

研究雞毛鴨喙的大師 ——鍾正明

習醫出身的鍾正明卻一頭栽進看似與治病無關的羽毛研究，常自嘲因此磨出一些「皮毛之道」，藉著羽毛的研究，他已經翱翔在自己的天空。

文／李名揚

1990年代，古生物學家在中國熱河地區發現身上具有類似羽毛構造的恐龍，當時學術界為了那些「毛」究竟是不是「羽毛」而爭議不休；直到美國南加州大學病理系教授鍾正明以實驗顯示那些「毛」代表演化中的「原始狀態的羽毛」(protofeather)，學術界終於有了共識。

早期古生物學家設想，恐龍的鱗片在演化為羽毛的過程中，應該是先長出羽軸，然後分支成羽枝和羽小枝（見116頁〈羽毛的構造〉）。由於羽毛不易保存，過去發現過最早的羽毛化石，只有始祖鳥身上已經相當完整的羽毛，因此很難研究羽毛的演化。

熱河恐龍羽毛的問題出現後，立刻引起生物學者注目，鍾正明當時是少數幾位知名的羽毛學者，又對古生物和歷史充滿興趣，當然不會錯過這個機會，他很快就趕

赴熱河，和古生物學者一起挖掘化石，親眼見識；然後回到實驗室，從自己的專長「發育生物學」出發，進行研究。

鍾正明的方法是，先拔掉雞的羽毛，以病毒將各種基因帶進雞的表皮幹細胞，讓毛囊在不同的基因表現下重新長出羽毛，結果發現*noggin*、*BMP 4*和*shh*這三個基因決定了羽毛的成長情形，若改變其蛋白質產物的平衡，可造成有巨形羽軸、多根羽軸或羽枝增生的羽毛。他也發現羽毛發育的步驟，應該是先形成羽枝、再長出羽軸，推翻了早期古生物學家的設想。

從演化發育生物學的角度來看，這顯示爬行類動物的鱗片在演化為羽毛的過程中，是先出現羽軸發育不完整的絨羽，然後才是羽軸完整的正羽，熱河恐龍身上的「毛」，有些已經出現分岔，已經不是「毛」，而是羽毛剛開始演化的形態。

鍾正明表示，熱河恐龍身上從鱗片演化而來的「毛」，的確不符合現代羽毛的定

小檔案

- 1952年出生
- 1978年畢業於台大醫學系
- 1983年獲得美國洛克斐勒大學病理學博士，並擔任分子生物系助理教授
- 1987年轉到南加州大學
- 2008年當選中央研究院院士



義。現代的羽毛是由很多層構成的，若長出鱗片像是蓋一棟平房，則長出正羽就像蓋101大樓，其下要先有毛囊做為地基，上頭的羽毛要分岔，能長成兩側對稱，然後要有羽小枝互相勾成羽片，每一個步驟都像一個新的專利發明，必須把全部的專利都湊在一起，才能得到提供鳥類飛行能力的羽毛，成為演化上的新產品，而那已經是原始羽毛出現後5000萬年的事了。他認為熱河恐龍身上的「原始狀態的羽毛」，作用不是飛行，而可能是用來保暖、嚇唬對手或吸引異性。

研究形態發生的文法

鍾正明當初怎麼會走進羽毛的世界？他回溯自己的成長歷程，其實早就對生命科學充滿興趣。在10歲那年，他讀到貓走路時靠鬍子來平衡，就把家裡的貓抓來，剪掉一邊的鬍子，想看看貓會不會因此失去平衡而一直繞圈；當醫生的父母親發現此事後，雖然驚訝，卻沒有責怪他，只說既然做了，就要好好觀察。母親也鼓勵他從種子開始種成植物、從毛毛蟲養到蛻變為蝴蝶，這些動手做實驗的經驗都使童年的鍾正明對生物的發育更感好奇。

鍾正明覺得自己的羽毛研究「就像在跟大自然對話，樂趣無窮！」

演化發育生物學

演化發育生物學 (evolutionary developmental biology, evo-devo) 認為生物個體發育成長至完整形態與大小的時候，會重現物種演化的過程，因此可用發育的過程，來解釋演化的過程。



鍾正明1983年獲得美國洛克斐勒大學博士學位時，和指導教授艾德曼合影。

從建國中學畢業後，鍾正明順利考進台大醫學系，成為父親的學弟。由於生性好奇，想多了解生命的奧秘，畢業後他並沒有去當醫生，而決定獻身基礎科學，追求自己的夢想。

鍾正明在1978年申請到細胞生物學的發祥地、美國洛克斐勒大學去攻讀基礎醫學，當時在九層樓的醫學大樓中，聚集了七位諾貝爾生醫獎得主。他加入分子發育生物學實驗室，致力研究細胞如何形成組織及器官，也就是「形態發生」的過程。他比喻說，如果將基因組比做一本字典，則形態發生就是將這些字組成句子和段落的文章。

鍾正明的博士指導教授艾德曼（Gerald M. Edelman）是1972年的諾貝爾生醫獎得

主，他解答了免疫系統的蛋白分子間彼此如何連結，正想知道細胞之間如何互相認識，例如視網膜細胞與視神經怎樣建立連結。由於細胞之間必須有一種比較強的特殊結合方式才能黏住，他鼓勵鍾正明去研究這個讓細胞得以互相連結的黏著分子，以及神經網絡如何連結。

鍾正明的博士研究成功找出神經黏著分子（N-CAM），並闡釋了其在神經發育的功能。他當時是以雞的胚胎經過抗體螢光染色來做模式研究，有一次在製作雞胚的脊椎切片時，雞的皮膚黏在樣本上，上面有一小片正在發育中的羽芽，顯示出單細胞層級精細的結構，而和神經發育有關的分子也大多表現在這片羽芽上，有著非常漂亮的花樣和形態。「那上面的螢光就像星星一樣照亮了夜空」，從此鍾正明決定以羽毛做為研究形態發生的材料。

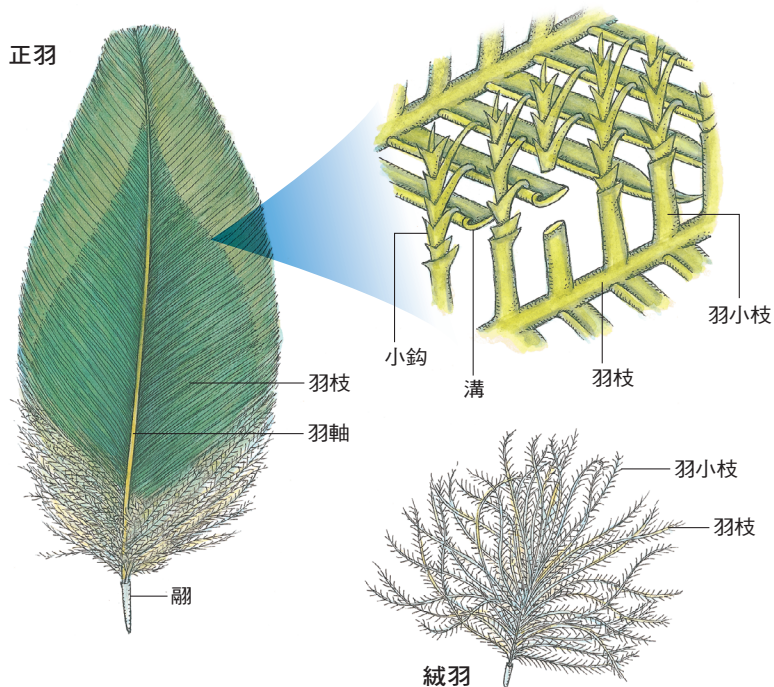
這樣的研究，前提是生物在各種組織或器官發育時，不論羽毛、神經、肝臟等，使用的是同一套「分子工具」。鍾正明舉例，這些分子工具就像樂高積木一樣，用同樣的元件，可以做成汽車，也可以做成飛機，而他是選擇比較容易分析的羽毛來了解其運作原則。

鍾正明一畢業就被洛克斐勒大學聘為助理教授，繼續待在艾德曼的實驗室工作，四年後他打算獨立時，羽毛研究卻成為他尋求新教職的阻礙，因為這並非熱門的研究題目，有人認為研究成果必須要有應用價值，也有人說要聘請他，但條件是要他轉回博士班時從事的神經學研究。直到他遇到南加州大學的病理系主任泰勒（Clive Taylor），泰勒受過英國劍橋與牛津大學的薰陶，非常認同學者可以「對每件事都知道一些，但知道某件事的全部。」

（Know something about everything, know everything about something.）於是聘請了鍾正明，並告訴他可以做自己喜歡且有創意的研究，唯一的條件是要確定那是「好的科學」。泰勒所指「好的科學」的現實

羽毛的構造

羽毛可分為正羽（pennaceous feather）和絨羽（plumulaceous feather）。正羽有一根顯著的羽軸，兩側長出羽枝，羽軸和羽枝共同構成平坦的羽片，羽枝再藉由分枝出的羽小枝勾在一起而固定形狀；絨羽只有發育不完全的羽軸和一堆雜亂的羽枝，上面長有長長的羽小枝，達到保暖的功用。



定義是可以申請到經費，而且可以發表在好的期刊，而鍾正明也做到了，「我的實驗有趣，好像很簡單，但也帶出一些道理。」鍾正明強調，不一定每個人都要跟別人擠最熱門的研究領域，應該找出自己的路。

從一根羽毛看世界

第一個專心研究羽毛的學者是法國學者桑杰 (Philippe Sengel)，他在1960年代研究羽毛的生長與分化長達10年，發現上皮組織和間質之間交互作用的重要性，奠定了古典實驗胚胎學的基礎。但是由於當時分子生物學的技术尚未成熟，無法進一步發展。直到1985~86年，鍾正明才把分子生物學的方法應用進來，並以羽毛做為研究發育生物學的工具。

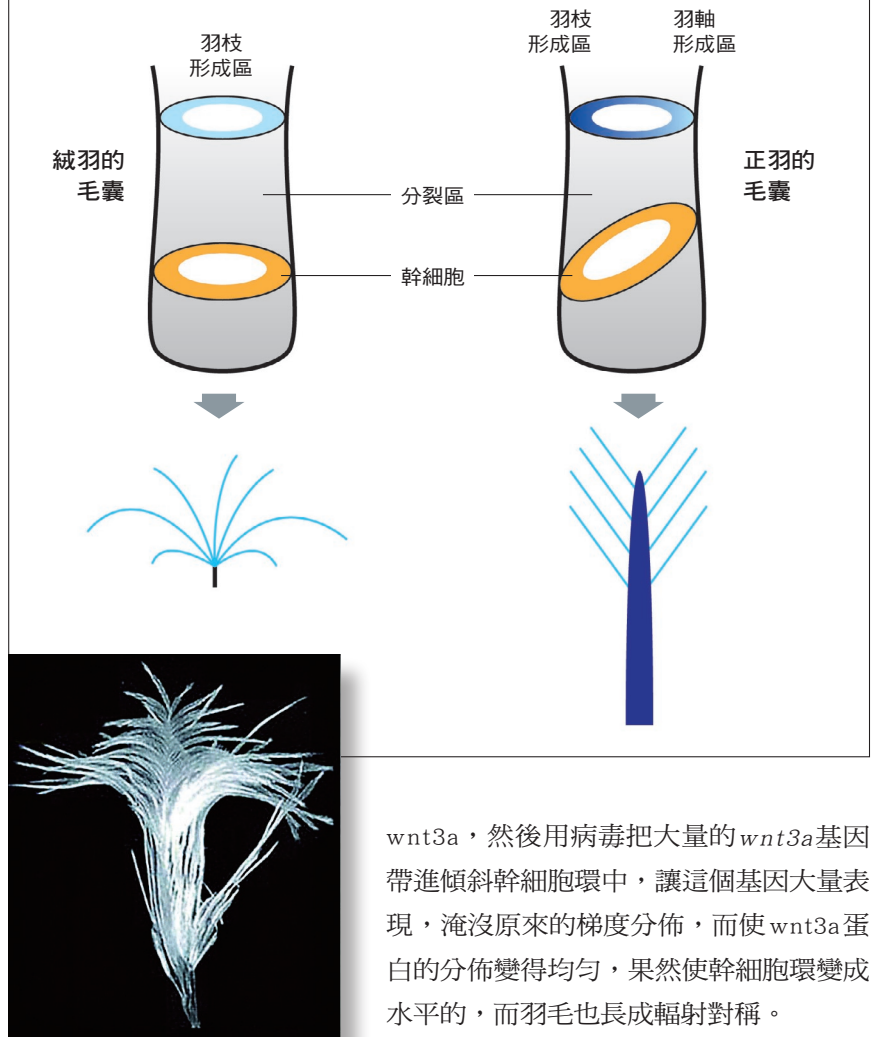
發育生物學主要是研究生物由受精卵形成後開始發育、成長的過程。動物的胚胎會分化為外胚層、中胚層與內胚層，羽毛由外胚層發育而來。以羽毛為研究對象有兩大好處：其一是鳥類通常一年換兩次羽毛，身上不同部位又有不同形狀的羽毛，容易取得，實驗時只要拔掉一些羽毛，把帶有特殊基因的疾病置入負責長羽毛的毛囊內，待新的羽毛長出來，就是基因已經被改變的羽毛，這是用其他器官或組織所做不到的。其二則是羽毛結構複雜而精確，一旦發育過程受到干擾，改變會很明顯而容易解讀。

在找出羽毛發育的步驟之後，鍾正明進一步探索羽毛為何會長成絨羽和正羽等不同形態。他和研究團隊首先發現羽毛的幹細胞位於毛囊底部，排成環狀，當幹細胞活化後，便會分裂並往上移動成熟；絨羽毛囊底部的幹細胞環呈水平排列，而正羽毛囊底部的幹細胞環則是傾斜的。

鍾正明認為，幹細胞環的斜度極可能決定了羽毛會發育成輻射對稱的絨羽或兩側對稱的正羽，後來他在傾斜的幹細胞環內，找到一個含量呈梯度分佈的特殊蛋白

羽毛形態為何不同

絨羽毛囊底部因為幹細胞呈水平的環狀分佈，會分化出輻射對稱的絨羽（左圖）；正羽的幹細胞環傾斜，因而分化出兩側對稱的正羽（右圖）。若用 *wnt3a* 蛋白將呈傾斜環狀分佈的幹細胞變成水平，即使正羽已長到一半，接下來的部份也會長成絨羽狀。下方照片所示即為上半正羽、下半絨羽的羽毛。



wnt3a，然後用病毒把大量的 *wnt3a* 基因帶進傾斜幹細胞環中，讓這個基因大量表現，淹沒原來的梯度分佈，而使 *wnt3a* 蛋白的分佈變得均勻，果然使幹細胞環變成水平的，而羽毛也長成輻射對稱。

然而有些羽毛下半部像絨羽、上半部卻像正羽，鍾正明解釋這是因為病毒帶著基因進入幹細胞後，必須要一段時間來讓基因表現，所以很可能是羽毛已經長了一部份，基因才開始表現，而每根羽毛情形不同，因此生長情形就不一樣了（見上方〈羽毛形態為何不同〉）。

這證明了 *wnt3a* 蛋白的分佈決定幹細胞環的傾斜度，而傾斜度又決定羽毛是否長成兩側對稱，這種形狀影響生長的情形稱為「拓撲生物學」(topobiology)。

羅塞塔石碑

羅塞塔石碑 (Rosetta Stone) 是一塊完工於公元前196年的石碑，上面刻有埃及國王托勒密五世 (Ptolemy V) 的詔書，以三種不同的文字呈現，因此考古學家可以用來對照各種文字的內容，解讀失傳已久的埃及象形文字的意義。羅塞塔石碑目前收藏於大英博物館。

鍾正明進一步發現，除了基因會改變羽毛的外形外，表皮幹細胞所處的環境也有影響。他指出，決定羽毛要長成正羽或絨羽的，是在幹細胞下面的訊號中心，只要改變訊號中心的環境，表皮幹細胞即可長成不同的表皮衍生器官 (見右圖)。

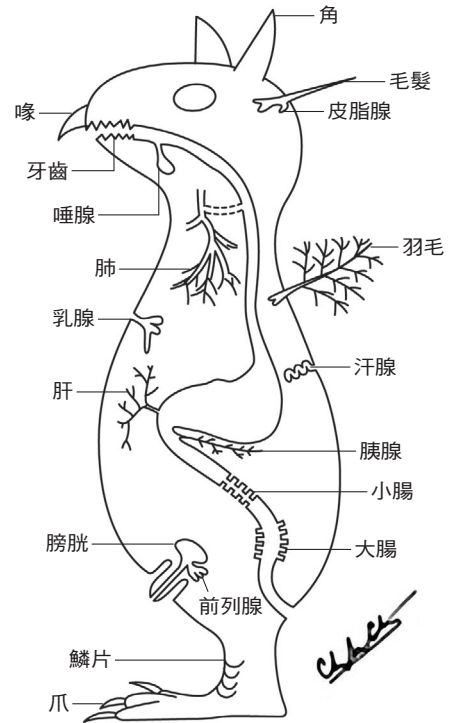
發育來源和羽毛相同的鳥喙，其形狀與大小也受到相同基因的影響。例如，鍾正明發現若在雞和鴨的胚胎發育期，鳥喙中的BMP 4蛋白增加，鳥喙就會變寬、增長；反之則會變窄、縮短。

鍾正明表示，達爾文的天擇說解釋了演化中的why，而他們所研究的發育生物學，則希望了解how。他一開始選擇羽毛做為研究題目時，並沒有人看好，但是幹細胞生物學成為熱門領域之後，他的研究很自然地推到主流。

鍾正明強調，做幹細胞實驗不應該只想利用幹細胞做自己想做的事，而是要了解「天道」，向大自然學習，了解其運作方式。他用「羅塞塔石碑」來形容自己的羽毛研究，因為每一種生物形態都是一篇不同的文章，努力破解生物語言的多樣性，對他來說是一件快樂的事。

學孫悟空吹一口氣

當然鍾正明也希望把動物再生的那一套學問應用到人類身上，他笑著說：「再生



鍾正明在1998年編著《表皮衍生器官之分子基礎》，書中闡論各器官原共享的分子過程，而變異可能由致變分子訊號的平衡造成。這是他為此書畫的插圖。

醫學的始祖應該是孫悟空，因為孫悟空只要吹一口氣就可以把毛髮變成另一個孫悟空，而我們科學家就是要學如何吹這一口氣。」他曾看過有人下巴長出牙齒，或是牙齦上長了頭髮，「這就是天機洩漏給人類看」，若能學會天機，例如把牙齒做成毛髮，對人類就會有實質的幫助。

鍾正明已經劍及履及在毛髮再生方面獲得極為不錯的成果。動物每根毛髮的生長都具有生長期和休止期的週期性，例如小鼠身上有3~4萬根毛髮，就有3~4萬個時鐘在調控各自的生長週期。鍾正明發現這些毛髮的生長會互相協調，由皮下的另一個時鐘——BMP蛋白負責，當BMP蛋白濃度高時，就會抑制毛髮內時鐘的運轉，毛髮就會一起進入休止期；如果毛髮生長要重新啟動，就得靠Noggin蛋白來將BMP蛋白移除。BMP蛋白還會協調毛髮的再生有如四季一樣循環，長的毛髮是因為毛囊處於春夏季的時間長，短的毛髮則是因

鍾正明認為自己很好命，因為有賢慧的妻子沈慰萍支持他放手追求自己的理想。沈慰萍也是醫生，有時還能從旁提供適當的建議。圖為他和沈慰萍及兒子鍾博宇於2005年到希臘旅遊時所拍攝。





鍾正明常自嘲自己專門研究雞毛鴨喙，但也慢慢磨出一些「皮毛之道」。他建議想進入學術領域的年輕人不要急功近利，應放寬心胸，挑選能激發自己熱情、又有原創性的題目，深入研究，鍥而不捨，必能開闢新徑。

為毛囊經常在冬眠。

這項研究發現了幹細胞周邊環境對其再生的影響可能是多重的，也就是除了小環境（個別毛髮）之外，還有大環境（個體生理環境）的影響；甚至他們還發現，懷孕也會影響毛髮生長週期，這又牽涉到整個個體的更大環境。這是全新的觀念，除了具有學術價值之外，也讓植髮者知道，植髮時必須同時將頭髮的環境（頭皮）塑造造成適合頭髮生長的條件。

鍾正明表示，再生醫學領域有三大議題：如何取得幹細胞、如何將幹細胞變成各種組織，以及如何將幹細胞送到人體內；他的研究是針對第二項，希望能將幹細胞做成不同組織。他舉例說，那就像蓋房子，雖然有了適合的材料，但若鋼筋水泥亂成一團的話，也蓋不成房子，所以還有很多知識需要開發、學習；除了控制幹細胞的基因以及環境外，也要知道個體如何控制數目、器官大小、排列等，還有很多新的研究題目等待探索。

勇敢追夢

由純為興趣研究羽毛發育，到現在進入

實用性很高又熱門的幹細胞研究、頭髮再生領域，鍾正明始終維持一貫理念：「研究科學是要追求真理，不是追求功利。」有了基礎，實用面向自然會接踵而至。

研究之餘，他最大的興趣就是做「超時空之旅」，利用到世界各地開會之便，有機會就參觀當地的古老遺跡或博物館。他曾經在遼西有帶羽恐龍（1億2000多萬年前）的地層採掘過，也在雲南澄江參觀過寒武紀化石的採集地；他還喜歡回顧人類文明興衰，從察訪古文明建築去感悟其宇宙觀。

學習生物演化和遨遊不同時空，讓鍾正明的眼界放寬、放遠，他說自己看盡物種和文明的起落，眼前的事也就不須斤斤計較了。

自從2008年當選中央研究院院士之後，來自國內的評審、演講邀約一下子變多，鍾正明也很樂意和青年學子分享自己的經驗，希望鼓勵年輕學生重視基礎研究，他說：「不要輕忽夢想，因為有天可能成真。」

SA

李名揚 《科學人》雜誌採訪部主任

幹細胞與智慧型機器人

除了生物方面的研究外，鍾正明最近還和美國南加大的沈為民合作，準備踏入機器人研究的領域。幹細胞與機器人有何關係？眾多幹細胞要協同分化、發育成一組織，需要協調與溝通的機制；而對機器人來說，最重要的是如何讓機器人團隊利用各種功能，組成各種形式的機器人。鍾正明指出，機器人領域的學者希望能讓機器人自行整隊排列、互相合作，這樣若把機器人送去險惡的環境（例如火星）時，便可以自行溝通，合作克服障礙，而不需要倚賴自地球傳送的訊息。鍾正明會和這些學者合寫一個數位人類的模式，藉由科技的整合，互相學習新東西，又能對人類社會有更多貢獻。