

出國報告(出國類別：開會)

全基因體甲基化 DNA 分析發現 PTPRR 基因 因為抑制子宮頸癌轉移的基因

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：賴鴻政、主治醫師

派赴國家：美國

報告日期：98 年 4 月 27 日

出國時間：98 年 4 月 17 日至 4 月 26 日

摘要

AACR (American Association of Cancer Research) (美國癌症研究學會), 是全美也幾乎是全世界癌症研究最大的學會之一, 往往呈現癌症研究領域最新的觀念與技術, 對癌症研究領域的人來說, 是個吸取新知的好機會, 也有很好的機會, 建立起合作的橋樑。今年參加的 AACR, 對 Eigenetics (DNA methylation), Cancer stem cells, microenvironment, metastasis, microRNA, cervical cancer and ovarian cancer 等與自己實驗室研究相關領域的進展, 進行瞭解。DNA methylation 著重在技術的進展, epigenomics 的 approach 已經變得更可行, 開發生物標記的競爭, 將更加激烈。cancer stem cell 的爭議仍在, 臨床的意義仍分歧, 乳癌癌幹細胞進展的比較快, 卵巢癌幹細胞相對不好切入, 這是我們與全世界競爭的好機會。microenvironment、metastasis 與 miRNA 著重在觀念的推進, 對機制的探討, 有重要影響, 研究模式, 有很多值得借鏡。子宮頸癌在先進國家, 著墨較少, 開發中國家, 卻需求殷勤, 我們所著重在生物標記的開發, 以擠身領先之列。卵巢癌則著重在研究模式的建立, 結合目前我們的癌幹細胞與 DNA 甲基化的研究, 將有一席之地。與會中, 與國內外研究學者互動很多, 也有很多的合作可能, 將在未來的研究中, 陸陸續續建立合作計畫。一趟疲憊的行程, 收穫豐盛, 知識上充實很多、技術上更瞭解趨勢、合作的網絡, 更加密切與多元。一切的吸收, 就待化做實際的作為, 一點一滴的推進, 期能有更好的成果, 落實本院醫學中心研究發展的角色。

目 次

本文.....	4-9
目的.....	4
過程.....	5
心得.....	6-8
建議事項.....	9
附錄.....	1-34
(Epigenomic analysis of DNMT3B-mediated cervical cancer invasion by methylated DNA immunoprecipitation identifies PTPRR as a metastasis suppressor gene.....P31)	

本文

一、目的

AACR (American Association of Cancer Research) (美國癌症研究學會), 是全美也幾乎是全世界癌症研究最大的學會之一, 每年的年會, 都吸引上萬人次來自全球的癌症相關的研究人員, 包括來自各大學及學術單位的研究人員、博士後研究人員、博士研究生、來自各醫學中心的醫療人員, 各層級政府部門與癌症政策相關的人員、醫藥產業相關的公司與投資者、民間健康促進團體與非營利機構及各種的媒體, 參與人數之多、層次之完整, 涵蓋範圍之廣泛, 均為癌症研究領域之冠。AACR 的年會, 往往呈現癌症研究領域最新的觀念與技術, 對癌症研究領域的人來說, 是個吸取新知的好機會, 同時, 來自世界各地有共同興趣的研究人員, 也有很好的機會, 建立起合作的橋樑, 這對台灣的研究人員而言, 是一個促進不斷學習與建立國際合作的熔爐。職多年來於婦科癌症之研究, 已通過 AACR 的審核, 成為 AACR 正式的 active member (活躍會員), 每年若時間與計畫補助許可, 均親自參與, 期能有效調整研究步調與方向, 發展先進之技術, 與建立國內、國際與產業界的合作, 務實的解決現有臨床上未解的重要課題, 落實本院醫學中心研究發展的角色。

二、過程

大事記：

航班：4/17 台北—4/17-18 洛杉磯—4/18-22 丹佛—4/22-25 舊金山—4/26 台北

4/17 Denver 大雪，機場關閉，滯留 LA 一日，於 4/18 抵達。

4/19-22 AACR 大會，由於大會有多達上百場演講與數千個壁報展示，行前已先利用大會所提供的線上的查詢與個人化的排程系統，將有興趣的主題依時段列出，以便在這龐大的會議中擷取相關資訊。排程系統所列之內容如[附件](#)。

4/20 中午參加由國家衛生研究院吳成文院士所帶領的參訪團，參訪科羅拉多大學癌症研究中心。

4/23 參訪位於舊金山微流體公司，並進行由台灣送達的檢體的實驗

4/24 於微流體公司分析實驗結果

三、心得

A. 表基因與甲基化 DNA (Eigenetics and DNA methylation)的進展

在觀念上這幾年來並無太大改變，倒是研究方法的進展，非常快速，許多全基因體的分析技術，MassARRAY (Sequanom), Bead array (Infinium, Illumina) 及超高量的基因定序技術 (Solexa, SoLid)

，都變得越來越可行。除了儀器設備本身的取得與使用之外，前處理作業如 enzyme digestion, sonication, methyl-DNA immuneoprecipitation, chromatin immunoprecipitation 也具有重要影響。

產出 Data 之後的 bioinformatics 也是最後驗證實驗結果真實性的重要一環。目前，本院並無這些貴重的儀器設備，但都有管道可以取得使用這些平台。前端處理的技術，本實驗室已累積相當的經驗，後端的 bioinformatics 也正發展中。這部分的技術與觀念，本院與大多數研究單位相比，並不遜色。倒是，必須善用這些進展快速的技術，盡快運用於臨床問題的解決上，方能在這個領域，佔有一席之地。

B. 癌症幹細胞 (Cancer Stem Cells) 的進展

癌症幹細胞的觀念，快速進展，幾乎所有的癌症都號稱，可以分離出癌症幹細胞也有正，但所有的報告，以乳癌幹細胞的報告最多，這和乳癌的高發生率有關。但事，究竟如何看待癌症幹細胞？有很多不同的意見。有證據已顯示，癌幹細胞，起源於正常的幹細胞，也有人認為，癌幹細胞指系癌細胞的一種表現型(phenotype)。但無論如何，高抗藥性與高放射治療抵抗性，是這類癌幹細胞的特性，它的分化，也蘊藏了，治療的機制。許多的研究團隊，致力於此。最後，會有什麼樣具有臨床意義的發展，仍在未定之天。我們自己的研究團隊，已成功分離卵巢癌與乳癌幹細胞，並直接切入新藥與生物標記的研發，近期內，獲致相當不做的成果，與大多數研究團隊相較，並不遜色，也有我們自己的特色。但是，相關的基礎研究所能投入的資源，非常有限，必須建立有利於癌症幹細胞更基礎研究的材料與思維，並積極尋求多方的合作機會，才能有利於長期的發展。

C. 癌症生成的微環境 (microenvironment) 的角色的進展

癌症的生成，與細胞所處在的環境有關，這個議題，越來越顯的重要。細胞與環境間的互動，決定了很多事，也存在許多解決問題的機會。但是，這類的研究，如何建立研究的模式，並不容易。這次的會議，也在我們有興趣且經長期思考的主題上，給予更多的思考辯證，許多可能性，變得更加具體，近期內，可望釐清邏輯與實驗架構之後，著手進行。

D. 癌症轉移 (metastasis) 的研究

癌症轉移的機制，近年來在 EMT 的探討很多，今年也不例外，在許多 EMT 或 MET 的機制上，也有很多的報告，研究 EMT 似乎就成了這幾年，癌症轉移的研究重點。其中，對 EMT 的訊息傳遞與基因調控機制，著墨頗多。甚至，EMT 也是癌症幹細胞的特性之一，這部分的進展。實驗室也做了很多，但是，相對其他研究團隊的深入探討，我們目前著重在未知的甲基化基因與癌症轉移的關係，是否透過 EMT 的調控，而非 EMT 本身的生物現象的探討，方向與重點上，不太一樣，如何在如此競爭激烈的領域中，找到自己的切入點，還要加把勁。

E. MicroRNA

MicroRNA 是新興的熱門領域，有許多的研究切入，對抗藥性、對癌症轉移的調控，與表基因的調控，都有研究。也有利用 microRNA 作為癌症篩檢或預後指標的研究，也有一些生物資訊的報告。在生物學機轉的研究上，microRNA 有其新穎性，但是，臨床的切入點為何？值得再仔細思考。目前，我們自己也做了一些 miRNA 的研究，發現與卵巢癌癌症幹細胞的抗藥性有關，這樣也是非常獨特的發現，應加速完成這部分的研究。

E. 子宮頸癌 (Cervical cancer)

子宮頸癌，是我們實驗室研究多時的癌症，主因為台灣是高發生率的國家。但是，對美國而言，子宮頸癌並不是最主要的議題，加上，疫苗的研發成功，對子宮頸癌的報告，並不多。反倒是，引起子宮頸癌的人類乳突病毒 (HPV) 在頭頸部癌症的角色探討比較多。但是，

這正是我們的優勢，在眾多開發中國家，子宮頸癌的問題，仍然很嚴重，且，美國不願對子宮頸癌相關的篩檢議題花大筆的經費繼續研發，相對我們的研究，就非常獨特且重要。我們實驗室，在子宮頸癌甲基化生物標記的研究上，已經是領先全球的團隊之一，目前正進行的計畫，若能盡快完成，領先的地位將更加穩固，除學術地位之外，更具有高度的產業價值。會中來自荷蘭的研究團隊，也報告了自我採檢作為子宮頸癌篩檢的成果，與我們正準備發表的研究相似，但是，我們的成果優於荷蘭團隊的成果。如何加強與國際研究團隊的合作，擴大本院研究成果的影響力，有待繼續努力。

F. 卵巢癌 (Ovarian cancer)

卵巢癌的研究，這幾年逐漸受到重視，主要因為數十年來在診斷與治療上，並無太大突破，但又是婦科癌症致死率最高的癌症。會中，有不同的方式號稱分離出癌症幹細胞，結果還很初步，與目前本實驗室相對的研究計畫，並沒有比我們進步。倒是，有一個日本團隊的正常卵巢上皮細胞的培養，對發展未來的卵巢癌基礎研究，可能有幫助，會中與其代表討論，同意將相關的研究材料與我們分享。另一個英國的團隊，發展出了 3D 的卵巢細胞培養模式，也是很可參考的方法，他們所建立的許多正常卵巢上皮的細胞株，對我們未來的研究也會有幫助，會中也答應將提供我們研究使用。其他許多針對個別基因對卵巢癌轉移能力與抗藥性的研究方法，都可以未來計畫的參考。

四、建議事項

1. 經費支援貴重儀器付費使用：現在儀器設備的進展，日新月異，許多貴重儀器，獲取成本高，維護不易，使用率也不高，且編列預算的時程太久，當預算編好，儀器買好，可能都已經過時了。是否考慮，編列部分預算用於新穎或貴重儀器使用費，當院內有研究需要用到時，可以付費使用到最新的儀器設備，增加競爭力。這樣的策略，也比較具有效益。

2. 投資具有產業價值的研究：技術的進展提供了前所未有的機會，挖掘具診斷或治療價值的智慧財產。表基因的研究，正進展到具有潛力的生物標記開發階段，基於本院目前的基礎，應盡快利用更好的平台，開發具潛力的智慧財產。這是全世界的競爭，就像花了好多年的時間，偵測到哪裡有金礦，當別人都用挖土機或爆破的方式來做開採時，我們若只能用圓鋤十字鎬或是只能淘金砂，這樣的競爭，終究是望而興嘆。院內若有經費，是否策略性的支持這類智慧財產權的待開發，而不只是聊備一格的 papers。

3. 整合學院的基礎研究與醫院的臨床資源，支持轉譯研究：臨床的檢體與病歷資料，是任何研究要轉為應用必備的資源。本院目前檢體與臨床資料的整理，零星分散，沒有專人負責。應成立任務導向的編組，由基礎研究到轉譯研究，建立主題研究團隊，訂定明確的目標，收集適當量的檢體種類、數目與病歷資料，明確的以轉譯本院所開發的智慧財產，增加智慧財產價值的研究為目的，並導入產業界力量，促進生技產值的產出。