

出國報告(出國類別：進修)

肺癌分子生物學研究

服務機關：台中榮民總醫院 內科部 胸腔內科

姓名職稱：楊宗穎 主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：2011/08/22 - 2012/08/13

報告日期：2012/08/30

摘要

本次進修的地點為美國德克薩斯大學安德森癌症中心(The University of Texas MD Anderson Cancer Center)位於德州休斯頓，與位於紐約的 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 同為全美國最好的癌症中心。

本次進修主要進行肺癌相關的分子生物學研究，包括參與部份該實驗室有關 Aurora B kinase 與 p53 蛋白降解的關聯性，該研究結果已發表於 PNAS(Proceedings of the National Academy of Sciences，美國國家科學院學報)，研究降血糖藥物 metformin (一種胰島素增敏劑)對肺癌細胞株的作用，並參與該實驗室有關 fbw7, COP1 及 akt 之間關聯性的研究。除了基礎研究部份，並定期參加該醫院臨床部門的學術活動，及參訪該院臨床病人的照護，瞭解美國最好的腫瘤醫院在臨床照護病人方面與我們的異同及可以學習之處。

本次的進修所增加獲得的基礎醫學研究方面的知識將可以提升我們在肺癌方面研究的能量，尤其是在轉譯醫學方面的研究，期望將來研究成果可以應用在臨床以增進病人的照護。

目次

摘要.....	2
目的.....	4
過程.....	5
心得.....	8
建議事項.....	9

目的

肺癌近幾年來在台灣已經成爲癌症相關死亡原因的首位，本院是台灣中部治療肺癌重要的醫院，由於肺癌早期診斷不易，且容易復發，超過 80%的病人需要接受全身性的治療，例如化學治療；而近幾年來，由於對於肺癌的分子生物特性的瞭解增加，標靶治療藥物得以在肺癌的治療上蓬勃發展，許多病人因此延長生命並大幅改善生活品質，因此對於肺癌分子生物的研究已經不再純粹是爲了做學問，寫文章而已，而是可以因此立即改善病人的治療與預後，增加這方面的知識及研究能量也成爲改善病人照護重要的一環。

美國德克薩斯大學安德森癌症中心(The University of Texas MD Anderson Cancer Center)是美國重要的癌症中心，2012 年被 U.S. News & World Report 's 評爲美國最佳的癌症醫院，同時也是美國癌症相關基礎研究及臨床試驗的重要機構之一，該院每年的研究預算高達六億美金（180 億臺幣），每年進行將近一千個臨床試驗，並有一萬個病人進入臨床試驗，在這樣基礎研究及臨床部科緊密的合作下，常有重要且實際影響臨床診斷與治療的研究成果發表。

本次有機會前往該機構學習主要就是希望藉此更瞭解腫瘤基礎分子生物學實驗的方法，取得新的基礎研究資訊並尋求與國外機構合作的契機，藉此回國後提升本院在這方面的研究能量，將來能將研究成果運用在病人身上，提升醫療照護的品質。

過程

本次進修主要在該機構分子細胞腫瘤部門的 Mong-Hong Lee 教授實驗室進行，李教授是研究 Cell cycle regulation, Akt activity and tumorigenesis, p53 signaling 及 protein purification 的專家，也是目前 COP-9, CSN-6, 14-3-3 σ 研究的領導者。職首先參與一部份該實驗室關於 Aurora B kinase 與 p53 的研究，前者是調控細胞分裂的重要激酶，後者是人類非常重要的抑癌基因，許多人類腫瘤都有 p53 缺失或失去活性的情形，本實驗結果顯示 aurora B kinase 會磷酸化 p53 蛋白幾處特定的位置，造成 p53 降解的速度增加，此研究結果已於今年五月刊登於美國國家科學院學報 PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences)。



Aurora B kinase phosphorylates and instigates degradation of p53

Chris P. Gully^{a,b,c}, Guermarie Velazquez-Torres^{a,c,d,1}, Ji-Hyun Shin^{a,c,d,1}, Enrique Fuentes-Mattei^{c,1}, Edward Wang^{a,c,d}, Colin Carlock^{a,b,c}, Jian Chen^c, Daniel Rothenberg^c, Henry P. Adams^e, Hyun Ho Choi^{a,c,d}, Sergei Guma^{a,c,d}, Liem Phan^{a,c}, Ping-Chieh Chou^{a,c,d}, Chun-Hui Su^{a,b,c}, Fanmao Zhang^{a,c}, Jiun-Sheng Chen^c, **Tsung-Ying Yang^c**, Sai-Ching J. Yeung^{a,f,g,2}, and Mong-Hong Lee^{a,b,c,d,2}

^aGraduate School of Biomedical Sciences, University of Texas, Houston, TX 77030; ^bThe M. D. Anderson Cancer Center, Program in Genes and Development, University of Texas, Houston, TX 77330; ^cDepartment of Molecular and Cellular Oncology, The M. D. Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX 77030; ^dThe M. D. Anderson Cancer Center, Program in Cancer Biology, University of Texas, Houston, TX 77330; ^eDepartment of Genetics, The M. D. Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX 77030; ^fDepartment of Emergency Medicine, The M. D. Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX 77030; and ^gDepartment of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, The M. D. Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX 77030

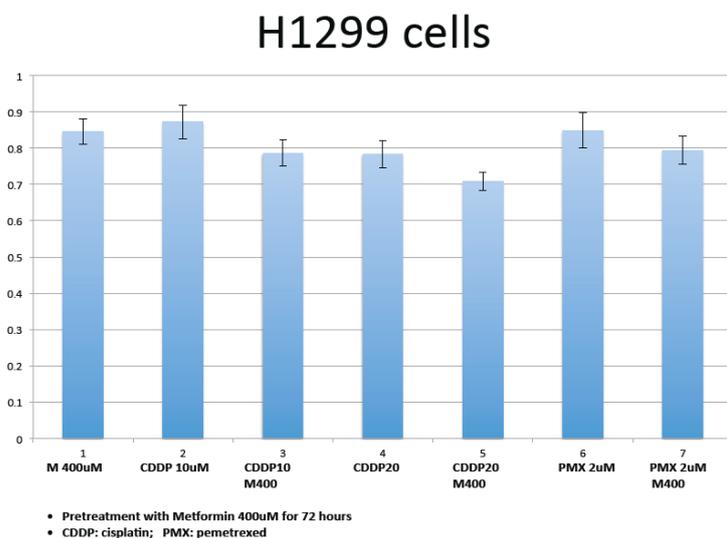
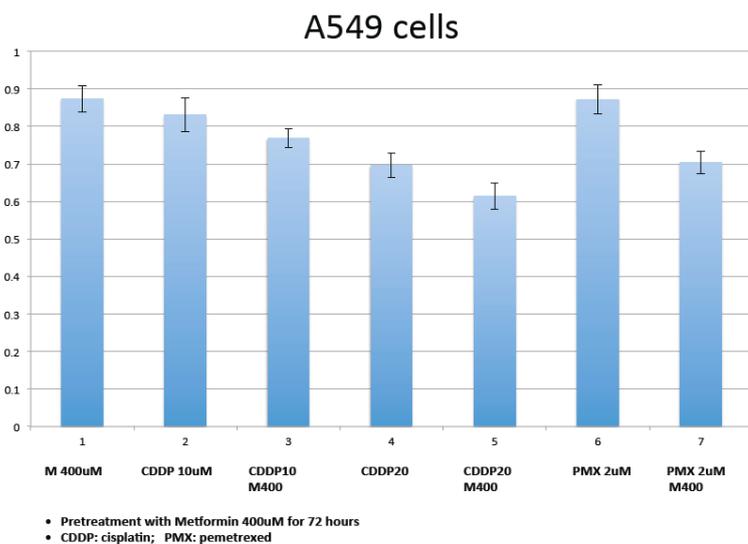
Edited by Moshe Oren, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel, and accepted by the Editorial Board April 23, 2012 (received for review June 24, 2011)

Metformin 對肺癌細胞株的作用

Metformin 是一種胰島素增敏劑，藉由增加胰島素受體對胰島素的感受性來降低血糖，是臨床上常用的降血糖藥物；之前的回溯性研究顯示乳癌，胰臟癌，肺癌患者，使用 metformin 可能可以改善腫瘤的控制，並使病人生命延長，基礎醫學方面的研究顯示 metformin 除了可以使病人血液中的胰島素濃度下降（胰島素本身是一種腫瘤生長因子）外，藉由 LKB1-AMPK 抑制 mTOR pathway 可以進而抑制腫瘤細胞生長，另外 metformin 也和 cancer stem cells 有關；這方面的研究

在肺癌還相當有限，如果能有更多的證據顯示 metformin 在腫瘤細胞的作用並瞭解機轉，日後或許可以將此藥用於癌症的輔佐性治療。

我們利用肺癌細胞株 A549 及 H1299 看 metformin 於這些細胞株的作用，發現 metformin 在 400uM 的濃度下並無癌細胞的毒殺效果，但如果與化學治療藥物結合可以加強細胞毒性（如下圖）



另外 metformin 在 400uM 的濃度下，可以明顯抑制 A549 cells 的侵犯能力，這是有趣也有意義的發現，值得進一步研究，但由於時間限制，作用機轉方面將會在回國後繼續探討。

職於進修期間也定期參加該機構癌症醫學部門（Division of Cancer Medicine）

的 Grand Round，他們定期會邀請世界頂尖的學者來演講，像 John Minna, Pasi A Janne, Jeffrey A Engelman 等都是目前在肺癌方面研究的頂尖者，從他們的演講中常可以得到肺癌研究的最新資訊及未來的趨勢，收穫匪淺。最後一段時間職到臨床部科參觀實際病人照護情形，MD Anderson Cancer Center 實際病床只有約 600 床，平均住院天數約七日，一年的門診量約一萬人次，這在台灣並無過人之處，但他們的醫療總收入高達 25 億美元（七百多億台幣），一年有一千個臨床試驗在進行，有一萬個病人進入臨床試驗，這都是我們望塵莫及的，醫院所到之處都非常的寧靜，整潔，病人隱私非常受到重視與保護，即使在急診留觀的病人也都有獨自的空間；至於實質醫療內容如檢查項目，治療方式或準則與我們無太大差異。

心得

MD Anderson Cancer Center 在醫學方面的基礎研究在世界上能處於執牛耳的地位，職認為原因如下：

1. 研究經費仍是最重要的因素之一，美國這幾年即使受經濟不景氣的影響，總體的研究經費減少，但相較於台灣一般實驗室可以取得的研究經費仍然多出非常多，一個計畫可以持續進行 3-5 年，做較為深入的探討，因此可以產出影響力較高的文章。
2. 各實驗室之間的合作密切，當需要一些技術支援時，通常可以找到其他實驗室合作，以適當的方法做出期望獲得的結果，這樣常常可以使研究結果的重要性及可讀性大大提升。
3. 基礎研究人員與臨床醫師合作密切，每一個基礎研究的實驗室至少都會有一個固定合作的臨床醫師，而臨床醫師也都能找到基礎研究的實驗室與之合作，而且實際定期開會討論，如此一來基礎研究不至於脫離臨床的需求，一個可以很快應用在臨床病人的實驗結果就是重要的結果。
4. 舉辦許多學術演講，邀請各領域重量級的大師甚至是諾貝爾獎得主演講。我們的重要資訊常要等到發表於期刊後才能得知，而這樣的方式通常落後一年以上，在美國由於有許多這樣的演講，可以從中獲得最新的重要發現及未來的趨勢，對於研究的方向的調整與規劃非常有幫助。
5. 美國依舊吸引著世界各國優秀的研究人才，包括博士班學生及博士後研究員，人才不虞匱乏。

至於臨床病人照護方面，硬體設備優於我們許多，不管是病人或醫護人員都有足夠的空間及一些貼心的設計，讓醫院不至於有太過冰冷的感覺，至於治療模式與準則並無太大差異，值得學習的是他們有許多臨床試驗在進行，也鼓勵每一個病人儘可能加入臨床試驗，臨床試驗是醫學進步及實證醫學的基石，也是維持一個醫院治療水準不落人後的不二法門。

建議事項

1. 相較於 MD Anderson Cancer Center 的龐大研究資源，我們比較沒有辦法做相類似需要浩大研究經費且非常深入的基礎研究，我們應該發展和臨床較相關的 translational research，我們有許多可供這方面研究使用的臨床資源尚未完全利用，例如已收集的許多臨床檢體及完整的追蹤資料，只要做適當的規劃，可以事半功倍，研究結果也可以較容易應用在實際的臨床照護上。
2. 適當擴充基礎研究部門的容量，讓每一個臨床醫師都可以找到一位適合的基礎研究老師，真正定期討論與交流，才能讓基礎研究在醫院真正生根茁壯，也才能發展出醫院本身的研究特色。
3. 相較於國外醫院，我們醫師的臨床工作量還是繁重許多，即使有心想作一些研究也常感心有餘而力不足，應當適度檢討並調整醫師的臨床負荷，讓臨床醫師有固定時間可以到實驗室真正參與一些研究工作。
4. 國外常以臨床研究的個案數來評估一個醫院是否卓越及合乎現代化，尤其是早期的臨床試驗，可以提供許多研究資源，我們應該更鼓勵一些國際及早期的臨床試驗在本院進行。
5. 目前許多有名的實驗室都拒絕一年的短期交換研究學者，導致想要申請這類研究室越來越困難，將來應考慮兩年的進修計畫；另一方面在出國進修前應有計劃地先接受一些相關的基礎研究訓練，如此可以縮短出國後在實驗室適應的時間。