

出席國際會議報告書

一. 參加會議經過

此次會議是在美國華盛頓特區 Convention center 舉行，會議的名稱爲 Experimental Biology 2007，即美國 2007 生醫年會，而此次與會所討論的論點是關於 Today's Research: Tomorrow's Health，會議的時間是在 2007 年 4 月 28 至 5 月 2 日期間展開，在會議前兩天 4/26 晚上本人搭乘新加坡航空 SQ27 航班由桃園國際機場飛往美國加州國際機場，到達美國時再經搭乘美國航空 UA82 轉機至美國杜勒斯國際機場，到達時已經是美國華盛頓特區當地時間 4/27 早上 6-7 點了，於是馬上趕往會場並於下午一點註冊而後趕往旅社休憩並調整時差，以待會議開始。

此次的盛大會議由六個協會(American Association of Anatomists, American Physiological Society, American Society for Biochemistry and Molecular Biology, American Society for Investigative Pathology, American Society for Nutrition & American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics)同時舉辦，在會議期間由許多學者報告其新發現或者是綜述目前在此領域中的進展，因此參與者需選定其有興趣的題目去了解，而 5/2 日中午 12:45 至 15:00 則是本人需要站在我們的 poster 旁以回答與會者可能提出的問題，而整個會議即在 5/2 下午 5 點宣告完整落幕。

二. 與會心得

第一個主題值得分享的是由營養協會主辦的，其主要在探討有關於食物如何影響個體免疫反應的功能。食物是日常生活中不可或缺的一環，進食是爲了提供身體所需，因此也可能造成身體功能的改變，而目前對於食物對個體免疫的影響則是發現不同食物會影響細胞中某些基因的表現(如 T cell receptor, TCR)，進而引起免疫反應。

↗ TNF- α

TCR4 → gene transcription of → IL-1 β → Inflammation
↘ Cox-2

食物中有所謂的飽和脂肪酸與不飽和脂肪酸其在影響 TCR4 的部份則是發現飽和脂肪酸會有所謂的病原體模仿(Pathogen mimics)的現象進一步刺激 TCR4 的反應，而不飽和脂肪酸(如 EPA 與 DHA)則是會抑制 TCR4 的反應進而抑制發炎反應的產生，慢性疾病如心血管疾病則有部分原因是因為所謂食物所導致的組織傷害，進而誘導一些免疫反應的活化而造成的。除此之外，最近醫學界所報導的維他命 D 也是此次 talk 的重點，學者也發現維他命 D 經由 TCR2 會促進細胞內合成抗細菌的胜肽 Cathelicidin，如此可以對抗許多的感染疾病。而對於運動，卡洛里(Calories stress)在此次的會議中都有多方探討。

為了符合此次的主題，因此學者們紛紛探討一些以前就認為很重要的食物，例如茶。綠茶多酚(EGCG)的功效目前已知很多，但是此次也有學者針對茶葉中的其他物質做探討。L-theanine 為一種 alkylamine 為茶類中很豐富的一種胺基酸，其會經由活化細胞中 isopentenyl pyrophosphate (IPP)造成 $\gamma\delta$ T lymphocyte 的增生 ($\gamma\delta$ T lymphocyte priming)。 $\gamma\delta$ T lymphocyte 為身體組織中對抗為生物以及腫瘤的第一道防線，因此若每天從茶類飲料中攝取 200mg L-theanine(約五到六杯茶)則有助於身體產生 $\gamma\delta$ T lymphocyte 並誘導其釋放出 IFN- γ 來對抗外來病原，而 EGCG 也是會活化 $\gamma\delta$ T lymphocyte 但是經由 IL-12 的活化產生。而在人體試驗中也發現若病人多攝取茶類會減少感冒的症狀產生，因此學者建議多喝茶類。

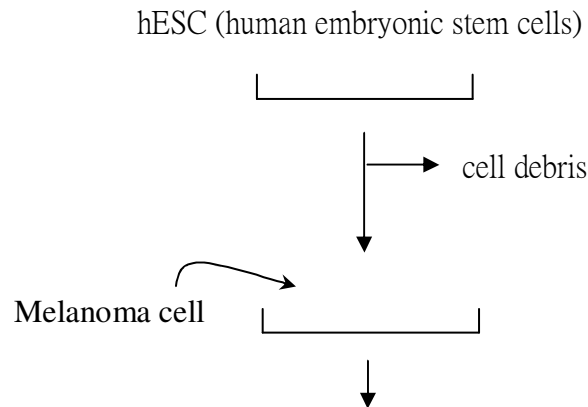
而講到食物與免疫反應關係的議題，則主要是在探討有關抗氧化劑對病毒感染的影響，在許多的實驗證明 vitamin C 與 vitamin E 能抑制 Influenza virus infection。除此之外，在豬，狗，雞的 animal model 實驗中也發現 vitamin E

deficiency 會影響其宿主的免疫系統。而氧化壓力會造成病毒的毒性增加也陸續有報導指出，在年輕與年老的老鼠注射 CVB 病毒，則發現在年老的老鼠中會產生比較高的 virus titer，除此之外，若使用 vitamin E 來抑制病毒量，則發現在老的動物模型中看不到明顯抑制的現象，但確實在較年長的人可以防止感冒的發生。於是進一步了解 vitamin E 其可能的機制，則發現 vitamin E 會在年長的病人身上增加 T 細胞的細胞週期，進而促進 T 細胞的增生，而其主又調控的路徑是經由 COX-2 的表現。

Selenium 是另一個有爭議性的抗氧化劑，而因為我一直都有在服用，所以我想瞭解其對於身體健康的影響，目前已有學者想要探討有關於 tissue 中其 selenium 的量與 disease risk 的影響，結果發現 85-125ug/per day 的 selenium 會減少心血管疾病的產生，除此之外也會減少病毒的感染，與減輕 AIDS 的症狀。但對於高於這各範圍的量會造成何種現象則需要再多加探討。不過，目前已知 Selenium 會與 Met, Cys 等蛋白形成 complex，未來想在使用非侵入性療法例如頭髮與指甲來偵測體內 selenium 的含量，也進一步了解 selenium 程度對整體健康的影響。

幹細胞的學問自近十年來一直有不斷新的研究發現，由於幹細胞的部份現象與腫瘤細胞相似，因此參與在同時研究幹細胞與腫瘤細胞不同的學者便在此次的報告中提出了他們的心得，而此次所提出的是 melanoma。Melanoma 在美國是一個很常發生的腫瘤，而腫瘤須經過 angioblasts→vasculogenesis→angiogenesis，在 melanoma 中，其 aggressive tumor 會有明顯的 ECM，例如 E cadherin, Laminin, MMPs, Nodal, Notch 與 Fibronectin。其中 Nodal 為幹細胞的 marker，而 Fibronectin 則是造成腫瘤細胞 phenotype 改變的主因。而與會學者則是探討 the convergence of embryonic and cancer signaling pathways。

實驗設計:



Microenvironment of human embryonic stem cell induced melanoma spheroid formation

即幹細胞所產生的微環境會促使 **melanoma cell** 形成球狀物的產生，此外學者也同時將同樣的兩種細胞反過來做實驗，則發現腫瘤中的 **microenvironment** 會將幹細胞變成腫瘤細胞，不過幹細胞的 **microenvironment** 其會減少腫瘤細胞的形成並減少其轉移現象產生。而在同時分析腫瘤細胞與幹細胞的微環境後，發現其中只有一種蛋白存在在幹細胞但沒在腫瘤細胞中，那就是 **Nodal**，故懷疑是 **Nodal** 造成的結果，待加入 **Nodal** 的抑制劑 **Lefty A** 與 **B** 參與實驗後，發現在幹細胞中其細胞會有 **Nodal** 與 **Lefty A** 的產生，但在腫瘤細胞中則發現其細胞會產生 **Nodal** 但不會產生 **Lefty A**，故這就是其幹細胞與腫瘤細胞的差異，此外學者亦將 **Melanoma cell** 植入 **zebrafish** 的 **blastoma** 中則發現會有另一個 **body axis** 出現，而這將給未來治療腫瘤細胞與研究幹細胞的一個新契機。

這次的會議中也有不少人談論到中國草藥的功用，而目前許多的研究在探討有關中國草藥對疾病的影響。雷公藤的萃取物 **triptolide** 會引發 **HeLa cell** 的自然凋亡現象，但對於鈣離子濃度高時則會抑制 **triptolide** 對細胞的結合，這是目前已知的現象，但學者主要是探討一種腎病稱為 **polycystic kidney disease (PKD)**，這種疾病目前沒有治療的方法，但是其成因已經知道是由 **PKD1** 與 **PKD2** 的基因不正常所造成的結果，而這現象與鈣離子通道有關，85%

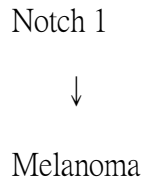
是由 PKD1 突變所造成，而治療方法則是用 PKD2 來補償 PKD1 的功能。但若是嘗試要做動物實驗，則發現 PKD1 knockout mice 無法存活，不過學者在做草藥測試時發現 triptolide 可以減少 PKD1^{-/-} kidney 中 cyst 的形成，也提供了這種疾病治療的新方法。

我們的實驗主要是在探討氧化壓力對於細胞的影響，而此次很值得我注意的是有關於 Hypoxia 的部份。Hypoxia 常會造成細胞承受比較多氧化傷害，但不可否認的是正常細胞培養的狀態是 20% 的氧壓狀態，不過正常細胞除了接觸到空氣的表皮細胞外，其他細胞所能承受的氧壓都低於 20%，因此就有許多學者探討 hypoxia 對腫瘤細胞的影響，而所研究的對象還是多以 melanoma 為主：

一. The role of hypoxia in Akt-mediated melanoma transformation

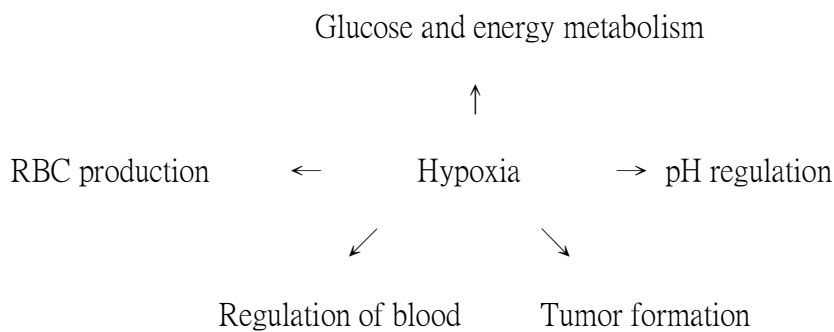
Melanoma 有 10% 是遺傳，而 p16 基因的改變為最大原因，在 Melanoma transformation 中則發現 N-Ras, BRAF, PTEN 與 Akt 都扮演極重要的角色，其中 Akt 所導致的 melanoma transformation 又是預後最差的。而正常 melanocyte cell 是處在缺氧的環境下的，而在正常培養與缺氧的環境下培養的 melanocyte cells 發現 hypoxia 會促使 HIF1 α 產生進而促進 melanocyte 生長，除此之外，使皮膚處在缺氧環境下是可以促使 Akt 所導致的 melanocyte transformation，也就是說 Hypoxia-Akt synergy 是 HIF1 α -dependent。而 Ras 所導致的 transformation phenotype 是需要經過 Notch 來傳遞下由基因，活化的 Notch1 可以同時在正常與 Akt 出問題的腫瘤細胞中發現，而 Notch 可以被 Akt 誘發，故在缺氧的環境下會經由 Akt 的產生進而與 HIF-1 α 協同誘發更多的 Notch1 的活性而促使 melanoma 產生。





二. The role of hypoxia in tumor cell differentiation

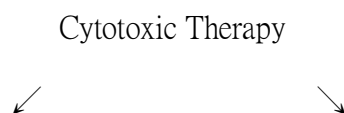
Hypoxia 有許多功能:



Hypoxia 會促使細胞產生 Hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α)，在正常培養下的細胞其 HIF-1 α 是會被抑制的(經由 proteosomal degradation)，與 HIF 同家族還有 HIF-2 α 但這與神經內傳導與發育比較有關，HIF-1 α 與 HIF-2 α 均可在 neuroblastoma 細胞中在 hypoxia 環境下穩定表現。而目前已知為 hypoxia 會使細胞產生像 stem cell 的 phenotype 但是為產生較低分化的細胞，也就是所謂的腫瘤細胞，而其所經過的 pathway 是經由活化 Notch 與 HIF-1 α 造成下游基因的活化表現。而在正常的情況下(Normoxia)則是因為會產生 FIH1 進而抑制 Notch 的功能，因此較不易促使腫瘤發生。

三. Mechanism of hypoxia-induced resistance to radiation

在 Radiobiology 中發現，hypoxia 在 radioresistance 扮演重要角色，即 hypoxia 會造成細胞不易受到放射線的照射而死亡。而在放射線治療下發現其主要是造成細胞產生多量的 ROS 進而去調節 HIF-1 的產生。





其中 Reoxygenation 為主要產生 radioresistance 的部份，其主要原因是期會增加自由基的產生，而自由基會產生 HIF-1 α ，而造成細胞中的 p53 形成 phospho-p53，所以可以促使 p53⁺的細胞不易於死亡，因此 hypoxia-glucose deprivation 可以保護細胞免於放射線治療所造成的死亡。因此若能夠抑制 HIF-1 的表現可以有助於放射線治療，除此之外放射線治療也會造成 NO 的產生，其主要來源是 Macrophage，NO 也會增加 HIF-1 的表達，故抑制 NO 的表現也在放療中扮演重要角色。

最後要分享也是最熱門的主題就是 micRNA 的目前研究進展，micRNA 可以造成 30%的 mRNA 受到控制，但其抑制的方法共有六種:

mRNA mediated repression:

1. cotranslational proteolysis
2. mRNA deadenylation
3. mRNA degradation
4. initiation
5. elongation
6. sequestration

現在學者們比較想要了解的是究竟在細胞中是何種機制來調控上述六種機制，由於這是還蠻新的課題，所以幾乎都是在整合目前的現象，倘未有突破性的結論。

三. 建議

此等盛大會議有助於學生們對於研究領域更了解其廣博與精深，此外在會

議中有許多來自不同地方的學者，大家同時參予討論，更能引發學者們的不同思考模式。因此若能盡量提供有意願繼續深造的學生與研究人員參加如此盛大的會議，必能增加與會者的研究視野與看法，將有助於增進研究人員的國際觀與進一步引發更成熟完整的思考邏輯，如此才能在國內學術界激起更大的學術研究熱潮。

四. 攜回資料名稱與內容

Experimental Biology 2007 的與會紀錄，包括所有演講者與所有 poster 的摘要，以及包括與會的時間與會議場所。

五. 其它

此次是我第二次參加美國生醫年會，從在聽報告的過程中，讓與會的人深入了解其目前各領域研究的前瞻性，同時給予世界各國的學者有共同討論的時間與地方，更讓我們了解其國際會議的重要性，會場區分很多的區域讓學者們參與其 talk 時不會有擁擠的感覺，而會議的 session 其所安排的時間所有學者都按照時間的流程更讓與會者了解時間管理的重要性。此外，此次的會議也有許多其他國家的大學部學生參予 poster presentation 的部份甚至是教導新一代年輕學者如何教導出更好的學者，以及如何在好的期刊發表論文，更讓我了解國外學者從小奠定研究基礎的用心，這也都是值得我們好好學習與參考的範本。