

出國報告（出國類別：進修）

研發新型免疫治療策略以治療食道鱗狀 細胞癌

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院

姓名職稱：郭哲銓/主治醫師

派赴國家/地區：美國/波士頓

出國期間：113 年 07 月 07 日至 114 年 06 月 30 日

報告日期：114 年 07 月 28 日

摘要

這次赴美國丹娜－法伯癌症研究所吳名儒助理教授實驗室進修，主要目的是學習合成生物學與基因迴路於癌症免疫治療中的應用技術，包括基因迴路設計、利用細菌產生質體，以及透過合成病毒或脂質奈米顆粒作為載體進行癌症治療。除了技術層面的學習外，進修期間我亦有機會與來自不同領域的研究人員交流，不僅拓展人脈，也深入了解不同國家的文化差異，進一步開拓視野。回國後，我已著手構思如何建立相關研究平台，並持續推進所學技術的應用與研究發展。整體而言，這一年的海外進修雖暫時中斷了臨床服務與臨床經驗的累積，但也讓我得以重新梳理思維，調整臨床前與臨床研究的方向與節奏。國外在生活、文化及研究上的衝擊，對我未來的職涯規劃與研究布局，相信都將帶來深遠的助益。

目次

內容

壹、目的.....	1
貳、過程.....	1
一、吳名儒助理教授實驗室介紹.....	1
二、合成免疫學 (Synthetic Immunity)	2
三、生醫創新學習.....	3
參、心得及建議.....	4

壹、 目的

食道癌一直以來都是我國乃至全球死亡率排名前十的癌症之一。其主要的組織型態包括食道鱗狀細胞癌與食道腺癌，其中約 85% 的患者為食道鱗狀細胞癌，約 14% 為食道腺癌，剩餘約 1% 則為其他組織型態。根據台灣癌症登記資料庫的研究顯示，於 2008 至 2014 年間，所有期別中新診斷的食道鱗狀細胞癌患者中位存活時間不到一年，而五年整體存活率亦低於 20%。如何改善此類病患的預後，仍仰賴更多研究者持續投入與努力。

在 2019 年之前，食道癌的全身性藥物治療仍以傳統化學治療為主。隨著免疫檢查點抑制劑的發展，晚期食道癌的治療策略已逐漸納入免疫治療的選項。雖然免疫檢查點抑制劑合併化學治療可提升腫瘤反應率並延長病人存活，但單獨使用免疫治療的反應率仍偏低，通常低於 20%。如何進一步提升免疫治療的整體療效，仍是目前臨床與基礎研究的重要課題。近年來，許多新型免疫治療模式逐漸嶄露頭角，例如雙特異性 T 細胞銜接抗體（BiTEs）、嵌合抗原受體 T 細胞療法（CAR-T），在血液腫瘤以及部分固體腫瘤中已展現良好療效；同時，基因治療於免疫系統調控中的應用也在臨床前研究階段迅速發展。為尋求突破，應用這些新興療法於食道癌中，成為一個極具潛力的研究方向。

此次赴美進修，我選擇加入美國丹娜—法伯癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute）吳名儒助理教授的研究團隊。該實驗室專注於基因迴路設計、合成生物學、雙特異性抗體及 CAR-T 等免疫細胞療法在癌症治療中的應用，並具備豐富的跨領域研究經驗。進修期間，我主要聚焦於這些新型免疫療法的應用與療效評估，期望透過深入的機轉探討與技術學習，為未來食道癌免疫治療策略的發展貢獻一份心力。

貳、 過程

一、 吳名儒助理教授實驗室介紹

此次進修自 2024 年 7 月 7 日抵達美國波士頓後，前兩週即順利完成住宿安排與生活安頓，家人也一同前來，展開一段全新的生活體驗與文化探索。吳名儒助理教授的實驗室與傳統免疫學研究環境有所不同，其特色在於運用合成生物學技術，結合免疫學觀念，發展創新型癌症治療策略。吳教授致力於整合跨領域技術，開發新的研究平台來解決生物醫學上的關鍵問題。在技術研發完成後，實驗室亦積極推動專利申請、技術轉移，甚至成立新創公司，將實驗室成果轉化為實際應用，進行臨床前或臨床階段的開發。這樣結合基礎研究與產業應用的運作模式，是我過去在臨床與研究中較少接觸的，對我而言非常新鮮且富有啟發性。因此，我此次進修的另一個重要目

標，便是學習這種「從研究到應用」的完整技術轉譯過程，期望未來能將所學導入本土研究環境。

吳名儒教授的實驗室規模雖不大，但成員背景多元，涵蓋臨床藥學、癌症生物學、奈米生物醫學、免疫學與腫瘤學等領域。我到實驗室時有 4 至 5 位博士後研究員、1 至 2 位博士班研究生，以及 1 位研究助理，另有數位訪問學者（包括我在內）共同參與研究。實驗室每週定期舉行一次研究討論會，由成員輪流報告研究進度與實驗結果，每人每數月會進行一次簡報與討論。

吳教授給予研究人員相當大的自由度，通常只掌握研究的大方向，鼓勵成員發揮自主性、主動思考與跨領域合作，也樂於支持各自提出的研究想法與嘗試。在出國前半年，我即與吳教授進行線上會議討論研究主題，當時原希望學習生物資訊分析相關技術，但因實驗室恰巧未有該專長的研究人員，吳教授建議我先瞭解實驗室現有研究內容，並在實地接觸後再尋找合適的題目。到實驗室後，我逐一與成員深入交流後，自主規劃研究方向與執行進度。

在實驗室中，吳益嘉醫師背景與我相近，曾於臺大醫院完成整形外科訓練，後至高雄醫學大學附設醫院任職，再轉向癌症免疫研究並赴此實驗室進修。他之前的研究聚焦於腫瘤浸潤性淋巴球（tumor-infiltrating lymphocytes）。由於語言溝通便利且背景相似，我初期許多免疫相關的知識與實驗操作，皆由他提供指導與協助，對我極具幫助。

二、合成免疫學 (Synthetic Immunity)

吳名儒教授於麻省理工學院（MIT）擔任博士後研究員期間，即在盧冠達教授（Prof. Timothy K. Lu）實驗室深耕合成免疫學領域。加入美國丹娜—法伯癌症研究所並擔任實驗室主持人後，吳教授延續並深化其在合成生物學與免疫治療結合之研究，致力於將合成免疫學應用於癌症治療策略的開發。

在實驗室成立的前數年間，吳教授實驗室團隊已建立一套創新的篩選平台，可針對腫瘤細胞與正常細胞在啟動子（promoter）與增強子（enhancer）上的活性差異進行鑑別。此平台不僅可應用於臨床前之癌症與正常細胞株，也曾成功驗證於病人來源之腫瘤檢體與對照正常細胞，證實其高度特異性。透過該平台可篩選出腫瘤細胞特有的啟動子或增強子，作為後續基因迴路設計的基礎，進而建構具有癌細胞專一性的合成基因迴路（模組一與模組二）。

在模組三的設計中，則結合免疫學概念，透過基因迴路驅動癌細胞表達具免疫刺激功能的分子，例如細胞激素（cytokines）、趨化因子（chemokines）或免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitors）等等，期望藉由癌細胞本身誘發針對自身的免疫攻擊，達到「癌細胞啟動自身免疫清除」的創新治療效果。

在與吳教授及實驗室成員討論後，我決定聚焦於模組三中免疫刺激因子的研發，並以「雙特異性 T 細胞銜接抗體」（BiTEs）為主要目標。恰逢我在國內所參與的雙特異性 T 細胞銜接抗體的研究者發起之臨床試驗獲得核准申請，使我能將進修主題與既有研究經驗緊密結合，提升研究連貫性與實用性。

實驗初期，我們透過文獻回顧與資料庫搜尋，篩選出在腫瘤細胞中高表達、且具發展潛力之標的抗原，接著找出對應抗體或抗體片段的胺基酸序列，並將其轉譯為 DNA 序列後訂製合成。合成序列經雙重限制酶切後嵌入選定的質體，再轉形至大腸桿菌以進行克隆、塗盤並挑選單一菌落，進行培養與質體萃取，最後透過定序確認目標序列的正確性。

接續實驗包括將此質體搭配慢病毒或脂質奈米顆粒作為載體，轉染癌症細胞，進一步觀察是否成功表達所設計之雙特異性抗體分子，並分析其對免疫反應誘導的潛在影響。由於進修時間有限，實驗階段的工作目前已完成前期設計與分子建構，後續將於返國後持續推動相關研究，期望能將進修成果延伸至本土研究平台，進一步推動應用發展。

三、生醫創新學習

吳教授除了每週固定主持一次實驗室的整體討論會外，也會針對每位研究人員安排個別會議，深入了解各自的實驗進展、技術挑戰與研究構想。這樣的安排不僅能即時掌握研究狀況，也讓每位研究人員在研究初期與關鍵轉折點能獲得實質建議與方向引導。我在進修期間，也固定與吳教授進行每週一對一會談，除了討論目前實驗設計、結果分析與技術細節外，亦針對研究所涉及的臨床轉譯潛力進行了深入交流。

由於我具備腫瘤內科專業背景，並曾執行多項癌症藥物臨床試驗，對於抗腫瘤治療機轉、藥物開發歷程與臨床試驗設計均有一定經驗，因此在會議中除了從科學角度探討合成免疫學的研究方法與原理外，也常延伸至思考其臨床應用的可行性。吳教授所領導開發的創新型篩選平台，能精確篩選出腫瘤細胞專一性啟動子與增強子，進而作為啟動合成基因迴路的關鍵元素，這樣的技術若能與臨床需求接軌，將為癌症精準免疫治療帶來嶄新契機。

此外，波士頓地區作為北美生醫產業的重鎮，集結眾多世界級醫學研究機構與創新生技公司，擁有完整的創業資源、生技加速器與投資生態系。丹娜—法伯癌症研究所本身也積極推動研究成果之專利化與技術轉移，對於具有潛力的研究計畫，鼓勵主持人申請專利，並成立新創公司推動技術商品化。實驗室主持人甚至可參加相關新創公司發展工作坊，進一步學習創業相關流程與實務經驗，包括如何撰寫商業計畫書、與創投代表洽談、申請啟動資金等。

吳教授本身即參與技術轉譯與創業相關活動，並與多位創投代表保持互動，以評估研究成果導入臨床的可行性與時程。這種「從實驗室到臨床應用」的思維與制度安排，讓我深刻體會到美國生醫研究體系在促進創新技術落地方面的高度整合性與效率，也讓我開始思考未來是否能將類似架構與觀念引入國內學術與臨床研究體系中，推動更多本土創新走向國際舞台。

參、心得及建議

此次赴美國丹娜—法伯癌症研究所進修，讓我有機會近距離參與國際頂尖研究團隊的日常運作，學習將合成生物學與免疫治療結合的最前沿技術。透過實際參與基因迴路設計、雙特異性抗體的分子建構與初步驗證實驗，我不僅深化了對癌症免疫治療機轉的理解，也體會到跨領域合作在現代生醫研究中的重要性。特別是在與吳名儒教授的定期會議與深度討論中，我更進一步思考如何將合成免疫學研究成果導入臨床應用，為癌症病患創造實質的療效。

進修期間也拓展了我對美國生醫創新生態系的了解。波士頓當地完善的學術與產業結合機制、研究所對技術轉移與創業的積極鼓勵，都可做為未來在台灣推動研究成果落地提供寶貴的參考。當然，美國生醫環境競爭激烈也是讓我觀察到，若是實驗室主持人無法有穩定的學術成果產出，則後續申請計畫成功的機會就會大大地降低，甚至導致實驗室關門的窘境。

除了專業進修外，能與家人一同生活於國外，也是此次進修過程中難能可貴的一部分。在工作之餘，我們共同體驗當地文化、氣候與日常生活節奏，小孩也在當地學校就讀近一年，不僅學習語言與課業，更直接感受不同教育制度與文化差異，並從與外國同儕的相處中獲得寶貴的人際經驗。對我而言，這不只是一次學術上的充電，更是一次深具意義的人生歷程。

建議未來有志於國際研究進修的同仁，除了選擇具有研究實力的實驗室，也應積極尋找與自身臨床或研究背景具有互補性的團隊，如此更能在有限時間內建立實質成果並累積轉譯經驗。同時，若能預先規劃研究主題並與指導教授多次溝通討論，也能讓進修過程更聚焦、更具產出。