

出國報告(出國類別：全時進修博士)

赴美國約翰霍普金斯大學博士班全時進修

增進人類記憶與抗原專一性 CD8 淋巴細胞  
的多功能性

服務機關：國防醫學院

姓名職稱：宋柏儀 助理研究員

派赴國家：美國

出國期間：101 年 8 月 1 日至 106 年 1 月 31 日

報告日期：106 年 4 月 27 日

# 摘要

人體的免疫系統可以分成先天免疫(innate immunity)與後天免疫(adaptive immunity)。前者的防禦機制從無脊椎動物就已演化。根據辨別病原菌的一些獨有的特徵(病原相關分子模式, pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 來進行辨認。其辨識的專一性與涵蓋的多樣性皆未達臻至。相對的脊椎動物發展出了後天免疫系統, 其特色為,

1. 組成的細胞(B T細胞)經過成熟教育的過程, 能區別自我與非我。
2. 經過基因的重組(rearrangement), 能夠形成非常多樣性的受體, 可辨認至少 $10^{15}$ 以上的抗原(antigen)。
3. 其抗原與受體的交互作用, 專一度是非常非常高的, 不容易有錯認目標的情形發生。
4. 後天免疫是具有記憶性, 當一個外來物進入體內, 一旦激活後天免疫反應, 這樣的反應就被記錄下來, 一段時間後(幾個月到數十年), 當相同的抗原再次出現, 後天免疫可以有效且立即的反應。CD8 T淋巴球主要功能為毒殺受到病毒感染或癌症細胞, 然而如何調控其功能與產生專一性對抗某特定抗原仍未完全清楚。本人為國防醫學院微生物暨免疫學科培育教師, 非常榮幸獲得國防部補助於民國101年至106年至美國約翰霍普金斯大學醫學院病理生物所進行博士進修。進修期間於指導教授Dr. Jonathan Schneck指導下, 研究抗原專一性(antigen-specific)T細胞的生產與其多功能性(polyfunctionality)的研究。透過研究, 希望更有效的掌握T細胞, 進而未來可以應用臨床與人類身上, 促進全體國人同胞的健康。

# 目 次

摘要.....	1
目 次.....	2
本 文.....	3
一、目的 .....	3
二、過程.....	4
三、心得及建議事項.....	7
四、致謝與照片.....	10

## 目的

### 源起：

本人過去在國內跟著王正康老師、林雅雯主任修習了一些癌症訊息調控與表觀遺傳學的知識與研究，也在司徒惠康校長的指導下學習了後天免疫與自體免疫疾病，而過去幾十年前，就已經知道免疫對癌症有著巨大的影響。本人於是想透過本次出國進修的機會，將兩個截然不同的領域——腫瘤學(oncology)與免疫學(immunology)結合，對未來臨床癌症的病人與研究能有更進一步的幫助。

**個人專長：**癌症生物學(cancer biology)、後天免疫(adaptive immunity)、癌症免疫學(cancer immunology)

### 進修目的：

近年來因為科技的進步、技術的演進與對免疫和癌症漸漸的理解，癌症免疫學成為現今的重要的一門學科，而其中又以 PD-1(Programmed cell death protein 1)這個抑制免疫細胞的分子為主流。透過抗體阻斷 PD-1 的訊息加強自身免疫系統的能力，進而控制腫瘤的生長。而很幸運的，所就讀的約翰霍普金斯大學，就是將 PD-1 治療發揚光大的地方。所以本次進修的目的，希望能近距離直接觀察學習，一個國際知名的醫學教育的濫觴，如何不斷的演進，與從事最尖端的癌症免疫的研究。

# 過程

## 第一年學習目標

霍普金斯大學醫學院博士生第一年有共同的核心課程，醫學院所有系所的博士生共同修習核心課程，各系所再針對系所特性個別開設的課程。總計第一年修習了 12 門課程，包含基礎病理學、進階病理學、大分子結構分析(Macromolecular Structure and Analysis)、分子生物與遺傳學 (Molecular Biology and Genetics)、基礎遺傳學 (Fundamental of Genetics)、細胞結構與動力學(Cell structure and Dynamics)、分子路徑與調節(Pathways and Regulation)、高等免疫學(Graduate Immunology)、生物資訊 (Computational Biology and Bioinformatics)、病理論文討論.....等。密集的大堂修課與考試灌輸學生基本的醫學知識是第一年最重要的工作。過程中有許多與同學互動的機會，包含的論文的解讀與討論、作業(problem set)的回答。多次與同學討論到半夜，對課程的內容有更深刻的理解，也是一個很寶貴的經驗。

第一年的另一個重心，就是實驗室的輪調(lab rotation)，學校規定每人至少要完成 3 個實驗室，每一個實驗室至少要 10 週的實習時間，執行小型研究計畫，將課堂上學到的實驗技術動手實作，學習判讀論文圖表、如何製作論文圖表、學習融入不同環境，並從中選取一位老師為日後的論文指導教授。這一年參與了三位霍普金斯醫學院免疫學老師的實驗室，包括 Dr. Jonathan Powell 研究 T 細胞的代謝與小型分子藥物在臨床上的應用，Dr. Scheherazade Sadegh-Nasserri 研究 CD4 T 細胞抗原在第二型主要組織相容性複合體 (MHC II) 呈現 (presentation) 的過程，Dr. Jonathan Schneck 研究人工抗原呈現細胞(artificial antigen

presenting cells, aAPCs)的優化與應用和 CD8 T 細胞多功能性(polyfunctionality)的研究。最後選擇 Dr. Jonathan Schneck 為論文指導教授，以研究人類記憶性 CD8 T 細胞的多功能性為研究主題。

## 第二年後學習目標

第二年的上半年，最重要的就是資格考的考試，通過後取得博士候選人資格。下半年，開始練習學術計畫的撰寫(grant writing)。每年 9 月，系所會舉辦所年度退休會(Annual Pathobiology Graduate Program Retreat)，與所上同學互相交流，分享自己的研究。期間也修習或旁聽了許多免疫相關的課程，包含了先天免疫(innate immunity)、自體免疫(autoimmune)、疫苗發展(vaccine development)與免疫代謝(immunometabolism)。每一年也在多種不同團體的場合報導自己的研究，也參與了一些國際的大型研討會。

與此同時，國際知名的專家學者也常在 Hopkins 或附近給予演講，包括了幾位諾貝爾得獎得主，戴維·巴爾的摩(David Baltimore)分享他最近對於人類免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)疫苗的研究，卡蘿·格萊德(Carol Greider)對於端粒(telomere)與端粒酶(telomerase)的研究，彼得·阿格雷(Peter Agre)水通道(aquaporin)與得知獲得諾貝爾獎的早上與過程。另外一些免疫或癌症免疫界的知名學者，例如詹姆士·艾立遜(James P. Allison)、蘇珊·托巴利安 Suzanne Topalian、史蒂文·羅森堡(Steven Rosenberg).....等。

自己研究的部分，剛開始實驗室之前的學長 Yen-Ling Chiu 教給我一些處理人類 CD8 T 細胞

的主題，有了一個明確的路徑，Wnt 訊息可以增進人類 CD8 T 細胞免疫的多功能性，但因為我對表觀遺傳學(epigenetics)如何影響 T 細胞(包含 CD4 T 細胞)很有興趣。所以花了近一年的時間摸索。根據文獻與自己的研究，其實也做出一些有趣的結果，但在評估時間的壓力下，最後選擇較為安全的 Wnt 計畫。也順利完成解析 Wnt 訊息如何透過蛋白精氨酸甲基酶(PRMT1, Protein arginine methyltransferase 1)調控人類記憶性 CD8 T 細胞的多功能性。過程中不斷的精進自己在知識上與技術層面上的理解，以獲取最先進的知識與技術。其中對於流式細胞儀(flow cytometry)與被動性細胞治療(adoptive cell therapy, ACT)運用在癌症上，有比較深刻的認識。幾年的過程中，指導教授 Dr. Schneck 也給予許多指導與包容，實驗室同仁 Ami、Alyssa、Carl、Qiongman、Joanie、John、JW 與 Yen-Ling 彼此之間激盪出許多火花，對個人的科學思維與能力，有深遠的影響。

幾年中有許多 NDMC-TSGH 的長官與同仁在美相遇，包含軍醫局吳怡昌局長和王智弘處長、三總腸胃科施宇隆醫師、家醫科方文輝醫師、腎臟科宋志建醫師、國防醫學院同學吳智中、洪挺立、郭俊麟、吳中文，都為在美生活增添了不少色彩。

## 心得及建議事項

此次赴美國進修四年多的時間，期間除課程研習及論文研究操作外，學習最多的就是了解國外環境及諸多人、事、物及文化帶來不同感受。在美國，人對於工作與生活(家庭)切割得很清楚，工作的事後全力以赴，休息在家的時候，完全享受家庭的時光。工作與休息的時數，也相對於國內來的更高。人對於自我意見的表達，與對於學術專業問題上的批判能力，也高於國人。善用各種科技裝置與軟體解決生活中或學術上的問題，有效的縮短處理問題的時間，與大大的提高正確率和效率。以下提供幾項重要心得，並列舉針對軍醫單位、國家未來派訓及派送出國進修人員建議事項：

### 1. 外語能力：

這部分可以說是最重要也是最不重要的東西。最重要的因素是，語言是溝通的平台，若能力不足，在溝通與新知學習上都會遇到很大的障礙，也很難與人建立起友誼。不重要的部分是，外國人也可以理解，外文不是我們的母語，他們也不期待不要求，我們外文運用的跟他們一樣好。基本的表達，日常與學術上的聽與說，能正確流暢的撰寫書信文章，也就大約足夠了。建議有計畫出國進修的人員，應盡最大努力增強外語能力，善用各種多媒體與網路資源，在國外時時把握與人交流的機會，增進外文的能力，可以縮短語言適應期。

### 2. 研究學程時間的規劃：

國防部規定全時進修期限為四年，本人申請了延長半年的進修時間，全部進修了四年半。但是在美國，博士班的第一年都用在課堂學習核心課程，還須包含三個實驗室的輪轉(rotation)，真正從事論文研究都是從第二年開始，一般在美國生物醫學的博士，平均畢業

需要至少五年多。雖然可以在決定實驗室之前跟國外指導教授充分說明進修時間有限的情況，以挑選合適的主題作為研究題目，增加如期完成學業的機會，但只有四年時間實在非常匆促，對於養成博士生獨立思考、實驗設計、解決錯誤與計畫論文撰寫的學習是非常不利的。這樣條件下的學習與抉擇變得非常目的性，行為與選擇都變得很短視，只求論文計畫絕對有結果、能畢業就好。例如：不去參與討論會與聽取其他學者的演講，選擇容易畢業，技術與知識門檻低的國家、學校或實驗室。這樣過程下培養出來的研究人員，回國後對國家的貢獻會較侷限，因為很多東西其實國內都有了，失去出國進修的本意，也有很大的風險無法在嚴苛的學術環境生存。

### 3. 強調獨立及批判性的思考：

在國外的博士訓練的過程，老師與學校強調創新獨立思考與批判的能力。這部分剛好是我國教育制度下，長期缺乏的部分。教育的過程，老師並不會特別強調這幾的名詞( term)，但透過問問題與溝通的過程，潛移默化的教授了這樣的能力。在許多的過程都可以體會的到。閱讀論文的時候，實驗設計、文章邏輯的漏洞、實驗結果的可信度、未來研究的發展，每個學生被鼓勵表達自己的想法，彼此也都能尊重個別的想法。自己實驗的過程，同樣的模式，也是不斷的反覆出現。在自己的論文研究，初期階段，老師鼓勵任何創新和天馬行空的想法，只要預算許可，老師並不會阻止學生。慢慢地經過一些磨練後，老師會開始要求一些證據與合理的邏輯推演，良善的品質管控(quality control)與控制組的設計。確保未來每一步邏輯的嚴謹與完整，也避免不必時間或金錢上的開銷。這樣的訓練，可以應用在任何領域，主題式的研究，其實只是根據一些知識而對這些能力應用的實戰練習。所以確實學習好這些能力，

可以在未來任何研究上，也遠比發幾篇論文來的重要。也期許自己傳遞這樣的能力給未來的學生，使其在這爆炸資訊的時代，有效的選擇正確有用的訊息與完善的戰術戰略的擬定。

#### 4. 未來研究方向及臨床應用：

近幾年，癌症免疫治療(cancer immunotherapy)風起雲湧，本人所就讀的學校與研究的主題剛好也專注於這方面。返國後，將著重在免疫與癌症之間的交互作用，亦即免疫如何控制與影響癌症，癌症因基因體的改變，如何刺激或躲避免疫系統的辨別與毒殺。會特別著重在T淋巴細胞的研究，而不投入目前當紅的PD-1 檢查點(checkpoint)治療，期盼未來可以運用到臨床上，注射專一性認識腫瘤的T細胞進入人體(adoptive cell therapy, ACT)，造福國人同胞。

## 致謝與照片

最後在此感謝國防部軍醫局與國家大力的支持與協助，尤其是司徒惠康校長、張德明院長、朱德明院長與吳怡昌局長的指導與協助，讓人生有一個非常難能可貴機會，在異地學習生活多年，在此特別表達無限的謝意。另外對於醫學院及醫院各位師長及長官持續的栽培、支持與鼓勵，亦在此表達深深的謝意。希望未來能將自己所學貢獻於國家，提升學院的研究，更企盼能對學院的同仁與學生在知識上與思維上能有所助益。

回國後將在學院和醫院多處分享博士班進修內容，希望與國內的專家學者能有所交流，激盪出更絢爛的火花。

約翰霍普金斯大學醫學院著名地標圓頂(Dome)



華盛頓 DC 的櫻花季 (photo credit: Jack Shih)



Joint Base Andrews Air Show (photo credit: Jack Shih)



畢業論文演講會後照

