

國立臺灣大學醫學院 104 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
許家維	李芳仁	分子醫學研究所	Snf1/AMP-activated protein kinase activates Arf3p to promote invasive yeast growth via a non-canonical GEF domain	傑出獎
陳容慈	陳敏慧	轉譯醫學博士學位學程	Glycoprotein B7-H3 overexpression and aberrant glycosylation in oral cancer and immune response	優等獎
簡芊卉	江伯倫	免疫學研究所	Single allergen-induced oral tolerance inhibits airway inflammation in conjugated allergen immunized mice.	
陳怡婷	林水龍	生理所	Lineage Tracing Reveals Distinctive Fates for Mesothelial Cells and Submesothelial Fibroblasts during Peritoneal Injury	
蔡宜蓉	周祖述	臨床醫學研究所	Inhibition of Rho-associated kinase relieves C5a-induced proteinuria in murine nephrotic syndrome.	
張雅嵐	鄧述諄	微生物所	Instability of succinate dehydrogenase in SDHD polymorphism connects reactive oxygen species production to nuclear and mitochondrial genomic mutations in yeast.	
柯俊榮	李明學	生物化學暨分子生物學研究所	Androgen-Induced TMPRSS2 Activates Matriptase and Promotes Extracellular Matrix Degradation, Prostate Cancer Cell Invasion, Tumor Growth, and Metastasis.	

陳永竹	林文澧	醫工所	Polymersomes conjugated with des-octanoyl ghrelin and folate as a BBB-penetrating cancer cell-targeting delivery system	優等獎
吳香儀	詹迺立	生物化學暨 分子生物研 究所	Structural basis of antizyme-mediated regulation of polyamine homeostasis	
黃俊樺	伍安怡	免疫所	CR3 and Dectin-1 collaborate in macrophage cytokine response through association on lipid rafts and activation of Syk-JNK-AP-1 pathway	
郭瑋庭	余佳慧	生理所	LPS receptor subunits have antagonistic roles in epithelial apoptosis and colonic carcinogenesis	佳作獎
黃瀚立	鄧哲明	藥理學研究 所	Novel oral histone deacetylase inhibitor, MPT0E028, displays potent growth-inhibitory activity against human B-cell lymphoma <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	
邱巧絨	江伯倫	免疫所	Lung-derived SSEA-1+ stem/progenitor cells inhibit allergic airway inflammation in mice.	
蘇東弘	高嘉宏	臨床醫學所	Serum microRNA-122 level correlates with virologic responses to pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C	
張以承	莊立民	轉譯醫學博 士學程	Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human	
林至芄	符文美	藥理所	Role of Spinal CXCL1 (GRO α) in Opioid Tolerance- A Human-to-rodent Translational Study	
張志強	詹迺立	生物化學暨 分子生物學	Structural basis of the mercury(II)-mediated conformational switching of the dual-function transcriptional regulator MerR	
林盈慶	林琬琬	藥理所	Syk is involved in NLRP3 inflammasome-mediated caspase-1 activation through adaptor ASC phosphorylation and enhanced oligomerization	

何昱征	邱麗珠	藥理所	Impairment of adenylyl cyclase-mediated glutamatergic synaptic plasticity in the periaqueductal grey in a rat model of neuropathic pain.	佳作獎
江惠綾	高淑芬	臨床醫學研究所	Altered white matter tract property related to impaired focused attention, sustained attention, cognitive impulsivity and vigilance in attention-deficit/hyperactivity disorder	
翁仕哲	蕭信宏	微生物學研究所	Frizzled 2 is a key component in the regulation of TOR signaling-mediated egg production in the mosquito <i>Aedes aegypti</i>	
江盈澄	陳祈安	臨床醫學研究所	Overexpression of <i>CHI3L1</i> is associated with chemoresistance and poor outcome of epithelial ovarian carcinoma.	
謝孟勳	鄧述諄	微生物所	Topoisomerase II inhibition suppresses the proliferation of telomerase-negative cancers	
陳韻玲	潘瓊琬	職治系	Life Adaptation Skills Training (LAST) for persons with depression: A randomized controlled study	
楊奕婕	郭明良	腫瘤醫學所	Cytosolic PKM2 stabilizes mutant EGFR protein expression through regulating HSP90–EGFR association	
吳盈瑾	鄭素芳	物理治療研究所	A randomized controlled trial of clinic-based and home-based interventions in comparison with usual care for preterm infants: Effects and mediators	
黃炯璋	郭鐘金	生理學研究所	Flow- and voltage-dependent blocking effect of ethosuximide on the inward rectifier K ⁺ (Kir2.1) channel	
林嘉玲	張媚	護理研究所	Risk of Type 2 Diabetes in Patients With Nonapnea Sleep Disorders in Using Different Types of Hypnotics-A Population-Based Retrospective Cohort Study.	
陳雯淑	陳青周	藥理所	miRNA-7/21/107 contribute to HBx-induced hepatocellular carcinoma progression through suppression of maspin	
黃靖婷	鄭文芳	腫瘤醫學所	Insulin-like Growth Factors Inhibit Dendritic Cell-Mediated Anti-tumor Immunity through Regulating ERK1/2 Phosphorylation and p38 Dephosphorylation	

碩士班

姓名	指導教授	所別	參選論文	獎別
姜浩菁	潘俊良	分子醫學所	Neural activity and CaMKII protect mitochondria from fragmentation in aging <i>Caenorhabditis elegans</i> neurons	傑出獎
何郁嫻	陳文彬	藥理學科	Cardioprotective Actions of TGFβRI Inhibition Through Stimulating Autocrine/Paracrine of Survivin and Inhibiting Wnt in Cardiac Progenitors.	優等獎
黃彥嘉	楊家榮	藥學研究所	Anticancer activity of MPT0G157, a derivative of indolylbenzenesulfonamide, inhibits tumor growth and angiogenesis	
陳婉宜	謝銘鈞	醫學工程學研究所	Traceable Self-Assembly of Laser-Triggered Cyanine-Based Micelle for Synergistic Therapeutic Effect	
郭廷濠	符文美	藥理學研究所	Novel Pyrazole Derivatives Effectively Inhibit Osteoclastogenesis, a Potential Target for Treating Osteoporosis	
謝佩芬	黃憲松	腦與心智科學研究所	RBFOX3/NeuN is required for hippocampal circuit balance and function	佳作獎
呂宛璇	蕭斐元	臨床藥學研究所	Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study	
張翰築	邱浩傑	醫技所	<i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> Activity of a Novel Sorafenib Derivative SC5005 against Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	
金鈺頌	劉雅雯	分子醫學所	Dynamin-2 mutations associated with centronuclear myopathy are hypermorphic and lead to T-tubule fragmentation	
薛郁馨	莊雅惠	醫技所	AAV-IL-22 modifies liver chemokine activity and ameliorates portal inflammation in murine autoimmune cholangitis	
林凱君	林琬琬	藥理所	Inhibition of AMPK through Lyn-Syk-Akt enhances FcεRI signal pathways for allergic response	
林怡亭	陳青周	藥理所	Zebularine inhibits tumorigenesis and stemness of colorectal cancer via p53-dependent endoplasmic reticulum stress	
李宗霖	顧家綺	免疫學研究所	An Alternatively Spliced IL-15 Isoform Modulates Abrasion-Induced Keratinocyte Activation	

學士班

姓名	指導教授	所別	參選論文(報告)	獎別
黃世宗	蕭斐元	藥學系	Risk Profile and Adherence to Osteoporosis Drugs: A Nationwide Cohort Study in Taiwan	傑出獎
吳緒昶	顧記華	藥學系	HS-127 對人類荷爾蒙不反應型前列腺癌之抗癌機轉探討—細胞週期停滯與粒線體在細胞凋亡途徑的重要角色	優等獎
林暉棠	駱遠	醫學系	高速光學體全息三維空間生醫影像系統 Talbot multi-focal holographic fluorescence endoscopy for optically sectioned multi-plane imaging	
長安和代	張榮珍	護理學系	大專校院學生菸酒檳榔藥物濫用的現況調查	
陶孟昀	徐璋勵	物理治療系	肥胖中老年人的身體組成成分之效度分析：雙能量 X 光吸收儀及生物電阻抗分析儀之比較分析	佳作獎
蘇子茵	王湑妮	職治系	台灣 5-6 歲一般發展孩童執行功能與動作複雜度之關聯	
鄭媛之	張榮珍	護理學系	醫師對鎮靜安眠藥物之看法、態度與處方行為研究	
沈昊群	林淑華	醫技系	尋找 <i>Cul4b</i> 於胎盤中發育之角色	勵學獎
劉嘉惠	張榮珍	護理學系	佐沛眠 (Zolpidem) 處方行為調查與管控機制研究	
張家甄	張念慈	護理學系	預防醫療設備引起的壓力性潰瘍-從臨床到實證研究之系統性文獻回顧	

獲獎論文簡介 博士班傑出著作獎

分子醫學研究所 許家維

Snf1/AMP-activated protein kinase activates Arf3p to promote invasive yeast growth via a non-canonical GEF domain (Nature Communications (2015) 6:7840.)



論文摘要：

我們過去的研究發現酵母菌生長在葡萄糖能量缺乏環境中，會大量增加活化態 Arf3p GTP 水解酶(GTPase)，並引發細胞極性形態改變及侵入性生長。

在本論文中，我們進一步利用蛋白質體學、基因遺傳學及生化分析等研究方法進一步發現，侵入性生長過程中大量活化態之 Arf3p 是經由一個蛋白激酶 SNF1/AMPK (AMP-activated protein kinase)所活化。SNF1/AMPK 是在細胞內部中感應細胞能量代謝並維持其恆定性之重要調控因子，當細胞面臨環境中營養物質來源的缺乏時，SNF1/AMPK 扮演不可或缺的關鍵角色。

本篇研究指出：當細胞面臨環境中葡萄糖缺乏時，能量反應蛋白 SNF1/AMPK 可以活化 Arf3p 以利進行細胞侵入性生長。

博士班優等著作獎

轉譯醫學博士學位學程 陳容慈

Glycoprotein B7-H3 overexpression and aberrant glycosylation in oral cancer and immune response (Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Oct 20;112(42):13057-62. doi: 10.1073/pnas.1516991112. Epub 2015 Oct 5.)



論文摘要：

口腔癌每年的發生率及死亡率仍在攀升，且復發時能治癒的機會是微乎其微。近年來已經證實醣化現象與癌症有關，本實驗先利用醣探針尋找癌細胞中異常的醣蛋白，發現 B7-H3 在口腔癌細胞株中會有過量表現。接著在口腔鱗狀細胞癌組織中證實，B7-H3 的表現有顯著的增加，且與較大的腫瘤(p=0.0001)、臨床分期(p=0.004)及較差的全存活率相關。進一步，以細胞實驗及動物實驗證明，減弱 (knockdown) B7-H3 會抑制口腔癌細胞株的生長及種植在小鼠口腔及背部之腫瘤，反之亦然。同時也發現，B7-H3 的醣化現象在口腔癌細胞株有較高的岩藻糖化

(fucosylation)及醣結構末端表現具有 α 連結的半乳糖(terminal α -galactose)。藉由此研究成果可了解醣蛋白 B7-H3 在口腔癌所扮演的重要角色，並對口腔癌未來的診斷及治療提供顯著的貢獻。

Single allergen-induced oral tolerance inhibits airway inflammation in conjugated allergen immunized mice. (Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015 Oct; 136(4):1110-1114.e4.)



論文摘要：

本研究目的為探討在多種過敏原致敏的個體，透過餵食單一過敏原誘發單一特異性口服耐受性，是否具調節不同特異性過敏反應的能力。本實驗利用化學鍵結卵清蛋白-β-乳球蛋白 (β-lactoglobulin-conjugated ovalbumin, B-O) 致敏小鼠過敏性氣喘模式，發現餵食卵清蛋白有效避免 β-乳球蛋白誘發的抗原特異性反應，反之亦然。餵食 DO11.10 小鼠卵清蛋白，可增進 CD4⁺CD25⁺ T 細胞的非抗原特異性抑制功能。脾臟 B 細胞可能呈獻卵清蛋白短鏈誘發調節性 T 細胞生成，而參與口服耐受性。口服抗原活化的 CD4⁺CD25⁺ T 細胞與 B 細胞誘發的調節性 T 細胞(Treg-of-B cells) 具數個相似處，兩者皆表達誘導 T 細胞共刺激分子 (ICOS) 和程序性細胞死亡蛋白質 1 (PD1)、分泌介白素 10 (IL-10) 和轉化生長因子-β (TGF-β)、具有非抗原特異性抑制功能。此結果暗示脾臟 B 細胞誘發之調節性 T 細胞，有可能參與在口服耐受性複雜的非特異性抑制機制中。

生理所 陳怡婷

Lineage Tracing Reveals Distinctive Fates for Mesothelial Cells and Submesothelial Fibroblasts during Peritoneal Injury (Journal of the American Society of Nephrology 2014, 25: 2847-2858)



論文摘要：

利用基因改造小鼠與譜系追蹤技術發現小鼠的腹膜在損傷後會引發腹膜間皮細胞與腹膜間皮下纖維母細胞產生變化。在餵食 Col1a2-CreERT_{Tg};Rosa26_{fstdTomato}/+ 小鼠 tamoxifen 以誘導其腹膜間皮下纖維母細胞表現出紅色螢光蛋白(RFP)作為譜系標誌後，利用漂白水、高糖腹膜透析藥水、或腺病毒表現乙型轉分化生長因子傷害腹膜，我們證實腹膜間皮下纖維母細胞是腹膜肌肉纖維母細胞的主要來源。WT1^{CreERT2/+};Rosa26_{fstdTomato} 小鼠則發現 WT1-RFP⁺腹膜間皮細胞主要負責修補受傷害的間皮層。我們同時發現一小部份的 WT1-RFP⁺細胞位於腹膜基底膜之下，也會表現第一型膠原蛋白，但不表現 cytokeratin；增厚的間皮下層結疤組織中有少數的肌肉纖維母細胞源自 WT1-RFP⁺細胞。WT1 促進子活化的 CreERT2 重組酶無法專一性活化間皮細胞。因此腹膜間皮下纖維母細胞是腹膜肌肉纖維母細胞的主要來源。

Inhibition of Rho-associated kinase relieves C5a-induced proteinuria in murine nephrotic syndrome.

(Cellular and Molecular Life Sciences. 2015 Aug; 72(16): 3157-71)



論文摘要：

原發性腎病症候群 (idiopathic nephrotic syndrome, INS) 為兒童常見的腎臟疾病，根據 ISKDC 統計，有 76% 病理上為微小性變化，對類固醇的治療反應不錯，目前對於微小型變化致病機轉不明。

本實驗發現臨床上在 INS 病童發病時，血清中的 C5a 會升高。建立 INS 的動物模式，將 C5a 注射至老鼠體內會引起蛋白尿的表現。進一步純化腎絲球內皮細胞 (glomerular endothelial cells)，確認 C5a receptor 表現於腎臟血管內皮細胞，並藉由 Rho/Rho-associated kinase/myosin 途徑的活化，造成內皮細胞的收縮導致細胞間隙變大，進而引起蛋白尿。在細胞實驗加入 Rho kinase 抑制劑(Y27632)後，施打 C5a 的老鼠其蛋白尿會

減少。此研究提供對於原發性腎病症候群新的致病機轉，了解腎臟內皮細胞於蛋白尿形成過程中的角色，提供 C5a 影響內皮細胞通透性的訊息傳遞。藉由此分子訊息傳導的機轉的發現，作為未來在治療 INS 新的治療選擇。

微生物所 張雅嵐

Instability of succinate dehydrogenase in SDHD polymorphism connects reactive oxygen species

production to nuclear and mitochondrial genomic mutations in yeast. (Antioxidants & Redox Signaling 2015, 22 (7),587-602)



論文摘要：

琥珀酸脫氫酶是電子傳遞鏈和三羧酸循環的重要蛋白組。琥珀酸脫氫酶D次單元 (SDHD)的突變導致副神經節瘤，但其機制尚不清楚。

酵母菌 Sdh4 為 SDHD 同源蛋白，另一同源蛋白，Shh4，近來也發現可能具有 SDHD 和 Sdh4 的功能。為了評估 SDHD 突變在副神經節瘤的致病性，我們以酵母菌進行研究。人體頸動脈體瘤組織中發現 SDHD 表現量較正常組織少。我們在 Sdh4 和 Shh4 中建立副神經節瘤患者 SDHD 的點突變，並發現 Shh4 點突變蛋白無法彌補 Sdh4 缺失所造成的呼吸失能和蛋白表現量減少的缺陷；而在 Sdh4 與 Shh4 共同缺失的

細胞則更進一步阻斷粒線體功能、造成活性氧的增生、細胞核以及粒線體 DNA 的不穩定與可變性，和降低細胞壽命。這些成果加強我們於副神經節瘤發生機制的瞭解，並證實酵母菌 Shh4 在探討 SDHD 多型性於副神經節瘤致病機制中是良好的研究模組。

Androgen-Induced TMPRSS2 Activates Matriptase and Promotes Extracellular Matrix Degradation, Prostate Cancer Cell Invasion, Tumor Growth, and Metastasis. (Cancer Research 2015; 75: 2949-2960.)



論文摘要：

失調的雄性賀爾蒙訊息及細胞周圍的蛋白水解作用，均參與攝護腺癌的惡化過程，但此兩種作用在癌症惡化過程是否有連結關係，目前仍不清楚。此研究發現第二型嵌膜絲胺酸蛋白酶(TMPRSS2)可開啟一個蛋白水解傳遞鏈，調控雄性賀爾蒙所引起的攝護腺癌細胞侵襲、腫瘤生長及轉移。此研究鑑識出間質蛋白酶(matriptase)為 TMPRSS2 的受質並參與雄性賀爾蒙所促進的癌細胞侵襲。在攝護腺癌組織中，經組織染色分析，其結果指出較高的 TMPRSS2 的表達量與 matriptase 的高度活化有顯著的正相關。利用小鼠腫瘤模式，證實 TMPRSS2 可促進攝護腺癌腫瘤生長及轉移，此結果與 TMPRSS2 可增進 matriptase 的活性及降解細胞外基質 nidogen-1 和 laminin 1 有顯著的關聯性。以上研究顯示 TMPRSS2 經由促進 matriptase 的活化及細胞外基質的降解，促進攝護腺癌細胞的侵襲、腫瘤生長及轉移；並提供未來利用 TMPRSS2 及 matriptase 作為治療標靶，發展一個新的治療策略，經由抑制此兩種蛋白酶，進而壓抑腫瘤的生長和轉移。

醫工所 陳永竹

Polymersomes conjugated with des-octanoyl ghrelin and folate as a BBB-penetrating cancer cell-targeting delivery system (Biomaterials 35 (2014) 4066-4081.)



論文摘要：

由於血腦屏障的阻礙，以及腦腫瘤對藥物的低滲透性，使化療藥物治療腦癌一直是極大的挑戰。為了有效的治療腦瘤與降低正常組織的副作用。因此，此研究製備以 Des-octanoyl ghrelin 與葉酸鍵結的 doxorubicin 的高分子囊泡(GFP-D)，去促進藥物通過血腦屏障並標的腦腫瘤。粒徑結果顯示，GFP-D 的顆粒大小為約 85 nm。在體外細胞穿透實驗結果指出，GFP-D 具有較強的穿透與標靶特性的藥物傳遞。在 C6 細胞生存能力測試中，GFP-D 比未改質的高分子囊泡(PD)具有較顯著的抑制效果。在體內抗腫瘤實驗中也顯示，GFP-D 比施予 free drug (Dox), doxorubicin 的微脂體(L-D), P-D, 或是單一配體鍵結的高分子囊泡在抗腫瘤的效果與總體存活率方面都較高。整體的實驗結果指出，此種穿透性標靶傳輸系統在腦腫瘤的治療上是一種具有高潛力的奈米載體。

Structural basis of antizyme-mediated regulation of polyamine homeostasis (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112, p11229-11234)



論文摘要：

多元胺(polyamines) 為帶有許多正電荷的一級胺，此類物質可和 DNA、RNA 或蛋白質表面帶負電區域交互作用，過高濃度的多元胺會導致細胞癌化，因此在胞內多元胺的含量受到嚴密控制。為了維持多元胺的恆定，多元胺合成途徑之速率決定步驟酵素鳥胺酸脫羧酶(Ornithine decarboxylase, ODC)活性受到細胞內的抗酶蛋白(Antizyme, Az)及抗酶抑制因子(Antizyme inhibitor, AzIN)嚴密調節。Az 為 ODC 負回饋調控因子，能與 ODC 單體結合，使其被 26S 蛋白酶體(26S proteasome)所辨識進行獨特的不依賴泛素的降解路徑，而 AzIN 則正向調控多元胺合成，AzIN 利用與 Az 形成更穩定之複合體而釋出 ODC，因而提高 ODC 雙聚體含量。本研究解析了 ODC-Az 及 AzIN-Az 此二蛋白質複合體的晶體結構，提供一個結構及機制上的新觀點來解釋 Az 如何抑制 ODC 的活性並促進其降解以維持胞內多胺的恆定。

子，能與 ODC 單體結合，使其被 26S 蛋白酶體(26S proteasome)所辨識進行獨特的不依賴泛素的降解路徑，而 AzIN 則正向調控多元胺合成，AzIN 利用與 Az 形成更穩定之複合體而釋出 ODC，因而提高 ODC 雙聚體含量。本研究解析了 ODC-Az 及 AzIN-Az 此二蛋白質複合體的晶體結構，提供一個結構及機制上的新觀點來解釋 Az 如何抑制 ODC 的活性並促進其降解以維持胞內多胺的恆定。

免疫所 黃俊樺

CR3 and Dectin-1 collaborate in macrophage cytokine response through association on lipid rafts and activation of Syk-JNK-AP-1 pathway (PLoS Pathogens, 2015, 11(7): e1004985)



論文摘要：

由不同種類的模式辨識受體相互合作引起的免疫加成反應對於宿主抵禦入侵的病原菌是很重要的。此研究中，我們利用組織胞漿菌能同時與第三型補體受體 CR3 和 Dectin-1 交互作用的特性，以及利用對這兩個受體具專一性的顆粒性配體來探討此二受體在巨噬細胞之細胞激素反應上的合作機制。研究結果證明 CR3 與 Dectin-1 能合作使巨噬細胞加成產生腫瘤壞死因子及介白素-6，且藉由脂筏為平台將此二受體的下游訊息於 Syk 激酶匯集，進而增強 Syk-JNK-AP-1 訊息的活化。利用感染組織胞漿菌之動物模式，我們也發現 CR3 與 Dectin-1 共同合作幫助宿主抵禦組

織胞漿菌，並影響抗真菌之後天性免疫反應。此研究結果提供了 CR3 與 Dectin-1 間兩種模式辨識受體如何合作之分子機制，並證明 CR3 與 Dectin-1 的合作對於宿主抵禦真菌的重要性。

LPS receptor subunits have antagonistic roles in epithelial apoptosis and colonic carcinogenesis (Cell Death & Differentiation. (2015) 22, 1590-1604)

論文摘要：

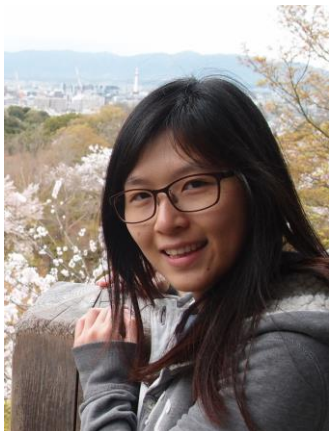


本研究目的是探討脂多醣受體次單元 (CD14 及 TLR4) 在腸道上皮細胞凋亡及腫瘤生成的相對角色。人類正常結腸上皮細胞為 CD14+TLR4⁻，腫瘤組織為 CD14+TLR4⁺。在結直腸癌動物模式中，TLR4 突變小鼠相較於野生型小鼠 (CD14+TLR4⁺) 會增加上皮細胞凋亡、降低腫瘤發生及面積。於野生型小鼠結腸給予 TLR4 拮抗劑能減少腫瘤生成及增加細胞凋亡。在小鼠結腸類器官 (organoid) 初代培養中，降低野生型小鼠類器官之 TLR4 表現可增加脂多醣誘導細胞凋亡。體外研究中，脂多醣會引起 Caco-2 (CD14+TLR4⁻) 細胞凋亡。抑制 CD14、磷脂酰膽鹼特異性磷脂酶 (phosphatidylcholine-specific phospholipase C)、鞘磷脂酶 (sphingomyelinase) 或蛋白激酶 (PKC ζ) 可消除細胞凋亡。表現 TLR4 可讓 Caco-2 免於細胞凋亡。因此，CD14 傳達脂質信息可誘導上皮細胞凋亡，而 TLR4 扮演拮抗角色促進細胞存活和腫瘤生成。

藥理學研究所 黃瀚立

Novel oral histone deacetylase inhibitor, MPT0E028, displays potent growth-inhibitory activity against human B-cell lymphoma *in vitro* and *in vivo* (Oncotarget. 2015 Mar 10;6(7):4976-91)

論文摘要：



組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑因具有使癌細胞生長停滯、抑制分化及促使細胞凋亡的能力，近年來已成為具有前景的癌症治療選擇。本篇研究中，我們發現 MPT0E028，可藉由細胞凋亡而抑制 B 細胞淋巴瘤生長，並比 SAHA (第一個被 FDA 核可的 HDAC 抑制劑) 具更強抑制癌症生長能力。MPT0E028 除可抑制 HDAC 外，也發現可直接接合作用在 Akt 上，且於 B 細胞淋巴瘤中比 SAHA 具更強的抑制 Akt 磷酸化能力。另外，MPT0E028 可同時藉由獨立抑制 HDAC 及 Akt 造成細胞凋亡進而抑制癌症生長。分析基因表現發現，MPT0E028 可調控許多致癌基因，如 TP53, MYC, STAT family 等。動物實驗中發現，MPT0E028 (50-200 mg/kg, po, qd) 可使帶有人類 B 細胞淋巴瘤細胞的小鼠延長存活率且抑制腫瘤生長。簡言之，MPT0E028 在體內、體外均能有效抑制恶性細胞，而具潛力成為癌症治療的新藥物。

Lung-derived SSEA-1+ stem/progenitor cells inhibit allergic airway inflammation in mice. (Allergy, Volume 70, Issue 4, pages 374–383, April 2015.)



論文摘要：

氣喘主要的症狀為慢性呼吸道發炎與呼吸道收縮阻力 (airway hyperresponsiveness, AHR) 增加。目前尚無探討肺部幹細胞/前驅幹細胞 (pulmonary stem/progenitor cells, PSCs) 與調控過敏性呼吸道發炎的相關研究。為了尋找並進一步研究 PSCs, 我們利用特殊的酵素分解法, 由新生小鼠肺組織中分離出單一細胞懸浮液。利用流式細胞儀、即時聚合酶連鎖反應、免疫螢光染色、共軛焦顯微鏡及掃描式電子顯微鏡鑑定 PSCs 的特性。在體外細胞培養模式中, 以流式細胞儀、酵素連結免疫吸附法、即時聚合酶連鎖反應及免疫轉漬法, 分析 PSCs 的細胞調控機制; 同時也探討 PSCs 對卵白蛋白引發過敏性呼吸道發炎動物模式的影響。結果發現, 由新生鼠肺部組織所分離的單一細胞懸浮液, 分別表現階段特異性胚胎抗原-1 (stage-specific embryonic antigen-1, SSEA-1) 或幹細胞抗原-1 (stem cell antigen-1, Sca-1)。SSEA-1⁺ PSCs 大量表現於新生鼠, 但成鼠中則非常稀少。進一步純化後的 SSEA-1⁺ PSCs 可分化為肺細胞 (pneumocytes) 與氣管上皮細胞 (tracheal epithelial cells)。此外, 與 SSEA-1⁻ 肺部細胞相較, SSEA-1⁺ PSCs 表現高量的克拉拉細胞分泌蛋白 (Clara cell secretory protein, CCSP)。移植 SSEA-1⁺ PSCs 至過敏性呼吸道發炎小鼠體內, 可降低嗜酸性白血球 (eosinophils) 浸潤、抑制細胞趨化素/細胞激素、增加調節型 T 細胞 (regulatory T cells) 及維持肺部 CCSP 表現, 進而達到減少呼吸道收縮阻力與肺部受損情形。本研究發現新生鼠之 SSEA-1⁺ PSCs 可降低肺部傷害與抑制發炎反應, 進而對於氣喘進程具有免疫調節能力。深入了解 SSEA-1⁺ PSCs 免疫調控能力的分子機制將有助於開發未來治療呼吸道發炎的新策略。

臨床醫學所 蘇東弘

Serum microRNA-122 level correlates with virologic responses to pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2013, 110: 7844-7849)

論文摘要：

血清微核糖核酸-122 在慢性 C 型肝炎的角色仍不清楚。我們納入 126 例慢性 C 型肝炎完成長效型干擾素合併雷巴威林治療的患者進行研究, 且發現血清微核糖核酸-122 可代表肝臟組織微核糖核酸-122, 且與肝臟發炎程度成正相關。相較於治療無反應的患者, 治療後可達到早期病毒學反應及持續病毒學反應的患者, 其治療前的血清微核糖核酸-122 值顯著較高; 尤其是在 C 型肝炎病毒基因型第 2 型及 IL-28B rs8099917 TT 基因型的患者。相較於 IL-28B GT 及 GG 基因型, TT 基因型的患者有顯著更好的治療反應, 且其治療前微核糖核酸-122 值較高。多變項分析發現治療前血清微核糖核酸-122 可以單獨預測持續病毒反應。結論: 治療前較高血清微核糖核酸-122 可預測長效型干擾素合併雷巴威林的治療持續



病毒反應的患者。

Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human (EMBO Molecular Medicine. 2013 Aug;5(8):1165-79)



論文摘要：

流行病學顯示，氧化壓力上升與肥胖有高度相關。過去的證據顯示，氧化壓力上升是肥胖的後果，但新的證據顯示，氧化壓力上升可能不只是肥胖的後果，而可能有助於脂肪的形成。我們團隊之前發現 glutathione peroxidase 7(GPX7, 也稱為 NPGPX)為哺乳類細胞類不可或缺的抗氧化分子(Molecular Cell 48:747-59, 2012), GPX7 是一個演化中保守的氧化壓力感應器與傳遞者，可以減少活性氧分子 (reactive oxygen species, ROS), 缺乏 GPX7 會引起氧化壓力堆積。在此研究中，我們發現 GPX7 基因剔除鼠的脂肪量顯著增加，合併脂肪細胞肥大。將 GPX7 脂肪細胞前驅細胞(preadipocyte)去除，會引發脂肪細胞分化，相反的，過度表現 GPX7, 可以抑制脂肪細胞分化。我們進一步發現, GPX7 缺乏，會經由氧化的增加，引起 protein kinase A (PKA) 調節單元與 CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP beta) PKA 的雙元化(dimerization), 雙元化的 PKA 與 C/EBP beta 的活性會增加，進一步引發脂肪細胞分化。這些 GPX7 缺乏引起的現象，可被抗氧化劑 N-acetylcysteine (NAC)所扭轉。以 NAC 給予 GPX7 基因剔除鼠，可以防止其脂肪形成和脂肪細胞肥大。

此外，我們也發現，人類 GPX7 的基因多型性，在幾個獨立的人群中，與較高的身體質量指數有關，此多型性亦與脂肪組織 GPX7 基因表現量有關。這些結果表明 GPX7 通過抑制 ROS, 防止脂肪堆積，這結果突顯氧化還原平衡對於肥胖的重要性。

藥理所 林至芃

Role of Spinal CXCL1 (GRO α) in Opioid Tolerance- A Human-to-rodent Translational Study (Anesthesiology. 2015 Mar;122(3):666-76)



論文摘要：

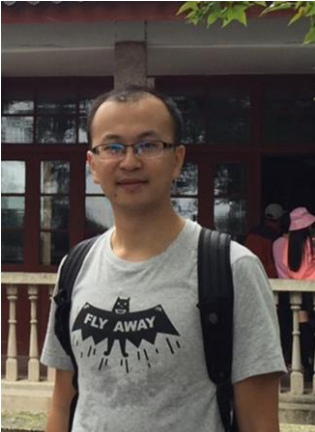
背景:鴉片耐受性(opioid tolerance)的產生與神經膠細胞及發炎反應的活化間的關聯已於動物實驗中驗證，然迄今仍無人體研究證據。作者分析已有鴉片耐受性之病患腦脊髓液中細胞與趨化激素(cytokine and chemokine)組成的變化並於大鼠進行轉譯驗證。

方法:分析已鴉片耐受之病患及未暴露鴉片類藥品之健康受試者之腦脊髓液中的 tumor necrosis factor-alpha, CXCL1, CXCL10, CCL2 及 CX3CL1 的差異，再於大鼠實驗中以閃尾試驗(tail flick test)測試與嗎啡止痛效力與耐受性的產生之關聯。

結果:已有鴉片耐受性之病患腦脊髓液中 CXCL1 (GRO α) 的表現量顯著提高且與鴉片類藥品劑量成高度正相關($r^2 = 0.49, P < 0.01$)。大鼠實驗中在長期輸注嗎啡誘發耐受性產生後，脊髓組織之 CXCL1 mRNA 表現量顯著增加達 32.5 ± 11.9 倍。雖然單獨給予 CXCL1 並不會改變基礎閃尾反應，但給予 CXCL1 會顯著降低腹腔內注射嗎啡之急性止痛效力。在以椎管內持續給予嗎啡建立耐受性的實驗中，若同時給予外加的 CXCL1 會顯著加速耐受性的產生；反之若同時給予 CXCL1 抗體中和其作用或給予 CXCL1 之受體 CXCR2 的拮抗劑則可延緩耐受性的發生。

結論:於鴉片耐受性之人體與實驗動物皆可觀察到脊椎內 CXCL1 表現顯著增加，藉由調控脊椎內 CXCL1/CXCR2 訊息傳導則可改變鴉片耐受性的生成與嚴重程度，因此可為治療鴉片耐受性新藥研發之潛力標的。

Structural basis of the mercury(II)-mediated conformational switching of the dual-function transcriptional regulator MerR (Nucleic Acids Res. 2015 Sep 3;43(15):7612-23.)



論文摘要：

細菌中沒有汞離子時，雙重功能轉錄調控因子 MerR 會與汞抗性操作組 (*mer* operon) 的轉錄調控區塊 (operator/promoter (O/P)) 結合，抑制汞抗性操作組之轉錄作用，而當汞離子存在時，MerR 可與汞離子結合並轉換為轉錄活化因子，啟始汞抗性操作組之轉錄作用，以生成與汞抗性相關之功能性蛋白質。在本實驗中，我們解出 MerR 之原態 (apo-MerR) 與汞離子結合態 (Hg²⁺-MerR) 兩種狀態下之蛋白質結構，分別代表 MerR 抑制態 (repressor) 和活化態 (activator) 之構型。比較兩者構型差異，可知 MerR 二聚體如何組成一對以平面三角配位與汞離子結合的作用位點，也可了解汞離子與 apo-MerR 結合後所引發的蛋白質結構變化。由汞離子所引起 MerR 二聚體之 DNA 結合位構型變化，可合理解釋 MerR 與汞離子之交互作用，如何影響轉錄調控區塊之構型變化並調控汞抗性操作組之轉錄作用。

藥理所 林盈慶

Syk is involved in NLRP3 inflammasome-mediated caspase-1 activation through adaptor ASC phosphorylation and enhanced oligomerization (Journal of Leukocyte Biology 2015, vol. 97(5), 825-835)

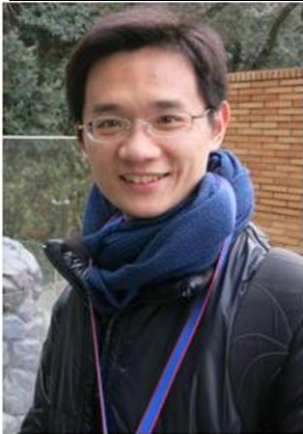


論文摘要：

NLRP3 是 NLR 家族中重要的一員，可以偵查入侵病原體及自身細胞損害相關分子存在，有報告指出，某些自體免疫疾病是因過度 NLRP3 發炎體媒介 caspase-1 活化引起，近期研究也發現，Syk 有參與在由病原體誘發 NLRP3 發炎體活化過程，不過其詳細連結 Syk 與 NLRP3 的作用機制還不清楚。在本研究中，我們發現 Syk 會媒介各種 NLRP3 刺激劑引發 caspase-1 活化過程，並在重組 NLRP3 發炎體系統中發現，Syk 的激酶活性對於 caspase-1 活化過程扮演重要角色，連接蛋白 ASC 可以結合 NLRP3 及 caspase-1。在此，我們也發現 Syk 利用其激酶區域直接與 ASC 及 NLRP3 結合，不過利用間接方式來與 procaspase-1 結

合在一起；Syk 可以磷酸化 ASC 的 Y146 及 Y187 位置，這兩個位置的磷酸化對於 ASC oligomerization 及招募 procaspase-1 是很重要。由以上研究顯示一個新的調控路徑，Syk 導致 ASC 磷酸化來促進 NLRP3 發炎體形成，因此調控 Syk 活性可以成為調控 NLRP3 發炎體活化和治療 NLRP3 相關的免疫疾病。

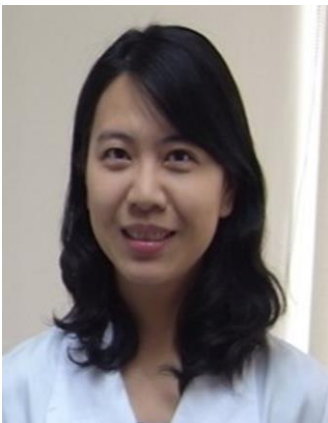
Impairment of adenylyl cyclase-mediated glutamatergic synaptic plasticity in the periaqueductal grey in rat model of neuropathic pain. (The Journal of Physiology 2015, 593(13):2955-2973)



論文摘要：

神經痛是一種臨床上棘手的課題，起因於周邊神經損傷。先前文獻證環導水管灰質區(periaqueductal gray; PAG)神經元活性低下貢獻於神經痛之痛覺過敏症狀的維持。至今為止對於神經損傷產生的神經活性低下之機制仍不清楚。本篇研究顯示，在長期神經痛的狀態下，PAG 神經元之 adenylyl cyclase (AC) 活性會顯著性降低。功能低下的 AC 使突觸前神經傳遞物質釋放量減少，而無法活化突觸後的神經元。PAG 之興奮性傳遞長期處於功能低下狀況時，導致下行止痛的訊息減少，因此而產生長期的神經痛症狀。此外透過在 PAG 投與 AC 致效劑可以降低神經損傷所產生之痛覺過敏反應。透過離體與活體實驗證實，環導水管灰質區 AC 在神經損傷所產生之神經痛中扮演重要的角色。

Altered white matter tract property related to impaired focused attention, sustained attention, cognitive impulsivity and vigilance in attention-deficit/hyperactivity disorder (JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE, 2015, 40(5), 325-335)



論文摘要：

前額葉是注意力不足過動症 (Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 最廣為所知的病理變化，過去關於注意力不足過動症患者在白質變化的研究主要著重於額葉—紋狀體神經迴路 (frontostriatal circuit)，對其他神經束的了解很少。本研究比較 50 個注意力不足過動症兒童及 50 個各別配對的對照組，發現左側的額葉—紋狀體神經迴路、雙側的上縱束 (superior longitudinal fasciculus) 及右側的扣帶迴 (cingulum bundle) 在注意力不足過動症兒童出現神經束的纖維結構變化，在注意力不足過動症兒童中，尤以右側的上縱束和不專心的臨床症狀最為相關。這些神經束也和電腦注意力測驗表現的呈現相關性，且注意力不足過動症兒童的相關性的模式和對照組不同，顯示在進行電腦注意力測驗時，注意力不足過動症兒童可能使用了與對照組不同的神經束來處理資訊。

Frizzled 2 is a key component in the regulation of TOR signaling-mediated egg production in the mosquito *Aedes aegypti* (Insect Biochemistry and Molecular Biology, (2015), 61, pp. 17–24)



論文摘要：

過去的研究顯示，Wnt 訊息傳遞路徑主要參與果蠅胚胎發育，近來在哺乳類的研究結果也顯示，Wnt 可能藉由活化 mTOR 訊息傳遞路徑，進而調控細胞的轉錄作用以及細胞生長。最近的研究發現，TOR 訊息傳遞路徑對病媒蚊卵黃生成機制扮演了決定性的角色，但對於這兩個訊息傳遞路徑的關係我們所知甚少。我們的研究結果顯示，以 RNAi 抑制埃及斑蚊 Wnt 訊息傳遞路徑的穿膜受體 AaFz2，會降低病媒蚊的產卵數量，而當病媒蚊吸血後 AaFz2 的 RNA 與蛋白質表現量會到達高峰，顯示 AaFz2 的表現很可能受到了吸血後胺基酸的誘導。此外，當抑制 AaFz2 的表現量之後，TOR 訊息傳遞路徑的下游也會受到抑制。我們的研究顯示，Wnt 訊息傳遞路徑

與 TOR 訊息傳遞路徑間彼此會相互交流，並藉此調控病媒蚊生殖能力。

Overexpression of *CHI3L1* is associated with chemoresistance and poor outcome of epithelial ovarian carcinoma. (Oncotarget. 2015 Oct 5. [Epub ahead of print])



論文摘要：

在研究中檢視上皮性卵巢癌患者組織 *CHI3L1* 基因表現與臨床預後和抗藥性的關聯性，研究發現漿液性腺癌患者、晚期患者或化療抗藥性患者有顯著較高的 *CHI3L1* 基因表現。高 *CHI3L1* 表現患者無病存活期($p < 0.001$)與整體存活期($p < 0.001$)顯著較短，高 *CHI3L1* 表現是疾病復發(風險比：2.91，95%信賴區間：1.89–4.48， $p < 0.001$)和疾病死亡(風險比：4.03，95%信賴區間：2.37–6.87， $p < 0.001$)的重要風險因子。細胞株研究顯示，*CHI3L1* 基因可藉由提高 Mcl-1 的表現來抑制紫杉醇引起的卵巢癌細胞凋亡。由此可見 *CHI3L1* 基因可做為上皮性卵巢癌患者有潛力的預後指標。

Topoisomerase II inhibition suppresses the proliferation of telomerase-negative cancers (Cellular and Molecular Life Sciences (2015) 72:1825–1837)



論文摘要：

維持端粒長度需要靠穩定染色體，並在 DNA 複製中透過端粒酶延長端粒。在缺乏端粒酶的腫瘤和酵母細胞中，端粒通過替代重組機制維持其長度。先前研究表明酵母菌的 Sgs1 和 Top3 能消除重組產生的高度負超螺旋。然而在該重組過程中消除高度正超螺旋的機制仍不清楚。本研究中我們證明 DNA 拓樸異構酶 II (TOP2) 參與在端粒重組機制中。實驗上在人類端粒酶缺乏的替代延長端粒 (Alternative lengthening of telomeres; ALT) 細胞中，抑制 TOP2 α 或 TOP2 β 可降低 ALT 相關 PML 小體 (ALT-associated PML bodies; APBs) 比例，增加端粒功能失調誘發聚集點 (telomere dysfunction-induced foci; TIFs) 數量，並導致端粒縮短。類似的結果也在對 ALT 細胞使用 TOP2 抑制劑 ICRF-193 中觀察到。使用 ICRF-193 能有效抑制小鼠的 ALT 細胞增殖。這些發現意味著 TOP2 可能在 ALT 路徑中扮演角色。利用藥物抑制 DNA 拓樸異構酶 II 可望用於防止 ALT 型癌細胞增殖的治療上。

Life Adaptation Skills Training (LAST) for persons with depression: A randomized controlled study (Journal of Affective Disorders, 185, 108-114)



論文摘要：

目的：驗證生活調適技巧訓練方案在憂鬱症個案之介入成效。

方法：採用單盲隨機控制試驗，68 位個案隨機分派至介入組 (33 位) 與控制組 (35 位)。介入組接受 24 次生活調適技巧訓練團體及電話關懷，控制組接受 24 次電話關懷。運用混和效應模式及部分埃塔平方 (η_p^2) 分析療效。結果：生活調適技巧訓練能有效降低個案的焦慮程度和自殺意念程度，具有中度至大的組間和組內效果值，並能再有三個月的持續療效。六個月研究期間，治療組個案顯著改善其整體生活品質、整體健康、生理及心理健康生活品質、焦慮程度、憂鬱程度，且相較於控制組有更大的組內效果值，

但未具顯著療效。

結論：生活調適技巧訓練方案能有效改善社區憂鬱症個案的焦慮程度及自殺意念程度。

Cytosolic PKM2 stabilizes mutant EGFR protein expression through regulating HSP90-EGFR association (Oncogene; advance online publication, 26 October 2015)



論文摘要：

表皮細胞生長因子受器(EGFR)突變常被發現於非小細胞肺癌中，並開啟致癌的訊息傳遞路徑。表皮細胞生長因子受器酪胺酸激酶的抑制劑(EGFR-TKI)已用於病人治療多年，但長期使用後常會造成抗藥性；開發抵抗藥物抗藥性的新方式是迫切必須的。本研究發現M2型丙酮酸激酶(PKM2)能直接與EGFR蛋白結合而穩定EGFR其表現量並維持訊息傳遞。而在對於EGFR-TKI具抗藥性的突變細胞中將PKM2剔除則會明顯抑制其生長。此現象是由於二聚體PKM2能與熱休克蛋白90(HSP90)及其餘佐監護蛋白(cochaperones)形成蛋白複合體，因而能達到穩定突變EGFR。若使用活化劑使PKM2成為四聚體，則穩定效果大幅降低。在突變病人中也觀察到PKM2與EGFR表現量呈正相關。本研究發現了PKM2在細胞質中非代謝酵素的功能，同時也提供了對抗EGFR-TKI抗藥性的新策略。

A randomized controlled trial of clinic-based and home-based interventions in comparison with usual care for preterm infants: Effects and mediators (Research in Developmental Disabilities. 2014. 35, 2384-2393)



論文摘要：

本研究為一臨床隨機對照實驗，探討早期介入計畫對於極低出生體重早產兒之療效與其中介因子。受試者自住院期至矯正年齡一歲，隨機接受門診介入或家訪介入或常規照護。於矯正年齡一歲時分別使用玩具移除實驗及自由玩耍實驗評估嬰孩情緒調控表現及親子互動行為，再於兩歲時分別使用貝萊氏嬰幼兒發展量表第三版及兒童行為檢核表1.5-5歲版評估嬰孩發展及行為預後。兩歲之療效結果顯示，相較於常規照護之早產兒，門診介入之早產兒有較高的認知分數及較低的動作遲緩發生率，家訪介入之早產兒有較低的睡眠行為問題分數與內化行為問題發生率。認知及行為之療效，分別透過改善早期親子互動及早產兒情緒調控而達成。此結果提供日後早產兒介入計畫擬定重要訊息。

Flow- and voltage-dependent blocking effect of ethosuximide on the inward rectifier K⁺ (Kir2.1) channel (Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2015 Aug; 467(8):1733-46. doi: 10.1007/s00424-014-1611-2.)



論文摘要：

乙琥胺(ethosuximide; ETX)是臨床上治療癲癇小發作(absence seizure)病患之選擇性藥物。然而該藥物的作用機轉目前仍尚未清楚。本篇論文探討 ETX 抗癲癇藥物作用於 Kir2.1 通道可能的分子機轉。實驗證明 ETX 不僅會明顯抑制 Kir2.1 通道的外向鉀離子電流，並且具有明顯的濃度依賴(dose-dependent)及流向依賴(flow-dependent)特性。進一步更證明於細胞內外對稱性 100 mM K⁺ 溶液條件下，ETX 透過與 1.2 個鉀離子進行相互耦合(coupling)作用；被外向電流被推往 Kir2.1 通道四個次單位蛋白螺旋交會區域(bundle-crossing region)最外端的位置(即 S165-T141 附近)，另外隨著鉀離子流向改變為內向電流時，ETX 則被推往該通道中四個次單位蛋白螺旋交會區域最內端(innermost)的位置。並且佐證 ETX 阻塞 Kir2.1 通

道將可以提高膜電位約 2 mV 來降低叢集式(burst mode)動作電位的產生。綜合結果可以說明 ETX 藥物阻塞 Kir2.1 通道造成內向整流的特性，與該通道中四個次單位蛋白螺旋交會區域的關係密切外，更說明此區域是造成 Kir2.1 通道門閥開關(gating)機制中極為重要的位置。同時 ETX 會與內生性的精胺(spermine; SPM)進行協同作用造成胺基酸 D172 產生型變縮小通道洞口，來抑制鉀離子通過 Kir2.1 通道。

護理研究所 林嘉玲

Risk of Type 2 Diabetes in Patients With Nonapnea Sleep Disorders in Using Different Types of Hypnotics-A Population-Based Retrospective Cohort Study. (Medicine, Volume 94, Number 38, September 2015.1-8.)



論文摘要：

背景:先前較少針對是否使用安眠藥與糖尿病發生風險相關性進行研究。

目的:本研究目的為檢視 NSD(nonapnea sleep disorders)的病患分別使用 zolpidem、benzodiazepines (BZDs)、或合併使用上述兩種安眠藥，其糖尿病發生風險。

研究設計:主要是利用 1997-2011 全民健康保險研究資料庫之大型樣本，採回溯性世代研究方法。研究篩選 45,602 NSD 病患且使用安眠藥者為研究世代，另外，配對年齡、性別，選取 40,799 無 NSD 且無使用安眠藥者為比較世代。

結果:研究發現使用 zolpidem 者，其糖尿病發生率為每 1000 人年 20.1 例，相對高於比較世代(每 1000 人年 11.9 例)。另外，NSD 且使用 zolpidem 患者，其糖尿病發生相對風險較高(調整後 HR:1.41, 95% CI 1.35-1.48)，相較於比較世代。當 NSD 患者同時使用 zolpidem 和 BZDs 兩種安眠藥者，其糖尿病發生相對風險顯著高於沒有使用安眠藥者(調整後 HR: 1.77, 95% CI 1.64-1.91)。

結論:相較於未使用安眠藥之病患，NSD 患者使用 zolpidem 有較高風險發展成糖尿病，當同時使用 zolpidem 和 BZDs 者，糖尿病發生風險更為顯著。

miRNA-7/21/107 contribute to HBx-induced hepatocellular carcinoma progression through suppression of maspin (Oncotarget. 2015; 6(28):25962-25974.)



論文摘要：

Maspin 透過促進細胞貼附和細胞凋亡以及降低細胞移動能力而抑制腫瘤進展。然而 maspin 在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的角色尚未釐清。因此，本篇研究主要探討 maspin 蛋白在肝癌中的調控機制，以及其表現與 HCC 病人的預後之間的關聯性。本研究發現，Hepatitis B virus (HBV) 感染誘發的肝癌中 maspin 蛋白之表現量降低，並與肝癌病人的預後較差有高度相關性。我們進一步發現，HBV 主要透過 X 蛋白(HBx) 增加 microRNA-7/107/21 的表現，直接結合 maspin mRNA 而抑制 maspin 蛋白表現，進而促進肝癌細胞的移動能力以及增加細胞對 anoikis 和化療的抗性。在臨床檢體中也發現，高度表現這些 microRNA 的 HCC 病人其 maspin 表現量較低並有較差的存活率。此研究不僅證實了 HBV 感染降低 maspin 表現的分子機制，更指出 microRNAs 降低 maspin 表現是造成 HBx 誘發 HCC 腫瘤侵略性和化療抗性的主因。

Insulin-like Growth Factors Inhibit Dendritic Cell-Mediated Anti-tumor Immunity through Regulating ERK1/2 Phosphorylation and p38 Dephosphorylation (Cancer Letters, 2015, Volume 359, Issue 1, Pages 117-126)



論文摘要：

類胰島素生長因子(Insulin-like Growth Factors)被證實能藉由刺激癌細胞增殖與抑制癌細胞凋亡來促進腫瘤生成。本研究探討類胰島素生長因子是否會調控樹突細胞調控的抗癌免疫及其作用機轉，在測定經類胰島素生長因子處理過的樹突細胞的成熟狀態與功能後，發現樹突細胞的成熟、呈現抗原的能力和活化具有抗原專一性的 CD8⁺ 毒殺 T 細胞的能力都有被抑制的情形。在帶有高度表現類胰島素生長因子的 WF-3 腫瘤細胞的老鼠中，同樣發現老鼠腹水中的成熟樹突細胞的比例有顯著的降低。總結來說，類胰島素生長因子能抑制樹突細胞的成熟和功能，進而抑制抗癌免疫。而使用類胰島素生長因子受體的抑制劑能回復樹突細胞的抗癌免疫。因此阻斷類胰島素生長因子可能成為癌症免疫治療的有效策略。

碩士班傑出著作獎

分子醫學所 姜浩菁

Neural activity and CaMKII protect mitochondria from fragmentation in aging *Caenorhabditis elegans* neurons (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112, 8768-8773)



論文摘要：

粒線體型態及功能的退化是神經老化的一項重要特徵，我們也證實，在 *C. elegans* 線蟲的神經系統以及體壁肌肉細胞的粒線體會隨著老化而趨於破碎。我們發現神經活性在老化的過程中維持粒線體的型態，而上皮鈉離子通道/退化蛋白(Degenerin/ENaC sodium channel) MEC-4、電壓門控性鈣離子通道(L-type voltage-gated calcium channel) EGL-19，以及鈣離子/鈣調素依賴性蛋白激酶(CaMKII) UNC-43 在此機制中扮演重要的腳色。其中，UNC-43 透過磷酸化粒線體分裂蛋白(dynamin-related protein)

DRP-1 以抑制其活性可以減少觸覺神經因為失去感覺誘發電位(sensory-evoked activity)而造成的過度粒線體破碎。此外，在老化的神經裡提高神經活性可以改善粒線體破碎的情況。本篇研究針對粒線體在老化神經裡的行為提供詳細的描述，並且證明 CaMKII 依賴神經活性而磷酸化 DRP-1 是在神經老化過程中維護粒線體的重要機制。

碩士班優等著作獎

藥理學科 何郁嫻

Cardioprotective Actions of TGF β RI Inhibition Through Stimulating Autocrine/Paracrine of Survivin and Inhibiting Wnt in Cardiac Progenitors. (Stem Cells 2015, Sep 29. doi: 10.1002/stem.2216.)



論文摘要：

心肌梗塞所致之心衰竭是主要致死及致病的因素。我們先前之研究對心肌梗塞受損小鼠，施予 A83-01(乙型轉化生長因子第一型受體抑制劑)可利心臟修復，機制為增加 Nkx2.5+心臟前驅細胞數。本研究旨在探討；受損心臟中，A83-01 如何調節自泌及旁泌因子的表現以保護心臟。A83-01 主由 MEK/ERK 訊息傳遞路徑，活化 Birc5 基因表現，促進從 Nkx2.5 enhancer-GFP 基因轉殖報告鼠，分選之 Nkx2.5-GFP+、sc1+ 及 Nkx2.5+/sc1+ 三種心臟

前驅細胞的增殖。Survivin, Birc5 基因轉譯之蛋白，可促 Nkx2.5-GFP+細胞增殖、提高心肌細胞存活率。而體內實驗中 A83-01 對受損心臟，可維持並增加 Birc5 表現，並藉由降低 Fzd6 及 WISP1 的表現以拮抗受損心臟急性期後 Wnt3a 的增加，以促心臟前驅細胞增殖。而 isoprenaline 誘使之受損模式中，A83-01 可維持心肌細胞存活，顯著減少纖維化的區域，並促心肌細胞新生。

Anticancer activity of MPT0G157, a derivative of indolylbenzenesulfonamide, inhibits tumor growth and angiogenesis (ONCOTARGET 2015;6(21):18590-18601.)



論文摘要：

組蛋白去乙酰酶(Histone deacetylases, HDACs)可藉由重塑染色質(chromatin)的結構調控訊息傳遞與活化非組蛋白(histone)之蛋白，這些表觀遺傳調控在癌化扮演著重要的角色，抑制 HDAC 作用可以做為癌症治療的新標的。我們先前證實了一個新的 HDAC 抑制劑，

N-hydroxy-3-{4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-acrylamide (MPT0G157)具有抑制 HDAC 活性及抗發炎的能力，在本研究中我們證實其具有抗癌的能力。MPT0G157 可抑制癌細胞增生，並且其抑制 HDAC

活性與促使細胞凋亡(Apoptosis)也比已上市的 HDAC 抑制劑 PXD101(Belinostat)與 SAHA(Vorinostat)效果更好。在 *in vivo* 實驗中，MPT0G157 顯著的抑制 HCT116 之異位移植(Xenograft)腫瘤的體積以及減少血管新生。MPT0G157 抑制血管新生是藉由增加熱休克蛋白 90(Heat shock protein 90, Hsp90)的乙酰化，促使缺氧誘導因子 1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α) 降解，並減少血管內皮生長因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表現。我們的研究證實 MPT0G157 具有高度潛力可發展為癌症治療的新藥。

醫學工程學研究所 陳婉宜

Traceable Self-Assembly of Laser-Triggered Cyanine-Based Micelle for Synergistic Therapeutic Effect (Advanced Healthcare Materials, 2015 Apr, 4(6):892-902)



論文摘要：

Heptamethylcyanine dye (Cy)在近幾年的研究中被證實其在近紅外光波段(600-1000nm)可以產生近紅外光影像及光熱治療(Photothermal therapy)的功能，但 Cy 為一疏水性物質，導致其在臨床的應用上有其限制。為克服其 Cy 的缺點且保有原本的功能，此篇研究利用有機合成的方式，將之與親水性材料和疏水性材料合成一新的高分子聚合物 mPEG-Cy-PCL，促使增加 Cy 在水相溶液中的溶解性，藉由親疏水性質之自我聚集的方式在水相溶液中製備奈米微胞載體 Empty@Cy-micelle，此載體保有 Cy 原先顯影及光熱治療之特性，進而發展一新的多功能藥物傳輸系統。

利用 Empty@Cy-micelle 所發展的藥物傳輸系統，在疏水的核心包覆疏水性藥物阿黴素(Doxorubicin)，成為一多功能型的奈米藥物 Doxo@Cy-micelle。Doxo@Cy-micelle 藉由增強通透性與延遲效應(EPR effect)來增加藥物在腫瘤的累積量，並利用載體本身具有即時性的影像導引來觀察其在不同的器官及腫瘤中的累積分佈量，於腫瘤區域進行光熱治療時溫度的變化，來增加藥物在腫瘤區域的釋放量，進而達到控制藥物釋放的效果，同時產生光熱治療和化學治療。此種結合光熱治療及化學治療對於腫瘤的毒殺能力，較分別的單一治療有著較佳的治療效果並具協同效應(Synergistic effect)，因此，藉由發展一多功能性的奈米藥物載體，期許在未來不同的癌症中有更多方面運用。

Novel Pyrazole Derivatives Effectively Inhibit Osteoclastogenesis, a Potential Target for Treating Osteoporosis (Journal of Medicinal Chemistry. 2015, 58 (12), 4954–4963)



論文摘要：

隨著人類壽命延長，老化相關疾病將更加普遍，如：骨質疏鬆症(osteoporosis)。目前骨質疏鬆症相關治療藥物仍有副作用及療效不佳的問題，在現今的治療中，我們仍需要新穎的治療藥物，因此，我們合成出一系列吡唑衍生物(pyrazole derivatives)，進一步測試該衍生物在骨質疏鬆症相關活體外(in vitro)與活體內(in vivo)實驗之效力。最佳者為化合物 13，其具二甲氨基乙基(2- (dimethylamino)ethyl group)之結構，化合物 13 能有效抑制活體外破骨細胞生成(osteoclastogenesis)與蝕骨活性(bone resorption activity)。在卵巢切除(ovariectomized, OVX)鼠中，化合物 13 可有效抑制總骨小樑體積(trabecular bone volume)、骨小樑數量(trabecular bone number)及骨小樑厚度(trabecular thickness)的降低，另外，化合物 13 也可拮抗卵巢切除鼠血清中的蝕骨指標(bone resorption marker)與造骨指標(bone formation marker)上升。綜上，化合物 13 具發展為治療骨質疏鬆症之新穎藥物潛力。

碩士班佳作著作獎

腦與心智科學研究所 謝佩芬

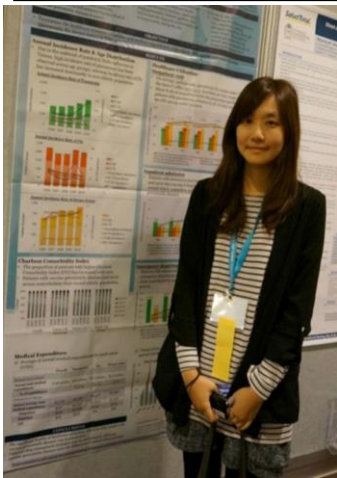
RBFOX3/NeuN is required for hippocampal circuit balance and function (Scientific Reports. 5, 17383; doi: 10.1038/srep17383 (2015).)



論文摘要：

RBFOX3 突變與癲癇和認知不全有關，但是關於這些疾病的病理與生理情況卻很少被研究。本篇論文利用老鼠作為模式物種，驗證了在有 *RBFOX3* 突變下的人類病徵。*Rbfox3* 剔除鼠顯示了以下幾個特性：(1) 更容易被觸發的癲癇特性、(2) 空間學習與逆轉學習之障礙、(3) 較正常老鼠不易焦慮的行為。至於在海馬迴(hippocampus)的表現型來說，*Rbfox3* 剔除鼠的塑性基因(*Egr4*, *Arc*)表現量增加。此外，突觸傳遞與可塑性是有缺陷的。這些突變的齒狀回顆粒細胞(dentate gyrus granular cells)在刺激性的突觸事件中，表現出較快的頻率反應，但反應大小是正常的。此反應代表神經傳導物質釋放的可能性增加以及樹突觸(dendritic spine)的密度變高。本篇論文論證 *Rbfox3* 剔除鼠在解剖上與功能上的異常，並提供了可能機轉的線索。

Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study (Canadian Medical Association Journal 2015 Mar 3;187(4):E130-7.)



論文摘要：

目的：分析老年族群多重用藥(polypharmacy，同時使用五種以上藥品)、潛在性不適當用藥(potentially inappropriate medications, PIMs)與抗膽鹼用藥負荷(anticholinergic burden)之長期趨勢，並探討其與不良結果(死亡、住院、因骨折入院)的相關性。

方法：以健保資料庫中於2001年滿65歲的門診病人作為研究對象，分析其於2002年至2011年間每三個月之用藥變化與不良結果。PIMs評估依據為2012年Beers criteria；anticholinergic burden則依據Anticholinergic Risk Scale。

結果：59042位研究對象中，多重用藥者占約28%、使用PIMs者約45%、使用具抗膽鹼藥品者約12%，且比例皆逐年上升；用藥數與用藥問題比例係以65-74歲者增加最多，85歲以上者的PIMs比例則逐年下降。多重用藥、PIMs與anticholinergic burden皆會顯著增加住院風險。

結論：有鑒於不同年齡老年人的用藥差異，建議評估用藥問題時不宜以視為同一族群概括討論。

醫技所 張翰築

In Vitro and *In Vivo* Activity of a Novel Sorafenib Derivative SC5005 against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2015 October) Accepted.)



論文摘要：

抗甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌具有對抗大多數抗生素之能力，對於人類健康而言是個很嚴重的威脅。在研究中發現目前應用於治療癌症的酪胺酸激酶抑制劑 Sorafenib 具有抑制金黃色葡萄球菌能力，因此，本研究目的在於以 Sorafenib 為基礎，進而開發出新穎的抗多重抗藥性之金黃色葡萄球菌藥物。經由使用標準菌株及人類細胞株分別進行抑菌能力及細胞毒性評估後，選擇具高抗菌能力且低細胞毒性之化合物進行 *C. elegans* 及小鼠感染治療。實驗結果發現 SC5005 能夠顯著地提高受感染 *C. elegans* 及小鼠之存活率，顯示 SC5005 具有潛力發展成新穎的抗多重抗藥性之金黃色葡萄球菌藥物。

Dynamin-2 mutations associated with centronuclear myopathy are hypermorphic and lead to T-tubule fragmentation (Human Molecular Genetics. 2015 Oct 1;24(19):5542-54.)

論文摘要：



骨骼肌需要適當的胞膜運送和建構才能維持其結構及功能，許多人類肌病變都肇因於胞膜運送機制的缺陷。Dynamin-2 (Dyn2) 屬於 large GTPase，在 clathrin-mediated endocytosis (CME) 中催化胞膜分裂，進而影響細胞的訊息傳遞及生存。僅管在哺乳類動物中 Dyn2 廣布於全身，其突變卻會造成特定組織的病變，包括中央核肌肉病變 (centronuclear myopathy, CNM) 及週邊神經病變 (Charcot-Marie-Tooth, CMT)，這些突變體的特性和對細胞造成的影響尚未被透徹了解。我們經研究發現 CNM-Dyn2 突變會提升分裂胞膜的能力，而 CMT-Dyn2 突變則降低能力。此外，在肌纖維母細胞中 CNM-Dyn2 並不會減弱 CME，但在肌纖維細胞和果蠅肌內中會造成 T-tubule 斷裂。這些結果顯示 CNM-Dyn2 為功能獲得性突變，且由於 CNM-Dyn2 會造成 T-tubule 斷裂，使肌肉較其他組織更容易受其影響產生病變。

醫學檢驗暨生物技術學系研究所 薛郁馨

AAV-IL-22 modifies liver chemokine activity and ameliorates portal inflammation in murine autoimmune cholangitis (Journal of Autoimmunity (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.10.005>)

論文摘要：



儘管目前許多研究皆在探討 PBC (Primary biliary cirrhosis) 的藥物治療，但仍遇到許多困難。IL-22 屬於 IL-10 family cytokine，對於肝臟具有保護的作用，所以推測可用於治療 PBC。我們分別在 2-OA-OVA/ α -GalCer (2-octynoic acid coupled to ovalbumin/ α -galactosylceramide) 致敏的 PBC 小鼠發病前後給予攜帶 IL-22 基因的 AAV (Adeno-associated virus)，以探討 IL-22 對於自體免疫性膽管炎及門脈浸潤的治療效果。首先，在 PBC 致敏前給予 AAV-mIL-22，可有效降低門脈發炎情形、Th1 cytokine 的產生以及減緩肝纖維化的發生，肝臟中 CCL5、CCL19、CXCL9 及 CXCL10 的表現也明顯的下降。更重要

的是，於致敏後給予 AAV-mIL-22 觀察 IL-22 是否有治療效果，也發現 IL-22 確實減緩 PBC 所造成的門脈浸潤。另外，IL-22 的表現也與肝臟發炎及肝臟 CCL5 及 CXCL10 的表現呈現負相關。因此，IL-22 可能可用於調控及治療 PBC 患者的門脈發炎及肝臟病理變化。

Inhibition of AMPK through Lyn-Syk-Akt enhances FcεRI signal pathways for allergic response
(Journal of Molecular Medicine; 2015 Sep 16.PMID:26373430)



論文摘要：

FcεRI 已知是肥胖細胞及嗜鹼性白血球細胞參與過敏反應的重要受體。當肥胖細胞活化 FcεRI 時，會經由 Fyn (屬於 Src 家族)產生拮抗 LKB1/AMPK 路徑而使 FcεRI 誘導細胞活化的訊息及功能得以增加。由於 Lyn 是肥胖細胞及嗜鹼性白血球細胞中最主要的 Src 家族成員，因此 Lyn 除了已知是 FcεRI 最重要的活化訊息傳遞分子，可產生下游的過敏反應外，Lyn 與 AMPK 之間的關係目前仍未有報導。本研究應用大鼠嗜鹼性 RBL-2H3 細胞株，來探討 Lyn 是否當 FcεRI 活化時具有調節 AMPK 訊息的作用。研究結果發現 FcεRI 活化可經由 Lyn-Syk-Akt 而促使活化的 Akt 對 AMPK 抑制性位點 Ser485/491 的磷酸化，而不影響 AMPK 活化性位點 Thr172 的磷酸化。此作用迅速抑制 AMPK 的活化以及下游訊息傳遞分子 ACC 的磷酸化。利用 AMPK 抑制劑和基因靜默(gene silencing)方式，我們確認 AMPK 的抑制是受到 Lyn-Syk-Akt 此訊息傳遞路徑所調控。此外 AMPK 的活化也會透過削弱位於 FcεRI 近端分子 Lyn 和 Syk 的偶合，以及和 FcεRI β 及 γ 次單元間的蛋白結合來抑制 FcεRI 的活化。為證實 AMPK 具有抑制過敏反應的作用，我們進行被動性過敏反應的動物實驗模式。結果顯示 AMPK 的活化劑 metformin 可以減緩小鼠血管的通透性和耳朵的腫脹。我們的研究結果不僅闡明 AMPK 具有調節由 FcεRI 所主導的 Lyn 活化路徑的關係，也提供運用 AMPK 的活化劑來治療過敏性疾病的可能性。

Zebularine inhibits tumorigenesis and stemness of colorectal cancer via p53-dependent endoplasmic reticulum stress (Scientific Reports. 2013 Nov 14;3:3219.)



論文摘要：

DNA hypermethylation 與癌症相關，抑制 DNA 甲基化是抗癌策略之一。

本論文證明 DNA methyltransferase inhibitor zebularine (Zeb)無論在細胞實驗、或動物模式之腫瘤移植和潰瘍性結腸炎之大腸直腸癌

(colitis-associated CRC)皆有治療之效果。DNA damage 或細胞受到壓力時，會增加 p53 活性以修復損傷。我們證明，Zeb 會透過 DNA damage 和 ribosomal protein S7 (RPS7)/MDM2 路徑穩定和激活 p53；Microarray analysis 結果及 in vitro 實驗進一步證明，Zeb 能經由 p53-dependent ER stress，switch ER stress-mediated pro-survival into pro-apoptotic responses，亦造成 p53-dependent autophagic cell death。在大腸直腸癌患者之腫瘤組織、小鼠 AOM/DSS 誘發大腸癌之動物模式及 HCT116 colonospheres，皆發現 ER stress 之 pro-survival/autophagic markers GRP78/p62 表現均增加，而 Zeb 能降低 GRP78 及 p62 且增加 pro-apoptotic CHOP 之表現，促使癌細胞死亡。本研究說明 Zeb 之抗癌機轉，提供臨床治療大腸直腸癌之可行性。

An Alternatively Spliced IL-15 Isoform Modulates Abrasion-Induced Keratinocyte Activation
(Journal of Investigative Dermatology. 2015. 135(5):1329-1337.)



論文摘要：

IL-15 能影響記憶性 CD8⁺T 細胞以及自然殺手細胞發育並且促進發炎反應。經過 ENU 誘導突變表現 IL-15 Δ E7 的 IL-15 異構蛋白突變鼠，呈現記憶性 CD8⁺T 細胞缺失(deficient memory, DM)的特徵。其皮膚的表皮細胞對於外界刺激產生引起的發炎反應例如表皮細胞活化與嗜中性白血球(neutrophils)浸潤都不若野生型小鼠的皮膚顯著。先將 IL-15 Δ E7 的 DNA 質體異位表現(ectopic expression)於野生型小鼠皮膚，再經過刮擦、SDS 處理或是塗抹免疫調節乳膏(Imiquimod)等各式刺激之後的實驗結果顯示，表皮細胞活化增生程度、嗜中性白血球浸潤的趨化激素(CXCL-1)與生長因子(G-CSF)表現量與嗜中性白血球浸潤的數目都因為導入 IL-15 Δ E7 表現而顯著受到抑制。本研究證明 IL-15 Δ E7 無法活化 IL-15 所

啟動的 JAK/STAT 訊息傳導路徑以及抑制嗜中性白血球浸潤的特性，極具抗發炎藥物開發的潛力。