

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 95-2312-B-002-001-

執行期間：95年01月01日至95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：臨時工：蘇玉芬

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 96 年 01 月 16 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，但在臨床上的處置均以藥物為主。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”，也率先在本學門相關的疾病中使用。因此，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94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(包括血管新生及幹細胞)與新抗癌藥物(特別是標靶治療)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 26.8%、7.6%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 與禽流感的例子更提醒我們，這些新興傳染病可能從地區性的小事件，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)

雖然人才濟濟，但因研究經費受限及研究主題範圍太廣，加上研究人力仍嫌不足，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)

中國大陸之競爭力越來越強，研究材料之取得較我國為易，中國大陸南部與我國地域上之競爭力類似，病例數又多，近年來積極培養研究人才，未來競爭力不可小看。

五、學門未來發展之規劃重點、推動策略及預期效應

1. 短期

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，結合基礎與臨床，投入較多資源，以期具有國際性的研究水準。

3. 長期

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。

以下舉幾個例子

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。

川崎氏症，又稱為皮膚黏膜淋巴結症候群，原因不明，但好發於包括台灣的東方人嬰幼兒。川崎氏症常併發心臟的冠狀動脈血管炎，是造成我國學齡前兒童心血管病變最常見的原因之一。雖然臨床上以免疫球蛋白治療已可以減少合併症產生，但對於病因及致病機轉仍有很大研究空間，也是我們具有優勢的研究項目。

小兒登革熱亦應列為重點。目前台灣對於登革熱，主要針對流行病學和病毒的研究，但對病患血液樣本的收集系統沒有建立，因此無法了解第二次不同型病毒感染後的免疫反應。面對此一來勢洶洶的出血性炎症反應，只有從免疫基因感受性，病毒造成的免疫反應，以及病患在感染後不同階段的臨床表徵加以了解，才能提出防治之道。

六、九十四年學門推動成果

血液科、腫瘤科、風溼免疫科及感染科學門

1. 計畫名稱：胃黏膜相關性淋巴組織(MALT)淋巴瘤幽門桿菌非依賴性和高惡性度細胞轉型分子機轉之探討

計畫主持人：國立臺灣大學醫學院內科鄭安理

結果簡介：c-Myc、survivin、和 BAFF (B cell - activating factor) 的過度表現與高惡性度和低惡性度胃 MALT 淋巴瘤對幽門桿菌的非依賴性有明顯之相關性。這種過度表現和 NF- κ B 在淋巴瘤細胞株的活化有關。而造成高惡性度及低惡性度胃 MALT 淋巴瘤對幽門桿菌根除的不同反應，是來自不同來源(clonality)的 MALT 淋巴瘤 (clonality)。

2. 計畫名稱：DNA 修復蛋白 NBS1 在頭頸癌之臨床意義以及在致病機轉與化療抗藥性扮演之角色

計畫主持人：臺北榮民總醫院內科部腫瘤科楊慕華

結果簡介：NBS1 與磷酸化 AKT 之表現有密切相關，NBS1 過度表現是重要預後因子，而其分子機轉可能與活化致癌訊息傳導途徑 PI3-kinase /AKT 有關。

3. 計畫名稱：應用抗人類血管新生基因 kallistatin 及 PTEN 治療

大老鼠膠原質誘導關節炎

計畫主持人：國立成功大學醫學系內科學科王崇任

結果簡介：這兩種基因的治療能經由抗血管新生和抗發炎機轉達到抑制老鼠關節炎。

4. 計畫名稱：全身性紅斑狼瘡患者單核性細胞的異常氧化還原狀態與其免疫反應低下之間關係的研究

計畫主持人：國立臺灣大學醫學院分子醫學研究所余家利

結果簡介：這些患者容易遭受一些氧化代謝產物的傷害，也容易造成細胞凋亡，而抗雙鏈去氧核糖核酸的抗體可能與這些氧化還原的異常有關。

5. 計畫名稱：敗血症中性荷爾蒙調控免疫系統之相關分子機轉的研究

計畫主持人：高雄醫學大學醫學系內科陳彥旭

結果簡介：雖然性荷爾蒙對 NOS2 和 E1k-3 的表現有影響，但 E1k-3 在不同性別對敗血症的反應中並無扮演重要角色。

腎臟科、新陳代謝及內分泌學門

1. 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：長庚紀念醫院腎臟科楊智偉

結果簡介：利用鉤端螺旋體腎炎模式，可探討在腎間質細胞內活化類鐸受體 3，引發發炎先趨激素的細胞內生物訊息傳導路徑。此外，IL-1 預先治療下的腎間質細胞，活化類鐸受體 3 對於發炎先趨激素分泌有合成作用。

2. 計畫名稱：磷脂酶A₂ 在腎絲球硬化中的角色

計畫主持人：高雄醫學大學醫學系內科陳鴻鈞

結果簡介：cPLA₂媒介OxLDL導致之足細胞凋亡現象，且OxLDL刺激鼠足細胞株可透過粒線體路徑，釋放出cytochrome c進而誘發細胞凋亡。

3. 計畫名稱：內皮素對 3T3-L1 脂肪細胞中脂肪分解的效應及其分子機轉

計畫主持人：國立陽明大學生理學研究所阮琪昌

結果簡介：內皮素誘發這些細胞進行的脂肪分解作用，與以往異丙腎上腺素刺激環單磷酸腺苷所媒介之路徑不同，而是透過 ERK 之活化作用。

4. 計畫名稱:利鈉肽在近側腎小管細胞對high glucose/ROS/NF- κ B

訊息傳遞路徑的影響

計畫主持人：高雄醫學大學醫學系辛錫璋

結果簡介：在高糖分條件下經 ROS/ NF- κ B 途徑造成之發炎反應

中，利鈉肽可能有抗發炎的作用。

5. 計畫名稱：Lovastatin 誘導甲狀腺未分化癌產生細胞凋亡及分化

蛋白質學變化之分析

計畫主持人：國立臺灣大學醫學院內科張天鈞

結果簡介：lovastatin 可以誘發甲狀腺未分化癌細胞的凋亡，而

這些型態及生化分化現象，確因某些蛋白質變化所致。

小兒科學門

1. 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：病毒量及病毒全長基因變化之探討

計畫主持人：國立臺灣大學醫學院小兒科張美惠

結果簡介：慢性 B 型肝炎病毒感染兒童在長程追蹤不同過程中，在不同階段有不同的 B 肝病毒基因突變頻率及好發點，這些突變與其不同的臨床表現可能有關。

2. 計畫名稱：內毒素前置處理對新生鼠腦缺氧缺血的神經保護之研究

計畫主持人：國立成功大學醫學系小兒科黃朝慶

結果簡介：新生幼鼠缺血性窒息腦病變的保護機致可藉由缺血前，以低量內毒素處置增加 eNOS 表現來達成。

3. 計畫名稱：D 血清群非傷寒沙門氏菌的血清型分布, 抗藥性與抗藥性機制

計畫主持人：長庚紀念醫院小兒科邱政洵

結果簡介：近年來逐漸增多的侵襲性 D 群沙門氏菌感染，可能是由數種以往少見但較為侵襲性的腸炎沙門氏菌菌株(clones)的擴散所造成。

4. 計畫名稱：以樹突細胞為主的免疫療法治療在小鼠的殘餘血癌疾病模式

計畫主持人：國立臺灣大學醫學院小兒科周獻堂

結果簡介：利用小鼠血癌疾病模式，可以測試以樹狀細胞為主的免疫療法，作為臨床化學療法後的殘餘腫瘤的輔助治療，避免腫瘤的復發。

5. 計畫名稱：利用表面張力素為引導注入肺部 budesonide 來治療有慢性肺疾病高危險群的早產兒

計畫主持人：中國醫藥大學醫學系葉純甫

結果簡介：經由氣管內給予 budesonide，可以使嚴重呼吸窘迫症候群的早產兒早點拔管，而且較不會引起慢性肺部疾病。