

出國報告（出國類別：研討會）

2012 海峽兩岸生物醫學研討會

服務機關：行政院國家科學委員會

姓名職稱：裘正健處長、張友琪副研究員

派赴國家：中國大陸

報告日期：101.10.10

出國時間：101.9.10~101.9.13

摘 要

2011 年 11 月本會張副主任委員清風率團赴北京拜訪中國大陸國家自然科學基金委員會，雙方達成決議將於 2012 年針對醫學相關領域舉辦研討會，聚焦於醫學遺傳、創新醫藥、華人幹細胞資料庫建立，及華人較常罹患之癌症等。有鑑於癌症為兩岸之重要疾病，在類似之生活環境與遺傳背景下，兩岸科學家應合力對抗癌症。由於兩岸好發之肝癌、胃癌等，並不受國際癌症合作組織之重視，因此兩岸合作應可加速對癌症之控制及提升治療效益。另一方面，幹細胞與再生醫學為目前全球極為熱門之研究領域，未來在器官與組織移植、新藥開發、基因療法、治療癌症等方面均具有無限發展潛力。兩岸近年來均極力推動相關研究，若能結合雙方長處，共同合作進行幹細胞及轉譯醫學研究，未來兩岸於再生醫學之發展將大有展望。

透過李國鼎科技發展基金會居中聯繫，本會與自然基金委達成共識並共同規劃於本（2012）年 9 月 10 日至 9 月 13 日於大陸上海召開「2012 海峽兩岸生物醫學研討會」，會中兩大研討主軸為「亞洲常見癌症研究」及「幹細胞及轉譯醫學研究」。此行我方由生物處裘正健處長率團，邀請臺灣大學醫學院何弘能教授及吳明賢教授等十八位學者專家出席與會；陸方團長為自然基金委港澳台事務辦公室主任兼國際合作局副局長魯榮凱。會議由中國科學院上海生命科學研究院營養科學研究所承辦，來自海峽兩岸學者共五十餘人參加會議。

此次會議之主要目的，係針對兩岸所關切與民生健康息息相關之生醫議題進行交流，分享兩岸在生醫科技上之發展策略與成功經驗，將可作為未來進一步進行實質共同議題合作研究之基礎。短短二天之閉門會議與會人員熱烈討論欲罷不能，兩岸優秀之生醫科學家進行了一次有效率而成功之學術交流與研究成果經驗分享，會議在融洽和諧之氣氛中圓滿結束。

目 次

一、會議緣起與目的.....	3
二、會議型式與議程.....	3
三、會議紀要.....	10
四、會後參訪.....	53
五、建議與心得.....	56
六、結語.....	65

一、會議緣起與目的

本會自 2008 年以來，透過財團法人李國鼎科技發展基金會，與中國大陸國家自然科學基金委員會（以下簡稱自然基金委）共同推動兩岸學術性研究合作，促進兩岸維持穩定的科技交流。目前已建立常態性「兩岸共同議題研究計畫」合作管道，每年新增一共同研究議題；至今已合作之研究議題包括 2008 年地震，2009 年豪雨與颱風，2010 年生物多樣性，2011 年光電材料之基礎研究及應用，2012 年熱帶醫學；未來預定合作之議題包括 2013 年光電生醫感測與光電醫療器材，2014 年水產生物資源。

2011 年 11 月本會張副主任委員清風率團赴北京拜訪自然基金委，就雙方共同議題研究進行年度工作會議，並研商未來可加強不同層次科技交流之方式。該行不僅確認了 2013 年共同研究之議題，同時雙方亦達成決議將於 2012 年可針對醫學相關領域舉辦研討會，聚焦於醫學遺傳、創新醫藥、華人幹細胞資料庫建立，及華人較常罹患之癌症等。隨後本會於 2012 年 1 月召開兩岸科技交流相關事宜之會議，決議於 2012 年下半年度於大陸舉辦兩岸生物醫學研討會，研討會各議題由生物處再行研議。

有鑑於癌症為兩岸之重要疾病，在類似之生活環境與遺傳背景下，兩岸科學家應合力對抗癌症。由於兩岸好發之肝癌、胃癌等，並不受國際癌症合作組織之重視，因此兩岸合作應可加速對癌症之控制及提升治療效益。另一方面，幹細胞與再生醫學為目前全球極為熱門之研究領域，未來在器官與組織移植、新藥開發、基因療法、治療癌症等方面均具有無限發展潛力。兩岸近年來均極力推動相關研究，若能結合雙方長處，共同合作進行幹細胞及轉譯醫學研究，未來兩岸於再生醫學之發展將大有展望。透過李國鼎基金會居中聯繫，本會與自然基金委達成共識並共同規劃於本（2012）年 9 月於大陸上海召開「2012 海峽兩岸生物醫學研討會」，會中兩大研討主軸為「亞洲常見癌症研究」及「幹細胞及轉譯醫學研究」。

舉辦此次學術性會議之主要目的，係針對兩岸所關切與民生健康息息相關之生醫議題進行交流，分享兩岸在生醫科技上之發展策略與成功經驗，將可作為未來進一步進行實質共同議題合作研究之基礎。

二、會議型式與議程

研討會雙方負責單位為本會生物處及大陸國家自然科學基金委員會，此行我方由生物處裘正健處長率團，邀請臺灣大學醫學院何弘能副院長及吳明賢教授等十八位學者專家出席與會；陸方團長為自然基金委港澳台事務辦公室主任兼國際合作局副局長魯榮凱。會議由中國科學院上海生命科學研究院營養科學研究所承辦，來自海峽兩岸學者共五十餘人參加會議。

有關研討會日期、地點、議題、型式、及議程等如下：

1. 會議日期：2012 年 9 月 10 日至 9 月 13 日
2. 會議地點：上海青松城大酒店
3. 會議議題：「亞洲常見癌症研究」及「幹細胞及轉譯醫學研究」
4. 會議型式：以邀請學者專家發表學術演講之方式進行，不對外徵求論文。二項議題於聯合開幕式之後，分開在二個會場同時進行，每一項議題分別安排 16 場演講，其中 8 場由陸方邀請講者，8 場由我方邀請講者。



第一天開幕式結束後全體與會人員於會場外合影

- 前排右起：王逸副主任、陳雁所長、萬其超秘書長、魯榮凱主任、裘正健處長、何弘能教授、張興根主任、沈家寧副研究員
- 中排右起：謝清河副教授、裴雪濤教授、葉秀慧教授、陳青周教授、張友琪副研究員、吳明賢教授、施金元教授、劉芝華研究員、譚擁軍教授
- 後排右起：周琪研究員、黃祥博醫師、吳耀銘醫師、吳俊穎教授、顏伶汝醫師、郭紘志副教授、俞松良副教授、戴妃萍研究員、甘偉君博士後研究員、黃彥華副教授、來茂德教授、孔德領教授、程濤教授



開幕式：陳雁所長（中國科學院上海生命科學研究院營養科學研究所）首先代表主辦單位致辭，熱烈歡迎兩岸學者齊聚一堂。自左至右依序為陳雁所長、裘正健處長（國科會生物處）、魯榮凱主任（中國大陸國家自然科學基金委員會港澳台事務辦公室）、萬其超秘書長（李國鼎科技發展基金會）



開幕式簡單隆重，右方二排為我方與會科學家，左方二排為陸方與會科學家。

5. 議程表：

议题 1：亚洲常见癌症研究 第一天议程

时间：2012 年 9 月 11 日（星期二）上午 9：00～下午 4：30

地点：上海青松城大酒店（上海市肇嘉浜路 777 号，近东安路）

时 间	内 容	备 注
9：00—9：20	报到	
9：20—9：40	联合开幕式	主席：鲁荣凯 来宾：裘正健
9：40—9：50	移动至分会场	
9：50—10：05	致辞、报告人介绍	主持人：吴明賢
10：05—10：35	报告 1 台方代表 叶秀慧	性激素于 B 型肝炎病毒相关肝癌之研究
10：35—11：05	报告 2 台方代表 许骏	肝癌标靶治疗的现状与展望
11：05—11：35	报告 3 陈雁	PAQR3/RKTG, a new tumor suppressor
11：35—12：05	报告 4 何祥火	非编码小 RNA 在肝癌进展中的作用及意义
12：05—13：30	午 餐 时 间	
13：30—13：40	致辞、报告人介绍	主持人：陈雁
13：40—14：10	报告 5 台方代表 施金元	EGFR 突变和 EGFR tyrosine kinase 抑制剂的抗药性研究
14：10—14：40	报告 6 台方代表 俞松良	肺癌标记与个人化治疗之转化医学研究
14：40—15：00	休 息 时 间	
15：00—15：30	报告 7 季红斌	Searching for oncogenic drivers in human lung cancer
15：30—16：00	报告 8 来茂德	EMT 与肿瘤转移
16：00—16：30	讨论	
18：00—20：00	晚餐	

议题 1：亚洲常见癌症研究
第二天议程

时间：2012 年 9 月 12 日（星期三）上午 9：00～下午 4：30

地点：上海青松城大酒店（上海市肇嘉浜路 777 号，近东安路）

时 间	内 容	备 注
9: 00—9: 10	致辞、报告人介绍	主持人： 来茂德
9: 10—9: 40	报告 9 台方代表 吴俊颖	消化系癌症的化学预防：以胃癌及肝癌为例
9: 40—10: 10	报告 10 台方代表 陈青周	Statin 及其衍生物治疗大肠直肠癌之研究
10: 10—10: 30	休 息 时 间	
10: 30—11: 00	报告 11 刘芝华	S100 蛋白在肿瘤发生发展中的功能与机制研究
11: 00—11: 30	报告 12 钦伦秀	骨桥蛋白-肝癌转移复发的预测标志物与干预靶点
11: 30—12: 00	讨论	
12: 00—13: 00	午 餐 时 间	
13: 00—13: 10	致辞、报告人介绍	主持人： 陈青周
13: 10—13: 40	报告 13 台方代表 刘志铭	幽门螺旋杆菌与胃癌之研究
13: 40—14: 10	报告 14 台方代表 吴明贤	大肠癌的流行病学变迁与防治之挑战
14: 10—14: 30	休 息 时 间	
14: 30—15: 00	报告 15 吴开春	胃癌的变迁和思考
15: 00—15: 30	报告 16 方靖	大肠癌机制研究
15: 30—16: 00	讨论	
16: 00—16: 30	联合闭幕式	
18: 00—20: 00	晚餐	

议题 2: 干细胞及转译医学研究
第一天议程

时间: 2012 年 9 月 11 日 (星期二) 上午 9: 00~下午 4: 30

地点: 上海青松城大酒店 (上海市肇嘉浜路 777 号, 近东安路)

时 间	内 容	备 注
9: 00—9: 20	报到	
9: 20—9: 40	联合开幕式	主席: 鲁荣凯 来宾: 裘正健
9: 40—9: 50	移动至分会场	
9: 50—10: 05	致辞、报告人介绍	主持人: 何弘能
10: 05—10: 35	报告 1 台方代表 谢清河	Translational approaches to cardiac regeneration
10: 35—11: 05	报告 2 台方代表 黄祥博	Establishment and Application of Human Pompe Disease-induced pluripotent stem cells 人类庞贝氏症诱导型多能干细胞之建立与应用
11: 05—11: 35	报告 3 陈思峰	诱导性多能干细胞治疗血管性疾病的机制
11: 35—12: 05	报告 4 程涛	造血干细胞在应急或疾病环境中的功能变化
12: 05—13: 30	午 餐 时 间	
13: 30—13: 40	致辞、报告人介绍	主持人: 裴雪涛
13: 40—14: 10	报告 5 台方代表 沈家宁	The use of reprogramed cells in beta-cell replacement therapy
14: 10—14: 40	报告 6 台方代表 吴耀铭	Cell therapy for liver diseases
14: 40—15: 00	休 息 时 间	
15: 00—15: 30	报告 7 戴建武	胶原生物材料与再生医学
15: 30—16: 00	报告 8 孔德领	心肌梗死干细胞治疗
16: 00—16: 30	讨论	
18: 00—20: 00	晚餐	

议题 2: 干细胞及转译医学研究
第二天议程

时间: 2012 年 9 月 12 日 (星期三) 上午 9: 00~下午 4: 30

地点: 上海青松城大酒店 (上海市肇嘉浜路 777 号, 近东安路)

时 间	内 容	备 注
9: 00—9: 10	致辞、报告人介绍	主持人: 周琪
9: 10—9: 40	报告 9 台方代表 李光申	Mesenchymal stem cells: plasticity and clinical application 间充质干细胞之潜能与应用
9: 40—10: 10	报告 10 台方代表 郭纭志	Identification of early neural determinants in human pluripotent stem cells
10: 10—10: 30	休 息 时 间	
10: 30—11: 00	报告 11 裴端卿	Reprogramming cell fate for better health
11: 00—11: 30	报告 12 裴雪涛	干细胞微环境与肝脏组织三维构建
11: 30—12: 00	讨论	
12: 00—13: 00	午 餐 时 间	
13: 00—13: 10	致辞、报告人介绍	主持人: 何弘能
13: 10—13: 40	报告 13 谭拥军	Transcription Factor FOXM1 and Tumor Gene Therapy
13: 40—14: 10	报告 14 周琪	临床级干细胞研究进展及应用前景
14: 10—14: 30	休 息 时 间	
14: 30—15: 00	报告 15 台方代表 颜伶俐	Mesenchymal stem cells (MSCs) derived from induced pluripotent stem cells (2F-iPS) generated by 2 factor-reprogrammed fetal endothelial cells retain endothelial differentiation potential
15: 00—15: 30	报告 16 台方代表 黄彦华	OCT4 regulation in germ cell pluripotency and tumor
15: 30—16: 00	讨论	
16: 00—16: 30	联合闭幕式	万其超、王逸
<u>18: 00—20: 00</u>	<u>晚餐</u>	

三、會議紀要

此次研討會雙方所邀請之專家均為相關領域中生代一時之選，以下依講演順序簡單介紹每位講者之專長背景及其講演摘要。

(一) 亞洲常見癌症研究

第一天討論重點在於肺癌和肝癌，這兩種癌症不論在大陸或是在台灣，皆是首要之惡，雙方就致癌機制與臨床治療皆有很深入之討論，陸方研究著重於基礎領域，而台灣則不僅有基礎研究，亦有臨床經驗和轉化研究之報告。第二天重點在於胃癌與大腸癌，胃癌雖然有減少趨勢，但大腸癌卻增加迅速。台方提出之研究除了基礎之機制研究外，已擴展到臨床和公衛防治，這些台灣經驗是大陸所欠缺的，因為他們多數仍只集中於基礎研究，當然他們在 microRNA 有一些不錯之成果，具有做為生物標記之潛力，但仍有待更多之研究證實。



分組會場一：「亞洲常見癌症研究」議題組，席間大家熱烈討論交流。

1. 講題：性激素於 B 型肝炎相關肝癌之研究

講者：葉秀慧教授（台方代表） / 臺灣大學醫學院微生物研究所



葉秀慧教授之研究專長在於 1. B 型肝炎病毒感染相關肝癌之致病機轉研究：(1) 性激素（包括雄激素及雌激素）和 microRNA 參與 B 肝相關肝癌之性別差異之調控。(2) 性激素對肝臟基本生物學，包括代謝、血管新生，及蛋白質降解等

之調控角色。(3) 肝臟中幹細胞受病毒感染影響發展成肝癌之分子機轉探討。(4) B 肝相關肝癌之標靶治療研發。2. 感染症相關病毒之基礎研究：(1) 對於病毒核殼蛋白磷酸化之功能研究，包括 B 型肝炎病毒及冠狀病毒等。(2) 針對新興感染症之致病病原為生物之基因體研究。

演講摘要：Men have a higher incidence of HCC than women, which is more evident in HBV related HCC. Our recent studies suggested that the sex steroids, including the androgen and estrogen axes, are involved in regulating this gender difference. For androgen part, we have identified a positive regulatory loop between HBx viral protein and androgen receptor (AR) in stimulating the male hepatocarcinogenesis. HBx can activate the transcription activity of AR in a ligand dependent manner. Through binding to enhancer I of HBV genome, the ligand bound AR in turn stimulates the transcription of HBV mRNAs, including the one encoding HBx protein. This loop is activated preferentially in the HBV infected male hepatocytes and leads to persistently elevated AR activity and HBV transcription. Furthermore, we have identified a novel mechanism for ligand bound AR to stimulate hepatocarcinogenesis, through upregulation of miRNA-216a and a subsequent suppression of the TSLC1 tumor suppressor gene in early carcinogenic process.

For the estrogen part of study, we found that upregulation of estrogen receptor (ER) can reduce the HBV transcription, through a specific region within enhancer I of HBV genome. This repression is mediated by squelching the liver enriched transcription factor of hepatocyte nuclear factor 4 (HNF4), an essential positive factor for the active transcription of HBV in

hepatocytes. It explains the lower viral load and reduced incidence for female HBV related HCC. Moreover, we have also identified a novel miR-18a mediated mechanism for suppressing the expression of ER in more than 60% of female HCC. This attributes to the decreased activity of estrogen pathway in female HCC. MiR-18a elevates preferentially in female HCC, targets to the 3' UTR of ESR1 gene and decrease the protein translation of ER protein. The mechanism underlying the preferential elevation of miR-18a in female HCC is under investigation, and the preliminary results pointed out the involvement of p53 in promotion of the processing of miR-18a and decrease the tumor-protective function of the estrogen pathway in female HCC.

In conclusion, our studies demonstrated that the gender difference of HCC is attributed by both androgen and estrogen pathways, with distinct roles in each gender. Further investigation of their functional significance in hepatocarcinogenesis can help future drug development for potential targeted therapy.

此外，葉教授亦介紹數個實驗室中之動物模式，包括 HBV/HBx 基因轉殖鼠，和 beta-catenin 基因剔除鼠，及利用這些動物模式所進行性激素對肝癌影響之研究。與會專家提出幾個問題，包括性激素是否亦影響其他感染症或其他癌症形成，以及如何應用於臨床疾病之預防及治療等議題多加討論；此外亦對 beta-catenin 基因剔除鼠所得到前驅細胞增殖引發後續癌化之機制是否可反映於其他包括腸癌等癌症形成之研究，亦有所討論。

2. 講題：肝癌標靶治療的現狀與展望

講者：許駿副教授（台方代表） / 臺灣大學醫學院附設醫院腫瘤醫學部



許駿副教授為現任臺大醫院腫瘤醫學部主治醫師，兼任臺大醫學院內科臨床副教授，曾任美國德州大學 M. D. Anderson 癌症中心訪問學者，研究專長為肝膽癌症、內科腫瘤學、血液學及臨床試驗。

演講摘要：許副教授首先介紹台大醫院腫瘤醫學部研究團隊過去幾年來針對肝癌標靶治療（molecular targeting therapy）的臨床試驗及相關轉譯研究的成果，也與所有與會專家分享參與國際研究的心得，特別著重在未來亞洲學者應該如何發揮本身優勢，加強國際競爭力。

肝癌標靶藥物治療的第一個成功範例是 Sorafenib : sorafenib 具有多重的磷酸激酶抑制活性，重要的抑制標的包括 raf 激酶、血管內皮生長因子接受器（vascular endothelial growth factor receptor VEGFR-2 及 VEGFR-3）以及血小板相關生長因子接受器（platelet-derived growth factor receptor, PDGFR）等。目前已經有兩個第三期、隨機雙盲、並以安慰劑為對照組的臨床試驗針對無法手術及不適合其他局部治療的肝癌細胞癌患者，證實 sorafenib 對肝癌細胞癌患者的療效。其中在亞太地區進行的試驗，就是由台大醫院的研究團隊主導。而在設計並參與執行臨床試驗的同時，也致力於澄清 sorafenib 可能的抗癌作用機轉，並特別著重探討 sorafenib 可能的 off-target effects。許醫師在本次報告中舉出最近發現一個與細胞壓力反應（stress response）及細胞凋亡調控有關的分子 GADD45 為例：從 GADD45 與肝癌細胞對 sorafenib 抗藥性的相關性及可能調控機轉，目前已經進展到新藥篩選研發之階段。

此外，許副教授也從臨床醫師的角度，介紹如何透過臨床試驗，針對亞洲肝癌患者的特色，找尋可以預測 sorafenib 對於肝癌細胞癌的療效的生物指標（biomarkers），以及探討可進一步改善 sorafenib 療效的方式。許醫師舉出兩個例子，介紹針對晚期肝癌患者，利用追蹤治療後血中甲種胎兒蛋白（AFP）的變化，以及利用動態顯影核磁共振攝影觀察腫瘤血液灌流變化，來預測藥物治療的效果。

大陸學者的報告，則大多是針對腫瘤組織的分子病理學研究：包括「基因定序與表現圖譜」分析、microRNA 圖譜、基因甲基化圖譜（methylation profile）等等，以及針對從中所發現的腫瘤分子異常所進行的功能及病理分析，描述癌細胞中基因本身的變異（mutations, insertion/deletions, translocations, amplifications）及其可能帶來的表現型（phenotypes）的變化，以及對於癌症發生（tumorigenesis）或是惡化（包括 proliferation, invasion/metastasis, drug resistance）可能扮演的角色。

在會中的討論裡，多數與會專家的意見，均寄望透過這樣的研究，在未來能找到肝癌細胞「賴以為生」的基因異常，也就是所謂的 driver mutations，作為新藥發展的標的以及篩選病患接受不同藥物治療的工具。然而目前許多研究所發現的基因異常可能只是 passenger mutations，也就是因為癌細胞本身基因結構不穩定或是修復機制異常而產生的變化，但是這些 passenger mutations 對於藥物發展則幫助不大。如何在各種癌症中所發現的成千上萬的基因異常中找到真正的 driver mutations 將是未來

所有癌症新藥研發（不僅是肝癌）重要的挑戰。此外，從研究確認這些基因異常在個別癌症中扮演的病理及生理角色，到發展出可以進入臨床試驗的藥物，這一段臨床前轉譯研究往往要花超過 10 年以上的時間。因此如何可以增進轉譯研究的效率，促進新治療發展，也是另一重要議題。

3. 講題：PAQR3/RKTG, a new tumor suppressor

講者：陳雁研究員（陸方代表） / 中國科學院上海生命科學研究院營養科學研究所



陳雁研究員為中科院上海生命科學研究院營養科學研究所現任所長，其研究領域為運用分子生物學、細胞生物學和模式動物探討 2 型糖尿病、腫瘤和早期發育的分子機制、細胞信號轉導、基因調控 以及與人類疾病的關係。目前研究集中於脂聯素受體和載脂蛋

白在 2 型糖尿病和胰島素抵抗中的作用，MAPK 信號通路的調控與腫瘤發生的關係，以及 TGF-beta 有關分子在胚胎髮育和疾病發生中的作用。

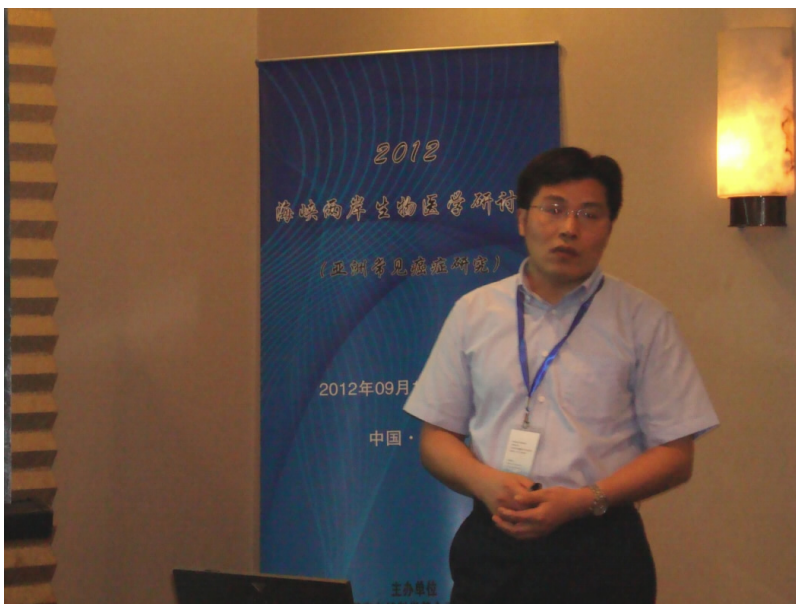
陳雁博士 1983 年畢業於華西醫科大學醫學系，1986 年於華西醫科大學兒科系獲得碩士學位，1994 年於美國印第安納(Indiana)大學醫學和分子遺傳系獲得博士學位。分別在美國加利福尼亞大學聖地亞哥分校(UCSD)和美國 Salk 研究所從事博士後研究。在美國印第安納(Indiana)大學任 Assistant Professor，後任 Associate Professor 並獲終身教授。2004 年加入中國科學院上海生命科學研究院營養科學研究所。長期從事基礎醫學、分子生物學和疾病動物模型等方面的研究。陳雁博士 2004 年獲中科院百人計劃，2005 年獲國家傑出青年，2006 年獲國務院津貼，2007 年為國家重大科學計劃首席科學家，2010 年為國家基金委創新群體項目負責人。

演講摘要：Subcellular compartmentalization has become an important theme in cell signaling. We recently discovered that a mode of spatial regulation of Raf kinase by PAQR3 and renamed it RKTG for Raf kinase trapping to Golgi. PAQR3/RKTG is a seven-transmembrane protein specifically localized in the Golgi apparatus. PAQR3/RKTG is

able to sequester Raf proteins to the Golgi apparatus and inhibit Ras-Raf-MEK-ERK signaling. In addition, PAQR3/RKTG can translocate Gbeta subunit of GPCR to the Golgi apparatus and downregulate Gbeta-mediated signaling such as AKT activation. Our series of studies indicate that PAQR3/RKTG may function as a tumor suppressor as revealed by experiments performed in animal models and human cancer samples. Our ongoing studies suggest that p53 has a functional interaction with PAQR3/RKTG in epithelial-mesenchymal transition (EMT), a process involved in tumor invasion and metastasis. Lately, our studies found that PAQR3/RKTG is able to modulate insulin signaling. Using high fat diet-induced insulin tolerance and obesity in the mouse, we found that PAQR3/RKTG depletion is able to improve insulin sensitivity and reduce obesity. In conclusion, our studies reveal that PAQR3/RKTG has diverse biological functions that affect many aspects of physiological functions via spatial regulation of cell signaling.

4. 講題：非編碼小 RNA 在肝癌进展中的作用及意义

講者：何祥火研究員（陸方代表） / 上海市腫瘤研究所癌基因及相關基因國家重點實驗室功能基因研究組



何祥火研究員現任上海市腫瘤研究所研究員，為癌基因及相關基因國家重點實驗室功能基因組 PI。1995 年及 1998 年于華東師範大學獲理學學士及碩士學位，2003 年于復旦大學醫學院獲理學博士學位，2003-2006 年在美國 UT MD 安德森癌症中心

從事博士後研究。2006 年 4 月起任職于上海市腫瘤研究所癌基因及相關基因國家重點實驗室。主要從事非編碼小 RNA 調控網路及應用基礎、腫瘤功能基因組學及細胞信號轉導等研究。已發表論文 50 余篇，SCI 收錄 39 篇；研究論文以通訊作者發表于 Nature Cell Biology, Hepatology, Cancer Research, Oncogene, Nucleic Acids Research, Clinical Cancer Research 等專業期刊。曾獲吳孟超醫學基金獎，「銀蛇獎」，明治生命

科學獎及上海醫學科技獎二等獎。曾入選教育部「新世紀優秀人才支援計畫」、上海市優秀學科帶頭人計畫、上海市「浦江人才計畫」、上海衛生系統「新百人」計畫，曾獲人事部留學回國人員擇優專案資助；2011 獲國家傑出青年科學基金資助。

上海市腫瘤研究所成立於 1958 年，屬上海市衛生局領導的獨立研究機構。1980 年經世界衛生組織確認為世界衛生組織癌症研究合作中心之一。2003 年經教育部批准由上海市衛生局與上海交通大學共建上海交通大學腫瘤研究所。研究所主要由流行病學、生物化學及分子生物學、化學致癌、細胞與分子免疫學以及生化與分子診斷、實驗動物研究室等組成。1985 年經國家計委批准在生物化學及分子生物學研究室的基礎上，建立癌基因及相關基因國家重點實驗室。

演講摘要：MicroRNA (又稱為 miRNA) 是一類約 22 個核糖核酸組成的小分子非編碼 RNA，廣泛存在於各種真核生物中。miRNA 是一類最大的基因表達調控因數，主要在轉錄後水準通過促進靶基因 mRNA 的降解或抑制其翻譯過程而發揮負調控作用。miRNA 的序列在不同生物中具有高度的保守性，miRNA 不但參與生命活動的一些基本過程，如細胞分化、細胞增殖、細胞凋亡和細胞代謝等，而且與人類疾病，尤其與惡性腫瘤的發生發展密切相關，可作為一類新的癌基因及抑癌基因，在癌症的發生發展中起重要作用。近年，我們研究發現 miRNA 不僅與 mRNA 的 3' 非翻譯區結合，而且能與基因家族的蛋白編碼區結合從而調控基因表達，為研究 miRNA 在腫瘤中的調控機制提供了新的思路；採用實驗方法論證了單個基因能同時被多個 miRNA 所調控，為建立 miRNA 與 mRNA 複雜的相互作用調控網路提供了良好的實驗基礎。發現多個用於肝癌診斷及轉移、復發、預後預測的 miRNA 分子標誌物，建立了肝癌診斷、轉移、復發及預後的 miRNA 預測模型；鑒定 miR-125b 為肝癌候選抑癌基因，主要通過抑制癌基因 LIN28B 發揮抑癌作用；發現 miR-30d 為肝癌轉移促進基因，轉移抑制基因 GNAI2 為其功能靶基因；在肝癌染色體變異區內發現新的肝癌轉移促進因數 miR-151 並闡明瞭其分子作用機制，即 RhoGDI 是 miR-151 下游靶基因，介導了 miR-151 的促肝癌轉移功能；miR-151 與其宿主基因 FAK 協同作用，活化 Rac, cdc42 及 Rho GTPase，進而促進肝癌細胞的遷移、侵襲與轉移，為阻斷肝癌轉移提供了新的治療靶點。

5. 講題：EGFR 突變和 EGFR tyrosine kinase 抑制劑的抗藥性研究

講者：施金元教授（台方代表）/ 臺灣大學醫學院內科

施金元教授現任臺大醫學院內科部教授、臺大醫院內科部主治醫師，專長為胸腔腫瘤學及重症醫學、胸腔內科學、超音波學、分子生物學，曾獲得中央研究院生



物醫學科學研究所醫師
研究進修獎助、台大醫學院
研究生優秀論文獎、第十二屆
王民寧獎之國內醫藥研究所
博士班優秀論文獎、台灣內科
醫學會「年會海報展示」優秀
論文獎、行政院國家科學委員
會 95 年度吳大猷先生紀念獎。
工作重點：負責

內科門診、腫瘤科門診、胸腔超音波及支氣管鏡檢查、胸腔科病房病患之醫療照顧。基礎研究專注於肺癌轉移相關基因的研究，尤其是 CRMP-1、Slug、EGFR 等基因，希望能了解肺癌轉移的機制，發展對癌轉移有效的治療。

演講摘要：Lung cancer is the leading cause of cancer mortality in most countries, including Taiwan. Activation of EGFR stimulates cell proliferation, anti-apoptosis, angiogenesis, invasion and metastasis. Several EGFR molecular tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as gefitinib and erlotinib, have been developed in recent years. The clinical response of non-small cell lung cancer (NSCLC) to EGFR TKI therapy was dramatic in some patients, especially in East Asian people. Studies have identified mutations of the EGFR catalytic domain that predict the response to TKIs of NSCLC. In East Asia, around 30-40% of NSCLC patients has EGFR mutations and has good response to EGFR TKIs. Clinical features of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations, L858R, deletions in exon 19, T790M, and insertions in exon 20 are well known. The clinical significance of other uncommon EGFR mutations, such as their association with the effectiveness of EGFR TKI, is not well understood. We found that uncommon EGFR mutations constituted a distinct part of the whole group of EGFR mutations. Their composition was heterogeneous, and their associations with EGFR TKIs differed

Despite initial responses to these EGFR inhibitors, most patients ultimately have a relapse. A single secondary mutation T790M and c-Met amplification were found to be causes of primary and secondary resistant to EGFR TKI. Furthermore, epithelial-mesenchymal transition (EMT) was also reported to be associated with EGFR TKIs resistance. Although EMT can predict resistance to EGFR TKIs, the molecular mechanisms are still unknown. To

examine the role of EMT regulators in resistance to gefitinib, expression level of EMT regulators in gefitinib-sensitive cells (PC9) and gefitinib-resistant cells (PC9/gef) was determined. Slug expression, but not that of snail, twist, or zeb-1, was significantly increased in PC9/gef compared with PC9 cells. Slug knockdown in PC9/gef cells reversed resistance to gefitinib, and overexpression of Slug in PC9 cells protected cells from gefitinib-induced apoptosis. Silencing of Slug in gefitinib-resistant cells restored gefitinib-induced apoptosis primarily through Bim up-regulation and activation of caspase-9. Slug enhanced tumor growth in a xenograft mouse model, even with gefitinib treatment. In clinical samples, Slug expression was significantly higher in cancer cells with resistance to EGFR TKIs than in treatment-naive cancer cells.

6. 講題：肺癌標記於個人化治療之轉化醫學研究

講者：俞松良副教授（台方代表） / 臺灣大學醫學院醫學檢驗暨生物技術學系



俞松良副教授致力於功能性基因體研究,在十年間於台大基因體中心建立了多個功能性基因體研究平台,可用於分析：染色體 DNA 的變異、染色體的後生基因體調控、基因與微核糖核酸表現剖析、蛋白表現剖析、蛋白與 DNA 交互作用、細胞學分析、藥物篩選平台等。曾獲得國科會「科學 50」研究團隊、傑出技術移轉貢獻獎、經濟部生物科技研發成果創意應用競賽銀牌獎、國科會吳大猷先生紀念獎,並發表 Cancer Cell、Cell Host & Microbe 和 Cancer Research 等以及擁有多項國際專利。研究主題含括基因體學、腫瘤醫學及微生物學。

俞松良副教授致力於功能性基因體研究,在十年間於台大基因體中心建立了多個功能性基因體研究平台,可用於分析：染色體 DNA 的變異、染色體的後生基因體調控、基因與微核糖核酸表現剖析、蛋白表現剖析、蛋白與 DNA 交互作用、細胞學分析、藥物篩選平台等。曾獲得國科會「科學 50」研究團隊、傑出技術移轉貢獻獎、經濟部生物科技研發成果創意應用競賽銀牌獎、國科會吳大猷先生紀念獎,並發表 Cancer Cell、Cell Host & Microbe 和 Cancer Research 等以及擁有多項國際專利。研究主題含括基因體學、腫瘤醫學及微生物學。

演講摘要：We focus on translation medicine of lung cancer and development of genomic high throughput technologies in the past 10 years. We identify two lung cancer prognostic markers and one predictive marker for evaluating the efficacy of molecular targeting therapy as well as establish a high sensitivity method for detecting gene mutations. Current methods are inadequate for predicting survival of treatment for non-small cell lung carcinoma (NSCLC).

We developed a 5-gene marker that predicts survival of patients with NSCLC. We used risk score and decision tree methods to develop a gene-expression model capable of predicting outcomes of treatment for NSCLC. The results were validated in an independent cohort and a published dataset. We also identified a 5-microRNA prognostic marker that could predict the recurrence and survival of patients. Both studies provide the important insight in cancer personalized medicine in the future. On the other hand, we identified chromosome regions with differential CNAs between tumors with EGFR-activating mutations and with wild-type EGFR and found the aberration sites to cluster highly on chromosome 7p. A cluster of six representative chromosome 7p genes predicted overall and disease-free survival for patients with EGFR-activating mutation but not for those with wild type. Importantly, simultaneous presence of more genes with increased CNAs in this cluster correlated with less favorable response to EGFR-TKIs in patients with EGFR-activating mutation. We also developed a gene mutation quantification method by DNA mass spectrometry that can detect as low as 1% EGFR mutations. We found that the frequency of T790M is higher than 31% in pre-TKI treated specimens. T790M is not a rare event before or after TKI therapy in NSCLC patients with EGFR-activating mutations. The pre-treatment T790M mutation was associated with shorter PFS of EGFR TKI therapy in NSCLC patients. Finally, we will discuss the future development of cancer diagnosis and the preliminary data of certain ongoing studies.

俞副教授於會中代表報告楊泮池教授於近十年內於肺癌轉譯醫學上的研究成果，會中獲得中方熱烈的迴響；中國科學院上海生命科學研究院陳雁所長、方靖副所長與上海市腫瘤研究所何祥火研究員等已當場表明有進一步互訪交流與實質合作的意願。

7. 講題：Searching for oncogenic drivers in human lung cancer

講者：季紅斌研究員（陸方代表） / 中國科學院上海生命科學研究院生物化學與細胞生物學研究所

季紅斌研究員之研究方向為肺癌發病的分子機理，個人簡歷如下：2007 年至今：中國科學院上海生命科學研究院生物化學與細胞生物學研究所、研究員、研究? 長。2004-2007 年：美國 哈佛醫學院 Dana-Farber Cancer Institute，先後為博士後、Instructor。2000-2004 年：美國哈佛醫學院 Beth Israel Deaconess Medical Center、博士後。1995-2000 年：中國科學院上海生物化學研究所，生物化學與分子生物學，博士。1991-1995 年：吉林大學生化系，學士。



生物化學與細胞生物學研究所(簡稱生化與細胞所)成立於2000年5月,由原中國科學院上海生物化學研究所與原中國科學院上海細胞生物學研究所整合而成,係中國科學院上海生命科學研究院的成員單位之一。生化與細胞所是中國大陸生命科學領域最具

科研實力和影響力的國立研究機構之一。經歷半個世紀的風雨和幾代科學家的艱苦創業和奮鬥,研究所(它的前身)先後取得了人工合成牛胰島素、人工全合成酵母丙氨酸轉移核糖核酸、卵母細胞的受精成熟和單性生殖、家魚的人工繁殖等具有重大國際影響的原創性成果,多次獲得國家自然科學、科技進步一等獎。不僅在國內享有崇高的科學和社會聲望,也為國際同行所矚目。

演講摘要: Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide. Decoding the human lung cancer genomics based on microarray datasets analysis hopefully improves our understanding of the cancerigenesis process as well as providing novel diagnostic and therapeutic strategies. Classical algorithms aiming at identifying biological pathways significantly related to studying conditions frequently reduced pathways to gene sets, with an obvious ignorance of the constitutive non-equivalence of various genes within a defined pathway. We here designed a network-based method to determine such non-equivalence in terms of gene weights. The gene weights determined are biologically consistent and robust to network perturbations. By integrating the gene weights into the classical gene set analysis, with a subsequent correction for the “over-counting” bias associated with multi-subunit proteins, we have developed a novel gene-weighted pathway analysis approach, as implemented in a software package called "Gene Association Network-based Pathway Analysis" (GANPA). Through analysis of several microarray datasets, including the P53 data, asthma data and three breast cancer datasets, we demonstrated that our approach is biologically reliable and reproducible, and therefore helpful for microarray data interpretation and hypothesis generation.

8. 講題：EMT 与肿瘤转移

講者：来茂德教授（陸方代表） / 浙江大學醫學院病理學與病理生理系



来茂德教授 1960 生，博士、教授、主任醫師、博士生導師。德國科學院院士。浙江省特級專家。擔任浙江大學副校長，中華醫學會病理學會主任委員，中國醫師協會病理醫師分會副會長和教育部基礎醫學專業與課程教學指導委員會副主任。國家新世紀人才百

千萬工程培養物件。主要從事大腸癌分子病理學研究。

浙江大學醫學部已發展成為大陸國內醫學教育、科研和醫療都頗具規模和實力的著名醫學院校之一，設有基礎醫學院、公共衛生學院、臨床醫學一系、臨床醫學二系、臨床醫學三系、口腔醫學院、護理系和藥學院等 8 個院系，擁有六家附屬醫院，第七家附屬義烏醫院正在籌建中。近年來，學部的科研工作突飛猛進，科技競爭力顯著增強。擁有國家重點學科 4 個，國家重點實驗室 1 個和省部級重點實驗室 15 個，建設有「醫學技術與疾病防控」985 科技創新平台。近年來科研經費不斷躍增，發表 SCI 收錄論文數躍居全國醫學院校前例，獲國家科技進步獎和科技發明獎 9 項，省部級獎項占浙江大學科研成果獲獎總數的 1/3。

演講摘要：上皮間質細胞轉化（Epithelial-Mesenchymal Transitions, EMT）是指上皮細胞通過特定的程式轉化為具有間質表型細胞的生物學過程，其作為一種基本的生理病理現象，在胚胎髮育、組織形成、炎症、創傷癒合、器官纖維化、腫瘤發生及轉移中均發揮著重要作用。EMT 相關的分子機制極其複雜，多種分子及信號通路參與其中，且 EMT 的發生也與腫瘤微環境有著密切關係。我們主要研究 EMT 與結直腸癌轉移的關係及其相關的主要分子機制。EMT 在結直腸癌組織形態上可表現為腫瘤芽。結直腸癌組織中腫瘤芽的數量與淋巴結轉移，腫瘤復發及預後密切相關，腫瘤芽越多預後越差。通過 EMT 形成腫瘤芽的過程在分子上主要涉及 TGF- 信號通路，Wnt/ -catenin 信號通路和 IGF 信號通路。我們的研究證明 IGF 信號通路相關分子 IGFBP7 能促進 MET 的形成。EMT 和 MET 機制的闡明可有效地干預腫瘤的轉，

提高生存率。

9. 講題：消化系癌症的化學預防：以胃癌及肝癌為例

講者：吳俊穎教授（台方代表）／陽明大學醫學系內科學科



吳俊穎教授為國立臺灣大學醫學博士及美國哈佛大學公共衛生碩士暨法學碩士，現職為陽明大學醫學系內科學教授，兼任臺中榮民總醫院胃腸肝膽科主治醫師。專長及研究興趣含括消化系癌症、癌症轉譯醫學、健保資料庫研

究、醫療糾紛實證研究、生物科技法規。

演講摘要：消化系癌症，包括胃癌、肝癌、大腸癌、食道癌、口腔癌、胰臟癌等癌症，都是亞洲最常見的幾種癌症。以台灣為例，2011 年的癌症死亡人數為 42,559，其中死於消化系癌症者為 20,808 人（49%），其中又以肝癌、大腸癌、胃癌三者最為重要。如何藉由既有藥物或者開發新藥，以根除消化系癌症之致病原因、減緩慢性發炎、或者抑制致癌機轉，來預防消化系癌症的發生，已經成為臨床上一個非常重要的議題。

以胃癌為例，幽門螺旋桿菌一直被認為是胃癌的重要致病原因之一，但過去一直缺少有力的證據證明根除幽門螺旋桿菌後，胃癌的確可以減少。我們以台灣全民健康保險資料庫（涵蓋 99% 以上人口族群）進行研究，發現消化性潰瘍患者，如果早期進行幽門螺旋桿菌的根除（一年內），將可以有效減少 23% 的胃癌發生率（Gastroenterology, 2009）。此外，我們也發現規則使用非類固醇抗發炎藥物的患者，有較低的胃癌發生率，每使用一年非類固醇抗發炎藥物將可以減少 21% 的胃癌發生，而這種保護作用在感染幽門螺旋桿菌的患者特別明顯，每使用一年可以減少 48% 的胃癌發生率（J Clin Oncol, 2010）。

以肝癌為例，我們發現肝癌病患手術後，使用核苷類似物（nucleoside analogues），可以有效減少其肝癌復發，特別是在沒有肝硬化的患者，以及糖尿病的患者（JAMA, revision）。對於糖尿病患者而言，我們發現其肝癌發生率為一般族群的兩倍以上，而

使用 metformin 可以有效減少糖尿病患者發生肝癌的發生，每使用一年 metformin 可以減少 7% 的肝癌機會。我們也發現其機轉係藉由抑制肝癌細胞增生，並藉由 AMP 活化的蛋白激酶及其上游的激酶 LKB1，以增加 p21/Cip1 及 p27/Kip1 表現 降低 Cyclin D1 表現，以促進肝癌細胞週期停滯於 G0/G1。在動物模式，我們發現合併使用 metformin 與 doxorubicin，其抑癌效果有顯著加成性 (Gut, 2012)。

當越來越多的文獻，支持消化系癌症可以進行化學預防時，如何將最新、最好的研究證據，轉換為臨床上具體可行的醫療政策，將是亞洲的臨床醫師、科學家、以及臨床政策制定者所要共同努力的議題。

消化系癌症是亞洲最常見的疾病，其間有許多共同之處。如何結合臨床研究及基礎研究，將是兩岸將來合作的重要契機，特別是台灣的健保資料庫是一個相當完整的華人健康資料庫，其涵蓋全民所有就醫行為之獨特性，以及健保資料庫所可以提供之相關寶貴生物醫學資訊，受到與會許多學者專家的肯定。

10. 講題：Statin 及其衍生物治療大腸直腸癌之研究

講者：陳青周教授（台方代表）／臺灣大學醫學院藥理學科暨研究所



陳青周教授之研究領域包括訊息傳遞、發炎與癌症、分子藥理學、藥學及中醫藥學。曾獲得國科會傑出研究獎（三次）、台大醫學院青杏醫學獎、中華藥理學會傑出研究獎、台灣經典引文獎、第十一屆王民寧獎、國科會特約

研究員（二次）、故杜聰明博士紀念演講獎、侯金堆傑出榮譽獎。

演講摘要：Statins 為 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA 還原酶抑制劑，廣泛用於治療高膽固醇血症。臨床前及臨床之研究發現 statins 也具有抗癌之效用。我們發現，statins 可抑制組蛋白去乙酰還原酶 (histone deacetylase; HDAC) 活性及增加組蛋白 H3 乙酰化之新機轉。電腦模擬及酵素活性測試結果顯示，statins 的 carboxylic acid 結構與 HDAC2 之催化位有直接之交互作用。Statins 可抑制腫瘤之生長，並誘導細胞凋亡且伴隨自體吞噬作用 (Autophagy)，Statins 是經由 AMPK/p21/ER stress 的訊息傳遞誘

發自體吞噬。statins 具人體安全性，以其結構結合 HDAC 抑制劑之結構合成之小分子化合物，可毒殺大腸直腸癌細胞，但不影響正常細胞之生長；於動物實驗，對 AOM/DSS 所誘導之大腸直腸癌具預防及治療之效用。

陳教授報告 statin derivatives 有很好的 prevent 和 treat AOM/DSS 引發之 CRC，令大家印象深刻且得到很好的建議。

11. 講題：S100 蛋白在肿瘤发生发展中的功能与机制研究

講者：刘芝华研究員（陸方代表） / 中國醫學科學院腫瘤醫院腫瘤研究所



刘芝华研究員 1965 年 11 月出生，中國醫學科學院腫瘤醫院腫瘤研究所研究員。北京大學理學學士、博士，美國華盛頓州立大學博士後，現任分子腫瘤學國家重點實驗室副主任。2004 年獲國家傑出青年基金，2009 年獲教育部「長江學者獎

勵計畫」特聘教授。曾獲第八屆「中國青年科技獎」、第二屆「中國青年女科學家獎」、「新世紀百千萬人才工程國家級人選」、「衛生部有突出貢獻的中青年專家」等。研究成果已第一完成人身份獲 2004 年中華醫學科技一等獎和 2004 年北京市科學技術二等獎。目前任中國抗癌協會腫瘤病因學專業委員會副主任委員，《中國腫瘤臨床雜誌》副主編，《科學通報》、《癌症》責任編委，《中華腫瘤雜誌》、《中華預防醫學雜誌》、《PLoS ONE》、《American Journal of Cancer Research》、《Chinese Journal of Cancer Research》等雜誌編委，多個國內外雜誌審稿專家。

中國醫學科學院腫瘤醫院腫瘤研究所，始建於 1958 年，原名日壇醫院，1963 年增設腫瘤研究所，此後又相繼建立了河南林州、江蘇啟東等腫瘤高發防治現場。1983 年遷至北京市東南龍潭湖畔，正式更名為中國醫學科學院腫瘤醫院腫瘤研究所，1996 年通過三級甲等醫院評審。院所是大陸第一個腫瘤專科醫院，是亞洲地區最大的腫瘤防治研究中心，也是國家藥品監督管理局國家藥品臨床研究基地。院所集腫瘤醫療、科研、教學為一體，全方面進行腫瘤的預防、診斷及治療的研究。院所注重科學研究。設有分子腫瘤學國家重點實驗室 1 個，北京市重點實驗室 1 個，基礎研究

室 4 個，基礎與臨床應用研究中心 2 個，並設有為科研、臨床服務的中心實驗室。建院以來，共獲科研成果 190 餘項，其中 60%為部級以上成果獎，食管癌的現場防治研究被評為 1995 年全國十大科技成就之一。

演講摘要：S100 家族成員在腫瘤發生發展中的作用日益引起人們的重視，我們的研究發現 S100 家族的絕大部分成員在食管癌中表達嚴重失調。對其中一個新成員 S100A14 進行了深入研究，發現 S100A14 的表達受 p53 的調控，461G 到 A 的變異可減弱與 p53 的結合進而降低 S100A14 的表達。病例-對照研究表明 461A 等位基因與食管癌的遺傳易感性密切相關。我們也對 S100A14 的功能和作用機制進行了探討，發現 S100A14 的表達與食管癌淋巴結轉移相關，S100A14 可顯著促進細胞的侵襲和遷移能力，S100A14 通過影響 P53 蛋白的穩定性進而引起 P53 蛋白表達下調，對應于 P53 的下調 MMP2 的 mRNA 和蛋白表達顯著上調 進一步研究證實 S100A14 對 MMP2 的調節依賴于 P53，P53 對 MMP2 存在負調節作用。此外，S100A14 蛋白可以分泌至細胞培養的上清中，且外源表達的蛋白可促進 S100A14 的內源性表達。外源加入原核表達的 S100A14 蛋白可以劑量依賴的方式影響細胞的增殖、凋亡，即低劑量的 S100A14 蛋白可通過啟動 p-ERK 促進細胞增殖，並且可以抵抗化療藥物對細胞的損傷作用，高劑量的 S100A14 可誘導細胞凋亡，促進氧自由基的生成。通過加入 RAGE 小分子抑制劑以及 RAGE 顯性負突變體穩定克隆證實外源 S100A14 對細胞增殖、凋亡的影響依賴 RAGE 受體。進一步通過配體-受體結合實驗證實 S100A14 可與 RAGE 受體結合。我們的結果表明 S100A14 以 P53 依賴的方式參與對 MMP2 的調節，進而影響細胞的侵襲和遷移能力，胞外 S100A14 蛋白可通過 RAGE 受體影響細胞的增殖與凋亡。

12. 講題：骨桥蛋白-肝癌转移复发的预测标志物与干预靶点

講者：钦伦秀教授（陸方代表） / 復旦大學肝癌研究所

钦伦秀教授，1966 年 9 月生，博士，復旦大學肝癌研究所副所長、中山醫院外科教授、主任醫師、博導，生物醫學研究院 PI。「國家傑出青年基金」獲得者，教育部「長江學者與創新團隊獎勵計畫」「肝癌轉移復發機制與防治策略創新團隊」帶頭人，國家重大科學研究計畫（973）首席科學家，獲教育部跨世紀優秀人才、上海市優秀學科帶頭人及醫學領軍等人才計畫。現為國際肝癌學會（ILCA）創始會員（大陸 2 人）國際癌轉移協會（MRS）候任理事會成員、國家自然基金委醫學部專家組成員，中國抗癌協會腫瘤轉移委員會主任委員、肝癌專業委員會常委、上海醫學會腫瘤靶分子分會主任委員、武漢大學腫瘤生物學湖北省重點實驗室學術委員會主



任。享受國務院特殊津貼。

欽教授主要從事肝腫瘤外科臨床工作，每年手術治療肝膽腫瘤約400例，主要研究方向為肝癌轉移復發機理及防治。目前承擔國家科技重大專項肝癌專案（課題負責人兼專題協調人）、國家重大科學研究

計畫（973）（首席），「863」專題等多項課題。發表SCI論文77篇，主編專著1本，副主編2本。獲國家自然科學二等獎（2010）、上海市自然科學牡丹獎（2010）、上海市自然科學一等獎（2009，第1）、教育部自然科學一等獎（2007，第1）、國家科技進步一等獎（2006，第5）、上海市科技進步二等獎（2000，第1）等多項獎勵。先後9次在國際學術會議、13次國內學術會議作特邀報告。Clin Exp Metastasis, Chin Med J等14本雜誌編委；Int J Cancer, Acta Pharmacol, J Cancer Res Clin Oncol等15本雜誌審稿人或特邀編委。

復旦大學肝癌研究所的前身始於1968年的上海第一醫學院中山醫院腫瘤小組，1969年正式成立中山醫院肝腫瘤小組，並設病房。1978年改名為中山醫院肝癌研究室，開始分為病房和實驗室兩個部分。其後不斷發展壯大，1988年改名為復旦大學肝癌研究所，隸屬復旦大學，已有30年歷史。著名肝癌外科專家、中國工程院院士？？猷教授任所長。現有醫技人員40餘人，其中正、副教授20餘人。肝癌研究所是中國大陸最主要的兩個肝癌防治研究中心之一，為國家級重點學科（腫瘤學）、上海市醫學領先專業（肝臟腫瘤學）及復旦大學「211工程」建設項目重點學科（腫瘤學）。

演講摘要：Osteopontin (OPN) is an extracellular matrix (ECM) protein that binds to v integrins and receptors of CD44 family to propagate cellular signals, and promotes induction of cell adhesion, chemotaxis, ECM degradation, angiogenesis, prevention of apoptosis, and indolent tumor growth. Our previous gene expression profiling study found OPN was overexpressed in metastatic HCC and identified OPN as one of the leading genes associated with metastasis of HCC.

A significantly elevated plasma OPN level was found in patients with HCC recurrence during the follow-up time compared with those without recurrence, and was one of the leading independent prognostic factors for HCC patients, even in those with early stage of HCC. Serum OPN levels significantly decrease after resection of HCCs. It could serve as a surrogate serologic biomarker for monitoring treatment response and tumor recurrence after HCC resection, including those AFP-negative ones.

To determine the effects of genetic variants of OPN on the progression and prognosis of HCC, OPN promoter polymorphisms were assessed in HCC tissues of 856 patients who underwent radical liver resection. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified at four loci (-1748, -616, -443, and -155). Only SNPs at -443 and their related haplotypes (Ht2, Ht3) were significantly associated with HCC prognosis. Ht2 and -443TT genotype could significantly increase the promoter transcriptional activity and expression level of OPN compared with Ht3 or -443CC genotype, and lead to an obvious increase both tumor growth and lung metastasis of HCC.

We also used microarray-based comparative genomic hybridization (array-CGH) to identify the difference of intratumor genomic aberrations between OPN-positive and OPN-negative HCC cells, and found that OPN-positive HCC cells have much more amplifications of chromosomal regions including 4q13.1-q13.3, 4q21.23-q22.1, and 13q32.1-q32.3 compared with the OPN-negative ones.

The abundance of clinical and experimental evidence regarding the link between OPN and HCC metastasis makes OPN an attractive potential therapeutic target for combating HCC metastasis. Based on both *in vitro* and *in vivo* investigations using antibody or Lentiviral-mediated miRNA against OPN, we found that OPN plays an important role in metastasis as well as HCC tumor growth. Moreover, the necessary level of OPN for tumor growth is much lower than that for HCC metastasis, and a very low level of OPN is sufficient for tumor growth. OPN might regulate tumor growth through activation of the MAPK pathway. Furthermore, inducing the NF- κ B translocation and the production/activation of MMP-2 may be an important mechanism by which OPN is involved in HCC metastasis.

The serine protease thrombin interacts with OPN and can modify the biological activity of this molecule. We found that the thrombin level was strongly associated with the metastatic potential of HCC cells, and that thrombin was remarkably overexpressed in HCC tissues, and associated with tumor recurrence after HCC resection, particularly in those with elevated OPN

levels. In vitro and in vivo assays demonstrated that thrombin promotes the proliferation and pulmonary metastases of OPN+ HCC cells, which were significantly suppressed by treatment with thrombin inhibitor.

In conclusions: OPN is an attractive potential therapeutic target for combating HCC metastasis, and thrombin may be an alternative target to inhibit HCC metastasis in OPN+ patients.

13. 講題：幽門螺旋桿菌與胃癌之研究

講者：劉志銘臨床助理教授（台方代表）／臺灣大學醫學院內科



劉志銘助理教授現任台大醫院內科部主治醫師，工作重點：消化性潰瘍之診斷與治療、胃癌之篩檢、診斷與治療、胃癌治療計畫與分子生物學研究之整合、特殊光內視鏡術之應用、困難小腸疾病診治。

演講摘要： Gastric cancer remains the second most common cause of cancer related death worldwide. Helicobacter pylori (H. pylori) is a necessary but not sufficient cause of non-cardia gastric cancer, with about 6-fold increased risk in infected subjects. Eradication of H. pylori has been shown to reduce the risk of gastric cancer and its precursor lesions. However, it is noteworthy that only about 1-2% of H. pylori infected patients will develop gastric cancer throughout their lives. Interactions of environmental or lifestyle factors, H. pylori infection, and host genetic factors might contribute to the different outcomes after H. pylori infection. Germline mutations in E-cadherin genes have been shown to be associated hereditary diffuse gastric cancer, with penetration rate of about 70% by the age of 60 years. In contrast, genetic polymorphisms of proinflammatory cytokines, such as IL-1 and IL-10, have been reported to be associated with susceptibility of sporadic non-cardia gastric cancer. More recently, genome-wide association studies revealed that polymorphisms at PSCA and MUC1 genes are

associated with risk of gastric cancer. However, ethnic differences of genetic polymorphisms at IL-1B, IL-10, TNF-A, CDH1, TP53, and GSTT1 genes on gastric cancer risk have been reported. The possible explanations for the ethnic differences in the meta-analyses of genetic association studies in gastric cancer included (1) heterogeneity of study design, methods, and patients (age, gender, location and histology type gastric cancer, H. pylori infection etc.); (2) inadequate power in some subgroup analysis; (3) ethnic differences in the genotype frequencies; and (4) publication bias. Further studies using the same study protocol are warranted on this issue.

劉醫師報告了台灣近年來在胃癌致病機轉、危險因子與防治策略等方面之研究，同時也報告了近年來台灣幽門桿菌聯盟在幽門桿菌治療之臨床試驗成果。與會研究人員對兩岸在幽門桿菌感染之盛行率、抗藥性盛行率以及胃癌防治策略等議題進行了討論，也就未來可合作之議題進行意見交流。

14. 講題：大腸癌的流行病學變遷與防治之挑戰

講者：吳明賢教授（台方代表） / 臺灣大學醫學院一般醫學科



吳明賢教授之專長為一般內科學、腸胃學、分子生物學。工作重點：探討 low penetrance gene 及 SNP 在胃癌的角色、以 laser capture microdissection 配合過去建立之方法進一步釐清不同胃癌致病機轉、透過合作學習利用 microarray 及 proteomic

應用於胃癌的研究。曾獲得國科會傑出研究獎、國科會吳大猶先生紀念獎、國科會甲等研究獎、台大醫學院青杏醫學獎、台大醫院傑出研究獎、宋瑞樓教授學術基金會優秀論文獎、台灣內科醫學會優秀論文獎、名濟文教基金會學術著作獎。

演講摘要：隨著生活習型態及飲食習慣西化，大腸直腸癌的發生率與死亡率於台灣急速上升，目前是男、女十大癌症死因的第三位，且發生的個案數成長驚人，男女總合每年超過一萬例新個案。這種上升的情形不僅見於台灣，也是亞太地區先

進國家，如日本、新加坡和韓國等的共同趨勢。

大腸癌發生的病因分成遺傳因子與環境因子，短期內流行病學的重大改變主要與環境因子，特別是飲食與營養的改變息息相關。目前制定大腸癌篩檢 (screening)，監測 (surveillance)、預防 (prevention) 策略主要是根據腺瘤 - 腺癌 (adenoma-adenocarcinoma) 演變為核心觀念。此觀念中突起的腺性息肉做為大腸癌的前驅病灶，提供吾人很好的大腸癌防治機會，但是隨著內視鏡技術，尤其是影像強化內視鏡 (image enhanced endoscopy-IEE) 的進展，愈來愈多的報告顯示就巨觀的型態學 (morphology) 而言，所謂的非突起型 (nonpolypoid) 息肉，特別是凹陷型 (depressed) 息肉，不僅見於日本，也廣泛見於台灣和歐美，這些息肉轉成惡性速度較快，有些甚至只有很短或見不到腺瘤階段，因此稱為 de novo pathway。另外就組織學 (Histology) 的觀點而言，2003 年以前認為增生性息肉 (hyperplastic polyp) 不具惡性潛力，但鋸齒型腺瘤 (serrated polyp) 的發現，則改變了此種想法，並且促成了大腸癌前驅病灶的組織學重新歸類。這些鋸齒型息肉，不僅易合併 advanced polyp，而且由於其特殊扁平外觀及好發於近端大腸，而容易被漏掉，成為 interval cancer 的重要來源，變成大腸癌的篩檢及監測的重要漏網之魚。就基因變化 (genetic alteration) 的角度而言，過去從遺傳性大腸癌 FAP 的例子發現 chromosomal instability (CIN) 途徑，從 HNPCC 的例子發現 microsatellite instability (MSI) 途徑，到最近則從 hyperplastic polyposis syndrome 和 serrated adenoma 發現所謂 BRAF 突變的 serrated pathway 或 CpG island methylator phenotype (CIMP) pathway。這些 genetic pathway 的研究，有助於大腸癌的篩檢、診斷、治療和預防策略的重新釐定。

因此就流行病學、巨觀型態學、微觀組織學、分子生物學以及臨床治療反應和預後來看，大腸癌實為一異質性疾病 (heterogeneous disease)。上述不同領域的重大進展，雖然各自獨立，但卻對大腸癌的診治有重大的影響。如何將這些看似不同觀點與面相的研究整合以便對大腸癌致癌機轉有更清楚的了解，進而制定更個人化的防治策略，是一大挑戰。最近新興的分子病理流行病學 (molecular pathological epidemiology)，即是藉助不同領域觀念和研究工具的水平及垂直整合，而提供研究大腸癌致癌機轉的最佳平台。

15. 講題：胃癌的变迁和思考

講者：吳開春教授 (陸方代表) / 第四軍醫大學西京消化病醫院

吳開春教授，國家教育部「長江學者獎勵計畫」特聘教授，「國家傑出青年基金」獲得者。現任第四軍醫大學第一附屬醫院消化內科主任、西京消化病醫院常務副院



長、主任醫師、教授、博士生導師。兼任亞太地區消化病學會常務理事兼副秘書長、中華消化系病學會常委兼秘書長、全軍消化系病專業委員會主任委員、陝西省消化系病學會主任委員。1983年獲第四軍醫大學軍醫系學士，1993年獲第四軍醫大學消化內科博士學位。曾

先後在英國牛津大學、英國諾丁漢大學、美國西北大學留學。獲得國家自然科學基金重大專案等課題 20 餘項。共發表 SCI 論文 170 篇。獲國家科技進步一等獎 1 項。獲國家發明專利 3 項。

西京消化病醫院主要是由消化內科和胃腸外科構成。目前是一個集臨床、科研和教學為一體的消化疾病診治中心，病房現有 370 張床位。2006 年被大陸國家科技部批准為腫瘤生物學國家重點實驗室。是目前全中國大陸消化學界唯一的院士所在學科，中華消化學會主委所在學科。在科學研究方面以胃癌診治為方向，在發現胃癌新抗原 MGAgS、製備其抗體、克隆其基因，特別是用其建立了先進的胃癌早期診斷方法等方面做出了令國際上注目的研究成果。

演講摘要：胃癌死亡率位居腫瘤相關病死率第二位，嚴重危害人類生命健康。近幾十年來，隨著科學研究的發展和生活條件的改善，世界範圍內胃癌的發病率有所下降。但是，在包括中國在內的眾多地區，胃癌的發病和病死情況並未得到根本性變化。胃癌的發病機制仍然不明，早期診斷率仍然不高，綜合治療效果仍然不佳，病死人數仍然不減。同時，胃癌發病出現了新趨勢，如賁門部胃癌發病率不減反增，男女發病率差異開始縮小，發病人群年齡逐漸下降等等，給胃癌的診治和研究添加了新的障礙。而要從根本上解決胃癌的難題，我們必須打破現有的研究形式，通過優勢研究力量的聯合，相關研究學科的交叉和重點研究內容的突破，實現研究成果的臨床轉化，從而提高胃癌的早診率和療效，最終全面降低胃癌的病死率。

16. 講題：大腸癌機制研究

講者：方靖研究員（陸方代表） / 中國科學院上海生命科學研究院營養科學研究所



方靖研究員為中科院上海生命科學研究院營養科學研究所現任副所長。個人簡介如下：1998年于山東大學獲博士學位。1999-2004年美國西佛吉尼亞大學醫學院生物化學與分子藥理系、MBR癌症研究中心，博士後、研究助理教授。2004年加入中國科學院

上海生命科學研究院營養科學研究所，現為研究員，研究組長，研究所副所長，上海市營養學會理事，《Molecular Nutrition & Food Research》和《中國細胞生物學學報》雜誌編委。

研究領域：1. 癌症機制：利用細胞及動物模型，研究惡性腫瘤細胞生長和代謝以及腫瘤血管生成的分子機制，尋找有效的治療干預分子靶標。主要探討低氧誘導因數 HIF α 以及它的調控蛋白脯氨酸羧化酶 PHD 和 pVHL 等分子在腫瘤發生發展過程中的作用與分子機制。2. 腫瘤的防預和干預：研究營養因數抑制腫瘤生長的作用及分子機制。3. 環境污染物的致病作用與機理：開展環境中持續有機污染物及重金屬對健康的影響（針對腫瘤和代謝異常）及分子機制。

演講摘要：脯氨酸羧化酶 (prolyl hydroxylase domain proteins, PHDs) 屬單加氧酶，有氧時 PHDs 羧基化低氧誘導因數 HIF α ，引起 pVHL 介導的 HIF α 泛素化降解。低氧條件下，PHDs 活力受抑制，導致 HIF α 的積累。因此，PHDs 是細胞氧感知系統 (Oxygen-sensing system) 中的關鍵蛋白，在細胞感知周圍氧環境和調控低氧誘導基因表達方面發揮重要作用。PHDs 包括 PHD1、2 和 3。PHDs 在腫瘤中的表達以及在腫瘤生長髮展中的作用還不清楚。我們研究了 PHDs 在結腸癌中的表達，發現 PHD3 在癌組織中的表達明顯低於正常組織，其表達水準與腫瘤分級等呈負相關。細胞和動物實驗表明 PHD3 抑制結腸癌細胞和腫瘤生長。結果提示，PHD3 可能是一個抑癌基因。機制研究顯示，PHD3 抑制 IKK β 磷酸化，是 NF- κ B 信號通路一個負調控因數。我們還發現 PHD3 抑制轉錄因數 Pax2 的表達。進一步研究發現，Pax2 可以提高 AP-1 的活力促進結腸癌細胞和腫瘤的生長。結果說明 PHD3 通過 Pax2 發揮腫瘤生長的抑制作用。這些結果揭示了 PHD3 在結腸癌中的作用，有助於認識結腸癌發生機制。

(二) 幹細胞及轉譯醫學研究

1. 講題：心肌再生的轉譯研究與應用

講者：謝清河副教授（台方代表）／成功大學臨床醫學研究所暨外科

謝清河博士為成功大學臨床醫學研究所副教授，兼任成大醫院臨床醫學研究中心暨心血管外科主治醫師，專長：1. Nanobiotechnology, 2. Stem cells and regenerative medicine, 3. Translational Research。其實驗室藉由結合生物、醫學、工程三個領域的轉



譯研究，以改進幹細胞在受損心肌中的物理、化學、機械與生物的奈微環境，同時開發新型的奈米生醫材料進行基因轉殖與藥物釋放，以幫助幹細胞形成成熟而有功能的心臟組織，達成真正的心肌再生。

演講摘要：心血管疾病致死率一直於先進國家居高不下。本實驗室一直以來致力於結合生物、醫學、工程三個領域的轉譯研究。藉此改善幹細胞在受損心肌中的物理、化學、機械與生物的奈微環境。開發新型的奈米生醫材料進行基因轉殖與藥物釋放，以幫助幹細胞形成成熟而有功能的心臟組織。研究的最終目的在於達成真正的心肌再生造福人群。

本人相當榮幸受邀發表<Translational approaches to cardiac regeneration>一文，顯示本實驗室的研究獲大會肯定；同時藉由兩岸頂尖研究人員相互切磋，希望能在幹細胞研究領域更上一層樓。本實驗室的研究解決了血管內皮生長因子在治療運用上的困境。透過自組裝胜肽奈米纖維水膠（self-assembling peptide nanofibers NF）結合血管內皮生長因子（vascular endothelial growth factor VEGF），注射於心肌內，以達到內生性幹細胞修補心肌與血管再生的目的。透過老鼠實驗證實自組裝胜肽奈米纖維水膠結合血管內皮生長因子有下列幾項優點：一、延長 VEGF 停留在欲治療部位的時間；二、有效促進血管生成；三、混合藥物能回復約 51%的心臟收縮功能；此外，這個微環境還能誘導血管新生。透過大動物實驗亦得到上述的療效。研究結果揭示了嶄新的臨床治療新頁。

2. 講題：人類龐貝氏症誘導型多能幹細胞之建立與應用

講者：黃祥博主治醫師（台方代表）／臺灣大學醫學院附設醫院醫學研究部



黃祥博醫師為現任臺大醫院醫學研究部主治醫師及兼任講師，研究專長：分子內分泌學、胚胎基因調控、一般兒科學、醫學遺傳學，研究興趣：基因剔除鼠、幹細胞生物學。

演講摘要： Generation of patient-specific induced pluripotent stem cells (iPSCs) is a promising research tool for modeling human diseases. Pompe disease is an autosomal recessive disease caused by mutations in the acid alpha-glucosidase (GAA)-encoding gene. Although enzyme replacement therapy has recently improved patient survival greatly, the effect in skeletal muscles and for advanced disease is still not satisfactory. Here, we report the establishment of Pompe disease-induced pluripotent stem cells (PomD-iPSCs) from two patients with different GAA mutations and their potential for pathogenesis modeling, disease marker identification, and drug testing. PomD-iPSCs exhibited pluripotent features and had low GAA activity and high glycogen content. Cardiomyocyte-like cells (CMLCs) differentiated from PomD-iPSCs recapitulated the hallmark Pompe disease pathophysiological phenotypes, including high levels of glycogen and multiple ultrastructural aberrances. Drug rescue assessment showed that exposure of PomD-iPSC-derived CMLCs to recombinant human GAA reversed the major pathologic phenotypes. Furthermore, L-carnitine treatment reduced defective cellular respiration in the diseased cells. Using cDNA microarray analysis, we identified glycogen metabolism, lysosome and mitochondria-related marker genes whose expression robustly correlated with the therapeutic effect of drug treatment in PomD-iPSC-derived CMLCs. Collectively, these results demonstrate that PomDiPSCs are a promising in vitro disease model for the discovery of novel markers and development of novel therapeutic strategies for Pompe disease.

3. 講題：诱导性多能干细胞治疗血管性疾病的机制

講者：陈思峰教授（陸方代表） / 復旦大學上海醫學院



陈思峰教授曾任美國 University of Alabama at Birmingham 醫學院腎臟系 assistant professor of medicine，現任復旦大學教授、博導，主持上海醫學院生理與病理生理系工作。主要從事血管疾病的發生機制、幹細胞和基因治療研究。主持國家自然科學基金各類專案 6

項、973 課題 1 項，作為 PI 和 Co-PI 承擔美國 NIH 專案 4 項、國際 I 型糖尿病協會重大專案子專案 1 項。獲德國洪堡獎學金、國際癌症聯盟技術轉移獎、波蘭科技進步獎（國際合作研究）各 1 項，省部級科技進步獎 7 項，擔任 3 個血管疾病相關專業委員會的副主任委員。在 JEM、PNAS、JASN、AJT、HGT、AJP Cell 等國外 SCI 雜誌上發表原著論文 45 篇。

演講摘要：由於擁有無限增殖和分化潛能，幹細胞具有巨大的潛在應用價值。誘導多能幹細胞(iPS)是由成熟細胞人工轉化成具有類似胚胎幹細胞特性的幹細胞，由於其幾乎可以轉化為人體所有的細胞，可由患者自身細胞轉化而來以減少免疫原性，因而承載著更多的期待，然而，iPS 治療面臨嚴重副作用、效果不穩定和不可控等挑戰。主要有：A) 局部注射 iPS 形成畸胎瘤；B) 局部注射 iPS 定向分化的功能細胞難以在結構、空間和朝向上與宿主組織內原有的細胞形成功能上相互配合的整體；C) 病灶內注射本身存在機械損傷、效率低下和需要暴露臟器等副作用；D) 血管內注射有時形成幹細胞栓。迴圈給予 iPS 的優點是操作方便，損傷小，細胞可隨血液在病灶內散在分佈。我們研究表明，iPS 與血管內皮細胞(EC)的黏附能力大於 iPS 遷移出血管的能力和速度可能是幹細胞栓的成因。靜脈注射的 iPS (iv-iPS) 可選擇性地歸巢到損傷部位，對動脈機械損傷、動脈粥樣硬化、移植血管排異、腎缺血再灌注損傷、腦卒中等均有治療作用。通過調節 iv-iPS 劑量和活性狀態，可避免幹細胞栓和畸胎瘤的發生。iPS-EC 相互作用及其機制研究未見報導。我們通過篩選發現 iPS 表面 VLA-4 (由整合素 $\alpha 4$ 和 $\beta 1$ 組成) 是介導 iPS 與 EC 黏附的關鍵，其在 EC

上的相應配體是 VCAM-1 ,VLA-4 在 iPS 上的基礎資料表達非常高,而 VCAM-1 主要在啟動的 EC 上表達,因而迴圈 iPS 的著床取決於 VCAM-1 表達的量和部位。抑制 VCAM-1、整合素 $\alpha 4$ 或 $\beta 1$ 合成以及可溶性 VCAM-1 可抑制 VCAM-1 與 VLA-4 結合、阻斷 iPS-EC 粘附和在體內的選擇性著床、阻斷 iv-iPS 對動脈機械損傷、動脈粥樣硬化、移植血管排異、腎缺血再灌注損傷、糖尿病、腦卒中等等的治療作用。在無急性炎症的小鼠單側輸尿管梗阻模型上, iv-iPS 無法選擇性地著床于受累腎臟,但如果事先給腎血管轉染 VCAM-1, 則 iv-iPS 無選擇性地著床于受累腎臟。本研究提示 VCAM-1/VLA-4 介導的 iPS-EC 相互作用決定 iPS 歸巢和治療作用, 即如果沒有活性炎症, 則局部 EC 不被啟動, 迴圈 iPS 細胞無法靶向定位。如果局部 EC 過度啟動, 同時 iPS 注射過多, 則過量的 iPS 細胞黏附于血管床, 不能及時游出到血管外, 可能形成幹細胞栓, 使損傷加重, 調節 iPS 劑量或 VCAM-1/VLA-4 蛋白亞單位的表達可取的最佳的 iPS 治療效果。

4. 講題: 造血干细胞在应急或疾病环境中的功能变化

講者: 程涛教授(陸方代表) / 北京協和醫學院教授



程涛教授出生于 1963 年 8 月, 北京協和醫學院教授, 博士生導師。現任中國醫學科學院血液學研究所(血液病醫院)常務副所院長, 實驗血液學國家重點實驗室主任, 中國醫學科學院幹細胞醫學中心主任。程涛教授 1986 年畢業于第二軍醫大學軍醫

系本科, 同年考取該校血液病專業研究生, 1989 年獲得醫學碩士學位。畢業後在該校附屬長海醫院完成普通內科和血液病臨床專科訓練。1993-1994 年在美國 Hipple 癌症研究中心以及 1994-1998 年在美國哈佛醫學院和麻省總醫院作為訪問學者完成研究訓練, 此後獲得哈佛醫學院內科系助理教授職位。2001 年後在美國匹茲堡大學醫學院放射腫瘤系逐步升至終聘教授, 曾任匹茲堡大學癌症研究所幹細胞生物學主任。作為專案負責人獲美國國立衛生院(NIH)等基金組織多項課題(如 RO1)長期資助,

曾獲得中國基金委海外傑出青年基金、美國血液學會青年學者獎和美國白血病與淋巴瘤協會學者獎。程教授在美國工作期間主要從事實驗血液學及幹細胞生物學方面的研究，尤其在造血幹細胞細胞週期調控研究方面做出了一系列原創性工作。從細胞週期抑制分子角度，揭示了成體幹細胞靜息狀態、效能、自我更新、分化、衰老、惡性轉化以及重程式設計的部分分子基礎。回國後開拓疾病和損傷環境中幹細胞生物學研究的新領域。特別是圍繞白血病、骨髓衰竭和老化情況下造血幹細胞的生物學變化規律展開創新性研究。作為首席科學家或負責人承擔幹細胞重大科學計畫專案、國家自然科學基金重大專案、國際重大合作等多項重大課題。曾以第一、通訊或合作作者在中外著名刊物（包括 Science、Nature 和多種 Nature 子刊、PNAS、JEM 和 Blood 等）發表文章 60 余篇，主要 SCI 論文平均影響因數近 10，被引用數千次。長期擔任多種國際著名雜誌（如 Science、Nature 及其子刊 Blood、Leukemia 和 Experimental Hematology）審稿人或編委，任國際實驗血液學會（ISEH）、中國細胞生物學會、幹細胞與再生生物學會等多個國內外學會執行委員或理事。2008 年以來，先後獲得教育部「長江學者」特聘教授、國家傑出青年基金、衛生部有突出貢獻專家、美國中華醫學基金會（CMB）傑出教授和中組部「千人計畫」國家特聘專家等多項榮譽。



演講摘要：Ultimate success of hematopoietic stem cell (HSC) transplantation (HSCT) depends not only on donor HSCs themselves, but also on the host environment. Total body irradiation (TBI) is a component in various host conditioning regimens for HSCT. It is known that ionizing radiation exerts “bystander effects” on non-targeted cells and that HSCs transplanted into irradiated recipients undergo proliferative exhaustion. However, whether irradiated recipients pose a proliferation-independent bystander effect on transplanted HSCs is unclear. In this study, we found that irradiated mouse recipients significantly impaired the long-term repopulating ability of transplanted mouse HSCs shortly (~17 hours) after exposure to irradiated hosts and before the cells began to divide. There was an increase of acute cell death associated with accelerated proliferation of the bystander hematopoietic cells. This effect was marked by dramatic down-regulation of c-Kit, apparently due to elevated reactive oxygen species (ROS). Administration of an antioxidant chemical, N-acetylcysteine (NAC), or ectopically over-expressing a ROS scavenging enzyme, Catalase, improved the function of transplanted HSCs in irradiated hosts. Together, this study provides evidence for an acute

negative, yet proliferation-independent, bystander effect of irradiated recipients on transplanted HSCs, thereby having implications for HSCT in both experimental and clinical scenarios in which TBI is involved.

5. 講題：The use of reprogrammed cells in beta-cell replacement therapy

講者：沈家寧副研究員（台方代表）／中央研究院基因體研究中心



沈家寧副研究員現任職於中央研究院基因體研究中心，研究興趣：在胰臟癌化的過程中發現有轉分化產生肝細胞的現象，其實驗室發現經由基因重新編程或控制微環境的方式，肝臟與胰臟細胞能在體外能互相轉分化，這結果除了可供

進行胰臟癌化的機制研究外，也提供了新的方向，如果能將組織細胞轉變特定的細胞種類，這將為許多疾病提供一個可進行自體移植治療方法。此外肝胰臟都是起源於內胚層的細胞，其實驗室也嘗試進行肝胰臟幹細胞以及胚胎幹細胞之內胚層分化研究，並從幹細胞分化形成特異組織細胞的過程中，以功能性基因分析方法研究細胞內特定訊息傳遞的變化，以及關鍵基因在調節幹細胞分化可塑性所扮演的角色，以了解內胚層器官發生之調控機轉並釐清以幹細胞作為治療時對健康影響的不確定性，期早日達成以細胞療法治療疾病的目標。

演講摘要：Islet transplantation has been recognized as an efficient approach for treating for type I diabetic patients. However, shortages of donor-supply results in there are more than 30 million type I diabetic patients in the world that are unable to receive the transplantation treatment. To expand the supply of insulin-producing beta cells to meet future needs, over the last few years, several groups including us have revealed it is possible to directly reprogram (transdifferentiate) of non-endocrine cells to insulin-producing beta cells. For example, it has been shown that either acinar cells can become insulin-producing beta cells introducing three transcriptional factors Pdx1/Ngn3/MafA. Although the lineage-reprogramming approaches demonstrated the reprogrammed can be used to rescue diabetic animals, no reports had shown

they would be able to expand the reprogrammed beta cells to meet the current needs.

Therefore, we have tried to solve this issue from three different approaches and found that: First, we can transdifferentiate pancreatic acinar cells via generating multipotent progenitor cells and these progenitor cells can further differentiate to beta cells in diabetic mice; Second, we can generate expandable beta cells via introducing two pancreatic specific transcriptional factors to adult hepatocyte; Third, we established a serum-free 3D culture system to propagate adult liver stem cells and these liver stem cells can directly differentiate to insulin-producing beta cells after introducing one pancreatic transcriptional factor. In conclusion, low conversion rate in direct cell reprogramming impedes its application in beta cell replacement therapies. In the current work, we were able to efficiently produce functional insulin-producing beta-cells via acinar cell-derived multipotent progenitors, hepatocyte transdifferentiation and expandable liver stem cells. Hopefully, the findings can lead to develop novel cellular therapeutics for patients of diabetes mellitus.

6. 講題：Cell Therapy for Liver Diseases

講者：吳耀銘助理教授兼主治醫師（台方代表） / 臺灣大學醫學院外科



吳耀銘醫師現任臺大醫院外科主治醫師，兼任臨床助理教授，專長：肝臟腫瘤手術治療、肝膽結石手術治療、肝臟移植、腹腔鏡手術、急性肝臟衰竭照顧、肝臟再生及肝細胞移植研究。

演講摘要：Cell transplantation has many beneficial factors (cell compartment therapy, less invasive procedure, cryopreservable) and has the potential to replace the whole organ transplantation as the first therapeutic choice for patients with organ failure. Hepatocytes transplantation has been shown to be a therapeutic choice for several different kinds of liver disease both in animal models and in clinical studies, including acute liver failure, metabolic liver diseases and chronic liver cirrhosis.

One of the problems we concerned for cell transplantation is the lower engraftment of transplanted cells. From our previous studies, we demonstrated that the isolated hepatocytes have the stem cell-like strong proliferative capacity and can repopulate extensively in the host liver after suitable preconditioning treatment of recipients. It's possible that we can just transplant small amount of isolated donor hepatocytes (less than 1% of recipient liver mass) and reach the therapeutic goal (repopulate more than 30% of recipient liver mass) by stimulating the proliferation of donor cells after engraftment. On the other hand, we also showed the suitable immunosuppression protocol for hepatocytes transplantation to prevent the perturbation on transplanted cells.

There are still some problems to be resolved before the popular clinical application of hepatocyte transplantation as a therapeutic strategy for liver diseases, including the in vivo tracking of transplanted cells, the source of donor cells, the cryopreservation of isolated cells, and the experience of large animal studies. These studies and accumulated experience will help us to realize the therapeutic potential of this new strategy, and design the practical protocol for clinical application.

7. 講題：胶原生物材料与再生医学

講者：戴建武研究員（陸方代表） / 中國科學院遺傳與發育生物學研究



戴建武研究員為武漢大學生物系細胞生物學專業學士；北京醫科大學生物物理學專業碩士；美國 Duke University 細胞生物學專業博士；哈佛大學醫學院博士後。現任中國科學院遺傳與發育生物學研究所研究員，博士生導師；中國科學院蘇州納米與仿生學研究所客座研究員，納米生物醫學部主任。是中國科學院「百人計畫」入選者；國家傑出青年基金獲得者；先後承擔了中國科學院重要方向性專案「組織工程平臺的建立」；「神經組織工程」和「骨損傷修復材料與骨組織工程」。連續兩屆擔任國家重大科學研究計畫（973 管理）「調控幹細胞自我更新能力的分子網路研究」（2006-2010）和「三維培養幹細胞自我更新能力和定向分化的分子網路研究」（2011-2015）專案首席科學家。中國科學院「幹細胞與再生醫學」戰略先導專項「人工組織器官構建」專案首席科學家。從事再生醫學

研究與產品研發，有人工組織器官產品研發和企業管理經驗。在功能生物材料引導組織再生與創傷修復方面有許多創新成果。是國家食品藥品監督管理局醫療器械審評專家和國家組織工程產品標準制訂專家委員會專家。

演講摘要：Functional biomaterials are scaffolding materials incorporated with biologically active molecules or cells that could greatly promote tissue regeneration. Among the biomaterials, collagen has been widely used because it is the most abundant protein in the body and has suitable biocompatibility with many current applications. We have developed collagen scaffolds with collagen binding growth factors or stem cell capturing collagens and they can effectively promote tissue regeneration in various tissues as shown in several animal models. Tissue regeneration is a complex process, involving tissue reconstruction, recreation of functional vascular network as well as recovery of the tissue functions. The collaborative effects of multiple growth factors will be considered in the future to design functional collagen materials for more effective tissues regeneration. The ultimate goal of this work is to develop medical device products from these functional biomaterials to reconstruct damaged human tissues or organs.

註：戴建武研究員因班機取消，未能即時出席會議。

8. 講題：心肌梗死干细胞治疗

講者：孔德領教授（陸方代表） / 南開大學生命科學學院



孔德領教授 1966 年出生，南開大學生命科學學院教授，博士生導師，國家傑出青年基金獲得者。1997 年于南開大學獲得博士學位，1998 年至 2000 年在德國羅斯托克大學從事博士後研究，2000 年至 2003 年在美國哈佛大學醫學院做博士後研究。2003 年回國，被

聘為南開大學生物活性材料教育部重點實驗室主任。2010 年 5 月開始擔任中國醫學科學院生物醫學工程研究所副所長。擔任中國生物材料學會常務理事，中國材料學

會理事，天津市生物醫學工程學會副理事長。國家自然科學基金委生命科學部第十一屆、第十二屆專家評審組成員；生命科學部「十二五」學科發展戰略調研（交叉學科組）專家組成員；國家留學基金委評審專家。第一屆國家重大科研儀器設備研製專項專家委員會委員。研究方向為心血管生物材料與組織工程，主要是小口徑人工血管和心肌梗死幹細胞治療研究。近年來主持 973 專案子課題（兩項）、國家自然科學基金重點專案、國家傑出青年基金，多項國家自然科學基金面上專案。2004 年入選教育部新世紀人才支援計畫，2006 年獲得天津市青年科技獎，2007 年獲得國家傑出青年基金，2009 年獲得國家科技進步二等獎，2009 年入選新世紀百千萬人才工程，2010 年獲得天津市自然科學二等獎。發表 SCI 收錄論文 70 多篇，他人引用 2000 多次，獲得授權發明專利 10 項。

演講摘要：缺血性心臟病是全世界範圍內發病率和病死率最高的疾病。常規的藥物、介入以及手術等治療方法只能恢復一部分心肌的再灌注，改善心肌缺血和心衰症狀，提高患者的生活品質，但卻不能逆轉已壞死的心肌，遠期效果不理想。近年來發展的幹細胞療法為心肌梗死的治療帶來了希望。以骨髓來源的造血幹細胞（HSCs）和間充質幹細胞（MSCs）為主的成體幹細胞表現出一定的治療效果。然而植入幹細胞向心肌細胞的分化不顯著，治療效果可能與幹細胞的旁分泌有關，可能分泌了一些對血管新生和心肌細胞存活有益的細胞因數。胚胎幹細胞(ESCs)在體外和體內均表現出很強的向心肌細胞分化的能力，被認為是治療心肌梗死的很有希望的幹細胞源。然而，倫理的爭議、可能的免疫排斥和形成畸胎瘤的風險限制了 ESC 的研究和應用。誘導多能幹細胞(iPS)構建技術的突破也許可以推進自體幹細胞的應用。然而，外源基因的變異、畸胎瘤形成的風險在 iPS 技術中可能存在。因此，發展新的幹細胞源，或者 MSCs、ESCs、iPS 的定向誘導分化技術，提高植入幹細胞向心肌分化的效率，並避免畸胎瘤形成，仍然是繼續努力的方向。

研究表明，無論通過哪一種移植方式，幹細胞在心肌梗死部位的歸巢和存活很難超過 1%。這與心肌梗死部位的炎症、缺氧和免疫排等有關。儘管有報導基因修飾方法增強移植細胞的抗凋亡能力，從臨床治療的可行性出發更需要安全的方法和技術。幹細胞的傳輸（Delivery）變得越來越重要，需要借助於載體物質，為移植幹細胞提供適宜的微環境，改善細胞的存活率，促進細胞的增殖和分化。攜帶藥物或活性因數的功能化可注射水凝膠是比較理想的幹細胞移植載體。

幹細胞治療的作用機制仍然是有待研究的重要科學問題，需要通過先進的方法研究幹細胞移植後在體內的行為、過程和功能。傳統的實驗方法是在實驗的終末期處死動物，進行免疫組織化學鑒定。分子影像學是一門新興交叉學科，可以對人體

內部生理或病理過程在分子水準上進行無損傷的、即時的成像。利用分子影像技術可以即時、動態地觀察幹細胞在體內的歸巢、遷移、分佈、增殖、分化，包括移植細胞與宿主細胞之間的相互作用。如果構建多功能、多模態的基因質粒，不僅可以對移植的幹細胞進行多種方法的示蹤，還能夠控制移植細胞的基因表達，甚至使用自殺基因殺死移植細胞。因此，分子影像技術在未來幾年內將在幹細胞治療作用機制的研究中發揮重要作用。

9. 講題：間充質幹細胞之潛能與應用

講者：李光申教授（台方代表）／陽明大學臨床醫學研究所



李光申教授為陽明大學臨床醫學研究所教授，陽明大學幹細胞研究中心主任，台北榮民總醫院骨科部教授。研究領域：幹細胞研究、組織工程學、細胞生物學、骨科醫學。

演講摘要：Mesenchymal stem cells (MSCs) were first defined as a group of cells which were of self-renewal ability, were able to be culture-expanded for a prolonged period of time, and are able to differentiate into various lineages of connective progenies originated from embryonic mesoderm including bone, cartilage and adipose tissues. These cells were first isolated from bone marrow; subsequently, MSCs isolated from other sources such as liposuction fat, synovial tissues and trabecular bone have been reported by other investigators. Recently, it was reported that certain population of stem cells in human bone marrow, although low in frequency, were able to differentiate into cells and tissues originated from not only mesoderm, but also ectoderm.

In our laboratory, we have successfully isolated and culture-expanded MSCs from human bone marrow and umbilical cord blood using negative immuno-selection and limiting dilution methods. Surface phenotype of these cells was performed using flow cytometry and surface

marker phenotype was characteristic of MSCs. These MSCs were able to differentiate into progenies originated from all three germ layers including osteoblasts, chondrocytes, adipocytes, neuroglial cells and hepatocytes. In vitro functionality of these differentiated progenies was also demonstrated. Particularly, MSC-differentiated hepatocytes have been shown to be able to secrete urea and uptake of low density lipoproteins is also noted in these MSC-differentiated hepatocytes. There are various applications of MSCs in biomedical research both in vitro and in vivo. The in vitro model of MSC culture can serve as an excellent model to study the control of differentiation as well as the cell fate in each lineage. Novel genes and proteins that control differentiation can also be explored in this model. Besides, it can also be used for screening of new drugs and compounds. Most important of all, MSCs are indispensable in the study of cell therapy, tissue engineering and regenerative medicine. In order to justify the possibility of applying MSC transplantation at the fetal stage for future therapeutic use, we have performed in utero transplantation of human BM-derived MSCs into fetal mice to investigate the possibility of MSC transplantation as a form of fetal therapy. The results showed that human BM-derived MSCs were found in tissues originated from all three germ layers.

In summary, it is foreseeable that in the near future, MSCs will revolutionize the treatment of a variety of diseases. Therefore, more efforts should be made to further elucidate the basic science of MSCs so that such technologies can be applied from bench to bedside.

10. 講題：Identification of early neural determinants in human pluripotent stem cells

講者：郭紘志助教授（台方代表）／中央研究院細胞與個體生物學研究所



郭紘志助教授研究重點為 1. 著床前胚胎之細胞分化潛能：已成功的了解單一早期細胞形成囊胚不同細胞族係之分佈，並進而成功的由單一 4 及 8 細胞期胚細胞建立胚胎幹細胞系。目前正以細胞標定結合基因表現去進一步了解可能造成細胞命運差異

之分子機轉，進而以 RNAi 去改變早期細胞命運之決定，進而控制不同早期幹細胞建立之程序。2. 胚胎幹細胞及其應用：其實驗室的研究重點在於利用胚胎幹細胞之豐富分化潛力去探討其在細胞性治療，新藥開發及生物醫學研究之應用。目前已成功的建立了數個恆河猴之胚胎幹細胞系並以此為基礎去瞭解不同胚胎幹細胞系之差異並探索控制胚胎幹細胞萬能分化潛力之分子及細胞機轉。除此之外，亦建立了對神經、胰島及心肌細胞之分化，鑑定程序。

演講摘要：Since the first derivation of ES cell from mouse more than two decades ago, ES cells have been successfully derived from embryos of various species, including non-human primate and human. With their unique features, including self-renewal and pluripotency, ES cells are clearly extremely important as they provide not only opportunity to understand the mechanisms underlying cellular differentiation during early development but also hope for the treatment of a wide range of human conditions that can be attributed to the loss or malfunction of specific cell types. However, the ethical controversy and immuno-rejection problem of human ESC have hampered their clinical applications. The recent derivation of induced pluripotent stem cell generation has offered a mean to derive patient- or disease-specific iPSCs without embryo disruption. While the potential application of iPSC is clearly recognized, the challenges in generating defined populations of specific somatic cell type from hESCs/hiPSCs has significantly compromise the situation to render them as a reliable and efficient system for basic and therapeutic applications. Since we are interested in utilizing human ES and iPS cells as a developmental model or source of defined cell populations for basic and clinic purpose and disease modeling, we have focus on developing and using transgenic approaches to direct and purify specific somatic cell types from differentiating hESCs/hiPSCs. In my talk, I will introduce you to our system in cell purification and present some data giving insights on how these systems can help to identify new factors important for early lineage specification in human and examine the efficacy of cell transplantation in diseased animal models.

11. 講題：Reprogramming cell fate for better health

講者：裴端卿研究員兼院長（陸方代表）／中國科學院廣州生物醫藥與健康研究院

裴端卿研究員：中國科學院廣州生物醫藥與健康研究院院長，研究員，博士生導師；國家自然科學傑出青年基金獲得者，國家「新世紀百千萬人才工程」人選，中國科學院「百人計畫」人才，自然基金傑出青年；2009 年獲得「廣東省科學技術一等獎」，2010 年享受國務院政府特殊津貼專家，2011 年獲得第二屆「廣州十大優

秀留學回國人員」稱號，2012 年入選廣東省首批「南粵百傑培養工程」培養物件。

裴端卿博士是國家「863」生物醫藥領域專家，國家中長期科技發展綱要「發育與生



殖」重大研究計畫專家，「幹細胞研究」國家重大科學研究計畫第一屆專家組召集人，國家自然科學基金委員會第十二、十三屆專家評審組成員。目前擔任 Journal of Biological Chemistry 編委，Cell Research 副主編，Archives of Biochemistry and Biophysics 編委，Biochemical Journal 顧問編委，以及 Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS)、Cancer Research、Biochimica et biophysica acta、FASEB Journal 等學術刊物的審稿人。

演講摘要：Reprogramming of somatic cells to a pluripotent state by defined factors represents a major breakthrough in life sciences as cell fate can be studied rationally and systematically. However, the mechanism and the technology of reprogramming remains poorly understood and inefficient, thus at its infancy. We hypothesized that somatic cell reprogramming by defined factors is a collaborative process between the defined factors and the cell culture condition. We have shown recently that vitamin C when added to the medium and inhibition of TGF β signaling can greatly enhance reprogramming, underscoring the significance of the extracellular environment in reprogramming specific media can lead to shortened routes towards pluripotency. Under optimized conditions, mouse fibroblasts can be reprogrammed to a pluripotent state with ultra-high efficiency (~10% at day 8) with Oct4/Sox2/Klf4, or at lower efficiency with Oct4 only. Molecular studies reveal an interesting interplay between chromatin remodeling factors, cell cycle regulators and signaling mediators that reduce the barrier of reprogramming to achieve pluripotency with less time and less factors. This new paradigm not only provides a rationale to further improve iPSC generation but also simplifies the conceptual understanding of reprogramming by defined factors.

註：裴端卿研究員因班機取消，未能即時出席會議。

12. 講題：干细胞微环境与肝脏组织三维构建

講者：裴雪涛教授（陸方代表） / 軍事醫學科學院

裴雪涛教授簡歷：醫學博士，軍事醫學科學院教授，博士生導師，全軍幹細胞與再生醫學重點實驗室主任。主要從事幹細胞生物學與再生醫學的基礎和應用研究。擔任國家 863 計畫「幹細胞與組織工程」重大專項總體專家組組長，北京市「面向



臨床應用的幹細胞技術與產品研究」重大專案首席科學家，國家幹細胞研究指導協調委員會委員，國家「幹細胞研究」重大科學研究計畫專家組成員，兼任中國輸血協會副理事長、中國細胞生物學會幹細胞專業委員會副主任委員、中國生物醫藥技術協會再生醫學專業

委員會副主任委員、國家幹細胞與再生醫學產學研創新技術聯盟常務副理事長、國際幹細胞學會 (ISSCR) 臨床應用委員會委員、《中華細胞與幹細胞移植雜誌》和《中國輸血雜誌》副主編、《Int J Hematol》、《自然科學進展》編委等學術職務。在 Hepatology、JBC、Stem Cells、PLoS ONE、Tissue Engineering 等國內外學術雜誌發表論著 240 余篇，主編及合作主編專著 9 部，獲得國家和省部級科技進步二等獎以上獎勵共 6 項，獲得國家專利授權 24 項，獲得國家藥監局 (SFDA) 幹細胞產品臨床試驗批文 3 項，總後勤部臨床治療新技術批文 2 項。

演講摘要：The research and application of stem cell biology involved in almost all of life science and biological medicine research field, meanwhile it will exert an revolutionary influence in some research fields such as regenerative medicine(include replacement therapy, regeneration and reparation, tissue engineering, tissue and organ transplantation etc.) , gene therapy, functional genome and proteome, systemic biology, developmental biology model, exploitation of new drugs, pharmacodynamic action and toxicity assay etc.

Because of the persistent donor shortage, several stem cell based therapies for liver disease have been proposed; namely, extracorporeal bioartificial liver devices, cell transplantation, tissue-engineered constructs and 3-dimensional artificial liver tissue. Our research is focusing on embryonic stem cell (ES cell), human iPS cell and lineage reprogrammed stem/progenitor cell derived hepatocytes and the interaction with their microenvironment and develops microfabrication tools to improve cellular therapies for



liver disease, especially on cell-cell, cell-extracellular matrices (ECMs) interactions on determination of stem cell differentiation, 3-dimensional construction of artificial liver and the regulation mechanism. The studies offered a theoretical and technical foundation of stem cell-based regenerative medicine for end-stage liver diseases.

13. 講題：Transcription Factor FOXM1 and Tumor Gene Therapy

講者：譚拥军（陸方代表） / 湖南大學生物醫學工程中心



譚拥军教授，細胞與組織工程學方向首席科學家。1989 年獲南開大學生物化學學士學位，1992 年獲南開大學分子生物學碩士學位。1994 年赴美留學，於 1999 年獲美國芝加哥醫學院藥理和分子生物學博士學位。1999 年至 2005 年，在美國美國伊利諾斯大

學芝加哥分校生物化學和分子遺傳系完成博士後研究後，先後任該系講師和研究助理教授。2005 年 12 月受聘為湖南大學「985」工程首席科學家，獲專項資助 330 萬元，全職回湖南大學生物醫學工程中心工作，組建細胞和組織工程學方向研究團隊，開展腫瘤基因治療和乾細胞增殖與分化機理等領域的研究。2006 年 12 月成為湖南省「芙蓉學者」特聘教授獎勵計劃獲得者，獲專項資助 100 萬元。2007 年 1 月入選教育部「新世紀優秀人才支持計劃」，項目金額 50 萬元。2006 年 10 月，??? 教授作為第一作者和唯一通訊作者，湖南大學生物醫學工程中心作為署名單位之一，已有一篇論文被美國生命科學領域主流刊物《Molecular and Cellular Biology》接受發表。主要研究內容：1、腺病毒介導的腫瘤基因治療：腺病毒因其高效和安全的特性，是目前基因治療介導載體的首選。本研究運用基因工程手段，針對腫瘤細胞構建腺病毒基因治療介導載體，抑制腫瘤細胞增殖並特異性地誘導腫瘤細胞裂解。通過細胞實驗和動物腫瘤模型，確定其治療效果，並最終申請臨床試驗，開發出新的腫瘤基因治療藥劑。2、幹細胞增殖與分化中基因表達調控：運用多能性畸胎瘤幹細胞模型，依靠腺病毒載體在幹細胞中高表達或抑制與乾細胞增殖和分化相關的轉錄因子，確

定乾細胞增殖與分化過程中受這些轉錄因子調節的內源性靶基因。本研究有助於認識正常多能性幹細胞的增殖與分化機理，幫助實現可控制的干細胞定向分化，為多潛能幹細胞在細胞與組織工程學和再生醫學等領域的臨床應用提供理論指導。

演講摘要：The Forkhead Box M1 (FOXM1) transcription factor, which regulates the expression of genes essential for cell proliferation and transformation, is implicated in tumorigenesis and tumor progression^{(1,2)(3)(4)}. FOXM1 has attracted much attention as a potential target for the prevention and/or therapeutic intervention in human carcinomas⁽⁵⁾. We observed strong expression of FOXM1 in clinical tissue specimens and cell lines of multiple human malignant solid tumors. Knockdown of FOXM1 expression by small interfering RNA diminished the proliferation of tumor cells. We constructed an adenovirus vector named AdFOXM1shRNA, which expresses a short hairpin RNA to down-regulate FOXM1 expression, and assessed its efficacy for tumor gene therapy in tumor cells and in vivo tumor grafting model. The infection of AdFOXM1shRNA resulted in the knockdown of FOXM1 mRNA and protein levels, correlated with the reduction of proliferation and anchorage-independent growth of tumor cells. Furthermore, the growth of tumors was significantly suppressed when inoculated mice were injected with AdFOXM1shRNA. Together, our results suggest that FOXM1 is a potential therapeutic target for multiple solid tumors and AdFOXM1shRNA may be an additional gene therapeutic intervention to be evaluated in the future⁽⁶⁾.

14. 講題：临床级干细胞研究进展及应用前景

講者：周琪研究員（陸方代表）／中國科學院動物研究所

周琪研究員，中國科學院動物研究所副所長；計劃生育生殖生物學國家重點實驗室主任；國際轉基因協會終身榮譽會員；國際幹細胞組織（ISCF）中國代表。1996年畢業于東北農業大學，獲理學博士學位；1997年進入中國科學院發育生物學研究所博士後流動站；1999年在中國科學院發育生物學研究所獲副研究員任職資格；1999-2002年期間，法國國家農業研究中心分子發育生物學部博士後，任專案負責人；2001年入選中國科學院「百人計畫」。



周琪研究員主要從事分化與去分化機制、體細胞重程式設計、幹細胞可塑性和全能性及體細胞可塑性方面的研究，並致力於開展動物模型及疾病模型的建立及研究工作，從而推動基礎研究在再生醫學領域的應用。周琪研究組現已建立多種克隆及轉基因動物模型（兔、小鼠、

大鼠、牛、山羊、雪貂、猴)；建立了小鼠、人等物種的胚胎幹細胞系、孤雌胚胎幹細胞系及 iPS 細胞系；證明了小鼠克隆的可重複性；國際首次利用體細胞成功克隆大鼠；世界首次利用 iPS 細胞通過四倍體囊胚注射得到存活並具有繁殖能力的小鼠，從而證明 iPS 細胞具有與胚胎幹細胞相似的多能性；首次發現並明確證實決定小鼠(哺乳動物)幹細胞多能性的關鍵基因決定簇；證明 iPS 細胞來源的小鼠具有與胚胎幹細胞來源小鼠相同的生理功能但具有致瘤傾向性；通過外源因數誘導實現了跨胚層轉分化，獲得具有自我更新及分化為神經元能力的神經幹細胞。周琪研究員現已在 Nature, Science, PNAS, JBC, Stem cells, Cell Research 等數家刊物發表研究論文 60 餘篇，申請、獲得重程式設計技術發明專利 5 項；先後獲得國際轉基因研究 genOway 獎、何梁何利基金科學與技術獎、周光召基金會「傑出青年基礎科學獎」等多項獎勵。



演講摘要：幹細胞應用於臨床治療是幹細胞研究中的一個重要研究內容，幹細胞安全性問題的闡明，將促使其最終應用於疾病治療並造福人類。如何將幹細胞研究中的基礎研究成果向臨床應用轉化，是目前研究人員亟待解決的問題。針對

上述問題，我們進行了一系列深入的研究：首先研究了幹細胞的來源問題，即如何獲得足夠量的臨床級幹細胞。利用 iPSC 體細胞重程式設計技術能夠獲得多能性幹細胞，或利用孤雌啟動卵母細胞從中分離孤雌胚胎幹細胞等方法都可以獲得沒有倫理學問題的多能性幹細胞，但仍需要滿足臨床治療的特定要求。通過對幹細胞培養系統的持續優化和改善，我們獲得了臨床級的 iPSC 細胞和孤雌胚胎幹細胞，這種細胞滿足人類胚胎幹細胞的鑒定標準及臨床檢測指標；同時也獲得了無飼養層培養的多能性幹細胞。通過添加小分子化合物，我們成功將人類孤雌胚胎幹細胞轉變為具有小鼠胚胎幹細胞形態的多能性幹細胞。同時，我們還對小鼠的孤雄胚胎幹細胞的特性進行了研究。我們希望通過上述研究，將基礎研究與轉化醫學相連接，最終促進幹細胞的臨床應用。

15.講題：Mesenchymal stem cells (MSCs) derived from induced pluripotent stem cells (2F-iPS) generated by 2 factor-reprogrammed fetal endothelial cells retain endothelial differentiation potential

講者：顏伶汝副研究員級主治醫師（台方代表）／國家衛生研究院細胞及系統醫學研究所



顏伶汝醫師現任國家衛生研究院細胞及系統醫學研究所副研究員級主治醫師，專長領域：幹細胞、幹細胞免疫學，目前研究重點：胎兒幹細胞的免疫特性。曾獲得中央研究院年輕學者研究著作獎、國家衛生研究院年輕學者學術成就獎、國

家科學委員會吳大猷先生紀念獎。

演講摘要：Reprogramming of somatic cells using a few transcription factors has been shown to be a robust and efficient method of producing pluripotent stem cells. Currently, numerous studies on these induced pluripotent stem cells (iPS) are focused on clinical applications of these cells. As with human embryonic stem cells (hESCs)—the ‘gold standard’ for pluripotent stem cells—iPS have the ability to differentiate towards lineages of all three germ layers and germ cells, making these cells valuable for generating somatic cells for therapeutic application. One of the most clinically relevant cell type is the endothelial cell (EC) lineage, which can be used therapeutically to treat ischemic diseases of many organs including ischemic heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. hESCs are clearly able to generate this lineage; however, a technically demanding, multistep process is required and the final yield is low. We have previously reported that human umbilical venous endothelial cells (HUVEC) can be used to generate iPS with the use of only two factors, OCT4 and SOX2. These 2 factor-HUVEC derived iPS (2F-iPS) are able to undergo tri-germ layer differentiation both in vitro and in vivo in terms of teratoma formation. Since there is some recent data to suggest that iPS can retain epigenetic memory of the somatic cell from which it was generated from, we were curious to whether 2F-iPS would be more efficient at

differentiating into ECs compared to hESCs. We found that derivatives of 2F-iPS can acquire an EC phenotype without the need for embryoid body formation and collagen IV, in contrast to hESC derivatives, and within a very short duration (<1 week). Surface marker detection revealed that when cultured in EC medium, 2F-iPS derivatives rapidly become positive for CD31/PECAM-1 and CD144/VE-cadherin, two EC markers. These differentiated 2F-iPS EC-like cells additionally express other endothelial markers including von Willebrand Factor and the VEGF receptor FLK1. Furthermore, 2F-iPS EC-like cells can form tubal structures when plated on Matrigel and uptake acetylated-low density lipoproteins, both EC functional assays. These findings suggest 2F-iPS may be an efficient model for studying EC differentiation as well as a cell source suitable for generating EC for therapeutic application.

16. 講題：OCT4 基因於配子細胞之多能性與癌化的調控

講者：黃彥華副教授（台方代表） / 臺北醫學大學醫學系生化學科



黃彥華副教授之研究專長在於多能性幹細胞與癌幹細胞之微環境訊息調控機制、生殖幹細胞、肝癌幹細胞、子宮內膜癌幹細胞幹細胞分化與癌細胞之研究、生殖生理學、精原幹細胞學、生長因子與細胞內訊號傳遞。

演講摘要：Germline stem cells (GSCs) are responsible for genetic transmission. The level of transcription factor OCT4 in germ cells regulates the cell pluripotency and tumorigenesis but till with unclear mechanism. We generated pluripotent alkaline phosphatase positive stem cells (AP⁺GSCs) from wild type neonatal mouse testis using a serum-free culture system. The AP⁺GSCs express PGC-like morphology, gene expression profile, and pluripotency. We showed the Oct-4 level was regulated by a crosstalk of IGF-1/IGF-1R-dependent signal and HIF-2 to maintain the mouse germ cell proliferation and Oct-4 with IGF-1 or hypoxia treatment, or using RNA interference targeting on IGF-1R and HIF-2. These results provide

strategies for enhancing proliferation with Oct-4 maintenance, and to improve fertility. Interestingly, the OCT4 levels affect the tumorigenesis of human pluripotent germ cell tumors. Down-regulation of OCT4 in human testicular germ cell tumors (TGCTs) associates with chemoresistance and poor prognosis. We found that hypoxia reduces OCT4 levels and increases the resistance of embryonal carcinoma (EC) cells to cisplatin and bleomycin by regulating the SUMO1 peptidase SENP1. Overexpression of SENP1 reduced the Su-OCT4 level induced by SUMO1gg overexpression, thereby maintaining OCT4 levels and enhancing chemosensitivity. Mechanistic investigations revealed that OCT4 sumoylation occurred at K123, as overexpression of an OCT4-K123R mutant effectively reduced the level of Su-OCT4 under hypoxic conditions. These results demonstrated that hypoxia reduces OCT4 expression levels in pluripotent germ cell tumors to increase drug resistance, and these effects could be countered to ablate the suppressive effects of hypoxia on chemosensitivity. Our findings highlight the OCT4 regulation by SENP1 is a potential therapeutic target for drug-resistant TGCTs. The OCT4 regulation will provide effective approaches in translational medicine of germ cell fertility and tumorigenesis.

四、會後參訪

大會在兩岸科學家融洽與積極交流的友好氣氛中圓滿閉幕，由於承辦單位中國科學院上海生命科學研究院營養科學研究所即位於離會場約 10 分鐘路程不遠處，我們便趁著天黑前約莫一個多小時的時間，徒步前往上海生科院院區繞了一圈，並在陳雁所長接待下參觀營養科學研究所。

營養科學研究所位於上海市太原路 294 號，成立於 2003 年 12 月 15 日，是中科院上海生命科學研究院的下屬非法人單位。研究所現有 24 個研究組，設有中國科學院營養與代謝重點實驗室、食品安全研究中心、湖州營養與健康產業創新中心和臨床研究中心等研究機構。截止 2012 年初，全所職工 147 人，研究崗位 120 個研究崗位人員，技術支撐 13 人，管理崗位 14 人。18 人入選中科院「百人計劃」，並獲擇優支持，5 人獲國家傑出青年基金資助。目前在學研究生 148 名，博士研究生 95 名，在站博士後 23 名。

營養所以四個「結合」為總體發展思路：所的發展方向與國家需求相結合；關鍵科學問題與學科帶頭人優勢相結合；國際新營養科學熱點與傳統營養學相結合；基礎研究與人群研究相結合。營養所學科方向主要集中在以下三個方面：1. 營養和代謝相關疾病研究：通過人群研究和臨床營養干預，在分子、細胞、動物、人群等水平上，系統探討不同膳食結構、生活方式和遺傳變異對代謝性疾病發病機制的影響，為營養相關慢性疾

病的預測、早期預防和營養干預提供新的策略和措施。2. 食品安全研究：側重於研究食品有毒有害成分對人類健康的影響及其機理；研究新型食品安全檢測技術，建立簡便快速、高靈敏、高通量的食品有毒有害成分檢測方法和體系。3. 營養資源開發和公眾營養教育：以創新性成果為基礎，為倡導健康的生活方式提供科學依據，加強營養科學相關的公眾教育和科技傳播。有針對性地發展生物強化和功能性食物和有效成分機理和臨床研究，通過利用我國特有的食物資源和改進現有食物中的營養成分，為這些資源的開發和利用奠定基礎。



上海生命科學研究院營養科學研究所一隅，環境清幽但建築較老舊，已於另址興建新大樓中。



我方團員會後參觀上海生科院營養科學研究所，陳雁所長（右二）及謝東副所長（左一）前來歡迎。右三起依序為裘正健處長、何弘能教授、陳青周教授



上海生科院營養科學研究所陳雁所長(前排左三)及謝東副所長(前排右一)熱情接待，並與一行團員於營養所前合影。



中國科學院上海生命科學研究院合影，前排左二為生物處裘正健處長，左三為幹細胞議題組召集人何弘能教授，左四為亞洲常見癌症議題組召集人吳明賢教授

五、建議與心得

茲將與會學者專家之寶貴建議與心得彙整如下：

(一) 亞洲常見癌症研究

1. 兩岸可進行合作交流之科研領域、議題、技術項目

- (1) 胃腸癌症生物標誌的基礎研究與轉化應用之研究
- (2) 胃腸癌症化學預防藥物之開發
- (3) 胃腸癌症篩檢及監測策略之探討
- (4) 其中有關肝癌研究之議題，本次會議中與對岸專家討論，發現共同興趣為 HBV 感染肝細胞時，HBx 對 PAQR3/RKTG 及 PHD3 pathway 所引發肝癌及對肝臟代謝之影響。此外對發展肝癌診斷及標靶治療之 biomarker 亦有共同之興趣。
- (5) 亞洲常見癌症的新藥研發，必然是未來需要兩岸持續投入且密切合作的領域。但是近年來歐美學界及產業界的研發模式，透過大量資金與人力的投入致癌基因研究與相關臨床試驗，這樣的規模早已經不再是個別學者甚是單一研究單位可以負擔。兩岸學界及產業界在生物醫學研究的發展上，是否應該或需要追隨歐美的腳步去做這樣大規模、長時間的投資；如何將政府及民間的研發能量做更有效的整合，都是需要深思的問題。而在合作的過程中如何建立台灣的相關研究特色並維持競爭力，這應該是未來台灣的產官學界必須共同面對的問題與挑戰。
- (6) 不抽菸病患得到肺癌，是亞洲地區持有的情況，且此類病患多可找到促癌之突變，有潛在的標靶治療藥物，此為兩岸科研合作之重要議題。
- (7) B 型肝炎導致之肝癌也是亞洲地區，尤其是兩岸地區持有的癌症，其致病機轉與治療方法與其他原因造成的肝癌不同，此項也是重要合作利基。
- (8) 首先可以轉譯醫學為領域，選定華人重要疾病作為第一波科研議題，如肝癌、腸癌、胃癌、肺癌等，以臨床診療應用為技術項目。除追求學術上的成果外，亦冀望能對實質的生技產業有幫助。
- (9) 兩岸在亞洲常見癌症的研究上，有許多非常可以共同合作交流的地方，包括：癌症流行病學研究、癌症預防醫學研究、癌症臨床診斷晶片研發、癌症臨床試驗、癌症生物標記開發、等議題，均有許多值得一起合作交流的項目。
- (10) 胃癌仍是兩岸常見的癌症，而幽門桿菌是胃癌重要的致病原因，因此胃癌的早期診斷、治療以及預防等三部份是未來兩岸可進行合作研究的議題。
- (11) 在早期診斷方面，兩岸在早期診斷標誌的尋找上都各自有一些重要的發現，若未來能夠透過合作，找出一組重要的 panel，可以相互在兩岸進行驗證 (validation)，以期能將實驗室所發現的標誌應用到臨床及胃癌之族群篩檢。在治療方面，由於晚期

胃癌目前治療的效果仍然不理想，因此仍需進行致病及癌症轉移機轉的研究，以作為新藥開發的依據。在胃癌預防方面，目前已知篩檢及根除幽門桿菌可以預防胃癌的發生，但是由於幽門桿菌感染者之中，僅有 1% 的人會得到胃癌，因此如何界定或找出感染者中發生胃癌的高危險群是目前值探討的議題。此外，兩岸幽門桿菌感染的盛行率，對抗生素抗藥性的盛行率以及最佳的根除藥物配方也是值得研究的課題。

2. 兩岸未來可能合作之模式

- (1) 針對共同之議題提出有經費補助之研究計畫。
- (2) 開放兩岸之博士後研究人員彼此進行博士後研究之機會。
- (3) 可針對共同有興趣之主題，共同撰寫研究計劃，申請對等之研究經費，同步進行研究，並定期進行會報，以交換研究成果。
- (4) 學術界的合作應該是最具有共同、一致的目標，且針對個別學術議題（例如特定癌症的診斷與新治療模式的開發）的合作研究計畫最容易發揮兩岸學者個別的長處並且互相支援。
- (5) 因大陸地區病人數遠超過台灣，而台灣方面可提供全面性的治療，未來兩岸合作方式，可將台灣提供健保資料分析之經驗及臨床診斷治療之準則及成效，而大陸方式提供足量的臨床檢體及臨床資料，進行合作的轉譯研究，當能立足於世界。
- (6) 建議可由下列方式逐步進行：① 界定兩岸各研究團隊的科研優勢，找出並媒合互補的團隊。② 交換兩岸的臨床檢體資料，評估提供作為獨立驗證組的可能性。③ 撰寫合作計畫，進行全面性的合作。
- (7) 兩岸未來的可能合作方式，包括可以在上述的癌症流行病學研究、癌症預防醫學研究、癌症臨床診斷晶片研發、癌症臨床試驗、癌症生物標記開發、等項目，一起提起研究計畫，進行多中心的臨床研究或臨床試驗，其研究結果將可以廣泛運用於華人世界。

3. 其他建議

- (1) 可以考慮每半年在兩岸舉行一次，每次一天的方式，另外留多點時間討論。
- (2) 持續進行兩岸交流及研討會，建立合作計畫及合作經費申請之平台，針對兩岸持有的癌症，加強合作。
- (3) 兩岸在生物醫學相關研究上，明顯可以感受中國在相關亞洲常見癌症領域之企圖心，本次開會中方代表在癌症基礎醫學研究領域上，已經與台灣的相關研究實力不相上下，其研究者所能運用之經費及設備，甚至優於台灣許多，台灣在相關癌症研究的資源投入應有繼續增加的必要性。相對上而言，台灣的臨床研究，在現階段仍

然要遠優於中國之臨床研究，台灣應該充分利用這個優點，轉而做為發展生醫科技的重要支撐平台。

- (4) 因此建議兩岸兩會—國科會及自然科學基金會能持續支持兩岸在胃癌研究之合作與交流。

4. 心得

此次兩岸生物醫學研討會癌症組所選的題目，包括肺癌、肝癌、胃癌、大腸癌，相當適當，因為兩岸皆有良好的研究與經驗，甚至有些領域如肺癌、肝癌已達世界級水準。台灣的優勢在於基礎、臨床有良好的互動與整合，特別是在轉化的研究上佔有一定的優勢，如何深化台方在此方面的優勢，並投入更多的資源，以保持既有的優勢，是刻不容緩的議題。大陸方面則在基礎研究急起直追，很多優秀的人員從海外回來後，在良好的待遇和硬體支援下，已經有一流的研究成果。會後參觀他們的生科院時，台方的學者莫不對中方有舒適寬廣的研究空間，一流的設備與待遇，欣羨不已。但是中方則對台方的良好整合、臨床的配合以及迅速的轉化研究能量，敬佩有加且不時追問。由於癌症是兩岸民眾共同的大敵，健康的首要問題，如何透過合作，在各自強項互補強化，以達到加成的雙贏效果，是將來交流的重點。（吳明賢教授）

以此次參加會議之上海中科院營養研究所之代表為例，自所長以下均網羅延聘自美國知名研究室，年紀大多為 40 歲上下，為非常年輕且充滿幹勁企圖心之研究團隊。由討論中得知中國政府非常支持中國科學家對亞洲常見癌症研究之支持，所以他們有充分之資源，包括人力及經費等，進行相關研究，這也反映在中國近幾年在癌症研究突飛猛進之進展。本人之感想是台灣或許也要省思是否也要加強對相關研究之支持，包括研究經費之增加，以及年輕研究人才之培訓養成，才不會讓相關研究進步停滯不前。（葉秀慧教授）

本次研討會台灣的學者代表，包括不同領域的臨床醫師以及基礎醫學的專家。所報告的議題，不論是研究方向（致癌機轉的分子醫學探討、常見癌症的流行病學、早期診斷、化學預防、新藥研發之轉譯醫學研究與臨床試驗）或是研究方法學（分子生物及基因體醫學、藥物化學、臨床試驗、健保資料庫分析），同時呈現豐富的多樣性以及科際整合的強大能力。反觀對岸學者所報告的議題，雖然個別學者都可以在短時間之內獲得大量的學術成果及論文發表，但在研究主題的多樣性以及長期發展的潛力部分，可能是受到最初主辦單位邀請對象的限制，讓我們無法窺知對岸學者在相關領域發展的全貌。然而台灣學者在研究議題與方法的多樣性以及科際整合的強大能力，應該是未來不論是本土研究或是兩岸合作研究的重要資產。以台大醫院為例，我們的肝癌研究團隊過去在台大醫院「國家級卓越臨床試驗與研究中心」架構下，已經建立完整的臨床試驗以及轉

譯研究平台，研究成果對於許多分子靶向治療藥物在未來肝細胞癌新藥研發的可能方向，尋找新的藥物治療標的，以及探討癌細胞產生抗藥性的病理機轉，都帶來重要啟發。未來也將持續整合學術界及產業界的相關資源，繼續為研發台灣本土常見癌症新治療模式並促進兩岸相關研究而努力。（許駿副教授）

短暫的會議，大家討論欲罷不能。雙方學者提出之研究報告皆刊登於國際重要期刊。此會議的確提供從基礎到臨床，從新藥開發到上市後資料之分析，一個良好交流之平台。讓與會者之眼界為之大開，並能了解不同癌症不同研究領域之間，有很大的合作空間。也從不同癌症領域，獲得良好的借鏡及學習的標竿。（施金元教授）

此次研討會參與者均為雙方於該領域的一時之選，會中見識到中方的強大研究能量與產學合作一條鞭的策略，這為昆山、蕭山乃至最近的平潭等雨後春筍般成立的科學園區做的最佳的註腳。兩岸攜手合作已成必然之勢，甚至為台灣救亡圖存的一劑良方，綜觀過往，我方一直處於守勢，一切皆不若中方積極與靈活，希望能藉由這一次的交流使台灣官方能全盤的思考如何為台灣的臨床醫學與基礎研究和生物科技產業引領出一條活路。如何建立生物科技的產業鏈是一大挑戰。這次的研討會我們隱約見到中共在生技領域的靈活性，如何由研發到產品的一條鞭策略，政策與法規的配合、三加二的博士班學制，都可提供我們參考。（俞松良副教授）

藉由這次兩岸生物醫學研討會，與兩岸在該領域的頂尖專家有意見相互交流的機會，這是一個非常難能可貴的經驗，不但可以促進兩岸的學術交流，也促進了兩岸在生物醫學相關領域的進一步合作，希望將來可以持續舉辦相關的兩岸學術交流活動。（吳俊穎教授）

大陸近幾年來在生物醫學的基礎科學研究方面進步相當得快，國家在科學研究的預算也是每年增加 20% 左右，因此，台灣的研究團隊應加強臨床及基礎之跨領域研究，並積極與國外研究團隊合作，方能在生物醫學的研究中，建立台灣在這個領域的研究特色，進而協助國內生技產業的發展。（劉志銘助理教授）

（二）幹細胞及轉譯醫學研究

1. 兩岸可進行合作交流之科研領域、議題、技術項目

- (1) 對岸生殖細胞系的研究，尤其是動物實驗進展好。另外，可著重疾病 iPS 的研究。
- (2) 未來兩岸之交流可專注在胚胎幹細胞與誘導型幹細胞的發展上，針對幹細胞誘導分化之效率增進、臨床前試驗的規劃進行討論，並分享彼此研究之幹細胞株。
- (3) 可推動地域性盛行的疾病研究及發展新興科技研究如再生醫學及老化醫學研究，並結合亞太及大陸高經濟成長的市場，發展適合的亞太區域特性的生技產業。

- (4) 醫學領域是相當值得兩岸合作，肝病是亞洲人常見的疾病，因此開發細胞治療對華人的肝臟疾病是相當值得重視的。
- (5) 可針對兩岸學者之研究專長進行合作。
- (6) 中國大陸於生命科學領域之研究發展於近年已有長足之進步，研究人員之素質及相關研究設備及平台亦相當先進，尤其於幹細胞研究之領域已有飛躍式之進展，值得我國合作交流。另外基於中國龐大之人口及其於未來對再生醫學之需求，其發展亦會有明顯之進步，故建議可於以上相關領域與中國大陸學界進行交流。
- (7) On the issue of possible collaborative topics, the discussion strongly focused on pushing the research rapidly towards a translational level and moving aggressively towards the clinic. Based on the testimony of Chinese stem cell scientists, there is already a huge number of unregulated stem cell therapy ongoing in the country. Given the huge therapeutic potential—and danger in unregulated therapeutic activity—and large market potential of China, it appears a more official and regulated effort is urgently needed. Another topic which was mentioned for cross-strait collaboration was stem cell & regenerative medicine application for liver diseases, due to the endemic nature of these diseases in Chinese Han populations. An interesting emerging consensus is that a pure population of stem cells for a complex organ such as the liver may not be the optimal strategy; rather, the use of a mixed population of cells native to the organ of interest would have a better therapeutic index than using a homogenous population of stem cells. Clearly, there are still many challenges—and possible research topics for application—in turning stem cells into clinically viable solutions. It also may be useful to discuss the importance of establishing strict guideline in which to conduct stem cell-related therapies, since in China and Taiwan as well, there are many private, small clinics which advertise performing stem cell therapy for a wide variety of conditions and diseases without clear, solid efficacious data. This sort of commercialization of stem cell therapy without prior proof of clinical efficacy will—at the end—damage the credibility of the field overall at the end.
- (8) 建議領域如下，優勢標示於括弧內：iPS(China and Taiwan) Disease-iPS cells(Taiwan) Germ cell-derived pluripotency(China and Taiwan) Liver disease and transplantation(Taiwan and China) Cardiac regeneration (Taiwan and China)

2. 兩岸未來可能合作之模式

- (1) 簽訂一對一的實驗室合作計畫、定期互訪討論、幹細胞方面著重實驗材料交流、經費補助方法。

- (2) 心肌壞死是缺血性心臟病治療的最大瓶頸，傳統的手術及藥物等治療方式，成效往往不佳。幹細胞治療雖克服此一難題，但幹細胞治療本身仍有許多限制，如陳思鋒教授發表<誘導性多能幹細胞治療血管性疾病的機制>一文，其中提及透過調節 iPS 劑量和活性狀態，以及孔德領教授<心肌梗死幹細胞治療>一文表達了幹細胞傳輸的重要性。藉由多重角度研究，我們才得以全盤了解幹細胞治療的優勢及困境。本次會議邀請各方學者與會，透過討論激盪研究視角；往後或許雙方可成立合作實驗室，或是藉由短期的實驗室交流。讓理論能落實臨床實驗，共同為疾病治療盡力。
- (3) 在一個大的主題之下，兩岸各負擔合乎比例之經費，在一定期間之內協議取得合理之進展；更重要的是，雙方必須定期開會討論，以共同解決研究上所遇到的難題與瓶頸。
- (4) 建議透過專責非政府組織推動兩岸合作研究，特別是兩岸可設立專款或基金會來贊助及促進科技學術合作來推動，雙方找出彼此的強項來合作互補，並結合兩岸在海內外的人才，以推動地域性盛行的疾病研究及發展新興科技研究如再生醫學及老化醫學研究，並結合亞太及大陸高經濟成長的市場，發展適合的亞太區域特性的生技產業，以建立厚實的基礎與競爭力，再進一步超越歐美及日本，進軍全球的生技市場。
- (5) 兩岸專家提出共同合作的研究計畫。
- (6) 關於兩岸未來可能合作方式，建議如同其他國際合作計畫，國科會能與大陸國家自然基金會共同補助學者申請研究計畫，如此方能落實並加強兩岸學者之交流機會。
- (7) 目前台英及台法研究之模式應是一不錯之兩岸合作方式。
- (8) Near the end of the conference, representatives of funding agencies from both China and Taiwan addressed funding sources available to scientists, and ways of collaborating in a cross-strait fashion. Also mentioned as important to foster good collaborations was the need for frequent meetings between scientists, i.e. establishing a more regular basis for stem cell scientists from China and Taiwan to meet and discuss their research.
- (9) 兩岸學術研討會交流、實驗技術交流、實質研究合作

3. 其他建議

- (1) 雖然幹細胞及轉譯醫學的相關研究在短時間內有突破性的發展，而在目前的世界趨勢下，很快地就被歐美取得主導權；因此台灣必須脫離傳統思維，特別在制度上，應在本國建構一流且具前瞻審查機構及符合區域特性的評鑑方法，深入尋找出具有創意之尖端研究或推動地域特性的前瞻性研究來給予有效的支持；在政策上，基於台灣在目前經濟成長停滯的情形下，政府應避免重覆或把資源放在歐美已主導之研

究，並應充分支助具區域發展潛力及國際競爭力的課題，除進行深入研究並發展相關產業及配套，例如積極建構特殊人才的培育系統及智慧財產的保護措施，以增加國際競爭力及能見度，此外目前高經濟成長的市場是在亞太及大陸，台灣應充分把握這項契機，對於不足或落後的領域，國內學者應擴大與大陸交流，共同成長並厚植自己的強項與競爭力，才能夠在全球的生醫科技領域佔有主導地位。

- (2) 中國大陸於科研之進展雖有長足之進步，然於國民素質及科研倫理方面之水準與我國仍有差距，故建議相關單位應於未來之交流，設定對於研究成果發表交流之保密合約，以保障我國研究人員之智財及權益。
- (3) During these meetings, it would be important to allow enough time for the scientists from both sides to have discussions in an informal manner, i.e. not just having question-and-answer time after the presentations, but perhaps allowing for longer coffee breaks for one-on-one discussion time between the scientists. I think this 1st Cross-Straits Stem Cell Biology/Regenerative Medicine conference was a very important first step in establishing collaborations between scientists from Taiwan and China. This was an official forum for the leading scientists of this research area to hear what others were interested in, the strategies that are being considered to move such research forward, and to network with each other. The only suggestion I would make is for more intermingling between the scientists from the 2 areas during the social events—i.e. place name cards and intersperse scientists from different areas to sit with each other. Otherwise, I think this 1st Conference was very well organized and planned.
- (4) 建議於會前簽屬雙方保密協議，禁止攝影、照相、複製檔案與非會議人員與會，以保護研究成果。

4. 心得

本次研討會，兩岸學者分享重要的研究成果，不論是台灣或是大陸方面，本次研討會派出許多年輕的講者，可預見看來幹細胞及亞洲常見癌症研究將會更蓬勃發展。中國科技部、中國科學院、國家自然科學基金委員會都非常重視幹細胞方面的研究，將幹細胞列為重要發展項目並投入非常高的經費，使得大陸近年來在幹細胞研究方面的發展神速。2011年中國在幹細胞領域的學術發表數量為全世界第二（僅次於美國）。反觀國內，相較大陸方面的經費情況，我們得到的研究經費少了很多，又有許多報帳方面的限制，我們應該檢視國內具有優勢的研究題目及方向是哪些，往這些方向再繼續努力。本次陸方的主辦單位國家自然科學基金委員會及承辦單位上海中科院營養研究所熱情接待，這方面值得我們參考。不過幾位大陸講者臨時取消演講，令人感到遺憾，期望往後有類似機會時陸方能更早確認講者之出席。（何弘能教授）

跨領域是當今研究的趨勢。本次會議除了跨領域整合，可拓展研究視野廣度；同時眾學者專家也針對幹細胞議題進行深度討論。如同作研究除了要立基於自身的專業領域，同時也須兼顧其他領域，才能有創新的突破。（謝清河副教授）

第一次到上海來，對其繁榮與進步印象深刻。與會之大陸專家學者大多是幹細胞領域蜚聲國際的專家，因此學習到許多前沿的知識與技術，尤其對大陸專家們極為穩健又帶自信的台風覺得十分敬佩與值得學習；相對而言，臺灣專家的台風則是較為輕鬆、幽默，雙方各有所長。另外個人對於大陸官方在幹細胞領域一年投入總共超過百億的科研經費、以及大陸專家們動輒三四十人的研究團隊印象非常強烈；相對而言，臺灣的研究經費與人力在先天上均有其限制，規模亦無法與其對等。因此，我方在國際上欲與其他團隊競爭，勢必要加強國內臨床與基礎團隊之整合與合作關係，以團體作戰的方式從事研究與發表。至於未來要如何與大陸幹細胞專家合作，必須坐下來詳加討論兩方如何互補，達成一加一大於二的效果，否則合作僅徒具形式，無法達到更高的目的；因此，兩方專家要如何定期密切溝通、聯繫，在未來將是首要課題。（黃祥博醫師）

近年來，中國在幹細胞及轉譯醫學領域積極布局、大量網羅人才並投入大量的科研經費，已經成為在相關領域領先的國家，這樣子發展策略與成果都有許多值得參考與借鏡之處。（沈家寧副研究員）

大陸地區在醫學科研方面，近年來投注相當多的資源，台灣在這方面資源投注相當不足，應提高在醫學研上的研究補助，以提升台灣在此領域競爭力。（吳耀銘醫師）

兩岸生物醫學研討會展示中國大陸、台灣兩地針對幹細胞應用於轉譯醫學研究及亞洲常見癌症研究之最新研究成果，提高兩岸幹細胞轉譯醫學以及相關研究的學術水準和國際影響。兩天的會議中，晚學和大陸多名幹細胞研究領域中之頂尖學者進行了廣泛的交流。大會特別邀請許多專家學者從各種角度報告等相關研究成果，兩岸科學家並針對幹細胞於轉譯醫學議題各自作了報告以及交流心得，並對領域中熱門議題進行深入討論。其中如裴雪濤教授本為舊識，此次見面倍加感到親切。個人對於本次會議的感想是，大陸在基礎科研上的支持力度相當大，因此近年來海歸學者眾多，整體而言進步的速度相當快，這是我們需要警惕的地方。此次會議可謂是推動了兩岸合作研究打下了良好的基礎，會議也在和諧融洽的氣氛中圓滿結束。（李光申教授）

本次會議是個人第一次與中國幹細胞研究人員之交流，是一次難得及令人印象深刻之經驗。本次會議在和台灣國科會中國自然基金會，及李國鼎基金會之用心規劃及安排用下，獲得了極佳之交流成果，尤其對於我方人員瞭解中國幹細胞研究現況，是一極佳之機會。綜觀本次會議之規劃執行及與中國幹細胞研究人員之科研討論，個人歸納以下之幾點心得：1、經由中國研究人員得知目前幹細胞研究是中國科研之重要資助項目，

國家每年投入相當可觀之經費用於支持幹細胞研究，反觀國內雖對幹細胞研究之重要性已有相當多之討論，不過實質之資助卻與中國之情形有極大之差距，此一情況深感憂心。2、中國科研人員於近幾年於幹細胞領域之研究成果，已獲得具體而重大之進展，並於國際相關重要領導期刊如 Nature、Cell、Cell Stem Cell 均有顯著及重要之發表，的確經由與中方人員之交流亦感受到中方人員對於幹細胞研究之自信。3、本次會議雖有邀請多位之中方幹細胞研究人員參與口頭報告及討論，不過，中方人員之出席及參與討論並不踴躍，是一缺憾，希望此一問題能於未來之會議能有所改善。總結對於本次會議之安排及進行，個人認為相當成功。雖然本次會議之規模及與中方交流之層面有所侷限，不過卻是一次有效率及成功之嘗試，相信經由舉行本次會議之經驗必能強化兩岸幹細胞研究及人員之交流，誠心希望相關活動能於未來持續舉辦。(郭紘志助教授)

My 'take-home' message from this 3-day event was on how excellent the research of the scientists from both Taiwan and China. From the information given to us by the Chinese representative of their funding agencies, the incredible increases in funding for biomedicine and stem cell biology in particular is truly astounding. Also very incredible is the high proportion of Chinese PIs who were educated in the USA at the graduate or post-doctoral level. Moreover, most of these highly competitive PIs are given outstanding packages (including high salaries and relocation/housing compensation) as well as the resources to have very large labs (i.e. 30 people or more). Thus, the level of research being conducted in China is indeed at a very high level, and can be expected to rise further. This is important information for Taiwan and highlights the challenges that we face, given that we are trying to jump-start our biotechnology sector in the recent declining economic climate. So to me, these cross-straits conferences are not only a great way to learn about great science and network with top scientists, they are also a 'wake-up call' to the increasing competitiveness of Chinese scientists.(顏伶汝醫師)

參加此次會議，充分交流兩岸最新的幹細胞研究進展，收穫頗豐。但是，另一方面，心情是非常沉重的。我看到大陸在幹細胞研究方面快速的進展與非常具體且有策略地發展幹細胞研究領域，包括：1、挹注大量研究資金給重點實驗室，使其能充分衝刺，無後顧之憂。2、計畫性舉辦大規模國際研討會，邀請國際級幹細胞專家與會，建立良好國際研究人脈。3、積極前進個頂尖雜誌之編輯委員，取得論文發表之主控權。4、積極鼓勵國內研究人員前往國外進行學術研究，累積基礎研究能量。5、給予具潛力之年輕研究學者強力支持，縮短其獨立之時程。在台灣，身為年輕研究學者，應該要把眼光放遠，多多努力與堅持。(黃彥華副教授)

六、結語

「2012 海峽兩岸生物醫學研討會」由本會生物處處長率團赴中國大陸進行學術研討，同時分享兩岸在生醫科技上之發展策略與成功經驗，為推動兩岸未來進一步實質合作研究建立良好基礎。短短二天的閉門會議在融洽和諧的氣氛中圓滿結束，議程安排緊湊紮實，與會人員熱烈討論欲罷不能，紛紛表示希望未來能持續舉辦相關活動，並延長中場休息與討論時段，以便除了會場報告後的問答之外，能有更多機會與報告人員進行一對一更深入而充分的交流。此次會議，不論是在「亞洲常見癌症研究組」或「幹細胞及轉譯醫學研究組」，均提供雙方相關領域研究人員一個相當良好的交流平台，兩岸優秀的生醫科學家進行了一次有效率而成功的研究成果與經驗分享。

此行我方學者代表均有一致的感想，即中國大陸近年來在研究資源上的大幅驚人成長，搭配其快速而具體的布局策略、對於基礎科研的強力支持、大量網羅海外人才歸國，整體帶動其科研進步的速度相當快。如今中國大陸在幹細胞及轉譯醫學領域的發展已經成為世界領先國家。在癌症研究方面，大陸近年因延攬很多海外優秀人員，在良好的待遇與研究設備環境的支援下，朝向基礎研究急起直追，也已經展現出一流的研究成果。面對大陸科研經費與重點領域研究的飛躍式進展，我們應積極檢視國內具有優勢的研究方向與主題，方能朝此目標投入更多資源，繼續努力以深化並保持我們的既有優勢。如何藉由兩岸合作建立台灣的相關研究特色並維持競爭力，是現階段刻不容緩的挑戰。

經由會議的交流互動中，我們發現大陸學者代表在癌症基礎醫學研究領域上，已經展現出與台灣不相上下的研究實力，但台灣的臨床研究在現階段仍然遠優於中國大陸；另一方面，台灣的基礎與臨床研究具有良好的互動與整合，不論是研究方向或是研究方法學均呈現豐富的多樣性以及強大的科際整合能力，因而在轉譯研究上具有迅速的轉化研究能量並佔有一定的優勢。在幹細胞及轉譯醫學研究方面，中國大陸將幹細胞列為重要發展項目並投入非常高的經費，相較之下台灣的研究經費少了很多，因此台灣應避免將資源重覆投置在歐美已主導的研究上，而須深入尋找出具有創意及地域特性的前瞻性研究，充分支助具有區域發展潛力及國際競爭力的尖端研究。

兩岸未來可能合作的模式除了實質共同議題合作研究、學術交流研討會外，建議可規劃開放雙方博士後研究人員彼此進行博士後研究的機會、或是成立合作實驗室、簽訂一對一的實驗室合作計畫、定期互訪討論等。然而不論兩岸合作模式為何，其配套措施之首要課題是如何保障研究人員的智慧財產及相關權益。

兩岸具有相似的遺傳基因及生活環境，雙方進行與民生健康息息相關的生醫科技議題交流將會越趨密切，如何善用我方優勢及大陸的資金與人力進行更深入的生醫科技合作，以互補優勢共同提升雙方學術研究水準及國際影響力，相信對於台灣生技醫療產業

的發展會有很大的幫助，這也將是我們持續努力的方向與目標。