

出國報告（出國類別：進修）

探討 microbiome(微生物體)與婦女癌症  
的相關性及學習 microbiome（微生物  
體）的分析

服務機關：成大醫院婦產科  
姓名職稱：吳珮瑩 主治醫師  
派赴國家：美國  
出國期間：2022/8/15-2023/9/7  
報告日期：2023/11

## 摘要

此次出國進修一年的時間，主要前往美國明尼蘇達州梅約診所醫學中心 Mayo Clinic, Rochester 的 Individual Medicine 實驗室，學習婦女癌症與 microbiome 的關聯性。在 Professor Marina 的研究室與博士後研究員 Abby 探討 microbiome 與 menstrual stem cell 的關係。在一年的時間內，學習到動物實驗的設計、細胞蛋白質學的研究設計、微流體學與 single cell 分析原理，同時也認識了美國這個國家。

# 目次

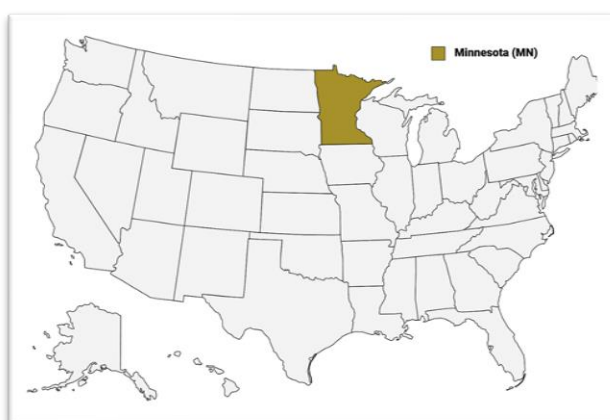
壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
參、心得.....	8
肆、建議事項.....	10

## 本文

**壹 目的:**探討 microbiome 與婦女癌症的相關性，學習 microbiome 的分析 pipeline。

子宮內膜癌是女性中第六最常見的癌症，2020 年全球新增 417,000 例。過去 30 年，其總體發病率上升了 132%，反映出目前世界婦女癌症趨勢。其中子宮內膜癌的風險因子包含肥胖、慢性無排卵症狀、代謝症候群等，都是癌症風險。除了肥胖外，多囊卵巢綜合症、不孕症、停經年齡晚及長期接受雌激素刺激與家族性基因遺傳病變等，都是造成子宮內膜癌的風險。因為我本身是一個婦女腫瘤科的醫師，所以對於子宮內膜癌的疾感到十分有興趣，所以此次出國，希望能夠在一個婦女腫瘤的研究室，學習新的知識。

過去在子宮內膜癌的癌症形成，可能會影響的因子包含基因病變，與子宮內膜癌常見相關的基因突變包括 PTEN、TP53、KRAS 和 CTNNB1 等基因。荷爾蒙的影響，雌激素對子宮內膜的功能扮演重要的角色，長時間暴露於高水平的雌激素且缺乏黃體素的平衡也是目前發現與子宮內膜癌癌症形成的原因之一，荷爾蒙的不平衡可能導致細胞過度增殖，增加突變的風險。肥胖導致身體的脂肪組織過多，脂肪組織產生雌激素，進而促使腫瘤形成。但是目前在子宮內膜癌中，微生物體的角色目前仍無許多的研究及機轉。過去在台灣針對微生物體和癌症的相關性研究並不多，這次承蒙成大醫工所兼任教授同時為中央研究院院士的安介男教授 (Prof. Kai-Nan An)，曾經是美國明尼蘇達州梅約診所醫學中心(以下簡稱 Mayo clinic) 引薦，加入 Center of Individual Medicine 的實驗室，學習微生物體 (microbiome) 與癌症的相關性。

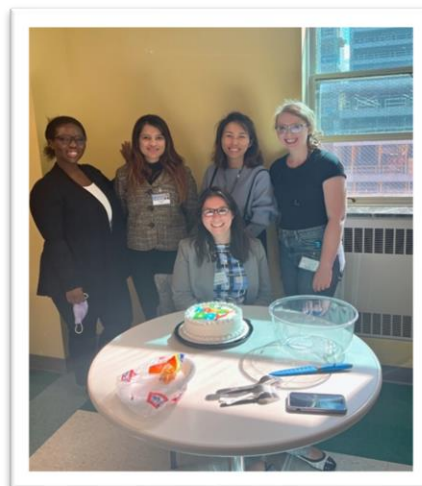


明尼蘇達州位於美國的中西部，羅徹斯特城在明州的南部

過去在微生物體的研究中，實驗室的 PI Professor Marina R. S. Walther-António (以下簡稱 Marina)她專注於婦女癌症與微生物體的研究，與 Mayo Clinic 的醫師合作探討了許多微生物體和癌症的相關性，所以這一年裡我加入此研究室繼續探討微生物體與癌症的關聯。



美國明尼蘇達州梅約診所醫學中心  
(Mayo clinic)位在羅徹斯特城



Professor Marina 的實驗室團隊

## 貳 過程

### 第一階段：探討微生物體與癌症細胞的關係

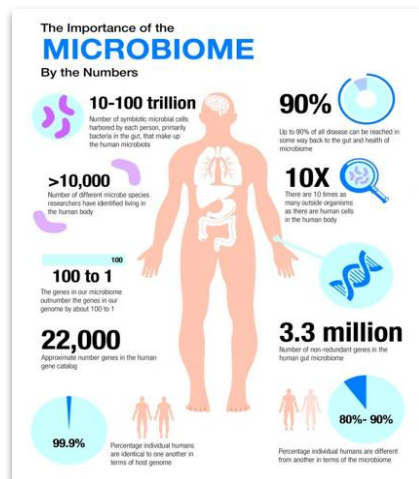
我是在 2022/9/6 加入 Prof Marina 實驗室，第一天與她見面的時候，她與我討論了這一年裡我要做什麼事情，她針對了臨床醫師與研究室的工作內容與我討論，我們討論到這一年裡可以跟博後 Abby 及 Emma 學習如何使用 QIIME2 分析微生物體，同時 Prof Marina 也建議我可以學習他目前的研究主題：子宮內膜癌的部分，但是在這個部分第一次見面時，Prof Marina 尚未說明很多。第一天到實驗室後，見了實驗室的大總管，這位是實驗室的 technician 專門負責 Prof Marina 實驗室的大小事情，包含實驗室的物品購買、實驗室認證、實驗室各項技術。所以這一年內我學了一些基本的實驗室的技術。

在剛開始抵達實驗室時，我就被要求需要完成一系列的線上學習課程，對於英文

閱讀並不快速的人，這樣的將近十堂以上的線上學習課程包含 IRB、實驗室注意事項、電子病歷系統查詢等，花了將近兩週的時間熟悉。感覺在美國的時間飛逝。

一開始 Prof Marina 為了讓我對於微生物體更快熟悉，她給了我一篇文章關於微生物體與骨盆腔手術後的泌尿道感染之風險探討，讓我了解微生物體的分析、可能影響術後感染的風險因子，這篇文章在這一年中修改了很多次，目前仍在投稿中，不過一開始真的是從這篇文章了解微生物體。

開始決定要在這個實驗室執行的題目，大約花了兩三個月才找到要探討的題目。一開始 Prof Marina 跟我提到博後 Abby 針對微生物 Porphyomonas Semorea 與 host cell co culture 後，做了 RNA sequency，找到了一些 overexpression 過度表現的基因，所以我就針對了這一部分做了一系列的功課，從微生物體、基因表現、臨床疾病狀況。同時從頭再次閱讀 Prof Marina 的文章，建立一個實驗的假說



#### 微生物體研究

微生物體佔了身體的 100 trillion

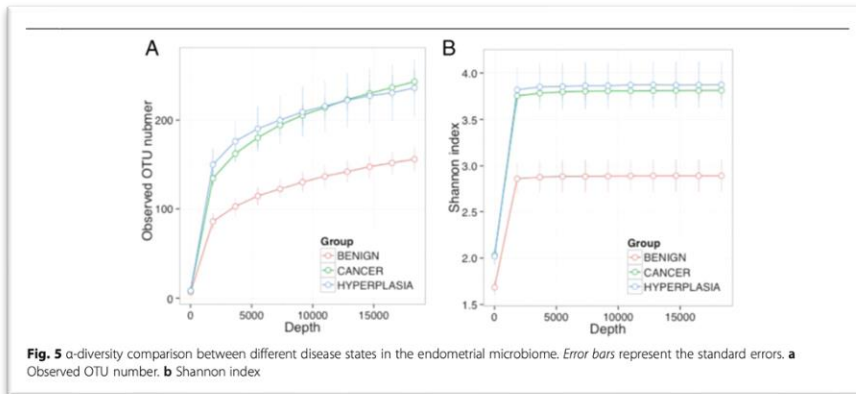
微生物體的基因有 3.3 million

微生物體 90 %與身體的疾病或

健康有關

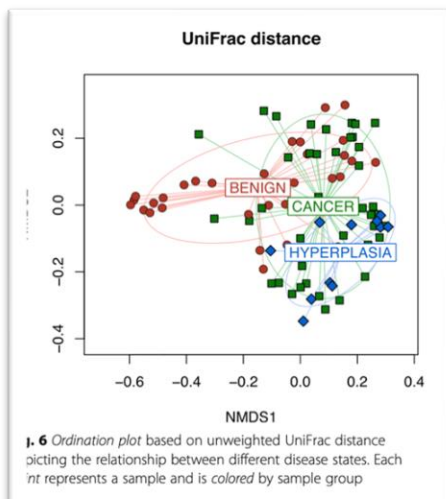
實驗室 PI Prof Marina 過去的研究與 Mayo Clinic 的婦產科醫師合作，收集了子宮內膜癌 (17 個檢體)、子宮良性組織 (10 個檢體)及子宮內膜增生(4 個檢體)的組織、微生物體檢體，分析微生物體的相關性，他發現在良性的組織中，微生物體的量比較少、微生物體的差異是在癌症組織及子宮內膜增生組織中比較多也比較相似。

	Benign	Hyperplasia	Cancer
N	10	4	17



不同組織檢體中的微生物體量有所不同  $\alpha$ -diversity 的比較。癌症組織的微生物體比較多樣，良性組織則較少。

PI Prof Marina 之後分析，發現在癌症及子宮內膜增生的微生物體和良性組織的微生物體不同，所以她進一步分析這些在腫瘤組織裡的微生物體，她發現 porphyromonas spp. 是最多，所以針對這株微生物我在這一年裡進行此微生物與癌症形成的探討。



不同組織檢體中的微生物體量有所不同  $\beta$ -diversity 的比較。癌症組織的微生物體比較良性組織種類不同。

其實我在加入 PI Prof Marina 的實驗室思考這個題目，我查詢了微生物體與癌症的關連性，發現目前這個議題主要有胃癌、子宮頸癌、口腔癌等，癌症與微生物體有相關，同時這個部分也是與癌症形成有許多的關聯性。所以我跟 PI Prof Marina 討論後，我們閱讀了 nature oncology review (文獻)及眾多免疫相關文章，花了一個月的時間，終於決定今年度的研究計畫。探討 microbiome 與子宮內膜癌的機制與免疫反應。

在決定這個題目前，我也必須將所有的研究經費、實驗衛材經費向 PI Prof Marina 提報，幸虧 PI Prof Marina 可以提供研究的經費，讓我在這一年中能夠完成部分的實驗。

## 第二階段 NIH Grant R21 撰寫

身為一個研究室的主持人，對外申請經費是很重要的，我在這一年裡 PI Prof Marina 有經費能夠讓我完成部分研究，是一件很重要的事。所以在這一年 PI Prof Marina 也要再次申請 NIH R21 的計畫，她每週都讓實驗室的團隊練習書寫計畫，從計畫的假設、目標與各不同領域的專家討論等，都讓我有機會參與學習。當然要能夠完成一個研究計畫，一定要對這個領域有一定的了解，所以在此，我還是需要一直閱讀大量的文獻，才能學習並寫作。例如微生物體與腸道的關聯，微生物體腸道的影響與子宮內膜癌的關聯，在這個部分文獻發現每增加 5 kg/m<sup>2</sup> 的 BMI 可能增加 54% 的子宮內膜癌風險，肥胖是由卡路里攝入超過消耗所造成，在先前的研究中，研究人員發現了肥胖和瘦小鼠以及人類的腸道菌群的差異。研究人員還將肥胖小鼠的腸道菌群轉移至瘦小、無菌的小鼠，導致瘦小鼠變為肥胖。腸道菌群可能轉化代謝物質並干擾腸道吸收。此外，一些腸道菌群產生  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶，導致更多的 un-conjugated estrogen (非共軛雌激素) 重新進入體內，影響激素平衡，導致子宮內膜癌發生。一些研究還發現子宮內膜癌組織中的微生物群可能誘導炎症狀況，從而與腸道的微生物群一起影響，誘發癌症。

這個研究計畫的書寫，讓我練習許多併有機會學習到其他的專家或是跨國際的資訊，例如 PI Prof Marina 與紐西蘭的國家衛生研究院合作，想要探討子宮內膜癌的病患發生率增高與微生物體的關聯性、primary culture 的操作、英國實驗室分析 microbiome 的公司。

## 第三階段 TED 演講

在加入實驗室後，實驗室的主持人總共有五位，大家有不同的領域，包含流體力學、AI 技術分析、大數據分析及我的實驗室主持人是微生物基礎研究的部分，所以在 2023 年一月我們這一組進行了各實驗室的人員報告，報告自己的研究目標及研究項目，我在這場報告中也將我這一年的實驗設計及目標做了一次演講與各專業做了一個交流。學習到不同領域的研究及研究設計跟方法。



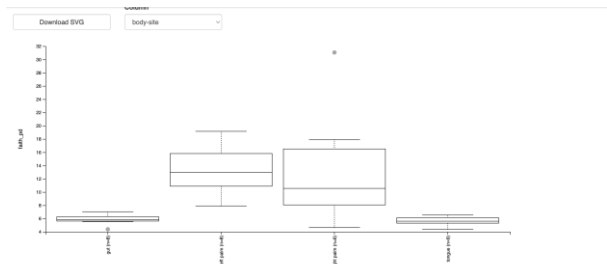
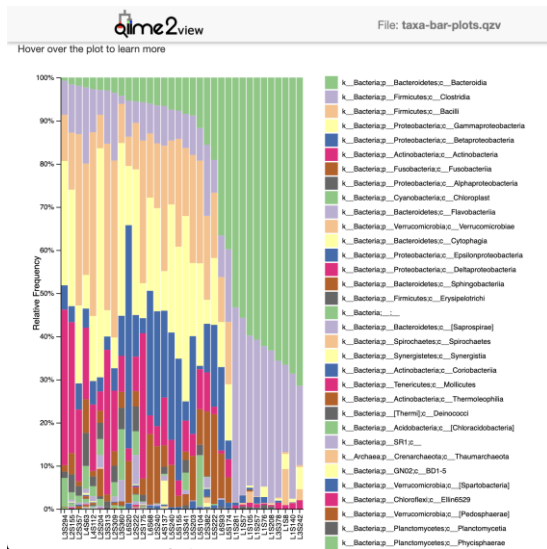
MAYO CLINIC		Agenda	
Center for Individualized Medicine Microbiome Program Theory, Engineering, and Data (TED) Section Retreat			
8:00 AM-5:00 PM   Tuesday, January 3, 2023 Damon House, 322 8 <sup>th</sup> Avenue SW, Rochester, MN Dress code for Damon House: Business casual Dress code for Foundation House: Formal business attire			
Time	Topic	Speakers	
8:00 AM	Continental breakfast		
8:30 AM	Welcoming remarks	Dr. Chia	
8:35 AM	Brief introduction to CIM and its mission	Dr. Sung and Lisa Colborn	
8:45 AM	Lab introductions	Drs. Chia, Walther-Antonio, Sung, Liu, and Chang	
9:45 AM	Trainee research introductions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PIs spend 10-12 minutes introducing their programs</li> <li>• Trainees (fellows, students) talk about their research interests and recent works (5-8 minutes each)</li> </ul>	
11:45 AM	Lunch		
1:15 PM	Breakout sessions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trainees are asked to form groups of 3-4 members to brainstorm new research project ideas</li> <li>• Trainees are highly encouraged to work in interdisciplinary teams</li> <li>• Trainees to prepare a presentation on their proposed projects</li> </ul>	
3:00 PM	Trainee presentations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trainees present proposal idea (max. 8 minutes)</li> <li>• Q &amp; A</li> </ul>	
4:30 PM	Q & A with PIs and trainees	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PIs and trainees to interact regarding questions on anything. Discussion topics can include: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ CIM, (translational/clinical) microbiome field, career development advice, job prospects</li> </ul> </li> <li>• Trainees can also anonymously submit questions on Slido (link will be sent later)</li> </ul>	
5:00 PM	Closing remarks	Dr. Walther-Antonio	
Break			
6:00 PM	Reception, dinner, and Foundation House tour (RSVP only)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reception of wine and hors d'oeuvres</li> <li>• Dinner at Foundation House (RSVP only)</li> <li>• Tour of Foundation House</li> </ul>	

MAYO CLINIC		Retreat participants	
Abigail Asangba, Ph.D.	Kevin Cunningham	Pei Ying (Ana) Wu, M.D.	
Benjamin Hur, Ph.D.	Lisa Colborn, M.B.A.	Sarju Dahal	
Conan Zhao, Ph.D.	Mallory Thomas	Ting-Wen Lo, Ph.D.	
Connie Chang, Ph.D.	Marina Walther-Antonio, Ph.D.	Vinod Gupta, Ph.D.	
Emma Whittle, Ph.D.	Melissa Minter-Baerg, M.B.A.	William Herbert	
Jaeyun Sung, Ph.D.	Michael Slama	Yuguang Liu, Ph.D.	
Jessica Schneider	Nicholas Chia, Ph.D.	Yuqian (Evelyn) Zhang, Ph.D.	

TED agenda (節目表)及演講名單，我是其中一位需要發表目前的進度。

#### 第四階段：微生物體的分析

在微生物體的分析學習，在這一年中，除了在臨床的實驗之外，我也著手了解如何分析 microbiome 的資料，當一位臨床醫師自己學習大數據分析，其實很困難，我利用了半年時間學習，其中面臨了軟體安裝、工作坊影片閱讀等問題，結果自學只有學到部分知識，主要學習這些分析的 pipeline，了解使用方向，但是要能夠實際使用自己的研究數據分析，我覺得很困難，我也跟 **PI Prof Marina** 討論過，但是在這部分，他自己也是學習 **QIIME2** 的分析，然後後續再與統計分析老師合作。未來這個部分應該是我學習了解如何使用，然後後續有機會再與其他統計專家合作，才有機會能繼續發展這項技術。



QIIME2 一個分析工具，可以利用這個工具分析微生物體，微生物的代謝等資料。

### 第五階段 動物實驗研究設計與操作

在 **PI Prof Marina** 的研究計畫，希望能夠從動物實驗中驗證她的發現，能夠知道這株微生物體對於癌症或表皮細胞的影響，所以我就著手從動物實驗的設計、動物實驗的計畫書、實驗室的訓練、生物物質的訓練等，逐一完成，希望能夠完成小鼠實驗。在 **PI Prof Marina** 的實驗室從來沒有人執行過這項研究，所以我在執行這項主題時，我也必須與許多不同實驗室的人員請教。這個項目在我 2023 年八月要離開前，終於要執行，不過執行過程及後續的觀察，仍需要後續有人持續追蹤。

### 第六階段：臨床醫院見習

在實驗室的主持人 Marian 引薦下，有幸到 Mayo Clinic, Rochester 的婦產科見習，觀看 Dr. Mariani 的婦癌手術。這位是子宮內膜癌的大師，先前發表過許多跟子宮內膜癌相關的研究，這次在手術室跟診，參觀手術室及手術開刀的流程，同時還有學習醫師開刀的方式，手術前病人評估的方式及醫院智慧化的流程。

這次有兩位門診病人皆診斷為子宮內膜癌，預計進行達文西輔助腹腔鏡癌症分期手術，病人多為停經後婦女，BMI>30，在手術前病人已接受身體評估，電腦斷層檢查，

血液檢驗的項目。以梅約醫院的臨床標準，診斷為子宮內膜癌病人，術前評估皆使用電腦斷層檢查，除非是要接受保守性治療的子宮內膜癌患者，想要保留子宮時才會進行核磁共振的檢查。這間醫院的婦產科手術是將近有 20 間，同時有將近五台的達文西機器手臂可以進行手術。手術室的設置都是得我們學習的，在流動護理師的位置，完全面對病患及手術團隊，手術室的衛材也設置在手術室的中央，節省時間，都值得我們學習。

## 參、心得

這是我第一次在一個國家生活這麼久，當一個臨床醫師曾經有機會到各地開會，包含西班牙、日本，甚至是自己安排自助旅行前往各國旅行，增廣見聞，但是第一次在一個西方國家生活這麼久，確實是要很多勇氣。

當一個人前往一個治安比台灣差的國家，需要考慮的時間比一個家庭前往所需要考慮的要點一定不同，這次我能夠有機會前往到美國明尼蘇達州梅約診所醫學中心，在羅徹斯特城 (Rochester) 生活一年，同時與先生和兩個小孩一同前往這個城市，確實事前的準備工作做了許多，包含食、衣、住、行的部分，花費了一年的時間在台灣事先做好功課，詢問過曾經出國過的醫師們，雖然每一位醫師的建議及看法都不同，但確實都給了我相當大的幫忙，最後這次在中西部的全美國第一名的醫院進修一年，這次的經驗確實讓我對於這個國家更加喜歡及佩服。這個城市是全美治安最好的前十個城市，在家中即使沒有鎖門、貨物配送到家門口放置三五天，都不會有人搶走，當然槍擊的事件也很少發生，但是偶爾也會有偷車子零件的事件發生。不過整體的環境、治安是一個值得進修的環境。

此外美國人民的個性與亞洲國家尤其是台灣差很多，美國人很重視自由與自主性，在醫院體系裡，工作結束下了班就可以關掉手機，沒有人可以打攪自己的私人時間。他們願意花很多時間與其他人溝通、但是不願意屈服。當我有實驗室的問題，他們如果同意幫忙，他們就會幫忙到底，不求回報。有時候我在臨床上很少遇到這樣的情況。

我待的這座城市，有許多的外國移民、難民、與我相同的進修的外國人和有美國夢的外國人，但是這座城市的人民大部分對於我們都是充滿善意，我在這座城市中加入了教會課程，他們這些教會教友花費自己的時間、金錢與我們一起討論英文、一起旅遊、一起聚會，讓我體驗到美國國民的真誠與善良，讓我對於這群不求回報的教友們欽佩之心油然而起。

當然在美國生活，就可以感受到美國國民對國家的認同及對美國國家利益的維護。從許多美國政府的發言可以知道，他們的人民都是認同自己的國家，以自己國家為榮同時以美國的利益為優先。在美國國內人民也最尊敬維護自己國家的軍人們，這些讓美國成為世界霸權的軍人們，在每個城市小鎮都會有退伍軍人的紀念碑，美國職棒開打前每次都會請美國英雄到場唱起國歌及開球，美國國民對於國家的認同及對軍人發自內心的尊敬，都讓我不禁感嘆，這樣一個民族性，即使是遇到各種挑戰，都還是能夠迎刃而解。

#### 全國第一的醫院如何形成

Mayo clinic在美國的中西部小鎮裡，它不僅是全美醫院排名第一，更在許多議題上和州政府相對抗，讓州政府不得不讓步。這家醫院能有這樣的成就，其實真的很難有一個答案，這裡一些台灣醫師認為是他們的大外宣和病人關懷做的很成功，有些認為是國際醫療做的很好，但我認為除了一般的醫療之外，其實最重要的因素是這間醫院的經費。



在羅徹斯特與安介男教授，長庚鄭智修教授，梅約趙教授及 Iowa 大學周立善教授一起聚會。

Mayo clinic的醫師薪水比起其他東岸的哈佛、西岸的史丹佛，大約高了一倍之多，同時在中西部的物價消費水準、房價及州稅又比其他州還要少，所以整體醫師的生活是相當不錯，但Mayo Clinic的醫師接病人是齊頭式平等，所以每位醫師都會有病人照護的上限，同時每位醫師都會有其專長，所以各科醫師間的轉介都相當平衡，並未聽過有醫師間搶病人的情況。過去我們常認為這樣的設計類共產體制會減低生產力，但在Mayo clinic裡面卻是創造了醫師與病人皆大歡喜的雙贏局面。同時在Mayo clinic，做研究也不是醫生所必須具備的任務之一，我們的實驗室的PI Prof Marina就是專門與臨床醫師合作，協助臨床醫師完成基礎研究的實驗室，大家各司其職，讓臨床醫師能夠專心在臨床領域發展，而基礎研究部分就交給實驗室。當然，要支持這樣的一個環境，不僅是院方需要同意，實驗室的主持人要同意，也要願意和臨床醫師合作才能創造出一個雙贏的局面。



在羅徹斯特與安介男教授，長庚鄭智修教授，及梅約復健科醫師，博後一起聚會。

#### 肆、建議事項

出國進修對於臨床醫師真的是一個很特別的經驗，在我學習的過程中，真的很少有機會能夠至國外進修，最多只有出國開會的機會，所以能夠多鼓勵臨床醫師出國進修，與國外的學者會面，都是很好的經驗。

目前與實驗室的PI Prof Marina仍有繼續合作，在這次出國真的很開心能夠在Prof Marina的實驗室裡工作，繼續與她合作，當然目前回國後，花了三個月的時間，現在仍在尋找可以繼續做研究的實驗室及能夠繼續研究的環境。當然對於一位臨床外科醫



師而言，這個部分是最困難的，未來如果有在基礎實驗室進修的臨床醫師回國，最希望能夠有研究的環境，讓大家可以持續國外的研究。

Professor Marina R. S. Walther-Antônio Team

