

癌症研究 | 校院整合 | 此其時也

文／醫學系 高銘欽 教授、耳鼻喉部 蔡銘修 主任、副校長 張永賢 教授

根據衛生署報導，國人癌症死亡率自1982年至今皆居首位，而惡性腫瘤亦為世界衛生問題首要解決的項目之一，因此，癌症研究為本世紀人類首要課題之一。

值此生命科學發展日新又新的年代，針對不同層面生命現象的研究領域，基礎與臨床學科之間的知識交流、教學人力整合及資源共享已是時代潮流之趨勢。醫藥生物科技為本世紀最具發展潛力的產業之一，對人類生活福祉的影響甚鉅，尤其在商業利益上的巨大附加價值，全球各先進國家莫不投入龐大的人力、物力，以期在醫藥生物科技的研發上取得領先的地位。醫藥生物科技為一整合性科技，需要不同領域間的合作，本校在中醫藥生物科技已有良好的基礎，若能加入癌症醫學的研究，吸納來自不同領域的人才，再注入醫學科技的觀念並加以整合，相信可以開創本校院癌症醫藥生物科技研發的新頁，厚植本校院癌症醫藥生物科技實力。

中國醫藥大學暨附設醫院在中西醫學領域享有盛名，尤其在中草藥研究及基礎中醫科學方面，不論在教學或研究上的表現均極優異，自1958年創校以來，已培育出無數中西醫學領域的人才，亦已成為中西醫教學、研究人才的搖籃。近年來，本校院為擠身研究型綜合大學之列，除原有之醫學及中西醫研究領域外，並於民國91年成立「生物科技發展育成中心」，如今更積極發展癌症生物醫學領域，以強化並擴展本校院基礎與臨床的醫學科技教學研究領域。

本校院發展癌症醫學科技教學與研究時機成熟是基於以下六點理由：(1) 經由本校董事會的深思遠見，提出十年百億及三年百師計畫之決議，積極充實並提升本校院之教學與研究水平；(2) 本校於民國95年中與美國安德森癌症中心 (M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA) 簽訂合作契約，最近更在協商締結姊妹校之方案，促成此方案之重要人物即為中央研究院院士洪明奇教授 (現為安德森癌症中心分子細胞腫瘤學系主任兼乳癌研究中心主任)；(3) 本校院 (以邱昌芳主任、蔡銘修主任及翁靖如助理教授為代表) 刻正與美國俄亥俄州立大學 (以陳慶士教授為代表) 簽訂雙邊合作契約，預定進行口腔癌抗癌藥物開發與臨床治療試驗；(4) 兩年前本校即積極禮聘優秀人才，其中包括許多具癌症醫學專長的人才加入本校院的教學研究團隊，如洪明奇院士、李英雄研發長及楊文光講座教授等，可強化本校院的癌症研究主題；(5) 本校全新的動物實驗中心已於去年建設完成，設備完善，有利於進行動物實體的癌症研究；(6) 本校刻正於五權院區興建醫學大樓與癌症中心，預計於民國96年

底完工啓用，適時當更能發揮本校院的癌症醫學科技的教學與研究功效。因此，整合本校院研究人才，發展癌症醫學科技，此其時也。

根據本校院既有的基礎與臨床及相關資源，大致可規劃出六大發展方向，分別為基礎醫學、中西醫臨床醫學、奈米醫學、中草藥研究、轉譯醫學研究及實驗動物模式。但就本校院目前的規模及師資專長，將「癌症研究」列為階段性發展重點，今以口腔癌研究主題為例說明如下：

口腔癌為台灣地區增加速率最快之惡性腫瘤（最近五年內增幅達29.4%）。根據民國93年衛生署之統計資料：口腔癌每十萬人口死亡率已由88年之5.90人上升至93年之8.80人（居第六位）；男性口腔癌每十萬人口死亡率由88年之10.52人上升至93年之15.94人（居第四位）。

口腔癌發生之原因乃多重外在因素所構成，主要約有三項，即飲食因素（特別是檳榔、吸煙、酗酒）、病毒感染（如人類乳突瘤病毒），口腔衛生（如齲齒、不當假牙）；其中又以檳榔與吸煙因素最受矚目。據臨床統計，有85%以上的口腔癌病患均有長期嚼食檳榔及吸煙的習慣。一般而言，男性比女性易患口腔癌，其比例約8.54：1，此可能與國人嚼食檳榔、吸煙、酗酒者以男性居多有關。國人口腔癌之好發年齡約在50至60歲之事業有成期，較其他國家之尖峰年齡層提前約10歲，且有逐年降低年齡層之趨勢，這或許與年輕紅唇族、煙槍族增加，提前接觸致癌物質有關，且年輕患者預後往往較高年齡層病患差。因為口腔癌是國人近五年增加速率最快之惡性腫瘤，且年齡層逐漸年輕化，易對社會、經濟、勞力及家庭造成重大衝擊，這是目前選擇口腔癌為首要研究對象之主要理由。

中國醫藥大學附設醫院位居台灣中區，病患來自鄰近縣市有苗栗、台中、彰化、南投、雲林等，均屬檳榔盛行地區，本校附設醫院耳鼻喉部、口腔外科、內科腫瘤科及放射腫瘤科已組成口腔癌治療團隊，院內每年新增口腔癌病例均達百例以上，其中除少數晚期病例無法接受手術治療之外，其餘皆遵照醫學文獻提示之完整且統一的臨床治療指引：早期或低危險群病患以手術治療為主，晚期或高危險群病患以手術加上術後同步化學與放射治療，同時本校附設醫院口腔癌治療團隊並定期追蹤記錄病患資料，統計結果各期口腔癌病患的5年存活率不下於國內外各醫學中心之水準；基於以上的有利因素（足夠之病例數目、統合之治療指引、追蹤紀錄完整），本校院自信可在限定時間內對口腔癌進行完整的基礎與臨床的研究。

此外，目前耶魯大學藥理系講座教授同時也是中央研究院院士鄭永齊教授發起成立「中草藥全球化聯盟」（Consortium for Globalization of Chinese Medicine；CGCM），強調中藥的國際化是勢在必行，因傳統醫學的利用是國際整體的趨勢，「世界衛生組織」（WHO）在其未來發展策略中也揭示正統醫療體系必須整合傳統醫學，使其成為全人類健康照護的一環，同時必須提供安全、有效及高品質的傳統中草藥給世人使用，更要教育世人如何正確使用傳統

中草藥。中草藥科學研究為當今全球新興研究趨勢，世界各國競相投入大量資源與人力於其中。而中國醫藥大學又是國內研究中草藥歷史最久的學校，本研究團隊將藉此利基，將中草藥納入癌症研究如口腔癌癌症治療研究中。

如上所述，本研究藉由整合校院的研究專才與能量，提出下列十四個子計畫（表一），從臨床研究、基礎研究及建立動物模式三方面對國人口腔癌進行有系統性的探討，以了解國人口腔癌可能的分子致病原因，進而篩選小分子合成藥及中草藥以尋求有效治療口腔癌的方法，期嘉惠國人。

Specific Aims 研究目標

1. Clinical study 臨床研究方面

- a. 建立腫瘤組織庫與臨床資料庫（包含病理資料庫）
- b. 利用基因晶片及蛋白質體技術研究化放療敏感性
- c. 了解EPO (anemia) & TPO (thrombocytosis) 在HNSCC中Pathogenesis的角色並尋找其biomarkers
- d. 利用流行病學掌控致癌趨勢及研究方向

2. Basic study 基礎研究方面

- a. Toward drug development (小分子藥物與中草藥)
- b. To unravel the molecular mechanisms of carcinogenesis & tumorigenesis of oral cancer
- c. To identify novel biomarkers for diagnosis & therapeutic targeting

3. Animal Model 動物模式方面

- a. To establish a novel animal model induced by combination of 4-NQO & arecoline
- b. To verify the relationship between cortactin overexpression & oral carcinogenesis
- c. To do safety test

預定進行的子計畫如下：

臨床研究方面：

包括 (A) Therapeutic strategy：如基因治療（將由洪明奇院士及楊文光教授支援）、化療與生物療法（葉士芃與廖裕民醫師）、放射療法（梁基安與楊世能醫師）（子計畫二）、合併療法與外科手術（蔡銘修、陳遠謙、曾憲彰及花俊宏醫師）；(B) Pathophysiology：將由邱昌芳主任及葉士芃與廖裕民醫師負責（子計畫一）；(C) Pathology：將由江宜平主任負責；(D) Epidemiology：將由郭憲文教授負責（子計畫三）。

基礎研究方面：

- (A) **Drug screening** : a. 小分子合成藥物方面將由翁靖如副教授與俄亥俄州立大學陳慶士教授合作，由現有的OSU-03012 (PDK-1 inhibitor)，HDAC-42 (HDAC inhibitor) 及A9 (Akt-targeting agent) 等三個藥物進行探討 (子計畫四)。b. 中草藥 (TCM, Traditional Chinese Medicine) 方面將由鐘景光教授利用口腔癌細胞株培養模式進行篩選能引發口腔癌細胞株凋亡之分子機轉 (主要為訊息傳遞路徑之transducers) 之中草藥 (由本校中藥所提供約三十種中草藥)，以利後續的口腔癌治療，同時鍾教授也將探討chemoprevention的相關效果 (子計畫五)。
- (B) **Mechanism** : a. Oncogenic mechanism 方面首先由高銘欽教授利用最新發展出來的敏感性干擾性核糖核酸 (RNAi) 的方法來找出人類口腔癌的特殊標的蛋白，由此找出來的口腔癌特殊標的蛋白將有利於瞭解口腔癌之成因，進而可發展對抗此標的蛋白之治療口腔癌的方法；高教授同時也將建立一個comprehensive RNAi library，此library非但可提供給其他研究成員使用，將來更可應用於其他疾病之篩選研究 (子計畫六)；其次由包大鵬副教授與蔡輔仁院長利用其本身的專長進行臺灣地區DNA修補基因多型性與口腔癌易感受性關聯之探討 (子計畫七)；接著由蔡銘修主任實驗室建立一套完整的腫瘤組織研究檢體與臨床資料庫，提供給所有其他研究成員研究之所需 (子計畫八)。b. Anti-cancer mechanism 方面則由李鳳琴教授利用口腔癌細胞株培養模式，以蛋白質體學技術探討由子計畫五篩選出來具有抗癌活性之中草藥在口腔癌細胞株中引起之蛋白質表現的變化，期待能找出真正抗癌的作用機制或是口腔癌的發生原因 (子計畫九)。c. Immune response 方面由魏宗德副教授探討IDO & HER2之間的關係及其引起tumor immune escape的機轉，並由此設計出抗癌藥物 (子計畫十)；其次由莊淨媛副教授探討口腔癌患者的chemokine profiles，並尋找其導致腫瘤轉移的biomarkers (子計畫十一)；接著由李妙蓉、許美鳳及林錦芬三位副教授評估由子計畫十四以4-NQO/arecoline誘發口腔癌腫瘤過程中C57BL/6 (Th1) 及BALB/c (TH2) 小鼠免疫功能之變化 (子計畫十二)。d. Multi-drug resistance 方面則由鐘景光教授實驗室負責探討所有藥物相關的多重抗藥性 (MDR) 問題 (子計畫十三)。

動物模式方面：

由張乃文、謝文聰及詹淑秦副教授等人利用何恆堅教授初步建立的模式，延申為以4-NQO配合檳榔鹼arecoline合併引發更適合國人環境的口腔癌腫瘤動物模式，以提供給所有研究成員使用，同時張副教授等人將繼續研究已由何恆堅教授與蔡銘修主任發現cortactin過度表現與口腔癌化的可能相關性 (子計畫十四)。

表一、口腔癌整合型研究計畫

計畫項目	主持人	服務單位/系所	職稱	計畫名稱
總計畫	高銘欽 蔡銘修	醫學系生化學科 附醫耳鼻喉部	教授 主任	國人口腔癌之致病機制及治療之研究 Toward the carcinogenesis and therapeutics of oral cancer in Taiwan
子計畫一	邱昌芳	附醫血液腫瘤科	主任	The prognostic and pathophysiological role of anemia and thrombocytosis in patients of head-and-neck cancer
子計畫二	梁基安	附醫放射科	主治醫師	Toward the radiotherapy of oral cancer
子計畫三	郭憲文	公共衛生學系	教授	Epidemiological study of oral carcinoma in Taiwan area
子計畫四	翁靖如	生物科技系	助教授	Targeting Akt signaling pathway in oral cancer
子計畫五	鍾景光	生物科技系	教授	The survey of molecular mechanisms of Chinese herbal medicine induced apoptosis in Human Oral Cavity Cancer Cell line (SCC-4)
子計畫六	高銘欽	醫學系生化科	教授	Sensitized RNAi screening for human oral cancer to identify novel biomarkers
子計畫七	包大羈 蔡輔仁	遺傳研究中心	助教授 教授	A genotype-phenotype study of DNA repair systems from oral cancer patients
子計畫八	蔡銘修	附醫耳鼻喉部	主任	Survey of tumorigenesis of oral cancer with proteomics
子計畫九	李鳳琴	藥學系	教授	Investigation of the mechanisms of oral cancer cell apoptosis by proteomics
子計畫十	魏宗德	生物科技系	助教授	Targeting indoleamine 2,3-dioxygenase to block HER2-mediated oral tumor immune escape
子計畫十一	莊淨媛	醫技系	副教授	Investigating the chemokine profiles and searching biomarkers for lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma
子計畫十二	李妙蓉	醫學系生化科	副教授	Evaluating changes of immune functions in 4-NQO/ arecoline-induced oral tumorigenesis in murine models
子計畫十三	鍾景光	生物科技系	教授	Study of the molecular mechanisms on drug-resistant gene expression in Chinese herbal medicine on human oral cavity cancer cell line in vitro and in vivo
子計畫十四	張乃文	醫學系生化科	副教授	Establishing the animal model of oral cancer and investigating the relationship between cortactin overexpression and oral carcinogenesis

綜合言之，本研究計畫利用口腔癌細胞株及臨床組織標本為材料，並建立口腔癌動物模式，採用不同策略，探討口腔癌之致病機制，並篩選出有效治療口腔癌的中草藥，因此，在整個研究過程中本整合型計畫將使用的新技术如下：

1. RNAi library construction and screening
2. Establishing tissue array from tissue bank
3. Novel animal model induced by combined 4-NQO and arecoline
4. Transgenic mouse

- 5.TCM proteomics
- 6.Microarray
- 7.Oncogene-targeting immune escape

同時將會建立下列的Core Facility：

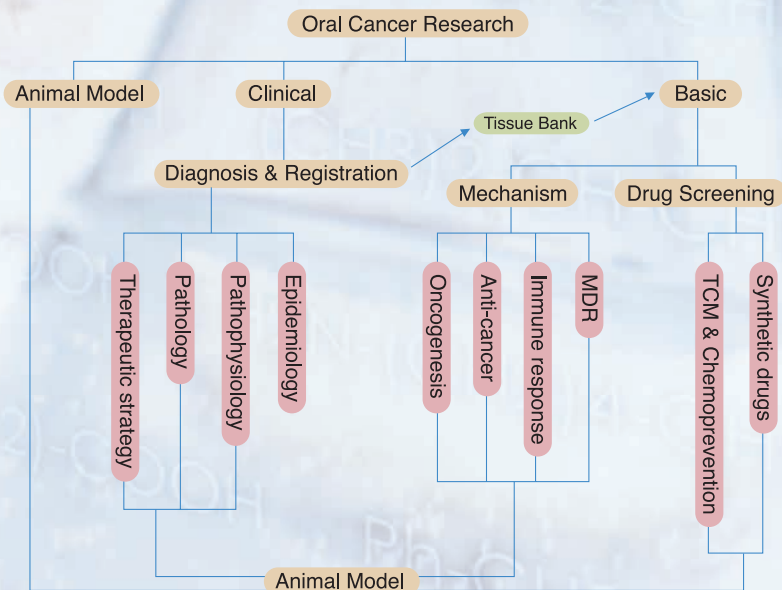
- 1.RNAi library (高銘欽)
- 2.Tissue bank (蔡銘修)
- 3.Animal model (張乃文)
- 4.Bioinformatics (人才徵詢中)

本口腔癌整合型計畫最重要的特點為雙向關聯型，配合動物模式的結果，由基礎研究強化臨床應用，再由臨床發現導引基礎研究，也就是所謂的「From basic research to translational research」，最後希望能找出對抗國人口腔癌之最佳療法，甚至能設計出有效的chemoprevention的策略。(圖一)。

由於本校院刻正傾全力發展並提升研究潛力與層次，而本整合型計畫之成員均為各領域之專才，為充分培植本校院之研發能量，本整合型計畫採多計畫參與，讓更多的研究人才充分發揮所長，累積研究成果，成立堅強的研究團隊，提昇對外競爭力，以利向校外爭取豐富的研究資源，朝國際學術研究水準邁進。因此，本計畫之Central Theme如下：

- 1.整合校院研究人才，針對國人重要疾病，尋求有效的癌症預防與治療方法。
- 2.集中校院研發能量，累積校院研發成果，提昇對外研發競爭力。
- 3.以此為研發模式，推展及應用於本校院其他疾病研究。

最後，為有效掌控本整合型計畫之執行進度與成效，將聘請洪明奇院士、李英雄研發長及楊文光講座教授三人組成Advisory Committee，定期指導並管制各子計畫的研究進度。



圖一 計畫整合流程圖