

From a Hematopoietic Transcription Factor to Healthy Longevity

Dr. C.-K. James Shen
Dist. Res. Fellow
IMB, Academia Sinica

Abstract

Healthy longevity is one important modern research topic of great biomedical interest. We have generated a novel longevity mouse model (GEM) by gene-targeting approach introducing a specific amino acid (aa) substitution into the gene encoding a hematopoietic transcription factor. Remarkably, the genetically engineered mice display extended lifespan, extended healthspan, and resistance to age-related cancer incidence/ metastasis. Furthermore, the longevity of the GEM mice appears to be regulated via regenerative capacity pathway(s) un-related to other known pathways regulating the lifespan. Most significantly, we have now demonstrated that these healthy longevity characteristics, eg. the tumor resistance, are transferrable, as shown by bone marrow transplantation. The research of this mouse model and the mutated factor will lead to the development of novel medicine/ therapeutic approaches to extend human life-span/ health span, and for the prevention/ cure of cancers.

抗老化與回春研究—從動物模式到造血系統

每個人從一出生，即開始經歷老化的過程。老化是一個由於多種因素的影響所造成，漸進的，和不可逆的過程，由於老化而導致的相關功能衰退，會引起個體生理上完整性的損失，並且引發許多人類的病症，包括癌症，心血管疾病，糖尿病和神經變性疾病等等。另一方面，細胞的衰老/ 癌化和基因損傷的累積、粒線體功能障礙、氧化壓力、細胞內外分子廢物的堆積等因子皆有因果關係；而許多在環境中或基因遺傳上的因子，包括活性氧化物、飲食控制、粒線體遺傳物質的維持以及生物能量等，在酵母菌、無脊椎動物和哺乳類動物中，都已經被證明能夠干預老化而延長壽命。

衰老和疾病的發生是一個橫跨有機體，系統性，和細胞層次上的複雜問題，所以，擁有並研究一個良好的動物模式，是解密衰老/疾病機制和它們的交互關係，並進而發展相關生物科技的最佳利機。目前在學術研究領域中，已經有幾種遺傳工程動物品系被證明具有比野生型長的壽命，但它們皆有極大的副作用缺點，包括生長遲緩、體重下降、醣新陳代謝不正常等。

在此科學營中，我介紹我們在中研院分生所的實驗室中發展出來的一個健康長壽老鼠模式，是以遺傳工程改變了一個特殊的血球蛋白基因，此一蛋白極有可能參與血球幹細胞與特殊免疫細胞的增生與分化調節，經由此遺傳變異而調節的造血系統，將有助於延緩整體有機體的衰老。有趣的是，此一基因工程小鼠至目前為止，並未出現任何的副作用或是症狀，而且它在老年時仍保持著年輕老鼠的特性，包括毛髮不褪色及強壯肌力等；它們在一生中癌症的發生率也接近零。所以，將此一特殊新穎的基因工程小鼠，在分子/細胞/個體基礎上，與野生型小鼠作徹底的研究比較分析，將可提供增長壽命，保持青春和預防癌症的新穎智識，並進而導致嶄新的，以幹細胞和基因體為基礎的醫藥研發，用以預防/治療癌症並增進動物，包括人類的，長生不老新穎藥物的研發。