## 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:
- 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:

- 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。
- 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 年 7 月 20 日本院 98 學年度第 5 次學術整合委員會會議通過 103 年 9 月 25 日本院 103 學年度第 1 次研究獎勵評審小組會議修正通過 103 年 10 月 13 日本院 103 學年度第 2 次學術整合委員會會議修正通過

- 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)。
- 2.参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。
- 4.参選人得每年提出申請,惟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 103 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	指導教授	所別	參選論文	獎別
吳佳欣	葉秀慧	微生物所	Nucleocapsid Phosphorylation and RNA Helicase DDX1 Recruitment Enables Coronavirus Transition from Discontinuous to Continuous Transcription	
陳俊杰	俞松良	醫學檢驗暨 生物技術學 系	Shisa3 Is Associated with Prolonged Survival through Promoting β-Catenin Degradation in Lung Cancer	傑出獎
潘明楷	郭鐘金	生理所	Deranged NMDAergic cortico-subthalamic transmission underlies parkinsonian motor deficits.`	
陳俊豪	潘俊良	分子醫學所	RHGF-1/PDZ-RhoGEF and Retrograde DLK-1 Signaling Drive Neuronal Remodeling on Microtubule Disassembly	
曾岱宗	高嘉宏	臨床醫學研 究所	Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels Help Predict Disease Progression in Patients with Low HBV Loads	優等獎
陳菀均	楊泮池	腫瘤醫學研 究所	Cancer-Associated Fibroblasts Regulate the Plasticity of Lung Cancer Stemness via Paracrine Signalling	<b>废</b> 子 尖
張芳綺	林水龍	生理學研究所	Angiopoietin-2-Induced Arterial Stiffness in CKD	

姜昊	謝松蒼	解剖暨細胞 生物學研究 所	Mitochondrial fission augments capsaicin-induced axonal degeneration	優等獎
吳振豪	陳中明,曾	醫學工程學 研究所	Altered Integrity of the Right Arcuate Fasciculus as a Trait Marker of Schizophrenia: A Sibling Study Using Tractography-Based Analysis of the Whole Brain	
莊志明	賴亮全	生理所	Utilizing Multiple in Silico Analyses to Identify Putative Causal <i>SCN5A</i> Variants in Brugada Syndrome	
吳國禎	林君榮	藥學所	Decreased expression of organic cation transporters, Oct1 and Oct2, in brain microvessels and its implication to MPTP-induced dopaminergic toxicity in aged mice	
魏名峰	謝銘鈞	醫學工程學 研究所	Autophagy promotes resistance to photodynamic therapy-induced apoptosis selectively in colorectal cancer stem-like cells	
王俐婷	鄧哲明	藥理所	A novel class I HDAC inhibitor, MPT0G030, induces cell apotosis and differentiation in human colorectal cancer cells via HDAC1/PKCδ and E-cadherin.	佳作獎
朱育德	詹世鵬	微生物學研 究所	RACK-1 regulates <i>let-7</i> microRNA expression and terminal cell differentiation in <i>Caenorhabditis elegans</i>	
李明祥	張智芬、張 明富	生物化學暨 分子生物學 所	The contribution of mitochondrial thymidylate synthesis in preventing the nuclear genome stress	
謝美儀	李財坤	微生物所	DNA Topoisomerase III Alpha Regulates p53-Mediated Tumor Suppression	
吳卓鍇	蔡佳醍	臨床醫學研 究所	Connective tissue growth factor and cardiac diastolic dysfunction – human data from the Taiwan Diastolic Heart Failure Registry (TDHFR) and molecular basis by cellular and animal models	
林榮辰	伍安怡	免疫學研究所	Dengue Viral Protease Interaction with NF- $\kappa$ B Inhibitor $\alpha/\beta$ Results in Endothelial Cell Apoptosis and Hemorrhage Development	

劉瑋文	黄佩欣	病理學研究所	Blm-s, a BH3-Only Protein Enriched in Postmitotic Immature Neurons, Is Transcriptionally Upregulated by p53 during DNA Damage	
林嘉嫻	陳垣崇	微生物所	Immunological basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B*58:01-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction	
邵幼雲	鄭安理	腫瘤醫學研 究所	Prognosis of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Failed First-Line Systemic Therapy	
吳泰昇	張正琪	臨床牙醫科 學研究所	B-cell lymphoma/leukemia 10 promotes oral cancer progression through STAT1/ATF4/S100P signaling pathway.	
王之雅	鄧哲明	藥理所	A novel action mechanism for MPT0G013, a derivative of arylsulfonamide, inhibits tumor angiogenesis through up-regulation of TIMP3 expression	
吳莉玲	余佳慧	生理學研究	Commensal bacterial endocytosis in epithelial cells is dependent on myosin light chain kinase-activated brush border fanning by interferon-gamma	佳作獎
巫清安	林琬琬	藥理所	Beclin-1-independent autophagy positively regulates internal ribosomal entry site-dependent translation of hypoxia-inducible factor 1α under nutrient deprivation	
黄烱瑋	郭鐘金	生理學科	Gating of the Kir2.1 channel at the bundle crossing region by intracellular spermine and other cations	
邱昱偉	何奕倫	臨床醫學研 究所	The arrhythmogenic effect of self-assembling nanopeptide hydrogel scaffolds on neonatal mouse cardiomyocytes	
汪佩蓉	廖華芳	物理治療系 暨研究所	Do maternal interactive behaviors correlate with developmental outcomes and mastery motivation in toddlers with and without motor delay?	
李巧玲	葉秀慧	微生物學科	Elevated p53 promotes the processing of miR-18a to decrease estrogen receptor-α in female hepatocellular carcinoma	

宋貞儀	林居正	物理治療系 暨研究所	Effects of femoral rotational taping on pain, lower extremity kinematics, and muscle activation in female patients with patellofemoral pain	
何昆瑾	嚴仲陽	分子醫學 研究所	CBAP promotes thymocyte negative selection by facilitating T-cell receptor proximal signaling	佳作獎
林育靖	陳青周	藥理學研究 所	Metformin sensitizes anticancer effect of dasatinib in head and neck squamous cell carcinoma cells through AMPK-dependent ER stress	

# 碩士班

姓名	指導教授	所別	參選論文	獎別
林韵倢	陳青周	藥理學研 究所	DUSP1 Expression Induced by HDAC1 Inhibition Mediates Gefitinib Sensitivity in Non–Small Cell Lung Cancers	傑出獎
徐均旻	潘俊良	分子醫學所	Genetic Analysis of A Novel Tubulin Mutation That Redirects Synaptic Vesicle Targeting and Causes Neurite Degeneration in <i>C. elegans</i>	優等獎
羅榮新	邱浩傑	醫技所	Sensitization of Intracellular Salmonella to Aminoglycosides <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> by a Host-Targeted Antimicrobial Agent	
陳昱宏	許麗卿	藥學研究 所	The K898E germline variant in the PP1-binding motif of BRCA1 causes defects in DNA Repair	
呂婉禎	顧記華	藥學研究 所	Reevesioside A, a Cardenolide Glycoside, Induces Anticancer Activity against Human Hormone-Refractory Prostate Cancers through Suppression of c-myc Expression and Induction of G1 Arrest of the Cell Cycle	
林宜錚	湯佩芳	物理治療 學系暨研 究所	Cingulum correlates of cognitive functions in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion spectrum imaging study.	
羅恩晴	賴亮全	生理學科	MicroRNA-769-3p Down-regulates NDRG1 and Enhances Apoptosis in MCF-7 Cells During Reoxygenation	
楊志祥	徐立中	分子醫學所	TLR-induced PAI-2 expression suppresses IL-1β processing via increasing autophagy and NLRP3 degradation	佳作獎
林翰擎	符文美	藥理學研 究所	5-Lipoxygenase Inhibitors Attenuate TNF- α-Induced Inflammation in Human Synovial Fibroblasts	
陳冠霖	沈麗娟	臨床藥學 研究所	Statins and the risk of liver injury: a population-based case-control study	
林品儀	莊雅惠	醫技系	Interleukin-21 suppresses the differentiation and functions of T helper 2 cells	
洪明宏	莊雅惠	醫技所	Enhanced LPS-induced peritonitis in mice deficiency of cullin 4B in macrophages	
黄賢能	郭冠廷	病理所	Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations and ZNF217 amplification in ovarian clear cell carcinoma	

# 學士班

姓名	指導教授	所別	<b>參選論文</b> (報告)	獎別
			The Nrf-2 activator sulforaphane protects	
張皓雲	楊長豪	醫學系	retinal cells from oxidative stress induced	
			retinal injury	
			Salivary Acinar-like Transdifferentiation of	
曾柏鈞	陳敏慧	牙醫系	Mesenchymal Stem Cells: A Comparative	
			Study	傑出獎
			The study of cell and bacteria adherent	
			behavior on different functional groups	
曹竣堰	張志豪	醫學系	surfaces	
			物質表面官能基對細胞與細菌貼附行為之研	
			究	
			利用 Cul4b 基因剔除小鼠動物模型研究其在	
陳威霖	林淑華	醫技系	精子生成與胎盤發育之角色	
			Optimization of the Genotyping Condition f or	
			Mutant EGFR Lung Cancer Transgenic Mouse	
李明蓁	蘇剛毅	醫技系	Model	
•			優化表皮生長因子受體突變肺癌基因轉殖動	
			物模型基因型鑑定之條件	es et ut
	_	藥學系	評估利用不同腎臟廓清率計算方法,進行萬	
陳彥瑋	沈麗娟		古黴素劑量估算之可行	
			使用胺基甲酸酯為保護基促進1,2反式醣基	- 優等獎
林良憶	梁碧惠	藥學系	化反應以合成 Fondaparinux sodium 的關鍵中	
			問體	
			Indole-3-ethylsulfamoylphenylacrylamides:	
			Potent histone deacetylase inhibitors with	
	and the state	Lh etc e	anti-inflammatory activity	
梁隆佑	楊家榮	藥學系	(Indole-3-ethylsulfamoylphenylacrylamides	
			系列衍生物:具有強效抑制組蛋白去乙醯酶	
			及抗發炎活性)	
			Relationship between Lumbar Spine	
			Range-of-Motion and Balance Performance	
陳郁安			during Forward Reaching in Patients with	
	徐瑋勵	物理治	Lumbar Spinal Stenosis following Fusion	傑出獎
		療學系	Surgery	佳作獎
			腰椎狹窄症患者接受腰椎融合手術前後在腰	
			椎活動角度與前伸動作下的平衡表現情形	
劉嘉惠	75 NP -1	榮珍 護理系	嚴重精神疾病患者之代謝症候群現況調查分	
	張榮珍		析研究	

	I	I		
吳培文	何明蓉	醫學系	Bridging the gap between medical training	
			in school and medical practice in indigenous	
			areas: a mixed methods study of indigenous	
			doctors in Taiwan	
黃懷萱	   何明蓉	醫學系	Learning environment assessment of clinical	
典版旦	门为谷	西于水	students at National Taiwan University	
			Combining Brain-Machine-Interface and	
			Motor Imagery Training in Children with	
			Hemiplegic Cerebral Palsy: A Potential	
			Useful Therapeutic Tool for Motor	
サン相	17. 日二 比人	職能治療	Rehabilitation-Effects of tool used on mental	
黄文豐	陳顥齡	學系	rotation task of hands	佳作獎
			結合腦機介面與動作想像訓練於單側偏癱	
			腦性麻痺兒童之應用:一種具潛力之動作	
			復健模式-工具使用對手部心智旋轉任務	
			之影響	
	張念慈	護理學系	Effects of Familial Healthcare Management	
			Program for Familial Hypercholesterolemia	
曾惠君			Patients and Families	
			家庭式照護管理模式對家族性高膽固醇血	
			症患者健康成效之介入研究	
-1. > a +n.			台灣地區民眾中醫藥就醫用藥行為調查與	
陳怡馨	張榮珍	護理系	資源中心建置研究	
			The Development and Validation of a	
		護理系	Concise Mental Health Checklist (CMHC):	
点,让			A Brief Assessment for Suicide Risk and	勵學獎
廖士婷	吳佳儀		Mental Health	
			「簡明心理健康篩檢表」用於心理健康及	
			自殺風險簡短評估之發展與信效度研究	
	1	l		

微生物所 吳佳欣

Nucleocapsid Phosphorylation and RNA Helicase DDX1 Recruitment Enables Coronavirus Transition from Discontinuous to Continuous Transcription (Cell Host & Microbe. 2014 Oct 8;16(4):462-72.)



## 論文摘要:

冠狀病毒複製過程中除了產生全長的正股單鏈 RNA 基因 (gRNA)外,還有數個較短的亞基因 RNA (sgmRNA)。所有的病毒 RNA 在頭尾兩端序列皆相同,是透過一種在合成負股 RNA 時獨特的不連續轉錄機制而產生。此一過程是由轉錄調節序列 (TRS) 所控制,TRS 的位置則分別座落於前導序列 (稱為 leader TRS),和在每一個基因前面 (稱為 body TRS)。目前認為 sgmRNAs 是在負股 RNA 合成過程,藉由 leader TRS 和互補股 body TRS 之間的鹼基配對,造成模板切換而發生。然而,調控此過程的分子機制仍不甚清楚。本篇研究發現抑制 GSK-3 介

導產生磷酸化修飾的冠狀病毒核殼 (nucleocapsid) 蛋白會使得 gRNA 和較大 sgmRNAs 的表現量減少,小片段 sgmRNAs 合成則不受影響;此外,參與在具磷酸化修飾的核殼蛋白聚合體中的 DDX1 解旋酶,其酵素活性亦與長片段 sgmRNAs 表現量相關。在本研究中發現,JHMV 病毒經 GSK-3 介導產生磷酸化修飾的核殼蛋白,可透過吸引細胞內的 DDX1 蛋白,進行不連續轉錄與連續轉錄過程間的轉換,以確保全長 gRNA 以及成熟病毒顆粒的產生。我們的發現,冠狀病毒可藉由 GSK-3 介導產生磷酸化修飾的核殼蛋白來參與不連續轉錄過程的調控,也為未來冠狀病毒的抗病毒研究提供一新的方向。

醫學檢驗暨生物技術學系 陳俊杰

Shisa3 Is Associated with Prolonged Survival through Promoting β-Catenin Degradation in Lung Cancer (Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 433-444.)



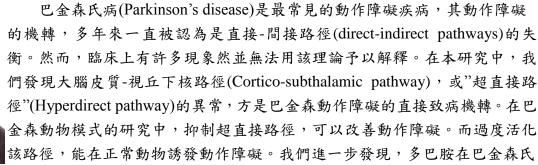
#### 論文摘要:

儘管非小細胞肺癌的治療方式以及預後已有長足的進步,然而卻還是無法滿足病人治療的臨床結果。為了降低非小細胞肺癌病人的發病率及致死率,更全面的去了解癌症的發展過程及機制實為刻不容緩。藉由基因表現圖譜的比對及分析 CL1-0 及 CL1-5 這兩株不同侵襲力之肺癌細胞株,我們發現了在低侵襲力細胞株大量表現之全新基因, Shisa3。Shisa3不但可以在試管內抑制癌細胞侵襲力、生長力,促進細胞死亡、上皮-間質轉化(EMT),更可以在活體內抑制癌細胞之生長及擴散。再者,我

們更近一步利用微陣列基因晶片及路徑圖譜分析,尋找出此新穎基因之調控路徑,並利用生物統計找出 Shisa3 之表現量與臨床病人存活率結果之相關性。本篇實驗結果證明了 Shisa3 為一新穎之抑癌基因,透過調控 WNT 細胞傳導路徑進而促進  $\beta$ -catenin 降解而延長肺癌病人存活期。

Deranged NMDAergic cortico-subthalamic transmission underlies parkinsonian motor deficits. (The Journal of Clinical Investigation. 2014 Oct 1;124(10):4629-41.)





病的療效可以歸因於視丘下核的調節,而不需作用在直接-間接路徑上。更重要的是,超直接路徑的介入對巴金森動作障礙具專一性,在動物模式中不會產生異動症等治療常見的併發症。此一結果改變了巴金森病動作障礙的理論基礎及治療機轉,並對於該病的研究治療開啟新的契機。

## 博士班優等著作獎

分醫所 陳俊豪

RHGF-1/PDZ-RhoGEF and Retrograde DLK-1 Signaling Drive Neuronal Remodeling on Microtubule Disassembly (Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Oct 30. pii: 201410263. [Epub ahead of print])

## 論文摘要:



當神經細胞受到傷害,如神經微管蛋白被破壞,會藉由重塑其型態以重新建構正確的連結來修復損傷。但是神經細胞如何感知神經受到破壞並傳遞修補的訊息,目前仍然未知。在我們的研究中發現當線蟲的 PLM 神經中的微管蛋白被破壞後,會撤回原本受損的分枝,並重新生長其主要的神經突起。在重塑的過程中,需要一個含 PDZ domain 的蛋白 RHGF-1,此蛋白原先與微管蛋白相連並受到抑制。當微管蛋白被破壞後,RHGF-1 會被激活並促進下游分子 LET-502/ROCK 以及反向運輸的 MAPK 訊息來

達成神經細胞結構的重塑。因此,我們的研究建立了重塑神經連結的分子模式,可解釋神經 細胞如何感知外在或者內在的傷害,並透過一系列的訊息傳遞,除去受損部分並透過增長其 他的部位來彌補已經失去的連結。 Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels Help Predict Disease Progression in Patients with Low HBV Loads (HEPATOLOGY 2013;57:441-450.)



#### 論文摘要:

對於慢性 B 型肝炎患者,高病毒量代表著肝硬化及肝癌風險的增加,而對於低病毒量之患者,是否能利用表面抗原濃度,預測慢性肝炎或肝硬化的發生,目前仍缺乏相關的研究。

我們總共納入 1068 位慢性 B 型肝炎且低病毒量的患者,在追蹤 13.0 年中,我們證實表面抗原濃度為發生慢性肝炎的危險因子。在表面抗原濃度≥1000 IU/mL 的患者,其發生慢性肝炎的風險比為 1.5 (95%信賴區間為 1.2-1.9),我們同時也發現表面抗原濃度越高和及肝硬化風險越大。而低病毒量的患者,若表面抗原濃度小於 1000 IU/mL,則發生慢性肝炎

的年發生率從2%降到1.1%。

對於 e 抗原陰性且低病毒量之患者,表面抗原濃度越高,其疾病進展的風險越大,若低病毒量合併表面抗原濃度<1000 IU/mL,則可以重新定義不活動性帶原者。

腫瘤醫學研究所 陳菀均

Cancer-Associated Fibroblasts Regulate the Plasticity of Lung Cancer Stemness via Paracrine Signalling (Nat Commun. 2014 Mar 25;5:3472.)



#### 論文摘要:

癌症幹細胞被認為是治療癌症重要的標靶細胞,然而在腫瘤微環境中癌症幹細胞如何維持其幹性目前仍然不清楚。因此找出維持癌症幹細胞幹性以建立體外培養系統是極需研究之課題。本研究結果證明藉由腫瘤的微環境中的癌相關纖維母細胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs),透過旁泌素(paracrine)機制分泌 IGF-II, HGF,以及 SDF1 作用於癌症幹細胞相對應之接受體 IGF1R, Met,以及 CXCR4可以維持癌症幹細胞特性及促進癌症幹細胞生長。有趣且其具應用價值的是藉由標靶之抗體或抑制劑阻斷旁泌素(paracrine)機制之訊息傳遞路徑可以有效抑制肺癌幹細胞之能力阻止腫瘤之生長。本研究也

進一步利用臨床檢體藉分析發現其中癌相關纖維母細胞之 IGF-II 和表現於肺癌細胞之 IGF1R, Nanog 與病人癒後以及復發有顯著之相關。本研究發現癌相關纖維母細胞為支持細胞幹性之利基(Niche),阻斷癌症幹細胞以及癌相關纖維母細胞之旁泌素(paracrine)機制可作為應用於臨床作為治療肺癌幹細胞的方法。

Angiopoietin-2-Induced Arterial Stiffness in CKD (Journal of the American Society of Nephrology. 2014; 25(6):1198-209.)



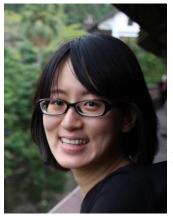
#### 論文摘要:

心血管疾病是慢性腎病死亡的主要原因。在慢性腎病患者,血漿第二型血管生成素濃度隨腎病惡化而升高,與動脈硬化程度亦呈正相關。在慢性腎病動物模式,小鼠血漿第二型血管生成素濃度增加,主動脈的膠原蛋白、促纖維化生長因子、促發炎反應因子基因表現皆增加。利用腺病毒表現第二型血管生成素,會刺激主動脈血管平滑肌細胞的膠原蛋白、促纖維化生長因子基因之表現。主動脈血管內皮細胞會受到第二型血管生成素的刺激,表現趨化因子及β型轉型生長因子。利用重組拮抗劑阻斷活體第二型血管生成素之作用,主動脈的膠原蛋白、促纖維化生長因子、

及促發炎反應因子表現都受到抑制。針對第二型血管生成素,可能是治療慢性腎病患者心血管疾病的新契機。

解剖暨細胞生物學研究所 姜昊

Mitochondrial fission augments capsaicin-induced axonal degeneration (Acta Neuropathol. 2014 Oct 17. [Epub ahead of print])



#### 論文摘要:

辣椒素經由造成神經退化,成為廣泛用以治療疼痛型神經病變的藥物。本研究中,我們建立動物及細胞培養模式,以觀察辣椒素所導致的神經退化與粒線體動態變化。經辣椒素處理後,神經出現神經腫大(axonal swelling)及神經退化,伴隨著粒線體型態縮短及運動降低的現象。粒線體動態變化的改變與神經內鈣離子含量上升有關。若讓神經元過量表現Miro 突變蛋白以維持粒線體的運動,並不能改變辣椒素導致的神經退化;過量表現能抑制粒線體分裂的Drpl 突變蛋白,在辣椒素處理後能維持粒線體長度,粒線體膜電位並顯著減緩神經退化。本研究結果顯示粒

線體長度能影響辣椒素導致之神經退化,當細胞內陽離子濃度上升時,抑制粒線體分裂能維持粒線體的正常功能及神經完整性。

Altered Integrity of the Right Arcuate Fasciculus as a Trait Marker of Schizophrenia: A Sibling Study Using Tractography-Based Analysis of the Whole Brain (Human brain mapping. (2014). DOI: 10.1002/hbm.22686)



## 論文摘要:

特徵性標示 (trait marker)協助區分精神分裂症複雜且多樣的表現型,有助於奠定疾病基因型的分析。大腦白質的完整度,被認為適合當作特徵性標示,且目前較佳的分析方式為神經纖維追蹤術 (tractography)。然而手動的神經纖維追蹤術相當耗時,只能分析某幾條預先選定的白質。有鑒於此,我們研發一個自動化分析全大腦主要 74 條神經纖維束的新技術,來找出精神分裂症的特徵性標示。本研究納入 31 個精神分裂症病人、31 個未發病手足以及 31 個健康正常人進行腦部擴散頻譜影像 (diffusion spectrum imaging)檢查,並計算出這三組受試者每束神經纖維的綜合非等向性指標 (generalized fractional anisotropy)。結果發現,有十條神經纖維束不僅呈現顯著的不同,且在三組受試者間呈現漸進排

列。於事後的檢定比較中發現,右弓狀束(arcuate fasciculus)是病人與未發病手足皆能觀察 到異常的白質束,且與病人的正性症狀有相關。因此,右弓狀束白質的完整度應可當作將來 與基因有關研究的特徵性標示。

生理所 莊志明

Utilizing Multiple in Silico Analyses to Identify Putative Causal *SCN5A* Variants in Brugada Syndrome (Sci Rep. 2014 Jan 27;4:3850)



## 論文摘要:

布魯蓋達症候群(Brugada syndrome, BrS)是一種遺傳致命性成人心因性猝死症。流行病學研究指出,BrS在東南亞的發生率比世界其他地區高,值得重視。二十多年來,有限的遺傳資訊使BrS病理生理機制難以捉摸,現行無好的藥物治療,只能以植入體內去顫器為主。在過去幾年中,由我們醫院確診或經由台灣其他醫學中心或醫院的轉介,我們已搜集了約八十位的BrS患者,成為目前華人最大的BrS族群。SCN5A基因至今是最常見的BrS致病基因。我們在十四位病人利用直接定序法(direct

sequencing)找到了5個SCN5A可能的致病,為了證明這些可能的致病基因是否為真正的致病基因,傳統上,必須用in vitro的實驗去驗證這些基因是否造成蛋白質功能的影響,然而,in vitro的功能實驗是相當耗時,至少數月,甚至數年及須大量的人力,從研究實務上的觀點,很難把所有找出的可能致病基因一個個做in vitro的實驗,為了克服這個困難,我們創新運用組合式的預測模式(combined in silico analysis)去預測可能的致病基因是否造成蛋白質功能的影響,從大量可能的致病基因中找出高度可能的致病基因。為了驗證我們的創新組合式預測模式預測結果的準確性,我們用Mass spectrometry及HEK 293T細胞(in vitro cell model)進行電生理功能的研究,去驗證這些預測結果,結果發現我們的創新組合式預測模式準確性可達60%,因此在次世代定序(Next Generation Sequencing, NGS)的時代,預期將會有大量可能的致病基因產生,我們創新組合式預測模式可幫忙研究者在進行耗時及費力的in vitro實驗前,短時間(1-2天)從大量可能致病基因中先找出"高度可能"的致病基因,以提高研究效率。

Decreased expression of organic cation transporters, Oct1 and Oct2, in brain microvessels and its implication to MPTP-induced dopaminergic toxicity in aged mice (Journal of cerebral blood flow and metabolism; 2014(e publication))



#### 論文摘要:

本研究之主要目的為探討老化是否影響腦部微血管上之有機陽離子轉運蛋白之表現量與外生性神經毒性物質 MPTP 所造成多巴胺神經毒性之關係,同時也探討有機陽離子轉運蛋白與內生性毒性物質 (1-benzyl-TIQ 及 N-methyl-SAL)之作用關係。結果顯示有機陽離子轉運蛋白第一型及第二型(Oct1/Oct2)在不同小鼠腦部微血管之表現量不同。在 C57BL/6 小鼠腦部微血管上, Oct1/Oct2 的 mRNA 及蛋白

質表現量皆隨著老化的過程呈現下降趨勢。周邊給予 MPTP 後,高齡與 Oct1/Oct2 雙重基因剔除小鼠腦部 MPTP 與其代謝物 MPP+的濃度分別明顯低於年輕及野生型小鼠。Oct1/Oct2 雙重基因剔除減少周邊給予 MPTP 造成的神經毒性,然而 MPTP 於高齡小鼠造成的神經傷害仍略高於年輕小鼠。另一方面,由中樞慢性給予低劑量的 MPTP 於高齡與基因剔除鼠造成較強的神經傷害。除了 MPTP 以外,Oct1/Oct2 也運送 1-benzyl-TIQ 及 N-methyl-SAL 等內生性神經毒性物質。以上結果顯示老化可能調控腦部微血管上 Oct1/Oct2 蛋白質表現,進而影響其外生性及內生性神經毒性物質在血腦屏障之運送及其所造成的神經毒性。

醫學工程學研究所 魏名峰

Autophagy promotes resistance to photodynamic therapy-induced apoptosis selectively in colorectal cancer stem-like cells (Autophagy. 2014 Jul;10(7):1179-92.)



## 論文摘要:

最近研究指出,癌症幹細胞 (CSCs) 是導致目前臨床上抗癌治療模式產生拮抗的主要來源,也包括對光動力療法 (PDT) 的拮抗。在細胞研究上,有一種具有抑制和促進腫瘤生長雙重功能的機轉—細胞自噬 (Autophagy),然而其在 CSCs 對 PDT 拮抗上所扮演的角色尚未釐清。在本研究中,首先利用 CD133 篩選出大腸直腸癌的 CSCs。接著發現相較於 non-CSCs, CSCs 在 PpIX-mediated PDT處理下有更多的 autophagosome產生,與 autophagy 相關的蛋白也大量表現。進一步抑制 CSCs 內的 autophagy 後,能大幅提升 PDT 對 CSCs 的毒殺,同時也減弱了 CSCs 形

成腫瘤球體(tumor sphere)的能力。動物實驗中,經抑制 autophagy 並輔以 PDT 處理的 CSCs,其誘發腫瘤(tumorigenicity)的能力明顯降低。我們的研究顯示 autophagy 在 CSCs 受 PDT 處理過程中是扮演著保護細胞的角色,並指出若以 autophagy 為治療標的,將可提升 PDT 對 CSCs的治療效果。

A novel class I HDAC inhibitor, MPT0G030, induces cell apotosis and differentiation in human colorectal cancer cells via HDAC1/PKCδ and E-cadherin. (Oncotarget 5(14):5651-62, 2014)

## 論文摘要:



Histone deacetylases (HDACs) 是參與 epigenetic 調控的重要蛋白酵素,對染色質結構的修飾和基因表達有重要的調節作用。MPT0G030是一個有效並具有選擇性的 class I HDAC 抑制劑,在多株人類癌細胞的篩選中展現廣泛的細胞毒殺作用;經  $in\ vitro$  fluorometric HDAC activity assay 結果顯示,MPT0G030 能有效抑制在 HT-29 癌細胞中會大量表現的 class I HDACs,並且促進癌細胞中的 histone 乙醯化,重啟腫瘤抑制基因 p21 的表現。值得探討的是,MPT0G030 會促使 E-cadherin 重新分佈到細胞之間,及腫瘤抑制基因 PKC $\delta$  的表現,此兩者的表現與細胞凋亡和細胞分化有關;此外,本論文也證明 HDAC1 會調控 PKC $\delta$  的活化。在 HT-29 人類腫瘤異體移植的抗癌作用模型中,也證實了 MPT0G030 對 HDAC1 和 PKC $\delta$  的作用與細胞實驗結

果一致。綜合以上實驗結果,證明 MPT0G030 是一個有效的 class I HDAC 抑制劑並具有發展為癌症化學治療藥物的潛力。

微生物學研究所 朱育德

RACK-1 regulates *let-7* microRNA expression and terminal cell differentiation in *Caenorhabditis elegans* (Cell Cycle, 2014. 13:12, 1995-2009)



### 論文摘要:

線蟲中 let-7 微小核醣核酸(miRNA)具調控細胞脫離細胞週期(cell cycle exit)並促使細胞行終期分化(terminal differentiation)之能力。線蟲中,let-7 降低會造成線蟲外陰及皮下細胞發育緩慢之表現型(phenotype),而在許多人類癌症細胞中亦發現 let-7 降低現象。先前研究認為 RACK-1 可促進微小核醣核酸誘導基因靜默複合物(miRISC)黏附核醣體上,故為微小核醣核酸誘導基因靜默複合物執行功能所需之蛋白。而於本篇研究中發現將 RACK-1 表現降低後 let-7 表現量會明顯上升,且進一步救回 let-7 下降時所造成之表現型,顯示 RACK-1 之功能應為抑制 let-7 表現。另外,我們亦發現 RACK-1 所造成的影響應該

是位於 Dicer 作用的上游,且不只影響 let-7 微小核醣核酸,而是某一群微小核醣核酸的生合成。因此本篇我們認為 RACK-1 之功能為透過某個未知機制來抑制某群微小核醣核酸生合成。

The contribution of mitochondrial thymidylate synthesis in preventing the nuclear genome stress (Nucleic Acids Research 2014, 42(8), 4972-4984)



## 論文摘要:

在休眠(quiescent)的纖維母細胞中,細胞質裡負責胸苷三磷酸(dTTP)合成的酵素表現量下降,導致胸苷三磷酸的量也顯著下降。本篇論文研究闡釋了在這些休眠纖維母細胞中,粒腺體內胸腺嘧啶激酶 2 (thymidine kinase 2)所催化合成的胸苷酸(thymidylate)為紫外光照射後核內 DNA 修復之限制因子,並且在修復的後期,胸腺嘧啶激酶 2 缺失的細胞會有第二級的 DNA 雙股斷裂發生。但是即便胸腺嘧啶激酶 2 缺失的細胞修復較慢,最後 DNA 損傷的信號還是會消失,並且這些修復後的休眠細胞在血清的刺激下也都可以再次進入 S 細胞週期,然而這些細胞在下一個 G1 細胞週期時會產生明顯的 53BP1 核小體 (53BP1 nuclear body),意味著這

些細胞有嚴重的基因體壓力。總結,在休眠的纖維母細胞中,粒腺體內胸腺嘧啶激酶 2 所催化合成的胸苷酸可以幫助紫外光照射後核內 DNA 有效及正確地修復以保持基因體的完整性。

微生物所 謝美儀

DNA Topoisomerase III Alpha Regulates p53-Mediated Tumor Suppression (Clinical Cancer Research 2014 Mar 15;20(6):1489-501)



### 論文摘要:

人類DNA拓撲異構酶III alpha (hTOP3 $\alpha$ ) 同功酶藉由與腫瘤抑制因子形成複合物的方式參與DNA修復的監視和細胞週期檢查點之調控。然而,其在腫瘤發生過程中所扮演的角色仍尚未被探討。在本篇研究中指出,hTOP3 $\alpha$ 和p53之間的交互作用對於腫瘤發生的進程是一個重要的調控點,hTOP3 $\alpha$ 藉由p53-21 pathway來達成其抑制腫瘤生長的功能。在抑制癌症的機制上,hTOP3 $\alpha$ 會結合至p53以及p21的啟動子以執行其抑癌功能,此外,hTOP3 $\alpha$ 與p53會相互影響結合至p21啟動子的能力。而hTOP3 $\alpha$ 不僅正調節p53的表達,也會與p53共同合作,以促進p21的轉

錄。為了更進一步支持此項假說,分析臨床檢體病人其hTOP3 $\alpha$ 的mRNA表現量,發現在胃部和腎臟腫瘤樣品中,hTOP3 $\alpha$ 的mRNA含量較低。因此,hTOP3 $\alpha$  調控p53和p21的表現,並可能有助於p53介導的衰老和腫瘤抑制。

Connective tissue growth factor and cardiac diastolic dysfunction – human data from the Taiwan Diastolic Heart Failure Registry (TDHFR) and molecular basis by cellular and animal models (European Journal of Heart Failure. 2014 Feb;16(2):163-72)

### 論文摘要:



Connective tissue growth factor (CTGF)是新興代表組織纖維化的物質,我們利用基礎細胞,動物實驗,乃至於臨床的相關性研究來找出CTGF和舒張性心衰竭的關聯性。我們在本研究中收羅了125個符合超音波及症狀為舒張性心衰竭的病患,研究血清中的CTGF,心臟核磁共振下心肌的纖維化的相關性與舒張功能的嚴重度。同時利用狗的動物模式,建立舒張性心衰竭的動物模式,研究局部心肌的CTGF的濃度,並以拉扯細胞的細胞模式,確立了CTGF會因心肌細胞的拉扯而分泌,經由一連串的研究,確立了高血壓引起CTGF分泌,刺激心肌纖維化的反應過程,也證明血清中的CTGF可以是舒張性心衰竭的早期指

標,做為日後治療的依據,是心臟學界首次的發現。

免疫學研究所 林榮辰

Dengue Viral Protease Interaction with NF- $\kappa$ B Inhibitor  $\alpha/\beta$  Results in Endothelial Cell Apoptosis and Hemorrhage Development (The Journal of Immunology. 2014.193: 1258–1267.)

## 論文摘要:



許多研究探討登革出血免疫因子在致病機轉上扮演的角色,但病毒因子在出血致病機轉上的研究卻不多。在小鼠模式中,本實驗室實驗結果顯示血管內皮細胞凋亡在登革出血機制上很重要。本論文的實驗結果顯示,登革病毒蛋白酵素(Protease)會與細胞內 IκBα和IκBβ結合,且Protease藉由切割IκBα和IκBβ與活化IκB kinase引發NF-κB活化,進而導致血管內皮細胞的凋亡,且這些現象都與Protease活性有關。以adenovirus-associated virus-9系統將Protease轉殖於小鼠的結果顯示,登革病毒Protease引發內皮細胞凋亡並導致小鼠局部出血。另外,大量表達IκBα和IκBβ 則會減少病毒Protease造成血管內皮細胞凋亡。除了發

現 Protease 是 登 革 病 毒 引 發 出 血 的 病 毒 因 子 之 外 , 本 研 究 並 且 以 yeast-two-hybrid 及 co-immunoprecipitation 等方法證實登革病毒Protease與 $I\kappa B\alpha\pi I\kappa B\beta$ 相 互作用,並 且 $I\kappa B\alpha\pi I\kappa B\beta$  為新的登革病毒Protease的受質。

*Blm-s*, a BH3-Only Protein Enriched in Postmitotic Immature Neurons, Is Transcriptionally Upregulated by p53 during DNA Damage (Cell Reports (2014) 9:1-14)



## 論文摘要:

計劃性細胞死亡(programmed cell death)為發育期間調控神經細胞數量的重要過程,關鍵調控蛋白為BCL-2家族成員。利用mRNA差顯技術我們發現了一新的BCL-2家族基因在發育期大腦皮質中的有絲分裂期後之不成熟神經細胞 (postmitotic immature neuron)裡表現非常顯著,並將之命名為Blm-s (Bcl-2-like molecule, short form)。BLM-s的功能與只含BH3功能區段的致敏蛋白/脫阻抑蛋白 (sensitizer/derepressor)相似,會選擇性地和促存活蛋白BCL-2或MCL-1結合,以導致透過BAX並經由粒腺體調控之細胞凋亡。在不成熟神經細胞中利用γ射線產生

DNA雙股斷裂(DNA double-strand breaks), *Blm-s*基因表現會轉錄性地增加並導致細胞凋亡。 DNA雙股斷裂活化ATM及JNK訊號傳遞路徑後,p53及AP1則會直接上調*Blm-s*基因之表現。 我們因此結論BLM-s為一可在不成熟神經細胞中因DNA雙股斷裂的累積而被活化的細胞凋亡 感應因子。

微生物所 林嘉嫻

Immunological basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B\*58:01-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction (Journal of Allergy Clinical Immunology. 2014. pii: S0091-6749(14)01425-0.)



#### 論文摘要:

別嘌呤醇 (Allopurinol)是治療痛風最常用的藥物之一,但是在某些服用這個藥物的病人身上會產生嚴重性皮膚不良反應 (SCAR)。在我們先前的研究團隊中發現在這些別嘌呤醇藥物過敏病人的體內帶有人類白血球抗原B型58:01(HLA-B\*58:01)這一個共同的基因標記,但是別嘌呤醇所引起嚴重皮膚過敏反應的致病機轉仍未釐清。為了探討別嘌呤醇所引起過敏反應的致病機轉,我們研究別嘌呤醇和它的代謝物氧化嘌呤醇(Oxypurinol)與人類白血球抗原B型58:01分子之間的交互作用。我們使用這個系統將14個別嘌呤醇過敏病人血液中藥物專一性的細胞活化出來。

這些藥物專一性的細胞同時對別嘌呤醇和氧化嘌呤醇有交叉反應(cross-reactivity),並且活化出CD4<sup>+</sup> 和CD8<sup>+</sup>的免疫細胞。利用表面電漿共振技術來分析人類白血球抗原B型58:01和藥物別嘌呤醇和氧化嘌呤醇之間的結合能力。在人類白血球抗原B型58:01中胺基酸Arg97是和藥物結合的重要位置。總而言之,這一篇研究探討人類白血球抗原(HLA)參與在別嘌呤醇或氧化嘌呤醇之間的交互作用,證實人類白血球抗原B型58:01引起嚴重皮膚過敏反應的免疫分子之間的致病機轉。

Prognosis of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Failed First-Line Systemic Therapy (Therapy. J Hepatol 2014 Feb; 60: 313-318)

## 論文摘要:



對於晚期肝癌患者,第一線治療失敗後目前沒有任何標準治療。這些病人的預後情形,尤其是那些可能可以加入第二線臨床試驗的病人,目前全然未知。我們收集了從2005年至2011年,在台大醫院加入臨床試驗接受第一線晚期肝癌治療的病患並分析他們的臨床資料。總共192位病人被納入研究。在開始接受第一線治療前,所有病人的肝功能都是Child-Pugh A級,且CLIP分數小於或等於四分。在第一線治療失敗後,所有病人的剩餘中位數整體存活時間是4個月。如果病人第一線治療失敗時,肝功能為Child-Pugh A者比肝功能是B或C者的整體存活時間來得長(中位數,A:B:C=7.5:1.3:1.0月,p<0.001)。如果依照目前已發

表的三篇二線治療臨床試驗的收案條件來篩選這些病人,僅有約41%至56%的病人符合條件。比起不符合收案條件的病人,能符合收案條件的病人的整體存活時間較長,中位數約7.8至8.6個月。結論:晚期肝癌病患在第一線治療失敗後,如果肝功能仍是Child-Pugh A級,或符合進入二線臨床試驗的收案條件,則其預後仍不太差。

臨床牙醫科學研究所 吳泰昇

B-cell lymphoma/leukemia 10 promotes oral cancer progression through STAT1/ATF4/S100P signaling pathway. (Oncogene. 2014 Mar 31;0. doi: 10.1038/onc.2014.43.)

## 論文摘要:



BCL10已知表現量與口腔鱗狀癌細胞病患的惡性程度以及再復發成正相關,但是如何調控癌細胞進程的分子機制並不清楚。在本篇的研究中發現顯示抑制口腔癌細胞中BCL10的表現量可以顯著的抑制細胞移行以及細胞生長,且在老鼠實驗模式也發現可以明顯抑制腫瘤的生長能力。而在分子層面的探討上,發現S100P為BCL10誘導的口腔癌進程中的重要的下游因子,可以顯著回復細胞因BCL10表現量被抑制而造成的移動能力以及生長能力的下降。本篇更進一步的也發現BCL10是經由活化

轉錄因子STAT1以及ATF4使其與S100P啟動子結合,進而增加S100P的表現。除此之外,訊息傳遞方面發現BCL10被抑制時P65的活性以及表現量明顯下降,且將其細胞加入帶有S100P的載體則可以回復P65的表現量以及活性。臨床結果方面,在口腔癌病患檢體中也發現了BCL10、S100P以及P65三者表現量皆呈正相關,且三者的表現皆與病人存活率成負相關。綜合以上實驗結果本篇發現了BCL10促進口腔癌進程是經由STAT1/ATF4/S100P/P65一系列的訊息路徑,提供了口腔癌診斷以及治療上一個新的方向。

A novel action mechanism for MPT0G013, a derivative of arylsulfonamide, inhibits tumor angiogenesis through up-regulation of TIMP3 expression (Oncotarget. 2014 Oct 30;5(20):9838-50.)



## 論文摘要:

Tissue inhibitors of metalloproteinases 3 (TIMP3) 是具有強力抗血管新生作用的 matrix metalloproteinases (MMPs) 抑制性蛋白,在本研究中,發現 arylsulfonamide 衍生物 MPT0G013 在體內及體外,透過誘導 TIMP3 的表現來達到抗血管新生的作用。將內皮細胞處理 MPT0G013 後,能明顯抑制細胞增生、類血管管腔形成及細胞移行,造成細胞週期停滯在G0/G1 期。從 DNA 基因晶片表達檢測分析中,發現 MPT0G013 能明顯增加 TIMP3 基因的表現,藉由 siRNA TIMP3 可明顯地反轉 MPT0G013 抑制血管新生的作用,以及回復了 MPT0G013 減少 p-AKT、p-ERK 蛋白

表現。在 in vivo matrigel plug assay 及 HCT-116 腫瘤異體移植實驗中,MPT0G013 能抑制體內血管新生及腫瘤生長,並且增加腫瘤細胞 p21 及 TIMP3 的蛋白表現。綜合以上結果,本研究證實 MPT0G013 具有潛力做為抗血管新生藥物,可能對於治療過度血管生成之疾病有所助益。

生理學研究所 吳莉玲

Commensal bacterial endocytosis in epithelial cells is dependent on myosin light chain kinase-activated brush border fanning by interferon-gamma (Am J Pathol. (2014), 184(8), 2260-74)



#### 論文摘要:

腸阻塞導致共生細菌內吞入上皮細胞之現象是藉由干擾素誘導末 端網路肌凝蛋白之磷酸化及刷狀緣的扇形展開所引起

異常的細菌粘附和內吞進入腸道上皮細胞之現象中可見於多種疾病,包括發炎性腸疾,麩質過敏症,手術壓力和腸道阻塞,且此病理現象與低劑量干擾素-γ(IFNγ)的產生有密切相關性。目前還不清楚腸腔共生細菌如何通過緻密的微絨毛根部的終末端網絡(Terminal web, TW)而被內吞入腸道上皮細胞。本研究的目的是探討細菌內吞之分子和超微結構機制,著重於IFNγ的調控作用和MLCK依賴性終末端網絡處

MLC 磷酸化和刷狀緣扇形展開。本研究將小鼠分成假手術組及腸阻塞 6 小時組,並在腸管腔中給予載液,ML-7 (MLCK 抑制劑)或 Y27632 (ROCK 抑制劑)。伴隨著腸阻塞,上皮細胞細菌內吞作用和細菌轉移至其他的器官並沒有觀察到緊密連結蛋白的破壞。而終末端網絡處MLC 磷酸化增加,拱形作用及刷狀緣扇形展開的現象,皆與細菌穿過微絨毛內空隙有相關性;此現象會被 ML-7 和 anti-IFNy 抑制,然而 Y27632 無法抑制。該現象並沒有出現在 long MLCK-210 或 IFNy 基因缺陷的小鼠腸道中。人類 Caco-2BBe 細胞受 IFNy 刺激後,會先造成 MLCK 依賴性終末端網絡的拱形作用和刷狀緣扇形展開,之後才伴隨細菌經由 caveolin-1 所媒介富含胆固醇的脂筏被內吞至細胞。綜言之,我們研究顯示干擾素刺激會引發腸道上皮 MLCK 活化刷狀緣扇形展開,造成無致病性細菌附著及內吞入細胞。

Beclin-1-independent autophagy positively regulates internal ribosomal entry site-dependent translation of hypoxia-inducible factor 1α under nutrient deprivation (Oncotarget。年份:2014 卷數:5 頁次:7525)



## 論文摘要:

養分缺乏會經由 cap 非依賴性的內部核糖體進入位(internal ribosome entry site)的轉譯來增加可誘發性因子甲型(HIF-1α)的蛋白表現。藉由 si-ATG5 來抑制自噬體(autophagy)可以顯著抑制養分缺乏所誘發的缺氧可誘發性因子甲型的表現,但是 si-Beclin 1 卻沒有這效果。此外,缺氧時也會經由內部核糖體進入位來轉譯缺氧可誘發性因子甲型,但是與養分缺乏不同的是,si-Beclin 1 而不是 si-ATG5 會抑制缺氧所誘發的缺氧可誘發性因子甲型內部核糖體進入位活性。綜合來說,我們首次證明 Beclin 1 非依賴性的自噬體可以正向調控養分缺乏所誘

發的缺氧可誘發性因子甲型的內部核糖體進入位活性,而 ATG5 非依賴性的自噬體則參與缺氧所誘發的缺氧可誘發性因子甲型的內部核糖體進入位活性。

生理學科 黃烱瑋

Gating of the Kir2.1 channel at the bundle crossing region by intracellular spermine and other cations (Journal of Cellular Physiology. 2014 Nov; 229(11):1703-21. doi: 10.1002/jcp.24616)



## 論文摘要:

根據先前所發表論文(Huang CW and Kuo CC. Pflugers Arch. 2014 Sep 16)的結果指出突變 Kir2.1 通道的細胞膜內區域中 E224 和 E299 氨基酸後,會明顯破壞精胺和可通透離子之間的流向依賴(flux — dependent)及流向偶合(flux—coupling)的性質。而本篇論文進一步指出 Kir2.1 通道的四個次單位蛋白螺旋交會區域更是該通道門閥開關機制中極為重要區域。研究中發現突變次單位蛋白螺旋交會區域 (bundle-crossing region)的氨基酸 A184R後,不僅會改變原有精胺阻塞該通道所造成的內向整流特性,更可以使得該通道孔洞趨向於關閉 (close)狀態,並且也發現細胞內的陽離子(cations)可以作用在該通道的細胞質內結構使 A184R 突變通道孔洞趨向開啟(open)狀態。我們也進

一步發現 Kir2.1 通道孔洞可以同時結合兩個以上的精胺。並且研究中也發現會阻塞 Kir2.1 通道的是位於較深位置(deeper part)的精胺,其位置與阻塞效果是具有流向依賴性特性。結合在該通道內淺層區域(較近通道內口區域)的精胺,不僅可以打開該通道孔洞之門閥,更可以加速深層位置精胺的脫離孔洞的結離速率(unbinding rate)。因此精胺在 Kir2.1 通道不僅是扮演孔洞的阻塞物質(blocker),同時也扮演 Kir2.1 的孔洞內門閥開關(gating)的物質。

The arrhythmogenic effect of self-assembling nanopeptide hydrogel scaffolds on neonatal mouse cardiomyocytes (Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. 2014 Jul;10(5):1065-73.)

## 論文摘要:



響。

在心臟病變及心律不整的心肌組織中常觀察到細胞外間質蛋白排列紊亂度的增加。我們利用奈米縮胺酸生物支架模擬細胞外間質並建立三度空間細胞培養系統,比較規則及不規則排列方式培養出的鼠類心肌細胞表現型的差別。不規則排列支架中的心肌細胞呈現不規則收縮,伴隨胞內的鈣離子濃度增加,間質蛋白 connexin 43 的分佈改變,B type natriuretic peptide 分泌增加,類似心臟受損後心肌細胞的表現。其中鈣離子通道表現並無變化,但內質網上的 Ryanodine receptor表現增加,可能是胞內鈣離子濃度上升的原因。我們進一步以microarray 晶片分析發現整體細胞表現型趨向肥厚性心肌病變變化。因此,細胞表現型會因支架排列方式而改變,紊亂細胞間質會誘發心肌細胞病變。在建構三度空間細胞培養系統時應考量支架排列方式的影

物理治療系暨研究所 汪佩蓉

Do maternal interactive behaviors correlate with developmental outcomes and mastery motivation in toddlers with and without motor delay? (Phys Ther, 94, 1744-1754)



### 論文摘要:

母親互動行為理論上會影響幼兒日後發展能力和精熟動機 (mastery motivation)。因此,本文目的有三:(1)比較動作遲緩與一般幼兒組的母親互動行為異同;(2)探究兩組的母親互動行為與發展能力之相關;(3)探究兩組的母親互動行為與精熟動機之相關。徵召生理年齡為23至47個月,認知年齡為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。用「兒童教導量表」測得母親分數;以「嬰幼兒綜合發展測驗」測量兒童發展能力;以「個別化精熟任務」及「動機問卷」測得精熟動機。結果顯示動作遲緩組的母親互動分數顯著低於一般發展組之母親;遲緩兒之母親互動行為分別與發展能力、動機問卷測得分數有正相關,建議治療師該鼓勵遲緩兒

之家長投入早療服務並示範適當的互動行為來促進母親互動品質和幼兒發展能力。

Elevated p53 promotes the processing of miR-18a to decrease estrogen receptor-α in female hepatocellular carcinoma (International Journal of Cancer. 2014 doi: 10.1002/ijc.29052. [Epub ahead of print])



## 論文摘要:

雌激素路徑(estrogen pathway)被發現扮演抑制乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus)相關肝癌的保護角色。本實驗室先前研究指出在60%的女性肝癌中雌激素受體(estrogen receptor)有表現量下降的現象,主要機制為受微小核醣核酸 miR-18a 上升之調控。本研究進一步嘗試探討 miR-18a 於女性肝癌表現量上升之調控機制。經由檢測77組臨床檢體結果顯示 miR-18a 之上升主要調控於其生合成中 pri-miR-18a 至 pre-miR-18a 裁剪(processing)之步驟。因此對可能影響此 processing步驟之後選因子進行篩檢,結果發現p53蛋白是可能參與調控之一關鍵因子。細胞實驗中利用基因剔除p53可使 miR-18a表現量下降;而外送野生型或突變型p53均可使 miR-18a表現量上升,均證明p53蛋

白之調控角色。此外臨床檢體亦證實 p53 之累積和 miR-18a 表現量上升有顯著正相關;而臨床資料分析更顯示 p53 累積使 miR-18a 下降的機制與年輕女性肝癌具相關性,且有存活率較差之趨勢。綜合以上所述,此研究指出 p53 累積可增加 miR-18a 表現而抑制雌激素受體表現,藉此壓抑雌激素傳遞路徑抑制女性肝癌發生之新穎抑癌機制。

物理治療學系暨研究所 宋貞儀

Effects of femoral rotational taping on pain, lower extremity kinematics, and muscle activation in female patients with patellofemoral pain (J Sci Med Sport. 2014 doi: 10.1016/j.jsams.2014.07.009. [Epub ahead of print])



#### 論文摘要:

本研究目的在探討創新式股外旋肌內效貼紮對改善髕股關節疼痛患者之疼痛、關節運動學及其肌肉活性等治療效益。本研究計徵召 16 位女性髕股關節疼痛患者及 8 位配對健康成人,並以三維電磁運動追蹤系統及肌電圖記錄受試者在接受股骨外旋貼紮、安慰劑(無張力)貼紮、無貼紮等三種情境下,執行單腳半蹲動作時的髖膝關節運動學,臀大肌、臀中肌、股直肌之肌肉活性,及膝疼痛分數。研究結果顯示,貼紮可有效降低患者自覺疼痛強度。此外,股外旋貼紮能改變髕骨運動軌跡。本研究結果提供以創新式股外旋肌內效貼紮治療髕股關節疼痛患者之臨床實證。

CBAP promotes thymocyte negative selection by facilitating T-cell receptor proximal signaling (Cell Death and Disease 2014 (accepted))



## 論文摘要:

T 細胞受器(T cell receptor)所傳遞之訊息對胸腺細胞發育非常關鍵,但是參與其中的分子尚未完全被鑑定與分析。基於 CBAP 在胸腺細胞中的高表現量,本研究利用 CBAP 基因剃除小鼠探討其於胸腺細胞發育時的功能。在數種檢測負向篩選(negative selection)的動物模式中,缺乏 CBAP 會使 T 細胞受器所誘導之細胞死亡顯著下降。進一步的研究發現缺少 CBAP 時, T 細胞受器近端如 ZAP70、LAT 與 PLCγ1 與遠端如 JNK之磷酸化程度皆下降,且 LAT 訊息傳遞複合體(LAT signalosome)之形成較不完全,進而造成 BIM 蛋白累積量不足。這些證據顯示 CBAP 是一個參與在 T 細胞受器訊息傳遞中的新穎分子,並在胸腺細胞的負向篩選中調控其死亡。更重要的是,這些從負向篩選中異常倖存的胸腺細胞很有

可能發育成有自體免疫傾向的T細胞而攻擊周邊組織。

藥理學研究所 林育靖

Metformin sensitizes anticancer effect of dasatinib in head and neck squamous cell carcinoma cells through AMPK-dependent ER stress (Oncotarget 2014;5(1):298-308)



## 論文摘要:

Dasatinib是BCR-ABL及Src之磷酸激酶抑制劑,由於Src與固態腫瘤之生長有密切關係,故dasatinib具治療固態腫瘤之潛力。我們先前研究發現,dasatinib會引發EGFR之降解,藉此造成細胞凋亡,本論文進一步證明,dasatinib活化AMPK且引發內質網壓力,AMPK的活化及內質網壓力會促進EGFR的降解;另外我們發現醣解酵素PDK4的增加是dasatinib降低細胞ATP活化AMPK的可能原因; 最後我們以頭頸癌動物模式探討AMPK活化劑metformin合併dasatinib的療效,發現藉由AMPK的活化,metformin增加了dasatinib的效果。由此研究得知,AMPK活化可增進Src抑制劑dasatinib於頭頸癌的療效,作為一個可能的治療方向。

DUSP1 Expression Induced by HDAC1 Inhibition Mediates Gefitinib Sensitivity in Non–Small Cell Lung Cancers (Clinical Cancer Research (in press))

### 論文摘要:



非小細胞肺癌 (NSCLC) 之 adenocarcinoma 病人,如為 EGFR activating mutation 可用 tyrosine kinase inhibitor (TKI) gefitinib 治療,延長患者之存活期,然而會產生 acquired resistance。本研究中,我們發現HDAC1 受抑制可誘發 protein phosphatase DUSP1 之表現,進而克服 gefitinib 之 acquired resistance。Gefitinib-resistant NSCLC cells 表現 過量之HDAC1,在 in vitro 及 preclinical models 中,knockdown HDAC1 可誘發 DUSP1 之表現並恢復 resistant cells 對 gefitinib 之 sensitivity;外送 DUSP1 至 acquired resistant cells 亦可恢復其對 gefitinib 之 sensitivity。新穎 HDAC inhibitor WJ-26210-2 併用 gefitinib 可經由誘導 DUSP1 之表現, 克服 gefitinib 之 acquired resistance,並抑制 EGFR 訊息傳遞引發 resistant

cells 之凋亡。臨床檢體之分析亦發現 DUSP1 表現高之 NSCLC patients,其 gefitinib acquired resistance 之發生率低。因此,低表現 DUSP1 可能是 gefitinib 產生 acquired resistance 之原因之一,DUSP1 可作為 gefitinib efficacy 之 biomarker,HDAC inhibitor WJ-26210-2 與 gefitinib 併用經由誘發 DUSP1 之表現克服 TKI 之抗藥性,可造福 EGFR activating mutation 之 NSCLC 病患。

## 碩士班優等著作獎

分子醫學所 徐均旻

Genetic Analysis of A Novel Tubulin Mutation That Redirects Synaptic Vesicle Targeting and Causes Neurite Degeneration in *C. elegans* (PLoS Genet 10(11): e1004715. doi:10.1371/journal.pgen.1004715)

## 論文摘要:



微管蛋白 tubulin 上特定位置的胺基酸會和運動蛋白之間有不同的親合性,進而控制突觸小泡的運送方向並正常傳送神經訊息。在 C. elegans 線蟲當中有特定在觸覺神經元表現的 α-微管蛋白基因 mec-12。當這個MEC-12 蛋白功能喪失時,觸覺神經上的突觸小泡就無法被運送到突觸,而聚集在細胞體內。我們發現一個新穎的 mec-12 突變,除了讓突觸小泡聚集在細胞體,還將其反向運送到觸覺神經 PLM 的後端,我們將這個突變稱之為gm379。這個 gm379 將 MEC-12 上一個高度保留的不帶電 glycine 突變成為帶負電的 glutamate,而造成負責順向運送的運動蛋白 kinesin 和微管之間

的親和性減弱,並增強和反向運送的運動蛋白 dynein 之親和性。此研究發現證明了微管上的氨基酸排列和電性的恆定對於和兩種運動蛋白的作用及維持神經功能是重要的。

Sensitization of Intracellular Salmonella to Aminoglycosides *in vitro* and *in vivo* by a Host-Targeted Antimicrobial Agent (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014 Sep 29 (Epub ahead of print) doi: 10.1128/AAC.03778-14)

## 論文摘要:



胺基醣苷類抗生素(aminoglycosides)對於真核細胞的細胞膜通透性低,因此對細胞內的沙門氏菌(Salmonella)抑制力不佳。先前我們證實藥物 AR-12 能藉由促進巨噬細胞的自噬體(autophagosome)形成與抑制 Akt 激酶訊息傳導,來清除胞內細菌。根據此機制,我們進一步評估在AR-12 的作用下,能否讓胞內的鼠傷寒沙門氏菌(Salmonella Typhimurium)對胺基醣苷類抗生素的處理產生敏感性。結果發現相較於胺基醣苷類抗生素的單獨處理,在合併 AR-12 的情形下,能夠更有效抑制巨噬細胞的胞內細菌與胞外細菌之增生,但並非是藉由促進胺基醣苷類抗生素進入細菌或細胞所造成。此外,每天給予受感染小鼠 0.1mg/kg 劑量的 AR-12 作腹腔

注射,便能夠增進見大黴素(gentamicin)與丁胺卡那黴素(amikacin)的療效,並顯著地延長小鼠的壽命。因此,利用 AR-12 促進胺基醣苷類抗生素抗胞內細菌的效力,將可發展為治療沙門氏菌感染的新策略。

藥學研究所 陳昱宏

The K898E germline variant in the PP1-binding motif of BRCA1 causes defects in DNA Repair (Scientific Reports 2014 Jul 24;4:5812. doi: 10.1038/srep05812.)



## 論文摘要:

抗乳癌基因 BRCA1 會透過第一型磷酸水解酶 PP1 共同結合基序 [RK]-x(0,1)-[VI]-x-[FW] 與 PP1 互動,結合位點在 BRCA1 的 <sup>898</sup>KVTF<sup>901</sup>序列。乳癌信息中心資料庫列有一個 K898E 突變,原於亞甚肯納茲猶太裔患者身上被發現。我們試著檢視此突變對 BRCA1-PP1 結合能力以及BRCA1 所調節的 DNA 損傷反應機制之影響;結果顯示 BRCA1K898E 和PP1 之間的結合能力顯著降低,且 BRCA1K898E 無法減輕缺乏 BRCA1 的細胞對游離輻射之高敏感性;這些細胞亦被觀察到 DNA 修復機制有所缺陷。免疫染色分析顯示缺乏 BRCA1 的細胞以 BRCA1K898E 重組後,接受游離輻射後之 Rad51 焦點形成能力明顯低於以野生型 BRCA1 重組的細胞。由此可知 PP1 結合基序的完整性對 PP1 和 BRCA1 的結合很重要;PP1

和 BRCA1 的互動也對 BRCA1 調節之 DNA 修復機制具有關鍵的調控影響,有發展為癌症治療之生物標記或藥物標靶的潛力。

Reevesioside A, a Cardenolide Glycoside, Induces Anticancer Activity against Human Hormone-Refractory Prostate Cancers through Suppression of c-myc Expression and Induction of G1 Arrest of the Cell Cycle (PLoS One. (2014) 9(1):e87323.)



## 論文摘要:

近幾年來已有多項研究將強心內酯配糖體用於癌症治療。強心內酯配糖體 Reevesioside A,是從台灣梭羅木根部萃取,有效抑制荷爾蒙難治性前列腺癌。證實類藥物抗癌活性與鈉鉀幫浦次單元  $\alpha_3$  存在有好的相關性。Reevesioside A 透過高濃度胸苷處理後顯著滯留在 G1 期及細胞凋亡。Reevesioside A 處理後,造成 cyclin D1、cyclin E、CDC25A、磷酸化 Rb蛋白質表現量顯著的減少,與 G1 期停滯相符;此外代表與轉錄因子 E2F1緊密結合並抑制活性。Reevesioside A 顯著的抑制細胞週期上游調控者Myc 的蛋白質及 mRNA 表現量;若轉殖技術將 Myc 過量持續表現,可

逆轉 Reevesioside A 引起的 cyclin D1、cyclin E 蛋白質表現量減少,代表 Myc 在 Reevesioside A 抗癌機轉之上游。透過 JC-1 染劑與流式細胞儀分析發現 Reevesioside A 引發劇烈的粒線體膜電位喪失,代表最終走向粒線體依賴性細胞凋亡。

物理治療學系暨研究所 林宜錚

Cingulum correlates of cognitive functions in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion spectrum imaging study. (Brain Topography. 2014:27(3):393-402.)



## 論文摘要:

本研究探討輕度知能障礙(mild cognitive impairment, MCI)及早期 阿茲海默症 (early Alzheimer's disease, EAD) 患者之扣帶迴神經束 (cingulum bundle, CB)結構完整性及其與認知功能間之相關性。本研究 徵召 8 位 MCI 患者、9 位 EAD 患者以及 15 位健康受試者,所有受試者皆接受神經心理測試,評估其執行功能、記憶及語言能力,並在 3-Tesla 環境下進行磁振造影掃描,包含 T1、T2 結構性影像以及擴散 頻譜造影(diffusion spectrum imaging, DSI),且以普不等向性擴散係數 (general fractional anisotropy, GFA)值做為神經束結構完整性之指標。研究結果顯示,EAD 患者之執行功能、記憶功能表現及左腦 CB 後下段

與右腦 CB 前段之 GFA 值皆顯著低於健康受試者。以所有患者資料所做的相關性分析則發現,患者左腦 CB 後段與左右腦 CB 下段之 GFA 值與執行功能及記憶功能表現有顯著相關性。因此,本研究顯示, CB 結構完整性(尤其是左腦的後下段)確實能反應 MCI 與 EAD 患者與執行功能及記憶功能相關之腦部結構退化。

MicroRNA-769-3p Down-regulates NDRG1 and Enhances Apoptosis in MCF-7 Cells During Reoxygenation (Sci Rep. 2014. 4:5908.)



## 論文摘要:

腫瘤微環境常有缺氧(Hypoxia)與覆氧(Reoxygenation)的變化,這樣的氧氣變化會引起細胞受到氧化壓力的刺激,進而活化許多受壓力調控的特定基因。在先前的研究中發現乳癌細胞中N-myc downstream-regulated gene 1(NDRGI)在覆氧的環境下,其表現量會有顯著的下降,目前調控機制尚未清楚。因此本研究主要希望了解乳癌中microRNA對 NDRGI 的調控機制。本實驗將乳

癌細胞 MCF-7 在缺氧環境下培養 24 小時,再進行 24 小時覆氧實驗,並利用 Nanostring nCounter assays 比較覆氧前後 microRNAs 表現差異。其中發現有 43 個 microRNAs 表現量有明顯差異,配合生物資訊的分析結果,發現 4 個 microRNAs 其序列可以配對至 NDRGI 的 3'UTR。4 個 microRNAs 中發現 miR-769-3p 可以於覆氧環境下抑制 NDRGI 蛋白質表現,除此之外 miR-769-3p 還可以有效抑制細胞的生長,並引起細胞的凋亡。此研究中發現 miR-769-3p 可以有於氧氣變化的環境下調控 NDRGI 的表現。(此論文已發表於 Scientific Reports 4,5908,2014. IF 排名及%: 5.087, 5/55=9% in Multidisciplinary science)

分子醫學所 楊志祥

TLR-induced PAI-2 expression suppresses IL-1β processing via increasing autophagy and NLRP3 degradation (Proc Natl Acad Sci USA (2013) 110(40):16079-16084.)



## 論文摘要:

發炎體(NLRP3 inflammasome)是一種透過辨識廣泛外來病原或身體內部損傷因子而活化形成的複合蛋白體,它進而促使半胱胺酸蛋白酶-1(caspase-1)活化及前發炎性細胞激素—介白素- $1\beta$  和-18 的產生。在許多致病性疾病中可以發現 NLRP3 inflammasome 的功能失調以致過度活化,但是其調控機制仍有待研究。本研究發現,在巨噬細胞內剔除第二型纖溶酶原激活物抑制酶(PAI-2),再活化類鐸受體 4 和 2(TLR4 和 2)的訊息傳導過程會造成 caspase-1 活化及介白素- $1\beta$  大量產生。然而活化 TLR4/2 也會誘導 PAI-2 的表現—穩定自噬基因蛋白(Beclin1),進而促使自噬作

用增加來降低粒線體的自由基產生、NLRP3蛋白質表現及介白素- $1\beta$ 生合成。本研究確立藉由活化類鐸受體訊號傳導來調控 NLRP3 inflammasome 活性,並揭示一種新的細胞自主機制,負調節經由類鐸受體或大腸桿菌所引起的粒線體功能障礙、氧化壓力和介白素- $1\beta$  所產生的發炎反應。

5-Lipoxygenase Inhibitors Attenuate TNF-  $\alpha$ -Induced Inflammation in Human Synovial Fibroblasts (PLoS One, 2014 Sep 17;9(9):e107890.)



## 論文摘要:

第五型脂肪氧化脢(5-lipoxygenase,5-LOX)在人類類風濕性關節炎 滑膜組織中有大量表現,其參與了發炎性關節炎的病程發展,然而,其機制仍不清楚。本實驗的目的,是探討脂肪酶在 TNF-α 誘導產生細胞激素(cytokines)、趨化因子(chemokines)的過程中扮演的角色。在人類滑囊母細胞中給予 5-LOX 抑制劑後,可明顯減少 TNF-α誘導產生的一些發炎前驅物質,如介白素-6(IL-6)及單核細胞趨化蛋白-1 (MCP-1)。利用shRNA 將 5-LOX 敲除後也產生類似的抑制作用,而 NF- kB 活性的削減

也參與其中。此外,5-LOX 的抑制劑也可以減少 TNF-α誘導產生細胞激素、趨化因子,以及減緩小鼠腳掌腫脹。我們的結果顯示,給予 5-LOX 的抑制劑,可以減緩 TNF-α所誘導產生的細胞激素、趨化因子的釋放以及小鼠腳掌腫脹,而 5-LOX 抑制劑或許可以作為發炎性關節炎的治療發展。

臨床藥學研究所 陳冠霖

Statins and the risk of liver injury: a population-based case-control study (Pharmacoepidemiology and drug safety, 2014: 23(7):719-725)



## 論文摘要:

利用臺灣健保資料庫來探討降血脂藥品 statins 與肝損傷的相關性,並進一步探討 statins 之使用狀況是否為肝損傷的風險因子之一。本研究為一病例對照研究,收錄 4165 個病例在 2002 年至 2009 年間曾因肝損傷而住院的病人,並以性別、年齡與 index date 作為配對標準,以此收錄 16660 位病人作為控制組。在利用 mutivariable conditional logistic regression 進行 odd ratio 的預測並校正干擾因子後,結果顯示整體使用 statins 與肝損傷的相關性並不顯著 (adjusted odd ratio (aOR) 1.04; 95% CI [0.90-1.19]),但事件前的 statins 劑量 $\geq 1$  DDD (aOR 1.55; 95% CI

[1.14-2.11]),特別是 rosuvastatin (aOR 1.38; 95% CI [1.03-1.85]) 則在統計上與肝損傷的顯著相關。臺灣為肝炎之盛行區域,對於藥品引起之肝損傷之本土研究格外重要,此結果提供臨床降血脂藥品使用的參考。

Interleukin-21 suppresses the differentiation and functions of T helper 2 cells (Immunology. 2014)



### 論文摘要:

本研究中,我們藉體內與體外試驗探討 IL-21 是否調控 Th2 細胞的分化與 Th2 免疫反應。結果顯示,IL-21 降低小鼠 CD4<sup>+</sup> T 細胞分化與 Th2 細胞分泌 Th2 相關細胞激素的能力,且 Th2 細胞激素的下降並非 IL-21 造成細胞死亡所致,可能為藉由降低 GATA3 的表現而抑制細胞分泌 IL-4。此外,與施打 Ad-mock 的小鼠相比,接受 Ad-mIL-21 的 Th2-derived 過敏性動物模式小鼠支氣管肺泡沖洗液中 Th2 相關細胞激素濃度亦顯著下降。Th2 相關細胞激素受到 IL-21 影響而降低的情形同樣能在以 rhIL-21 刺激過敏性疾病病人分離出之周邊血單核球細胞的實驗中觀察到。綜合

以上實驗,IL-21 抑制 Th2 細胞的分化,並抑制 Th2 細胞的功能。其可能的機制為 IL-21 藉由 負向調控 GATA3 與降低 IL-4 於肺臟中之表現量抑制過度的 Th2 免疫反應,並非 IL-21 造成 Th2 細胞死亡導致 Th2 相關細胞激素減少。

醫學檢驗暨生物技術學系 洪明宏

Enhanced LPS-induced peritonitis in mice deficiency of cullin 4B in macrophages (Genes and Immunity, 2014, 6, 404-12)



#### 論文摘要:

Cullin4B (Cul4B)是 Cullin family 的一員,也是 CUL4B-RING-E3 ligase complex 的骨架蛋白。此 complex 具有將細胞內蛋白泛素化(ubiquitinated)的能力,而在以往的研究中其泛素化的目標為細胞週期(cell cycle)及 DNA 複製相關蛋白。但最近的研究顯示出缺乏 Cul4B 似乎會影響巨噬細胞(macrophage)分泌 TNF-a 的能力,表示缺乏 Cul4B 可能會影響到免疫系統。為此,我們利用只有在骨隨性細胞(myeloid cell)中特異性缺乏 Cul4B 的小鼠(Cul4bf/y;LysM-CreKI/KI)進行其先天性免疫系統的研究,並且特別著重在巨噬細胞上。在研究中發現,此小鼠在一般狀態下與對

照組小鼠沒有異狀。但將脂多醣(lipopolysaccharide)注射到小鼠腹腔當中引發腹膜炎的實驗中發現,Cul4bf/y;LysM-CreKI/KI 小鼠有較嚴重的體重下降,以及腹腔中有較多的 chemokine 及白血球浸潤。不過在發炎的細胞激素方面兩組小鼠沒有差異。在體外實驗結果中發現,使用 LPS 刺激巨噬細胞後,缺乏 Cul4B 組別分泌較高的 Chemokine 但 TNF-a 及 IL-6 減少。除此之外,缺乏 Cul4B 的巨噬細胞會有較快的 DNA 複製能力而使巨噬細胞增生。總和以上結果,我們直接證明缺乏 Cul4B 缺乏會影響先天性免疫反應。

Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations and ZNF217 amplification in ovarian clear cell carcinoma (Modern Pathology. 2014;27(7):983-90.)



## 論文摘要:

AT-rich interactive domain 1A (ARID1A)是 SWI/SNF 複合體的一種單元成分。近年來發現卵巢亮細胞癌會出現 ARID1A、PIK3CA、以及 ZNF217的基因變化,但這些基因變化的關係並未被探討,也未被整合在同一個研究中。本研究收集 68 例卵巢亮細胞癌,進行 PIK3CA 基因突變分析, ZNF217 螢光原位雜交,以及 ARID1A、SMARCA2、SMARCA4、 SMARCB1、PTEN 免疫染色。此研究發現卵巢亮細胞癌常有的變化為: ARID1A 失去表現(52%)、PI3K-Akt 路徑活化(62%)、以及 ZNF217 放大 (31%)。ARID1A 失去表現與年輕病患、PI3K-Akt 路徑活化、以及 ZNF217

放大有關。此研究顯示 ARID1A、PI3K-Akt 路徑、以及 ZNF217 會共同參與卵巢亮細胞癌的 腫瘤發生過程,也提供未來發展標靶治療的可能標的分子。