

陳俊安

中央研究院分子生物研究所助研究員



得獎著作：

- ✿ Li CJ, Hong T, Tung YT, Yen YP, Hsu HC, Lu YL, Chang M, Nie Q, **Chen JA***, 2017, "MicroRNA filters Hox temporal transcription noise to confer boundary formation in the spinal cord", *Nature Communications*, 8, 14685
- ✿ Tung YT, Lu YL, Peng KC, Yen YP, Chang M, Li J, Jung H, Thams S, Huang YP, Hung JH, **Chen JA***, 2015, "Mir-17~92 governs motor neuron subtype survival by mediating nuclear PTEN", *Cell Reports*, 11(8), 1305-18
- ✿ Anderegg A, Lin HP, **Chen JA***, Caronia-Brown G, Cherepanova N, Yun B, Joksimovic M, Rock J, Harfe BD, Johnson R, Awatramani R, 2013, "An *Lmx1b-miR135a2* regulatory circuit modulates *Wnt1/Wnt* signaling and determines the size of the midbrain dopaminergic progenitor pool", *PLoS Genetics*, 9(12), e1003973

得獎簡評：

陳俊安助研究員於 2006 年在英國劍橋大學取得博士學位，隨後在美國哥倫比亞大學進行博士後研究，於 2012 年加入中研院分生所。陳博士的專長是神經發育與退化、幹細胞的分化與應用、非編碼核糖核酸生物學。過去 6 年在臺灣的研究，陳博士專注於探索 microRNA 在神經系統發育的角色，他的研究顯示，Hox-miRNA 所構成的群組對運動神經元的分化與神經網路的形成有重要的影響，同時也證實 miRNAs 對調控運動神經元的存活與功能有關鍵性的角色。這個發現對肌萎縮性脊髓側索硬化症（俗稱漸凍人症，一種因運動神經退化所造成的疾病）的致病原因與治療方式提供了新的研究方向。陳博士是國內年輕一代中在系統生物學領域最頂尖的研究學

者，他將非編碼核糖核酸生物學應用在研究退化性神經疾病上，成果受到世界矚目，對生物醫學領域有非常重大的貢獻。

得獎人簡歷：

陳俊安博士 1997 年自國立中正大學化學系畢業（第一屆畢業生）後，前往國立臺灣大學生化科學所進修碩士班（1997~1999），師從陳義雄和朱善德教授研究哺乳類生殖系統的生化研究。義務役服役期間自海巡署主官訓練第一名畢業分發後，在海巡富貴角中隊擔任區隊長和副中隊長（1999~2001），並當選北巡模範哨長榮退。退伍之後前往英國劍橋大學 The Gurdon Institute（2002~2006），加入 Enrique Amaya 教授的研究團隊攻讀博士學位。博士論文研究主題致力於「開拓參與動物胚胎中胚層發育相關的新穎性功能基因」。2007 年前往美國哥倫比亞大學並加入 Hynek Wichterle 教授的團隊從事博士後研究，自此迷戀上探索運動神經元發育與退化的機制。2012 年起任職於中央研究院分子生物研究所，並致力透過跨領域的合作，以宏觀的角度系統性分析非編碼 RNA（non-coding RNA，ncRNA）在中樞神經系統的發育及退化過程所扮演的角色。

得獎著作簡介：

近年來的研究顯示，微型核糖核酸（microRNA，miRNA）在神經發育的過程中，可能會扮演微調後基因轉錄的角色。miRNA 屬於非編碼 RNA（non-coding RNA，ncRNA）的一種。人類完整轉錄體（transcriptome）裡至少含有超過一半以上的 ncRNAs，他們不像大家所熟知的信使 RNA（mRNA）會被轉譯成有功能性的蛋白質，而是直接以 RNA 的形式去執行其任務。miRNA 的作用機制，是藉由辨認與其序列相對應的標靶 mRNA，並與之結合，進而抑制標靶 mRNA 作成蛋白質。目前在人類已發現 1000 種以上的 miRNA，而每一種 miRNA 會有數十種以上的標靶 mRNA，因此估計幾乎所有的蛋白質表現都會被 miRNA 作微調。然而 miRNA 在胚胎神經系統發育的角色，仍尚未被完整解構。

我們的研究團隊就發現，當小鼠失去產生 miRNA 酵素 Dicer 時，控制四肢的運動神經元在發育時期就會大量死亡。我們利用胚胎幹細胞所衍生的運動神經元與動物實驗同步證實，在控制四肢的運動神經元中，高量的 *mir-17~92* 會抑制 PTEN 蛋白質表現的數量，並同時影響其他酵素表現，而阻止 PTEN 進入細胞核中。如此 PTEN 不能啟動細胞凋零機制，這些神經細胞就可以快樂地活下去。此外，我們也用小鼠模式驗證，若在運動神經元失去 *mir-17~92* 時，把 PTEN 降低回正常的表現量，那些理應退化的運動神經元便可以活下來。這些證據更加支持 *mir-17~92* 與 PTEN 的調

節作用，是影響四肢運動神經元生死存亡的關鍵。這個研究由兩位共同第一作者：董盈岑博士與助理呂雅琳主導完成。值得一提的是，我的母親蘇美玉女士，以其獨樹一幟的新嶺南派畫風描繪以小鼠為模式動物，研究運動神經元之發育與退化。我們母子聯手創作巧妙融合中華藝術之美于現代科學之中，讓這項研究榮登「細胞報告」(*Cell Reports*) 當期封面，成為杏壇佳話。

此外，我們另一個研究主題也發現 miRNA 會參與控制運動神經元各式亞型的建立。在脊髓首尾軸發育過程中，各式的同源異型基因 (*Hox* 基因) 會隨著發育時程的變化作差異性蛋白質表現，*Hox* 蛋白通常會以相互拮抗的方式來確立運動神經元分化成各種亞型。我們與美國加州大學爾灣分校 (UCI) 數學系聶青教授合作，結合數學模擬、胚胎幹細胞分化、小雞胚胎與基因剔除小鼠等工具，研究 miRNA 如何精準調控脊髓運動神經元在胚胎中的發育與分化。我們的研究結果顯示，*mir-27* 可以透過二種特殊前饋迴路 (feed-forward loop，簡稱 FFL) 的基因運作模式，過濾 *Hoxa5* 基因在轉錄時產生的雜訊，以確保運動神經元亞型身份的建立，進而影響脊髓運動神經元與身體各部位肌肉建立完整的神經迴路。我們更進一步發現，當小雞胚胎失去 *mir-27* 基因也出現同樣結果。顯示 *mir-27* 基因與 *Hoxa5* 基因的特殊前饋迴路，即便在不同物種，也有相似的作用。論文第一作者為國際研究生學程博士班學生李忠融以及美國加州大學爾灣分校洪天博士 (現為美國田納西大學助理教授)。這項研究闡釋了一個新的運動神經元亞型調控機制：miRNA 可以過濾特定基因 (此處指同源異型基因 *Hox*) 在基因轉錄時產生的雜訊，以確保神經元分化成正確的亞型。本研究有兩大重要學術突破：(一) 我們證明過往一直忽略 *Hox* 在前驅細胞基因轉錄時產生的雜訊，其實對生物體發育是有重大的生物意義。(二) 我們找到第一個可以調控 *Hox* 蛋白表達的反式 miRNA (trans miRNA)。我們正進行更深入的研究，這對駕馭幹細胞演化成各式運動神經元有極大的幫助，也將成為未來精準醫療的基石。這項研究成果已發表於國際期刊《自然通訊》(*Nature Communications*)。

得獎感言：

首先我要感謝 " The JAC Lab " 現在和過去的成員們，謝謝你們一直陪我堅持做到最好的努力。沒有任何的榮耀，比我們一起並肩作戰所建立的革命情感來得珍貴！希望我們永遠保持初心，勇敢無畏地繼續追求卓越！也十分感激中研院、科技部、國衛院對我們研究的支持，提供了我們比歐美先進國家更優質穩定的研究環境；讓我們的研究團隊無後顧之憂的全力衝刺。最後，我要特別感謝我的家人親友們對我永遠的包容與支持，讓我可以恣意地追尋我的理想並自此一窺生命之堂奧！