

花蓮慈濟醫院研究部

婦女癌症防治中心暨癌症遺傳實驗室

主持人：朱堂元 **成員：**黃玄舜助理研究員、朱崧肇醫師、龐浸醛醫師、陳寶珠醫師、許澤方、王凱弘、Jay Prakash Mandal、周賢明、吳家慧、石宴禎、陳韋甫

研究簡介：研究的目的是在利益眾生

- 癌症遺傳實驗室係由朱堂元教授所領導之研究團隊組成。本團隊之研究體系源自美國康乃爾大學人類遺傳學家 James German及美國Sloan Kettering Cancer Center癌症遺傳學家Peter Besmer之研究，特色在以精原性突變 (germline mutation) 所造成之家族性癌症如遺傳性非瘰肉群大腸癌 (hereditary nonpolyposis colon cancer, HNPCC)、乳房-卵巢癌病症候群 (breast-ovarian cancer syndrome)以及體原性突變 (somatic mutation) 所造成的散發性癌 (sporadic cancer) 如子宮頸癌及卵巢癌為主要研究標的。近期致力於癌症表觀遺傳 (epigenetics) 如基因甲基化生物標記及子宮頸癌之微小RNA調控血管新生，以及輸卵管上皮癌化及趨向卵巢形成高度分化漿液性卵巢癌 (high grade serous carcinoma) 之細胞、分子及基因轉殖鼠模式之研究。
- 研究團隊過去之成果包括釐清子宮頸癌及HNPCC癌化過程中之腫瘤基因、抑癌基因、DNA修復基因之表現與甲基化變化，相關基因多形性、基因組不穩定及HPV病毒感染與臨床特性之相關性。此外，對於癌病與周遭基質微環境之互動與表徵遺傳變異。並將這些分子標記運用於子宮頸癌之早期診斷與癌症預防篩檢，改善現有篩檢及臨床檢查之不足。
- 目前研究團隊正以子宮頸癌及漿液性卵巢癌逐步癌化之模式繼續研究癌症生成的機制以及遺傳性及表觀遺傳性變異。尤其是針對女性賀爾蒙及受體在子宮頸癌癌化以及侵犯轉移的角色，以及目前研究的主力：卵巢高分化漿液性癌 (high-grade serous carcinoma) 從輸卵管繖上皮細胞起源的癌化初始機制、完全癌化機制、以及進一步轉移至卵巢的機制研究。
- 研究團隊希望藉釐清癌症起因及癌化機制，能夠運用在癌症的預防、篩檢及早期診斷，從源頭預防及阻斷其發生，達到研究利益眾生的使命。

計畫與經費來源

1. 102年度國科會性別科技計畫：雌激素與子宮頸癌等女性賀爾蒙依賴性癌症發生的關係：健康資料串聯研究與臨床前期研究NSC 102-2629-B-303 -001
2. 103-104年跨院區計畫：排卵與環境因子對輸卵管繖部癌化之研究TCRD-I102-01-01(2/3)
3. 103年院內計畫：以低毒性 Tamoxifen 作為復發或治療無效子宮頸癌搶救治療之臨床試驗TCRD103-44
4. 103年科技部：子宮頸基質雌激素受體在子宮頸癌化扮演的角色MOST 103-2314-B-303 -011 -MY2
5. 103年國科會臨床試驗計畫：Tamoxifen與Letrozole在復發或持續性子宮頸鱗狀上皮癌之療效及新生物標記：多中心、隨機分配二期臨床試驗 MOST 103-2325-B-303-003
6. 104年院內計畫：以低毒性 tamoxifen 及 raloxifene 作為復發或治療無效子宮頸癌搶救治療之臨床試驗-2 TCRD104-25
7. 104年跨院校計畫：探討黃體素及選擇性黃體素受體調節劑 (SPRM) 對不同癌化程度的輸卵管分泌細胞之治療效果TCMMP104-04-01
8. 105年院內計畫：氧化血紅素在排卵 ROS 誘發輸卵管上皮癌化所扮演的角色TCRD105-24
9. 105年科技部計畫：高分化級別漿液性卵巢癌自輸卵管上皮癌化之研究：破解癌化過程之基因變化 MOST 105-2314-B-303-017-MY2(1/2)
10. 106年院內計畫：黃體素受體在輸卵管上皮癌化的角色及成為治療目標的可行性研究TCRD106-02-E-106

研究成果

1. 首度發現 c-kit 的 ligand (KL or stem cell factor) 並證明其為小鼠Steel突變之基因，與receptor c-kit結合傳導訊息。破解c-kit基因構造、基因調控機制及對小鼠發育之影響。系列研究開創了c-kit訊息傳遞在造血細胞、生殖細胞、黑色素細胞之胚胎及成體發育之研究領域，以及包括 GIST, testicular seminoma, mast cell disease, melanoma, AML 等數種癌症生成及治療研究的基礎。(EMBO J, 169331; Cell, 1698557; Genes Dev, 172031; Develop, 7521281; PNAS, 7539532, J Buined Ssi, 7725039; PNAS, 7537375) [Studies in MSKCC, US]
2. 首度在台灣發現二個遺傳性非瘰群大腸癌家族，並詳細訂出其在hMSH2基因之精原性突變以及包含allele deletion及nucleotide deletion 之體原性突變，並證明癌細胞因此而失去mismatch repair能力，產生genomic instability進而形成多發性、早發性以及家族群聚性癌症。團隊也因此能為尚未發病之家族成員作診斷及癌症篩監控等服務。(J Formo Med Assoc, 11393323; Cancer Genet Cytogenet, 15350299; Clin Genet, 17250671)
3. 子宮頸癌致癌機制、篩檢及早期診斷方法之創新研究：
 - (1) 系列研究提供子宮頸癌化過程中HPV感染流行病學、自然史、細胞累積基因突變、逐步癌化細胞及病灶演化之實驗證明及新的致癌模式。(Gynecol Oncol 11585419; IntJ Gynecol Obstet, 11818093; J Med virol, 16121376; Int J Gynecol Cancer, 16681753; Int J Gynecol Cancer, 17009975; Br J Cancer, 17060938; Int J Gynecol Cancer, 17009975; Br J Cancer 17060938; Er J Obstet Gynecol Reprod biol, 1850263; Gynecol Oncol, 21145098;
 - (2) 研究子宮頸癌多發性(multifocal)病灶，發現不同嚴重程度之子宮頸癌前病變及侵犯癌病灶之同源性，及基因體不穩定之局部分布特性，以及透過微小RNA調節微環境以利之早期侵犯及放射治療抗性之機制 (J Med Virol, 8699161; Gene Chromosomes Cancer, 9885979; Int J Cancer, 9935148; Oncogene, 24037526; Radiat Res 24785588
 - (3) 發現影響子宮頸癌致癌及癌化進展之遺傳變異因素，包括SNP及STRP之多種多形性基因，並發展出以多重基因型鑑定評估離癌風險之電腦決策模式。(Int J Cancer, 9462708; I J cancer, 12455036; IEEE Trans Inf Technol biomed, 15055802; Int J Cancer, 15499631; Gynecol Oncol 15661214; Gyecol Oncol, 15996722;
 - (4) 子宮頸癌甲機化抑癌基因、微小RNA及各種生物標記臨床診斷研究：(Int J Gynecol Cancer, 16803509; Gynecol Oncol 17097722; Brit J Cancer, 18283313; Int J Cancer, 18398837; Gynecol Oncol, 19038436; Cancer Sci, 19709077; Int J Gynecol Cancer, 20442585; Am J Obstet Gynecol, 20833385; Cancer Med 25418975)
 - (5) 發現子宮頸癌第二元兇及預後改善因子：雌激素/雌激素受體及黃體素/黃體素受體 (Oncotarget, 27801672 ; Int J Gynecol. Cancer, in press)
4. 卵巢癌源自輸卵管繖部上皮之癌化機制之全球新發現：
 針對分化不良型漿液性卵巢癌 (HGSC) 源自輸卵管繖部提出創新假說並證明：
 - (1) 排卵濾泡液含有ROS等高度致癌物質，能造成Trp53缺陷鼠乳腺致癌及人類輸卵管繖分泌細胞癌DNA突變 (Carcinogenesis, 26363031)
 - (2) 經血倒流貢獻之腹腔液血色素能使原本因高量ROS走向凋亡的DNA突變細胞化存活下來，走向癌化 (J Pathol, 27625309)
 - (3) 因排卵造成TP53缺失的癌化初始細胞可有效地被排卵後的黃體素，透過黃體素受體造成計劃性壞死(necroptosis)，形成身體的防癌機制。(Cell Reports, in press)
 - (4) 人類輸卵管繖上皮細胞經 TP53/Rb抑制及hTERT表現而不死 (immortalization), 加上KRAS活化而完全癌化, 經過腹腔內注射而增加活體存活生長效率 (In preparation)。
 - (5) 輸卵管繖上皮癌化後必須要關閉CNN1以便脫落及克服離巢凋亡 (anoikis) (Oncotarget, in revision)
 - (6) 排卵期成熟濾泡液中之SDF-1及PDGF分別誘導輸卵管癌及癌基質趨化 (chemotaxis) 至排卵傷口，為轉移的可能機轉 (PLoS One, 2739403, in revision)
 - (7) 卵巢微環境Notch 3 訊息傳遞之juxtacrine機制造成轉移來的輸卵管癌細胞的進一步癌化。PDGFR與Notch 3之間有crosstalk的現象。(Unpublished result)