

追獵癌細胞，王憶卿二十八年的不斷跨域創新的研究旅程

癌症，蟬聯臺灣十大死因榜首四十一年，也被世界衛生組織（WHO）視為頭號公敵，數以萬計的科學家前仆後繼投身研究。但癌症的成因極為複雜，國際的研究趨勢也從基因突變、表觀遺傳學變異、腫瘤微環境到多基因組分析，持續不斷地演進。

在臺灣，有一名女科學家一路追獵著癌細胞，自基因變異追至腫瘤微環境，從癌症生物學轉向腫瘤免疫學，即使研究領域隔行如隔山，她依然緊追不捨，期盼能為癌症患者帶來實質上的貢獻；而這名獵癌女科學家，就是今年第六十六屆學術獎得主——成功大學藥理學科暨藥理學研究所講座教授王憶卿。她毅然選擇以臺灣的頭號殺手——肺癌作為主題，並且是在極為競爭的研究領域中。

獵癌第一三部曲

結合基因突變分析與臨床應用

基因，可以影響人類的生長發育、外貌性格、生理功能與健

康狀況，這就是王憶卿二十八年來獵癌歷程的起跑點。

簡單來說，DNA 宛若一本食譜，裡面記載生命機能運行所需的食物配方，而這些配方就像是基因，每個基因都包含了告訴細胞如何製作某道美味菜餚（蛋白質）的指令；鹼基則是食譜上的四個字母：A（腺嘌呤）、C（胞嘧啶）、G（鳥嘌呤）、T（胸腺嘧啶），它們是組成 DNA 的基本構建，而且都是以 A 與 T 或 C 與 G 之鹼基對的方式出現，譬如 ATCGATCG，再依據特定的順序排列成鹼基序列，形成有意義的指令，如同食譜上的字彙一樣。

人體的奧妙實際上更加複雜，有些基因可能包含數千至數萬個鹼基序列。若欲了解基因的功能、想找出它們如何影響人體的生理過程，或者希望透過識別基因中的變異來解讀遺傳疾病、癌症等，就必須進行基因定序，也就是確定基因中的鹼基序列。

在以前，這是一項相當耗時且龐雜的工程，但透過基因定序進行基因變異分析，是王憶卿在博士班學習時擅長的強項，這

王憶卿

生物及醫農科學

第六十六屆學術獎

成功大學藥理學科暨藥理學研究所
講座教授

也是一九九五年成立自己的實驗室時，她毅然選擇以臺灣的頭號殺手——肺癌作為主題，並在這個極為競爭的研究領域中，勇於以基因變異分析結合臨床應用，另闢出研究藍海。

她回憶起當時的決定：「博士論文研究的皮膚癌，容易發生在白種人身上，而我想解決的是臺灣未被滿足的迫切醫療需求，加上臺灣有很多不抽煙的肺癌患者，與其他國家不太一樣，值得進一步研究。」當時，甚少有基礎科學家會使用臨床病人的樣本進行研究，但王憶卿期許自己的研究以病患為中心，所以自成立實驗室以來，她與臺中榮總、臺北榮總及成大醫院的醫師持續保持合作。

一開始，王憶卿以臺中榮總六十名肺癌病人癌組織作為樣本，與配對正常的檢體進行基因定序比對分析，進而發現，臺灣肺癌病人的基因突變主要是「重複序列缺失」，也就是構成DNA中有一段鹼基對重複的序列，例如：ATGATGATG，但其中一些重複出現的鹼基對不見了，變成「ATG」，這與西方國家的「單點」基因變異，如：原本G的位置變成T之情況大不相同。該項研究結果，不僅為後續的臺灣肺癌病人診治帶來影響，同時也順利發表於《Cancer Research》期刊。

獵癌第一曲

念念不忘「重複序列缺失」，一腳又跨入表觀遺傳學

只是，「重複序列缺失」所造成的基因不穩定，始終在王

憶卿的心頭縈繞揮之不去，加上當時她與團隊注意到另一個現象：「在臺灣，我們發現許多的抑癌基因，與重複序列的不正常變異有關；而這些變異，通常與 DNA 複製的鹼基配對錯誤和錯誤配對修復機制有關。」

後來，王憶卿也的確在肺癌患者身上發現，病人的錯誤配對修復基因啟動子有過度甲基化而表現下降的現象，因而跨入癌症的表觀遺傳學 (Epigenetics) 領域。

她解釋：「我們的身體裡有許多不同的細胞類型，例如：皮膚細胞、肺細胞或肝細胞，這都是表觀遺傳學幫基因穿上了皮膚、肺或肝臟等不同的『衣服』，使其具有不同的功能和特性；它關注的是在不涉及 DNA 序列改變的情況下，細胞的基因表現與功能發生變化的過程。」

以「啟動子過度甲基化」的現象為例。把 DNA 比擬為一本巨大的食譜，因為頁數太多無法讀完，需要一名特殊的廚師——RNA 轉錄因子，替我們找到需要的食譜配方（基因），並將配方從食譜書 (DNA) 中轉錄下來，做出美味的菜餚 (蛋白質)；而「啟動子」像是這本食譜的目錄，告訴廚師在哪裡可以找到我們需要的特定食譜配方，所以當 RNA 轉錄因子看到啟動子，他就知曉該轉錄哪個基因，並將其表現成一道蛋白質菜餚。

可是，萬一目錄頁被貼上許多張貼紙 (甲基化)，廚師 (RNA 轉錄因子) 看不清目錄的訊息，就無法製作菜餚 (蛋白質)，

於是這個基因便不會發揮作用，也就是所謂的「基因靜默」(gene silencing)；也因為目錄頁 (啟動子) 與貼紙 (甲基化) 都不涉及食譜 (DNA) 序列的改變，這就是表觀遺傳學領域。

「有趣的是，遺傳突變一旦發生就很難逆轉；但表觀遺傳學卻是可逆轉的！」王憶卿以香菸中的致癌物質會造成基因甲基化與基因靜默為例指出，如果肺癌患者決定戒煙，他們的存活率和疾病進展情況就會有所改善，儘管具體效果會因患者個人而異，但戒菸確實會逆轉表觀遺傳變異，有助於延長其壽命。

王憶卿這一系列的相關研究，對於肺癌的治療、預防及之後的病人護理均帶來極大的影響，隨後也陸續發表在知名的國際期刊上，成為《Journal of Clinical Investigation》的封面論文，在表觀遺傳學領域，交出一張漂亮的成績單。

獵癆第二部曲

憑藉研究直覺，從研究 Rab37 邁入腫瘤微環境

近年來，王憶卿率領團隊發表多篇關於 Rab37 與癌症相關的論文，吸引越來越多的學者關注具有調控囊泡運輸 (vesicle traffic) 能力的 Rab 蛋白家族，尤其是在胞吐作用中扮演關鍵角色的 Rab37。「二〇一四年我們發表《Nature Communications》論文以前，學術界只知道 Rab37 是一種與胞吐作用有關的運輸蛋白，相關的研究文獻很少；但從之前的研究中，我們察覺到



Rab37 在許多肺癌患者的組織中都存在著變異，於是它又再次勾起我旺盛的好奇心！」王憶卿透露 Rab37 的緣由。

她進一步說明，目前 Rab 蛋白家族將近七十個成員，而 Rab37「就像是公車司機，將公車（囊泡）上的所有乘客運送到目的地，Rab37 的目的地通常是細胞膜或細胞外。這樣的運輸過程即為胞吐作用；而 Rab37 所載的乘客中，有些是促進癌症

的分泌型蛋白，可促使癌細胞惡化。」換句話說，王憶卿團隊發現 Rab37 介導許多促進癌症的分泌型蛋白之釋放，進而導致腫瘤微環境的惡化，造成癌細胞過度增生或轉移。

「目前，我們已經發展出可以中和這些促癌分泌型蛋白的抗體，可抑制癌細胞的生長，同時改善腫瘤微環境；從動物實驗可看見，我們開發的全人源單株中和抗體，比目前大腸直腸癌臨床用藥的抗體效果更好！」王憶卿難掩

欣慰地分享，並強調 Rab 介導的分泌型促癌分子存在於血液中，只需採集患者的血液樣本，便可監測其濃度，濃度越高，患者的存活率越差；未來若能予以中和抗體，將有機會提高患者的存活率。

科學研究無關性別，誰都能成為頂尖科學家

雖然，開發新藥至少需歷經十至二十年，但王憶卿信心滿滿，畢竟這二十八年來，她的目標就是為癌症病人做出實質上的臨床貢獻，為此，她屢屢轉換研究領域、重頭學起，承受的壓力與投入心力，非三言兩語可述。

「領域轉換確實是一項巨大的挑戰，特別是從癌症生物學轉向腫瘤免疫學，近乎是一個全新的專業領域；尤其當時，我又接下『科技部創新轉譯醫學專案計畫』的總主持人一職，迫切希望能在短時間內取得進展，不是焦慮到失眠，就是連做夢都在閱讀文獻！」回想起那段最難熬的時光，王憶卿慶幸自己有學生、團隊成員以及毛孩子的支持，另還有身為電機工程師，卻已被薰陶到對生物學熟稔於心的老公，可以與之討論。

這些支援的力量，讓她每每一踏進實驗室就能展開精神抖擻的笑靨。也因此，王憶卿深信：「科學研究無關性別，只要對研究有興趣，時刻保持好奇心、熱情與細心，同時堅持不懈，就有機會成爲一流的科學家，爲人類做出貢獻。」