

應用迷你豬作為生醫研究動物模式

探索及發展人類疾病之新療法中，動物模式扮演生醫研究之中心角色。然而，模式動物與人類在演化上存在著無法避免的鴻溝。在演化上，與人或遠或近的模式動物中以豬具有可畜養、演化上與人類接近、遺傳與疾病研究資料豐富之優勢。依研究需要，目前已經育有數系之純品系迷你豬，將作為生醫研究之模式動物。

雖然小鼠具有生殖週期短、品系純、遺傳資料詳盡、DNA 序列完整並具性腺遺傳等特性的胚幹細胞可供研究。然而，小鼠作為人類疾病動物模式時，和人類生理狀況相較則會有心跳太快、代謝太快、生命週期太短、基因演化變異大.....等缺點。若以豬作為動物模式，則上述缺點可相對減少。尤其是豬之內臟器官大小和人類接近，生命期在 12 到 18 年，對於長時間才會累積發作的基因突變與基因多樣性相關疾病，是一極具優勢之動物模式。母豬一胎可生 12 隻小豬，相較於猴子或其他單胎模式動物而言，豬在遺傳研究取樣上是另一優點。到目前為止，豬在作為人類生醫研究之動物模式上，已有明顯成效的領域有以下三項：

■ 卵細胞之非倍數染色體模型

針對人類生殖細胞，染色體之非成套倍數是很嚴重的問題。20

到 24 歲的懷孕女性，臨床上可以測到約有 2% 胚胎細胞是非成套的倍數。當孕婦年紀為 40 歲時則會高達到 1/3，這種染色體數目之改變，因為沒有合適的動物模式作為研究對象而耽擱了許多年。卵巢中的豬卵和人卵原本停留在減數分裂的 Prophase I，注射黃體激素(LH) 後 20 小時卵細胞核會崩解，再 40 小時後進入 Mataphase II。但如果是小鼠卵經 LH 處理 2~5 小時卵細胞核即崩解，再 7~8 小時即已進入 Mataphase II，時程上差異非常大。由於 LH 的處理可以在體外進行，屠宰場可以提供大量女豬之卵巢供卵子體外成熟發育之研究，探討染色體非成套倍數發生之機制。

■ 基因轉殖

在生理構造上，豬較小鼠更為接近人，因此利用基因轉殖豬作為生醫研究的動物模式是較佳的選擇。適用於豬之基轉方法和小鼠基轉方式一樣，DNA 可以用原核注射、精子攜帶、或病毒載體方式注入受精卵核中。也可以先將 DNA 植入培養之體細胞核中，再將帶有轉殖基因之體細胞核，置換卵細胞核(此即產製桃莉羊之方法，簡稱為 SCNT)。激活後，即可和正常受精卵一樣生長發育而成為轉殖豬。SCNT 技術除了可以作基因轉殖外，還可應用作為基因剔除。

■ 上皮幹細胞

幹細胞具有維持細胞數目及提供分化成下游細胞之前趨細胞的

能力，上皮幹細胞可以生成角質細胞、毛囊細胞及汗腺細胞。體外培養上皮幹細胞仍有許多障礙有待克服，因此動物模型就更為重要。豬和人之上皮細胞具有極為相似之特性已廣為人知，並應用豬皮在人類傷口之裹覆。

■神經幹細胞

以往的觀念認為，腦神經細胞在 6~7 歲時即已停止分裂，神經細胞一旦死亡就無法再修復。這些觀念，在上世紀末發現腦神經幹細胞時，就已被推翻了。腦神經幹細胞可以刺激分化成神經細胞 (Neuron)，也可以分化成膠體細胞 (Glial cell)。小鼠的腦神經幹細胞在適當的生長因子；如鹼性纖維母細胞生長因子 (bFGF) 及上皮細胞生長因子 (EGF) 等存在下；可在體外培養，並維持幹細胞的特性。人類之神經幹細胞、胚幹細胞與小鼠的幹細胞對生長因子之要求截然不同，同時來源也受爭議。豬隻之細胞和人類細胞非常接近，一般承認豬之神經幹細胞應更接近人類神經幹細胞之特性，迷你豬神經幹細胞之體外培養技術已臻成熟，利用此培養的幹細胞來修復人為損害之豬腦，希冀作為人類豬疾病治療研究之模式。

(莊景凱節譯 / 楊程堯審 Ann N Y Acad Sci, 1049: 161-171, 2005)

ALLA