

出國報告（出國類別：進修）

先天免疫與乾癬的致病機轉之關連性

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：詹智傑醫師

派赴國家：美國

出國期間：105 年 7 月 5 日至 107 年 7 月 3 日

報告日期：107 年 9 月 4 日

● 摘要

乾癬(psoriasis)這個臨床上常見的慢性發炎性皮膚病,肇因於表皮角質細胞的過度增生及皮膚發炎反應併免疫細胞浸潤。雖名為癬,但並非黴菌感染所引起,也不會傳染,其病因至今仍未完全清楚,惟近期研究發現,雖然乾癬是一個皮膚表現的疾病,但事實上乾癬患者的免疫系統失調導致的慢性發炎,影響是全身性的,與代謝症候群相關的表現更加深的乾癬這個疾病與慢性發炎的關聯性。

先天免疫系統(innate immunity system)是身體透過非抗原專一性模式(nonantigen-specific manner)來應付微生物及有害物質的保護機制,在與宿主和平共生的情形之下可常保平安,但若是先天免疫系統(innate immunity system)有缺損,則此平衡將被破壞,牽涉到的反應細胞相當地多,包括了各式不同的免疫細胞,包括單核球(monocytes)、中性球(neutrophils)、巨噬細胞(macrophages)、肥大細胞(mast cells)、自然殺手細胞(natural killer (NK) cells)、自然殺手 T 細胞(NK T cells)、 $\gamma \delta$ 型 T 細胞($\gamma \delta^+$ T cells)、角質細胞(keratinocytes)、蘭格漢氏細胞(Langerhans cells)及漿細胞樣樹突細胞(plasmacytoid dendritic cells)等等,一旦反應啟動,細胞被激活,多量的細胞介質(cytokines)與趨化物(chemokines)便會影響後續各不同分型的 T 細胞分化與發育(包含 T-helper (Th)1、Th2、Th17 cells)從而影響適應性免疫系統(adaptive immune system)。目前最為熟知的便是在乾癬病灶中浸潤的 Th17 細胞,以及與成熟最相關的細胞介質 IL-23 與 IL-17,目前臨床上使用來治療乾癬的抗體,多數就是透過阻斷 IL-23 與 IL-17 來阻止後續的發炎增生反應。

為了瞭解乾癬更進一步詳細的先天免疫在其致病機轉上扮演的腳色,以及透過分析臺灣病患的檢體來了解病灶致炎路徑表現上的差異,本進修計畫著重在轉譯醫學的分析上,並發現臺灣的族群在免疫極化(immune polarization)上與歐美或其他國的不同。在當前以個人化醫療(personalized medicine)及精準醫療(precision medicine)為發展主軸的臨床醫學來說,本計畫的發現對於未來臨床上治療的標的選取,都有相當程度的參考價值。

● 目次

● 壹、目的-----	p.1
● 貳、過程-----	p.1
● 參、心得-----	p.4
● 肆、建議事項-----	p.4

本文

目的

● 過程

為了瞭解發炎性皮膚病的致病機轉，特別是乾癬，原預計前往加州大學聖地牙哥分校研習乾癬的先天免疫機轉，後經國內外免疫專家建議，將原本預計進修的題目由乾癬擴大到包括其他發炎性皮膚病例如異位性皮膚炎，也因此進修機構轉至美國紐約的洛克斐勒大學(The Rockefeller University)的 Lab for Investigative Dermatology 實驗室及西奈山伊坎醫學院(Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital, New York, NY, USA)的 Lab for Inflammatory Skin Diseases 實驗室進修皮膚發炎疾病(乾癬及異位性皮膚炎)之研究。實驗室分別由該領域的專家教授 James G. Krueger 以及 Emma Guttman-Yassky 教授領導，兩實驗室合作多時並發表多篇研究論文。



Icahn
School of
Medicine at
Mount
Sinai



圖：上圖分別為兩機構正門。

於民國一〇六年七月開始，到達紐約開始進行研究，在安頓好了住宿之後，很快地就進入實驗室開始一連串的實驗與分析。進修期間我的研究分別於兩機構同時進行，一方面在實驗室學習基礎實驗的技巧，包括皮膚檢體切片、一般染色、免疫化學染色及螢光免疫染色、均質組織、抽取 RNA、聚合酶鏈鎖反應、施做 gene chip for microarray 及 RNA sequencing 等等。此外也學習培養皮膚角質細胞及血液細胞，並安排不同試驗背景以分析不同刺激對於皮膚細胞及免疫細胞的影響。

在洛克斐勒大學實驗室中，專注於乾癬的致病機轉以及轉譯醫學的研究。大部分的細胞培養實驗都是在此完成。在此期間，也與實驗室同仁一起完成了三篇乾癬論文的文章回顧並發表於期刊中，其中發表於臨床免疫學期刊 Journal of Allergy and Clinical Immunology 的文章已被引用多次。此三篇論文條列如下：

- Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. J Immunol. 2018 Sep 15;201(6):1605-1613
- Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Ther Adv Chronic Dis. 2018 May;9(5):111-119
- Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):645-653

在西奈山伊坎醫學院的實驗室中，則是專注於異位性皮膚炎的轉譯醫學的研究。此期間完成了大部分的組織切片與基因表現分析，特別是將臺灣的族群結果拿來與西方以及日韓的報告比較，可以發現臺灣異位性皮膚炎在組織發炎的各项指標，確實與西方國家不同。此發現目前已經發表於臨床免疫學期刊 Journal of Allergy and Clinical Immunology。此外與實驗室其他成員一起合作發表的異位性皮膚炎的文章，條列如下：

- Atopic dermatitis in Chinese patients shows TH2/TH17 skewing with psoriasiform features. Chan TC, Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, Zheng X, Xu H, Cho YT, Tsai TF, Wen HC, Peng X, Cueto I, Krueger JG, Guttman-Yassky E. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jun 28. pii: S0091-6749(18)30926-6 [Epub ahead of print]
- The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H, Malik K, Wen HC, Gonzalez J, Chan TC, Estrada Y, Zheng X, Khattri S, Dattola A, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Sci Rep. 2017 Aug 18;7(1):8707
- Effect of short-term liver X receptor activation on epidermal barrier features in mild to moderate atopic dermatitis: A randomized controlled trial. Czarnowicki T, Dohlman AB, Malik K, Antonini D, Bissonnette R, Chan TC, Zhou L, Wen HC, Estrada Y, Xu H, Bryson C, Shen J, Lala D, Ma'ayan A, McGeehan G, Gregg R, Guttman-Yassky E. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Jun;120(6):631-640.e11

後續將繼續分析有關乾癬及異位性皮膚炎的次世代定序(next generation sequencing)來進一步釐清臺灣的患者在發炎背景的機轉上與各國是否有特殊差異。此一類的研究平台，不僅僅可以利用在乾癬及異位性皮膚炎，也可以廣泛使用到其他發炎相關疾病，例如我們也想要利用此類平台，來分析目前尚未完全了解的某些皮膚發炎疾病，例如化膿性汗腺炎、Sweet's disease 等等。

● 心得

從臺大醫院離開到進入紐約這兩個知名的研究機構，文化上的衝擊不可謂不小。出國前除了臨床工作之外，還伴隨著相當忙碌的研究及教學工作。在美國進修期間，除了實驗室的進度之外，沒有臨床與教學的負擔，時間確實多了許多。但由於實驗本身的性質，花在實驗室的時間也經常是早出晚歸，因為實驗時間點的關係，甚至常常都需要在週末或半夜還待在實驗室裡努力。

在兩個不同的實驗室，風格上也各異。

在洛克斐勒的實驗室，因為主要是基礎研究，實驗室的指導教授會花時間好好討論，也會在進度上給予指導，是一個非常好的研究導師，尤其是經費相當充裕的情況之下，幾乎任何討論有成果的或者是有發展潛力的，指導教授都是大力支援，讓我們可以盡情嘗試，雖然我只是短暫的過客，但看得出來他們在研究的思維上，採取的是「慢慢試」、「慢慢做做看」，不大會要求一定非在很短的時間之內就有很突破的成果。在臺灣，則是常常受限於經費的規模，以及評估研究能量的指標過於僵化，讓有心要好好做個幾年的研究常常就虎頭蛇尾，甚至沒有機會開始，我覺得相當可惜。



圖：洛克斐勒大學實驗室前草皮

在西奈山醫院的實驗室，主要做的是臨床檢體的轉譯研究。指導教授主事臨床，並與許多的藥廠有合作計畫，也因此經費無虞。實驗室對於檢體的處理就像是生產線一樣，很快速也很有效率，例如切片有切片的技術員、染色有染色的技術員、拍照有拍照的技術員、抽取 RNA 有抽取 RNA 的技術員、施作基因陣列也有特定技術員，林林總總，不包含博士後研究員，就有相當多的人力可以處理檢體。實驗室本身甚至有專門的生物統計博士在處理所有的資料，這樣純熟的生產線研究模式，讓該實驗室的文章發表年年都有。也讓我反思，我們在臺大醫院的研究模式，有需要採行這一類的風格嗎？尤其是與藥廠的關係太近，似乎感受到來自藥廠的壓力，失去了做研究最初衷的樂趣。這個部份我覺得我們國內則是把持的比較實際，也比較不會產生利益衝突的質疑。



圖：西奈山伊坎醫學院實驗室大樓大廳

在最初一開始抵達紐約進修的前幾個月，因為是夏天，沒有氣候上的不適應，除了在熟悉機構運作的方式之外，並與團隊加強彼此互動，雖然實驗本身的安排時間是彈性的，但也是時常早早出門，很晚才回家，生活相當緊湊。到是幾個月後，迎來了生平第一次的紐約暴風雪，氣候惡劣且寒冷至極，不是生活在亞熱帶地區的我們可以想像的，不過也令人驚訝在這樣相當不友善的氣候中，紐約這個都市的生命力以及生產力，依舊蓬勃。讓我反思，我們在稀鬆平常的相對日常可運作的天氣中，是否該有更多的機會發展更好的東西出來。

● 建議事項

出國進修，最大的衝擊常常不是來自研究本身，而是生活上、語言上、文化上、價值觀上的差異。

剛到美國時候，原本以為英語還可以的我，很快就發現日常生活中的英語語言不是我們習慣的那種。尤其在紐約，由於來自世界各國的人特別多，光是腔調就讓人吃足苦頭，常常聽了老半天也沒有搞懂對方在說什麼。不過這個總是需要適應。在這個部分我則是建議出國進修前，最好還是可以透過與母語人士 (native speaker) 練習日常生活中的用語，絕對會少掉很多生活上的不便利以及誤會。另外在實驗室的選擇上也是重點，在西奈山實驗室的指導教授本身不是美國人，英文雖然流利但不好懂，尤其她沒有時間好好慢慢說，也因此很多時間都浪費掉了。實驗室裡的工作人員也沒有半個是母語英語的人，即使一段時間的工作，英語對話能力還是進步有限。

在實驗室的研究能量上，最大的差異還是在經費與人力的安排。不管是在洛克斐勒大學，或是在西奈山伊坎醫學院的實驗室，幾乎所有的實驗設計與儀器，在臺灣我們自己的機構都有，也都做的到，甚至還更好。唯一可惜的，就是在經費的支援上，無法讓臺灣的研究者有多方嘗試的機會。再加上人力配置上的不大方，確實縮了我們在研究能量上的發展，相當可惜。這個部份我建議還是要從長計議，由機構本身多多編列「足夠」的經費與人力，供願意研究的人使用，並減少不必要的「發表業績壓力」，以培養可以從長計議且腳踏實地的研究者。

出國進修最大的遺憾，就是當你開始有感覺可以做點什麼，開始熟練起機構及實驗室的運作模式後，你進修的時間到了。很遺憾的，在這個部分我們的彈性太少，即使想要延長進修把未竟之研究打包，也受限於進修期限的不彈性，只好放棄。我想這不僅僅是我面臨到的困境，相信也是或將是其他出國進修研究者的痛處。此部分我建議應該增加彈性，不管是回國後的服務義務增加，或是其他的要求，都應該讓有心把研究做完整的人，有合理的機會與方式把自己的心血結晶給完成。