

出國報告(出國類別：進修)

美國匹茲堡大學進修回國報告

服務機關：三軍總醫院內科部感染科

姓名職稱：王永志、主治醫師

派赴國家/地區：美國/匹茲堡

出國期間：107年7月29日至108年7月25日

報告日期：108年8月2日

摘要

職申請至美國賓夕法尼亞州匹茲堡大學短期進修，自民國107年8月至108年7月止，為期一年。期間主要的指導教授為狄元璞博士。狄老師主要的研究領域是肺部微生物與宿主的免疫反應及抗微生物胜肽，擔任多家雜誌社審委員且發表多篇學術論文於國際期刊，其學術地位深獲國際性學者的肯定。職借此次出國進修的機會到狄老師研究室中工作，主要研究的是探討抗微生物胜肽對於抗藥性包氏不動桿菌的效果，經過一年的研究，發現狄老師新合成的抗微生物胜肽對於抗藥性包氏不動桿菌具有卓越的體外及體內效果，藉由研究更發現其破壞細菌的機轉主要是可以破壞細胞膜，造成細菌的死亡。此一發現可提供傳統抗生素以外，另一種新穎的治療藥物選擇。

目次

頁碼

一、目的.....	4
二、過程.....	5
三、心得及建議.....	7

本文

一、目的

自從1928年盤尼西林的發明後，人類的生活便離不開抗生素的使用，然而，也由於抗生素的廣泛使用，伴隨而生的是抗藥性的問題，近幾年來僅有少數幾個抗生素上市。這也引起世界衛生組織(WHO)的關注，認為抗藥性細菌是緊急的問題。包氏不動桿菌名列世界衛生組織優先需要對抗的細菌之一，此菌是造成醫療照護相關感染最主要的致病菌，隨著其對生素的抗藥性與日俱增，使得臨床治療困難性大為提高，且抗藥性的包氏不動桿菌所感染的病患死亡率較高。

為了治療抗藥性細菌，尋求替代藥物治療提供了另一個思考方向，而抗微生物勝肽便是其中之一。抗微生物勝肽是一群胺基酸所構成的多肽，本身是一種對抗病原的微小物質，可以在人體及許多動植物之中發現，過去有許多研究指出抗微生物勝肽除了能直接殺死病原體外，也可以調控宿主的免疫反應，因此有許多專家便將其視為抗藥性細菌的解方，台灣對於抗微生物勝肽的研究相對比較缺乏。任職於美國匹茲堡大學公共衛生研究的狄元璞博士是這方面的專家，狄老師本身亦是國防醫學院校友，因此，藉由出國進修的機會，遠赴美國，在狄老師的指導下，進行相關的研究，包括抗微生物勝肽對於抗藥性包氏不動桿菌的體外效果、小鼠感染實驗、原子力鏡的觀察等，多方面證實抗微生物勝肽的作用。期望在國外學習的知識與技能，能為三軍總醫院感染科的研究拓展新的視野，並能將所學應用在未來藥物的研發。

二、過程

匹茲堡大學是賓州著名的公立研究型大學，於1787年為匹茲堡學院成立，是美國歷史上第十悠久的大學。目前是美國大學協會的成員，該協會由62個北美著名的博士研究機構組成，匹茲堡大學醫學院以及匹茲堡醫學中心(University of Pittsburgh Medical Center)居美國醫學領域的頂尖地位，全國排名前列前茅。

狄老師於紐約州立大學水牛城分校取得分子與細胞生物物理學博士，接續於加州大學(University of California)接受完整的肺部細胞與分子生物學訓練，之後至匹茲堡大學公共衛生研究所環境與職業衛生部任職，目前是匹茲堡大學醫學院醫學和微生物中心成員並擔任化學與衛生安全委員會主席，有多年抗微生物肽的研究經驗，加上與匹茲堡大學醫院中心合作密切，與醫院的感染科醫師實驗室配合進行抗微生物肽對各種抗藥性細菌效果評估，並發表多篇論文於國際重要期刊。

職此次進修，在科內老師同意與鼓勵下，並與家人充分溝通後，陸續通過體測及英文托福考試，接續準備簽證、交通、食宿問題等事宜。到達美國後，主要是待在狄老師所屬的實驗室中，利用該實驗室自行研發的新穎抗微生物肽加上國外先進的實驗技術，進行相關的細菌研究。

在狄老師幫忙下，順利從匹茲堡醫學中心感染科取得抗藥性包氏不動桿菌菌株，經過初期測試與鑑定後，便開始進行抗微生物肽對抗藥性包氏不動桿菌的體外測試，包括最小抑菌濃度和殺菌能力，另外，由於職於博士班進修主要是進行生物膜相關研究，因此，此研究也加上抗微生物肽對包氏不動桿菌生物膜的破壞能力評估，一系列的實驗皆證實此新穎的抗微生物肽對於包氏不動桿菌有極佳的體外效果，經由和狄老師討論後，便著手進行細胞

實驗。

細胞實驗部分，先利用試劑檢驗，發現此新穎的抗微生物胜肽可以中和細菌的脂多糖，接著利用酵素連結免疫吸附分析方法，發現此抗微生物胜肽對於脂多糖刺激老鼠吞噬細胞所引發的免疫反應具有抑制效果，包括腫瘤壞死因子及白細胞介素皆明顯降低，此結果意味著此抗微生物胜肽除了可以殺死細菌，亦可抑制其引發的免疫反應。

隨後，在狄老師幫忙下，與北卡羅來納州教授合作，利用原子力鏡(Atomic Force Microscope)觀察細菌經由抗微生物胜肽治療之後所產生的形態學變化，結果發現，暴露於抗微生物胜肽的包氏不動桿菌，其細胞膜有明顯穿孔現象，並有許多外膜結構被破壞掉，造成細胞內容物外溢和死亡，且經由軟體分析，暴露於抗微生物胜肽的包氏不動桿菌，相對於未經治療者，細菌的表面變得比較粗糙。

最後一部分，則是進行動物實驗，應由初期的測試，在老師的建議下，挑選適當的實驗鼠種，確認適合的細菌菌量和藥物劑量，利用小鼠肺炎平台，成功確認抗微生物胜肽治療對於感染包氏不動桿菌的小鼠，可以降低肺部菌量，同時在肺部免疫因子釋放和發炎狀況，也有明顯降低的情形。

整個實驗順利在一年之內完成，雖然仍有缺漏，可是這些研究成果，為此新穎抗微生物胜肽未來的使用，提供了良好的佐證，也為臨床遇見的抗藥性問題，給予另一種治療可能的發展方向。

三、心得及建議

美國的確是世界強權，職於進修期間，對其國家整體的國力，有深刻體驗，不管在土地、人力、物資、科技、資訊和經費部分，美國都是非常充足，除此之外，美國在科學研究發展所投注的資源極為巨大，這也反映在他們豐碩的科研成果，讓其他國家難以望其項背，這也是職選擇到美國進修的主要原因之一。

在匹茲堡大學進修期間，職發現美國的學者，有許多跨領域合作的情形，各個實驗室主持人都會透過各種管道，進行實驗室之間各種計劃與平台的交流與合作，即便大家都擁有相當豐富的資源，每個人也都會充分利用人力、物資與設備，進行研究，讓我體驗到，要維持實驗室的正常運作，需要適當的經營管理，相當不容易。尤其美國研究經費的取得難度相當高，大家為了獲得補助，都是卯足全力，讓我相當佩服，也期勉自己能學習他們的精神，讓自己更上層樓。

實驗室部分，固定會有大學實習生到實驗室見習，可讓大學生提早接觸實驗室、了解科學研究並且熟悉相關的實驗器材，這樣可以讓學生提早認識實驗室的概況，培養學生研究的興趣，鼓勵之後能加入科學研究的行列。這一點國防醫學院也有類似的計畫，只是規模稍為小一點，如果能更全面性的執行，相信能有明顯的效果。

進修的主題部分，職主要是聚焦於抗微生物肽的應用，近年來抗藥性的細菌問題已經不容忽視，台灣更由於健保的因素，抗生素使用的可近性相當高，造成抗生素使用量居高不下，進而使得抗藥性問題更顯重要，為了解決這個難題，世界衛生組織與美國政府已經提出一系列政策，包括保障抗生素藥物的專利期及鼓勵抗微生物試劑和疫苗的研發等，國外有許多專家已經將焦點轉移至替代藥物治療方面，例如抗微生物肽的研發，而此主題也是職此

次進修的重點項目。

經由此次的進修，職認知到抗微生物肽的研發，並不是一件容易的事，台灣對此的研究相對比較少，希望藉由此次進修，回國之後，能與相關研究專家合作，進行交流，未來能將抗微生物肽利用在臨床上。

整體而言，經由這次的進修，個人覺得獲益良多，或許生活上及各個過程中有遇到些許波折，仰賴許多朋友幫忙，最終也都順利解決，這些日子對職而言，是一段彌足珍貴的時光，希望未來有機會，能有再次進修的機會。職也建議，對於赴國外進修學員，不管是生活上及回國之後的發展，能有更好的保障，也鼓勵大家多多把握機會。

此次有機會獲得進修，非常感謝國防部及軍醫局、三軍總醫院以及國防醫學院各級長官的支持，同時也感謝內科部和感染科師長的幫忙，提供職這個機會，能於臨床工作忙碌之餘，出國接受短期訓練。經過一年實驗室的洗禮，對於許多實驗室的實驗設計、步驟、實驗室規劃、計劃書撰寫等，有更深入的認識。個人方面擴展國際視野，期許未來能促進國際研究合作機會，藉此提升本院實驗室的研發能量，並將國外較為先進的想法與最新的資訊，導入國內，促進我們的研發能力。希望未來能有突破性的研究成果，解決臨床抗藥性問題，造福全體軍民同胞。