

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：研究)

食道癌之外科腫瘤學

服務機關：台大醫院外科部
出國人 職 稱：主治醫師
姓 名：李章銘
出國地區：美國
出國期間：八十八年六月～八十九年六月
報告日期：九十年三月五日

J2/c08806792

摘要

食道癌目前在台灣仍是一項不可忽略的疾病。民國八十三年台灣省衛生處的統計發現，其年齡調整後的年死亡率在每 10 萬人口中有 5.6 人，占男性癌症死因的第六位(1)。雖然其發生率低於一些高盛行地區如中國大陸等地(年死亡率平均每 10 萬人口中有 10.9 人) (2)。但是其對國人的健康，仍是一項不容忽視的威脅。而要降低食道癌的威脅，除了臨床手術的發展外，更重要的是要研究了解食道癌的可能發生的成因。而對一個臨床外科醫師而言最困難的就是如何將從臨床的訓練，轉戰到研究的領域，進而結合臨床的數據，找出可能致病的原因。

很感謝台大醫院在我第三年主治醫師，同時也是我博士班第三年學習之時，讓我有機會可以到美國~一個生物醫學總是位居全球領先地位的國家做為一年的觀摩學習，這一年的收穫，現在回想起來，真不是用筆墨可以形容的。浸淫在哈佛大學的空氣裏，聞到的是沉著的思考及冷靜的分析，並且在一個”不疑處有疑”的精神裏，創造了無限的想像與契機。在這一年間，除了我的研究有了重要的結果之外，最大的收穫是認識了許多在各個研究領域的優秀學者，在回國後我們都還繼續保持聯絡，甚至恰談未來的合作事宜。期望台灣的學術地位可以走出世界，這無疑是最好的機會。

我所進入的是 Dr. Fritz H. Bach 所領導的實驗室，它隸屬哈佛大學所屬的 Beth-Israel Deaconess Hospital. Dr. Bach 本人自 1960 年代即在免疫學界擁有盛名。在這樣的環境裏，我將與他們學習研究思考的方式，及實驗設計。

已經有一些研究，證實食道癌的發生與多種環境與遺傳因子有關。而對 DNA 損傷之修補能力的差異，也會影響到環境致癌物對生物體的致癌作用。XRCC1 蛋白為我此次研究的重點。我將攜自台灣的食道癌病患檢體做實驗分析，並與先前對這些病患所建立的資料庫做分析，得到了很不錯的結果。關於研究的詳細過程及結果我都在本報告裏做分述。在此間我也參觀了當地的醫院。並參與手術過程。其間的過程與感想，將與諸位分享。

目次

摘要:.....	1
目次:.....	2
目的:.....	3
研究過程:.....	7
統計分析:.....	9
結果:.....	10
討論:.....	11
結論:.....	13
心得感想:.....	18
建議:.....	20
參考書目:.....	21

目的

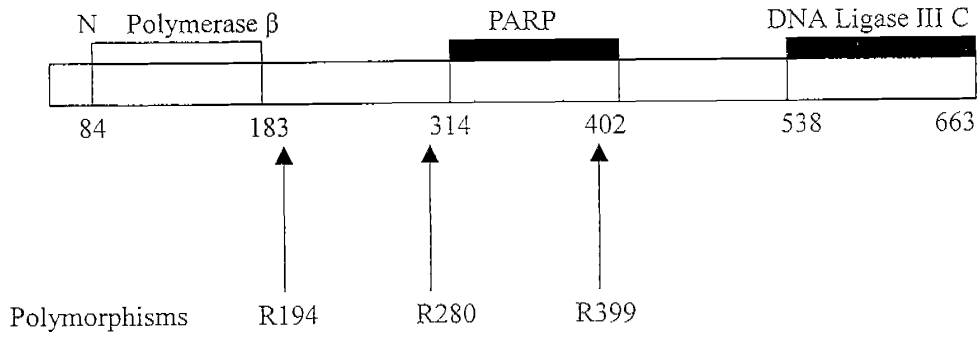
基因修補酵素與食道癌危險性之關係

XRCC1 為一核蛋白為參與 DNA 鹼基剪除修補(BER)的一重要蛋白，在其結構中第 194、280 及 399 胺基酸的位置，在正常人中有不同的基因表現型存在。之前發現這些基因多型性表現，可以影響到許多癌症發生的危險性。因此在過去一年進修中，個人探討了 XRCC1 基因多型性的表現與食道癌發生彼此間的關係。我們發覺 XRCC1₃₉₉ 可與喝酒交互作用，而增加食道癌發生的傾向(OR：2.78；95%信賴區間=1.15~6.67)。在抽煙者與嚼檳榔者也可以看到同樣的趨勢，雖然無法得到統計學上顯著的差異。其他位置的基因型與食道癌的作用則較不明顯。

食道癌的發生與多重環境及遺傳因子有關。在多數工業化的國家中，吸煙與喝酒被認為是最重要的危險因子(Yu, 1998)。在中國，飲食的因子如營養不良，新鮮蔬菜及水果攝取量不足。或者經常攝取醃製食品，則被發現與食道癌發生有重要的相關(Yang, 1980)。食道癌的年發生率在中國河南林縣超過 100 人每十萬人口，遠高於西方與台灣的年發生率。台灣根據 1996 衛生署統計，其年發生率在 6.93 每十萬人口，而大部份西方國家，其發生率大部份都在 10 每 10 萬人口以下。(Yang, 1980; Blot, 1999; Cancer registry Annual Report, DoH/ROC, 1996)。而個體遺傳的差異，在接受環境危險因子的暴露後也可產生不同的結果。例如，一些環境毒物代謝酵素的基因多型性表現，如 GSTP1, GSTM1, NAT2, 及 CYP1A1, 都可以影響食道癌的致癌危險性。

人類 DNA 在內外等多重因子的衝擊下，常有遭受到損傷的傾向。內在因子如代謝過程所產生的的過氧化合物，外在因子如紫外線，或者是環境致癌等 (Lindahl et al, 1999)。大部份 DNA 的損傷，可經 DNA 修補酵素而得到修復。這些酵素的機能，因此與細胞基因體的完整及癌化的預防有很密切的關係。XRCC1 基因(X-ray Repair Cross Complementing-1)基因，所轉錄的蛋白質，可與 Polymerase β , DNA Ligase III 與 poly (ADP-ribose)polymerase (PARP) 結合成一複合體，而執行 Base Exsion Repair (BER) 或者單股斷裂的修補(Single Strand Break Repair)有關的步驟。XRCC1 基因位於 19 對染色體的長臂(19q13.2-13.3)。在蛋白質 N 端，它與 DNA polynerae β 結合(Kubota et al, 1996)。而在 C 端 BRCT-II 的位域 (Domain), 它與 DNA Ligase III 結合。(Kubota et al. ,1996; Nash et al. 199)(Fig. 1)。而在中央的 BRCTI 位域，它與 PARP 結合。經此結合後，可與 DNA Ligase III 共同扮演 DNA 裸露探測者的角色，而相對地亦受到 DNA Ligase III 或者是 XRCC1 的抑制(Masson et al., 1998)(圖一)

圖



XRCC1 蛋白質包含 633 個胺基酸。它作用在 polymerase β , PARP and DNA ligase III 的 N 端位域 (Kubota et al., 1996), the BRCTI domain (Masson et al., 1998) and the BRCTII domain (Nash et al., 1997) as indicated. 正常人口的基因變異性被發現位在 194, 280 and 399 的胺基酸位置(箭頭處) (Shen et al., 1998)

XRCC1 的正常表現，是維持哺乳動物細胞生存不可或缺的條件。XRCC1 基因的同質缺失，在小鼠中可造成極度基因體不穩及早期胚胎生長中止(Tebbs et al., 1999)。對修補有缺陷的細胞株，經 XRCC1 cDNA 感染之後，可減少姊妹染色質體的交換與增加對致突變毒物的抵抗力(Caldecott, 1992;Thompson, 1990; Zdzienicka, 1992)

目前已知在正常人群中，XRCC1 基因有三種變異，分別位於第 194，280 與 399 等胺基酸轉錄碼之上(Shen et al.,1998)。194 與 280 轉錄碼是位於 DNA polymerase β 與 PARP 的位置之間，而 399 則是於 PARP 與 BRCT-1 結合的位域之上。

399 轉錄位的變異型，則會影響到黃麴毒素 DNA Adduct 及 Glycophorin A 的型成。而 399 變異型 (Gln)在抽煙者的周邊白血球中可見到姊妹染色質體交換的增加。經過香煙產物 NNK 處理之後，399 Gln 基因型亦有姊妹染色質體交換增加的傾向。而 XRCC1 的基因多型性，可影響頭頸部癌，及大腸癌的致癌危險性(Sturgis et al.,1999;Abdel-Rah,an et al.2000)。因為食道癌經常暴露於各種環境毒物，因此 XRCC1 的基因多型性，很可能影響到食道的致癌危險性。

在過去的一年中，我們的研究提供了一個例證，顯示細胞 DNA 修補能力在遺傳上的差異，可能影響致癌的不同傾向，此原理值得我們進一步再深究，並可能藉此在公共衛生上發現食道癌的高危險群。

研究過程

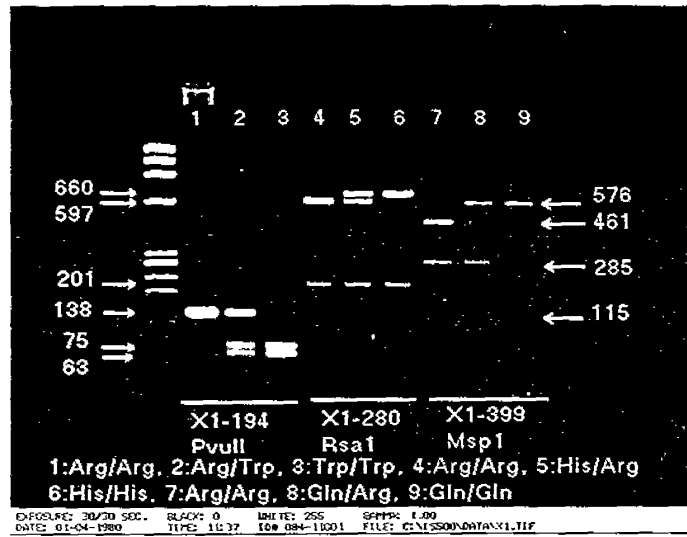
爲了證實我們以上的假設，我們檢測了攜自台灣的食道癌及正常者的 DNA。其 DNA 取自受測者的周邊白血球，經 Phenol chloroform 依序粹取，最後以乙醇沈澱。

受測者的生活背景，包含抽煙、喝酒、吃檳榔等生活習慣，均以問卷訪測方式取得，而這些資料的建立，之前在台灣已做成一完整的資料庫。

XRCCI 基因型的定序：XRCCI 的基因型，以 PCR-RFLP 決定之。第 194 轉錄位以 26240F 之引子：GTT.CCG.TGT.GAA.GGA.GGA.GGA.GGA 及 26377R：CGA.GTG.TGA.GTC.TCA.ACC.CTA.CTC.ACT 反應之。第 280、399 轉錄位以 27405F：TTG.ACC.CCC.AGT.GGT.GCT.AA 及 28265R：GGC.TGG.GAC.CAC.CTG.TGT.T 引子反應之。PCR 的反應之後，以 Pvu II (194 轉錄位)，Rsa I (280 轉錄位)及 Msp I (399 轉錄位)等限制酵素切割而測量之。

在 194 轉錄位的多型性，Trp 遺傳子可被 Pvu II 切成 63-bp 及 75-bp 兩段，而 Arg 遺傳子，則不被切割，只表現 138-bp 的原始段。在 280 轉錄位上，Arg 遺傳子可被 Rsa I 切成 63、201 及 660-bp 等三段，而 His 遺傳子則只被切成 201 及 660-bp 等兩段(圖 2)。而 399 轉錄位，Arg 遺傳子可被 Msp I 切成 115、285 及 461-bp 等三段，而 Gln 遺傳子則被切成 285 及 576 等兩段。

圖二



XRCCI 基因型在基因組 194, 280, and 399 的結果。

1-3 行代表 *XRCCI*₁₉₄ 的產物順序為 1: *Arg/Arg*; 2: *Arg/Trp*; 3: *Trp/Trp*;

4-6 行代表 *XRCCI*₂₈₀ 的產物順序為 4: *Arg/Arg*; 5: *Arg/His*; 6: *His/His*;

7-9 行代表 *XRCCI*₃₉₉ 的產物順序為 7: *Arg/Arg*; 8: *Gln/Arg*; 9: *Gln/Gln*。

統計分析

在病患/對照組中的類別變項(性別、教育程度及基因型)以 Chi-square 檢測之。而連續變項(一生抽煙、喝酒、吃檳榔的總量)，則以非平行平順技巧(Non-parametric smoothing Technique)檢驗其間的關係(Cleveland,1979)。資料的分析是以 SAS 及 S-plus 統計軟體執行之(SAS, 1988; Hastie&Tibshirani, 1990)

結果

我們總共收集了 122 個食道癌病患與 284 個正常對照組。因為 PCR 反應失敗或者是 DNA 粹取量不足，17 個病患及 20 個正常對照者的資料被排除於分析之外。在 369 個個案中，其重要統計資料列於表一。在分析中可發現抽煙、喝酒與吃檳榔明顯地增加了食道癌致癌的危險性行($P < 0.001$)。此危險性隨著終生攝取的總量增加而增加。而 XRCCI₁₉₄、XRCCI₂₈₀ 與 XRCCI₃₉₉ 基因型的分布情形則請詳見表 2，雖然具市 XRCCI₃₉₉ Gln 遺傳子的基因型(XRCCI₃₉₉.Arg / Gln 與 Gln / Gln)，在病患組中出現的頻率較低，經過多變項分析之後，其間的差異並不顯著。

因為之前的研究顯示，XRCCI₃₉₉ Gln 變異遺傳子的存在，可影響到 aflatoxin B₁ DNA adduct 及 glyciophorin A 變異體的生成，(Lunn et al, 1999)或者是在周邊白血球中 NNK 導致的 SCE(El-Zein 及 Abdel-Rahman, 2000)，我們因此把研究個案分成兩組：Arg / Arg VS. Arg /Gln + Gln /Gln。在喝酒者中，具有 Arg /Arg 基因型者，有較高的食道癌致癌危險性其 OR 值經性別、年齡、抽煙、嚼檳榔等變數調整後為 2.78(95%信賴區間=1.15667)(表三)。在抽煙者與嚼檳榔也可發現相同的傾向，但是沒有達到統計學上有意義的差異。在抽煙者中 XRCCI₃₉₉ Arg /Arg OR 值為 1.67(95%信賴區間=為 0.74~3.85)，嚼檳榔為 2.78(85%信賴區間=0.46~16.67)。而這三個基因型在無喝酒的病患與正常對照者其差別並不顯著。在非抽煙者與非嚼檳榔者也可看到類似的情況。

討論

在我們的研究中可以發現 XRCCI 的基因多型性可與酒精共同作用而影響到個體食道癌的致癌危險性。在抽煙者與嚼檳榔者，雖然經多變項分析其差別沒有達到統計上的意義，但是仍可發現到與喝酒者相同的傾向。

XRCCI 為一支架蛋白(Scaffolding protein)，它將多種蛋白聚合成複合體，而在 BER 修補中，執行修補因 DNA glycosylase 及 AP endonuclease 切割後，DNA 的鹼基缺損處(abasic site)。在協調修補 DNA 的過程中，XRCCI 不只是將各種蛋白聚集起來，而且還可進一步影響其功能。譬如在它 N 端與 polymerase B 的結合中，現在發現 XRCCI 還可與裸露的 DNA，在 DNA 彎曲的凹面結合，而 Polymerase B 則是在 DNA 的彎曲凸面處與之結合(Marintchr et al., 1999)。

如此可令受損的 DNA 與相關的修補蛋白緊密地結合，而執行精確及有效率的修補，且令此過程不受其他不相關酵素的干擾。而在 XRCCI C 端的位域中，有二區與 BRCT(BRCA1 carboxyl terminus)超巨家族，有共通的序列(Zhang et al., 1998)。此二區可獨立地與 DNA Ligase III 與 PARP 結合(Kubota et al., 1996; Nash et al., 1997; Zhang et al., 1998)，而在與 DNA Ligase III 的結合處的突變，可使細胞在 G1 期的 XRCCI 有關的斷股修補的能力喪失。Lunn(1999)等人發現 XRCCI³⁹⁹ Gln 遺傳子的出現，與 aflatoxin B1-DNA adduct 與 glyphosphorin A 變異體的形成有關。在抽煙者的周邊血球經香煙毒物 NNK 處理後，都可發現因 XRCCI³⁹⁹ Gln 的出現，而增加姊妹遺傳體交換(SCE)的機會。XRCCI³⁹⁹ Gln/Glu 基因型，可增加頭頸部癌症的致癌危險性(Sturgis et al., 1999)。在埃及，XRCCI³⁹⁹ Gln 的遺傳因子，也可增加早發性大腸癌的致癌危險性。相較於之前的發現，我們則是發現 XRCCI³⁹⁹ Arg/Arg 基因型可增加喝酒者的食道癌致癌危險性。在經過其他變因的調整之後，仍顯示出統計學上有意義的差別。在非抽煙者與非嚼檳榔者，也可發現相同的趨勢，雖然它們沒有達到統計學上的顯著差異。

DNA 鹼基的損傷，如果不影響其螺旋結構，大部份可藉由鹼基切除修補 (Base Excision Repair) 而得到恢復。這些損傷包含了去胺(deamination)，Akylation, 氧化，或是鹼基缺失等(Memisoglu 及 Samson,2000;Hickson,1997)。但是在 BER 作用中，也發現高比率的錯誤傾向(error-prone)。在 BER 的基本蛋白 Polymerase B 的修補中，其發生錯誤的比例約為 0.003~0.0004/bp/generation (Kurkel and Alexander ,1986)，其間 transition 的比例要高於 transversion。(Clairmont et al.,1999) 而在過度表現 Polymerase β 的細胞中，可發現有易於產生基因體不穩及表現自動突變表現型的傾向(Canitrol et al.,1998)。雖然 Polymerase β 缺失同樣也會引起 DNA 的甲基化與 SCE(Sobol et al.,1996;Ochs et al.,1999)。既然 XRCC1 與 Polymerase β 的結合對後者在 BER 過程中有決定性的影響，其在癌化過程中所扮演的角色，值得進一步探討。在我們正常對照組中，其 XRCC1 基因型的分佈比例，與之前 Lunn 等人發表的台灣生育年齡女性的基因型比例相類似 (1999)，但得注意的是台灣 XRCC1¹⁹⁴ Arg/Arg 基因型出現比例約為 50%，較低於美國或者是埃及(約 90%)(Lunn et al.,1999;Sturgis et al.,1999;Abdel-Rahman et al.,2000)而 XRCC1³⁹⁹ Arg/Arg 的出現頻率，在美國與台灣則是類似(約 50%)但是埃及則是較高(77%)詳見表四。

結論

XRCC1 基因多型性，可影響台灣食道癌致癌的危險性。此作用在喝酒者中，特別地明顯。一個經常性的飲酒者，如果具有 XRCC1 Arg/Arg 基因型，將有較高的食道癌發生危險性。此作用須進一步以較大的研究族群証實之。

表一 食道癌多重危險因子的OR值與95%信賴區間 (個數=369).

Variables (Groups)	Controls		Patients		OR	95%CI
	No.	%	No.	%		
Age						
years	≤65	165	(62.5)	60	(57.1)	Referent
	>65	99	(37.5)	45	(42.9)	1.25 (0.79-1.98)
Sex						
	Female	21	(7.9)	11	(10.5)	Referent
	Male	243	(92.1)	94	(89.5)	0.74 (0.34-1.59)
Smoking (pack-year)						
≤30	No	165	(62.5)	22	(21.0)	Referent
	Yes	60	(22.7)	32	(30.5)	5.39 (2.73-10.65)
>30		39	(14.8)	51	(48.5)	14.62 (7.26-29.45)
Drinking (gram-year)						
≤157	No	193	(73.1)	30	(28.6)	Referent
	Yes	35	(13.3)	14	(13.3)	2.57 (1.24-5.34)
>157		36	(3.6)	61	(58.1)	10.90 (6.20-19.15)
Betel Chewing (betel-year)						
≤494	No	251	(95.1)	62	(59.1)	Referent
	Yes	10	(3.8)	20	(19.1)	10.85 (4.66-25.26)
>494		3	(1.1)	23	(21.9)	40.53 (11.51-142.63)

表二 食道癌XRCC1 基因多型性的發生頻率 (個數=369).

Variables (Groups)	Controls	Patients
	No.%	No.%
Codon 194		
<i>Arg/Arg</i>	125 (47.3)	54 (51.4)
<i>Arg/Trp</i>	120 (45.5)	47 (44.8)
<i>Trp/Trp</i>	19 (7.2)	4 (3.8)
Codon 280		
<i>Arg/Arg</i>	212 (80.3)	78 (74.3)
<i>Arg/His</i>	50 (18.9)	27 (25.7)
<i>His/His</i>	2 (0.8)	0
Codon 399		
<i>Arg/Arg</i>	132 (50.0)	64 (61.0)
<i>Arg/Gln</i>	108 (40.9)	33 (31.4)
<i>Gln/Gln</i>	24 (9.1)	8 (7.6)

表三 飲酒者的 XRCC1 基因多型性與食道癌發生的關係 (個數=369).

Variables		Controls(%)	Patients (%)	Crude ORs (95%CI)	Adjusted *ORs (95% CI)
Drinkers (n=146)	Codon 194				
	<i>Arg/Trp + Trp/Trp</i>	38 (53.5)	40 (53.5)	Referent	Referent
	<i>Arg/Arg</i>	33 (46.5)	35 (46.7)	1.01 (0.52-	1.11 (0.56-2.17)
	Codon 280				
	<i>Arg/His + His/His</i>	11 (15.5)	19 (25.3)	Referent	Referent
	<i>Arg/Arg</i>	60 (84.5)	56 (74.7)	0.54 (0.23-	0.81 (0.29-2.22)
	Codon 399				
	<i>Arg/Gln +</i>	38 (53.5)	26 (34.7)	Referent	Referent)
	<i>Arg/Arg</i>	33 (46.5)	49 (65.3)	**2.17 (1.11-	**2.78 (1.15-
Non-Drinkers (n=223)	Codon 194				
	<i>Arg/Trp + Trp/Trp</i>	101 (52.3)	11 (36.7)	Referent	Referent
	<i>Arg/Arg</i>	92 (47.7)	19 (63.3)	1.89 (0.85-	2.27 (0.84-6.25)
	Codon 280				
	<i>Arg/His + His/His</i>	41 (21.2)	8 (26.7)	Referent	Referent
	<i>Arg/Arg</i>	152 (78.8)	22 (73.3)	0.74 (0.31-	0.88 (0.28-2.78)
	Codon 399				
	<i>Arg/Gln +</i>	94 (48.7)	15 (50)	Referent	Referent
	<i>Arg/Arg</i>	99 (51.3)	15 (50)	0.95 (0.44-	0.76 (0.29-2.0)-

表四 比較各國正常人口中，XRCC1基因多型性的基因型分佈

Genotypes	USA (Sturgis et al., 1999) % (No)	Egypt (Abdel- Rahman et al., 2000) % (No)	Taiwan (Female) (Lunn et al., 1999) % (No)	Taiwan (Current study) % (No)
Codon 194				
Arg/Arg	88.7 (180/303)	89.6 (43/48)	55.8 (67/120)	47.3 (125/264)
Arg/Trp	10.8 (22/303)	10.4 (5/48)	35 (42/120)	45.5 (120/264)
Trp/Trp	1 (1/303)	0 (0)	9.1 (11/120)	7.2 (19/264)
Codon 280				
Arg/Arg	NC*	NC*	79.1 (95/120)	80.3 (212/264)
Arg/His	NC*	NC*	19.2 (23/120)	18.9 (50/264)
His/His	NC*	NC*	1.3 (2/120)	0.8 (2/264)
Codon 399				
Arg/Arg	46.3 (94/303)	77.1 (37/48)	52.5 (63/120)	50 (132/264)
Arg/Gln	37.9 (77/303)	18.8 (9/48)	42.5 (51/120)	40.9 (108/264)
Gln/Gln	15.8 (32/303)	4.1 (2/48)	5 (6/120)	9.1 (24/264)

NC*: 無紀錄

心得感想

在進修期間裏，我也抽空去觀摩哈佛大學所屬的另一家醫院---麻省綜合醫院(MGH)，那裏胸腔外科是聞於全球的，其轉介的病患，來自於全世界，其中醫師最資深都是 Dr. Grillo，他的年齡已經 70 幾歲了，但是於手術之中，動作乾淨俐落，絲毫不見其老態。但是手術完之後，我就可以感覺到他的年齡了，不是從他的動作，而是從他的談吐，在與他的對話之中，可以感覺到其豐富的人生閱歷，與和藹的長者風範，談話的內容可以從韓戰的經驗，到最艱深的胸腔手術領域。

在回國後前最後一個月的時間，我也參觀位於日本東京的虎之門病院，那裏可以說是日本食道癌手術的發源地。Dr. 秋山洋(Dr. Hiroshi Akiyama)在 70 年代，就致力於食道癌手術的發展。他個人力主三領域的淋巴腺廓清，在他個人的研究中，顯示了包含頸部的三領域淋巴腺廓清，可改善上與中段食道癌的存活。Dr. Akiyama 本人目前已任院長，而遠離了臨床的工作。其工作已經完全由他的學生 Dr. 宇田川晴司(Harushi Udagawa)所接掌。日本人一絲不苟的做事態度，令人印象深刻，手術檯上與檯下都是一樣，一台刀早上進入開刀房，一直到下午六七時才結束，結束後，他們還花一個多小時的時間來收集與分類摘除的淋巴腺。即使如此，他們的病患，都是在術後手術檯上，立即拔管，沒有重大的問題。Dr. Udagawa 也是一位頗為健談的人，手術完後，可以與他天南地北閒話家常。或是對各種手術經驗作深入淺出的討論。他以他們即有的成就自豪，但是對於他國的臨床工作者，亦投以尊重的態度

而另外一個很大的收穫是因為我在哈佛大學研究期間，做出了許多的數據結果。而由於我是個外科醫師，對統計方面並沒有很深的功力，因此需要找一個統計方面的專門人才幫我做分析。就因為這樣，在友人的介紹下，認識了一樣來自台灣，現在在美國哈佛大學公共衛生學院(Occupation Health Program, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health) 做研究的吳明蒼醫師。我們兩人可以說是一拍即合。很快建立了合作關係。自此之後，我倆經常徹夜未眠地討論分析的結果。雖然辛苦，但是確加深了對研究的熱忱。常有”欲罷不能”之感。

由於吳醫師在美國攻讀公共衛生學的博士，並且持續留在哈佛做研究，在美國已有 8 年的時間，並且也在美國當地申請研究計劃。從與他的對談當中，可以更清楚了解整個世界的研究趨勢及環境。食道癌雖然比較偏向於為東方人的疾病。但是現在漸漸地西方人也有重視的趨勢。尤其與”基因多型性”相關的癌症研究。更是走在主流的領域裏。如果只是在台灣，最多就是藉著看盡所有的期刊論文來認識世界。而一旦有機會真的走出去，眼界將更為寬廣。而且更清楚知道，自己的方向是否正確。並期望在潮流中，可以不”隨波逐流”。走出屬於台灣，屬於自己的一條路。

而吳醫師也在與我大約同時間回到了台灣高雄。他也對食道癌很有興趣。我們計劃將來，在北高兩地，可以同時收集檢體。匯整出更完整的本土食道癌的研究統整。眼前還有好長的路程要走，而我也準備好了去面對將要來臨的所有困難。相信”熱忱可以創造永恆”。我知道我們的野心不是幻想。

一年的進修很快就結束，這一年無論是基礎或是臨床，都有不少的收穫，這段時間的進修，使我了解到唯有結合臨床與基礎研究，才能使食道癌治療更上一層樓，從基礎研究的線索可使臨床的走向永遠保持正確，並獲得進一步發展的潛力。雖然離開美國是一段海外研究學習的結束，但確是我對未來研究生涯規劃的真正開始。要做的事還有很多，等待一切的付諸實現。

建議

食道癌在台灣仍是一重要疾病，其治療目前仍然是以外科為主流。除了臨床服務之外，基礎的研究亦是提高臨床治療的一項必須的條件。感謝醫院這次提供機會讓我有機會深入探討食道癌的成因。個人覺得一個國際一流醫學中心的建立，靠的就是有效地掌握與結合臨床與基礎研究的資源，不斷地鼓勵研發與創新。在一個充份鼓勵創造的空間裏，自然產生無限的可能與潛力。希望在未來中，研發與創新在國內能得到充份的鼓勵與尊重，使我國的國際競爭力不斷地提昇與增強。以下有幾點建議，或許可以提供做為參考之用：

- 1) 出國進修對一位從事臨床工作者，助益很大。從進修之中，可了解世界醫學的列新進展，及外國制度，環境的優缺點，而提供日後自我改進的很好借鏡。唯一一年的時間，對於從事研究的工作者而言，稍覺匆促，希望國家在規劃未來進修人員的輔助時，必要時可延長其輔助期限，使其研究能真正開花結果。
- 2) 政府所提供的計劃補助經費，對一個新進的研究人員而言，實有非常大的幫助。但是相較於外國的計劃補助方式，計劃經費的運用，過於缺乏彈性。這樣會讓研究人員有很大的受限。
- 3) 希望可以廣開研究的獎勵制度，鼓勵國內的研究風氣。
- 4) 對於研究人員(包括負責實驗操作的研究助理)，可以有一個更完備的給薪制度。使得研究人員，可以長期持續地在研究路上做出貢獻。如此才可能做出一個可以長期發展的研究。
- 5) 對於抽煙，喝酒，吃檳榔等與國人生活習慣有關的議題，應用其現有的研究文獻，加強宣導其與食道癌發生的關係。以期降低食道癌的發生率。

參考書目

ALTHAUS, F.R., KLECZKOWSKA, H. E., MALANGA, M., MUNTENER, C. R.,
PLESCHKE, J. M., EBNER, M. and AUER, B., Poly ADP-ribosylation: a DNA
break signal mechanism. *Mol. Cell. Biochem.*, **193**, 5-11 (1999).

ANDERSON, L.M., SOULIOTIS, V.L., CHHABRA, S.K., MOSKAL, T.J.,
HARBAUGH, S.D. and KYRTOPOULOS, S.A., N-nitrosodimethylamine-derived
O(6)-methylguanine in DNA of monkey gastrointestinal and urogenital organs and
enhancement by ethanol. *Int. J. Cancer*, **66**,130-134 (1996)

BERGER, N.A., *Poly(ADP-ribose) in the cellular response to DNA damage*. *Rad.*
Res., **101**, 4-15 (1985).

BLOT, W.J., and MCLAUGHLIN J.K. The changing epidemiology of esophageal
cancer *Semin. Oncol.* **26** (Suppl 15), 2-8 (1999)

BROOKS, P.J., DNA damage, DNA repair, and alcohol toxicity--a review. *Alcohol.*
Clin. Exp. Res., **21**,1073-82 (1997)

BROWN, L.M., HOOVER, R.N., GREENBERG, R.S., SCHOENBERG, J.B.,

SCHWARTZ, A.G., SWANSON, G.M., LIFF, J.M., SILVERMAN, D.T., HAYES, R.B., POTTERN, L.M. Are racial differences in squamous cell esophageal cancer explained by alcohol and tobacco use? *J. Natl. Cancer Inst.*, **86**,1340-5 (1994)

CALDECOTT, K.W., AOUFOUCHI, S., JOHNSON, P. and SHALL, S., XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick- sensor' in vitro. *Nucleic Acids Res.*, **24**, 4387-4394 (1996).

CALDECOTT, K.W., TUCKER, J.D. and THOMPSON, L.H., Construction of human XRCC1 minigenes that fully correct the CHO DNA repair mutant EM9. *Nucleic Acids Res.*, **20**, 4575-4579 (1992).

CALDECOTT, K.W., AOUFOUCHI, S., JOHNSON, P. and SHALL, S., XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick- sensor' in vitro. *Nucleic Acids Res.*, **24**, 4387-4394 (1996).

Cancer Registry Annual Report, Department of Health, Republic of China, 1996

CANITROT, Y. CAXAUX, C., FRCHET, M., BOUAYADI, K., LESCA, C., SALLES, B., HOFFMANN, J.S. Overexpression of DNA polymerase beta in cell results in a mutator phenotype and a decreased sensitivity to anticancer drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **95**,12586-90 (1998)

CAPPELLI, E., TAYLOR, R., CEVASCO, M., ABBONDANDOLO, A., CALDECOTT, K. and FROSINA, G., Involvement of XRCC1 and DNA ligase III gene products in DNA base excision repair. *J. Biol. Chem.*, **272**, 23970-23975 (1997).

CASTELLI, E., HRELIA, P., MAFFEI, F., FIMOANARI, C., FOSCHI, F.G., CAPUTO, F., CANTELLI-FORTI, G., STEFANINI, G.F. and GASBARRINI, G., Indicators of genetic damage in alcoholics: reversibility after alcohol abstinence. *Hepato-Gastroenterol.*, **46**,1664-1668 (1999).

CASTELLSAGUE, X., MUNOZ, N., DE STEFANI, E., VICTORA, C.G., CASTELLETTO, R., ROLON, P.A. and QUINTANA, M.J., Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int. J. Cancer.*, **82**, 657-664 (1999).

CHATTERJEE, S., HIRSCHLER, N. V., PETZOLD, S. J., BERGER, S. J. and BERGER, N. A., Mutant cells defective in poly(ADP-ribose) synthesis due to stable alterations in enzyme activity or substrate availability. *Exp. Cell Res.*, **184**,1-15 (1989).

CHENG, K.K., DUFFY, S.W., DAY, N.E., LAM, T.H. Oesophageal cancer in never-smokers and never-drinkers. *Int. J. Cancer.*, **60**, 820-2 (1995)

CLEVELAND, W.S. Robust locally weighted regression and smoothing scatter plots. *J Am. Stat. Assoc.* **74**, 829-836 (1979).

CLAIRMONT, C.A., NARAYANAN, L., SUN, K.W., GLAZER, P.M., SWEASY, J.B. The Tyr-265-to-Cys mutator mutant of DNA polymerase beta induces a mutator phenotype in mouse LN12 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **96**, 9580-5 (1999)

CLEAVER, J.E. and MORGAN, W.F., Poly(ADP-ribose)polymerase: a perplexing participant in cellular responses to DNA breakage. *Mut. Res.*, **257**, 1-18 (1991).

DAIKER, D.H., SHIPP, B.K., SCHOENFELD, H.A., KLIMPEL, G.R., WITZ, G.,

MOSLEN, M.T., and Ward, J.B., Jr., Effect of CYP2E1 induction by ethanol on the immunotoxicity and genotoxicity of extended low-level benzene exposure. *J. Toxicol. Environ. Health*, **59**,181-96 (2000)

DAHL, A.R. and LEWIS, J.L., Respiratory tract uptake of inhalants and metabolism of xenobiotics. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.*, **33**, 383-407 (1993).

FRANCESCHI, S., TALAMINI, R., BARRA, S., BARON, A.E., NEGRI, E., BIDOLI, E. SERRAINO, D., LA VECCHIA, C., Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res.*, **50**, 6502-7 (1990)

GAO, Y.T., MCLAUGHLIN, J.K., BLOT, W.J., JI, B.T., BENICHO, J., DAI, Q. and FRAUMENI, J.F., JR., Risk factors for esophageal cancer in Shanghai, China. I. Role of cigarette smoking and alcohol drinking. *Int. J. Cancer*, **58**, 192-196 (1994).

GARIDOU, A., TZONOU, A., LIPWORTH, L., SIGNORELLO, L.B., KALAPOTHAKI, V., TRICHOPOULOS, D., Life-style factors and medical conditions in relation to esophageal cancer by histologic type in a low-risk population. *Int. J. Cancer.*, **68**, 29529-9 (1996)

HASTIE, T.J., TIBSHIRANI, R.J. Generalized additive models. New York:
Chapman & Hall. (1990)

I.D. Hickson, Base Excision repair of DNA damage, Landes Bioscience, Austin TX,
(1997)

KO, Y.C., CHIANG, T.A., CHANG, S.J., HSIEH, S.F., Prevalence of betel quid
chewing habit in Taiwan and related sociodemographic factors. *J. Oral Pathol. Med.*,
21, 261-4, (1992).

KO, Y.C., HUANG, Y.L., LEE, C.H., CHEN, M.J., LIN, L.M. and TSAI, C.C., Betel
quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in
Taiwan. *J. Oral Pathol. Med.*, **24**, 450-453 (1995).

KORNBERG, T.A., BAKER, T.A. DNA replication(Freeman, New York), 2nd Ed,
(1991).

KUBOTA, Y., NASH, R.A., KLUNGLAND, A., SCHAR, P., BARNES, D.E. and

LINDAHL, T., Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *EMBO J.*, **15**, 6662-6670 (1996).

KUNKEL, T.A. The mutational specificity of DNA polymerase-beta during in vitro DNA synthesis. Production of frameshift, base substitution, and deletion mutations. *J. Biol. Chem.*, **260**, 5787-96 (1985)

KUNKEL, T.A., ALEXANDER, P.S. The base substitution fidelity of eucaryotic DNA polymerases. Mismatching frequencies, site preferences, insertion preferences, and base substitution by dislocation. *J. Biol. Chem.* **261**, 160-6 (1986)

LAUNOY, G., MILAN, C.H., FAIVRE, J., PIENKOWSKI, P., MILAN, C.I., GIGNOUX, M., Alcohol, tobacco and oesophageal cancer: effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption. *Br. J. Cancer.*, **75**, 1389-96 (1997)

LEE-CHEN, S.F., CHEN, C.L., HO, L.Y., HSU, P.C., CHANG, J.T., SUN, C.M., CHI, C.W., LIU, T.Y., Role of oxidative DNA damage in hydroxychavicol-induced

genotoxicity. *Mutagenesis*, **11**, 519-523 (1996)

LINDAHL, T. and WOOD, R.D., Quality control by DNA repair. *Science*, **286**, 1897-1905 (1999).

LIU, T.Y., CHEN, C.L., CHI, C.W., Oxidative damage to DNA induced by areca nut extract. *Mut. Res.*, **367**,25-31 (1996)

LUNN, R.M., LANGLOIS, R.G., HSIEH, L.L., THOMPSON, C.L. and BELL, D.A., XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency. *Cancer Res.*, **59**, 2557-2561 (1999).

MARINTCHEV, A., MULLEN, M.A., MACIEJEWSKI, M.W., PAN, B., GRYK, M.R. and MULLEN, G.P., Solution structure of the single-strand break repair protein XRCC1 N-terminal domain [see comments]. *Nature Struct. Biol.*, **6**, 884-893 (1999).

MASSON, M., NIEDERGANG, C., SCHREIBER, V., MULLER, S., MENISSIER-DE MURCIA, J. and DE MURCIA, G., XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA

damage. *Mol. Cell Biol.*, **18**, 3563-3571 (1998).

MEMISOGLU, A., SAMSON, L. Base excision repair in yeast and mammals. *Mut. Res.* **451**, 39-51 (2000)

MILLER, J.A., MILLER, E.C., The metabolic activation and nucleic acid adducts of naturally-occurring carcinogens: recent results with ethyl carbamate and the spice flavors safrole and estragole. *Brit. J. Cancer.*, **48**, 1-15 (1983)

MOL, C.D., PARIKH, S.S., PUTNAM, C.D., LO, T.P and TAINER, J.A., DNA repair mechanisms for the recognition and removal of damaged DNA bases. *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **28**, 101-128 (1999).

MORITA, S., YANO, M., TSUJINAKA, T., OGAWA, A., TANIGUCHI, M., KANEKO, K., SHIOZAKI, H., DOKI, Y., INOUE, M. and MONDEN, M., Association between genetic polymorphisms of glutathione S-transferase P1 and N-acetyltransferase 2 and susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Int. J. Cancer*, **79**, 517-520 (1998).

MORGAN, W.F., BODYCOTE, J., DOIDA, Y., FERO, M.L., HAHN, P. and KAPP, L.M., Spontaneous and 3-aminobenzamide-induced sister-chromatid exchange frequencies estimated by ring chromosome analysis [published erratum appears in *Mutagenesis* 3, 286 (1998)]. *Mutagenesis*, **1**, 453-459 (1986).

NASH, R.A., CALDECOTT, K.W., BARNES, D.E. and LINDAHL, T., XRCC1 protein interacts with one of two distinct forms of DNA ligase III. *Biochemistry*, **36**, 5207-5211 (1997).

NEWCOMB, P.A. and CARBONE, P.P., The health consequences of smoking. *Cancer Med. Clin. North Am.*, **76**, 305-331 (1992).

NIMURA, Y., YOKOYAMA, S., FUJIORI, M., AOKI, T., ADACHI, W., NASU, T., HE, M., PING, Y.M. and IIDA, F., Genotyping of the CYP1A1 and GSTM1 genes in esophageal carcinoma patients with special reference to smoking. *Cancer*, **80**, 852-857 (1997).

OCHS, K. SOBOL, RW. WILSON, SH. KAINA, B. Cells deficient in DNA polymerase beta are hypersensitive to alkylating agent-induced apoptosis and

chromosomal breakage. *Cancer Res.* **59**,1544-51 (1999)

RATNASINGHE, D., YAO, S.X., TANGREA, J..A., QIAO, Y.L., ANDERSEN, M.R.,
BARRETT, M.J., GIFFEN, C.A., EROZAN, Y., TOCKMAN, M.S., TAYLOR, P.R.
Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk. *Cancer Epi.
Biomark. Prev.* 10:119-23 (2001)

RICE, P.A., Holding damaged DNA together. *Nature Struct. Biol.*, **6**, 805-806 (1999).

SANKARANARAYANAN R., DUFFY, S.W., PADMAKUMARY, G., NAIR, S.M.,
DAY, N.E., and PADMANABHAN, T.K., Risk factors for cancer of the oesophagus in
Kerala, India. *Int. J. Cancer*, **49**, 485-489, (1991).

SAS Institute Inc. SAS® Language Guide for Personal Computers, Release 6.03
Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc (1988).

SHEN, M.R., JONES, I.M. and MOHRENWEISER, H., Nonconservative amino acid
substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy
humans. *Cancer Res.*, **58**, 604-608 (1998).

SHEN, H., XU, Y., QIAN, Y., YU, R., QIN, Y., ZHOU, L., WANG, X.,

SPITZ, M., WEI, Q. Polymorphisms of the DNA repair gene *XRCC1* and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int. J. Cancer.* **88**, 601-6 (2000).

SOBOL, R.W., HORTON, J.K., KUHN, R., GU, H., SINGHAL, R.K., PRASAD, R.,

RAJEWSKY, K., WILSON, S.H. Requirement of mammalian DNA polymerase-beta in base-excision repair *Nature.* **379**,183-6 (1996)

STURGIS, E.M., CASTILLO, E.J., LI, L., ZHEN, R., EICHER, S.A., CLAYMAN,

G.L. STROM, S.S., SPITZ, M.R. and WEI, Q., Polymorphisms of DNA repair gene *XRCC1* in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis*, **20**, 2125-2129 (1999).

TAVANI, A., NEGRI, E., FRANCESCHI, S., LA VECCHIA, C., Risk factors for

esophageal cancer in women in northern Italy. *Cancer.* **72**,2531-6 (1993)

TAYLOR, R.M., MOORE, D.J., WHITEHOUSE, J., JOHNSON, P. and CALDECOT,

KW., A cell cycle-specific requirement for the *XRCC1* BRCT II domain during

mammalian DNA strand break repair. *Mol. Cell. Biol.*, **20**, 735-740 (2000).

TEBBS, R.S., FLANNERY, M.L., MENESES, J.J., HARTMANN, A., TUCKER, J.D., THOMPSON, L.H., CLEAVER, J.E. and PEDERSEN, R.A., Requirement for the XRCC1 DNA base excision repair gene during early mouse development. *Dev. Biol.*, **208**, 513-529 (1999).

THOMPSON, L.H., BACHINSKI, L.L., STALLINGS, R.L., DOLF, G., WEBER, C.A., WESTERVELD, A. and SICILIANO, M.J., Complementation of repair gene mutations on the hemizygous chromosome 9 in CHO: a third repair gene on human chromosome 19. *Genomics*, **5**, 670-679 (1989).

THOMPSON, L.H., BROOKMAN, K.W., JONES, N.J., ALLEN, S.A. and CARRANO, A.V., Molecular cloning of the human XRCC1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister chromatid exchange. *Mol. Cell. Biol.*, **10**, 6160-6171 (1990).

TRUCCO, C., ROLLI, V., OLIVER, F.J., FLATTER, E., MASSON, M., DANTZER, F., NIEDERGANG, C., DUTRILLAUX, B., MENISSIER-DE MURCIA, J. and DE

MURCIA, G., A dual approach in the study of ploy (ADP-ribose) polymerase: in vitro random mutagenesis and generation of deficient mice. *Mol. Cell. Biochem.*, **193**, 53-60 (1999).

VAN SCHOOTEN, F.J., GODSCHALK, R.W., BREEDIJK, A., MAAS, L.M., KRIEK, E., SAKAI, H., WIGBOUT, G., BAAS, P., VAN'T VEER, L. and VAN ZANDWIJK, N., 32P-postlabelling of aromatic DNA adducts in white blood cells and alveolar macrophages of smokers: saturation at high exposures. *Mut. Res.*, **378**, 65-75 (1997).

WANG, C.K, HWANG, L.S., Phenol compounds of betel quid chewing juice. *Food Sci*, **20**, 458-471 (1993)

YANG, C.S., Research on esophageal cancer in China: a review. *Cancer Res.*, **40**, 2633-2644 (1980).

YANG, Q., HERGENHAHN, M., WENINGER, A. and BARTSCH, H., Cigarette smoke induces direct DNA damage in the human B-lymphoid cell line Raji. *Carcinogenesis*, **20**, 1769-1775 (1999).

YU, M.C., GARABRANT, D.H., PETERS, J.M. and MACK, T.M., Tobacco, alcohol, diet, occupation, and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res.*, **48**, 3843-3848 (1988).

ZDZIENICKA, M.Z., VAN DER SCHANS, G.P., NATARAJAN, A.T., THOMPSON, L.H., NEUTEBOOM, I. And SIMONS, J.W., A Chinese hamster ovary cell mutant (EM-C11) with sensitivity to simple alkylating agents and a very high level of sister chromatid exchanges. *Mutagenesis*, **7**, 265-269 (1992).

ZHANG, X., MORERA, S., BATES, P.A., WHITEHEAD, P.C., COFFER, A.I., HAINBUCHER, K., NASH, R.A., STERNBERG, M.J., LINDAHL, T. and FREEMONT, P.S., Structure of an XRCC1 BRCT domain: a new protein-protein interaction module. *EMBO J.*, **17**, 6404-6411 (1998).