

# 花蓮慈濟醫院研究部

## 婦女癌症防治中心



主持人：朱堂元教授

成員：陳寶珠醫師，黃玄舜副研究員，許澤方助理研究員，Aye Aye Khine (博士後)，  
Vaishnavi Seenan, Kanchana Subramani, 陳盈希 (博士生)，王亮媛 (碩士生)  
張殷誠 (技術專員)，吳家慧 (行政專員)  
石宴禎，林瑋銘，Nivethitha Sampath Kumar Ilavenil, 陳韋甫 (研究助理)

### 研究簡介

排卵是生命繁衍演化的根源，然而其發炎損傷的本性對婦女健康構成一定的危害。此危害在自然懷孕及哺乳抑制排卵下降至最低，卻在不生育的現代婦女增至最高。本研究中心以現代女性排卵過勞造成的疾病，包括卵巢上皮癌、子宮內膜異位症、腹腔手術受沾連等為研究對象，聚焦於排卵前後卵巢濾泡 (ovarian follicle) 釋放的致發炎、致基因突變、促細胞生長、促癌化轉移物質的致病角色、致病機制的研究，以及相關預防、診斷、治療標的的開發，並鎖定三點研究主軸：

1. 卵巢高級別漿液性癌(ovarian high-grade serous carcinoma)源自輸卵管繖上皮細胞的起源 (cell-of-origin)、癌化初始突變 (de-novo mutagenesis)、細胞惡性轉化 (malignant transformation)、腹腔內轉移等系列與排卵有關的致癌機制，以及與孕激素(progesterone, P4)/孕激素受體 (progesterone receptor, PR) 有關的抑癌機制。
2. 源自經血逆流及內膜幹細胞腹腔轉殖的子宮內膜異位症(endometriosis)，其初始撥種生長、腹腔內蔓延等受排卵因子刺激下的致病機制，以及在卵巢形成子宮內膜異位瘤(endometrioma) 發展為卵巢內膜樣癌(endometrioid carcinoma)及空亮細胞癌(clear cell carcinoma)的生成機制及預防方法。
3. 排卵濾泡液肩負的”非生育”任務 (如排卵損傷修復、清除”趁虛而入”的致病源)，以及任務相關副作用 (手術後沾連) 及附加價值 (組織再生修復)。

此外，研究中心延續長久以來對子宮頸癌致病機制及預防診斷之研究，包括人類乳突病毒 (HPV)感染、表觀遺傳之甲基化基因、微小RNA、第二元兇雌激素以及基值保護因子孕激素受體 (stromal progesterone receptor)等。

### 計畫與經費來源

1. 2022-2024 科技部 (MOST 111-2314-B-303-018 、NSTC 112-2314-B-303-002)：高級別漿液性卵巢癌癌化的第一擊：排卵誘發AID導致TP53基因突變之機制研究與化學預防探討Ovulation and AID-mediated mutagenesis on Tp53 gene as the first hit of ovarian high-grade serous carcinoma: mechanism and chemoprevention explorations
2. 2023-2025 國科會 (NSTC 12-2314-303-011 MY3 )：排卵誘發嗜中性球胞外誘捕網促進輸卵管上皮內癌腹腔轉移之臨床前期研究 Ovulation-induced neutrophil extracellular traps (NETs) enhance intraperitoneal metastasis of serous tubal intraepithelial carcinoma: a preclinical investigation
3. 2023-2026 國衛院 (NHRI-EX112-11216BI )：高級別漿液性卵巢癌輸卵管起源細胞癌化與排卵關係之研究 Cancer initiation and progression of ovarian high-grade serous carcinoma originating from the oviduct: role of ovulation
4. 2023 慈濟醫院 (TCRD112-065)：排卵驅動手術後腹腔內沾粘：過程與機制之研究 Ovulation is the engine of postoperative intra-peritoneal adhesions: in vivo evidences and mechanistic investigation
5. 2023 慈濟醫院 (TCRD112-044)：孕激素防止卵巢上皮癌腹膜擴散之研究: 小鼠臨床前期研究 Progesterone prevents intraperitoneal dissemination of epithelial ovarian cancer: preclinical study with a mouse model

### 研究成果

1. 「HPV加抹片，五年作一遍」：HPV檢測陰性者為五年內發生子宮頸原位癌/侵襲癌之機會為0%，檢測陽性者則為 4%，研究結果提供HPV感染者引發子宮頸癌之時間資訊，指出以HPV檢測為導向之子宮頸癌篩檢新策略，檢測陰性者之篩檢間隔可拉長至五年以上。(Brit J Cancer/18283313)
2. 發現子宮頸癌的第二元兇雌激素之人口群證據：使用抗雌激素藥物五年內發生子宮頸低度癌前期病變及高度癌前期病變的機會減少為1/3 (HR 0.32, 95% CI 0.20~0.50) 及1/2 (HR 0.49, 0.27~0.90) (Oncotarget/27801672)。
3. 甲基化基因檢測可作為診斷子宮頸癌、辨認可疑抹片風險的工具 (Int J Cancer/18398837; Gynecol Oncol/19038436; Cancer Sci/19709077; Int J Gynecol Cancer/20442585; Am J Obstet Gynecol/20833385; Cancer Med/25418975)。
4. 發現子宮頸癌由原位癌發展為侵襲癌之血管新生轉換機制：原位癌細胞透過基質細胞傳遞信息給血管內皮細胞，藉由抑制內皮細胞之miR-126解除Adrenomedulin等血管新生基因的禁錮，促成血管生成及原位癌侵襲。研究闡明了癌侵襲初期血管新生轉換的時空變化，並指出血管新生的微環境可作為抗癌的新標的 (Oncogene/24037526)。
5. 發現子宮頸癌基質之PR表現高者較少血行轉移、有較佳的預後：提供新的臨床預後指標與發展孕激素內分泌治療的依據 (Int J Gynecol Cancer/28472813)。
6. 發現排卵釋放ROS等多重致癌物為高級別漿液性卵巢癌的元兇：排卵濾泡液中帶有高量ROS，導致前來接卵的輸卵管繖上皮細胞DNA損傷；若注射於Trp53基因敲除小鼠的乳腺中可直接高效致癌，加上抗ROS之褪黑激素則抑制成癌；在人體及動物層面證明了排卵ROS的致癌特性 (Carcinogenesis/26363031; J Cancer/34539876)。
7. 除了ROS外，排卵濾泡液中IGF2/IGFBP/PAPP-A/信息軸蛋白造成突變輸卵管繖細胞幹性增加克隆擴增，凝血瀑布/HGFA/HGF 信息則促進細胞移動及侵襲，二種生長訊息均為輸卵管上皮細胞錨定非依賴增生(AIG)、腹腔成瘤、轉移等全程癌化的必要致癌因子(Carcinogenesis/26363031; Neoplasia/34688971; Cancers/33530497; Int J Mol Sci/35682896; Exp Cell Res/36030968; Mol Carcinog/37265438)。
8. 發現經血倒流產生之血紅蛋白為卵巢癌生成的幫兇：經血於腹腔中提供血紅蛋白降低濾泡液ROS毒性，透過NOX1減少癌化細胞之凋亡，促進其繼續癌化生長 (J Pathol, 27625309/28054715)。
9. 發現孕激素透過孕激素受體的多方位預防HGSC卵巢癌的時機及機制：(1) P4透過PR經由TNF- $\alpha$ /RIPK1/RIPK3/MLKL路徑導致輸卵管上皮p53病變細胞之壞死性凋亡(necroptosis) 預防卵巢癌產生 (Cell Rep/28297660)。(2) 對於已形成的卵巢癌，P4/PR作用於輸卵管基質細胞(stromal fibroblast)，經由IL-6旁分泌及IL-6/ROS/NLRP3/GSDMD路徑，促使HGSC癌前期細胞及癌細胞之焦亡(pyroptosis) 預防卵巢癌產生(iScience/37123232)。
10. 精算排卵致癌、避孕藥抑癌、孕激素除癌等相關臨床及流行病學時間因素，包括初經開始排卵起始致癌、避孕藥抑制排卵防癌，孕激素清除p53癌前期病變、停經期PR靜默以及原位癌-轉移癌之分子演變等，推算出輸卵管上皮逐步癌化的自然演變時序：起始於初經排卵，10年後發展為p53 signature, 再15年發展為serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), 最後5年發展為HGSC, 全部過程長達30年或更久 (Mod Pathol/31558785)。
11. 提出子宮內膜異位症經血逆流加排卵之”雙引擎”及免疫檢查點節制之”單節點”生成理論 (double-engine, one check-point theory) (Biomedicine/35740424)。