

112 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎：高毓婷博士 (感染症與疫苗研究所- Dr. 余佳益實驗室)



《口頭報告傑出獎獲獎人高毓婷博士與陳為堅副院長合影》

研究主題：Zika virus cleaves GSDMD to disseminate prognosticable and controllable oncolysis in a human glioblastoma cell model

研究內容介紹：Glioblastoma (GBM) is the most common aggressive malignant brain cancer and is chemo- and radioresistant, with poor therapeutic outcomes. The “double-edged sword” of virus-induced cell death could be a potential solution if the oncolytic virus specifically kills cancer cells but spares normal ones. Zika virus (ZIKV) has been defined as a prospective oncolytic virus by selectively targeting GBM cells, but unclear understanding of how ZIKV kills GBM and the consequences hinders its application. Here, we found that the cellular gasdermin D (GSDMD) is required for the efficient death of a human GBM cell line caused by ZIKV infection. The ZIKV protease specifically cleaves human GSDMD to activate caspase-independent pyroptosis, harming both viral protease-harboring and naive neighboring cells. Analyzing human GSDMD variants showed that most people were susceptible to ZIKV-induced cytotoxicity, except for those with variants that resisted ZIKV cleavage or were defective in oligomerizing the N terminus GSDMD cleavage product. Consistently, ZIKV-induced secretion of the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β and cytolytic activity were both stopped by a small-molecule inhibitor targeting GSDMD oligomerization. Thus, potential ZIKV oncolytic therapy for GBM would depend on the patient’s GSDMD genetic background and could be abolished by GSDMD inhibitors if required.

所屬 PI 短評：此研究深入探討茲卡病毒造成腦瘤細胞死亡的機制，並評估茲卡病毒溶瘤療法在患者 GSDMD

基因背景不同時之適用性及風險性。



〈口頭報告優選獎獲獎人羅明心博士及施佑宗博士與陳為堅副院長合影〉

優選獎：羅明心博士 (生醫工程與奈米醫學研究所-Dr. 許佳賢實驗室)

研究主題：A single bacterium-isolation and imaging device for motion-based dynamic phenotypic antibiotic drug testing

研究內容介紹：Antibiotic drug resistant infections are one of the major threats to global health. For the early diagnosis and treatment of bacterial diseases, better understanding of the antibiotic resistance, and developing personalized and rapid antibiotic susceptibility testing (AST) are of great importance. When bacteria become resistant to antibiotics, the treatment of bacterial infections becomes harder, especially under certain diseases and clinical complications every hour of delay of the treatment may increase the risk of death. However, clinical microbiology techniques require several days for the isolation, identification and AST of pathogens. In addition, the conventional phenotypic drug testing lack detection of resistant subpopulation in an isogenic population, which may continue growing at slow rate and cause relapse of the infection. Microfluidic single-cell technology can provide real-time testing of antibiotic drugs, thereby aids rapid evaluation of drug susceptibility, resistance and tolerance at single-bacterium level. Current optical methods promise phenotypic testing; however, it is difficult to track bacterium for long-trajectories due to random motion in a chamber. For the first time, we present a microfluidic device that can isolate individual-bacterium and allows dynamic phenotypic drug testing within 4 hours. To do so, we developed a microfluidic chip-based device to facilitate imaging long trajectories of bacterium, thereby assisting analysis using both fluorescence and phase-contrast microscopy. The chip was designed with 1000

observation-chambers which physically-traps individual bacterium using oil-liquid cutting. Under suitable operational conditions (flow rate, bacteria concentration and loading time), ~200 individual bacterium can be trapped in one device. The oil infusion provides controllable oil-liquid cutting with separation of homogeneous pico-chamber volumes within 20 sec. A humidity chamber enables microfluidic-enrichment for long-incubation periods as well. To demonstrate the utility of our microfluidic device, ampicillin and gentamicin treated *Escherichia coli* (*E. coli*) 25922GFP™ are monitored during the first 6 hours and after 21 hours of incubation at 37°C. The large-scanned images are utilized for the enumeration of viable, unculturable, filamentous and dead bacteria isolated in the device. The multi-parametric motion-analysis are found useful for the AST of *E. coli* in 4 hours. The SII device may also be useful for phenotypic AST of clinical isolates in the future, and shed light on personalized medicine.

所屬 PI 短評：羅博士的這項微流體晶片技術，可對單一活菌細胞進行藥物測試以及形態表現觀察，在細菌抗藥性研究以及快速檢測應用有望帶來突破性的發展。

優選獎：施佑宗博士 (細胞及系統醫學研究所-Dr. 裘正健實驗室)

研究主題：Vinculin Phosphorylation Impairs Vascular Endothelial Junctions Promoting Atherosclerosis Associated with Disturbed Flow

研究內容介紹：臨床醫學證實，動脈粥狀硬化症好發於動脈分歧或彎曲處，而血流於此區域會產生擾流 (disturbed flow)，不斷地參與調節血管壁發炎與動脈硬化的形成。本研究利用多樣的跨領域技術，結合了新穎的實驗豬及轉殖基因鼠模型、體外流動室模型、大規模磷酸化蛋白質體學與冠狀動脈疾病 (coronary artery disease) 患者的臨床標本，首次發現紐蛋白 vinculin (VCL) 受到紊亂的血液擾流刺激後，其絲氨酸 serine 721 位置 (S721p) 磷酸化增加，進而此磷酸化紐蛋白 (VCL-S721p) 累積於動脈粥狀硬化易感區域的血管內皮 (vascular endothelium) 中。此研究也證實此磷酸化是由 G 蛋白偶聯受體激酶 2 (GRK2) 所介導，誘導紐蛋白使其成為具有閉合構象的無活性形式，造成血管內皮鈣黏蛋白 (VE-cadherin) 連接的破壞，從而增加血管內皮通透性和病灶內巨噬細胞的浸潤，最後導致動脈粥狀硬化症的形成。在動脈粥狀硬化小鼠模型中，產生血管內皮特异性過度表達非磷酸化紐蛋白突變體的新型轉殖基因鼠，證實了 VCL-S721p 促使動脈粥狀硬化形成的關鍵作用。更進一步針對冠狀動脈疾病患者之臨床標本進行分析，結果表明血管內皮 VCL-S721p 是動脈粥狀硬化進展的關鍵臨床病理生物標誌物，而血清中 VCL-S721p 的磷酸化水平，亦是診斷冠狀動脈疾病進程極有價值的生物標誌物。此外，他汀類藥物 (statin) 治療可降低冠狀動脈疾病患者血清中 VCL-S721p 的磷酸化水平。這項創新的科研發現—血管內皮及血清中 VCL-S721p 的磷酸化水平—是臨床評估和治療早期動脈粥狀硬化的極重要關鍵分子靶點，有助於開發心血管疾病相關的創新診斷方法治療藥物。

所屬 PI 短評：施博士的科研成果發現血管內皮及血清中紐蛋白絲氨酸 721 位置的磷酸化水平是臨床評估和治療早期動脈粥狀硬化的重要關鍵分子靶點，有助於開發心血管疾病相關的創新診斷方法治療藥物。

111年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎：詹緹淳博士（癌症研究所- Dr.李健達醫師實驗室）



〈口頭報告傑出獎獲獎人詹緹淳博士與司徒惠康副院長合影〉

研究主題： Biological Significance of MYC and CEBPD Coamplification in Urothelial Carcinoma: Multilayered Genomic, Transcriptional and Posttranscriptional Positive Feedback Loops Enhance Oncogenic Glycolysis

研究內容介紹： Urothelial carcinoma (UC) can be divided into upper tract urothelial carcinoma (UTUC) and urinary bladder urothelial carcinoma (UBUC). UBUC accounts for the majority of UC and is the 8th most common cancer in 2020. In addition to industrial chemicals and cigarettes, MYC-induced gene amplification through DNA replication aberration and cell division dysregulation is assumed as the common mechanism for the tumorigenesis of UC. Our aCGH data showed the most amplified region 8q24.21 harboring MYC is frequently concomitant with an exclusively amplified region 8q11.21 harboring CEBPD. CEBPD is a transcription factor that displays tumor suppressor and oncogene depending on different cancers. Appraisal of the public domain dataset showed a positive correlation between MYC and CEBPD on its gene dosage gain and transcript. NGS and whole-exome sequencing represented that MYC overexpression induces specifically amplified region 8q11.21 harboring CEBPD. In FISH, CISH, copy number variation analysis implied MYC chromosomal instability precedes CEBPD amplification and further induces amplified CEBPD-driven overexpression. Besides, we discovered that MYC and CEBPD form a positive feedback loop: MYC induces the amplification of CEBPD and increased CEBPD further stabilizes MYC protein. In this study, we also disclosed CEBPD employs MYC-dependent (CEBPD/FBXW7/MYC axis) and independent pathways (CEBPD/ hsa-mir-429 axis) to enhance aerobic glycolysis. In clinical significance, amplification of MYC, overexpression of MYC, CEBPD, HK2 and downregulation of FBXW7, hsa-mir-429 were strongly relevant to patients with aggressive UC and reflected worse survival outcomes. Noticeably, coexpression of MYC and CEBPD have a synergistic effect to deteriorate prognosis. UC patients with diabetes mellitus (DM), a disease that has glycolytic metabolism disorder, have higher mortality. UC patients with combined DM with CEBPD had a worse survival rate. The animal model proved the advantageous tumor growth conferred by CEBPD is intensified by the DM induction. The research could provide a promising adjunctive treatment to standard therapeutics in the future.

所屬 PI 短評：泌尿上皮癌中常見染色體 8q24.21 伴隨 8q11.21 基因區段的放大，其顯著性未知。詹博士的研究首次證實 8q24.21 中 MYC 基因放大及過度表現加劇基因體不穩定並選擇性的篩選出 8q11.21 基因放大以及該區段中 CEBPD 基因過度表現。泌尿癌細胞藉由 MYC-CEBPD 形成的正向回饋強化細胞糖解作用獲得額外的生長優勢。



《口頭報告優選獎獲獎人張程翔博士及魏淑宜博士與司徒惠康副院長合影》

優選獎：張程翔博士 (免疫醫學中心-Dr.高承源實驗室)

研究主題：Dual-Specificity Phosphatase 6 Knockout Confers Beneficial Alteration of Epithelial Barrier, Luminal Microbiota, and Mucosal Immunity in the Gut

研究內容介紹：腸子是一個由多層組織構成，並且同時又存在腔內微生物的複雜系統。藉由多組學(Multiomics)分析方法，我們得以探索雙特異性磷酸酶 6 (Dusp6) 基因敲除對腸子不同區域的影響。通過交叉分析 Dusp6 敲除的人類腸上皮細胞的轉錄組(Transcriptome)和磷酸化蛋白質組(Phospho-proteome)，我們發現 Dusp6 基因敲除明顯改變了上皮細胞表現型和缺氧路徑。進一步藉由海馬代謝分析儀，我們發現 Dusp6 基因敲除細胞的葡萄糖利用率降低，同時脂質利用率增加，如此可增加細胞的耗氧率。另一方面，在人類腸上皮細胞中 Dusp6 基因敲除可以使得緊密連接蛋白和微絨毛相關基因表達上升。相同的，在 Dusp6 基因敲除小鼠的大腸上皮細胞也可以觀察到增強的緊密連結蛋白複合體，以及增長的微絨毛，這些都增加了腸道上皮的屏障功能。利用葡聚醣硫酸鈉誘發的腸炎疾病模式，我們發現 Dusp6 基因敲除小鼠可以有效抵抗腸炎。我們進一步發現，腸上皮細胞特異性 Dusp6 基因敲除小鼠同樣能夠抵抗腸炎，如此證明單純控制腸上皮的 Dusp6 基因表達就能夠對腸炎進行控制。通過微生物組 (Microbiome) 分析，我們發現 Dusp6 基因敲除小鼠可以更好地維持絕對厭氧細菌，同時防止病原菌坐落。隨後的培養組學(Culturomics)和相關性分析確定了六種具有抗結腸炎潛力的細菌菌株。其中，一種新發現的細菌 NHRI-C1-K-H-1-87 被證明可以改善無菌小鼠受葡聚醣硫酸鈉誘發的結腸損傷。通過單細胞 RNA 測序分析(Single-cell RNA sequencing)，我們進一步發現 Dusp6 基因敲除改變了腸道免疫，特別是上皮和黏膜下免疫細胞。Dusp6 基因敲除的腸道免疫細胞在其組成和轉錄上的變化都可能幫助塑造獨特腸道菌群和為了抵抗某些炎症性疾病提供獨特的微環境。這些證據表明 Dusp6 基因參與了腸上皮細胞、免疫細胞和微生物群的調節。DUSP6 抑制劑和 Dusp6 基因敲除衍生的微生物群療法，在改善與腸道微環境失調相關疾病的預防和治療方面具有巨大潛力。

所屬 PI 短評：張博士的新發現，對於 Dusp6 所調控的腸道微菌叢，基因調控或粘膜免疫，都可望為治療或預防發炎性腸道疾病帶來新契機，甚至延伸到腸漏和腸道微菌叢失衡相關的其他疾病，具有高度前景。

優選獎：魏淑宜博士 (細胞及系統醫學研究所-Dr. 裘正健實驗室)

研究主題：Endothelial Yin Yang 1 Phosphorylation at S118 Induces Atherosclerosis Under Flow

研究內容介紹：發生在動脈分支和彎曲處的擾流(振盪型流體)會導致血管內皮細胞功能障礙和動脈粥狀硬化生成，研究利用磷酸蛋白質體學(phosphoproteomic)分析受振盪型或脈衝型剪力刺激的內皮細胞，研究結果發現振盪型剪力促進 Yin Yang 1 (YY1)蛋白 serine 118 位置磷酸化(YY1pS118)增加；反之，在脈衝型剪力作用下，磷酸化蛋白的量減少，顯示 YY1pS118 可能與血液流體所調控的動脈粥狀硬化形成相關。研究更進一步證實，於實驗動物的擾流區域和人類動脈粥狀硬化病灶之血管內皮的 YY1pS118 表現也會升高，此擾流誘導的 YY1 特殊位點磷酸化受到酪蛋白激酶 2 α (CK2 α)調控。接著利用酵母雙雜交庫篩選和原位鄰近連接實驗證明 YY1pS118 直接與 ZKSCAN4 分子結合，並誘導人類 HDM2 基因表現，從而抑制 p53 和 p21CIP1 以促進內皮細胞增殖。於動脈粥狀硬化(ApoE $^{-/-}$)實驗小鼠給予 CK2 特異性抑制劑(TBCA)，可透過抑制 YY1pS118 和 HDM2 的表現來減緩血管動脈粥狀硬化的形成。研究接著產製新型基因轉殖小鼠，該基因轉殖小鼠攜帶有不能被磷酸化的 YY1 分子(YY1S118A)，研究結果顯示該新型基因轉殖小鼠的動脈硬化斑塊生成明顯受到抑制，以上結果證實 YY1pS118 透過促進血管內皮細胞 HDM2 表現進而促進動脈粥狀硬化中的形成。研究結果為血管內皮 Yin Yang 1 分子 S118 特殊位點的磷酸化誘發血管動脈粥狀硬化生成之機制提供了新的見解，從而表明 YY1pS118 作為動脈粥樣硬化治療的潛在分子靶點。

所屬 PI 短評：動脈分支和曲率中發生的擾流會誘導血管內皮中的動脈粥狀硬化信號和基因表達，從而導致動脈粥樣硬化。魏博士的研究結合大規模磷酸化蛋白質組學、細胞培養、實驗動物、轉基因小鼠技術和臨床標本，證明 YY1 在血管內皮中的 S118 殘基處通過擾流高度磷酸化，從而促進血管內皮增殖和動脈粥樣硬化的發展，有助於發展以血流動力學為基礎的預防或治療由動脈粥狀硬化或再狹窄引起的血管疾病的新療法。

110 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎：李瑋同學 (細胞及系統醫學研究所(Dr. 顏伶汝實驗室)/國防醫學院生命科學所博士班)

研究主題： Resident vs. non-resident multipotent mesenchymal stem/stromal cells interactions with B lymphocytes result in disparate outcomes

研究內容介紹： 人類間葉基質細胞 (mesenchymal stem/stromal cells, MSCs) 可從多種器官及組織中分離出來，而不同來源的 MSCs 是否會表現出不同的免疫調節潛力，是目前亟待研究的課題。

舉例來說，骨髓是 B 細胞發育分化的場所，這是否會影響到骨髓所衍生的 MSCs (BM-MSCs) 對 B 細胞的調控，以致不同來源的 MSCs 對周邊 B 細胞生長分化的影響也會不一樣，這需要進一步來探討。我們利用實驗室先前所建立的人類胎盤所衍生的 MSCs (P-MSCs) 來和 BM-MSCs 做比較，結果發現：P-MSCs 顯著抑制了人類周邊 B 細胞的增生，進而增加了未成熟過渡性 B 細胞 (transitional B cells) 的比例，而 BM-MSCs 則會維持人類周邊 B 細胞的增生、支持 B 細胞的分化能力；另一方面，P-MSCs 會顯著促進未成熟過渡性 B 細胞往調節性 B 細胞 (regulatory B cells) 的分化，但 BM-MSCs 則與單純被刺激的 B 細胞組別並無明顯的差異。若我們進一步利用發炎的小鼠動物模式，可以觀察到 P-MSCs 同樣會顯著抑制周邊 B 細胞的激活狀態與增生的現象、增加未成熟過渡性 B 細胞的比例、增加調節性 B 細胞的分化。進一步利用基因維陣列來分析可能參與的調控因子，我們發現 P-MSCs 是以透過分泌 CCL-2 和 IL-12 來達到抑制周邊 B 細胞的增生和分化，另外也會以透過分泌 IL-1 β 和 IL-33 來促進調節性 B 細胞的分化，故 BM-MSCs 和 P-MSCs 在調節周邊 B 細胞的差異，乃是透過多因子的 (multifactorial) 參與。綜上結果顯示，MSCs 在調節周邊 B 細胞上具有相當的組織特異性，這個發現提供了未來研究或臨床試驗上一個全新的視野，讓 MSCs 進一步應用到臨床免疫疾病的治療能早日實現。

所屬 PI 短評：此研究結果顯示，不同組織來源的人類間葉基質幹細胞在調節周邊 B 細胞上具有相當的特異性，這提供了一個全新的視野，讓人類間葉基質幹細胞應用到臨床免疫疾病的治療能早日實現。



《口頭報告傑出獎獲獎人李瑋同學與司徒惠康副院長合影》



《口頭報告優選獎獲獎人何佳珞同學與司徒惠康副院長合影》

免疫的影響仍然未知。在這項研究中我們展示了，與 CD8⁺CD5lo 的細胞群相比，來自 NOD 小鼠的 naïve

優選獎：何佳珞同學 (感染症與疫苗研究所(Dr. 司徒惠康實驗室)/國防醫學院生命科學所博士班)

研究主題： TCR on the Naïve CD8⁺ T Cells with Higher Sensitivity to Self Peptide-MHC Strength Reflects Higher Type I Diabetes Severity in NOD Mice

研究內容介紹： CD5 表達量反映了 T 細胞對自身胜肽-MHC 複合物 (self-peptide-MHC complexes) 的敏感性。 CD8⁺CD5hi T 細胞在對外來抗原的免疫反應中扮演了重要角色，但其對自體

CD8⁺CD5hi T 細胞群具備了分化型及記憶型細胞的特徵 (differentiated and memory T cell signatures)、也對 TCR (T cell receptor) 刺激有更強的反應。我們先前的研究佐證了 TCR 信號傳遞與 NOD 小鼠 T 細胞的自體免疫反應性有關，該研究表明了，在 T 細胞表達過量的磷酸酶 (phosphatase) Pep 後能減輕 NOD 小鼠中第一型糖尿病的發生。NOD8.3 為 CD8⁺ TCR transgenic 的品系小鼠，其高 CD5 表達量顯示這小鼠品系對自身的 pMHC 複合物具有更高的反應性，而在 NOD8.3 小鼠中表達過量的 Pep 時，並沒有觀察到先前 Pep 對 NOD 小鼠的保護作用。此外，TCR 刺激後，Pep 過量表達的 NOD CD8⁺ T 細胞的細胞增殖 (T cell proliferation) 明顯減少，相反的，在高 CD5 表達的 NOD8.3 CD8⁺T 細胞中則未觀察到 Pep 對細胞增殖的減緩作用。總括來說，TCR 對自身 pMHC 的高敏感性有助於 TCR 的信號傳遞、與 NOD 小鼠中的糖尿病嚴重程度相關。整體而言，根據 naive T 細胞的刺激結果，CD5hiCD8⁺ T 細胞增殖及活化程度更高，CD8⁺CD5hi 和 CD8⁺CD5lo T 細胞對抗原的反應差異可能早在胸腺發育階段就已經確立，而 CD5hi 族群的分化及記憶特徵可能使其對自身抗原 (auto-antigens) 的反應更有效。CD5hi T 細胞很可能在將來有希望成為第一型糖尿病的靶標。

所屬 PI 短評：此研究顯示在第一型糖尿病小鼠的動物模式中，具有較高反應性的 CD5hi T 細胞可主導自體免疫反應，並傾向於誘發自體免疫性疾病。因此 CD5hi T 細胞很可能有機會成為第一型糖尿病的標靶，並提供其他相關自體免疫疾病的治療新策略。

優選獎：歐書亞同學 (分子與基因醫學研究所(Dr. 徐欣伶實驗室)/國立中央大學生命科學系博士班)

研究主題：Targeting prooxidant MnSOD obviates triple-negative breast cancer (TNBC) progression and the immunosuppressive microenvironment via suppression of mitochondrial ROS

研究內容介紹：Triple-negative breast cancer (TNBC) has limited treatment options despite its poor clinical outcome, early recurrence, and high incidence of metastasis. Most TNBC patients develop chemotherapy resistance and unresponsiveness, partly because TNBC is highly dependent on antioxidant responses and mitochondrial activity. Mitochondrial ROS (mROS) derived from mitochondrial activity is an essential hub in inflammation and immune responses. Our research group found that oncogene Multiple Copies in T-cell malignancy (MCT-1) induces mitochondrial superoxide dismutase (MnSOD) in TNBC cells. Targeting MnSOD in metastatic TNBC cells inhibits cancer progression, invasion and stem cell properties inflicted by oncogenic MCT-1 activation. Moreover, removal of MnSOD in TNBC cells and tumors with high MCT-1 oncogenicity can restrain polarity and infiltration of immunosuppressive M2 macrophages. Furthermore, priming of tumoricidal M1 macrophages with aggressive TNBC cells lacking MnSOD can enhance phagocytosis ability against cancer cells. Notably, in aggressive TNBC cells with MCT-1 stress, MnSOD switches from antioxidant into prooxidant function by generating mitochondrial reactive oxygen species (mROS), predominantly persistent output of H₂O₂. Excess levels of H₂O₂ release are derived from an unparalleled increase of peroxide-removing enzymes when MnSOD is enriched. mROS (H₂O₂) originated from high MnSOD mediates oxidative signaling in promoting TNBC malignancies and immunosuppressive TME. Blockade of mROS using MitoQ, mitochondria-targeted antioxidant, effectively dampens TNBC cell invasiveness and stemness, as well as M2 macrophage chemotaxis induced by MCT-1/MnSOD axis. Clinical study further demonstrates that breast cancer patients with MCT-1^{high}/MnSOD^{high} show poorer prognosis than patients with MCT-1^{low}/MnSOD^{low}. This finding demonstrates a novel mechanism that oncogenic MCT-1 provokes TNBC progression and tumor immunity via enhancing MnSOD/mROS signaling, providing a potential molecular therapeutic target in TNBC.

所屬 PI 短評：歐書亞同學證明 MCT-1/MnSOD/mROS 信號傳遞主導三陰性乳腺癌和腫瘤免疫力的發展，其卓越研究成果闡明新穎致癌機轉及提供分子靶標治療新策略。

109 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎：高毓婷博士

研究主題：登革病毒對於不同單套型 TMEM173 的調控機制

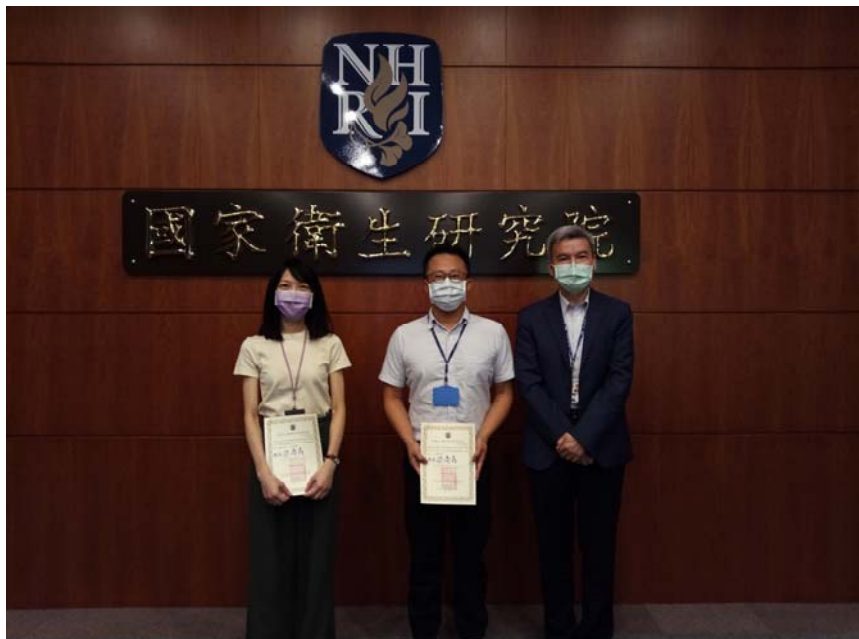
研究內容介紹：當受到登革病毒感染時，細胞會啟動先天免疫系統去對抗病毒的入侵。然而，登革病毒也會利用自己本身所攜帶的病毒蛋白去阻擋免疫反應。TMEM173 為調節先天免疫反應的重要因子，參與在 DNA 所誘導的免疫傳遞路徑並活化下游第一型干擾素(IFN)與發炎因子。儘管，登革病毒在其生命週期中並沒有以 DNA 的形式存在過，登革病毒感染時仍然會活化 TMEM173 調控的路徑，同時藉由病毒蛋白切割 TMEM173 以抑制病毒感染所引起的先天免疫反應；這也意味著 TMEM173 可能參與在登革病毒的致病機制中。現今對於登革病毒感染所造成的疾病，尚未有良好的預後指標。目前已知 TMEM173 有超過 500 個單核苷酸多型性(SNP)存在於人類族群中，並藉由不同的 SNPs 組合成多樣的單套型(haplotypes)。我們分析千人基因組計畫(1000 Genomes Project)當中 TMEM173 的 SNP、clone 幾個主要的 haplotypes，並發現登革病毒對不同的 haplotypes 有著不同的切割效率，並進而影響其下游的免疫反應。有趣的是，不同 haplotypes 的被切割的效率還會受到其它 DNA 病原的影響。此分子機制的發現或許有助於解釋登革病毒感染症複雜的致病過程，並影響未來對此疾病的預後評估。

所屬 PI 短評：本研究從分子生物學的角度出發，探討外來 DNA 影響登革病毒的致病機轉；未來將有機會利用此機制，評估登革熱的預後與發展精準醫療。

優選獎：吳京穎博士

研究主題：Cancer-derived Succinate Promotes Macrophage Polarization and Cancer Metastasis via Succinate Receptor

研究內容介紹：癌細胞在其微環境中釋放可溶性分子影響其生長、存活和轉移，並也影響周圍細胞以促進腫瘤發展。巨噬細胞為腫瘤微環境中主要細胞群，可被癌細胞分泌的分子激活並極化為腫瘤相關巨噬細胞



《口頭報告優選獎獲獎人吳京穎博士及郭政良博士與司徒惠康副院長合影》

(Tumor-associated macrophages, TAMs)，使其成為幫助癌細胞生長的工具，進而促進腫瘤發展。因此研究團隊使用比較代謝組學 (Comparative metabolomics) 分析不同癌細胞株的培養液，發現包括肺癌、乳癌、前列腺癌與大腸癌的癌細胞會釋放琥珀酸(succinate)到其微環境。並經由利用腫瘤小鼠模型研究證明癌細胞會釋放琥珀酸(succinate)於腫瘤微環境，並經由活化癌細胞膜上的琥珀酸受體 (SUCNR1) 增進癌細胞的轉移與侵襲，而此腫瘤分泌的琥珀酸亦可以啟動琥珀酸受體信號將免疫巨噬細胞極化成腫瘤相關巨噬細胞，進而增加腫瘤轉移。而這些作用是由 SUCNR1 觸發的 PI3K 低氧誘導因子 1α (HIF- 1α) 軸所介導的。此外，於非小細胞肺癌(NSCLC)臨床檢體研究上，相比較肺癌病人與健康者的血中琥珀酸濃度，發現肺癌病人具有較高的血中琥珀酸濃度，表明其具有重要的臨床意義，而在 AUROC 的分析之下，血中琥珀酸與肺癌生長發展具有可信鑑別度，因此血中琥珀酸濃度可用為診斷肺癌發展進程的生物分子標記。此研究成果為國內開發癌症藥物與新式醫療策略帶來嶄新方向。

所屬 PI 短評: 研究結果對腫瘤分泌的 succinate 代謝物和腫瘤微環境調節之間的生理相關性有突破性的發現，並將有助於提供癌症預防藥物開發。

優選獎：郭政良博士

研究主題： Mitochondrial oxidative stress by Lon-PYCR1 maintains an immunosuppressive tumor microenvironment that promotes cancer progression and metastasis

研究內容介紹：細胞內活性氧自由基大部分來自粒線體內膜上的化學反應。很多研究都指出，濃度增加的活性氧可以促使癌細胞整體抗性、生存能力增強，同時也讓癌細胞處於一個慢性發炎的微環境狀態。於是，活性氧濃度的增加，刺激許多生長、生存訊息傳導，抑制免疫反應，最終導致腫瘤形成與惡化、轉移。因此活性氧的濃度增加是腫瘤惡化的其中一個重要指標。而我們想要問的是，粒線體是如何透過調控活性氧濃度，抑制免疫反應？最終使得癌症發生、惡化？

我們研究的切入對象是粒線體內的蛋白酶 (Lon)，我們以三方面來探討粒線體伴護蛋白 Lon 是如何透過調控活性氧濃度，來影響腫瘤微環境內癌症細胞與周圍細胞的互動，以及抑制免疫反應的機制。

首先，在癌細胞內，我們發現粒線體 Lon 可以發揮伴護蛋白的功能，可以結合粒線體內膜上呼吸鏈複合體-I 蛋白以及結合負責胺基酸脯胺酸代謝的酵素: PYCR1，來控制活性氧的濃度。粒線體 Lon 誘導的活性氧濃度增加，會活化發炎反應訊息傳導路徑: p38-NF- κ B，接著合成分泌許多發炎激素出來。這些訊息傳導路徑與激素都可以誘導癌細胞轉移的能力。第二點，粒線體活性氧濃度增加，活化發炎反應，接著分泌許多發炎激素到整個腫瘤微環境中，可以促使周圍血管內皮細胞分裂、增生、移動，形成新生血管。

最後一點便是影響免疫系統。發炎激素可以誘導巨噬細胞從 M1 型轉變成抑制免疫反應的 M2 型。M2 型態的巨噬細胞已知可以幫助腫瘤細胞的發展。有趣的是，我們發現 M2 型的巨噬細胞中的粒線體 Lon 蛋白表現量也同時上升。進而活化巨噬細胞分泌更多的發炎細胞激素到整個微環境中，然後再次增加血管生成以及巨噬細胞極化，持續產生活性氧，形成一個慢性發炎的惡性循環狀態，促使整個腫瘤微環境處在免疫抑制的狀態，最終幫助癌細胞持續發展。調控活性氧濃度以營造一個抑制癌細胞發展的微環境，讓癌症變成一種慢性病，同時避免成為免疫抑制的微環境，如此才是增強癌症免疫治療的上上策!

所屬 PI 短評： 此研究揭開癌細胞內的粒線體伴護蛋白如何調節活性氧的濃度，以造成慢性發炎機制與影響的謎題。粒線體相關慢性發炎可促使癌細胞分泌許多發炎因子，同時強化本身的轉移、侵襲能力，並增加周圍血管內皮細胞增生、影響巨噬細胞活性，而營造一個免疫抑制的微環境，是未來增強癌症免疫治療的首要控制問題!

108 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎：許金玉博士

研究主題：Characterization of PM_{2.5}-bound Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Taiwan

研究內容介紹：目前在國家環境醫學研究所陳裕政副研究員實驗室進行博士後研究。研究指出 PM_{2.5} 及其化學組成 PAHs(特別是 Benzo[a]pyrene(BaP)) 對氣候及健康具重要影響性，大氣 PM_{2.5}-PAHs 的生成除了受當地與



《口頭報告傑出獎獲獎人許金玉博士與蔡世峯處長合影》

區域性污染源貢獻外，亦與氣象因子及境外長程傳輸有關，但影響程度並不清楚；此外，若要進行污染源控制，或對其健康影響有更深入研究，該污染物長期之時、空間分布的掌握則相當重要。然而，全台灣尺度 PM_{2.5}-PAHs 濃度分布資料相對缺乏，為彌補這樣的缺漏，本研究評估全台不同污染源背景區 PM_{2.5}-PAHs 濃度特徵，分別在台北(城市)、嘉義(郊區)、高雄(工業)及花蓮(鄉村)進行每三天一次連續 2 年採樣分析。以 HYSPLIT(hybrid single-particle Lagrangian integrated trajectory)模式來解析當地污染源、區域及長程傳輸對 PM_{2.5}-PAHs 的影響；利用空氣污染物與氣象資料搭配廣義線性模型 (GLM) 建立 PAHs 的預測模式與鑑別重要影響因子。

台灣 PM_{2.5} 及 PAHs 具高度時空間變異，在春冬季節與中南部濃度高。各區大氣 PM_{2.5} 與 PAHs 雖有逐年下降趨勢，但在 2017-2018 年間嘉義及高雄的 PM_{2.5} 及 PAHs 年平均值皆未達台灣環保署及 WHO 訂定的空氣品質標準(PM_{2.5} = 15µg/m³ 及 BaP = 0.12 ng/m³)。當地與區域型污染(本土型)為高雄與嘉義地區 PM_{2.5} 質量濃度主要來源，中國大陸長程傳輸 PM_{2.5} 及 PAHs 較易影響台北及花蓮。當地型污染來源-交通排放(尤其是柴油引擎)為花蓮及嘉義大氣 PAHs 主要貢獻源，研究成果可提供主管機關作為污染控制與環境管理的依據。此外，本研究發展的預測模式對總 PAHs 濃度有良好的預測能力(R² 約 0.6-0.8)，可回溯不同時間與空間尺度總 PAHs 濃度，提供後續流行病學研究。

所屬 PI 短評：本研究以全台灣尺度描述 PM_{2.5} 與其化學組成(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 時間與空間濃度分布趨勢與特徵，結果將有助於國家環境管理與後續流行病學研究。



《口頭報告優選獎獲獎人李冠霖博士及李庭芳博士與蔡世峯處長合影》

優選獎：李冠霖博士

研究主題：TLR2 Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Chondrogenic Differentiation and Consequent Calcification via the Concerted Actions of Osteoprotegerin Suppression and IL-6-Mediated RANKL Induction

研究內容介紹：目前在細胞及系統醫學研究所郭呈欽副研究員實驗室進行博士後研究。研究指

出血管鈣化 (vascular calcification) 為心血管疾病中常見的症狀，很難早期發現，故在日後疾病治療上造成很大的困擾，此也是導致心血管患者死亡率居高不下的主因。爰此，深入瞭解血管鈣化致病機轉，

進而找出適當的治療方針實為當前重要的課題。根據文獻指出，慢性發炎反應是造成引發心血管疾病的危險因子，而類鐸受體（toll-like receptor, TLR）在調控全身發炎與組織發炎恆定上更是扮演重要的角色。本院細胞及系統醫學研究所郭呈欽副研究員研究團隊利用高脂飼料（high fat diet）誘導造成的動脈粥樣硬化鈣化小鼠（atherosclerotic calcification mice）實驗發現，經餵食小鼠高脂飼料後，會造成其血管受傷並釋放 TLR2 配體進而活化 TLR2 發炎信息，並藉由刺激介白素 6（interleukin-6, IL-6）與抑制蝕骨細胞抑制因子（osteoprotegerin, OPG）的生成，促進了血管軟骨形成（chondrogenesis）及動脈粥樣硬化鈣化現象；反觀，此現象則抑制於 TLR2 剔除小鼠中。此外，在野生（wild type）與 TLR2 剔除小鼠動脈平滑肌細胞鈣化（vascular smooth muscle cell calcification）中的動物實驗亦證明，TLR2 配體活化 TLR2 後，進而活化蛋白激酶（protein kinases）p38 與 ERK1/2，且亦發現 IL-6-RNAKL 增加與 OPG 降低，促進了血管軟骨形成與動脈粥樣硬化鈣化現象。經由動物與細胞實驗均證實，活化 TLR2 會引起發炎反應及降低體內鈣化抑制劑蛋白形成，進而引起血管軟骨形成與動脈粥樣硬化鈣化，故 TLR2 發炎訊息有潛力作為預防與治療鈣化的藥物開發標的。相關研究成果已發表於國際期刊 *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2019 Jan 10 [Epub ahead of print])。

所屬 PI 短評：

活化 TLR2 會引起發炎反應及降低體內鈣化抑制劑蛋白形成，進而引起血管軟骨形成與動脈粥樣硬化鈣化，故 TLR2 發炎訊息有潛力作為預防與治療鈣化的藥物開發標的。

TLR2 is an important determinant for VSMC chondrogenic differentiation and consequent calcification which leads to vascular calcification during atherosclerosis, suggesting that TLR2 signaling will be a valuable therapeutic target for vascular drug development.

優選獎：李庭芳博士

研究主題：Identification of Genetic Predisposition to Endometrial Cancer

研究內容介紹：目前在論壇吳成文院士實驗室進行博士後研究。我們藉由探討一個家族，三名曾罹子宮內膜癌患者，以及一名未曾罹癌者，抽取血液 DNA，分析此家族可能的罹癌基因，期待找出造成其基因型態。經由全基因定序資料分析結果發現，三名內膜癌患者共同擁有的基因變異有 871 個，扣除未曾罹癌者的資料後，剩下 69 個基因變異。再扣除不會造成蛋白質損傷，以及在台灣正常人出現頻率高的變異後，剩下幾個可能的基因。其中 KMT2D 與 RAPGEF3 兩個基因均位在 12 號染色體上，且距離很近，由於 KMT2D 變異在內膜癌相當普遍，於是我們猜測，KMT2D 與 RAPGEF3 上同時出現的變異，是造成此家族容易罹癌的基因型。我們藉由細胞實驗，探討這兩個基因的關聯性，並對細胞的影響。未來將會探討此兩變異對細胞造成的影響，並找出與此兩變異一同造成癌症的體細胞變異。

所屬 PI 短評：癌症若能預測，提早採取有效的行動，將是突破性的發現。此研究試圖從癌症家族中找出致病基因，此發現能夠預測罹癌機率。若能找出配合的體細胞變異，將會有更多預防癌症策略。

107 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎:郭子雷博士



研究主題： β -catenin Activation Promotes Pancreatic Cancer Metastasis in Mouse Model

研究內容介紹：目前在癌症研究所洪文俊副所長實驗室進行博士後研究。目前胰臟癌五年存活率仍偏低，並且並無特定藥物可以治療，因此找到相關早期診斷標記與專一性治療相當重要。在

《口頭報告傑出獎獲獎人與梁廣義院長及蔡世峯處長合影》
許多癌症中通常伴隨 3-5 個基因的突變與缺失，透過全基因組分析我們發現除了常見的 KRAS 和 TP53 基因的突變外，一部分胰臟癌病人(11%~28%)會同時有 WNT-signaling 基因突變如 APC, AXIN1, AXIN2 以及 RNF43，因此我們利用 Cre/LoxP 基因轉殖小鼠模式建立 KRAS 和 TP53 突變再剷除 APC 基因(稱 KPA 小鼠)，使其下游 WNT-signaling 活化而模擬人類胰臟癌的發生。結果在小鼠模式中發現 KPA 小鼠生存曲線較 KPC 小鼠低(KRAS 和 TP53 突變)，其更快發展出胰臟癌並且更容易轉移到其他器官。進一步利用基因表現晶片(Gene Expression Microarray)分析 KPC 和 KPA 細胞兩者詳細機制差異，發現 KPA 細胞除了大量表現 β -catenin 且會大量分泌出 PDGF 並且磷酸化其下游 tyrosine-protein kinase Src 和 Cortactin。利用 3D 類器官培養系統(3D organoid)發現 KPA 細胞會伸出侵襲偽足(invadopodia)並表現大量 MMP9 去分解細胞外間質。透過 IHC 染色發現在 KPA 小鼠腫瘤中 PDGF 也會大量表現且磷酸化 Src 也增加，特別是 KPA 小鼠血液中也偵測到有大量 PDGF 的表現。臨床上，我們發現胰臟癌患者的血清中 PDGF 與組織中 PDGF 和磷酸化 Src 在腫瘤中的表達顯著相關，並且高表現 PDGF 和磷酸化 Src 可代表較差的預後。而研究團隊也利用各種 PDGF, WNT 以及 Src 抑制劑去抑制 KPA 細胞生長，最終發現其中 Src 的抑制劑 Dasatinib 可以特別有效抑制 KPA 腫瘤生長與轉移。因此我們的研究結果闡明了 WNT / β -catenin 訊息傳遞在胰臟癌發生中的角色，並且找到其二標記 PDGF/Src 可用來判斷病人預後，以及未來可能針對此類病人治療的方針。

獲獎短評：癌症是由多基因缺陷所形成，郭子雷博士的研究釐清三個基因的交互作用如何促進胰臟癌的生成及轉移，同時找到新穎的生物標記，對癌症的精準治療提供重要的貢獻。

優選獎:許家豪同學

研究主題：Nicastrin^{hi1384} Is a Potential Zebrafish Model for Depigmentation Diseases

研究內容介紹：目前為分子與基因醫學研究所江運金副研究員實驗室的博士後研究員。黑色素細胞，顧名思義，是會表現黑色素的特殊細胞群。其產



《口頭報告優選獎獲獎人與梁廣義院長及蔡世峯處長合影》

製黑色素的能力不同，不只會影響人的膚色，也與人體對紫外線的抵抗力以及罹患皮膚癌的機率有關。除了黑色素產製能力不同會造成外觀的差異外，黑色素細胞的存活與死亡也與人的外觀有關，如白斑症。白斑症是一種因黑色素細胞異常死亡所導致的疾病。目前全球有 0.5~2% 的人口正承受著白斑症所帶來的困擾，包括白色斑塊、早發性灰頭髮、視網膜底層黑色素細胞減少或退化，最終可能導致失明。雖然這樣的疾病已經被報導超過 60 年的時間，此疾病的致病機轉尚不清楚，也尚沒有好的治療與預防方法。在我們的研究中發現，**nicastrin^{hi1384}** 斑馬魚具有類似白斑症的症狀。此斑馬魚的 **nicastrin** 基因表現大量減少，導致 **γ-secretase** 活性下降。這樣的狀況會造成斑馬魚的黑色素細胞中黑色素小體無法正常成熟、粒線體結構異常以及黑色素細胞壞死。經過實驗驗證後，發現藉由預防性投藥減少黑色素生成，可以避免該 **nicastrin^{hi1384}** 斑馬魚黑色素細胞粒線體結構異常以及細胞壞死的現象。此結果，也與過去臨床的報導相符合。過去發現，膚色較黑的人種與粒線體染色體突變的人罹患白斑症的機率較高。此外，白斑症惡化區域的皮膚有發現不成熟的黑色素小體而 **γ-secretase** 抑制劑的臨床試驗也有過患者髮色改變的案例。期許未來，白斑症的發生率會因為我們的發現而減少。

獲獎短評：許家豪博士的研究鑑定了一斑馬魚的變異種，並了解是由於粒線體的缺失造成其黑色素細胞死亡。更進一步的發現了抑制 **tyrosinase** 或激活 **gamma-secretase** 的藥品可改正粒線體缺失及防止黑色素細胞死亡。此發現或可為人類相關疾病，如白化症，提供深入研究的動物模式和治療的方向。

優選獎：蔣偉程博士

研究主題：Absence of Heme Oxygenase-1 Accelerates Smooth Muscle Cell Differentiation during Embryoid Body Development from Mouse Embryonic Stem Cells

研究內容介紹：目前在細胞及系統醫學研究所林秀芳所長實驗室進行博士後研究。第一型血紅素氧化酶為已知的壓力反應蛋白，恃其抗氧化與抗發炎的能力，在保護細胞或組織免於病理傷害中扮演重要角色。然第一型血紅素氧化酶在胚幹細胞分化過程中之功用卻尚未釐清。在此研究中，由囊胚中建立已剔除第一型血紅素氧化酶的胚胎幹細胞株。透過模擬胚胎發育之擬胚體分化方式，在早期分化下，發現缺乏第一型血紅素氧化酶會提升活性氧化物質，並促進調控中胚層主要調控基因 **brachyury** 的表現。同時，平滑肌轉錄因子——**Serum response factor** 與其共同活化物 **myocardin** 表現也隨之增加。此外，伴隨著 **Smad2** 表現量上升亦代表著發育更趨向中胚層之平滑肌細胞。總體而言，缺乏第一型血紅素氧化酶會增加中胚層與平滑肌細胞調控因子以及相關標的之表現，並證實在分化過程中缺乏第一型血紅素氧化酶所產生之效應，亦提供促進幹細胞分化成平滑肌細胞一新穎之方法。

獲獎短評：胚胎幹細胞如缺乏第一型血紅素氧化酶在分化過程中會促進並加速血管平滑肌細胞之分化。此研究於再生醫療領域上，提供修復受損血管所需之細胞來源極具潛力。

106 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：



傑出獎-張偉民同學(研究主題：Dysregulation of Runx2/Activin A Axis upon MiR376c Downregulation Promotes Lymph Node Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)

研究內容：目前為癌症研究所夏興國副研究員實驗室博士班研究生。癌症發生過程中，異常的轉錄因子活化所誘發的下游基因表現，通常能促使癌細胞於癌化過程取得優勢，但此過程亦會造成癌細胞對轉錄因子產生「轉錄成癮性」。因此，若能鑑別出致癌化轉錄因子 (Oncogenic Transcription factors)，針對致癌化轉錄因子研究，或能提供開發治療模式之用。

藉由分析國衛院癌研所與成大醫院合作建立之台灣頭頸癌病人的基因表現晶片資料庫，我們鑑定出了台灣頭頸癌病人中異常活化的轉錄因子 RUNX2。同時此一轉錄因子表現可在不同的頭頸癌病人族群中做為預後指標。RUNX2 的過度表現，可能導因於檳榔鹼所導致的染色體 14q32.2 區域過度甲基化，而抑制 miR-376c 的表現，進而促使 RUNX2 的表現量上升。在細胞模式中，過度表現 RUNX2，會直接增加 INHBA 基因表現量，進而促進頭頸癌細胞淋巴轉移作用。而抑制此路徑表現，亦能抑制淋巴轉移的能力。此外，我們另外的研究成果亦發現，RUNX2 亦會透過調節自秘素 PTHLH 的作用，促使頭頸癌細胞生長。而經 RUNX2 mRNA 抑制藥物 Roxithromycin 處理後，亦能抑制頭頸癌細胞的生長。我們的研究發現了，一條新穎路徑 miR-376c-RUNX2-INHBA 能促使頭頸癌的淋巴轉移作用。且 RUNX2 亦在頭頸癌細胞中形成「轉錄成癮性」的現象，期許未來希望能藉由調節 RUNX2 的表現，進而增進頭頸癌的疾病預後。

獲獎短評：miRNA 為目前熱門研究領域之一，對於癌症的發生及惡化扮演相當重要的角色。本研究證實 miR-376c 所調控的轉錄因子 RUNX2 對口腔癌增生及惡化有深入的探討，具有新穎性及潛在的應用性，頒給傑出獎以資肯定。

優選獎-賴瑞華博士(研究主題：Enterovirus 71 induction of IL-12p40 response is key to the development of brainstem encephalitis)

研究內容介紹：目前在分子與基因醫學研究所莊志立研究員實驗室進行博士後研究。腸病毒 71 型感染可能引起嚴重腦幹感染，隨之引起肺衰竭與死亡，然而病毒如何造成腦幹發炎有待進一步的研究。本研究發現感染腸病毒 71 型，會造成腦幹大量產生細胞激素 IL-12p40；抑制 IL-12p40 的功能可以降低病毒造成的發炎反應、神經併發症狀、肺衰竭與死亡，顯示 IL-12p40 參與病毒引起之腦幹發炎。



《優秀論文口頭報告優選獎獲獎人與張憶壽處長合影》

進一步發現腸病毒透過 TLR9 訊息途徑，誘導 IL-12p40 表現。此外我們也發現 IL12B 的單一核苷酸多型性 (Single Nucleotide Polymorphism) 與腸病毒重症有顯著關聯；進一步發現容易引起腸病毒重症的單核苷酸變異，可能與免疫調節有關。此發現可提供未來腸病毒重症病患預測及可能的治療標的。

獲獎短評：此研究利用腸病毒 71 型感染小鼠模式，發現 IL-12p40 細胞激素在此病毒所引起的腦幹發炎反應扮演一個重要角色，探討 IL-12 p40 基因多型性與病毒感染之臨床關聯性。此研究具有潛在的臨床價值，可成為開發治療藥物的標的，頒給優選獎以資肯定。

優選獎黃崇雄博士 (研究主題：Degradable Emulsion as Vaccine Adjuvant Reshapes Antigen-specific Immunity and Thereby Ameliorates Vaccine Efficacy)

研究內容介紹：目前在感染症與疫苗研究所黃明熙副研究員實驗室進行博士後研究。目前用於人用疫苗之乳液型佐劑多以 Tween® 80 作為乳化劑，然而許多研究指出 Tween® 80 可能造成不良反應。本研究以可吸收式高分子取代 Tween® 80 作為乳化劑，所製備之乳液型佐劑 PELC 注射於小鼠後證實可自行分解吸收，且小鼠無顯著不良反應發生。PELC 之抗原緩釋特性可誘發並維持抗原專一性抗體 IgG 之產生。於注射部位，PELC 可吸引及活化抗原呈現細胞，並誘發抗原專一性 T 細胞免疫反應，包括活化 Th1、Th17 及 CD8⁺ 毒殺型 T 細胞。與其他乳液型佐劑相比較，PELC 與市售 AddaVax™ (O/W adjuvant) 具有容易注射的優點，對於抗原呈現細胞及 T 細胞之活化能力，更顯著優於弗氏不完全佐劑 (W/O adjuvant)。於小鼠 EG7-OVA 腫瘤模式中，PELC 作為免疫治療之佐劑可顯著增加分泌 IFN- γ 及 IL-17 腫瘤浸潤淋巴細胞之數量，進而減緩腫瘤生長，提高小鼠存活率。此研究成果揭示了 PELC 之分解性、安全性及其佐劑活性之可能作用機制。期許 PELC 可作為未來開發疫苗及免疫治療佐劑之選擇。

獲獎短評：協助感疫所建立疫苗佐劑分析平台，本研究深入探討可分解乳液於體內之吸收情形以及免疫調節性質，未來對於疫苗劑型設計與免疫治療極具參考價值，頒給優選獎以資肯定。

105 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：



《口頭報告傑出獲獎人與余代理院長合影》

傑出獎:阮振維博士

目前在免疫醫學研究中心高承源老師實驗室進行博士後研究。

微生物相(Microbiota)近年來被證實對於動物的代謝扮演重要的角色。得利於次世代定序(NGS)的快速發展，我們得以不透過細菌培養，藉由元基因體(Metagenome)分析得到全面的菌相組成資訊。本研究主題發現 *dusp6* 基因剔除小鼠擁有獨特的腸道菌相(gut microbiota)，將此菌相移植

給無菌鼠後，能有效提高能量消耗，並抑制高油脂飼料所造成之肥胖。利用 RNA 定序(RNA-seq)分析 *dusp6* 基因剔除小鼠的小腸轉錄體(transcriptome)，本團隊發現剔除 *dusp6* 基因能活化 Ppar 訊號並加強緊密連接(tight-junction)蛋白的表達，透過改變腸道環境而產生抑制肥胖之菌相。當高油脂食物使腸道菌相失調並引起發炎反應時，*dusp6* 基因剔除小鼠能明顯抑制腸道發炎反應並維持腸道菌相的平衡，尤其是提高 Bacteroidetes 類的細菌比例以對抗高油脂飲食所帶來之發炎壓力。本研究首次發現透過調控遺傳因子，能維持有利於能量代謝並抵抗發炎的腸道菌相，甚至能對抗高油脂食物所引起之腸道菌相失衡。本團隊將利用此研究所建立之腸道菌相分析與培養平台，積極發展疾病導向的微生物體治療技術。

獲獎短評: Microbiota 為目前熱門研究領域之一，該研究證實 *dusp6* 基因剔除小鼠的腸道菌相能有效幫助宿主對抗肥胖，研究具創新性且深入而完整，頒給傑出獎以資肯定。

優選獎：邱于庭同學

目前為分子與基因醫學研究所喻秋華老師實驗室的博士班研究生。

研究內容之新穎發現為參與五碳醣磷酸路徑之一重要酵素核糖 5 磷酸異構酶過度表現於大腸直腸癌中，藉著穩定 β -catenin 並進核與 β -catenin 形成複合體進而促成腫瘤發生。原本已知核糖 5 磷酸異構酶 (Ribose-5-Phosphate Isomerase, RPIA) 參與在五碳醣磷酸路徑 (Pentose Phosphate



《口頭報告優選獎獲獎人與余代理院長合影》

Pathway, PPP) 的非氧化相，負責把 ribulose-5-phosphate 轉變成 ribose-5-phosphate。我們首先發現約有 75% 的大腸直腸癌患者其 RPIA 不論 RNA 或蛋白質都比正常組織具有高表現，進一步也發現 RPIA 蛋白質表現在細胞核內並與 β -catenin 呈現正相關。我們利用不同片斷的 RPIA 發現其促細胞增生的功能區域為 C 端胺基酸序列(868-936)，不同於其原本落在異構酶 N 端的功能及催化區域。RPIA 藉由其 C 端與 β -catenin 及 APC 形成複合體，減少 β -catenin 被降解使穩定 β -catenin 的蛋白質量，並活化 β -catenin 下游基因的表現，進而促使大腸直腸細胞不正常增生產生癌化。利用腸道啟動子專一表現人類 RPIA 在斑馬魚的腸道之動物模式中，於三到五個月大的轉基因魚，我們發現大量表現 RPIA 促使 β -catenin 蛋白質過度表現並進入細胞核，且觀察到細胞不正常增生及核質比變大的現象，同時細胞週期及增生相關基因表現增加，藉此我們證實了大量表現 RPIA 可誘導細胞癌化。這項研究揭示了 RPIA 在大腸直腸癌的形成上扮演了全新的功能，我們期許能發展 RPIA 成為新的標的分子，做為未來大腸直腸癌的預測及治療方針。

獲獎短評：本項研究有別對 RPIA 現有之了解，具新穎性且研究內容完整，值得更進一步的發展及思考，頒給優選獎以資肯定。

優選獎：賴朝陽博士

目前在免疫醫學研究中心莊宗顯老師實驗室進行博士後研究。

研究內容為開發新穎的類鐸受體 7、8 及 9 (TLR7-9) 抑制劑以應用於發炎疾病的治療。TLR7-9 的過度活化與發炎性免疫性疾病如牛皮癬的發病機理有關，因此，這些類鐸受體的抑制劑已逐漸被開發，用以研究於治療這些疾病。為了開發新穎的類鐸受體 7、8 及 9 的抑制劑，研究團隊利用比較藥物所刺激之基因表現圖譜相似性的原理，比對了基因表達資料庫內已知的 TLR7-9 抑制劑與其他化合物。發現硫鏈絲菌素 (thiostrepton，一種天然抗生素) 可能有抑制類鐸受體活化的功能。進一步的研究顯示，硫鏈絲菌素可抑制由類鐸受體 7、8 及 9 所引起的 NF- κ B 的活化，並抑制由 TLR7-9 配體 (ligands) 如 R848、CpG-ODN 與 LL37/DNA 或 LL37/RNA 複合物 (大量表達於牛皮癬患部之複合物) 刺激樹突狀細胞產生細胞激素。硫鏈絲菌素是經由抑制蛋白酶體 (proteasome) 的功能以及內含體 (endosome) 酸化的功能，來抑制類鐸受體 7、8 及 9 的活化。以不同的動物模式研究顯示，硫鏈絲菌素可以減弱在牛皮癬疾病中由類鐸受體所引起的發炎反應。這些結果表明，硫鏈絲菌素是一種新穎的類鐸受體 7、8 及 9 抑制劑。

獲獎短評：本研究利用老藥新用的方法，將硫鏈絲菌素應用在由類鐸受體 7、8 及 9 不適當地激活下所引起的免疫疾病上，具有重要性及潛在的應用性，頒給優選獎以資肯定。

優選獎：邱慶豐博士

目前在癌症研究所蘇振良老師實驗室進行博士後研究。

研究主題為肺癌吉非替尼(Gefitinib)抗藥性及癌幹原性(cancer stemness)相關的分子機制探討。肺癌病患中有 85 %屬於非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。將近 70%的 NSCLC 病人在診斷時已屬局部晚期或發生轉移，而無法接受手術治療。吉非替尼是一種小分子的細胞表皮生長因子接受器酪胺酸激酶抑制劑(EGFR tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)，可有效抑制癌細胞增生、轉移以及腫瘤血管新生，特別對於 EGFR 基因突變的 NSCLC 肺癌病人。EGFR-TKIs 在台灣已獲准作為惡性肺癌病患第一線標靶治療藥物，但是在臨床上陸續出現病人對於 EGFR-TKIs 的治療效果不佳，或產生抗藥性。我們的研究發現 FOXO3a 蛋白的表現與肺癌病人在 EGFR-TKIs 的藥效反應和存活率有高度正相關，並且是不同於已知的 EGFR 突變的訊息傳遞路徑。研究團隊進一步在吉非替尼抗藥性的 NSCLC 肺癌細胞株中，發現 NF- κ B 經由誘導微型核糖核酸(miR-155)的生成，而抑制 FOXO3a 的表現，導致 NSCLC 肺癌細胞增加癌幹原性和吉非替尼抗藥性。我們的研究發現 NF- κ B/miR-155/FOXO3a 可能是一個新型調控肺癌對 EGFR-TKIs 抗藥性的路徑。此一發現可提供肺癌病人在檢測 EGFR-TKIs 抗藥性的參考標誌，而進一步作用在 NF- κ B/miR-155/FOXO3a 可能具有提升肺癌患者對 EGFR-TKIs 的敏感性。

獲獎短評：EGFR-TKIs 為目前臨床上使用惡性肺癌病人之標靶藥物，但抗藥性的問題已陸續出現。肺癌病人在接受 EGFR-TKIs 前，EGFR 基因突變檢測，可預期 EGFR-TKIs 治療的反應和存活率，此新的抗藥機轉研究可開啟未來進一步檢測 EGFR-TKIs 抗藥性和改善吉非替尼抗藥性的新方向。本項研究具重要的臨床價值和意義，頒給優選獎以資肯定。

104 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎：施佑宗博士



《口頭報告傑出獎獲獎人與龔院長合影》

目前在細胞及系統醫學研究所裘正健研究員實驗室進行博士後研究。

動脈粥狀硬化最易發生於血流紊亂處，例如動脈血管分岔處，而相較於直段血管處，分岔處的血流型態屬於低速的擾流，其產生之震盪型剪力證實可誘發動脈粥狀硬化，但擾流參與血管功能異常或病變之分子調控機制仍未被研究及釐清。研究團隊利用實驗用豬模式及高能分析技術磷酸化蛋白質質體學，針對血管分岔處及直行段偵測受到不同血液剪力影響的內皮細胞，找到約 1000 個受剪力調控的磷酸化胺基序列，其中系帶蛋白 Vinculin 的絲胺酸 Serine 第 722 位(Vin^{S722P})受到擾流刺激後，具有高度磷酸化的現象。進一步，我們利用人體基因組資料庫、新穎體外流體系統與螢光共振能量轉移技術(FRET)，找到擾流誘發上游調控磷酸酶 β -adrenergic receptor kinase (GRK2)活化，直接影響 Vin^{S722P} 的累積，導致 Vinculin 的蛋白質結構關閉，使得 Vinculin 與連環蛋白(α/β -catenin)和鈣黏蛋白(VE-cadherin)脫離，最後造成內皮細胞間隙打開。不僅如此，研究團隊再結合體內動物疾病模式，包括動脈硬化小鼠、大鼠之腹部主動脈再狹窄模式，並與患有冠狀動脈粥狀硬化換心病人的臨床檢體比較證實，擾流藉由活化 GRK2 與磷酸化 Vinculin 導致血管分岔處內皮細胞間隙蛋白打開後，影響內皮層通透性增加，而如此通透性增加與動脈硬化斑內巨噬細胞的累積，呈現正向關聯性。此研究揭露擾流誘發 GRK2 活化與新穎磷酸化蛋白 Vinculin 生成，為動脈粥狀硬化形成之重要生物標記與機制。

優選獎：賴瑞華博士

目前在分子與基因醫學研究所莊志立老師實驗室進行博士後研究。

研究主題為腸病毒中樞神經感染之宿主因子與其作用機制之探討。高血糖常存在於腸病毒 71 型所造成的中樞神經感染與心肺衰竭等重症病患；研究團隊與本院感染症與疫苗研究所周彥宏博士實驗室合作，利用腸病毒 71 型感染模式動物之 hSCARB2 轉殖小鼠進行研究，發現以胰島素降低病毒感染後之高血糖，可以減少腦幹發生腦炎，並增加小鼠存活率。進一步發現病毒與高血糖會調控微型核糖核酸來影響中樞神經感染；以微型核糖核酸之 antagomir 處理腸病毒 71 型感染小鼠，可以顯著降低腦幹之腦炎及增加小鼠存活。此外也發現微型核糖核酸可以直接調控神經細胞中 IGFBP5 的表現，藉此影響腸病毒感染所造成之細胞凋亡與病毒複製。進一步研究顯示，IGFBP5 會抑制腸病毒蛋白 VP1 與內質網壓力與細胞自噬調節蛋白 GRP78 的結合，並調控病毒所引起的細胞自噬作用。我們的研究發現腸病毒會透過高血糖來促進病毒的神經毒力(neurovirulence)，此一現象是透過調控微型核糖核酸與 IGFBP5 之訊息傳導。重要的是，本研究顯示胰島素與微型核糖核酸 antagomir 可能具有治療腸病毒重症患者之療效。



《口頭報告優選獎獲獎人與龔院長合影》

優選獎：范吉炫同學

目前為癌症研究所黃智興研究員的博士班學生。

研究主題是關於血管之內皮細胞進行間質化(即 endothelial-to-mesenchymal transition, 簡稱 EndoMT)會刺激大腸直腸癌細胞獲得幹細胞特性之探討。腫瘤組織內不只是腫瘤細胞，也包括有巨噬細胞等其它型的細胞，巨噬細胞會分泌 osteopontin 刺激內皮細胞進行 EndoMT 而表現、分泌出大量的溶解性 Jagged-1，這些 Jagged-1 會透過 Notch 訊號路徑刺激大腸直腸癌細胞獲得幹細胞的特性，例如能誘導大腸直腸癌細胞表現幹細胞表面分子標記 CD133 及 CD326，並且刺激癌細胞在 3D 懸浮培養下由一顆細胞形成一群細胞聚集的類球體，另外在 NON-SCID 老鼠實驗裡也觀察到 50 顆 Jagged-1 所誘導的 CD133+/CD326+ 癌細胞就能夠在 NON-SCID 老鼠皮下形成腫瘤。在機制方面，溶解性 Jagged-1 誘導癌細胞幹性時需有 TCF12 的參與，Jagged-1 藉由 Notch 刺激大腸直腸癌細胞內 TCF12 的表現並與 Nanog 及 Oct-4 形成蛋白質複合體結合在 CD133 及 CD326 基因 promoter 區域上的 E-box 以促進其基因的表現。除此外，110 位大腸直腸癌患者血清中也偵測到比正常人高十倍量的 Jagged-1 被釋放出，這些研究成果明白顯示溶解性 Jagged-1 有希望成為大腸直腸癌新一代的預後及治療標的分子。

103 年度優秀論文口頭報告傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：



《口頭報告傑出獎獲獎人與謝興邦處長合影》

目前在免疫醫學研究中心譚澤華主任實驗室進行博士後研究
過去的研究利用細胞株或是臨床腫瘤檢體已發現，MAP4K4 (HGK)可能參與細胞活動能力或是癌細胞轉移的功能，然而，HGK 在活體中真正的功能尚待研究。我們團隊利用 T 淋巴細胞專一性 HGK 基因剔除小鼠研究 HGK 在 T 淋巴細胞中扮演的角色，我們發現此小鼠具嚴重的全身性發炎反應，同時，我們在此小鼠血清中偵測到過量的發炎細胞激素。利用專一性抗體調降小鼠體內之發炎性細胞激素，或是運用細胞激素基因剔除小鼠，我們證明 HGK 剔除的 T 淋巴細胞所引發之過量的發炎細胞激素，可誘發小鼠產生胰島素阻抗與第二型糖尿病。我們也利用 T 淋巴細胞專一性之脂肪激素受體基因剔除小鼠，證實脂肪組織吸引了 HGK 剔除的 T 淋巴細胞；來自 T 淋巴細胞的細胞激素與來自脂肪細胞的脂肪激素，共同誘發此 T 淋巴細胞進一步分化成爲發炎性 T 淋巴細胞，而最終導致脂肪細胞產生胰島素阻抗。HGK 調降與第二型糖尿病之關聯也在臨床檢體中獲得證實。我們的研究亦揭露 T 淋巴細胞與脂肪細胞間的交互作用，爲誘發第二型糖尿病的重要機制。

傑出獎-莊懷佳

目前在免疫醫學研究中心譚澤華主任實驗室進行博士後研究

過去的研究利用細胞株或是臨床腫瘤檢體已發現，MAP4K4 (HGK)可能參與細胞活動能力或是癌細胞轉移的功能，然而，HGK 在活體中真正的功能尚待研究。我們團隊利用 T 淋巴細胞專一性 HGK 基因剔除小鼠研究 HGK 在 T 淋巴細胞中扮演的角色，我們發現此小鼠具嚴重的全身性發炎反應，同時，我們在此小鼠血清中偵測到過量的發炎細胞激素。利用專一性抗體調降小鼠體內之發炎性細胞激素，或是運用細胞激素基因剔除小鼠，我們證明 HGK 剔除的 T 淋巴細胞所引發之過量的發炎細胞激素，可誘發小鼠產生胰島素阻抗與第二型糖尿病。我們也利用 T 淋巴細胞專一性之脂肪激素受體基因剔除小鼠，證實脂肪組織吸引了 HGK 剔除的 T 淋巴細胞；來自 T 淋巴細胞的細胞激素與來自脂肪細胞的脂肪激素，共同誘發此 T 淋巴細胞進一步分化成爲發炎性 T 淋巴細胞，而最終導致脂肪細胞產生胰島素阻抗。HGK 調降與第二型糖尿病之關聯也在臨床檢體中獲得證實。我們的研究亦揭露 T 淋巴細胞與脂肪細胞間的交互作用，爲誘發第二型糖尿病的重要機制。



《口頭報告優選獎獲獎人與謝興邦處長合影》

目前在細胞及系統醫學研究所裘正健老師實驗室博士班學生
研究主題爲探討微型核糖核酸(miRNA)在動脈硬化症發生過程中所扮演之角色。在患有動脈硬化症的人類冠狀動脈組織中發現 miR-451 會大量表現在血管中膜層的平滑肌細胞，爲了進一步探討 miR-451 在平滑肌細胞所扮演之角色，我們利用本實驗已建立的單層型膠原蛋白/纖維型膠原蛋白(monomeric/fibrillar collagen)的培養模式，證實 miR-451 藉由抑制下游標的基因 Rab5a，進而抑制平滑肌細胞生長的功能。在 ApoE^{-/-} mice 所誘發的動脈硬化斑中，發現 miR-451 只會表現在初期的動脈硬化斑中。隨著動脈硬化斑的嚴重程度增加，miR-451 表現會逐漸減少，而其下游標的基因 Rab5a 卻隨之增加。由於文獻指出 microRNA 可被細胞釋放至血液循環系統中，可作爲疾病診斷與治療的分子標靶。所以我們進一步分析 ApoE^{-/-} mice 與冠狀動脈硬化症病人血液中的 circulating miR-451，研究結果發現 circulating miR-451 的表現在 ApoE^{-/-} mice 與冠狀動脈硬化症病人顯著地低於正常 mice 與健康志願者。ApoE^{-/-} mice 在藉由尾靜脈注射 agomiR-451 大量表現 miR-451 三個月後，利用 oil red staining 分析動脈硬化斑，結果顯示經過 agomiR-451 處理的 ApoE^{-/-} mice 其動脈硬化斑顯著地減少。本篇研究結果顯示 miR-451 具有保護血管並抑制動脈硬化斑的發生，miR-451 與其下游標的基因 Rab5a 可提供作爲未來動脈硬化症治療之新方向。

優選獎-陳莉菁

目前在細胞及系統醫學研究所裘正健老師實驗室博士班學生

研究主題爲探討微型核糖核酸(miRNA)在動脈硬化症發生過程中所扮演之角色。在患有動脈硬化症的人類冠狀動脈組織中發現 miR-451 會大量表現在血管中膜層的平滑肌細胞，爲了進一步探討 miR-451 在平滑肌細胞所扮演之角色，我們利用本實驗已建立的單層型膠原蛋白/纖維型膠原蛋白(monomeric/fibrillar collagen)的培養模式，證實 miR-451 藉由抑制下游標的基因 Rab5a，進而抑制平滑肌細胞生長的功能。在 ApoE^{-/-} mice 所誘發的動脈硬化斑中，發現 miR-451 只會表現在初期的動脈硬化斑中。隨著動脈硬化斑的嚴重程度增加，miR-451 表現會逐漸減少，而其下游標的基因 Rab5a 卻隨之增加。由於文獻指出 microRNA 可被細胞釋放至血液循環系統中，可作爲疾病診斷與治療的分子標靶。所以我們進一步分析 ApoE^{-/-} mice 與冠狀動脈硬化症病人血液中的 circulating miR-451，研究結果發現 circulating miR-451 的表現在 ApoE^{-/-} mice 與冠狀動脈硬化症病人顯著地低於正常 mice 與健康志願者。ApoE^{-/-} mice 在藉由尾靜脈注射 agomiR-451 大量表現 miR-451 三個月後，利用 oil red staining 分析動脈硬化斑，結果顯示經過 agomiR-451 處理的 ApoE^{-/-} mice 其動脈硬化斑顯著地減少。本篇研究結果顯示 miR-451 具有保護血管並抑制動脈硬化斑的發生，miR-451 與其下游標的基因 Rab5a 可提供作爲未來動脈硬化症治療之新方向。

優選獎-陳煌輝

目前在生技與藥物研究所郭靜娟老師實驗室進行博士後研究

研究主題爲新穎 Nrf2 活化劑誘導細胞內抗氧化與去毒酵素的表現及其細胞保護作用機制之探討。我們首先成功建立細胞內 Nrf2 調節劑高效率篩選系統，並成功從薏仁萃取出的純化合物中篩選出高效能 Nrf2

活化劑--trans-coniferylaldehyde (t-CA)。經由分析，t-CA 可以誘導 Nrf2 蛋白的磷酸化並且抑制 Nrf2 蛋白降解作用，使 Nrf2 蛋白進入細胞核並且大量累積。在抗氧化去毒活性方面，t-CA 可以誘導第二期抗氧化、去毒性酵素與第三期耗能性藥物排出蛋白等基因的表現增加，其中以 HO-1 最為明顯。同時我們測得細胞內的 GSH 量明顯增加。利用小鼠模型，我們亦發現 t-CA 可以讓肝細胞大量表現第二期抗氧化、去毒性酵素與第三期耗能性藥物排出蛋白等基因。研究發現 Nrf2 專一性 siRNA 可以抑制 t-CA 誘導之 Nrf2 蛋白的磷酸化、以及 HO-1 與 AKR1-C1 的表現，如此更加確定 Nrf2 在 t-CA 誘導之抗氧化去毒反應中扮演的角色。在細胞保護作用方面，t-CA 可以減少 H₂O₂ 以及檳榔鹼誘發的細胞氧化壓力，並且保護細胞中 DNA 受 H₂O₂ 以及檳榔鹼的破壞，進而保護細胞存活。在作用機轉方面，同時投入 p38 抑制劑與 PKC 抑制劑、或是 MAPKAPK 與 PK-N3 專一性 siRNA 可完全抑制 t-CA 誘導之 Nrf2 蛋白的磷酸化、以及 HO-1 的表現，如此確定 t-CA 誘導的抗氧化去毒機制是經由 p38 與 PK-N3 訊息傳遞路徑活化 Nrf2 蛋白的磷酸化執行。總結來說，本篇研究找到一個新穎化合物，具有調控 Nrf2 路徑之活性，並且活化細胞內第二期抗氧化、去毒性酵素與第三期耗能性藥物排出蛋白等基因表現，進而保護細胞免於 H₂O₂ 以及致癌劑檳榔鹼的傷害。

102 年度優秀論文傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：



傑出獎-詹世萱

目前在分子與基因醫學研究所王陸海所長實驗室擔任研究助理工作。

研究主題為探討 microRNA miR-149 在乳癌轉移中所扮演的角色。利用小鼠模型，我們首先成功建立了具有高度轉移性的乳癌細胞-IV2。經由分析 IV2 細胞的 microRNA 表現圖譜，我們鎖定一個功能未知的 microRNA miR-149。研究發現，miR-149 可以抑制乳癌細胞的體外爬行及侵襲能力。利用小鼠模型，我們發現 miR-149 能有效減少乳癌細胞的肺轉移能力。

進一步的機轉性研究指出，miR-149 透過負向調控下游標的基因 GIT1 表現進而抑制乳癌細胞的爬行、侵襲及肺轉移能力。重新表現 GIT1 可部份破壞由 miR-149 所造成的抑制現象。此外，研究發現抑制 GIT1 表現會破壞乳癌細胞的 fibronectin-induced focal adhesion signaling，包括 FAK 和 paxillin 的磷酸化下降。其中抑制 GIT1 會造成 paxillin 和 $\alpha 5\beta 1$ integrin 的蛋白質降解，最後導致乳癌細胞的 focal adhesion complexes 被瓦解。此外，臨床檢體的分析發現，相較於早期(第一、二期)乳癌檢體，晚期(第三、四期)的乳癌檢體中表現較少的 miR-149 及較多的 GIT1。同時，跟原位癌檢體相比，我們也發現淋巴轉移癌檢體表現較少的 miR-149 及較多的 GIT1。總結來說，本篇研究發現 miR-149/GIT1 調控路徑有潛力可作為乳癌的預後指標，同時研究也提供了治療乳癌轉移的新方向，未來研究將會朝向將 miR-149 發展成乳癌轉移的新抑制劑為目標。

優選獎-王微黎

目前在細胞及系統醫學研究所裘正健老師實驗室進行博士後研究

研究主題探討 miR-487A 在血流剪力刺激血管內皮細胞增生時所扮演的角色。近來研究指出在較直血管中有高剪力單方向的層流，而在血管分歧處則有低剪力雙方向的擾流。擾流發生處常伴隨著血管內皮細胞的功能異變以及動脈硬化的發生。本實驗室已建立體外血流剪力系統，以此系統發現擾流會增加

miR-487A 的表現量。動物實驗在大鼠大主動脈血管內彎處(擾流發生處)可發現 miR-487A 有高度表現量，並且於患有動脈硬化的人類冠狀動脈組織切片也可發現 miR-487A 在內皮細胞有大量表現。以 BrdU 可嵌入增生細胞 DNA 的方法，發現擾流刺激下 BrdU 嵌入的細胞比例較多，加入 miR-487A 的拮抗劑抑制 BrdU 嵌入比例，過度表現 miR-487A 則增加 BrdU 嵌入比例。於動物實驗中以 U 型夾製造擾流區域並注射 miR-487A 拮抗劑可觀察到相同結果證明 miR-487A 可調控內皮細胞的增生。已知擾流會引起 BMP4/Smad 的訊息傳遞途徑以促進細胞增生，本實驗亦觀察到 miR-487A 可受到 smad5 的調控促進其在擾流刺激下由 primary 轉變成功能性的 mature 形式，並活化下游的目標基因 CBP 及 P53 來調控如細胞週期控制因子 cyclinA 及 p-Rb 的表現。研究結果提供擾流參與動脈硬化發生的新分子機轉可作為未來動脈硬化治療的標的。

優選獎-程韻靜

目前於癌症研究所張俊彥所長實驗室進行博士後研究

研究主題為探討新穎藥物 MPT0B292 如何透過調控微管乙醯轉移酶 MEC-17(α -tubulin acetyltransferase enhancer, MEC-17)促進細胞微管乙醯化及抑制腫瘤生長，抗血管新生及抗轉移之探討。已知微管調控細胞內許多基本且重要的生理機制，包含細胞形狀，細胞內物質運輸、細胞的移動及胞器定位。目前研究中，尚未釐清微管如何精準的調控細胞的各種不同的生理活動。有報導指出後修飾作用使得微管具有不同的特性，因此藉由研究微管特異化後修飾作用則提供了一個可能的機制去釐清微管如何調控不同生理活動。微管乙醯化程度主要經由細胞內的去乙醯酶(HDAC6)及乙醯轉移酶(MEC-17)所調控。MPT0B292 造成細胞周期停滯(G2/M arrest)，且促進 ROS 產生造成粒線體活性損傷(粒線體膜電位下降及細胞色素 c 釋放到細胞質) 與啟動凋亡蛋白酶-9，3 進而誘發細胞凋亡。進一步的研究發現 MPT0B292 具有促進細胞內微管乙醯化之能力；同時增加細胞內 MEC-17 的蛋白質表現；但不影響細胞內 HDAC6 的蛋白質表現及酵素活性。MPT0B292 對於各種不同組織癌細胞及具抗藥性癌細胞都具有不錯的抑制生長能力(IC50=50-180 nM)。在缺乏 MEC-17(MEC-17 knockdown cells)的細胞，MPT0B292 不能調控微管乙醯化，無法顯著的增加 ROS 濃度和誘發細胞凋亡。因此，我們認為 MPT0B292 透過 MEC-17 調控微管乙醯化，增加 ROS 形成進而誘發細胞凋亡。除此之外，我們也發現 MPT0B292 具有抑制血管新生和轉移的能力。MPT0B292 抑制人類臍帶靜脈內皮細胞的血管內皮細胞形態生成和移動。雞胚胎絨毛膜試驗中 MPT0B292 顯著的抑制血管分支增生。MPT0B292 可以顯著的增加細胞貼覆面積，增加細胞內 FAK 磷酸化的表現程度且抑制 EMT 的發生。在動物實驗中，不論是原位腫瘤或異位腫瘤移植模式，MPT0B292 均呈現良好的抑制腫瘤生長的能力且具有降低血管密度及抑制轉移之能力。MPT0B292 經由調控 MEC-17 影響細胞微管乙醯化並誘發細胞凋亡，進而降低癌細胞生長、轉移和血管新生。因此，我們認為在於人類癌症的治療，MPT0B292 是具有開發潛力的抗癌候選藥物。

101 年度優秀論文傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：



傑出獎-莊懷佳

目前於免疫醫學研究中心譚澤華主任實驗室進行博士後研究。

研究主題為探討 GLK(又名 MAP4K3)蛋白激酶在 T 細胞中扮演的角色。研究發現 T-cell receptor 訊息傳遞路徑中向來未知的關鍵: GLK 特別地扮演承上啓下的角色，GLK 可與 proximal signaling complex 中連結蛋白 SLP-76 結合因而被活化，並直接結合與活化下游之

PKC θ 蛋白激酶，引發 NF- κ B 活化。此外在 GLK 基因缺乏小鼠進行體內試驗發現，抗原專一性之 T 細胞免疫反應的專一性抗體及細胞激素在該小鼠中皆顯著下降，由此可知 GLK 在 T 細胞活化及其免疫反應中至為重要。同時，GLK 基因缺乏小鼠於 Th17、Th1 免疫反應誘發的 EAE 多發性硬化症自體免疫模型中較具耐受性，其血清中的 IL-17 細胞激素較低，且浸潤至腦與脊髓中的 Th17 細胞顯著下降。更進一步以全身性紅斑性狼瘡(SLE)臨床檢體研究發現，SLE 病人特別在 T 細胞中表現高量的 GLK，且與疾病嚴重性高度相關，此外，表現 GLK 的 T 細胞正是大量分泌 IL-17 的細胞；同樣的現象也在其他自體免疫疾病中被觀察到。因此，GLK 在自體免疫疾病中扮演關鍵的角色。為瞭解 GLK 對其致病機轉之調控機制，進一步創建 T 細胞專一性 GLK 基因轉殖小鼠，此小鼠自發性產生自體免疫疾病、血清中特別地表現高量的 IL-17、GLK 轉殖之 T 細胞特別分化為 Th17 細胞；皆可證實 GLK 在自體免疫疾病中為正調控之角色。我們期待未來可發展透過抑制 GLK 治療自體免疫疾病的藥物，並可在 T 細胞專一性 GLK 基因轉殖小鼠中進行臨床前試驗。



優選獎-葉育銘

目前在分子與基因醫學研究所王陸海所長實驗室就讀博士班。

研究主題在探討 miR-138 訊息傳導路徑在卵巢癌症轉移所扮演之關鍵性角色。我們利用癌細胞侵入能力篩選後發現在高侵入性的卵巢癌細胞中，miR-138 表現量會降低，導致 SOX4 及 HIF-1a 這兩個 miR-138 目標基因的蛋白質表現量增加，進而影響該細胞之移動與侵入能力。而在動物實驗中，我們使用原位癌移植的

技術將 SKOVI6iv 細胞送入 SCID 小鼠的卵巢之中，並觀察其腫瘤生長與轉移情形。發現在 miR-138 大量表現的細胞之中，癌細胞腹腔內轉移的程度有顯著性地下降，但不影響原位腫瘤的生長，且大量表現 SOX4 能夠挽救 miR-138 所導致的癌細胞轉移抑制現象。此外，我們發現 EGFR 及 Slug 分別是 SOX4 及 HIF-1a 於 miR-138 傳遞路徑的下游調控分子。而在卵巢癌病人之檢體的分析中發現在晚期檢體（第三、四期）中，具有 miR-138 表現量降低，且 SOX4 表現量增高的趨勢。並且在晚期檢體中發現 miR-138^{low}/SOX4^{high} 的檢體數目與早期檢體比較起來具有顯著性地增加，顯示 miR-138/SOX4 訊息傳導路徑可能是一個有潛力的卵巢癌預後指標。

優選獎-鄭慧萱

目前在細胞及系統醫學研究所伍焜玉院長實驗室進行博士後研究。

研究主題利用人類纖維母細胞在增殖期(Proliferative)時會釋出抑止 COX-2 表達的小分子 cytoguardins。培養數種纖維母細胞(WI-38、Hs27、Hs925 及 Hs68)及數種癌症細胞(MCF-7、HT-29 及 Hep3B)分別收集其 condition medium 應用 metabolomic analysis 探討其成分。由 Mass spectra 推測並確定 COX-2 suppressing cytoguardins 為 indole derivatives，而且癌症細胞無法產生 cytoguardins。利用 metabolomic analysis 分析得到纖維母細胞與癌症細胞在 m/z (mass/charge) peaks m/z 276.1 及 m/z 262.1 的表現有顯著差異。Chemical database search 鑑定 m/z 262.1 為 5-hydroxytryptophan (5-HTP)，5-HTP 可以抑制促發炎介質 (Pro-inflammatory mediators)刺激所產生的 COX-2。進一步研究發現利用 TPH-1 siRNA 剔除掉 TPH-1 此酵素的表現，而使 COX-2 suppressing cytoguardins 產生減少。同樣的 chemical database search 鑑定 m/z 276.1

為 CGX。CGX 可以抑制 A549 癌症細胞的細胞遷移及細胞侵襲的現象。在動物實驗方面以 a murine xenograft tumor model，CGX 可以明顯抑制癌細胞的生長、腫瘤的大小及腫瘤 metastasis。研究成果未來對於發炎機制及新抗發炎藥物之發展會有重大的影響。

100 年度優秀論文傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎-方志宇

目前在癌症研究所陳振陽副所長實驗室進行博士後研究。

研究主題主要是探討 EB 病毒的再活化(reactivation)和癌症之間的關連。此研究中，我們發現普遍存在於醃漬食品及香菸中的亞硝酸類化合物會引起 EB 病毒活化。而且亞硝酸具有和其他化合物引起偕同作用的能力而能增強鼻咽癌細胞中的 EB 病毒活化程度。當病毒活化後，細胞的基因體不穩定性亦隨之上升。如果將鼻咽癌細胞反覆的處理化合物來引發 EB 病毒活化，會發現細胞的基因體不穩定性會隨著處理次數增加而上升。同時在經過病毒反覆活化之後的細胞，其入侵能力(invasiveness)以及在小鼠中的腫瘤生成能力(tumorigenesis)也大為提高。基因體學上的研究亦發現，這些細胞在許多跟癌症相關的基因上都有變異產生。因此，我們的實驗結果指出，亞硝酸類化合物的確可以使 EB 病毒活化而增加細胞內基因體的不穩定性。如果自環境中長期而且多次的接觸到這些化合物，可能會觸發病毒的反覆活化而導致基因體不穩定性的累積，進而造成細胞趨於癌化。此種基因體不穩定性的累積可能是鼻咽癌的癌化過程的重要成因之一。

優選獎-林愷悌

目前在分子與基因醫學研究組王陸海組主任實驗室進行博士後研究。

研究主題在探討 EphA2-Vav3-Rac1 之訊息傳導的連鎖效應在前列腺癌轉移所扮演之關鍵性角色。我們發現在前列腺癌細胞中，Vav3 可經由 EphA2 的活化，進而影響 Rac1 的活性從而增加該細胞之移動與侵入能力。而在動物實驗中，我們使用原位癌移植的技術將 PC3 細胞送入裸鼠的前列腺之中，並觀察其腫瘤生長與轉移情形。發現在 Vav3 表現量降低的 PC3 細胞之中，其鄰近淋巴結之轉移機率大幅由百分之百降低至三成左右。而在前列腺癌病人之檢體的分析中發現在末期檢體（第四期原位癌）與轉移器官的檢體中有超過八成的切片有過度表現 Vav3 與 EphA2，比起正常組織與較為早期的檢體有大幅增加的趨勢，顯示在有轉移現象的前列腺癌檢體中，Vav3 與 EphA2 可能扮演重要的角色。另外發現檢體中有過度表現 Vav3 的病人，其預後較差，顯示 Vav3 除了在前列腺癌轉移中扮演重要角色之外，也是一個有潛力的預後指標分子。

優選獎-莊懷佳

目前在免疫醫學研究中心譚澤華主任實驗室進行博士後研究。

研究主題利用 T 細胞專一性剔除 MAP4K4 (HGK)基因的小鼠模式，探討發炎等免疫反應對生理代謝之影響。研究發現此小鼠具嚴重的全身性發炎反應，同時，在此小鼠血清中偵測到大量的前驅發炎細胞激素 IL-6，與過高的血糖與胰島素，且 IL-6 為 T 細胞所大量分泌。利用抗體中和專一性剔除 HGK 小鼠體內之 IL-6，我們證明 T 細胞剔除 HGK 所引發之 IL-6 細胞激素風暴，可特別誘發脂肪組織中胰島素阻抗而引發第二型糖尿病發生。進一步研究發現 T 細胞基因剔除 HGK 後，其 IKK 過度活化，且分泌 IL-6 之 T 細胞比例增加。同樣的現象也在臨床檢體中獲得證實，第二型糖尿病患的 T 細胞中，HGK 表現量顯著下降、分泌 IL-6 比例增加、IKK 過於活化。此外，T 細胞專一性 HGK 基因剔除小鼠與第二型糖尿病患血清中的 IL-17 細胞激素皆顯著增加，且分泌 IL-17 之 Th17 細胞比例增加。此研究首度證明 HGK 負調控 T 細胞中 IL-6 與 IL-17 分泌，且 T 細胞引發的發炎反應為誘發第二型糖尿病的重要因子。

99 年度優秀論文傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎-李中帆

目前就讀台灣大學分子醫學研究所，於本院癌症研究所及中研院基因體中心進行博士論文研究，指導教授為吳成文名譽研究員及中研院基因體中心阮麗蓉副研究員。

李同學之研究主題為探討 DNA 甲基化調控機制在肺癌細胞中扮演的角色(Regulation of DNA methylation in lung cancer cells)。已知許多不同的癌細胞表現過量或酵素活性過強的 DNA 甲基轉移酶(DNA methyltransferase)，導致許多重要的抑癌基因上游啟動子 DNA 大量甲基化，抑制該基因表現。因此，了解 DNA 甲基轉移酶活性的調控機制有助於癌症的致病因子探討。研究發現，一種新的蛋白質乙醯基轉移酶 (Protein acetyltransferase)可提高 DNA 甲基轉移酶的酵素活性，其機制可能是藉由增加 DNA 甲基化轉移酶與 DNA 受質結合的能力。當利用 siRNA 減少細胞中此蛋白質乙醯基轉移酶的表現時，DNA 甲基轉移酶的酵素活性與 DNA 的結合能力皆隨之下降。分析肺癌病患臨床檢體，發現此蛋白質乙醯基轉移酶在癌細胞中的表現量高於正常組織。若於正常細胞大量表現此蛋白質乙醯基轉移酶，細胞群落形成 (Colony formation)能力會隨之上升。綜合以上實驗結果，推測此蛋白質乙醯基轉移酶可能在肺癌的發展過程中，具有重要功能。

優選獎-吳仲峻

目前於癌症研究所陳振陽副所長實驗室進行博士後研究。

研究主題主要是探討 EB 病毒的再活化和癌症之間的關連。本實驗室之前發現 EB 病毒從潛伏期再活化進入溶裂期會造成宿主細胞基因不穩定，進而造成細胞的癌化，利用此發現為基礎，篩選找到了 EB 病毒溶裂期產物 DNase 具有很強的能力去造成細胞基因不穩定。經由一系列的實驗發現，EB 病毒 DNase 除了可以直接攻擊 DNA 外，也會透過降低修復基因的表現來抑制宿主細胞的 DNA 修復。進一步分析顯示，DNase 是以攻擊 DNA 為主，抑制 DNA 修復為輔來造成細胞基因不穩定。此外，EB 病毒 DNase 會讓宿主細胞基因突變率及微衛星序列不穩定率均顯著升高。本研究除了為致病病毒提供了一個新的可能致癌機制，也為 EB 病毒在其相關的癌症上提供了一個新的潛在治療目標。

優選獎-施佑宗

目前就讀國防醫學院生命科學研究所，於醫學工程研究組裘正健研究員實驗室進行博士論文研究。

研究主題為探討血管微環境培養系統調節 CD34 先驅細胞的分化潛能與功能性之機制。此研究利用人類血管內皮細胞與平滑肌細胞共同培養形成 3D 結構性的血管壁系統，體外追蹤 CD34 先驅細胞的分化與功能性變化，結果發現平滑肌細胞會誘發血管內皮細胞表現貼附因子 ICAM-1、Jag-1 與 Dll-4，可以活化 CD34 先驅細胞膜上受體 integrin β_2 與 Notch1，而且證實 integrin β_2 與 Notch1 之間扮演著 CD34 先驅細胞分化路徑的開關，當活化 Integrin β_2 且抑制 Notch1 訊息時，啟動先驅細胞分化走向貼附性的內皮細胞系，促進血管內皮的修補及保護功能；反之，活化 Notch1，誘發先驅細胞分化走向移動性的單核球細胞系，參與動脈硬化的病程發展。此研究證實血管微環境可以調節 CD34 先驅細胞的移動與分化，對於未來的心血管疾病，將提供新的治療與預防方向。

98 年度優秀論文傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎-楊永寧

目前就讀國防醫學院生命科學研究所，於癌症研究所張俊彥所長實驗室進行博士論文研究。

研究主題是抗癌新藥 D-501036 的抗藥機制，D-501036 是一種硒吩類的化合物，能藉由和 DNA 鍵結及產生活性氧化物(ROS)，造成細胞的 DNA 傷害，利用長期低濃度的藥物刺激，篩選出一種對 D-501036 具有抵抗能力的細胞株 KB-1036-S4，它對 D-501036 的耐受性大約是母細胞 KB 的 40 倍，而且它對其它數種

可造成 DNA 傷害的抗癌藥也具抵抗力，以 D-501036 處理細胞後，抗藥細胞的 DNA 受損程度較低，經研究發現，此細胞具有較強的 DNA 修復能力，而且是針對雙股 DNA 斷裂(Double Strand DNA Break)時的修復，進一步分析發現抗藥細胞株的非同源性末端接合 (*Non-homologous end joining, NHEJ*) 能力較強，在以 RNA 干擾針對 NHEJ，抑制其重要因子 Ku80 的表現以將此機制抑制後，可成功提升抗藥細胞對 D-501036 的敏感度，證明 DNA 修復能力的增加的確是一個可能的抗藥機制，這個發現提供了未來新藥開發時的一個新方向。

優選獎-李定宇

目前就讀國防醫學院生命科學研究所，於醫學工程研究組裘正健研究員實驗室進行博士論文研究。李同學之研究主題為流體剪力促使骨母細胞 (osteoblast) 啟動增生訊息傳遞機制。研究使用實驗室建構更接近生理環境的流體形式-oscillatory flow 給予骨母細胞機械力刺激，結果發現此流體剪力可以活化細胞膜上受體-integrin $\alpha_v\beta_3$ 及 β_1 ，並將訊息傳達給下游訊息傳遞分子- FAK 與 Shc，再由 FAK 與 Shc 扮演協同角色啟動訊息傳遞機制-PI3K/AKT/mTOR/p70S6K，最後導致於骨母細胞增生；另外，也發現流體剪力活化細胞膜上受體-integrin $\alpha_v\beta_3$ 及 β_1 也可以啟動骨母細胞內部一連串骨生成基因的表現。這些研究結果提供了在正常生理環境骨骼接受機械力能促使骨發生長提供了可能的解釋機制，未來對於骨組織工程的發展與新藥研發將有所貢獻。

優選獎-劉淑貞

國防醫學院生命科學研究所畢業，博士班期間於分子與基因醫學研究組莊志立研究員實驗室進行博士論文研究。

研究主題為利用 expression microarrays 找出與鼻咽癌的惡性化過程相關的重要訊息傳遞路徑，特別是轉移機轉。此研究證實 $G\alpha_{12}$ 在鼻咽癌細胞株及鼻咽癌病患的組織標本中有過量表現，特別是在併有頸部淋巴結轉移的鼻咽組織標本。若抑制 $G\alpha_{12}$ 的表現則可抑制鼻咽癌細胞的侵犯性。 $G\alpha_{12}$ 亦調控 IQGAP1 及許多參與 EMT (epithelial-mesenchymal transition) 過程的基因表現。EMT 傳導訊息的活化已知為造成許多上皮細胞癌轉移、病人的存活率、放療及化療藥物耐藥性的重要因素。抑制 $G\alpha_{12}$ 的活化或基因表現很可能可同時阻斷多個與癌轉移過程重要的訊息傳遞路徑。未來若以 $G\alpha_{12}$ 或其接受器(GPCR)為治療鼻咽癌或其他頭頸部癌症轉移之標靶藥物，可望提升此類上皮細胞癌的控制率及治癒率。

97 年度傑出獎及優選獎獲獎人研究內容介紹如下：

傑出獎-蔡旻倩

目前就讀國防醫學院生命科學研究所，於醫學工程研究組血管分子生物工程實驗室進行博士論文研究，指導教授為裘正健研究員。

蔡同學之研究主題為有關動脈硬化症形成過程中，血流剪力 (Shear stress) 影響血管內皮細胞 (Endothelial cells) 與平滑肌細胞 (Smooth muscle cells) 間的相互作用，進而影響平滑肌細胞型態表現之分子機制。研究利用實驗室建構的血管內皮與平滑肌細胞共培養血液動力系統，發現高血流剪力 (12 達因每平方公分) 可促使內皮細胞藉由釋放特定媒介因子，透過旁分泌效應 (Paracrine effect) 調節平滑肌細胞之型態，由病理的合成型 (Synthetic phenotype) 轉變為生理的收縮型 (Contractile phenotype)，並抑制其發炎反應與增生。研究結果亦發現了特定的分子機制主導其細胞型態表現之調節。此研究結果闡明了力學因子在血管細胞功能調節上的保護機制，或可做為研發新型調節血管功能藥物的理論基礎。

優選獎-李中帆

目前就讀台灣大學分子醫學研究所，於本院癌症研究所及中研院基因體中心進行博士論文研究，指導教授為吳成文名譽研究員及中研院基因體中心阮麗蓉助研究員。

李同學之研究主題為探討 DNA 甲基化調控機制在肺癌細胞中扮演的角色(Regulation of DNA methylation in lung cancer cells)。已知許多不同的癌細胞表現過量或酵素活性過強的 DNA 甲基轉移酶 (DNA methyltransferase)，導致許多重要的抑癌基因上游啟動子 DNA 大量甲基化，抑制該基因表現。因此，了解 DNA 甲基轉移酶活性的調控機制有助於癌症的致病因子探討。研究發現，一種新的蛋白質乙醯基轉移酶 (Protein acetyltransferase)可提高 DNA 甲基轉移酶的酵素活性，其機制可能是藉由增加 DNA 甲基化轉移酶與 DNA 受質結合的能力。當利用 siRNA 減少細胞中此蛋白質乙醯基轉移酶的表現時，DNA 甲基轉移酶的酵素活性與 DNA 的結合能力皆隨之下降。分析肺癌病患臨床檢體，發現此蛋白質乙醯基轉移酶在癌細胞中的表現量高於正常組織。若於正常細胞大量表現此蛋白質乙醯基轉移酶，細胞群落形成(Colony formation)能力會隨之上升。綜合以上實驗結果，推測此蛋白質乙醯基轉移酶可能在肺癌的發展過程中，具有重要功能。

優選獎-莊懷佳

自台灣大學病理學研究所碩士畢業後，即報考成功大學基礎醫學研究所追隨臨床組蘇益仁研究員進行博士論文研究。

莊同學之研究主題為 EB 病毒的 LMP1 蛋白活化 T 淋巴細胞並促進 TNF α 的分子機轉及其在噬血症候群 (Hemophagocytic syndrome, HPS) 中的角色。研究成果發現，EB 病毒感染 T 細胞時，LMP1 透過 TRAF2/5 及 NF κ B 抑制 SAP 基因表現，造成 T 細胞活化訊息過度表達，產生過量的細胞激素 TNF α 及 IFN γ 。此細胞激素可造成周邊組織的傷害，然而 LMP1 透過 NF κ B 同時抑制 TNFR1 的表現，使該 T 細胞躲避 TNF α 之毒殺作用即細胞凋亡，使得 EB 病毒感染的 T 細胞得以存活並進一步增生及癌化。由於經由 NF κ B 抑制基因轉錄作用是十分特別的作用，第三部分實驗進一步以過量表現及 shRNA 證明，LMP1 活化的 NF κ B 藉由調增轉錄因子 ATF5 來抑制 SAP 基因的表現。利用 luciferase reporter assay, Chromatin IP 及 EMSA 證實，在平常生理狀況濃度下的 ATF5 可直接與 SAP promoter 上的-81~-74 部位結合，而 LMP1 所調增的 ATF5 可特別與 -305~-296 位置結合，並造成 SAP 基因無法轉錄。此一調控機制亦可在正常激活的 T 細胞中觀察到，因此其它免疫相關的反應可能也是由此一機制所引發。莊同學畢業後於今年 8 月進入免疫醫學研究中心譚澤華主任實驗室，擔任博士後研究員。