

國立臺灣大學醫學院研究生優秀著作獎獎勵辦法

(84.06.12)	83 學年度醫學院學術整合委員會第四次會議通過
(85.04.26)	84 學年度醫學院學術整合委員會第三次會議修正通過
(89.01.05)	88 學年度醫學院學術整合委員會第一次會議修正通過
(89.03.17)	88 學年度醫學院學術整合委員會第二次會議修正通過
(90.10.30)	90 學年度醫學院學術整合委員會第一次會議修正通過
(96.03.20)	95 學年度醫學院學術整合委員會第二次會議修正通過
(98.03.23)	97 學年度醫學院學術整合委員會第一次會議修正通過
(98.10.08)	98 學年度醫學院學術整合委員會第二次會議修正通過
(99.07.20)	98 學年度醫學院學術整合委員會第五次會議修正通過

- 一、國立臺灣大學醫學院（以下簡稱本院）為獎勵研究生從事學術研究，以提昇學術水準及培育醫學優秀研究人才，特設置「研究生優秀著作獎」。
- 二、獎勵對象：本院研究生從事學術研究，其研究著作成績優異者，原則上由各單位推薦若干名參選。
- 三、獎勵名額：每學年若干名。
- 四、獎勵類別：分「博士」、「碩士」兩類著作獎，各類著作獎設「傑出」、「優等」、「佳作」三級。
- 五、獎勵方式：各得獎者，本院除頒發獎金外，另頒給獎牌乙座。但已獲得其他獎項之獎金，大於本院研究生優秀著作獎獎金者，只頒獎牌，不另頒發獎金。
- 六、參選人之資格及參選之著作應符合下列規定：
 1. 限本院在學或畢業三年內之學生提出申請。其著作係由本院專任或兼任教師指導，並於國內完成之學位論文。
 2. 論文須已發表，或已被接受發表，或已提出正式專利申請者，博士生申請者限第一作者，碩士生申請者限第一或第二作者，但如係第二作者，則必須由指導教授證明其工作性質。
 3. 以專利方式提出之申請者，須併同提出專利申請證明文件及擬發表論文之初稿全文。
 4. 獲獎之論文，另以壁報方式展示其參選著作。
- 七、評審方式：
 1. 由學術整合委員會研究獎勵評審小組組成審查委員會，進行評審作業。評審方式分初審及複審。評審重點包括論文內容、各個不同學門的競爭力（如各領域排名等）、研究生創造性思考之能力、綜合組織判斷能力及獨立研究能力。
 2. 審查委員會於評審後，報請學術整合委員會公布。
- 八、優秀著作獎勵所需經費由本院相關經費項下支應。
- 九、本辦法經學術整合委員會通過，自發布日施行。

國立臺灣大學醫學院大學生學術研究獎勵辦法

(99.07.20) 98 學年度醫學院學術整合委員會第五次會議通過

- 一、國立臺灣大學醫學院（以下簡稱本院）為獎勵大學生從事學術研究，以提昇學術水準及培育優秀醫學研究人才，特設置「大學生學術研究獎勵」。
- 二、獎勵對象：本院大學生參與學術研究成績優異者，由各單位提出參選。
- 三、獎勵名額：每學年若干名。
- 四、獎勵類別：設「傑出」、「優等」、「佳作」、「勵學」四級。
- 五、獎勵方式：除頒發獎金外，另頒給獎狀乙紙，以茲鼓勵。但已獲得其他獎項之獎金，大於本院大學生學術研究獎勵獎金者，只頒獎狀，不另頒發獎金。
- 六、參選人資格及參選之著作應符合下列規定：
 - 1.本院在學學生或本院畢業生，且畢業未滿一年（所謂一年內係指以提出申請之學年度為計算基準）。
 - 2.參選之著作或研究報告，限於本院專任、合聘或臨床兼任教師指導完成者。
 - 3.參選人需參與研究達三個月以上。
 - 4.參選人得每年提出申請，唯不得以相同著作或研究報告內容重覆參選。
 - 5.參選人同年度如已申請臺大基因體醫學研究中心獎勵者，不得重覆申請本獎勵。
- 七、評審方式：
 - 1.由學術整合委員會研究獎勵評審小組組成審查委員會，進行評審作業。評審重點包括大學生創造性思考之能力、綜合組織判斷能力、參與研究情形及獨立研究能力。
 - 2.書面審查通過者，由委員會擇優邀請進行複審相關口頭報告，以評審出各獎項優勝者。
 - 3.審查委員會於評審後，報請學術整合委員會公布。
- 八、本項獎勵所需經費由本院相關經費項下支應。
- 九、本辦法經學術整合委員會通過，自發布日施行。

國立臺灣大學醫學院 101 學年度

研究生優秀著作獎暨大學生學術研究獎勵

獲獎名單

博士班

姓名	所別	指導教授	參選論文	獎別
林俞妤	分醫所	周祖述	Aberrant nuclear localization of EBP50 promotes colorectal carcinogenesis in xenotransplanted mice by modulating TCF-1 and β -catenin interactions.	傑出獎
徐玉真	醫技所	林淑華	Serine protease hepsin regulates hepatocyte size and hemodynamic retention of tumor cells by hepatocyte growth factor signaling in mice.	
陳忠信	臨醫所	蒲永孝	Aristolochic acid-associated urothelial carcinoma in Taiwan.	
陳柏任	微生物學科	葉秀慧	Androgen Pathway Stimulates MicroRNA-216a Transcription to Suppress the Tumor Suppressor in Lung Cancer-1 Gene in Early Hepatocarcinogenesis.	
柯泰名	微生物學科	陳垣崇	Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome.	優等獎
謝好葳	職治所	林克忠	Dose-Response Relationship of Robot-Assisted Stroke Motor Rehabilitation: The Impact of Initial Motor Status.	
蔡培譯	分醫所	簡正鼎	Activity-dependent retrograde laminin A signaling regulates synapse growth at <i>Drosophila</i> neuromuscular junctions.	

李亦宸	醫工所	楊台鴻	Combination of media, biomaterials and extracellular matrix proteins to enhance the differentiation of neural stem/precursor cells into neurons.	優等獎
吳嘉峯	臨醫所	張美惠	The effect of puberty onset on spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in men.	
張洲維	微生物學科	陳美如	Epstein-Barr virus protein kinase BGLF4 targets the nucleus through interaction with nucleoporins.	
鄭乃禎	醫工所	楊台鴻	The influence of spheroid formation of human adipose-derived stem cells on chitosan films on stemness and differentiation capabilities.	
邱舜南	臨醫所	吳美環	Increased microvolt T-wave alternans in patients with repaired tetralogy of Fallot.	
張倩馨	藥理所	黃德富	The antithrombotic effects of synthetic polypeptides derived from snake venom C-type lectins: Involvement of Platelet Glycoprotein VI antagonism.	
楊育臻	微生物學科	李財坤	Topoisomerase II-mediated DNA cleavage and mutagenesis activated by nitric oxide underlie the inflammation-associated tumorigenesis.	
吳允升	臨醫所	吳寬墩	Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality.	佳作獎
張勝南	臨醫所	蔡佳醞	A functional variant in the promoter region regulates the C-reactive protein gene and is a potential candidate for increased risk of atrial fibrillation.	
陳振耀	分醫所	周祖述	Phosphorylation of EBP50 negatively regulates β -PIX-dependent Rac1 activity in anoikis.	
朱冠驊	免疫所	江伯倫	Regulatory T Cells Induced by Mucosal B Cells Alleviate Allergic Airway Hypersensitivity.	

曾屏輝	臨醫所	吳明賢	Association of Diabetes and Hemoglobin A1c Levels With Gastrointestinal Manifestations.	佳作獎
商志雍	臨醫所	高淑芬	Improving visual memory, attention and school function with atomoxetine in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder.	
戴允元	臨牙所	陳敏慧	FGF-9 accelerates epithelial invagination for ectodermal organogenesis in real time bioengineered organ manipulation.	
徐維彬	微生物學科	王萬波	Cellular Protein HAX1 Interacts With Influenza A Virus Polymerase PA Subunit and Impedes Its Nuclear Translocation.	
黃銘宏	腫瘤所	楊志新	MEK inhibitors reverse resistance in epidermal growth factor receptor mutation lung cancer cells with acquired resistance to gefitinib.	
黃怡晴	醫工所	林頌然	Scalable production of controllable dermal papilla spheroids on PVA surfaces and the effects of spheroid size on hair follicle regeneration.	
余兆武	藥學所	陳基旺	Efficient Microwave-Assisted Pd-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Chlorides in the Presence of Carbonate.	
范碧娟	藥理所	邱麗珠	Plasma calcitonin gene-related peptide in diagnosing and predicting paediatric migraine.	
王禎麒	醫工所	林峯輝	Cartilage regeneration in SCID mice using a highly organized three-dimensional alginate scaffold.	
汪佩蓉	物治系	廖華芳	Individualized Behavioral Assessments and Maternal Ratings of Mastery Motivation in Mental Age–Matched Toddlers With and Without Motor Delay.	
劉紀秀	解剖學暨細胞生物學研究所	錢宗良	Molecular Cloning and Characterization of Chicken Neuronal Intermediate Filament Protein α -Internexin.	

李玠樺	微生物學科	李財坤	Anthracenedione–methionine conjugates are novel topoisomerase II-targeting anticancer agents with favorable drug resistance profiles.	佳作獎
林亭妤	醫技所	林淑萍	A Cysteine-Reactive Alkyl Hydroquinone Modifies Topoisomerase II α , Enhances DNA Breakage, and Induces Apoptosis in Cancer Cells.	
沈佩妤	臨醫所	胡芳蓉	The Role of Type III Secretion System and Lens Material on the Adhesion of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> to Contact Lenses.	
洪秀娟	物治系	曹昭懿	Effect of pelvic-floor muscle strengthening on bladder neck mobility: a clinical trial.	
莊琮亮	醫工所	林啟萬	A polycarbonate based surface plasmon resonance sensing cartridge for high sensitivity HBV loop-mediated isothermal amplification.	
劉明哲	醫技所	廖淑貞	10'(Z),13'(E)-Heptadecadienylhydroquinone Inhibits Swarming and Virulence Factors and Increases Polymyxin B Susceptibility in <i>Proteus mirabilis</i> .	
莊祐中	臨醫所	張上淳	Using the rate of bacterial clearance determined by real-time polymerase chain reaction as a timely surrogate marker to evaluate the appropriateness of antibiotic usage in critical patients with <i>Acinetobacter baumannii</i> bacteremia.	
邵幼雲	腫瘤所	鄭安理	Serum Insulin-Like Growth Factor-1 Levels Predict Outcomes of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Receiving Antiangiogenic Therapy.	

碩士班

姓名	所別	指導教授	參選論文	獎別
劉柏廷	微生物學科	陳美如	The ESCRT Machinery Is Recruited by the Viral BFRF1 Protein to the Nucleus -Associated Membrane for the Maturation of Epstein-Barr Virus.	傑出獎
賴宗志	臨醫所	張淑媛	Trends of transmitted drug resistance of HIV-1 and its impact on treatment response to first-line antiretroviral therapy in Taiwan.	優等獎
林宜潔	藥理學科	林琬琬	Regulation of Inflammatory Response by 3-Methyladenine Involves the Coordinative Actions on Akt and Glycogen Synthase Kinase 3 β Rather than Autophagy.	
陳協成	病理學科	鄭永銘	SIRT1 Promotes Tumorigenesis and Resistance to Chemotherapy in Hepatocellular Carcinoma and its Expression Predicts Poor Prognosis.	
陳伯翰	微生物學科	陳小梨	BCAS2 is essential for <i>Drosophila</i> viability and functions in pre-mRNA splicing.	佳作獎
黃珏蓉	物治系	吳英黛	Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy.	
廖翊翔	藥理學科	林琬琬	HMG-CoA reductase inhibitors activate caspase-1 in human monocytes depending on ATP release and P2X7 activation.	
黃芳儀	病理學科	鄭永銘	Hepatocyte growth factor activates Wnt pathway by transcriptional activation of LEF1 to facilitate tumor invasion.	

學士班

姓名	所別	指導教授	參選論文（報告）	獎別
張皓鈞	醫學系	王振泰	Microbiological and clinical characteristics of vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> bacteraemia in Taiwan: implication of sequence type for prognosis.	傑出獎
卓聖里	醫學系	楊長豪	The role of fenofibrate in preventing oxidative stress-induced retinal neuronal cell death: a new strategy to treat diabetic retinopathy?	優等獎
范夢倪	醫技系	林淑華	單株抗體的製備	佳作獎
游之易	醫技系	林淑華	Dravet 小鼠模型之海馬迴形態探討	
徐孟汎	護理系	吳佳儀	醫院護理師對於自殺行為的認知與接受度	
鄭耀瑜	醫技系	林淑華	Anti-hepsin 單株抗體的純化(Purification of anti-hepsin monoclonal antibody)	
許家寧	醫技系	楊雅倩	選殖並表現小鼠 Ndst1 N 端之蛋白質以檢測 Ndst4 抗血清的專一性	
趙錫均	藥學系	郭錦樺	Analysis of phthalate plasticizers in drugs by sweeping-microemulsion electrokinetic chromatography.	
陳璿安	藥學系	許麗卿	Identification of potential glucose response elements in the promoter region of the human <i>PLK1</i> gene.	
李含恩	醫技系	林淑華	以 PCR 技術鑑定 Cul4B 基因剔除鼠	勵學獎
林雍哲	醫技系	楊雅倩	選殖並表現小鼠 Ndst2 N 端之蛋白質以檢測 Ndst4 抗血清的專一性	
鄧狄生	醫技系	林淑華	Cul4B 基因剔除小鼠的基因型鑑定分析	
劉羿梅	醫技系	高照村	分子生物技術的學習與應用	
林志璞	醫技系	高照村	利用核酸聚合酶連鎖反應偵測脂蛋白原 A5 的多型性	
周沛君	醫技系	林淑華	基因剔除小鼠的基因型鑑定分析-Cul4B 基因	
蕭成維	醫技系	高照村	LPL 藥物活性測試	

獲獎論文簡介

博士班傑出著作獎

分醫所 林俞妤

Aberrant nuclear localization of EBP50 promotes colorectal carcinogenesis in xenotransplanted mice by modulating TCF-1 and β -catenin interactions. (Journal of Clinical Investigation, 2012;122(5):1881–1894)



論文摘要：

β -連鎖蛋白(β -catenin)在 Wnt 訊息傳遞途徑中扮演極重要的角色，細胞中， β -catenin 須與 T cell factors (TCFs)結合，進而調控 Wnt 誘導基因的表現。已知磷酸化蛋白 50(EBP50)能和 β -catenin 結合，並增強 β -catenin 的轉錄活性。本論文證明細胞密度影響 EBP50 是否進入細胞核，經 ChIP-on-chip 分析，發現 EBP50 主要結合於具有 TCF/LEF 共同序列的啟動子區域，並且和具有 PDZ motif 的 TCF-1 isoform B 有交互作用。經由和 EBP50 結合，可以加強 β -catenin 和 TCF-1 複合物的穩定性，更能恢復 β -catenin 和缺乏 β -catenin 結合區域的 TCF，稱為顯性負向 TCF 轉錄因子(dnTCF-1)的結合，進而使 dnTCF-1 由抑制轉成促進生長的角色。利用 siRNA 干擾抑制大腸癌細胞中的 EBP50，可以減少細胞增殖，細胞的非貼附性生長及裸鼠移植腫瘤的生長。此外，免疫組織染色發現腫瘤侵入的前緣會異常表現核內 EBP50，且此現象與大腸直腸癌病人的預後不佳有顯著相關性。

醫技所 徐玉真

Serine protease hepsin regulates hepatocyte size and hemodynamic retention of tumor cells by hepatocyte growth factor signaling in mice. (Hepatology, 2012;56(5):1913-23)



論文摘要：

Hepsin 為第二型穿膜絲胺酸蛋白酶，以肝臟細胞表現量最多，由於 hepsin 基因剔除小鼠無明顯異常，故 Hepsin 生理功能尚待研究。本篇論文結果重要性如下：(1)本論文首次揭露 Hepsin 的生理功能，提供生物體內 Hepsin 可活化 pro-HGF 為肝細胞生長因子的證據；(2)了解肝臟內源性 Hepsin 在維持肝臟結構或調控體內肝細胞生長因子濃度的重要性；(3)利用活體小鼠，直接提供器官微血管過密或肝臟血管竇過窄，會增加體循環血流中的腫瘤細胞留滯於肝臟的直接模型，且該現象屬動態調節；(4)過去文獻多偏重於 Hepsin 與促進癌細胞生長與轉移的關係，並探討以 Hepsin 抗體抑制癌轉移的可能應用。本論文經實驗證明，投予 Hepsin 抗體可能反會促進腫瘤細胞轉移至肝臟的風險，需進一步釐清 Hepsin 各作用功能區及選擇更適合的抗體以供治療應用。

Aristolochic acid-associated urothelial carcinoma in Taiwan. (Proc Natl Acad Sci U S A, 2012;109(21):8241-6)

論文摘要：



此論文利用馬兜鈴酸去氧核糖核酸加合物(暴露證據)與馬兜鈴酸特色性基因突變型態(效應證據)兩種生物指標，探討台灣上泌尿道泌尿上皮癌的致病因是否為馬兜鈴酸。近十數年來，台灣的上泌尿道泌尿上皮癌快速增加，截至本研究開始前，仍無法確認主因。在此研究中，我們發現超過 60%的台灣上泌尿道泌尿上皮癌病人，腎實質中有馬兜鈴酸去氧核糖核酸加合物；此外，研究也發現 31%的病人腫瘤基因上，有非常罕見的 A:T → T:A transversion，但卻是馬兜鈴酸的特色性突變。所有帶有這些特性突變的病人，更有高達 83%的人腎實質中也有馬兜鈴酸去氧核糖核酸加合物。比對世界基因資料庫(IARC)與巴爾幹半島泌尿上皮癌病人，我們的研究證實了台灣至少有三成的病人導因於馬兜鈴酸的暴露。

微生物學科 陳柏任

Androgen Pathway Stimulates MicroRNA-216a Transcription to Suppress the Tumor Suppressor in Lung Cancer-1 Gene in Early Hepatocarcinogenesis. (Hepatology, 2012;56(2):632-43)

論文摘要：



在肝癌中已經發現許多表現異常的微核糖核酸(microRNA)，但在肝癌形成的早期過程卻很少被探討。本研究發現 miR-216a 的表現量在癌症前期(Precancerous stage)就開始異常上升而且在男性病患尤其顯著，針對 miR-216a 性別差異原因作研究，結果發現雄激素訊息傳遞路徑(Androgen pathway)會促進 pri-miR-216a 的轉錄。本研究成功找出 miR-216a 之轉錄起始位置(Transcriptional starting site)，並進一步確認 pri-miR-216a 5'UTR 區間具有一雄激素反應序列(Androgen-responsive element)。除此之外，我們也發現 miR-216a 會透過結合至 TSLC1 抑癌基因之 3'UTR 區間之標的序列，抑制此抑癌基因之表現，進而促進肝細胞的增生和轉移之活性。

最後分析男性肝癌病患的臨床肝臟組織，發現從肝癌前期演變成肝癌的過程，雄激素受體(Androgen receptor)於多數肝臟組織中之表現會增加，並且伴隨著 miR-216a 表現上升及 TSLC1 抑癌基因蛋白表現下降，印證此機制的確有可能發生於男性肝癌病患之癌化過程。本研究因此針對雄激素訊息傳遞路徑參與促進早期男性肝癌形成過程提供了一個新穎的分子機制。

Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. (Journal of allergy and clinical immunology, 2011;128(6):1266-1276)



論文摘要：

Stevens-Johnson syndrome(SJS)是具生命威脅性的嚴重藥物過敏反應。儘管 HLA-B 類型和特定藥物的過敏有關，但 T-cell receptor(TCR)的角色仍然未知。由於 carbamazepine-induced SJS (CBZ-SJS) 和 HLA-B*1502 有高度相關，我們便以此作為研究模組來鑑定 TCR 的致病角色。在體外刺激下，從 CBZ-SJS patients 中所分離的 CD8⁺T cell 可被 CBZ 專一地活化。從 CDR3 spectratyping 中可發現來自 8 個不同病人的 CBZ-specific CD8⁺T cell 有共同並受限的 TCR usage。利用定序分析，VB-11-ISGSY 被鑑定為最優勢的選植株。在 19 個 CBZ-SJS patients 中 16 個有 VB-11-ISGSY，但在 17 個對 CBZ-tolerant patients 皆沒有。此外，即使未服用過藥物的個體且有 VB-11-ISGSY 的 T 細胞也可被 CBZ 所刺激而增生並具毒殺性，且此反應可被 anti-VB-11 所阻斷。更進一步，我們也以 TCR transfectants 來證實其功能。這是第一個發現證實 TCR 為嚴重藥物過敏的致病因子，這不僅可協助藥物過敏的臨床診斷和預防，也提供了治療 SJS 的一個重要標的。

職治系 謝好蕙

Dose-Response Relationship of Robot-Assisted Stroke Motor Rehabilitation: The Impact of Initial Motor Status. (Stroke, 2012;43: 2729-2734)



論文摘要：

研究背景及目的：近年來機器輔助療法(robot-assisted therapy, RT)之運用性逐漸提高，不僅提供可量化性、重複性、互動性及密集性的練習，亦是中風復健中極具潛力的介入方式之一；但卻缺乏 RT 劑量的相關文獻資料。本研究使用較高密集性機器輔助療法(higher-intensity RT)與較低密集性機器輔助療法(lower-intensity RT)來檢驗機器輔助療法的療效以及對於不同起始動作能力的患者之效應。

方法：共 54 位中風個案參與此研究，其被隨機分派至較高密集性機器輔助療法、較低密集性機器輔助療法及一般復健療法三組中的任一組，每位患者皆接受為期 4 周的治療。在治療前、期中及治療後使用傅格梅爾評估量表 (Fugl-Meyer Assessment) 做為主要成效評量工具；次要成效評量工具包含醫學研究會議之肌力量表(Medical Research Council scale)、動作活動日誌(Motor Activity Log)以及中風影響量表(Stroke Impact Scale)。

結果：此研究顯示較高密集性機器輔助療法不論在期中測($P=0.003$ and $P=0.02$)或後測時($P=0.04$ and $P=0.02$)，相較於其他兩組治療在傅格梅爾評估量表分數上皆有顯著的進步。而在次要成效評量指標上，三組內進步量達顯著，但三組的組間差異並無達到顯著。較高密集性機器輔助療法的復原速率比較低密集性機器輔助療法組為快，尤其在傅格梅爾評估量表上。此外，利用散點圖(scatter plot)與曲線配適(curve fitting)分析，結果顯示起始動作為中度缺損

之患者，接受較高密集性機器輔助療法後，相較於起始動作為重度或輕度缺損之患者可獲得較多的動作進步。

結論：此研究顯示高密集性的機器輔助治療可帶給中風患者較佳的動作改善，此結果或可影響未來中風復健之選擇與方向。

分醫所 蔡培譯

Activity-dependent retrograde laminin A signaling regulates synapse growth at *Drosophila* neuromuscular junctions. (Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), 2012;109(43):17699-17704)



論文摘要：

神經系統的逆行信號誘導之突觸活化是經由後突觸細胞對前突觸細胞強化過程，已知如基因表達，細胞骨架的動態和突觸的生長皆參與其中，然而活神經性誘發逆行的信號是否也可負面調控突觸強度仍是全然未知的領域。在本篇研究裡，我們提出層粘連蛋白-A (Laminin A—Lan A) 扮演逆行信號以抑制果蠅神經肌肉鍵結之突觸增長。突觸的整合素訊息傳導路徑包含整合素 βv (integrin βv) 和粘著斑激酶 (Focal Adhesion Kinase-FAK)，這兩者都在爬行活性誘發之經肌肉鍵結之突觸增長中扮演抑制的角色，層粘連蛋白-A 坐落在突觸間隙且只有肌肉細胞表現之層粘連蛋白-A 是在調節肌肉鍵結之突觸增長中具有功能。位於突觸間隙的層粘連蛋白-A 在幼蟲爬行活動，興奮性突觸，突觸後反應以及 Wnt 信號所誘發所調節的神經肌肉鍵結之大小呈現負相關的關聯性，且所有這些調節神經肌肉鍵結之增長皆與層粘連蛋白-A 和整合素 βv 有遺傳相關性，由本篇研究我們得到以下結論，突觸活性負面調節逆行信號層粘連蛋白-A 之表現量進而促進神經肌肉鍵結之突觸增長。

醫工所 李亦宸

Combination of media, biomaterials and extracellular matrix proteins to enhance the differentiation of neural stem/precursor cells into neurons. (Acta Biomaterialia, 2012; 8:3035-3048)



論文摘要：

本研究目的為結合培養基(media)、生醫材料、細胞外基質(extracellular matrix)，誘導神經幹/前驅細胞(neural stem/precursor cells, (NSPC))趨向神經元(neuron)分化。為了了解血清的作用，10%胎牛血清(fetal bovine serum)及從胎牛血清中分離出來的成份被加至無血清培養基(DMEM/F12)去研究是否會影響從胚胎鼠大腦皮質分離出的 NSPC 之分化能力。當培養至 7 天後，發現到血清中分子量小於 100kDa 的成份搭配鹼性纖維母細胞生長因子(basic fibroblast growth factor)可以促進神經元分化；相反地，全血清則是會促進神經膠質細胞 (glial cell) 分化。若再結合聚乙烯乙醇共聚物(poly(ethylene-co-vinyl alcohol))和纖維連接蛋白(fibronectin)，經免疫染色和半定量分析後，從神經球(neurosphere)中爬出的 NSPC 分化表現微管相關蛋白 2(MAP2)的比例被提升至 85%。因此，這個促進神經元分化的環境，是一個有利用在神經科學中有利於控制神經發展的方法。

The effect of puberty onset on spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in men.
(Gastroenterology, 2010;138:942-948)

論文摘要：

研究目地:男性慢性 B 型肝炎帶原患者於各種慢性 B 型肝炎感染相關的併發症包括肝硬化與肝癌發生率顯著的高於女性，本研究目的在於探討青春期發生的早晚與賀爾蒙相關因子對於男性慢性 B 型肝炎帶原者自發性 e 抗原抗體血清轉換年齡與病程的影響。

研究設計:一百位 e 抗原陽性並於小於十歲即開始追蹤的慢性 B 型肝炎帶原男性，他們均被追蹤長達十年以上而被納入本研究族群，我們分析他們 10 歲，15 歲與 20 歲的血清睪固酮(testosterone)的濃度與 B 型肝炎病毒量，我們亦同時分析他們人類男性賀爾蒙(androgen receptor)基因 CAG 重複的長度，以及人類第二型類固醇 5 α 還原酶(steroid 5 α



reductase type II [SRD5A2])基因影響酵素活性之第 89 個胺基酸由纈氨酸(valine [V])變異為白氨酸(leucine [L])之單一核苷酸多形性之差異，此外，一百位患童感染之病毒基因型，追蹤過程之肝功能指數變異與自發性 e 抗原抗體血清轉換年齡與病程資料均納入分析統計。

結果:於追蹤期間共有七十二位患童完成自發性 e 抗原抗體血清轉換，於 15 歲時血清睪固酮(testosterone)的濃度 ≥ 2.5 ng/mL 的男性個案被定義為較早發生青春期的族群他們相較於 15 歲時血清睪固酮(testosterone)的濃度 < 2.5 ng/mL 的男性個案預測較早的生自發性 e 抗原抗體血清轉換(hazard ratio [HR], 2.95; P, 0.005)，發炎期較高的肝指數 (305.7 ± 372.7 vs. 154.8 ± 126.0 IU/L; P, 0.006)，以及從 10 歲至 20 歲期間有較多之血清 B 型肝炎病毒量下降 (1.6 ± 2.4 vs. 0.2 ± 1.4 log₁₀ copies/mL; P, 0.009)。於人類第二型類固醇 5 α 還原酶(steroid 5 α reductase type II [SRD5A2])基因影響酵素活性之第 89 個胺基酸為纈氨酸(valine [V])者相較於該胺基酸為白氨酸(leucine [L])之男童也預測較早的生自發性 e 抗原抗體血清轉換年齡 (中位數年齡, 11.7 vs. 18.7 歲; HR, 1.88; P, 0.028)。

結論:男性慢性 B 型肝炎帶原患者，較早發生青春期與合併有較高人類第二型類固醇 5 α 還原酶(steroid 5 α reductase type II [SRD5A2])基因影響酵素活性之個案，預測較早的生自發性 e 抗原抗體血清轉換，發炎期較高的肝指數以及較多之血清 B 型肝炎病毒量下降。

Epstein-Barr virus protein kinase BGLF4 targets the nucleus through interaction with nucleoporins. (Journal of Virology, 2012;86(15): 8072-8085)



論文摘要：

BGLF4 是 EB 病毒(Epstein-Barr virus)中唯一的蛋白質激酶。在病毒複製的早期主要表現在細胞核中，但在病毒複製晚期則會進入細胞質並被包裹於病毒顆粒中。已知 BGLF4 可藉由磷酸化多種病毒及細胞蛋白質調整細胞環境以促進病毒複製並出核，但對於 BGLF4 本身位置與功能的調控卻仍然未明。在本研究中，藉由系統性的分析蛋白質功能性區域，我們不僅發現 BGLF4 蛋白激酶 N 端及 C 端的蛋白質 2 級螺旋結構對於 BGLF4 位置具有重要調控功能，更發現 BGLF4 蛋白進核(nuclear import)過程不須要細胞質中的調控分子協助。BGLF4 可直接藉由與核孔蛋白(nucleoporins, Nup) Nup62 及 Nup153 的交互作用而進入到細胞核。由於大多數的物質進入細胞核皆須透過核定位訊號(nuclear localization signal)協同細胞質調控分子與核孔蛋白交互作用，因此本研究證明 BGLF4 是透過一個新的進核機制達到細胞核中。

醫工所 鄭乃禎

The influence of spheroid formation of human adipose-derived stem cells on chitosan films on stemness and differentiation capabilities. (Biomaterials, 2012;33(6):1748-58)



論文摘要：

脂肪幹細胞 (adipose stem cell, ASC)是臨床研究上重要的間葉幹細胞來源。我們採用甲殼素膜來培養人類ASC，發現細胞在膜上成球體。結果顯示細胞種植密度越高，形成的ASC球體直徑越大，成球速率也越快。組成細胞球體的大多數ASCs都可存活，且能形成更多laminin和fibronectin等細胞外基質分子。且在無血清培養環境下，ASC球體的存活能力也比平面培養的ASC強。ASC在成球時雖然增生能力受到抑制，一旦從甲殼素膜轉移至其他可供附著的表面生長，便可自球體中爬出並且增生。成球打散後的ASC甚至增生效能更佳且集落形成能力更強。相較於單層培養ASC，ASC球體的多功能性分化 (pluripotency)基因標誌 (Oct4、Sox2和 Nanog)表現量顯著提升，西方墨點法和免疫螢光染色亦證實其蛋白質表現量也增加。在甲殼素膜上成球體的ASC不僅保有分化為間葉系細胞的能力，甚至轉分化 (transdifferentiation)為神經細胞或肝細胞之能力更佳。動物實驗顯示注射ASC球體可增加細胞注射入組織後的存活率，故ASC在甲殼素膜上形成球體可增進其治療潛力。

Increased microvolt T-wave alternans in patients with repaired tetralogy of Fallot. (International Journal of Cardiology, 2012;159(3):220-4)



論文摘要：

背景：以運動心電圖合併微小 T 波變異度 (microvolt T wave alternans) 為再極化異質性重要指標，在成人心臟衰竭有相當高心律不整預測度，但在法洛氏四重症病人應用仍未知。

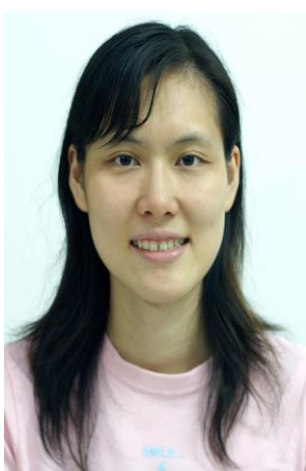
方法：總共有 101 位 (60% 男性) 法洛氏四重症術後病人接受運動心電圖及修正平均移動分析微小 T 波變異度。另外我們也分析 103 位年齡性別相配合的正常人作為對照組。

結果：101 位病人平均年齡 20.0 ± 10.6 歲，平均 4.8 ± 5.8 歲接受手術，其中 60.4% 接受跨瓣膜補片手術。扣除 11 位病人微小 T 波變異度為未定，其餘 90 位病人微小 T 波變異度較正常對照組來的大 (25.1 ± 14.0 比 $17.6 \pm 9.2 \mu V$, $p < 0.001$)，此數值與嚴重肺動脈逆流相關 ($p = 0.006$)。10 (9.9%) 位病人有晚期心室性心律不整，而這 10 位病人有較高的 T 波變異度 (34.0 ± 16.5 vs. 24.2 ± 13.5 , $p = 0.053$)。雖然其對心律不整預測度並未比 QRS 間距佳，但在加入此因子可增加 QRS 間距對心律不整的陽性及陰性預測度。

結論：法洛氏四重症術後病人以修正平均移動分析微小 T 波變異度，較正常人為高，特別在嚴重肺動脈逆流及曾有過心律不整病人尤其明顯，然而對於預測心律不整並未較 QRS 好。

藥理學科張倩馨

The antithrombotic effects of synthetic polypeptides derived from snake venom C-type lectins: Involvement of Platelet Glycoprotein VI antagonism. (專利申請)



論文摘要：

受傷的血管暴露出 collagen，會吸引周遭血液中血小板黏附並釋放凝集因子，反覆進行一連串連鎖反應後，最終產生血小板凝集的現象。蛇毒蛋白中的 C-type lectin proteins 會與血小板上的不同受體 (包括 GPIb、integrin $\alpha 2 \beta 1$ 和 GPVI) 結合，進而影響血小板功能。我們先前研究發現 trowaglerix 是一個專一性作用於血小板 GPVI 受體上的蛇毒蛋白，進而誘發血小板凝集。我們利用此蛇毒蛋白當作模板，設計了小分子來觀察對於血小板凝集的影響。發現 trowaglerix α 次單元的六胜肽能夠選擇性抑制 collagen 所引發的血小板凝集，對於活化後 P-selectin 和 thromboxane B2 產生也有抑制，同時也證明此六胜肽衍生物 (如 decapeptide) 是專一性作用在血小板 GPVI 受體上而產生抑制作用。此外它們在活體上也有顯著的抗血栓作用卻不會造成出血的副作用，顯示此六胜肽系列衍生物將能成為新穎且專一性的抗血栓藥物。

Topoisomerase II-mediated DNA cleavage and mutagenesis activated by nitric oxide underlie the inflammation-associated tumorigenesis. (Antioxidants & Redox Signaling, 2013;18(10): 1129-40)



論文摘要：

近年來的研究指出發炎反應與癌症的發生是有相關的。在本篇的論文研究主要是著重於一氧化氮 (Nitric oxide, NO) 誘導的第二型拓撲異構酶 (Topoisomerase 2, TOP2) 相關的DNA損傷和基因組不穩定性。我們實驗結果說明，在S-亞硝基穀胱甘肽 (GSNO) 釋放NO的誘導下，可以引起小鼠皮膚黑色素瘤形成。利用共培養實驗探討組織在發炎情形下巨噬細胞引起的DNA損傷誘導腫瘤發生的機制與TOP2有關。GSNO可以有效的誘導TOP2 β -DNA複合物 (TOP2 β CC) 產生。而且GSNO會因為TOP2 β cc而誘導較高的細胞突變率與細胞毒性。此外，GSNO誘導的黑色素瘤的發病率在小鼠皮膚實驗中，發現當TOP2 β 基因剔除後，小鼠黑色素瘤的發生的數量會降低。這些結果指出TOP2 β 參與在慢性炎症過程中與NO相關的細胞突變會提高癌症發生的風險。

博士班佳作著作獎

臨醫所 吳允升

Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. (Kidney International, 2011;80:1222–1230)



論文摘要：

慢性腎病是預測急性腎損傷病人預後的一個重要指標。我們首先運用病人基礎腎功能再搭配上住院過程急性腎損傷嚴重程度分級(RIFLE)來預測病人出院後的存活和慢性長期透析。平均追蹤4.8年發現COX模式顯示病人有慢性伴隨急性腎損傷會有長期較高的死亡率(HR=3.3)。此發生率是每百人年22.4和0.17在有和無慢性腎病。同樣的病人有慢性腎病也會有較高機會產生長期透析(HE=213)。因此慢性腎病人急性變化會產生長期較差預後提供慢性腎病人長期照護的參考。

A functional variant in the promoter region regulates the C-reactive protein gene and is a potential candidate for increased risk of atrial fibrillation. (J Intern Med, 2012;272:305-315)



論文摘要：

研究目的：從以往的研究可以發現血中的CRP指數，會跟後續是否會發生心房顫動有關，但是CRP對於心肌細胞的作用，以及CRP的基因型變異是否也會影響心房顫動的發生，都是屬於未知的領域。

方法：我們藉由不同區域的族群來分析CRP的基因型跟心房顫動的關聯性，另外也藉由功能性的研究來探討箇中原因。

結果：CRP的390A基因型除了會增加血中CRP濃度，使得患者有較高的機會發生心房顫動外，C-390A / C-390T變異型，也會跟G1059C在exon2的地方產生連鎖不平衡遺傳。另外我們也發現到CRP會增加L-type鈣離子通道的流量，但是並不會影響心房纖維細胞中前膠原組織 (procollagens)的表現。

結論：CRP的基因變異型會影響心房顫動發生的風險性，牽涉其中的機轉有可能是因為藉由增加心房組織的鈣離子通道所引起的。

Phosphorylation of EBP50 negatively regulates β -PIX-dependent Rac1 activity in anoikis. (Cell Death & Differentiation, 2012;19(6):1027-37)



論文摘要：

EBP50 為一高度磷酸化的骨架蛋白，其參與了許多細胞內的訊息傳導。磷酸化修飾已知與 EBP50 的功能調控有很密切的關係。本論文中，我們運用磷酸化專一性抗體以及定點突變技術，驗證了犬科動物 EBP50 上排序第 347 與 348 個絲胺酸(serine)可透過蛋白磷酸酶 C(protein kinase C)修飾為磷酸化絲胺酸。隨著此二定點被磷酸化，EBP50 在細胞內的分佈會從細胞膜上轉移至細胞質。同時，EBP50 與 ezrin 蛋白以及 β -PIX 蛋白的結合關係亦會在此二絲胺酸被磷酸化後走向分離。目前已知，ezrin 和 β -PIX 皆參與並促進 Rac1 蛋白的活化。當細胞大量表現突變蛋白以模擬 EBP50 於第 347、348 個絲胺酸被磷酸化時，該細胞內

Rac1 的活化會受到抑制。此外，當附著的細胞自培養皿基層剝離時，亦可觀察到此二絲胺酸的磷酸化修飾在懸浮的細胞中明顯地被誘發並增加。此現象被進一步釐清是蛋白磷酸酶 C 與蛋白去磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A)兩者同時作用於此二絲胺酸並互相抵銷的最終結果。而懸浮細胞內 Rac1 的活化則會因為 EBP50 被磷酸化而受到抑制並導致細胞走向失巢凋亡(anoikis)。綜觀本論文的結果，我們認為 EBP50 藉由磷酸化修飾的改變以及細胞內分布位置的轉換參與了 Rac1 的功能調控。

Regulatory T Cells Induced by Mucosal B Cells Alleviate Allergic Airway Hypersensitivity.
(Am J Respir Cell Mol Biol, 2012;46(5): 651–659)



論文摘要：

氣喘是常見的慢性過敏性呼吸道疾病，藉由誘發黏膜免疫耐受性被證實可用來治療過敏性疾。B 細胞是組成皮耶氏體(Peyer's patches)的主要細胞群，過去報導指出，B 細胞可以誘發調節性 T 細胞(regulatory T cells)的產生。本篇研究探討皮耶氏體 B 細胞誘發調節性 T 細胞〈在此稱為 Treg-of-B 細胞〉的功能。我們發現，皮耶氏體 B 細胞被抗原刺激後，呈現偏耐受性(tolerogenic)的特徵，並藉由直接接觸及介白素 10 的作用下，誘發 Treg-of-B 細胞。Treg-of-B 細胞表現 CTLA4，ICOS，OX40，PD-1 和 TNFR2，並分泌低量的 IL-2 及高量的 IL-10。Treg-of-B 細胞可以有效降低效應 T 細胞(effector T cell)增生。繼轉移 Treg-of-B 細胞到小鼠體內可以有效抑制 Th2 細胞激素產生，減少嗜酸性球浸潤到肺部，緩解小鼠氣喘的症狀。故黏膜 B 細胞可以誘發調節性 T 細胞，具有治療過敏性症狀的潛力。

臨醫所 曾屏輝

Association of Diabetes and Hemoglobin A1c Levels With Gastrointestinal Manifestations.
(Diabetes Care, 2012;35:1053-60)



論文摘要：

糖尿病患者常會出現各種胃腸併發症，進而影響患者之生活品質及血糖控制。本研究分析 2009 年間於台大醫院健康管理中心接受自費健康檢查共 7770 位個案之內視鏡及臨床資料，分為糖尿病患者及非糖尿病個案兩群，分析各種主觀胃腸道症狀及客觀之消化道內視鏡病灶盛行率及臨床特徵，並進一步探討其與血糖控制狀況及各種糖尿病併發症的交互關係。

此研究發現糖尿病患者(約 9.3%)各種主觀胃腸道症狀相較於一般非糖尿病族群顯著較低。相反地，各種客觀之內視鏡病灶盛行率則顯著較高，包括糜爛性食道炎、巴瑞特氏食道 (Barrett's esophagus)、消化性潰瘍及胃腸息肉等。較高的血中糖化血紅素濃度也與較少的胃腸道症狀及較多的胃腸道內視鏡異常有關，此矛盾的臨床表現值得未來進一步的研究。

Improving visual memory, attention and school function with atomoxetine in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. (Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2012; 22(5):353-363)

論文摘要：



我們去年發表了世界上第一篇視覺記憶(visual memory)障礙是注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)之內在表現型(endophenotype)的研究，延續這個主軸，我們更進一步探討視覺記憶障礙是否可經由藥物治療加以改善。在本研究中，我們一共收集了 30 位 8 到 16 歲的 ADHD 病患，在服用藥物 atomoxetine 前、服用藥物四週後、以及服用藥物十二週之後，以神經心理測驗工具 Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)評估受測者的視覺記憶，包括 Spatial Recognition Memory (SRM)和 Pattern Recognition Memory (PRM)等兩個分測驗，另外我們也以 Continuous Performance Test 評估 atomoxetine 對於病患的注意力療效，結果我們發現，在服用 atomoxetine 四週和十二週之後，ADHD 病患的視覺記憶功能確實有顯著的改善，而且在注意力、學業、以及人際關係等方面都有顯著的進步，本研究是國際上第一個證實了 atomoxetine 可以有效改善 ADHD 病患的視覺記憶，未來將有助於 ADHD 的神經傳導物質研究以及 ADHD 病理生理機轉的探究。

FGF-9 accelerates epithelial invagination for ectodermal organogenesis in real time bioengineered organ manipulation. (Cell Communication and Signaling, 2012;10:34 doi:10.1186/1478-811X-10-34)

論文摘要：



上皮層增厚並套疊進入間葉層(Epithelial invagination)是外胚層器官發育機轉的開始。雖然有許多生長因子被發現可調控外胚層器官，但對於它們即時性(real-time)的作用卻無法提供深入了解。細胞與基質電阻抗判斷技術(Electric cell-substrate impedance sensing, ECIS)可利用細胞在微電極上介面電阻的改變量以即時偵測器官或細胞的厚度改變。過去常用以偵測癌症細胞入侵組織器官的變化。由於上皮向間葉層套疊過程近似入侵，是以本論文利用已知的生物工程外胚層器官重組技術(bioengineered ectodermal organ)，將第 14 天大的老鼠胚胎內第一大白齒牙胚取出並切開上皮與間葉，利用細胞重組技術再生外胚層器官，將其培養在微電極上，建立重組器官電阻抗即時偵測模組(bioengineered organ-ECIS model)，藉以即時偵測第九號纖維母細胞成長因子(FGF-9)加速外胚層器官上皮增厚向間葉套疊(epithelial invagination)以誘發外胚層器官發育的機轉。並據此提出纖維母細胞成長因子(FGFs)與骨構型蛋白(BMPs)在外胚層器官發育過程中同樣佔有主導地位(FGF-BMP balancing system)。

Cellular Protein HAX1 Interacts With Influenza A Virus Polymerase PA Subunit and Impedes Its Nuclear Translocation. (J. of Virology, 2013;87(1):110-123)



論文摘要：

A 型流感病毒的基因體是 RNA，其轉譯及複製的過程是透過病毒本身的 RNA-dependent RNA polymerase 在宿主細胞核中進行，而這 RNA-dependent RNA polymerase 是由 PB1, PB2, PA 等蛋白所組成。此外宿主細胞的分子在病毒的轉譯及複製過程中也扮演重要的角色。因此，我們為了找尋其他的細胞分子會與 A 型流感病毒蛋白 PA 交互作用，所以利用 HeLa cDNA 庫於酵母菌雙雜交系統中做篩選，結果釣到 6 個可能與 PA 交互作用的細胞蛋白。在本篇研究裡我們專注其中一個細胞蛋白 HAX1，其已知的功能是抑制細胞凋亡。我們利用 GST-pull down 與 Co-IP 的實驗方法證實，無論在 in vitro 和 in vivo 下，PA 都會與 HAX1 交互作用，進一步我們也證實了 HAX1 是透過結合上 PA 的 NLS 序列作交互作用。在 HAX1 knock-down 細胞株裡，發現 PA 進入細胞核的現象有明顯增加，且在 HAX1 表現回補時，此現象會回復。因此我們認為 HAX1 會抑制 PA 的核內聚集。另一方面，我們利用 minigenome 方法，分析聚合酶的活性，發現在 HAX1 knock-down 細胞裡，聚合酶的活性有明顯增加，同樣地 HAX1 回補時，此現象也會回復。最後在測定病毒的力價時，也發現相同的結果。綜合所有結果，我們不只是提供一個影響 PA 進核機制的新觀點，且也發現一個細胞內生性的分子能抑制 A 型流感的感染的藥物研發的潛力。

腫瘤所 黃銘宏

MEK inhibitors reverse resistance in epidermal growth factor receptor mutation lung cancer cells with acquired resistance to gefitinib. (Molecular Oncology, 2013;7(1):112-120)



論文摘要：

表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑 (EGFR-TKI) 如 gefitinib，對於表皮生長因子受體 (EGFR) 具有特殊突變的肺腺癌細胞有很好的療效，但是長時間使用後，則會有抗藥性的產生，所以發展有效的治療方法來抵抗抗藥性是非常重要的課題。我們利用表皮生長因子受體 (EGFR) 具有特殊突變對 gefitinib 很敏感的 PC-9 細胞來建立抗藥性細胞，已知的抗藥性機轉都不存在於我們的抗藥性細胞中，比較表皮生長因子受體 (EGFR) 所誘發的訊息傳遞在抗藥性細胞和原本的 PC-9 細胞之間的差異，發現在抗藥性細胞中表皮生長因子 (EGF) 誘發下游 ERK 的磷酸化是無法被 gefitinib 所抑制，更進一步發現這些抗藥性細胞出現原本 PC-9 細胞所沒有的 NRAS Q61K 突變。AZD6244 和 CI1040 是 MEK 的抑制劑，在抗藥性細胞中與 gefitinib 一起合用能抵抗對 gefitinib 的抗藥性造成細胞凋亡 (apoptosis)，而且在動物實驗中也驗證唯有將 MEK 的抑制劑和 gefitinib 一起合用才能有效抑制腫瘤的生長，或許當肺腺癌細胞對 gefitinib 產生抗藥性時，MEK 的抑制劑和 gefitinib 一起合用是一種有效的治療方式。

Scalable production of controllable dermal papilla spheroids on PVA surfaces and the effects of spheroid size on hair follicle regeneration. (Biomaterials, 2013;34:442-451)

論文摘要：



研究毛囊發育與再生已有相當多的文獻發表，但如何利用組織醫學工程技術突破毛囊再生的大小與數量上的控制至今仍不清楚。已知將毛囊的真皮乳突細胞(dermal papilla cells)聚集成細胞團經過移植可成功誘導毛囊新生，但此細胞團對誘導之毛囊新生效率與大小的影響是我們想要釐清與探討的方向。我們提出兩個問題：1. 毛囊的真皮乳突細胞團的大小是否與毛囊粗細有關聯性？2. 毛囊的真皮乳突細胞團的大小是否會影響毛囊再生的效率？比較大鼠鬍鬚較粗與較細的真皮乳突細胞數量，發現毛囊的粗細與真皮乳突細胞數量具有統計上顯著的差異。將毛囊真皮乳突細胞培養在各種生醫基材上，發現細胞並不會貼附在較親水的 PVA(polyvinyl alcohol)基材。利用較小底部面積的 PVA-coated PCR tube array 取代因底部面積較大而無法形成單一細胞球體之 96-welled plate，且撥種細胞的數量可控制細胞球體的大小。所形成的細胞團比傳統懸滴培養有較高的細胞存活率，切片染色觀察其內部緻密且保有活性，並保有與誘導毛囊相關基因之表現。經微量吸管注射後維持完整結構。結果顯示這些細胞球體皆可誘導毛囊新生，而較大的細胞球體有較高的誘導毛囊效率，但細胞球體的大小並不會影響毛囊新生的粗細。我們的實驗結果認為適當大小的細胞球體亦能提高毛囊再生的效率，雖然無法直接影響毛囊新生的粗細，但發展具有便利性與高效率產量的技術可提供在其他器官再生之應用。

藥學所 余兆武

Efficient Microwave-Assisted Pd-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Chlorides in the Presence of Carbonate. (Organic Letters, 2012;14(14):3688-3691)



論文摘要：

為了發展微波(Microwave)加速合成酚類衍生物之有效方法，本論文以較便宜的氯苯(aryl chloride)衍生物為起始物，以鈀金屬(Palladium)及相關的膦配體(Phosphine ligand)的催化系統，配合微波加速反應，並篩選了不同溶劑(solvent)組合比例、鹼(base)、及溫度等變因後，發現了只需要在弱鹼(碳酸鹽類, Carbonate)的條件下，不同於以往需要強鹼(例如氫氧化鉀, KOH)，即可合成出酚類衍生物，使得此類反應可在容易水解的官能基存在下進行，拓展了可適用的範圍，並將反應時間縮短至半小時。

Plasma calcitonin gene-related peptide in diagnosing and predicting paediatric migraine. (Cephalalgia, 2009;29(8):883-90)

論文摘要：



偏頭痛乃依據臨床症狀符合的標準診斷，兒童因無法清楚描述症狀，偏頭痛的診斷尤其困難，亟需尋找方便取得之生物標誌改善診斷的品質。本研究檢視血漿 calcitonin gene-related peptide (CGRP) 是否有助於診斷兒童偏頭痛。我們前瞻性收集 134 個來自 66 位偏頭痛、33 位一般頭痛患者及 22 位非頭痛對照組於頭痛發作時或兩次發作間的血漿檢體。年齡為 4 到 18 歲，以 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 方式測量血漿 CGRP 值。並以 Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS) 問卷評估因頭痛造成生活不便(disability)的影響。研究結果發現：偏頭痛患者其血漿 CGRP 值較其他兩組都高($P = 0.007$)。在偏頭痛組發作時較發作間的 CGRP 值為高($P = 0.036$)，而一般頭痛組則無此現象。相同的現象也反映在同位患者比較兩個時間點(paired comparison)的抽血結果(9 位偏頭痛患者, $P = 0.015$ vs. 4 位一般頭痛患者 $P = 0.47$)。以 55.1 pg/ml 作為 CGRP 的是否升高的閾值，則診斷偏頭痛的敏感度(sensitivity)為 0.81 而專一性(specificity)為 0.75。又 CGRP 值高者(>200 pg/ml, $n = 7$)其 PedMIDAS 分數較高，即生活不便度較高；反之(<200 pg/ml, $n = 33$)則生活不便度較低，然而其分數差異未達統計意義 (26.07 vs. 19.32, $P = 0.16$, Mann-Whitney test)。結論：血漿 CGRP 有助於診斷兒童偏頭痛。

Cartilage regeneration in SCID mice using a highly organized three-dimensional alginate scaffold. (Biomaterials, 2012;33(1):120-127)

論文摘要：



以組織工程治療軟骨缺損或退化是目前很熱門的研究項目。本研究論文是以我們團隊所研發出新的微滴技術來製作立體支架，此支架的特色為孔洞大小與排列非常規則，在體外細胞實驗已證明軟骨細胞在支架內存活良好，符合軟骨應有的特性且能複製許多細胞，接續再以動物實驗測試此支架，將細胞接種於支架後，培養一天，再植入免疫缺陷小鼠背部皮下內，再分別於接種 2 週，4 週，6 週時，將此移植處取出作組織學, real time PCR 測試基因表現等的分析，取出時可見支架已從透明變成白色，與軟骨極為類似，發現隨著時間增加，支架內的軟骨細胞量也增加，且支架強度也變硬，且基因表現出強烈的 collagen type II，符合軟骨應有的特性，證明此新製程的支架確實可行。

Individualized Behavioral Assessments and Maternal Ratings of Mastery Motivation in Mental Age-Matched Toddlers With and Without Motor Delay. (Phys Ther, 2013;93(1):79-87)



論文摘要：

幼兒的精熟動機(mastery motivation)可預測日後發展。然而，動作遲緩幼兒的精熟動機是否較低，尚未定論。本文目的為比較動作遲緩幼兒與認知發展年齡配對一般幼兒的物體精熟動機異同。配對病例對照研究設計。徵召生理年齡為 23 至 47 個月，認知與精細動作年齡為 15 月至 29 個月之 22 名動作遲緩幼兒與其認知年齡及性別配對之一般幼兒 22 名。動機之行為指標(持續度及精熟愉悅)由個別化任務，及母親填寫的精熟動機問卷量表而測得。配對 t 檢定或 Wilcoxon 符號等級檢定來檢驗組間差異(α 為 0.007; 雙尾檢定)。問卷顯示，遲緩組之持續度顯著的低於一般組，但個別化任務分析則無。兩工具所得的精熟愉悅皆無組間差異。建議治療師與兒一中度挑戰性的任務，以增進動機。

解剖學科 劉紀秀

Molecular Cloning and Characterization of Chicken Neuronal Intermediate Filament Protein α -Internexin. (J. Comp. Neurol, 2012.10.1002/cne.23278)



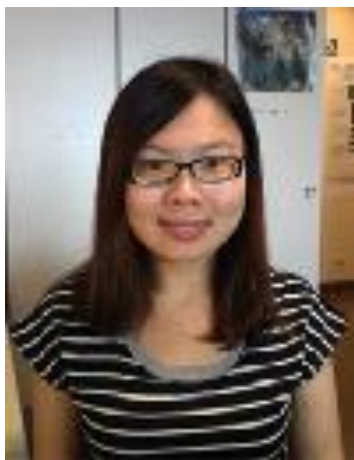
論文摘要：

α -internexin 是一種神經元中間絲蛋白。在哺乳動物發育過程中， α -internexin 表現於發育早期的神經系統，且表現時間早於神經元中間絲蛋白三合體(neurofilament triplet proteins)。有別於在細胞中形成異質聚合物的神經元中間絲蛋白三合體， α -internexin 具有形成均質聚合物的能力，顯示 α -internexin 與神經元中間絲蛋白三合體為不同的細胞骨架蛋白，並在早期神經發育過程中扮演重要的角色。

雞是一種古老且重要的模式生物，也是第一個被全基因定序的非哺乳類羊膜動物。目前已有部分的雞神經中間絲蛋白被選殖與定性，卻沒有相關研究探討 α -internexin 在禽鳥類神經發育過程中的表現與生理機制。本研究以雞為動物模式研究 α -internexin 之特性與功能。

首先，我們自雞的基因體中辨別並選殖 α -internexin 同源基因，確認核酸序列與蛋白結構。同時，我們利用該蛋白之基酸序列生產多株抗體應用於後續的實驗。結果顯示雞 α -internexin (chkINA) 與哺乳類、兩棲類以及魚類的 α -internexin 具高度的基因序列相似性。在體外基因轉染實驗中可觀察到 chkINA 在轉染細胞裡形成絲狀結構，並與細胞內生性的中間絲聚合於同一細胞骨架中。在表現情形的分析中，chkINA 主要表現在雞的中樞神經系統，並且與神經元中間絲蛋白三合體聚合成絲狀結構；在發育中的雞胚裡，chkINA 在腦部的表現量隨生長過程遞增。綜合上述結果，chkINA 為神經元特定表現之中間絲蛋白，此蛋白可應用於以雞為模式生物之神經科學研究，並且為演化發育生物學以及生物資訊學研究提供更多的線索。

Anthracenedione-methionine conjugates are novel topoisomerase II-targeting anticancer agents with favorable drug resistance profiles. (Biochemical Pharmacology, 2012;83:1208-1216)



論文摘要：

本論文藉由探討雙羥蔥醌(mitoxantrone)及阿美蔥醌(ametrantrone)-胺基酸衍生物(M/AACs)的作用機制，以期發現更有效且副作用較低的化合物。實驗首先發現此類衍生物能有效地造成癌細胞死亡，此種現象與藥物引發的 DNA 損傷有良好的正相關性。同時衍生物中的先導化合物 1,4-bis-L/L-methionine-conjugated MAC (L/LMet-MAC)不管在細胞毒性還是造成 DNA 損傷的能力都可以媲美甚至超越臨床用藥雙羥蔥醌。我們亦發現第二型 DNA 拓撲異構酶(TOP2)參與在 L/LMet-MAC 所造成的 DNA 斷裂和細胞毒性中，另外人類 TOP2 異構酶，hTOP2 α 和 hTOP2 β ，在 L/LMet-MAC 引起的 DNA 損傷及細胞死亡中可能扮演不同的角色。實驗結果還顯示，L/LMet-MAC 並不像雙羥蔥醌是多重抗藥性運載體(multi-drug resistance transporter，像是 MDR1)的受質。綜合來說，我們發現 L/LMet-MAC 能改善臨床用藥蔥醌藥物的副作用並加強了其抗癌的效果，為 TOP2 抗癌藥物的開發開啟了新的一頁。

醫技所 林亭好

A Cysteine-Reactive Alkyl Hydroquinone Modifies Topoisomerase II α , Enhances DNA Breakage, and Induces Apoptosis in Cancer Cells. (Chem Res Toxicol, 2012;25:2340-51)



論文摘要：

先前研究發現天然物 10'(Z),13'(E), 15'(E)-heptadecatrienylhydroquinone [HQ17(3)]具有抗癌的活性，HQ17(3)是拓撲異構酶 II (Topoisomerase II, Topo II)的抑制劑，屬於不可逆的 Topo II 抑制劑 (Topo II poison)，HQ17(3)對於 HL-60 血癌細胞的毒性機制包括抑制 Topo II 和引發氧化壓力。本篇研究發現 HQ17(3)引發 Huh7 肝癌細胞凋亡，其機制為經由不可逆的抑制 Topo II α (Topo II α poisoning)，增加 Topo II α -DNA 複合體、造成 DNA 雙股斷裂、以及 DNA 損傷基因的表現量上升。HQ17(3)可以迅速與 Topo II α 反應，並使其失去活性，經質譜儀分析發現 HQ17(3)與 Topo

II α 的胱胺酸 (Cys)形成共價鍵結，在試管中 Cys-427, Cys-733 及 Cys-997 為 HQ17(3)修飾的位置，進一步在 Huh7 細胞內發現 HQ17(3) 修飾的位置為 Topo II α 的 Cys-427。HQ17(3)也造成氧化壓力，然而以 N-acetylcysteine 前處理細胞並無法有效提升細胞的存活率，顯示 Topo II α poisoning 為 HQ17(3)造成 Huh7 細胞死亡的主要原因。HQ17(3)為有潛力的抗癌藥物，其化學結構可以做為設計開發 Topo II 抑制劑的參考。

The Role of Type III Secretion System and Lens Material on the Adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to Contact Lenses. (Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2012;53(10):6416-26)



論文摘要：

本研究目的是分析綠膿桿菌細胞毒性(cytotoxic)及侵入性(invasive)菌株的比例並探討綠膿桿菌的第三類分泌系統(Type three secretion system; T3SS)對不同材質的水膠、矽水膠隱形眼鏡之影響。研究收集近 10 年的綠膿桿菌並以基因分析 (multiplex PCR) 方法研究，發現綠膿桿菌隱形眼鏡相關性角膜炎(CLMK)病人中細胞毒性菌株占較高比例($P=0.002$)。利用正常株與分泌管道蛋白突變株(*pscC* mutants)比較隱形眼鏡的細菌附著，發現 *pscC* mutants 有明顯較低的隱形眼鏡附著現象($P<0.05$)。因此推斷 T3SS 的確與細菌附著有關係。

研究也發現隱形眼鏡細菌的附著會與隱形眼鏡材質相關。厭水性的矽水膠材質隱形眼鏡 balafilcon 較易有多量的細菌附著而較親水材質矽水膠隱形眼鏡 galyfilcon 則明顯有較低量的細菌附著($P<0.05$)。細菌的附著經 SEM 電子顯微鏡掃描後發現多黏著於材質表面僅角膜變色的水膠隱形眼鏡 (nelfilcon gray) 會有細菌卡在孔洞內。綜合結論顯示 T3SS 確實會影響細菌附著。CLMK 病人分離出的綠膿桿菌多為細胞毒性菌株但此種菌株的附著量與侵入性菌株並無顯著差異。隱形眼鏡的材質對於細胞毒性及侵入性菌株的附著均扮演重要角色。

Effect of pelvic-floor muscle strengthening on bladder neck mobility: a clinical trial. (Physical Therapy, 2011;91:1030-1038)



論文摘要：

本文欲探討骨盆底肌訓練對尿失禁 (urinary incontinence) 婦女膀胱頸活動度的影響。共 23 位婦女 (51.9 ± 6.1 歲) 接受四個月的骨盆底肌 (pelvic floor muscles) 肌力訓練，並於介入前後接受評估，包括利用超音波量測膀胱頸於休息、咳嗽、腹部用力及骨盆底肌用力時的位置、骨盆底肌肌力及陰道收縮壓。結果發現骨盆底肌收縮時的膀胱頸位置及骨盆底肌收縮時將膀胱頸帶動向上的位移量，在介入後皆有顯著進步 ($P<0.05$)；但咳嗽及腹部用力時的膀胱頸位置及其活動度皆未改變。所有婦女在介入後尿失禁症狀皆有改善，且骨盆底肌肌力和陰道收縮壓皆顯著進步 ($P<0.001$)。本研究結論為有效促進骨盆底肌帶動膀胱頸向上位移的能力，但無法改善膀胱頸腹壓的能力。

A polycarbonate based surface plasmon resonance sensing cartridge for high sensitivity HBV loop-mediated isothermal amplification. (Biosensors and Bioelectronics, 2012;32:89-95)



論文摘要：

在本研究中提出一種簡單方便，基於環化恆溫放大反應(loop-mediated isothermal amplification)方法的表面電漿共振(surface plasmon resonance)感測匣，用以對 B 型肝炎病毒(hepatitis B virus)的現場即時檢測。環化恆溫放大反應表面電漿共振檢測系統(SPRLAMP system)，包含整合聚碳酸酯(polycarbonate)稜鏡與聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate)微反應槽的感測匣與檢測儀。在證實待測溶液體折射率反應變化(0.0011)後，與玻璃稜鏡的溫度循環與反應線性度比對，來確認塑料稜鏡的可行性。最後，病毒基因模板與反應液配成 10 ul 的混合液，於 17 分鐘即可檢測到 2 fg/ml 的檢測濃度；以最佳的反應終點(endpoint assay)，25 分鐘得出初始基因模板濃度與系統(8)。綜上所述，以 SPRLAMP 感測匣可直接偵測環化恆溫放大反應，為環化恆溫放大反應的現場即時偵測，提供一種新的選擇。

10'(Z),13'(E)-Heptadecadienylhydroquinone Inhibits Swarming and Virulence Factors and Increases Polymyxin B Susceptibility in *Proteus mirabilis*. (PLOS ONE, 2012, 7: e45563)



論文摘要：

10'(Z),13'(E)-Heptadecadienylhydroquinone (HQ17-2)是從漆樹萃取的化合物。在本篇的研究中發現，HQ17-2 抑制 *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*)的爬行、溶血素的活性、polymyxin B (PB)的抗性、*P. mirabilis* 形成 biofilm 後 PB 的抗性以及在尿素中的生存力。經由比較 HQ17-2 影響 wild-type 及其突變株的毒力因子和基因表現，我們發現 HQ17-2 是經由抑制 *rppA* 的訊息傳遞使其抗 PB 能力下降，而爬行能力及溶血素活性是經由活化 *rscB* 的訊息傳遞造成。我們的發現有利於未來 HQ17-2 應用在臨床上的可能性。

Using the rate of bacterial clearance determined by real-time polymerase chain reaction as a timely surrogate marker to evaluate the appropriateness of antibiotic usage in critical patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia. (Crit Care Med, 2012;40:2273-80)

論文摘要：



鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)菌血症病患常有很高的致死率且有相當高的抗性而影響其治療，但在評估用藥適當與否時常受到許多的干擾因素影響，而難以即時的評估治療適當與否。本研究希望利用聚合酶鏈鎖反應，來即時評估病患是否接受到有效藥物的治療。

首先我們先利用鮑氏不動桿菌專一性的 *Oxa-51* 基因，設計標準質體，探針及引子。利用一年的時間收集臨床個案，在收案的 51 位病人中收集了 318 個連續的血液檢體，平均的起始血中菌量為 2.15 log copies/mL，而血中細菌的平均清除速度為 0.088 log copies/mL/day。而經統計分析發現使用免疫抑制劑是預測較差清除速度的獨立預測因子 (coefficient, 1.116; $p < .001$)，而使用有效抗生素則能準確反應較佳清除速度的 (coefficient, -0.995; $p < .001$)。我們也同時發現較差清除速度的病患有顯著的較高死亡率 (odds ratio, 2.323; $p = .04$)。

本研究的結論是，我們建立了一個臨床可行的追蹤菌血症的模式，而且此模式能有效偵測病人是否有接受到適當治療，且有病患預後有密切相關，能提供未來菌血症臨床治療時追蹤使用。

Serum Insulin-Like Growth Factor-1 Levels Predict Outcomes of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Receiving Antiangiogenic Therapy. (Clinical Cancer Research, 2012; 18:3992-3997)

論文摘要：



目的：罹患肝硬化或肝細胞癌的病人，血清中第一型類胰島素生長因子 (insulin-like growth factor-1) 的量較少。我們以此研究評估是否血清中第一型類胰島素生長因子的量與接受全身性抗血管新生治療的晚期肝細胞癌患者的治療成果有關。

實驗設計：這個研究基於一群之前加入臨床試驗、接受第一線全身性抗血管新生合併療法治療晚期肝細胞癌的病患。治療前、以及治療開始後第四周至第六周時，我們留存病人的血清，並測量其中第一型類胰島素生長因子、第二型類胰島素生長因子 (insulin-like growth factor-2) 及血清類胰島素生長因子結合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein-3) 的量，並以此與病人的治療成果做分析。

結果：總共八十三位病人納入此研究。治療前血中第一型類胰島素生長因子濃度較高的病人，比起血中濃度較低的病人，有較高的疾病控制率 (71% vs. 39%, $p = 0.003$)。治療後的第一型類胰島素生長因子，以及治療前或治療後的第二型類胰島素生長因子及血清類胰島素生長因子結合蛋白-3 濃度則與疾病控制率無關。治療前血中第一型類胰島素生長因子濃度較高的病人並起血中濃度較低的病人，有顯著較長的疾病無進展存活期 (progression-free survival;

4.3 vs. 1.9 months, $p = 0.014$) 及總存活期 (overall survival; 10.7 vs. 3.9 months, $p = 0.009$)。在多變項分析中，較高的血中第一型類胰島素生長因子濃度仍是一個獨立能預測較好無進展存活期及總存活期的預測因子。

結論：接受抗血管新生治療的晚期肝細胞癌病人中，治療前有較高的血中第一型類胰島素生長因子濃度的病人，其疾病控制率、無進展存活期及總存活期較佳。此發現仍需經由大型研究確認。

碩士班傑出著作獎

微生物學科 劉柏廷

The ESCRT Machinery Is Recruited by the Viral BFRF1 Protein to the Nucleus-Associated Membrane for the Maturation of Epstein-Barr Virus. (PLoS Pathog, 2012 Sep;8(9):e1002904)



論文摘要：

細胞 ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) 機制已知參與在細胞質中膜結構切割及多種 RNA 病毒於細胞膜的出芽釋出過程，但對於細胞核膜的調控及對 DNA 病毒顆粒成熟過程之影響仍然未知。在本篇研究中，我們首先發現 EB 病毒(Epstein-Barr virus)會利用 ESCRT 機制來調控細胞核膜結構，進而影響病毒穿核成熟(nuclear egress)過程。透過顯性抑制(dominant negative)型態的 ESCRT 因子，我們發現 EB 病毒釋出細胞被阻斷。基因轉染研究更顯示 EB 病毒可利用其細胞核膜相關蛋白 BFRF1，與 ESCRT 轉接蛋白 Alix 作用於核膜邊

緣，進一步吸引其他 ESCRT 機制相關分子進而重組核膜，並使細胞核膜衍伸出液泡的構造。當細胞中的 ESCRT 基因被 siRNA 抑制，BFRF1 形成液泡結構的能力亦消失，也造成病毒 DNA 及核殼體堆積在細胞核中無法出核成熟。整體而言，我們的研究不僅首次證實 EB 病毒可以利用細胞 ESCRT 機制調節細胞核膜結構，有助於 EB 病毒核殼體的穿核成熟；也暗示著 ESCRT 機制可能參與正常生理狀態時細胞核膜結構及功能的調控。

碩士班優等著作獎

臨醫所 賴宗志

Trends of transmitted drug resistance of HIV-1 and its impact on treatment response to first-line antiretroviral therapy in Taiwan. (Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012;67:1254-60)



論文摘要：

背景：在開發中國家，HIV-1 的原發性抗藥(transmitted drug resistance; TDR)，對抗病毒治療的影響，並未被研究過。

方法：自 2000 年到 2010 年，台大醫院共有 1349 位未曾接受過抗病毒藥物 HIV 感染者的血清，進行抗藥性檢測，並使用 genotypic sensitivity score (GSS) 計算每一個處方的分數。病例對照研究則用來評估 TDR 對治療效果的影響。

結果：2000- 2010 年 TDR 盛行率為 8.0%，且在 2007- 2010 年大幅下降。和 GSS > 2.5 分的病人相比，病人若接受處方之 GSS ≤ 2.5 分，治療失敗率較高(59.5% 比上 15.7%，P = 0.02; log-rank, P < 0.001)。處方之 GSS ≤ 2.5 分，是發生治療失敗的獨立因子(hazard ratio 為 5.31，95%信賴區間為 2.28- 12.36，P < 0.001)。在處方之 GSS ≤ 2.5 分的病人，使用蛋白酶抑制劑為主的處方，和非核苷酸類反轉錄酶抑制劑為主的處方相比，較不易治療失敗(hazard ratio 為 0.26，95%信賴區間為 0.06-1.12，P = 0.07)。

Regulation of Inflammatory Response by 3-Methyladenine Involves the Coordinative Actions on Akt and Glycogen Synthase Kinase 3 β Rather than Autophagy. (J Immunol, 2012;189(8):4154-64)



論文摘要：

3-Methyladenine (3-MA)是現今廣泛應用的細胞自噬 (autophagy)抑制劑。過去認為 3-MA 經由阻擾 class III PI3K 的作用來抑制細胞自噬，但近來發現 3-MA 亦可對 class I PI3K 產生抑制作用，進而促進細胞自噬。因此，此這篇研究旨在深入探討 3-MA 經由什麼樣的藥理作用機制調控脂多醣(Lipopolysaccharide)經 TLR4 所誘發之發炎反應，並且釐清其中的作用機制是否與 3-MA 調節細胞自噬所扮演的角色相關。我們發現 3-MA 可促進脂多醣在老鼠 RAW264.7 巨噬細胞所誘發之 NF- κ B 活化以及 TNF- α 、iNOS, COX-2、IL-1 β 與 IL-12 等的生成，然而卻會抑制脂多醣經 TLR4 所誘發之 IFN β 的生成及 STAT 訊息的傳遞。我們的研究顯示，

3-MA 能藉由阻擾 class I PI3K 抑制 Akt，進而正調控 TLR4 所引發之 p38, JNK, 及 p65 活化，負調控 TLR4 所引發之 TBK1 及 IRF 3 活化。由於 GSK3 β 是 Akt 下游的一個重要受質，因此我們也進一步探討 3-MA 對於 GSK3 β 的調控作用。實驗結果發現 3-MA 促進 NF- κ B 活化、iNOS 與 pro-IL-1 β 的表現，而這樣的作用卻會受 GSK3 β 抑制劑及 siGSK3 β 所回復。最後，我們進一步證實 3-MA 在老鼠 RAW264.7 巨噬細胞扮演著誘發細胞自噬的角色。然而，在以 siAtg5 處理之巨噬細胞，3-MA 促進脂多醣所誘發之 NF- κ B 的活化以及 iNOS 與 COX-2 表現卻不受影響。這些實驗結果不僅揭露了 3-MA 於藥理作用機制上會迥異地調控 TLR4 活化所媒介之 MyD88 相關的發炎反應以及 TRIF 誘發之 IFN- β 訊息傳遞路徑，亦突顯使用 3-MA 做為細胞自噬抑制劑時應多加留意細胞實際細胞自噬狀態的重要性。

病理學科陳協成

SIRT1 Promotes Tumorigenesis and Resistance to Chemotherapy in Hepatocellular Carcinoma and its Expression Predicts Poor Prognosis. (Annals of Surgical Oncology, 2012;19:2011-2019)



論文摘要：

SIRT1 是一個依賴於鹼腺嘌呤雙核苷酸催化的去乙酰醯素，它在許多生物功能扮演重要的角色，包括對壓力的回應、凋亡、細胞內代謝機制、卡路里限制的適應、老化和癌化現象。本篇研究目的在說明 SIRT1 在肝癌中的臨床病理與功能上的意義。SIRT1 在肝癌中有過度表現的現象 (95/172, 55%)。SIRT1 的過度表現與較高量的 α -fetoprotein、較高的腫瘤分級和 β -catenin 突變的缺乏相關。SIRT1 的表現預測在切除肝癌的病人長期存活較差。SIRT1 蛋白量上升並不是因為 SIRT1 mRNA 的上升。SIRT1 蛋白表現量較高的肝癌細胞株其 SIRT1 蛋白半衰期較長。我們進

而證實 SIRT1 的降解是經由依賴 ubiquitin 方式之 26S 蛋白酶的作用。SIRT1 的過度表現會促進癌化現象和抵抗化學治療藥物與 sorafenib 的效力。總言之，SIRT1 對於肝癌是一個致癌的蛋白並且是一個手術切除肝癌後較差結果的預言者。

BCAS2 is essential for *Drosophila* viability and functions in pre-mRNA splicing. (RNA, 2013;19:1-12)

論文摘要：



我們發現 dBCAS2(CG4980, human Breast Carcinoma Amplified Sequence 2 ortholog)為果蠅生存的重要蛋白質,利用全身性默化(silencing) dBCAS2會造成果蠅三齡幼蟲死亡,而組織特異性默化dBCAS2則會造成翅膀發育不全以及造成翅膀盤 (wing disc) 細胞凋亡 (apoptosis)。由於曾有研究指出BCAS2可能參與pre-mRNA的剪接(splicing),我們進一步發現默化dBCAS2的果蠅三齡幼蟲及S2細胞會有pre-mRNA剪切異常的現象。

此外,我們也在哺乳類細胞內證實 hBCAS2 蛋白質以 C 端 (hBCAS2-C)的 coil-coiled motifs 與 hPrp19 complex 結合並且參與 constitutive 及 alternative RNA 剪切,更重要的是,我們發現在默化 dBCAS2 的果蠅體內表現 hBCAS2 或 hBCAS2-C 可以完全或部份恢復默化 dBCAS2 造成的缺陷,我們的結果顯示 BCAS2 在 pre-mRNA 剪切的功能,對於果蠅生存及翅膀發育扮演重要的角色。

物治系 黃珏蓉

Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. (Supportive care in cancer, 2012;20:3169-3177)

論文摘要：



運動能力為非小細胞肺癌患者 (non-small cell lung cancer) 的重要預後因子。本研究探討八週運動訓練對正在接收標靶治療 (targeted therapy) 的此類患者之運動能力與其他相關因子的效果。24 位患者隨機分入運動組 (n=13) 或控制組 (n=11)。前者接受個別化有氧間歇運動訓練 (aerobic interval exercise training), 而後者僅接受一般照護、無運動訓練之介入。八週後, 運動組的最大攝氧量 (peak oxygen consumption) 和最大攝氧量預測值百分比分別增加 1.6 ml/kg/min 和 5.3% ($p<0.005$), 且後者的進步與最大運動時周邊、心臟和呼吸改善有關 (所有 $p=0.001$)。運動組的呼吸困難生活品質亦顯著下降 ($p=0.01$)。運動過程中無任何併發症發生。另一方面, 控制組的運動能力在八週後無改變。於臨床應用, 建議此類患者可接受運動訓練, 以改善症狀、甚至是增加預後。

HMG-CoA reductase inhibitors activate caspase-1 in human monocytes depending on ATP release and P2X7 activation. (Journal of Leukocyte Biology, 2013;93(2):289-299)



論文摘要：

此篇研究闡述 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statins)，刺激單核細胞釋放 IL-1 β ，及活化 caspase-1 的可能機轉。將經過 statins 處理的人類單核球細胞株 THP-1，分別從已知活化 NLRP3 inflammasome 的三大路徑著手：(1) 外生性 ATP 鍵結 P2X7 受體促使細胞內鉀離子外流、(2) 細胞內活性氧化物 (ROS) 堆積及 (3) 溶酶體破裂 (lysosomal rupture) 釋出蛋白酶 (如 cathepsin B)。我們發現 statins 的處理與脂多醣體 (lipopolysaccharide, LPS) 具有協同作用而誘發 NLRP3 inflammasome 活化。在 LPS 處理下，statins 活化 caspase-1 及誘導 IL-1 β 釋出與 geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) 缺乏及 P2X7 的活化有關，尤其是 statins 藉由刺激細胞內 ATP 釋出而活化 P2X7。證據也顯示 statins 可些微誘導 ROS 增加及活化 cathepsin B，而此兩種作用也參與 statins 誘導 NLRP3 inflammasome 的活化。同時 Lyso-tracker 染色實驗證實 statins 會造成溶酶體破裂。在初代培養的人類單核球細胞及老鼠的巨噬細胞中，statins 也可以增加細胞內 ATP 分泌及 IL-1 β 釋出。綜合以上證據，statin 刺激 NLRP3 inflammasome 活化的作用機制涵蓋多方面的影響，包括增加 ATP 釋出、ROS 增加及溶酶體破裂。根據這些結果，我們不但對於異戊二烯 (isoprenoids) 調控的 caspase-1 活化提出新的觀點，也闡述 statins 活化 inflammasome 的作用機制。

Hepatocyte growth factor activates Wnt pathway by transcriptional activation of LEF1 to facilitate tumor invasion. (Carcinogenesis, 2012;33(6):1142-1148)



論文摘要：

肝細胞生長因子 (HGF) 是一種分泌性蛋白在癌細胞的生長與轉移上扮演重要的角色，淋巴增強因子 (LEF1) 是 Wnt/ β -catenin 訊息間的轉錄因子，利用微陣列分析，我們發現 HGF 誘導肝癌細胞及乳癌細胞 LEF1 的表現量增加，HGF 藉由 PI3K/Akt/NF- κ B 路徑增加 LEF1 的表現，在 LEF1 轉錄起始位置的上游 3kb 的位置，找到多個 NF- κ B 的結合位，利用染色質免疫沉澱反應 (chromatin immunoprecipitation)，確認 NF- κ B 結合在 LEF1 轉錄起始位置的上游 2kb 來影響 LEF1 的轉錄，基因敲毀 LEF1 會抑制 Slug、ZEB2 (E-box-binding homeobox) 的表現，另一方面也抑制被 HGF 誘導的腫瘤侵襲與轉移，利用組織免疫染色，我們發現 LEF1 頻繁表現在多種不同類型的腫瘤，但並不表現在非腫瘤的上皮細胞，這些發現意味著藉由 HGF/c-Met 與 Wnt/ β -catenin 的相互調控活化 LEF1 轉錄的程度，這對於 HGF 所誘導的腫瘤侵襲是必需的。