

窺見冰山一角 — 腸道菌與我們的性

江殷儒

如果可以穿越，我夢想去到宋仁宗時代，親仰蘇黃風采。我期許勉勵自己盡可能地融合圓通西方科學素養與東方文士風骨。這也是我選擇中研院的研究工作，作為一生志業的動機。內人作為多家雜誌的編輯，前些時候告知我，文青風已不再是受時下年輕人青睞的文體。作為一個自以為是的、我行我素習慣的、躲在象牙塔內的中年大叔，我還是決定任性地使用文青體來開始這篇微生物科普文。希望可以帶給猶在徬徨少年時的高中生及大學生，尤其是立志或是已經就讀生物相關系所的學生，一點人生啟發。

人從來就不孤獨

如今年近半百，終於可以回頭笑看那個處於青春期的、尷尬又自以為是的自己。年少時，大約是上世紀末期，荷爾蒙的劇烈變化伴隨千禧年的集體焦慮，促使自己藏身於圖書館的文史哲書庫中，反覆思考人生的目的，以

及「我是誰？人為何生而孤獨？」等人生大哉問。研究微生物超過20年後，我終於了解這些提問的徒勞，也發覺當年找錯了書庫；我應該去生物大百科尋找解答！

完全獨立的人，只出現在哲學思考之中。在生物學上，打從出生開始，我們就不孤獨；當然也不可能孤零零地去死。我們的體表、毛髮以及腸道，住滿上億的、浩如繁星的生命個體，它們包括屬於真核界的原生動物、酵母菌、真菌，以及屬於原核界的細菌與古菌。它們不僅從未繳納房租，也無時無刻、悄然無息地在進行「全能住宅改造王（註：知名日本綜藝節目）」的橋段，亦即影響及調控我們的身體機能。另外，它們也一直利用化學分子，持續與我們溝通對話，只是我們太過遲鈍而茫然不知。我想，除了上帝，僅有科學家可以利用有限的智力與儀器，傾聽細菌絮語，再將訊息轉譯給世人。

回首來時路

我早年就讀於台北工專電子科，加上延畢的一年，六年間我始終參不透電子的流轉，正如夏蟲不可語冰。20歲時，我突然懷念起嘉義鄉間的萬頃稻浪及黃昏時漫天飛舞的紅蜻蜓，因此靠著自學，僥倖轉學考上台灣大學植物系。求學過程中，順其自然、誤打誤撞地，我由電子學、植物學、藻類學一路輾轉，最終一頭栽進厭氧細菌學的研究。很多機緣是源自於師長偶然的一句話，或是一場科學

演講對我的啟發。這又讓我開始相信宿命論；相信上天已經替我做了最好的安排，我僅需發現它，接受它，並盡可能地完成我的天命。

由於年少時對於德國古典音樂、文學與哲學的景仰，我在大學修習德文數年。於2003年開始，取得德國學術交流總署（DAAD）獎學金，遠赴德國弗萊堡大學微生物系，師從Georg Fuchs教授，學習厭氧微生物的培養及生理代謝研究。厭氧微生物係指對氧氣敏感的微生物。這些微生物在38億年前左右，即出現在地球上，被視為最早期的生命形式。經過長期的演化，這些微生物廣泛地分佈在地球的各個角落，包括人體及動物腸道、深海、河川底泥、農田乃至污水處理廠。其重要的功能包括，對於溫室氣體（例如甲烷）的生成與消除、環境污染物的生物處理、乃至透過多種途徑與機制來影響人類寄主的生理與健康。時至今日，不僅在台灣，即使放眼全球，能真正從事厭氧微生物學研究的學者，仍然非常有限，因為相關研究不僅需要特殊的厭氧設備及儀器，更仰賴堅實的厭氧微生物生理知識以及豐富的培養經驗，故學術養成相對不易，明顯不符合時下隨興及速成的潮流品味。正因如此，少數自投羅網的年輕後進，多能著迷於厭氧微生物的繁複演化與生理功能。我的實驗室因此很少人事異動，讓我得以穩定地進行深入且複雜的微生物生理代謝研究。

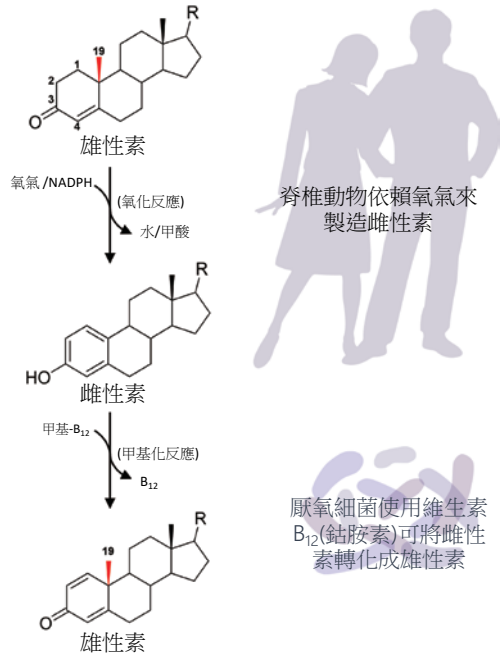
多年的劍道練習（如今已取得四段段位），也深刻地影響我的生活與事業。有個著名的劍道典故：門人問宮

本武藏，當年如何在一乘寺的魁梧老松下，擊敗吉岡一門70餘人的圍攻？已屆暮年的武藏微笑對曰，我並非一次擊敗70人，而是一對一擊敗了對手70次。立於原地不動，很可能引發眾人的一致攻擊，縱使劍豪也獨木難支。因此，武藏的策略是無我無心、隨波逐流，伺機而動。作為微生物學界公認的祖師爺，巴斯德（Louis Pasteur）採用類似的策略，他從不拘執於本位。因此我們很難定位他老人家到底是化學家（酒石酸的旋光性）、生醫學家（狂犬病疫苗）、農學家（葡萄酒發酵及消毒）、還是哲學大師（生源論）。受到兩位大師的啟發，我的研究之道亦然：固醇代謝及厭氧微生物是我的核心知識，據此我盡力回應時代的議題與需求。因此，我的研究可以依序包裝成類固醇的生技製藥、環境荷爾蒙的生物降解、或是腸道菌對宿主荷爾蒙的調控。如此，我始終可以獲得穩定的研究經費支持，這對於研究的持續深入是非常重要的。

由於環境荷爾蒙是當年時興的科學及公眾議題，我早期的厭氧微生物學研究，著眼於污水處理廠及河川底泥中的厭氧菌，探討塑膠微粒及環境荷爾蒙（亦稱為內分泌干擾素）的生物降解程序、以及鑑定與偵測降解基因與酵素。即使在今日，環境荷爾蒙仍是受到全球關注的公共衛生問題。因為這些內分泌干擾物質，普遍存在於藥品、化妝品及食器之中，例如塑化劑及類固醇藥物。由於其脂溶性特質，容易累積於生物體內而不易排出，很有可能透過食物鏈及日常生活，累積於人體中。透過與台灣大學環

境工程研究所的于昌平教授及童心欣教授的合作，我自迪化汙水處理廠及淡水河口分離出重要的厭氧降解細菌，並建立了多種塑化劑及類固醇藥物的降解途徑，且釐清其分子機制。相關研究成果，對於汙水處理廠的有效運作及自然環境的環境荷爾蒙移除，提供重要的改善建議與指引。

迪化汙水處理廠的菌群，部分來自生活汙水，因此常能發現腸道菌的蹤跡。人體自小腸前端到大腸末端，依序會包含有氧、微氧、去硝化（無氧呼吸）、以及厭氧發酵等微生物活動；這些生化反應在汙水處理廠亦會發生。因此，不難想像這兩個環境存在類似的細菌種類及代謝活性。我因而逐漸對於「腸道菌是否可以促進人體荷爾蒙平衡？」這個議題產生興趣。這個時期，我們最重要的發現，是確認厭氧細菌也具



圖一、研究成果揭示了利用腸道的厭氧細菌來代替人體製造性荷爾蒙的可能性：人體係依賴芳香酶（單氧化酶的複合體）及氧氣來生成性荷爾蒙。我們則發現某些厭氧細菌可以利用不依賴氧氣的新型甲基轉移酶來產生雄性素等性荷爾蒙。

有生成性荷爾蒙的能力，並釐清了相關的分子機制（圖一）。

過去科學界認定雌、雄性素等「固醇類性荷爾蒙」是多細胞真核生物的特有產物。人體性荷爾蒙的生合成依循固定途徑，必須先從膽固醇轉化成雄性素，再轉化為雌性素。由於雌性素在熱力學上穩定很多，而且催化雌性素生合成的芳香酶（aromatase）是單氧化酶複合體，其僅見於脊椎動物（包括人類），會依序在雄性素的碳-19甲基上，先後加上3個氧原子，最後導致該甲基以甲酸形式脫離，留下雌激素作為主要產物。因此，長久以來，科學界普遍認為雌性素不可能被逆轉為雄性素。然而，我們近期的研究成果，一舉打破了上述生物學長久以來的定見。首先，我們揭示，雌雄性素的生合成，絕非脊椎動物所獨有，細菌也能產生這些化合物。第二、細菌透過甲基轉移酶，可將雌性素「轉換」為雄性素。第三、這個雄性素生成反應，可以在無氧條件進行，不需要氧氣及氧化酶的參與。

我們找到厭氧菌株——脫硝彎桿菌（*Denitratisoma* sp. strain DHT3），並發現該菌在含有維生素B₁₂（其為甲基轉移酶的關鍵輔酶）的環境中，可將雌性素轉換為雄性素。透過基因體定序與細胞學分析、蛋白質體學技術、以及基因突變等實驗，我們找到關鍵基因及酵素，並證實此一逆轉反應，是由於細菌具有特殊酵素「新型甲基轉移酶」，這種酵素的運作需要維生素B₁₂輔助，而相關基因的表現則受到雌性素的誘導。除了脫硝彎桿菌，團隊也發現，某

些隸屬於厚壁菌門的絕對厭氧細菌，也能在厭氧發酵條件下，將雄性素轉化成雌性素並大量累積。值得一提的是，透過比對基因體分析，我們發現甲基轉移酶的主要基因 *emtA*，亦存在於其他厭氧微生物，例如產甲烷古菌及產乙酸細菌，這些都是常見於人體及動物腸道的絕對厭氧菌。因此，透過研究可推估，人體及動物腸道菌可能也具備轉化性荷爾蒙的能力。

我們的研究成果揭示，厭氧腸道菌具有生合成性荷爾蒙的能力，例如透過可逆性的甲基轉移酶，可以進行雌性素及雄性素之間的互相轉換。其反應方向取決於腸道菌本身的生理特性。這個研究成果，對於利用微生物，例如腸道菌，來促進宿主的荷爾蒙平衡，提供了重大的理論支持。

影武者！？腸道菌一族的陰謀

黑澤明的「影武者」，是我相當喜愛的經典電影。信玄的替身，看似被群臣擺佈操弄；實則也悄然無息地改變武田家的命運。腸道菌不僅止於把我們的身體當成免費客棧及飯店，包吃包住。它們還能反客為主地影響及調控我們的生理、發育、生殖、乃至行為。腸道菌是不是很像是我們肚子裡的影武者呢？

過去10餘年，由於全球性大量人力與資金投入相關研究，科學界開始認識到腸道細菌對於人體生理及健康造

成深刻且廣泛的影響。透過比對分析健康群體以及性荷爾蒙失調的患者，醫學界發現腸道細菌不僅能幫助消化食物，也能透過影響性荷爾蒙的組成與平衡，來調控人體的生理機能。自從2019年開始，我持續收集人類糞便樣本中的性荷爾蒙代謝細菌，並建立功能腸道菌庫及其固醇代謝物之化學庫。這些細菌具有產生、轉化、乃至降解各式性荷爾蒙的特殊能力。預期這些腸道菌株可以藉由特殊的酵素，協助人體或其他脊椎動物，調控性荷爾蒙之循環與平衡。我著眼於研究厭氧腸道細菌如何影響人體及動物宿主的性荷爾蒙之濃度及組成，利用上述分離純化之腸道菌株，透過分子生物學及生物化學分析，即能找到相關代謝基因、酵素與代謝產物，據以釐清其代謝機制及驗證功能。在接下來的部分，我們來談談為何腸道菌可以影響到宿主的荷爾蒙平衡。

肝腸循環－腸道菌調控我們體內荷爾蒙的方便法門

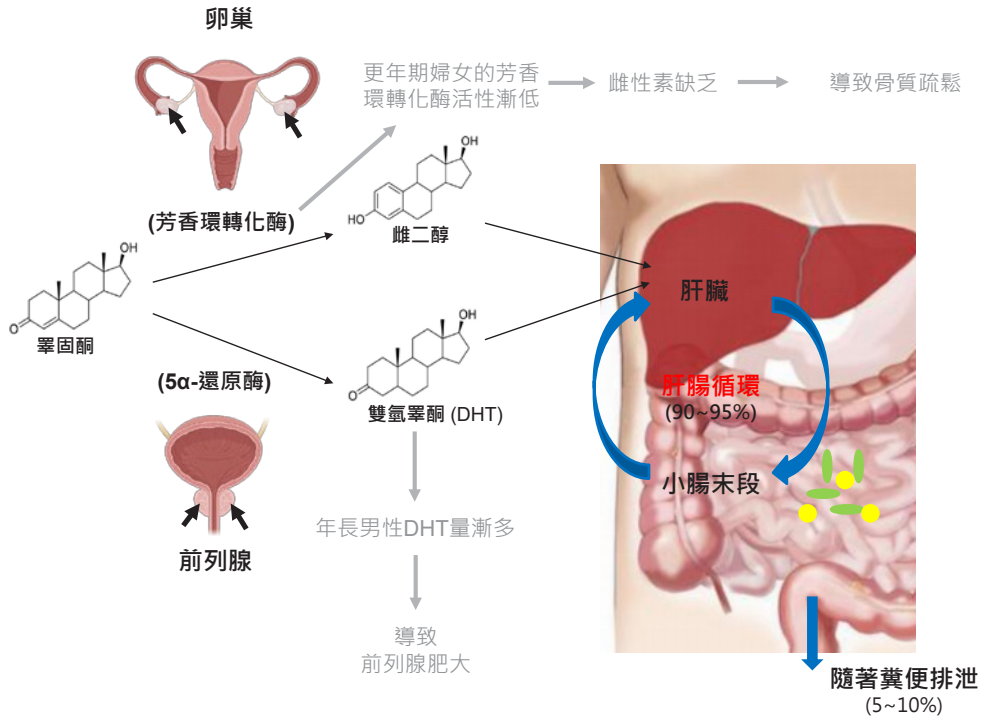
性荷爾蒙主要是包括雄性素、黃體素、以及雌性素在內的多種固醇類物質；其結構類似，但生物功能迥異，且能廣泛且深遠地影響動物及人類的生理、發育、生殖、乃至行為。脊椎動物（包括人類）雖然具有生成性荷爾蒙的能力，但人體無法完全代謝這些固醇類物質；多餘的性荷爾蒙因此會透過血液集中運輸到肝臟，隨後進入膽管，乃

至進入腸道系統（圖二）。約有90%~95%的性荷爾蒙會在人體小腸末端（小鼠則是在盲腸）重新被吸收利用，完成肝腸循環，藉此調節體內荷爾蒙濃度。

由於雌性素的生成，有賴芳香酶來轉化雄性素（受質）；因此女性體內亦有相當濃度的雄性素。雄性素過多症係因血液中存在過量的雄性素（尤其是活性最強的雙氫辜酮），而造成男性的雄性禿、攝護腺肥大、及攝護腺癌，乃至婦女的多囊性卵巢症候群。近年來，我透過與台大醫院婦產部暨台灣生殖醫學會理事長陳美州醫師的長期合作，發現特定的厭氧腸道細菌具有降解雄性素的特殊能力，當其成功定著及生長於脊椎動物（例如小鼠及人體）之腸道，可以藉由代謝腸道中的雄性素，影響肝腸循環的效率，最終降低體內的雄性素濃度。此研究將有助探索腸道菌如何影響人體的性荷爾蒙平衡。既然性荷爾蒙係經由肝腸循環來調節，因此腸道菌有機會改造、甚至是分解進入腸道的各種性荷爾蒙，進而改變體內性荷爾蒙的濃度及組成。因此，我們致力於分離及分析具有代謝性荷爾蒙能力的特殊腸道菌，並釐清其代謝機轉。

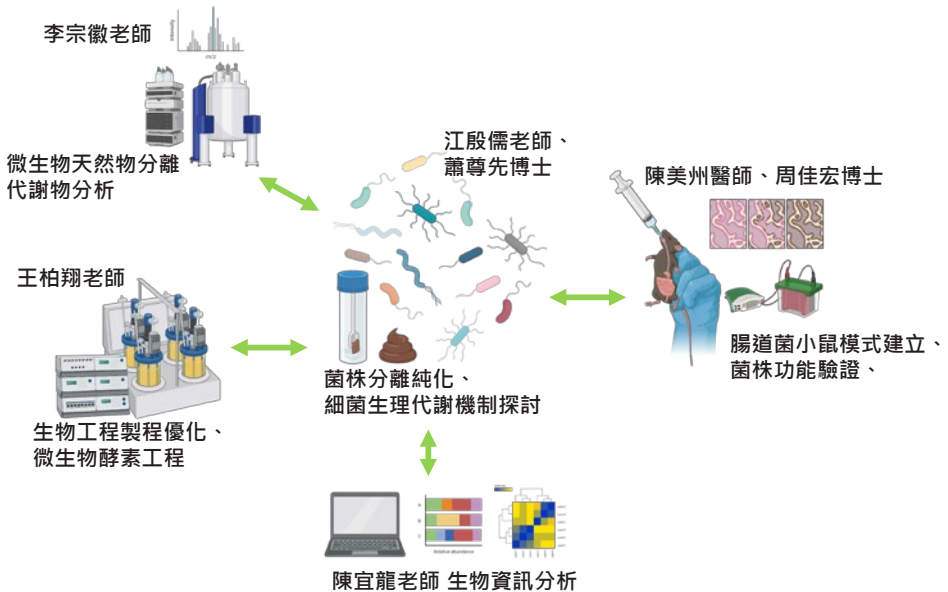
研究靠團隊，團結真有力

各種益生菌，尤其是乳酸菌，可在多種動植物組織以及發酵食品中發現，透過分離純化及發酵技術的開發，測定其生理特性，佐以後續的安全性評估，這些菌株得以作



圖二、人體的荷爾蒙含量係透過肝腸循環來調控。腸道菌因此有機會藉由改造（生物轉換）或是代謝（生物降解）腸道中的雄性素，來降低其活性或是減少進入血液的雄性素之總量，進而改善高雄性素血症。

為健康食品或其添加劑被全世界的人口廣泛使用。除了細菌體本身，新穎之微生物代謝物，透過種種的生物活性測試（例如最普遍簡單的抗氧化及抗病原菌活性測試），也能具有生技用途。最著名的例子包括紅麴醱酵過程中所產生的紅麴菌素（monacolin K）；其與史他汀（statins）類降血脂藥的結構類似，可以減少人體膽固醇合成。日本作為世界益生菌發展的先驅國家，透過學術單位及產業界的密切連結與合作，已經開發出多種具有明確生理功效的益生菌產品。某些產品的機轉也已經釐清，具有合理性。相



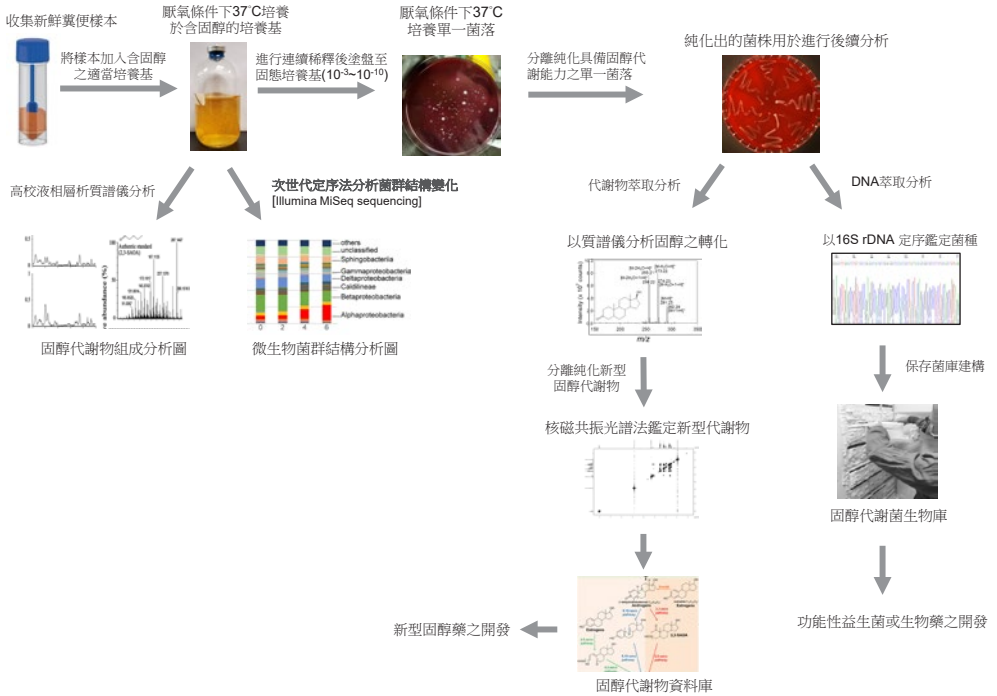
圖三、團隊組成與分工示意圖。透過跨領域的學術合作與緊密的產業鏈結，團隊將能快速分離出可代謝雄性素的腸道益生菌。相關益生菌及微生物天然物篩選平台，皆已經由我們的團隊建立，並能依據臨床醫學及生技產業的特定需求，提供篩選服務。

對而言，我國相關的益生菌產品起步較晚，雖然安全性無虞，但對於人體生理的影響往往交代不清，且多流於人云亦云，相關學理及機轉往往有待驗證。

要解決這個問題，必續藉助臨床與基礎醫學、細菌生理學、代謝體學、基因體和轉錄體學、以及微生物發酵工程學等方法的綜合使用，加速人們對作用機轉的解析，並優化益生菌產品的製程。跨領域技術對於益生菌的研究及產品開發十分重要（圖三）。對作用機轉認識的缺失將嚴重阻礙益生菌產品的利用、認證和登記。對應這一重大挑戰，需要微生物生理（中研院生物多樣性研究中心江殷儒研究員及蕭尊先博士）、臨床醫學（台大醫院婦產

部陳美州醫師)、實驗動物生理(台大醫院婦產部周佳宏博士)、工業發酵(中央大學環境工程研究所王柏翔教授)、基因體分析(東吳大學微生物學系陳宜龍教授)、以及微生物天然物(臺灣大學漁業科學研究所李宗徽教授)這些不同領域專家間的通力合作。我們的研究團隊廣泛涵蓋這些層面的技術專長,恰好能解決這項挑戰。

我們團隊所開發之新穎功能性益生菌技術,包含完整之微生物發酵及保存技術、功能基因及分子作用機制釐清、微生物代謝體、以及基因體比對分析等專業知識。此些已開發之乳酸菌菌株,可以立即應用於食品級益生菌產品之製備。值得一提的是,益生菌並不僅限於乳酸菌。未來,可以針對衛服部食品藥物管理署「食品原料整合使用查詢平臺」中,可以作為食品使用之正面表列的所有益生菌菌株,利用生物資源保存及研究中心或是國內生技廠商已經建立之益生菌菌庫,結合第三代小型低價定序儀(如Nanopore)的快速基因定序,透過基因比對及微生物生理等分析,我們的研發團隊可以進行大規模且快速的功能性益生菌之篩選。未來期待可以獲得更全面且更有效之可代謝各種雄性素之功能性益生菌菌株(圖四)。



圖四、整合經典的厭氧微生物技術及時興的培養體學概念，我們能快速分離出可代謝雄性素的大量腸道益生菌，並對這些菌株進行基因體分析與依據代謝功能來建立腸道菌菌庫。另外，利用這些腸道菌來製備有高生物活性的微生物代謝物（亦稱為微生物天然物），也是值得嘗試的方向。

新穎功能性益生菌開發：利用腸道菌改善高雄性素血症

我們透過團隊合作發現，常見於人體及動物腸道中的陶爾氏菌（*Thauera*），具有在無氧條件下，完全降解雄性素成為乙酸及二氧化碳的特殊能力；腸道本身即為無氧的環境場域。陶爾氏菌同時具備培養容易、可進行分生操作（例如基因突變）、生長快速、可以利用多種雄性素（包括睪固酮及雙氫睪固酮）作為唯一碳源及能源等特性，因此

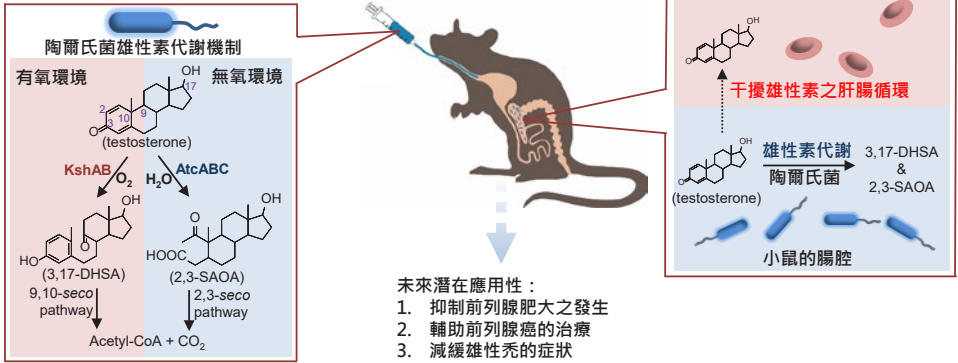
極適合作為模式菌株。利用時興的多體學分析技術，我們找到相關的代謝基因及生化反應機制。透過小鼠管餵試驗將該菌植入腸道，並觀察腸道菌叢變化及測定血清中的雄性素濃度。實驗過程中，該菌對小鼠未造成不良反應，且能有效降低血清中雄性素濃度（最多達50%）（圖五）。我們也確認了陶爾氏菌的雄性素代謝基因在小鼠腸道的表現，並在小鼠糞便找到雄性素的降解產物。這些代謝產物已經完全不具有雄性素活性。

這個研究具有以下數點重大科學意涵：

1. 部分腸道菌能在動物腸道內轉化或是分解雄性素等性荷爾蒙。
2. 性荷爾蒙的腸道代謝會影響到宿主血清中的含量及組成。
3. 比較基因體分析顯示，相關雄性素代謝基因亦存在於乳酸菌等國際常用益生菌。

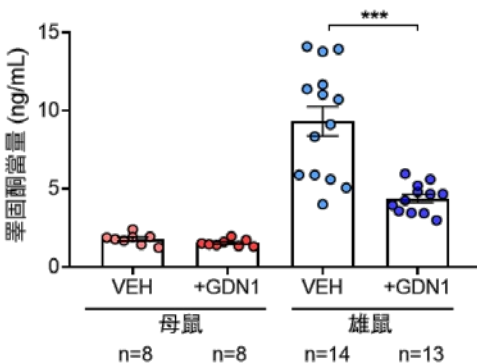
值得一提的是，陶爾氏菌會將腸道中的雄性素（主要是睪固酮，作電子提供者）來進行氧化，進而將電子轉移給硝酸鹽和亞硝酸鹽，完成無氧呼吸作用。原理類似人體利用葡萄糖和氧氣進行有氧呼吸作用，來取得碳源及能量（圖六右側）。該無氧呼吸作用所需的硝酸鹽普遍存在於蔬菜，亞硝酸鹽則常見於香腸、火腿等肉類加工品。因此，陶爾氏菌在腸道中進行無氧呼吸，可以同時移除過多的雄性素、硝酸鹽和亞硝酸鹽，進而降低罹患攝護腺癌及大腸癌的風險，可謂一舉兩得。陶爾氏菌雖然不屬於衛服

(A)



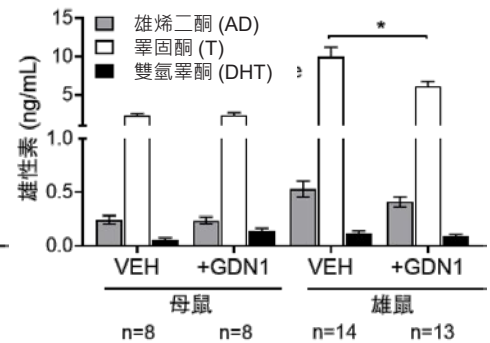
(B)

血清中雄性素含量



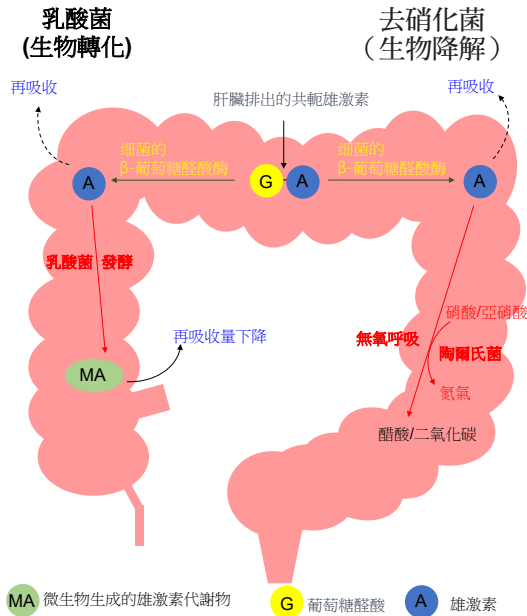
(C)

血清中雄性素之組成



圖五、我們發現陶爾氏菌，一種常見於動物及人類腸道的兼性厭氧細菌，可以完全降解雄性素，包括雙氫睾固酮及睾固酮。持續管餵小鼠四週後，雄鼠血清中的這些雄性素濃度，顯著下降達50%之譜。研究成果揭示，特定的厭氧細菌可以在動物腸道內降解雄性素，並透過肝腸循環來調控宿主之荷爾蒙組成及濃度。

部食品藥物管理署「食品原料整合使用查詢平臺」中，可以作為食品使用之正面表列菌株，無法立即加以應用。但其具有已知乳酸菌不具備的特殊代謝能力，亦即對硝酸及亞硝酸的消除。因此，陶爾氏菌值得進行後續的安全性評估，並分析其在人體腸道的定著效率。



圖六、陶爾氏菌（右側）能同時於有氧及無氧條件下，有效降解雄性素（原理說明）。在無氧條件下，其透過使用硝酸及亞硝酸為電子接受者來進行無氧呼吸，進而降解雄性素為乙酸及二氧化碳。乳酸菌（左側）無法進行無氧呼吸。其係藉由發酵反應，來將雄性素轉換成結構稍異，但活性大幅喪失的微生物代謝物。值得一提的是，雄性素進入腸道前會被結合上醣基，以增加其水溶性並降低活性。許多腸道菌都具有胞外酵素，可以去除醣基，並恢復雄性素的活性。

陶爾氏菌由於具有強烈的雄性素降解能力，因此是研究細菌與宿主的交互作用的絕佳生物材料。然而，它並不屬於台灣及大部分國家認可的益生菌，長期作為食品添加物來使用的安全性仍有待評估。因此在生技應用層面，我們轉向利用亦具有代謝雄性素能力的乳酸菌，其屬於常用益生菌，因此安全性無虞。我們在自行純化的乳酸菌中，找到數株能代謝雄性素的種類。透過比對基因體學，我們也找到類似陶爾氏菌的雄性素代謝基因。不同於陶爾氏菌透過無氧呼吸

來降解雄性素成為二氧化碳及乙酸；這些乳酸菌係透過轉換雄性素成為結構稍異，但活性大幅喪失的微生物代謝物（圖六左側）。同時，這些微生物代謝物無法被腸壁的雄性素運輸蛋白辨識，因此無法有效被小腸回收。小鼠實驗也確認此些菌株能改善雙氫翠酮造成的毛髮生長遲緩。乳

酸菌菌株屬於衛服部食品藥物管理署「食品原料整合使用查詢平臺」中可以直接作為食品使用之正面表列菌株。因此可以直接且立即應用為健康食品。雖然進入門檻較低，然而健康食品難以宣稱療效，多半僅用於調整體質。最終，我們還是希望能推出醫療用高功能腸道菌，能有效治療人體雄性性素過多所造成的諸多症狀。團隊透過跨領域的持續合作，研究腸道菌與人體性荷爾蒙的相互作用，未來可望能開發新穎的臨床治療方案。

就我們所知，全世界仍未有任何益生菌產品能透過調節血中雄性素，來改善婦女的多囊性卵巢症候群、或是男性的雄性禿、攝護腺肥大及攝護腺癌等高雄性素血症，並提供清楚合理的分子機轉及相關基因資訊。針對能代謝雄性素的腸道菌及益生菌菌株，我們不僅提供其代謝機轉及相關基因資訊，亦在小鼠生理實驗中，確認其可以影響宿主的血中雄性素濃度。

另外，我們同時尋找並分離出特殊乳酸菌品系，能專性地代謝雄性素活性最強的雙氫辜酮，而不對辜固酮有明顯代謝行為。已知雙氫辜酮是造成雄性素過多症的主因。目前主要治療方式是口服5 α 還原酶（5 α -reductase）抑制劑，但該藥物具有造成服用者性功能障礙、男性女乳症、焦慮、憂鬱等副作用，會對服用者造成許多生活上的不便。我們分離出的乳酸菌菌株，能專性地代謝雙氫辜酮但不影響辜固酮，此外，這些菌株尚具有：(1) 分泌多種消化酵素而促進腸道蠕動及消化；(2) 調節宿主腸道生態抑制致

病菌的生長；及(3) 調節宿主免疫反應等益生菌之功能。不僅能移除有害雄性素（雙氫翠酮），亦能調節體質及促進人體健康。

此外，我們亦嘗試利用此些厭氧微生物的細胞或酵素，來生產新型固醇類藥物。此類藥物結構複雜；因此利用有機化學合成法，容易產生大批的副產物，效率低下且徒然增加純化成本。利用微生物及其酵素的高受質專一性及位相選擇性，得以產生單一且純度高的固醇類藥物。另外，生物酵素無須強酸強鹼及高溫等嚴苛合成環境，不依賴重金屬作為催化劑，且不容易產生嚴重汙染及消耗大量能量，此為生物製藥的重要優勢。

窺見冰山一角－腸道菌對宿主的影響遠超出想像！

最後，再說個日本歷史故事。日本東北的大大名（相當於今日宮城縣縣長）伊達政宗出生時已近戰國末期，局勢已經大定，無緣逐鹿天下，只得依附豐臣及德川政權。晚年常對子孫嘆息，若我早生個20年，不知今日天下誰屬！？記得我大學時研讀教科書及論文，也常常心驚膽戰、汗流浹背、乃至心灰意冷。重要的研究課題都已經被前人發現了，以後自己要做什麼？攻讀博士時，才知道教科書存在知識缺漏甚或謬誤，科學論文常常只是人云亦云。真正科學的進展，往往是技術革新所引發。我們對於腸道菌

功能的理解，目前僅窺見冰山一角，下方還存在大量知識寶藏。有學術野望的青年學子，張網揚帆，逕直奔赴知識的大海去淘金吧！

我有幸服務於生物多樣性研究中心，與研究領域各異的傑出學者溝通討論，其樂無窮！我可以隨手列舉幾個近期的令人振奮的團隊研究題目。恆溫脊椎動物，包括小鼠及人類，其性別在出生前即已被基因所決定。環境荷爾蒙只能造成我們的性徵異常，乃至造成不孕。因此，腸道菌僅能影響我們的荷爾蒙平衡，但不足以造成性別的改變。然而，對魚類等變溫動物而言，性別主要是由後天環境因素（例如溫度與光照）所決定的。魚類存在許多先雄後雌、或是先雌後雄等序列式性別變化的種類。腸道菌透過調控性荷爾蒙的平衡，理應也可以決定魚類的性別，或是驅動魚類性別的變化。另外，所有脊椎動物使用共通的性固醇荷爾蒙系統，都具有芳香酶（aromatase）可以製造雌激素。然而，經過長久的學術爭辯之後，芳香酶及雌激素都已被確認不存在於無脊椎動物，諸如貝類及珊瑚海葵。然而，這些無脊椎動物顯然也具有雌雄性別之分（可以觀察市場買來的牡蠣）。那麼，主導無脊椎動物產生性別變化的荷爾蒙，又是哪些物質與具有何種化學結構？更有趣的是，無脊椎動物對共生微生物的依存度更深遠，例如水溫過高，會造成蟲黃藻逸失，進而造成珊瑚白化與死亡。相對之下，無菌鼠可以長時間存活，且生理沒有顯著的異常。因此，是否腸道菌對無脊椎動物的荷爾蒙生成具有更

重要作用？

好奇心是科學研究的原點與燃料。但燃料往往有耗盡的時候。科學研究，十有八九都以失敗收場；挫折與試誤其實佔據我研究生涯的大部分時間。成功的科學家必須是無可救藥的樂觀主義者。這是我長期觀察學界前輩、同儕、與年輕後進，所得到的「真理」。另外，一直鼓勵我持續研究的動機還包括，我們的研究成果，如果尚未發表，普天之下，浩瀚宇宙之中，彼時只有上帝與我知曉。這是上天傳遞給我的私密訊息，多麼值得欣慰且珍惜！！

腸道菌研究論文

1. TH Hsiao, CH Chou, YL Chen, PH Wang, GJB Mong, TH Lee, TY Wu, PT Li, CW Li, YL Lai, YL Tseng, CJ Shih, PH Chen, *MJ Chen, *Chiang YR (2023) Circulating androgen regulation by androgen-catabolizing gut bacteria in male mouse gut. *Gut Microbes* 15, 2183685 (2022 Journal Impact Factor = 12.2; SCI ranking: 7.8%);
2. PH Wang, YL Chen, STS Wei, K Wu, TH Lee, TY Wu, *Chiang YR (2020) Retroconversion of estrogens into androgens by bacteria via a cobalamin-mediated methylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117, 1395-1403 (IF: 11.1; SCI ranking: 10.3%) (highlight by a PNAS

Commentary entitled “Anaerobic bacteria need their vitamin B12 to digest estrogen”)

專利

目前已委由中央研究院智財處取得台灣及美國臨時專利。
專利名稱：新型功能益生菌開發：利用可代謝雄性素的乳酸菌來改善宿主之雄性素過多症。專利創作人：江殷儒、蕭尊先（中央研究院生物多樣性中心）、陳美州、周佳宏（臺大醫院婦產部）。

技術授權

目前有數家生技、保健食品公司洽談中；已經與數家生技製藥公司簽訂保密協定及合作備忘錄。

後記

生物多樣性是什麼？能吃嗎？研究它對社會民生有重要影響嗎？人類，以及各地區的文明發展，其實是藉由一連串對生物多樣性知識的理解與掌握，進而與各物種結盟並相互合作，才得以在嚴苛的競爭中勝出，並延續壯大。例如牛馬、駱駝及大象做為運輸幫手；稻麥草木做為糧食。在21世紀，透過新穎強大的分子工具，我們現在得以看到及培養細菌及病毒，進而研究其功能。腸道菌組成複雜，且多屬於難以培養及操作的厭氧細菌。釐清個別腸道細菌的種類、功能、以及其對我們身體的影響，將是未來十年的重大研究課題。

作者簡介



江殷儒

中央研究院生物多樣性研究中心研究員
兼任副主任。德國弗萊堡大學微生物學
博士，專長為微生物代謝多樣性。從極
細微處可以窺見自然之偉大！我的研究
興趣是發現這個地球上尚不為人所知的
新型微生物行為與代謝途徑，並探究這
樣的微生物代謝行為如何影響我們的身
體、環境、與生活方式。