

出國報告（出國類別：進修）

癌症免疫學與癌症免疫療法

服務機關：高雄榮民總醫院

姓名職稱：蔡峯偉 醫師

派赴地點：美國東部·馬里蘭州·巴爾的摩市

出國期間：104年10月1日至105年12月31日

報告日期：106年3月6日

摘要

職於 104 年 10 月 01 日至 105 年 12 月 31 日期間，至美國東部馬里蘭州巴爾的摩市的約翰霍普金斯醫學院癌症研究中心研究癌症免疫學與癌症免疫療法。主要進行的研究包括以電穿孔 (electroporation) 技術導入不同的致癌基因，誘發免疫缺陷及免疫能力正常的老鼠，自發性的癌症產生，再使用含癌症基因片段的免疫胜肽或 DNA 治療腫瘤，已促進老鼠產生能夠辨識癌症的細胞毒殺性 T 細胞，進而有癌症抑制的效果等等。希望未來能將所學貢獻於研究與臨床醫療，提升本院聲望。

目次

摘要.....	1
目次.....	2
本文.....	3
目的：.....	3
過程：.....	3
一、抵達與安頓.....	3
二、研究工作.....	5
1. 以電穿孔(electroporation)技術導入致癌基因生成腫瘤。.....	5
2. 搭配不同的致癌基因的染色體片段誘發癌症。.....	5
3. 使用能誘發細胞毒殺性 T 淋巴球辨識癌症的免疫胜肽或染色體片 段治療腫瘤。.....	6
心得及建議.....	7

本文

目的：

至美國約翰霍普金斯醫學院癌症研究中心研究癌症免疫學與癌症免疫療法。

過程：

一、抵達與安頓

職與家人搭乘長榮航空班機，由桃園直飛經紐約，轉乘美國國內班機，於民國 104 年 9 月 13 日抵達馬里蘭州巴爾的摩市。至巴爾的摩與華盛頓國際機場之時，我由機場租車戴著家人與行李前往公寓，由於巴爾的摩市治安及生活機能並不太好，所以我選擇住在郊區 Towson 的公寓，其地區治安良好且比較不會有人身安全上的顧忌。抵達後即與計劃主持人 Dr. T-C Wu(吳子丑教授)與 Chien-Fu Hung(洪教授)實驗室聯絡，於 10 月 01 日開始進行研究進修。承蒙院內長官與吳教授鼎力相助，文件與簽證申請流程相當順利與迅速。大多數文件都是經過掃描以後直接以電子郵件附件寄至約翰霍普金斯醫學院癌症研究中心吳教授的秘書即可，十分感謝其大力相助。因為約翰霍普金斯大學及醫院常年有為數龐大的外國交換訪問學者，設有國際事務部可協助辦理 DS2019 簽證及其他外國人在醫院或研究室工作相關事宜，辦事人員都相當的熟練辦理各項手續的程序，例如識別證、停車證、申辦醫療保險、簽證申請展延時，常在一個工作天就完成，行政文書效率之高令人佩服。因為要省錢，我選擇了 Fallsway 周邊的免費停車場，再搭接駁車至工作場所，原本以為周邊停車場不安全，後來發現上下班時間很多員工也是以這樣方式。洪教授與其夫人也幫助我們適應異地生活，許多生活瑣事資訊的提供也多蒙協助，非常感謝。Towson 是 Baltimore 郡政府所在地，商業活動基本設施相當完備，交通也很便利（除高速公路以外尚有公車與輕軌可抵巴爾的摩市區），整個大 Baltimore 的生活圈則座落在環 Baltimore 的 695 高速公路交流道附近包含大型超級市場及購物中心等生活必需商店，可說是到哪都需要開車，沒車就像沒腳一樣哪也去不了，也因此很多州規定 16 歲就可考駕照。

抵美後二周內的生活主要是安頓家庭，設置一個家庭生活的必需用品、辦網路、電話水電瓦斯等並且買車，出門採買與加油。在美國的前幾天，每一次開車出門都是一場探險，即便是到超級市場或是加油都是從未有的嘗試，都是沒去過的地方，沒開過的路。每間超級市場賣的都不一樣也不一定買得到我們想要的東西，過了約莫三個月之後我們才能比較順利購買到所需的日常生活用品。幸而抵美第二日至實驗室拜訪，到醫院附近的 Bank of America 辦理開戶與信用卡事宜，並於 10 月 01 日開始至實驗室的研究。

馬里蘭州位於美國東部距離華盛頓特區約 1 小時車程，到費城則要 2 小時，有各種鐵公路經過交通十分便利。地理環境就類似整個美國縮影，故有小美國之稱，其人文種族也十分多元化。約翰霍普金斯醫學院癌症研究中心的所在地巴爾的摩市也是一個非常有歷史典故的城市，不管是早期的美國獨立戰爭或是南北戰爭這個城市都佔有一席之地，擁有許多歷史古蹟與建築，唯近代以來巴爾的摩市中心成為眾多非裔美國人居住地，商業中心也只集中於港口區，市區治安不好，約翰霍普金斯醫學院周圍也常見許多搶劫案發生，居民暴動新聞在台灣也時有所聞。馬里蘭州與台灣有簽訂協議，持台灣護照國民，可至駕訓班網站上過基本的安全駕駛課程並到駕訓班接受筆試後，攜帶相關文件，可至監理站（MVA）直接換領馬里蘭州駕照，不需路考甚為便利，且在美國汽車駕照就像台灣的身分證一樣可以提供身分證明，出門也就不須戴著厚厚的一本護照了。

子女的就學方面，由於我們持 J1 簽證關係，上公立小學一切免費並享受與美國人一樣的福利。除備齊我國的學籍資料與健康資料以外，需先打電話到郡政府指定的語言中心預約時間並接受評估。評估完畢之後即可至學校註冊報到，第二天就可以入學，而小學的氣氛相當友善，教學相當不錯，而且上下課都是校車接送，實在是相當方便，我們也不用擔心小孩上學被欺負。

二、研究工作

在研究過程中，學習到的技術如下：

- 細胞培養：包括淋巴球、腫瘤細胞於培養皿繁殖生長
- 致癌基因誘發腫瘤模型：將不同的致癌基因的染色體片段植入小鼠口腔黏膜、皮下、陰道黏膜，等技術。
- 流式細胞儀分析：表面染色以及細胞內染色技術。
- 電穿孔技術：以電穿孔技術進行 DNA 導入，曾於小鼠大腿肌肉、陰道、卵巢、口腔等處進行。
- 即時螢光活體光學影像量測與分析：所植入的腫瘤細胞或 DNA 中含有螢光酶（或其基因），加入適當受質後會使細胞發出螢光，可由儀器偵知。

以下分述主要的研究工作。

1. 以電穿孔 (electroporation) 技術導入致癌基因生成腫瘤。

致癌基因引發的動物長癌症的模型在研究中是相當重要的。吳教授嘗試發展以致癌基因 (HPV-16 E7) 的染色體片段植入免疫缺乏的裸鼠及 C57BL/6 小鼠上皮細胞，但發現單純的上皮注射並無法使老鼠發生癌症，而上皮注射時合併電穿孔技術可以成功的將致癌基因染色體嵌入老鼠的細胞，使細胞突變進而產生與其含有基因染色體表現的腫瘤細胞。同樣的方法也應用於免疫療法注射治療上，該技術也可以確保免疫療法的成功與否，植入的誘發 T 淋巴球辨識癌症的免疫胜肽得以發揮作用。

2. 搭配不同的致癌基因的染色體片段誘發癌症。

癌症的發生常不只是單一個致癌基因，單一個因素就可以形成的，吳教授的實驗室長久以來一直致力於建立與自然情形相近的腫瘤模式，與嘗試以免疫療法治療癌症。吳教授注意到人類乳突病毒 Human Papillomavirus (HPV) 感染後可能造成子宮癌、陰道癌、口腔癌與肛門癌等，是個致癌因子。加以近年來 HPV 感染與口腔癌陰道癌的關係也日漸受到重視，但是單獨以病毒載體攜帶 HPV16 E6 與 E7 致癌基因嘗試感染小鼠黏膜合併使用電穿孔方式將帶有上述致癌基因的 DNA 質體導入黏膜並無法於小鼠產生腫瘤。這次我們使用的 DNA 質體在 HPV16 E6 與 E7 以外並加上了其他致癌基因 (如 RAS gene 及 AKT gene)，而考慮到 C57BL/6 小鼠之免疫力，我們嘗試使用無胸腺之裸鼠。以 HPV16 E6E7 合併 RAS gene 質體以電穿孔方式導入陰道與口腔黏膜後，可於三週內產生肉眼可見的腫瘤，病理切片顯示可能為肉瘤 (sarcoma)。而以 HPV16 E6E7 合併 AKT gene 導入陰道可於七週後產生肉眼可見的腫瘤，病理切片顯示可能為上皮癌 (carcinoma)，我們認為假如能以免疫方式治療此二種腫瘤生成的模式，應具由其意義且有別於傳統的化學治療。在動物實驗中此二種致癌基因的搭配處方並不是每一次都可以完沒發揮呈現，都需要由每一次的失敗中摸索改進，也在這一年中重覆操作數次，每一次實驗就要耗時 2-3 個月，操作動物實驗模式與所需要的耐心實在是有別於臨床病患的診治形態。

3. 使用能誘發細胞毒殺性 T 淋巴球辨識癌症的免疫胜肽或染色體片段治療腫瘤。

免疫療法一直是近年癌症療法的熱門研究題目，免疫療法需具有專一性，能誘發人體免疫細胞去對抗腫瘤，由於病毒載體攜帶 HPV16 E6 與 E7 致癌基因導致的腫瘤皆可以由腫瘤測得 E6 與 E7 基因表現，因此借由含 E7 基因片段的 DNA 或免疫胜肽的疫苗接種有機會可以誘發細胞毒殺性 T 淋巴球去辨識癌症細胞，進而抑制癌症。並藉由螢冷光活體光學影像量測與分析來追蹤成效。

此外尚有不少臨時交辦的工作，以及協助輔導其他博士後研究員或博士生學習與實驗進行，在此便不贅述。附件為職於 2017 年 2 月 27 日於胃腸肝膽科報告之出國操作實驗數據的內容以供參考。

心得及建議

古語云「讀萬卷書不如行萬里路」，經由這次的進修我深深的體會到行萬里路的重要性，去先進國家進修並且真正在地 long stay，確實可以看到單純旅遊中看不到的東西，由日常生活中去參與當地的科學文化制度。約翰霍普金斯大學是個研究型大學，其校園分布類似於台大，校本部位於巴爾的摩市北方，而醫學院、公衛及護理學院則坐落於市中心約翰霍普金斯醫院旁邊。約翰霍普金斯大學因其醫學研究而聞名世界，是一流的醫學研究機構，許多研究都是各領域的領先水準，整個實驗室包含醫院的學術都有濃厚的研究風氣，各個單位每周都有固定的舉辦研討會，並提供餐點以鼓勵大家參加，而二座癌症中心也會每周三中午固定請研究資歷豐富的臨床醫師來演講，讓單純研究人員與臨床醫師交流腦力激盪，寬闊彼此的研究視野，我觀察到臨床醫師與聽眾都很以放鬆開放的態度與會，有別於我在院內開會時那種講者和聽眾都是被指派參加的心態，會議中鮮少出現一言堂的情形，而大家所提出的問題也都相當具有啟發性，大家的心態是「參與學術交流」而不是來「開會」，開放式會議沒有強迫參加但確常常座無虛席。這讓我反思許多院內的會議的立意是良善的，希望是增進員工學識的，但常讓大家覺得是被動的、是負擔的，模糊了應該放鬆開放的「交流會議」與嚴肅的「行政會議」二者之間的區別，而動輒發公文抓公差開會的做事方法(例如:常常收到全院一、二級單位派員參加的會議公文)，更是影響大家的對會議的參與度及心態(也許人坐在會議室但低頭滑手機)。如果各式會議的主題、形式、及真正需要與會的對象能夠更嚴謹設定，改變強迫開會的便宜行事、改變員工開會的心態，使得醫院與員工雙贏進而提升醫院文化。

語言與社交能力相當的重要，英語是與世界接軌、與國際交流的重要能力，然而人際關係更是團隊合作不可或缺的，歷經了以英語為主的環境與文化下，才能真正感受到重要性。不只要會做事還要會表達、不只表達專業學識還要能夠用英文聊天。約翰霍普金斯醫院實驗室各國人種都有而英文則是大家的共同語言，本院的醫療要想踏上國際舞台，除了成員努力自我進修以外，院內也應該普及與改進外語環境，爭取參與國際性會議甚至舉辦的機會，以增加本院曝光率與提昇知名度。旅美其間，我有幸參加女兒與同學間的家庭活動，那是 2016 年 7 月 1 日美國獨立紀念假日，我們全家或邀參加一起到一個高中操場看郡政府舉辦的免費煙火秀，放煙火前只見小孩們玩得很開心，我與太太卻因為語言能力不足無法與其他美國家庭的大人暢所欲言，氣氛有些尷尬，直到煙火開始施放，大家躺在草地上專注的看煙火，才解除了我的窘境，煙火是美的、感觸也是確也是深的。

出國進修其實是人才培育方式裡非常重要、且不可或缺的一環，短期來說進修可以習得新技術、新能力快速學以致用提升醫院競爭力，但出國所學的絕不只是專業能力而已，所有看到的建築與風景、所經歷的大小瑣事、所解決的任何問題以及對台灣所有現象的反思比較，都將或為人生成長的養分與動力，眼界與心態也將更為寬廣，感恩醫院與國家能給予我這個機會，舉家前往世界一流的醫學研究機構的學習研究，希望在未來能貢獻所學於本院，應用所學於國民。