

臺大中研院聯合辦公室

National Taiwan University and Academia Sinica Joint Program Office

◆ 發行日期：2023年9月（創刊）◆

第1期

發行單位網址：<https://jpoas.ntu.edu.tw/>

電子報

本期(創刊號)電子報主題



專題報導

臺大與中研院雙方創新性合作計畫已執行數年，合作研究成效卓越。本期摘錄三篇近年來以[癌症治療研究]為主題之優良成果予以報導。

✉ 聯絡我們：
ntujpoas@ntu.edu.tw



國立臺灣大學
National Taiwan University



中央研究院
ACADEMIA SINICA

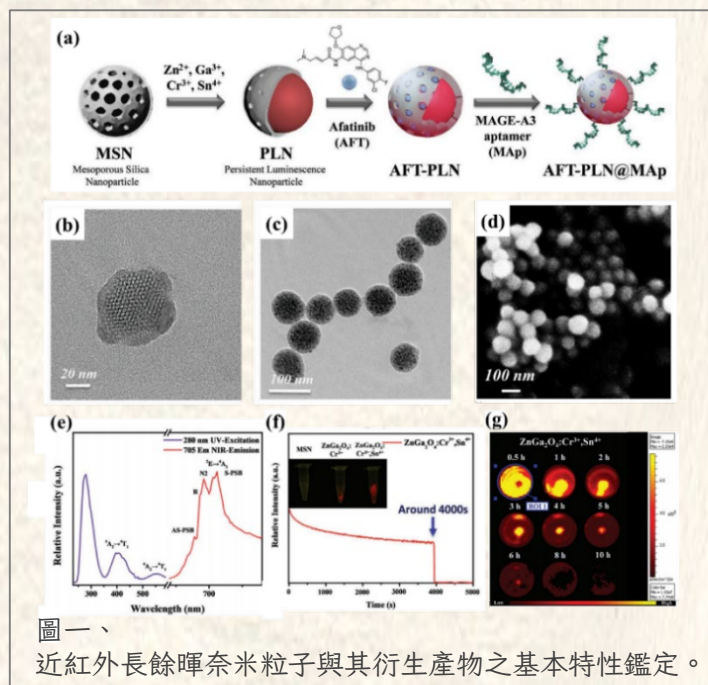
臺大中研院聯合辦公室發行 ©2023

開發具轉移型腫瘤靶向性之近紅外光長餘輝奈米材料用於肺癌化療

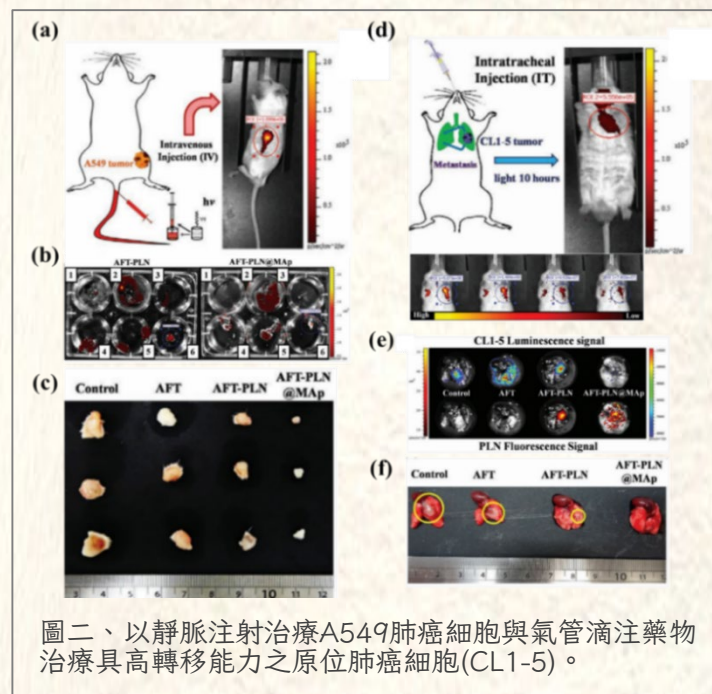
黃文澤¹，詹明賢²，蕭宏昇^{2,*}，劉如熹^{1,*}

肺癌高居全球癌症死因之冠，其死亡人數超過乳腺癌、結腸癌與前列腺癌之死亡總和。其中，非小細胞型肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)為主要肺癌類型。因其有效治療手段有限，尤其是如何改善患者治癒後復發為目前癌症醫學一大挑戰。如何進行肺癌診斷與治療，關乎於精準透過靶向方法追蹤體內藥物釋放之技術。故本研究開發近紅外光長餘輝奈米粒子(Near-infrared persistent luminescence nanoparticles, NIR PLNs)應用於肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)轉移診斷與治療。NIR PLNs具長時間發光與低生物毒性之獨特特性(圖一)，使其能應用於肺癌細胞診斷。當NIR PLNs表面與MAGE-A3靶向適體(MAGE-A3 aptamer, MAp)之特定寡核苷酸序列結合後，即可將標靶藥物(Afatinib, AFT)這種針對EGFR mutation之Tyrosine kinase抑制劑專一性地運送至肺癌細胞。此創新方法為精準醫學與診斷治療之肺癌轉移提供一潛在策略。經體外肺癌細胞模型與體內小鼠模型評估該奈米複合材料之功效，研究證明AFT-PLN@MAp可高效積累於腫

瘤區域。相比於對照組，經AFT-PLN@MAp處理之小鼠組別腫瘤體積與重量顯著減少。此外，AFT-PLN@MAp展現抑制腫瘤生長與降低腫瘤轉移風險之潛力更加驗證其於轉移性腫瘤組織中之主動運輸能力(圖二)。NIR PLNs之長時間發光能力更為即時追蹤腫瘤變化與代謝提供檢測機會並延長觀測時間。此技術有望用於改善肺癌預後不佳之問題。其潛在應用將不局限於癌症診斷，甚至對其他生物醫學成像領域之設備製造商提供市場機會。該技術可與生物科技相關公司合作以促進專利授權與市場擴展。開發近紅外光長餘輝奈米粒子為增強肺癌轉移之診斷與治療提供一嶄新策略，體外與體內研究之結果皆顯示AFT-PLN@MAp可長效性追蹤腫瘤轉移並抑制其生長。可以預期該奈米技術具備生物醫學成像與臨床診斷領域之市場潛力與商業化前景。



圖一、近紅外光長餘輝奈米粒子與其衍生產物之基本特性鑑定。



圖二、以靜脈注射治療A549肺癌細胞與氣管滴注藥物治療具高轉移能力之原位肺癌細胞(CL1-5)。

¹ 國立臺灣大學化學系
² 中央研究院基因體中心

以上成果皆已發表至國際期刊：
Adv. Sci. 2020, 7, 1903741 (doi: 10.1002/adv.201903741)



期刊連結

相關資訊
◆計畫主持人：臺大化學系 | 劉如熹教授 ✉ rslu@ntu.edu.tw
中研院基因體中心 | 蕭宏昇研究員 ✉ mhsiao@gate.sinica.edu.tw
◆合作計畫名稱：開發具轉移型腫瘤靶向性之近紅外光長餘輝奈米材料用於肺癌化療
◆計畫執行期間：2019.01.01-2020.12.31



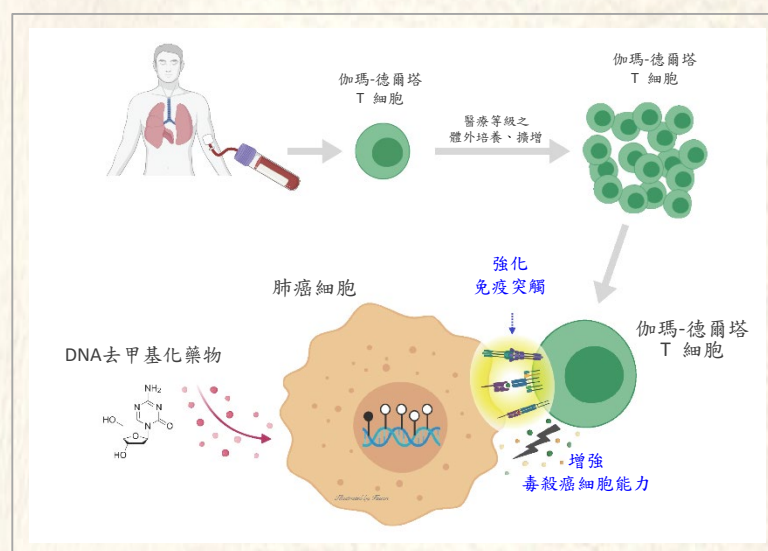
調控免疫突觸以促進 伽瑪-德爾塔T細胞抗癌療效

癌症免疫療法為許多晚期癌症病患提供新的治療契機，近年來新興的「免疫細胞治療」，運用病人自身的免疫細胞，經體外培養、擴增且活化後，再回輸病人體內對抗癌細胞，在臨床上逐漸得到重視，然而免疫細胞種類繁多，製程繁複且活性不一，仍有許多問題待克服。臺大醫學院毒理所蔡幸真醫師的研究團隊，結合DNA去甲基化藥物與人體內一種特殊的T細胞—「伽瑪-德爾塔($\gamma\delta$)T細胞」，研發出治療肺癌的新策略。

$\gamma\delta$ T細胞是一種獨特的T細胞亞群，功能介於先天性與適應性免疫之間，具有迅速的反應能力，不需透過主要組織相容性複合體 (major histocompatibility complex, MHC) 配對，即可辨識並攻擊癌細胞，因此可用於自體或異體免疫療法，臨床應用性更為廣泛。然而人體週邊血中的 $\gamma\delta$ T細胞數目稀少，且缺乏強化 $\gamma\delta$ T與癌細胞交互作用的方法，過去被認為發展性有限。DNA去甲基化藥物為美國FDA核准的血癌用藥，可去除DNA上的甲基化修飾，全面調控細胞內的基因表現，達到抑癌的效果，但是此藥物在實體癌的療效不佳，因此在實體癌如肺癌的治療中不具有角色。

蔡醫師所帶領的研究團隊經過數年的研究，開發出醫療等級之 $\gamma\delta$ T細胞體外純化與擴增方法，並與中研院廖仲麒老師合作，發現肺癌細胞經DNA去甲基化藥物(Decitabine)治療後，重整細胞骨架排列且增強癌細胞表面黏附分子的表現，在 $\gamma\delta$ T與癌細胞之間形成穩定的「免疫突觸」，大幅提高 $\gamma\delta$ T的精準殺傷力；多種體外細胞與動物實驗亦證實，以DNA去甲基化藥物治療肺癌細胞後，可顯著增強 $\gamma\delta$ T細胞之腫瘤毒殺作用，並延長肺癌實驗小鼠之整體存活率。團隊更進一步發現，免疫突觸上之一種黏附分子ICAM-1與細胞骨架蛋白F-actin的聚合，於增強 $\gamma\delta$ T之毒殺作用扮演關鍵角色。此外，蔡醫師團隊分析了數百名國內外肺癌病人的腫瘤組織全基因體，以大數據運算找到一組基因印記

(gene signature)，可預測肺癌病人對於免疫細胞治療的感受性，找到適合接受表觀遺傳藥物與 $\gamma\delta$ T細胞協同療法的病人族群，為精準免疫治療奠定基礎，期能造福更多晚期肺癌的病患。



除了肺癌之外，以去甲基化藥物助攻之 $\gamma\delta$ T細胞療法，亦適用於治療其他癌症如大腸癌、卵巢癌等，更重要的是，去甲基化藥物與 $\gamma\delta$ T細胞合併療法與目前臨床上傳統藥物的抗癌機轉皆不相同，因此可用來治療對所有現行療法都無效的病人。由於 $\gamma\delta$ T細胞不需透過主要組織相容性複合體來辨識癌細胞，細胞來源不限於病人本身，不需客製化，有潛力成為“off-the-shelf”的細胞製劑；亦可利用基因工程的方式，製成嵌合抗原受體重組 $\gamma\delta$ T細胞(CAR- $\gamma\delta$ T)，有助於開發各式創新的免疫治療策略。本突破性成果具有高度的臨床應用性，於2021年4月12日發表於國際知名期刊自然通訊(Nature Communications)。原文連結：<https://www.nature.com/articles/s41467-021-22433-4>

Weng RR, Lu HH, Lin CT, Fan CC, Lin RS, Huang TC, Lin SY, Huang YJ, Juan YH, Wu YC, Hung ZC, Liu C, Lin XH, Hsieh WC, Chiu TY, Liao JC, Chiu YL, Chen SY, Yu CJ, **Tsai HC***. Epigenetic modulation of immune synaptic-cytoskeletal networks potentiates $\gamma\delta$ T cell-mediated cytotoxicity in lung cancer. Nat Commun. 2021 Apr 12;12(1):2163. *Corresponding author



期刊連結

相關資訊

- ◆計畫主持人：臺大毒理學研究所 | 蔡幸真副教授 ✉ htsai@ntu.edu.tw
中研院原子與分子科學研究所 | 廖仲麒研究員 ✉ liaojc@gate.sinica.edu.tw
- ◆合作計畫名稱：以超高解析顯微鏡與光蛋白質體學探討免疫突觸於T細胞抗腫瘤免疫之角色
- ◆計畫執行期間：2019.01.01-2020.12.31

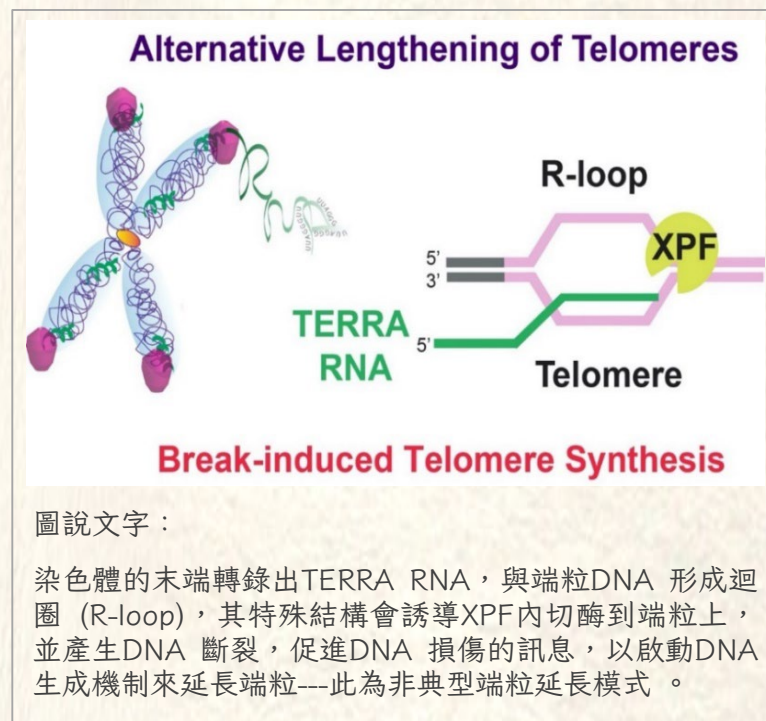


研究非典型染色體末端延長模式

臺灣大學朱雪萍與中研院陳律佑研究團隊合作研究非典型染色體末端延長模式，發現參與在DNA修復中的XPF蛋白，扮演了一個重要的角色，此項研究提供了對於治療癌症的新契機。

染色體的末端稱之為端粒 (Telomere)，可以維持染色體的穩定性，端粒的長度是維持細胞的正常分裂與生長重要的因素，與癌症有著密切的關係。端粒的延長可利用端粒酶的活性來執行，但是也可不利用端粒酶的活性，稱之為非典型端粒延長模式 (Alternative Lengthening of Telomeres)。此種方式約可在癌細胞中可以發現，目前临床上發現患有這類使用非典型端粒延長模式的癌症病人，以目前的治療方式成效不佳。

近年來發現染色體的末端可以轉錄出RNA (命名為TERRA)，這種不轉譯成蛋白質的RNA稱之為非編碼RNA。朱雪萍研究團隊利用RNA 標靶結合 Cas9 的系統 (RNA-targeting Cas9) 來清除 TERRA RNA，降低TERRA RNA使得癌細胞的端粒縮短，證明了TERRA RNA 可以調控此種非典型端粒延長模式。並利用新開發出來的技術，純化RNA與蛋白質複合體並結合定量質譜，以系統化的方式 (iDRiP-MS, identification of direct RNA interacting proteins—mass spectrometry) 來找尋 TERRA RNA所結合的蛋白質，找到許多參與DNA 修復機制的蛋白質都可以與TERRA RNA作用，其中一個蛋白質稱之為XPF，XPF在使用非典型端粒延長模式的癌細胞中大量與端粒結合，發現TERRA RNA 會與端粒形成 DNA:RNA 雜交，其特殊結構會誘導XPF到端粒上，並產生DNA斷裂，進而促進DNA損傷的訊息，以啟動同源重組 (homologous recombination) 的修復機制與DNA



生成機制來延長端粒。中研院陳律佑研究團隊測量端粒的長度，發現抑制XPF蛋白質的表現，會使染色體末端的長度縮短。

研究團隊並發現XPF缺失或XPF抑制劑有效的降低癌細胞的生長。這項研究成果證明TERRA RNA 與XPF 在非典型端粒延長模式啟動機制的重要性，提供了對於治療此類癌症的新契機。

該相關研究成果已發表於自然通訊期刊
<Oct 2022. Nature communications>
<https://www.nature.com/articles/s41467-022-33428-0>

Chia-Yu Guh^{1, #}, Hong-Jhih Shen^{1, #}, Liv Wei-Chien Chen^{1, #}, Pei-Chen Chiu^{1, #}, I-Hsin Liao¹, Chen-Chia Lo¹, Yunfei Chen¹, Yu-Hung Hsieh¹, Ting-Chia Chang¹, Chien-Ping Yen¹, Yi-Yun Chen², Tom Wei-Wu Chen³, Lih-Yow Chen⁴, Ching-Shyi Wu⁵, Jean-Marc Egly^{6,7} and **Hsueh-Ping Catherine Chu**^{1,*}. XPF activates break-induced telomere synthesis. *Nature Communications (SCI)*, 2022 Oct 2;13(1):5781. *Corresponding author.



期刊連結

相關資訊

- ◆計畫主持人：臺大分子與細胞生物學研究所 | 朱雪萍副教授 ✉ cchu2017@ntu.edu.tw
中研院分子生物研究所 | 陳律佑副研究員 ✉ lyowchen@gate.sinica.edu.tw
- ◆合作計畫名稱：端粒RNA與CST蛋白體的交互作用來調控端粒的完整性
- ◆計畫執行期間：2019.01.01-2020.12.31