

出國報告(出國類別：進修)

英國博士學位進修心得報告

研究主題：腫瘤循環幹細胞之
分離,培養,及特性研究

服務機關：國防醫學院 三軍總醫院

姓名職稱：楊明昕 主治醫師

派赴國家：英國

出國期間：103 年 6 月 28 日至 107 年 6 月 28 日

報告日期：107 年 7 月 6 日

摘要

癌症是現今社會最常見的致死疾病之一。其中，腫瘤轉移及抗藥性的產生更是致死的主要原因。然而，各類型癌症復發及轉移相關的機轉仍有待釐清。本人為三軍總醫院泌尿外科主治醫師，在師長的支持下獲得國防部 4 年國外博士進修補助，於 103 年成功申請英國倫敦瑪麗皇后大學 Barts 癌症機構博士課程。在教授 Dr. Christopher Heeschen 的指導下，建立腫瘤循環細胞的動物模型，以此模型研究癌症轉移及抗藥性，從中探討其相關的機轉，除進一步釐清癌症及腫瘤治療的機轉，也提供更簡易的癌症診斷方式，有助於未來新型癌症標靶藥物的研發。

目次

| | |
|-------------|---|
| 摘要 | 2 |
| 目的 | 4 |
| 過程 | 5 |
| 心得與建議 | 8 |
| 致謝 | 8 |

目的

癌症是現今社會最常見的致死疾病之一。其中，腫瘤轉移及抗藥性的產生更是致死的主要原因。然而，各類型癌症復發及轉移相關的機轉仍有待釐清。本人於英國倫敦瑪麗皇后大學 Barts 癌症機構進修博士學位，在指導教授 Dr. Christopher Heeschen 的指導下，建立腫瘤循環細胞的動物模型，以此模型研究癌症轉移及抗藥性，從中探討其相關的機轉，除進一步釐清癌症及腫瘤治療的機轉，也提供更簡易的癌症診斷方式，有助於未來新型癌症標靶藥物的研發。

腫瘤循環細胞是腫瘤進入血液循環以形成轉移的主要來源之一，這些細胞是在 1869 年由一位澳洲醫師 Thomas Ashworth 發現的，腫瘤循環細胞可以提供非侵入性的腫瘤切片，避免不必要的侵入性檢查，且更加容易取得。另一方面，腫瘤幹細胞是目前公認造成腫瘤復發，轉移，抗藥性的罪魁禍首之一，腫瘤幹細胞只佔癌症細胞的極少數，但在病患接受治療的過程中，常常因為未將此類抗藥性極強的細胞趕盡殺絕，造成治療效果不佳，未來癌症治療的方向如以此群細胞為標靶，將會有意想不到的效果。腫瘤循環幹細胞是腫瘤幹細胞的一小部分，期盼本人的論文及學術文章發表能有助於更加了解腫瘤轉移的機制及抗藥性發生之機轉，提供未來新型癌症標靶治療藥物的研發方向。

過程

第一年

1. 博士班課程：英國倫敦瑪麗皇后大學提供許多非學分制但必上的博士班課程，包括醫用統計學，分子生物學，細胞學，教師養成課程，人際關係課程，壓力調節課程…等等眾多的課程，博士生需要上完所規定的課程，其餘的課程若有興趣也可以選修。
2. 分子及細胞學實驗技巧學習：此部分由實驗室內博士後研究員指導，以實作技巧的學習為主，帶點原理解釋，讓本人有能力及早獨立操作實驗。相關的技巧包括實驗溶液的配製，細胞培養，聚合酶連鎖反應實驗，流式細胞術，微滴式數位核酸偵測系統，腫瘤循環細胞之分離，醫用統計學等等。
3. 動物實驗證照的取得：動物實驗在博士休業期間占了極大比例，此課程為三日密集的动物實驗訓練，包含動物使用的倫理及實際操作，訓練後必需通過筆試及實作測試，才能取得動物實驗訓練證書。證照的取得為上傳訓練證書及實驗計畫書至英國的主管單位，經審核後，才能取得使用動物的實驗證照。取得證照前是不允許實施任何活體動物實驗的。
4. 臨床工作參與執照取得：在英國如需要參與臨床工作，必須取得良民証及通過一切安全檢查，並需完成兩日倫理課程，然而書面資料的作業相對耗時，至取得證照需歷時半年。
5. 第一年需要提交早期報告及早期報告口試。主要報告重點在於計劃的整理及實驗架構的形成和文獻收集。此階段強調實驗計畫及架構的可行性及是否能夠在期限內完成博士論文。口試需要有相當的英文能力才能適當了解及回應口試官的問題。口試官提供大量資訊及建議，幫助本人修改實驗計劃，極有幫助。
6. 國外生活適應：國外飲食文化習慣與台灣截然不同，英國傳統飲食或歐陸飲食，與亞洲食物不同，大部分時間需至唐人街購買食材。倫敦的房租約為台北市房租的 3-4 倍，相當昂貴。大城市生活步調一般來說相對較快，生活空間較狹隘，適應時間較長。主要語言方面的適應還是相對困難，母語並非英文，不易完全參與歐洲人的社交圈。
7. 成果與小結：取得動物實驗證照，通過早期報告口試，適應英國生活。

第二年

1. 醫院檢體取得及分析：本人實驗主要為分離循環腫瘤幹細胞，顧需取得病患同意，並收集病患血液等檢體，期間需用說服病患提供血液，並詳加解釋，此類實驗並無法提供病患本人任何治療上的幫助，而是讓科研人員研究，在未來對癌症的治療有進展。
2. 學術論文：與實驗室研究員共同參與學術論文撰寫，並於國際期刊 Chin J Cancer Research 刊登研究結果。
3. 腫瘤循環細胞之分離及培養：分離後的腫瘤循環細胞需提供其良好的生存條件，否則不易培養，其中如何研發“良好的生存條件”非常困難，經過無數次的試驗與實驗，本人與研究團隊方能夠利用各種合成的生長因子幫助細胞生長，並成功直接培養病患血液腫瘤循環細胞，這是文獻中第一次有成功培養的案例。
4. 第 2 年的第 18 個月，須繳交文書報告及口試。此階段已有初步實驗數據，報告及口試為檢視是否實驗方向合理正確，並會給予進階方向的建議。此報告相當於博士候選人口試，通過後即可進階。
5. 成果與小結：通過晚期報告口試，繼續實驗及收集檢體。此間最困難部分為須用英語與病患溝通，讓病患了解提供檢體的重要性。

第三年

1. 各項實驗：已能獨立完成實驗，不需博士後研究員照顧。
2. 學術論文：已有初步的發現與進展，並對此發現進行進一步研究及構思學術論文，並於第三年末段投稿，期刊回應建議修改後再投遞。
3. 海報發表：博士生要在年度機構會議張貼海報，展示研究成果。
4. 癌症機構內報告：第三年博士生需參與全機構報告，讓機構內所以老師同仁了解實驗進展及未來計劃，報告後，各級師生均表肯定，也因此得到了與丹麥哥本哈根大學教授 Dr. Ali Salanti 的合作機會，其實驗室也派人至本單位向本人學習如何分離腫瘤循環細胞。
5. 成果與小結：完成博士生年度大報告，參與國際合作，開始著手學術論文。

第四年

1. 繼續修改學術論文，並經國際期刊 Nature communication 接受，將於 2018 下半年刊登。
2. 繳交博士論文，完成口試。撰寫博士論文過程，曠日費時，相當辛苦，相當於寫作書籍。
3. 與二位口試委員進行博士論文口試，過程 2.5 小時，最後二位委員僅對論文做出小幅度修改的建議，並口頭當面告知通過論文口試。
4. 成果與小結：完成博士論文取得博士學位。

心得與建議

對軍醫單位送訓建議事項如下:

1. 補助經費：國外生活支出普遍是國內三倍以上，補助款相對不足，對未來人員接受出國訓練意願影響極大。
2. 研究經費：英國科學研究的主要經費來源，多來自各個非政府慈善機構，所以除了申請經費的來源多外，即便是一般研究計畫，經費也遠比國內國家型的研究經費來源多。建議學院可以與慈善機構合作募款，增加研究經費來源，提供更好地研究資源。
3. 英國博士學位的進修著重過程，解決問題及獨立判斷的能力，而非以學術文章發表為導向。然而國內並非如此，目前太過強調學術文章發表，包括學院在內，需更注重人才培養。

對未來送訓人員建議事項如下:

4. 外語能力: 對外國進修有興趣的人員應儘早考取學校要求的語文測驗成績，且不能以成績自滿。國外的生活遠比想像辛苦，語言的隔閡永遠存在，唯有不斷精進，別無他法。

致謝

在此感謝國防部，軍醫局及三軍總醫院老師長官們的支持，讓本人完成英國進修，在學術方面的成長歷練，對未來醫學研究有極大的幫助，同時有機會體驗歐洲文化，實屬難得的生活經驗。未來本人必將更致力於學術發展，貢獻所學，以提升本院學術研究能力盡一分心力。