

中研院新院士張文昌教授「前列腺素」30年研究生涯

陳清俊、陳炳焜/張文昌教授卓越計畫—專案計畫助理教授

張文昌教授過去三十多年來一直從事前列腺素相關物質及花生四烯酸(arachidonic acid)代謝調控的研究工作。花生四烯酸是體內主要的不飽和脂肪酸，其由來之代謝物包括前列腺素、血栓素、白三烯素及HETEs等，具有廣泛的生物活性，其可調控血小板及血管功能，炎症及氣喘發作等病態。最近COX-2在大腸癌所扮演的重要角色也被釐清。因此探討細胞內花生四烯酸代謝調控的機制可直接貢獻對於血管病變，發炎及癌症病態的釐清與治療。張教授過去三十多年來在這一領域的研究，可以用三個重要發現來說明其研究的創新性及貢獻度。

(一)在1970年代，張教授的主要貢獻是發現6-keto PGF1 α 。炎症組織的homogenate與花生四烯酸反應，之後用有機溶劑抽取花生四烯酸代謝物，發現這一新的前列腺素產生，這一新的前列腺素用牛精囊的微粒體當為酵素來源，同樣也可以看到。在1975年12月，雖然當時結構還沒完全確定，但張教授就把在炎症組織及牛精囊所產生的這一個新的前列腺素的發現寫成論文投稿發表。而後其結構確定為6-keto PGF1 α ，將這一構造式



在1976年7月投稿發表。在同年加拿大的Pace-Asciak博士也發表老鼠的胃底部也可代謝花生四烯酸成6-keto PGF1 α 。6-keto PGF1 α 的發現及其構造式的決定直接貢獻1996年年底英國J.R.Vane教授所發表PGI $_2$ 的發現及其構造之決定，因為6-keto PGF1 α 是PGI $_2$ 的水解產物(圖一)。PGI $_2$ 因其結構有ether linkage，在水溶液極不穩定，因此在張教授的研究，用有機溶劑抽取，看到的PGI $_2$ 是其水解代謝物6-keto PGF1 α 。PGI $_2$ 的發現貢獻Vane教授獲得1982年諾貝爾生理醫學獎。在1976年張教授也發表炎症組織有TXB $_2$ 的生成，這是繼血小板之後，有TXB $_2$ 生合成的發現。

在1990年代，張教授在探討細胞

中研院新院士張文昌教授「前列腺素」30年研究生涯

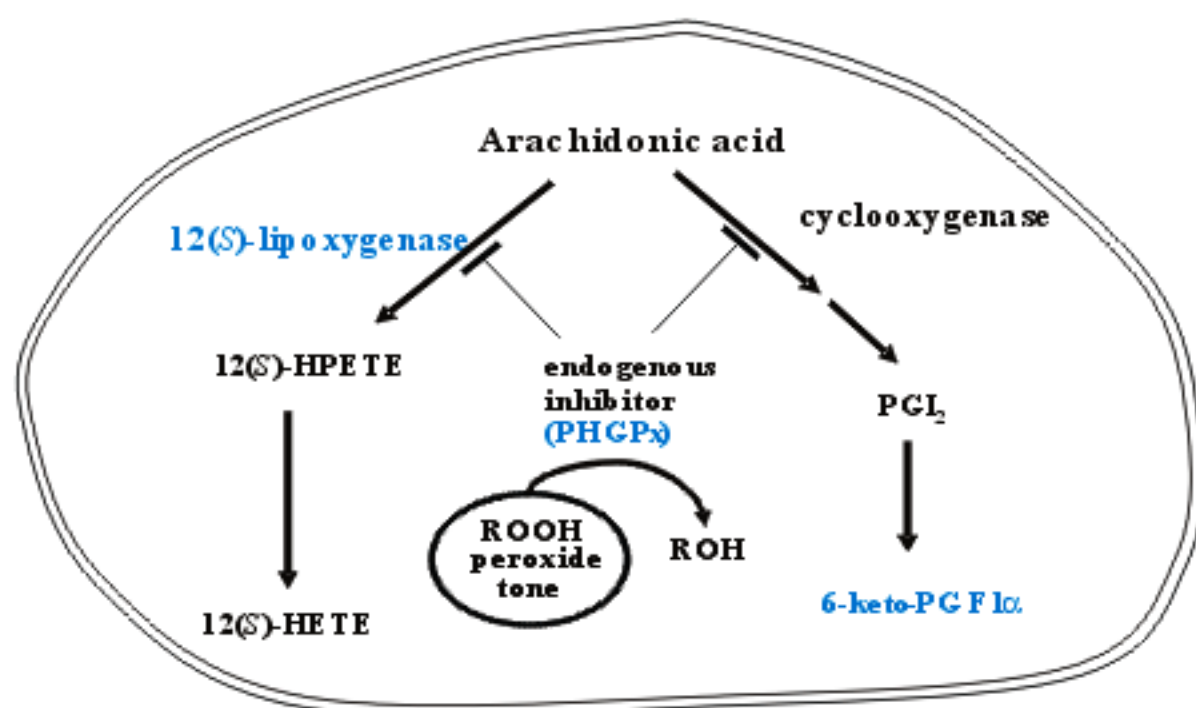
內花生四烯酸代謝調控之機制，積極地從事分子層次的探討。主要研究發現及貢獻有二項。

(二) 第一項貢獻是在1992年發表細胞內有調控花生四烯酸與氧化酵素反應的內生性抑制因子之存在。經過蛋白純化及N端氨基酸定序得知這一內因性抑制因子是phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx)，張教授自己的研究得知細胞內的PHGPx可調控細胞內cyclooxygenases及12-lipoxygenase代謝花生四烯酸的活性(圖一)，緊接著張教授的這一發現，PHGPx可調控細胞內5-lipoxygenase及15-lipoxygenase的活性也陸續被報告。因此張教授的這一新發現開起了細胞內花生四烯酸代謝調控研究的另一方向。

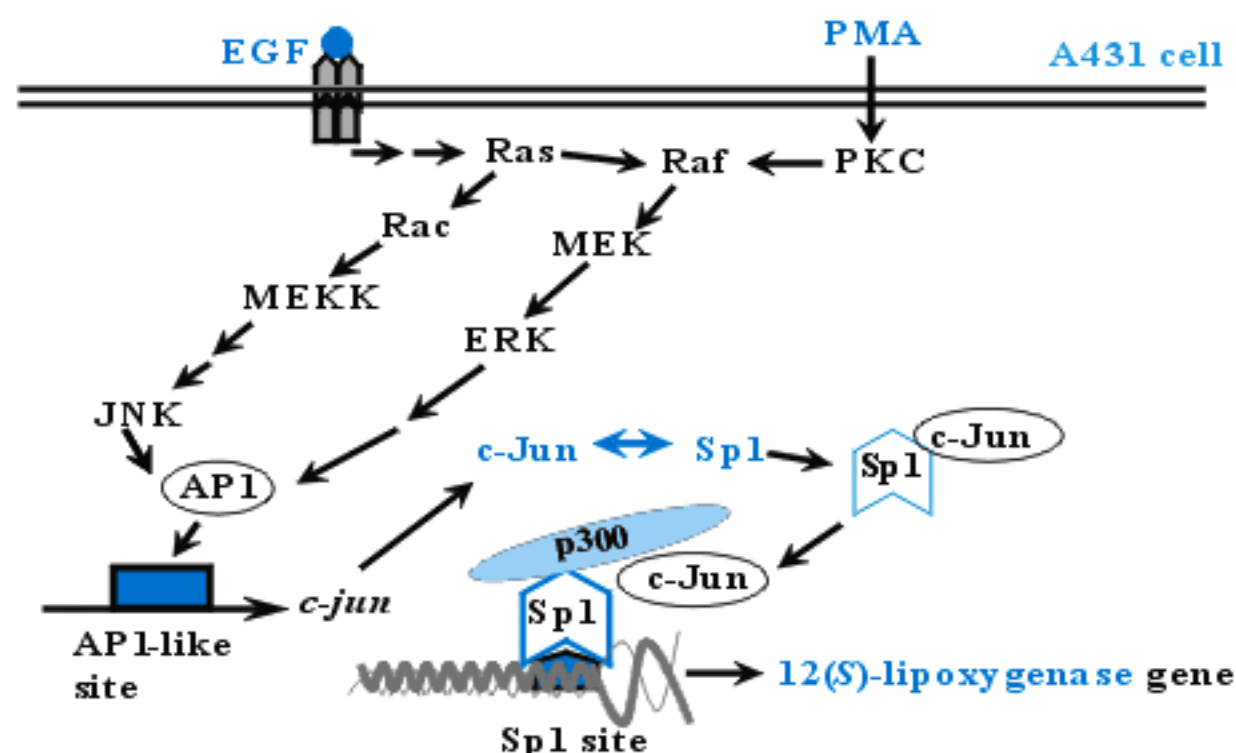
(三) 另一項主要貢獻是釐清EGF誘導12-lipoxygenase基因表現的分子機制(圖二)。在基因轉錄調控上，發現一種作用新機制，EGF可促其c-Jun與Sp1的interaction，而Sp1可扮演者一個anchor蛋白的角色，把c-Jun帶至基因gene promoter來活化基

因表現(圖二)。此一發現提供Sp1依存性基因表現調控研究的一個新方向，特別是在TATA-less的基因表現調控上，張教授所發現的新機制可能扮演著重要的功能角色。最近已有報告指出NGF活化nicotinic acetylcholine receptor β 4基因及EGF活化cytosolic phospholipase A2基因表現也是藉由這一新機制在調控，這二種基因皆屬於TATA-less基因。張教授在2003年也接著發現EGF誘導keratin 16基因表現也是藉由這一新機制在調控。

張教授在花生四烯酸代謝及前列腺素相關研究的傑出表現廣獲國內外界的肯定，多次受邀出席前列腺素相關國際會議研究會做專題演講。張教授現在還是站在研究第一線，積極地在探討c-Jun/Sp1 interaction調控的分子機制，及釐清此一作用新機制在基因調控的普遍性。張教授在學術研究的協調能力一直相當受肯定。2002年4月開始主持教育部之大學學術追求卓越發展計畫「基因調控與訊息傳遞」的四年計畫，把計畫的研究焦點放在轉錄因子調控基因表現及其細胞內訊息傳遞機制的研究，張教授在這



圖一：1.發現PGI₂的代謝產物6-keto-PGF1α。
2.發現細胞內代謝花生四烯酸的內生性調控因子。



圖二：1.發現表皮生長因子能誘導A431細胞中十二脂氧酶的蛋白表現增加。
2.發現在表皮生長因子的基因調控上，Sp1扮演著一個anchor蛋白的角色。