

20世紀魚類分子腫瘤遺傳學的先行者

劉恩良、何源興、陳文義

水產試驗所東部海洋生物研究中心

前言

Prof. Fritz Anders 出生於柏林 1919 年 11 月 22 日，在易北河區 (Elbe) 文特村 (Wentdorf/Wittenberge) 成長。1938 年獲得大學入學許可之際，被徵召入伍參加二戰東歐戰事；1943—1948 年期間被囚禁在俄羅斯戰俘營；1949—1951 年在波茨坦 (Potsdam) 攻讀教育學，接著轉學到麥因茨大學 (Universität Mainz) 生物學系，並攻讀博士學位，博士論文是低等生物的性別決定基因相關研究。1959 年獲得博士學位，之後的 4 年期間，Dr. Anders 致力於植物腫瘤的研究，取得教授資格後，於薩爾布呂肯大學 (Universität Saarbrücken) 任教，這段期間主要研究葡萄樹對潰瘍與腫瘤的耐抗性。1964 年與同是遺傳學者的夫人 Dr. Annerose Anders 應基森大學 (Universität Giessen) 之邀，設立遺傳學研究所，並領導該所發展。1988 年以榮譽教授頭銜退休後，持續在比較腫瘤遺傳領域進行講學及研究，一直到 1999 年 12 月過逝為止。

Anders 教授在癌症研究領域的五大貢獻

一、致癌基因 (oncogenes) 與腫瘤抑制基因 (tumor suppressor genes) 研究

當 Anders 教授還在對葡萄樹的腫瘤誘導原理研究時，在 1958 年，於加拿大 Montreal 舉辦的第 10 屆國際遺傳學研討會中，與紐約博物館的 Dr. Myron Gordon 結識，並透過 Gordon 的介紹了解，當具有黑斑的闊尾 (platyfish) 跟不具黑斑的劍尾 (swordtail) 雜交時，帶有黑色素瘤 (melanoma) 的劍尾魚 (Xiphophorus) 的皮膚癌，會持續的被誘導且強度提高表現。經過 Gordon 的提點之後，Anders 教授與夫人以及眾弟子開始接續 Gordon 的實驗，從事黑斑變異與黑色素瘤相關的遺傳學、細胞學與生化學的研究。

1962 年時，platyfish 的黑斑與雜交品的黑色素瘤已經被證實起因於 platyfish 染色體上特定的位點而非在劍尾的基因體內，他稱這些基因为腫瘤基因，另一個位在 platyfish 染色體上，具有對抗腫瘤特性的基因，此基因控制 platyfish 的黑斑，並且再經孟德爾模式遺傳時的缺失會照成黑斑的擴大成為黑色素瘤，Anders 教授稱這基因为控制調節基因，因雜交導致單套基因的缺失會引發黑色素瘤，若雙套基因的缺失則會導致惡性的黑

色素腫瘤，之後他證明這些基因都是引起腫瘤的基因。

二、致癌基因與抑制基因的分子機制

1967 年，Anders 證明了先前的研究成果，發表了以 “Tumour Formation in Platypush-Swordtail Hybrids as a Problem of Gene Regulation” 為題的論文。這篇報告無疑是當今癌症遺傳學與致癌基因與抑制基因分子機制概念的啟蒙者，造成黑色素瘤的致癌基因與調控基因 (regulatory genes) 被確立存在，安定的雜交基因型，以遺傳為條件的甲狀腺癌、視網膜癌、神經細胞瘤和其他癌症發生皆是依循同樣遺傳原理。從幾位學者，如 Hans Stubbe、Curt Stern、Curt Kosswig、Ernst Caspary、Arnold Graffi、Jaek Schultz、David Prescott 和一些剛建立的分子癌症學研究的年輕學者的鼓舞，促使 Anders 教授於 1977 年提出這樣嶄新的概念，人類黑色素瘤、人類視網膜瘤、Wilm's 瘤和乳癌、卵巢癌、腎癌和大腸癌，都是藉由致癌基因與特定抑制基因的缺失或阻礙所引起的。1989 年他完成這期間的工作，以一張結合 20 個致癌基因，從海綿、烏賊、鯊魚、狗、老鼠、豬和人的演化樹草圖在紀念 Dr. Mildred Scheel 的會議中，發表 “一個生物學家對癌症的觀點” 為題的演說。

三、致癌基因與抑制基因機制的分子生物學

1982 年時，R. Gallo、K. Toyoshima、N. Cleary 和 R. Müller 等的團隊提供給 Anders 教授超過 20 種的致癌基因之後，他和他的團隊專注於特定基因造成特定癌症的分子生物學上的角色。從劍尾魚的黑色素瘤，他首先

發現與遺傳 x-Src (v-src-related) 基因有相關，他們延伸實驗亦無法去確定 x-Src 和其他致癌基因正是他們所預期的黑色素瘤基因。然而，在 1988 年他實驗室的 Dr. Christina Zechel 發現另一劍尾魚 x-erbB 致癌基因可引發癌症，就像是在眾多不同腫瘤種類、組合的致癌基因的指揮，根據最近的文獻 erbB 家族扮演一個在不同人類腫瘤的治癌基因組合中協調的角色。Anders 教授的結果顯示，一個基因無法產生一種癌症。

四、致癌基因與抑制基因概念的運用

某些特定遺傳組合的雜交品系，若曝露於已知的致癌物，會產生血癌、葉間膜 (mesenchymal) 和神經元性的腫瘤，或甲狀腺、胰臟、腎、肝表面性腫瘤。對腫瘤接受性與敏感性基因是這些雜交品系決定的，超過百種的疑似致癌物被檢測，當中許多被確認為癌症的啟動者，或是誘發分化的啟動子，這些被確認具致癌性的物質，持續被登錄在美國健康與人類服務部門的化合物研究資料庫中。以劍尾魚為基礎的致癌基因與抑制基因概念，被當今研究人類腫瘤的實驗室廣泛地運用，這一概念完整的提供突變劑、啟動子、病毒、家族相關的、單一、少數、或多數細胞腫瘤的起源，也說明良性與惡性是取決於主要癌基因與抑制基因的交互作用。

五、新種類的腫瘤決定因子：抑制基因的 paragenetic suppressors

人類不同世代間的腫瘤及黑色素瘤的研究出自於 Anders 教授的致癌基因與抑制基因的概念。在雌魚體內的卵胚胎，經過 X 射線及 UV 紫外線的照射，展現一種表型致癌

遺傳，而是以一種非孟德爾氏的遺傳，因此被定義為 paragenetic (因染色體內部變化而引致基因表現變化的)，這一個新的致癌因子具種間移動特性，它產生了一特定型式的轉型，經過不同世代雜交以及沒有任何致癌物的處理，色素細胞聚集之後，仍保持原有良性黑色瘤的外表型，顯示致癌基因具自我複製備份的功能，且這些致癌基因是普遍存在於所有的染色體上，藉由交配轉型成帶有良性及惡性黑色素瘤的子代。致癌基因與抑制基因的作用變成加成的效用（藉由 paragenetic 致癌因子開啟黑色素瘤早發的機制甚至早在胚胎期），並提高癌症的嚴重性及頻率，使原判定是良性中度的黑色素瘤變成惡性瘤，惡性瘤的則變成更惡性的腫瘤。進行魚類雜交試驗時，亦可解釋子代為何會發生黑色素瘤的原因（缺乏一個重要的 suppressor 基因，但是也藉由色素細胞分化的阻斷而被保護），藉由雜交經 UV-B 照射後的子代，引入的 paragenetic 抑制基因會提高後代黑色素瘤的頻率。

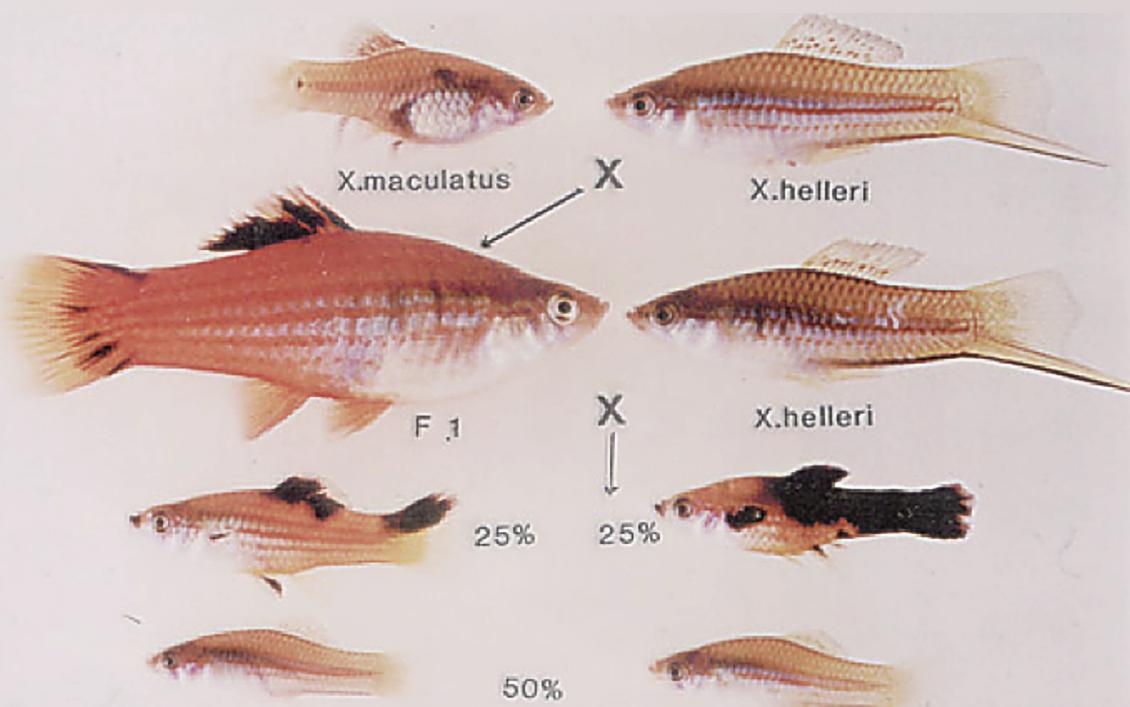
Anders 教授研究生物學上的特徵以分生方法確定出一些非孟德爾遺傳的因子，這些成員因子藉壓制腫瘤抑制基因，導致致癌基因與抑制基因的交互作用提早發生，這些基因以複數的備分，出現在染色體的端體區，這些成員的特徵是 3 個被 LTRs (long terminal repeats) 所包夾的 ORFs (open reading frames)。LTRs 是一個 retrotransposon (反轉錄轉位子)，LTRs 含有可調控基因的片段，並可被 UV-B light 與 X-ray 所誘導。其中 ORF 3 具有一段 CG 與 CGG 重複核苷酸特徵，類似人類某種神經病變或腫瘤的早發也具有

CGG 或其他重複序列所導致而成。研究顯示，除了致癌基因與抑制基因之外，還有第三種的致癌因子：抑制基因的 paragenetic suppressors。

結語

綜觀 Anders 教授一生充滿戲劇與傳奇色彩，從生活條件極為嚴酷惡劣的俄羅斯戰俘營中死裡求生，戰後 14 年期間重新入學到獲取博士學位，從研究葡萄腫瘤到魚類黑色素瘤的分子遺傳機制。Anders 教授展現過人的耐力與對科學研究的熱情和對研究課題高度的敏銳性；作育英才與獲獎無數，曾經參與籌設戰後德國遺傳學會的成立，之後擔任德國遺傳學會會長，並且與夫人共同於 1983 年獲得色素細胞研究最高榮譽的 Myron Gordon Prize 以及 1993 年德國癌症研究成就獎，於 1997 年榮獲日本皇室對科學家最高榮譽的 Prince Hitachi Prize。值得一提的是，Anders 教授的研究事業與家庭生活的賢內助 Dr. Annerose Anders，近 30 年不支薪的協助 Anders 教授在基森大學，全力發展劍尾魚的色素細胞遺傳學的研究，已經成為當地人口耳相傳的美談。Anders 夫人生前曾經造訪當時本所東部中心甫成立之水族館，對館內的設施展示以及何源興研究員所率領的工作團隊讚譽有加。哲人已遠，典範猶存，特此為記。

註：本文來源取自 Anders 教授基金會公開資料與筆者 1997-2002 負笈德國基森大學期間 Anders 教授夫婦所贈予參考文獻。



帶有黑色素瘤的劍尾魚皮膚癌，當具有黑斑的闊尾跟不具黑斑的劍尾雜交時會持續的被誘導且強度提高表現。此基因控制闊尾的黑斑，並且再經孟德爾模式遺傳時的缺失會照成黑斑的擴大成為黑色素瘤



藉由交配轉型成帶有良性及惡性黑色素瘤的子代，致癌基因與抑制基因的作用變成加成的效用，並加重癌症的嚴重性及頻率



Anders 教授夫婦參與國際研討會時的合照



Dr. Annerose Anders (中)於 2002 年造訪本所東部中心水族館與何源興研究員 (左) 以及筆者 (右) 合影