

大學發佈醫學院新聞

榮陽交團隊利用基因剪輯技術證實環狀 RNA 致癌基因角色，可望 開發治療肺癌新工具

來源：陽明交通大學新聞網

刊登日期：2022.03.11



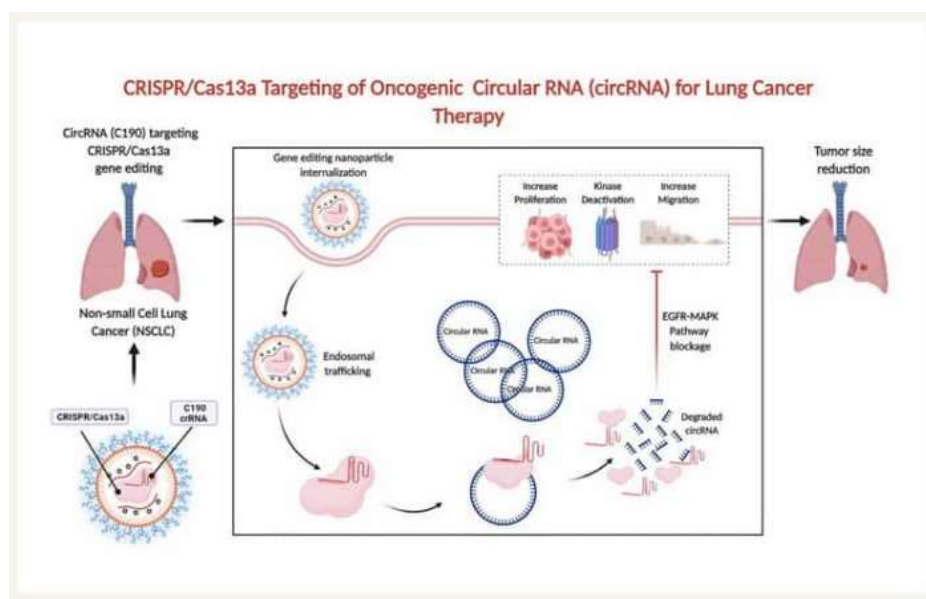
陽明交大今在北門校區舉行
記者會，介紹榮陽交團隊重
要研究成果，左起：臺北榮
總胸腔腫瘤科主任羅永鴻醫
師、胸腔部主任陳育民醫

師、陽明交大藥理所講座教授邱士華醫師、外交部亞西及非洲司王啟文總領事、陽明
交大與中研院分子醫學博士 Afeez Ishola、奈及利亞駐華商務辦事處處長阿邁德
(Ibrahim Akopari Ahmed)、陽明交大蔚順華副校長、中研院分子醫學博士學位學程
黃怡萱主任、臺北榮總醫研部王夢蓮研究員

標靶藥物是治療癌症的希望，但無論何種藥物最終都得面臨抗藥性的困
境。榮陽交團隊成功在活體上利用基因剪輯技術，將一段致癌的環狀 RNA
(CIRC RNA) 基因剔除，證實這樣的方法可以抑制癌細胞生長，具有治療癌症
的潛力。

非小細胞肺癌佔所有肺癌的大宗，尤其肺腺癌更是台灣國人罹患的主要肺

癌。科學家已經發現腫瘤細胞上的「表皮生長因子受體」(EGFR)活化後，會啟動細胞內一連串的訊息傳遞鏈，造成腫瘤細胞生長、轉移。這樣的發現促使標靶藥物的出現，其原理就是藉著酪胺酸激酶來抑制表皮生長因子受體的活性，進而阻斷癌細胞生長的訊息傳遞路徑。



利用基因剪輯技術證實環狀 RNA 致癌基因角色之機轉圖

在台攻讀博士的奈及利亞籍 AFEEZ ADEKUNLE ISHOLA，與陽明交大藥理所講座教授邱士華醫師、臺北榮總醫學研究部助研究員王夢蓮博士、臺北榮總胸腔部主任陳育民醫師，發現環狀 RNA 190 (C190)，透過 ERK/MAPK 這條細胞內的分子通道，可以將細胞表面的受體訊息傳遞到細胞核中的 DNA。證實 C190 扮演了開啟癌細胞分裂、成長的重要角色。且 C190 可在血清中偵測到，並反映癌細胞當下狀態。這項發現讓 C190 可以作為診斷非小細胞肺癌的非侵入式癌症臨床診斷標記。

進一步，研究團隊利用 CRISPR/CAS13A RNA 剪輯技術降低 C190 表現後

發現，無論是在活體或非活體上都能降低癌細胞的分化與遷移，甚至抑制其成長。不僅再次證實 C190 基因在肺癌上所扮演的角色，也顯示基因治療合併 RNA 剪輯技術可以做為癌症治療的創新發展方向。

主持這項研究的邱士華教授表示，環狀 RNA 是眾多 RNA 的一種，過去認為它是 RNA 在轉錄過程中的副產物，不具備主要功能，但近來的研究已經推翻這種觀點。他說，榮陽交團隊過去的研究就已發現，肺癌末期病患的血液可測得較多的 C190 表現，而且有 C190 也意味著治療效果較差，C190 與腫瘤大小、侵犯程度、新陳代謝、存活率等息息相關。

本研究是首次利用基因治療合併 RNA 剪輯技術，剔除致癌的環狀 RNA 190。有別於標靶藥物阻斷表皮生長因子受體，利用 RNA 剪輯可以直接針對關鍵基因阻斷癌細胞的訊息傳遞。

此研究發表於今年二月的《CANCER RESEARCH》。第一作者 AFEEZADEKUNLEISHOLA 就讀於中央研究院國際研究生學程 (TIGP)，今年已獲得陽明交大與中研院分子醫學博士，代表本研究團隊對於國際研究人才的高度重視。本研究除了受到科技部及教育部深耕計畫的支持之外，同時亦和美國 NIH 等單位合作，攜手建立跨國研究團隊合作的模式，增加台灣研究成果之國際能見度。

邁向偏頭痛的精準治療，榮陽交團隊腦波應用新突破

來源：陽明交通大學新聞網

刊登日期：2022.03.22



科技部今天舉行記者會，介紹榮陽交頭痛研究團隊重要成果，左起：署立基隆醫院陳韋達副院長、陽明交大腦科學研究中心講座教授

王署君醫師、科技部生科司陳鴻震司長、陽明交大腦科學研究中心蕭富榮研究員、潘俐伶博士 (圖 / 科技部提供)

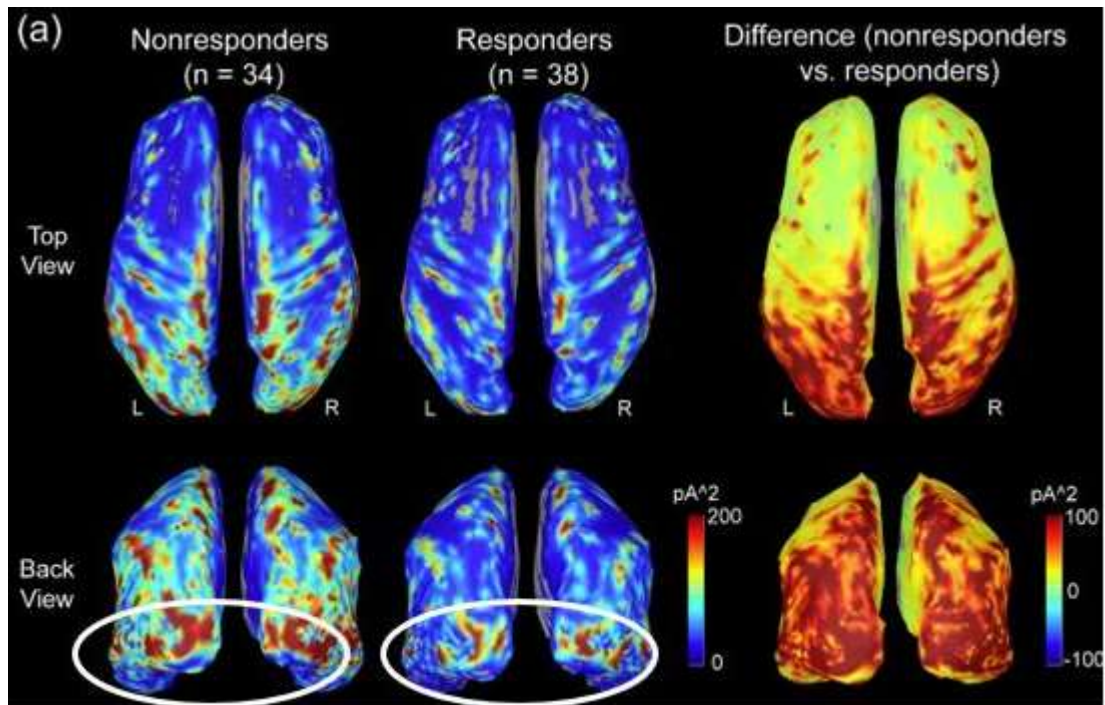
科技部為聚焦發展具台灣特色及國際合作潛力主題研究，推動「臺灣腦科技發展及國際躍升計畫」開發腦與神經科學之創新研究與關鍵技術，驅動精準醫療與相關產業發展。過去數年在此專案支持下，我國腦科技研究已奠定相當紮實的基礎與厚實的研究能量。陽明交通大學腦科學研究中心及臺北榮民總醫院神經醫學中心組成的研究團隊，在王署君教授領軍之下透過執行專案計畫密切合作，進行一系列頭痛及疼痛相關臨床研究。

世界衛生組織將偏頭痛列為十大重要疾病之一，根據最新《全球疾病負擔研究》，過去 30 年間偏頭痛高居導致失能疾病的第二位，而在介於 15 至 49 歲的年輕族群中，偏頭痛更是造成失能的第一大原因。根據國際頭痛學會所制定

的第三版國際頭痛分類 (The International Classification of Headache Disorders, ICHD-3) 診斷標準，若頭痛至今有超過 5 次，而每次持續 4 至 72 小時，同時伴隨著噁心、嘔吐、畏光、怕吵等症狀，並且有以下其中一項特徵：搏動性疼痛、單邊、至少為中等程度疼痛、頭痛因身體活動而加劇，即符合偏頭痛定義。

根據榮陽交頭痛研究團隊的調查，台灣大約有高達 200 萬人患有偏頭痛，其中女性患者又是男性患者的 3 倍之多。台灣頭痛學會於 2021 年 7 月進行偏頭痛線上問卷調查，結果發現竟有近一半的受訪者不知道過度使用止痛藥可能會造成頭痛更加惡化，而且只有約三分之一的民眾知道偏頭痛可以利用預防性藥物進行治療。

偏頭痛會嚴重影響患者生活，採取預防性治療可以減少頭痛發生的頻率與嚴重度。根據國際頭痛學會所發表的臨床治療指引，每月頭痛超過 4 天時，需考慮給予患者預防性治療。此外，若有以下狀況時也需要考慮預防性治療，包括：特殊形式的偏頭痛發作、偏頭痛發作會嚴重影響日常生活、急性治療藥物失敗或是有禁忌症、過度使用急性治療藥物者（每個月使用 10 天以上）。然而，臨床上即使根據指引施以治療，仍然約有四成患者的治療成效有限，且治療前無法預測其療效。



治療反應不佳者比起治療有效患者明顯 α 波增強 (圈起處)

榮陽交頭痛團隊因此進行研究，收集臨床偏頭痛患者資料，包含頭痛情形、情緒壓力、及腦波等生理量測，以探討慢性偏頭痛患者治療前的腦波與接受三個月治療後成效的關聯性。結果發現慢性偏頭痛患者，治療前的大腦視覺區腦波，顯著反映出與治療療效的關聯性。當病患大腦視覺區的 α 波強度無異常強化時，相對來說約有 8 倍的機會在治療後頭痛發作次數減少一半以上。簡單來說，偏頭痛患者在接受預防性治療前，若進行一次腦波評估，將可預測這種預防性治療是否有效。本項研究成果已於 2021 年 10 月 13 日獲得國際疼痛研究協會 (International Association for the Study of Pain, IASP) 官方期刊，也是疼痛領域的權威期刊《疼痛 (PAIN) 》接受刊登。此項預測模式將可協助醫師訂定個人化偏頭痛的精準治療，未來更有望以穿戴式無線腦波進行門診快速評估，造福廣大偏頭痛病患。

B 肝病毒突變躲避免疫恐致低估治療需求，榮陽交團隊發展肝癌危險量表

來源：陽明交通大學新聞網

刊登日期：2022.03.25



本校今與臺北榮總共同舉行「榮陽交團隊發展肝癌危險量表」記者會，左起：陽明交大醫學院吳俊穎副院長、臺北榮總醫研部梁毓津研

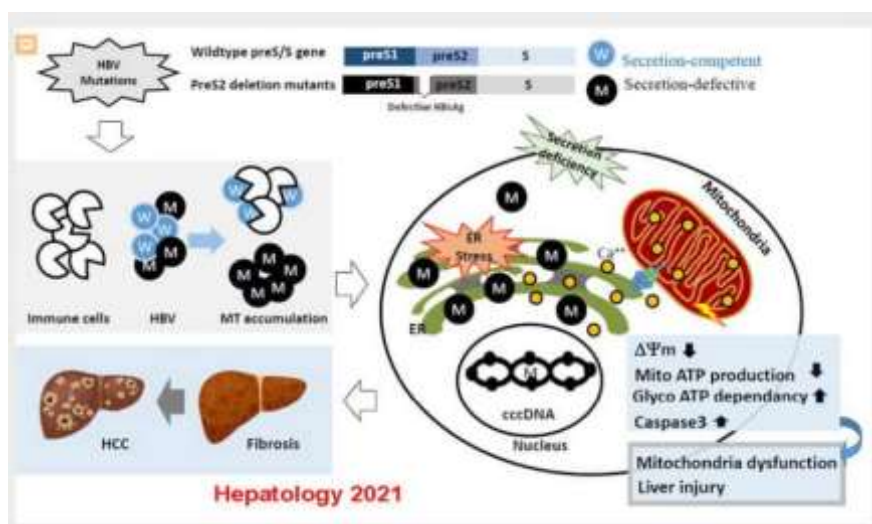
究員、陽明交大臨醫所吳肇卿教授、林奇宏校長、臺北榮總醫研部邱士華主任、陽明交大鄭子豪研發長

慢性 B 型肝炎健康帶原者的觀念要改變了。最新的研究證實，突變的 B 型肝炎病毒可以躲避免疫細胞，也較少釋放至血液中，讓抽血檢驗的病毒濃度及肝指數偏低，不過病毒其實大量堆積在肝細胞造成肝癌。

慢性肝炎抽血與腹部超音波正常就是所謂的健康帶原者。但最新發表在《Hepatology》(肝臟學)、由臺北榮總醫學研究部梁毓津研究員所做的研究卻發現，帶有 PreS/S 基因突變的 B 肝病毒株，病毒表面抗原 (HBsAg) 可躲避 B 細胞與 T 細胞免疫辨識，病毒也無法有效釋放至血液中反而堆積在肝細胞內質網，引發內質網壓力，鈣離子內流異常，影響粒線體功能，肝細胞凋亡後，最

終演變成肝癌三部曲。

這項研究提醒，感染 B 肝病毒突變株的患者，抽血檢查可能有病毒低估的情況。主持研究的陽明交大臨床醫學研究所講座教授，同時也是臺北榮總醫學研究部特約主治醫師吳肇卿表示：「這項研究修正健康帶原的觀念，部分以往被認為健康帶原的人，仍有發生生肝癌的風險。」他說，過去認為病毒不會破壞肝細胞，而是免疫系統為了殺死病毒才導致肝臟發炎，其實 B 肝病毒是寄生在肝臟中慢慢破壞肝臟，不太可能完全相安無事。



B 肝病毒突變堆積在細胞內質網機轉圖

現行健保給付抗病毒藥物標準，為肝功能 ALT 大於每升 80 單位 (<80 U/L)、病毒量大於每毫升 2000 國際單位 (<2000 IU/ml)。依據這項研究，將有部分病患可能是肝癌高危險群卻非抗病毒藥物治療對象，恐怕存有很大的治療灰色地帶。

吳肇卿教授表示，亞太地區約有 64% 慢性 B 肝炎導致肝癌的病患在現行治療準則之外，這個數字比根據歐美的三到四成來得多，可能是標準相對嚴格所

致。國際醫學專家大多傾向及早治療，並持續擴大 B 肝抗病毒用藥對象，才能進一步降低肝硬化或肝癌的發生率與死亡率。



吳肇卿教授 (左一) 與研究團隊成員：臺北榮總醫研部梁毓津研究員 (左二)、臨醫所博士班研究生、林口長庚醫院肝膽腸胃科滕威醫師 (右)

據此，吳肇卿教授與

博士班研究生、林口長庚醫院肝膽腸胃科主治醫師滕威發展出預測肝癌的危險量表，只要大於或等於 9 分，也就是年齡大於 50 歲、男性、家族有肝癌病史、體內可偵測到病毒，就是肝癌高危險群。這個簡易不需高貴儀器的量表，可以預測目前不符合健保給付抗病毒藥物的 B 肝病人發生肝癌的危險機率，與抗病毒藥物對降低肝癌風險的效益。估計約有三成在治療灰色地帶的患者，也應該接受抗病毒藥物治療。

這個有實證研究基礎的量表，適合醫師評估病人發生肝癌的危險機率與抗病毒藥物的效益，將可幫助健保署在較符合成本效益的條件下，擴大 B 肝病人

肝癌危險量表：>9分為肝癌高風險族群	
指標	風險分數
年齡	
<40 歲	0
40-49 歲	1
≥50 歲	5
性別	
女性	0
男性	3
肝癌家族史	
無	0
有	5
病毒量	
< 2000IU/ml	0
≥ 2000IU/ml	1

的抗病毒藥物給付，以達到政府在 2025 年前降低肝病死亡率 65% 的目標。

由吳肇卿教授團隊所發展出來的肝癌危險量表

肝癌術後復發精準預測，榮陽交團隊發表智慧醫療研發成果

來源：陽明交通大學新聞網

刊登日期：2022.04.01



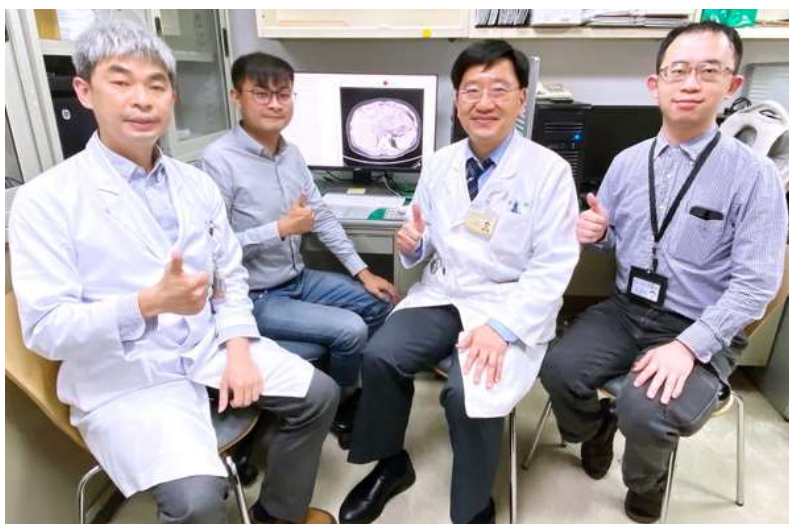
榮陽交肝癌研究團隊，左三起：陽明交大生物資訊及系統生物研究所何信瑩教授、陽明交大臨醫所同時為臺北

榮總內科部胃腸肝膽科主任黃怡翔教授、臺北榮總胃腸肝膽科李懿成醫師 (圖 / 臺北榮總提供)

國立陽明交通大學臨床醫學研究所、臺北榮總胃腸肝膽科主任黃怡翔教授所領導的肝癌研究團隊，與陽明交大生物資訊及系統生物研究所何信瑩教授的智慧型計算實驗室共同合作，統整臺北榮總過去十年肝癌手術病例，結合臨床與電腦斷層影像資訊，以演化學習創新研發肝癌手術後復發預測模型，有效提升預測準確度，研究成果已發表於 2021 年 11 月國際知名期刊《Liver Cancer》。何信瑩教授與臺北榮總合作建立的「生醫演化學習平台：肝癌診療決策支援系統」也榮獲 2021 國家新創獎：學研新創獎。

臺北榮總胃腸肝膽科李懿成醫師指出，肝癌為台灣十大死因第二位，即使接受手術治療，仍有約 70% 的病人會在五年內復發。過去研究僅使用臨床資料

建立手術後復發預測模型，準確度有很大的改善空間。由於人工智慧 AI 時代的來臨，陽明交大團隊將電腦斷層放射組學 (Radiomics) 加入分析，建立 AI 預測模型，大幅提升肝癌手術後復發的預測準確度。對於高復發風險的病人，醫師能加強術後的追蹤，及早偵測腫瘤復發與治療。



榮陽交團隊成功研發肝癌手術後復發預測模型 (圖 / 臺北榮總提供)

何信瑩教授所研發的「智慧型演化學習平台」，以演化學習與深度學習應用於

各種資料的數學建模、分析與預測，包含醫學影像、臨床數據、基因表現分析等，可以透過少量資料開發出準確度高的 AI 模型。這次的研究顯示演化學習產生之預測模型，準確度優於其他常見的機器學習模型，也優於傳統醫學統計分析模型。未來朝向加入病理和基因表現等資訊，有望再持續提升預測準確度。

李懿成醫師表示，醫療已進入 AI 輔助的時代，可應用於影像診斷、預後風險分析、決策輔助、醫療資訊管理等面向。臺灣具有 AI 資訊科技的優勢、普及與高水準的醫療環境，有實力在全世界引領人工智慧醫療。臺北榮總肝癌團隊與陽明交大 AI 團隊合作，目標在建立肝癌診療決策支援系統，包含各期別肝癌偵測和治療預後模型，期待不久的將來能導入臨床，實際嘉惠醫師與病人。

中藥證實可預防 COVID-19，陽明交大開發「淨冠方」降低新冠感染

來源：陽明交通大學新聞網

刊登日期：2022.04.15



陽明交大在
北門校區舉
行記者會，
介紹傳醫所
開發的「淨
冠方」中藥

老祖宗的智慧經過現代醫學證實能預防新冠肺炎。由陽明交大傳統醫藥研究所開發的中藥「淨冠方」被證實可以降低感染，減輕新冠肺炎相關症狀，作為接種疫苗後另一層輔助及減毒防護。後續校方將循 AZ 疫苗模式公益授權，造福更多民眾。

這款由連翹、黃芩、柴胡、厚朴、藿香五款草藥所組成的淨冠方，是傳統醫藥研究所教授，同時也是北市聯合醫院林中昆院區院長許中華，依據 2003 年 SARS 抗疫經驗、臨床心得與中醫理論開立的藥方。

這帖藥方在台灣尚未大規模接種疫苗的時候，曾提供給超過千名的前線醫護自願服用，一方面作為自保，也作為症狀改善之用。當時有九成受訪者表示服藥一周後，喉嚨痛、咳嗽及頭痛症狀可獲得明顯改善。



由連翹、黃芩、柴胡、
厚朴、藿香五款草藥所
組成的「淨冠方」

為探究這帖中藥背後

的科學機轉，由陽明交大傳統醫藥研究所傅淑玲教授、林東毅副教授、藥理所兵岳忻副教授等人所組成的研究團隊，在動物實驗中證實，餵食淨冠方兩天後，體內細胞的 ACE2 與 TMPRSS2 表現量會顯著降低，而這兩個細胞膜上的蛋白，正是冠狀病毒與細胞結合的受體。證實淨冠方可以降低新冠病毒與細胞成功接觸的機會，有效阻斷病毒感染宿主細胞。

有趣的是，中醫使用蒸氣投藥行之有年，藥物可通過蒸汽法通過鼻腔吸收，使藥材迅速進入鼻腔和肺部，從而改善感冒症狀。因此，研究團隊也透過蒸氣霧化淨冠方讓小鼠吸入。結果透過蒸氣給藥，依然可讓肺臟 ACE2 蛋白的表現量顯著降低，證實吸入性給藥也同樣可行。

除了降低病毒與細胞結合的機會之外，研究團隊也在細胞實驗中發現淨冠方具有抑制新冠病毒複製的效果。



陽明交大傳醫所研
 究團隊證實「淨冠
 方」可以降低感
 染，減輕新冠肺炎
 相關症狀

研究團隊表示，病毒依然持續突變，但利用老祖宗的智慧，藉由中藥方劑減低弱化病毒，或許是輔助預防感染的另一種方法，透過安全又有效的中藥方劑，提供大眾一項新的防疫策略。

不過研究團隊仍強調，淨冠方不能取代疫苗。許中華教授說，淨冠方是以弱化及減毒為目的，重點在於作為另一層輔助及防護，提供另一項新的防疫策略。他也強調，淨冠方是中醫師開立的處方用藥，相關資訊需更多臨床與基礎研究加以證實，民眾若有相關問題，建議仍須詢問專業醫師。

這項研究歸功於科技部支持的陽明交大團隊，不僅證實科學中藥的可行性，也讓台灣的「淨冠方」登上著名藥學期刊《Frontiers in Pharmacology》。



「淨冠方」研究團隊合影，前排左起：傳醫所林東毅副教授、許中華教授、傅淑玲教授、藥理所兵岳忻副教授