

出國報告(出國類別:進修)

經由動物模式研究改善消化道癌症 之免疫治療

服務機關:國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名:郭弘揚

派赴國家:加拿大

出國期間:110年9月1日至112年6月22日

報告日期:112年8月20日

摘要

此次前往加拿大多倫多大學附屬遜尼布魯克研究中心 Robert Kerbel 實驗室進修，學習操作各種動物腫瘤模式之基本技能，並希望能藉此建立消化系癌症之小鼠模式，以供未來測試各種抗癌藥物合併免疫治療療效之用。在癌症免疫治療日益盛行的年代，為了提供正常免疫系統來測試免疫治療藥物之療效，動物實驗上也必須由原本使用免疫缺陷小鼠轉為免疫健全之小鼠。為了能更貼近腫瘤所在位置的免疫微環境，過往由皮下注射腫瘤並加以測量的傳統模式，也逐漸轉為原位注射腫瘤細胞(乳癌細胞注射進乳腺附近的脂肪、肝癌細胞注射進肝臟)。進修期間除了學習該實驗室拿手的乳癌模式之外，也藉由自己摸索和練習，建立肝癌、膽道癌及食道癌等消化系癌的小鼠模式，並透過轉導具有生物發光功能之質體進入小鼠癌細胞株，讓在體內不易測量之腫瘤，能藉由生物光學成像系統來追蹤腫瘤大小。由於 Dr.Kerbel 是研究抗血管新生機制的先驅人物，因此也趁離開前與實驗室同仁一起分析合併抗血管新生藥物與免疫治療藥物的臨床試驗相關進展與機轉上的改進策略，希望能提供科學界一些新的想法。

總結來說，臨床醫師能有機會在醫院的支持下出國進修，其實是一種福氣。雖然必須犧牲一些短期財務上的穩定性，但卻能讓自己靜下心在研究方面增加涉獵與沉澱，並藉由長期生活在一個文化思想都全然不同的地方，重新檢視生活的重心與價值觀。此次進修不僅讓我對加拿大的國情、醫療、科學研究等方面都有了更進一步的了解，也對於未來台加之間的科研合作上有了新的想法與期待。

目次

內容

壹、目的	1
貳、過程	1
一、遜尼布魯克研究中心(Sunnybrook Research Institute)與Kerbel Lab.....	1
二、實驗動物中心 (Comparative Research Center).....	3
三、動物模式的建立與操作.....	4
四、免疫藥物抗藥性之研究.....	5
五、抗血管新生(anti-angiogenesis)藥物與免疫治療.....	5
六、實驗室間的互助交流.....	6
七、基礎與臨床研究之鴻溝與交流.....	6
參、心得.....	7
肆、建議事項.....	9

壹.目的

消化系統癌症(肝癌、食道癌、胃癌等)一直以來都是亞洲國家的致命殺手，然而在過去幾十年治療晚期消化系癌患者的進展卻仍然十分有限，多數仍以化學治療或標靶治療為主，直至近 5 年以 anti-PD-(L)1 抗體為首的免疫治療合併傳統化學治療或標靶治療，在多個全球大型臨床試驗的驗證下，成功改寫了治療指引，引發了新一波的免疫腫瘤學風潮。令人興奮的是有少部分腫瘤已全身擴散的患者，在過去可說是僅剩幾個月的存活期，但在免疫藥物的治療下卻能奇蹟似的長期存活，見證了新時代的來臨。然而免疫治療的藥物，仍有個難以突破的天險，那就是在缺乏準確的篩選工具之下，僅有約 15% 的患者能獲得顯著的療效，而當我們對於免疫系統的研究越深入，我們就會發現不了解的東西實在還很多，因此免疫腫瘤學成為近年來癌症研究領域的顯學。所有新型抗癌藥物在上市前，都需先經過臨床前期的測試，也就是細胞和動物實驗。一直以來臺大醫院食道癌研究團隊也希望能自行建立食道癌的小鼠模式來測試新式免疫治療藥物，初期雖已成功誘導出能於小鼠皮下生長的食道癌細胞株，卻尚無原位接種腫瘤的技術，也缺法穩定進行大規模療效試驗的模式。加拿大的 Robert Kerbel 實驗室一直以來便是以利用各種動物模式來模擬人體臨床試驗而聞名，另外他們對於抗血管新生藥物的療效與機轉也有十分豐富的經驗與論文發表成果。藉由一次 Dr.Kerbel 訪台演講的機會，有幸能與其共進晚餐並近距離深談，促成了這次的進修計劃。

貳.過程

一. 遜尼布魯克研究中心(Sunnybrook Research Institute)與 Kerbel Lab

該中心位於加拿大安大略省的多倫多市，是一個附屬於醫院(Sunnybrook Health Science Center)的研究機構。由於多倫多大學和許多醫院都有策略聯盟，因此許多醫院的研究機構也多附屬於多大，最近才公布的 Nature 優質生醫研究排行榜中，多大在全球排名第三，僅次於美國哈佛大學和美國國家衛生研究院，相信這些附屬機構的學者對於論文的產出功不可沒。該中心的研究領域要分為兩大研究主軸:生物科學和物理科學，其中特別以醫學工程(如 focused ultrasound)的相關研究屬於全球領先地位，因此能獲得大量的經費支持，自然也有十分充足的人力物力；癌症相關研究也是加拿大排名前幾名的機構。我所進修的 Kerbel 實驗室，屬於生物科學領域，算是該中心的創始元老之一，成立已超過 30 年，一直以來都是利用動物癌症模型來回答了許多人體試驗相關的問題，也在抗血管新生藥物的療效與機轉上有十分豐富的研究。經由與 Kerbel 教授的相處，發現他對於抗癌臨床藥物的試驗，尤其是抗血管新生藥物(anti-angiogenesis)方面簡直是如數家珍，令人大為驚豔，後來才知道他早年就因為相

關研究經驗而擔任過諸多藥廠的顧問，可說是完整參與了過去那段抗血管新生藥物的黃金年代(1990-2010)。他對臨床試驗的解讀，完全不輸給臨床醫師，因此他可以說是我認識的基礎研究者中，和臨床接軌最深的一位。我去進修的時候，他已經是 76 歲了，但是對於新知的學習仍然是十分積極且充滿興趣，每年的美國癌症研究年會(AACR)他都會儘量參加，且認真的把數百篇的投稿論文摘要看過一次，這種好學的精神與驚人的體力讓我十分欽佩，也儼然成為我心中研究者的榜樣。

在早年血管新生研究當紅的黃金時期，Kerbel 實驗室也曾一度同時有十多位博士生或博士後研究員，現在隨著 Prof.Kerbel 的年紀漸長以及研究經費的縮減，已處於人力精簡的狀態。但其實人少有人少的好處，剩下的成員除了都是身經百戰的老手外，也都比較有時間能把一身功夫傳授給我。其中主要教我分子生物學實驗的是一位從英國來的博士後研究員(Kabir Khan)，他十分有耐心的把我從頭教起，還為了我這個新手自編講義與 protocol，令我十分感動。而動物實驗操作技巧則是向中國來的徐平博士(20 年經驗)以及年過七旬仍身手矯健的實驗室總管(Shan Man)(40 年經驗)學習。其實所有的技術都需要反覆的練習，才可能逐漸熟練並找到其中的訣竅，畢竟實驗中有太多可能出差錯的變數需要控制，有時候沒有經歷過足夠的困難，很難完全從書中體會到解決困難(trouble shooting)的重要性。這將近兩年的時光，隨著每月 2 次左右的實驗室會議，以及每天中午和徐博士一起午餐時的相互討論，不知不覺從大家身上學習到許多基礎研究者的想法，也讓我更加了解基礎實驗所重視的精神與內涵。



Sunnybrook Health Science Centre 一隅

二. 實驗動物中心 (Comparative Research Center)

基本上在硬體方面和臺大醫學院的實驗動物中心相似，不過在制度上卻能夠反映出兩國民情文化的差異。首先加拿大採取的是信任制，因此是假設一旦受過專門訓練課程且通過基本測試，成功取得門禁許可的人員們都會遵循中心的規範來操作實驗，因此也不會有什麼攝影機之類的來監視可能的違規。但這個制度的另一面，就是一旦被發現違規，將會有重罰。在進入中心的消毒方面，所攜帶的任何物品是不必先經過任何消毒的，這點臺大做的就嚴格多了，當然他們偶爾就會出現某種細菌擴散的意外事件，大家自己的小鼠們就得自求多福；在預約實驗操作台的部分，他們也比較隨興一些，就在門口掛個行事曆自己任意填寫，缺點就是要去現場才看的到預約情形，不過他們實驗室都在同一棟的樓上樓下，搶著要用的人也不算到供不應求，因此也可能就比較沒有建置數位預約系統的需求。讓我印象深刻的一點，是他們對於動物福利的高度重視，他們是真心的把實驗動物當作寵物一般對待的，在小鼠飼籠的環境上會盡量增加豐富性，如置放隧道或小屋，而在保定技巧上也是會盡量設法減少動物的驚慌和不適。在止痛方面更是做的有過之無不及，凡是有打開腹腔的手術，就不能只用一般的非消炎性止痛藥，而是需要用到嗎啡類的止痛藥了。另外在 COVID 疫情嚴重的期間，他們從來沒有關閉過實驗動物中心，只是限制了新訂購動物的數量，以及每時段能進入中心的人數，從這點不難看出他們對動物研究與福利，同時也不希望已訂購的動物被迫倉促的犧牲。另外他們有一項制度，是讓某些中在培育特殊品系的實驗室可以捐贈培育過程中不需要的小鼠，而這些小鼠會被保留在一個由中心監督的特定 protocol 中，讓其他申請者可以無償使用練習各種技術(當然是要在顧及動物福祉的前提下)，這樣可以減少其他人購買和犧牲許多不必要的練習用小鼠，讓我覺得蠻值得借鏡的。



小鼠房走廊，房內是飼養籠與操作台在同一間的配置

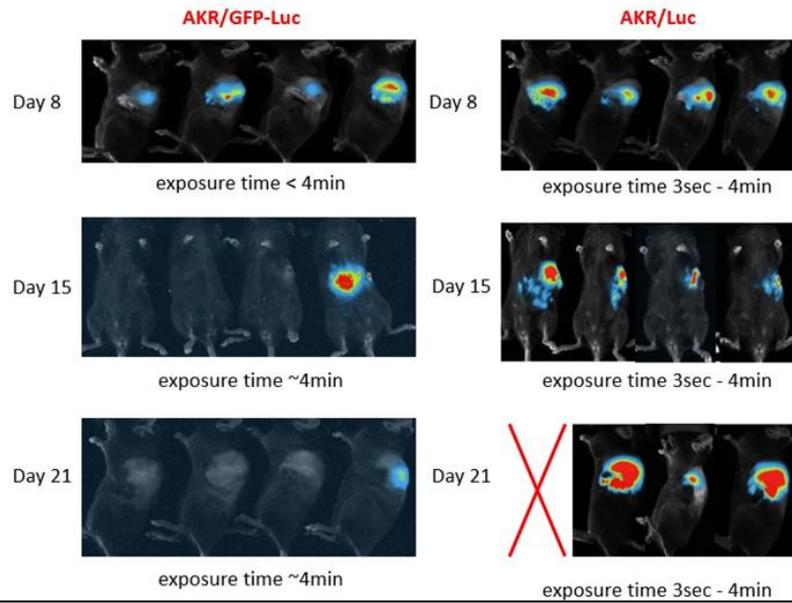


具備無影燈設備的手術室，大小動物皆可使用

三. 動物模式的建立與操作

在免疫治療時代未來臨之前，為了接近人類腫瘤的特性，幾乎都採用皮下注射人類腫瘤細胞株的方式，並使用免疫缺陷小鼠以避免對腫瘤產生排斥反應。然而在免疫治療時代來臨之後，為了測試免疫藥物的療效，則必須使用免疫健全的小鼠，但這樣一來人類腫瘤細胞株則會被免疫系統排斥而無法生長，因此需要挑選由同品系小鼠所建立的細胞株才行。另外隨著對於腫瘤內免疫微環境的了解，目前的趨勢也希望腫瘤能盡量種在和原發處相近的位置(orthotopic)，期望能夠更準確的模擬腫瘤生長的免疫環境。在原位注射的動物腫瘤模型中，Kerbel 實驗室操作經驗最豐富的是小鼠乳癌模型，在 mammary fat pad 注射腫瘤，得以在腫瘤變大後直接量測大小。另外他們也挑選出注射腫瘤細胞在原位後，當腫瘤長大接受手術切除，會出現肺轉移的細胞株，以做為在轉移性癌或術後輔助階段測試藥物療效的模式。過去不同的實驗室成員也曾嘗試發展出在不同器官接種腫瘤的模式，如肝臟、腎臟、大腸等。由於我的臨床與研究課題為腸胃道腫瘤，因此我也嘗試利用前述提到的大量練習鼠，做肝臟以及在胃食道之間注射腫瘤的技術訓練。在自我練習的過程中便不難了解，一個動物實驗的完成需要有多少小鼠的犧牲，光是純熟一項技術，就已需要甚多練習，更遑論後面調整各項參數時的諸多重複性測試。這諸多參數，每一項都可能影響到結果，比如起始的腫瘤細胞注射數量，會影響到腫瘤生長大小與速度：若長太快，還來不及給予夠多的治療，腫瘤體積就已達到需要犧牲的範圍了，但若長太慢，則可能實驗會拖得很長，徒增飼養時間與人力成本。實驗藥物注射的劑量與頻率、合併藥物治療時，各種藥物間的相互影響等...也都是需要考慮的因素之一。但也因此可以明白，動物實驗多半都是在控制了諸多變因之後產生的結果，因此要完全套用到複雜的臨床個體上，難免還是會有些距離。

為了建立一個回台灣後能延續使用的小鼠原位食道癌模型，我向美國哥倫比亞大學的 Prof. Hiroshi Nakagawa 實驗室要了一株國際上已多次發表使用的小鼠細胞株，並透過加入可表現 luciferase 的質體進行轉導，讓該細胞株接種在食道後能在生物發光成像(bioluminescence imaging)儀器下產生亮光。實驗中發現透過不同方式(lentivirus 病毒轉導或 lipofectamine 轉染)將不同的質體(GFP+luciferase or luciferase alone)送入細胞株，其產生 luciferase 的強度與穩定性皆會有所差異。而隨著外來蛋白(luciferase or GFP)表現量的不同，在活體種植後所受到小鼠本身免疫系統的排斥性也有不同。最終在回國前順利篩選出適合做藥物測試的食道癌細胞株，並完成了初步的活體原位接種測試(如下圖)。回頭來看，其實每一步都要花上許多時間，也可能遭遇一些困難需要克服。這些過程雖然耗時，但帶給我的經驗卻是十分寶貴的，也幸好在國外的實驗室有充足的時間，才能慢慢的學習並有初步的成果。



在活體生物成像系統中的小鼠原位食道癌模型，左側是接種含有 GFP 及 luciferase 的細胞株，右側是僅有 luciferase 的細胞株。

四. 免疫藥物抗藥性之研究

隨著免疫治療在各種癌症領域的角色日益明顯，其抗藥性也是一項必須面對的課題。Kerbel 實驗室幾年前便開始試圖透過動物模式來尋找這個問題的線索，後來也培養出對目前最常用的免疫調節點抑制劑(anti-PD-L1 antibody)產生抗性的乳癌細胞株，並將該細胞株與原始母株做基因上的比對，找到幾個可能調控的基因以及可能的機轉。無奈在做機轉驗證的實驗方面一直碰壁，後來有個法國的實驗團隊在 2022 年發表了類似的論文，利用 6 個不同的抗藥性細胞株找出了可能的機轉並成功在動物實驗上加以驗證，於是乎這個題目看來就很難再有更大的突破了。但某些變異的基因涵蓋了神經內分泌轉變(neuroendocrine transformation)的路徑，也因此後來研究方向改為探討這個路徑對於產生抗藥性的機制。對我而言，學習如何篩選出對免疫治療藥物有抗藥性的細胞株，也是未來可以應用在腸胃道腫瘤研究的一項技術。

五. 抗血管新生(anti-angiogenesis)藥物與免疫治療

Kerbel Lab 算是世界上研究抗血管新生領域方面領先的前幾大實驗室，過去也發表了許多相關的重要文獻，但隨著這類型的藥物漸漸失去光環，相關研究的熱度也就跟著下降了。然而在目前免疫治療出現瓶頸的時刻，這個過去盛行的武器又受到了重視，被拿來作為合併免疫治療的好夥伴。有許多第三期臨床

試驗已證實合併療法勝於原本第一線的治療 (肝癌的 IMbrave150 研究和腎細胞癌的 Keynote-426/CLEAR 研究)，但對於抗血管新生藥物是如何增加了免疫藥物的效果，卻仍缺乏強力的直接證據。因此原本 Kerbel 教授要結合另一個實驗室所開發的超音波技術來探討合併治療前後的腫瘤內血管變化，不過在做了一些小鼠肝癌模型測試後，卻發現不知為何超音波偵測不太到腫瘤內的血管，因此也就沒有辦法進行下去。隨著合併這兩種藥物的第三期臨床試驗陸續公布，有些成功有些失敗，不過有些學者在國際會議上過度樂觀的強調這些合併療法的前景，讓 Kerbel 教授覺得不太客觀。於是我便向 Kerbel 教授提議可以來整理一下這些試驗的結果，讓讀者可以一覽無遺的了解全貌，另外 Kerbel 教授也可以整理一些可能導致療效不佳的可能機轉，作為結合臨床與基礎的一篇平衡報導。在回國後歷經反覆的修改，也終於在最近順利完成投稿工作，希望能對這些合併療法的方向提出一些新的見解。

六. 實驗室間的互助交流

在研究機構(SRI)內除了生物科學外，另一大研究軸心是物理科學，尤其以醫學工程居於領先地位。但醫學工程需要許多動物模型來驗證其儀器之可行性，也因此兩大學門之間的交流合作是十分密切的。而 Kerbel Lab 既然是以動物模型見長的實驗室，自然也有許多人向其求助。我剛去的時候就發現另個醫工實驗室的研究人員已經花了近 2 年的時間來嘗試建立小鼠肝癌原位接種模型，但不是長太慢就是長太快，一直無法找到一個適合的細胞株。後來我們提供一些技術上的協助，包含協助原位接種肝癌細胞株，再將其切下後做細胞培養，篩選出生長速度較快的細胞。在實驗期間也不乏請教臺大具有豐富肝癌小鼠研究經驗的師長，最終的以順利讓他們有個可以測試的模型。因為研究機構內的生物發光攝影系統(bioluminescence imaging)已經損壞多年，皆因使用者過少或經費不足而未曾修復，因此當我們也需要測量肝腫瘤大小時，便只能使用其他攝影工具，這時我們當初幫忙的這個實驗室就提供了操作 MRI 的技術，時常協助我們做肝內腫瘤的測量。建立不同領域學門間的合作，可以互蒙其利，完成許多自己原本辦不到的事，也是現在研究的趨勢。為了讓各實驗室知道彼此在做甚麼，以增加彼此合作的機會，有些熱心的研究者發起了每個月固定的討論會，每次由兩位研究主題有相近性的實驗室博後研究員來發表研究重點，席間也有許多資深的實驗室主持人提供一些建設性的想法，希望讓大家都有些新的刺激與收穫。

七. 基礎與臨床研究之鴻溝與交流

這兩年來，我與一樣從事癌症領域的各實驗室研究人員有許多討論的機會，其中不乏一些資深的主要研究者(principle investigators)。不過有時候會發

現，隔行如隔山，大部分的人都不見得了解目前癌症治療最新趨勢，也因此實驗中

所採用的療法就可能淪為已過時的治療選項，如此可能就會降低實驗結果的吸睛度與發表機會，甚為可惜。同樣的，臨床研究者也常常無法理解基礎研究的一些新技術與應用方法，以及新方法的一些瓶頸與限制。如何促進雙方的理解與合作，一直都是大家努力的方向。Kerbel 教授對此也深深有感，因此積極的找隔壁癌症中心(Odette Cancer Center)裡的腫瘤科醫師一起舉辦了一個聯合討論月會，每個月由一個基礎學者搭配一位腫瘤科醫師各自報告相關的研究主題，希望能促進彼此的合作機會。然而舉辦了一段時間之後，發現參加的幾乎都是基礎學者，因此猜測可能臨床醫師本身並沒有覺得能從這樣的討論中得到助益，所以如何讓雙方都覺得有所助益，是這樣的交流需要持續思考的難題。

**Odette Cancer Centre
Sunnybrook Research Institute
Oncology Grand Rounds**
Thursday, March 30, 2023 at 5:30-6:30pm via Zoom
[Zoom Meeting](#)
Meeting ID: 969 9478 5511
Passcode: 938225
Add to [Outlook](#) | [Google](#) | [Yahoo](#)

Topic#1 "Designing bispecifics as next-generation immunotherapeutics"
Dr. Jean Gariepy, PhD
Senior Scientist, Physical Sciences, Odette Cancer Centre Research Program,
Sunnybrook Research Institute
SRI Research Chair in Biomolecular Engineering
Professor, Department of Medical Biophysics, University of Toronto
Professor (cross-appointment), Department of Pharmaceutical Sciences, University of Toronto

Topic#2 "Immunotherapy for kidney cancer and some novel insights that may improve immunotherapy in general."
Dr. Georg Bjarnason, MD, FRCPC
Medical Oncologist, Odette Cancer Centre
Senior Scientist, Biological Sciences, Odette Cancer Centre Research Program,
Sunnybrook Research Institute
Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Toronto
Anna-Liisa Farquharson Chair in Renal Cell Cancer Research

Sunnybrook
HEALTH SCIENCES CENTRE

基礎與臨床腫瘤研究討論會之宣傳海報

叁.心得

其實當初決定進修時就打算要帶著全家一同前往，體驗異國不同的生活文化。但打從一開始就遇到 COVID-19 疫情而有許多挑戰，包括都到了機場還要等航空公司跟加拿大邊境管理局聯絡，才能決定是否放行登機…當然也包括打不完的疫苗和戳不完的鼻子。出發前也有許多人問我真正的要在疫情期間出國？所

幸當時抱著既然決定了，就硬著頭皮設法排除障礙的心態，最終得以順利成行，也讓我慶幸這趟旅程不虛此行。畢竟能在一個國家長期居住生活，才比較能慢慢體會到其核心文化與價值觀。出發之前我可能跟大多數的台灣人一樣，受美國媒體影響較深，因此對美國文化相對比較熟悉，但卻對加拿大知之甚少。經過這兩年的生活讓我體會到，跟美國相比，加拿大是一個資本主義色彩沒有那麼鮮明的國家，對於保護弱勢(尤其是孩童和動物)不遺餘力，除了擁有全民健保這點可資證明之外，從我們第一次抵達多倫多機場就有深深的感觸：有小朋友的家庭有專屬的通關閘口，另外在排隊等拿簽證的時候，也有官員直接來提醒旁邊有座位可以讓小朋友去休息，讓人感覺到他們是真心在意這件事的。動物福利更是不必多說，家裡的寵物是真的就跟小孩擁有一樣的地位，跟著上捷運跟公車是家常便飯，多倫多甚至有給狗狗專用的游泳池…這個福利優渥的程度，實在讓我這個亞洲人感到難以想像。在國外期間也和外交部駐外同仁(台北駐多倫多經濟文化辦事處)有些交流，更能深刻明白台灣外交處境上的困境與同仁們的努力，所幸加拿大與台灣之間的邦誼看起來在大家的努力下日益穩固，相信未來兩國之間的交流將會日益蓬勃發展。

在工作與生活的平衡方面，他們是每天上班 7.5 個小時(中午沒有午休)，因此每天下班塞車的尖峰時間約莫是在 3 點半到 4 點半之間，加班文化在研究機構並不盛行，有時候我稍微晚一點(6 點)離開就會發現連停車場幾乎都沒有車了…但他們就是奉行上班認真工作，下班認真生活，因此研究方面的產出效率並不會因此而比較差。然而在工作權益高漲的情況下，某些方面，台灣的效率還是有顯著的優勢，尤其像是在行政上或是醫療方面。例如到公家機關辦些手續，普遍的現象就是需要有耐心的等待，因為“今天辦不完那就明天再處理”是他們奉為圭臬的精神，因此加拿大人也普遍被訓練或說是被迫降低了期望值，產生了耐心。在醫療上，由於徹底實施分級轉診制度，但第一線家庭醫師卻因為待遇相對較差，導致人力不足且過勞，就又間接讓需要看專科醫師的病患更難有效率的得到適切的轉診。轉診後要排檢查，也是常常需要再等待一段時間，因此有人戲稱只有快要命的病才會很快獲得治療，其他的就得耐心慢慢等待了。習慣台灣廉價又高效醫療系統的我們，雖然常抱怨醫護被健保系統剝削，不過看看不同的系統，也可以反思一下如何在成本與效率之間取得一個大家都接受的平衡。

在實驗室的生活步調與重心，經歷過後更能有所體會。還記得在出發前，我仍不太確定究竟要規劃出國一年還是兩年，而 Kerbel 教授當時就認為基礎實驗室的訓練光一年太短，起初我還有點半信半疑，但事後來看的確是真實不虛。畢竟要摸索並建立一個穩定可供藥物測試的動物模式，真的需要投入超乎想像的時間跟人力物力。對於像我一樣缺乏親手做實驗經歷的臨床醫師來說，每項技術都需要時間學習與熟練，第一年幾乎都只能藉由協助原本就進行中的計畫來熟練各項技術，要到第二年才能開始獨立做一些自己想做的主題。不過事非經過不知難，實驗常常進行到一半就會出現許多始料未及的困難，或是出

現無法解釋的結果，這時候就會開始懷疑並反覆驗證是自己實驗過程有問題，還是結果真的是如此。當然臨床上有時候也會因為醫學的不確定性而對腫瘤發展的預判失準，然而對我來說，有時候基礎實驗的不可預測性似乎更大一些。因此若能找到有經驗的同事加以諮詢討論，會讓這條路走得更順利一些。國外的實驗室與實驗室之間，似乎隔閡很少，隨時有問題就可以四處諮詢，大家也都很樂意互相幫忙，而且一討論便會發覺四處都是臥虎藏龍，經驗豐富。一樣的技術，有 5 年經驗的跟有 20 年經驗的相比，那解決困難的能力就又差了一截，因此實驗室若能將好好的資深人員留任，將是很大的穩定因素。

總的來說，出國進修雖然在出國前和抵達後都需要處理很多行政上的瑣碎事項，如果攜家帶眷的也還需要安頓一家大小，甚至租房還得考慮治安學區等因素，但只要耐性，這些事情終究會完成，那接下來的學習經歷和生活體驗相信都會讓人難以忘懷且值回票價。

肆. 建議事項

1. 進修機構有專門設置一個人力來提供機構內外病理切片服務，若醫學院有夠多的實驗室有此需求，且我們有充足的經費，則動物實驗中心也可以考慮評估增聘人力提供此項服務的可能性。
2. 進修機構的動物實驗中心提供付費協助注射長效型止痛藥(buprenorphine)的服務，如此可以減少各實驗室管理管制藥品的麻煩，也可以增加研究者在做較侵入性的動物實驗時使用足量止痛藥的動機。
3. 目前醫院對於延長第二年進修的補助，雖已較過往優渥，但事實上在目前萬物齊漲的年代，補助金額可能在某些地區僅足夠支應房租而已。有鑑於許多基礎研究恐怕皆非一年就能見到成果，因此建議對於進修基礎研究的醫師可以再增加一些補助，以免讓進修者因經濟因素而被迫放棄可能萌芽的研究成果。