

出國報告(出國類別：進修)

因公出國 英國曼徹斯特大學生物科技研究所 短期進修

服務機關：國防醫學院病理學科

姓名職稱：蔡文銓 中校教師

派赴國家/地區：英國/曼徹斯特

出國期間：111年6月30日至111年9月29日

報告日期：111年10月3日

摘要

至英國曼徹斯特大學生物科技研究所進修三個月，與 Rob Field 教授學習中草藥物化學結構相關研究。心得與建議如下：(1)具有多面向研究領域的師資：不同領域的教師可以互相合作，共同完成大型研究計畫，也有利於爭取更多經費；(2)建立邏輯思考與批判性能力：對於學生表現不僅以學術研究為導向，而是希望學生建立『不疑處有疑』與『如何解決問題』的能力。(3)發展產業界需求研究：生物科學未來發展趨勢在於替代能源與預防醫學的相關研發，國家經費與就業機會提供學生學習資源與工作管道；(4)進行跨地區交流與訓練：讓學生學習不同的實驗室文化與建立世界觀，與不同領域的老師進行腦力激盪，完成以多國多中心的計畫需求。

目次	頁數
目的 -----	3
過程 -----	3
參與會議 -----	6
心得-----	7
建議 -----	9

目的

因應國防醫學院病理學科與三軍總醫院病理部發展需要，至英國曼徹斯特大學生物科技研究所，與 Field 教授學習中草藥物化學結構與轉譯醫學等相關研究。

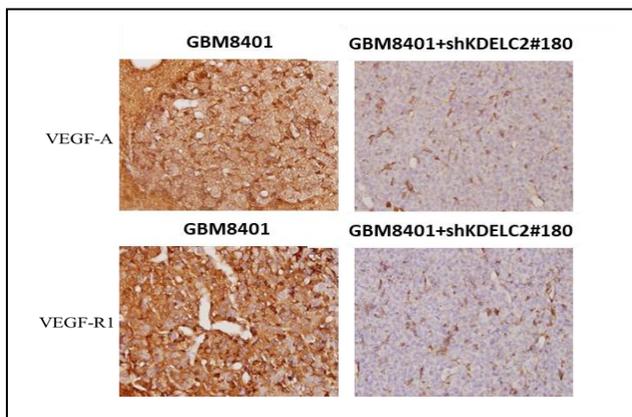
過程

國防部提供至英國短期進修三個月，除了本身研究主題外，其間參與所內大型研討會，同時在 Field 教授帶領下，至曼徹斯特大學 MRI 醫院病理部進行參訪，建立未來合作交流管道。

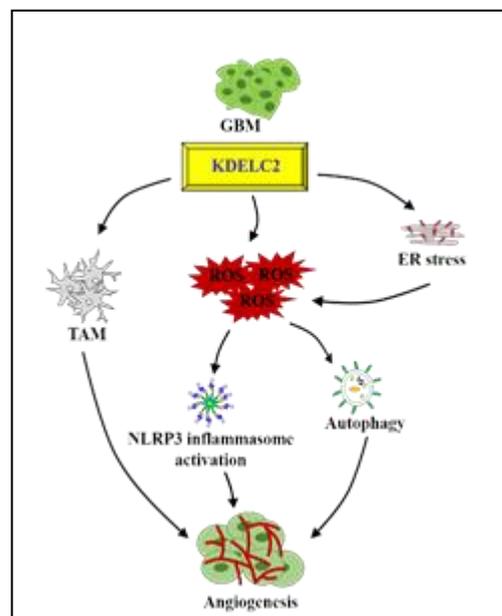
1. 參與研究主題如下：

A. 評估癌症細胞對 KDELC2 氧化壓力誘發機轉

腦膠質母細胞瘤為預後極差的癌症，由於癌症細胞的侵襲性與新生血管生成，導致抗藥性腫瘤幹細胞生成，過去研究中已發現 KDELC2 確實導致腫瘤細胞快速生長，該致癌蛋白亦會造成癌幹細胞大量表現，現今標靶治療藥物 Temozolomide 的治療，反而導致具有此致癌基因的腦瘤，誘發下游的內質網壓力(ER stress)、NLRP3 發炎體增加、自噬(Autophagy)作用上升、與腫瘤微環境改變，促使腫瘤細胞血管新生作用，進而導致抗藥性細胞產生(如下圖所示)。



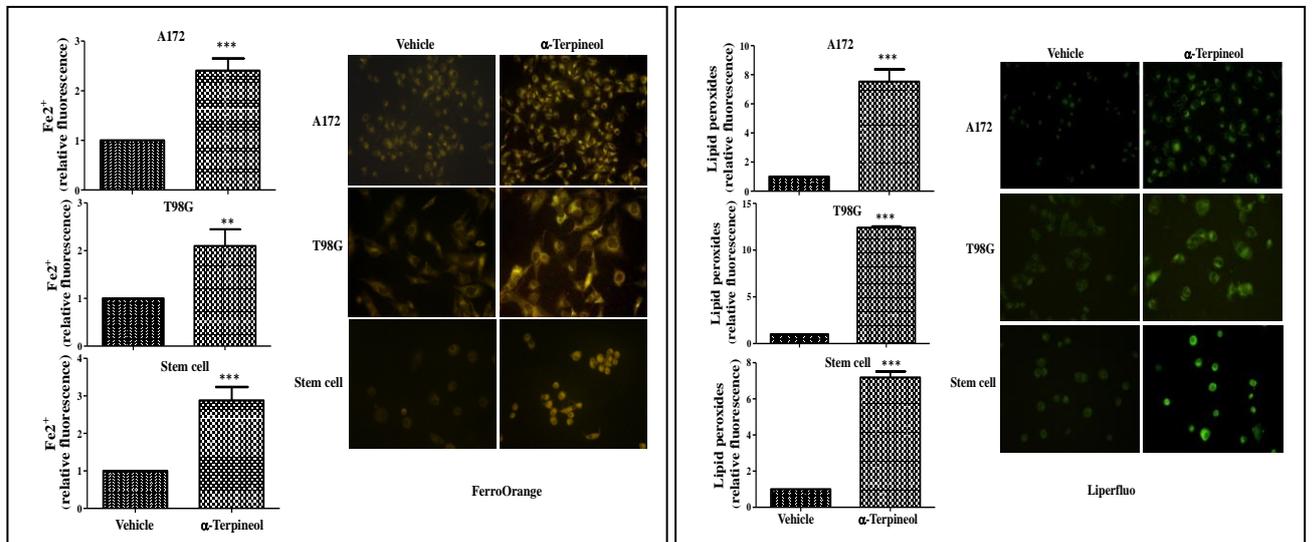
上圖:在腫瘤組織實驗中，減少 KDELC2 將抑制血管新生因子的表現。
右圖: KDELC2 研究機轉示意圖



B. 探討 α -terpineol 經由抑制脂質代謝誘發鐵依賴型細胞死亡(ferroptosis)抑制癌症細胞增生

過去的研究大多探討癌症細胞凋亡因子(apoptosis)產生，卻忽略癌症細胞遇壓力時將調

整代謝路徑使細胞存活，目前已知醣類、脂質與胺基酸代謝為癌症細胞的生存扮演重要角色，而這些代謝路徑的抑制均與細胞內鐵離子有關，團隊研究中發現 α -terpineol 將可抑制腫瘤細胞的脂質代謝，減緩癌症細胞生長與抗藥性。

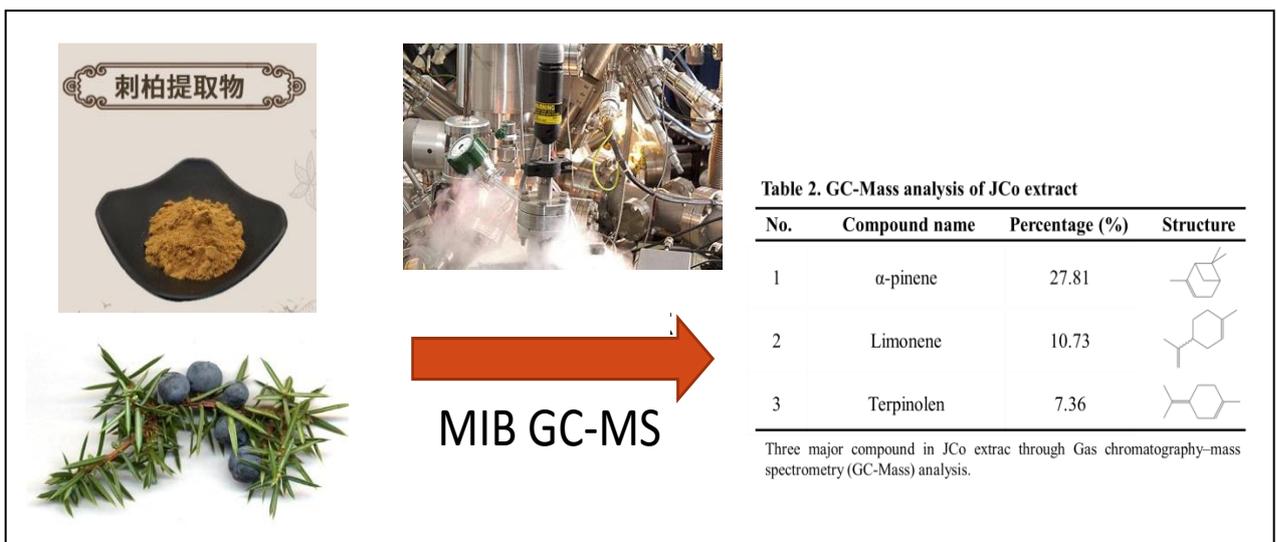


左圖:在腫瘤細胞實驗中， α -terpineol 治療後會增加 Fe^{2+} 表現，進而誘發鐵離子依賴性細胞死亡。

右圖: α -terpineol 治療將促進脂質過氧化，進而誘發鐵離子依賴性細胞死亡。

C. 利用 Mass spectrometry 對中草藥進行分析

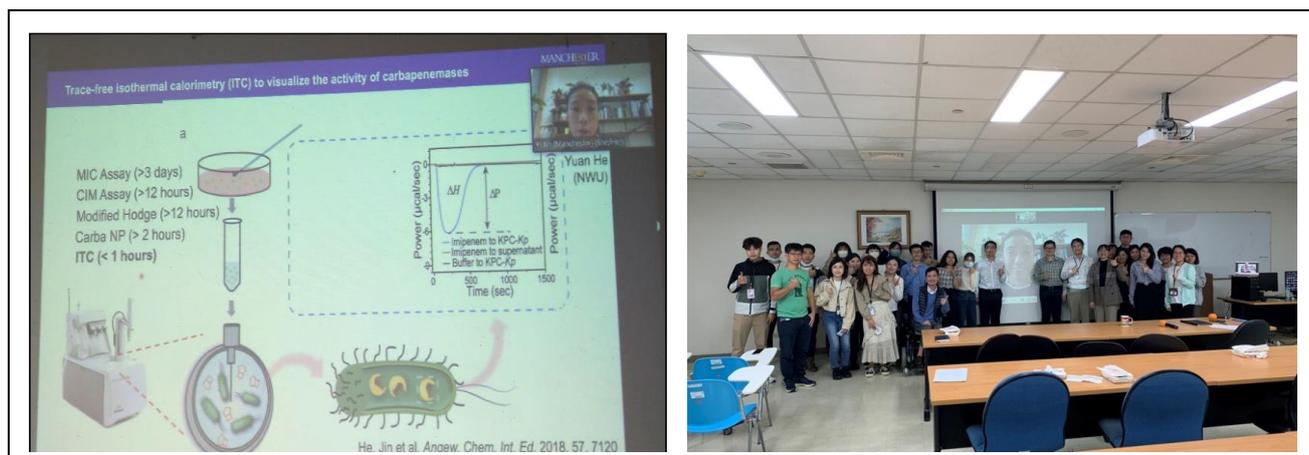
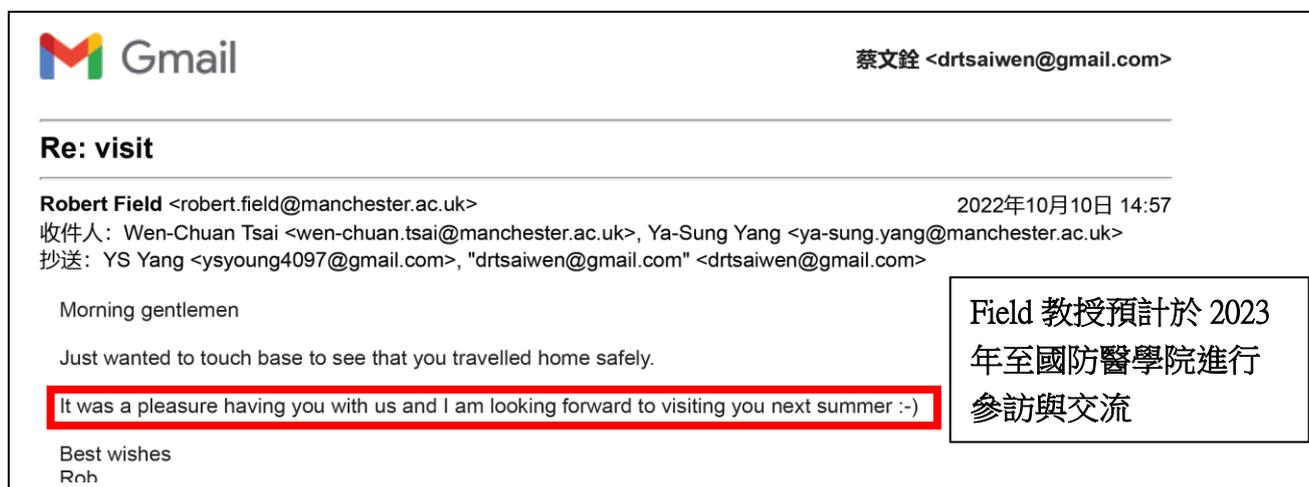
過去在校內實驗室中已知刺柏粗萃取物已有抑制腦瘤細胞效果，利用曼徹斯特大學生物科技研究所內貴重儀器 Mass spectrometry 對本藥物進行分析，分析出三種主要成分，分別為 α -pinene, α -terpineol 與 Limonene 等(過程如下圖)，並進行一連串藥物濃度與腫瘤抑制的實驗，並將數據與 Field 教授進行討論，由於藥物進入到腦腫瘤內濃度仍低，由 Field 教授實驗室進行藥物結構改良，並由國防醫學院病寄所進行藥物測試，建立台英研究合作交流模式。



上圖:將刺柏萃取物利用進修單位的 GC-MASS 儀器進行內容物分析，主成分分成 27.8% α -pinene, 7.36% α -terpineol 與 10.73% Limonene。

2. 參與研討會:

本次進修有幸於 2022 年 7 月 5 日至 7 月 6 日參加該所舉辦成果發表會，會議中針對生物技術與環境研究進行探討，由所上教師與博士們針對各自研究領域進行發表，內容包括基因工程、轉殖技術、環境溫度調控與生質能源研發，席中由所上其他教師與學生進行發問與交流，並在中場休息時與其他老師進行討論與合作，並邀請相關領域教師對國防醫學院病寄所進行交流互訪或視訊教學，下圖上為邀請該所所長 Field 教授於明年至國防醫學院交流訪問，並獲得同意，下圖下為邀請該所 Jin 教授對病寄所進行視訊演講，成果豐碩。

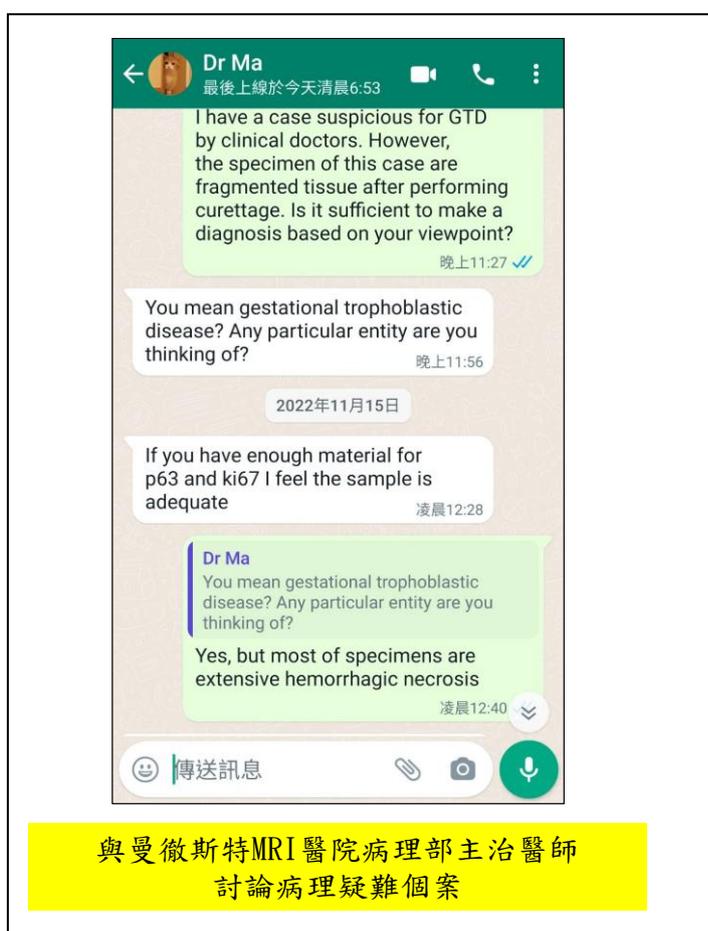
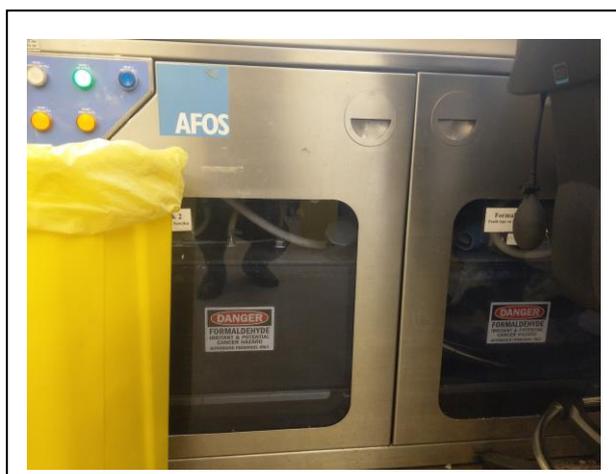


上圖：Field 教授預計於 2023 年至國防醫學院進行參訪與交流。

下圖：Jin 教授進行視訊交流，並與同仁及學生們合照。

3. 參訪曼徹斯特大學 MRI 醫院病理部：

在老師的協助聯繫下，很幸運的在 Dr. Ma 帶領下參訪曼徹斯特大學 MRI 醫院病理部，該部有許多先進設備，最讓我驚豔的是語音辨識報告繕打系統，利用 AI 語音辨識能力，將病理醫師的病理描述透過語音辨識系統進行報告登錄，無須再經由報告繕打人員處理，節省許多人力與時間，此外他們也相當重視同仁健康，將具有揮發性福馬林儲存箱放入排氣櫃中，利用管路將福馬林連接到水槽中(如下圖左)，同時標本處理有向下抽氣功能，由於福馬林揮發氣體比空氣重，減少人體與福馬林接觸時間，都是值得學習的地方，我們也與該院病理醫師達成良好互動，未來將進行遠距會診與後進送訓建立管道(如下圖右)。



左上圖與左下圖：福馬林設置於排氣箱中，並以專用管道進行輸送。
右圖：Dr. Ma 與本部醫師討論病理疑難案例，就病理診斷部分進行交流。

4.參與會議：

7/5-7/6 所上成果發表會。

實驗室每週二 1600-1700 為論文研討會，每週四 1200-1300 有研究進度會議。與 Field 教授及所有學生共同討論研究方向、相關數據與論文修訂。

心得：

1. 研究資源共享制度，減輕資淺老師負擔

曼徹斯特大學生物科技研究所共有地下二層與地上四層樓建築結構，地上建築內部結構分為實驗室、學生座位區與教師辦公室區，其中實驗室區為共同實驗室，所有老師與學生均可使用，內部仍有平均劃分各實驗室區域，免於資淺教師無實驗室可使用，此外設有貴重儀器室，讓老師與學生均可依照各自時間，達成實驗儀器最佳使用率，並可節省研究資源浪費，學生座位均緊鄰實驗室，便於學生進行實驗、整理數據、或與同儕討論，地下一樓為演講廳，可舉辦多場演講，利於學生吸收新知，地下二樓為用餐與討論室開放空間，座椅舒適空間寬敞，使學生可在舒適環境中進行學習。

2. 舒適休閒空間與個人學習工具

曼徹斯特大學生物科技研究所為新建築，有固定區域可讓學生使用為休息場所，並提供茶水、咖啡、與書報雜誌，同時有微波爐提供學生加熱使用，無須再到其他地方，提供同仁與學生安全舒適的用餐環境，此外，每個老師與學生桌上均提供個人用電腦，無須再花錢購置，減輕學生經濟負擔

3. 因材施教

生物科技研究所師資與學生均來自世界各國，研究領域有極大不同，Field 教授擔任所長任內，他的信念是將各領域專精人才放在適合的學習環境中，方可達到跨領域的團隊合作，此外所有學生均有兩位指導老師，學生可以選擇自己喜歡的面向進行論文研究。

4. 舉辦年度成果發表會

曼徹斯特大學生物科技研究所於每年七月初均會舉辦教師研究成果發表會，本次有幸於七月五日與六日在所內演講廳召開為期兩日的會議，與會老師在各自專長領域，以清晰的論點與口才，講述過去一年實驗室的研究方向與成果，並由其他老師與學生進行提問，甚至

加入其他實驗室的研究元素，為實驗室間交流的成功案例，此外有許多來自國際知名學者與業界亦參加本次會議，找尋未來合作夥伴，第一天晚上亦有準備晚宴，讓學生與老師在輕鬆的氣氛中討論研究未來方向，讓老師們積極的參與活動，也激勵學生研究鬥志。

5. 鼓勵學生跨校學習

在 Field 教授實驗室中，老師鼓勵大部分學生跨實驗室學習研究新式技術，並跟隨老師出國參與國際研討會並進行口頭報告，所有交通與住宿費用均由所上經費支出，學生與助理均可在無經濟負擔壓力下聆聽來自世界各國學者精闢演講，使學生可以有較廣視野下進行研究，同時找尋畢業後擔任教職工作建立人脈。

6. 提升人文素養與團隊精神

Field 教授相當重視人文素養，多次帶領實驗室同仁參訪文化古蹟，如大英博物館與海軍博物館(下圖左)，對於參訪地點老師總是會事先了解歷史背景，對實驗室學生來說，老師就像是活字典一般，向我們介紹每一樣文物，他認為科學與文化都是不可或缺的一環，唯有相輔相成才能讓生活有精彩，老師也鼓勵實驗室每一位成員，都能抱持著歷史情懷，去了解科學的演進，另外他也經常帶領實驗室聚餐或室內運動(如保齡球，下圖右)，他認為強健體魄與團隊精神是維持實驗室戰力的最佳利器，放暑假時老師也鼓勵學生多從事戶外活動，往往會有不同的研究觀點。



7. 學習邏輯思考 (Logic Thinking) 與轉譯醫學

Field 教授在會議中，並不要求學生有正確答案，反而重視邏輯思考，他最希望的是學生有獨特的想法，但這些想法是有理論基礎的，老師也很歡迎學生提出與他不同的觀點，就

像是與長輩交談那樣的親和，所以每位學生都稱呼他名字 Rob，就像是同輩一般，因為他認為學問與研究不應該有地位高低之分，也唯有這樣才能激發學生敢問敢答的個性，此外，教授認為基礎研究與臨床應互相合作，他認為生物研究是為解決臨床疾病與治療而來。

建議：

1. **提供後進至國外進修管道：**國外進修是所有國醫人嚮往的機會，然而對於長期在國醫體系下保護傘下，早已習慣一成不變的生活，也缺乏自我找尋進修的機會，同時對於國外生活也充滿不確定性，本次進修在長、局長與各級長官的鼓勵與支持，以及學長們的推薦下，才能順利完成進修，因此希望在進修結束返國同仁的一同努力下，建立協助聯繫管道，包括進修單位選擇、進修課程安排、生活住宿經驗分享等，相信可有效提高後進出國進修的意願。
2. **鼓勵並持續國際交流合作：**對於身為一位進修返國人員，回國是合作的開始而不是結束，積極邀訪知名學者與建立合作管道應蓋是重中之重，因此希望各級長官支持並給予資源，鼓勵後進持續與國外接軌，無論是學術或是臨床單位，與國際名校實質合作，將可有效提升國防醫學院在國際上的知名度。
3. **研究需與臨床應用及世界發展趨勢結合：**本次進修最讓我印象深刻的是老師研究領域與研究資源都與產業界相關，英國制度下教師薪水有相當部分是由研究經費支出，而研究經費來源有一部分是由產業界提供，因此，等同教師研究必須直接與產業需要結合，才能獲得經費挹注，同時學生若參與產業界計畫相關研究，每月也有零用金津貼，因此無論老師與學生研究方向均與產業界接軌，同時也可讓學生畢業後直接成為該企業所需要的人才，達到畢業即就業的理想狀態。
4. **爭取學生跨區移地訓練：**當學生在求學過程中僅在固定的實驗室學習，所學到的技術往往是有限的，同時對學生的見識也是一種限制，因此我們鼓勵學生可以有兩位不同的指導老師，可以讓學生對於未來研究的道路有更多選擇性，同時也可擴展人脈，讓學生學習更多的技能。