研究特色

中國醫藥大學
生命科學院

生命源自基因起
科學始解演化謎
周昌弘書

序幕

阿斯匹靈在酒精代謝中的作用
>> P. 18

中國醫藥大學生命科學院創立於2007年，目前設有生物科技學系(碩士班、博士班)以及生物科技產業博士學位學程。本院研究團隊專精之領域豐富且多元， 涵蓋生命科學中動物、植物及微生物， 同時發展基礎科學理論及生物科技產業之應用，並積極結合醫學與藥學進行跨領域合作。研究主題方面， 目前著重於分子生物、微生物、系統生物、免疫學、基因體學、生物技術、癌症分子醫學、中草藥抗癌、生態模式、生態資訊系統等。

從陸地到湖泊
>> P. 36

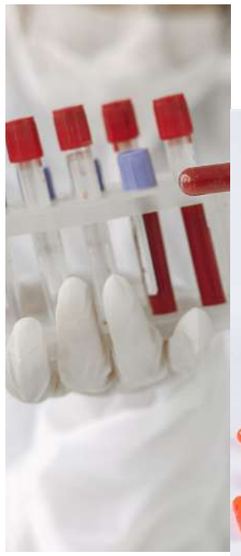
黃芩與梔子能預防沙門氏菌感染
>> P. 28

預防皮膚老化的高良薑素
>> P. 20

療法與診斷的結合
>> P. 48

目錄

生物途徑



7
更深層的相互作用

8
在人類口腔癌中的WWP1基因

9
人類口腔癌中的微小核糖核酸

10
乳癌中的遠距離雌激素反應區段

11
遠距離雌激素反應區段對雌激素受體陽性乳癌的影響

12
慢性骨髓性白血病中的ITR-284

14
膀胱癌的順鉑抗藥性

15
以蛋白激酶Cδ作為標靶治療具表皮生長因子受體突變的肺癌

16
蛋白質精胺酸甲基轉移酶3在胰臟癌中所扮演的角色

18
阿斯匹靈在酒精代謝中的作用

19
糖尿病心肌病變中的蛋白激酶Cδ

20
預防皮膚老化的高良薑素

藥物發現

25
大自然給予的天然療法

26
山奈酚在肝癌細胞自噬中的作用

26
小檗鹼在預防皮膚癌侵襲中的作用

27
大黃素能防止頭頸癌轉移

28
黃芩與梔子能預防沙門氏菌感染

29
治療幽門螺旋桿菌感染的黃芩素與黃芩苷

29
咖啡醇能預防心臟病

31
苦瓜素在抑制糖尿病心肌病變的作用

生態環境

35
淡水裏的發現

36
從陸地到湖泊

37
關於濕地裏的蝦

生物材料

41
表面結構的故事

42
兩性離子與奈米粒子

43
材料製作的新方法

診斷工具

47
治療手段取決於診斷結果

48
療法與診斷的結合

更深層的相互作用

了解細胞之間與細胞內部的相互作用機制

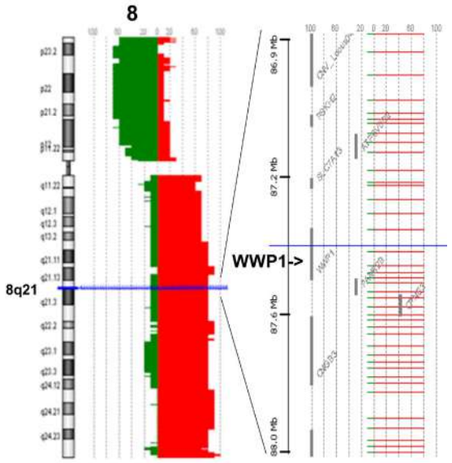
在閱讀本文的同時，您體內數百萬個細胞正透過各種化學和機械信號進行溝通和協調，幫助您理解接收到的訊息。事實上，人體的細胞隨時都在接收來自內部及外部的化學信號，這些信號可能由多種情況引起，例如： 受傷、感染、壓力，甚至是飢餓。為了對這些情況作出反應與調節，細胞透過發送與接收來自其他細胞和周圍環境的信號，以建立特定的途徑進行溝通，這些途徑被稱為「生物途徑」(biological pathways)。生物途徑涉及各種與信號或彼此間不斷產生相互作用的分子，以執行它們被指定的任務。這些途徑控制著人體對內部與外界的反應—前者如受精卵發育成嬰兒的過程，後者如暴露在花粉或塵霾之下。在眾多已知的生物途徑中，代謝途徑(metabolic pathways)、基因調節途徑(gene-regulation pathways)以及信號轉導途徑(signal transduction pathways)是最常見的三種類型。其中，代謝途徑可促進體內的各類化學反應，例如：食物消化；基因調節途徑是透過開關的方式決定某個基因的活化；至於信號轉導途徑則將外界信號傳遞到細胞內，從而觸發細胞產生特定反應。這些生物途徑對於確保人體機能與發育是否能處於最佳狀態非常重要。當一個途徑被中斷時，它可能會導致癌症或糖尿病等疾病。因此，深入了解這些生物途徑對於疾病治療以及健康維繫來說，是非常重要的步驟。

影音版

在人類口腔癌中的WWP1基因

口腔癌是全世界最普遍的癌症之一。根據世界衛生組織預測，即使醫療科技不斷進步，口腔癌的比例未來仍可能持續攀升。目前口腔癌病例急劇增加的國家包括：丹麥、法國、德國、蘇格蘭以及中歐與東歐地區；在亞洲地區也觀察到同樣的健康問題，而且發病與致死率也逐年提高。深究其因，在西方國家主要是由於過度暴曬在陽光下以及吸煙習慣和經常飲酒造成；在亞洲則主要歸咎於許多文化中食用檳榔的習慣。

與大多數種類的癌症一樣，基因變化對於口腔癌的病況發展有著重要影響。口腔癌的形成往往經過致癌基因活化、抑癌基因受抑制以及細胞週期基因異常調節的過程。這些過程可能造成細胞裡某些染色體被刪除或擴增，改變DNA拷貝數，進而打亂正常內皮細胞的生物行為，導致正常細胞轉變成浸潤性鱗狀癌細胞。而隨著正常細胞經歷一連串過程轉變成癌細胞，多種基因突變也會持續不斷累積，引發致癌基因和抑癌基因的變化。有鑒基因與癌細胞發展密切相關，中國醫藥大學生物科技學系副教授林如華與其團隊特別針對一種名爲WWP1的特定基因進行研究，了解其在口腔癌形成過程中的作用。過去的研究顯示，WWP1基因能促進結腸癌、前列腺癌以及腎臟癌中的癌細胞生長；在乳癌方面，WWP1基因同樣會促進癌細胞生長，一旦耗竭則會抑制癌細胞增殖，甚至誘導癌細胞凋亡。林教授探究WWP1對口腔癌的作用，結果發現WWP1基因經常在口腔癌細胞中出現增幅與過度表現的現象。在口腔癌患者的組織中可看出WWP1基因的DNA拷貝數以及其信使核糖核酸(messenger RNA，簡稱mRNA)的表現明顯增加；相反地，當WWP1基因表達降低，則會讓口腔癌細胞的生長受到抑制，並誘導這些癌細胞凋亡。這項研究



染色體擴增的區域以紅色顯示，綠色為染色體缺失的區域
Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 2013; 116:221-231

結果發表於2013年的《Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology》期刊，並於2014年榮獲該期刊最佳論文之殊榮。

相較於其他口腔癌研究，林教授團隊的獨特之處在於其融入了轉譯醫學(translational medicine)的概念—亦即將基礎醫學的研究直接與臨床治療連結。這樣的研究成果對於改善口腔癌治療的發展提供重要的創新思維。

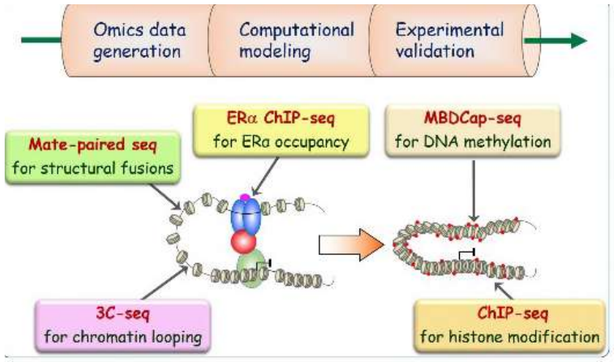
人類口腔癌中的微小核糖核酸

「早期發現，早期治療」是癌症防治的重要政策。然而對口腔癌的患者來說，早期階段的症狀並不明顯，有時只是口腔黏膜出現無痛潰瘍，導致很多病患發現罹癌時為時已晚，錯過黃金治療期。若能有效掌握口腔癌腫瘤發展的預後指標，將可望大幅改善該疾病的臨床療法。

近年有若干研究從基因表現型態的角度，分析口腔癌患者的基因變化，中國醫藥大學生物科技學系副教授蔡士彰團隊的研究即是其中一例。蔡教授利用微小核糖核酸(microRNA，簡稱miRNA)的表現型態分析口腔鱗狀細胞癌(Oral squamous cell carcinoma，簡稱OSCC)患者的基因變化，藉此探究可導致癌細胞失調的途徑並辨認可行的治療靶點。miRNA的長度為21-23個核苷酸，是淋巴細胞分化與人類癌症發展的重要標誌。它們在惡性腫瘤中可以是致癌基因也可以是抑癌基因，不同類型的腫瘤在miRNA的表現型態上也會有所不同。蔡教授的團隊結合miRNA微陣列資料探勘以及生物資訊學的方法，比較患者的正常細胞和腫瘤組織，藉此識別miRNA的特徵。研究發現，在口腔癌組織中miR-375、miR-204和miR-196a的表現量確實存在差異。其中，miR-375和miR-204的表現量降低，但miR-196a的表現量明顯提升，而且後者的抑製劑能夠阻斷癌細胞增殖。由此可知，miR-375，miR-204和miR-196a三者的共同表現可作為OSCC在臨床診斷以及預後與治療用的生物標誌。這項研究發表於2017年《Oncology Reports》期刊。由於OSCC是最常見的頭頸部癌症腫瘤之一，若能其診斷與治療的技術有所突破，將可造福許多病患。

上述的研究證明，分析miRNA的表現特徵可作為潛在的診斷工具，以達到癌症的靶向治療。未來蔡教授也希望將他的研究擴展到其他類型疾病，如：非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease，簡稱NAFLD)等新陳代謝疾病的診斷與藥物設計。

乳癌中的遠距離雌激素反應區段



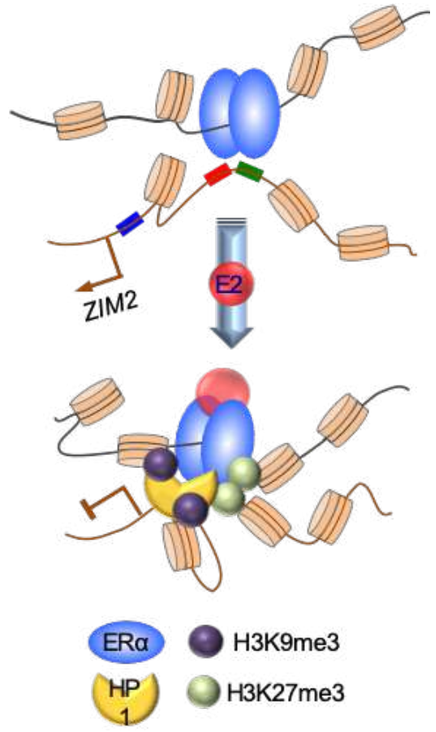
以次世代定序方式繪製出乳癌的遠距離雌激素反應區段 (Distant Estrogen Response Elements，簡稱DEREs) 完整圖譜，讓我們得以對雌激素有抵抗性的乳癌達到更好的預後分析

乳癌家族史是乳癌發生的危險因子。若一位女性的直系親屬（尤其是母親、姐妹、女兒）患有乳癌，那麼其罹患乳癌的風險就會增加。除了遺傳史外，日常生活習慣相關的因素如：飲酒、超重等也會提高乳癌發生的機率。至於為何乳癌患者以女性為主？主要的原因與其體內的孕激素與雌激素有關。乳癌細胞的表面有著一層受體，能夠捕捉在體內循環的特定激素；當雌激素或孕激素附著於這些受體時，將促進癌細胞生長。這也解釋了為何月經初潮過早或初孕年齡較遲也被視為乳癌的風險因素一因爲這些女性長期處於接觸孕激素與雌激素的狀態，罹患乳癌的風險也就隨之提升。

在腫瘤發展的過程中，基因擴增（gene amplification）是活化癌症相關基因的主要機制。基因擴增又稱基因放大，是指含有特定基因的DNA片段發生重複、拷貝數增加的狀況。在癌症領域中，許多研究人員將重心放在辨識基因擴增組區內或附近的致癌基因。然而，中國醫藥大學生物科技學系助理教授許蓓茵與其團隊則從不同方向思考，選擇跨過基因擴增對腫瘤生長的已知作用，轉而研究DNA調控區段擴增對驅動致癌機制的影響。許教授的研究興趣主要在建構不同亞型乳癌的3D基因組與轉錄，希望藉此開發出對乳癌表觀遺傳學的治療策略。在一篇發表於2013年《Cancer Cell》期刊的論文，許教授的團隊嘗試以次世代定序方式繪製出乳癌的遠距離雌激素反應區段（Distant Estrogen Response Elements，簡稱DEREs）完整圖譜。透過綜合分析，他們發現在17q23與20q13基因組區段中，局部性密集的DNA調控區段（如：DEREs）會促進乳腺腫瘤的生長，可以此作為具潛力的預後標記。此外， DEREs拷貝數的增加會強化某些轉錄活性，誘導促進腫瘤發展的生長因子，而增強染色質的交互作用，則阻礙腫瘤抑制與細胞凋亡途徑基因的轉錄。換言之，DEREs拷貝數不僅促進乳癌細胞的生長，還會讓抑制腫瘤生長的特定基因失效。後者顯示，染色質的交互作用可能是導致乳癌細胞對泰莫西芬（Tamoxifen）產生抗藥性的重要原因。泰莫西芬是最古老的激素療法，經常用於阻斷雌激素對乳癌的影響。透過這項研究，讓我們得以對雌激素有抵抗性的乳癌達到更好的預後分析，其結果也有助於拓展激素療法用於抗藥性乳癌的研究。該計畫是在美國國家衛生院的資助下完成，顯示此項議題深受國內外學者的重視。

遠距離雌激素反應區段對雌激素受體陽性乳癌的影響

雌激素受體陽性（ER-positive）是最常見的乳癌類型，在全世界約占八成的比例。由於在這類型病例中雌激素對乳癌細胞的影響極大，因此當病患完成手術、化療或放療的過程後，通常會施以激素療法阻止雌激素對癌細胞的刺激，防止乳癌復發。許蓓茵教授團隊利用前述在（Distant Estrogen Response Elements，簡稱DEREs）方面的研究基礎，針對雌激素受體陽性乳癌進行分析，發現DEREs對該類型乳癌有明確影響一尤其是在20q13基因組區段中，DERE的擴增及該區段所在染色體的擴增均與乳腺腫瘤密切相關。根據先前曾提到的研究結果，DERE在染色質的交互作用下會導致抑癌基因受到抑制，從而產生抗雌激素的癌細胞；許教授團隊透過基因圖譜進一步發現，原本位於20q13基因組區段中的DEREs經常被插入多個不同位置的基因組，導致複雜的染色體重新排列與擴增。這種被稱為「染色體破碎」（chromothripsis）的大規模突變過程會促使致癌基因的擴增。延續該研究結果，許教授團隊決定深入了解雌激素受體α陽性乳癌細胞中DERE擴增的行為。正如他們在《Oncogene》期刊上發表的成果，該團隊採用了三維間期螢光原位雜交技術（three-dimensional interphase fluorescence in situ hybridisation）分析細胞核中多個DEREs的時空聚集性。結果發現一個前所未知的機制一多個DEREs拷貝會聚集成細胞核中的轉錄單位；換言之，癌細胞染色質的交互作用並非以「單一强化子調控單一啟動子」（one-enhancer-one-promoter）的方式進行，而是利用上述的機制透過協調染色質的移動來調控多個基因的表現，這種方式會導致癌細胞增殖，促進腫瘤生長。另一方面許教授也發現，使用CRISPR-Cas9基因編輯技術刪除擴增的DEREs，將大幅改變細胞增殖信號網絡的基因轉錄圖譜，進而抑制癌細胞的增長。根據上述的發現，一項於2016年由美國國家衛生院（National Institutes of Health）資助的研究提出了一種透過破壞細胞核中的DEREs來治療乳癌的新策略。由此可見許教授的研究不僅為科學提供新知，更促進新療法的開發，造福乳癌患者。



遠距離雌激素反應區段對乳癌表觀遺傳學的治療策略模型
Oncogene 2016; 35:2379-2389