

# 臺大中研院聯合辦公室

National Taiwan University and Academia Sinica Joint Program Office

2025 年 10 月 發行

NO.

4  
期 數

## 電子報

### 本期主題

「臺大中研院創新性合作計畫」執行多年以來，合作研究的成效卓越。

本期精選 3 篇 **醫學** 主題的優良成果文章予以報導。



臺大中研院聯合辦公室發行 ©2025

網址：<https://jpoas.ntu.edu.tw/>

電子郵件：[ntujpoas@ntu.edu.tw](mailto:ntujpoas@ntu.edu.tw)

辦公室：國立臺灣大學凝態物理新館R1301

# 從增強子調控特徵到癌症治療潛力：PER2在EMT調控中的關鍵角色



臺灣大學黃韻如教授實驗室：黃韻如<sup>4</sup>，邱奕嘉<sup>4</sup>，朱奕帆<sup>4</sup>



中研院黃雯華副研究員實驗室：黃雯華<sup>1</sup>，陳吟詩<sup>1,2</sup>，普秧卡<sup>1,2</sup>，  
鄭力慈<sup>1,2</sup>，林沛誼<sup>1,3</sup>，陳仲廉<sup>1,4</sup>

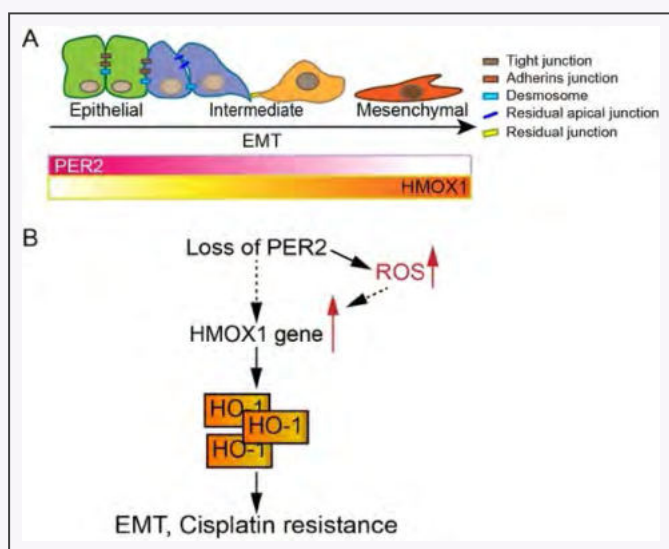
1. 中央研究院基因體中心
2. 中央研究院國際研究生學程
3. 中研院基因體中心-陽明交通大學跨領域分子醫學學位學程
4. 臺灣大學醫學系

癌症細胞在上皮（epithelial）與間質（mesenchymal）狀態間的轉換，是腫瘤轉移與藥物抗性的重要關鍵，而這一過程往往受到表觀基因體與三維基因組架構的精密調控。針對這一核心問題，由臺大黃韻如教授與中研院黃雯華副研究員共同領導的研究團隊提出假設：不同卵巢癌亞型之間，PER2基因的增強子使用差異，可能正是調控細胞命運的關鍵所在。

在一系列候選基因中，晝夜節律相關基因PER2脫穎而出。透過黃教授團隊在EMT（上皮-間質轉換）研究的深厚基礎，結合黃雯華副研究員團隊在晝夜節律與癌症機轉的專長，研究團隊首次證實：PER2不僅參與細胞狀態轉換，更在epithelial-A（Epi-A）亞型卵巢癌中扮演關鍵的抑癌角色。

黃韻如教授團隊著重於PER2基因區域的表觀結構與三維基因組環境，進一步解析其在不同亞型中的調控特性。研究發現，Epi-A卵巢癌細胞中具有活化的PER2增強子區域，而在Mes-like細胞中則呈現抑制狀態。這些調控區域的活性差異與PER2表現及EMT狀態密切相關，為後續功能性驗證奠定基礎。





黃雯華副研究員團隊則專精於晝夜節律基因與癌症生物學，於本研究中負責整合分子、細胞層級及小鼠模式的功能性驗證。實驗結果顯示，PER2於 Epi-A 卵巢癌中具明確的抑癌功能，其表現下降會引發 EMT、提升侵襲性，並產生對化療藥物（如順鉑）的抗性。更重要的是，PER2可

抑制氧化壓力相關基因HO-1（HMOX1）的表現，藥物抑制HO-1後可逆轉PER2缺失造成的惡性表徵，提出一條具有治療潛力的PER2-HO-1調控軸線。

此外，來自新加坡的合作夥伴Dr. Tony Tan提供RNA定序與EMT評分分析，補足計算生物學面向，並透過EMT狀態細胞株、小鼠模型與RNAi核心平台的資源共享，使本研究成果更具廣度與深度。

研究成果已於2025年AACR年會發表海報（*"Alternative enhancer usage of PER2 locus regulating 3D genome architecture in epithelial-mesenchymal states"*），並刊登於preprint（*"Loss of PERIOD2 (PER2) induces HO-1-mediated epithelial-mesenchymal transition and cisplatin resistance in Epi-A ovarian cancer"*）。本合作充分展現策略性研究設計與跨團隊專業整合的加乘效果，並為未來探索三維基因組在癌症轉譯研究中的角色奠定基礎。

#### 期刊連結



#### 合作計畫相關資訊

- 計畫主持人：黃韻如教授 ✉️ [rubyhuang@ntu.edu.tw](mailto:rubyhuang@ntu.edu.tw) || 臺灣大學醫學系 ||  
黃雯華副研究員 ✉️ [wendyhv@gate.sinica.edu.tw](mailto:wendyhv@gate.sinica.edu.tw) || 中研院基因體中心 ||
- 共同主持人：Dr. Tony Tan Tuan Zea, Senior Research Scientist || 新加坡大學癌症科學研究中心 ||  
✉️ [csittz@nus.edu.sg](mailto:csittz@nus.edu.sg)
- 合作計畫名稱：上皮卵巢癌(OC)中Period2 (PER2)增強子之選擇使用與分層3D 基因組結構、上皮間質轉化(EMT)以及細胞外基質(ECM)重編程之關聯
- 計畫執行期間：2023.01.01 - 2024.12.31

# 創新穩定蛋白之小分子並用於探討龐貝氏症的治療效果



臺大醫學院 & 臺大醫院基因醫學部：胡務亮、李妮鍾

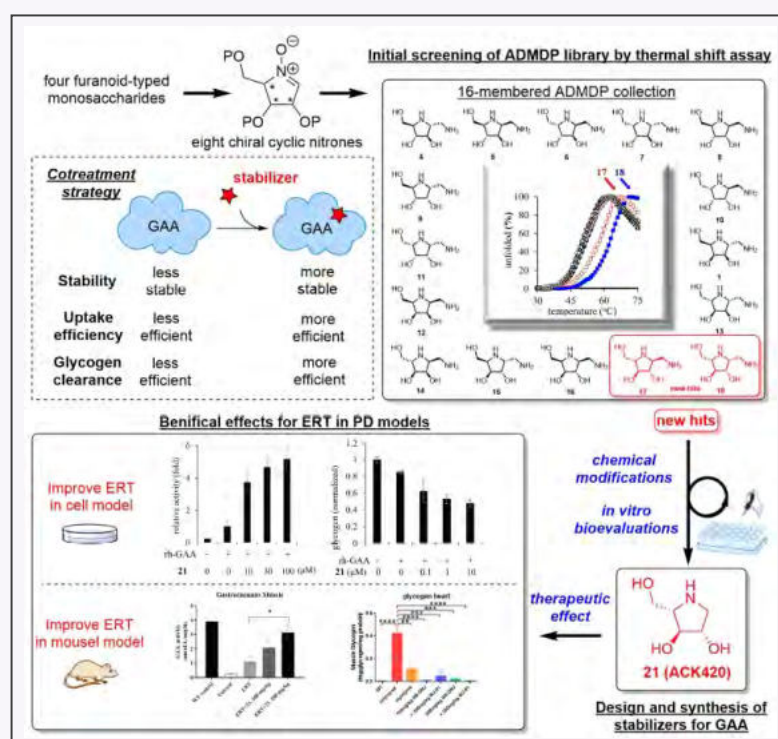


中央研究院基因體中心：鄭偉杰

在本計畫中，我們利用由16個分子所組成的多羥基吡咯烷立體異構物分子庫來進行熱轉移分析研究GAA的穩定性。我們從中發現了兩個具有(3S,4S,5S)立體化學特性（L-arabino 類型）的有效分子，隨後通過使用天然產物啟發的組合化學（NPICC）進行C2位置的多樣化，並開發出數種D-和L-阿拉伯糖類型的亞胺糖和一個300個分子所組成的分子庫。

經過酵素實驗的分析，一種非天然的多羥基吡咯烷21被發現是最有效的GAA穩定劑，可抑制GAA在不同平台的失活現象。與僅用rh-GAA投藥(ERT)的細胞相比，21與rh-GAA對PD細胞進行混合投藥不僅可以增強GAA在細胞中的活性，還可以降低細胞中的肝糖含量。PD細胞中酶活性的持久性也

證明混和投藥能夠延長有效GAA活性並可應用於提升PD患者的治療效果。在動物模型中也發現了酶活性的增強現象，證明21和rh-GAA混合投藥的治療方式是有潛力的。



我們提供了(1)多羥基吡咯烷對GAA的酶穩定活性的設計、合成和生物活性評估，(2)藉由多樣性的多羥基吡咯烷的分子庫，我們對於小分子和GAA的構效關係(SAR)有更進一步的了解，(3)分析多羥基吡咯烷的SAR對GAA穩定性的理論計算研究。這些成果將啟發更多的藥物化學家製備具有對掌性和多樣性的分子庫，並使用吡咯烷類的亞胺醣作為其他疾病的酶穩定劑。

這樣的成果來自於化學端的鄭偉杰與生物醫學端的胡務亮兩個研究團隊緊密合作所展現：鄭偉杰團隊以多羥基吡咯烷分子設計和化學合成為核心，開發出能穩定GAA的化合物21；胡務亮團隊則負責ERT與疾病細胞及動物模型的生物學驗證，確立化合物21的穩定化效應在實際治療中的價值。合作的研究成果不僅發表於科學期刊，更進一步進行專利申請，未來將為龐貝氏症的治療貢獻一份心力。

- Li HY, Lee NC, Chiu YT, Chang YW, Lin CC, Chou CL, Chien YH, Hwu WL, Cheng WC. "Harnessing polyhydroxylated pyrrolidines as a stabilizer of acid alpha-glucosidase (GAA) to enhance the efficacy of enzyme replacement therapy in Pompe disease." **Bioorg Med Chem.** 2023 Jan 15 ; 78:117129

#### 期刊連結



#### 合作計畫相關資訊

- 計畫主持人：胡務亮教授 ✉ hwuwlntu@ntu.edu.tw || 臺灣大學醫學系小兒科 ||  
鄭偉杰研究員 ✉ wcheng@gate.sinica.edu.tw || 中研院基因體研究中心 ||
- 共同主持人：簡穎秀臨床教授 ✉ chienyh@ntu.edu.tw || 臺灣大學醫學院 ||  
李妮鍾臨床教授 ✉ ncleentu@ntu.edu.tw || 臺灣大學醫學院 ||  
林俊利研究技師 ✉ harrylin@gate.sinica.edu.tw || 中研院基因體研究中心 ||  
吳盈達研究技師 ✉ ywu@gate.sinica.edu.tw || 中研院基因體研究中心(退休) ||
- 合作計畫名稱：創新穩定蛋白之小分子並用於探討龐貝氏症的治療效果
- 計畫執行期間：2021.01.01 - 2022.12.31



# 壓電刺激在神經調節之研究

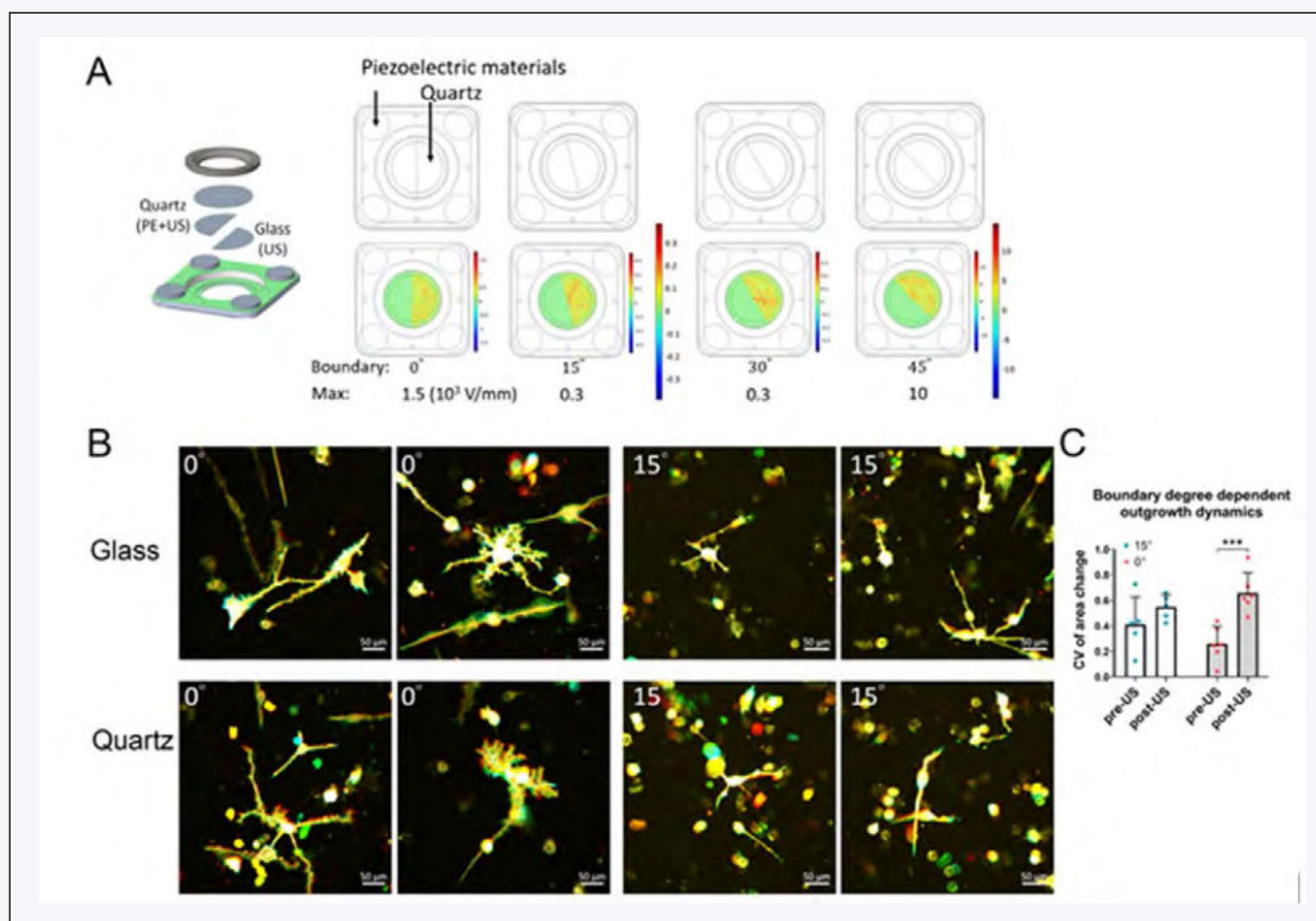


臺大醫學工程學研究所&醫療器材研發中心：王兆麟



中央研究院生物醫學研究所：陳志成

本研究探討壓電特性在生理上所扮演的角色，特別是壓電刺激對骨骼相關細胞與神經細胞的影響，並基於所發現的特定作用轉譯設計適當的壓電醫材或療程。我們發現壓電刺激能有效促進骨髓幹細胞的遷移與分化，也影響軟骨細胞的極性與排列，這些細胞特性都和骨癒合息息相關，意即壓電刺激極可能促進骨癒合。



我們已根據此一發現提出壓電骨材的開發計畫並申請相關專利，期待進一步在動物實驗中驗證壓電骨材對骨癒合的功效。我們也發現壓電刺激影響神經元突的延伸，這表示壓電刺激極有可能在神經創傷修復的過程中扮演一定的角色，我們將持續探討該影響的生物分子機制，以期能夠找出適合的轉譯應用。計劃期間團隊共計發表6篇與計畫相關的期刊論文，並獲得兩項中華民國發明專利和一項美國發明專利。

本研究由陳志成老師團隊掌握神經細胞培養與分析技術，王兆麟老師團隊開發創新超音波耦合壓電刺激載台；研究人員以共聚焦雷射顯微鏡即時觀察受刺激神經細胞之樣態（如：Growth Cone）。研究結果成功展現跨領域合作之加乘效益，推進超音波與壓電刺激於神經調控的前瞻研究。

- Der-Sheng Han, Cheng-Han Lee, Yih-Dar Shieh, Ke-Vin Chang, Shing-Hong Lin, Ya-Cherng Chu, Jaw-Lin Wang, Chih-Cheng Chen, "Involvement of ASIC3 and Substance P in Therapeutic Ultrasound-Mediated Analgesia in Mouse Models of Fibromyalgia." **The Journal of Pain**, Vol. 24(8), 1493-1505, Aug 2023

#### 期刊連結



#### 合作計畫相關資訊

- 計畫主持人：王兆麟教授 ✉ [jlwang@ntu.edu.tw](mailto:jlwang@ntu.edu.tw) || 臺灣大學醫學工程學研究所 ||  
陳志成特聘研究員 ✉ [chih@ibms.sinica.edu.tw](mailto:chih@ibms.sinica.edu.tw) || 中研院生物醫學研究所 ||
- 合作計畫名稱：壓電刺激在神經調節之研究
- 計畫執行期間：2021.01.01 - 2022.12.31