

# 英國曼徹斯特大學生物科技研究所 進修報告

服務機關：國防醫學院醫學系內科學科

姓名職稱：楊雅頌 上校教師

派赴國家/地區：英國/曼徹斯特

出國期間：111年6月30日至111年9月29日

報告日期：111年10月06日

## 摘要

職因公至英國曼徹斯特大學生物科技研究所(Manchester Institute of Biotechnology, MIB)進修三個月，期間為 111 年 6 月 30 日 111 年至 9 月 29 日。任務為學習新抗生素化學結構分析及合成與抗生素篩選平台等研究。

過程：研究指導老師為該所所長 Robert Field 教授於學校學習本身研究主題外，亦與所中其他研究學者交流微生物抗藥性以及新抗生素研發等課題。持續參與論文研討會、研究進度會議。進修期間交流學者包含：曼徹斯特 Wythenshawe 醫院感染科團隊、Royal Infirmary 醫院病理部團隊。期間亦於所中其間參與所內大型研討會(7/4-7/5：MIB 年度發表會)。所長 Field 教授並進一步帶領，至 Norwich 的 Quadram Institute 與 University of East Anglia School of Science 進行參訪，建立未來合作交流管道。

心得：感染症、感染管制的部分：黴菌的用藥、感染管制以及抗藥機轉研究。曼徹斯特的醫院狀況分析：公醫制度，NHS 系統。MIB 的教學研究分析：多國人才，教學研究資源豐富，先進的實驗室管理，優秀的產學合作。

建議：進行跨國、跨單位或機構訓練與交流，鼓勵本國後進至國外進修，設立更多的共同實驗室，加強推進產學合作。

目次	頁數
目的 -----	4
過程 -----	4
心得 -----	11
建議 -----	15

## 目的：

因應國防醫學院醫學系內科學科與三軍總醫院感染科之發展需求及加強雙邊之國際學術合作，奉命至英國之曼徹斯特大學生物科技研究所 (Manchester Institute of Biotechnology, MIB)，學習細菌抗藥性、感染管制、抗生素化學結構分析及合成與抗生素篩選平台等研究。

## 過程：

研究指導老師為該所所長 Robert Field 教授。



左圖：左至右依序為蔡文銓醫師、Robert Field 所長、本人楊雅頌。

右圖：曼徹斯特大學生物科技研究所所內照片。

進修三個月期間(111 年 6 月 30 日 111 年至 9 月 29 日)，每日通勤約半個小時至位於市中心之 MIB 學習(前兩個月之住處需步行，最後一個月之住處需搭車外加步行)。英國大城市物價以及消費指數高昂，住宿、交通與每日三餐需要簡樸與精打細算方能收支平衡。外加氣候由七月微涼至九月開始感覺寒冷，此點與台灣相當不同，亦需逐漸適應。

排除每日生活瑣事，其餘時間除於學校積極學習本身研究主題外，亦與所中其他研究學者交流微生物抗藥性以及新抗生素研發等課題，相關研究課題如下報告。

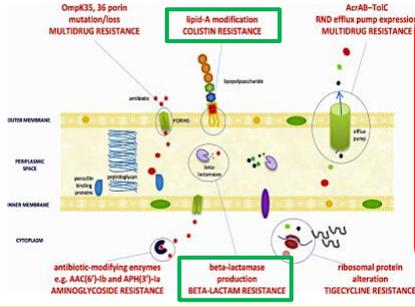
# ACINETOBACTER SPECIES

- Multi-centre clinical research: patients and the pathogens
- Mechanisms of resistance



- Acinetobacter bacteraemic patients
- Resistance: carbapenem to colistin
- Elizabethkingia: optimal treatment, *in vitro* to *in vivo*

- Mechanisms**
- Ser253Leu substitution in PmrB contributes to colistin resistance in clinical *Acinetobacter nosocomialis*. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):1873-1880.
  - Overexpression of AdeABC efflux pump associated with tigecycline resistance in clinical *Acinetobacter nosocomialis* isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Apr;25(4):512.e1-512.e6.



- Clinical**
- Multicenter Study of the Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter Bacteremia* Receiving Colistin Treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jun;55(6):105956.
  - Multicenter Study of the Relationship between Carbapenem MIC Values and Clinical Outcome of Patients with *Acinetobacter Bacteremia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug 24;61(9):e00661-17.

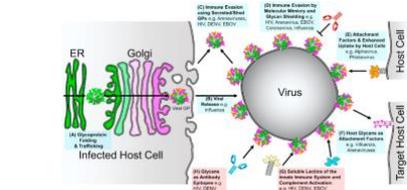
- Elizabethkingia**
- In vitro* and *in vivo* efficacy of minocycline-based therapy for *Elizabethkingia anophelis* and the impact of reduced minocycline susceptibility. *Int J Antimicrob Agents.* 2022 (Revision submitted).
  - Proteomic network of antibiotic-induced outer membrane vesicles released by extensively drug-resistant *Elizabethkingia anopheles*. *Microbiol spectr.* 2022 (In Revision).



上圖為雅頌於 MIB 中報告個人於不動桿細菌之研究領域，其中含臨床的多中心研究成果以及該菌之抗藥機轉。另外為伊莉莎白菌的治療研究。並藉由與 MIB 的研究團隊交流。近一步建立雙方未來之合作管道。

# Neoglycoprotein

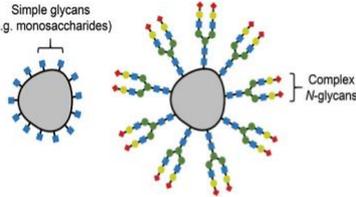
- native glycoprotein mimics, covalently attach carbohydrates to a protein via nonnaturally occurring linkages
- targeting capabilities
- Neoglycoproteins can readily provide multivalency and are therefore powerful ligands for carbohydrate binding.



- mediating specific cell-to-cell (recognition) interactions
- cellular differentiation
- intracellular trafficking
- immune modulation

## Artificial glycoproteins

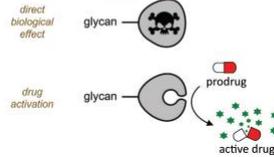
- Proteins decorated with non-natural assembly of glycans
- Prepared with either simple or complex glycans



## a) Drug carrier



## b) Therapeutic proteins/enzymes

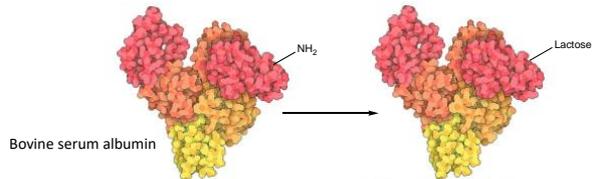
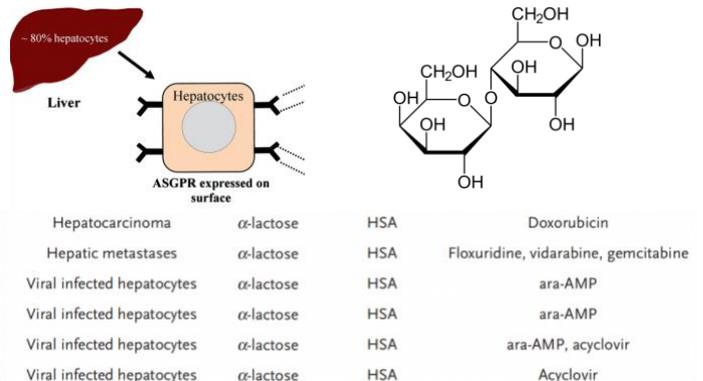


上圖為 MIB, Robert Field 所長團隊，針對藥物載體所做的研究。希望能透過更佳的載體，讓藥物的體內濃度能更高，毒性能夠更降低。

# Project objective

## Lactose-based targeting drugs carrier

- most studied organ of glycan-based targeting has been focused on the liver.
- identification of the sialoglycoprotein receptor (ASGPR).
- bind to exposed galactose-terminated glycans.
- proteins conjugated with lactose (disaccharides made of galactose and glucose) have displayed viable hepatocyte targeting.
- Combine with drugs and use in various diseases.



- ease of purification & metabolism.
- non-toxicity & non-immunogenicity.
- 59 lysine residuals, 30-38 are exposed.

上圖為相關藥物載體的說明，以及能用在各式疾病的應用說明。例如：肝癌、轉移性肝癌、病毒性肝炎。

Field 教授實驗室每週二下午 1600 為論文研討會。每週四 1200 為研究進度會議。實驗室共一位博士後研究員、六位博士生以及一位碩士生與 Field 教授及共同討論研究進度、相關數據與方向。



上圖為 Field 教授實驗室的博士研究生，博士後研究人員，以及開會實況。

進修期間交流學者清單：

MIB 所長 Robert Field 教授

<https://www.research.manchester.ac.uk/portal/robert.field.html>

### Prof Robert Field

Professor of Chemistry



Affiliations: Manchester Institute of Biotechnology / Manchester Institute of Biotechnology (I4)

Links: Google scholar, <https://www.linkedin.com/in/rofield/>, @Rob\_Field\_Lab, Director, Manchester Institute of Biotechnology The University of Manchester 131 Princess Street Manchester M1 7DN, UK Tel: +44 (0)161 275 300 3017 Email: robert.field@manchester.ac.uk

ORCID: 0000-0001-8574-0275



#### Awards and Prizes

Royal Society of Chemistry Carbohydrate Award 1996  
Fellow of the Association of Carbohydrate Chemists and Technologists, India, 2018  
Iceni Diagnostics - Longitude Prize Discovery Award 2016

#### Research Theme

Carbohydrates and Natural Products; Agrochemicals and Therapeutics; Analytics and Diagnostics

Research in the Field group embraces the development and exploitation of chemical principles and tools to address questions in molecular science, in the broadest sense, with a carbohydrate theme running throughout. Field's research interests span the contemporary challenges and opportunities presented by sustainable nutrition, infectious diseases and industrial biotechnology. While the group are chemistry-driven, projects range from bacterial adhesion and infection, through plant and algal polysaccharide biochemistry and enzymology, to the development of small molecule inhibitor approaches to understand carbohydrate metabolism. Projects typically involve a mix of chemical and enzymatic synthesis, inhibitor development, protein biochemistry, structural biology, metabolomics, proteomics and transcriptomics analysis. From a biology perspective, the group works cross-Kingdom - plants, algae, animals, bacteria, viruses and parasitic protozoa - which inevitably requires collaboration to ensure relevance and impact.



#### Research Funding

Total academic research funding to date ca £44M, of which ca £14M as PI.

Funder	Title	Dates	Role	Value
<b>Under consideration</b>				
Leverhulme Trust	Understanding and exploiting enigmatic sugars <i>en route</i> to carbohydrate vaccines	2023-26	Col (with Miller, Keele)	£240K
<b>Current</b>				
EU H2020/UKRI	GlyciNoVi ITN	2023-25	UoM PI (lead Nativi, Florence).	Euros400K
EPSRC	The UK Dynamic Nuclear Polarisation Magic Angle Spinning NMR Facility	2022-27	Col	£2.9M
BBSRC 21ALERT	Advancing 'omics analysis with a Sciex ZenoToF 7600 mass spectrometer	2022	Col	£750K
Innovate UK Biomedical Internship	Sugars, Enzymes and Diagnostics	2020-22	PI	£105K
AZ	Ligands for influenza HA	2022	PI	£24K
EU H2020	PolMeR ITN - Polymers in the Liver: Metabolism and Regulation	2019-23	PI Bakker (Groningen), JIC PI	Euros400K
BBSRC sLola,	Glycoengineering Veterinary Vaccines	2016-22	JIC/UoM PI with LSHTM, Cambridge, Exeter, Roslin Inst and Dstl,	£4.3M JIC/UoM £480K

上圖為 Field 教授的簡介以及近年來所得的研究經費款項，可謂學經歷豐富。

以下為各式研究人員以及該人員的相關資料網路連結。再請長官參考。

MIB 教授研究員 Jason Micklefield 及其博士後研究員 Wei Li Thong

<https://www.research.manchester.ac.uk/portal/jason.micklefield.html>

[https://www.micklefieldlab.chemistry.manchester.ac.uk/?page\\_id=1323](https://www.micklefieldlab.chemistry.manchester.ac.uk/?page_id=1323)

MIB 研究員 Yi Jin 及其博士後研究員 Patrick Baumann

[https://www.research.manchester.ac.uk/portal/en/researchers/yi-jin\(818a878e-eb2d-4c4d-b053-71da2762bff4\).html](https://www.research.manchester.ac.uk/portal/en/researchers/yi-jin(818a878e-eb2d-4c4d-b053-71da2762bff4).html)

<https://www.yijin-lab.org/group-members>

曼徹斯特 Wythenshawe 醫院感染科 Rhiina Richardson 醫師

<https://www.research.manchester.ac.uk/portal/riina.richardson.html>



左圖：Rhiina Richardson 醫師的麴菌研究中心。

右圖：左至右依序為本人楊雅頌、Rhiina Richardson 醫師、蔡文銓醫師。

曼徹斯特 Royal Infirmary 醫院病理科 Lucy Foster 醫師以及病理部團隊

[https://uk.linkedin.com/in/lucy-foster-](https://uk.linkedin.com/in/lucy-foster-6846a21aa?original_referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F)

[6846a21aa?original\\_referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F](https://uk.linkedin.com/in/lucy-foster-6846a21aa?original_referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F)

[https://mft.nhs.uk/the-trust/other-departments/laboratory-medicine/histopathology/adult-](https://mft.nhs.uk/the-trust/other-departments/laboratory-medicine/histopathology/adult-histopathology/adult-histopathology-contacts/adult-histopathology-medical-and-secretarial-contacts/)

[histopathology/adult-histopathology-contacts/adult-histopathology-medical-and-secretarial-contacts/](https://mft.nhs.uk/the-trust/other-departments/laboratory-medicine/histopathology/adult-histopathology/adult-histopathology-contacts/adult-histopathology-medical-and-secretarial-contacts/)

## 曼徹斯特MRI醫院病理部



上圖為：曼徹斯特 Royal Infirmary 醫院病理科的相關照片以及與各位醫師交流的照片。

進修期間於所內之 MIB 年度研究成果發表會(7/4-7/5):



上圖為：所長 Robert Field 親自主持 MIB 年度發表會。

9/12 於曼徹斯特大學參加其他系所的學術研討會：Genome Editing Unit (GEU)所舉辦『Structural Biology Symposium』。



上圖為 GEU 的研討會實況以及系所外觀。

於進修歷程中，承蒙 Field 教授悉心安排以及親自帶領下，雅頌與蔡文銓醫師至英國東部城市：Norwich 的 Quadram Institute 與 University of East Anglia (UEA) School of Science 進行參訪，建立未來合作交流管道。內容包括 brain-gut axis 之相關研究，腸道菌叢之相關研究，以及癌症相關藥物開發之歷程。

## UEA Pharmacy/Chemistry

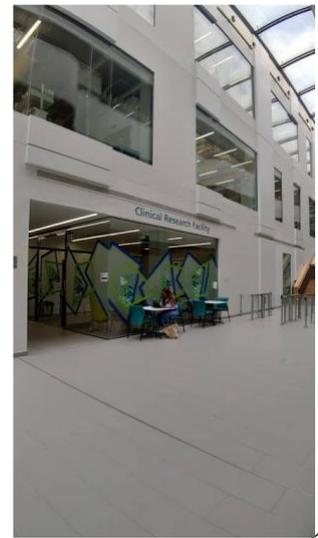


**Mark Searcey**  
Professor  
Pro-Vice-Chancellor, **School of Pharmacy**

上圖為 UEA School of Science 的外觀與卓越藥學研究呈現。右圖為所長 Mark Searcey 教授。

# Norwich Quadram Institute

## 腸道菌叢與內視鏡研究



上圖為 Quadram Institute 的外觀以及研究室、內視鏡中心。佔地非常廣大且新穎。

# 心得：

## 一、關於感染症、感染管制的部分：

本次進修與曼徹斯特 Wythenshawe 醫院感染科 Rhiina Richardson 醫師請益了相當多關於黴菌的研究，以及醫院的感染管制事宜。近年來由於免疫功能缺陷的病患增加，使得侵襲性黴菌感染逐漸增加，伴隨相當高的死亡率。其中尤以念珠菌感染(candidiasis)，引起臨床及感管上相當的重視。Rhiina Richardson 為此方面的專家。台灣雖有自己的治療指引，但已經是2016年的事了。Richardson 分析了此事的重要性，並講解了醫院應該如何從事管控。這樣子的分析，精細到能後獲得英國高分雜誌 (Antimicrob Chemother 2018; 73: 3488-3495) 刊登。本次將 Richardson 醫師之見解，帶回職任職之醫院，以及感染症醫學會。並著手加強黴菌之治療與管制。

其次為黴菌抗藥性之研究，這塊版圖，一直是國內以及三軍總醫院較少著力的部分。但是與 Richardson 醫師討論後，發現其中的方法學，與細菌的抗藥機轉所使用的分子生物技術，其實相去不遠。所以根據本次的啟發，已與曼徹斯特 Wythenshawe 醫院相關人員留下聯絡方式，未來有許多的研究空間，並且可以共享菌株以進行更深入，甚至多國多中心的研究。

Rautema-Richardson et al.

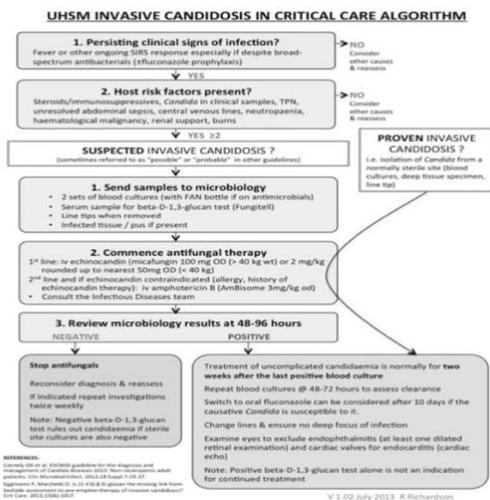


Figure 1. University Hospital of South Manchester, UK, invasive candidosis algorithm for ICUs launched in January 2014.

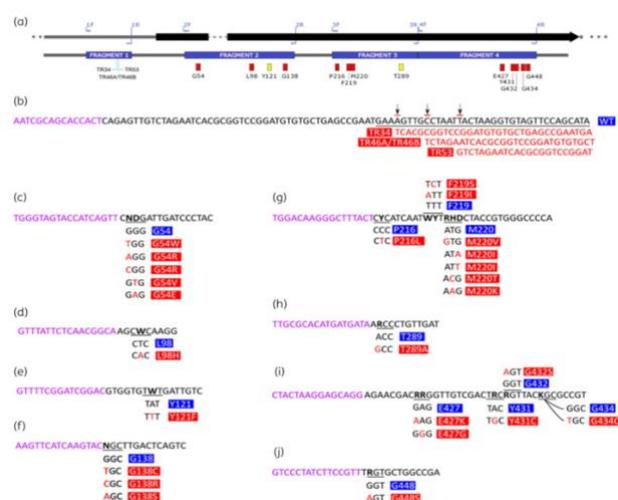


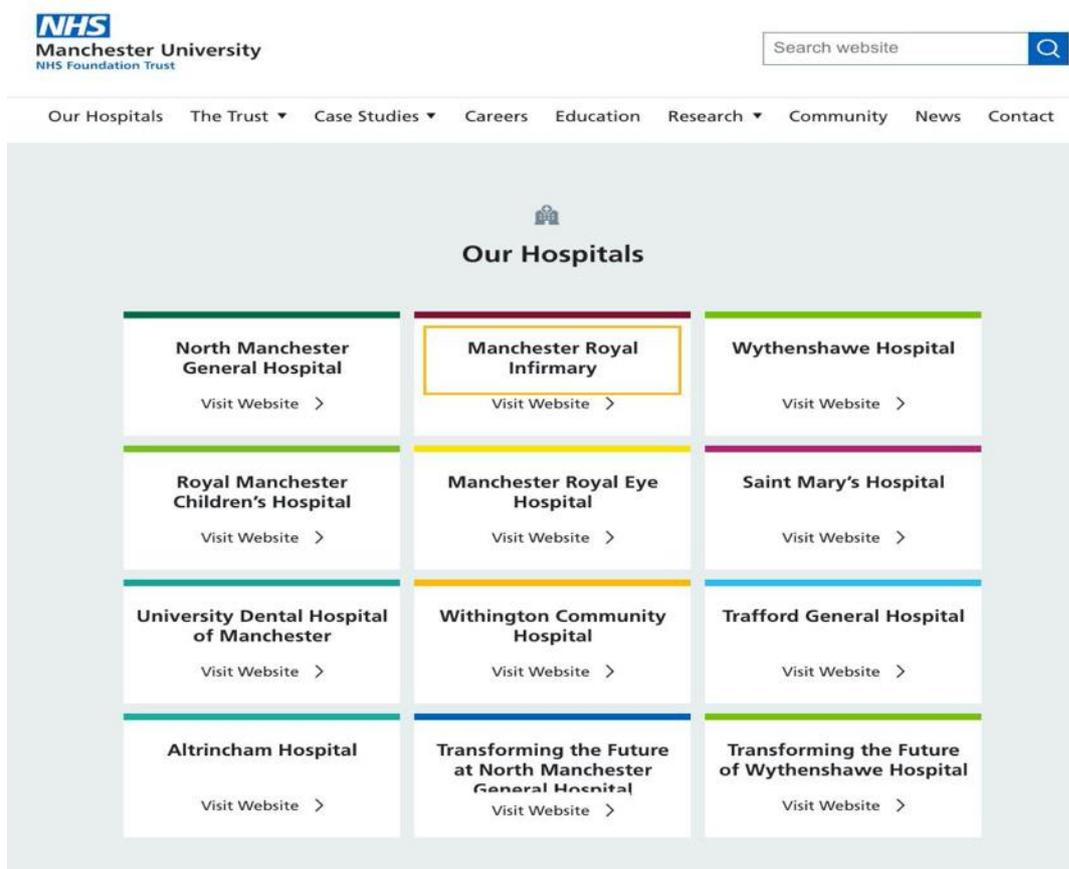
Figure 1. Overview of the *cyp51A* gene and the targeted regions and reads. (a) Diagram of *A. fumigatus* *cyp51A* demonstrating all the sites r

左圖：Rhiina Richardson 醫師關於念珠菌感染之研究著作。右圖：黴菌的抗藥性研究。

## 二、關於英國的醫院體系學習心得分析，以曼徹斯特為例：

1. 共十間醫院，都控制在英國的健保系統 NHS (National Health Services) 下。
2. 學術、研究的部分，都是直接跟曼徹斯特大學建教合作。
3. 英國為公醫制度，人生病從進醫院到出醫院，包含吃飯，完全不需要自己付費。

公醫制度，醫療人員基本上薪水固定，醫院人員如果於教學、研究以及臨床工作，是可以有比例分配的，例如臨床工作 50%，教學與研究 50%，那麼他的薪資就會是 NHS 跟大學各付一半。同時英國有退休金(pension)制度，每天都會有一個 annual appraisal 去評估是否達到了整年的工作量，如果沒有達到，那一年就不算年資，意味著退休要延後或者退休金不會增加。



上圖為所有曼徹斯特 NHS 醫院的名稱。

相較之下，台灣的健保系統其實可以說是世界級的制度，對於病患、國民相當的友善，而醫療上也不是公醫，醫師有驅動力創造業績、做研究以及教學。因為這些事情都會反映在升遷、升等，以及薪資之上。

### 三、關於曼徹斯特大學生物科技研究所 MIB (Manchester Institute of Biotechnology)：

是一個在曼徹斯特大學下，2006 年才成立的研究機構，目前裡面有超過 40 個研究團隊。具有以下多元特色：

#### 1. 多國、多面向的研究人員：

MIB 網羅許多各國優秀人才，研究面向極為多樣化，同時來自世界各國的學生，在研究思維上相互輔助，互相碰撞。沒有任何種族歧視或者偏好，只看能力。

#### 2. 完善的研究資源：

MIB 為地下二層與地上四層樓之建築，地上四層分為實驗室、教師辦公室區與開放空間學生座位區。實驗室區為共同實驗室，研究助理與學生的實驗均集中實驗室區，實驗設備皆為共享，實驗所需試劑集中儲存於地下樓層，因此，新進教師即便在計畫經費不足的狀況，也可進行實驗，無須額外購置實驗儀器。其次，學生座位區直接位於實驗室外，便於學生實驗後立即記錄與討論。

#### 3. 良好的休閒空間與學習工具：

MIB 整棟樓都是屬於研究所範疇，除了上述實驗空間外，另外有休閒室，提供老師與學生書報雜誌，並設置沙發椅，此外，每位同學座位區均有獨立電腦。學校也在每層樓設置小型廚房與餐桌椅，包括水槽與微波爐，可以供加熱食物，也有提供咖啡機與煮水壺供同仁使用，具有基本生活所需條件。地下一樓為演講廳與會議室，均為公用。地下二樓是休憩區，不提供食物，餐廳桌椅僅供同仁用餐使用。

#### 4. 每年舉辦教師成果發表會：

MIB 教師對研究團隊及研究成果負責，且所長定期稽核各團隊研究成果外，於每年七月初 MIB 均會舉辦研究成果發表會，本次有幸於七月五日與六日在所內演講廳召開為期兩日的會議，會中所有老師利用 45 分鐘時間簡介自己實驗室所研究的領域與這一年來成果表

現，這是一年一度的所內盛事，台下除了有各老師與學生外，其他學校與研究學者亦可報名參加，全程無須收費，因此座無虛席，所有老師的研究的成果皆相當豐碩，讓人敬佩，更有多位教師發表多篇 Nature 與 Science 系列的論文期刊，著實學者風範，對於曼徹斯特大學的學術研發能力，確實可供我們學習。

#### 5. 研究分享與跨領域合作：

跟 Robert Field 教授曾多次討論研究方向，教授言無不盡的協助提升我的研究能量與資源，並提供未來的研究資源共享，數年前 Robert Field 教授曾獲邀至台灣進行學術交流，對中華民國有深厚的感情，也持續與國防醫學院老師進行研究合作，因此教授亦多次表示如果有機會可以到國防醫學院進行訪問，提升台灣與英國學術交流。預計明年，Robert Field 教授將參加中研院的研究發表會議，計時看看是否能至本院指導，目前教授與初步答應。其次，Robert Field 教授認為基礎研究需要能運用於臨床才是最有效的發展，因此主動協助受訓參訪學者聯繫曼徹斯特大學附設醫院不同領域的醫師與研究團隊，進行進一步合作。

## 建議：

1. **國軍學術、研究單位進行跨國交流：**MIB 的研究人員，每一位幾乎都與多所大學，產業或公司(國內、外)進行合作，且經常讓學生於不同單位工作與訓練，或者於不同機構做實驗或研究。讓學生及主持人本身可以在不同實驗室中進行研究，學習多樣化的實驗方法與技術，也能夠與不同背景的學者進行交流，學習與研究不會侷限在單一學校與指導老師，反而有更多腦力激盪與競爭、學習的機會。
2. **鼓勵本國後進至國外進修：**即使國防醫學院師資、環境已相當優異，但是本次進修的英國、甚至歐洲的研究機構，仍有許多我們可以學習或合作之處。我們不應自己的視野侷限於台灣，而忽略了廣闊的國際觀。在曼徹斯特大學，有非常多的外國學生。這說明了，該國或該大學有非常強的學術，以至於吸引國外學生來學習或進入研究機構工作。本次進需，希望能建立未來研究的合作管道，因此在此積極鼓勵國醫與三總教師、醫療人員至國外進修、學習。
3. **設立更多的共同實驗室：**在英國知名大學與研究所，研究經費非常充裕而且研究室空間廣闊。即便如此，多數研究機構仍採用開放空間之共同實驗室的，可將空間與研究硬體資源最大化。所有的大型儀器均由學校購買，研究主持人只需負擔相關材料，節省許多不必要的浪費。對於年輕研究學者缺乏研究經費及環境，可以提供較低的門檻。
4. **加強推進產學合作：**MIB 中，許多學者率領研究團隊研究產學合作之先關議題，例如：再生能源與健康飲食等，同時由企業界亦給予以經費與獎學金贊助。學生畢業後也能順利與企業接軌，達成真正的產學合作。建議研究領域應本於社會、醫療及國家需求，此乃本次進修觀察到之潮流。