

高雄醫學大學研發電子報

一、研究新知

- Targeting IL-17B–IL-17RB signaling with an anti–IL-17RB antibody blocks pancreatic cancer metastasis by silencing multiple chemokines

Heng-Hsiung Wu, Wendy W. Hwang-Verslues, Wen-Hsin Lee, Chun-Kai Huang, Pei-Chi Wei, Chia-Lin Chen, Jin-Yuh Shew, Eva Y.-H.P. Lee, Yung-Ming Jeng, Yu-Wen Tien, Che Ma, Wen-Hwa Lee (李文華院士) *J. Exp. Med.* 2015 (DOI: 10.1084/jem.20141702)

Pancreatic cancer has an extremely high mortality rate due to its aggressive metastatic nature. Resolving the underlying mechanisms will be crucial for treatment. Here, we found that overexpression of IL-17B receptor (IL-17RB) strongly correlated with postoperative metastasis and inversely correlated with progression-free survival in pancreatic cancer patients. Consistently, results from ex vivo experiments further validated that IL-17RB and its ligand, IL-17B, plays an essential role in pancreatic cancer metastasis and malignancy. Signals from IL-17B–IL-17RB activated CCL20/CXCL1/IL-8/TFF1 chemokine expressions via the ERK1/2 pathway to promote cancer cell invasion, macrophage and endothelial cell recruitment at primary sites, and cancer cell survival at distant organs. Treatment with a newly derived monoclonal antibody against IL-17RB blocked tumor metastasis and promoted survival in a mouse xenograft model. These findings not only illustrate a key mechanism underlying the highly aggressive characteristics of pancreatic cancer but also provide a practical approach to tackle this disease.

A gp130–Src–YAP module links inflammation to epithelial regeneration

Koji Taniguchi, Li-Wha Wu (吳梨華教授), Sergei I. Grivennikov, Petrus R. de Jong, Ian Lian, Fa-Xing Yu, Kepeng Wang, Samuel B. Ho, Brigid S. Boland, John T. Chang, William

J. Sandborn, Gary Hardiman, Eyal Raz, Yoshihiko Maehara, Akihiko Yoshimura, Jessica Zucman-Rossi, Kun-Liang Guan, Michael Karin

Nature 519, 57-62 (doi:10.1038/nature14228)

Inflammation promotes regeneration of injured tissues through poorly understood mechanisms, some of which involve interleukin (IL)-6 family members, the expression of which is elevated in many diseases including inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. Here we show in mice and human cells that gp130, a co-receptor for IL-6 cytokines, triggers activation of YAP and Notch, transcriptional regulators that control tissue growth and regeneration, independently of the gp130 effector STAT3. Through YAP and Notch, intestinal gp130 signalling stimulates epithelial cell proliferation, causes aberrant differentiation and confers resistance to mucosal erosion. gp130 associates with the related tyrosine kinases Src and Yes, which are activated on receptor engagement to phosphorylate YAP and induce its stabilization and nuclear translocation. This signalling module is strongly activated upon mucosal injury to promote healing and maintain barrier function.

二、研究論文分享

題目： Peginterferon alfa-2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 2 receiving haemodialysis: a randomised trial.

作者： Liu, Chen-Hua; Liu, Chun-Jen; Huang, Chung-Feng(附院 職業病科 黃釗峰); Lin, Jou-Wei; Dai, Chia-Yen(附院 肝膽胰內科 戴嘉言); Liang, Cheng-Chao; Huang, Jee-Fu(附院 肝膽胰內科 黃志富); Hung, Peir-Haur; Tsai, Hung-Bin; Tsai, Meng-Kun; Lee, Chih-Yuan; Chen, Shih-I; Yang, Sheng-Shun; Su, Tung-Hung; Yang, Hung-Chih; Chen, Pei-Jer; Chen, Ding-Shinn; Chuang, Wan-Long(附院 肝膽胰內科 莊萬龍); Yu, Ming-Lung(附院 肝膽胰內科 余明隆); Kao, Jia-Horng.

Gut. 2015 Feb;64(2):303-11. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307080. Epub 2014 Apr 19.

摘要：

OBJECTIVE: Data comparing the efficacy and safety of combination therapy with peginterferon plus low-dose ribavirin and peginterferon monotherapy in treatment-naïve haemodialysis patients with hepatitis C virus genotype 2 (HCV-2) infection are limited.

DESIGN: In this randomised trial, 172 patients received 24 weeks of peginterferon alfa-2a 135 µg/week plus ribavirin 200 mg/day (n=86) or peginterferon alfa-2a 135 µg/week (n=86). The efficacy and safety endpoints were sustained virological response (SVR) rate and adverse event (AE)-related withdrawal rate.

RESULTS: Compared with monotherapy, combination therapy had a greater SVR rate (74% vs 44%, relative risk (RR): 1.68 [95% CI 1.29 to 2.20]; $p < 0.001$). The beneficial effect of combination therapy was more pronounced in patients with baseline viral load $\geq 800,000$ IU/mL than those with baseline viral load $< 800,000$ IU/mL (RR: 3.08 [95% CI 1.80 to 5.29] vs. RR: 1.11 [95% CI 0.83 to 1.45]; interaction $p = 0.001$). Patients receiving combination therapy were more likely to have a haemoglobin level of < 8.5 g/dL (70% vs. 8%, risk difference (RD): 62% [95% CI 50% to 73%]; $p < 0.001$) and required a higher dosage [mean: 13,417 vs. 6667 IU/week, $p = 0.027$] of epoetin β to manage anaemia than those receiving monotherapy. The AE-related withdrawal rates were 6% and 3% in combination therapy and monotherapy groups, respectively (RD: 2% [95% CI -4% to 9%]).

CONCLUSIONS: In treatment-naïve haemodialysis patients with HCV-2 infection, combination therapy with peginterferon plus low-dose ribavirin achieved a greater SVR rate than peginterferon monotherapy. Most haemodialysis patients can tolerate combination therapy.

題目：Enhanced reactive oxygen species overexpression by CuO nanoparticles in poorly differentiated hepatocellular carcinoma cells

作者：Kung, Mei-Lang; Hsieh, Shu-Ling; Wu, Chih-Chung; Chu, Tian-Huei; Lin, Yu-Chun; Yeh, Bi-Wen; Hsieh, Shuchen(藥學系 謝淑貞)

Nanoscale, 2015, 7, 1820-1829

摘要：

Copper oxide nanoparticles (CuO NPs) are known to exhibit toxic effects on a variety of cell types and organs. To determine the oxidative impact of CuO NPs on hepatocellular carcinoma (HCC) cells, well-differentiated (HepG2) and poorly differentiated (SK-Hep-1) cells were exposed to CuO NPs. Cell viability assay showed that the median inhibition concentration (IC₅₀) for SK-Hep-1 and HepG2 cells was 25 µg ml⁻¹ and 85 µg ml⁻¹, respectively. Cellular fluorescence intensity using DCFH-DA staining analysis revealed significant intracellular reactive oxygen species (ROS) generation of up to 242% in SK-Hep-1 cells, compared with 86% in HepG2 cells. HPLC analysis demonstrated that a CuO NP treatment caused cellular GSH depletion of 58% and a GSH/GSSG ratio decrease to [similar]0.1 in SK-Hep-1 cells. The oxidative stress caused by enhanced superoxide anion production was observed in both HepG2

(146%) and SK-Hep-1 (192%) cells. The Griess assay verified that CuO NPs induced NO production (170%) in SK-Hep-1 cells. Comet assay and western blot further demonstrated that CuO NPs induced severe DNA strand breakage (70%) in SK-Hep-1 cells and caused DNA damage via increased γ -H2AX levels. These results suggest that well-differentiated HepG2 cells possess a robust antioxidant defense system against CuO NP-induced ROS stress and exhibit more tolerance to oxidative stress. Conversely, poorly differentiated SK-Hep-1 cells exhibited a deregulated antioxidant defense system that allowed accumulation of CuO NP-induced ROS and resulted in severe cytotoxicity.

三、最新消息

- 1.健康資料庫研究設計諮詢服務預約：**服務對象**：凡有興趣申請健康資料加值中心之資料庫者，含高醫教職員工生及校外研究人員，皆可申請資料庫研究諮詢服務。**費用**：免費。**預約辦法**：請先找出您方便的開放時段填寫並送出線上預約單，完成預約後本中心將寄送確認信給您。相關服務網址如下：<http://cchia.kmu.edu.tw/index.php/健康資料庫協作諮詢預約>。
- 2.公告臨床醫學研究部醫學統計分析及生物資訊研究室 104 年 3-4 月份統計諮詢時間，歡迎本院校同仁善加利用。敬請使用 google 預約表單進行統計預約 (<http://goo.gl/gIjpyr>)。
 - 1)開放之統計諮詢時間：週一至週四下午 2~5 點，週五上午 9 點~12 點，統計諮詢預約開放時段詳見醫研部網站(<http://goo.gl/gIjpyr>)
 - 2)預約方式：
請在下列網址填寫預約申請，本部約定好時間後將寄送預約通知單告知諮詢時間。
<http://goo.gl/gIjpyr>
 - 3)每位同仁每次諮詢時間以 1 小時為限，敬請多加利用。
 - 4)第一次預約者，請申請人或主持人務必到場說明。承辦人:王昱蒼 聯絡分機:5335

3.恭賀本校生物醫學暨環境生物學系鄭添祿教授榮獲科技部 103 年度傑出研究獎!

四、徵求計畫

1. 科技部公開徵求 104 年度「補助任務導向型團隊赴國外研習計畫」!本(104)年度關鍵性之科技及人文社會研究項目計有 15 項，國外研習機構在新增或刪除後計有 56 所，可前往合作及研習之實驗室超過 130 間。年度關鍵領域及國外研習機構請參閱附檔，另本案作業要點及相關文件請至科技部科教國合司相關網頁參考。計畫申請人請於 104 年 4 月 27 日下午 5 時前(以系統送出為憑)完成線上申請同時副知研發處，以利彙整函送科技部申請。另國外研習機構參考意見：申請人(計畫主持人)應提醒擬前往之國外研習機構指導人直接將意見於 104 年 5 月 11 日前寄達科技部業務承辦人。
2. 科技部 105 年度學術攻頂研究計畫構想書自即日起受理申請!計畫主持人及申請機構請務必先行詳閱本計畫徵求公告各項規定。有意申請者請於 104.7.16(校內截止日)完成線

上申請作業並繳交送出，同時備齊推薦書送研發處彙整，以利函送科技部申請。有關計畫徵求公告(含構想申請書及申請機構推薦書表格)、學術攻頂計畫構想書 WWW 線上申請作業使用注意事項可至科技部網站下載。

3. 科技部公開徵求國內大學院校博士班研究生 104 年赴中歐維謝格勒基金會成員國短期進修研究計畫。依據科技部與中歐國際維謝格勒基金會（International Visegrad Fund）100 年簽署科學合作備忘錄，科技部徵求 104 年在學博士班研究生赴中歐國際維謝格勒基金會成員國（捷克、匈牙利、波蘭、斯洛伐克）從事短期進修研究。有意申請者請於 104 年 4 月 17 日(校內截止日)備齊資料送研發處彙整以利函送科技部申請。本計畫補助之申請須知可至科技部網站參閱。
4. 「2015 年行政院傑出科技貢獻獎」選拔，即日起受理推薦！推薦參與選拔案件請檢送推薦書 1 式 5 份、著作及其他送審資料 1 式 4 份(分 4 袋裝)及已填妥資料的推薦書之 Word 或 PDF 電子檔 1 份，於 104 年 4 月 20 日寄達科技部，逾期恕不受理(郵戳為憑)。相關電子檔案另公布於本部網站首頁(<http://www.most.gov.tw>)「學術研究」之「補助獎勵辦法及表格」項下之「獎勵科技人才」，請自行下載使用。受理單位：科技部綜合規劃司承辦人周國蘭小姐（地址：台北市（106）和平東路 2 段 106 號 18 樓）；聯絡電話：（02）27377569。
5. 科技部公開徵求 2016 年臺俄(MOST-RFBR)雙邊合作專題研究計畫，即日起受理申請！此次係徵求科技部與俄羅斯基礎研究基金會（RFBR）議定之雙邊合作計畫。本次徵求之合作計畫未設優先領域，只要為科技部與俄方 RFBR 均列屬之學門主題均可提出申請，年度作業時程如下：受理申請日期: 104.7.14 前（校內截止日）。申請方式：我方計畫主持人須符合科技部專題研究計畫申請人資格，並請自科技部「學術研發服務網登入」頁內依科技部專題研究計畫要點規定，在「雙邊協議專案型國際合作計畫(Joint Call)」頁面下，以線上方式於 104.7.14 前完成繳交送出計畫書，詳細申請方式，請參閱附錄徵求說明。俄方計畫主持人應同時向俄方 RFBR 於其線上系統提出申請，RFBR 公告網址：http://www.rfbr.ru/rffi/ru/international_announcement/o_1923741。
6. 「科技部補助專題研究計畫作業要點」第三點修正，自即日生效！修正後全文請參閱科技部網站。
7. 科技部 105 年度「博士生赴國外研究」及「赴國外從事博士後研究」兩項申請案，本年 6 月至 7 月受理申請！旨揭補助案之作業要點及相關規定，可於科技部網站或至附件下載查詢。申請前請下載最新版本之申請人應注意事項，並詳讀受補助人應注意事項。

申請程序：

(一) 博士生國外研究(千里馬計畫)

申請人除須於科技部網站作業系統繳送申請資料之外，尚須透過推薦機構（即國內就讀學校）提出申請。

申請人須於 6 月 1 日至 7 月 30 日(校內截止日)於科技部網站完成線上申請資料繳交。

(二) 赴國外從事博士後研究

以申請人個人名義申請，無須透過就讀或服務機關提出申請。

申請人須於6月1日至7月31日中午12時之期間內於科技部網站完成線上申請。
申請人列印系統產生之申請書合併檔首頁並簽名，於8月10日前寄達科技部俾便科技部確認提出申請，逾期未完成此程序者不予受理。

可於105年10月31日前取得博士學位並與科技部完成簽約作業後，抵達國外機構報到之博士生，亦得以個人名義提出申請。

8. 修正「科技部補助特約研究人員從事三年期特約研究計畫作業要點」第十一點，名稱並修正為「科技部補助特約研究人員從事特約研究計畫作業要點」，並自即日起生效，修正後全文請參閱科技部網站。
9. 科技部科教國合司104年「科普講座計畫」即日起受理申請。申請人需循科技部專題研究計畫線上申請方式提出申請，申請人須於104年4月16日（星期四）下午5時前完成線上申請作業，同時副知本校研發處以利彙整函送科技部申請。計畫內容、申請、審查及其他相關辦法與表格，請參閱科技部網頁最新消息。
10. 104年度「高醫-奇美學術合作專題研究計畫」即日起開始接受申請，請於4月2日下午5點前將1.計畫申請書及研究績效表、2.計畫主持人及共同主持人之資料表、3.執行同意書、4.申請截止日期前五年內已出版最具代表性或與計畫內容相關之學術著作（至多五篇）各一式三份送至研發處學研組彙辦（逾期不接受申請）。
11. 中央研究院「104年度第2梯次獎勵國內學人短期來院訪問研究」即日起至104年4月15日止受理線上申請。中央研究院為加強與國內大專院校及學術研究機構之學術交流、協助國內產業基礎科技之研發，特訂定「中央研究院獎勵國內學人短期來院訪問研究作業要點」，獎勵國內學人來院從事短期訪問或參與研究工作。申請者請於4月15日前至中央研究院學術服務系統（網址：http://db3n2u.sinica.edu.tw/~textdb/program/index_whichIdentity.php）線上填寫相關資料並完成上傳後，列印1式3份，由服務機關於4月25日前備函，逕向本院各相關研究所（中心）提出申請。俟核定通過後再行上線填報合約書。本梯次受理申請來院訪問之期間為：104年7月至12

五、校外合作專區

高醫大中山大學學術交流

1. 恭喜生物醫學暨環境生物學系鄭添祿教授、生物醫學暨環境生物學系張學偉教授及天然藥物研究所張芳榮教授榮獲103學年度「國立中山大學與高雄醫學大學合作研究優秀學者獎」。
2. 中山高醫103年學術成果發表會訂於104年4月10日(周五)辦理(地點：中山大學國研大樓1樓華立廳)當日9:30開始報到，活動10點正式開始。10:30專題演講特地邀請本校附設中和紀念醫院余明隆副院長至中山大學演講，敬請有興趣之同仁撥冗共襄盛舉！敬請參與雙方合作計畫之人員(教師及學生)務必撥冗參與，謝謝！報名網站及相關議程請參閱網址：

<https://docs.google.com/forms/d/14hDcKyqtM0BN0n8wkUEWj5tpBBzrWctJcF1hEa-ucIQ/viewform?c=0&w=1>

3.經費變更表請至[研發處網站-中山高醫合作經費變更表](#)網站下載，謝謝！

六、研究榮譽榜

(一) 論文 (感謝圖書資訊處提供資料)

1.本單元定期收錄高醫研究論文發表於 SCI/SSCI 資料庫且發表期刊影響指數(Impact Factor>5)或該領域排名前 10%之優良期刊。本期資料庫更新日期：2015 年 02 月 01 日至 2015 年 02 月 28 日。網址如下：

<http://olis.kmu.edu.tw/index.php/component/content/article/29-sci-ssci-honor/221-2013-08-sci-ssci>

2015 年 02 月份本校研究人員發表 SCI/SSCI 論文榮譽榜

序號	作者/單位	篇名	出處	影響指數
1	Liu, Chen-Hua; Liu, Chun-Jen; Huang, Chung-Feng(附院 職業病科 黃釗峰); Lin, Jou-Wei; Dai, Chia-Yen(附院 肝膽胰內科 戴嘉言); Liang, Cheng-Chao; Huang, Jee-Fu(附院 肝膽胰內科 黃志富); Hung, Peir-Haur; Tsai, Hung-Bin; Tsai, Meng-Kun; Lee, Chih-Yuan; Chen, Shih-I; Yang, Sheng-Shun; Su, Tung-Hung; Yang, Hung-Chih; Chen, Pei-Jer; Chen, Ding-Shinn; Chuang, Wan-Long(附院 肝膽胰內科 莊萬龍); Yu, Ming-Lung(附院 肝膽胰內科 余明隆); Kao, Jia-Horng	Peginterferon alfa-2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 2 receiving haemodialysis: a randomised trial	GUT v.64 n.2 p.303-311	13.319

2	Kung, Mei-Lang; Hsieh, Shu-Ling; Wu, Chih-Chung; Chu, Tian-Huei; Lin, Yu-Chun; Yeh, Bi-Wen; Hsieh, Shuchen(藥學系 謝淑貞)	Enhanced reactive oxygen species overexpression by CuO nanoparticles in poorly differentiated hepatocellular carcinoma cells	NANOSCALE v.7 n.5 p.1820-1829	6.739
3	Wang, Ming-Chuan; Chang, Ying-Hua; Wu, Chih-Chieh; Tyan, Yu-Chang(醫學影像暨放射醫學科 田育彰); Chang, Hua-Chien; Goan, Yih-Gang; Lai, Wu-Wei; Cheng, Pin-Nan; Liao, Pao-Chi	Alpha-Actinin 4 Is Associated with Cancer Cell Motility and Is a Potential Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer	JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY v.10 n.2 p.286-301	5.8
4	Lee, S. -Y.; Chen, S. -L.(醫學系神經學科 陳秀蘭); Chang, Y. -H.; Chen, P. -S.; Huang, S. -Y.; Tzeng, N. -S.; Wang, C. -L.; Wang, L. -J.; Lee, I. -H.; Wang, T. -Y.; Chen, K. -C.; Yang, Y. -K.; Hong, J. -S.; Lu, R. -B.	Correlation of plasma brain-derived neurotrophic factor and metabolic profiles in drug-naive patients with bipolar II disorder after a twelve-week pharmacological intervention	ACTA PSYCHIATRIC A SCANDINAVI CA v.131 n.2 p.120-128	5.545
5	Chen, Shih-Heng; Oyarzabal, Esteban A.; Sung, Yueh-Feng; Chu, Chun-Hsien; Wang, Qingshan; Chen, Shiou-Lan(醫學系 神經學科 陳秀蘭); Lu, Ru-Band; Hong, Jau-Shyong	Microglial Regulation of Immunological and Neuroprotective Functions of Astroglia	GLIA v.63 n.1 p.118-131	5.466
6	Hung, Szu-Ying; Shih, Ya-Chen; Tseng, Wei-Lung(藥學系 曾韋龍)	Tween 20-stabilized gold nanoparticles combined with adenosine triphosphate-BODIPY conjugates for the fluorescence detection of adenosine with more than 1000-fold selectivity	ANALYTICA CHIMICA ACTA v.857 p.64-70	4.517

7	Ma, Xiao; Wang, Moo-Chin(香妝品學系 王木琴); Feng, Jinyang; Zhao, Xiujian	Effect of solution volume covariation on the growth mechanism of Au nanorods using the seed-mediated method	ACTA MATERIALIA v.85 p.322-330	3.94
8	Hsieh, Ping-Chieh; Lee, Chon-Lin(公共衛生學系 李宗霖); Jen, Jen-Fon; Chang, Kuei-Chen	Complexation-flocculation combined with microwave-assisted headspace solid-phase microextraction in determining the binding constants of hydrophobic organic pollutants to dissolved humic substances	ANALYST v.140 n.4 p.1275-1280	3.906
9	Tsai, Chen-Liang; Lin, Yu-Chieh; Wang, Hui-Min(香妝品學系 王惠民); Chou, Tz-Chong	Baicalein, an active component of Scutellaria baicalensis, protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats (vol 153, pg 197, 2014)	JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY v.160 p.227-227	2.939
10	Wan, Yi-Ting; Chiang, Ching-Sui; Chen, Sharon Chia-Ju(醫學影像暨放射科學系 陳佳如); Wang, Chih-Chung; Wuang, Yee-Pay(職能治療學系 汪宜霈)	Profiles of visual perceptual functions in Down syndrome	RESEARCH IN DEVELOPMENTAL DISABILITIES v.37 p.112-118	2.735

11	Song, Wen; Xu, Xiaomei; Yao, Jen-Chih(基礎科學教育中心 姚任之)	A note on the condition numbers of convex sets	MATHEMATICAL PROGRAMMING v.149 n.1-2 p.459-463	1.984
----	---	--	--	-------

(二) 產學合作 (感謝產學營運處提供資料)

專利、技轉及產學合作榮譽榜 <http://ooiuc.kmu.edu.tw/index.php/zh-TW/榮譽榜>

發行人:劉景寬校長

編輯委員：陳宜民、楊俊毓、辛錫璋、莊麗月、顏正賢、蔡英美、鄭添祿、鄭丞傑、莊萬龍、黃志富、蘇育正、邱怡文、陳泊余、田育彰、黃啟清、林英助、馮嘉嫻、楊詠梅、王姿乃、陳逸夫、成令方、謝志昌

編輯小組：高煜凱、呂明嫻、林妍吟、劉美琪、劉玟姘、黃馨儀、林慧姿、陳靜宜、劉育君、陳淑真、蘇勤雅、郭淨紋、許幼青

執行編輯：莊麗月、田育彰、許幼青

發行單位：高雄醫學大學研究發展處

參與單位：七學院研發組、產學營運處、國際事務處、圖書資訊處、研究資源整合中心、附院臨床醫學研究部、小港研究暨教育訓練室、大同研究暨教育訓練室

電話：07-3121101-2322

傳真：07-3223170

網址：http://devel.kmu.edu.tw/front/bin/ptlist.phtml?Category=254