

卓越學科領域 - 成就亮點

發育基因組學與骨骼研究

腰椎退化疾患（DDD）可導致腰背痛，將殘障與痛楚帶到世界各地。骨骼發育與生長的紊亂還會引致其他疾病。要在骨關節炎及 DDD 等退化性骨骼疾患的治療方面取得突破，就必須了解軟骨與骨的生物學原理。由香港大學負責統籌的卓越學科領域項目“發育基因組學與骨骼研究”（2004-2014）是世界上少數幾個採用大規模、多學科和多層面方法來研究骨骼生物學關鍵問題的研究項目之一。本項目將分子生物學、生物化學、細胞生物學、發育生物學以及體內實驗模型與基因組學、遺傳學和臨床研究融會貫通，其研究的關鍵問題則包括正常骨骼生長如何調節、骨骼完整性如何保持、基因突變如何引致骨骼疾患、哪些遺傳因素會影響退化性骨骼疾患特別是腰背痛的易感性等等。假以時日，這些問題的答案最終將轉化為重建與修復骨骼組織的新方案，為數以百萬計的受累於肌肉骨骼的患者帶來福音，使他們的醫療照顧得以改善而生活質素得以提高。

卓越學科領域的建立

來自香港及世界各國（包括日本、德國、芬蘭和英美）的科學家與臨床醫師的通力合作是本項目賴以成功的關鍵。本團隊闡明了軟骨形成、成熟和骨骼生長的分子調節原理以及某些先天性骨骼疾患的病理機制，也發現了決定 DDD 遺傳易感性的若干新因子。我們取得了令人振奮的新發現，改寫了有關骨骼生物學與疾病的重要基本概念。我們發現軟骨細胞在骨骼正常發育及骨修復過程中可轉變為骨細胞，解決了有關軟骨細胞命運的世紀之爭，促成了該領域原有觀念的轉變，對骨生物學及疾病均有重要啟迪。我們又發現了另一個負責在正在生長的骨中控制軟骨細胞組合與擴增並具有分子發動機功能的細胞蛋白。一個世界級的轉基因實驗設施已建成使用，可供進行體內研究並建立疾病模型。多種人類先天性骨骼疾病的小鼠模型得以建立，揭示了這些疾病的分子機制。我們發現蛋白質裝配及分泌能力的受損，是一種人類侏儒症的病因，而基因組不穩定性則與未老先衰症有關。我們又發現，一種具有短指特征的骨骼異常，是由控制手指增長及關節形成進度的新機制所決定的。此外，我們還發現了骨質密度過低的一種新的遺傳風險因子。

通過卓越學科領域項目，我們建立了世界上最大的 DDD 群組庫，收集有超過 3500 例具備明確磁共振成像及臨床表型的標本。利用此群組庫我們團隊發現了三個新的 DDD 遺傳風險因子，並建立了診斷椎間盤症狀及痛源的非侵入性方法。少年椎間盤退化及腰背痛與體重過高及肥胖有關。本項目的優異表現得到由骨骼研究、遺傳學、功能基因組學及系統生物學等領域的學術領袖所組成的國際專家組的高度肯定。

影響及應用轉化前景

卓越學科領域項目得到國際肯定並將香港科研帶到國際舞台。透過本項目，有關骨骼生物學與疾病的基本概念得以改變。所取得的臨床與遺傳學結果也改變了臨床醫師有關腰背痛成因的觀念，導致診斷能力的增強以及適應症的確定。本項目具有重要的應用轉化前景。有關骨量增高的小鼠模型以及採用針對特定藥物標靶的高親和力核酸“適體”治療骨骼疾病的方法已被美、歐及中國授予專利。設計研發退化或痛感通路的阻斷劑及診斷標志，作為 DDD 預後指標的遺傳測試試劑盒及篩查試劑，以及採用通過調整蛋白質的折疊及細胞內清除而發揮作用的藥物治療某些類型的骨軟骨發育異常及常見退化性疾病，都有一定前景。

論著發表及獎項

有關發現已發表於高質量學術雜誌，包括 Nature、Nature Medicine、J. Clinical Investigation、Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)、PLoS Biology、PLoS Genetics、American Journal of Human Genetics、EMBO J、Arthritis & Rheumatism 和 The Spine Journal。共發表 168 篇論文和 400 篇會議摘要。獲得多個（69 個）獎項，其中值得注意的包括由北美脊椎學會（North American Spine Society）頒發並用以表彰脊椎相關基礎科學研究的 2008 年 Henry Farfan 獎。團隊成員應邀在國際會議演講，被遴選為世界科學院院士以及多個國際學術團體的領袖，包括國際基質生物學學會（International Society for Matrix Biology）、國際矯形與創傷外科學會（Societe Internationale de Chirurgie Orthopedique et de Traumatologie, SICOT)和國際腰椎研究學會（International Society for the Study of the Lumbar Spine, ISSLS)等。

本地科學家的教育與培訓

本項目培養了 20 名碩士研究生、51 名博士研究生及 28 位博士後研究員，並對團隊成員的生涯發展提供助力。三位成員最近獲得著名的裘槎優秀科研獎。

知識轉化

團隊成員通過新聞媒體、電視節目、統籌組織裘槎資深科研院及學術討論會等方式增進公眾對骨骼疾患的認識。他們在創建促進公眾教育並為罕有骨骼疾病的家庭提供支持的“小而同”基金會中發揮了統領及顧問的作用，詳見 <http://www.lphk.org/>。