

出國報告(出國類別：開會)

## 參加第十四屆國際黏膜免疫醫學會 心得報告

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：黃清峯、主治醫師

派赴國家：美國

報告日期：98年7月27日

出國時間：98年7月4日至7月11日

## 摘要

職目前於三軍總醫院小兒部服務，並從事黏膜免疫學相關研究工作，此次赴美國參加第十四屆國際黏膜免疫醫學會，地點位於波士頓，會議是由七月四日至十一日。全球與會人員共計近千人，包含從事黏膜免疫學相關研究人員。職此次被大會邀請以海報展示形式，報告所從事之研究成果，獲得極大迴響。

職於大會期間聽取多位兒科黏膜免疫學界世界級大師之專題演講，對許免疫反應最新之機轉研究、訊息傳遞路徑與相關動物實驗都有深刻之印象，對日後從事黏膜免疫研究工作有重大之幫助。於研究成果、口頭報告與海報展示的會場，職也獲得許多心得，啟發許多研究概念，有助於研究水準與能力之提升。

# 目次

摘要 .....	2
目次 .....	3
本文 .....	4
壹、目的 .....	4
貳、過程 .....	5
參、心得 .....	6
肆、建議事項 .....	10
附件資料 .....	11

# 本文

## 壹、目的

黏膜免疫學為免疫學中的一個分支。它與一般全身免疫反應最大的不同點是會產生分泌性A型免疫球蛋白抗體與容易產生免疫耐受性。由於這些免疫學上的特色，於一九八五年美洲免疫學者聯合會議中，從事黏膜免疫學研究的學者，便商討成立黏膜免疫醫學會，經過多方學者的努力，於一九八七年正式成立黏膜免疫醫學會。之後，每兩年舉辦一次國際黏膜免疫醫學會議。此次於美國波士頓舉行第十四次年會，參與學者近千人，唯一高度專業之醫學會議。

參加目的如下

### 一、啓發研究概念、吸取大師經驗，以提升兒科醫療及研究能力

黏膜免疫醫學會全球會議(International Conference of Mucosal Immunity)自 1987 年舉辦第一屆年會，爾後每兩年於舉辦一次年會，今年於波士頓市舉辦。這二十二年來，此會之規模日漸擴大，許多該領域知名學者得以交流。不同於一般免疫性醫學會領域廣大卻不易專精，此專一性之醫學會，學界大師級學者發表的專題演講與學術討論會，都是黏膜免疫相關深入性研究，具有高度之專業性。這是國內相關醫學會議無法提供的。職參與此會議最重要之目的便是吸取各大師對許黏膜免疫最新之研究與經驗，也可透過聽取研究口頭報告與海報展示，啓發許多研究概念，有助於研究水準與能力之提升。

### 二、發表研究論文

職今年投稿於大會，有幸為大會接受並以海報方式發表論文。因此，參與此會議的第二項目的便是將研究成果於大會發表，並與相關領域之學者進行交流，藉由與其他學者討論，聽取對本研究相關建議，除可改進相關不足處，更可啓發更多研究概念。

## 貳、過程

大會於七月五日正式開始，學術討論會分爲三種方式進行：一、專家學者專題講演，二、研究人員口頭論文發表，三、學術論文壁報展示及討論。這些題目皆與黏膜免疫學有關，包括基礎研究，臨床研究與結合性研究。

### 一、 專家學者專題講演

演獎者皆爲是世界各國從事黏膜免疫學研究工作著名之學者，重點在於黏膜免疫反應機轉探討、訊息傳遞路徑、黏膜免疫調控之新趨勢等。每場均吸引來自各國與會人員之熱烈參與和討論，經常五百人以上的會議廳都是爆滿，職於此部分之演講獲益良多，直接獲取各研究領域大師，多年之研究成果與心得。

### 二、 口頭學術論文發表

此類題目由世界各地學者提出相關研究成果口頭報告，並藉由發問與所有與會人員作意見交換。依各領域分組報告，包含細胞訊息傳導、上皮細胞、感染症、口服免疫耐受性、人類免疫不全病毒及其黏膜免疫學、黏膜疫苗、吞噬性巨細胞、樹突狀細胞、燥腸症、眼睛免疫學、中耳口腔免疫學、泌尿道免疫學與調控性細胞等。發表的文章，都是與會學者近期之研究，極具創新性，許多成果甚至尚未正式發表於醫學期刊。除了可運用其研究成果外，甚至其研究方法與研究步驟皆能對日後的研究工作，有所幫助。每場與會人員約在百人之間，參與人員相當踴躍，會場通常座無虛席。因同時三個場地同時在發表論文，個人無法一一聆聽，導致有所遺憾。

### 三、論文展示與說明

因口頭報告較花費時間，所能發表的研究篇數有限，因此絕大多數論文皆以論文壁報展示與說明。每日展示約兩百餘篇學術論文，共三天，計有五至六百篇論文作壁報展示。除了壁報文字展示外，發表論文之作者，需於指定時間於壁報前與聽眾作面對面溝通，聽眾可挑選有興趣的論文深入討論。

## 參、心得

### 一、專家學者專題講演

首先針對專家學者之專題講演作一心得整理

美國學者Maria指出，過敏性疾病會對常見環境或食物抗原特別增加第二型輔助性T細胞與E型免疫球蛋白抗體的反應。在體內反應，E型免疫球蛋白抗體取決於抗原專一性B淋巴球與第二型輔助性T淋巴球的交互作用。E型免疫球蛋白抗體在正常的生物體中極低，代表E型免疫球蛋白抗體受到強烈的抑制。原因在於健康生物體有完整的調控性T細胞作用，可用以預防原始輔助性T細胞分化為第二型輔助性T淋巴球。此外、經黏膜刺激自然產生的調控性T細胞可透過抗原專一性調控細胞預防過敏性疾病。也透過抑制I $\epsilon$  無菌轉譯產物作用於活化的B淋巴球。

美國學者Mucida報告，Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  能預防第一型與第二型輔助性T細胞免疫反應，並將原始CD4細胞轉化為表現Foxp3的調控性T細胞。相反的，在前發炎細胞激素如IL-6存在的情況之下，TGF- $\beta$  不指抑制Foxp3的表現，也促進原始CD4細胞轉化為前發炎IL-17產生之CD4作用T細胞。

美國學者Maynard指出，免疫抑制細胞激素IL-10參予 T 細胞反應維持免疫恒定性。作用於作用性T細胞與調控性T細胞。

### 二、口頭學術論文發表心得

以下再對參加的口頭論文發表部份，作一心得報告。

荷蘭J. Smit學者指出，食物過敏影響全球約百分之五的兒童而且是西方國家兒童因為過敏性休克住院最常見的原因。活化樹突狀細胞導致第二型輔助性T細胞的免疫反應是主要原因。該學者利用C57B6老鼠，以Flt3L處理9天，之後與連續七週餵食花生過敏原萃取物與霍亂毒素。另一組實驗當Flt3L處理時，同時以120G8處理，一種plasmacytoid 樹突狀細胞去除抗體或抗CD11b抗體。在花生過敏原萃取物處理前，Flt3L處理明顯增加腸道淋巴結細胞與peyer's patch中傳統樹突狀細胞與plasmacytoid 樹突狀細胞，這會抑制老鼠的過敏反應，包含花生過敏原

萃取物專一性E型免疫球蛋白抗體與mast的破壞。去除plasmacytoid 樹突狀細胞會逆轉Flt3L處理後，所產生的抑制花生過敏原萃取物專一性E型免疫球蛋白抗體與mast的破壞。相反的以抗CD11b抗體處理的老鼠，並不影響其抑制過敏之反應。結果顯示，以Flt3L處理的所增加的樹突狀細胞會抑制腸道的過敏反應，而且是透過增加plasmacytoid 樹突狀細胞。

法國學者E.Mosconi指出，過敏性氣喘為一種慢性疾病，當遭遇過敏原時會導致氣道阻塞，導因於對環境空氣中過敏原產生不適當的第二型輔助性T細胞的免疫反應。近來其它研究也顯示，空氣中過敏原會透過孕婦的口腔攝入經乳汁傳遞至新生兒。這種傳遞會導致口服免疫耐受性，並使新生兒產生抗原專一性的保護作用，免於氣道的疾病。母乳哺餵誘發的免疫耐受性有賴於乳汁傳遞之Transforming growth factor- $\beta$ ，其經由誘發調控性CD4 T淋巴球。近來新的研究也顯示若母鼠為具有明顯過敏體質，新生鼠哺餵其母乳，此新生鼠成長後較能對抗過敏性氣道反應。此為因為母乳中具有過敏母親的抗原專一性免疫球蛋白，此球蛋白會穿過新生兒腸道並保護新生兒。

日本學者Moriuchi報告，母乳含有許多物質含有抗微生物功用，能抑制病菌附著並進入黏膜表面，但母乳成分是否在病菌進入生物體後仍有抑制病菌的功用仍不清楚。而研究顯示，已母乳乳清蛋白治療後，可抑制流行性感冒病毒滋生，且母乳乳清蛋白濃度越高，效果越明顯。而流行性感冒病毒感染率降低至15%以下。即使移除免疫球蛋白後，此對抗流行性感冒病毒的效果依然存在。將乳清蛋白以蛋白質酵素處理或煮沸後，此預防流行性感冒病毒滋生的效果便會消失。所以哺餵母乳是嬰幼兒預防流行性感冒的有效方法。

加拿大學者D.Snider指出，經由黏膜組織給予的疫苗能產生黏膜A型免疫球抗體並得以對抗感染性病菌。然而，人類是否須追加給予疫苗或產生長效記憶性A型免疫球蛋白抗體，目前仍是一大疑問。非腸道給予疫苗能提供抗原專一性與旁觀者追加疫苗效應，因此提供較強長效性記憶黏膜A型免疫球蛋白抗體免疫反應。旁觀者G型免疫球蛋白抗體回覆反應已被證實可用於非腸道免疫反應。研究已證實，人類非腸道接種內含破傷風與百日咳毒素疫苗，其血液中會產生A型免疫球蛋白抗體。接種後

六天，無論抗百日咳、庖疹病毒與破傷風毒素之A型或G型免疫球蛋白產生細胞都有所增加。G型免疫球蛋白主要來自破傷風毒素之回覆反應。大部分A型免疫球蛋白前漿細胞表現CCR10，此些細胞產生的A型免疫球蛋白主要都是多元性的。結論證實由非腸道提供追加疫苗產生的旁觀者效應，將會產生前漿細胞並分佈至黏膜組織並分化為多元性A型免疫球蛋白分泌細胞，並有效對抗黏膜病菌。

### 三、論文展示與說明心得

最後一部份為壁報展示部分，此次壁報展示特別要求展示者，於一特定一個半小時時間必須位於壁報前，接受與會人員的發問與討論。以下就閱讀壁報的心得列舉如下：

日本學者 H.Hiraga 學者研究發現，維他命 A 與其代謝活性產物 Retinoid 會參與一連串生物反應用以維持正常組織生理功能。該學者研究維他命 A 缺乏於葡萄聚糖硫化鈉誘發誘發大腸炎之影響。維他命 A 充足與維他命 A 缺乏之母 C57B6 老鼠，餵食 4%葡萄聚糖硫化鈉四天，並再追蹤六天。維他命 A 缺乏的老鼠在 10 天之內全部死亡，而維他命 A 充足的老鼠在 10 天之內全部存活。相同的實驗於 SCID 的老鼠進行，也會見到相同的結果。為了研究維他命 A 於黏膜屏障功能的角色，於 SCID 免疫缺乏老鼠，在維他命 A 缺乏之情況下，經口灌食 *S. typhimurium*。結果顯示維他命 A 缺乏的 SCID 老鼠其脾臟與肝臟細胞較維他命 A 充足的老鼠有較多的細菌數。結果顯示維他命 A 於維持黏膜免疫屏障功能與腸胃道恆定扮演了重要的角色。

Heme oxygenase-1 (HO-1)已經被證實有抗氧化、抗發炎與細胞凋亡之功能，並有維持血管張力之能力。該學者針對HO-1對葡萄聚糖硫化鈉誘發誘發大腸黏膜傷害之影響作一系列之研究。於葡萄聚糖硫化鈉誘發誘發大腸BALB/c老鼠每日紀錄其疾病指數、體重變化、糞便組成與腸道出血情況。大腸HO-1 mRNA表現、細胞激素IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL10以即時PCR反應偵測，t-bet與GATA3也以即時PCR反應與西方點墨法偵測。其次，並利用HO-1抑制劑、ZnPP研究對老鼠之影響。在投與葡萄聚糖硫化鈉後，疾病指數、HO-1 mRNA表現隨時間而逐漸增加。IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL10 mRNA



亦有所增加。投與ZnPP後疾病指數與IFN- $\gamma$ 亦有所增加，但IL-10卻有所降低。進一步投與ZnPP後，會減少GATA3表現，但卻不影響t-bet的表現。該研究結果顯示HO-1在葡萄聚糖硫化鈉誘發之黏膜傷害扮演了保護的效果，而且是透過調控腸組織第一型與第二型輔助性T細胞免疫反應來達成。

日本Ohkawa學者研究了乳鐵蛋白對早產兒糞便細菌之影響。母乳中內含高濃度之乳鐵蛋白。乳鐵蛋白已被證實含有免疫刺激與抗菌功效。乳鐵蛋白也被認為是哺餵母乳的嬰兒其糞便中之細菌以Bifidobacteria為主的主要原因。本研究評估早產兒給予乳鐵蛋白對預防腸胃道感染之效果。而研究結果顯示，早產兒給予乳鐵蛋白並沒有副作用，而初步結果顯示對預防腸胃道感染有一定之效果。

挪威學者A. Erofeev報告發炎性腸道疾病為一複雜之疾病，牽涉到上皮整合性、腸道菌叢與宿主之免疫力。為了研究分泌性抗體在發炎性腸道疾病的角色，作者利用了多發性免疫球蛋白受體缺乏之老鼠與正常老鼠投與葡萄聚糖硫化鈉。老鼠每日紀錄其重量、直腸出血、腹瀉與整體狀況。在葡萄聚糖硫化鈉處理之多發性免疫球蛋白受體缺乏之老鼠較一般老鼠，體重降低較多且臨床疾病度較嚴重。為了研究腸道菌叢的影響，老鼠在投與葡萄聚糖硫化鈉前十天，每日給予廣效性抗生素，並持續投與至實驗結束。結果顯示腸道菌叢減少的效應因投與葡萄聚糖硫化鈉劑量不同而有所影響。低劑量時(1.5%)，疾病會減緩；中劑量(2%)有不同之疾病表現。多發性免疫球蛋白受體與分泌性抗體都表現出保護老鼠腸道黏膜對抗葡萄聚糖硫化鈉誘發之上皮傷害。腸道菌叢對低劑量的葡萄聚糖硫化鈉具有傷害的角色，但在較高葡萄聚糖硫化鈉劑量時卻有保護之效果。

## 肆、建議事項

一、由於時代改變，醫學中心的醫師不應只做疾病之診斷與照顧，由於醫師是對臨床疾病最有認識的人員，也就是最適合針對各類疾病進行醫學研究的人員。也唯有如此，新的醫學研究對疾病之病因、機轉、診斷與治療有更進一步的認識，才能提供更好的醫療品質。近年來，國內各醫學中心於在這一方面研究工作也有相當之進步，為提昇相關研究品質，有兩件工作可加強推動：一、鼓勵相關研究工作：因人種的差異，許多治療的差異是未進行研究之前，無法得知是否適用於國人。針對有意研究的研究人員，儘量予以補助。而研究有成之人員，更應給予獎勵，並鼓勵其作進一步深入之研究。這次參加兒黏膜免疫醫學會年度會議，發現世界各國都提出了許多相當深入的研究，可以想像某些研究是耗費多年與龐大經費所完成的，足見世界各國對醫學研究之重視。我們除自我要求外，也希望大環境能多鼓勵研究工作，予以適度之經費補助。

二、鼓勵相關學者多參予國際學術會議：與國際間相關研究學者齊聚一堂，可於短時間內大量吸取他人長期研究經驗，相對於個人耗費金錢與時間的獨自努力，此種方式不失為簡單、快速之進步方式。也唯有全世界學者皆共同努力，整體醫療品質方能日益提昇，國內學者亦應有此責任感，政府亦應予以支持協助。

三、因國際油價日益高漲，當年制定之機票補助標準，已不足以支應參與國際會議所需機票，建議機票補助標準也應視現實情況調整。

四、對本部研究工作也提出相關建議方向：參加此會議後，也啟發了許多研究概念，與部內相關人員也設計了數個實驗，準備立即著手進行。老鼠在投與葡萄聚糖硫化鈉後，由腹腔投予週邊幹細胞，研究週邊幹細胞在受損腸胃黏膜進行修復之能力。其次、老鼠先投與會誘發免疫耐受性的益生菌，再給予葡萄聚糖硫化鈉，以了解益生菌在發炎性腸炎所扮演的角色。最後、將 HO-1 由腸胃道餵食，在投與葡萄聚糖硫化鈉，用以了解 HO-1 是否有黏膜免疫調控功能。

因此，參與本會議後啟發之研究靈感，可立即化為行動，提升單位內研究能力。

# 附件資料

出國參加會議日程表及議程表

## ICMI 2009 Scientific Schedule at a Glance

Sunday · July 5												
8:00 am	9:00 am	10:00 am	11:00 am	12:00 pm	1:00 pm	2:00 pm	3:00 pm	4:00 pm	5:00 pm	6:00 pm	7:00pm	8:00pm
Pre-Congress Workshop: Microbes and Mucosal Immunity (Arlington)											President's Reception (Salon F)	
Registration (South Registration)										Opening Session (Salon G)		

Monday · July 6												
8:00 am	9:00 am	10:00 am	11:00 am	12:00 pm	1:00 pm	2:00 pm	3:00 pm	4:00 pm	5:00 pm	6:00 pm	7:00pm	8:00pm
Registration (South Registration)												
Poster Session (Back Bay Conference Center)												
Plenary Session: Molecular Basis of Microbial Immune Interactions at the Wet Surfaces of the Body (Salon G)	Plenary Session: Innate Immunity (Salon G)					Parallel Sessions:		Distinguished Keynote Lecture (Salon G)				
						Regulatory T Cells 1 (Salon J)	Antimicrobial Defenses (Wellesley)					
						Epithelia (Salon K)	Lung (Salon H)					
						Vaccines/ Mucosal Infection (Salon H)	Inflammation (Salon F)					
						Dendritic Cells 1 (Wellesley)	Antibodies 1 (Suffolk)					
Innate Immunity 1 (Salon F)	Dendritic Cells 2 (Salon J)											

Tuesday · July 7												
8:00 am	9:00 am	10:00 am	11:00 am	12:00 pm	1:00 pm	2:00 pm	3:00 pm	4:00 pm	5:00 pm	6:00 pm	7:00pm	8:00pm
Registration (South Registration)												
Poster Session (Back Bay Conference Center)												
Plenary Session: State of the Art: Understanding of Mucosal Disease (Salon G)	Plenary Session: Immunoglobulin and B Cell Function at Mucosae (Salon G)			SMI Member Business Meeting (Salon H)		Parallel Sessions:						
						Animal Models of IBD 1 (Salon J)	Animal Models of IBD 2 (Salon J)					
						Lymphocyte Homing (Salon H)	Intestinal Inflammation in Humans (Salon F)					
						Celiac Disease (Wellesley)	Innate Responses to Intestinal Infection (Wellesley)					
						Cytokines/ Chemokines at Mucosal Surfaces 1 (Salon F)	Cytokines/ Chemokines at Mucosal Surfaces 2 (Salon H)					
Cell Interaction at Epithelium (Suffolk)	NALT/ BALT and Oral Cavity (Suffolk)											

Wednesday · July 8												
8:00 am	9:00 am	10:00 am	11:00 am	12:00 pm	1:00 pm	2:00 pm	3:00 pm	4:00 pm	5:00 pm	6:00 pm	7:00pm	8:00pm
Registration (South Registration)												
Poster Session (Back Bay Conference Center)												
Plenary Session: Brainstorming Session: Regulatory T Cells Which Control Mucosal Immunity and Inflammation (Salon G)	Plenary Session: Progress in Mucosal Vaccines (Salon G)					Parallel Sessions:						Farewell Reception (Third Floor Atrium Lounge)
						Regulatory T Cells 2 (Salon J)	Antibodies 2 (Suffolk)					
						Urogenital (Salon H)	HIV and Infections (Wellesley)					
						Mucosal Allergy (Wellesley)	Probiotics (Salon H)					
						Microbial Infections (Salon F)	Innate Immunity 2 (Salon J)					
Ocular Immunity and Tolerance (Suffolk)	TGFβ and Other Immunosuppressive Molecules (Salon F)											

Thursday · July 9												
8:00 am	9:00 am	10:00 am	11:00 am	12:00 pm	1:00 pm	2:00 pm	3:00 pm	4:00 pm	5:00 pm	6:00 pm	7:00pm	8:00pm
Registration (South Registration)												
Plenary Session: Epithelium (Salon G)	Plenary Session: Brainstorming Session: Novel Cytokines at Mucosal Surfaces (Salon G)											