

出國報告 (出國類別：國際會議)

2016 年第 16 屆國際免疫學大會 (ICI 2016)

服務機關：國防醫學院生物及解剖學研究所

姓名職稱：林谷峻 助理教授

派赴國家：澳洲

出國期間：105 年 8 月 19-8 月 28 日

報告日期：105 年 9 月 26 日

摘要

國際免疫學大會(International Congress of Immunology,簡稱 ICI)是免疫學研究的盛會。今年由國際免疫學會聯盟(IUIS)，以及澳洲免疫學會(ASD)共同主辦。此會議是免疫學界最大的學術研討會議，每三年才舉辦一次，許多著名的專家學者在此大會中針對現今在免疫學研究所面臨的挑戰進行討論。本次的會議中，有來自超過 100 個國家的 5,000 位以上與會者，在墨爾本的會議中心發表許多有教育意義的演講。在這第六天的會議中，參加以免疫抵制及耐受性療法為主題的海報論文展示，題目為「以丙戊酸抵制胰島移植治療第一型糖尿病時發生的自體免疫復發以及異體移植排斥反應」。在意見交流的過程得到許多正面的回應與建議，對往後研究的發展提供了許多幫助。此外，本會議的各國學者亦提出了許多免疫學研究的最新發展方向以及相關的科學進展，這些資訊提供了將來在免疫學的基礎研究與臨床應用價值的未來重要趨勢。

目次

封面.....	第 0 頁
摘要.....	第 1 頁
目次.....	第 2 頁
內文.....	第 3-10 頁
一、目的.....	第 3 頁
二、過程.....	第 3-5 頁
三、心得.....	第 6 頁
四、建議事項.....	第 7 頁
五、照片附錄.....	第 8-13 頁

目的

近年來免疫學在各種生物醫學相關領域皆被發現有其重要性及關聯，如癌症等，因此免疫學的研究越來越受到各領域的研究學者所重視。國際免疫學大會(ICI)讓全世界各地的免疫研究學者及學生集於一堂，並分為多種主題，包含:感染性疾病、自體免疫疾病、發炎性疾病、淋巴細胞之分化、細胞激素在疾病之調控、過敏性疾病、免疫抵制及耐受性療法、腫瘤免疫等。藉由專題演講、學術的論文發表、海報展示等方式，讓與會者能廣泛地汲取新知、交換意見，甚至當面向權威教授請益，以獲得新的靈感與啟發。由於本人之研究主題為自體免疫疾病之致病機轉及治療，現在更延伸到流行性感冒病毒之治療上，因此期待經由參加此次大會之機會與該領域的各國精英見習，並聆聽建言，交換不同的研究觀點，作為將來發展研究主題與指導學生的養分，對往後的研究進展提供幫助。

過程

此國際性的免疫學研討會議(ICI) 每三年一次在世界不同的地區舉辦，因此在上一屆會議(2013 年)便得知此次會議將於今年在澳洲墨爾本舉辦。本人便提出參與會議的需求與經費規畫，也十分幸運於今年得以獲得經費補助。因此，在今年的二月份完成海報論文上傳，在 2016 年 1 月 30 日收到大會的論文接受同意函，並且四月底完成會議的線上註冊。

在大會的第一天(8/21)上午至墨爾本的國際會議中心，完成會議報到手續，並順利取得大會識別證與議程手冊等資料，而且也參與了此次大會的開幕與歡迎儀式，因此有機會見到了在這個領域中，許多知名的學者。第二天起(8/22)，開始在各個會場穿梭聽演講。由於此會議期間，每日早上八點五十分到十點十五分是共有兩個時段的主題演講 (Main Lecture)，接著便是分為六個不同的研究主題，分別在區隔開的數個議場中，進行不同的專題演講。而在每天的下午 13:30 至 15:00 是壁報論文展示的時段，接著在 15:10 至 18:15，則是在各個不同的議場中，就不同的研究主題進行口頭論文報告。

在第三天(8/23)，在主題演講中，我先選擇參與了知名學者 Peter Van Endert 之演講。而在專題演講中，我參與的主題是”自體免疫疾病”。主講人當中分別來自美國、德國與澳洲，他們分別就自己的研究結果做了討論。提供了許多在自體免疫疾病治療上研究的新發展。而在下午的口頭論文報告中，我則參與了

” T lymphocyte differentiation” 這一個主題的討論。

在第四天(8/24)早上的主題演講中，我先聽了來自美國的權威學者 Alexander Rudensky 的演講，討論關於 Cell Trafficking 的主題，接著再聽了 Stefan Kaufmann 關於結核病疫苗的演講。而接下來的個別議題演講中，我選擇了” 病毒感染” 的這個主題，也得到了許多的研究上的新知。而在下午的口頭論文報告中，我挑了” 癌症免疫治療和抗腫瘤疫苗” 這一個組別。

在第五天(8/25)的議程中，早上的主題演講我先參加的是 Peter C. Doherty 關於毒殺性 T 細胞的演講，然後再聽了知名日本研究學者 Shimon Sakaguchi 關於調節性 T 細胞的演講。而接下來的個別議題演講中，我選擇了” 自體免疫致病機轉” 的這個主題，也同樣得到了許多關於自體免疫疾病研究上的新知。而在下午的口頭論文報告中，我挑了” 調節性 T 細胞” 這一個組別。

而在這一天的下午，也是我進行海報論文發表的問答時間，我此次所發表的題目是「以丙戊酸抵制胰島移植治療第一型糖尿病時發生的自體免疫復發以及異體移植排斥反應」。內容主要在於探討丙戊酸(valproic acid)這一個精神科治療癲癇(epilepsy)的臨床用藥在自體以及異體胰島移植治療第一型糖尿病的應用價值。第一型糖尿病(Type 1 Diabetes, T1D)是由於胰臟中的胰島素生產細胞(β 細胞)被效應性 T 細胞(effector T cell)破壞所造成。而目前在臨床上，胰島移植已被作為治療第一型糖尿病的方法之一。丙戊酸已被發現具有免疫調節的效果，故具有應用在抵制自體免疫反應以及異體移植的免疫排斥的潛力。在此次發表的壁報論文之研究中，我們探討了丙戊酸之治療，是否可改善發病的非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠之胰島移植治療中延長體內自體或是異體胰島移植物的存活時間。我們由 NOD 或是 Balb/c 小鼠體內分離出胰島，並將分離出之胰島移植入已發病之 NOD 小鼠體內，並給予丙戊酸之治療，評估其延長體內胰島移植物的存活時間之效果。此部份的研究結果發現給予丙戊酸之治療後，不論是自體或是異體的胰島移植物的存活時間都明顯增長。我們的實驗結果發現，在小鼠的免疫細胞中，其分泌調節性細胞激素 TGF- β 明顯增加，我們再以流式細胞儀分析在小鼠體內的脾臟及胰島移植物內的 T 細胞亞群，發現 Th2 細胞的比例有增加的趨勢。最後在體外實驗中，我們發現丙戊酸可以誘發調節性 T 細胞的產生。我們的研究結果顯示，在給予丙戊酸的小鼠體內的 T 細胞的亞群有改變的情況。我們的研究結果顯示丙戊酸之治療可以在發病小鼠之胰島移植治療中，延長體內自體或是異體胰島移植物的存活時間。而在壁報論文發表的這個過程中，我與來自各國的學生、教

授、研究人員等，進行許多的成果分享與意見交換。包括有人對此藥物的保護機轉很有興趣，亦有人詢問此藥物是否已用於臨床試驗等問題。

在第六天 (8/26)的議程中，早上的主題演講我先參加的是 Dr. Mills 關於” IL-17 分泌細胞在發炎性自體免疫疾病之角色”的演講，然後再聽了美國研究學者 Dr. Chatziandreou 關於流感病毒疫苗誘發 macrophage 死亡後造成 dendritic cell 活化的演講。而接下來的個別議題演講中，我選擇了”調節性 T 細胞”的這個主題，瞭解到了許多關於這種免疫細胞研究上的最新進展。而在下午的口頭論文報告中，我挑了”樹突細胞的分化及功能”這一個組別。

心得

此行前往澳洲墨爾本，過程中遇到許多人事物，僅擷取部分心有所感的幾項事件，分述於下：

1.各國學生學習態度的差異：在求知與學習的態度上，許多位日本與大陸學生讓我印象深刻，他們或許英語能力有限，但仍勇於表達，並且輔助以各種方式，例如肢體語言或是額外的書面資料加以說明，不會因為害怕就退縮而畫地自限。反觀此次與會的台灣學生，數量明顯較少，對於交流與討論的狀況也較不積極。研究生參與會議人數較少可能一方面也是由於路程較遠，另一方面可能也由於在澳洲所需的費用較高所致。或許如果會議是在亞洲國家舉行，台灣參與的研究生人數就會多一些，例如 2010 年在日本所舉辦的第 14 屆 ICI，台灣參與的研究生人數就不少。如能鼓勵研究生多參加此類國際學術會議，與來自世界各地的研究生切磋觀摩，我想對於激發研究生對於學術的熱情是非常有正面助益的。

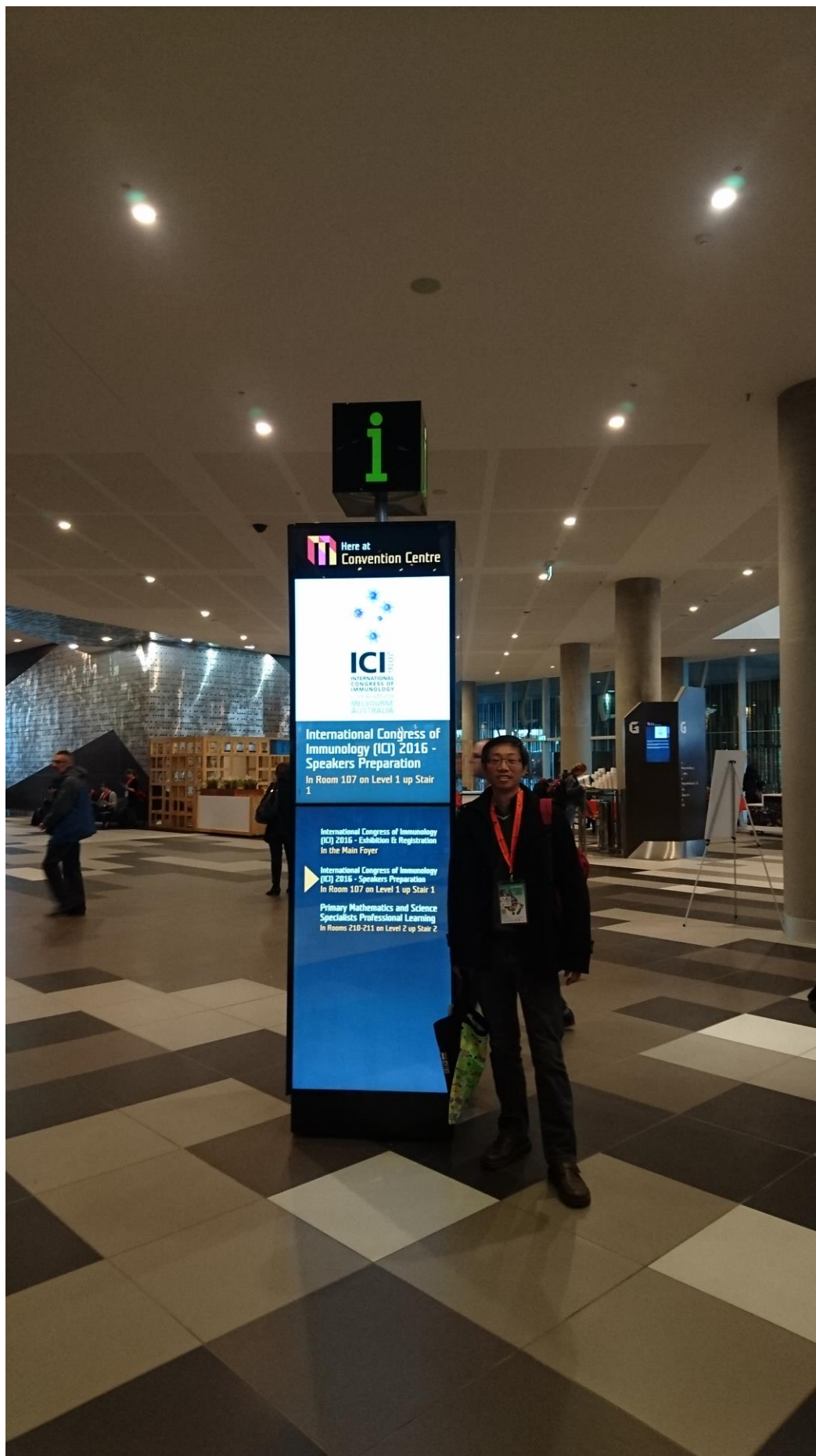
2.腫瘤免疫的相關研究：在這一次的會議當中，發現腫瘤免疫的研究已經不只是局限於動物實驗了，許多的歐美國家也開始有許多的學者以臨床病患來進行對於癌症的治療效果。目前的主流是以 anti-PDL1 的抗體，來誘發針對腫瘤的免疫反應，進而造成腫瘤的死亡。

3.英語的重要性：在全球化的趨勢下，英語已經是全球通用的共通的語言了。而在現今的學術領域亦然，非以英語為母語的國家之研究人員還是必須努力熟練這個共通的語言和文字，如此一來，在追求知識與研究科學的工作中，才足以與世界各地的學者和研究單位溝通，進行交流。

建議

1. 對年輕的研究者，不論是研究生、博士後研究員或是新進的助理教授來說，通常是經濟狀況較不寬裕的一群研究人員。而參與國際學術會議，對於發現研究的樂趣，找到研究的靈感與方向是非常有幫助的。所以希望在出國參加研討會的經費補助上，能給新進的研究人員，或是研究生(無論是碩士或博士)更多一些機會。因此，希望相關機構能盡量增加這方面的經費補助，相信對於國內的生物及醫學科學相關研究，會有相當正面的幫助。
2. 此次參與國際學術會議，就發現國內的研究生的英語能力普遍不足，在表達自己的研究成果，或與其他研究人員溝通時，無法非常的順利。故若能增加對於英語學習的資源和環境，相信對於將來研究生在國際會議中發表論文，或是增加我國學術領域的能見度，都有相當大的幫助。

相關照片附錄





此次會議發表之壁報論文內容：

Vaproic acid treatment suppresses autoimmune recurrence and allograft rejection in islet transplantation for type 1 diabetes



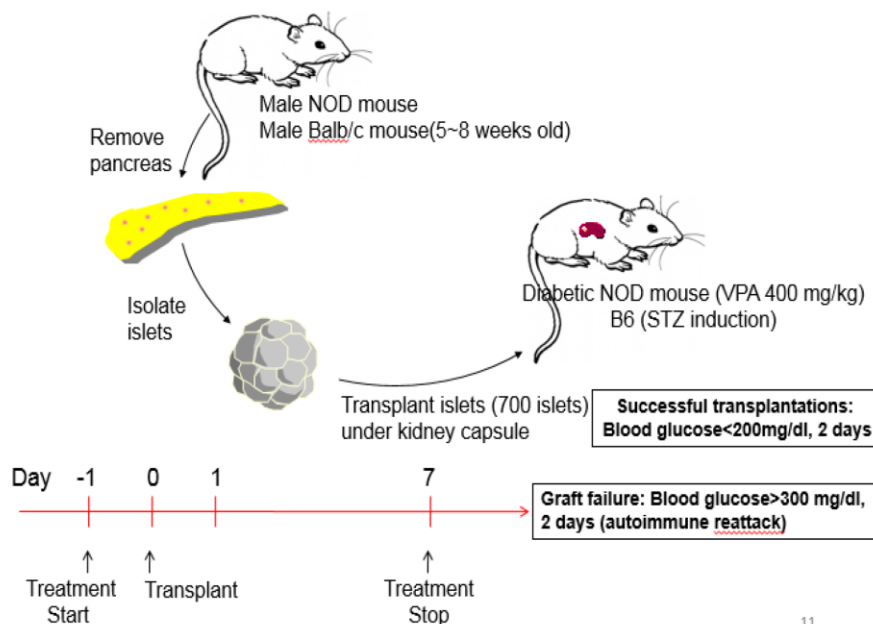
Gu-Jiun Lin ¹, Jeng-Rong Lin ¹, Chiao-Chi Yu ¹, Shing-Hwa Huang ^{1,2}

¹ Department of Biology and Anatomy, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

² Department of General Surgery, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Abstract: Type 1 diabetes mellitus (T1D) results from the destruction of insulin-producing β cells in the islet of the pancreas by leukocytes. It has been considered that T1D is a T cell-mediated autoimmune disease. $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells are highly responsible for the destruction of β cells within the pancreatic islets of Langerhans. Previous studies have revealed that regulatory T cells (Tregs) play a key role in immune system homeostasis and tolerance to antigens, thereby preventing autoimmunity. Recent studies have found that HDAC inhibitor (HDACi) treatment *in vivo* increases the expression of forkhead box P3 (Foxp3), a critical transcription factor for Tregs, as well as the production and suppressive function of Tregs. Vaproic acid (VPA), a branched short-chain fatty acid, is widely used as an antiepileptic drug and a mood stabilizer. Recently, VPA has been demonstrated to act as a HDAC inhibitor and VPA treatment increases Tregs function and decreases the incidence and severity of collagen-induced arthritis and experimental autoimmune neuritis. We treated a mouse model of islet transplantation in T1D (non-obese diabetic mice) with VPA. The survivals of the syngeneic and allogeneic islet grafts were significantly prolonged. This treatment increased the production of TGF- β in the splenocytes. Our study demonstrated a therapeutic potential of VPA treatment in islet transplantation for T1D.

Experimental Islet Transplantation



11

Hosted by



Vaproic acid treatment suppresses autoimmune recurrence and allograft rejection in islet transplantation for type 1 diabetes



Gu-Jiun Lin ¹, Jeng-Rong Lin ¹, Chiao-Chi Yu ¹, Shing-Hwa Huang ^{1,2}

¹ Department of Biology and Anatomy, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

² Department of General Surgery, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

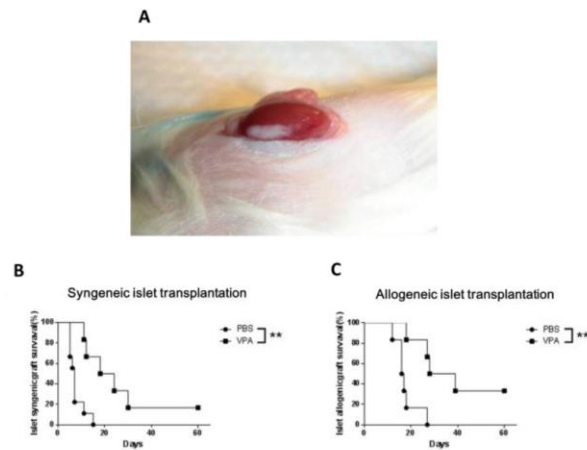


Figure 1. VPA exhibited a protective effect for islet graft. (A) Newly diagnosed NOD female mice with blood glucose levels between 300 and 500 mg/dL for two consecutive days were used as recipients for islet transplantation. The islets were transplanted into subcapsular space of the recipient's kidney. (B) The survival of both (B) syngeneic and (C) allogeneic islet grafts were prolonged.

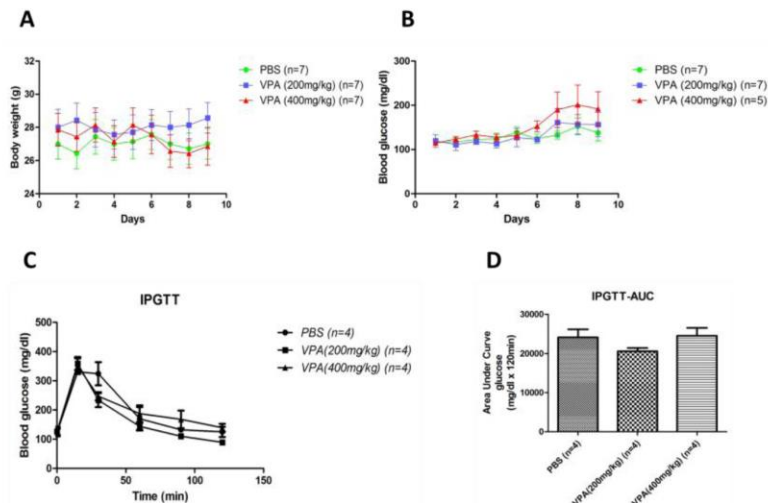


Figure 2. VPA treatment did not influence body weight and blood glucose of NOD mice. The (A) body weight and the (B) blood glucose level of recipients did not affected by VPA treatment. (C) Intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) was performed to determined the effect of VPA treatment in glucose metabolism. There were no effect on glucose metabolism of recipient by VPA. (D) Area under curve of the result of IPGTT was shown.

Hosted by

Vaproic acid treatment suppresses autoimmune recurrence and allograft rejection in islet transplantation for type 1 diabetes



Gu-Jiun Lin ¹, Jeng-Rong Lin ¹, Chiao-Chi Yu ¹, Shing-Hwa Huang ^{1,2}

¹ Department of Biology and Anatomy, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

² Department of General Surgery, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

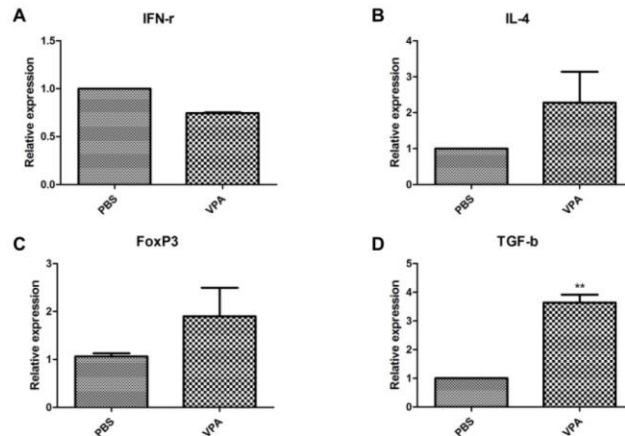


Figure 3. The expressions of cytokines and Foxp3 in the splenocyte of VPA-treated recipients were measured by real-time RT-PCR. VPA treatment did not affect the mRNA expression of (A) IFN- γ , (B) IL-4, (C) Foxp3, but increased the expression of (D) TGF- β in the splenocytes of VPA-treated NOD recipients.

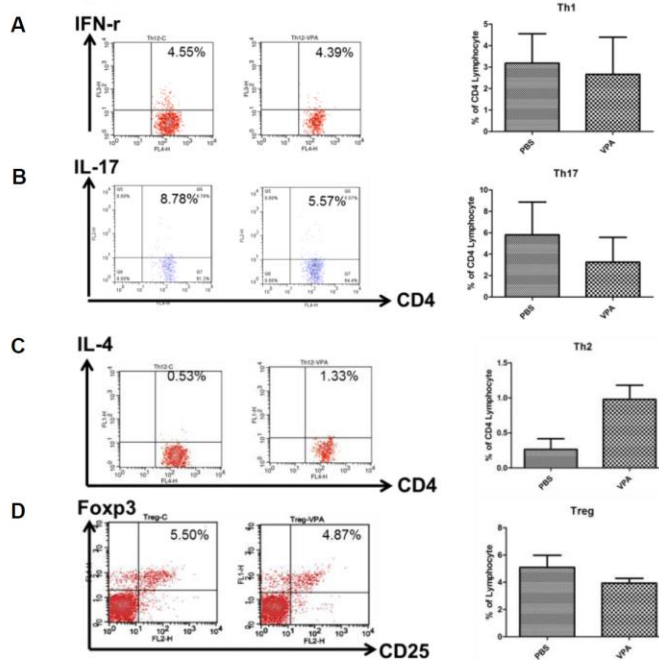


Figure 4. The populations of CD4 T cell subsets in the splenocyte of VPA-treated recipients were analyzed by flow cytometry. VPA treatment did not affect the populations of (A) Th1, (B) Th17, (C) Th2, and (D) Tregs in the splenocytes of VPA-treated NOD recipients.

Hosted by



Vaproic acid treatment suppresses autoimmune recurrence and allograft rejection in islet transplantation for type 1 diabetes



Gu-Jiun Lin ¹, Jeng-Rong Lin ¹, Chiao-Chi Yu ¹, Shing-Hwa Huang ^{1,2}

¹ Department of Biology and Anatomy, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

² Department of General Surgery, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

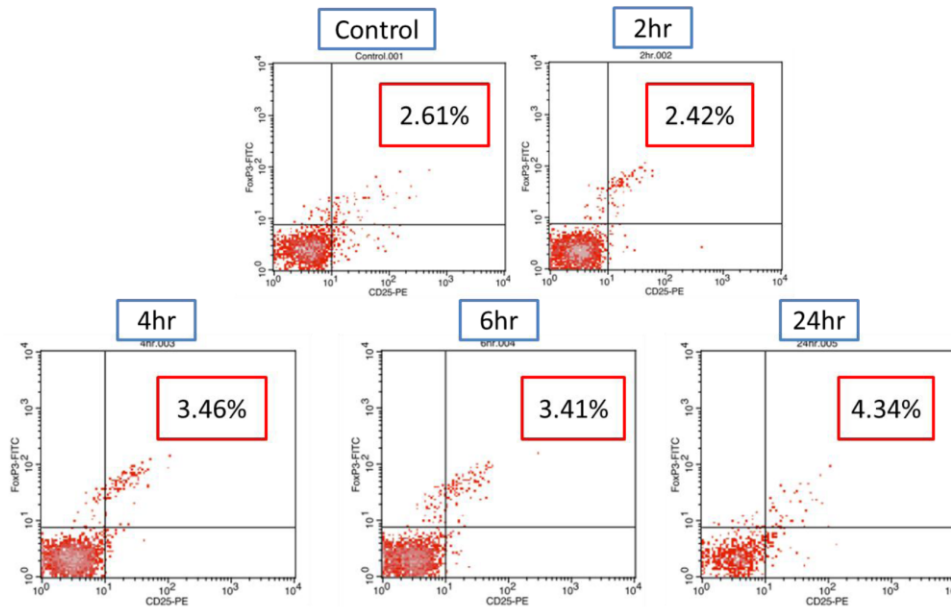


Figure 5. VPA induced the differentiation of regulatory T cells (Tregs) from naïve CD4 T cells of NOD mice. Naïve CD4 T cells were isolated from NOD mice and treated with VPA. The percentages of Tregs at 2, 4, 6, and 24 hours after VPA treatment were analyzed by flow cytometry. VPA treatment increased the populations of Tregs.

Conclusion:

This study revealed that 400 mg/kg VPA treatment exhibited a protective effect in either syngeneic or allogeneic islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes. This treatment affected neither the body weight nor the blood glucose metabolism in NOD recipients. The protective mechanism of VPA in could be resulted from the increased expression of TGF- β or the induction of regulatory T cells in the splenocyte of NOD recipients. The results of this study could provide the evidence of the therapeutic potential and underlying mechanism of VPA treatment in the treatment of type 1 diabetes by islet transplantation.

Hosted by



