

李宗賢副教授 研究室簡介

指導教授：李宗賢 (專任副教授)

最高學歷：台灣大學醫學院臨床醫學研究所博士 (PhD)

經歷：1. 中山醫學大學附設醫院婦產部生殖醫學科主任

2. 台灣生殖醫學會監事

3. 台灣婦產科醫學會理事

4. 美國生殖醫學會(ASRM)會員

研究室地點：汝川大樓 7 樓生殖醫學中心 04-24739595 分機 20723 或 21721

E-mail：jackth.lee@gmail.com

研究室簡介：

本研究室及實驗室均位於汝川大樓七樓生殖醫學中心裡面，是一個臨床服務導向的研究室，主要研究題目是試管嬰兒療程相關的問題，包括卵子、精蟲、及胚胎著床等等臨床問題。另一大主題，則是應用幹細胞，以治療相關的不孕症患者，例如卵子、精蟲以及子宮內膜的再生等等。

試管嬰兒療程發展迄今已經四十年，從剛剛開始發展的精卵體外受精 (in vitro fertilization; IVF) 技術，這個技術可以取代輸卵管的功能，成功治療輸卵管阻塞所造成的不孕症。後來精蟲顯微注射 (intracytoplasmic sperm injection; ICSI) 技術的出現，只需要挑選一隻具有正常活動力及正常外觀的精蟲，直接注射入一個成熟卵子的細胞質內，幾乎可以完全達到體外受精的目的，也幾乎完全克服了男性精蟲所造成的不孕症。近來胚胎體外培養及胚胎冷凍技術的進步，我們相當程度上可以得到不錯的胚胎，甚至還有胚胎著床前基因診斷 (preimplantation genetic test for aneuploidy; PGT-A) 的技術出現，讓我們可以挑選出染色體正常雙倍體的胚胎，再來進行胚胎植入的動作。可是，現代醫學科技雖然發達，但就算應用上述所有的技術，植入染色體數目正常胚胎的情況下，目前試管嬰兒的活產率最高也只能達到 60~70% 左右，剩下的 30~40% 失敗的案例，幾乎都是著床的過程出現了問題，所以綜觀來看，卵子、精子及胚胎著床機制的研究，對於提升試管嬰兒療程的活產率，扮演著非常重要的角色。

1. 本實驗室研究主題包含：

(1) 卵巢及卵子老化 (Ovarian and oocyte ageing)：

卵子及胚胎的品質是自然受孕及試管嬰兒療程能夠成功生育的關鍵。而卵子或卵巢老化，又是影響卵子及胚胎品質的關鍵。卵巢老化，或稱之為卵巢功能不足 (ovarian insufficiency)，就是指因為原始濾泡數目減少或卵巢卵子庫存量 (ovarian reserve) 破壞情況增加，造成受孕能力下降的

情況。臨床上的現象就是月經週期開始縮短，然後是不規則出血，最後月經停止不再出現，進入所謂的更年期。有學者將這個情況區分為三個漸進式階段，隱性卵巢功能不足(occult ovarian insufficiency)，生化指標卵巢功能不足(biochemical ovarian insufficiency)及顯性卵巢功能不足(overt ovarian insufficiency)。

一般而言，卵巢發生老化的時間點比其他身體器官都早很多，女性的卵巢或卵子在 40 歲之前就開始這個老化過程，整個卵巢老化過程大概持續進行五到十年左右；相對的，子宮受孕的能力及其他器官，如心、肺、肝、腎的功能在 40 歲時，幾乎都還在鼎盛時期。而現代女性因為社會經濟種種因素，大多選擇晚婚，所以造成現代婦女準備生育之時，超過一半的比例會遇到卵巢老化的問題。為了提高生育率，如果可以控制或延緩卵子及卵巢的老化，將可以提高自然受孕及試管嬰兒療程的成功率，進而解決一部分少子化的問題。

卵巢老化過程進行時，女性血清濾泡刺激素(Follicular stimulating hormone; FSH)濃度會因為卵巢顆粒細胞所分泌的乙型抑制素(inhibin B)的濃度減少而增加，而抗穆勒氏荷爾蒙(Anti-Mullerian Hormone; AMH)的濃度則因為竇前濾泡及小竇濾泡的數目減少而下降，故血清 FSH 及 AMH 濃度都可作為卵巢功能不足或老化的指標。

(2) 精子功能及氧化壓力 (Sperm capacitation and oxidative stress)

人類自然受孕的過程，基本上需要染色體為單倍體精蟲與卵子，兩者能順利完成相當複雜的受精(fertilization)動作，進而形成染色體雙倍體的受精卵。而精子或卵子的生成都要經歷相當繁複的成熟過程，反向的從雙倍體的精原細胞或卵母細胞，經過減數分裂生成單倍體的精蟲或卵子。在睪丸製造的精蟲，還要經過在副睪適當的活化，逐漸成熟，才能獲得具有使卵子受精的能力，這個過程稱為精蟲獲能 capacitation。精蟲經歷獲能過程之後，精子獲得使卵子受精能力，可以穿過卵子透明層，與卵子細胞膜結合，進入卵子內，以完成受精。而人工生殖療程也是個複雜的療程，原則上都在模擬自然受孕的過程來發展新的技術或是設計流程，所以基本上需要能夠正常發揮功能的優質精蟲與卵子，以達到成功受孕及生殖下一代的目的。

精蟲細胞因為細胞質的量很少，幾乎沒有製造新蛋白質的功能，因此舊有蛋白質轉譯後修飾的作用，對於正常精蟲細胞的功能就變得格外重要。常見的轉譯後修飾作用包括某些氨基酸的磷酸化、半胱氨酸(cysteine)的雙硫鍵(-S-S-)、乃至於加上醣鏈(glycosylation)等等。精蟲細胞蛋白質轉譯後修飾作用中，酪氨酸磷酸化(tyrosine phosphorylation)是被研究的最多最透徹的，且酪氨酸磷酸化與精蟲獲能(capacitation)有密切相關。

精蟲獲能也與氧化自由基的生理作用有關。這個作用與細胞膜蛋白質的酪氨酸磷酸化有關，必須要有一定濃度的氧化自由基才能進行細胞膜蛋白質酪氨酸的磷酸化作用。這裡面的調節作用主要是依賴過氧化氫(hydrogen peroxide)以及細胞膜上面的 receptor tyrosine kinase(RTK)去調節訊息傳遞。我們之前的研究證實，不同種類的合成血清白蛋白(synthetic serum albumin)對於精蟲獲能的影響與氧化自由基的濃度高低有關。且如果給予還原型的 glutathione 之類的抗氧化劑，則可抑制精子獲能的過程。

(3) 胚胎著床的機制(The molecular mechanism of embryo implantation)

人類自然受孕的過程，基本上需要染色體為單倍體精蟲與卵子，兩者能順利完成相當複雜的受精(fertilization)動作，進而形成染色體為雙倍體的受精卵。而受精卵從輸卵管進入子宮，此時已經發育到囊胚的階段，之後必須與子宮內膜進行複雜的互動，這些囊胚必須能貼附子宮內膜上皮細胞(attachment and adhesion)，進而穿過子宮內膜上皮細胞(invasion)，囊胚還需要與蛻膜化(decidualization)的子宮內膜基質細胞互動，完成著床(implantation)的過程，發展出完整的胎盤組織(placentation)，到這個階段才算是成功受孕。

重複性著床失敗(repeat implantation failure; RIF)是接受試管嬰兒療程治療後的一個特殊狀況，意思是指有些患者經由試管嬰兒療程已經得到品質良好的胚胎，連續兩次以上胚胎植入都沒有著床的情況。這種情況通常就是暗示胚胎著床的過程可能有問題。對於重複性著床失敗的患者，臨床醫師會檢查子宮的結構，抽血檢驗夫妻雙方的染色體，抽血檢驗女性自體免疫抗體、血栓體質等等，期望能夠找到相關原因，進一步採取相對應的治療手段。不過就算是經過這樣繁雜的檢查程序之後，還是有將近 40%是找不到原因的，也就是所謂的原因不明的重複性著床失敗。

胚胎著床是一個非常複雜的過程，牽涉到胚胎、子宮內膜相關組織細胞，以及胚胎與這些組織細胞之間的互動溝通。子宮內膜隨著月經週期會有週期性的變化，在排卵之前，子宮內膜處於增生期，其厚度會逐漸增加。排卵之後，卵巢黃體化顆粒細胞會開始分泌黃體素，這個黃體素可以將子宮內膜轉換成分泌期，而子宮內膜基質細胞也會進行蛻膜化(decidualization)，這些過程都是為了胚胎能夠順利著床所做的準備，也只有經過黃體素作用之後的子宮內膜才能接受胚胎著床，這段期間以人類來講，約莫是排卵後第五~第七天的時候，這段時間又稱之為著床窗口期(implantation window)，因為只有這段時期子宮內膜才能與胚胎溝通，才能完成胚胎著床的過程，生理期的其他時間，胚胎是沒有辦法進行著床的過程，因為子宮內膜的狀態並不允許。也就是說，子宮內膜的發育及胚胎的發育要能夠同步化，這樣著床才會成功。

(4) 胚胎或間質幹細胞(Embryonic and/or mesenchymal stem cells)與卵子、精子及子宮內膜再生 (Regeneration of oocytes, spermatozoa, and endometrium)：

李茂盛教授與工研院食科所合作，建立了胚胎幹細胞株，為了應用於試管嬰兒療程上，目前分別進行卵子、精子及子宮內膜的再生研究，也是分別針對治療高齡婦女及早發性停經婦女、無精症及子宮內膜萎縮或太薄的不孕症患者所提出的可能方案。

2. 實驗室核心技術：為執行臨床與基礎醫學研究，目前實驗室的核心技術依此歸類於以下四大方向，分別說明如下：

(1) 卵子、精子、胚胎及幹細胞之培養：

目前實驗室擁有一間 P1+等級的細胞/組織培養室，具有獨立的空間及 HEPA 空氣過濾系統，並配備倒立及正立式螢光顯微鏡攝影裝置，以確保無污染及安全無虞的細胞/組織培養空間。



(2) 電腦輔助精蟲分析儀器及顯微注射儀：

為進行精蟲顯微注射或 siRNA 注射實驗，我們備有相關的精蟲分析儀器及顯微注射儀。



(30) 胚胎及組織冷凍：

目前電腦程式化慢速冷凍儀以及玻璃化快速冷凍兩種方式都可進行



3. 研發成果：

(1) 論文發表一覽表

學 年 度	姓 名	職 稱	SCI						非 SCI 篇 數
			第一 作者 論文 篇數	非 第一 作者 之 通訊 作者 論文 篇數	非第 一或 通訊 作者 之其 他序 位作 者論 文篇 數	總篇 (件) 數 (以 上三 項總 和)	IF>5 (不 限作 者序)	領域排 名前 20% (以第 一作者 或通訊 作者發 表)	
107	李宗賢	副教授	1	2	0	3	0	0	0
106	李宗賢	副教授	1	1	1	3	0	0	0
105	李宗賢	副教授	0	1	2	3	0	0	0
104	李宗賢	副教授	0	0	2	2	0	0	0
103	李宗賢	助理教授	0	1	1	2	0	0	0
102	李宗賢	助理教授	2	0	4	6	0	0	0
101	李宗賢	助理教授	1	0	1	2	0	0	0
100	李宗賢	助理教授	0	0	2	2	0	0	0
99	李宗賢	助理教授	1	0	2	3	0	1	0
98	李宗賢	助理教授	1	0	1	2	0	0	0
97	李宗賢	講師	3	0	2	5	0	2	0
96	李宗賢	講師	0	3	3	3	0	0	0
總計			10	8	21	36	0	3	0

(2) 計畫一覽表

學年度	姓 名	政府機關	非政府機關	補助金額
107	李宗賢	1	1	
106	李宗賢	3	0	
105	李宗賢	0	2	
104	李宗賢	0	1	
103	李宗賢	0	0	
102	李宗賢	0	1	
101	李宗賢	1	0	
100	李宗賢	1	0	

99	李宗賢	1	0	
98	李宗賢	1	0	
97	李宗賢	1	0	
96	李宗賢	0	0	

(3) 指導碩、博士班研究生畢業論文/期刊發表一覽表

班別	期刊發表特色領域					畢業論文領域		合計
	癌症	老化	幹細胞	藥物研究	其他	醫學	理學	
博士班	0	0	0	0	0	0	0	0
碩士班	0	0	0	0	0	5	0	5
總計	0	0	0	0	0	5	0	5

(4) 李宗賢副教授 指導研究生一覽表

學年度	在校生(人數)		畢業生(人數)		合計
	博士班	碩士班	博士班	碩士班	
107	0	0	0	0	0
106	2	0	0	1	3
105	0	3	0	0	3
104	0	0	0	2	2
103	0	2	0	0	2
102	0	0	0	1	1
101	0	2	0	1	3
總計	2	7	0	5	14

4. 實驗室目前成員：目前共計 6 人：

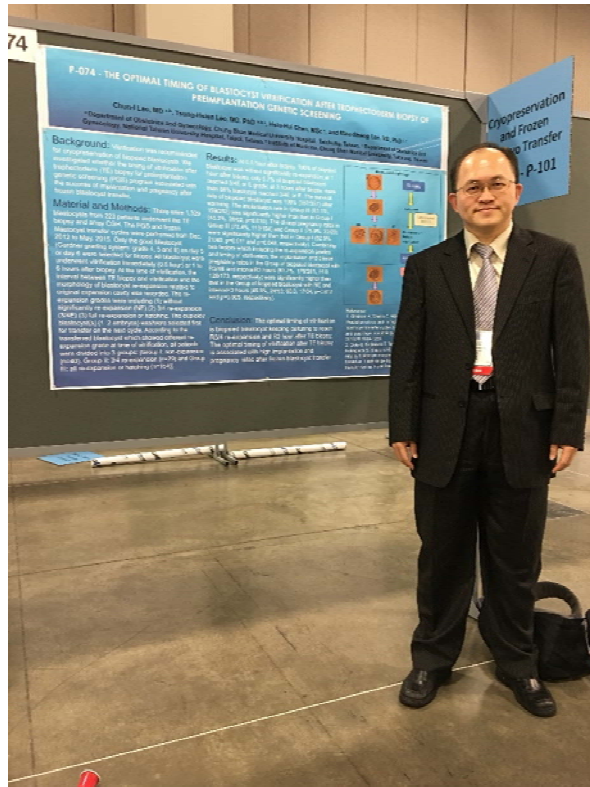
- (1) 人工生殖施術醫師：劉崇賢、李俊逸
- (2) 人工生殖胚胎師：陳佳欣、林志恆
- (3) 人工生殖諮詢員：林碧美、黃敏菁

5. 研究室精神：基礎研究與臨床研究的相輔相成，以提高人工生殖懷孕成功率

6. 聯絡方式：李宗賢副教授：汝川大樓 7 樓生殖醫學中心 04-24739595 分機 20723
或 21721 E-mail：jackth.lee@gmail.com

7. 照片提供：說明如下：

- (1) 李宗賢副教授



美國生殖醫學會年會(2016 年)

(2) 亞洲醫學生教學活動照

