

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：短期進修)

赴美短期進修研究報告

服務機關：國防醫學院
出國人 職 稱：教授
姓 名：張自忠

出國地區：美國
出國期間：90年6月30日至
90年12月29日
報告日期：91年1月8日

J0 /
CO9100272

附件二

行政院及所屬各機關出國報告提要

赴美短期進修研究報告

頁數 6 含附件：是 否

出國計畫主辦機關：國防醫學院 聯絡人： 電話：
出國人員姓名：張自忠 職稱：教授 電話：02-87924820
服務機關：國防醫學院 單位：生物化學科

出國類別：1 考察 2 進修 3 研究 4 實習 5 其他
出國期間：90年6月30日至90年12月29日 出國地區：美國

報告日期：91年1月8

分類號/目

關鍵詞：固醇激素 基因表現 共活化因子

內容摘要：(二百至三百字)

細胞生長分化之調節，是近代分子生物學研究的主要課題之一。在基因轉錄的啟動區中，有許多參與調控基因表現的核醜序列。這些序列與許多蛋白質轉錄因子結合，這些轉錄因子可為組織專一或發育階段專一性而調節特定基因表現。一些轉錄因子是接受細胞外信號所控制的，包含了類固醇激素、及許多孤兒受體等。這些因子在調控管制細胞生長、分化及死亡相關之基因表現扮演了極重要之角色。近年來隨著這方面之研究入已知僅有激素尚不足使這些核受體之發揮作用，同時需要一些共活化因子參與反應，這些共活化因子又受到各種調節，這方面之進展開創了核受體全新的研究領域。由於申請人近年一直進行核受體相關方面之研究。為求增加研究縱深，對於此新領域當應加強相關新知及研究技術，赴美短期進修。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網 (<http://report.gsn.gov.tw>)

赴美短期進修研究報告

內容摘要：(二百至三百字)

細胞生長分化之調節，是近代分子生物學研究的主要課題之一。在基因轉錄的啟動區中，有許多參與調控基因表現的核酸序列。這些序列與許多蛋白質轉錄因子結合，這些轉錄因子可為組織專一或發育階段專一性而調節特定基因表現。一些轉錄因子是接受細胞外信號所控制的，包含了類固醇激素、及許多孤兒受體等。這些因子在調控管制細胞生長、分化及死亡相關之基因表現扮演了極重要之角色。近年來隨著這方面之研究入已知僅有激素尚不足使這些核受體之發揮作用，同時需要一些共活化因子參與反應，這些共活化因子又受到各種調節，這方面之進展開創了核受體全新的研究領域。

目的：

由於申請人近年一直進行核受體相關方面之研究。為求增加研究縱深，對於此新領域當應加強相關新知及研究技術，赴美短期進修。

過程：

我在 2001 年 6 月從台北飛往休士頓，德州。經過了 20 個小時的飛行後，在休士頓的 George Bush International airport 降落。我直接前往 Baylor College of Medicine 來為我的研究作安排和一些官方的程序。在與 Dr. Ming-jer Tsai 會見後即討論了這次我將研究的方案，第 2 天即立刻開始我的研究工作。Dr. Tsai 是位

在國際間有名的科學家，除了 Dr. Tsai 之外，還有 20 位 post-doc 研究員、3 位技術人員和 1 位 PhD 研究生。整個實驗室的成員都很年輕、充滿活力和滿腔的熱誠朝向精確的專業研究。至於我，雖然是訪問教授研究者的身份在實驗室工作，事實和 post-doc 研究員做的是一樣的。這個實驗室是 Department of Molecular and Cellular Biochemistry 數個實驗室中的其中一間，其專注於核受體與共同活化蛋白因子的領域上。這個 department 的首長為 Dr. Bert O'Malley。

在這實驗室的研究包含了從不同的關點來看核受體與共同活化蛋白因子的調節作用，例如：COUP I、II 和 III，steroid receptor coactivator SRC I、II 和 III，和許多其他轉錄因子有複雜的生長及變異。感興趣的要點為細胞內的特質表現結果導致基因轉錄、凋零和變異。在這個實驗室，幾個接近的方法有助於了解這個目標。研究技術的利用包括的領域有細胞生物學、細胞方法、分子生物學和生物化學。

心得：

Dr. Tsai's 和 Dr. Rosenfeld's 實驗室先分離鑑定第一類固醇受體共同活化因子(SRC-1)，取其與黃體激素受體在荷爾蒙依賴下相互作用。另外，可證實它可增強類固醇受體超家族全部分析過的成員的活性。其次，兩個相關的基因：SRC-2 (TIF2,GRIP1)和 SRC-3 (P/CIP,ACTR,RAC3,AIB1,TRAM-1)發現有相似的態度，它們全部會刺激類固醇受體轉錄的活性。許多其他的蛋白質有發現跟限制者一

樣的物質，但對接受者的活動相對的貢獻卻是不知道的。雖然有許多可能的 candidate coactivators，文獻上的報告指出，及我們初步的研究成果和謹一定限度的轉錄因子使用 SRC 家族蛋白作為共同活化者的事實，暗示著它們對於前列腺的癌症及多用途的治療目標的重要。

SRC 家族成員和其他可能的共同活化者都與細胞生長及腫瘤基因有著重要的規則在強烈的支持這個研究的假說。然而，儘管所有的這些研究，其最重要的問題為我們是否可以取這些優點，將這些共同活化者用來做預後的標籤和設計用來做抑制腫瘤生長的治療。在這個計畫中，我們有設計研究來確認，在 SRCs 的表現中能忍受的樣本和擴大到其他的共同活化者、ARA70 和 TRIP230 預備的研究。這些研究將幫助我們去影響這些共同活化者可被用在做為前列腺癌症的預後標籤。另外，我們將發現用來抑制前列腺腫瘤生長的 peptide 對抗藥。因為，這 3 個 SRC 共同活化者與 androgen receptor 共同區相互作用，我們期望，可以在抑制者將破壞所有 3 個共同活化者的活性中有進展。再者，我們預備研究的基礎，假設一般 SRC-3 對抗藥將有去抑制一些形態的 AR-非依賴型癌症。2 種形態的對抗藥將提供對於 AR 依賴型及 AR 非依賴型前列腺癌新的處理。

除了以上所描述的研究工作外，我還在 Baylor 認識了許多人，首先感謝 Dr. Mingjer Tsai、Sophia Tsai 和實驗室裡其他的成員，在實驗室中對我的支持及幫助。也感謝在 Tsai's 實驗室另兩位台灣來的 Ph.Ds。非常感激 National Defense

Medical Center 所提供了研究津貼使得這次的研究變得可能。此次的實驗對我在台灣的研究工作有很珍貴及明確的幫助。Baylor 式的特別文化及邏輯思考將在許多方面不知不覺的感染著我。

建議：

此次短期進修，能夠到一流的德州醫學中心與來自世界各地之實驗室成員共同研究工作實屬難得的機會。因此，鼓勵學者參與學術交流與合作，讓國內在此方面的進展能及早推向國際的科學領域。如能經由爭取知名學者在台灣舉辦大型國際學術會議，當可對提昇我國科學研究地位當有極大助益。