來自2007年第66屆日本癌症年會的訊息

外科部 陸希平醫師

一.前言：

此次承蒙日本癌症協會（JCA）邀請，赴日本橫濱（Yokohama）參加為期三天的第66屆日本癌症年會（66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association（JCA））。我搭乘10/3下午飛往東京的班機，在傍晚降落在成田機場，然後轉搭前往橫濱的巴士，約1個半小時後到達橫濱驛(車站)，在東口下車後，穿越車站下方，約十分鐘到達旅館位置所在的西口區，隨即入住休息。

二.參與會議過程與心得：

次日用餐後至東口搭巴士前往橫濱國際會議廳，與海邊之Pacifico Yokohama Hotel 相鄰。前者形似輪船，後者則像是張開的帆，其創意也為許多國家仿效。JCA為日本歷史攸久的學會，其官方雜誌Cancer Science在SCI影響因子達3.86分，在亞洲可說是居於領導的地位。本次會議短短三天的時間，除特別與教育演講外，共發表口頭論文329 篇，海報論文1466篇，相關參與學者除了日本外，還有來自其它亞洲國家以及歐美等地共計6000餘人。會議的盛大規模令人咋舌。我這次攜帶海報，除張貼外，還要進行為時約5-8 分鐘的論文陳述，這也變成了未來學會海報發表的趨勢之一。

會議內容由於過多且複雜，只能選擇自己有興趣的主題聆聽與觀摩，概略性整理本次大會的重點如下：

1.細胞核類固醇受體（nuclear steroid receptors)與荷爾蒙依賴性(hormone dependent）癌症（如乳癌與攝護腺癌）的相關性已廣為所知，但其分子機轉，包括細胞荷爾蒙依賴性以及腫瘤如何發展形成，仍有許多未知的領域。例如發展針對核類固醇受體的癌症早期診斷與標靶治療，相關基因突變對腫瘤生長的影響，以及核類固醇受體如何因結構的改變而改變其功能等.(SLS1)。

2.有絲分裂異常與染色體動力學間的研究，如果在分裂期間遺傳物質沒有平均分配，就會形成缺套或多套體（aneuploidy/polyploidy）的異常。控制染色體動力的訊息傳遞或調控物質(TACC3, BubR1,p31），紡錘體與染色體 kinetochore 間的結合與運動（Plk1）等的研究都有提及（S1)。

3.細胞命運（cell fate）之鎖與鑰，依賴性受體（dependence receptor）的新觀念，啟動生死的關鍵，在於接合子（ligand)，即鑰匙的質與量。當細胞內大量的生之鎖（即受體）被啟動後，細胞將會逃過死亡而持續不斷的繁衍子孫(不幸的癌症之始，即是不朽的細胞)，相關的受體包括 p75ntr, DCC, UNC5H1-4, neogenin, Patched, androgen receptor, integrin, 以及 RET，在學會中都有提及（S10)。

4.癌症免疫學(immunity）相關的課題（O-001 to 015)，包括：

a.固有性免疫innate immunity（非獲得性）相關因子，如 chemokine 中的 CCR2加強CD11b（+）骨髓母細胞之抗癌細胞功能，以及 TLR3/TICAM-1 訊息對自然殺手細胞從事非依賴干擾素（interferon independent）之抗癌功能，還有調節干擾素殺死腫瘤細胞的因子等。

b. 樹突細胞 (dendritic cells, DC) 與癌細胞的免疫逃逸 (immune escape)，樹突細胞在組織中扮演免疫抗原呈現 (antigen present) 的角色，而IL-6 可抑制DC MHC type II 表現進而抑制細胞毒殺T淋巴球 (CTL) 之活化；CD11+ Gr-1+ 未成熟骨髓細胞 (immature myelocyte, IMC)在腫瘤免疫逃逸中的角色與機轉 (從腫瘤細胞株 CMC-1 中抽離之組織衍生因子 tissue derived factor (TDF)，GM-CSF (顆粒單核球群落刺激因子)，IL-6 以及 TGF-b 都可刺激IMC，進而抑制CTL 的活化而使腫瘤細胞逃離免疫殺害)；以及FOXP3+調節性(regulatory) T淋巴球在促進肝癌細胞免疫逃疫中所扮演的角色等。

c. 使用基因晶片DNA微陣列(microarray)與其它生物技術新發現之腫瘤抗原 (tumor antigens)在診斷及治療上的展望。包括大腸直腸癌的 Frizzled-7，乳癌的 c10orf3, 肺癌之 Lengsin, AMACR, C20ort42, C10ort3, IMP3等，食道癌之睪丸特異性 (testis specific) Ser/Thr 激酶 (kinase)，以及血癌之 Aurora A 激酶。

5. 癌症化學治療，荷爾蒙治療以及標靶治療的新議題(O-016 to 030)

a. 一種從棉花籽抽取出的物質 gossypol (Gos) 具抗癌性，尤其是骨髓瘤 (myeloma)，其機轉與控制 Bcl-2 磷酸化 (phosphorylation) 有關。

b. Inostamycin (INM) 可促進 TRAIL 引發的細胞凋亡 (apoptosis)，其機轉為活化 DR5的表現。至於另一個也會活化 DR5的因子CHOP則與 INM 的效應無關。

c. Curcumin 及berberine (天然色素) 由於其抑制血管生成，導致其具有抑制腫瘤細胞轉移的效果。

d. NaPA, 一種環芳香脂肪酸 (aromatic fatty acid)，具有抑制癌細胞生長的效果。其機轉透過抑制染色體內 histone 的acetylation，使得轉導 (transcription, DNA合成 mRNA) 過程受到抑制。

e. PPAR (peroxisome proliferative activated receptor)，屬細胞內類固醇受體家族之一，透過與 ligand 的結合可有效抑制攝護腺癌細胞的生長。

f. 紫杉醇 (paclitaxel)作用於細胞微小管 (microtubule,負責細胞分裂的紡錘絲即屬之)，所以屬 M(有絲分裂)期作用之藥物。其細胞毒殺機轉的新發現是與氧自由基(ROS)引發p38MAPK 活化有關，而使用螢光染色粒線體確實證明過度旺盛的代謝導致 ROS的產生。

g. 5-FU 抑制癌症的機轉是可以干擾核甘酸 thymidine 的合成，而抑制細胞週期運轉酵素激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 可增強 5-FU 的效果。5-FU 另可透過 thrombospondin-1(TSP-1) 的生成而可達抑制癌組織血管新生的作用。

h. EGFR 單株抗體 (monoclonal Ab) 過去對肺癌及大腸癌具有良好的療效，新方向是針對EGFR高表現之胃癌。在裸鼠腫瘤細胞研究初步可見樂觀成績。

i. NF-B (nuclear factor) 在慢性發炎，器官排斥及癌症中都有重要的角色。研究發現一種真菌代謝物 epoxyquinol B (EPOB)可以有效抑制NF-B的訊息傳導，而其機轉是與腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF-a) 抑制其對應基因所致，使用複合蛋白(fusion protein) 技術進一步證明其作用點在 TNF-a路徑上的TGF-b 活化激酶 (TAK1)。

j. 細胞內 Argonaute2 (Ago2) 基因與細胞合成 m-RNA過程中的剪接 (slicing)有關，利用siRNA 基因擊倒 (knockout) 術可進一步證明當 Ago2失去功能時將造成細胞功能喪失及凋亡，故可進一步思考其在癌症形成或治療上可能的應用。

k.WT1基因在許多癌症中都會過度表現，使用短髮夾(short hairpin) RNA (shRNA) 與WT1基因結合可有效阻止其表現，在癌症治療上是一個可思索的方向。
l.使用顯微細胞解析純化癌細胞及基因晶片DNA微陣列術篩選技術，找出難以治療腫瘤的標靶位置(要害) 所在。例如對荷爾蒙具抗性的攝護腺癌 (hormone refractory prostate cancer, HRPC)，使用上列技巧，找出可能與蛋白激酶A (PKA) 相關的蛋白 (PKAP)有關，利用RT-PCR及北方墨點法可進一步證實其在腫瘤中的過度表現，更進一步使用siRNA基因擊倒術可以證實其假說。

6.致癌物刺激後的生物反應 (biological responses after carcinogenic stimulation) (O-031 to 035)
a.生長於地中海的乳香樹(mastic)，其樹脂常用為食用油酥或酒類調味，研究發現與鼠食中添加不等量的mastic (0.01-1%)可能會導致肝癌的形成。
b.分析未知物質的致癌力，可使用基因晶片DNA微陣列分析，比較已知致癌與非致癌物質，及未知物在投予鼠體前後的變化估算得知。
c.過去認為 Glutathione S transferase P (GST-P) 可抑制 c-Jun-N terminal kinase (JNK) 相關之細胞凋亡，但新的研究發現彼此間並無直接關聯。
d.鐵蛋白重鏈 (Ferritin heavy chain, FHC) 可增強惡性間皮瘤(mesothelioma) 細胞對抗自由基引發細胞凋亡的能力，這樣的發現可思索其腫瘤抗藥性機轉。

7.DNA損傷修補與癌症的關係 (O-036 to 040)
a.Alkylated 基因損傷促成DNA 修補基因的活化，新發現Mgmt與 Mlh1基因和基因損傷間的關聯性。
b.NFBD1 可協助 p53基因譯碼蛋白進行基因修復，而使用siRNA對NFBD1基因促動部位 (Sp1) 進行擊倒 (knockout) 可以有效加速細胞的凋亡，利用這個機轉可增強化學治療的效果。
c.Tip60 (屬 MYST HAT) 可促成染色體 histone 次單位H2AX的acetylation (促進細胞修復卻也造成癌細胞不死)，而 Sirt 1 可抑制 Tip60 的作用，故可減少致癌基因 (如MDC1, BRCA1 及 53BP1)在受到刺激(如紅外線照射)後的細胞內堆積。
d.基因末端短重覆單位 (short repeat sequences) 的減少與不穩定將增加致癌的危險性，在相關基因如 poly-A polymerase 1 (Parp-1) 基因作擊倒後可證明其角色，而在這種細胞中發現中心體 (centrosome) 的合成增加，與癌細胞的生成間也有不尋常的關係。

8.實驗性細胞培養(experimental cell culture) 觀察癌細胞相關行為 (O-041 to 045)
a.Rac 為腫瘤存活基因，使用Rac抑制物 (eg. NSC23766) 可促成口腔癌細胞株產生凋亡，其凋亡機轉與 c-Jun-N terminal kinase (JNK) 有關 (JNK 與 caspase依賴性細胞凋亡相關)。
b.細胞遺傳物質不公平分配後會產生無倍體 (aneuploidy) 及四倍體 (tetraploidy) 細胞，使用基因擊倒術發現 p53 基因缺失造成癌細胞生長者主要為無倍體族群，這和過去有些實驗的結果正好相反。
c.hRAD9基因與DNA 損傷檢測 (checkpoint) 相關，研究發現其機轉與 p53依賴之 p21基因轉導(transcription,

合成 m-RNA）有關.

9.癌症之幹細胞研究（stem cells）(O-046 to 060)

a.胚胎幹細胞（embryonal stem cell, ES cell）可應用於組織的再生，其主要限制是無法調控與篩選成熟的細胞以致導致腫瘤的形成，利用一種基因複製促動子（promoter）後接自殺性基因（如 HSV-TK後再以gancyclovir治療）即可選擇性除去無分化的細胞，減少腫瘤形成的風險。

b.癌腫瘤生成是由少數細胞發展而來，這就是癌瘤幹細胞（cancer stem cells）的觀念。研究顯示 CD133 是許多癌瘤幹細胞，如神經母細胞瘤，大腸癌及肺癌特有的標記，將CD133轉染(transfection) 至癌細胞可增強其分裂能力，反之使用 si-RNA 擊倒 CD133 將減弱其表現，利用這個特性可思考未來標靶治療的方向，在肺癌的間質組織單核球表面則有CD 105的表現（促 MPC的形成）。

c.對於其它一些癌症，如血癌（leukemia）而言，多數的癌瘤幹細胞存在於細胞休眠期（G0 phase)。由於化療藥物無法有效作用於此期的細胞以致造成治療後復發，研究顯示這些癌症藥物治療的效果與 CD133的存在與否無關，但與 G期（G0 或 G1）有關。除此之外，研究發現 CD90/110 與血癌幹細胞有關。

d.旁支族群（side population, SP）分析可有效純化癌瘤幹細胞，在肝癌中，Bmi1與癌瘤幹細胞的維持有相當程度的關係。而在子宮頸癌的研究，發現對化學治療具有抵抗性的幹細胞，其 ABC transporter 不只有一種型式(這在標靶治療上形成了一個障礙)，利用SP分析取出表面富含 CD55的癌細胞，發現其對細胞凋亡有抵抗性，對化療亦然，也具有癌瘤幹細胞的特性，使用低氧濃度作篩選也可以得到癌瘤幹細胞。

10.癌症分子流行病學（molecular epidemiology）的研究 (O-061 to 064)

a.胰臟癌與喝酒間的相關性，必須綜合肝臟酒精代謝酶(aldehyde dehydrogenase）的特性（註：這種酶在某些人較少，因此酒精代謝慢，酒後較容易臉紅）才能預測其風險。

b.大腸直腸癌方面-飲食中的纖維，鈣質及n-3 脂肪酸等環境因子，以及MDM2 基因由於第309 位置single nucleotide polymorphism（SNP309）造成過度表現（over-expression)，都被拿來研究與大腸直腸癌形成之間的關係。

11.抑制癌瘤生成(carcinogenesis）的機轉 (O-065 to 069)

a.Apc 與大腸癌的形成有密切關係，而Apc 缺乏大鼠發現低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）偏低，使用藥物(如PPAR)或基因(如Angpt3)擊倒方式提高 LDL 的活性將明顯增加小鼠罹患大腸瘜肉及惡性病變，由脂肪組織分泌的蛋白leptin在小鼠（如果小鼠之leptin 受體產生突變而提高功能會有糖尿病及肥胖的表徵）血中濃度的增高會增加其對致癌物如 azoxymethane/ dextran sulfate sodium 的敏感度，罹患大腸癌的機率明顯提高。反之，另一種由脂肪組織分泌的細胞素 adiponectin 則會抑制大腸癌的形成。

b.誘發性一氧化氮合成酶（iNOS）抑制劑 ONO-1714 可有效抑制鼠體胰臟癌（由 bis2-oxopropylamine, BOP誘發）的形成，ONO-1714對於腸炎刺激物 DSS 導致帶有 Apc基因鼠產生大腸息肉癌的機轉也有抑制的作用。

12.自然與合成的抗癌藥物試驗研究 (O-070 to 074)

a.如前 11 所述，Leptin 受體基因突變的鼠容易因化學刺激(AOM)產生大腸癌，而使用綠茶成份之catechin EGCG 不但可以抗癌，也可抑制因 Leptin受體基因突變導致的糖尿病及肥胖。
b.Catechin EGCG 可透過抑制IGF/IGF-1R 而有效抑制肝癌的發生。
c.腎素- 血管加壓素系統 (Renin-Angiotensin)與攝護腺癌的生成有關，如果使用其抑制劑在大鼠實驗將可有效降低罹癌的程度與機率。
d.在人體研究發現，大豆異黃酮(soy isoflavone) 及 curcumin可有效降低PSA的血中濃度，而PSA的高低與形成攝護腺癌有相關。

13.癌細胞的活動及侵犯 (cell motility/invasion) (O-075 to 084)
a.anoikis 抗性與口腔癌的侵襲性相關，研究顯示AIM-1/Aurora-8基因的過度表現將會使癌細胞對 anoikis 產生抗性。
b.細胞週期相關的細胞素 cyclin D1 與細胞定著 (cell anchorage) 後之生長與存活相關。(註：可思索癌細胞轉移的議題)。
c.與侵襲性相關的其它因子： cofilin/ADF (與actin 及細胞骨架相關，致癌)，Slingshot (SSH) (可活化 cofilin)，LIMK1 (可將actin 去活化，抑癌)。(註： 肝癌模式)，與Actinin-4 相關之表現也會使得癌細胞的控制與治療變得更為困難。
d.與癌細胞轉移相關： Smurf1/2 (Smad ubiquitin regulatory factor，與乳癌腫瘤細胞因RhoA 訊息路徑產生的細胞移動相關)。PKC/Rho GD1 phosphorylation/RhoGTPase 與肝癌細胞的移動相關。
e.癌細胞的移動與生長因子(growth factors) 及整合素 (integrin, 負責細胞與細胞間的連接) 相關。研究顯示 Necl-5 可與 integrin $\alpha v \beta 3$及platelet derived growth factor (PDGF) 互動作用。
f.EGFR 目前是癌症研究熱門的課題，其造成癌細胞侵襲力升高的機轉可能是透過 Arf6的過度表現，GEP100因可活化 EGFR 進而活化 Arf6，在乳癌腫瘤中可發現其侵襲性高的特質。

14.細胞黏附與極性 (cell adhesion and polarity) (O-085 to 089)
a.B細胞淋巴瘤附著於血管壁與CD22/2-6sialyl 6-sulfo LacNAc 互相作用有關，使用CD22 抗體(Epratuzumab 或 Inotuzumab)可以作為癌症治療的方向。

三.參與JCA海報簡報 (Poster presentation)心得。
1.JCA 海報張貼依顏色分區，在入口處有依顏色標示的路徑，方便演講者尋找。
2.每一分區有十張海報，在每一區都設置行動麥克風，方便聽眾聆聽。
3.演講廳挑高及牆面的設計，減少彼此間聲音造成的干擾。
4.海報簡報的方式比起純粹的海報張貼，有更多的互動與討論，也可考驗演講者對於研究的投入與熟悉程度。

四.感想與建議：

1. 大型研討會的參與，其務實而不重奢華的態度值得仿效。
2. 研究能在知名國際會議中選，深感榮幸。
3. 外科醫師在加入腫瘤醫學這一塊領域，仍有相當大的發展空間，微創性手術診斷配合影像及分子生物學技術，就是一個好的切入點。
4. 臨床醫師應多瞭解基礎研究的發展，基礎醫師也應多瞭解臨床醫師能夠協助他們的地方。
5. 許多新的癌症基礎知識的發展，使得我不得不花更多的精力去充實自己，才能領導未來的研究。

回瀏覽中山醫學大學電子報