

## 高雄醫學大學研發電子報

### 一、研究新知

Enhancing S-adenosyl-methionine catabolism extends *Drosophila* lifespan

Fumiaki Obata & Masayuki Miura. *Nature Communications* 6, Article number: 8332

Published 18 September 2015

Methionine restriction extends the lifespan of various model organisms.

Limiting S-adenosylmethionine (SAM) synthesis, the first metabolic reaction of dietary methionine, extends longevity in *Caenorhabditis elegans* but accelerates pathology in mammals. Here, we show that, as an alternative to inhibiting SAM synthesis, enhancement of SAM catabolism by glycine N-methyltransferase (Gnmt) extends the lifespan in *Drosophila*. Gnmt strongly buffers systemic SAM levels by producing sarcosine in either high-methionine or low-sams conditions. During ageing, systemic SAM levels in flies are increased. Gnmt is transcriptionally induced in a dFoxO-dependent manner; however, this is insufficient to suppress SAM elevation completely in old flies. Overexpression of gnmt suppresses this age-dependent SAM increase and extends longevity. Pro-longevity regimens, such as dietary restriction or reduced insulin signalling, attenuate the age-dependent SAM increase, and rely at least partially on Gnmt function to exert their lifespan-extending effect in *Drosophila*. Our study suggests that regulation of SAM levels by Gnmt is a key component of lifespan extension.

原文連結：

<http://www.nature.com/ncomms/2015/150918/ncomms9332/full/ncomms9332.html>

### 二、研究論文分享

題目：Mutations in TBX18 Cause Dominant Urinary Tract Malformations via Transcriptional Dysregulation of Ureter Development

作者：Vivante A, Kleppa MJ, Schulz J, Kohl S, Sharma A, Chen J, Shril S, Hwang DY, Weiss AC, Kaminski MM, Shukrun R, Kemper MJ, Lehnhardt A, Beetz R, Sanna-Cherchi S, Verbitsky M, Gharavi AG, Stuart HM, Feather SA, Goodship JA, Goodship TH, Woolf AS, Westra SJ, Doody DP, Bauer SB, Lee RS, Adam RM, Lu W, Reutter HM, Kehinde EO, Mancini EJ, Lifton RP, Tasic V, Lienkamp SS, Jüppner H, Kispert A, Hildebrandt F. *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS* v.97 n.2 p.291-301

## 摘要：

Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) are the most common cause of chronic kidney disease in the first three decades of life. Identification of single-gene mutations that cause CAKUT permits the first insights into related disease mechanisms. However, for most cases the underlying defect remains elusive. We identified a kindred with an autosomal-dominant form of CAKUT with predominant ureteropelvic junction obstruction. By whole exome sequencing, we identified a heterozygous truncating mutation (c.1010delG) of T-Box transcription factor 18 (TBX18) in seven affected members of the large kindred. A screen of additional families with CAKUT identified three families harboring two heterozygous TBX18 mutations (c.1570C>T and c.487A>G). TBX18 is essential for developmental specification of the ureteric mesenchyme and ureteric smooth muscle cells. We found that all three TBX18 altered proteins still dimerized with the wild-type protein but had prolonged protein half life and exhibited reduced transcriptional repression activity compared to wild-type TBX18. The p.Lys163Glu substitution altered an amino acid residue critical for TBX18-DNA interaction, resulting in impaired TBX18-DNA binding. These data indicate that dominant-negative TBX18 mutations cause human CAKUT by interference with TBX18 transcriptional repression, thus implicating ureter smooth muscle cell development in the pathogenesis of human CAKUT.

**題目：** [STIM1 overexpression promotes colorectal cancer progression, cell motility and COX-2 expression](#)

**作者：** Wang JY, Sun J, Huang MY, Wang YS, Hou MF, Sun Y, He H, Krishna N, Chiu SJ, Lin S, Yang S, Chang WC. *Analytica Chimica Acta*. July 2015, Volume 884, pp 1-18.

## 摘要：

Tumor metastasis is the major cause of death among cancer patients, with >90% of cancer-related death attributable to the spreading of metastatic cells to secondary organs. Store-operated Ca(2+) entry (SOCE) is the predominant Ca(2+) entry mechanism in most cancer cells, and stromal interaction molecule 1 (STIM1) is the endoplasmic reticulum (ER) Ca(2+) sensor for store-operated channels. Here we reported that the STIM1 was overexpressed in colorectal cancer (CRC) patients. STIM1 overexpression in CRC was significantly associated with tumor size, depth of invasion, lymph node metastasis status and serum levels of carcinoembryonic antigen. Furthermore, ectopic expression of STIM1 promoted CRC cell motility, while depletion of STIM1 with short hairpin RNA inhibited CRC cell migration. Our data further suggested that STIM1 promoted CRC cell migration through increasing the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and production of prostaglandin E2 (PGE2). Importantly, ectopically expressed COX-2 or exogenous PGE2 were able to rescue migration defect in STIM1

knockdown CRC cells, and inhibition of COX-2 with ibuprofen and indomethacin abrogated STIM1-mediated CRC cell motility. In short, our data provided clinicopathological significance for STIM1 and SOCE in CRC progression, and implicated a role for COX-2 in STIM1-mediated CRC metastasis. Our studies also suggested a new approach to inhibit STIM1-mediated metastasis with COX-2 inhibitors.

### 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. 104 學年度「研究績優教師」獲獎名單如下連結 (<http://devel.kmu.edu.tw/index.php/zh-TW/%E5%AD%B8%E8%A1%93%E7%A0%94%E7%A9%B6%E7%B5%84/%E7%A0%94%E7%A9%B6%E7%B8%BE%E5%84%AA%E6%95%99%E5%B8%AB>),將於 104 年 10 月 16 日校慶典禮公開表揚,恭喜獲獎教師。

### 四、徵求計畫

1. 科技部公開徵求 2016 年台菲(律賓)雙邊科技合作計畫書，詳細申請辦法請參閱科技部網站。有意申請者請於 104.12.28(一)下午 5 時前完成線上申請作業並副本通知研發處，以利彙整函送科技部申請。
2. 科技部 105 年度跨領域整合型研究計畫補助案自即日起受理申請!本項跨領域整合型研究計畫構想書，請總計畫主持人務必至科技部網站(<http://www.most.gov.tw>)進入「學術研發服務網」點選「跨領域研究計畫構想書」製作，並請於 104 年 11 月 5 日(星期四)前依徵求公告規定將構想申請書線上傳送科技部(免備文)。
3. 科技部公開徵求 2016-2017 年臺英(MOST-RS)雙邊科技合作人員交流計畫，依科技部與英國皇家科學院(Royal Society in London)2008 年簽署之合作研究備忘錄，共同補助自然科學領域相關合作研究之人員互訪及研究耗材費用。申請日期自 2015 年 8 月 14 日起至 2015 年 10 月 15 日中午 12 時止(校內截止日)，詳細申請方式、所需表格及經費使用說明請至科技部科國司相關網頁內下載及參考。英方公告網址：<http://royalsociety.org/grants/schemes/international-exchanges/>
4. 科技部公開徵求 2016/2017 年臺灣與英國在生命科學領域之「國際夥伴關係建立暨交流計畫(International Partnering Awards, IPA)」與雙邊學術研討會。申請資格：我方申

請人(會議召集人或計畫主持人)須符合申請科技部專題研究計畫資格者；英方申請人須為已獲有BBSRC研究計畫補助者或是受聘於所屬國家級生命科學研究所之研究人員。受理申請日至2015年11月13日中午12:00(校內截止日)，英方BBSRC的申請截止日為當地時間2015年11月12日16:00，兩項方案詳細申請方式及所需之英文申請書表格，請至科技部科國司相關網頁內下載及參考。

5. 科技部公開徵求105年度「補助人文及社會科學研究圖書計畫」，計畫主持人請依科技部公告之重點議題(如附件二)，擇一進行規劃提出申請；每項議題請依備註欄之公告執行年期提出規劃。同一重點議題科技部至多擇優補助乙案。本計畫之申請案全面實施無紙化作業，不接受以書面資料提出申請，計畫主持人務必至科技部網站首頁製作並傳送計畫申請書，並於104.11.20(校內截止日)前繳交送出。對本作業要點規定如有疑問，請洽科技部人文司楊李榮副研究員，聯絡電話(02)27377549，email：[lryang@most.gov.tw](mailto:lryang@most.gov.tw)。
6. 中央研究院「105年度第1梯次獎勵國內學人短期來院訪問研究」即日起至104年10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。
7. 申請者請於10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](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10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。
8. 衛生福利部國民健康署公開徵求辦理「105年度委託科技研究計畫」，投標期限至104年10月9日中午(校內截止日期)。

投標方式：索取標案文件方式，於公告受理期間領取。

健康署網頁(<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Index/Index.aspx>) 僅提供公開徵求需求說明書參考(※此電子檔非完整招標文件)

## 五、校外合作專區

### 高醫大中山大學學術交流

1. 104學年度「國立中山大學與高雄醫學大學合作計畫」期中書面報告已於104.09.04截止收件，仍有少數計畫尚未繳交，仍持續催繳中。
2. 104年中山高醫合作計畫期中報告已於104.09.08於中山大學舉辦，活動順利完成。目前正核銷參與審查中山教師27人之審查費用。

3. 105 年中山高醫合作計畫徵求信函已於 104.09.14 公告，預計 104.10.30 中午以前截止收件。相關資訊請參考網址：<http://devel.kmu.edu.tw/index.php/zh-TW/公告事項/計畫申請/230-105年度中山高醫合作計畫申請徵求>

4. 經費變更表請至

<http://devel.kmu.edu.tw/front/bin/ptlist.phtml?Category=293> 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 08 月 01 日至 2015 年 08 月 31 日。網址如下：

<http://olis.kmu.edu.tw/index.php/zh-TW/notice/sci-ssci-awards.html>

### 2015 年 08 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	Vivante, Asaf; Kleppa, Marc-Jens; Schulz, Julian; Kohl, Stefan; Sharma, Amita; Chen, Jing; Shril, Shirlee; Hwang, Daw-Yang(附院 腎臟內科 黃道揚); Weiss, Anna-Carina; Kaminski, Michael M.; Shukrun, Rachel; Kemper, Markus J.; Lehnhardt, Anja; Beetz, Rolf; Sanna-Cherchi, Simone;	Mutations in TBX18 Cause Dominant Urinary Tract Malformations via Transcriptional Dysregulation of Ureter Development	AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS v.97 n.2 p.291-301	10.987
2	Wang, J-Y(附院 外科 王照元); Sun, J.; Huang, M-Y(醫學系 放射線治療學 黃旻儀); Wang, Y-S; Hou, M-F(附院 胃腸及一般外科 侯明鋒); Sun, Y.; He, H.; Krishna, N.; Chiu, S-J; Lin, S.; Yang, S.; Chang, W-C(附院 癌症	STIM1 overexpression promotes colorectal cancer progression, cell motility and COX-2 expression	ONCOGENE v.34 n.33 p.4358-4367	8.559

	卓越研究中心 張偉嶠 )			
3	Lo, Yu-Lun; Lo, Pei-Chi(醫藥暨應用化學系 羅珮綺); Chiu, Chien-Chih(生物科技學系 邱建智); Wang, Li-Fang(醫藥暨應用化學系 王麗芳)	Folic Acid Linked Chondroitin Sulfate-Polyethyleneimine Copolymer Based Gene Delivery System	JOURNAL OF BIOMEDICAL NANOTECHNOLOGY v.11 n.8 p.1385-1400	7.578
4	Liu, Meng-Chen; Chen, Sian-Cong; Chin, Chih-Hao; Huang, Tzu-Ping; Chen, Hui-Fen(醫藥暨應用化學系 陳慧芬); Wu, Yu-Jong	Photoisomerization and Infrared Spectra of Allene and Propyne Cations in Solid Argon	JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY LETTERS v.6 n.16 p.3185-3189	6.687
5	Wu, Ming-Tsang(公共衛生學系 吳明蒼); Wu, Chia-Fang(公共衛生學系 吳佳芳); Chen, Bai-Hsiun(臨床醫學研究所 陳百薰)	Behavioral Intervention and Decreased Daily Melamine Exposure from Melamine Tableware	ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY v.49 n.16 p.9964-9970	5.481
6	Liu, Jiawang; Pham, Peter T.; Skripnikova, Elena V.; Zheng, Shilong; Lovings, La'nese J.; Wang, Yuji; Goyal, Navneet; Bellow, Sydney M.; Mensah, Lydia M.; Chatters, Amari J.; Bratton, Melyssa R.; Wiese, Thomas E.; Zhao, Ming(生物醫學暨環境生物學系 趙明); Wang, Guangdi; Foroozesh, Mary	A Ligand-Based Drug Design. Discovery of 4-Trifluoromethyl-7,8-pyrano-coumarin as a Selective Inhibitor of Human Cytochrome P450 1A2	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY v.58 n.16 p.6481-6493	5.48

7	Loh, Joon-Khim(附院 神經外科 羅永欽); Lin, Ching-Chih; Yang, Ming-Chang; Chou, Chia-Hua; Chen, Wan-Shia; Hong, Ming-Chang; Cho, Chung-Lung; Hsu, Ching-Mei; Cheng, Jiin-Tsuey; Chou, An-Kuo; Chang, Chung-Hsing(附院 皮膚科 張中興); Tseng, Chao-Neng(生物醫學暨環境生物學系 曾昭能); Wang, Chi-Huei(生物科技學系 王記慧); Lieu, Ann-Shung(附院 神經外科 劉安祥); Howng, Shen-Long(附院 神經外科 洪純隆);Hong, Yi-Ren(醫學系生物化學科 洪義人)	GSKIP- and GSK3-mediated anchoring strengthens cAMP/PKA/Drp1 axis signaling in the regulation of mitochondrial elongation	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-MOLECULAR CELL RESEARCH v.1853 n.8 p.1796-1807	5.297
8	Chu, Chun-Hsien; Chen, Shih-Heng; Wang, Qingshan; Langenbach, Robert; Li, Hong; Zeldin, Darryl; Chen, Shiou-Lan(醫學系神經學科 陳秀蘭); Wang, Shijun; Gao, Huiming; Lu, Ru-Band; Hong, Jau-Shyong	PGE(2) Inhibits IL-10 Production via EP2-Mediated beta-Arrestin Signaling in Neuroinflammatory Condition	MOLECULAR NEUROBIOLOGY v.52 n.1 p.587-600	5.286
9	Lee, Tsair-Fwu(醫學系臨床醫學研究所 李財福); Liou, Ming-Hsiang; Ting, Hui-Min; Chang, Liyun; Lee, Hsiao-Yi; Leung, Stephen Wan; Huang, Chih-Jen(附院 放射腫瘤科 黃志仁); Chao, Pei-Ju	Patient- and therapy-related factors associated with the incidence of xerostomia in nasopharyngeal carcinoma patients receiving parotid-sparing helical tomotherapy	SCIENTIFIC REPORTS v.5 文獻號碼: 13165	5.078
10	Wu, Chia-Yao; Hung, Chich-Hsiu(護理系 洪志秀); Chang, Ying-Ju	Predictors of Health Status in Mothers of Premature Infants with Implications for Clinical Practice and Future Research	WORLDVIEW S ON EVIDENCE-BASED NURSING v.12 n.4	2.318

			p.217-227	
11	Chang, Li-Wen; Hou, Mei-Ling; Lin, Lie-Chwen; Tsai, Tun Hu(藥學系 蔡東湖)	Healthy supplements of silymarin and aqueous extract of <i>Salvia miltiorrhiza</i> on the pharmacokinetic interaction of lamivudine in rats	JOURNAL OF FUNCTIONAL FOODS v.17 p.163-171	4.48
12	Chen, Wei-Yu(生物醫學暨環境生物學系 陳韋妤); Ju, Yun-Ru; Lin, Chia-Jung; Tsai, Jeng-Wei; Chen, Szu-Cheih; Liao, Chung-Min	Environmental stochasticity promotes copper bioaccumulation and bioenergetic response in tilapia	STOCHASTIC ENVIRONMENTAL RESEARCH AND RISK ASSESSMENT v.29 n.6 p.1545-1555	2.673
13	Chung, Tsai-Wen; Hung, Yi-Tzu; Thihekar, Tushar; Paik, Vijaykumar V.; Lo, Fu Yuan; Tsai, Pei-Hua; Liang, Mei-Chih; Sun, Chung-Ming(醫藥暨應用化學系 孫仲銘)	Telescoped Synthesis of 2-Acyl-1-aryl-1,2-dihydroisoquinolines and Their Inhibition of the Transcription Factor NF-kappa B	ACS COMBINATORIAL SCIENCE v.17 n.8 p.442-451	3.401
14	Liaw, Chih-Chuang(天然藥物研究所 廖志中); Chen, Pei-Chin; Shih, Chao-Jen; Tseng, Sung-Pin(醫學檢驗生物技術學系 曾嵩斌); Lai, Ying-Mi; Hsu, Chi-Hsin; Dorrestein, Pieter C.; Yang, Yu-Liang	Vitroprocines, new antibiotics against <i>Acinetobacter baumannii</i> , discovered from marine <i>Vibrio</i> sp QWI-06 using mass-spectrometry-based metabolomics approach	SCIENTIFIC REPORTS v.5 文獻號碼: 12856	5.078

15	Huang, Shu-Mei; Wu, Ching-Shuang(醫學檢驗生物技術學系 吳慶軒); Chao, David; Wu, Chin-Han; Li, Ching-Chia(附院 泌尿科 李經家); Chen, Gwo-Shing(附院 皮膚科 陳國熏); Lan, Cheng-Che E.(附院 皮膚科 藍政哲)	High-glucose-cultivated peripheral blood mononuclear cells impaired keratinocyte function via reduced IL-22 expression: implications on impaired diabetic wound healing	EXPERIMENT AL DERMATOLOGY v.24 n.8 p.639-641	4.115
----	---	---	--	-------

## (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、蔡哲嘉、傅伊志、楊淵韓、陳泊余、田育彰、孫昭玲、謝翠娟、楊奕馨、黃啟清、王彥雄、石啟仁、楊詠梅、劉旺達、陳武宗、謝志昌

編輯小組：呂明姍、林妍吟、劉美琪、劉玟妘、黃馨儀、林慧姿、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://wp.kmu.edu.tw/rd/>