

行政院及所屬各機關出國報告

出國類別：進修

## 非小細胞肺癌之基因治療

出國人 服務機關：臺大醫院

職 稱：主治醫師

姓 名：陳晉興

赴派國家：美國

出國期間：民國 91 年 8 月 1 日至 92 年 7 月 31 日

報告日期：民國 92 年 9 月 21 日

J>/  
C09102255

系統識別號:C09102255

公務出國報告提要

頁數: 10 含附件: 否

報告名稱:

九十一年度計畫/非小細胞肺癌術後之基因及免疫治療

主辦機關:

國立臺灣大學醫學院附設醫院

聯絡人/電話:

李美美/23123456-1582

出國人員:

陳晉興 國立臺灣大學醫學院附設醫院 外科部 主治醫師

出國類別: 進修

出國地區: 美國

出國期間: 民國 91 年 08 月 01 日 -民國 92 年 07 月 30 日

報告日期: 民國 92 年 09 月 15 日

分類號/目: J2/西醫 /

關鍵詞: 非小細胞肺癌,基因治療

內容摘要: 肺癌在先進國家及台灣都是引起癌症死亡的主要原因。爲了幫助眾多末期肺癌病患發展更有效之新療法，筆者於去年八月起至美國德州大學MD Anderson癌症中心研究非小細胞肺癌之基因治療。在中央研究院院士洪明奇教授的指導下，我們在細胞株及實驗老鼠身上證實Survivin之啓動子(Promoter)具有腫瘤專一性。在啓動子之後接上自殺基因(Suicide gene) BIKDD可以有效抑制腫瘤細胞之生長，因而可能可應用於肺癌之基因治療。另外我也了解到美國國情，人民價值觀，以及世界一流癌症中心的運作模式，深刻體會美國社會的活力及競爭力來源。而基礎醫學研究主題不偏離臨床重要課題，則是MD Anderson在基礎及臨床醫學都執世界牛耳之主要原因。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

## 摘要

肺癌在先進國家及台灣都是引起癌症死亡的主要原因。為了幫助眾多末期肺癌病患發展更有效之新療法，筆者於去年八月起至美國德州大學 MD Anderson 癌症中心研究非小細胞肺癌之基因治療。在中央研究院院士洪明奇教授的指導下，我們在細胞株及實驗老鼠身上證實 Survivin 之啟動子 (Promoter) 具有腫瘤專一性。在啟動子之後接上自殺基因(Suicide gene)BIKDD 可以有效抑制腫瘤細胞之生長，因而可能可應用於肺癌之基因治療。另外我也了解到美國國情，人民價值觀，以及世界一流癌症中心的運作模式，深刻體會美國社會的活力及競爭力來源。而基礎醫學研究主題不偏離臨床重要課題，則是 MD Anderson 在基礎及臨床醫學都執世界牛耳之主要原因。

## 目次

目的.....	4
過程.....	5
心得.....	7
建議.....	9

## 目的

肺癌目前已居台灣地區癌症死亡原因的首位，其中非小細胞肺癌病患佔絕大多數。非小細胞肺癌治療的方法以手術切除為主，然而預後仍不理想，主要的原因在於絕大多數病患在診斷時已經超過手術所能處理的範疇，而化學治療及放射線治療又效果不彰。身為外科醫師，對這些末期的癌症病患往往束手無策。隨著基礎醫學的進步，癌症的基因治療愈來愈受到重視。其中又以美國德州大學的 MD Anderson 癌症中心最負盛名。因此乃申請至 MD Anderson 的分子細胞腫瘤學系 (Molecular and Cellular Oncology) 進修。

## 過程

筆者至位於 Houston 的 MD Anderson 癌症中心後，隨即進入中研院院士，同時也是分子細胞腫瘤學系系主任洪明奇教授的實驗室進行腫瘤基因治療之研究。洪教授為國際知名的學者，其專長主要為乳癌之病因研究及基因治療。在病因研究方面，洪教授著重於致癌基因 HER2/neu 引起乳癌病變及造成不良預後之機轉 (mechanisms)。在基因治療方面，洪教授長期推動抑癌基因 Adenovirus E1A 進入臨床試驗，目前已有許多頭頸部腫瘤及卵巢癌之病患受益。筆者於研究的初期，主要致力於文獻之蒐集，以找尋適合的研究主題。在與洪教授多次討論後，決定以尋找癌症專一性啟動子 (Cancer-Specific Promoter) 作為研究之主題。我們找到一個只在腫瘤細胞表達，而不在正常細胞表達之蛋白質 Survivin。在培養的細胞實驗中，我們發現 Survivin 之啟動子在腫瘤細胞中有高度活性，但在正常細胞及正常組織的活性非常低，於是我們便在 Survivin 啟動子之後加上強力細胞凋亡基因 BIKKD。此一新的基因在細胞株測試時可有效殺死腫瘤細胞，同時對長了惡性腫瘤的老鼠也具有抑制腫瘤細胞生長的療效。此計畫讓我學習許多 Molecular Cloning 的技術，培養細胞的能力，同時也能獨立操作動物實驗，收穫剖為豐碩。目前此一計劃已完成，論文也已經在撰寫之中。

除了基因治療的計劃外，在美期間我也和其他研究者合作一個分析乳癌病患預後因子的研究。在洪教授之前的著作中，他發現 p21 高度表達對腫瘤細胞的影響相當分歧，會因其在細胞質或細胞核的不同而有巨大的改變。當 p21 位於細胞核內時，可以抑制細胞週期的進行，因而抑制腫瘤細胞增生 (proliferation); 相反地，當 p21 受到 HER2/neu 及 Akt 的活化而進入細胞質後，

則會抑制細胞凋亡 (anti-apoptosis)，反而會使腫瘤細胞容易增生。針對此一基礎研究結果，我們利用 130 位乳癌病患的手術標本來做組織切片染色及存活分析。結果發現當 p21 位於細胞核內時，其預後較好，當 p21 進入細胞質時，其與腫瘤細胞內 HER2/neu 及 Akt 之活化有關，並且使預後變差。此一研究讓我學習病患的存活分析及基本統計學觀念，同時也讓我深刻了解基礎醫學的研究的確可以幫我們解決許多臨床的難題。目前此研究之論文已撰寫完畢並於國際期刊審稿中。

除了實驗室內繁忙的工作外，每週我都利用時間參加 MD Anderson 內例行性的演講及病例討論會。MD Anderson 是全世界癌症研究的重鎮，也是全美排名第一的癌症中心。其所邀請之演講者，都是在該領域頂尖的國際級大師，演講的內容也都是大師們最新且熱門的研究，有些甚至尚未在專業期刊上發表，因此收穫相當豐碩。

除了研究外，另一個值得政府當局警惕的問題是中國大陸在美國的留學生及研究人員越來越多。中國留學生為了能留在美國，大多數工作勤奮，且服從性高、抗壓性佳，往往較容易獲得教授或老闆的重用。目前美國已有許多中生代的實驗室主持人來自中國大陸。相反的，台灣留學生在美國的人數則越來越少，未來對於美國政府及民眾的影響力恐怕也會受到影響。

## 心得

在美一年，經常思索為什麼美國會是世界第一強國？而且在每一個領域幾乎都執世界之牛耳？我想可依照下列幾點分述：

### 1. 永無止境的壓力：

MD Anderson 癌症中心屬於德州大學，是一家屬於州政府的公立醫院，但其人事制度卻不像台灣的公立醫院僵化。其醫師、教師、或醫院內之員工，每隔一段時間都必須接受醫院的考核。萬一達不到醫院的要求，醫院便會要求當事人另謀高就。在這種壓力下，每一個人都兢兢業業地努力工作。即使如洪教授已是系主任，仍星期一到星期日每天待在實驗室，從早忙到晚。

### 2. 目標明確且充分合作：

MD Anderson 內有數百個實驗室，但其共同目標只有一個：為癌症研究創造歷史 (Making Cancer History)。因此不論基礎醫學或臨床研究，全都從事與癌症有關之研究。如此好處很多，一方面可集中資源，做更有效之管理及應用，另一方面則實驗室之間可互通有無。以實驗所需之腫瘤細胞株為例，MD Anderson 幾乎任何細胞株都可在某一實驗室要到，同時研究遇到困難時也很容易找到專家請教。

### 3. 分工仔細，相互幫忙：

MD Anderson 為使研能專心，且有充分時間進行研究，其實驗室內有許多人並不直接負責研究工作，而是協助其他人研究。如洪教授實驗室內有專人負責行政業務及採購，有人專長於組織切片及染色，也有人擅長於動物實驗，甚



至有人專門配置培養液及清洗實驗器具。一旦洪教授認為某一研究必須加快腳步，他就會組織一個研究團隊專門負責該項計劃，因此實驗通常可以很快完成。

#### 4. 研究主題不偏離臨床重要課題：

MD Anderson 為世界著名之癌症中心，其病患來自全球各國家，而其實驗室內進行之研究也和臨床有著密切的關係。通常是臨床病患有無法解決的問題或難以解釋的現象，就會進行基礎研究來加以探討。當基礎研究發現新的論理或現象，也會以臨床的病患資料來分析是否一致。最明顯的例子是 MD Anderson 有許多針對癌症病患的臨床試驗在進行，而這些臨床試驗的理論根據大多都是由基礎實驗的結果得來。進行和臨床病患相關之基礎研究有許多好處，尤其是新藥的研發，往往能獲得藥廠或政府部門贊助經費，研發之成果對病患及國家之競爭力也有極大幫助。

## 建議

在 MD Anderson 癌症中心學習期間，我認為其最成功之處即在於基礎醫學與臨床醫學相互配合。其實台灣的基礎醫學相當進步，有許多優秀學者從事研究工作；而台灣的臨床醫療水準和國外著名醫學中心也不遑多讓。若要吹毛求疵，我想我們的弱點在於兩邊的研究菁英沒有充分接觸和合作的機會，使我們基礎醫學和臨床醫學的研究無法更上層樓。最明顯的例子是藥品研究。新藥品雖有巨大利潤，但廠商因為必須投入大量金錢、人力及時間做研發，同時必須結合基礎及臨床研究的精英，因此台灣很難進行藥品的研發工作。基礎和臨床研究的整合，一開始需要政府的鼓勵，例如給予較多的研究獎助，或設立專責機構保障其工作之穩定都是具體的鼓勵方法。

另一個建議為確立研究方向。目前台灣的研究經費並不充裕，其實美國實驗室也常缺錢，因此如何將有限的醫療資源作最有效利用，是我們必須思考的問題，舉例來說 MD Anderson 是癌症中心，因此可集中所有資源，從事癌症研究。台大醫院美其名為綜合型醫學中心，但實際上不可能所有研究及醫療服務都是台灣第一，因此必須選定某些項目，作為深入研究的主題，如此才有成為世界一流醫學中心的可能。

最後我非常感謝政府及臺大醫院給我這個機會，能到全世界最好的癌症中心進修。除了獲得專業知識及技術，也讓我深刻了解美國強大的原因。基本上，美國是個開放、競爭的社會。任何人只要肯努力，就有機會出頭，不論你的種族，階級，甚至年齡輩分。他們以能力論英雄。只要有能力，事情做的好，大家都不吝惜給你掌聲。但是美國也是個依法行事，不太講人情的社會。在我進修一年期間，系上就有助理、技術人員、甚至教授因為無法達成院方或老闆的

要求而離職。至於台灣應該走什麼樣的路較好？實在是個難解的習題。然而面對全球化的競爭，更有效的管理及更彈性的人事及制度，應該是不得不然的選擇了。