

## 【成大醫分館 3 月(上)醫學新知與延伸閱讀】

### [一、荷爾蒙失衡？發現厭氧菌逆轉機制 有助探索腸道新功能](#)

[延伸閱讀] Retroconversion of estrogens into androgens by bacteria via a cobalamin-mediated methylation.

### [二、高顯微看透果蠅思想 揭開人腦奧秘](#)

[延伸閱讀] Optical properties of adult Drosophila brains in one-, two-, and three-photon microscopy.

### [三、幫細菌「加固」細胞壁，科學家發現與青黴素作用完全相反的抗生素](#)

[延伸閱讀] Evolution-guided discovery of antibiotics that inhibit peptidoglycan remodelling.

### [四、攝護腺癌》倫敦大學新法：靠血液中循環游離 DNA 早期偵測](#)

[延伸閱讀] Genome-wide plasma DNA methylation features of metastatic prostate cancer.

### [五、科學家發現新型造骨前驅細胞 可促骨再生](#)

[延伸閱讀] Perivascular osteoprogenitors are associated with transcortical channels of long bones.

《詳細醫學新知內容與延伸閱讀出處，請繼續往下閱讀.....》

## 一、荷爾蒙失衡？發現厭氧菌逆轉機制 有助探索腸道新功能【中央研究院 2020/3/3】

腸道細菌不僅能幫助消化食物，也透過影響荷爾蒙的組成與平衡，左右人體的生理、發育和行為。中央研究院生物多樣性研究中心江殷儒副研究員發現，一種厭氧菌具有逆轉荷爾蒙的能力，可以將雌激素逆轉成雄激素。此研究將有助探索腸道菌如何影響人體的性荷爾蒙平衡，對婦女停經、男性禿頭及攝護腺癌等困擾帶來一絲曙光。

人體性荷爾蒙的生成依循固定途徑，必須先從膽固醇轉化成雄激素，再轉化為雌激素。長久以來，科學家認為生物無法將雌激素逆轉為雄激素。本論文第一作者王柏翔博士與研究室同仁合作，從迪化汙水處理廠找到厭氧菌株—脫硝彎桿菌(Denitratisoma sp. strain DHT3)，並發現該菌在含有維生素 B12 的環境中，

可將雌激素逆轉為雄激素。

江殷儒解釋，透過基因體定序與細胞、蛋白質及基因突變等實驗，團隊找到關鍵基因及酵素，並證實此一逆轉反應，是由於細菌具有特殊酵素「新型甲基轉移酶」，這種酵素的運作需要維生素 B12 輔助，而相關基因的表現則受到雌激素的誘導。

團隊也發現，甲基轉移酶的主要基因 *emtA*，亦存在於人體及動物腸道的厭氧微生物中，如產甲烷古菌及產乙酸細菌。而迪化汙水處理廠，亦是含有多種來自人類的腸道菌的厭氧環境。因此，透過研究可推測，人體腸道菌可能也具備轉化性荷爾蒙的能力。

江殷儒的專長是微生物的代謝多樣性，他長期研究細菌如何處理環境中難以分解的有毒物質，或產生具生技用途的酵素與化合物。為此，他的研究團隊已解開幾乎所有微生物在缺氧條件下的荷爾蒙代謝途徑。然而，由於鮮少有生物能在厭氧條件下分解雌激素，因此一直無法掌握雌激素的分解機制。本次研究終於找到脫硝彎桿菌作為適合此類研究的菌株。

過去科學界認定雌、雄激素等「固醇類物質」是多細胞真核生物的產物。然而，本次研究揭示，雌雄激素的生物轉換，絕非動物的專利，細菌也有類似功能。江殷儒補充，除了脫硝彎桿菌，團隊也發現淡水河河口底泥中的厭氧菌能將雄激素轉化成雌激素並大量累積，而類似河口底泥及汙水處理池，人體及動物的腸道菌也是非常複雜的厭氧系統。

近年許多文獻皆提及，腸道菌可能會影響人體的荷爾蒙平衡，進而影響我們的生理發育乃至行為，而雌激素也是一種活性極強的環境荷爾蒙與致癌物質，曾廣泛地使用於化妝品、避孕藥以及漁業養殖。

本研究顯示腸道菌或許能對人體內的荷爾蒙進行改造與重組，對於利用微生物來分解環境荷爾蒙，也提供了重大的理論支持，若能將相關研究應用於益生菌的研發，將可望解決人體性荷爾蒙失調帶來的困擾。團隊接下來將特別針對人體腸道菌進行實驗，並希望掌握其作用機制及酵素，探討其如何影響人體的荷爾蒙平衡。

本研究論文標題為〈Retroconversion of estrogens into androgens by bacteria via a cobalamin-mediated methylation〉已於今（2020）年 1 月刊登於《美國國家科學院院刊》（PNAS），並獲得期刊專文介紹。

研究團隊包括江殷儒副研究員、王柏翔博士、陳宜龍博士、魏廷翔博士、吳衍、吳天宇、以及臺灣大學漁業科學研究所的李宗徽教授。本文第一作者王柏翔博士，曾任本院多樣中心研究助理，2018 年於加拿大多倫多大學取得博士學

位後，目前任職於日本東京工業大學早期地球生命研究所。本次研究經費主要來自中央研究院及科技部。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Retroconversion of estrogens into androgens by bacteria via a cobalamin-mediated methylation.

Source: Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jan 21;117(3):1395-1403. Epub 2019 Dec 17.

DOI: 10.1073/pnas.1914380117.

Full text: [全文瀏覽](#)

## 二、高顯微看透果蠅思想 揭開人腦奧秘【聯合新聞網 2020/3/11】

為探究人類大腦的奧秘，台大物理系教授朱士維成立跨領域團隊，成功研發高時空解析活體多光子顯微技術，可達到最高 20 奈米解析度，比目前成像技術提升十倍。這個技術可穿透活體果蠅全腦，觀察果蠅腦神經細胞的運作機制，猶如看見果蠅的思想，是解開人腦神經網路運作機制的重大突破。

人類大腦有 1000 億個腦神經細胞，神經細胞如何交互作用，產生思考決策等高階功能，科學家至今仍沒有答案。朱士維指出，科學家致力於研究與人腦神經網路運作機制類似的果蠅，作為探究人腦的範例。

朱士維結合清大、交大及捷絡生物科技公司，成立跨領域團隊，在科技部台灣腦科技發展及國際躍升計畫支持下，研發高時空解析活體多光子顯微技術，提升光學顯微鏡達到高速、高空間解析度，能夠穿透活體果蠅全腦，觀察果蠅腦中單一神經細胞的電生理動態行為，猶如看見果蠅的思想。

朱士維表示，在這個技術研發前，國際主要以雙光子光學顯微鏡觀察果蠅腦，最深只能穿透 0.1mm，成像解析度不足。團隊研發高時空解析活體多光子顯微技術，可達到最高 20 奈米解析度，等於成像效果提升十倍，發展長波長三光子螢光技術，最深可穿透果蠅腦至 1mm。

清大生醫工程與環境科學系助理教授朱麗安說，這個技術突破，如同過去只能看見高速公路骨幹，新技術已可看清楚到路上的每輛車。

團隊研發的高時空解析活體多光顯微技術，去年發表在光學重要期刊光學快報（Optics Letters），被期刊編輯選為必讀文章。長波長三光子螢光技術去年發表在生物醫學光學快報（Biomedical Optics Express）。

朱士維表示，人類的腦細胞數量為老鼠 1000 倍，果蠅 100 萬倍，透過觀察與人腦神經網路運作機制類似的果蠅腦，人類可解構大腦結構、解訊大腦訊號，距

離揭開人類大腦的奧秘又邁進一步。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Optical properties of adult *Drosophila* brains in one-, two-, and three-photon microscopy.

Source: Biomed Opt Express. 2019 Mar 5;10(4):1627-1637. eCollection 2019 Apr 1.

DOI: 10.1364/BOE.10.001627.

Full text: [全文瀏覽](#)

### 三、幫細菌「加固」細胞壁，科學家發現與青黴素作用完全相反的抗生素【科技新報 2020/3/6】

抗生素是用來抑制細菌生長、殺死細菌的重要防線，為了更了解各類抗生素對抗細菌的機制，加拿大團隊針對糖肽類抗生素（glycopeptide antibiotic）進行研究，結果發現有兩種抗生素具有前所未見攻擊細菌的獨特方法，有望成為對抗具耐藥性細菌的臨床候選藥物。

在刊載於《自然》期刊的新研究中，加拿大麥克馬斯特大學團隊針對糖肽類抗生素已知成員的家譜進行了研究，並特別關注那些缺乏已知抗藥性機制的基因；研究人員推測，如果製造這些抗生素的基因不同，它們殺死細菌的方式很可能也不同。經過深入研究，研究團隊發現確實有兩種糖肽類抗生素：

**Corbomycin** 和 **Complestatin** 能夠用前所未見的方式來殺死細菌。

以青黴素（Penicillin）這類抗生素來說，主要作用是阻止細菌細胞壁合成，藉此來殺死細菌，但 **Corbomycin** 和 **Complestatin** 所採用的卻是完全相反的做法；比起瓦解細菌的城牆，它們反而幫忙蓋的更堅固些，不過或許有些太過堅固了。

在細胞壁過於堅固下，細胞壁無法被破壞，反而讓細菌像是被困在監獄中無法分裂成長，進而阻止疾病的產生，透過細胞成像技術，蒙特利爾大學科學家也證實細胞壁是這些新抗生素的作用部位。

由於作用機理的不同，團隊也在小鼠實驗中證明了 **Corbomycin** 和 **Complestatin** 可以阻斷耐甲氧西林金黃色葡萄球菌（MRSA）引起的感染。研究人員相信，這項研究可以應用於其他抗生素，並協助科學家找出具有不同作用機理的新抗生素。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Evolution-guided discovery of antibiotics that inhibit peptidoglycan remodelling.

Source: Nature. 2020 Feb;578(7796):582-587. Epub 2020 Feb 12.

DOI: 10.1038/s41586-020-1990-9.

Full text: [全文瀏覽](#)

#### **四、攝護腺癌》倫敦大學新法：靠血液中循環游離 DNA 早期偵測【自由時報 2020/3/10】**

攝護腺癌長年佔據我國男性十大癌症前五名，若能早期發現、早期治療或手術後準確追蹤，存活率都很高；倫敦大學癌症研究中心發現，利用血液中循環游離 DNA（cfDNA）分析能找到攝護腺早期的基因變化和特性，可以應用在偵測早期癌症發生或復發。

目前攝護腺癌篩檢和追蹤是使用攝護腺特異性抗原（PSA），這是攝護腺組織特有的一種蛋白，但一些良性疾病包括攝護腺肥大、攝護腺炎等都會使它數值上升，且有時數值高低不一定和癌症有關，並不是非常準確的參考依據。

倫敦大學癌症研究中心的團隊透過次世代定序（NGS）的技術，在血液中發現攝護腺癌分子特徵，檢測循環游離 DNA 中全基因的甲基化變異，可以用來更精準的偵測腫瘤變化。

這項研究本月發表在臨床醫學研究期刊（The Journal of Clinical Investigation），論文第一作者、倫敦大學癌症研究院博士研究員兼任腫瘤科醫師吳岸叡說，甲基化是個很常見的基因修飾，在體內不同組織的甲基化信號都不同，這項研究的特別處在於通過交叉分析全基因甲基化信號、和攝護腺癌的基因變異。

他解釋，血液裡其實有全身的組織細胞，有一部分會來自來自癌腫瘤，因此從血液裡抓來這些細胞來檢測 DNA，會比使用攝護腺特異性抗原有更高的敏感度和特異性。

吳岸叡說，研究團隊成功地找到了超過 1000 個攝護腺特異的甲基化變異，這些甲基化的位點將可以用來更精準的偵測腫瘤變化，包括早期診斷和手術後的持續追蹤，不過目前還要收案更多病患做臨床研究，才能有更多數據確認。

根據國民健康署的癌症登記，2016 年台灣男性十大好發癌症中，攝護腺癌排名第五，當年有 5 千 3 百多人確診；攝護腺癌也是男性十大死亡癌症排名第七，2018 年奪走 1377 條人命。

吳岸勸說，攝護腺癌經常轉移的部位包含脊椎或大腦，要取得轉移後癌症的檢體相當困難，如果可以透過非侵入性且無痛的血液檢測即時追蹤癌症的變化，對病患和醫師都是一大福音。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Genome-wide plasma DNA methylation features of metastatic prostate cancer.

Source: J Clin Invest. 2020 Mar 9. pii: 130887. [Epub ahead of print]

DOI: 10.1172/JCI130887.

Full text: [全文瀏覽](#)

### 五、科學家發現新型造骨前驅細胞 可促骨再生【環球生技月刊 2020/3/6】

近期，來自美國康乃狄克大學、哈佛大學、緬因醫學研究中心與紐西蘭奧克蘭大學共同組成的研究團隊，在連通骨骼內外的細小管路「經皮質血管」(trans-cortical vessels, TCV)中，發現一群尚未被發現的細胞，具有促進骨質生成與更新的能力。這項研究發表在《STEM CELLS》。

研究團隊表示，在長骨(long bones)中，骨質的重組與再生仰賴幹細胞(stem cells)和前驅細胞(progenitor cells)，來更新已成熟的成骨細胞(osteoblasts)。不過，他們利用老鼠體內螢光標記的譜系追蹤(lineage tracing)方式，找出一群存在於 TCV、與已知的成骨細胞和骨細胞(osteocytes)皆相異的新型血管周圍細胞。接著，他們進行體外(ex vivo)骨骼培養，發現這些細胞會遷移到骨板(plate)表面，並表現幹細胞特性的生物標誌，包括 Sca1、 $\beta$  型血小板衍生生長因子受體(PDGFR  $\beta$ )、瘦素受體(leptin receptors)。

而在體外骨移植觀察模式(ex vivo bone transplantation model)中，研究團隊更觀察到，這些細胞從移植體中遷移出來，並開始重建骨髓腔(bone marrow cavity)、形成新的造骨細胞和骨管封閉(bone tube closure)；且間斷性的給予副甲狀腺素(parathyroid hormone)，還能增加這些細胞的數目和分化。

通訊作者康乃狄克大學重建科學系 Ivo Kalajzic 認為，這份研究是血管周邊細胞(perivascular cells)的新發現。他認為這些位在骨頭裡的細胞，可能扮演著調節骨形成，或是參與了骨質維持與修復的角色。

經皮質血管(trans-cortical vessels, TCV)是德國免疫學家 Matthias Gunzer 研究團隊在 2019 年 1 月所發現的新構造。這些微小的毛細血管穿過皮質骨(又稱密質

骨)，將骨頭內部的骨髓與身體的循環系統連結，不僅協助動脈、靜脈的血液與骨骼內部連通，也提供嗜中性白血球的移動路徑。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Perivascular osteoprogenitors are associated with transcortical channels of long bones.

Source: Stem Cells. 2020 Feb 13. [Epub ahead of print]

DOI: 10.1002/stem.3159.

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](mailto:medref@libmail.lib.ncku.edu.tw)

成大醫分館 參考服務彙整