

出國報告（出國類別：進修）

癌症治療的生物標記以及藥物開發的  
轉譯醫學研究

服務機關：臺北榮總腫瘤醫學部

姓名職稱：張牧新

派赴國家：美國

出國期間：104/04/01~105/03/31

報告日期：

105/04/30

癌症研究為目前醫學研究進步最快且迫切需要的一個領域，如何將日新月異的基礎癌症研究應用到臨床病患身上是每個醫師科學家的夢想。史丹佛大學世界知名的 SPARK 計劃是一個幫助科學家將基礎研究的成果實際開發成新藥的教學型整合計劃，在執行至今十多年的時間已成功技轉及上世數十種新藥。並將此計畫推廣至世界各地，包括台灣目前已有六間大學院所在史丹佛協助下成立 SPARK。其中許多跟癌症治療相關的藥物研究可提供我們進一步的研究方向跟合作發展。

關鍵字：新藥開發，癌症，史丹佛大學，SPARK。

## 目次

一、摘要	頁 1
二、目的	頁 3
三、過程	頁 4-5
四、心得	頁 6
五、建議事項	頁 7

## 一、 目的

癌症治療的研究，包括其相關的癌症病理的探討，藥物的研發，及臨床試驗的設計執行，都是在目前醫學上最迫切需要且進步最快的領域之一。其中牽涉到的各個專門領域都相當深入及廣泛，從最基礎的腫瘤分子生物學，試驗動物模式及其早期毒理試驗，到跟病人息息相關的臨床第一、二、三期試驗設計，甚至於跟產業界相關的專利申請及布局，大規模生產研發的分析，都已不是單一個人或實驗單位所能全盤掌握。如何整合各領域的專家形成一個全方位的團隊，是所有從事癌症治療研究人員的理想。

史丹福大學為全美排名前三名的世界百大學府之一。在醫學領域的研究發展更是全球頂尖。其中的” SPARK” 計畫即是希望以一個創新且有效率的方式來克服將學術發現轉譯到實際臨床需求的藥物或診斷工具上所面臨的障礙。這個計畫主要目的包含以下兩方面:

1. 幫助學術界克服將研究成果轉移到臨床應用的障礙。
2. 教育學生，研究員及老師們轉譯研究的步驟及方法，以便有用的科學發現可順利應用到臨床上。

本次有幸能夠申請到 SPARK 創始人 Daria-Mochly Rosen 博士的實驗室進修一年，除了能實地觀察史丹佛 SPARK 的運作，並實地參與實驗室內研究團隊執行藥物開發的各項基礎試驗，更重要的是能幫台北榮總跟此一世界頂尖的團隊搭起合作的橋梁，有利於未來的各項研究合作。

## 二、 過程

史丹佛大學位於北加州 Palo Alto，距離舊金山往南僅 40 分鐘車程，再往南開一小時即為灣區南端的大城，矽谷最早的發源地 San Jose。建校至今已有 125 年。近年來因為 IT 產業興起，整個矽谷的重心一直往北移，加上周圍一些新興的生技公司，使得校區儼然坐落於整個矽谷的中心地帶。目前世界最夯的三大公司 Google (總部位於 Palo Alto 西邊 Mountain View)，Facebook (總部位於 Palo Alto 東北邊 Menlo Park)，Apple (總部位於 Palo Alto 南邊 Cupertino) 剛好形成一個三角形將校區包在中心。也因此附近各種大大小小公司，創投 (Venture Capital) 非常多。當地流行的諺語有”在 Peet’s Coffee (註一) 談生意，被坐隔壁的 VC 聽到” ” 昨天走在路上看到 Zuckerberg (註二)” 等。

這次去進修的 Mochly-Rosen 實驗室隸屬於史丹佛大學 Department of Chemical and Systems Biology，這個學系目前只收研究生，比較類似台灣的研究所。名稱看起來很困惑，後來詢問得知本來是叫 Department of Molecular Pharmacology，因為怕跟臨床上的藥學系混淆，才改成現在的名稱。顧名思義，這個系所單位主要的興趣在於小分子藥物的基礎生物學反應。每個實驗室的專長各有不同，譬如對離子通道，細胞分裂或代謝，胚胎發育等等。另外研究生的訓練課程也跟台灣有點不同，例如幾乎不收碩士只收博士生，而且第一年至少要輪流到三個不同的實驗室後，才能決定最後要固定工作的實驗室。另外整個系所除了每年舉辦連續三天，整個部門類似醫學會的 retreat。每季另外有各種聯誼活動，每月有固定 2-3 次的邀請校外大師至系所專題演講及跟學生座談，以及每周二中午舉辦的，由各實驗室研究生輪流上台報告的 pizza talk，感覺上各實驗室間的交流非常密切。本實驗室的研究領域主要分為兩大部分：一個是小分子藥物對粒線體分裂(fission)跟融合(fusion)的影響；另一個是針對細胞內氧債代謝的主要酵素 ALDH 和 G6PD 的研究。因為 G6PD 缺乏跟溶血習習相關，而我本身對血液疾病也是略懂，所以就很榮幸的被指定參加了 G6PD 調控藥物的研發團隊。裡面成員除了資深科學家陳哲宏博士負責整個計劃的協調運作；一個博士後研究員負責 G6PD 變異蛋白的細胞學研究；還有二個博士生，其中一人負責 G6PD 蛋白的晶體結構 (crystal structure) 探討，另外一位有化學背景的負責合成不同的 G6PD 調控藥物，我則是幫忙測試研究藥物對人血的影響以及跟癌症的關連性。史丹佛大學對研究方面非常支持，像人血也可以直接跟血庫購買，流程也很簡單，只要實驗室跟血庫先簽約，就可以事先電話或 e-mail 預約各種血品的採集及領取時間，非常方便。整個研究團隊固定每個月跟 Daria 開一次進度會議，另外即使 Daria 身兼史丹佛醫學院副院長跟 SPARK 負責人，仍然堅持每個禮拜開一次全實驗室會議以及跟個別實驗室成員一對一的會談，足見她對實驗室及教育的重視。

另外 SPARK 會議則是每周三晚上固定在醫學院的講堂舉行，每次會議歷時兩小

時，內容主要分為兩大部分：其一是類似教育訓練，會請在藥物研發不同領域的專家，作專題演講；另一部分則是計劃團隊的進度報告。兩種不同類型的會議間隔一周舉行。跟其他醫學院傳統會議最大不同的地方，是除了研究領域的醫師，教授外，會邀請到許多業界的專家如創投或生技公司的老闆，藥廠的研發長等。這些人大部分都是史丹佛的校友，義務性地本著一股幫助後進的熱誠提供建議，視野角度也跟純研究不同。因此很多團隊的研究藥物在經過會議內專家的建議修正後，會很容易朝病患應用方向前進。目前已有 12 個經由 SPARK 輔導研發的藥物被美國 FDA 核可於臨床使用，近年來 Daria 也積極將 SPARK 推行到世界各地，目前除了美國外，已有八個國家成立 SPARK。台灣由於積極推動生醫產業，目前已有六所醫學研究機構成立 SPARK，張善政院長也曾親自率團參訪，是史丹佛 SPARK 海外重要的盟友。除了抗癌藥物，針對目前無藥可治的新興傳染病，譬如台灣流行的登革熱，在史丹佛 SPARK 計劃中也有相關藥物正在開發中。

工作閒暇之餘開車不到一小時就可以進入非常原始的森林，加州擁有世界最高跟樹齡最老的海岸紅木跟巨杉，是美國國寶且受到嚴密保護。史丹佛即以加州紅木作為校徽。北加州緯度較台北高，但臨近海灣所以一年四季都不會下雪，且大部份時間都是艷陽高照屬於乾爽的天氣。假日經常看到腳踏車隊在馬路上行駛。雖然是美國目前生活費最貴，高科技產業最密集的地方，但社區建築物密度卻不高，高樓大廈也很少。往往大馬路邊就是小溪跟樹林，偶爾還可看到野生的鹿跟兔子。跟馬路上隨時可見的 Tesla 電動車相映成趣。感覺上有點像未來世界人類跟大自然平衡發展的雛形。再往南一點抵達 Monterey 海灣及 Pacific Grove，是加州太平洋一號公路的起點。也是諾貝爾文學獎得主，知名作家史坦貝克的故鄉。地靈人傑，江山代有人才出。

註一、Peet's coffee 最早源於加州大學柏克萊校區，是加州最熱門的咖啡連鎖店，尤其是北加州密度高過 Starbucks coffee

註二、臉書創辦人 Mark Elliot Zuckerberg

### 三、心得

- 1.國際觀: 這次非常感謝院方的協助能出國進修並且大開眼界，在史丹佛也遇到許多來自世界各國的優秀人才。尤其是很多來自跟台灣有競爭性的國家如韓國，新加坡，印度，中國大陸等。他們在史丹佛都各自有社群可互相連絡幫忙。人才的培育非常重要，台灣年輕人應該多把握出國的機會。
- 2.環境創造: 好的環境吸引好的人才，進一步改善環境形成良性的循環。矽谷形成跟史丹佛大學皆非一朝一夕，許多短期看不到成果，但珍對環境改善的工作，在史丹佛無時無刻都在進行中。
- 3.團隊研發: 專業領域越來越細的分工使得團隊研發重要性更明確。跟癌症治療多專科團隊一樣，研究也漸漸朝向團隊合作模式進展。
- 4.跨界合作: 資訊的快速累積及流通使得原本不相干的領域有了合作的機會。譬如智慧型手表可測量生命徵象，即時傳送出去的資料經由雲端的快速處理，未來還有機會跟無紙化的電子病歷結合。

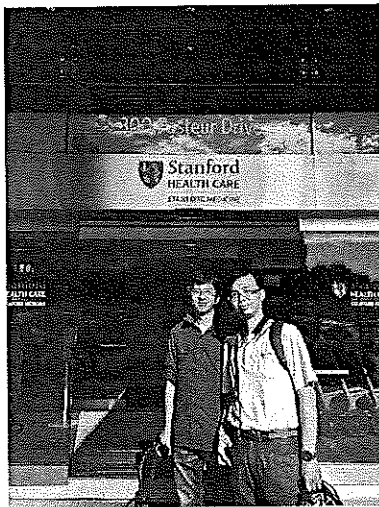
#### 四、 建議事項

1. 鼓勵年輕醫師申請出國進修。
2. 邀請國內外知名學者，舉行小型座談會，提升研究興趣。
3. 以研究目標而非特定科別成立跨領域研究團隊。
4. 提升資訊系統穩定度及雲端處理能力。

#### 附錄



實驗室成員合影，最右方為 SPARK Co-director Dr. Kevin Grimes，前座右一為陳哲宏博士，右二為 Prof. Daria-Mochly Rosen



史丹佛附設醫院大門口



史丹佛校徽，中央為加州紅杉