

出國報告（出國類別：進修）

研究腫瘤生物學及相關作用機轉 以提高治療效果

服務機關：國立成功大學醫學院放射線學科

姓名職稱：陳海雯 助理教授

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 94 年 7 月 1 日至 96 年 6 月 28 日

報告日期：中華民國 96 年 8 月 7 日

摘要：

關鍵詞：腫瘤生物學、抗藥性機轉、出國進修

癌症治療與新藥的發展日新月異，均拜腫瘤生物學在基礎研究進步之賜，位於全美第四大城休士頓的德州醫學中心，是全世界最大的醫學中心，其中以美國德州大學安德森癌症中心（The University of Texas, MD Anderson Cancer Center）最為出名，已連續幾年被美國新聞與世界報導雜誌評比為全美最佳的癌症醫院。該機構不但臨床實務經驗豐富，基礎研究也全球知名。承蒙服務的國立成功大學附設醫院醫師出國進修實施計劃之支持，我得以至此進修兩年，主要是研究腫瘤生物學及相關作用機轉以提高治療效果，著重在抗藥性機轉研究。在進修期間除接受實驗室基本生物技術訓練和動物實驗訓練外，並進一步接受高等分子生物學實驗室相關之技術訓練，俾能獨立執行指導教授所派之實驗。另外我也定期參加該機構院內各腫瘤新知研討會、教育訓練和外賓演講會議，還參加美國放射腫瘤學會年會和美國癌症研究學會年會等大型國際性會議，在會議中發表論文並與國際學者互動，因此吸收到有關放射治療的臨床實務經驗與最新知識。經過兩年的訓練和學習，除了在學術研究上得到許多寶貴的經驗，對美國的生活環境和社會文化也有更深一層的認識，真是收獲良多。

目次：

目的.....	1
過程.....	2
心得.....	7
建議事項.....	8

目的：

原定計畫目標

本次赴美進修的研習目標是藉著至美國進修的機會，研究腫瘤生物學和學習相關的方法與技術，並藉著觀摩放射線治療臨床實務與國外的經驗，獲得最新相關知識，以訓練相關人員及服務民眾。

主題

爲了達到此目標，故進修的主題爲「研究腫瘤生物學及其作用機轉以提高治療效果」，除了在實驗室研究之外，也選修學分上課，並參加相關的國際會議、研討會以及相關之訓練課程，同時至醫院臨床單位實地觀摩。

緣起

位於德州南部休士頓的德州醫學中心(Texas Medical Center, 以下簡稱爲TMC)可以說是全世界最大的醫學中心，佔地超過 800 英畝，由 42 家醫院聚集組成，擁有超過上百棟建築物，包括兩家大型研究機構、兩家醫學院、四家護理學校以及牙醫學院和其他與醫學相關領域的學校。此地每年爲休士頓帶來約一百三十五億美元，包含間接貢獻的經濟效應，每天則約有十萬名員工、學生、病患與訪問者至 TMC，因而在 TMC 有超過四萬五千個停車位，這些數據約略地顯示出 TMC 規模的龐大。

TMC 中以安德森癌症中心(M. D. Anderson Cancer Center, 以下簡稱爲MDACC)最爲出名，爲全美最好的癌症中心之一，其癌症研究的水準更是居於領導世界的地位。本人從事治療惡性腫瘤的臨床工作已經十多年，出國進修研究一

直是我年輕時的夢，渴望能見識國外一流的癌症中心，學習新的知識和技術，並訓練相關人員提昇研究能力和提供更好的服務以嘉惠病患，於是向服務的國立成功大學附設醫院醫師出國進修實施計劃提出申請，很榮幸地獲得通過，遂赴美國 MDACC 進修研究。

過程：

本人在安德森癌症中心(M. D. Anderson Cancer Center，以下簡稱為 MDACC)進修日期為自中華民國 94 年 7 月 5 日開始至 96 年 6 月 26 日結束，MDACC 非常重視新進人員，對於其醫院工作與進修的人員都安排了強制性的職前訓練。職前訓練包括了對 MDACC 的介紹、其歷史傳承與使命，工作與生活上的注意事項，內容非常的務實且可凝聚員工的向心力。

我久仰 MDACC 的大名，其主建築物的門廳以溫馨而非氣派取勝，建築體卻非常巨大，尤其又經過多次的擴建，走在其內恍若迷宮。由於病患人數不斷的增加，MDACC 除了主建築體以外，還擴建其他數個建築物，部分與主建築體藉天橋相連起來。另外在 MDACC 主建築對面還有一間由 Marriott 旅館管理，專為病患家屬居住方便的大旅館。MDACC 已連續幾年被美國新聞與世界報導雜誌(US News & World Report)評比為全美最佳的癌症醫院，其員工也頗以此自豪並繼續努力維持此殊榮，MDACC 的使命頗為簡單，即是「消滅癌症」，在醫院內處處可見到標語寫著“Making Cancer History”，言簡意賅，鼓舞所有人的士氣。確實地 MDACC 在與癌症的對抗上有其特長，因此每年才能吸引超過六萬名病患（其中約二萬二千人是新病患）至 MDACC 就醫，這些病患中，來自休士頓地區、德州、

德州以外區域者約各佔三分之一，由此也可知其聲名遠播。醫院牆上懸掛著許多癌症病友康復的例子，一方面可振奮病人，另一方面顯示 MDACC 並非浪得虛名。

現今 MDACC 隸屬於德州大學(The University of Texas)，回溯其歷史，在 1936 年始由一位富商 Monroe Dunaway Anderson 捐款成立一個慈善基金，並於 1941 年創建了醫院，而逐漸茁壯成為抗癌的先鋒。這些歷史都在 MDACC 門廳二樓設立的博物館中顯著展示著，我在職前訓練中也被特別帶去參觀，顯示此機構本著創業維艱、守成不易的精神，希望大家繼續努力的期許。

MDACC 的放射腫瘤科隸屬於在放射腫瘤部(Division of Radiation Oncology) 下，號稱是全美最大的放射腫瘤部，並聘任物理師加上劑量師近百名，光是一個部門的全體工作人員就有 665 名，真是一個龐大的科部。此部門共有三個科：除了放射腫瘤科(Department of Radiation Oncology)外，還有放射物理科(Radiation Physics)和實驗放射腫瘤科(Experimental Radiation Oncology)。此三個部門分散在 MDACC 的不同地方，來往頗有距離。其臨床業務相當繁忙，現擁有直線加速器 16 台，並擁有「質子治療中心」(Proton Therapy Center)，這是全美國唯一以大學醫院為基礎的質子治療中心，浩資 2 億 500 萬美金，歷時五年才建造完成，為佔地 9400 平方英尺的兩層建築物，裏面擁有獨立的正子攝影、電腦斷層攝影和磁振造影機，展示 MDACC 非常驚人的設備和雄厚的財力。這裡都是訓練有素的專業工作人員，處理病患相當有效率而不失親切。

經過新進人員訓練之後，我逐漸熟悉整個癌症中心的歷史、地理方位、環境、交通、各部門的位置及功能、整個癌症中心的核心使命、緊急事故處理原則，也認識了許多位科部內相關的工作同仁，瞭解各儀器實驗室的位置、規則、功能和

申請操作的流程。緊接著是實驗室基本生物技術訓練和動物實驗訓練課程，我必須接受強制性「動物實驗訓練課程」，瞭解動物實驗的精神、動物中心的規定、如何麻醉動物、如何操作動物、如何將動物安樂死等訓練才能取得進出動物房資格。然後才是輻射安全訓練課程，經過考試通過取得該院的合格操作同位素執照。在進行各項訓練的同時，我也在德州大學生物科學研究所(Graduate School of Biomedical Sciences, the University of Texas Health Science Center at Houston; 簡稱GSBS)選修 Human Protocol Research 兩學分。

最初指導教授要我研究與腫瘤細胞生長、分化和存活有關的細胞內訊息傳導因子 Sonic Hedgehog (Shh)，在治療上影響腫瘤細胞存活所扮演的角色，以及其是否能提高腫瘤治療效果的治療上之引申意義。經過前一陣子的訓練，我能獨立執行動物實驗，探討化療藥物 Docetaxol 注射後，再給予 Shh 之抑制藥物，然後觀察腫瘤的治療效果，並以其他生物技術和病理組織切片染色，驗證實驗假設的理論是否正確。這部分的研究剛開始的困難在於腫瘤的動物模式之建立，若以比較簡單的肌肉內腫瘤細胞接種，由於腫瘤長在肌肉中，經過治療後的腫瘤不易測量，就算勉強測量的誤差也很大，不太容易比較出治療的效果。後來改以皮下腫瘤接種的動物模式做實驗，又因剛開始的腫瘤接種技術不佳，長出的腫瘤大小差異很大，而且有的動物甚至不會產生腫瘤，等到克服一切問題能執行動物實驗已經快半年過去了。不過後來的研究就很順利，沒有技術上的問題，實驗的假說也能順利的執行，因為動物實驗需要較長時間的觀察，所以又花了快五個月才能執行動物實驗完畢，結果發現化學藥物合併抵抗 Shh 之抑制藥物者有最佳的治療效果，再加上資料的整理和論文撰寫，幾乎第一年就過去了。

因為我想要更一進研究腫瘤生物學的分子生物機轉，故申請留職停薪延長進

修時間一年，獲得服務單位的同意，同時我的進修部門也換至分子病理部 (Department of Molecular Pathology)。

在第二年的進修期間，我先取得實驗室安全操作訓練合格證明書，接著接受分子生物學實驗室相關之生物技術訓練，包括熟悉細胞培養技術，加強無菌觀念，實際操作實驗器材，調製各種化學藥品，萃取細胞之去氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)和蛋白質(protein)，純化與定量其品質，練習西方墨點試驗方法，電泳槽操作、顯微鏡操作等基本生物技術。接著執行指導教授所交辦之實驗：「探討肺癌細胞株如何對化學藥物產生抗藥性的作用機轉。」我們的實驗室發現細胞膜上的銅離子通透通道蛋白(human copper transporter 1, hCtr1)是產生抗藥性的主要角色扮演者，本時段的研習內容為找出調控 hCtr1 基因的基因啓動子區域(promoter)之確定位置以及調節控制 hCtr1 的機轉。

於是我們製造整段 hCtr1 基因的基因啓動子區域的各種 deletion constructs，將其送入細胞中，再以 reporter gene assay 研究那一段區域是最重要的調控區。找出確定調控 hCtr1 基因的基因啓動子區域(promoter)位置後，經過系統性的基因庫搜尋，我們篩選出數個可能影響 hCtr1 基因表達的重要因子，一一測試找出何者為最主要的調控因子。並以 site-directed mutagenesis 和 PCR 的方法，將基因啓動子區域的基因重組並送入細胞中，測試其對生物的影響，以西方墨點試驗方法觀察此段基因影響 hCtr1 蛋白合成之情形。經過數個月的努力，我們的實驗室終於發現調控 hCtr1 基因的基因啓動子區域的一個最主要影響基因表達的調控因子，接著以各種生物實驗方法研究此因子如何調控 hCtr1，並致力發展具有此調控因子高度和穩定表達之細胞株，以重覆驗證實驗之假說是否正確。

在第二年進修期間，我同時又研究另一個主題：「探討受氧化還原調控的細胞內 Glutathione 影響化學藥物敏感性的機轉。」此研究緣起於 Glutathione (GSH)是生物體內一個非常重要的對抗氧化傷害的抗衡機制系統，來自身體內生合成的 (*de novo biosynthesis*) GSH 受到 γ -glutamylcysteine synthetase (γ -GCS)的調控，我們的實驗室已經成功發展出能高度表達 γ -GCS 之細胞株，因此本時段的另一個研究題目即全力研究 γ -GCS 對化學藥物敏感性之影響。結果發現 γ -GCS 高表達之細胞對化學藥物更加敏感，進一步研究顯示係肇因於細胞膜上的銅離子通透通道蛋白增加之故，我們的實驗室也就此發現更進一步研究其調控的機轉。

在美進修期間我時常在基礎研究實驗室和醫院臨床科部中來回穿梭，也參加許多場次的研討會和國際性會議，並於下列國際中發表研究成果：

1. 2006 The 48th Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO; 11/5/2006 – 11/9/2006 美國費城) :
Constitutive STAT5 Activation Correlates with Better Metastasis-free Survival in Patients with Cervical Carcinoma after Radiotherapy
2. 2007 Annual Meeting of American Association for Cancer Research, AACR; 4/14/2007 – 4/18/2007 美國洛杉磯) :
 - (1) Elevated glutathione levels confer cellular sensitization to cisplatin toxicity
 - (2) Induction of human copper transporter gene (hCtr1) expression in cultured human small cell lung cancer cells by cisplatin treatment

另外在此段進修期間，我也結識了國外的專家學者，可謂收獲良多。

心得：

在本段的進修期間，我見識到國外對研究的投入和嚴謹、一流的癌症中心的規模和運作，見識到軟硬體都需要充裕，才能成就一個建全的癌症中心，深深體會到現今醫學與科技的進展真是一日千里，各種新藥的發明和醫學各領域的進步均十分迅速，腫瘤的治療絕不可能是個人單打獨鬥就能成功的，反之，應是整個醫療團隊的共同努力。同時，因為癌症人口逐年增加，需要更多、更精確的診斷和治療方法，而腫瘤分子生物學的研究是瞭解癌症的基礎，它指引腫瘤分子影像診斷、領導新藥的開發研究、且帶領加速藥物的篩選和評估治療的效果。因為基礎研究是臨床治療的基礎，所以基礎研究和臨床上的各種治療都應有充分的瞭解的溝通，才能有好的臨床試驗、好的癌症中心，才能真正造福癌症病人，這是癌症中心的運作十分重要的必要條件。

我也認識許多位對科學嚴謹、對學術忠誠、對鄉土熱情的溫文儒雅的學者，感受到「學者亦英雄」的震撼，也見識到真正大師的風範。在美國進修期間，我觀察到這麼多從世界各地到此一流癌症中心進修的優秀研究人員，他們如此地勤懇懇、日以繼夜地醉心於研究，心中對他們真是佩服，同時也提醒自己要更加努力，才不會被時代所淘汰。

另外，經過兩年的訓練和學習，除了在學術研究上得到許多寶貴的經驗外，對美國的生活環境、社會文化、人文活動等都有更深一層的認識，儘管美國的生活費遠比台灣貴許多，而且我的第二年是以「留職停薪」的方式留在美國，我仍然十分感謝我在台灣服務的科部能讓我有此機會留在美國進修研究，相信我在美國進修的這段時光將會成為一生之中難得的經驗與美好的回憶。

建議事項：

MDACC 接受來自世界各地優秀的人才和各國來此處進修研究癌症的科學家、交換學者、醫師等研究人員，各研究實驗室幾乎都建議有心來此進修者花上至少兩年的時間才能深入研究主題與學習。以臨國日本和韓國為例，我所看到的醫師們幾乎全部都是來此進修兩年以上者，因此建議台灣多多鼓勵有志出國的研究人員以兩年為原則，並給予支持。

另外，我見到來自各國的進修研究人員都在各個階段盡量的讓自己和世界接軌，全球化的威脅逼迫著我們不能不抬頭向外看，希望政府和教育單位能用更積極的帶領，讓這一代和下一代的台灣人都有面對競爭的急迫感和解決此急迫感的能力。我建議多增加出國進修的名額和機會，讓年輕、有理想的研究人員們能儘早出國進修，不要等到青春不再、理想耗盡才能輪流排隊得到。畢竟，比較起來，硬體的建設相對容易且快速，人才的培養耗時且需要大量和多方培養，而且培養的人才總有一天會開花結果，真是最有意義的投資。