

106 學年度臺大醫學院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
李欣瑜	謝銘鈞	醫工所	A theranostic micelleplex co-delivering SN-38 and VEGF siRNA for colorectal cancer therapy	優等獎
楊家維	鄧述諄	微生物所	Telomere shortening triggers a feedback loop to enhance end protection	優等獎
黃文彥	林頌然	醫工所	Mobilizing Transit-Amplifying Cell-Derived Ectopic Progenitors Prevents Hair Loss from Chemotherapy or Radiation Therapy	優等獎
賴亭諭	徐立中	分醫所	The ubiquitin ligase ZNRF1 promotes caveolin-1ubiquitination and degradation to modulate inflammation	優等獎
陳俊豪	潘俊良	分子醫學所	A Wnt-planar polarity pathway instructs neurite branching by restricting F-actin assembly through endosomal signaling	優等獎
李佩芝	謝銘鈞	醫工所	Combining the single-walled carbon nanotubes with low voltage electrical stimulation to improve accumulation of nanomedicines in tumor for effective cancer therapy	優等獎
黃錦前	楊宗霖、 陳佑宗	臨醫所	Single-Stage Cartilage Repair Using Platelet-Rich Fibrin Scaffolds With Autologous Cartilaginous Grafts	優等獎

李宇翔	伍安怡	免疫所	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Protein 1 positively modulates Matrix Metalloproteinase-9 production in alveolar macrophages upon Toll-like receptor 7 signaling and influenza virus infection	佳作獎
傅斯如	湯志永	生理所	Ubiquitin Ligase RNF138 Promotes Episodic Ataxia Type 2-Associated Aberrant Degradation of Human Ca _v 2.1 (P/Q-Type) Calcium Channels	佳作獎
梁祥光	曾文毅	醫工所	The extent of edema and tumor synchronous invasion into the subventricular zone and corpus callosum classify outcomes and radiotherapy strategies of glioblastomas.	
蔡易霖	廖淑貞	醫技所	cAMP receptor protein regulates mouse colonization, motility, fimbria-mediated adhesion, and stress tolerance in uropathogenic <i>Proteus mirabilis</i>	
莊祐中	張上淳、 賈景山	臨醫所	Effect of Daptomycin Dose on the Outcome of Vancomycin-Resistant, Daptomycin-Susceptible <i>Enterococcus faecium</i> Bacteremia	
王議霆	楊偉勛	臨醫所	A link between adipogenesis and innate immunity: RNase-L promotes 3T3-L1 adipogenesis by destabilizing Pref-1 mRNA	
黃崇舜	林居正	物治所	Movement pattern of scapular dyskinesis in symptomatic overhead athletes	佳作獎
潘毅耕	謝世良、 朱清良	免疫所	FcεRI γ-Chain Negatively Modulates Dectin-1 Responses in Dendritic Cells	佳作獎
游彰憲	繆希椿	免疫所	Differentiation of IL-17-producing invariant natural killer T cells requires expression of the transcription factor c-Maf	佳作獎

郭育汝	黃德富	藥理所	An α IIb β 3 antagonist prevents thrombosis without causing Fc γ RIIa-mediated thrombocytopenia	佳作獎
蔡銘賢	謝銘鈞	醫工所	Panitumumab-Conjugated Pt-Drug Nanomedicine for Enhanced Efficacy of Combination Targeted Chemotherapy against Colorectal Cancer	佳作獎
林慧真	周祖述	分醫所	Galectin-8 regulates targeting of Gp135/podocalyxin and lumen formation at the apical surface of renal epithelial cells	佳作獎
林玫君	黃敏銓	解剖學科	GATA3 interacts with and stabilizes HIF-1 α to enhance cancer cell invasiveness.	佳作獎
李欣瑜	謝銘鈞	醫工所	Targeting Colorectal Cancer Stem-Like Cells with Anti-CD133 Antibody-Conjugated SN-38 Nanoparticles	佳作獎
廖峻德	曹昭懿	物治所	Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis	佳作獎
江惠綾	高淑芬	臨醫所	Disorder-Specific Alteration in White Matter Structural Property in Adults With Autism Spectrum Disorder Relative to Adults With ADHD and Adult Controls	佳作獎
蒲啟明	陳玉伶	解剖學科	Adipose-derived stem cells protect skin flaps against ischemia/reperfusion injury via interleukin-6 expression	佳作獎
楊承芳	張秀如	護理所	Sex life and role identity in Taiwanese women during menopause: a qualitative study	佳作獎

陳贈成	張逸良	病理所	Associations among pretreatment tumor necrosis and the expression of HIF-1 α and PD-L1 in advanced oral squamous cell carcinoma and the prognostic impact thereof	佳作獎
林含貞	賴逸儒	解剖學科	MicroRNA-183 mediates protective postconditioning of the liver by repressing Apaf-1	佳作獎
呂岱樺	符文美	藥理所	<i>ARHGEF10</i> knockout inhibits platelet aggregation and protects mice from thrombus formation	佳作獎
藍紹瑋	李明學	生化分生所	Inhibition of Cyclooxygenase-2-mediated matriptase activation contributes to the suppression of prostate cancer cell motility and metastasis	佳作獎
吳國禎	林君榮	藥學所	The critical role of Nramp1 in degrading α -synuclein oligomers in microglia under iron overload condition	佳作獎
胡名孝	林峯輝、 楊曙華	醫工所	In situ forming oxidized hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel for prevention of epidural fibrosis after laminectomy	佳作獎
古佳苓	謝清麟	職治系	Effects of transcranial direct current stimulation with sensory modulation on stroke motor rehabilitation: A randomized controlled trial.	佳作獎
王議霆	楊偉勛	臨醫所	Human serum RNase-L level is inversely associated with metabolic syndrome and age	佳作獎
林建崧	周文堅	臨醫所	Higher <i>HOPX</i> expression is associated with distinct clinical and biological features and predicts poor prognosis in de novo acute myeloid leukemia	佳作獎
陳韻茹	鄧述諄	微生物所	SMYD3 Promotes Homologous Recombination via Regulation of	佳作獎

			H3K4-mediated Gene Expression	
黃怡靜	謝清麟	職治系	Evaluating the European Health Literacy Survey Questionnaire in patients with stroke: a latent trait analysis using Rasch modeling	佳作獎
陳穎姮	忻凌偉	藥學所	Identification of buctopamine and mebuctopamine, a $\beta 2$ receptor agonist and its metabolite, in swine hair and feed additives	佳作獎
施映霞	謝銘鈞	醫工所	EGFR-targeted micelles containing near-infrared dye for enhanced photothermal therapy in colorectal cancer.	佳作獎
周鈺翔	朱宗信 林水龍	生理所	Renin-Angiotensin System Inhibitor is Associated with Lower Risk of Ensuing Chronic Kidney Disease after Functional Recovery from Acute Kidney Injury	佳作獎
李宗鎔	余佳慧	生理所	Hypoxia-induced intestinal barrier changes in balloon-assisted enteroscopy	佳作獎
吳尚儒	李明學	生化分生 所	The Kunitz Domain I of Hepatocyte Growth Factor Activator Inhibitor-2 Inhibits Matriptase Activity and Invasive Ability of Human Prostate Cancer Cells	佳作獎
陳崇裕	張逸良	病理所	Astrocyte-elevated gene-1 confers resistance to pemetrexed in non-small cell lung cancer by upregulating thymidylate synthase expression	佳作獎
黃怡靜	謝清麟	職治系	Group- and individual-level responsiveness of the 3-point Berg Balance Scale and 3-point Postural Assessment Scale for Stroke Patients	佳作獎
游硯婷	鄭素芳	物治所	Family-centered care improved neonatal medical and neurobehavioral outcomes in preterm infants: Randomized controlled trial	佳作獎

碩士班

姓名	指導教授	所別	參選論文	獎別
劉中致	詹智強	生理所	Lipophagy prevents activity-dependent neurodegeneration due to dihydroceramide accumulation in vivo	傑出獎
張華景	林琬琬	藥理所	Spleen Tyrosine Kinase Mediates the Actions of EPO and GM-CSF and Coordinates with TGF- β in Erythropoiesis	優等獎
吳聿富	趙遠宏	物治所	High glucose alters tendon homeostasis through downregulation of the AMPK/Egr1 pathway	優等獎
游舒涵	黃正雅	物治所	Improving posture-motor dual-task with a supraposture-focus strategy in young and elderly adults	優等獎
周峻霈	曾賢忠	藥理所	Upregulation of Fc γ RIIB by resveratrol via NF-kB activation reduces B-cell numbers and ameliorates lupus	佳作獎
郭洸廷	余明俊	生化分生所	Dexamethasone enhances Vasopressin-induced Aquaporin-2 gene expression in the mpkCCD cells	佳作獎
許雯涵	蕭斐元	臨藥所	Comparative associations between measures of anticholinergic burden and adverse clinical outcomes.	佳作獎
林芝琬	蕭斐元	臨藥所	Potentially high-risk medication categories and unplanned hospitalizations: a case–time–control study	佳作獎

學士班

姓名	指導教授	所別	參選論文	獎別
黃懷萱	李建璋	醫學系	Multiplex PCR System for the Rapid Diagnosis of Respiratory Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis	傑出獎
洪宜安	黃泰中	醫學系	Identify immunotherapy targets for refractory leukemia through membrane proteome analysis. - <i>Discovering a potential mechanism of leukemia-mediated dysregulation of membrane proteins</i>	優等獎
林佳宏	張博鈞	牙醫系	Modulation of Periodontitis Progression Using pH-responsive Nanosphere Encapsulating Metronidazole or N-Phenacylthiazolium Bromide	優等獎
懷顥	曾賢忠	醫學系	B-cell ELISpot assay to quantify antigen-specific antibody-secreting cells in human peripheral blood mononuclear cells	佳作獎
黃翊媛	陳顥齡	職治系	虛擬實境加入真實物體對腦麻孩童動作功能的影響之初探	佳作獎
劉嘉欣	張榮珍	護理系	大專生藥物濫用高關懷篩檢計畫：子計畫：焦慮憂鬱是否與大專學生藥物濫用風險有相關性？	佳作獎
黃崧博	蕭斐元	藥學系	Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of First Hospitalization for Heart Failure: A Population-Based Case-Crossover Study	佳作獎
鄭楚玄	楊曜旭	醫學系	抗甲型腫瘤壞死因子自體抗體在兒童特發性關節炎病人中之表現 Autoantibodies to Tumor Necrosis Factor α in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis	佳作獎
吳嘉峻	邱浩傑	醫技系	Identification of novel small-molecule antibacterial agents against <i>Acinetobacter baumannii</i>	佳作獎
林鼎傑	張榮珍	護理系	大專生藥物濫用高關懷篩檢計畫：子計畫：家庭支持對防制大專學生	佳作獎

			藥物濫用是否具保護作用？	
曾慶瑜	林淑華	醫技系	肝臟切除後細胞增生與肝臟腫瘤細胞標誌物	勵學獎
謝佩芸	吳佳儀	護理系	心理健康行動科技應用於青少年自殺防治之策略	勵學獎
殷大宇	林淑華	醫技系	利用 CRISPR/Cas9 基因編輯技術設計基因剔除鼠	勵學獎
陳恩琦	陳顥齡	職治系	動作表現與主觀真實感於虛擬情境加入真實物體後的變化	勵學獎
林楹翔	張念慈	護理系	高膽固醇血症患者健康識能與治療結果之探討	勵學獎

博士班優等著作獎醫工所李欣瑜

A theranostic micelleplex co-delivering SN-38 and VEGF siRNA for colorectal cancer therapy.
(Biomaterials.86; 92–105, 2016)



論文摘要：

本研究利用高分子 PDMA-block-poly(ϵ -caprolactone) (PDMA-b-PCL)所合成的微胞(micelles)作為一多功能奈米藥物載體，將疏水性的化療藥物 7-Ethyl-10-Hydroxy-camptothecin (SN-38)與磁性奈米粒子(USPIO)包覆於奈米載體中，並在奈米微胞表面搭載標靶血管內皮生長因子(VEGF)的小分子干擾 RNA(siRNA)，形成 SN-38/USPIO-loaded siRNA-PEG micelleplexes。結果顯示 SN-38/USPIO-loaded siRNA-PEG micelleplexes 可透過核糖核酸干擾技術(RNAi)有效抑制大腸癌細胞 VEGF 之表現，並藉由奈米載體的增強通透性與延遲效應(enhanced permeability and retention (EPR) effect)，

使化療藥物與 siRNA 在動物體內能有效地被運送、累積至腫瘤處，並達到抑制腫瘤及血管新生的治療效果。此外，此多功能奈米藥物內搭載的 USPIO 亦使其在磁共振造影中展現 T2 contrast enhancement 能力，因此可作為治療前後的影像診斷及追蹤工具。因此，此創新奈米藥物 SN-38/USPIO-loaded siRNA-PEG micelleplexes 將來或能應用於臨床之診斷治療、成為一新興的大腸癌治療方式。

微生物所 楊家維

Telomere shortening triggers a feedback loop to enhance end protection. (Nucleic Acids Res. 45(14); 8314-8328, 2017)



論文摘要：

端粒(telomere)的穩定由端粒酶(telomerase)與末端保護機制所調控。過短的端粒會活化 DNA 損傷感應激酶 ATM/ATR 並作用於端粒酶的聚集。然而，端粒的縮短是否也調控著末端保護機制仍然不甚清楚。本論文揭示了一種反饋端保護的機制，此藉由酵母 ATM/ATR 控制著末端保護。Rap1 的第 731 號絲氨酸處可被 Tel1 和 Mec1 激酶所磷酸化，而 DNA 損傷和端粒的縮短會促進該位點的磷酸化。Rap1 磷酸化的缺失會降低 Rap1 與其相互作用的配偶體 Rif1 之間的相互作用，進而削弱了末端保護的強度。Rap1-Rif1 結合的減少會損害端粒長度的調控並增加

端粒與端粒間的重組機會。然而，受損的 Rap1 磷酸化既不影響端粒與端粒間的融合也不影響端粒沉默。這些結果顯示 ATM/ATR 的 DNA 損傷檢查點信號能藉由加強於短端粒上的 Rap1-Rif1 相互作用來控制端粒保護，檢查點激酶調節端粒酶的聚集與末端保護的途徑以維持端粒的穩定。

Mobilizing Transit-Amplifying Cell-Derived Ectopic Progenitors Prevents Hair Loss from Chemotherapy or Radiation Therapy. (Cancer Res.77(22);1-14,2017)



論文摘要：

掉髮是臨床上接受放射線或化療後所伴隨的副作用之一，目前並無有效的治療方法，對於生長期毛囊如何受損及再生的機轉還尚未被深入瞭解。本實驗發現在不同劑量的游離輻射傷害後，生長期毛囊可經由活化兩種異位前驅細胞：毛囊球基底層 K5+細胞及外根鞘 Lgr5+細胞，使毛囊迅速再生並防止繼續萎縮，我們分別稱之為早期再生反應與晚期再生反應。進一步分析結果顯示 Wnt signaling 的動態變化調控著毛囊的萎縮與再生過程，因此我們在高劑量游離輻射與 cyclophosphamide 傷害後立即以皮下給予 Wnt3a 重組蛋白，透過增強 Wnt signaling 並刺激異

位前驅細胞活化，可達到防止放射線及化療引起的掉髮。我們的研究結果顯示，透過刺激異位前驅細胞活化可做為臨床上一個新的策略來改善因放射線或化療造成的掉髮。

分子醫學研究所 賴亭諭

The ubiquitin ligase ZNRF1 promotes caveolin-1ubiquitination and degradation to modulate inflammation. (Nat Commun.8; 15502, 2017)



論文摘要：

泛素接合酶(ubiquitin E3 ligase)是一種蛋白酵素，它可以辨認並催化特定蛋白與泛素(ubiquitin)進行共價鍵結。泛素鍵結作用調控了許多各種不同的細胞功能，包括細胞週期的控制、細胞內蛋白質運送、DNA 修復、以及細胞內訊息傳導。在這篇研究裡面，主旨在研究泛素接合酶對於第四型類鐸受體(Toll-like receptor 4)訊息調控的影響。我們發現有一個泛素接合酶 ZNRF1 可以藉由影響另一個蛋白質 caveolin-1 (CAV1)來調控第四型類鐸受體受到刺激之後產生的免疫反應。我們也發現了 ZNRF1 與 CAV1 會有接觸與作用，在細胞受到脂多糖(lipopolysaccharide)的刺激後，ZNRF1 會催化 CAV1 接受泛素鍵結並促

使 CAV1 在細胞內分解。CAV1 在細胞內是細胞小凹(caveolae)主要的組成蛋白並調控許多細胞生理功能以及變化，例如發炎反應以及癌細胞的生長。目前已之泛素鍵結作用可以影響 CAV1 在細胞內表現量的變化。我們的研究同時也發現 ZNRF1 與 CAV1 在第四型類鐸受體受到活化之後，會調控 Akt 與 GSK3 β 的功能來增加促進發炎反應細胞激素的分泌並且減少抑制發炎反應細胞激素的分泌。剔除 ZNRF1 基因的基因轉殖小鼠可以減少發炎反應並且剔除 ZNRF1 基因的基因轉殖小鼠對於內毒素(endotoxin)或是敗血症引起的休克有比較高的抵抗力以及存活率。我們的研究發現 ZNRF1 這個蛋白對於第四型類鐸受體引起的發炎反應是一個新的調控蛋白質，我們也發現了一個新的調控機制透過 CAV1 影響第四型類鐸受體引起的發炎反應。

A Wnt-planar polarity pathway instructs neurite branching by restricting F-actin assembly through endosomal signaling. (PLOS Genet 13(4); e1006720, 2017)

論文摘要：



目前已知神經分枝可受到外在因子的調控來指示其空間上的分佈。而在本篇論文中，我們發現擴散型的醣蛋白分子 Wnt 可以指示秀丽線蟲的觸覺神經 PLM 軸突分枝之生成位置。實驗結果發現 Wnt 可透過其受體 MIG-1/Frizzled 及平面極性蛋白 VANG-1/Strabismus/Vangl2 抑制纖維狀肌動蛋白(F-actin)的生成來調控神經分枝的在頭尾軸上空間位置。其中平面極性蛋白 VANG-1 與 ARR-1/Arrestin 一同作用，並透過胞內吞噬 Frizzled 增強 Wnt 的訊息調控。除此之外，UNC-6/Netrin 訊息作用在的腹背軸促進神經分枝的生長，因此兩個垂直相交的擴散型分子一同指引神經分枝在一平面的生成位置。我們的研究提供嶄新的分子機制去說明吸引及排斥的外在因子如何交互作用去塑造一個神經分枝的位置，也提供一個嶄新的分子機制解釋生物體如何建構一個複雜的神經網路。

Combining the single-walled carbon nanotubes with low voltage electrical stimulation to improve accumulation of nanomedicines in tumor for effective cancer therapy. (J. Control Release225(10);140-151,2016)

論文摘要：



本研究將奈米碳管視為奈米電極，在給予癌細胞低電壓刺激下，透過碳管良好場致發射能力，於其尖端處放大電場，降低電穿孔(electroporation)所需之電壓。在細胞實驗中，我們證明了奈米碳管結合低電壓刺激能在細胞膜上產生可恢復性之孔洞，克服了傳統電穿孔所需高電壓導致細胞死亡之障礙，並使小分子有效的傳遞，大量累積於癌細胞。在動物實驗中，我們有效的增加了血管的通透性，使奈米粒子從血管穿透到腫瘤組織中，增強了高滲透長滯留效應(EPR effect)。此外，我們結合了光熱治療與化療兩種癌症療法，動物實驗結果顯示皆能成功達到腫瘤抑制，證明了此多功能藥物傳輸平台可適用於多樣化的癌症治療中。

關鍵字：奈米碳管；場致發射能力；電穿孔；高滲透長滯留效應；癌症治療

Single-Stage Cartilage Repair Using Platelet-Rich Fibrin Scaffolds With Autologous Cartilaginous Grafts. (Am J Sports Med. 45(13); 3128-3142, 2017)



論文摘要：

富含血小板血纖維蛋白 (PRF) 是由自體血液產生的第二代血小板濃縮物，但沒有添加任何的抗凝血劑。PRF 為具有高濃度生長因子的纖維蛋白生物材料，不需經過額外的活化步驟且生長因子可以穩定且持續的由 PRF 中釋放。本研究首先從兔子血液離心分離提取得到 PRF 用作性質分析，包含在電子顯微鏡下的結構解離分析。另外也利用 ELISA 方法測量了各種生長因子的濃度。本研究利用合成所謂 PRF

conditioned medium 探索 PRF 對於軟骨細胞的生物相容性、遷移能力、分化能力、細胞外間質的分泌能力以及基因表現的影響。

另外，本研究也利用紐西蘭大白兔軟骨缺損模式發展測試新式一階段軟骨修復法(single-stage repair)來避免多次的手術和體外細胞培養技術來克服現行軟骨修補技術之缺點。這種方法可以利用 PRF 所具有的 chemotactic effect 使得軟骨細胞經由切碎的軟骨組織遷移及附著至受損區域以達到受損軟骨的修復。同時，也可以透過富血小板的血漿凝膠 (Platelet-rich plasma gel) 來提供生長因子增進細胞增長及分化，從而進一步增進受損處的癒合。

經高倍率的電子顯微鏡分析 PRF 具有特殊的網狀結構及孔洞有利於細胞的長入。生長因子分析顯示 PRF 含有不同濃度的轉化生長因子 β (TGF- β)，鹼性成纖維細胞生長因子 (bFGF)，胰島素樣生長因子 I (IGF-1)，血管內皮生長因子 (VEGF) 和血小板衍生生長因子 (PDGF)。相較於不含血清的培養液或含有 10% 牛血清的培養液，50~100 % 的 PRFM 有明顯優越的效應在於提升軟骨細胞的遷移、增生及分化。

兔子軟骨缺損模型顯示 PRF 合併自體軟骨碎塊能夠有效地修復外科手術製造的軟骨缺損。利用國際軟骨修復協會制訂之評分指標分析得知 PRF 合併軟骨碎塊相較於控制組及單純給予 PRF 組別、能顯著提昇軟骨修復之結果並達到統計學上的差異。

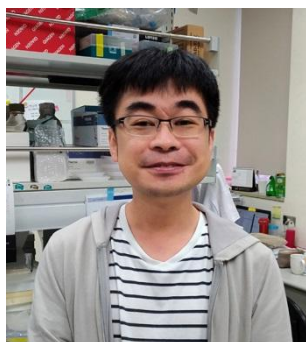
結論

本研究經由抽取血液並製備出 PRF，進而測量生長因子的含量及觀察其結構來了解 PRF 的基本性質；除此之外，PRF 對於軟骨細胞的生物相容性、遷移能力、分化能力、細胞外間質的分泌能力以及基因表現都被有系統的分析；最後，利用兔子動物模型，以 PRF 合併軟骨碎來填補人為創造的軟骨缺陷，從而證實了 PRF 的體內生物相容性以及對軟骨細胞的修復表現。

博士班佳作著作獎

免疫學研究所 李宇翔

Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Protein 1 positively modulates Matrix Metalloproteinase-9 production in alveolar macrophages upon Toll-like receptor 7 signaling and influenza virus infection. (Front Immunol.8;1177,2017)

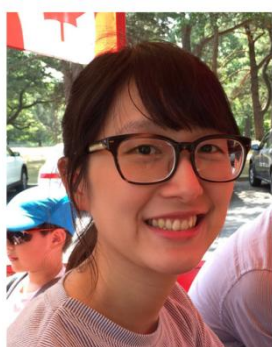


論文摘要：

A 型流感病毒在全球造成嚴重的感染與重症患者死亡。我們以小鼠模式感染流感病毒，研究其致病機轉。我們發現小鼠感染後於肺臟中誘發高量的 Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)。MMP-9 可降解胞外基質並且參與組織病理變化。小鼠感染病毒後，肺部嗜中性球持續表現 MMP-9 且不因刺激而改變。相較於嗜中性球，流感病毒與類鐸受體 7 之促效劑 (TLR7 agonist) 可引發肺泡巨噬細胞產生 MMP-9 並且受 MALT1 蛋白之調控。流感病毒與類鐸受體 7 之促效劑會使巨噬細胞內 MALT1 蛋白表現量上升並進一步降解 NF- κ B 的負調控蛋白 Cyldromatosis (CYLD)，最終使大量 MMP-9 產生。除此之外，MALT1 缺失小鼠感染流感病毒後有較輕微的體重下降及較高的存活率。我們的研究首度證實 MALT1 調控肺泡巨噬細胞 MMP-9 的產生，並且證明 MALT1 正向調控流感病毒引發的 MMP-9 進而影響疾病嚴重度。

生理所傅斯如

Ubiquitin Ligase RNF138 Promotes Episodic Ataxia Type 2-Associated Aberrant Degradation of Human CaV2.1 (P/Q-Type) Calcium Channels. (J.Neurosci.37(9);2485-2503, 2017)



論文摘要：

電壓控制型鈣離子通道 CaV2.1，由 $\alpha 1A$ 次單元以及 $\alpha 2\delta$ 、 $\beta 4$ auxiliary subunits 組成功能性的離子通道，其在調控神經傳導物質釋放與調節神經突觸訊號傳遞上扮演重要角色，當人類 CaV2.1 基因帶有突變時會導致 episodic ataxia type 2 (EA2) 疾病。帶有 EA2 疾病突變，其蛋白質穩定度下降，並引起顯性抑制作用 (dominant-negative suppression)，導致正常型的 CaV2.1 蛋白經由 proteasome 降解。

我們確立了 RNF138 作為 E3 ubiquitin ligase 調控 CaV2.1 蛋白質降解，在神經突觸前後有相同的分布。利用顯性抑制作用的 RNF138-H36E 質體或是 shRNA 競爭內生性的 RNF138 表現，會促進 CaV2.1 蛋白質表現穩定性，並且回復 EA2 疾病突變對正常型 CaV2.1 蛋白質所造成的顯性抑制作用，但無法改善細胞內運送的缺陷。因此，我們認為 RNF138 對於調控人類 CaV2.1 蛋白質穩定上扮演重要角色，並且參與在 EA2 疾病突變顯性抑制作用機轉之中。

The extent of edema and tumor synchronous invasion into the subventricular zone and corpus callosum classify outcomes and radiotherapy strategies of glioblastomas. (Radiother Oncol. 125(2); 248-257, 2017)



論文摘要：

研究背景：

放射治療為神經膠母細胞瘤(glioblastoma)重要療法。放療後3-28%腫瘤會擴散至周邊水腫區域。European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 與美國 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 放射治療準則皆以 60 Gy 照射腫瘤區域；但 RTOG 要求以 46 Gy 照射水腫區域，EORTC 則不特定照射水腫區域。

研究目的：

用影像生物標記預測 glioblastoma 沿水腫區域擴散型態，以期提供個人化治療策略參考依據。

研究方法：

結合影像因子，包括 MRI 腦室下區暨胼胝體 (synchronous subventricular zone and corpus callosum, sSVZCC) 侵犯與術前水腫範圍 (extensive preoperative edema, EPE: 水腫從腫瘤邊緣延伸 ≥ 2 cm) 分析病人存活與腫瘤擴散型態。

研究結果：

單變數與多變數存活分析顯示 EPE+與 sSVZCC+皆為不良存活預後因子。EPE-/sSVZCC-、EPE-/sSVZCC+、EPE+/sSVZCC-、EPE+/sSVZCC+各組病人腫瘤沿治療前水腫區域擴散比例分別為: 2.8%、7.1%、37%、71.9%。

臨床影響：

建議 EPE-/sSVZCC-、EPE-/sSVZCC+病人採用 EORTC 準則治療；EPE+/sSVZCC-病人採用 RTOG 準則治療；EPE+/sSVZCC+病人應採用高劑量照射腫瘤與水腫區域。此研究摘要在 RTOG 年度會議報告，全文在歐洲放療學會期刊發表。此研究結果有助選定精準化治療策略與發展個人化治療方法。

cAMP receptor protein regulates mouse colonization, motility, fimbria-mediated adhesion, and stress tolerance in uropathogenic *Proteus mirabilis*. (Sci Rep.7(1); 7282, 2017)



論文摘要：

環腺苷酸受體蛋白 (Crp) 是細菌重要的轉錄因子，會受到高糖抑制活性，本篇探討奇異變形桿菌 Crp 影響毒性表現型，包括老鼠感染定植、移動性、鞭毛貼附及葡萄糖壓力抵抗。研究發現，糖尿病鼠腎臟相較於非糖尿病鼠易受到感染定植，且 crp 突變株也較易定

植腎臟。腎臟細胞貼附發現 crp 突變株或高糖處理之野生株也較易貼附。進一步利用啟動子報導試驗與 DNase I footprinting 發現 Crp 會直接負调控與腎貼附相關的 P 纖毛，且 pmpA 與 pmpA/crp 雙重突變株皆降低腎臟貼附，因此得知高糖或者 crp 突變的情況下，會上調 P 纖毛使腎臟細胞貼附及小鼠腎臟定植上升。此外發現 crp 突變亦增加在巨噬細胞內存活、壓力抵抗、RpoS 表現，降低鞭毛抗原可使之逃避免疫。本篇為首次探討奇異變形桿菌 Crp 在毒性及機制的研究，且也發現 Crp 可能具抗感染藥物開發的潛力。

臨床醫學研究所 莊祐中

Effect of Daptomycin Dose on the Outcome of Vancomycin-Resistant, Daptomycin-Susceptible *Enterococcus faecium* Bacteremia. (Clin. Infect. Dis. 64(8); 1026-1034, 2017)

論文摘要：



達托黴素 daptomycin 對於萬古黴素抗藥性腸球菌有很好的殺菌效果，但是目前尚未被核可用於萬古黴素抗藥性腸球菌的治療。也不知道何種劑量最為合適。我們的假說是達托黴素的治療效果會受到劑量的影響，而高劑量(≥ 9 mg/kg)會較傳統劑量(6mg/kg)有效。

在 2010-2015 年間，我們收集了 112 位使用達托黴素治療萬古黴素抗藥性腸球菌菌血症的病患。使用達托黴素劑量 < 7 mg/kg 的病患死亡率是 50% (18/36)，使用達托黴素劑量 7–9 mg/kg 的病患死亡率是 33% (17/51)，而使用達托黴素劑量 ≥ 9 mg/kg 的病患死亡率是 20% (5/25) ($P=.05$)。多變數回歸也發現達托黴素劑量 ≥ 9 mg/kg 相較於達托黴素劑量 < 7 mg/kg (aOR, 10.57; 95% CI, 2.25–49.62; $P=.003$) 及達托黴素劑量 7–9 mg/kg (aOR, 5.01; 95% CI, 1.14–21.98; $P=.03$) 有顯著較佳的存活。

因此我們建議，當要治療萬古黴素抗藥性腸球菌菌血症時，應使用高劑量達托黴素。

臨床醫學研究所王議霆

A link between adipogenesis and innate immunity: RNase-L promotes 3T3-L1 adipogenesis by destabilizing Pref-1 mRNA. (Cell Death Dis.7(11); e2458, 2016)



論文摘要：

核糖核酸酶-L(ribonuclease L, RNase-L)能專一降解特定信息核糖核酸(messenger RNA, mRNA)來调控細胞分化或致癌等功能。本研究發現在 3T3-L1 前脂肪細胞(pre-adipocyte)中削弱 RNase-L 基因表現，會抑制脂肪細胞分化與功能。藉由免疫沉澱法(immunoprecipitation, IP)與反轉錄聚合酶連鎖反應(RT-PCR)實驗發現，RNase-L 能降解脂肪前驅細胞因子-1(pre-adipocyte factor-1, Pref-1)的 mRNA，並影響其下游

活化，進而控制脂肪新生。藉由小分子核糖核酸 (siRNA)抑制 Pref-1 表現，能顯著地回復此低 RNase-L 表現的脂肪細胞分化與功能。利用微陣列晶片數據進行整合分析，證明 RNase-L 與 Pref-1 基因表現的負相關於小鼠胚胎(embryos)、纖維母細胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs)及脂肪組織均存在。此外，高脂飼料能誘導啮齒類脂肪組織 RNase-L 表現上升與 Pref-1 表現下降。於此研究，我們以生物體外(in vitro)、體內(in vivo)實驗與電腦模擬(in silico)解析 RNase-L 於脂肪新生中的角色。

物理治療系 黃崇舜

Movement pattern of scapular dyskinesis in symptomatic overhead athletes. (Sci Rep.7(1);6621,2017)



論文摘要：

本研究利用主成分分析法來探討具肩胛骨動作失調(scapular dyskinesis)之過肩運動員其舉手特性。共 134 名具肩胛骨動作失調[24 名為第一型:肩胛下角凸起(inferior angle prominence);46 名為第二型:肩胛內緣突起(medial border prominence);64 名為合併第一和二型]之過肩運動員透過動作分析儀與肌電圖來評估手放下之肩胛骨動作學與肌肉活動性。結果顯示(1)針對第一型與第二型失調，前三個主成分分別能解釋 41.4%與 42.6%的變異性;(2)第一型之第一個主成分與中/下斜方肌活動性($r=0.41\sim0.61$)與肩胛上旋和後傾有相關性($r=-0.59\sim-0.33$)，第二型與上/中斜方肌與前距肌活動性有相關性($r=0.30\sim0.70$);(3)等高線圖顯示不同失調類型之肌肉活動特性不同。總結來說，第一型之特性為中下斜方肌共同活動並伴隨肩胛後傾與上旋。第二型之特性為上中斜方肌與前距肌共同活動。

免疫學研究所 潘毅耕

FcεRI γ-Chain Negatively Modulates Dectin-1 Responses in Dendritic Cells. (Front Immunol. 8; 1424,2017)



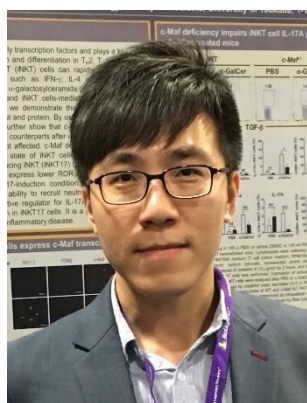
論文摘要：

DAPI2 和 FcεRIγ-chain (FcRγ) 這兩個擁有 immunoreceptor tyrosine-based activation motif(ITAM)的訊號傳遞分子已被報導會對許多免疫反應進行負向調控。在此我們將探討 DAPI2 和 FcRγ 是否會調控同樣擁有 ITAM 的 C 型凝集素受器(C-type lectin receptor)成員 Dectin-1。我們發現缺乏 FcRγ 的樹突細胞(Dendritic cell)在 Dectin-1 活化時較正常或缺乏 DAPI2 的樹突細胞成熟且產生較多細胞激素(cytokine)。這表示 FcRγ 在樹突細胞中負向調控 Dectin-1 反應。此外缺乏 FcRγ 的樹突細胞較正常樹突細胞在 Dectin-1 活化後也能刺激較

多的 T 細胞活化並分化較多的輔助性 T 細胞 17(Th17)。然而在巨噬細胞(Macrophage)中，FcRg 沒有負向調控 Dectin-1 反應。進一步我們發現缺乏 FcRg 的樹突細胞 Dectin-1 下游訊號較為強烈。而 FcRg 可能藉由結合磷酸酶(Phosphatase)，如 SHP-1 和 PTEN 來抑制 Dectin-1 的訊號。由於 Dectin-1 在對抗真菌和癌症的免疫反應扮演重要角色，我們的發現可進一步應用於疫苗開發和癌症治療。

免疫學研究所 游彰憲

Differentiation of IL-17-producing invariant natural killer T cells requires expression of the transcription factor c-Maf. (Front. Immunol. 8;1399-1407, 2017)



論文摘要：

c-Maf 屬於 large Maf 家族轉錄因子的一員，其對於第二型 (TH2)、第十七型 (TH17)、濾泡型輔助 T 細胞 (TFH) 以及第一型調節性 T 細胞 (Tr1) 之細胞激素產生與分化過程的調節扮演重要的角色。在本研究中，我們證實不變自然殺手 T (iNKT) 細胞在經其專一性醣脂質抗原 α -galactosylceramide (α -GalCer) 刺激後會表現 c-Maf 的轉錄本 (transcript) 及蛋白。利用 c-Maf 缺失之胎鼠肝細胞重建小鼠進一步證明 c-Maf 缺失之 iNKT 細胞在接受 α -GalCer 刺激後會產生較少量的介白素-17A (IL-17A)。雖然 c-Maf 基因缺失不會影響 iNKT 細胞的發育過程與活化狀態，但 c-Maf 對於 iNKT 細胞受到微環境中的介白素-6 (IL-6)、介白素-1 β (IL-1 β) 及轉化生長因子- β (TGF- β) 誘導成第十七型自然殺手 T (iNKT17) 細胞的過程以及 ROR γ t 的最佳表現量是不可缺的。因此，c-Maf 缺失之 iNKT17 細胞失去其吸引嗜中性球遷移到肺臟的能力。總結來說，c-Maf 在 iNKT17 細胞中對於介白素-17A 及 ROR γ t 的表現扮演了正向調節的角色。對於由 iNKT17 細胞所調節的發炎疾病，提供了一個具有潛力的治療目標。

藥理所 郭育汝

An α Iib β 3 antagonist prevents thrombosis without causing Fc γ RIIa-mediated thrombocytopenia. (J Thromb Haemost. 15;1–15,2017)



論文摘要：

目前临床上使用之 α Iib β 3 拮抗劑雖為高效抗血栓劑，但同時出血風險卻也顯著地增加。在本篇研究中，我們由龜殼花蛇毒純化得到兩種抗黏著蛋白 TMV-2 和 TMV-7，其中 TMV-7 賦有獨特的結合方式不同於 TMV-2 以及臨床用藥 Abciximab，TMV-7 結合到 Integrin α Iib β 3 不會造成 α Iib β 3 受體活化，故在使用上不影響正常生理止血功能。基於此特性，在動物實驗中，TMV-2 與 TMV-7 皆能有效地預防老鼠頸動脈以及腸繫膜中血栓的生成；但相較於 TMV-2 與臨床用藥 eptifibatide 及 tirofiban，TMV-7 不僅不會造成老鼠出血時間延長，即使投予高劑量也不會造成出血時間延長以及減少血小板的數量等副作用。由此我們認為 TMV-7 與 TMV-2 及其他 α Iib β 3 拮抗

劑作用於 α IIb β 3 不同之處可利於新一代 α IIb β 3 拮抗劑的研發。

醫學工程研究學所 蔡銘賢

Panitumumab-Conjugated Pt-Drug Nanomedicine for Enhanced Efficacy of Combination Targeted Chemotherapy against Colorectal Cancer. (Adv Healthc Mater, 6(13);1700111, 2017)



論文摘要：

本研究主在設計開發一抗體 Panitumumab 搭載鉑類化療藥物之奈米標靶藥物，治療大腸癌。Panitumumab 為一全人類單株抗體，能高度親合表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)，抑制 EGFR 下游所調控的細胞生長、分裂、DNA 修復等訊息傳遞路徑，是大腸直腸癌臨床治療用標靶藥物。研究中鉑類化療藥物—DACHPt(臨床用藥—oxaliplatin 的轉化物)配位共價鍵接枝於 Panitumumab，自組裝成約 120 奈米的標靶藥物(NANOPt-Pan)。由結果可知 NANOPt-Pan 不但能降低鉑類藥物在血液中的代謝速度，更可

透過高滲透長滯留效應與 EGFR 的親合作用，促進腫瘤細胞胞吞，有效地毒殺癌細胞。在細胞實驗中發現，NANOPt-Pan 比 oxaliplatin 能更快被癌細胞吞噬，更有效毒殺癌細胞。在動物實驗更證實比臨床使用 Panitumumab 與 oxaliplatin 複合療法，NANOPt-Pan 有著更好的腫瘤抑制效果，因此，NANOPt-Pan 具有潛力發展成臨床用藥。

關鍵字:奈米藥物、標靶治療、單株抗體、鉑類化療藥物、大腸直腸癌。

分子醫學研究所 林慧真

Galectin-8 regulates targeting of Gp135/podocalyxin and lumen formation at the apical surface of renal epithelial cells. (FASEB J. 31(11); 4917-4927, 2017)



論文摘要：

極性物質以固定方向輸送至細胞膜的特定位置，進而發展成細胞膜的頂部-底部極性分化是功能健全的腎小管形成的基礎過程。在此我們發表報告乳糖凝集素 Galectin-8(Gal-8) 調控囊膜糖蛋白 Gp135 的細胞頂部區域正確輸送以確保 Madin-Darby 氏犬腎臟上皮細胞(MDCK)的頂部-底部極性分化。Gal-8 藉由 Gp135 的糖修飾的區域和此蛋白結合。Gal-8 被抑制的細胞會在細胞側面形成非典型的管腔，Gp135 亦

被錯誤的輸送至這些細胞結構，最終破壞 MDCK 細胞本該在細胞頂部形成管腔的腎上皮細胞極性分化。O 型糖修飾的區域被剔除的突變 Gp135 表現式模擬抑制 Gal-8 的結果，顯示 Gal-8 是 Gp135 位於 O 型糖修飾的區域之細胞膜頂部輸送訊號的解碼機制。整體而言，我們的結果揭示 Gal-8 透過調控細胞頂部極性蛋白 Gp135 的輸送在管腔器官發育的新角色。

GATA3 interacts with and stabilizes HIF-1 α to enhance cancer cell invasiveness. (Oncogene.36(30); 4243-4252,2017)



論文摘要：

GATA3 對於 T 細胞及人體重要的器官的分化佔有重要的地位。HIF-1 α 在調控細胞對於低氧環境的生理反應是不可或缺的；因此 HIF-1 α 的降解一直是過去幾十年來研究的重點。我們的研究結果顯示，在頭頸癌腫瘤中 GATA3 有過量的表現，且高表現是預測較差無疾病生存率的獨立因子。於頭頸癌細胞中過量表現 GATA3 會增加細胞侵襲性、存活率及幹細胞特性。我們並發現在低氧環境下 GATA3 會與 HIF-1 α 交互作用並使其穩定，且藉此調控 HIF-1 下游基因。此研究證明以 GATA3 或 GATA3/HIF-1 α axis 作為標的，是治療頭頸癌的新策略。

略。

Targeting Colorectal Cancer Stem-Like Cells with Anti-CD133 Antibody-Conjugated SN-38 Nanoparticles. (ACS Appl. Mater. Interfaces8; 17793–17804, 2016.)



論文摘要：

本研究利用高分子 mPEG-PCL 及 mal-PEG-PCL 形成奈米微胞 (micelles) 作為化療藥物 7-Ethyl-10-Hydroxy-camptothecin (SN-38) 的載體，並在表面修飾辨識人類大腸癌幹細胞表面抗原 CD133 的抗體。CD133 是細胞表面的一種穿膜糖蛋白，相關研究顯示在大腸直腸癌腫瘤中，CD133+ 癌細胞具較強的自我更新及增殖能力，因此被視為是重要的癌幹細胞生物標記。我們所建立的標靶奈米微胞的化療藥物 SN-38 包覆率達 80% 以上、CD133 抗體接枝率則約 70%，細胞實驗結果顯示此標靶 CD133 的奈米藥物對 CD133+ 癌細胞有更好的毒殺效果，而在動物實驗中標靶奈米藥物也能更有效地抑制腫瘤生長及復發，且

殘餘的腫瘤組織中 CD133+ 癌細胞明顯減少。因此透過此 CD133 標靶奈米藥物我們可以專一地標靶毒殺大腸癌幹細胞、抑制腫瘤生長並減低腫瘤復發的可能性，改善傳統化療對大腸癌的治療效果。

Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. (Am J Clin Nutr.106; 1078–1091,2017)



研究背景：體重超重和肥胖的老年人同時面臨肌肉損失和身體功能受損的高風險，這可能導致少肉性肥胖。阻力訓練(resistance exercise training, RET)對肌肉蛋白質合成具有效益，並且可以通過補充蛋白質(protein supplementation, PS)來增強。然而，體重是否影響老年人接受補充蛋白質合併阻力訓練之成效尚未清楚。

研究目的：探討蛋白質補充是否強化老年人接受阻力訓練之成效。

研究設計：本研究進行線上文獻資料庫之完整搜索，收錄隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)之文獻，且研究報告必須探討 PS 對老年人接受 RET 於肌肉質量、肌力及身體活動改善之成效。所有收納文獻將進行統合分析和偏誤風險評估。

研究結果：本研究總共收納 19 篇 RCTs。受試者平均(標準差)年齡及身體質量指數(BMI)分別為 73.4 (8.1) 歲及 29.7 (5.5) kg/m²。統合分析結果顯示 PS 合併 RET 對改善肌肉質量及肌力具顯著成效，其標準平均差 (standard mean difference, SMD) 分別為 0.58 [95% confidence interval (CI): 0.32, 0.84] 以及 0.69 (95% CI = 0.39, 0.98)。次族群分析顯示組平均 BMI > 30 kg/m² 者具有較多肌肉質量 (SMD 0.53, 95% CI = 0.19, 0.87) 及肌力 (SMD 0.88, 95% CI = 0.42, 1.34) 改善成效。組平均 BMI < 30 kg/m² 者對蛋白質補充有反應。

結論：

組平均 BMI >30 kg/m² 及 BMI <30 kg/m² 者中，與單獨使用 RET 相比，PS 合併 RET 可能在預防老年人衰老相關的肌肉質量衰減和腿部力量喪失方面具有更強的作用。臨床醫生可以運用營養補充和運動策略，特別是 PS + RET，有效改善所有老年人的身體活動和健康狀況。

臨床醫學研究所 江惠綾

Disorder-Specific Alteration in White Matter Structural Property in Adults With Autism Spectrum Disorder Relative to Adults With ADHD and Adult Controls. (Hum Brain Mapp 38(1);384-395,2017)



論文摘要：

為了探討大腦的神經纖維結構在自閉症及注意力不足過動症之間的異同，以了解這兩個易共病存在的疾病是否有部分共同的生理疾病因素，我們使用擴散頻譜磁共振造影 (Diffusion Spectrum Imaging, DSI) 提供關於神經纖維束的走向及特性的資訊。研究中比較了23個成人自閉症患者，32個成人注意力不足過動症患者及29個對照組，應用本校DSI分析最新的tract-based automatic analysis (TBAA) 分析

法進行全腦的神經束分析，並計算各神經束的generalized fractional anisotropy (GFA) 數值來代表神經束的特性。研究結果發現成人自閉症患者在多條神經束呈現明顯的變異，分別為右側弓狀束 (arcuate fasciculus)、右側扣帶迴 (cingulum)、前連合 (anterior commissure) 及胼胝體 (callosal fibers)，其中右側弓狀束 (arcuate fasciculus) 及右側扣帶迴 (cingulum) 的GFA值和自閉症症狀的嚴重度呈現負相關。研究結果支持了自閉症及注意力不足過動症於生理變異上的不同。

解剖暨細胞生物學研究所 蒲啟明

Adipose-derived stem cells protect skin flaps against ischemia/reperfusion injury via interleukin-6 expression. (J Invest Dermatol.7(6); 1353-1362,2017)



論文摘要：

本研究目標為釐清脂肪衍生幹細胞及其衍生物是否能藉由血管新生作用保護經缺血再灌流而受損的皮瓣，並增加其存活率。實驗設計為：將供應小鼠腹側皮瓣的長胸血管(long thoracic vessels)夾住三小時後放開，使血液流入皮瓣，同時注射脂肪衍生幹細胞、幹細胞液態培養基(conditioned medium)及其外吐小體(exosome)至皮瓣內，並與未治療之組別比較。實驗結果發現，分別以三種不同方式之治療組別，在術後五天之皮瓣存活率顯著高於未治療組別。另外也發現脂肪衍生幹細胞介白素-6的表現量均明顯多於人類纖維母細胞。若利用介白素-6的抗體或小分子干擾核糖核酸處理治療受損的皮瓣，則無法得到治療效果。此外，我們也證明介白素-6的產生和新生血管作用經由STAT3之磷酸化所調控。

護理所 楊承芳

Sex life and role identity in Taiwanese women during menopause: a qualitative study. (J Adv Nurs.72(4);770-781,2016)



論文摘要：

背景:停經婦女由於卵巢功能逐漸退化、體內荷爾蒙改變，產生許多不適的生理症狀進而影響生活品質，

對性生活也造成衝擊。

目的:本研究探討停經婦女的性生活，以深入了解研究對象的想法、感受及經驗。

方法:以面對面深入訪談方式，於2011-2012年在台灣北部一所醫學中心，邀請婦產科門診看診或接受檢查

的停經婦女參與訪談，共18位停經婦女接受訪談。

結果:停經婦女面對性生活的感知，有4個核心主題：(1)性生活期間身體反應的改變，(2)接受/不接受現況，

(3)與婚姻角色有關的性壓力，(4)努力改善性趣或性活動。

結論:停經婦女在性行為與性關係中有許多的反應，健康專業人員需要評估婦女個別性的需求與狀況，並提供各種策略行為或荷爾蒙治療的選擇。

病理學 陳贈成

Associations among pretreatment tumor necrosis and the expression of HIF-1 α and PD-L1 in advanced oral squamous cell carcinoma and the prognostic impact thereof. (Oral Oncol.51(11);1004-1010,2015)



論文摘要：

本研究，收納台大醫院 2004 年至 2011 年間，218 位晚期（第三，四期）口腔癌病人。這群病人五年 disease-free, disease-specific 及 overall 存活率相當低，分別只有 33.5%，35.8% 及 33.8%。治療前核磁共振影出現壞死與病理切片出現壞死有高度相關性 (kappa value 0.64)。針對壞死組織免疫染色 Hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α) 及 Programmed death-ligand 1(PD-L1)後發現，腫瘤缺氧後引起壞死旁殘存腫瘤細胞 HIF-1 α 和 PD-L1 的表現，在原發部位腫瘤及轉移淋巴結上，分別有中度 (kappa 0.54)及極高 (kappa 0.86)的相關性。根據有無出現治療前壞死及壞死旁殘存腫瘤細胞 PD-L1 表現，與存活資料作比對分析，發現出現治療前壞死及殘存腫瘤細胞陽性 PD-L1 之病人，有相對較差的治療結果。由於陽性 PD-L1 腫瘤細胞可以有效的避免免疫 T 細胞的攻擊，因此位於壞死旁的殘存陽性 PD-L1 腫瘤細胞，似乎是治療失敗的可能原因。

解剖學暨細胞生物學研究所 林含貞

MicroRNA-183 mediates protective postconditioning of the liver by repressing Apaf-1. (Antioxid Redox Signal. 26(11); 583-597, 2017)



論文摘要：

後制約訓練(ischemic postconditioning, iPoC)可以減緩肝臟缺血再灌流傷害，但詳細的保護機制仍未完全釐清。本研究探討微型核糖核酸 183 (microRNA-183)在後制約訓練的保護效應中所扮演的角色。

利用微陣列分析發現大鼠肝臟的 microRNA-183 表現，在給予後制約訓練的組別中，有明顯上升的情形。microRNA-183 其中一個目標基因是調控細胞凋亡的 Apaf-1。在 in vitro 跟 in vivo 的模式中都觀察到，給予 microRNA-183 的模擬物(microRNA-183 mimetics or agomiR-183)可以透過抑制 Apaf-1 的表現，減少肝臟細胞凋亡，而達到後制約訓練的保護效果；反之，若同時給予後制約訓練和 microRNA-183 的抑制物(microRNA-183 inhibitors or antagomiR-183)，則無法抑制 Apaf-1 的表現來減少細胞凋亡，而破壞了後制約訓練的保護效果。

我們的研究首次證實，後制約訓練會引起 microRNA-183 表現上升，而 microRNA-183

透過抑制細胞凋亡相關的蛋白質，Apaf-1，來減緩肝臟缺血再灌流傷害。

藥理所呂岱樺

ARHGEF10 knockout inhibits platelet aggregation and protects mice from thrombus formation. (J Thromb Haemost.(10); 2053-2064, 2017)



論文摘要：

ARHGEF10 是鳥嘌呤核苷酸交換因子(guanine nucleotide exchange factors, GEFs)其中一員，臨床上發現和缺血性中風有重要關聯。但 Arhgef10 是如何調節血栓形成仍未知。本研究利用 Arhgef10 基因剔除小鼠來研究其與血小板的相關性。實驗發現 Arhgef10 基因剔除的血小板在凝血刺激劑刺激下的凝集反應顯著減少，Arhgef10 基因剔除的血小板的貼附反應的也與正常血小板不同，Arhgef10 缺失的血小板在利用凝血酶刺激劑來形成凝塊的實驗中亦產生鬆散的凝塊，顯示 ARHGEF10 在血小板從活化到凝集的過程中的重要性。ARHGEF10 調控的目標 RhoA 和其下 ROCK 以及磷酸化的肌球蛋白輕鏈激酶(myosin light chain)也有顯著的減少。此外。在利用氯化鐵引起的頸動脈栓塞及中樞缺血性中風模式中，Arhgef10 均有顯著的保護作用。基於以上實驗結果我們認為 Arhgef10 在血小板凝集的過程中扮演了重要的角色。

生物化學暨分子生物學研究所 藍紹瑋

Inhibition of Cyclooxygenase-2-mediated matriptase activation contributes to the suppression of prostate cancer cell motility and metastasis (Oncogene 36; 4597-4609, 2017)



論文摘要：

慢性發炎對癌症的發展和惡化扮演了重要的角色。而第二型環氧合酶 (cyclooxygenase-2) 是造成慢性發炎的重要分子。我們想探討第二型環氧合酶是透過何種分子機制去促進攝護腺癌細胞的惡化。結果顯示，在高侵襲力的攝護腺癌細胞及高度惡化的攝護腺癌病人中，第二型環氧合酶和間質蛋白酶 (matriptase) 有較高的表現。當大量表現第二型環氧合酶會促進間質蛋白酶的活化和攝護腺癌細胞的侵襲；然而，抑制第二型環氧合酶的表現可以抑制間質蛋白酶的活化和攝護腺癌細胞的侵襲。在老鼠模式中，希樂葆(Celebrex)和硫酸舒林酸(sulindac sulfide)抑制第二型環氧合酶所誘導的間質蛋白酶活化可以抑制攝護腺癌細胞腫瘤生長和肺部轉移。結果顯示，第二型環氧合酶/間質蛋白酶這條訊息過度活化會促進攝護腺癌細胞的惡化。

The critical role of Nramp1 in degrading α -synuclein oligomers in microglia under iron overload condition. (Neurobiol. Dis. 104; 61-72, 2017)



論文摘要：

巴金森氏症為常見的神經退化性疾病，其典型病理特徵包含腦部神經細胞內鐵質及 α -synuclein oligomers 的異常堆積，過多的 α -synuclein oligomers 會被神經細胞釋放並經胞吞作用進入其他神經細胞造成傷害，微膠細胞 (microglia) 能以自噬溶酶體 (autophagy-lysosomal pathway) 清除細胞外液中的 α -synuclein oligomers，有助減緩該蛋白於神經細胞間的傳遞，然而在病理狀態下 (如高鐵蓄積) 其調控機轉仍然不明。本研究在巴金森氏症患者腦部紋狀體及黑質中的微膠細胞內發現鐵質與 α -synuclein oligomers 異常堆積，並高度表達溶酶體鐵質轉運蛋白 (lysosomal iron transporter) 自然抗性相關巨噬細胞蛋白-1 (natural resistance-associated macrophage protein-1, Nramp1)，以 Nramp1 先天缺失的巨噬細胞株 (RAW264.7) 及微膠細胞株 (BV-2) 作為體外模型，高鐵環境下培養造成細胞降解 α -synuclein oligomers 的能力降低，而轉染野生型 Nramp1 則能促進該蛋白的降解；以腦部高鐵蓄積小鼠作為體內模型，攜帶野生型 Nramp1 的小鼠清除腦部細胞外液及微膠細胞內 α -synuclein oligomers 的效率優於 Nramp1 突變型小鼠。進一步的實驗證明鐵質與 Nramp1 蛋白表達是透過調控溶酶體 cathepsin D 的酵素活性而影響 α -synuclein oligomers 的降解。本研究結果顯示 Nramp1 蛋白表達可幫助微膠細胞在高鐵狀態下降解 α -synuclein oligomers 並支持鐵質恆定異常與巴金森氏症致病機轉的相關性。

In situ forming oxidised hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel for prevention of epidural fibrosis after laminectomy. (European Cells and Materials (34); 307-320, 2017)



論文摘要：

脊椎神經減壓手術後常會因為脊髓神經硬脊膜沾黏 (dura adhesion) 而導致病人背痛或肢體神經痛的症狀，也可能增加再次手術的困難度以及神經傷害之風險。神經硬脊膜沾黏發生的原因是局部血腫吸收後纖維母細胞長入的結果，因此術後在暴露神經表面覆蓋生醫材料以阻隔血腫與硬脊膜接觸是防止神經沾黏的有效方式。本實驗室自行研發的氧化透明質酸/己二酸二醯生物水膠 (oxidized hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel) 具高度生物相容性，其初始液態條件便於手術者使用，可完整覆蓋不規則的手術部位，而在人體中迅速膠連的特性，改善了現行臨床材料可能造成異位流動 (ectopic migration) 的疑慮。

此研究測試了模擬脊椎環境下此水膠的細胞相容性，並藉由大鼠的活體動物實驗驗證了此水膠用於防止術後硬脊膜沾黏發生的功效。

Effects of transcranial direct current stimulation with sensory modulation on stroke motor rehabilitation: A randomized controlled trial. (Arch. Phys. Med. Rehabil. 98; 2477-84, 2017)

論文摘要：



背景：上肢動作損傷是中風患者常見之臨床問題，且影響患者病後生活甚鉅。

研究目的：探究結合多重策略的「經顱直流電刺激結合感覺輸入調節治療模式 (transcranial direct current stimulation with sensory modulation intervention, tDCS-SM)」，對中重度上肢動作損傷中風患者之立即與長期追蹤療效。tDCS-SM 同時結合雙側經顱直流電刺激、雙側表皮局部麻醉及高重複次數被動動作刺激，以最大化興奮患側腦之感覺運動皮質，促進動作復原。

方法：本研究設計為雙盲隨機分配試驗 (double-blind randomized controlled trial)，療效評估者與受試者皆不知組別分配。25 位中重度上肢動作損傷之慢性期中風患者，隨機分配至 tDCS-SM 組 (n = 14) 與控制組 (n = 11)，接受共 8 週治療，及治療後 3 及 6 個月追蹤。結果發現，tDCS-SM 組相對控制組 (偽雙側經顱直流電刺激 + 偽雙側表皮局部麻醉 + 高重複次數被動動作刺激)，對上肢動作復原具中度立即療效 ($\eta^2 = 0.14$, $p = 0.07$) 與中度長期療效 ($\eta^2 = 0.17$, $p = 0.05$ 及 $\eta^2 = 0.12$, $p = 0.10$)。在降低上肢痙攣 (spasticity) 方面，tDCS-SM 組相對控制組有輕度立即療效 ($\eta^2 = 0.02 - 0.04$)，但無顯著長期療效。上肢功能與日常生活功能方面，tDCS-SM 組比控制組具有輕度立即與長期療效 ($\eta^2 = 0.02 - 0.09$)，但未達統計顯著。

結論：本研究結果顯示 tDCS-SM 對促進中重度上肢動作損傷患者的上肢動作復原，具備立即與長期療效，但在改善此類患者之上肢痙攣與功能層面，相對控制組效果仍有限。

Human serum RNase-L level is inversely associated with metabolic syndrome and age (Cardiovasc Diabetol. 16(1);46,2017)



論文摘要：

全世界代謝症候群 (metabolic syndrome, MetS) 的盛行率不斷攀升。於此研究，我們以自行建構的酵素免疫分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 測量人類血清中核糖核酸酶-L (ribonuclease L, RNase-L) 濃度，並分析與 MetS 之關聯。於 396 位自願受試者中，罹患 MetS 組別血清中的 RNase-L 濃度相較於未罹患組別低 ($16.5 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ vs. $18.4 \pm 8.0 \mu\text{g/ml}$, $P = 0.018$)。中央型肥胖 (central obesity)、血壓偏高 (elevated blood pressure) 與空腹葡萄糖耐受不良 (impaired fasting glucose, IFG) 者，相對於正常者有較低的血清 RNase-L。

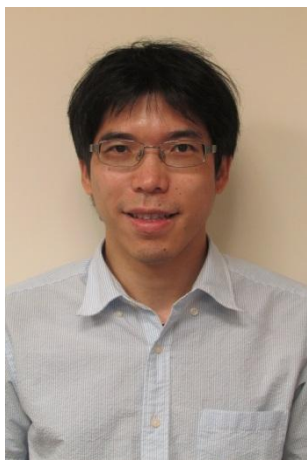
於多變量變項線性回歸分析 (multivariate linear regression analysis) 中，舒張壓 ($\beta = -0.124$, $P = 0.031$) 及高密度脂蛋白膽固醇 ($\beta = 0.131$, $P = 0.038$) 與 RNase-L 血清濃度有顯著相關。

每增加 5µg/ml 血清 RNase-L, 將減少罹患 MetS(勝算比 0.83, 95%信賴區間 0.71-0.98, P=0.028)、中央型肥胖(勝算比 0.82, 95%信賴區間 0.71-0.94, P=0.005)、高密度脂蛋白膽固醇低下(勝算比 0.86, 95%信賴區間為 0.74-1.00, P=0.042)的風險。受試者年齡也被發現持續地與血清 RNase-L 濃度呈現負相關。

臨床醫學研究所 林建嶽

HOPX expression is associated with distinct clinical and biological features and predicts poor prognosis in de novo acute myeloid leukemia. (Haematologica.102(6); 1044-1053, 2017)

論文摘要：



急性骨髓性白血病是一個相當異質性的疾病，病人間的致病機轉差異很大；其中牽涉到許多不同的基因突變及調節異常。我們最近由台大急性骨髓性白血病病人的基因微陣列資料庫中發現到有一個名為 HOPX 的基因其高表現量與病人的預後不好有很強的相關性，我們發現此基因的高表現量除了在多變項分析是個獨立的預測因子之外，其單一基因對預後的預測力甚至勝過目前許多已經發表的預後預測的多基因組組合，進一步用美國及歐洲的大型資料庫作驗證也得到一致的結果。經由臨床資料及生物統計的分析，我們發現它與白血病幹細胞的特性及有高度的相關性，也進一步導致其高度的化療抗藥性。這是目前全球第一篇發表 HOPX 這個基因在血液腫瘤性疾病重要性的論文。

的論文。

微生物所 陳韻茹

SMYD3 Promotes Homologous Recombination via Regulation of H3K4-mediated Gene Expression. (Sci Rep. 7(1); 3842, 2017)



論文摘要：

甲基轉化酶 SMYD3 高度表現在許多種類的癌症中，其高度表現可連結到促進細胞週期(cell cycle)、細胞增生(cell proliferation)和細胞轉移(metastasis)等表現形態，因此 SMYD3 被認為是一個致癌蛋白(oncogenic protein)。本研究指出 SMYD3 會調控另一個導致癌症的路徑，DNA 修復(DNA repair)。此調控是藉由促進許多參與在同源重組(homologous recombination)的基因之表現。缺乏 SMYD3 的細胞表現出對於 DNA 損壞壓力的高度敏感，DNA 斷裂及染色體重組的程度增加、修復蛋白聚集的情形降低，這些都導致同源重組功能的損害。若是在缺乏 SMYD3 的細胞中外源性的表現 SMYD3 則可以彌補這種缺陷。此外，這個對同源重組相關基因的調控是藉由在其啟動子甲基化

H3K4。這些實驗結果顯示，SMYD3 除了經由已知的機制促進癌症生成，也透過調控同源重

組蛋白質貢獻於維持基因體的完整性。

職能治療學系 黃怡靜

Evaluating the European Health Literacy Survey Questionnaire in patients with stroke: a latent trait analysis using Rasch modeling.(Patient. 11(1); 83-96, 2018)



論文摘要：

健康識能為個人取得、瞭解、評價與應用健康資訊，用以促進其健康之能力。有效的醫病溝通、復健參與及自我照顧，有賴於中風病人之健康識能。歐洲健康識能問卷 (European Health Literacy Survey Questionnaire, HLS-EU-Q) 具有 47 題自覺困難程度題目，完整評量個案之 4 種健康識能能力（取得、瞭解、評價、應用）應用於 3 個健康領域（醫療照護、疾病預防、健康促進）的表現。然而 HLS-EU-Q 應用於中風病人之建構效度尚無實證，故本研究欲驗證 HLS-EU-Q 之建構效度。

構效度。

共 311 位中風病人參與。研究者以羅序分析 (Rasch analysis) 驗證 HLS-EU-Q 之建構效度。我們先以 likelihood ratio tests 比較 1 向度、3 向度（3 個健康管理領域）、4 向度（4 種健康識能能力）及 12 向度（4 能力×3 領域）之結構模型與資料之適配度，以確認 HLS-EU-Q 之向度結構。其後，研究者依據最佳的結構模型，檢驗各向度之單向度假設、局部獨立性、量尺之有效性以及差異試題功能。研究結果顯示 12 向度之結構模型具有最佳的適配度，然而原 4 點量尺出現階難度失序的問題，應合併為 3 點量尺。合併量尺後，HLS-EU-Q 之 12 個向度皆符合單向度與局部獨立性之假設，且題目對於不同年紀及教育程度之中風病人無難度偏差。

本研究結果支持 HLS-EU-Q 為 12 向度之建構，且各向度題目皆符合單一建構。我們建議 HLS-EU-Q 之 47 題可分別加總為 12 個向度分數，分別呈現中風病人取得、瞭解、評價與應用健康資訊於醫療照護、疾病預防與健康促進領域的表現。

藥學所 陳穎姍

Identification of buctopamine and mebuctopamine, a β_2 receptor agonist and its metabolite, in swine hair and feed additives. (J. Agric. Food Chem. 65(19); 3965-3974, 2017)



論文摘要：

氟妥巴胺(buctopamine), 4-[2-(t-butylamino)-1-hydroxyethyl]phenol, 為一新型乙二型受體興奮劑(β_2 agonist, 瘦肉精)。近年來在台灣，發現數起非法添加「瘦肉精」於豬飼料中的案件。在這些案件中，皆可於豬隻毛髮中測得氟妥巴胺及其代謝物甲氧氟妥巴胺(mebuctopamine)。本研究成功合成了氟妥巴胺及甲氧氟妥巴胺的對照標準品，並將該兩者納入常規非法飼料添加物的檢驗資料庫中。利用四極柱液相層析串

聯質譜儀(triple quadrupole LC/MS/MS)分析，可測得兩者之最低定量濃度(limit of quantification)分別為 10 ng/ g 及 25 ng/ g，油水分佈係數(log P)均小於萊克多巴胺及克倫特羅(clenbuterol)。於藥理試驗中，兩者皆對乙二型受體(β_2 receptor)有中等程度的親和性(binding affinity)，對於甲型受體(α receptor)及其他亞型之乙型受體(β_1 、 β_3 receptor)則不具明顯親和力。本研究成功防範本土養豬業者非法使用飆妥巴胺之情形，並可應用於未來控管飼料中瘦肉精的添加。

醫學工程學 施映霞

EGFR-targeted micelles containing near-infrared dye for enhanced photothermal therapy in colorectal cancer. (J. Control Release. 258; 196-207, 2017)



論文摘要：

本研究的目的主要是研究表皮生長因子接受器 (EGFR epidmal growth factor receptor) 標靶包覆光感藥物 (IR-780) 奈米微胞 (Cetuximab/IR-780/micelles) 之腫瘤標靶、多功能影像及用於大腸直腸癌之光熱治療應用。分別以 EGFR 高度表現之細胞 HCT-116 及低表現之細胞 SW-620 進行細胞試驗、動物生體分佈試驗及療效試驗。生體試驗分別以 IVIS 進行 IR-780 dye 之分佈及以 In-111 或 In-111 及 I-131 標誌臨床用藥爾必得舒(Cetuximab)進行體內外生體分佈之驗證試驗，結果驗證 Cetuximab 可攜帶更多 IR-780/micelles 至 HCT-116 細胞。在療效試驗上也證實 HCT-116 小鼠腫瘤之療效優於 SW-620，進一步證實 Cetuximab 可以提升光熱療法對於 HCT-116 小鼠腫瘤的抑制效果。本篇結論為 Cetuximab/IR-780/micelles 可以藉由 Cetuximab 對於人類大腸癌腫瘤 EGFR 高度表現細胞的標靶效果，有效的增加光感藥物於腫瘤的累積並增進光熱治療之療效。

生理所 周鈺翔

Renin-Angiotensin System Inhibitor is Associated with Lower Risk of Ensuing Chronic Kidney Disease after Functional Recovery from Acute Kidney Injury. (Sci Rep. 13(7); 46518,2017)



論文摘要：

全球因末期腎臟病接受透析治療的患者不斷攀升，臨床研究已指出急性腎損傷是造成慢性腎臟病主要危險因子，之前我們已經在動物實驗中證實即使急性腎損傷恢復後還是會發生後續的慢性腎臟病，且腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system, RAS)的抑制劑可減少急性腎損傷復原後所引發的慢性腎臟病，但臨床上腎素-血管收縮素系統抑制劑是否有此作用仍未知，因此在本篇論文中我們藉由一個前瞻性收集資料的資料庫來做回溯性研究，研究對象為接受心血管手術後造成急性腎損傷(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)的病人，排除對象為原本就有慢性腎臟病、急性腎損傷後腎功能未恢復及手術前就有使用腎素-血管收縮素系統抑制劑的病人，在多項式迴歸分析中發

現術後短期內開始接受腎素-血管收縮素系統抑制劑的病人較不會發生後續的慢性腎臟病。

生理學研究所 李宗鎔

Hypoxia-induced intestinal barrier changes in balloon-assisted enteroscopy. (Journal of Physiology 2017 Nov 27. doi: 10.1113/JP275277. [Epub ahead of print])

論文摘要：



氣囊輔助小腸鏡，利用可漲縮的氣囊在小腸內膨脹固定並套疊腸道，來達成深入插入小腸檢查的目的，是臨床上新穎的內視鏡檢查工具。吾人已知腸道有著多樣的腸內菌。膨脹的氣囊對於腸道的刺激是否引發局部腸道血流改變與腸道屏蔽功能的變化，進而引發腸內細菌轉移至血液菌血症之風險，目前未有相關研究。

本研究旨在(1) 前瞻觀察性臨床研究，觀察氣囊輔助小腸鏡術檢查患者群中，是否有腸內細菌轉移菌血症之細菌培養或細菌基因標記之證據，(2) 創新設計氣囊小腸鏡之動物實驗模式，以小鼠大腸內氣囊膨脹刺激來探究氣囊膨脹造成腸道組織缺氧與腸道屏蔽功能之影響，(3) 以細胞株探究短期與長期缺氧對於上皮細胞通透性之影響。

共有十三位患者納入臨床觀察研究，經簽署知情同意書後，氣囊小腸鏡術前與術後均採周邊血液做細菌內毒素定量與細菌核酸檢測。十三位中有四位患者在術後測得血液中發現細菌核酸。術後的周邊血液內毒素含量比術前周邊血液內毒素含量為高。然而，未發現有臨床發熱或敗血症症狀。

為模擬氣囊小腸鏡，小鼠經肛門插入含氣囊之小兒科矽膠導尿管，對大腸腸段做氣囊膨脹刺激。我們觀察到當氣囊膨脹時，大腸組織發生局部組織缺氧變化，當氣囊收縮時，大腸組織回覆供氧狀態。當腸段受到長時間的氣囊膨脹刺激，會使得腸道的通透性有增加之傾向。在近端大腸受到短時間的氣囊膨脹，會產生顯著的腸道屏蔽增強之現象。人類大腸上皮細胞株 Caco-2 細胞缺氧 5-20 分鐘之後，呈現上皮緊密結合組成增加，使得細胞株上皮屏蔽增強；另一方面，長期缺氧則會破壞細胞株上皮通透性。

綜上所論，氣囊小腸鏡術後患者中偶可見無症狀之內毒素血症與菌血症，經氣囊短暫膨脹造成之腸道缺氧可能引發保護性的腸道屏蔽增強，然而長期的腸道缺氧則會破壞腸道屏蔽功能。臨床醫師於操作氣囊小腸鏡時，應避免長時間氣囊膨脹刺激腸道而破壞腸道屏蔽功能，以避免細菌轉移感染之風險。

生物化學暨分子生物學研究所 吳尚儒

The Kunitz Domain I of Hepatocyte Growth Factor Activator Inhibitor-2 Inhibits Matritptase Activity and Invasive Ability of Human Prostate Cancer Cells. (Sci. Rep. 7; 15101, 2017)

論文摘要：



在腫瘤侵襲和癌症惡化過程中，細胞表面蛋白降解系統的失調經常扮演重要角色。過去已報導 HAI-2 (Hepatocyte growth factor activator inhibitor-2)在人類攝護腺癌細胞中，當其表現降低時會導致一個人類蛋白酶 Matritptase 活化，進而促使攝護腺癌細胞的侵襲與腫瘤生長。在這篇研究中，我們進一步探討 HAI-2 是如何抑制 Matritptase，細究 HAI-2 是利用哪個蛋白結構域(domain)來影響 Matritptase 的活化以及細胞侵襲能力。我們的結果顯示過度表達

HAI-2 能夠抑制 Matritptase 活化，且造成攝護腺癌細胞侵襲能力降低。我們更證明了 HAI-2 與 Matritptase 在細胞膜表面有直接的作用。而且，我們發現 HAI-2 是利用第一個結構域(KD1)來抑制 Matritptase 的活化與攝護腺癌細胞的移動力，儘管酵素實驗與蛋白動力分析顯示 HAI-2 的第二個結構域(KD2)與其第一個結構域(KD1)對 Matritptase 也有同樣的抑制與結合效果。這些結果綜合指出，HAI-2 是 Matritptase 對應的抑制者，而且是透過其第一個結構域(KD1)來抑制細胞 Mtriptase 的活化以及人類攝護腺癌細胞的侵襲力。

病理學研究所 陳崇裕

Astrocyte-elevated gene-1 confers resistance to pemetrexed in non-small cell lung cancer by upregulating thymidylate synthase expression. (Oncotarget. 8(37); 61901-61916, 2017)

論文摘要：



本研究用以探討非小細胞肺癌細胞內 astrocyte-elevated gene-1 (AEG-1)基因的表現量對 thymidylate synthase (TS) 調控的作用，造成 pemetrexed 治療後抗藥性的產生。本研究製造了對 pemetrexed 具有抗藥性的肺癌 PC-9 細胞株 (PC-9R-A)，證明轉染了 AEG-1 siRNA 後，AEG-1 表現量減少同時降低了 TS 的表現，也降低了 pemetrexed IC50 值。相反的當 AEG-1 基因有過度表現時，則同時增加了 TS 表現和 pemetrexed IC50 值。另外在臨床非小細胞患者切片樣本顯示，AEG-1 蛋白質表現量較低的患者在接受 pemetrexed 治療時，可擁有較長的無

疾病惡化存活期與整體存活時間。此外當肺腺癌患者在接受 pemetrexed 治療後到疾病惡化時，經過再切片樣本組織的分析，發現 TS 表現量的明顯增加，而 AEG-1 表現量同時也顯著增加。因此綜合以上我們的研究結果顯示，TS 的表現可以受到 AEG-1 表現量的調控，並且可能與 pemetrexed 治療後產生抗藥性相關。

職能治療學系 黃怡靜

Group- and individual-level responsiveness of the 3-point Berg Balance Scale and 3-point Postural Assessment Scale for Stroke Patients.(Arch. Phys. Med. Rehabil. 99(3); 529-533, 2018)

論文摘要：



反應性為評估工具偵測出一群病人（團體層級）或一位病人（個體層級）之功能變化的能力，其為療效評估工具必須具備之特性。三分版柏格氏平衡量表（3-point Berg Balance Scale, BBS-3P）與三分版中風病患姿勢控制評估量表（3-point Postural Assessment Scale for Stroke Patients, PASS-3P）是由兩項最廣為使用的中風平衡量表（BBS 與 PASS）縮減量尺而得。研究者欲檢驗 BBS-3P 與 PASS-3P 之團體層級及個體層級反應性，並與其原版（BBS 與 PASS）及短版量表（SFBBS 與 SFPASS）之反應性作比較，以作為挑選療效評估工具之實證參考。

共 212 位病人於中風後 14 天及 30 天接受 BBS 與 PASS 之評估。研究者以標準化平均反應值（standardized response mean, SRM）檢驗各量表之團體層級反應性。個體層級反應性指標則為各量表的分數改變量超過最小可偵測差異值（minimal detectable change, MDC）之人數比例。研究者以 bootstrap 分析比較各版量表間之反應性差異。本研究結果顯示 BBS-3P 與 PASS-3P 皆具有良好的團體層級反應性（SRM 分別為 0.60 與 0.56）與個體層級反應性（分別偵測出 48.1% 與 44.8% 的病人具顯著進步）。BBS-3P 之反應性普遍優於 BBS 與 SFBBS，而 PASS-3P 之反應性與 PASS 及 SFPASS 相當。我們推薦使用 BBS-3P 與 PASS-3P 做為中風病人之平衡功能的療效評估工具，以敏感地呈現出個別病人之功能變化。

物理治療研究所 游硯婷

Family-centered care improved neonatal medical and neurobehavioral outcomes in preterm infants: Randomized controlled trial. (Phys. Ther.97(12);1158-1168,2017)

論文摘要：



以家庭為中心之早產兒照護在西方社會有短到中期的療效，然而在東方社會的資料則很有限。本研究目的在於探討以家庭為中心之早期介入計劃相較於現行醫療常規照護，是否較能改善台灣極低出生體重（出生體重低於 1500 公克）早產兒之生理以及神經行為表現。研究設計採多中心、單盲與隨機對照試驗，共 251 名無嚴重周產期疾病之早產兒參與。研究結果顯示，以家庭為中心介入組的早產兒比常規照護組在新生兒階段能較早達成完全以口進食、較多的體重增加、較早出院以及神經行為表現較佳。再者，家長有高度動機、執行介入項目較完整與達成介入目標之早產兒，其神經行為表現和體重增加都較好。因此，以家庭為中心之介入，可能透過家長對介入的依從性進而對臺灣早產兒產生短期的生理和神經發展療效。

碩士班傑出著作獎

生理學研究所 劉中致

Lipophagy prevents activity-dependent neurodegeneration due to dihydroceramide accumulation in vivo. (EMBO Rep.18(7); 1150-1165,2017)



論文摘要：

二羥基神經醯胺去飽和酶(dihydroceramide desaturases)為具演化保守性之酵素，可將二羥基神經醯胺轉換為神經醯胺(ceramide)。已知神經細胞中神經醯胺的含量提高會導致神經退化性疾病產生，但其前驅物二羥基神經醯胺在神經活性中所扮演的角色目前仍不明瞭。本篇論文顯示光刺激會促使二羥基神經醯胺去飽和酶基因 infertile crescent (ifc) 剔除(ifc-KO)之視神經細胞產生活性氧物種(reactive oxygen species)和細胞凋亡(apoptosis)，導致活性依賴性(activity-dependent)神經退化。

進一步提升細胞脂噬作用(lipophagy)會減少油滴堆積和拯救 ifc 剔除視細胞的缺陷，顯示細胞脂噬作用具有保護角色。本研究提出二羥基神經醯胺去飽和酶於生物活體內對於神經維持(neuronal maintenance)的必要性，顯示細胞脂噬作用之活化可防止二羥基神經醯胺堆積所造成的活性依賴性神經退化之產生。

碩士班優等著作獎

藥理學研究所 張華景

Spleen Tyrosine Kinase Mediates the Actions of EPO and GM-CSF and Coordinates with TGF- β in Erythropoiesis. (Biochim Biophys Acta. 1864(4); 687-696,2017)



論文摘要：

紅血球生成素(EPO)及顆粒單核球群落刺激生長因子(GM-CSF)皆參與紅血球生成，而 TGF- β 雖會抑制紅血球前驅細胞增生，但會促進其分化。Syk 為非受體型酪胺酸蛋白激酶，已知是一些免疫相關受體的訊息傳遞分子。此研究旨在探討 Syk 調控紅血球生成之角色。利用人類紅血球 TF-1 母細胞株，我們發現 Syk 抑制劑 R406 會增強 TGF- β 所抑制的細胞存活作用，此作用源自於抑制細胞週期進展及增加細胞凋亡。研究顯示 Syk 媒介 EPO 所活化的 STAT5 及 GM-CSF 所活化的 Akt，並調控兩受體所刺激的 ERK 活性。同時 R406 亦會抑制

EPO 所誘導的丙型血紅素(Hb γ)表現。以 Syk 基因缺失小鼠之紅血球前驅細胞 BFU-E 及 CFU-E 群落，也證實 EPO 是藉 Syk 調控紅血球生成。因此 Syk 是一新的 EPO 及 GM-CSF 受體的訊息傳遞分子，參與調控紅血球前驅細胞增生、存活及分化。

High glucose alters tendon homeostasis through downregulation of the AMPK/Egr1 pathway. (Sci Rep.7;44199,2017)



論文摘要：

糖尿病與較高的肌腱病變 (tendinopathy) 風險有關，因此糖尿病人對運動的耐受度較差，進而影響血糖控制以及生活品質。表現肌腱相關基因並調控胞外基質 (extracellular matrix) 的代謝是肌腱細胞 (tenocyte) 維持肌腱功能所必需，然而肌腱病變的相關分子機制尚不明確。將肌腱細胞培養在體外高濃度葡萄糖環境兩週，肌腱相關基因 Egr1、TGF- β 1、type 1 collagen、biglycan，表現量都顯著較低。利用 Compound C 阻止 AMPK 被低糖環境活化，或利用小片段 RNA 干擾 Egr1 的表現後，上述肌腱相關基因都顯著降低。此外，組織學分析顯示糖尿病肌腱比起健康肌腱有較大的膠原纖維間距 (interfibrillar space) 以及不均勻的醣蛋白分布。總結以上，高濃度葡萄糖藉由抑制 AMPK/Egr1 降低肌腱細胞中肌腱相關基因的表現，進而影響肌腱的恆定。

Improving posture-motor dual-task with a supraposture-focus strategy in young and elderly adults. (PLoS One.12(2);e0170687,2017)



論文摘要：

姿勢-上姿勢作業(postural-suprapostural task)為維持姿勢平衡同時執行另一項活動的雙重作業，適當的注意力策略是達到良好上姿勢作業精準度與姿勢穩定度的重要關鍵。本研究探討年輕人與老年人以不同注意力策略(姿勢聚焦、上姿勢聚焦)執行雙重作業對作業表現的影響。實驗招募健康年輕人(平均年齡： 24.8 ± 5.2 歲)與老年人(平均年齡： 68.8 ± 3.7 歲)各 18 位，受試者需站立於平衡板維持平衡並同時進行手指精準力量按壓動作。研究結果發現老年人與年輕人將主要注意力配置於精準力量按壓(上姿勢聚焦策略)時，力量誤差與姿勢晃動皆較小，且有較高的姿勢近似熵(approximate entropy)，代表姿勢控制較自動化。此研究結果可應用於老人防跌衛教，利用上姿勢聚焦策略使老年人以更安全的方式執行雙重作業。

Upregulation of Fc γ RIIB by resveratrol via NF- κ B activation reduces B-cell numbers and ameliorates lupus. (Exp Mol Med. 49(9);e381, 2017)



論文摘要：

白藜蘆醇具抗發炎作用，藉由活化 Sirt1 抑制促發炎物質。但未知白藜蘆醇能否調節抑制性受體？Fc γ RIIB 是 B 細胞膜上抑制 BCR 最重要的負調控受體，並能誘發 B 細胞凋亡。由於 Sirt1 和 Fc γ RIIB 基因剔除鼠均會自發紅斑性狼瘡，我們探討白藜蘆醇能否透過調節 Fc γ RIIB 來減緩紅斑性狼瘡？結果顯示在 MRL/lpr 狼瘡鼠，白藜蘆醇增加 Sirt1 表達及去乙酰化 p65 NF- κ B (K310)，使 B 細胞上 Fc γ RIIB 表達上升，並選擇性減少脾臟和骨髓的 B 細胞，降低自體免疫抗體量。更改善狼瘡腎炎及小鼠存活率。白藜蘆醇促進 Fc γ RIIB 基因轉

錄乃增加 p65 NF- κ B (S536)磷酸化與 Fcgr2b 基因的-480 啟動子區域結合，減少 p65 NF- κ B (K310)乙酰化和 p65 NF- κ B (S468)磷酸化。總結，白藜蘆醇透過提升 Fc γ RIIB 表達以減少 B 細胞、降低自體免疫抗體及改善狼瘡腎炎。因此，Fc γ RIIB 可作為治療紅斑性狼瘡病人新標靶。

生物化學暨分子生物學研究所 郭洸廷

Dexamethasone enhances Vasopressin-induced Aquaporin-2 gene expression in the mpkCCD cells. (Am J Physiol Renal Physiol.314(2); F219-F229, 2018)



論文摘要：

mpkCCD 是一種小鼠集尿管細胞株，可作為研究抗利尿激素對第二型水通道蛋白(AQP2)之調控機制的細胞模型。培養 mpkCCD 時需要加入四種賀爾蒙(dexamethasone(dex)、表皮生長因子、胰島素及三碘甲狀腺原氨酸)，以維持細胞的生長能力。先前的文獻指出上述賀爾蒙分別對 AQP2 表現能力有不同影響，而本篇研究發現只要有 dex 便可顯著提升在 mpkCCD 中由抗利尿激素所誘導的 AQP2 基因表現。實驗結果指出，在 mpkCCD 中，dex 主要透過提升 AQP2 啟動子的活性

以促進抗利尿激素所誘導的 AQP2 基因表現，但不影響 AQP2 mRNA 及蛋白質的穩定性，亦不會影響 AQP2 受抗利尿激素調節的磷酸化表現及胞內運輸現象。總結本篇研究，我們利用 dex 成功優化在 mpkCCD 中由抗利尿激素所誘導的內生性 AQP2 蛋白表現，此結果有助於進一步研究在集尿管細胞中抗利尿激素對 AQP2 的調控機制。

Comparative associations between measures of anticholinergic burden and adverse clinical outcomes. (Ann Fam Med. 15(6); 561-569, 2017)

論文摘要：



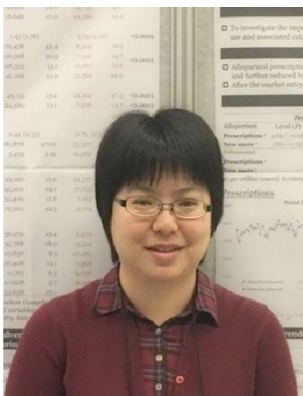
背景目前並無共識應使用何種抗膽鹼用藥評分系統，本文之目的為比較 Anticholinergic Risk Scale (ARS)、Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) 以及 Drug Burden Index - Anticholinergic component (DBI-Ach)三種評分系統與不良結果之相關性，以判定何者最為適用。

方法本研究為一世代研究，共分析 116,043 位年滿 65 歲之病人，評估其十年期間每個月 Anticholinergic burden 的變化以及不良結果的發生。Anticholinergic burden 以 ARS、ACB 以及 DBI-Ach 計算；不良結果包括急診就診、住院、骨折住院與失智症。

結果與 ARS 及 DBI-Ach 相比，ACB 總分與四種不良結果之間皆呈現最一致的數值-風險正向增加的關係。當 ACB 從 1 分至 ≥ 4 分，急診就診風險從 1.41 增至 2.25 倍，住院風險從 1.32 增至 1.92 倍，骨折住院風險從 1.10 增至 1.71 倍，失智症風險從 3.13 增至 10.01 倍。

結論 ACB 在老年族群中能辨別較高風險的老人，提供臨床介入之依據；ARS 及 DBI-Ach 較不具選擇性。

Potentially high-risk medication categories and unplanned hospitalizations: a case-time-control study. (Sci Rep. 7; 41035, 2017)



論文摘要：

目的探討 12 類高風險藥物之非預期性住院事件風險。

方法採用病例—時間—對照設計 (case - time - control design)，由健保研究資料庫選取「非預期性住院事件」及「門診就醫事件」後進行 1:1 配對，定義事件發生前 1-14 天為「病例期」、前 366-379 天為「對照期」。比較病例期與對照期之高風險藥物暴露情形，以條件式邏輯斯迴歸模型估算勝算比。

結果抗精神病藥物之非預期性住院風險最高，其他風險顯著增加者風險由高至低依序為非類固醇抗發炎止痛藥物、抗癲癇藥物、利尿劑、鎮靜安眠藥物、抗憂鬱藥物及抗血小板藥物。分析住院天數 ≥ 10 天之非預期性住院事件時，非類固醇抗發炎止痛藥物和鴉片類止痛藥物之風險最高。

結論本研究中非預期性住院風險顯著增加之藥物可作為未來研究與政策之目標。