

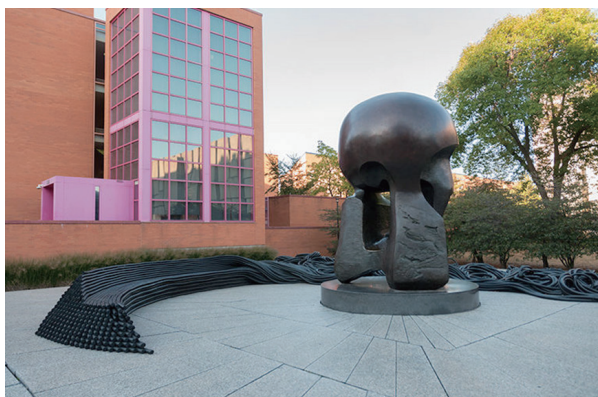
## 芝加哥大學進修心得

文 / 張嘉銓 副教授

芝加哥大學是世界頂尖的大學之一，是石油大王約翰·D·洛克菲勒 (John D. Rockefeller) 於 1890 年創立的學校，比臺大創校早 38 年，至 2018 年底有 98 位校友、教授及研究人員是諾貝爾得主。在各領域有不少來自台灣的校友，然因這所大學並無開設藥學系，因此在訪問之前對這所大學並未有太多的認識。

由於博士學位是在國內取得，過去未有在國外做博士後經驗的我，剛開始辦理出國的相關手續時，面臨的是當年沒能體驗過的一連串考驗。在申請之初，是以電子郵件徵詢欲訪問的教授，並透過視訊的方式進行面談。獲得同意後，隨即開始辦理各項出國手續。美國方面的辦理進度在到了校級之後就變得很難掌握，再加上本身對安全的疑慮，所以一直都處於不能確定是否真能順利成行的情況。一直到被通知申請流程全部跑完後沒幾天，又被通知要有英語檢定成績才能前往時，有一種被「美國聯邦雷」打到的感覺（因為學校引用的是美國聯邦政府 2016 年的規定）。趕緊報名過年後第一場次在中壢的托福考試，才順利的取得那張得來不易的 DS-2019 表，到美國在臺協會申請 J1 簽證。由於機會難得，在一開始就打算帶全家包括太太和二個小孩一起前往，所以在機票航班、租房和簽證的安排和辦理，就得多費點心思。拿到簽證後，隨即安排小孩入學應備的身體檢查與申請預防注射英文證明，並決定如何在最經濟但仍算方便的前提下，滿足當地在交通方面的需求。慶幸的是這些事情不是像許多系友在二十幾歲的年紀就要面對，但因為帶著二個幼子，家人總是多了幾分擔憂。從匯款到美國，到了解簽證面談和出國准許日期和航班的安排，雖然還沒踏出國門，整個過程就已經著實上了幾堂寶貴的先修課。

經過漫長的飛行旅程與令人忐忑且疲憊的入境檢查過程後，總算順利入境美國。4 月份開始前往位於芝加哥市中心南邊的芝加哥大學醫學院 Knapps 生物醫學研究中心 (Knapps Center for Biomedical Development) 的 Prof. Eugene B. Chang 實驗室進行訪問。初訪芝加哥大學校園，首先映入我眼簾的是在目的公車站下車處前、在芝大物理系館旁名為 "Nuclear Energy" 的雕塑：紀念此處為世界第一個核子反應器的誕生地；座落在不遠處則是有著特殊橢圓弧形屋頂的 The Joe and Rika Mansueto 圖書館陽光閱覽室，其獨特的外型，令人印象深刻。



芝加哥大學物理系館旁的青銅雕塑—紀念此處為世界第一個核子反應器的誕生地



芝加哥大學 The Joe and Rika Mansueto 圖書館

Prof. Chang 的實驗室位在 Knapp 生物醫學研發中心 (Knapp Center for Biomedical Discovery, KCBD) 的九樓，成員以研究員、博士後、臨床醫師和助理為研究主力，正式成員約有 25 到 30 位 (不含研究生、大學部見習生及訪問學者)。KCBD 位於芝大的校區中央，緊臨物理系、醫院與生物科學學習中心 (Biological Sciences Learning Center, BSLC)。在物理系和 KCBD 之間有一個 Gordon 整合科學研究中心 (Gordon Center for Integrative Science, GCIS)。該中心研究的領域有相當多是應用物理原理來解決生物醫學的相關問題，題材包羅萬象，令人目不暇給。撰文時仍在芝大進行博士研究的第 46 屆系系友孫輝隆博士的教導教授—化學系的 Prof. Chuan He，也在該中心設有實驗室。許多國內外大學的醫學校區都不在主校區之內，像芝大這樣的校園規劃有其優勢存在。

Prof. Chang 是腸胃科的教授級醫師，是祖籍上海的華人，從小在美國長大，完全不會說中文，但能夠聽得懂一些上海話，據說也會說上一兩句。因為姓的英文拼法和我的相同，之前還一度以為他是從台灣移民過去的學者。他是華人研究腸道微生物的先驅，對腸道微生物如何影響宿主的健康有深入的探討與研究。Prof. Chang 的研究領域很廣，主要的研究方向包括：一、微生物群相 (microbiota) 與宿主 (host) 的交互作用—著眼於鑑定有益人體健康、生態失調以及和疾病有關聯的微生物，以發展增進消化道健康的治療方式；二、宿主病理生理學—從宿主病理生理學的研究跨到生理節律和小腸的自律運動研究，以及其對生態失調的影響。部分用來研究宿主病理生理學的工具包括類器官培養及基改小鼠模型；三、癌症生理學—一般人終身平均有二十分之一的機率會得到大腸癌，但決定因素和危險因子大部分都未知，因此著眼於探討宿主和生物性的造成大腸癌的基因與其他因子，尋找例如飲食及生活作息改變等的預防方法；四、複雜性免疫失調—從代謝和免疫與外源化合物 (如食物等) 及微生物的交互作用的角度來了解其作用機制。與我目前的研究有關連的是他近年來致力於研究腸道微生物群相調節的藥物和外源化合物 (xenobiotics) 在腸道和肝臟中代謝途徑。他的假設是，腸道微生物可以以許多不同的方式影響外源化合物 (例如中藥這些天然產物和藥物等) 的代謝，並且可以解釋劑量和藥效的個體差異。

人體腸道中的微生物相 (microflora) 包括至少  $10^{14}$  個細菌，推測超過 1,000 個物種。這些微生物的重量超過 1.5 公斤，且基因組合超過人體的 100 倍。人體微生物群組計畫 (Human Microbiome Project, HMP) 是自 2008 年起由美國衛生研究院 (NIH) 發起的大型研究計畫，第一期 (2008 年 -2013 年) 的目標是鑑別在腸道、口腔、皮膚、陰道和鼻腔 (肺) 等部位的微生物特徵，第二期 (2014 年 -2016 年) 則是釐清微生物群組在健康和病人體扮演的角色。過去只有有限的研究能證實微生物對人體的影響。在 HMP 的經費投入及其所引領的資金和人力投入的風潮下，再加上來各種先進科技的支持，已能更精確的鑑定出微生物的種類。腸道微生物群與代謝性疾病 (如肥胖和糖尿病) 的發病機制之間的關聯，才因此逐漸明朗化，也得到更多科學界重視與認可。

Prof. Chang 實驗室的研究人員利用其建立之多種腸道微生物與宿主交互作用研究平台。在 2013 年時，發現西方飲食中的飽和脂肪較易引起腸躁症，並利用基因修飾與無菌鼠 (gnotobiotic mouse) 等多種實驗模型，探討外源化合物對腸道微生物與宿主的影響。在我前往訪問前，他們已經完成一項富含果寡糖之菊糖 (inulin) 對人體腸道微生物影響的研究。他們收集八位身體各項生理指數均在正常範圍的成年男性的糞便，細菌群落結構的變化以 Illumina MiSeq 定序儀分析，結果發現具益生元性質、富含果寡糖之菊糖可以在過重及肥胖的人體中調節葡萄糖，並且伴隨著腸道微生物群組成的改變。

在芝大訪問期間，規劃研究的是中草藥生物大分子如何重塑腸道微生物群相的計畫，研究主題是：中藥多醣與腸道菌群的相互作用及其在代謝疾病治療中的作用。自 2008 年以來，一系列的研究顯示中藥與腸道微生物群相之間至少存在兩種相互作用關係：第一種是腸道微生物群相依賴性藥物代謝，第二種是通過中藥對腸道微生物群相的作用，進而改變生理條件。已發表的文獻闡明：多種慢性病不僅涉及人類基因體，還涉及腸道微生物基因體 (gut microbiome)，特別是肥胖、糖尿病，發炎症腸病、腸激症候群、過敏性氣喘、自閉症、結腸癌與關節炎。中藥累積了三千多年的使用經驗，其中大多數是口服給藥。中藥大多以水進行煎煮，煎劑中水溶性的成分如多醣等大分子佔比相當高，攝入腸道中可能對其中的微生物有顯著的影響，但其重要性在過去卻常被忽視。腸道微生物群可能是中藥的作用標的，透過多種成分的共同作用，使受干擾的生理狀態恢復正常。因此，規劃探討中草藥巨分子成分經口服後，在消化道中益生元 (prebiotics) 與腸道微生物如何相互影響，包括：特定微生物對巨分子成分之降解能力以及益生元 (prebiotics) 對腸道微生物的影響程度。藉由前述研究結果，以了解此類過去經驗被認為口服無法吸收、但卻有療效之化合物治療糖尿病等代謝性疾病的可能作用模式與發展潛力。參與 Prof. Chang 的團隊之後，了解到他的實驗室主要是以動物模式為主進行相關的生理學及病理學研究，在膳食纖維的研究僅限在被西方廣泛接受的種類 (如菊糖等)，對所提議研究之中藥多醣之認識不多。經過多次開會討論，終於決定將探討的方向轉到探討透過鑑定葡葡甘露多糖 (一種存在高等植物細胞壁的水溶性碳水化合物，被歸類為半纖維素的準益生元；富含於部分天南星科及蘭科中藥) 和菊糖之微生物代謝產物，來降低或預防高脂飲食引起的肥胖和其所涉及的機制，從而改善胰島素敏感性並降低脂肪吸收。主要探討的問題包括：一、葡葡甘露多糖與菊糖在可以防止飲食誘發的代謝紊亂 (肥胖和胰島素抗性) 到何種程度？這是否取決於微生物群相的結構和功能變化？二、葡葡甘露多糖和菊糖影響腸道微生物群的差異如何？它們是否會導致產生不同的代謝副產物，這些副產物是否可能直接與宿主的生理產生交互作用？三、微生物群相的變化最主要是在小腸或大腸？宿主身體的反應在哪裡最重要？上述問題有許多是 Prof. Chang 和團隊提出的，但我也相當有興趣。在研究的過程中，有部分獲得一些解答或找到相關的資料。



此外，其他有進行和參與的研究事項還有：一、葡萄甘露聚糖與菊糖對腸道微生物影響的比較：葡萄甘露多糖是天然益生元，益處包括減重、減緩便秘、降低膽固醇及改善糖尿病症狀等。西方食物中有不少有添加葡萄甘露多醣，但研究和菊糖比起來少很多，因此進行了深入的研究；二、組織取樣及腸道微生物 DNA 處理：自小鼠體內取出小腸等各部位器官及腸內壁組織及內容物，並以聚合酶連鎖反應將腸道微生物之 DNA 量放大；三、小腸上皮組織體 (enteroids) 的初代細胞建立與培養；四、尋找可用來鑑別腸道微生物健康程度的指標：找到數種可用來標記主要腸道微生物的方法；五、無菌操作技術：基本操作示範、類器官細胞和腸道微生物萃取物的共同培養；六、鑑定細菌莢膜多醣的方法；七、含低可水解性碳水化合物的飼料配方研究；八、腸道微生物分析：將 DNA 樣品以 Illumina MiSeq 進行定序，得到之序列片斷利用分析軟體將短片斷 (contig) 進行匹配 (mapping) 及資料庫比對，以取得腸道微生物之鑑別資訊；九、ChemStat 離體培養槽實驗設計：利用密閉無氧之培養箱可培養腸道微生物之特定 (單一或多種混合) 品種，以進行反應物降解之研究；十、生理時鐘對腸道微生物的影響。

在美國訪學的這段期間，除了在研究視野擴展了不少，在生活體驗和語言的實務應用上，都學到了很多。之前到美國只是參加研討會，沒機會體會在美國長期生活的情況。藉由這次難得的機會，一點一滴地去熟悉和了解了美國各種面向和生活的細節，對這個國家有更深入的認識。從入境初期對氣候和語言的不適應，經過一段時間的洗禮，幾個月後我和家人已逐漸習慣美國的生活 (雖然吃的東西很多還是不大敢嚐試，冬天下雪的天氣還是覺得承受不住)，回台灣後，才發現有些方面 (例如交通以及空氣的濕度和品質等) 變得反而不習慣了。很幸運能有這次的機會能在美國生活近一年的時間。感謝在過程中所有曾幫助過我的系上教職員、學生、芝大實驗室的老師、同事以及旅程中認識的朋友，一路上因為有您們的協助，使我和我的家人能順利完成整個訪學旅程，也留下許多美好的回憶。



芝加哥大學附設醫院 (新大樓)



於歡送會與 Prof. Eugene B. Chang 合影

# 學術研究績效獎勵

臺灣大學107年度學術研究績效獎勵，藥學專業學院教師共29篇獲獎

## 傑出論文獎勵20篇

- 忻凌偉 Targeting Breast Cancer Stem Cells by Novel HDAC3-selective Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2017; 140, 42-51.
- Identification of Buctopamine and Mebuctopamine, a  $\beta_2$  Receptor Agonist and Its Metabolite, in Swine Hair and Feed Additives. *J. Agric. Food Chem.* 2017; 65, 3965-3974.
- A Fast and Facile Synthesis of 4-Nitrophenyl 2-Azidoethylcarbamate Derivatives from *N*-Fmoc-protected  $\alpha$ -Amino Acids as Activated Building Blocks for Urea Moiety-containing Compound Library. *ACS Comb. Sci.* 2017; 19, 131-136.
- 林文貞 Hyaluronic acid conjugated micelles possessing CD44 targeting potential for gene delivery. *Carbohydrate Polymers.* 2017; 155:101-108.
- 林芳如 Residual risk factors to predict major adverse cardiovascular events in atherosclerotic cardiovascular disease patients with and without diabetes mellitus – outcome results from the multi-center T-SPARCLE registry study. *Sci Rep.* 2017; 7(1):9179
- 林君榮 Targeting ENT1 and adenosine tone for the treatment of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics.* 2017; 26:467-478
- The critical role of Nramp1 in degrading  $\alpha$ -synuclein oligomers in microglia under iron overload condition. *Neurobiology of Disease.* 2017; 104: 61 – 72.
- Differential changes in the pharmacokinetics of statins in collagen-induced arthritis rats. *Biochemical Pharmacology.* 2017; 142: 216 – 228.
- 張嘉銓 Characterization of a sulfated galactoglucan from *Antrodia cinnamomea* and its anticancer mechanism via TGF  $\beta$ /FAK/Slug axis suppression. *Carbohydr. Polym.* 2017;167:229-239.
- 郭錦樺 Development of a Postcolumn Infused-internal Standard Liquid Chromatography Mass Spectrometry Method for Quantitative Metabolomics Studies. *Journal of Proteome Research.* 2017; 16 (2), pp 1097 – 1104.
- Sensitive screening of abused drugs in dried blood samples using ultra-high-performance liquid chromatography-ion booster-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-IB-QTOF-MS). *Journal of Chromatography A.* 2017; 1491( 31) 57-66
- Using precursor ion scan of 184 with liquid chromatography -electrospray ionization-tandem mass spectrometry for concentration normalization in cellular lipidomic studies. *Analytica Chimica Acta.* 2017; 971, 68-77.
- Development of an LC-MS/MS method with protein G purification strategy for quantifying bevacizumab in human plasma. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2017; 409:6583-6593.
- 楊家榮 Anti-leukemia effects of the novel synthetic 1-benzylindole derivative 21-900 *in vitro* and *in vivo*. *Scientific Reports.* 2017 FEB; 7:42291.
- 3-Aroylindoles display antitumor activity *in vitro* and *in vivo*: Effects of N1-substituents on biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2017 JAN; 125:1268-1278.

- 楊雅雯 Recruitment of bone marrow CD11b+Gr-1+ cells by polymeric nanoparticles for antigen cross-presentation. *Scientific Reports(SCI REP-UK)*. 2017 March 7: 44691.
- 蕭斐元 Comparative Associations Between Measures of Anti-cholinergic Burden and Adverse Clinical Outcomes. *Ann Fam Med*. 2017 Nov;15(6):561-569.
- Bisphosphonate Use and the Risk of Undergoing Total Knee Arthroplasty in Osteoporotic Patients with Osteoarthritis: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jun 7;99(11):938-946.
- Functional Outcomes, Subsequent Healthcare Utilization, and Mortality of Stroke Postacute Care Patients in Taiwan: A Nationwide Propensity Score-matched Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(11):990.
- Potentially high-risk medication categories and unplanned hospitalizations: a case-time-control study. *Sci Rep*. 2017 Jan 23;7:41035.

## 優秀論文獎勵9篇

- 王繼娟 Renoprotective Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Diabetic Patients with Proteinuria. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(2):358-368
- 林珍芳 Effectiveness of a Combination of Ezetimibe and Statins in Patients with Acute Coronary Syndrome and Multiple Comorbidities: A 6-Year Population-Based Cohort Study. *International Journal of Cardiology*. 2017 April; 233, 43-51.
- Factors Driving the Use of Warfarin and Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017 April; 116(4), 276-286.
- 徐莞曾 Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2017; 12:e0183808-e0183818.
- 楊家榮 An oral quinoline derivative, MPT0B392, causes leukemic cells mitotic arrest and overcomes drug resistant cancer cells. *Oncotarget*. 2017 APR; 8(17):27772-27785
- 蕭斐元 Impact of Safety-Related Regulations on Codeine Use in Children: A Quasi-Experimental Study Using Taiwan's National Health Insurance Research Database. *Public, environmental & occupational health*. 2017 Jul;40(7):615-627.
- Concomitant use of calcium channel blockers with dual antiplatelet therapy and re-hospitalization for acute coronary syndrome. *Public, environmental & occupational health*. 2017 Mar;26(3):229-238.
- Predicting mortality and hospitalization of older adults by the multimorbidity frailty index. *Multidisciplinary sciences*. 2017 Nov 16;12(11):e0187825.
- Medication appropriateness for patients with dementia approaching the end of their life. *Gerontology*. 2017 Apr;17 Suppl 1:65-74.