

癌症抗藥性有解！北醫大與加州大學舊金山分校合作研究，登上頂尖自然癌症期刊

免疫檢查點 PD-1 的發現為癌症治療帶來新變革，臺北醫學大學與美國加州大學舊金山分校組成的國際研究團隊則破解癌症治療的下一道關卡：「死亡檢查哨」（Death Checkpoint），找到癌症患者的抗藥性原因，同時發展出基因療法，未來可望搭配化學治療或免疫療法，大幅提升療效逾 9 成，不僅成果令人振奮，更率全國之先，首登國際頂尖《自然癌症期刊》（Nature Cancer）。

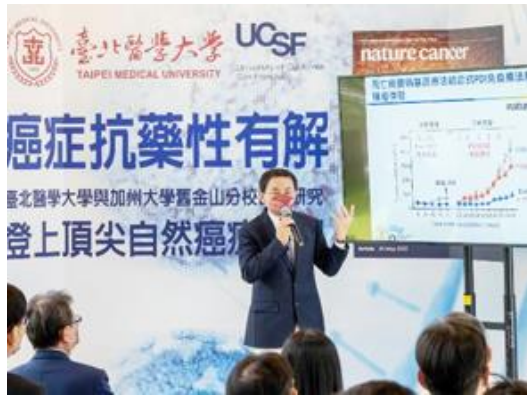


癌症發生率年年攀升，如何讓患者得到有效治療刻不容緩，但現代醫學對於胰臟癌等高度抗藥性的癌症幾乎是束手無策，本校蔡坤志教授與加州大學舊金山分校 Valerie Weaver 教授組成的跨國研究團隊則有突破性發現，找到抗藥性的根本原因「死亡檢查哨」。這是繼 2018 年諾貝爾獎有關癌症免疫檢查哨（Immune Checkpoint）的發現後，與癌症抗藥性研究相關的突破性發現，該研究成果甫於 2022 年 6 月刊登於國際頂尖《自然癌症期刊》，該期刊影響係數（Impact Factor, IF）為 23.177。【左圖：北醫大與加州大學舊金山分校合作研究，登上頂尖《自然癌症期刊》】。

醫學院臨床醫學研究所教授，同時是萬芳醫院臨床試驗中心主任的蔡坤志醫師指出，傳統的化學治療僅能抑制約 30% 的癌症生長，近年興起的免疫療法也僅對約 15% 的病人有效，而團隊研究發現，癌細胞具有自我保護的「死亡檢查哨」機制，患者體內的 NCOR2 蛋白，會抑制訊息傳導，讓癌症對於化學治療、放射治療及免疫治療有頑強的抗藥性，而如何突破「死亡檢查哨」這個機制，將大幅影響癌症治療的效果。【右圖：北醫大林建煌校長（左 3）、何弘能總顧問（左 2）與研究團隊合影，後方螢幕由右至左：Prof. Valerie M. Weaver、Dr. Jonathan Laskin、Dr. Jason Northey】



北醫大研究團隊並根據研究成果進一步開發可以有效克服抗藥性的創新基因療法，蔡坤志醫師說明，小鼠實驗發現，創新基因療法搭配現有的化療、免疫療法等治療方式，可以大幅增進療效，包括乳癌、胰臟癌的治療效果高達九成以上。



蔡醫師指出，超過 70% 的實體固態腫瘤在尚未接受治療前就已經具有抗藥性，不僅對化學治療無法產生反應，同時也對身體自然產生或是外部給予的免疫細胞無感。而研究團隊透過由新鮮人體腫瘤培養，比較抗藥性與對藥物敏感的「人源腫瘤類組織」（Patient derived organoids），利用次世代基因定序與蛋白質陣列分析發現，由 NCOR2 與 HDAC3 蛋白組成的表基因（Epigenetics）調控機制，會在癌細胞接收化學治療或受免疫細胞攻擊後，抑制與細胞死亡及發炎有關的信息傳導網絡，從而關閉了癌細胞死亡的路徑，而此一機制，也就是「死亡檢查哨」，更是各類實體癌症接受化學治療或是免疫療法失敗的重要因素之一。【左圖：蔡坤志醫師為現場貴賓及記者說明「死亡檢查哨」】【右圖：美國研究團隊左起：Dr. Jason Northey、Dr. Jonathan Laskin、Prof. Valerie M. Weaver】

令人振奮的是，研究團隊並根據該突破性發現，進一步開發可以有效克服「死亡檢查哨」的先進癌症基因療法，稱為「NCOR2 誘餌」（Decoy of NCOR2）。蔡坤志醫師表示，NCOR2 誘餌以病毒載體輸送至癌細胞核後，可與 NCOR2 競爭並釋放原本被其抑制的細胞死亡與發炎信息傳導，亦即促使信息傳導能正常運作，包括胰臟癌、乳癌或腦癌等具有抗藥性的癌細胞將可重新對於化學治療或是免疫細胞有反應，讓癌症患者獲得有效治療。目前研究團隊已利用高度臨床相關性的人源化動物實驗中確認，也就是透過將新鮮人體腫瘤組織植入小鼠，以高度模擬真實腫瘤狀態的動物模式進行實驗，確認此 NCOR2 誘餌基因治療可以大幅提升乳癌的化學治療或抗 PD1 免疫療法的療效至九成以上，同時也能抑制大部分腫瘤復發的比率。

北醫大與加州大學舊金山分校的跨國合作研究，雙方除密集線上會議討論、分享研究進度，也明確分工加快研究效率，例如基因轉殖鼠動物實驗及腫瘤類組織培養與試驗，由加州大學舊金山分校研究團隊執行，而北醫大團隊則可更有效率的進行生化及分子實驗，包括後續基因治療的開發，雙方強強聯合，達成雙贏。（文/秘書處）【下

圖：與會貴賓合影】

