一個令人印象深刻的論點：酒精成癮不是心理疾病，更可能是一種全面性的神經系統疾病。這項研究內容已經發表在《科學》期刊。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: A molecular mechanism for choosing alcohol over an alternative reward.

Source: Science. 2018 Jun 22;360(6395):1321-1326.

DOI: 10.1126/science.aao1157.

Full text: [全文瀏覽](#)

四、吃魚能延長壽命 研究：降 9%死亡率【聯合新聞網 2018/07/24】

數據涵蓋近 50 萬人的研究顯示，多吃魚能降低死亡率！美國國家衛生研究院執行一項 16 年計畫，調查 240729 名男性和 180580 名女性的飲食習慣和健康狀況顯示，常吃魚的人可降低 8-9% 的死亡率，其中，男性能減少 37% 慢性肝病死亡率，女性則能減低 38% 失智死亡率。研究主持人焦晶晶博士表示，魚富含 ω -3 脂肪酸(魚油)等營養素，能降低死亡率，但若將魚油炸食用，反而會增加死亡率。魚類一直被認為是最健康的飲食選擇，富含高品質的蛋白質、維他命和魚油等營養物質。近來，魚油被證實能預防癌症、心血管疾病和發炎反應，受到許多研究學者和健康食品業者的注意。但也有許多研究指出，魚油對人體毫無益處，只是保健食品公司的噱頭，針對魚油是否對健康有益，仍有許多分歧。

然而，《美日醫學新聞》報導，美國國家衛生研究院執行一項 16 年計畫，調查 240729 名男性和 180580 名女性的飲食習慣和健康狀況顯示，常吃魚的人可降低 8-9% 的死亡率，特別針對男性能降低 10% 心血管疾病、6% 癌症、20% 呼吸道疾病和 37% 慢性肝病死亡率；女性則能減少 10% 心血管疾病和 38% 失智死亡率。另外，常食用 ω -3 脂肪酸、 ω -18 脂肪酸的人，能減少 18% 心血管疾病死亡率。

「此篇研究包含大量數據顯示，魚肉和魚油確實能降低死亡率，支持現今的飲食指南。」但焦晶晶博士也向《數據分析新聞》強調，魚肉經過油炸處理後，會產生反式脂肪且增加大量熱量，會抵消魚油的功效，增加心血管疾病、呼吸道疾病

的死亡率。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421309 individuals.

Source: J Intern Med. 2018 Jul 17. [Epub ahead of print]

DOI: 10.1111/joim.12786.

Full text: [全文瀏覽](#)

五、小鼠研究新突破，恢復粒線體 DNA 功能可逆轉掉髮與皺紋【科技新報 2018/07/23】

也許有一天，你的皺紋和掉髮問題可以逆轉回春。來自美國阿拉巴馬大學伯明翰分校（UAB）的團隊在小鼠實驗上取得突破性研究，透過恢復粒線體功能，原本掉毛且皮膚出現皺紋的小鼠又回復毛茸茸的樣子，皮膚也變回光滑。

科學家已經確認老化與粒線體有關聯，正常細胞含有數個至千餘個相同的粒線體，而過去研究證實，老人身體細胞內的粒線體含量明顯減少。

粒線體負責合成三磷酸腺苷（ATP），如同發電機為細胞活動提供高達 90% 的化學能量，素有「細胞的發電站」（the powerhouse of the cell）之稱，而轉換 ATP 能量的過程需動用電子傳遞，但如果沒有捕捉到電子，逸出的電子會與氧分子結合成超氧自由基，容易破壞鹼基造成粒線體 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突變，進而累積細胞的衰老或疾病因子，一些老年疾病如：糖尿病、心臟病、關節炎等，都與粒線體 DNA 變異有關。

新小鼠實驗中，阿拉巴馬大學伯明翰分校研究人員在 8 週大老鼠的食物與飲用水裡，添加一種常見能消除 mtDNA 的抗生素，誘導粒線體功能產生異常突變，不出所料，小鼠在 4~8 週內快速掉毛、皮膚產生皺紋、活動力減弱且變得更嗜睡，就像加快節奏的衰老過程。（正常來講，8 週大的老鼠甫成年，正是活動力邁向巔峰的時候）

誘變破壞了小鼠皮膚的基質金屬蛋白酶（matrix metalloproteinase）與組織特異酵素（tissue-specific enzyme）平衡，這種平衡是維持皮膚膠原纖維、防止皺紋產生的必要條件。此外，突變也導致小鼠 mtDNA 含量降低、粒線體基因表達改變、細胞內氧化磷酸化的酶複合物變不穩定。

但當研究人員撤掉抗生素後，戲劇性逆轉發生了，一個月後他們目睹小鼠重新變

得毛茸茸，皮膚也恢復光滑，與同齡健康小鼠區分不出差別，表明 mtDNA 可能是皮膚皺紋與脫髮的調節角色。

與此同時，由於小鼠其他器官的變化受抗生素影響很小，說明 mtDNA 對皮膚的作用更直接也更重要。

雖然應用在人體身上之前還需要做更多研究，但至少已為預防及治療掉髮、皺紋的藥物提供開發方向，也許未來，不用做醫美手術也能從根本消掉你臉上的皺紋，讓皮膚自然回春。新研究發表在《Cell Death and Disease》期刊。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Reversing wrinkled skin and hair loss in mice by restoring mitochondrial function.

Source: Cell Death Dis. 2018 Jul 20;9(7):735.

DOI: 10.1038/s41419-018-0765-9.

Full text: [全文瀏覽](#)

註：1. 醫學新知報導與延伸閱讀服務旨在引導讀者利用圖書館內的電子期刊資源，閱讀醫學新聞引用的期刊資料原文，圖書館如實提供網路新聞內容供讀者客觀檢視新聞報導內容之客觀性、正確性與可靠性；2.新聞閱讀有可能因新聞網站已移除新聞而無法連結。

相關資料亦歡迎至[成大醫分館醫學新知報導與延伸閱讀網頁](#)參閱

任何詢問，歡迎請洽分機 5122 參考服務或 E-mail:

medref@libmail.lib.ncku.edu.tw

成大醫分館 參考服務彙整