行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

內科系醫學(二)學門規劃研究推動計畫
研究成果報告(精簡版)

計 畫 類 別 ：個別型
計 畫 編 號 ：NSC 96-2312-B-002-007-
執 行 期 間 ：96 年 01 月 01 日至 96 年 12 月 31 日
執 行 單 位 ：國立臺灣大學醫學院內科

計畫主持人：鄭安理

計畫參與人員：大學生-兼任助理：蘇玉芬

處 理 方 式 ：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 97 年 01 月 31 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 ■ 成 果 報 告 □期中進度報告

內科系醫學(二)學門規劃研究推動計畫

計畫類別：■ 個別型計畫　　□ 整合型計畫
計畫編號：NSC 96－2312－B－002－007－
執行期間：96 年 1 月 1 日至 96 年 12 月 31 日

計畫主持人：鄭安理教
共同主持人：
計畫參與人員：

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：■精簡報告　□完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：
□赴國外出差或研習心得報告一份
□赴大陸地區出差或研習心得報告一份
□出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
□國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢
□涉及專利或其他智慧財產權，□一年□二年後可公開查詢

執行單位：國立台灣大學醫學院內科

中　華　民　國　九十六 年　　十二　　月　　三十一　　日

內科系醫學(二)學門發展規劃及成果報告

一、前言

內科系醫學(二)學門為一跨領域的整合學門。學門內不同科別雖各有專業領域，但彼此的研究方法卻是相通的。因此，可藉著國科會的學門整合，找出共同研究的主題與方向。

二、學門簡介

內科系醫學(二)學門涵蓋原有的(1)血液科、腫瘤科、風溼免疫科及感染科學門；(2)腎臟科、新陳代謝及內分泌學門；以及(3)小兒科學門。

本學門涵蓋的範圍極廣，但在內科的幾個領域，除了末期腎病的透析治療，處置上均以藥物為主。所以，本學門在研究上非常重視疾病的病理機轉，也常藉著細胞與動物模式，尋找新的治療藥物。同時，在分子生物學及免疫學的基礎上發展而來的”分子標靶治療”，也率先在血液、腫瘤與風溼免疫的疾病中使用。至於內分泌與代謝領域，由於除該組織本身之結構及功能病變外，因分泌之荷爾蒙有全身性之表現，在現今尋找疾病 biomarker 之研究熱潮中為最適合的題目之一。

過去兒科的研究已有相當好的基礎，不過近來出生率下降，兒童人口不增反減，恐會影響醫療與研究資源的分配，實為一值得正視的問題。

不管是基礎或臨床，內科系醫學(二)學門領域的進步都非常迅速，也更豐富研究的內容。在民國 95 年，本學門共有 318 件國科會專題計畫申請案，其

中有 173 件獲得補助，通過率約為 54.4%。

三、內科系醫學(二)學門領域之研究現況及發展趨勢

1. 全球之發展現況及未來發展趨勢

對內科系醫學(二)學門來說，分子生物學及免疫學的進步日新月異，尤其在人類基因計畫(Human Genome Project)完成之後，研究的範圍與深度都大幅拓展。由於對基因功能的更加認識，已從根本改變大家對本學門內許多疾病的看法。接下來要如何整合基礎與臨床的資源，使這些新知識，能真正有利於人類健康，實為目前世界各國努力發展的方向。

另一方面，流行病學與臨床試驗的發展，使得我們可藉著控制變數的方法，解答關於”人”的實驗問題。後續衍生的轉譯性研究(translational Research)，也是目前各國發展的重點。

2. 我國之發展現況、重點研究方向及未來發展趨勢

以研究的方向與發展來看，血液科與腫瘤科近年的研究方向為腫瘤致病機轉(包括血管新生與幹細胞)與新抗癌藥物(特別是標靶治療與癌症疫苗)的研發與應用。風溼免疫科的研究方向為痛風，紅斑性狼瘡及類風濕性關節炎的機轉與治療。感染科的研究方向為新興感染症(禽流感，流行性感冒，SARS等)，抗藥株微生物與愛滋病。

腎臟科主要的研究方向則為慢性腎病，特別是本土許多原因不明的腎病患者。新陳代謝及內分泌科的研究方向為糖尿病及甲狀腺疾病之遺傳基礎及新藥

的研發，尤其是針對代謝症候群。

小兒科的研究範圍則較為廣泛，包括小兒感染症(特別是腸病毒)，肝炎與幽門螺旋桿菌，氣喘免疫，新生兒學，小兒心臟病(包括川崎氏症)，血液腫瘤疾病等領域。

3. 學術面、臨床面及應用面之價值

以民國 94 年國人十大死因而言，惡性腫瘤、糖尿病及腎病分別高居第一、四、八名，比例則為 28.1%、7.2%與 3.5%。其次，對醫療資源的耗費來說，需積極或長期治療之癌症，和慢性腎衰竭（尿毒症）必須定期透析治療者，分別位居健保住院與門診給付的榜首，顯示這些疾病對國人健康的危害。SARS 與流行性感冒的例子更提醒我們，這些傳染病可能從地區性的事件，演變為全球性的大災難。此外，兒童的身心健康對國家未來發展的重要性，也是不言可喻。

4. 國內現有研究人力、設備及資源分配之狀況及需求

以專科醫師的人數來看，血液科專科醫師約有 150 人，腫瘤科約 200 人，風溼免疫科約 180 人，這些醫師大多在醫學中心或區域級教學醫院服務；至於腎臟科的專科醫師約有 900 人，感染科約 370 人，新陳代謝及內分泌科約 420 人，小兒科約 3000 人，這些醫師則分布在基層醫療機構及大型醫院。

若以研究人力、設備及資源分配來看，學門內的研究人力與設備，大多集中於醫學中心，台灣東部除慈濟醫院以外則相對貧乏。

四、我國發展內科系醫學(二)學門領域研究之 SWOT 分析

1. 優勢(Strength)

我國在內科系醫學(二)學門各科研究人才濟濟，研究水準極高，許多研究者均已建立非常好的研究模式及實驗室。

2. 劣勢(Weakness)

因研究經費受限及研究主題範圍太廣，加上研究人力不足及缺乏合作精神，整體的研究深度有待加強。

3. 機會(Opportunity)

a. 有地域上之競爭力，某些疾病(如肝癌、鼻咽癌、原因不明的慢性腎衰竭)在台灣地區發生率高，世界別的區域則沒有這種現象。

b. 我國生物技術及製藥能力越來越完備，加上電腦技術成熟，在世界上具獨特之競爭力。

c. 若與中國大陸合作，可佔語文之優勢。

4. 威脅(Threat)

醫藥發達的國家已有完善的研究環境，一時不易趕上；鄰近的新興國家也積極投入生醫產業，吸引國外資源。中國大陸南部與我國地域與人種接近，人口比我們多出甚多，近年來積極培養研究人才，未來競爭力不容小看。

五、學門未來發展之規劃重點、推動策略及預期效應

1. 短期

規劃基本的流行病學調查，藉著國科會專題計畫的補助，培養具有獨立研究能力的團隊，並建立不同科別合作的整合能力。

2. 中期

針對國人特殊疾病及有競爭力的研究項目，推動重點而具影響力的臨床試驗與 biomarker 研究，以期具有國際性的研究水準。

3. 長期

建立動物模式，以研究的結果，研發新的藥物與診斷工具，厚植生技產業的基礎。

以下舉兩個例子

癌症已連續 24 年高居國人死因首位，但研究的範圍包羅萬象，我國宜針對本土特殊癌症(如肝癌、鼻咽癌)或發生率較高的癌症(如肺癌、乳癌、大腸癌)重點發展。基礎的研究亦須紮根，可依世界潮流的趨勢，加強如標靶治療藥物的機轉、癌症與感染和免疫的關係，或是以基因 profiling 預測癌症治療效果的研究。如此研究成果不僅具有國際競爭力，也能用於改善國民健康。

台灣末期腎病的發生率和盛行率，分居世界的第一與第二位。這些末期腎病的病人，未知原因者佔 30~40%，其中可能與藥物腎毒性、環境腎毒性和急

/慢性感染所造成的腎小管間質疾病變有關，此乃台灣獨特的現象。當其他國家全力研究糖尿病、高血壓所造成的腎傷害時，我們可致力於研究中/西/草藥所造成的腎毒性、感染或炎症所引發腎功能缺損，與環境毒性物質所造成的腎傷害。台灣慢性腎病逐漸形成的登錄系統，更為這些研究打好基礎。這些特質也正是我們在這方面研究的競爭力所在。

六、九十五年學門推動成果

血液科、腫瘤科、風溼免疫科及感染科學門

計畫名稱：Nucleophosmin 突變在原發急性骨髓性白血病的研究

計畫主持人：台灣大學醫學院附設醫院內科田蕙芬

結果簡介：急性骨髓性白血病（AML）病人中有 19.1%有 nucleophosmin（NPM）基因之突變。而此突變較容易出現在 Karyotype 為正常的病人，同時年紀愈輕發生率愈低。

計畫名稱：造血幹細胞移植的潛在性 B 型肝炎感染

計畫主持人：台北榮民總醫院內科陳博明

結果簡介：有 66%在移植前無法測到 HBV-DNA 的病人，在移植後可以測到 HBV-DNA，但移植前 HBV-DNA 是否可以測到和移植後肝炎發作並無相關。本研究另外發現〝迷你移植〞和 HBV 活化最有關聯。

計畫名稱： DNA 修復蛋白 NBS1 過度表現引發頭頸癌上皮間葉轉分化與轉移之分子機轉及臨床應用

計畫主持人：台北榮民總醫院內科楊慕華

結果簡介： 頭頸癌 NBS1 過度表現會增加 Snail/MMP-2 的表現，引發頭頸癌上皮間葉轉分化、對鄰近組織的侵犯與轉移。

計畫名稱：

計畫主持人：中山醫學大學附設醫院過敏免疫風濕科魏正宗

結果簡介:去莢膜的克雷白氏肺炎桿菌感染人類的單核球細胞和 T 淋巴球能引發內質網壓力的產生、細胞的凋亡和 HLA-B27 基因 promoter 的活化，但卻不會在腸道上皮細胞造成這種現象,顯示此菌株的感染與僵直性脊椎炎的引發有密切的相關。

計畫名稱：

計畫主持人：成功大學醫學院內科王崇任

結果簡介：在老鼠關節炎的模式中證實：予過量表現 PTEN 的治療顯示能有效的抑制關節炎的發生，包括臨床上關節炎嚴重程度、放射線學的表徵和病理組織染色所呈現的變化。PTEN 的基因治療也能減少關節炎發生時合併所產生的新生血管現象和導致滑膜細胞的凋亡。

腎臟科、新陳代謝及內分泌學門

計畫名稱：先天性免疫路徑引起感染性相關腎臟病變之角色

計畫主持人：林口長庚紀念醫院腎臟科楊智偉

結果簡介：小鼠吞噬細胞及腎間質細胞內活化 Toll-like receptor 3，會引發不同的發炎先趨激素及細胞內生物訊息傳導路徑，影響腎臟疾病。

計畫名稱：環境鉛暴露與成人型糖尿病腎病變病患腎機能不全的惡化

計畫主持人：林口長庚紀念醫院腎臟科林杰樑

結果簡介：身體鉛負荷量,是第二型糖尿病腎病變腎功能惡化的重要危險因子。進一步將檢驗：鉛解毒劑對治療第二型糖尿病腎病變腎功能惡化是否有延緩效果。

計畫名稱：Adiponectin 基因表達調控及常見之基因多型性對基因表達之影響

計畫主持人：台灣大學醫學院臨床醫學研究所楊偉勛

結果簡介： IL-1β、aldosterone 以及 tunicamycin 造成的胰島素敏感性降低和 adiponectin 的表現有關。

計畫名稱：胰島素阻抗大鼠其脂質代謝異常之研究

計畫主持人：台北榮民總醫院教學研究部何橈通

結果簡介：在細胞誘發胰島素阻抗後，胰島素刺激的長鏈脂肪酸攝取會更加顯著，且異丙腎上腺素造成的脂肪酸釋放現象會降低。說明了在胰島素阻抗狀態，胰島素亦無法正常調節脂肪酸的釋放。

計畫名稱：環境雌激素影響骨骼肌中胰島素刺激葡萄糖傳輸機制之研究

計畫主持人：台灣大學醫學院附設醫院實驗診斷科蔡克嵩

結果簡介：環境雌激素物質可能具有影響骨骼肌細胞分化及葡萄糖利用的能力。

小兒科學門

計畫名稱：兒童慢性 B 型肝炎病毒感染自然病程影響因子之長程研究

計畫主持人：台灣大學醫學院小兒科張美惠

結果簡介：多數肝癌兒童的 B 肝病毒基因相當特別，含有核前二區基因刪除等特別的序列，並與慢性 B 肝帶原兒童的序列不同。

計畫名稱：國人馬凡氏症候群分子生物之研究

計畫主持人：台北市榮民總醫院兒童醫學部牛道明

結果簡介：使用 Denaturing High-performance Liquid Chromatography (DHPLC)的方法來篩檢國人馬凡氏症候群，共發現了 15 個之前並未發表且不同

的基因突變點。

計畫名稱：胎盤生長因子在氣喘致病機轉中所扮演的角色

計畫主持人：台灣大學醫學院小兒科曹伯年

結果簡介：胎盤生長因子在引發氣喘致病機轉中扮演重要角色，並釐清是哪些基因和呼吸道敏感度增加有關。

計畫名稱：繼發於後天性心臟右側枝傳導不良之 QT 延長是否會影響心臟之 repolarization 而導致心律不整

計畫主持人：台灣大學醫學院小兒科吳美環

結果簡介：法洛氏四重症術後病人其心電圖指標(含右側傳導障礙、繼發性 QT 間距延長及心律不整誘發性)皆較單純心室中膈缺損病人嚴重，這與其右心室擴張及肺動脈瓣逆流有密切之關係，且可能為惡化之因果循環。

計畫名稱：絲氨酸蛋白脢抑制劑 nafamostat mesilate 與 gabexate mesilate 減少過敏原引發的呼吸道發炎及嗜酸性白血球增加

計畫主持人：成功大學醫學院小兒學科王志堯

結果簡介：nafamostat mesilate 與 gabexate mesilate 可用於抑制氣喘。

國科會 96 年年報—內科(二)學門

一、 學門研究主題說明

本學門涵蓋三大領域：血液領域(包括血液科、腫瘤科、風濕免疫科與感染科)、腎臟領域(包括腎臟科、內分泌科與新陳代謝科)以及小兒科領域。

以血液領域而言，分子標靶治療(molecular targeted therapy)是血液科與腫瘤科未來發展的重點。因此，相關的信息傳導路徑的探討與修飾為重要的研究項目。此外，台灣地區某些感染症造成的惡性腫瘤與自體免疫疾病，也是研究的重點。

腎臟領域的發展則著重在危害國人健康的重要疾病，如末期腎病與糖尿病腎病變。研究的觀點也由腎素-血管張素系統之探討，擴展至 Dopamine、Kinin- bradykin、HO-1 和各種訊息傳導路徑等。至於內分泌與新陳代謝學門則包含內分泌器官功能亢進或低下，以及糖尿病及其併發症的病因與治療學研究。

小兒科的研究範圍則較為廣泛，包括小兒感染症、小兒心臟病、小兒神經疾病、肝炎、氣喘免疫、新生兒學與血液腫瘤等。其中對於過敏氣喘的致病機轉與治療，以及各種感染症的流行病學與相關研究，更是其中的重點。

二、重要研究成果

1. 在”Nucleophosmin 突變在原發急性骨髓性白血病”的研究中發現：急性骨髓性白血病（AML）病人中有 19.1%有 nucleophosmin（NPM）基因之突變。而此突變較容易出現在 Karyotype 為正常的病人，同時年紀愈輕發生率愈低。
2. 在”造血幹細胞移植的潛在性 B 型肝炎感染”的研究中發現：有 66%在移植前無法測到 HBV-DNA 的病人，在移植後可以測到 HBV-DNA，但移植前 HBV-DNA 是否可以測到和移植後肝炎發作並無相關。本研究另外發現〝迷你移植〞和 HBV 活化最有關聯。
3. 去莢膜的克雷白氏肺炎桿菌感染人類的單核球細胞和 T 淋巴球能引發內質網壓力的產生、細胞的凋亡和 HLA-B27 基因 promoter 的活化，但卻不會在腸道上皮細胞造成這種現象，顯示此菌株的感染與僵直性脊椎炎的引發有密切的相關。
4. 在老鼠關節炎的模式中證實：予過量表現 PTEN 的治療顯示能有效的抑制關節炎的發生，包括臨床上關節炎嚴重程度、放射線學的表徵和病理組織染色所呈現的變化。PTEN 的基因治療也能減少關節炎發生時合併所產生的新生血管現象和導致滑膜細胞的凋亡。
5. 在” 先天性免疫路徑引起感染性相關腎臟病變之角色”的研究中發現：小鼠吞噬細胞及腎間質細胞內活化 Toll-like receptor 3，會引發不同的發炎先趨激素及細胞內生物訊息傳導路徑，影響腎臟疾病。
6. 在” 環境鉛暴露與成人型糖尿病腎病變病患腎機能不全的惡化”的研究中發現：身體鉛負荷量,是第二型糖尿病腎病變腎功能惡化的重要危險因子。進一步將檢驗：鉛解毒劑對治療第二型糖尿病腎病變腎功能惡化是否有延緩效果。
7. 在”Adiponectin 基因表達調控及常見之基因多型性對基因表達之影響”的研究中發現：IL-1β、aldosterone 以及 tunicamycin 造成的胰島素敏感性降低和 adiponectin 的表現有關。
8. 在”胰島素阻抗大鼠其脂質代謝異常之研究”的研究中發現：在細胞誘發胰島素阻抗後，胰島素刺激的長鏈脂肪酸攝取會更加顯著，且異丙腎上腺素造成的脂肪酸釋放現象會降低。說明了在胰島素阻抗狀態，胰島素亦無法正常調節脂肪酸的釋放。

9. 在”兒童慢性 B 型肝炎病毒感染自然病程影響因子之長程研究”的研究中發現：多數肝癌兒童的 B 肝病毒基因相當特別，含有核前二區基因刪除等特別的序列，並與慢性 B 肝帶原兒童的序列不同。
10. 在” 胎盤生長因子在氣喘致病機轉中所扮演的角色”的研究中發現：胎盤生長因子在引發氣喘致病機轉中扮演重要角色，並釐清是哪些基因和呼吸道敏感度增加有關。
11. 在”繼發於後天性心臟右側枝傳導不良之 QT 延長是否會影響心臟之 repolarization 而導致心律不整”的研究中發現：法洛氏四重症術後病人其心電圖指標(含右側傳導障礙、繼發性 QT 間距延長及心律不整誘發性)皆較單純心室中膈缺損病人嚴重，這與其右心室擴張及肺動脈瓣逆流有密切之關係，且可能為惡化之因果循環。
12. 在”絲氨酸蛋白脢抑制劑 nafamostat mesilate 與 gabexate mesilate 減少過敏原引發的呼吸道發炎及嗜酸性白血球增加”的研究中發現：nafamostat mesilate 與 gabexate mesilate 可用於抑制氣喘。

三、請推薦本學門95年度較具代表性之專題計畫（依推薦順位提出3件）

1. 台灣大學醫學院內科田蕙芬教授是血液學門研究成果之代表，題目為 Nucleophosmin 突變在原發急性骨髓性白血病的探討，計畫編號為 NSC95-2314-B0-022K-3-MY2。
2. 長庚醫院大學醫學院楊智偉教授是腎臟科研究成果代表，題目為先天性免疫路徑引起感染性相關腎臟病變之角色，計畫編號為 NSC 95-2314-B-182A-015。
3. 台灣大學醫學院小兒科張美惠教授是小兒科研究成果代表，題目為兒童慢性 B 型肝炎病毒感染自然病程影響因子之長程研究，計畫編號為 NSC 95-2314- B002-019。