

第九章

人類疾病之動物模式

Animal Models for Human Diseases

梁善居

國防醫學院動物中心主任

一、前言

中國人常說，人生難免生、老、病、死，其中生老及死是無法以人為方式完全免除的，但人類可以設法使疾病減少並減輕其所帶來的痛苦；在這過程中，人類不斷尋求各種可能的方式達到這個目標，隨著科學的進步，人類漸漸找尋到一些研究的對象，而設法應用於人類疾病之防治中。從低等生物如細菌、黴菌、寄生蟲等，到動物器官、組織、細胞與胚胎等之體外(*in vitro*)實驗，再到所謂的體內(*in vivo*)實驗等。體內實驗則分為非哺乳類與哺乳類，由於哺乳類與人類在生物學上的相近性，以哺乳類為主的體內實驗便漸漸成為主流，並且對於 20 世紀人類健康產生極大的貢獻。

雖然曾有人以人類(無論被迫或自願)作為研究對象，但畢竟在人道考量上並不恰當，以致在哺乳類的體內實驗變成以動物為主要對象；然而由於人類疾病的多樣性，並非在所有動物身上都可產生與人類相似的疾病，或者同一種人類疾病可能在不同動物品種產生類似的疾病，在這當中如何選擇最合適的動物模式，以什麼標準去篩選，皆成為專門的學問。另一方面，發現或製造人類疾病動物模式，也漸漸成為重要課題，20 世紀末開始發展基因轉殖技術，產製與人類疾病相似之動物模式，此基因轉殖動物之產製，將成為 21 世紀人類疾病動物模式之主流。

由於篇幅所限，並考量人類疾病種類之繁多，本章將以國人常見的疾病作為動物模式之介紹，同時在基因轉殖動物模式方面也有重點介紹。在內容方面分為幾個項目包括動物模式之定義、動物模式之種類、動物模式之選擇、常見人類疾病之一般動物模式、基因改造動物應用於動物模式等，期望透過本章的介紹對於人類疾病動物模式有更多了解，並提醒研究人員，在進行動物實驗時，要善待為人類健康而犧牲的動物。

二、動物模式之定義

動物模式指在動物身上進行生物、行為之研究成果，及在動物產生的先天或誘發性病理變化，在人類或另種動物有類似現象，以作為參考，此稱為動物模式⁽¹⁾。

一般而言，動物模式主要針對人類疾病而言，稱為人類疾病動物模式，此種動物模式主

要利用某些動物產生與人類特定疾病類似之反應。

三、動物模式之種類

實驗動物模式一般分成四類，且前兩類較為常用：

1. 實驗或誘發模式 (Induced or experimental models)：

嘗試將所研究之疾病以實驗誘導方式在動物身上表現。例如以肝臟部份切除術觀察其肝臟再生或以 alloxane 誘導糖尿病之發生。基因轉殖及基因剔除動物已越來越普遍，因以人為方式引入或剔除基因，故屬誘發模式；通常誘發模式的變異大於自發模式。

2. 自發模式 (Spontaneous or natural models)：

又稱自然實驗，疾病自然發生，非由研究者所誘導。例如裸鼠、裸大鼠或貓之神經節脂沉積症(gangliosidosis)，通常此類模式之再現性較高。

3. 負模式 (Negative or non-reactive models)：

此模式與前兩模式相反，指某特定人類疾病不會發生在此動物上，例如淋球菌感染不會發生在兔子上。負模式通常可表示動物對某特殊刺激不具反應能力，常用於對疾病抵抗機制之研究。

4. 孤兒模式(Orphan models)：

某種疾病自然存在於某動物，但卻在人類身上找不出可對照、類似的疾病，之後才在人類身上找出類似的疾病。例如禽類馬立克病(Marek's disease)，牛海綿樣腦病(BSE) - 俗稱狂牛病。

所謂演化上與人接近的品種(如猿猴)，在人類疾病動物模式之選擇上不一定比所謂較低等之動物(如貓、老鼠等)更具絕對優勢。有兩類廣義的動物模式因素需要考慮，一指根據類似結構及功能(analogy)而來，另一類指根據同質性(homology)，即結構上來自於演化上同一祖先且有類似功能者。主要的決定要素，乃根據受測試品種的病理與疾病之表現與人的相似性而定⁽²⁾。例如：Wistar BB 大鼠即是幼年啟動性糖尿病之很好模式之一。其它動物也許在演化上更接近於人類，但未必找得到糖尿病品種。

四、動物模式之選擇

要選擇最適當的動物模式並不容易，需要從多重因素去考量，然後再做整體的評估，才能作成較佳的選擇。動物模式的選擇原則，一般而言要考慮以下幾項因素^(1,2)：

1. 確定主要問題 (Key question)：

要先確定此動物模式針對的主要問題為何，以人類疾病動物模式而言，其主要問題乃針對人類的疾病，而人類疾病種類繁多，需確定所要針對的疾病。比如說，癌症、高血壓及肝炎，其所需的動物模式可能完全不同。

2. 選擇適合的動物品種

選擇適合的動物品種需考慮以下幾項因素：

(a) 針對動物因素之考量

來源：來源是否容易取得

壽命：如壽命過長，研究所需時間亦會加長

飼養需求及條件

人員操作之方便性：如容易抓取

環境之適應力

微生物之了解與控制

遺傳資訊之了解

品系之多元化：有近親品系、雜交系、遠親交配種等

繁殖性狀：是否容易繁殖，胎兒仔數如何

價格

生物學特徵之了解：如生理、生化、解剖及組織等之資訊

人道及道德考量

(b) 針對疾病因素之考量

要考量動物之疾病與人類疾病是否有極高的忠實性 (fidelity)，譬如臨床症狀、遺傳、病因、病程、病理等之相似性。

綜合以上，可以說明人類不適合動物實驗 (人道及壽命等之考量)，而為何大鼠及小鼠在全世界的動物實驗中佔了百分之八十以上，主要因為：來源易、壽命短、體積小、操作易、易飼養與繁殖、環境適應快、微生物、遺傳及生物學資訊皆清楚、價格便宜、能培育出多種近親品系、比較無人道問題等。

舉人類高血壓之動物模式為例，高血壓鼠 (spontaneous hypertension rat, SHR) 為極佳的動物模式，原因如下：

臨床症狀：皆產生高血壓，且雄性高於雌性。

遺傳：皆為多基因(polygene)之控制。

病因：皆非心臟血輸出量增加，而是心血管之阻力增加。

病程：皆為生下時無病症，而隨年齡之增加而明顯。

病理：皆會出現左心室肥大之併發症。

以此同理，在其他人類疾病方面也可選擇出較佳的動物模式，在此就不一一贅述。另外有一些前人之動物實驗對於生物醫學有極大貢獻，列舉如下：

犬之心臟及腎臟、貓之腦、青蛙之肌肉、大鼠之腸道、果蠅之基因、小鼠之腫瘤、天竺鼠之過敏、兔子的循環抗體、烏賊的巨軸突等。

五、常見人類疾病之一般動物模式

1. 高血壓

高血壓的動物模式使用如下：

- (a) 誘導性高血壓大鼠：以鹽巴餵食大鼠可促成高血壓⁽³⁾。
- (b) 自發性高血壓大鼠(Spontaneous hypertension rats, SHR)：為目前使用最多的動物模式，其相關資訊及特色如下⁽⁴⁾：
 - (1) 歷史：來自日本 Kyoto 醫學院中帶有高血壓 Wistar 公鼠。
 - (2) 特徵：具高血壓，10 週齡以上公鼠的血壓可超過 200 mmHg⁽³⁾。
 - (3) 血壓：隨性別、年齡而有不同。
 - (4) 對照組：Wistar Kyoto 大鼠(WKY)。
 - (5) 相關之疾病模式：中風。部份 SHR 鼠會形成 SHRSP 品系鼠(stroke prone)，易形成中風。
 - (6) 併發症：大腦病變（梗塞、出血），心肌病變（梗塞、纖維化）。
 - (7) 壽命：在一般環境下生長至 18 個月會發生併發症（對照組 WKY 為 24 個月）。
 - (8) 與人類高血壓之相似處：
 - 遺傳性：一般多基因遺傳(polygeneic)發生率高於單基因遺傳^(3,5)。
 - 病程相似：隨年齡增加而增加（大鼠到第六個月血壓達到一水平）。
 - 心血管併發症⁽⁶⁾：左心室肥大、腫脹而導致中風，遺傳性心衰竭等。
 - 心輸出量正常，周邊血管總阻力增加。

2. 癌症

癌症動物模式主要可分為非腫瘤接種及腫瘤接種(免疫不全)兩種，茲分述如下：

- (a) 非腫瘤接種癌症動物模式：指先天或經由誘發可形成癌症者，可分為：
 - (1) 化學物致癌：如使用焦油(Tar)會造成兔子及小鼠皮膚癌^(7,8)，DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) 亦為常用之化學致癌物⁽⁹⁾。
 - (2) 病毒致癌：如 Epstein-Barr 可能與 Burkitt's 淋巴腺癌、T 細胞淋巴腺癌、鼻咽癌有關，papilloma 病毒與子宮頸癌有關。
 - (3) 自發腫瘤：某些近親品系動物會自然產生癌症，比如 AKR 會自然產生白血症，可作為人類白血病之研究；另外，C3H 小鼠也易產生乳房癌，NOD-SCID 易生胸腺淋巴瘤。
 - (4) 致癌基因 (oncogene)：致癌基因能促成癌症的產生，如 avian sarcoma virus⁽¹⁰⁾，而一些 anti-oncogene 及 tumor suppressor gene, 如: Rb (retinoblastoma gene) 及 p53 gene 一旦發生突變或基因被剔除，則會促成癌症之形成^(11, 12)。
- (b) 腫瘤接種癌症動物模式：一般指免疫不全動物，可以接種人類癌症細胞而成為癌症動物模式，可分為下列兩種⁽⁹⁾：

(1) 誘發式免疫不全：可經由 X 光照射或使用類固醇破壞免疫系統，或經由注射 cyclosporin, anti-thymocyte 及摘除胸腺以破壞 T 細胞功能，也可注射 anti- μ -immunoglobulin 來破壞免疫球蛋白的功能。

(2) 自發免疫不全：先天產生免疫不全，以致可接受人類的癌症細胞，可分為下列幾種：

T 細胞不全動物⁽⁹⁾：

主要為裸小鼠(nude mice)，其第十一對染色體產生突變，突變基因稱為 *Foxn1^{nu}*，此基因會造成胸腺發育不全，而使得 T 細胞之功能缺乏，可以接受 allogeneic 及 xenogeneic 癌症細胞。通常將細胞打入皮下，癌症細胞可於皮下生長。但由於裸鼠仍具正常 NK(natural killer)細胞及 B 細胞功能，故對一些 allogeneic 及 xenogeneic 癌症細胞具排斥力。癌症細胞被接受情況與品系背景、年齡及注射位置有關，細胞注射於前肢比後肢長得好，腹部比背部好。

除裸小鼠(nude mice)外，裸大鼠 (nude rat cx)也是 T 細胞不全動物。

T 細胞及 B 細胞皆不全動物：

主要為 SCID (severe combined immunodeficiency)小鼠，其接受異種癌症細胞的能力比裸小鼠還佳，尤其可皆接受人類的淋巴細胞，因而可讓人類的免疫系統在 SCID 小鼠內建立，而稱為 SCID-hu⁽¹³⁾。SCID 小鼠也常用來繼代融合瘤 (hybridoma)。SCID 仍具極強的 NK 細胞功能。一些 SCID 會出現 leaky 現象，造成免疫球蛋白之增加。

其他免疫不全動物：

目前用得較多且值得一提的為 NOD-SCID (non-obese diabetic-severe combined immunodeficiency)小鼠⁽¹⁴⁾。

NOD-SCID 之形成，乃將 *scid* 突變基因 (*Prkdc^{scid}*)反交 10 代到 NOD/Lt 品系而成，具有多種免疫不全性狀，缺乏 adaptive (NK 及 macrophage) 及 non-adaptive (T 及 B 免疫功能)。因此 NOD-SCID 為用來接受人類血液細胞重新構成 (reconstitution)之最佳動物。NOD-SCID 小鼠因易產生胸腺淋巴瘤，在特殊無菌環境的壽命僅 8.5 個月。

有趣的是，NOD-SCID 並不具 NOD 小鼠所具有的糖尿病性狀。

3. 腎臟炎^(15,16)

最具代表性的腎炎為紅斑性狼瘡腎炎。紅斑性狼瘡疾病的第一個動物模式是以 NZB 及 NZW 雜交之第一代小鼠(F1 hybrid New Zealand Black/New Zealand White mouse)。此種小鼠(鬮鼠)可用來探索由自體抗體導致之抗體抗原補體生成、免疫耐受性及絲球體腎炎、性荷爾蒙對疾病病原性之調節等機制，以及用來進行紅斑性狼瘡治療之評估，包括新近開發之生物製劑，如抗 CD4 抗體。其他用來研究紅斑性狼瘡之動物模式包括 BXSB 及 MRL/lpr 小鼠，

及在狗自然發生之紅斑性狼瘡症候群皆是很好的動物模式。另外有以天竺鼠為動物模式之抗腎小管基底膜抗體腎小管間質性腎炎 (anti-tubular-basement-membrane-antibody tubulointerstitial nephritis) ; 以狗為動物模式之遺傳性腎炎 (hereditary nephritis) ; 以 ddY 小鼠為動物模式之自發性腎病變(spontaneous IgA nephropathy)。

4. 關節炎 (Arthritis)

(a)誘發性關節炎模式

按不同誘發處理方式，有下列小鼠：

- (1) type II collagen (DBA/ILacJ)
- (2) pristane (BALB/c)
- (3) thymocyte (C3H/He)
- (4) mycoplasma (CBA)
- (5) high fat diet (C57BL)

(b)自發性類關節炎模式：(有 MRL/1、C57BL 及 NZB 小鼠)

相關基因突變造成之關節炎：

- (1) lpr (lymphoproliferation) 類淋巴組織增生
- (2) ank (progressive ankylosis) 關節強直
- (3) moblo (mottled-blotchy) 雜斑

老化的天竺鼠有自發性的膝骨關節炎 (knee osteoarthritis)，可供骨關節炎的疾病研究。Lewis 大鼠以實驗過敏性佐劑可誘發關節炎。以大鼠為實驗動物，做膝關節腔注射木瓜酵素，所誘發之關節軟骨組織病變與人體膝骨關節炎之組織病變相似，且組織病變隨時間而加重。

類風濕性關節炎(RA)是一種自體免疫疾病，其詳細致病機轉至今仍未完全被了解。目前已知其病因和遺傳基因及環境因素有關。近年來有人在關節炎的動物模式中利用基因療法來治療關節炎。基因療法有多種優點，包括產生具活性的基因產物，"療效長"，副作用低，藥物易到達作用部位。因此此種療法將來在人類 RA 的治療頗具潛力。

5. 糖尿病(Diabetes mellitus)

人類糖尿病分為兩型，第一型為 insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)，主要是胰臟分泌胰島素的細胞受到破壞，通常為自體免疫所造成^(2,17,20)；第二型為 non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)，主要與肥胖有關⁽¹⁷⁾。

(a) 第一型糖尿病 (Insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)，在動物方面有不少的模式，分述如下：

(1)自發模式：

Non-obese diabetic (NOD) mouse^(18,19,23,24,42)

- 1) 源自 ICR 小鼠。
- 2) 自然殺手細胞及單核細胞功能降低。
- 3) 發病：
 - a. 具性別差異- 雌性發生年齡較早，且比率高於雄性。
於 30 週齡時，雌性有近 100%發病，雄性僅有 30-40%。
發病高峰：雌性 16-20 週；雄性 21-28 週⁽²³⁾。
 - b. 症狀會產生糖尿、血糖過高、及血中胰島素降低現象。
- 4) 病因：自體免疫，主要由 T 細胞，特別是 CD4 T 細胞造成^(19,23)。
- 5) 常用品系：NOD/LtJ^(21,23,24)。
- 6) 對照品系 NON (non-obese normal)⁽²³⁾。

BB 大鼠^(2,23)

- 1) 源自 Wistar 大鼠。
 - 2) 具糖尿、血糖過高、血中胰島素降低及淋巴球性胰島炎現象，會導致與人相似的視網膜病變及神經病變⁽²³⁾。
 - 3) 在 60 至 120 日齡時，30%有低胰島素、高血糖、酮症出現，發病無性別差異。
 - 4) 若酮症鼠不以胰島素處理，將致死亡。
 - 5) 自體免疫引起胰臟細胞的破壞。
- (2) 誘發模式：可用藥物或手術誘發

藥物注射⁽²³⁾

- 1) Streptozotocin (SZ) 及 alloxane 為最常用的藥物。
- 2) SZ 具 nitrosamine 可與葡萄糖分子結合、直接與胰臟細胞結合造成毒性與病變。
- 3) 可用於嚙齒類、狗、貓、兔子及靈長類。
- 4) 有性別差異，雄性感受性高。
- 5) 優點：可作用於不同動物品種。
- 6) 缺點：除胰臟外，會對其它組織產生毒性。
- 7) 常用於研究糖尿病帶來的病理變化及糖尿病的治療。

胰臟切除 (Pancreatectomy)

- 1) 主要用於狗，因狗胰臟切除易進行。
- 2) 優點：因狗體積大，易抽血及注射胰島素。
- 3) 缺點：整體胰臟受影響。
- 4) 會在眼睛及腎臟造成與人糖尿病相同病變。

(b) 第二型糖尿病 (Non- insulin dependent diabetes mellitus , NIDDM) , 通常為肥胖 (obese)之小鼠或大鼠 :

(1) SHHF/Mcc-*cp* 肥胖大鼠⁽¹⁷⁾。

Koletsky obese 大鼠 (+/*cp*) 與 SHR/N 反交而成⁽¹⁷⁾。

會同時呈現 NIDDM、高血壓及充血性心臟衰竭 (congestive heart failure)。

(2) ZDF/Gmi-*fa*

公鼠吃標準飼料 purina 5008 , 於七週齡起會出現高血糖現象。

母鼠吃特殊飼料(Gmi/RD)亦會出現第二型糖尿病現象。

(3) KK mice^(24,25) : 具 NIDDM 之特徵 , 通常以 KK-*A^y* congenic strain 來做為研究模式 , 於八週齡前便會出現 NIDDM 之症狀。

(4) 一些突變基因⁽²⁰⁾如 *A^y*、*A^{vy}*、*Lep^{ob}*、*Lep^{db}* 等皆可導致 NIDDM 之形成 , 已產製出的 congenic strain 有 C57BL/6J-*Lep^{ob}*、C57BL/6J-*A^y*、KK/Upj-*A^y* 等。

6. 病毒性肝炎 (Viral hepatitis)^(26,27,28)

常使用土撥鼠、非人類靈長類及鴨作為動物模式。

全世界有將近三億五千萬人為慢性 B 型肝炎病毒帶原者 , 其中每年大約有一百萬人死於本病之併發症 , 佔十大死因之一。在美國 , 大約有一百二十五萬人是慢性 B 型肝炎病毒帶原者 , 預估每年約有二十萬人感染 , 另外 , 每年大約有 4,000 - 5,000 美國人死於 B 型肝炎病毒引發之慢性肝臟疾病或肝癌。由此看來 , 肝炎病毒的確嚴重影響人類健康 , 故建立良好實驗動物模式 , 有助於研究發展更新更有效的治療方式來對抗肝炎病毒。

美國東部有一種土撥鼠 (*Marmota monax*) , 對土撥鼠肝炎病毒 (woodchuck hepatitis virus, WHV) 具有感受性 , 為人類 B 型肝炎病毒及病毒誘發肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的一種自發性動物模式。WHV 在病毒學分類上是屬於 *Hepadnaviridae* , 其與人類 B 型肝炎病毒的基因結構及病毒複製機轉上非常接近。土撥鼠自然感染會引起慢性肝臟疾病及 HCC。

路易斯維爾動物園 (位於美國肯塔基州) 首度從 woolly monkey 分離出非人類靈長類 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus from a woolly monkey, WMHBV)。此動物模式亦被使用於蜘蛛猴 (spider monkey)。

除了人類以外 , 黑猩猩是唯一對 C 型肝炎病毒具有感受性的動物。但是 , 由於黑猩猩數量有限而且是屬於大型靈長類動物 , 若用此動物供做研究代價太大 , 所以極需要另一種可代替黑猩猩的動物模式來研究 C 型肝炎病毒。此替代方法即 GBV-B/狨猴 (tamarin) 模式。GBV-B 與 C 型肝炎病毒具有非常緊密的關聯性 , 可引起狨猴肝炎。此動物模式的優點為 : 1) 狨猴體積較小 ; 2) 實驗較簡易-因為 C 型肝炎病毒並沒有合適的組織培養系統 , 而 GBV-B 可在狨猴肝細胞大量複製。

7. 心肌病 (Cardiomyopathy)⁽²⁹⁾

心肌病指原發於心肌之疾病，而非其它解剖部位。其他心臟結構所繼發的心肌疾病亦不屬於此類。一般心肌病可分類為：1) 原發性 - 心肌病的發生不是由全身性疾病所引起的，且原因不明；2) 繼發性 - 心肌病的發生屬於全身性疾病的一部份，原因很多，如營養性缺乏、傳染病、中毒、自體免疫及遺傳代謝缺陷等。

(a) 原發性 (hypertrophic) 心肌病

- (1) 心臟四個腔室肥厚，以左心室最嚴重。
- (2) 非對稱性心室中膈壁肥厚，最大厚度處超過左心室游離壁。
- (3) 小的，不正常的左心室腔。
- (4) 左心室輸出阻塞。
- (5) 心室肌肉排列不整齊。
- (6) 心臟小動脈及冠狀動脈血管內膜及中層增厚。

此型常見於犬、貓；豬較少見。

(b) 擴張性 (鬱血性 congestive) 心肌病

發生於貓、犬；豬少見。指心縮功能異常，所導致的心室腔擴張。心臟呈無彈性、擴張狀態，心內膜呈不同程度的彈性纖維增生，常見心室內血栓。

(c) 限制性 (restrictive) 心肌病

發生於貓。心臟在填充血液時，因為心內膜、內膜下層或心肌異常組織的阻礙而發生回填阻礙、左心房擴張、心肌及心內膜纖維化。

(d) 倉鼠心肌病

心肌病在敘利亞倉鼠可發現。心肌的病變會較骨骼肌嚴重，一般認為是自體隱性遺傳，且二種性別皆會發生。一般病變出現在 30-40 日齡倉鼠，雌鼠早 10 日發現，病程變異大，會受環境及營養條件的影響。心室肥厚及心肌退性變化約在 60 日齡可見，病變包括心肌細胞溶解，病程持續可見心肌間單核炎症細胞浸潤及結締組織取代退行性肌肉細胞。至 100 日齡時可見心臟腔室極度擴張、肺水腫與肝鬱血等，雖然倉鼠模式的病變並不是與人類心肌病完全一致，但它再現性高，且為一種自發性心肌衰竭模式。

(e) 火雞心肌病

特徵為左心室肥厚 病程延續所發生的擴張及心內膜纖維化。最早可以在 7 日齡發生。此病變類似人類及貓的限制性心肌病。

8. 心肌缺血 (Myocardial ischemia)

豬優於狗。冠狀動脈之側枝循環：人和豬僅在少數側枝血管發生冠狀阻塞是極相似的。而狗和大鼠具豐富的側枝。

9. 動脈粥樣硬化 (Atherosclerosis)

人的動脈粥樣硬化是一項極重要與普遍的血管疾病，尤其在富裕的國家，造成很高的死亡率。病變發生在多處較大的動脈的內膜，如主動脈等。內膜發生肥厚、脂肪變化，最後形成一個局部性纖維與脂肪的隆起形如粥糊狀，稱為粥腫 (atheroma)。病變起初侵犯內膜，後涉及中層。若發生在冠狀動脈與大腦動脈，則導致心肌梗塞及腦梗塞。這些動脈常形成動脈瘤 (aneurysm)，並且有發生破裂的可能。過去常研究本病之病因及致病機制。實驗動物模式的建立，提供了很多新的知識，特別是關於動脈壁的反應及脂肪代謝的部份。藉此，希望能更加了解本病的致病機制，以預防本病的發生。據報告顯示，在不同動物模式之間，變異很大。而不同實驗動物模式都有其價值存在，由研究人員自行判斷及選擇。

(a) 兔子

兔子是最早的研究動脈粥樣硬化之實驗動物模式。其病變呈現血管位置和人不同。但是餵飼含有高脂肪、低膽固醇飼料及注射外來蛋白質，在動脈可發生與人相似的病變。

(b) 豬

豬是研究人類動脈粥樣硬化一種很好的實驗動物。三歲以上的豬在主動脈弓與胸腔主動脈常有 0.5-10 mm 直徑不等的黃色斑，內膜增厚，內皮下結締組織增加，有時也有脂質的出現，彈力纖維有紋亂與增加現象，與人的病變很相似。屠宰場豬隻可發現與人相似的病變。迷你豬餵飼高脂肪飼料亦可誘發和人相似的病變。若豬的冠狀動脈受到 X-光傷害，並餵飼高脂肪飼料，可導致閉塞性冠狀動脈疾病伴隨心肌梗塞。

(c) 狗

餵飼含高膽固醇及椰子油飼料可誘發本病。相較於人的病變，狗動脈粥樣硬化主要發生在小動脈。割除甲狀腺及在甲狀腺分泌減少情形下，容易導致動脈粥樣硬化病變。

(d) 大鼠

大鼠在自然的情形下較不會發生動脈粥樣硬化。除了遺傳上容易發生自發性高血壓的品系，配合餵飼高脂肪飼料則可導致動脈粥樣硬化病變。

(e) 鳥類

雞自發性病變與人相似。然而，也可以藉由餵飼高膽固醇飼料實驗誘發，但病變和人並不一致。自發性病變亦發生在鴿子。當雞感染 herpesvirus 引起馬立克病，可造成冠狀動脈及主動脈之動脈粥樣硬化病變。

(f) 非人類靈長類

在許多非人類靈長類，已成功地經實驗誘發動脈粥樣硬化病變，其病變及發生的解剖位置皆與人相似。

10. 毒性試驗 (Toxicity testing)⁽³⁰⁾

毒理學家利用實驗動物研究建立人類藥物臨床試驗安全評估標準。困難之處在於如何將動物毒性試驗的結果轉換應用於人類，並能有意義地判讀。事前必須對該藥物搜集充分的資

訊，了解其對各種不同動物(包括人類)可能的影響及不同種別間的相似及不同點。但是目前大部份狀況下，毒理學家仍延用前例或方便性選擇動物模式，並沒有真正思考這些模式的適切性。動物毒性試驗時有兩個主要原則：1) 這些藥物對實驗動物所造成的效果，經適當分析，可應用於人類；2) 將實驗動物暴露於高劑量是確實有必要的，以期能發現潛藏對人類的危害。此一原則乃根據劑量-反應理論，在一個特定族群中的毒性效應發生率與其暴露劑量成正比。

(a) 急性毒性試驗 (Acute toxicity)

急性毒性試驗指給予單一或多劑量下，在 24 小時內，評估此藥物之毒性試驗。通常以 50%致死劑量 medium lethal dose (LD₅₀) 來表示，但是許多因子皆可影響 LD₅₀，包括性別、動物品種、動物品系、實驗程序、投藥方式、緊迫、飼養管理方式、劑量配方及實驗室內變異等。

急性毒性試驗，一般藉由胃管給藥，大鼠及小鼠是最常選用的兩種動物模式，投藥之後一定間隔，至少每天一次，執行臨床檢查及死亡率計算。籠內觀察需包括皮毛、眼、黏膜、循環系統、中樞及自主神經系統及行為變化等。任何中毒症狀如抽搐、震顫、流涎、下痢、精神沈鬱、嗜睡、瞳孔放大、瞳孔縮小、異常排糞、分泌物及低血壓皆必須記錄。

瀕死動物，已死亡動物及實驗期結束安樂死之動物皆必須解剖。所有內臟器官形狀、顏色、組成份的改變皆必須記錄。組織病理檢查是必要的，待檢的組織以 10%中性緩衝福馬林液固定 24 小時，以便作進一步組織包埋、滲蠟、染色、封片及鏡檢。

皮膚刺激是另一重要急性毒性測試管道，目的與急性口服毒性測試相同，在於了解化學物內在毒性、對標的動物及非標的動物之潛在威脅、決定最敏感品系、確定標的器官，以提供暴露於此化學物下的安全性評估標準，並提供延長測試時劑量的設計及選擇，當然最重要的是提供臨床醫師對急性化學物過量的預估、診斷及處方治療的依據。其與急性口服毒性測試最主要的不同是動物品種的選擇、每一劑量理想的動物數目、及劑量和投藥方式。

(b) 眼刺激 (Eye irritation)

又稱 Draize test，可以鑑別出對人類眼睛中等至嚴重刺激的化學物，但對輕度刺激藥物較無法鑑定。一般以 0.1 mL 或 0.1 公克測試物質放入大白兔的眼結膜囊。投藥後一定時間記錄角膜不透明的程度、虹膜充血、結合膜水腫及分泌物。給予不同的分數，最主要的重點為角膜不透明的程度。

(c) 皮膚刺激 (Skin irritation)

一般使用大白兔測試，因為其皮膚非常敏感及纖細，即使最輕微的刺激性亦可測出。方法為使用單一劑量的測試物用於完整或擦傷的皮膚，4-24 小時，3-6 隻兔子，時間結束將物質移去，定期記錄皮膚的紅斑、水腫程度。觀察期應足夠，才能完全評估可能的可逆性變化。

(d) 過敏性接觸皮膚炎 (Allergic contact dermatitis)

一般使用白毛天竺鼠測試。過敏性接觸皮膚炎屬 T-細胞反應遲緩型 (24-96 小時) 免疫反應，此反應有別於皮膚刺激毒性測試，後者為化學物直接對皮膚的反應。在人類，二者所引起的反應皆為皮膚癢、紅斑、水腫、小及大水、丘疹，但在動物，可能只有紅斑及水腫較明顯。測試時第一步為誘發期 - 將過敏原直接接觸皮膚。第二步為休息期 - 將過敏原移走，休息 2 週。第三步為活化期 - 證明過敏作用是否發生。通常使用 20-40 隻動物分成實驗組及對照組。有許多不同方法，其中最著名的是天竺鼠最大化測試 (guinea pig maximization (GPM) test)，此方法合併使用 Freund's 完全佐劑，以加強測試物質的敏感性。當結果呈陽性時，表示人類接觸測試物時，較可能發生皮膚過敏性反應。

(e) 亞慢性及慢性毒性試驗 (Subchronic and chronic toxicity)

一般必須使用 2 種動物，大鼠是標準品種，第二種則使用犬或迷你豬。亞慢性毒性測試主要是檢查在一定時間內重覆暴露劑量的可能毒性。對於標的器官累積毒性及低劑量延遲暴露條件下，生理及代謝的評估有重要意義。評估項目包括組織病理學、血清學及血液生化等。同時，亞慢性毒性試驗也是建立任何一種待測物無毒性安全劑量的重要參考指標。亞慢性毒性試驗的劑量可作為繁殖及致癌毒性測試的參考。

一般測試期可分 3、6、9、12 月，每日給藥。使用頭數為大鼠 80-160 隻，迷你豬或犬 24-40 隻。分成 4 組，1 組為對照組，其它 3 組分別為低、中、高劑量組，低劑量組為人類一般接受或暴露劑量，高劑量為中毒劑量，中劑量常取 2 者之算術平均值。

最常投藥方式為經口、皮膚、靜脈注射、吸入法，原則為儘可能選擇與人類接觸毒物一致的方式。口服供毒可以使用胃管、膠囊或於飲水中、飼料中添加。飼料中添加是很常用的方法。基本上，測試物的毒性評估可以藉由動物臨床症狀觀察、眼科檢查、水及飼料的消耗率、體重及器官重量、血液學、臨床血液生化、尿液分析、肉眼及組織病理診斷。如果是中、大型動物，尚可利用心電圖。如果可能的話，最好先得到上述測試項目在正常動物之參考值，與將來供毒後的結果作一比較。

動物至少每日觀察 1 次，以 2 次以上更佳。如果測試中包括康復組，則在投藥結束後數週，必須持續觀察。每日觀察的項目包括仔細觀察皮毛、皮膚、眼、黏膜、身體上的孔道 (肛門、生殖道、鼻孔、耳、口)、呼吸、循環、交感及中樞神經系統、自體運動神經及行為等。身體外表或內臟任何可以觸摸得到的團塊皆要考慮腫瘤的可能性。所有症狀必須記錄。如動物在觀察期中死亡，立刻解剖並將組織固定，進行組織病理判讀。瀕死動物可以預先安樂死，以免重要訊息遺失或死後變化。當實驗期終了，除了康復組之外，所有動物皆必須安樂死。而康復組的動物在所設計的康復期持續觀察，期滿測定血液學、血液生化及病理學檢查。

血液學檢查項目包括血容積比 (hematocrit)、血紅素 (Hb)、紅血球總數 (RBC)、白血球總數 (WBC)、白血球分類、紅血球形態學、凝血因子測定 (prothrombin,

thromboplastin time) 及血小板總數等。血液生化測定電解質平衡、醣類代謝及器官功能測定,項目包括 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 PO_4^{3-} 、禁食下的 glucose、GOT (ASAT)、GPT (ALAT)、ALP、BUN、TP、albumin、globulin、T-bilirubin、creatinine、cholesterol、 γ -GT、lipid、cholinesterase 等項目,所檢查的項目必須依據測試物的預期毒性,例如有機磷類的測試物會抑制動物膽素酯酶 (cholinesterase) 的活性。

尿液分析測試項目包括比重、滲透壓、酸鹼度、蛋白、糖類、酮體、膽紅素、上皮細胞、尿膽素元及結石等。所有動物皆必須執行肉眼病理檢查。所有高劑量組及對照組的組織皆必須執行組織病理學檢查,其它組則視狀況挑選標的器官或有病變的器官檢查。當高劑量組動物組織出現病變時,必須再檢查較低劑量組的組織。

(f) 致癌毒性 (Carcinogenicity) 試驗

一般使用大鼠或小鼠,每日投藥,持續 18-24 個月,正常狀況下為口服投藥。動物分成四組,每組 50 隻公鼠,50 隻母鼠,一組為對照組,其它三組為高、中、低劑量組。致癌毒性試驗的目的在觀察受測動物在其大部份生命期中,暴露或接觸到測試物後發生腫瘤的機率。此一類型毒性測試必須有嚴謹計劃及實驗設計,詳細的病理學判讀,公正的統計分析。觀察重點主要為針對受測動物是否有任何肉眼可見或組織病理鏡檢下的腫瘤發生,所有在實驗期中死亡、安樂死及實驗期滿安樂死的動物皆必須詳細檢查。同時比較測試組與對照組的任何腫瘤發生是否有顯著差異,如果顯著,表示測試物為潛在致癌原。

(g) 繁殖毒性試驗(Reproductive and developmental toxicity)

繁殖毒性測試,因為牽涉因子非常複雜,基本上分成單、雙、多胎 (one, two and multigeneration studies) 毒性試驗,傳統致畸胎試驗 (conventional teratology studies),行為畸胎學試驗 (behavioral teratology) 及體內篩檢試驗 (*in vivo* screening tests) 等 4 大類。

一般使用處女鼠、大鼠或小鼠皆可,公鼠投藥期必須至少包括 1 個階段的生精作用 (spermatogenic) 期,小鼠約 56 天,大鼠約 70 天,母鼠投藥測試期須包括二次動情週期,約 14 天,測試物持續給藥,至懷孕結束。如果是單 (胎) 毒性測試 (one generation studies),評估期是第一胎子代離乳 (約 21 日齡) 那天終止。雙 (胎) 毒性測試,評估期是以第二胎子代離乳日 (約 21 日齡) 終止,餘依次類推。在繁殖毒性測試時,品系的生理特性非常重要,一般選擇胎仔數較多者為佳。同時至少每組有 20 隻懷孕母鼠以供評估。

一般分 4 組,對照組及高、中、低劑量組,高劑量組能引起親代父母中毒但不至於死亡,中劑量組能引起輕度毒性反應,低劑量組不引起任何可觀察到的反應。所選擇的動物模式必須能評估出測試物引起的任何對受胎率的影響,出生前、生產中、出生後的卵、胚胎及子代在發育上的影響 (包括畸胎及突變效應),對親代在出生前後的影響等。胚胎及胎兒的評估項目包括自發性流產,子宮內及出生前後死亡,胎兒不成熟 (包括發育不良、早產及畸胎),功能障礙 (包括運動、心智、免疫學及荷爾蒙等) 及幼兒腫瘤等。

動物每日觀察臨床症狀，親代鼠每週記錄體重，子代在出生及 4, 7, 14, 21 日齡稱重，然後間隔每週稱重。飼料及水的消耗量必須記錄。特殊的評估因子包括懷孕率、懷孕時間、每胎子代隻數、活仔與死仔的隻數、畸胎隻數，必要時對死亡仔鼠進行組織病理學診斷等，下列為一些評估指數：

- 配種指數：交配次數/所需發情週期
- 多產指數：懷孕/交配次數
- 公鼠繁殖指數：公鼠使母鼠受孕的次數/公鼠接觸可受孕但未懷孕的母鼠總次數
- 母鼠繁殖指數：母鼠懷孕次數/母鼠接觸可配種受孕公鼠的總次數
- 分娩率：分娩次數/懷孕次數
- 活仔指數：出生時活仔數/出生總數
- 存活指標：出生 24 小時，4、12、21 日齡測定

(h) 遺傳毒性試驗(Genetic toxicity)

遺傳毒性測試目的在分析測試物是否對生命系統最基本的遺傳物質-DNA-產生不活化或訊息改變的效應。突變一般可分為 2 種主要型式，一為點突變或基因突變-指核 酸序列產生變化，體外測試方法為使用細菌或培養哺乳類細胞；體內測試方法為 mouse spot test, specific locus test, dominant lethal test。另一為染色體突變 (chromosomal aberration)-指染色體在形態的改變，通常以鏡檢處在細胞分裂中期的染色體。體外測試方法為使用哺乳類細胞；體內測試方法為鼠類骨髓細胞暴露於測試物條件下，計算成熟紅血球的微小核 (micronucleus test) 或分析不同組織 (骨髓、性腺、周邊淋巴球) 處於細胞分裂中期染色體形態。

六、基因改造動物應用於動物模式

1. 細胞凋亡 (Apoptosis)

細胞凋亡是一種在基因上已計畫好的死亡，在形態上常可見細胞萎縮、細胞核染色質聚縮、細胞膜泡沫化及產生 apoptotic bodies 等現象，最後迅速被鄰近的細胞吞噬掉。就引發細胞凋亡機制的不同，基因改造動物疾病模式可分成三類：(a) 和死亡受體有關(death receptors)，(b) 內生性調節因子(endogenous regulators)，(c) 細胞外調節因子(extracellular modulators)，並分別舉例介紹之。

- (a) 和死亡受體有關(Death receptors)：常用的品系如 B6.129S-*Tnfrsf1a*^{tm1lmx} 或 *Tnfrsf1b*^{tm1lmx}，是利用基因標的方法剔除體內腫瘤壞死因子受體成員(tumor necrosis factor receptor superfamily)，已知在腫瘤壞死因子刺激下，會與細胞膜的腫瘤壞死因子受體結合，將訊號傳遞至細胞內，繼而啟動 caspase 活化，引發細胞凋亡。當 *Tnfrsf1a*^{tm1lmx}(p55)和 *Tnfrsf1b*^{tm1lmx}(p75)基因均被剔除時，同型合子小鼠(homozygous mice)的表現性狀如下：可存活且具生育力，喪失與腫瘤壞死因子結合能力，但胸腺、脾臟和其他淋巴組織均為正常，顯示腫瘤壞死因子對於這些器官的正常發育並非必需且

不影響對於脂多醣體(lipopolysaccharide)的急性反應能力。

- (b) 內生性調節因子 (Endogenous regulators)：常用品系如 B6.129X1-*Bax*^{tm1Sjk}，*Bax*(Bcl-2-associated X protein)為 BCL2 蛋白質成員之一，在細胞內與 BCL2 形成異合體(heterodimer)，其功能與 BCL2 相反，當細胞內 *Bax* 多於 BCL2 時，則會啟動細胞凋亡的發生。當同型合子(homozygous)小鼠缺乏 *Bax*^{tm1Sjk} 基因時，小鼠可存活但胸腺細胞和 B 細胞異常增殖(hyperplasia)。在母鼠，因卵巢過多的粒層細胞(granulosa cells)而出現不尋常的閉鎖濾泡(atretic follicles)；在公鼠常引起不孕，主要是因 atypical premeiotic germ cells 大量累積且在輸精管中無成熟單套的精子。另外，常可見多核巨細胞(multinucleated giant cells)和發育不良的細胞(dysplastic cells)，並且伴隨大量細胞死亡。
- (c) 細胞外調節因子 (Extracellular modulators)：常用品系如 B6.129S-*Tnf*^{tm1GK1}、B6.129S4-*Bdnf*^{tm1Jae} 等。腫瘤壞死因子(TNF)可引發腫瘤細胞及非癌細胞(如肝細胞和 T 細胞)壞死，它是發炎反應及自體免疫的重要調節者，常用於研究不同疾病之發生因子，如風濕性關節炎等；許多資料顯示，腫瘤壞死因子也參與脂質細胞的分化和醣類代謝等，推測與肥胖引起的糖尿病有關。B6.129S-*Tnf*^{tm1GK1} 小鼠可存活，具生育能力，且淋巴結和派亞氏腺(Peyer's patches)發育正常，但因完全缺乏脾臟初級 B 細胞濾泡(primary follicles)，而無法組成濾泡樹突細胞網路(follicular dendritic cell networks)和生發中心(germinal centers)；誘發 B6.129S-*Tnf*^{tm1GK1} 產生皮膚癌時，常出現惡性的腫瘤；除此之外，非肥胖的腫瘤壞死因子缺乏小鼠之體重、體脂肪及副睪脂肪儲存重量明顯低於非肥胖小鼠，同時血液中胰島素、三酸甘油脂濃度較低。來自腦細胞神經營養因子(brain derived neurotrophic factor; BDNF)主要是調控神經系統的發育，在 *in vitro* 實驗中可阻止中樞運動神經和其他神經的死亡，同核子的 B6.129S4-*Bdnf*^{tm1Jae} 小鼠，其體型比正常手足小，且常死於出生後兩週；缺乏協調的運動及平衡感，在過度活動期間，常可見小鼠頭部搖晃和旋轉，可見感覺神經元退化但並不影響運動神經。

2. 癌症 (Cancer research)

利用基因改造小鼠作為癌症疾病研究的模式在此分別列舉三例。第一例為基因轉殖小鼠，第二、三例為基因剔除小鼠。

(a) Sarcoma viral oncogene: *ras*⁽³⁵⁾

- (1) 基因：*ras* 為早期即被發現的致癌基因(oncogene)，它的蛋白質產物 Ras 為一位於細胞內的 GTP-binding protein，主要是經由與 GDP 或 GTP 的結合與否來調控其活性，並進而進行訊息傳遞的功能，影響細胞進行分裂週期(cell cycle)。當 *ras* 發生突變時(通常為點突變)，會使其活性持續活化，導致細胞分裂失去控制，進而導致癌症的發生。根據統計，目前約有 30%的人類癌症跟 *ras* 基因的突變有關。而根據發現來源的不同來區分 *ras*，其導致的癌症也有所不同，如 Ha-*ras* 和膀胱癌較有關係，

而 K-ras 則和肺癌與直腸癌有關。

(2) 品系：TgN(WapHRAS)69Lin Y^{SJL}

(3) 表型：此為一基因轉殖的小鼠疾病模式。轉殖基因嵌合在 Y 染色體上，在不同的背景品系會有不同的反應。在 B6 或 SJL 背景之下，雄鼠約在一歲齡時會產生多發性乳房瘤與唾液腺瘤，並且發現約有 14% 發生腫瘤的小鼠會發生肺臟的腫瘤轉移。在 FVB 背景下，雄鼠會在 6-8 週時發生多發性乳房瘤，但是並沒有轉移的現象發生。

(4) 應用：癌症研究 - 腫瘤發生率上升，致癌基因的研究。

(b) Transformation related protein 53⁽³¹⁾

(1) 基因：Trp53 (p53)

Trp53 基因產物為腫瘤抑制蛋白質 p53，此蛋白質對維持一般細胞之功能具有關鍵性，可阻斷細胞週期並促使細胞凋亡。MDM2 蛋白質可與 Trp53 (p53) 結合，使細胞死亡的程度降低，並維持在一定程度。DNA 之損壞會引發 p53 或 MDM2 之磷酸化，阻止此二種蛋白質之交互作用，並導致 p53 之穩定與活化。不同程度之 Trp53 突變基因幾乎在所有人類腫瘤中發現，在人類肺臟、大腸與乳房癌出現 50-80% 頻率之突變。Trp53 基因突變導致細胞生長失控與腫瘤發生。

(2) 品系：C57BL/6J-Trp53^{tm1Tyj}

(3) 表型：Trp53^{tm1Tyj} 同型合子 (homozygous) 突變小鼠在外表並無異狀，但大多會在 3-6 月齡時出現腫瘤 (淋巴瘤或骨癌)，異型合子 (heterozygous) 突變鼠約在 10 月齡出現腫瘤。此模式小鼠帶有某些人類 Li-Fraumeni syndrome 特徵，此為 Trp53 突變形成之家族性乳癌。純合子突變鼠在腫瘤形成前可繁殖子代。

(4) 應用：

細胞凋亡研究：細胞內調節

癌症研究：腫瘤發生 (Lymphomas, other tissues/organs, osteosarcoma)、毒理學、
腫瘤抑制基因

免疫與發炎研究：Intracellular signaling molecules

人類疾病動物模式：Mouse/human gene homologs (Li-Fraumeni syndrome)

(c) Tumor suppressor gene: retinoblastoma 1^(32,33,34)

(1) 基因：Rb1

Rb1 是在幼兒視網膜胚細胞瘤 (retinoblastoma) 上所發現的第一個腫瘤抑制基因，它所表現的蛋白質 Rb1 為一磷酸化蛋白質，普遍存在於細胞核內，研究發現它可以和轉錄因子 c-MYC, N-MYC 和 E2F 結合，並參與細胞分裂的調控。在人類身上若是組織細胞發生此基因的突變，則會有腫瘤的發生，若是胎兒經由父母遺傳到突變的基因，則 90% 會在約 3 歲齡時發生視網膜瘤，此乃因為正常基因受到抑制所產生的結果。

(2) 品系：129S1/SvImJ-Rb1^{tm1Tyj}

- (3) 表型：此純合子突變小鼠會在子宮胚胎時期即死亡，檢查發現它無法在肝臟合成紅血球，因此發現 *Rb1* 為個體正常發育所必需的基因。異型合子(heterozygous)的小鼠會在 8 月齡時發生腦下垂體瘤。

3. 心血管疾病研究 (Cardiovascular research)

(a) Apolipoprotein E ⁽²²⁾

(1) 基因：*ApoE*

APOE 蛋白最主要的功能是運輸膽固醇與三酸甘油脂至全身。它可穩定脂蛋白之結構，與低密度脂蛋白受體 (LDLR) 及相關蛋白質結合，並與高密度脂蛋白 (HDLs) 之亞系同時出現，協助它們與低密度脂蛋白結合。APOE 在肝與腦大量被表現。人類 APOE 有三種異構物- epsilon2 epsilon3 epsilon4, 分別在不同對偶基因(allele)。APOE epsilon4 對偶基因的存在增加了認知損傷的風險，降低阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 發生的年齡，減低治療阿茲海默症之效果。除年齡因素外，遺傳性 APOE epsilon4 對偶基因是已知引起偶發性阿茲海默症最主要的危險因子。

(2) 品系：C57BL/6J-*ApoE*^{tm1Unc}

- (3) 表型：*ApoE*^{tm1Unc} 純合子突變小鼠無論任何年齡與性別，其血漿膽固醇量皆出現明顯增加的現象。三月齡鼠可發現主動脈附近出現脂肪的條紋。這些損害隨年齡而增加，隨損害的增加，脂質減少但細胞增大，此類似動脈粥樣硬化前期 (pre-atherosclerotic) 的損害。在 C57BL/6 X 129 遺傳背景的突變小鼠出現三酸甘油脂輕微增加。老年 APOE 缺陷小鼠 (大於 17 個月) 在腦部常出現黃色瘤病變 (xanthomatous lesions), 伴隨著大部分膽固醇結晶狀的裂縫、脂肪滴及泡狀細胞。在血管或神經脈絡膜叢及腹部空腔可發現小型黃色瘤。近來的研究發現 APOE 缺陷小鼠會改變對緊迫、空間壓縮的學習，記憶力等的反應。

(4) 應用：

心血管疾病研究：動脈硬化症 (Atherosclerosis)、高膽固醇症 (Hypercholesterolemia)

神經生理學研究：神經退化性疾病 (Neurodegeneration) 行為學習缺陷

人類疾病模式：阿茲海默症 (Alzheimer's disease) hyperlipoproteinemia, Type III

(b) Apolipoprotein A1 ⁽³⁶⁾

(1) 基因：*APOA1*

APOA1 參與膽固醇由組織至肝臟之反向運輸。目的在促進由組織流出的膽固醇之排泄作用，並作為 lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) 之 cofactor。為血漿高密度脂蛋白 (HDL) 之主要蛋白質，也常在乳糜小滴(chylomicron)中發現。在肝臟與小腸中合成，屬於 APOA1, APOA4, APOE 家族。

(2) 品系：C57BL/6-*TgN(APOA1)*^{1Rub}

- (3) 表型：攜帶人類 *APOA1* 基因之轉殖鼠的血漿總膽固醇高出正常值二倍，但小鼠本身

APOA1 含量低於正常值四倍以上。

(4) 應用：心血管疾病研究 - 高膽固醇症 (Hypercholesterolemia)

4. 糖尿病及肥胖 (Diabetes and obesity research)^(20,25,37,38,39,40)

小鼠實驗動物模式應用於糖尿病與肥胖症的研究，可以根據其表現型(phenotype)與疾病症狀的不同加以區分，如第一型糖尿病(胰島素依賴型，IDDM)、第二型糖尿病(非胰島素依賴型，NIDDM)、糖尿病併發肥胖等。以下針對幾個目前較常用的小鼠模式作介紹。

(a) KK.Cg-A^Y/J

此模式小鼠是在染色體上野鼠型毛色基因位點(*agouti*, *a*)上發生基因缺失(A^Y)所引起。經由分子生物學的分析結果發現，基因缺失的片段剛好是另一胚胎正常發育所需的基因(*Raly*, hnRNP-associated with lethal yellow，位於 *a* 基因位點的上游約 120 kb)所在的位置，因此同型合子(homozygous, A^Y/A^Y)的胚胎通常在著床不久後即死亡。而異型合子(heterozygous, A^Y/a)通常會有肥胖及不孕的情況發生，約 8 週齡時會有高血糖症、高胰島素症與葡萄糖不耐症等類似第二型糖尿病的症狀產生。而肥胖症的發生是由於脂肪細胞的肥大，其發生的原因有可能與正腎上腺素(epinephrine)與多巴胺(dopamine)的分泌下降有關。研究發現其脂肪細胞對胰島素的感受性降低，而組織學與免疫化學研究發現：胰臟細胞有萎縮的現象，而顆粒細胞(granular cell)發生去顆粒化(degranulated)。身體組成分析發現，脂肪與肌肉組織的比例增加，其中脂肪約佔體重的 30-35%。此種動物模式有另一種不同的背景品系可供選擇，B6.Cg- A^Y，但是其症狀較不嚴重。

(b) B6.V-Lep^{ob}

此模式小鼠是由於肥胖基因位點(*obese*, *ob*)發生突變所引起。經由分子生物學進一步分析，知道是由位於基因位點上的基因 *Lep* 發生突變 基因 *Lep* 的蛋白質產物 Leptin，為一個 16 kDa 的蛋白質，在正常小鼠內的脂肪細胞內大量表現。其功能如同一種荷爾蒙，可以讓腦部控制體內脂肪的含量，當身體循環系統內 Leptin 的含量出現變化時，會影響進食行為、新陳代謝與內分泌功能。在人類的醫學報告中曾出現過因為 Leptin 的缺乏而導致肥胖的案例，不過比例並不高。

同型合子(*Lep*^{ob}/*Lep*^{ob})的突變小鼠約在 4 週齡時會發病，症狀是其體重會快速增加，甚至可達正常的 3 倍。除此之外，還會有類似第二型糖尿病的症狀，如高血糖症、葡萄糖不耐症與血中胰島素濃度上升等，以及一些併發症狀如傷口不易癒合等。進一步研究發現，肥胖的現象是由於脂肪細胞的數量與大小增加所致。另外值得提醒的是，經由此突變產生糖尿病病症的情形受背景品系的影響很大，在 C57BL/6 背景中，高血糖症只在 14-16 週齡時短暫出現，但在 C57BL/KS 背景中，則會發生嚴重的糖尿病症狀，甚至會引起死亡。

在治療研究方面，經由體外合成的 Leptin 蛋白質注射可以快速地降低體重與食物攝取量，並且可使小鼠的生殖能力恢復。

(c) BKS.Cg-m +/+ *Lep^{db}*

此模式小鼠是由於糖尿病基因位點(diabetes, *db*)發生突變所引起。經由分子生物學進一步分析，知道是由位於基因位點上的基因 *Lep^r* 發生點突變所引起。*Lep^r* 基因的蛋白質產物是 Leptin 的受器，而發生點突變的結果是產生一個新的停止密碼(stop codon)，導致受器位於細胞內的部分發生缺失，因而使得訊息傳遞無法進行。

其生理症狀和前項所述 *Lep* 基因缺乏的模式相似。3-4 週齡時會有肥胖的症狀產生，4-8 週齡時會有高血糖症。疾病症狀的發生同樣受背景品系影響很大，在 C57BL/KS 背景中會有嚴重的糖尿病症狀，約 10 週齡時會死亡。

5. 免疫及炎症 (Immunology and inflammation research)

在免疫及炎症部分，可將基因改造動物分成七類，分別為(a) 細胞表面抗原(CD antigens)、抗原受體(antigen receptors)和組織相容性標記(histocompatibility markers)，(b) 生長因子和細胞激素(growth factors and cytokines)，(c) 免疫缺陷和自體免疫(immunodeficiency and autoimmunity)，(d) 細胞內訊息傳遞分子(intracellular signaling molecules)，(e) 淋巴組織缺陷及免疫細胞缺陷(lymphoid tissue and immune cells defects)，(f) T 細胞受體傳遞缺陷(T cell receptor signaling defects)及(g) 炎症(inflammation)等，下面就這七類常用之基因改造動物分別討論之。

- (a) 細胞表面抗原(CD antigens)、抗原受體(antigen receptors)和組織相容性標記(histocompatibility makers)：以細胞表面抗原為例，如 B6.129S2-*Cd4^{tm1Mak}*、B6.129S2-*Cd8a^{tm1Mak}*。CD4 和 CD8 為 T 細胞表面之抗原，和 T 細胞受體(TCR)共同與抗原呈現細胞之抗原-組織相容抗原複合體(antigen-MHC complex)結合，將訊號傳遞至細胞內，繼而活化 T 細胞，殺死外來微生物。當 CD4 發生缺陷時，CD4⁺ T 細胞的發育很明顯地受到抑制，且周邊血液循環中大多數為 CD8⁺，並抑制了 class II T 細胞 restricted 反應。相反的，CD8 缺乏之同型合子小鼠，體內缺乏功能性的毒殺 T 細胞，然而輔助型 T 細胞(helper T cells)之發育和功能則相對正常。
- (b) 生長因子和細胞激素(growth factors and cytokines)：如 B6.129P2-*Il4^{tm1cgn}* 為缺乏第四型間質素(IL-4)基因之小鼠，其 T 細胞與 B 細胞發育正常，但體內 IgG1、IgE 和來自 Th2 細胞的間質素(Th2-derived cytokines)產量明顯降低。
- (c) 免疫缺陷和自體免疫(immunodeficiency and autoimmunity)：以 B6.129S7-*Ifng^{tm1Ts}* 為例，這種小鼠缺乏干擾素(IFN γ)之基因，飼養在乾淨的環境下則一切正常，但其巨噬細胞對於致病菌的清除能力會降低。此外，巨噬細胞會喪失製造抗菌物質及減少 MHC II 抗原之表現；另外當 mitogen 及自體抗原刺激時，使得脾臟細胞的分裂生長無法被控制。
- (d) 細胞內訊息傳遞分子(intracellular signaling molecules)：以 Stat4 及 Stat6 同時缺陷之小鼠 C.129S2-*Stat4^{tm1Gru}Stat6^{tm1Gru}* 為例，當 Stat4 及 Stat6 發生缺陷時，會影響 IL-12 和 IL-4 的訊息傳遞，但體內功能性 Th1 反應則為正常，如以製造干擾素的能力，與單

獨喪失 Stat4 或 Stat6 之小鼠相比較，可發現產生功能性 Th1 反應與 Stat4 無關。

- (e) 淋巴組織缺陷及免疫細胞缺陷 (lymphoid tissue and immune cells defects)：如 B6.129S6-*Rac2*^{tm1Mddw} 小鼠為例，其為 *Rac2* (RAS-related C3 botulinum substrate 2) 基因發生缺陷，*Rac2* 為 Rho 家族成員之一，主要參與 actin 細胞骨架，如細胞運動、分裂、激 訊號傳遞和吞噬細胞 superoxide 的產生，當 *Rac2* 發生缺陷時，會使得中性白血球(neutrophils)及肥大細胞(mast cells)與 actin 有關之功能受損，如吞噬作用等，而易於感染；這種免疫缺陷的小鼠常用於研究吞噬能力缺陷與細胞發炎反應之研究。
- (f) T 細胞受體傳遞缺陷(T cell receptor signaling defects)：以 *Tcrα*及 *Tcrβ* (T-cell receptor alpha chain;T-cell receptor beta chain)雙基因為例。*Tcrα*與 *Tcrβ*為 T 細胞受體，利用基因轉殖的技術，使小鼠同時表現 *Tcrα*-V2 和 *Tcrβ*-V5 基因時，在 *H2K^b* 的遺傳背景下可辨認 ovalbumin,常用來研究 peptide 在正向篩選 (positive selection)過程中所扮演的角色，如 C57BL/6-*Tg(TcrαTcrβ)*^{1100Mjb}。
- (g) 炎症(inflammation)：炎症反應主要是因周邊組織受傷所釋放的細胞激素，吸引血球細胞浸潤而造成。以 B6.129P-*Cmkbr4*^{tm1Pwr} 為例，此小鼠為 *Cmkbr4* (chemokine (C-C) receptor 4)基因發生缺陷，其表現型對脂多醣體(LPS)所造成的死亡較具抗性，且在血液中腫瘤壞死因子(TNF α)和第一型間質素(IL-1 β)的量明顯降低，而胸腺細胞與脾臟細胞對於 *Cmkbr4* ligands 不具趨化作用(chemotactic response)。

6. 小鼠應用於人類疾病之動物模式 (Mouse model for human disease)⁽⁴¹⁾

由於人類的遺傳結構在許多方面和小鼠非常接近，尤其在基因組成及功能上約有 80%左右是相同的，因此小鼠順理成章地成為生醫學者研究人類遺傳和疾病的理想模式；研究人員在小鼠基因組引入所設計的基因突變，可以模擬人類遺傳性疾病的基因結構或基因數量的異常；之後透過科學家在實驗中對小鼠基因變化的分析，並觀察此一研究基因的表現型，藉此可以幫助瞭解基因變化對小鼠生理、行為表現或其他的影響，進一步與人類相關疾病互相比較，瞭解人類疾病的致病機制；藉由此生物替代模式，可縮短生醫學者對疾病研究所需時間，並提供一遺傳性狀與人類相似的活體進行試驗，此大大地有助於對人類疾病的認識。

世界上許多實驗室利用基因改造小鼠研究人類疾病模式，其中包括許多耳熟能詳的疾病，例如阿茲海默症 (Alzheimer's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、糖尿病 (Diabetes) ...等。而在台灣亦有許多人類疾病模式的小鼠研究，其中頗具代表性的首推發表於自然遺傳期刊 (*Nature Genetics*) 的脊髓肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy)⁽⁴¹⁾。脊髓肌肉萎縮症是孩童發生率第二高的遺傳疾病，患者由於脊髓前角運動神經元凋亡，逐漸造成肌肉麻痺並伴隨肌肉萎縮症狀。中央研究院李鴻博士的研究團隊利用基因剔除及基因轉殖小鼠兩項技術的配合，成功地建立人類脊髓肌肉萎縮症的小鼠動物模式。這些小鼠具有和人類脊髓肌肉萎縮症患者相同的基因背景，此外，小鼠外表所呈現的瘦弱，後肢麻痺及肌肉萎縮等症狀與人類患者非常類似。進一步病理切片分析，發現這些小鼠脊髓前角運動神經元

之凋亡，骨骼肌肉萎縮情形和人類患者之病理切片亦極為相似。這些小鼠因此可以作為進一步研究基因致病之分子機制及作為治療設計的活體測試對象。

七、參考資料

1. van Zutphen, L.F.M., Baumans, V., and Beynen, A.C. (1993). *Principles of Laboratory Animal Science* pp.189-196, Elsevier Science Publisher Amsterdam.
2. Svendsen, P., and Hau, J. (1994). *Handbook of Laboratory Animal Science vol. II Animal Model* pp.1-6, CRC Press, Inc. USA.
3. Yen, T.T., Roeder, H., and Willard, P.W. (1974). A genetic study of hypertension in Okamoto-Aoki spontaneously hypertensive rats. *Heredity* **33**, 309-316.
4. Nielsen, L.L., Gurnani, M., Catino, J.J., and Tyler, R.D. (1995). In *wap-ras* transgenic mice, tumor phenotype but not cyclophosphamide-sensitivity is affected by genetic background. *Anticancer Res.* **15**, 385-392.
5. Tanase, H. and Suzuki, Y. (1971). Strain difference and genetic determination of blood pressure in rats. *Exp. Animals (Japan)* **20**, 1-5.
6. Okamoto, K., Yamori, Y., Nosaka, S., Ooshima, A., and Hazama, F. (1973). Studies on hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci. Molec. Med.* **45**, 11s-14s.
7. Yamagiwa, K., and Ichikawa, K. (1915). Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *J. Cancer Res.* **3**, 187-189.
8. Kennaway, E.L. (1924). On the cancer-producing factor in tar. *Int. Med. J.* **1**, 564-567.
9. Svendsen, P., and Hau, J. (1994). *Handbook of Laboratory Animal Science vol. II Animal Models*, Ch.16, CRC Press, Inc. USA.
10. Levinson, A.D., Oppermann, H., Levintow, L., Varmus, H.E. and Bishop, J.M. (1978). Evidence that the transforming gene of avian sarcoma virus encodes a protein kinase associated with phosphorylation. *Cell* **15**, 561-572.
11. Friend, S.H., Bernards, R., Rogelj, S., Weinberg, R.A., Rapaport, J.M., Albert, D.M., and Dryja, T.P. (1986). A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* **323**, 643-646.
12. Bishop, J.M. (1987). The molecular genetics of cancer. *Science* **235**, 305-311.
13. Mosier, D.E. (1990). Immunodeficient mice xenografted with human lymphoid cells: new models for in vivo studies of human immunobiology and infectious diseases. *J. Clin. Immunol.* **10**, 185.
14. Svendsen, P., and Hau, J. (1994). *Handbook of laboratory animal science Vol. II Animal models*, pp.7-15, CRC Press, Inc. USA.

15. Lahita R.G. (1987). Introduction. In: Lahita R.G., ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. pp.1-3, John Wiley and Sons. New York.
16. Talbott, J.H. (1987). Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. In: Wallace D.J., Dubois E.L., Eds. *Lupus Erythematosus*. pp.3-11, Lea & Febiger. Philadelphia.
17. McCune, S. A., Baker, P. B., and Harold F. Stills, Jr., (1990). SHHF/Mcc-cp rat : Model of obesity, non-insulin-dependent diabetes, and congestive heart failure. *ILAR News*. **32**, 23-27.
18. Sieber, F. E., and Traystman, R. J. (1993). Ethical issue involved in the development of animal models for Type I Diabetes. *ILAR News*. **35(1)**
19. Bradley B.J., Haskins K, Larosa F.G., and Lafferty K.J. (1992). CD8 T cells are not required for islet destruction induced by a CD4+ islet-specific T-cell clone. *Diabetes* **41**, 1603-1608.
20. Chua, S.C. Jr., Chung, W.K., Wu-Peng, X.S., Zhang, Y., Liu, S.M., Tartaglia, L., and Leibel, R.L. (1996). Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the *ob* (leptin) receptor. *Science* **271**, 994-996.
21. The Jackson Laboratory. (1976). NOD/LtJ Stock Number : 001976, JAX[®]Mice Database-001976,
22. Piedrahita, J.A., Zhang, S.H., Hagan, J.R., Oliver, P.M., and Maeda, N. (1992). Generation of mice carrying a mutant apolipoprotein E gene inactivated by gene targeting in embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 4471-4475.
23. Svendsen, P. and Hau, J. (1994). *Handbook of Laboratory Animal Science vol. II Animal Models*, Ch.10, pp.103-117, CRC Press, Inc. USA.
24. Shultz, L.D., Schweitzer, P.A., Christianson, S.W., Gott, B., Schweitzer, I.B., Tennent, B., McKenna, S., Mobraaten, L., Rajan, T.V., and Greiner, D.L., (1995). Multiple defects in innate and adaptive immunologic function in NOD/LtSz-*scid* mice. *J. Immunol.* **154**, 180-191.
25. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., and Friedman, J.M. (1995). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425-432.
26. Lanford, R.E., Chavez, D., Brasky, K., Burns, R., and Rico-Hesse, R. (1998). Isolation of a new hepadnavirus from the woolly monkey, a New World primate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 5757-5761.
27. Beames, B., Chavez, D., and Lanford, R.E. (2001). GB virus B as a model for hepatitis C virus. *ILAR J.* **42**, 152-160.
28. Lanford, R.E., Bigger, C., Bassett, S., and Klimpel, G. (2001). The chimpanzee model of hepatitis C virus infection. *ILAR J.* **42**, 217-226.
29. Migaki, G., and Capen, C.C. (1984). *Animal models in biomedical research in Laboratory Animal medicine*, (Fox, J.G., Cohen, B.J., and Loew, F.M., eds.), 1st ed, pp.667-723, Academic Press, California, USA.

30. Hansen, E., and Meyer, O. (1994). *Animal model in reproductive toxicology in Handbook of laboratory animal science Vol. II Animal models* (Svendsen, P., and Han, J., eds.) 1st ed. pp.17-25, CRC Press, Inc. USA.
31. Jacks, T., Remington, L., Williams, B.O., Schmitt, E.M., Halachmi, S., Bronson, R.T., and Weinberg, R.A. (1994). Tumor spectrum analysis in p53-mutant mice. *Curr. Biol.* **4**, 1-7.
32. Jacks, T., Fazeli, A., Schmitt, E.M., Bronson, R.T., Goodell, M.A., and Weinberg, R.A. (1992). Effects on an *Rb* mutation in the mouse. *Nature* **359**, 295-300.
33. Morgenbesser, S.D., Williams, B.O., Jacks, T., and DePinho, R.A. (1994). p53-dependent apoptosis produced by *Rb*-deficiency in the developing mouse lens. *Nature* **371**, 72-74.
34. Herrera, R.E., Sah, V.P., Williams, B.O., Makela, T.P., Weinberg, R.A., and Jacks, T. (1996). Altered cell cycle kinetics, gene expression, and G1 restriction point regulation in *Rb*-deficient fibroblasts. *Mol. Cell Biol.* **16**, 2402-2407.
35. Nielsen, L.L., Gurnani, M., and Tyler, R.D. (1992). Evaluation of the *wap-ras* transgenic mouse as a model system for testing anticancer drugs. *Cancer Res.* **52**, 3733-3738.
36. Rubin, E.M., Ishida, B.Y., Clift, S.M., and Krauss, R.M. (1991). Expression of human apolipoprotein A-1 in transgenic mice results in reduced plasma levels of murine apolipoprotein A-1 and the appearance of two new high density lipoprotein size subclasses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 434-438.
37. Ingalls, A.M., Dickie, M.M., and Snell, G.D. (1950). Obese, a new mutation in the house mouse. *J. Hered.* **41**, 317-318.
38. Coleman, D.L., and Hummel, K.P. (1973). The influence of genetic background on the expression of the obese (*ob*) gene in the mouse. *Diabetologia* **9**, 287-293.
39. Chang, A.Y., Wyse, B.M., Copeland, E.J., Peterson, T., and Ledbetter, S.R. (1985). *The Upjohn colony of KK Ay mice : a model for obese type II diabetes in Diabetes* (Serrano-Rios, M., Lefebvre, P.J. eds.), pp. 466-470, Elsevier.
40. Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L.A., Woolf, E.A., Weng, X., Ellis, S.J., Lakey, N.D., Culpepper, J., Moore, K.J., Breitbart, R.E., Duyk, G.M., Tepper, R.I., and Morgenstern, J.P. (1996). Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor : identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. *Cell* **84**, 491-495.
41. Hsieh-Li, H.M., Chang, J.G., Jong, Y.J., Wu, M.H., Tsai, C.H., and Li, H. (2000). A mouse model for spinal muscular atrophy. *Nat. Genet.* **24**, 66-70.

附件

1)目前常使用於基因改造動物癌症研究之基因

i. Genes Regulating Growth and Proliferation :

Akp2; Asgr2; Bax; Bmp4; Ccnd1; Cd38; Cdc37; Cdkn1a; Cdkn1b; Cdkn1c; Csk; Cyca; Epas1; Fgf2; Fgf7; Grpr; HBV; IRS1; Igf1; Inhbb; Inpp5d; Itga5; Kcna1; lacZ; Map2k4; Mdm2; NFKBIA; Ngfb; Ntf3; Oxt; Pemt; Plp; Rac2; Shh; Smst; Src; Stat5a; Tcfap2a; TGFB1; Terc.

ii. Growth Factors/Receptors/Cytokines :

Blmh; Bmp4; Cd152; Cmkar2; Cmkbr5; Csf1^{op}; Csf3; Egfr; Egfr^{wa2}; Grpr; Gzmb; HBV; Ifng; Ifngr; Igf1; IGFBP3; Il1r1; Il1rap; Il2; Il2ra; Il2rb; Il2rg; Il4; Il4ra; Il5; Il6; Il7r; Il10; Il12a; Il12b; Il12rb1; Il12rb2; Kdr; Kitl^{Sl} and alleles; lacZ; Lifr; Lta; Map2k4; Ncam; Ngfb; Ntf3; Ntf5; Ntrk1; Ntrk2; Ntrk3; Ph; Prlr; Scya3; Shh; Tgfa; Tgfa^{wa1}; Tgfb1; Tgfb2; Tgfb3; Tnf; Tnfrsf1a; Tnfrsf1b; Tnfrsf5.

iii. Increased Tumor Incidence

- Adenomas

Apc^{Min} (intestinal adenomas); *Men1* (pancreatic b cells); *Prkdc^{scid}* (pancreatic b cells); *TAg* (pancreatic b cells).

- Gonadal Tumors

Amh (Leydig cell tumors); *BCL2*; *Kit^W* and alleles (ovarian); *Kitl^{Sl}* and alleles; *Men1* (ovarian and testicular); *Ter* (testicular teratomas).

- Hepatomas

Fech; *HBV* (hepatocellular carcinoma).

- Leukemia

hr (lymphatic).

- Lymphomas

Atm; *BCL2*; *Cdc37*; *E2f1*; *HOX11*; *hr* (thymic); *Myc* (B cell lymphomas); *Prkdc^{scid}* (thymic); *Trp53*.

- Mammary Gland Tumors

Apc^{Min}; *Cdc37*; *Cdh3*; *ErbB2*; *HRAS*; *MET*; *Notch4*; *PIP*; *PyVT*; *Tag*; *TGFA*; *Wnt1*.

- Prostate Tumors

Cdc37; *Tag*.

- Skin Cancers

hr (Induced); *MGMT*; *Odc*; *Tnf* (Resistant).

iv. Oncogenes

Bcl3; *Cdc37*; *ErbB2*; *Fos*; *Fyn*; *HRAS*; *Jun*; *Kit^W* and alleles; *Kras2*; *luc*; *Mos*; *Myc*; *MYC/ESR*; *Rab3a*; *Rela*; *Shh*; *Src*; *Yes*.

v. Toxicology

Abcb4; *Ahr*; *Blmh*; *hr*; *lacZ*; *Odc*; *Rag1* (B & T cell deficiency); *Trp53*.

vi. Tumor Suppressor Genes

Atm; *Bcl2*; *BCL2*; *Blmh*; *Cdkn1a*; *E2f1*; *Men1*; *Odc*; *Ptch*; *Rb1* (pituitary tumors); *Terc*; *Trp53*; *Ttpa*; *Vhlh*; *Wt1*.

2) 目前常使用於基因改造動物心血管疾病研究之基因

i. ATHEROSCLEROSIS :

Acact; *Alox15*; *Apoa2*; *Apob*; *ApoE*; *Ath1r*; *Cdkn1a*; *Cyp7a1*; *Epas1*; *GFP*; *LCAT*; *Ldlr*; *Pemt*; *Soat1*.

ii. HEART ABNORMALITIES :

Ace; *Adra1b*; *ADRB2*; *ADRBK1*; *ANX6*; *Atp7a^{Mo-blo}* (aortic aneurysms); *Cdh2*; *Epas1* (bradycardia); *Evi1*; *Fn1*; *Gja1*; *Itga4*; *Jup*; *Kif3a*; *Nf1*; *Nos3*; *Nppa*; *Soat1*; *Thra*; *Vcam1*; *Wt1*.

iii. HYPERTENSION :

Agt; *AGT*; *Bdkrb2* (normotensive); *Bmp4*; *Drd3*; *Epas1*; *Kcna1*; *Nos3*; *Nppa*; *Npr3^{gj-2J}*; *REN* (normotensive).

iv. HYPERTRIGLYCERIDEMIA :

Apoa2; *APOC1*; *APOC2*; *fld^{2J}*; *Pemt*; *SREBF2*.

v. HYPOCHOLESTEROLEMIA :

APOA1; *Apoa1*; *Apob*; *APOC1*; *Apoc3*; *ApoE*; *CETP*; *Hpl*; *Ldlr*; *LIPC*; *Pemt*; *Pltp*; *Srb1*.

vi. HYPOTENSION :

Ace; *Adra2a*; *Agt*; *Agtr1a*; *Epas1*; *Fgf2*; *Kcna1*.

vii. HYPOTRIGLYCERIDEMIA :

Apob; *Apoc3*; *LIPC*; *Pemt*; *Tnf*; *APOA2*; *Asgr2*; *Lrpap1*; *Vldlr*.

viii. VASCULAR DEFECTS :

Adra2b; *Bmp4*; *Col3a1*; *Epas1*; *Fgf2*; *GFP*; *Plg* (Thrombosis).

