

# 致力癌症幹細胞研究 尋找治癌新曙光

文／分子醫學中心

中國醫藥大學暨醫療體系蔡長海董事長為加強癌症研究，特別邀請中央研究院洪明奇院士協助，於2006年6月創辦「中國醫藥大學附設醫院分子醫學中心」，由洪明奇院士擔任榮譽主任。洪明奇院士活躍於美國與台灣生物醫學界，現為美國德州大學安德森癌症中心（M.D. Anderson Cancer Center）基

礎醫學研究副校長、分子細胞腫瘤學系教授暨系主任，及乳癌基礎研究中心主任。洪院士在基礎科學研究、癌症治療機轉及轉譯臨床研究等領域，表現備受矚目，為少數擁有不同範疇專長的傑出科學家，近年來，更在多項與癌症相關的臨床實驗與研究方面有劃時代的創見與發現，聞名國際。



分子醫學中心陣容堅強的研究團隊

本院借重洪院士豐富的研究知識與經驗，以及高瞻遠矚的研發視野，特聘其領導分子醫學中心，冀盼與國際的生物醫學研究接軌，朝世界頂尖的醫學研究中心邁進。5年來，分子醫學中心已建立完善的研究環境，目前共聘任12位研究員與115位研究助理及相關人員。

此外，中國醫藥大學於2007年8月成立「癌症生物學研究所」，與分子醫學中心共同運作，分子醫學中心的研究員除進行研究工作之外，亦於癌症生物學研究所授課並指導研究生。癌症生物學研究所更與中央研究院共同成立「癌症生物與藥物研發博士學位學程」。癌症生物學研究所是全台唯一以「癌症生物學」為名及明確以「癌症研究」為發展方向的研究所，針對致癌因子，培養基礎科學研究人才，提供研究生在癌症生物學研究領域多樣化的訓練。癌症生物學研究所這學期共聘任講座教授1位及專任教師8位，迄今已有3屆畢業生共13人，在校學生22人，另有3位學生直升本校「癌症生物與藥物研發博士學位學程」。

### 加速癌症早期診斷

#### 發展台灣本土癌症新療法

本中心的研究主要涵蓋兩大方針：基礎生物學及轉譯醫學。藉由深入探討基礎生物學相關的分子機轉，推動生物科技應用於臨床醫學研究，以防治癌症相關疾病與增進國人健康為宗旨。基礎生物學主要在探討癌症及幹細胞相關的訊息傳遞途徑，尋找新型腫瘤診斷生物標記及抗癌藥物新標靶，以加速

癌症早期診斷試劑及新穎抗癌藥物的發展，有助於開發標靶治療與個人化醫療的新治療標記。轉譯醫學則著重於發展台灣本土癌症相關的新療法。

在洪明奇院士的指導下，分子醫學中心榮獲國科會「幹細胞旗艦計畫」與「私立大專院校發展研發特色計畫」，以及衛生署「癌症卓越研究中心計畫」等多年期整合型計畫補助。另外，各研究員也分別申請到國科會、國衛院、衛生署的多年期個人型計畫補助。

其中，基礎科學研究包括腫瘤發展，癌轉移與抗藥性之訊息傳遞路徑與分子機制（nuclear EGFR、microRNA、ADAM9、L1CAM、ErbB-2、VEGF-C/VEGFR3、E1A、PCNA、CCRL2、HER-2、IKK $\alpha$ 、protein kinase C $\alpha$ 等），enhancer of zeste homolog 2（EZH2）在乳癌幹細胞、癌症發展與人類間質幹細胞分化所扮演的角色。轉譯醫學研究則包括抗乳癌血管新生藥物 Endostatin-cytosine deaminase（Endo-CD），抗癌幹細胞的基因治療（Claudin 4-VISA-BikDD）、肺癌與肝癌治療策略的研發等。以下將詳細介紹癌症幹細胞的研究現況。

### 連續榮獲國科會補助

#### 建立整合型幹細胞研究團隊

幹細胞具有無限增殖以及分化成各種類型細胞的能力，因此被認為對於治療人類疾病擁有極大的醫療潛力。為了能在將來有效地運用此潛力於癌症醫療，因此分子醫學中心在洪明奇院士大力推動下，與多位研究

員共同啟動幹細胞自我更新與分化機制的研究，進行更深入的探討。

值得一提的是，分子醫學中心連續兩期榮獲國科會整合型「幹細胞旗艦計畫」的補助（2007-2011年與2011-2014年）。本中心李龍緣研究員、余永倫研究員、陳雅惠助研究員、鄒瑞煌助研究員及本院血液腫瘤科葉士芃主任均參與第1期與第2期計畫。第2期計畫榮幸地邀請到許重義總執行長、北港分院林欣榮院長與免疫學研究所徐偉成所長共同參與，使得整個幹細胞研究團隊陣容更加堅強。此研究計畫專注於探討訊息傳遞途徑與表基因調控如何參與癌症幹細胞、間質幹細胞及蛛網膜幹細胞的增殖與分化。

### 探討ENHA與乳癌的關聯 積極破解個中奧祕

有別於已分化的癌細胞，癌症幹細胞（亦稱腫瘤起始細胞）具有自我分裂及抵抗化療藥物與輻射線的特性，會導致癌症治療失敗與癌症復發。然而，有關癌症幹細胞特性與調控機制的研究仍然有限，致使發展有效治療法去克服癌症的發展與復發，仍面臨很大的挑戰。越來越多證據顯示，表基因修飾子如Polycomb proteins，對於調控癌症幹細胞非常重要，其中，EZH2已被報導與乳癌及前列腺癌的進展有密切關係。

我們最近的研究更進一步探討EZH2在乳癌幹細胞與癌症發展過程中扮演的角色。增加EZH2表現量會調降DNA損傷的修復，導致乳癌幹細胞內RAF1基因的擴增，從而活化下游ERK訊息傳遞途徑（p-ERK-β-catenin），

並促進乳癌幹細胞族群的擴張。重要的是，我們解開了RAF1-ERK訊息傳遞抑制劑（sorafenib與AZD6244）有效抑制乳癌進展的作用機制，並且深入探討調控EZH2功能的分子機轉，以及它在腫瘤發展與人類間質幹細胞分化效率的重要性。我們也發現參與一個新穎訊息傳遞途徑的蛋白激酶CDK1，可調控EZH2對於Histone蛋白的甲基化活性，進而抑制癌細胞入侵。推斷CDK1-EZH2訊息傳遞途徑在癌細胞的轉移及入侵方面，都是十分重要的。

已知人類間質幹細胞具有分化成多重類型細胞的能力，例如脂肪細胞、骨骼細胞與神經細胞，此分化過程主要是透過複雜的遺傳性及表基因修飾所共同調控。因此，幹細胞保有許多經母系遺傳而來的轉錄因子（如Oct3/4與Sox2），以保持幹細胞本身的多重分化特性，以及具有表基因修飾活性的蛋白質（如Polycomb group proteins：EZH2與Eed）。間質幹細胞在分化成脂肪或骨骼細胞的過程，相互調控且具有專一性，若間質幹細胞分化成脂肪或骨骼細胞間的調控機制被破壞，將會引起許多不同的疾病。

最近我們的研究指出，透過抑制EZH2磷酸化蛋白的甲基化活性，能引導人類間質幹細胞分化為骨骼細胞。此外，如果EZH2蛋白離開HDAC9c基因的啟動子，會增加HDAC9c表現量以及細胞核內HDAC9c與PPAR $\gamma$ 2的互動狀態，進而中斷PPAR $\gamma$ 2活性，並阻止形成脂肪細胞，相對地促進骨骼分化。另一項研究則顯示，人類間質幹細胞分化為神經細胞的過程中，EZH2會離開type I phosphatidylinositol-4-phosphate

5-kinase- $\gamma$  (PIP5K1C) 基因的啟動子，增加 PIP5K1C 的表現量並產生 phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate [PI(4,5)P<sub>2</sub>]，之後會活化細胞內鈣離子信號並促進神經細胞分化。藉由抑 PIP5K1C 基因，可使 EZH2 負向調控神經細胞分化所必需的細胞內鈣離子信號。

此整合型研究計畫預期能在台灣建立一個研究能量強大的整合性幹細胞團隊，探討幹細胞的生物特性，並將台灣幹細胞研究成果提升至世界水準。這項計畫的成功，將有助於發展人類疾病與癌症的新型細胞療法。

## 癌症研究成果豐碩 極具國際競爭優勢

除了以上研究成果，分子醫學中心也呈現卓越與多元化的基礎癌症研究成果。目前本中心已建立癌症訊息傳遞網路及多種原位腫瘤動物模型，提供研究平台以評估臨床前藥物療效測試、動物毒性試驗、開發標靶治療新藥物與鑑定生物分子標記。其中，肝癌及肺癌基因治療已經在動物模型試驗中顯示出極佳的治療效果，尤其是肝癌基因治療，正積極朝向人體臨床試驗發展。

本中心成立5年多，已發表癌症及幹細胞相關研究論文共116篇，期刊影響指數 (IF) 平均為7.38。其中有19篇論文是發表在高點數的知名國際期刊如 Nature、Cell、Cancer Cell、Nature Cell Biology 及 Molecular Cell 等。

由於中國醫藥大學暨醫療體系積極發展癌症醫療與研究，並與安德森癌症中心建立多年的合作模式，中國醫藥大學暨醫療體系於2008年6月5日正式與安德森癌症中心簽約，締結姐妹院的合作關係。分子醫學中心

與安德森癌症中心現有多項合作計畫正在進行，包括口腔癌、乳癌、肺癌與癌症幹細胞等相關研究，成績斐然。

這些成果顯示分子醫學中心極具國際競爭的優勢，有潛力成為癌症訊息傳遞網路與轉譯醫學的研究中心。

## 打造癌症個人化醫療 協助相關的生醫研發

我們期望加速推動轉譯醫學，發展新穎的癌症標記與標靶基因，透過臨床試驗以及與醫師合作，打造完整的癌症個人化醫療策略。此外，還將研發防癌與抗癌相關產品、促成產學合作的研究發展、協助國內生醫研發、提升國家整體的生物科技產業能力。

本中心目前除了與洪明奇院士密切合作，也積極拓展與其他國內外大學及研究機構的交流合作，爭取更多的國家型及多年期研究計畫，並致力於研究成果質與量的提升，除以 IF > 10 的期刊論文為目標，亦鎖定國際指標性期刊如 Nature 與 Science 系列，此舉將增進國內研究水準及國內研究人員在國際間的學術競爭能力。

分子醫學中心與癌症生物研究所將聯手提升校院研究競爭力，培育未來科學研究領導人才，期盼成為亞洲首屈一指的前瞻性研發機構與人才培育中心。

## 致謝

感謝分子醫學中心李龍緣研究員、余永倫研究員、陳雅惠助研究員與鄒瑞煌助研究員提供寶貴的幹細胞研究成果；也感謝參與「幹細胞旗艦計畫」的許重義總執行長、北

港分院林欣榮院長、免疫學研究所徐偉成所長與血液腫瘤科葉士芃主任。

感謝吳鑫茹專員與陳孟良管理師彙整相關資料，並且要感謝國科會整合型「幹細胞旗艦計畫」(NSC-3111-B-039)的經費補助。☺

**參考資料**

1.Chang, C-J., Yang, J-Y., Xia, W., Chen, C-T., Xie, X., Chao, C-H., Woodward, W. A., Hortobagyi, G. N. and Hung, M-C. EZH2 promotes expansion of breast cancer tumor initiating cells through activation of RAF-  $\beta$  -catenin signaling. *Cancer Cell* 19(1):86-100, 2011.

2.Wei, Y., Chen, Y-H., Li, L-Y., Lang, J., Yeh, S-P., Shi, B., Yang, C-C., Yang, J-Y., Lin, C-Y., Lai, C-C. and

Hung, M-C. CDK1-dependent phosphorylation of EZH2 suppresses methylation of H3K27 and promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Nat Cell Biol* 13(1):87-94, 2011.

3.Chen, Y-H., Yeh, F-L., Yeh, S-P., Ma, H-T., Hung, S-C., Hung, M-C. and Li, L-Y. MITR is a switch that promotes osteogenesis and inhibits adipogenesis of mesenchymal stem cells by inactivating PPAR  $\gamma$  -2. *Journal of Biological Chemistry* 286(12):10671-10680, 2011.

4.Yu, Y-L., Chou, R-H., Chen, L-T., Shyu, W-C., Hsieh, S-C., Wu, C-S., Zeng, H-J., Yeh, S-P., Yang, D-M., Hung, S-C., and Hung, M-C. EZH2 regulates neuronal differentiation of mesenchymal stem cells through PIP5K1C-dependent calcium signaling. *Journal of Biological Chemistry* 286(11):9657-9667, 2011.



中國醫藥大學暨醫療體系於2008年6月5日與美國德州大學安德森癌症中心簽約，締結姊妹院的合作關係。