

蔡菁華副教授 研究室簡介

指導教授：蔡菁華（專任副教授）

最高學歷：美國馬里蘭大學分子生物暨細胞生物學博士（PhD）

- 經歷：
1. 美國霍普金斯大學 博士後研究員 美國霍普金斯大學 副研究員
 2. 美國霍普金斯大學 副研究員
 3. 中山醫學大學 醫學分子毒理學研究所 助理教授
 4. 中山醫學大學 醫學研究所 副教授

E-mail: jinghuat@csmu.edu.tw

研究大樓七樓 708 室 04-24730022 分機 11695

研究室簡介：

過去對於癌症的研究多集中在腫瘤本身，因此除了手術摘除腫瘤治外，傳統的治療是以化學治療為主抑制癌細胞的增生，或是以標靶治療阻斷癌細胞表現之特殊的生存路徑。然而，經過幾十年的努力，癌症的死亡率仍然高居於我們國人的十大死因之首。早在 1889 年 Stephen Paget 就提出”種子與土壤的假說”來解釋腫瘤轉移的現象。種子就是擴散的癌細胞，必須有適當的土壤才會萌芽、生長。這個假說經過一百多年之後重新被醫學界提出來討論，主因是近年來的研究顯示，腫瘤的生存與發展與周圍微環境(土壤)中的其他細胞(如纖維細胞、內皮細胞、免疫細胞)及、結締組織及細胞外基質等有很密切的關係。腫瘤與周圍的非癌細胞之間可透過不同細胞分泌出來的物質，或細胞表面的膜蛋白進行溝通。這些溝通，對於腫瘤的形成與發展有的是正面的，有的是負面的。因此，當我們明確的瞭解腫瘤微環境的活動對於腫瘤的作用，我們可以針對癌細胞與周圍環境的溝通管道，研發新的治療方針，改善腫瘤的微環境，降低腫瘤的惡化程度及轉移能力。

為了研究腫瘤微環境，我們實驗室以一位女性肺腺癌病人的正常肺組織及肺癌組織進行精簡雜交反應，建立了兩個精簡雜交基因庫-分別含有抑癌基因及致癌基因的基因庫。由於我們對於腫瘤微環境的興趣，我們選擇了分泌型蛋白及膜蛋白的基因進行研究。

1. 本實驗室的研究主題包含：

- (1) Slit2 蛋白(抑癌蛋白): Slit2 是一個分泌型蛋白，具有抑制神經軸突的移動、白血球的趨化作用，與肌肉的形成及肺臟、腎臟的發育有關係。我們實驗室發現 Slit2 具有兩個剪接變異型的表現: Slit2-WT 及 Slit2- Δ E15。Slit2- Δ E15 可以抑制肺癌細胞的生長及侵犯能力，但是 Slit2-WT 却只能抑制侵犯能力。我們發現肺癌病人的正常肺組織表現的主要是

Slit2-WT，而高比例的氣胸病人有表現較高的 Slit2-ΔE15。因此，我們想了解不同的剪接變異型是否與肺癌的發生有關，是否可以促進 Slit2-ΔE15 的表現來抑制肺癌細胞的生長及轉移。除此之外，我們也發現 Slit2-WT 及 Slit2-ΔE15 對於血管的正常化有不同的功能。Slit2-WT 及 Slit2-ΔE15 都具有抑制肺癌所誘導的血管通透性，但是只有 Slit2-ΔE15 具有讓血管正常化的能力。最近的研究顯示，腫瘤附近的血管正常化可以增加化療藥物及放射線治療的療效。我們的研究顯示 Slit2-ΔE15 不僅可抑制肺癌細胞的生長、侵犯並可以抑制血管的通透性及增加血管的正常化，因此 Slit2 具有潛力發展成為抗肺癌的生物藥物。

我們更進一步的從 Slit2 的蛋白質中鑑定出了 8 個胺基酸的勝肽具有抑制肺癌細胞的生長及侵襲能力、抑制小鼠體內腫瘤的生長及轉移能力、並可以降低化療藥物順鉑的毒性。我們致力於修飾這個勝肽，並研究這個勝肽是透過什麼受體及訊息傳遞路徑抑制癌細胞的生長及侵犯能力。肺癌存活率低是因為癌細胞早期的轉移率高，由於此勝肽可以同時抑制癌細胞的生長及侵襲能力，我們希望能將此勝肽發展成為安全的支持性療法的抗癌藥物，讓肺癌成為一種可以有效控制的慢性疾病。

(2) OPN (致癌蛋白): OPN 也是分泌型蛋白，在免疫調節上扮演著重要的腳色。在許多的癌症中 OPN 有過度表現的現象，當血液中 OPN 的濃度高時，肺癌病人的預後不好。OPN 也有三種剪接變異性的表現- OPN-a, OPN-b 及 OPN-c。我們發現 OPN-a 在肺癌組織及肺癌細胞中表現最高，但是 OPN-a 並不是向過去的報告顯示只會促進肺癌細胞的生長及侵犯。我們發現 OPN-a 在濃度低時會透過 integrin β3 的受體抑制細胞的生長，但是如果 integrin β3 受體表現低時，OPN-a 就會結合到另一個受體- CD44，而促進細胞的生長。因此，肺癌細胞的生長就會受到環境中 OPN-a 的濃度及肺癌細胞株表面所表現之 integrin β3 及 CD44 受體的調控。我們的研究對於發展 OPN, integrin β3 相關的標靶治療提出很重要的訊息。由於，目前有許多藥物是針對 integrin beta family 進行抑制，但是對於 OPN 濃度高的病人，抑制 integrin β3 可能會促進細胞的生長，而是應該考慮同時抑制 OPN 及 CD44 較佳。除此之外，我們也想要了解 OPN 對於腫瘤微環境中的其他非癌細胞有何影響，以及什麼機制讓 OPN 在癌細胞中會高度表現。這些問題的瞭解將有助於我們發展對抗肺癌的新方針。

2. 本研究室的研究模式:

(1) 以分子生物學為基礎，進行基因突變。分子生物研究是我們實驗室一個基本及重要的訓練。學生學習如何將感興趣的基因構築出來、進行基因

突變，學習如何檢測基因的表現等相關問題。

- (2) 以體外細胞實驗分析突變基因的功能。將所構築的基因轉殖至細胞株中，分析基因的功能、訊息傳遞路徑及突變基因對功能有何影響。
- (3) 以動物實驗證明細胞實驗所觀察的抑癌功能。在體外細胞實驗得到顯著的抑制肺癌細胞生長、侵犯或影響血管新生的作用之後，我們會進入動物實驗或雞胚胎實驗證實細胞實驗的結果。

3. 研發成果：

- (1) 論文發表

Chang JT, and Wolf RE, Jr. "Inhibition of translation initiation on *Escherichia coli* mRNA by formation of a long range secondary structure involving the ribosome binding site and the internal complementary sequence" 1995, *J. Bacteriology*. 177:6560-6567.

Chang JT, Milligan S, Li Y, Chew CE, Wiggs J, Copeland NG, Jenkins NA, Campochiaro PA, Hyde D, Zack DJ. "Mammalian homolog of *Drosophila retinal degeneration B* rescues the mutant fly phenotype" 1997, *J. Neuroscience*. 17 (15):5881-5890.

Swanson D., **Chang JT**, Campochiaro PA, Zack DJ, and Valle D. "Mammalian orthologs of *C. elegans unc-119* highly expressed in photoreceptors" 1998, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 39(11):2085-94.

Chang JT, Esumi N, Moore K, Li Y, Zhang S, Chew C, Goodman B, Ratter A, Moody S, Stetten G, Campochiaro PA, and Zack DJ. "Cloning and characterization of a secreted frizzled-related protein that is expressed by the retinal pigment epithelium" 1999, *Human Mol. Genet.* 8(4):575-583.

Mathura JR, Jafari N, **Chang JT**, Hackett SF, Wahlin KJ, Della NG, Odamoto N, Zack DJ, and Campochiaro PA. "Bone morphogenetic proteins-2 and -4: negative growth regulators in adult retinal pigmented epithelium" 2000, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41(2):592-600.

Shimura M, Yuan Y, **Chang JT**, Zhang S, Campochiaro PA, Zack DJ, Hughes BA. "Expression and permeation properties of the K(+) channel Kir7.1 in the retinal pigment epithelium" 2001, *J Physiol* 531(Pt 2):329-346

Yan W, Jang G-F, Haeseleer F, Esumi N, **Chang JT**, Kerrigan M, Champochiaro M, Campochiaro PA, Plalczewski K, and Zack DJ. "Cloning and characterization of a human b,b-carotene-15, 15'-dioxygenase that is highly expressed in the retinal pigment epithelium" 2001, *Genomics* 72(2):193-202.

S. Sharma, **Chang JT**, N.G. Della, P.A. Campochiaro, D.J. Zack "Identification of novel bovine RPE and retinal genes by subtractive hybridization" *Molecular Vision* (2002) 8:251-258.

Lin P, Chang JT, Ko J, Liao S, and Lo W. "Reduction of androgen receptor expression by benzo[a]pyrene and 7,8-dihydro-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene in human lung cells." 2004, *Biochem Pharmacol*. Apr 15;67(8):1523-30.

Jinghua Tsai Chang* "An economic and efficient method of RNAi vector constructions" 2004, *Analytical Biochemistry* 334:199-200.

Jinghua Tsai Chang, Gee-Chen Chang, Jiunn-Lianng Ko, Hung-Ya Liao, Hsin-Ju Liu, Jang-Ming Su, Huei Lee and Gwo-Tarng Sheu. "Induction of tubulin by Docetaxel is associated with p53 status in human non small cell lung cancer cell lines" 2006, *Int. J. Cancer* 118:317-325.

Jinghua Tsai Chang,¹ Han Chang,² Po- Hung Chen,¹ Shong-Ling Lin,³ and Pinpin Lin (2007)"Requirement of AhR overexpression for CYP1B1 up-regulation and cell growth in human lung adenocarcinomas" *Clinical Cancer Res*, 13:38-45.

Yi-Hui Wu¹, **Jinghua Tsai Chang**^{1,4}, Ya-Wen Cheng^{2,4}, Tzu-Chin Wu^{3,4}, Chih-Yi Chen⁵, and Huei Lee^{1,4} (2007) Xeroderma Pigmentosum Group C Gene expression is predominately regulated by Promoter Hypermethylation and contributes to p53 mutation in Lung Cancers. *Oncogene* 26:4761-4773.

Tsing-Fen Ho, Chieh-Ju Ma, Chien-Hsing Lu, Yo-Ting Tsai, Yu-Hong Wei, Jo-Shu Chang, Jun-Kai Lai, Pin-Ju Cheuh, Chi-Tai Yeh, Pin-Chi Tang, **Jinghua Tsai Chang**, Jiunn-Liang Ko, Fu-Shing Liu, Hungchen E. Yen, Chia-Che Chang (2007) "Undecylprodigiosin selectively induces apoptosis in human breast carcinoma cells independent of p53." *Toxicology and Applied Pharmacology* 225:318-328.

Chien-Huang Liao, Yi-Min Hsiao, Gwo-Tarng Sheu, **Jinghua Tsai Chang**, Po-Hui Wang, Ming-Fang Wu, Gow-Jen Shieh, Chung-Ping Hsu and Jiunn-Liang Ko. (2007) Nuclear Translocation of Telomerase Reverse Transcriptase and Calcium Signaling in Repression of Telomerase Activity in Human Lung Cancer Cells by Fungal Immunomodulatory Protein from Ganoderma tsugae. *Biochem. Pharmcol*.

Yi-Hui Wu, Ya-Wen Cheng, **Jinghua Tsai Chang**, Tzu-Chin Wu, Chih-Yi Chen, and Huei Lee* (2007) Reduced XPC Messenger RNA Level May Predict A Poor Outcome of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer*, 110, 215-223.

Ji-Ching Lai, Ya-Wen Chengb, Yih-Gang Goan, **Jinghua Tsai Chang**, Tzu-Chin Wu, Chih-Yi Chene, Huei Lee, (2008) Promoter methylation of 6-methylguanine-DNA methyltransferase in lung cancer is regulated by p53. *DNA Repair* 7, 1352–1363.

Wang CK, Chang H, Chen PH, **Chang JT**, Kuo YC, Ko JL, Lin P. (2009) Aryl hydrocarbon receptor activation and overexpression upregulated fibroblast growth factor-9 in human lung adenocarcinomas. *Int J Cancer*, 125:807-815.

Cheng-Yen Chuang, Hsiang-Chun Liu, Li-Chen Wu, Chiu-Yuan Chen, **Jinghua Tsai**

Chang *, Shih-Lan Hsu * (2010) Gallic acid induces apoptosis of lung fibroblasts via a reactive oxygen species-dependent ataxia telangiectasia mutated-p53 activation pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58:2943-2951.

Ming-Fang Wu, Yi-Min Hsiao, Chuan-Fu Huang, Yu-Hsin Huang, Wan-Jung Yang, Hsiu-Wen Chan, **Jinghua Tsai Chang***, Jiunn-Liang Ko*. (2010) Genetic determinants of pemetrexed responsiveness and non-responsiveness in non-small cell lung cancer cells. *Journal of Thoracic Oncology*. 5(8):1143-51.

Heng-Hsiung Wu, Ya-Wen Cheng, **Jinghua Tsai Chang**, Tzu-Chin Wu, Chih-Yi Chen, Huei Lee. (2010) Subcellular localization of apurinic endonuclease 1 promotes lung tumor aggressiveness via NF-kB activation. *Oncogene* 29, 4330–4340.

Meng-Ing Chou, Yu-Fan Hsieh, Meilin Wang, **Jinghua Tsai Chang**, Deching Chang, Moncef Zouali, and Gregory J Tsay (2010) In vitro and in vivo targeted delivery of IL-10 interfering RNA by JC virus-like particles. *Journal of Biomedical Science*. 17:51

Yu-Ying Lin, Jun-Hong Yang, Gwo-Tarng Sheu, Chi-Ying F Huang, Yu-Chung Wu, Shu-Ming Chuang, Ming-Ji Fann, Han Chang, Huei Lee, and **Jinghua Tsai Chang*** (2011) A novel exon 15 deleted, splicing variant of Slit2 shows potential for growth inhibition in addition to invasion inhibition in lung cancer. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3404-15.

Po-Hung Chen^{1,2,3}, Han Chang⁴, **Jinghua Tsai Chang*** and Pinpin Lin* (2012) Aryl Hydrocarbon Receptor in Association with RelA Modulates IL-6 Expression in Non-smoking Lung Cancer. *Oncogene*. 31:2555-2565. 共同通訊作者.

Cheng-Yen Chuang, Han Chang, Pinpin Lin, Shih-Jung Sun, Bo-Hong Chen, Yu-Ying Lin, Gwo-Tarng Sheu, Jiunn-Liang Ko, Shih-Lan Hsu and **Jinghua Tsai Chang*** (2012) Up-regulation of osteopontin expression by aryl hydrocarbon receptor via both ligand-dependent and ligand-independent pathways in lung cancer. *Gene*. 492:262-269.

Shu-Hsin Lee; Ching-Yi Lin; Po-Hui Wang; Chih-Ping Han; Shun-Fa Yang; **Jinghua Tsai Chang**; Meng-Chih Lee; Long-Yau Lin; and Maw-Sheng Lee (2012) Significant association of elevated concentration of plasma YKL-40 with disease severity in patients with pelvic inflammatory disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 26(3):136-42

Yi-Torng Tee; Yu-Fan Liu; **Jinghua Tsai Chang**; Shun-Fa Yang; Shiuan-Chih Chen; Chih-Ping Han; Po-Hui Wang; Chiung-Ling Liao (2012) Single-Nucleotide Polymorphisms and Haplotypes of Membrane Type 1-Matrix Metalloproteinase in Susceptibility and Clinical Significance of Squamous Cell Neoplasia of Uterine Cervix in Taiwan Women. *Reproductive Sciences* 19(9):932-8

Yi-Torn Tee; Shun-Fa Yang; Po-Hui Wang; Hsiu-Ting Tsai; Long-Yau Lin; Shu-Kuei Lee; Chiung-Ling Liao; **Jinghau Tsai Chang**; Yang-Tse Shih (2012) G801A polymorphism of human stromal cell-derived factor 1 gene raises no susceptibility to neoplastic lesions of uterine cervix. *International Journal of Gynecological Cancer* 22(8): 1297–1302

Po-Hung Chen, **Jinghua Tsai Chang**, Lih-Ann Li, Hui-Ti Tsai, Mei-Ya Shen, Pinpin Lin (2013) Aryl hydrocarbon receptor is a target of 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin and enhances its anticancer activity in lung adenocarcinoma cells. *Molecular Pharmacology*, 83:605-612 (**Co-first author**)

Yun-Chiu Yang, Pei-Ni Chen, Chen-Yi Liao, Yu-Ying Lin, Chun-Ling Chiu, Siou-Yu Wang,

Shih-Rhong Sun, Yih-Shou Hsieh, Jia-Ching Shieh, and **Jinghua Tsai Chang*** (2015). The differential roles of Slit2-Exon 15 splicing variants in angiogenesis and HUVEC permeability. *Angiogenesis*, 18:301-312 .

Lin PL, **Chang JT**, Wu DW, Huang CC, Lee H (2016). Cytoplasmic localization of Nrf2 promotes colorectal cancer with more aggressive tumors via upregulation of PSMD4. *Free Radic Bio Med.* 95:121-132.

Shih-Jung Sun, Chun-Chi Wu, Gwo-Tarng Sheu, Hui-Yi Chang, Mei-Yu Chen, Yu-Ying Lin, Cheng-Yen Chuang, Shih-Lan Hsu, **Jinghua Tsai Chang***. (2016) Integrin β3 and CD44 levels determine the effects of the OPN-a splicing variant on lung cancer cell growth. *Oncotarget*. 7:55572-55584.

Wang YH, Chen KM, Chiu PS, Lai SC, Su HH, Jan MS, Lin CW, Lu DY, Fu YT, Liao JM*, **Chang JT***, Huang SS*. (2016) Lumbrokinase attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting TLR4 signaling. *J Mol Cell Cardiol*. 99:113-122. **共同通訊作者**.

Chiu LY, Hsin IL, Yang TY, Sung WW, Chi JY, **Chang JT**, Ko JL, Sheu GT. (2016) The ERK-ZEB1 pathway mediates epithelial-mesenchymal transition in pemetrexed resistant lung cancer cells with suppression by vinca alkaloids. *Oncogene*, 36:242-253

Chuang MH, **Chang JT**, Hsu LJ, Jan MS, Lu FJ. (2017) Antitumor Activity of the Chinese Medicine JC-001 Is Mediated by Immunomodulation in a Murine Model of Hepatocellular Carcinoma. *Integr Cancer Ther.* 16:516-525

Chuang MH, Jan MS, **Chang JT***, Lu FJ*. (2017) The Chinese medicine JC-001 enhances the chemosensitivity of Lewis lung tumors to cisplatin by modulating the immune response. *BMC complementary and alternative medicine*, 17:210 **共同通訊作者**.

Ming-Fang Wu, Chen-Yi Liao, Ling-Yi Wang, and **Jinghua Tsai Chang*** (2017, Apr). The role of Slit-Robo signaling in the regulation of tissue barriers. *Tissue*

Barriers, 5(2):e1331155.

Ying-Chieh Su, Han Chang, Shih-Jung Sun, Cheng-Yi Liao, Ling-Yi Wang, Jiunn-Lang Ko, **Jinghua T. Chang*** (2018) Differential impact of CX3CL1 on lung cancer prognosis in smokers and non-smokers. *Molecular Carcinogenesis*, 57:629-639.
Wang YH, Li SA, Huang CH, Su HH, Chen YH, **Chang JT***, Huang SS* (2018) Sirt1 Activation by Post-ischemic Treatment With Lumbrokinase Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Frontiers in Pharmacology*. (Jun 15) 9:636
共同通訊作者.

Ming-Fang Wu , Cheng-Yen Chuang , Pinpin Lin , Wei-Ting Chen, Shang-Er Su, Chen-Yi Liao, Ming-Shiou Jan* and **Jinghua Tsai Chang *** (2019) Lung Tumorigenesis Alters the Expression of Slit2-exon15 Splicing Variants in Tumor Microenvironment. *Cancers*. 11: 166 doi:10.3390/cancers11020166

(2) 計畫中總表

編號	西元年	教師姓名	計畫名稱	計畫內擔任之工作	起迄年月	補助或委託機構	補助金額
1.	2018	蔡菁華	鑑定具有抗肺癌的短鏈勝肽之受體及訊息傳遞路徑	主持人	2018/08/01~2019/07/31	科技部	940,000
2.	2017	蔡菁華	發展具有抗肺癌的短鏈勝肽並鑑定其作用的受體及訊息傳遞路徑	主持人	2017/08/01 ~ 2018/07/31	科技部	1,555,000
3.	2016	蔡菁華	發展具有抑制肺癌細胞侵犯及生長的短鏈勝肽並鑑定其作用的受體	主持人	2016/08/01 ~ 2017/07/31	科技部	960,000
4.	2016	蔡菁華	Peptide drug against lung cancer	主持人	2015/8/1~2016/2/28	科技部 SPARK	415,400
5.	2015	蔡菁華	Peptide drug against lung cancer	主持人	2015/8/1~2016/7/31	科技部 SPARK	971,482
6.	2014	蔡菁華	Gallic acid 對腫瘤微環境中 Slit2-Exon15 剪接變異型表現的影響	主持人	2013/8/1~2015/7/31	科技部	989,000
7.	2013	蔡菁華	Gallic acid 對腫瘤微環境中 Slit2-Exon15 剪接變異型表現的影響	主持人	2013/8/1~2015/7/31	科技部	966,000
8.	2012	蔡菁華	Analysis of the expression of CX3CL1 and its correlation with prognosis in lung cancer	主持人	2012/8/1~2013/7/31	院際合作	500,000
9.	2011	蔡菁華	探討 LC001 中藥對於肺癌細胞生長及侵襲能力的影響及對於血管內皮細胞形成體外微管束的影響	主持人	2011/4/15~2012/4/14	產學合作	2,100,000
10.	2010	蔡菁華	不同剪接變異型的 Osteopontin 對肺癌細胞生	主持人	2010/8/1~2011/7/31	院際計畫	700,000

			長的影響				
11.	2009	蔡菁華	Study the signaling pathway of slit2 involved in lung cancer cell growth and invasion (II)	主持人	2009/8/1~2010/7/31	國科會	3,040,000
12.	2008	蔡菁華	Study the signaling pathway of slit2 involved in lung cancer cell growth and invasion (I)	主持人	2008/8/1~2009/7/31	國科會	3,040,000
13.	2007	蔡菁華	探討 Slit2 基因在肺腺癌中扮演的角色及訊息傳遞路徑 (II)	主持人	2006/8/1~2008/7/31	國科會	3,340,000

(3) 研究室開發研究成果

胜肽藥物申請台灣專利，及 PCT (Patent Cooperation Treaty, 國際專利合作條約)的申請，做國際優先權的保護。

4. 實驗室成員：

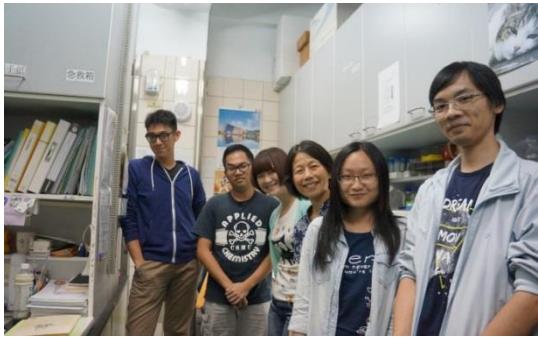
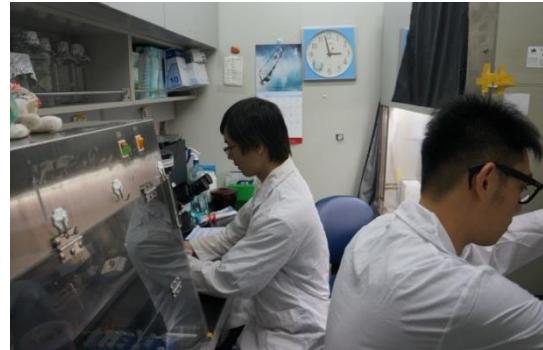
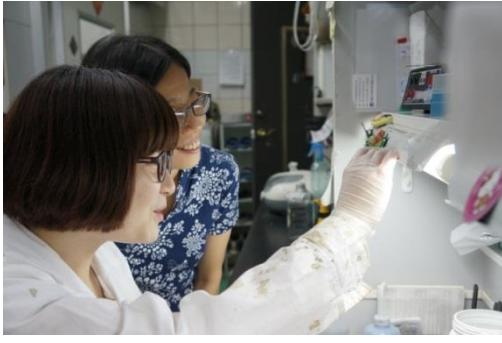
- (1) 博士班：廖振毅
- (2) 碩士班：程聖雯
- (3) 研究助理：吳廷建
- (4) 大學部學生：錢柏融(醫技系三年級)、葉巧翎(醫技系二年級)、陳彥霖(醫技系二年級)

5. 所指導的畢業生：約 23 人：

- (1) 博士班的畢業生：3
- (2) 碩士班的畢業生：20

6. 聯絡方式：蔡菁華副教授：研究大樓七樓 708 室 04-24730022 分機 11695

E-mail : jinghuat@csmu.edu.tw



109 年度為(2020.1-2020.12)

108 年度為(2019.1-2019.12)

107 年度為(2018.1-2018.12)

106 年度為(2017.1-2017.12)

105 年度為(2016.1-2016.12)

104 年度為(2015.1-2015.12)

103 年度為(2014.1-2014.12)

102 年度為(2014.1-2014.12)

101 年度為(2012.1-2012.12)

100 年度為(2011.1-2011.12)

99 年度為(2010.1-2010.12)

98 年度為(2009.1-2009.12)

97 年度為(2008.1-2008.12)

96 年度為(2007.1-2007.12)