

出國報告(出國類別：進修)

赴美國加州大學舊金山分校研究返 國心得報告

服務機關：國防醫學院、三軍總醫院松山分院

姓名職稱：王聖強中校教師、主治醫師

派赴國家/地區：美國舊金山

出國期間：110年10月1日至111年9月30日

報告日期：111年10月4日

摘要

職為臨床精神科醫師，在平日臨床服務之外，在研究中多著重於壓力與大腦、生物反應及行為科學間的因果關聯性和探究可能的致病機制和治療標的，特別在神經免疫、神經內分泌和社交行為面向，而因臨床上多見各類型失智症伴隨精神行為症狀，故有興趣深入其神經生物基因研究。職獲得補助後到美國加州大學舊金山分校記憶和老化中心進行一年短期進修，進修期間在指導教授 Dr. Jennifer Yokoyama 教導下，對於阿茲海默氏症和額顳葉失智症的基因多型性研究探索其中的致病機制與轉錄體關聯性，期待能對於各類型失智症的致病機制和潛在性治療標的有前瞻性的研究成果。

目次

封面.....	第 1 頁
摘要.....	第 2 頁
目次.....	第 3 頁
本文.....	第 4-10 頁
目的.....	第 4 頁
過程.....	第 5-9 頁
心得與建議.....	第 10 頁

目的

職為三軍總醫院松山分院精神科擔任臨床主治醫師，研究興趣主要在神經精神疾病中生物標記和退化性神經疾病之臨床研究與基因分析，在臨床研究上，希望能在非典型失智症學習更進一步的研究。

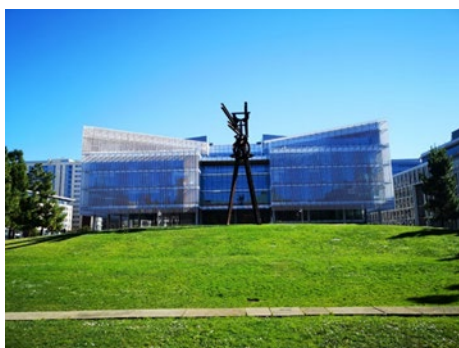
目前已是「基因圖譜」定序後時代，世界先端研究已走向定序與生物資訊分析，職在獲得國防部補助下，到美國加州大學舊金山分校記憶及老化中心進行短期進修，主要目的希望能學習到退化性神經疾病、各類型失智症病理機制和基因變異與資料分析，以期能提升本身在臨床研究的質量與國防醫學院的研究能力。

過程

感謝多位長官和教授師長們的支持，經過鼓勵下，申請出國進修。對於一個精神科醫師而言，能夠用目前的科學方法工具研究大腦中的變化，是我一直以來的熱情所在，也是當時學醫的初衷。再者，能夠到全美數一數二的神經研究中心，學習世界最先進的技術和神經退化領域相關最新的發展，更讓我大開眼界。

因在職所服務的院所裡，有愈來愈多的年長患者，罹患神經退化性疾病和失智症的比例亦隨之增加，而壓力對於年長患者的身心健康影響是非常重要的議題。面臨超高齡社會人口轉變浪潮，建立失智症照護中心，世界各國皆編列相關預算以增進服務範圍，並強化醫護社心職相關人員知能，且提供社區外展合作共同優化量能。此外，目前神經科學研究在基因層次的分析在近年因技術的進步而有相當大幅度的進展，舉例單一細胞 RNA 定序技術(scRNA-seq)已可將細胞或組織的轉錄體及基因序列做完整且系統性地分析，在時間和空間的解析度呈像上達到更精準的測量。

UCSF 記憶和老化中心校區

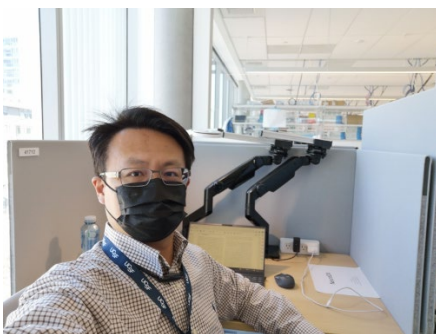


在百年一遇的疫情期間出國進修實在是預期之外的事，基於我對精神疾病的生物基礎研究有濃厚的興趣，且博士論文主要研究創傷後壓力症候群的動物模式，並在社交行為、神經內分泌、免疫發炎反應的神經生物機制，尤其對社

交互動的變化最引起我的關注；而在額顳葉失智症亦有與社交認知相關的改變，引起了我對於這方面的興趣。也有許多實證文獻證明創傷後壓力症候群會增加罹患失智症的風險，於是壓力對於生物體的影響不言可喻。因此，針對退化性神經疾病的研究，申請到美國加州大學舊金山分校神經部記憶及老化中心擔任訪問學者，該中心在全世界屬於失智症研究領域中數一數二的尖端研究機構，學習指導教授為 Dr. Jennifer Yokoyama。美國加州大學舊金山分校與史丹福大學、柏克萊分校有著許多合作的計畫，在許多跨領域的研究中探究失智症的診斷、治療和預防方法。

剛到時醫院和學校皆因疫情的關係改變了原有的工作模式，許多非常態的學術研究活動實在令人忐忑不安，多以線上開會討論為主，實驗室的部分也被迫減少非必要的實體工作，除了須線上登錄每日的身體狀況外，期間來往學校實驗室的時間也變得限縮。直到 Omicron 變種病毒爆發前，似乎有段時間以為終於可以回到正常的步調，但因後來情況仍不明朗又再度回到 work from home 的工作模式。雖然如此，期間與實驗室仍保持定期開會，亦積極參與醫院研究中心的教學和案例討論，無論是從基礎的神經分子生物研究到臨床端的人體試驗，倒也可以更頻繁深入地學習相關的技術和最新的知識。

醫院實驗室一隅

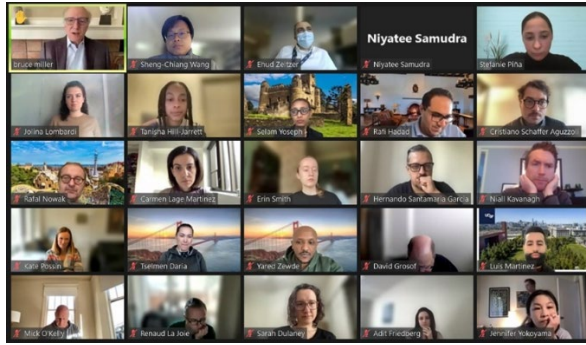


在進修期間主要的研究在額顳葉失智症相關的基因分析(c9orf72)和表現型

的關聯性，因這個中心專門接受全美各種類型的失智症，世代研究的資料庫包括了生物資訊、基因、正子斷層，甚至人體腦切片染色後的神經病理診斷，各領域的專家定期開會將納入的資料做最完備的確認。事實上，在一個大型的研究中心裡，需要相當龐大的經費支持才能支撐人事設備的成本支出，而在這個資料庫中其實收集了各種研究計畫的臨床和影像的參數。目前計畫仍與實驗時的資深成員和科學家定期討論，希望有結果後能發表於國際期刊上。

核子醫學的正子斷層掃描在這裡學到許多分析影像的技巧，許多知名的研究學者在這中心裡不藏私地傳授如何鑑別不同失智症的樣態和處理影像的技術和細節。目前 tau 蛋白和 A beta 類澱粉蛋白是最主要的分析標的，而搭配腦部磁共振造影可更精準地判斷及預測退化疾病的類型和預後，唯有使用這些生物標記，也才有可能量化疾病的嚴重程度和人體藥物試驗的結果。此外，腦脊髓液和血液中的 tau 蛋白和 A beta 類澱粉蛋白也是目前熱門的研究方向，畢竟如果能抽血就能粗略判斷疾病的病理變化，不僅侵入性少，醫療花費也不像做正子掃描昂貴，可見的未來是會發展出更個人化的精準醫療。

在臨床服務端也觀察到許多與國內不同的地方，各專業人士會定期舉辦家庭會議一同討論病人的狀況，如：神經科醫師、精神科主治醫師、住院醫師、心理師、資深護理師、社工師、個案管理師、醫師助理等等，對於困難個案也會召集團隊做進一步的分析和研究；在這最特別的是，對於人的平等、性別種族多樣化、弱勢族群是很看重的。對比於以往的基因研究，經常忽略性別和種族的變項，基礎研究亦是如此，而所得到的結果多半能解釋的現象也就有所侷限，不過近年來似乎有愈來愈多的研究已有更多性別和種族多樣性的分析和探究，於是也就能在臨床精準和個人化醫療上有更進一步的發展。



與中心主任 Miller 醫師線上會議



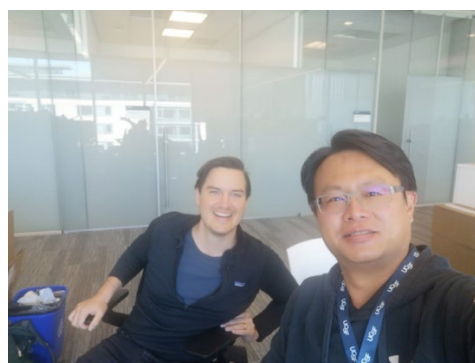
實驗室中除了用 digital PCR 分析個案的血液之外，目前神經免疫也是個新興的領域，使用週邊血液 myeloid cells 可做染色並量化免疫細胞的多寡以區分神經退化性疾病在各分期所產生的動態變化，已有許多文獻在討論那些生物標記可預測或分類各種失智症的免疫反應。此外，腦組織的免疫組織染色也可以在神經病理的空間解析度上做分析，若是在動物模式上，已有更新的 single cell RNA sequence 做立體空間和時間動態的模擬和分析，相信藉以機器學習和大數據的統計，對於疾病的瞭解將會有許多突破性的發展，而相繼在失智症治療上的進展也將指日可待。此外，在基因研究部分，目前也與其他學者合作找尋粒線體 DNA 多型性與神經退化疾病之間的關聯，回顧過往文獻指出粒線體在神經系統的功能扮演關鍵性的角色，目前考慮以手邊可得的世代做進一步的分析探討。

與同儕之間的互動和學習也讓我感受許多與華人文化不同之處，在許多論點上，若能盡可能發表自己的意見和想法，總是會激盪出許多火花，甚至是嶄新的研究方向，這或許是我以後努力的方向。老闆對於我們總是以開朗樂觀好奇熱情的引導，也確實使得我能跳脫以往的思考框架，這對於研究創新是不可或缺的一部分。值得一提的是，研究環境的軟硬體和文化是相輔相成的，一個好的主持人或中心對於人是相當尊重的，團隊之間的競合也是促使研究質量提升的關鍵影響。另外，加州大學舊金山分校對於性別種族平等相當重視，也是目前全世界醫學教育的趨勢，對於研究層面也是如此，從基因到臨床試驗，愈

來愈多關於這方面的研究成果，相信國內也會有更多的關注。



與教授和實驗室同事們合影



建立一個有效率的實驗室並維持良好的運作，也是在這觀察到許多值得效法之處，除了努力申請經費之外，PI 必須了解到每位成員的特質和優缺點，進而在當中做輔助和監督的角色，藉由每次的會議和餐敘增進彼此的革命情感，以開放的心態採納成員們之間的想法或建議，當然也必須遵守既有的規定和倫理。事實上，在我進修的這段期間，充分感受到美式文化的潛規則，雖然灣區這裡已經是全美號稱對華人最少歧視或不平等對待的機構，卻仍有相當多須注意和入境隨俗的細節。科學研究除了講究精確和證據之外，創新也是推動該領域往前進的關鍵，因為通常限制人的想像只有我們自己而已。經過疫情前後的影響，未來無論研究或國際性會議交流的趨勢將會更為緊密，可預見網路資訊和虛擬實境的互動必將前所未見的增加，期望國家能在相關領域軟硬體投入更多人力和資源，以在浪頭上搶得先機。

心得與建議

從在疫情中學習到疫情後的過渡轉折，許多非預期的經驗和機遇，心路歷程多半只有自己知道，但願回到台灣後也能將所看所學繼續地應用在教學研究和臨床服務裡，回饋給醫院、學校、社會和國家，並期待未來能邀情老闆和同事們來台灣演講並讓合作夥伴關係綿延下去。以下有幾個建議事項：

一、發展軍事特色醫療

目前已有利用血液檢驗和高階腦影像可初步預測腦中神經退化性病理，以探究軍事醫學相關的創傷後壓力症候群或腦部創傷，以及心理韌性的機制，找尋生物標記及可能的治療標的。

二、善用資源培育後進

利用在進修期間所得的知識經驗，傳授分享給醫院同仁和醫學院的學生，創造更友善的學習環境和研究風氣。對於研究剛起步的老師有更多資源支持，與國內外的學術機構更緊密的合作，培育動機強的學生在生涯初期探索醫學研究，以期良性循環增進各領域能見度。

三、未來研究發展

目前神經科學在研究發展上仍有很大的潛力和空間，建議基礎和臨床師資們有完整的平台可增進研究合作，從動物模式、基因分析、分子影像到人體試驗等，舉辦相關倡議並挹注人力和經費，納入國內和國際專家學者各方人才，針對目前退化性神經疾病(包括早發性失智症、精神疾病)相關研究做長遠的規劃，共同研發新一代的診斷工具及治療方式，相信將會有很好的機會和成果。

最後要感謝局裡和學院各位長官及師長的支持與協助，希望未來在教學、研究及臨床服務上能將自己在進修時期所學到的知識和技術運用回饋給社會大眾，更期望能對精神醫學的臨床及基礎神經科學研究有所裨益。