



本院要聞

利用奈米技術開發循環腫瘤細胞萃取系統協助追蹤癌症患者的病程進展

循環腫瘤細胞 (circulating tumor cells, CTCs) 是指從原生腫瘤或轉移性腫瘤脫離並進入血液循環系統的腫瘤細胞。透過觀察循環腫瘤細胞的數量變化以及分析它們的基因特性，可以幫助判斷病情以及決定治療方針。本院化學研究所尤嘯華副研究員，與美國加州大學洛杉磯分校分子暨藥理學系的曾憲榮教授，以及日本理化學研究所組成研究團隊共同合作，以熱響應性奈米魔鬼氈作為關鍵元件，研發循環腫瘤細胞萃取系統，此系統能夠有效便捷地從癌症病患的血液樣品中萃取出癌細胞，並可用於後續細胞培養與基因突變分析。這項研究成果於2014年12月13日刊登在《美國化學會奈米》(ACS Nano)。

醫生在診斷癌症時，除了依靠理學檢查與影像學檢查外，還需要細胞學或病理學檢查的幫助，才能降低誤診率，得到可靠的結果。傳統上採取侵入性的方式 (例如穿刺、切片與手術) 來取得細胞或組織的樣品，但這樣的方式，對患者的身體帶來較大的負擔，而且採樣的頻率受到限制；相對地，分析血液中的循環腫瘤細胞，是一種非侵入性的檢驗方式，避免了前面所提的缺點，可以將它視為腫瘤的液態生物檢體/液態切片 (liquid biopsy)。透過監控循環腫瘤細胞的數量變化及其基因特性，能夠評估預後情形、反映療效、追蹤病情與預測復發風險。

此次由本院以及合作的研究團隊開發之循環腫瘤細胞萃取系統，其關鍵元件為熱響應性奈米魔鬼氈

晶片，魔鬼氈表面是由許多矽奈米線構成的奈米稻草田，這些奈米線上覆有能吸引循環腫瘤細胞的抗體 (如anti-EpCAM)，還有嫁接了會隨著溫度變化而轉換構形的聚合物 (poly(N-isopropylacrylamide))。研究團隊發現該聚合物具備前述的熱響應性質，升到高溫 (37 °C) 時收縮，降至低溫 (4 °C) 時伸展，這樣顯著的構形變動，使得抗體與腫瘤細胞的接觸程度在當下會連帶地大幅改變，因此可藉切換高/低溫控制魔鬼氈捕捉和釋放循環腫瘤細胞。研究團隊更進一步整合了溫控系統與微流道技術等相關部件，建構循環腫瘤細胞萃取系統。並以萃取血液樣本中的非小細胞肺癌之循環腫瘤細胞為例，展現此系統具備可經數位控制找出最佳萃取條件的特點，而且經萃取後的腫瘤細胞存活率高並保有完整性，能用於之後的細胞培養與基因突變分析。

除此之外，此套系統搭配基因突變分析後，可成功偵測非小細胞肺癌指標病患在整個療程中，其腫瘤細胞的上皮生長因子接受器 (EGFR) 之點突變情況。研究團隊表示：「在癌症治療過程中，腫瘤細胞會一直的隨著生理環境而變化，我們開發的系統可以幫助我們掌握腫瘤細胞的生理狀態，所以可以協助掌控非小細胞肺癌患者病程進展以及治療藥物的選擇」。

參考網站:

<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/nm5056282>

人事動態

鄧芳青女士奉核定為語言學研究所副研究員，聘期自2015年1月12日起至2020年7月31日止。

羅久蓉女士奉核定為近代史研究所兼任研究員，聘期自2015年2月1日起至2016年7月31日止。

本期要目

- | | |
|--------|--------|
| 1 本院要聞 | 2 學術活動 |
| 3 知識天地 | 4 學術演講 |

編輯委員：劉鏞、徐麗芬、譚婉玉、范毅軍、羅紀琮

排 版：吳宗訓 捷騰數位科技有限公司

<http://newsletter.sinica.edu.tw/index.php>, <http://newsletter.sinica.edu.tw/en/index.php>

E-mail: wknews@gate.sinica.edu.tw

地址：臺北市11529南港區研究院路2段128號

電話：2789-9488；傳真：2789-8708

《週報》為同仁溝通橋樑，如有意見或文章，歡迎惠賜中、英文稿。本報於每週四出刊，前一週的週三下午5:00為投稿截止時間，逾期稿件由本刊視版面彈性處理。投稿請儘可能使用E-mail，或送院本部秘書處公關科。

學術活動

物理所學術演講

演講一

時間：2015年1月23日（星期五）14:00

地點：本院物理所1樓演講廳

演講者：Prof. David N. Spergel (Department of Astrophysical Sciences, Princeton University)

題目：The Dark Side of Cosmology: Searches for Dark Matter and Dark Energy

主持人：吳建宏研究員

聯絡人：李馥芳小姐 (02)2789-8985

演講二

時間：2015年1月27日（星期二）10:30

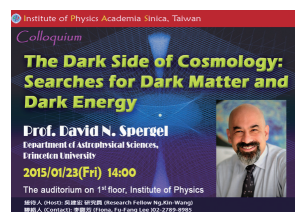
地點：本院物理所1樓演講廳

演講者：Prof. Ho-kwang Mao (Geophysical Laboratory, Carnegie Institution of Washington, USA & Center for High Pressure Science and Technology Advanced Research, China)

題目：Pressure-Induced Electronic and Magnetic Transitions

主持人：李定國特聘研究員兼所長

聯絡人：李馥芳小姐 (02)2789-8985



Minisymposium for Prevention and Control of Infectious Diseases

時間：2015年2月3日（星期二）

地點：本院生醫所B1C演講廳

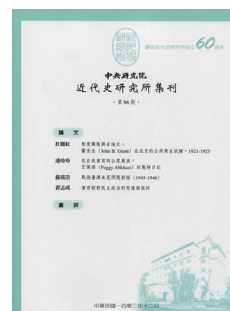
聯絡人：陳嘉瑜小姐 (02-27899001 ; jjchen526@ibms.sinica.edu.tw)

報名網址：<http://goo.gl/P8KIzH>



本院近史所集刊第86期已出版

本期共收錄論文4篇：杜麗紅著〈制度擴散與在地化：蘭安生 (John B. Grant) 在北京的公共衛生試驗，1921-1925〉、連玲玲著〈從自我書寫到公眾展演：艾佩琪 (Peggy Abkhazi) 的戰時日記〉、蘇瑤崇著〈戰後臺灣米荒問題新探 (1945- 1946)〉、翟志成著〈唐君毅對民主政治的想像與批評〉；及書評3篇：唐啟華撰〈Chihyun Chang, Government, Imperialism and Nationalism in China: The Maritime Customs Service and Its Chinese Staff〉、侯坤宏撰〈學愚，〈佛教、暴力與民族主義：抗日戰爭時期的中國佛教〉〉、吳政緯撰〈夫馬進著，伍躍譯，〈朝鮮燕行使與朝鮮通信使：使節視野中的中國・日本〉〉。本書共 205 頁，平裝本250元。

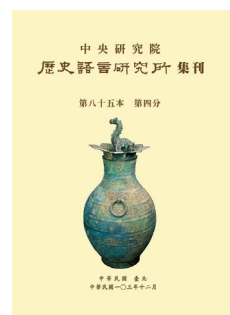


《中央研究院歷史語言研究所集刊》第85本第4分已出版

本院歷史語言研究所編印之《中央研究院歷史語言研究所集刊》第85本第4分業已出版，本期共收錄論文3篇：

1. 黃銘崇〈邁向重器時代——鑄銅技術的輸入與中國青銅技術的形成〉；
2. 張惟捷〈殷商武丁時期人物「雀」史跡研究〉；
3. 于志嘉〈異姓別籍或復姓歸宗：以廬江錢氏家族為例〉。

參考網址：<http://www2.ihp.sinica.edu.tw/publish11.php?TM=5&M=1&C=42&pid=1001>



知識天地

解密自閉症

薛一蘋研究員（分子生物研究所）

神經科學與你我

神經科學被認為是二十一世紀科學界最後的疆域 (the last frontier of science)。這個極端困難的挑戰，當然是肇因於神經系統運作時高度的複雜與精密。在實質面上，要用我們的腦來研究我們的腦，感覺比湯姆克魯斯的“不可能的任務”更加不可能。而人類因強烈好奇心的驅使，早在遠古時期，就想敲開這個堅硬頭顱，看看裡到底隱藏著什麼樣的秘密。拜科學之進展，我們得以如拼圖般的一塊塊的拼湊出大概的輪廓。

除了滿足我們的好奇心，神經科學的研究亦非常入世，可實質貢獻於社會。眾所皆知，神經系統的疾病造成高度發展社會非常嚴重的醫療負擔。為人所熟知的神經退化性疾病，如阿茲海默症(俗稱老年癡呆症)、帕金森症、漸凍人症等，主要影響老年人或成人，在高齡族群的盛行率高，引起大家極大關注。而在年齡的另一端，早期神經系統發育異常所造成的疾病，其盛行率之高，也是不遑多讓，甚至有過之而無不及。以自閉症 (autism spectrum disorders) 為例，美國疾病管制局在2014年最新的統計數字顯示，其發生率為六十八分之一，其中男童發生率又為女童的五倍左右。早在二、三歲左右，自閉症患者就有明顯病徵可被診斷，不論是對患者本身或其家屬，影響都是一輩子的事情。

自閉症之一二

自閉症的主要症狀是社交能力低落、語言和非語言溝通之障礙、以及固執而缺乏應變能力。病徵的嚴重程度可以有極大的差異。由喪失語言溝通能力的重度自閉症，到所謂的高功能的亞斯柏格症，以現代醫學分類的方式，均歸屬於自閉症。除了上述的主要病徵，自閉症患者伴隨有不同程度及不同種的合併特徵，是一群相當廣大且異質的病患。因為影響層面大，先進國家（如美國）無不投注極大的資源於自閉症的研究。研究疾病，了解致病原因當然是最重要的第一步。現今的研究成果認為，自閉症是因早期神經系統發育異常所致。造成發育異常的原因可分兩大類 – 遺傳和環境。環境因子複雜且難以控制，對研究自閉症而言，較難有著力點。相對的，一旦找到自閉症的遺傳因子，在實驗室裡可以輕易的控制實驗變因，研究為何特定基因突變可以造成自閉症。匯集多個基因的研究成果，就有可能歸納出造成自閉症的通則。

利用最先進的全基因定序技術，在數千名自閉症患者身上已找到數百個基因突變點。這麼多的突變基因，可能就是自閉症高度異質的原因之一。而這麼多的突變基因，著實令研究者非常頭痛，如何著手？只能先藉助生物資訊的統計分析，利用已知的基因功能和基因之間的網路，找出這些基因彼此的關聯性。這些基因有些有很強烈的作用，單一基因突變就能導致自閉症；有些則明顯需要結合其他多個突變基因，才能致病。既然知道這些資訊，研究者當然先研究強效基因的作用機制，實驗因素容易操控，結果的差異性也較明顯，容易判讀。

自閉症與TBR1

我們實驗室一直關注的研究課題是神經細胞發育分化的分子機制。神經細胞需要分化出很多細長的結構，如軸突 (axon) 及樹突 (dendrite)，以便和其他細胞進行訊息的傳遞。訊息傳遞的位置 – 突觸 (synapse)，就是在上一個神經細胞的軸突與下一個神經細胞的樹突之間的接觸點。我們相信，了解這些神經細胞結構的形成與分化，有助於揭密神經系統迴路形成與功能之調控。這些都是非常基礎的研究工作，出發點和疾病沒有關係。就在我們逐一研究十來個基因對神經細胞發育的調控的同時，國外病患基因定序的結果接連指出，我們所研究的基因不是和自閉症有關，就是智能發育遲緩或失智症的致病基因。其中之一就是T-brain-1 (簡稱TBR1)。

TBR1是專一在大腦神經細胞表現的轉錄因子 (transcription factor)。先前的研究已知TBR1控制大腦皮質及杏仁核的發育，調控神經細胞軸突的分化與生長。雖然不了解TBR1突變如何引發自閉症，病患基因定序分析認為TBR1是一個導致自閉症的強效基因。在我們的細胞裡，除了位於性染色體的基因，所有基因都是成對的。在2012年，O'Roak等人的研究指出，在患者身上，只有一個TBR1基因有突變，另一個是正常的。我們研究TBR1的分子功能，已有十幾年的經驗。十年前，我們的研究已預測，單一TBR1基因的缺失應可導致神經系統的功能損傷。在過去十年中，我們利用單一TBR1基因缺失小鼠 (Tbr1^{+/-} mice) 來研究缺少TBR1的生理變化。我們發現TBR1缺失小鼠會喪失腦中特定的白質結構 – 後段前連合 (posterior part of anterior commissure)。因為後段前連合具有負責聯絡兩個大腦半球的杏仁核之功能，缺少後段前連合顯示杏仁核的神經迴路異常。的確，實驗證明當TBR1缺失時，同側杏仁核內部的連結也有缺陷。神經迴路的異常會導致訊息無法正確傳遞，神經細胞則因無法接受適當的刺激而缺少正常的反應，導致神經活性低落。由於杏仁核掌控社交活動、情緒反應、恐懼記憶形成等功能，我們接著分析TBR1缺失小鼠在這些行為的反應，發現此突變小鼠有明顯的行為缺陷，含社交及溝通能力低落、學習記憶能力較差、缺乏變通能力。這些異常行為非常類似自閉症患者的行為特徵。因為TBR1缺失小鼠的杏仁核活性低

落，如果這真的是自閉症的成因，增強杏仁核活性應可以改善TBR1缺失小鼠的行為缺陷。我們選擇了D-環絲胺酸(D-cycloserine)，它可以增加神經細胞的活性，但又不會因過度興奮而導致神經細胞死亡。我們發現，TBR1缺失小鼠的行為缺陷都可以用D-環絲胺酸改善。不論是腦內局部注射在杏仁核，或是腹腔內注射D-環絲胺酸，均可以有效促進小鼠社交及溝通能力、學習記憶能力、以及應變能力。未來D-環絲胺酸可望運用於臨床治療。

為了確認TBR1調控杏仁核迴路的分子機制，我們利用微陣陣找到至少一百二十幾個受TBR1調控的基因，並證實其中四個TBR1標的基因（即GRIN2B、NTNG1、CDH8和CNTN2）亦控制杏仁核的神經迴路與活性。在胚胎時期，操控NTNG1、CDH8和CNTN2這三個基因在杏仁核神經細胞的表現，可以有效復原TBR1缺失小鼠杏仁核的神經迴路。有趣的是，GRIN2B、NTNG1和CDH8被認為和自閉症有關。除了這三個基因，另外尚有二十一個TBR1標的基因亦與自閉症相關，或為聽讀障礙的致病基因。這可能可以解釋為何TBR1與自閉症有強烈關聯性。TBR1可能擔任主宰基因的角色，控制一群自閉症相關基因的表現。藉由這一群基因，TBR1有效影響杏仁核迴路與活性，控制社交活動及記憶形成。因此，我們的研究不只證實TBR1單一基因在自閉症的角色，更強調一群自閉症致病基因可能利用類似TBR1的作用方式影響特定腦部活性，控制認知及社交行為。

自閉症患者的臨床研究清楚的顯示，腦部迴路異常是造成自閉症的原因。然而基因如何控制自閉症相關迴路形成？迴路異常如何導致自閉症的異常行為？我們的研究是第一個發現特定自閉症致病基因突變會導致特定神經迴路缺失，進而引發自閉症行為的文獻。另外，這些缺陷肇因於早期的發育異常，導致爾後迴路異常及低落的神經活性。雖然我們不能回頭去更正早期發育的異常迴路，我們的研究證明，適當糾正成體的神經活性，是有機會大幅改善行為的缺陷，這對自閉症的治療提供新穎的思考與方法。

結語

我們對自閉症研究的貢獻其實是無心之柳。用納稅義務人所繳納的錢做研究，我們非常高興我們的研究成果能對納稅義務人有所回饋。在學術的殿堂裡，我們悠游於基礎研究，出發點其實是因為自己的好奇心。所裡已退休的老師曾戲稱，我們是一群消耗社會成本的“米蟲”。但是，就算是“米蟲”，也是“有用的米蟲”。

深入閱讀：

1. O' Roak, B.J., Vives, L., Fu, W., Egertson, J.D., Stanaway, I.B., Phelps, I.G., et al. (2012a). Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science* 338, 1619–1622.
2. *Huang, T.-N., *Chuang, H.-C., Chou, W.-H., Chen, C.-Y., Wang, H.-F., Chou, S.-J., and Hsueh, Y.-P. (2014) Tbr1 haploinsufficiency impairs amygdalar axonal projections and results in cognitive abnormality. *Nature Neuroscience* 17:240-247. (* co-first authors)
3. Chuang, H.-C., Huang, T.-N., and Hsueh, Y.-P. (Sept. 2014) Neuronal excitation up-regulates Tbr1, a high-confidence risk gene of autism, mediating Grin2b expression in the adult brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8:280.
4. Chuang, H.-C., Huang, T.-N.*, and Hsueh, Y.-P.* (2015) T-Brain-1 – a potential master regulator to control autism spectrum disorders. *Autism Research* (in press) (* co-corresponding author)

學術演講

日期	時間	地點	講員	講題	主持人
1/22(四)	15:30	化學所A108會議室	劉舜維教授 (明志科技大學)	Novel Optoelectronic Devices: ITO-Free Organic Light-Emitting Diodes Transparent Pentacene Field- Effect Transistors and Organic Up Conversion Devices (Solar cell/ OLED tandem structure)	陶雨臺 特聘研究員
1/23(五)	15:30	化學所A108會議室	Dr. Raed Abu-Reziq (The Hebrew University of Jerusalem, Israel)	The Development of New Catalytic Materials for Bridging Homogeneous and Heterogeneous Catalysis	俞聖法 副研究員
1/26(一)	12:00	天文數學館1203室 (臺大院區)	Dr. Yusuke Aso (Univ. of Tokyo, Japan)	ALMA Observations of the Transition from Infall Motion to Keplerian Rotation around the Late- phase Protostar TMC-1A	謝宏立 助研究員 ----- 蘇游瑄 助研究員

1/28(三)	14:00	環變中心1101會議室	Dr. William G. Sunda (National Oceanic and Atmospheric Administration, USA)	Evolutionary Strategies in Marine Phytoplankton: Interrelated Influence of Nutrients Cell Size and Grazing Defense	
1/28(三)	14:30	天文數學館1203室 (臺大院區)	Dr. Ivy Wong (Univ. of Western Australia, Australia)	How Do Galaxies Stop Forming Stars?	謝宏立 助研究員 ----- 蘇游瑄 助研究員
2/4(三)	14:00	環變中心1101會議室	陳昭安博士 (環變中心)	Changes in Tropical Circulation under Global Warming- impacts of Shallow Convection	
2/4(三)	14:30	天文數學館1203室 (臺大院區)	Dr. Sara Beck (Tel Aviv Univ., Israel)	The Youngest Globular Clusters: Where They Are Born and How They Survive	謝宏立 助研究員 ----- 蘇游瑄 助研究員
2/5(四)	15:30	化學所A108會議室	陳俊豐教授 (新加坡南洋理工大學)	Enantioselective Brønsted Base Catalysis	陳榮傑 助研究員
生 命 科 學 組					
1/26(一)	10:30	農生中心A133會議室	蔡建鈞副教授 (亞洲大學)	The Acute Hypoglycemic Effect of Guava Leaf Extract in vivo – Is it Quercetin?	徐麗芬 研究員
1/27(二)	11:00	分生所B1演講廳	Dr. Wah Chiu (Baylor College of Medicine, USA)	Structural Insights of Molecular Machines and Cells Through Cryo-electron Microscopy and Tomography	蕭傳鐙 研究員
1/30(五)	10:00	跨領域科技研究大樓 1樓演講廳	趙蓮菊教授 (清華大學)	Unifying Species Diversity Phylogenetic Diversity Functional Diversity and Related Similarity/ Differentiation Measures Through Hill Numbers	陳昭倫 研究員
1/30(五)	11:00	植微所A134會議室	賴爾珉研究員 (植微所)	AGROBEST An Efficient Agrobacterium-mediated Transient Transformation Method: Applications and Potential Mechanisms	
1/30(五)	11:00	細生所1樓演講廳	Dr. Duncan Wright (Inst. of Cellular and Organismic Biology)	Clear and Concise Scientific English	
1/30(五)	14:00	農生中心A134演講廳	Dr. Wenji Chen (Worldwide Business Development, GlaxoSmithKline, China)	Academic & Industry Collaboration: Pharma View	徐麗芬 研究員
1/30(五)	15:00	跨領域科技研究大樓 1樓演講廳	Dr. Dr. William G. Sunda (National Oceanic and Atmospheric Administration, USA)	High Growth Requirement for Iron in the Cyanobacterium Synechococcus: Evolutionary and Ecological Implications	陳昭倫 研究員

2/2(一)	11:00	生醫所B1C會議室	Dr. Fen-Biao Gao (Univ. of Massachusetts, USA)	Understanding Frontotemporal Dementia: ESCRT Autophagy and MicroRNA Defects	黃怡萱 長聘副研究員
2/5(四)	10:30	農生中心A133會議室	周帛暄助理教授 (慈濟大學)	探討阿拉伯芥葉綠體內膜蛋白 Tic55參與黑暗誘導老化的過程	林崇熙 研究副技師
2/5(四)	11:00	分生所B1演講廳	Dr. James Douglas Engel (Univ. of Michigan, USA)	GATA3 Regulation of Thymocyte Development	沈哲鯤 特聘研究員
人 文 及 社 會 科 學 組					
1/22(四)	14:00	政治所會議室B	張傳賢助研究員 (政治所)	政黨認同對於政治知識的影響	
1/23(五)	14:00	人社中心第1會議室	劉其亨博士 (人社中心)	Andrey Fradkin: Search Frictions and the Design of Online Marketplaces (part2)	
1/23(五)	14:30	社會所802會議室	林文源教授 (國立清華大學)	看不見的行動能力：從行動者網 絡到位移理論	蔡友月 副研究員
1/26(一)	14:30	民族所新大樓3樓 2319室	陳俊斌副教授 (臺北藝術大學)	從「唱歌」到「唱自己的歌」－ 談當代台灣原住民音樂的客體化 與建制化	呂心純 副研究員
1/27(二)	10:00	法律所第2會議室	李建良研究員 (法律所)	環評法制二十年的廿項法治課 題：序篇	
1/27(二)	14:30	經濟所B110會議室	林忠正研究員 (經濟所)	為什麼經濟學的個體選擇理論 八十年來走錯路了：「Marshall的 邊際分析法」優於「Hicks的極大 化效用分析法」	
1/28(三)	12:00	民族所新大樓3樓 2319室	高信傑助理教授 (廈門大學)	廈門田野筆記：對於中國學術／ 官僚制度的初步觀察	高晨揚 助研究員
1/29(四)	14:00	政治所會議室B	鮑彤助研究員 (政治所)	Sources and Implications of Malapportionment in Taiwan	
1/29(四)	14:00	人社中心焦點團體室	陳世威副教授 (成功大學)	研究生學術英文需求初探：臺灣工 學院系所主任的觀點	
2/2(一)	14:30	民族所新大樓3樓 2319室	何翠萍副研究員 (民族所)	Dancing Diplomacy: Cross Recognitions between the “Chinese ” Jingpo “Myanmar” Kachin at the Manau	劉斐玟 副研究員
2/4(三)	12:00	民族所新大樓3樓 2319室	林傳凱先生 (國立臺灣大學)	戰後「老紅帽」的認知流變之旅 (1946-2015)	彭仁郁 助研究員

最新演講訊息請逕於本院網頁：<http://www.sinica.edu.tw/>「近期重要演講」項下瀏覽。