出國報告（出國類別：進修）

腫瘤基因治療心得報告

服務機關：高雄榮民總醫院 耳鼻喉部

姓名職稱：蘇性豪 主治醫師

派赴國家：美國 北卡羅萊納州州立大學

出國期間：99/06/14 ~ 100/08/31

報告日期：100/10/27

摘要

晚期頭頸部癌症由於癌細胞容易四處蔓延，往往在經歷了大型手術、放射治療以及化學治療之後，仍然面臨著容易復發的風險。”基因治療”已經開始進入臨床試驗的階段，很有機會成為下一個治療選項，這是我們可以提早認識的治療方式。

美國北卡羅來納州立大學藥學院分子藥劑系主任 Dr. Leaf Huang 是第一位以非病毒載體作基因治療臨床試驗的研究人員，很榮幸得到他的同意，前往他位在 UNC-CH 的實驗室參加實際的開發研究。

實驗顯示，以帶正電的 liposome 及其他陽離子聚合物搭載適當的 RNA，裹上一層含有針對腫瘤細胞受體的配體聚合物形成奈米顆粒，另外以接種腫瘤細胞而長出腫瘤的裸鼠作為動物模型，經由尾靜脈注射這些奈米顆粒，可以干擾腫瘤細胞的基因表達，甚至使腫瘤變小或消失。

目次

一、 目的	p 4
二、 過程	p 5
三、 心得及建議	p 7

目的

耳鼻喉科在醫學中心的任務也包含了頭頸部腫瘤的治療，癌症是其中的一項重大議題。晚期頭頸部癌症由於癌細胞容易四處蔓延，即使醫師費盡心力為病患進行大型手術、照射放射治療以及施打化學治療，病患也努力地熬過了這一切治療的過程，仍然苦於癌瘤的容易復發及因此帶來的病痛。在這段醫師與病患一起艱苦奮鬥，但末期癌症患者逐一在眼前凋零之同時，我不禁想知道，在這生物科技與時俱進的當代世界，有沒有其他正在發展中、可以作為對抗癌症的治療選項呢?望向已經開始進入臨床試驗的”基因治療”，這似乎將是我們對抗頑強癌症的新希望。

基因治療的作法，是直接將基因注入患者身體，去取代或干擾有問題的基因，而改善病況。包括免疫缺損疾患、癌症、帕金森氏病、先天性眼盲等疾病都曾有相關治療成果刊登。

為了將治療性基因有效送入人體，必須依賴適當的載體運輸，以免基因還沒有到達病灶，便已經被酵素分解、或由腎臟清除殆盡。最好這個載體還能夠精準地瞄準病灶，提高病灶部位的治療濃度，減少對全身其他部位的影響。運輸基因的工具，可以區分為病毒載體與非病毒載體。考慮病毒載體可能引發強烈的免疫反應副作用，致癌性的隱憂，以及可攜帶基因量較少的限制，筆者認為非病毒載體正好可以彌補這些問題，將來不論在實驗階段或是臨床使用，都會是一個比較容易處理及改良的工具。北卡羅來納州立大學藥學院分子藥劑系主任 Dr. Huang 已經開發出以脂質體為主的非病毒載體，所以筆者申請前往他的實驗室進修，深入學習基因治療這項課題。

過程

北卡羅來納州位於美國東岸，我所前往的 University of North Carolina 歷史悠久，是美國第一所州立大學，有許多分校散布各處，其中位在 Chapel Hill 的本校(UNC-CH)是學術重鎮，與鄰近的 Durham (擁有 Duke University)，及 Raleigh (北卡首府，擁有 North Carolina State University) 等三個城市形成 The Research Triangle Park，有大型藥廠(如 GSK, Bayer)、植物生技公司(如 Syngenta)、IBM、Cisco 及許多小型生技創業公司座落其間，是美國非常重要的生技科學園區之一。

UNC-CH 的研究資源十分豐富，除了體制內的研究人員之外，也有許多訪問學者在此進行研究，所以一切與研究相關的事項，都有完整的規範，並以網路介面來進行通訊及管理。完成報到程序，便會取得學校身分識別碼(PID)，以及磁卡(One card)一張。以 PID 上網登錄取得個人 Onyen 帳戶後，便能使用校內的各個圖書館、學術網路、電子郵件信箱、報名參加各種新型儀器的訓練課程以及預約儀器使用時間。貴重儀器往往分布在不同的系所大樓，完成了訓練，便能申請將該大樓的通行權加入磁卡中，這樣在入夜後，即使大樓的門關了，也還能讓持卡人可以方便進出建築物，繼續埋頭研究不受時間限制。UNC-CH 設立了環境健康安全部門(Environment, Health and Safety Section)，重視研究時環境及個人的各種安全議題，所有初入研究單位的人員，都必須上網完成健康評估、安全訓練課程及測驗；同時也設有訪視人員不定時查訪，如有重大缺失，委員會甚至會作出關閉實驗室的決定。

Dr. Leaf Huang (黃力夫教授)是 UNC-CH 藥學院分子藥劑系主任，也是一位傳奇人物：大學時主修物理學，但突然喜歡上了生物學，之後取得生物物理學博士，便逐漸轉往生物化學及藥學領域發展。他很早便開始研究 liposome，在這上面已鑽研了超過 35 年的光陰，嘗試著以它來包裹及傳送物質至生物體內細胞中，斐然有成，也是第一位以非病毒載體作基因治療臨床試驗的研究人員。

發展運送基因的非病毒載體，可以用簡單的物理學概念來說明。由於核酸(DNA 或 RNA)分子是帶負電的，所以加入帶正電的 liposome 大型團塊混合時，可以因為電性的相異，而吸附包裹核酸物質。如此，原本溶解於水中，分散不成形的核酸，便被凝聚濃縮在 liposome 裡形成直徑約 50~200 奈米的顆粒，當進入生物體內時，受到保護不被核酸水解酶破壞。顆粒的大小也很重要，由於腫瘤的微靜脈引流多半很差，在腫瘤組織中會形成約 40-500 奈米的間隙，相對地，腎絲球或其他正常組織的間隙則大約為 5-8 奈米，所以這些奈米顆粒便不易進入腎絲球，遭到腎臟移除的命運。相反地，這些奈米顆粒會有較多的時間停留在腫瘤組織的間隙中。

除了電性的考量，磷脂質的單體結構、liposome 的組成方式、與核酸之間的濃度比例、是否加入其他帶正電荷或負電荷的添加物，也會影響奈米顆粒的大小與性質。研究持續演進，利用疏水性的條件，在磷脂-核酸結構物外包裹上一層含有針對腫瘤細胞受器的配體聚合物，可以提高奈米顆粒在腫瘤的分布，同時讓腫瘤細胞因為配體-受器反應，而吞進這些

奈米顆粒，達到治療效果。簡單地說，這樣的奈米顆粒可以保護核酸不被降解，同時具有標靶的效果，直指病灶。實驗成果顯示，以接種腫瘤細胞而長出腫瘤的裸鼠作為動物模型，經由尾靜脈注射搭載適當 RNA 的奈米顆粒，可以干擾腫瘤細胞的基因表達，甚至使腫瘤變小或消失。

Dr. Huang 追求創新，持續地根據科學的最新發現前進。他的研究方向並不侷限於基因治療，也從免疫學入手，以奈米顆粒的形式開發腫瘤疫苗；一方面繼續開發新的基因載具，也嚐試以之開發腫瘤的造影工具。在他的實驗室裡人才濟濟，除了實驗室經理(1 位)及博士班學生(4-6 位)外，也有來自生物或化學領域的博士後研究員(4-5 位)以及各國訪問學者(4-5 位)從事這些頂尖的研究。大家依照研究的主題分組，各組每週與教授會面一次，報告實驗的最新數據以及討論所遭遇的困難。每週週五的中午，是整個實驗室的會議時間，教授固定會訂 pizza 當作午餐與大家分享，同時由輪值排定的一位實驗室成員報告自己幾個月下來的研究成果，讓大家多少也能了解其他同仁的研究情形，以及意見交流。每週三的下午，固定有學術演講，講者有外賓、也有學院當中其他實驗室的研究人員，讓大家可以接觸最新的第一手資訊。

由於早年在物理學方面的訓練，Dr. Huang 常以物理觀點來理解思考實驗進行中所遭遇的問題，並擬定解決之道；也用來判斷其他研究團隊的新發現是否合理，而不會輕易相信、盲目跟隨。一些看似複雜的理論，他能用深入淺出的說明，讓人很快掌握到重點，有種恍然大悟的喜悅。教授從年輕時就投注大量的時間與精力在實驗上，研究經驗非常豐富，也很能理解年輕科學家的心思，在知識傳承之外，假日時還會邀請大家去聽道(他是一位虔誠的基督徒，也是一位很棒的傳道人)。經常用他獨有的幽默方式逗得大家哈哈大笑，但偶而責備人時，幾句話就會令人戰戰兢兢、食不知味。這樣子來激勵人心，持續推動團隊向前。除了實驗室有好的成果發表，教授也經常參加會議、四處演說，非常地忙碌。他的實驗室因此獲得許多研究經費支持，光是來自 NIH 的挹注就有三筆，讓整個實驗團隊面對市場上眾多新型試劑時，可以有較多的選擇，不致於因為擔心經費而躊躇不前。

在實驗室裡，大家相處得蠻融洽的，在研究方面常會討論及交換心得，讓不同領域的知識可以交流。研究工作需要投入大量的時間，為了得到充分的數據，反覆地實驗以掌握物質的特性是必要的。實驗室經常晚上或是假日都仍是燈火通明的狀態，有時我離開得晚，但實驗室裡往往有人比我留得更晚，又或者假日大家都在實驗室碰了面，心照不宣”你也來了!” 這些青年科學家，不僅具備豐富的知識，又有十足的拼勁，對此我真是非常佩服；也體會到研發每一個新科技，背後要有這麼多的優秀人才投入，才可能有令人眼睛一亮的成果產出。

心得及建議

1. 能夠得到出國進修的機會，首先要感謝輔導會、院部長官、耳鼻喉部朱主任及眾多同仁的玉成。出國前的準備事項，得到人事室、補給室、會計室的協助，以及眾多賢拜們的經驗傳承；出國期間，我的病患們也都獲得科內同仁的妥善照顧，在這裡一併致謝。
2. 想要作高品質的基礎研究，一年的時間是不夠的。事實上，我已經把出國前兩年的保留假以及當年的年休假投入，獲得約二個多月的額外展延，仍然覺得時間不夠。首先初到時要熟悉實驗室及環境，接著學習各類技術，正式展開實驗時則要面對一連串的試誤學習，一晃眼，一年多的時間已經用罄，只好將實驗放下，準備打包回府。建議院方對於有意願進修基礎研究的醫師，可以提供兩年以上的進修選擇方案。
3. 很榮幸能在一流的實驗室親炙大師風範，也學到了相關的技術與新知。基因治療有繼續發展的潛力，但是要能成為正規治療的選項，還有許多需要克服的關鍵。這也正是我們可以投入時間與人力，繼續走下去的路，希望很快能在隧道的盡頭看到光明。