ƒ ‹ F | Œfia‹ ˙'e›ß• |–M^D‹ ª¤s›p e ƒ¤"G‡ł§i

„ † ",»X „¶ł¤fl/§‹ ª¤s(3/3)

›p e^ §¡G ª X«‹p e

›p e‰ s„¡GNSC91-2745-P-038-005-

ıƒ · ¶¡¡G91 ƒ~12 /°01 / Ø 92 ƒ~11 /°30 /Ø

ıƒ ‡ ƒ ¡G» O ¥´ ˙/j ˙´ ˙¤t

›p e¥ D ø/¦G§ ı /·¸

ƒ ¶P¥ D ø/¦G, › A … ¡ Ai§ıQ",¦A

‡ł§i^ «‹¡G§„ ª‡ł§i

‡ B † zŁƒG¡¥»›p e¥ i / ‰ ¶‹ d,

// ¥` Œ 93 ƒ~2 /°27 /Ø

行政院國家科學委員會

「提升私立大學校院研發能量專案」
計畫結案具體成效報告

總計畫名稱： „ † ”,»X „¶ł¤fl⁄§x ª¤s

總計畫編號：NSC89-2745-P-038-005
NSC90-2745-P-038-005
NSC91-2745-P-038-005

計畫執行期間：89 年 12 月 1 日至 93 年 11 月 30 日

執行單位：臺北醫學大學
總計畫主持人：李文森教授
共同主持人：葉錦瑩副教授
李怡萱副教授
張淑芬副教授

中華民國 九十三 年 二 月 二十六 日

(一)計畫總說明

1.總計畫及子計畫名稱、主要參與人員

總計劃：環境荷爾蒙戴奧辛之研究

子計劃一：環境荷爾蒙戴奧辛暴露之男性不孕正流行病學研究

子計劃二：環境荷爾蒙戴奧辛神經毒性之分子機轉研究

子計劃三：環境荷爾蒙戴奧辛對早期胚胎發育的影響

計劃主持人

計劃總主持人： 李文森教授（臺北醫學大學醫學系生理學科）
子計畫一主持人：葉錦瑩副教授（臺北醫學大學公共衛生學系）
子計畫二主持人: 李怡萱副教授（臺北醫學大學醫學系生理學科）
子計畫三主持人: 張淑芬副教授(臺北醫學大學細胞及分子生物研究所)

1. 計畫參與人員（含協同主持人、研究生、講師或兼任助理等）

參看各子計劃之報告

2.計畫目標、預期成果與具體指標

參看各子計劃之報告

3.各計畫(含總、子計畫)之分年工作重點

參看各子計劃之報告

4. 預算及經費執行情形

	第一年			第二年			第三年		
	學校配合款	國科會補助經費	計畫執行實支數	學校配合款	國科會補助經費	計畫執行實支數	學校配合款	國科會補助經費	計畫執行實支數
研究人力費		1,590,000	1,590,000		1,640,000	1,612,734（餘額27,266繳回）		1,613,000	1,600,793（餘額12,207繳回）

研究設備費		510,000	447,000（餘額 63,000 繳回）		500,000	480,000（餘額 20,000 流用至其他費用）		228,000	223,000（餘額 5,000 繳回）
赴國外或大陸地區差旅費									
其他研究有關費用		2,400,000	2,400,258（超支 258 元自行吸收）		2,350,000	2,371,681（20,000 元由研究設備費流入，超支 1,681 元自行吸收）		2,377,000	2,377,150(超支 150 元自行吸收）
管理費		270,000	270,000		359,000	359,000		337,000	337,000
合計		4,770,000	4,707,258		4,849,000	4,823,415		4,555,000	4,537,943（餘額 17,057 繳回）

5.本計畫與校內外其他計畫之關係

參看各子計劃之報告

(二)具體成果統計

7.本計畫對該校研發環境改善與競爭力提升之影響性。

本計劃之各子計劃主持人及其子計劃的參與同仁大多為年輕的副教授或助理教授。這些同仁雖然資淺，但過去都有很完整的研究訓練，且有不錯的表現與論文發表。藉由本計劃的共同合作與執行，這群年輕的優秀教師足以發揮其研究熱忱與競爭能力。而同仁間也慢慢發展出研究之合作關係，因此對於學校之競爭力將有大大的提昇作用。

8.本計畫研究人員近三年來獲得本會補助專題計畫清單。

李文森（計劃總主持人）

2002-2003 抗血管增生藥物的研發與分子機轉的探討 (NSC 91-2320-B-038-045, 820,000 元）

2001-2002 探討在血管增生過程中所扮演的角色(3/3) (NSC 90-2320-B-038-032, 1,026,000 元)

2000-2001 探討在血管增生過程中所扮演的角色(2/3) (NSC 89-2320-B-038-055, 1,000,900 元)

2002-2003 環境荷爾蒙戴奧辛之研究-- (3/3) (NSC91-2745-P-038-005 核定金額計畫總經費: 4,218,000 元)

2001-2002 環境荷爾蒙戴奧辛之研究-- (2/3), (NSC90-2745-P-038-005 核定金額計畫總經費: 4,750,000 元)

2000-2001 環境荷爾蒙戴奧辛之研究-- (1/3) (NSC89-2745-P-038-005, 核定金額計畫總經費: 4,500,000 元)

其餘參看各子計劃之報告

(三)自我評述及其他

3.本計畫對該校或該研究團隊之具體助益。

經由本計劃的執行，該團隊成員間已經培養出相當的默契。除了共同研究、討論外，也一起開設研究所的課程。以這些成員加上神經科學研究群的成員一起籌畫，已向學校提出申請神經科學老化疾病研究中心的設立，並且已經取得學校董事會的通過，正在教育部申請神經科學研究所博士班的設立。

其餘參看各子計劃之報告

環境荷爾蒙戴奧辛研究

子計畫一: 男性不孕症與戴奧辛暴露之相關性研究

子計畫主持人: 徐景宏（第一年)、葉錦瑩（第二、三年）

主要參與人員:江漢聲、韓柏樫、曾啟瑞、林孟瑜、陳淑君、陳俞璇、吳金萍、吳其芸、卓潔如、丁倩勤

計畫目標、預期成果與具體指標

子計畫一目標為建立國內第一個戴奧辛危害與男性不孕症之流行病學研究，針對台灣地區戴奧辛對於男性不孕之影響作深入探討，期了解戴奧辛暴露及其相關危險因子對於台灣男性生殖系統之影響。目前已有三篇碩士班相關論文，其中兩名已畢業，並有一名榮獲佑生基金會之優秀論文獎，研討論文有三篇，至於期刊論文有兩篇正準備中。

分年工作重點

子計畫一第一年工作重點為建立實驗方法、收集個案檢體及問卷訪視，並測定生化及細胞學指標值，第二年則繼續收集個案及對照組檢體、測定相關指標值及問卷訪視工作。第三年則完成血中戴奧辛的測定，並作 DNA 純化後針對相關基因型鑑定，以完成資料分析。

經費執行情形(含各分年之核定及實支)

由總計畫彙整。

子計畫一與校內外其他計畫之關係

子計畫一因為在研究中發現除戴奧辛外，金屬污染亦會影響生殖功能，且顯著影響其等待懷孕時間，以已建立之研究方法與設備，除將繼續與附設醫院婦產科及泌尿科合作進行子宮內膜異位等生殖危害研究外，並已與陽明大學共同提出申請相關之整合型計畫。

(二)具體成果統計

1. 各年度執行本計畫發表之國際期刊論文篇數（若屬 EI、SCI、SSCI、A&HCI 等者，請註明）、國內期刊數（若屬 TSSCI 者，請註明）、會議論文數、相關著作、技術報告、或得到學術獎項情況。

   期刊論文篇數

   第三年:二篇(in preparation).

   會議論文數:

   第二年: 2 篇

   第三年: 1 篇

2. 軟硬體建置成果（含資料庫、電腦系統、…之建立及服務績效等）。

   N/A

3. 畢業碩博士班學生數及其畢業論文題目。

   ✧ 林孟瑜：探討血液中金屬濃度與男性不孕症之關係(北醫醫學研究所基礎醫學組碩士;90 學年度畢業),獲得佑生基金會優良論文獎。

   ✧ 陳淑君：男性精液品質長期趨勢分析及其危險因子之探討（北醫公共衛生學研究所流行病學組碩士；91 學年度畢業）

   ✧ 陳俞璇：金屬與男性生育力之相關性（北醫公共衛生學研究所流行病學組碩士；預定 92 學年度畢業）

4. 專利與技轉數。

   無。

5. 本計畫對參與提升產業技術及人才培育研究計畫（小產學）之助益及影響。

   N/A

6. 本計畫對教學品質改善之助益及影響。

   對於醫學系之環境醫學及公衛所之職業流行病學課程中，有助於環境賀爾蒙生殖危害之解說。

7. 本計畫對該校研發環境改善與競爭力提升之影響性。

   請總計畫說明之。

8.本計畫研究人員近三年來獲得本會補助專題計畫清單。

葉錦瑩

2002-2003 染料製造員工基因多形性的組合與泌尿細胞及分子傷害的關係 (2/2) (NSC 91-2320-B-038-012, 800, 000 元）

2001-2002 染料製造員工基因多形性的組合與泌尿細胞及分子傷害的關係(1/2) (NSC 90-2320-B-038-059, 615,000 元)

2000-2001 染料製造員工易感性因子與分子及細胞傷害的關係(2/2) (NSC 89-2314-B-038-059, 600,000 元)

2002-2003 環境荷爾蒙戴奧辛之研究--子計畫一 (3/3) (國科會, NSC91-2745-P-038-005 核定金額: 1,080,000 元,計畫總經費: 4,218,000 元)

2001-2002 環境荷爾蒙戴奧辛之研究--子計畫一 (2/3), (國科會, NSC90-2745-P-038-005 核定金額: 1,150,000 元,計畫總經費: 4,750,000 元)

2000-2001 環境荷爾蒙戴奧辛之研究--子計畫一 (1/3) (國科會, NSC89-2745-P-038-005, 核定金額: 1,150,000 元,計畫總經費: 4,500,000 元)

(三)自我評述及其他

自我評述其他執行本專案具體效益之篇幅以 1 至 3 頁為原則。計

畫成果自評部份，請就下列各項，作一綜合評估：

子計畫一

1.研究內容與原計畫相符程度

研究內容大部分與原計畫所提相符，樣本數 170 人以超出原訂之 140 人，並為了解台灣男性不孕症之現況，蒐集附設醫院婦產科、泌尿科及生殖醫學中心過去七年內之個案及健康對照者，分析其精液品質，且經參考 WHO 標準而訂出台灣男性判定生育力之參考值，更因研究過程中發現金屬對生殖功能之影響，因此使得原本要闡明的戴奧辛毒性影響之假說，擴充至更多污染物的作用及相互關係，值得後續再進一步探討。

2.達成預期目標情況

子計畫一在第三年才完成收案，檢體的諸多相關測定及結果的整理，仍持續進行中，本年度僅將階段性結果作報告，完整的研究報告未來將陸續完成，並期望能一一發表於國際期刊上。本研究團隊於計劃執行完畢後，亦能繼續規劃其他相關研究進而達到基礎科學臨床應用的成果，並累積此方面相當具規模之研究基礎，在後續的三年可選取其他有機環境荷爾蒙或重金屬為目標再行深入研究。

3.遭遇之困難與解決之方法

子計畫一在執行的過程中曾遭遇幾項困難。其一為血液中戴奧辛的測定每個測定樣本需要至少 50 毫升的血液，必須採取至少 20 人的混合樣本，因此必須事先收其所有個案，經考慮適當的合併因素後，在做檢體之合併混和，才能送樣檢測；另一方面又遇到世界性景氣不佳，收樣單位男性不孕症初診人數驟減，使得收案進度嚴重延宕，第三年工作反而最為緊迫，實驗仍續進行中，但終於收齊所需樣本數，完整的研究報告將陸續完成。

4.研究成果之學術或應用價值

子計畫一：由於 WHO 所提出之精液品質建議值，一直被質疑，尤其各國族群差異性及適用性在生殖醫學領域中廣為討論，台灣以往並無此方面之探討，另外，目前有許多生殖危害的病因仍未被

闡明，而國內相關的流行病學研究仍然不多，因此，子計畫一的研究成果在台灣醫學的臨床及學術上均為先驅之研究，並可進一步結合臨床醫學及生物科技研究團隊合作，進行相關性研究。

5. 本計畫之執行對該團隊之助益及影響

請總計畫說明之。

6. 該校對本計畫之具體支援及後續推動構想。

子計畫一：本校之「生殖醫學研究中心」，在不孕症方面之研究人員及近年成果一直是相當受到肯定的。本計畫團隊將繼續推動以環境賀爾蒙生殖危害為主之相關研究。

環境荷爾蒙戴奧辛研究

子計畫二: 環境荷爾蒙戴奧辛神經毒性之分子機轉研究

子計畫主持人: 李怡萱

主要參與人員:胡斯遙，孫羽佑，林君樺，蔡世音

計畫目標、預期成果與具體指標

本子計畫目標為闡明戴奧辛在腦神經細胞所引發之細胞生理變化及對細胞存活之分子機制調控。目前已有多項研究成果，已在國內及世界性神經科學會議中發表四篇口頭報告及三篇壁報論文，並已投稿至國際性神經科學領域之專業期刊。

分年工作重點

本子計畫第一年工作重點為：(一)建立及利用戴奧辛投予的懷孕母鼠，研究其子代鼠的腦部生存基因表現變化，並分析其性別差異。用鼠腦神經細胞之初代培養,研究戴奧辛 (二)利用鼠腦神經細胞之初代培養，研究戴奧辛對發育期及成熟腦神經細胞的細胞內鈣調控機轉。

本子計畫第二年工作重點為：(一)承續第一年的研究，利用鼠腦神經細胞之初代培養，研究戴奧辛對發育期及成熟腦神經細胞的細胞內鈣調控機轉。(二) 利用鼠腦神經細胞之初代培養，研究戴奧辛對發育期及成熟腦神經細胞的凋亡路徑調控機轉。

本子計畫第三年工作重點為：(一)承續第二年的研究，研究戴奧辛及其受體對發育期及成熟腦神經細胞的細胞凋亡路徑調控機轉。(二)研究戴奧辛受體與雌激素受體的交互作用對發育期及成熟腦神經細胞的凋亡路徑調控機轉調控機轉。

經費執行情形(含各分年之核定及實支)

由總計畫彙整

子計畫二與校內外其他計畫之關係

子計畫二因為在研究中發現戴奧辛會影響雌激素受體(Estrogen Receptor)及缺氧引發因子(Hypoxia-Inducing Factor)的神經保護作用，因此已進一步與校內的"中風研究中心"及"腦疾病與老化研究中心"所進行的神經退化性疾病相關研究結合，共同申請神經受損及老化的大型整合研究計畫。

(二)具體成果統計

各年度執行本計畫發表之國際期刊論文篇數（若屬 EI、SCI、SSCI、A&HCI 等者，請註明）、國內期刊數（若屬 TSSCI 者，請註明）、會議論文數、相關著作、技術報告、或得到學術獎項情況。

國際期刊論文篇數

第三年: 一篇(in revision, Journal of Neurochemistry), 二篇(in preparation for submission).

Chun-Hua Lin, Wen-Sen Lee, Yu-Yo Sun, Shwu-Fen Chang, Liang-Yo Yang, Shih-Yin Tsai, Ling-Ling Hwang, Sy-Jye Leu, Yi-Hsuan Lee*. Dioxin alters intracellular calcium homeostasis in primary cultured cortical neurons. *Journal of Neurochemistry.* (in revision)

Shwu-Fen Chang, Liang-Yo Yang, Yu-Yo Sun, Ssu-Yao Hu, Shih-Ying Tsai, Wen-Sen Lee*, Yi-Hsuan Lee*. Gender difference of apoptotic gene expressions in the brain of offsprings of dioxin-exposed rats. (in preparation for submission to *Environmental Health Perspectives*)

Sun Y.Y., Lee, W.S., Lin C.H., Ho Y.S., Chang S.F., Yang L.Y., Lee Y.H*. Dioxin

neurotoxicity in developing cortical neurons. (in preparation for submission to *Toxicology*).

會議論文數:

第一年(2001):0 篇

第二年(2002):4 篇

第三年(2003):3 篇

1 Lin CH, Ho TM, Ho CW, Hsu MC, Hu SY, Lee WS, Chang CF, Yeh CY and **Lee YH***. 2002. Stimulation of 2,3,7,8-tetratchlorodibenzo-p-dioxin alters intracellular calcium in cultured embryonic cortical neurons. The 17th Joint Annual Conference of Biomedical Sciences. TaipeiP. 251. NSC89-2745-P-038-005

2 Tsai SY, Hu SY, Lee WS, Yang LY, Sun YY, **Lee YH***. 2002. Tissue distribution of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator in 2, 3, 7, 8 – tetra – chlorodibenzo – p – dioxin - treated rats. The 17th Joint Annual Conference of Biomedical SciencesTaipei, P. 212. NSC89-2745-P-038-005

3 Tsai SY(oral presentation), Hu SY, Lee WS, Yang LY, Sun YY, **Lee YH***. 2002. Tissue distribution of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator in 2, 3, 7, 8 – tetra – chlorodibenzo – p – dioxin - treated rats. The 2nd Symposium of Environmental Hormone and Persistent Organic Pollutant, Dec 6, 2002, Taipei. NSC89-2745-P-038-005

4 Lin CH, Lee WS, Chang SF, Yeh CY, Ho TM, Ho CW, **Y.H. Lee*** (oral presentation). 2002. Stimulation of 2, 3, 7, 8 – tetratchlorodibenzo – p - dioxin alters intracellular calcium in cultured embryonic cortical neurons. The 2nd Symposium of Environmental Hormone and Persistent Organic Pollutant, Dec 6, 2002, Taipei. NSC89-2745-P-038-005

5 Sun Y.Y., Lee W.S, Tsai S.Y., Yang L.Y., Chang S.F., Yeh C.Y., Hu S.Y., **Lee YH*.** 2003 Studies of apoptotic gene expressions in developing rat brain exposed to TCDD. The 18th Joint Annual Conference of Biomedical SciencesTaipei. (NSC90-2745-P-038-005)

6 **Lee Y.H***., Sun Y.Y., Lee, W.S., Lin C.H., Ho Y.S., Chang S.F., Yang L.Y. 2003. Dioxin Neurotoxicity in Developing Cortical Neurons. **(Oral Presentation)** Abstr Soc. For Neuroscience 33th Annual Meeting, Orlando, FL, USA. (NSC91-2745-P-038-005)

7 **Lee Y.H***.,.,Sun Y.Y., Lin C.H, Lee, W.S., Tsai S.Y., Yang L.Y., Chang S.F., Leu S.J., Hwang L.L. 2003. Dioxin: A toxic environmental estrogen ligand alters calcium homeostasis in cortical neurons. **(Invited lecture)** The 6th U.S.-Taiwan Neuroscience Symposium, Estrogen Actions in the Brain. New Orlean, LA, USA. (NSC91-2745-P-038-005)

6. 軟硬體建置成果（含資料庫、電腦系統、…之建立及服務績效等）。

N/A

7. 畢業碩博士班學生數及其畢業論文題目。

無。但有兩位博士生目前以本計畫進行論文研究。

(1) 林君樺:醫學研究所博士班三年級。論文題目：戴奧辛受體對神經發育之細胞內鈣調控機轉研究。

(2) 孫羽佑：醫學研究所博士班一年級。論文題目：環境荷爾蒙戴奧辛對神經存活基因轉錄調控之影響研究。

8. 專利與技轉數。

無。

9. 本計畫對參與提升產業技術及人才培育研究計畫（小產學）之助益及影響。

N/A

6. 本計畫對教學品質改善之助益及影響。

N/A

7. 本計畫對該校研發環境改善與競爭力提升之影響性。
請總計畫說明之。

8. 本計畫研究人員近三年來獲得本會補助專題計畫清單。

李怡萱

2004-2005 藥中多酚類化合物之治療與機轉研究(II).(國科會,NSC 93-2320-B-038-015-Y, 700,000 元)

2003-2004 紅藻胺酸受體對神經分化中神經生長相關蛋白表現與功能

之調控機轉研究(國科會,NSC 92-2320-B-038-017, 660,000 元）

2002-2003 藥中多酚類化合物之治療與機轉研究.(國科會,NSC 92-2320-B-038-013, 600,000 元)

2002-2003 糖皮質固醇與興奮性胺基酸之協同性促進感覺神經再生之機轉研究--從分子到系統. (國科會, NSC 91-2320-B-038-015, 850,000 元)

2002-2003 環境荷爾蒙戴奧辛之研究--子計畫二 (3/3) (國科會, NSC91-2745-P-038-005 核定金額: 1,080,000 元,計畫總經費: 4,218,000 元)

2001-2002 環境荷爾蒙戴奧辛之研究--子計畫二 (2/3), (國科會, NSC90-2745-P-038-005 核定金額: 1,150,000 元,計畫總經費: 4,750,000 元)

2001-2002 麩胺酸受體對胚胎幹原細胞神經性分化之調控功能研究 (2/2). (國科會, NSC90-2320-B-038-031, 882,500 元)

1999-2001 AMPA/KAINATE 受體神經營養功能之分子信號路徑研究(國科會, NSC89-2320-B-038-011, 830,500 元)

2000-2001 環境荷爾蒙戴奧辛之研究--子計畫二 (1/3) (國科會, NSC89-2745-P-038-005, 核定金額: 1,150,000 元,計畫總經費:

4,500,000 元)

2000-2001麩胺酸受體對胚胎幹原細胞神經性分化之調控功能研究(1/2).

(國科會, NSC89-2320-B-038-044, 1,486,100 元.)

(三)自我評述及其他

自我評述其他執行本專案具體效益之篇幅以 1 至 3 頁為原則。計畫成果自評部份，請就下列各項，作一綜合評估：

子計畫二

7. 研究內容與原計畫相符程度

研究內容不但與原計畫所提相符，且更因研究過程中有嶄新的發現，因此使得原本要闡明的戴奧辛神經毒性機轉，由原計畫書所提之假說，擴充至更多層次的作用機制，及各機制之間的相互關係。包括戴奧辛藉由改變細胞內鈣恆定所衍生的對神經興奮性的影響、戴奧辛藉由作用在戴奧辛受體，對神經存活基因轉錄的調控、以及戴奧辛受體藉由影響雌激素受體的轉錄因子功能而產生的作用等三大機制。另外計畫中對於戴奧辛對於發炎性細胞激素的誘發，則發現其對不同的發炎性細胞激素，可能有不同的誘發或抑制作用，因此整體而言是否會造成中樞神經的慢性發炎反應，則仍有待後續的研究。

8. 達成預期目標情況

子計畫二在第一年及第二年雖已有諸多研究結果，但因有些結果與原先假說不一，以致於必需再另立假說，再以實驗證實之。也因此在最後欲將研究報告發表於國際性具有高影響係數的專業期刊的過程中，為求推論的正確性，而琢磨至第三年初，陸續獲至較明確的結果才開始投稿。目前有一篇期刊論文正在依 Journal of Neurochemistry 審查委員之建議修改中，另有二至三篇應可在今年內發表於國際性具有高影響係數的神經科學或藥理學專業期刊。

9. 遭遇之困難與解決之方法

子計畫二在執行的過程中曾遭遇幾項困難。

(1)　為戴奧辛的溶解度及穩定度的問題，經過第一年的測試，經由本校具藥物化學相關專長的教授協助，使我們在第二年的研究結果才較趨穩定。

(2)　TCDD 的作用是否為 arylhydrocarbon receptor (AhR)-mediated,因為目前該受體並無極具專一性的拮抗劑可用來解答此一問題，雖然我們有嘗試用一些非專一性的拮抗劑，例如 alpha-naphthoflavanoid, resveratrol 等,但這些藥物還有其他的作用標的，因此造成在機轉上的研究曾遇到瓶頸。但在找到 3-MC 為較具 AhR 專一性的催動劑之後，我們在後段的研究便以此藥物的作用與 TCDD 相比較，來確認戴奧辛透過 AhR 作用的可能性。目前我們正進一步以 RNA interference 的方法，降低 AhR 在神經細胞中的表現，以更確定 AhR 對神經發育及神經存活所扮演的角色。

10.　研究成果之學術或應用價值

子計畫二：由於目前有許多神經退化性疾病及精神疾病的病因仍未被闡明，而戴奧辛的毒害已陸續在流行病學上出現了對中樞神經影響的正相關性，例如暴露群子代的智商偏低及行為偏差較嚴重等。因此，子計畫二的研究成果不但在學術上發現了戴奧辛對神經生理影響的新機轉，並可進一步與臨床醫學及生物科技研究團隊合作，進行研究戴奧辛受體與神經退化性疾病或精神疾病的相關性及作用機轉。

11.　本計畫之執行對該團隊之助益及影響

請總計畫說明之。

12.　該校對本計畫之具體支援及後續推動構想。

子計畫二：本校新成立之「腦疾病與老化研究中心」,將繼續推動以戴奧辛受體對神經發育以及神經存活的影響機轉，將其併入中風及神經退化性疾病可能的危害因子(risk factor)之相關研究。

環境荷爾蒙戴奧辛研究

子計畫三: 環境荷爾蒙戴奧辛對早期胚胎發育的影響

子計畫主持人: 張淑芬

主要參與人員: 謝榮鴻，楊良友，林政利，李靜雯

計畫目標、預期成果與具體指標

本計劃研究環境荷爾蒙的劑量及曝露的時間是否會影響早期胚胎細胞的正常發育，並探討其分子機制。目前已有多項研究成果，已在國內及世界性神經科學會議中發表四篇口頭報告，並已投稿至國際性神經科學領域之專業期刊。

分年工作重點

本子計畫第一年工作重點為：(一) 探討環境荷爾蒙-戴奧辛對胚胎細胞生長的影響。(二) 探討環境荷爾蒙-戴奧辛對對維持胚胎細胞染色體完整性之端粒酶的影　響。

本子計畫第二年工作重點為：(一) 探討環境荷爾蒙-戴奧辛對製造類固醇荷爾蒙相關基因表現的影響。(二) 探討環境荷爾蒙-戴奧辛對內生性類固醇荷爾蒙生合成的影響。(三) 以基因晶片探討於早期胚胎期持續暴露於戴奧辛下對雄性老鼠子代其睪丸及腦部基因表現的影響。

本子計畫第三年工作重點為:(一) 探討環境荷爾蒙是否影響芳香環碳水化合物受體在胚胎細胞中的分佈。(二) 探討細胞暴露於環境荷爾蒙後，芳香環碳水化合物受體在細胞核中與其標的基因結合的情形。(三) 持續以基因晶片探討於早期胚胎期持續暴露於戴奧辛下對雄性老鼠子代其睪丸及腦部基因表現的影響。

經費執行情形(含各分年之核定及實支)

由總計畫彙整

(二)具體成果統計

10. 各年度執行本計畫發表之國際期刊論文篇數（若屬 EI、SCI、SSCI、A&HCI 等者，請註明）、國內期刊數（若屬 TSSCI 者，請註明）、會議論文數、相關著作、技術報告、或得到學術獎項情況。

1. Hsieh, R.-H., Lee, W.-S., Lee, Y.-H., Yeh, C.-Y., Tzeng, C.-R., and Chang, S.-F. The influence of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-Dioxin on the telomerase activity of pre-implanted mouse embryo (manuscript in preparation)

2. Yang, L. Y.**,** Lee, Y.H., Chang, S. F., Yeh, C. Y., & Lee, W. S. Dramatic decrease of sexual motivation by TCDD in female offspring of rats. Society for Neuroscience, 33rd Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, November 8-12, 2003, Abstract No 404.2.

3. Yang, L. Y., Lee, Y.H., Chang, S. F., Yeh, C. Y., & Lee, W. S. TCDD exposure decreases sexual motivation of female offspring in rats. The Eighteenth Joint Annual Conference of Biomedical Sciences, Taipei, Taiwan, March 23-24, 2003, pp. 10: O12.

4.Yang, L. Y., Lee, Y.H., Chang, S. F., Yeh, C. Y., & Lee, W. S. Influence of gestational and lactational TCDD exposure on the normal development and temporal copulatory behavior of offspring in rats. Society for Neuroscience, 32nd Annual Meeting, Orlando, Florida, November 2-7, 2002, Abstract No 878.19.

5. Yang, L**. Y.,** Lee, Y.H., Chang, S. F., Yeh, C. Y., & Lee, W. S. Evaluation of gestational TCDD exposure on the offspring development in rats. The seventeenth joint annual conference of biomedical sciences, Taipei, Taiwan, March 23-24, 2002, pp. 77.

11. 軟硬體建置成果（含資料庫、電腦系統、…之建立及服務績效等）。

N/A

12. 畢業碩博士班學生數及其畢業論文題目。

無。

13. 專利與技轉數。

無。

14. 本計畫對參與提升產業技術及人才培育研究計畫（小產學）之助益及影響。

N/A

6. 本計畫對教學品質改善之助益及影響。

N/A

7. 本計畫對該校研發環境改善與競爭力提升之影響性。
請總計畫說明之。

8. 本計畫研究人員近三年來獲得本會補助專題計畫清單。

張淑芬

2003-2004 探討影響人類 C4/CYP21 基因座內基因呈現組織專一表現的非遺傳性因子（國科會, NSC-92-2320-B-038-053; 749,300 元）

2002-2003 Study the influence of DNA methylation and histone acetylation within the human C4/CYP21 locus for adrenal-specific gene expression（國科會, NSC-91-2320-B-038-025; 1,120,000 元）

2001-2002 Study the locus control region within human C4/CYP21 gene locus for he adrenal-specific expression of human CYP21 (2/2).（國科會, NSC-90-2320-B-038-055; 950,100 元）

2000-2001 Study the locus control region within human C4/CYP21 gene locus for he adrenal-specific expression of human CYP21 (1/2).（國科會, NSC 89-2320-B038-059; NT$: 1,008,100 元）

(三)自我評述及其他

自我評述其他執行本專案具體效益之篇幅以 1 至 3 頁為原則。計畫成果自評部份，請就下列各項，作一綜合評估：

子計畫三

13. 研究內容與原計畫相符程度

研究內容與原計畫稍有不同程度，因加入以口服灌食懷孕母鼠戴奧辛的實驗以研究出生前暴露在戴奧辛下是否會影響動物由賀爾蒙調結的一些生物現象。如此以類固醇製造細胞株及動物模式 *in vivo* 及 *in vitro* 之研究可以互相呼應。而且在第二及第三年的研究中，我們亦增加基因晶片的研究，以 cDNA 晶片探討於老鼠睪丸及腦部於胚胎期暴露在戴奧辛之後對以上兩種器官基因表現的影響。如此得以大規模的檢視戴奧辛對雄性生殖細胞以及大腦神經細胞基因表現的改變，進而推段對以上兩種器官功能執行上可能產生的影響。

14. 達成預期目標情況

子計畫三研究已有研究結果，但因有些結果須再以實驗證實之。目前有一篇期刊論文正在投稿於國際期刊，另有二至三篇應可在二年內發表於國際性專業期刊。

15. 遭遇之困難與解決之方法

子計畫三原計畫中預以卵巢顆粒細胞株為研究模式，但於向國外所取該細胞株有所困難，因而以老鼠睪丸間隙細胞株進行戴奧辛對類固醇賀爾蒙製造的影響。如此亦可與以 cDNA 晶片分析老鼠睪丸受戴奧辛改變的基因表現。

16. 研究成果之學術或應用價值

子計畫三本研究結果就環境荷爾蒙-戴奧辛對內生性類固醇荷爾蒙的活性影響提供因曝露於環境荷爾蒙-戴奧辛所造成的不孕症之分子生物機制。

17. 本計畫之執行對該團隊之助益及影響

子計畫三之執行提供一團隊合作的機會，使校內不同領域，具不同專長的研究人員於定期討論、腦力激蕩的刺激下發展新的研究合作方向。

18. 該校對本計畫之具體支援及後續推動構想。