

出國報告(出國類別:國際會議)

第 71 屆日本癌症協會年會

服務機關：國立中興大學生物醫學研究所

姓名職稱：陳健尉教授兼所長

派赴國家：日本

出國期間：101/09/18~23

報告日期：101/12/23

摘要

日本癌症協會年會 (Annual Meeting of the Japanese Cancer Association) 為亞洲及日本最重要且規模最大的癌症研究會議，討論的致癌機轉或治療策略，主要以亞洲族群為主，其中也包含台灣。此行的主要目的即為參加第 71 屆日本癌症協會年會並發表論文，本人於 101 年 9 月 18 日抵達日本札幌，9 月 19-21 日參加研討會，總計參加了 6 項主題的研討會或演講；海報展示部分則約有 12 項主題。此會議可發現許多的研究已開始使用高通量定序儀這項設備，包括定序癌細胞的去氧核糖核酸(Genomic DNA)、訊息核糖核酸(mRNA)及小分子核糖核酸(small size RNA，如 miRNA)；因此，它不僅能分析 DNA 的變異，也能分析基因表現的程度，甚至找到前所未見的核酸分子。此外，也可發現目前研究的主軸已逐漸轉向個人化定序及轉譯醫學領域，顯示未來的癌症治療趨勢將是針對病患進行個人化定序，並依據該結果提供個人化治療。此次會議也發現，日本學者除了嘗試從不同的癌組織分離出幹細胞外，也探討如何誘導其形成及培養。上皮-間質細胞之間的轉換(EMT)一直以來被認為與癌細胞的轉移有很大的關聯，一些海報論文顯示其發現新的參與途徑或機轉，有些則將 EMT 與癌幹細胞關聯在一起，並探討其在臨床上的意義。本人的海報論文被安排在 9 月 21 日下午發表，會議亦於當日下午結束，9 月 23 日搭機返臺。總結，此次日本札幌癌症研究會議之旅收穫良多，除吸收新知及觀摩國際間相關研究主題之最新發展外，亦可瞭解自己的研究在相關領域的進展程度，同時也可做為未來研究方向的規劃參考。

目次

摘要.....	I
目次.....	II
目的.....	1
過程.....	1
心得與建議.....	3
發表論文摘.....	5
攜回資料名稱及內容.....	6

一、 目的

本人的計畫目標及研究主題包含肺癌轉移機制探討、標靶藥物開發應用及基因體學研究。故參加第 71 屆日本癌症協會年會的主要目的有三項：(一) 為獲取相關領域的新知，以做為未來研究發展的參考及改善方向；(二) 了解國際間肺癌研究的發展方向與現況，尤其是亞洲肺癌族群的研究；(三) 於該癌症年會發表論文，促進國際學術交流。

二、 過程

本屆日本癌症研究協會(JCA) 2012 年第 71 屆年會，於九月十九日至九月二十一日假日本札幌市 Royton Saporu、Sapporo Geibunkan 及 Sapporo Education and Culture Hall 等三處會議廳舉行。此次會議的主軸為「建立癌症研究與生命科學新時代及聯繫」，議題涵蓋癌症基礎研究、臨床治療與預防、新的診斷及基因體分析技術等等。本人除參加研究相關的研討會以獲取最新的研究資訊之外，亦於該癌症協會年會發表論文，題目為「Paired-like homeodomain transcription factor 2 promotes tumorigenesis in non-small-cell lung cancer (轉錄因子 PITX2 促進肺癌形成之探討)」(摘要如後所述)。

此會議是日本最大的國內及國際癌症研究會議，許多論文以演講、討論、海報等方式發表。來自日本各大學的腫瘤醫學專家、醫師及學生齊聚一堂，會場氣氛熱烈。由於本人主要從事肺癌轉移途徑中功能基因之剖繪，及探討癌轉移過程中癌細胞與周遭環境中之分子及細胞交互作用的機制。此次與會選擇與個人研究較相關的場次參與，總計參加了 6 項主題的研討會或演講；海報展示部分則約有 12 項主題。

相關討論會或演講場次諸如：

1. 次世代定序儀之新應用範例 (New paradigm developed by next-generation sequencer)
2. 亞洲新抗癌藥的發展 (Development of new anticancer drug in Asia)
3. 發炎與癌症 (Inflammation and cancer)
4. 癌症表觀遺傳研究的基礎與臨床進展 (Basic and clinical advance in cancer epigenetics research)

5. 表觀遺傳學與腫瘤生物學的最新進展 (Recent progress of epigenetics and cancer biology)
6. 癌幹細胞/癌起始細胞的分子標靶 (Molecular targeting to cancer stem cell/cancer initiating cell)

上述演講內容包含目前基因體醫學研究的最新技術-高通量定序儀的發展與應用，目前該技術已廣泛應用於生物醫學領域的研究，未來亦可望應用於臨床診斷及治療的評估上。亞洲肺癌族群與西方肺癌族群的致癌機轉略有不同，藥物的治療策略及開發亦可能因族群間基因表現或變異不同而有所差異，最明顯的例子就是表皮細胞生長因子接收器(EGFR)抑制劑 Iressa 的應用，會中也涉及新的酪胺酸激酶抑制劑的開發。慢性發炎與癌症之間的關聯，隨著研究證據的累積益發明顯，抗發炎的治療策略也逐漸與抗癌劃上等號。癌症表觀遺傳學研究，包含基因的甲基化及組蛋白的乙醯化，是近幾年致癌機轉探討、治療標的及藥物開發的主要方向之一，已有不少的基礎研究被發表出來，然而藥物的開發則未盡理想。癌幹細胞(Cancer Stem Cells)一直被認為是癌症治療的重要標的，然而如何有效且專一性地標定這些細胞，並達到治療的效果仍是需要努力的方向，會中亦有學者提出免疫治療或是以 CD44 variant 為標的之策略。

除了上述討論會及演講之外，也撥出一部分時間觀摩其他學者的海報展示，包括：

1. 細胞間的交互作用(二) [Intercellular interaction (2)]
2. 由間質細胞轉化之表皮癌細胞會經由旁泌調節 WNT 訊息傳遞而誘發表皮-間質細胞轉換 (Mesenchymal transitioned epithelial cancer cells instigate EMT via paracrine WNT signal)
3. 腫瘤微環境與抗腫瘤免疫性 (Tumor microenvironment and anti-tumor immunity)
4. 肺癌的預後因子 (Prognostic factors of lung cancer)
5. 癌幹細胞與腫瘤微環境 (Cancer stem cell and tumor microenvironment)
6. 癌幹細胞之誘導(二) [Induction of cancer stem cell (2)]
7. 代謝體/醣代謝 (Metabolome/ Glycometabolism)
8. 表皮細胞生長因子接受器之訊息傳遞抑制劑 (EGFR signal inhibitors)
9. 癌轉移之抑制 (Inhibition of cancer metastasis)

10. 表皮-間質細胞轉換 (Epithelial mesenchymal transition)

11. 侵入與轉移相關基因(五) [Invasion and metastasis-associated gene (5)]

12. 侵入與轉移的分子機轉(三) [Molecular mechanism of invasion and metastasis (3)]

內容主要還是與個人研究較相關的主題，例如表皮細胞-間質細胞轉換的調控、腫瘤為環境與癌幹細胞的交互作用、有潛力的肺癌預後因子、抑制表皮細胞生長因子接受器的訊息傳遞路徑及相關藥物的應用、侵入及轉移相關基因的鑑定、功能分析及新穎的作用機轉探討等內容。

其中，本人與研究團隊的海報論文發表，被安排在 9 月 21 日下午的「侵入與轉移相關基因(五)」主題下。該研究主要探討致癌轉錄因子 PITX2B 對肺癌細胞的功能及作用機轉，與會學者對該研究頗有興趣，亦詢問相關內容，包括其是否與臨床預後有關、動物實驗的進展及靜默其表現對癌細胞的影響等問題。其他的研究合作夥伴也分別在不同的主題下，進行論文的口頭報告及發表。

三、心得與建議

近年來，本人主要從事功能基因體學(Functional Genome)、肺癌轉移及抗癌新藥開發的研究，因此，此行主要聚焦於相關的研究主題。由於中興大學已採購高通量定序儀(Next Generation High-Throughput Sequencer)。因此，也希望能多了解其他國家在此領域的研究現況及發展趨勢。綜觀近幾年的癌症基因體學發展，已逐漸趨向於基因組定序的策略及方向。高通量定序費用隨著近年來設備及技術的更新及研發，定序速度及能量(Capacity)不但大幅提升，同時，所需費用也大幅下降，例如使用 HiSeq 2000 的定序平台。也使得過去不可能完成的計畫，逐步地得以實現。此會議可發現許多的研究已開始使用這項設備，包括定序癌細胞的 genomic DNA、mRNA 及 small size RNA(如 miRNA)；因此，它不僅能分析 DNA 的變異，也能分析基因表現的程度，甚至找到前所未見的核酸分子。此外，也可發現目前研究的主軸已逐漸轉向個人化定序及轉譯醫學領域，顯示未來的癌症治療趨勢將是針對病患進行個人化定序，並依據該結果提供個人化治療。

此次會議也發現，日本學者對癌幹細胞的研究相當熱烈，除了嘗試從不同的癌組織

分離出幹細胞外，也探討如何誘導其形成及培養。上皮-間質細胞之間的轉換(EMT)一直以來被認為與癌細胞的轉移有很大的關聯，因本人亦涉略相關主題的研究，也特別注意其發展。一些海報論文顯示其發現新的參與途徑或機轉，有些則將 EMT 與癌幹細胞關聯在一起，並探討其在臨床上的意義。

總結，此次日本札幌癌症研究會議之旅收穫良多，除吸收新知及觀摩國際間相關研究主題之最新發展外，亦可瞭解自己的研究在相關領域的進展程度，同時也可做為未來研究方向的規劃參考。雖然我們的研究方向及應用的技術與世界潮流同步，但仍須繼續努力，以取得最大及最快的成果。

建議事項:

1. 癌幹細胞是目前腫瘤生物學研究的熱門話題，也是臨床治療及藥物開發的重要標的，此會議顯示日本醫界亦相當重視該領域的發展與推動，建議本國應多鼓勵及推動該領域的研究計畫。
2. 代謝體學預期是未來 10 年的重要發展領域，日本也開始從事癌症代謝體學上的發展，為避免於該領域落後，建議支持並整合該領域的研究。
3. 高通量定序基因分析是目前全球的趨勢，此會議發現日本已開始利用雲端運算策略，進行高通量定序資料的分析，建議政府邀集學術界及產業界討論如何支持並發展該領域的研究。
4. 肺癌是國內外致死率最高的癌症之一，療效及抗藥性一直都是癌症治療上的主要問題，日本也相當鼓勵這兩方面的發展，建議我國應持續支持與推動這方面的轉譯醫學研究。

四、發表論文摘要

Abstract Number: 200060

Abstract Title: Paired-like homeodomain transcription factor 2 promotes tumorigenesis in non-small-cell lung cancer

Presentation Date: Friday, September 21, 2012; 16:40~17:30

Paired-like homeodomain transcription factor 2 promotes tumorigenesis in non-small-cell lung cancer

Chi-Chung Wang¹, Sung-Liang Yu², Chiou-Ling Cheng², Hsuan-Yu Chen³, Ang Yuan⁴, Huei-Wen Chen⁵, Jeremy J. W. Chen⁶

¹Graduate Institute of Basic Medicine, Fu Jen Catholic University, ²Department of Clinical and Laboratory Sciences and Medical Biotechnology, NTU, ³Institute of Statistical Science, Academia Sinica, ⁴Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, ⁵Graduate of Toxicology, National Taiwan University College of Medicine, ⁶Institutes of Biomedical Sciences and Molecular Biology, National Chung-Hsing University

Non-small-cell lung cancer is one of the most common cancers in the world. Our previous study showed that knockdown of HLJ1, a novel tumor suppressor gene, could increase PITX2 (paired-like homeodomain transcription factor 2) expression. It suggested that PITX2 may involve in the tumorigenesis of non-small-cell lung cancer. In this study, we found that PITX2B was the major isoform expressed in the aggressive lung cancer cell lines. In addition, overexpression of PITX2B could increase the migration, invasion and colony formation capabilities in less invasive lung cancer cells. Furthermore, the results of tumorigenic analysis in SCID mice demonstrated that PITX2B-overexpressed transfectant could increase *in vivo* tumor growth. Two important nuclear localization signals of PITX2B were also identified to involve in the PITX2B-mediated cellular functions. Finally, microarray analysis indicated that several signaling pathways including cell cycle, EMT and focal adhesion might be involved in PITX2B-related molecular mechanisms. Our studies herein provide a new insight into how PITX2B may contribute to tumor metastasis and tumorigenesis in non-small-cell lung cancer.

五、 攜回資料名稱及內容

The 71th Annual Meeting of Japan Cancer Association – Proceedings-：包含本次會議的所有議程、相關資訊及演講與海報論文的摘要。