

出國報告(出國類別：進修)

美國加州大學聖地牙哥分  
校分子生物學系進修

進修心得報告（國際訪問學者）

服務機關：國防醫學院 外科學系

姓名職稱：陳昭仰 中校教師

派赴國家/地區：美國／加州

出國期間：111年7月1日至111年10月1日

報告日期：111年10月21日

## 摘要:

腫瘤微環境在癌症發展和控制具有關鍵作用，在腫瘤免疫微環境下，藉由腫瘤附近免疫細胞分子和細胞性質的改變，調控抑制反應和細胞毒性反應的平衡來影響癌症進展。人體免疫系統有效腫瘤監測可以預防癌症，但慢性炎症和腫瘤“免疫編輯”也與癌症發展和進展有關。

呂老師在加州大學聖地牙哥分校的分子生物學系，研究關於 Treg 細胞、效應 T 細胞和周圍環境中的其他免疫細胞之間的複雜相互作用，特別是在發炎及癌症環境中。同時，藉由動物小鼠實驗，鑑定從未經處理的小鼠及患有不同病理的小鼠在不同組織中分離的 Treg 細胞中 miRNA 的表達，研究 miRNA 本身是如何因為不同的環境線索而受到調節。最終，希望了解 miRNA 表達的這些調節如何影響它們各自的標靶，以及 miRNA 如何在不同的疾病環境中調控 Treg 細胞的功能。

在此次難得的進修機會，定期參與呂老師實驗室的研討會，在會議過程中學習許多實驗相關的設計、實驗數據判讀、實驗動物小鼠的飼養、基礎分子生物實驗操作等知識及能力。希望之後藉由更多癌症免疫功能調控相關基礎研究成果，能應用在臨床上提供大腸直腸癌患者更多免疫治療選擇及建議。

目次	頁次
封面.....	1
摘要.....	2
本文.....	4-11
目的.....	4
過程.....	5-11
心得及建議.....	12

## 本文:

### 目的:

近年來，對於促進不同類型癌症發展有關自身和外來人為因素的研究顯著增加，包括遺傳和環境因素。同時，免疫反應在免疫細胞和大腸直腸癌 (CRC) 的腫瘤微環境發展中佔有很重要的角色。在許多參與抑制或促進 CRC 發展的免疫系統細胞群中，調節性 T 細胞 (Treg) 在 CRC 腫瘤微環境下調節免疫方面發揮著重要的作用。

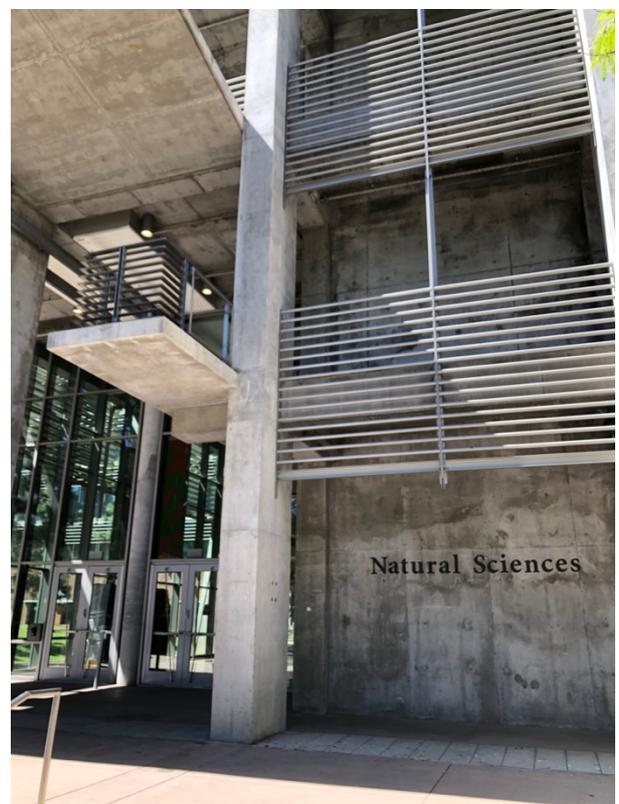
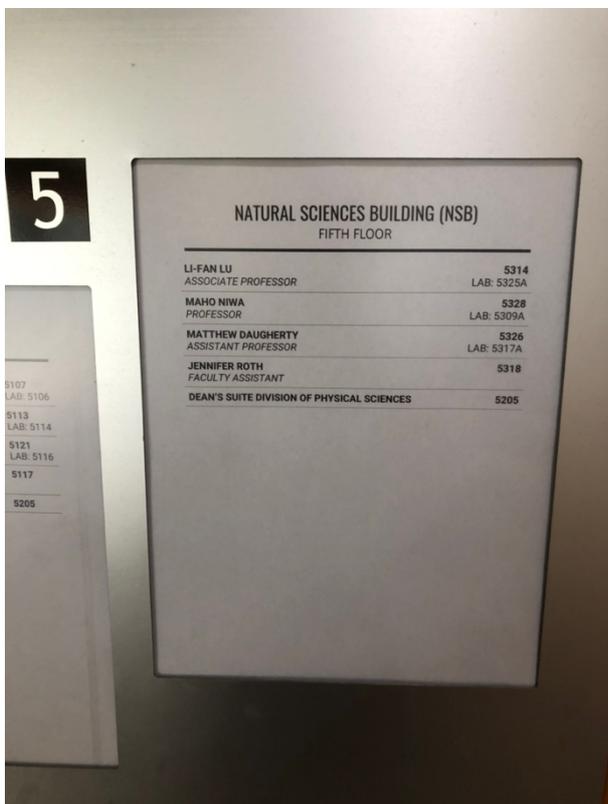
生物和生物醫學科學正在蓬勃發展，有許多新工具和技術用來了解生命系統，改善人類健康和環境，而加州大學聖地亞哥分校與生物科學相關的許多學科在這些全球排名中正持續上升。呂教授實驗室的長期研究目標是想確定 Treg 細胞分化和功能的分子決定因素，並最終深入了解這些細胞的複雜生物學，包括維持對“自我”的免疫耐受性和免疫反應的調節。

期待在這次難得的進修機會，能學習有關調節性 T (Treg) 細胞群對免疫反應在大腸直腸癌微環境下進行調節的獨特機制、轉錄因子 Foxp3 (Treg 細胞的標誌) 的表達、分子信號傳導等相關議題。同時，將研究所學和將來臨床大腸直腸患者的治療做結合，發揮轉譯醫學的精神。

過程:

## 我的老師-呂立凡副教授

我在美國的老師-呂立凡副教授【Li-Fan Lu】，達特茅斯學院免疫學博士。他在華盛頓大學進行博士後培訓，然後在紀念斯隆-凱特琳癌症中心擔任白血病和淋巴瘤協會研究員。目前在加州大學聖地牙哥分校的分子生物學系擔任副教授教職。很高興呂老師為自己提供國際訪問學者計畫(Visiting scholar program)進行系所內的訪問與相關進修。



## 大腸癌症免疫學

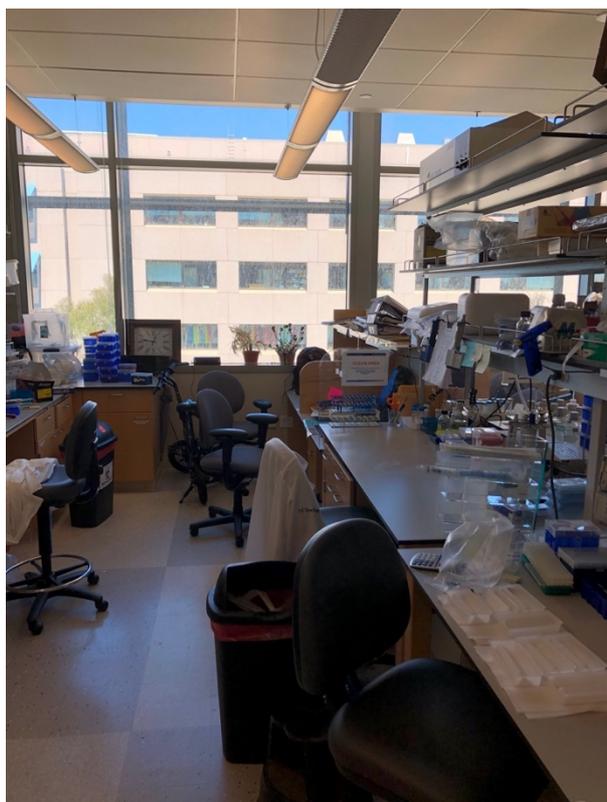
腫瘤微環境（TME）是癌症不可或缺的一部分。認識到 TME 在癌症進化中的本質性質，導致從以腫瘤細胞為中心的癌症發展觀點轉變為支持腫瘤生長和轉移擴散的複雜腫瘤生態系統的概念。近年來發現 TME 中的新靶點，可以幫助和改善各種癌症療法的作用，特別是通過增強宿主抗腫瘤免疫反應起作用的免疫療法。

腫瘤免疫學和免疫治療領域在過去幾年經歷了復興，很大程度上是為了更了解腫瘤免疫微環境。免疫療法現在已被公認為抗腫瘤方式中的重要選擇之一。治療的目標是通過增強其對腫瘤抗原的反應能力來幫助免疫系統識別和破壞腫瘤細胞。

免疫反應在免疫和大腸直腸癌（CRC）易感性的發展中發揮著重要作用。而在許多參與限制或促進 CRC 發展的免疫系統細胞群中，調節性 T 細胞 (Treg) 在 CRC 期間協調免疫調節方面發揮著重要作用。呂老師在美國加州大學聖地牙哥分校的實驗室，許多研究都是在探討有關研究癌症、自身免疫和感染等不同生理和病理條件下，調節性 T 細胞介導的免疫調節在腸道組織中的作用。Treg 細胞在促進 CRC 期間的腫瘤發展、介導控制效應免疫反應的抑制能力增加以及對腫瘤產生保護方面具有重要作用。

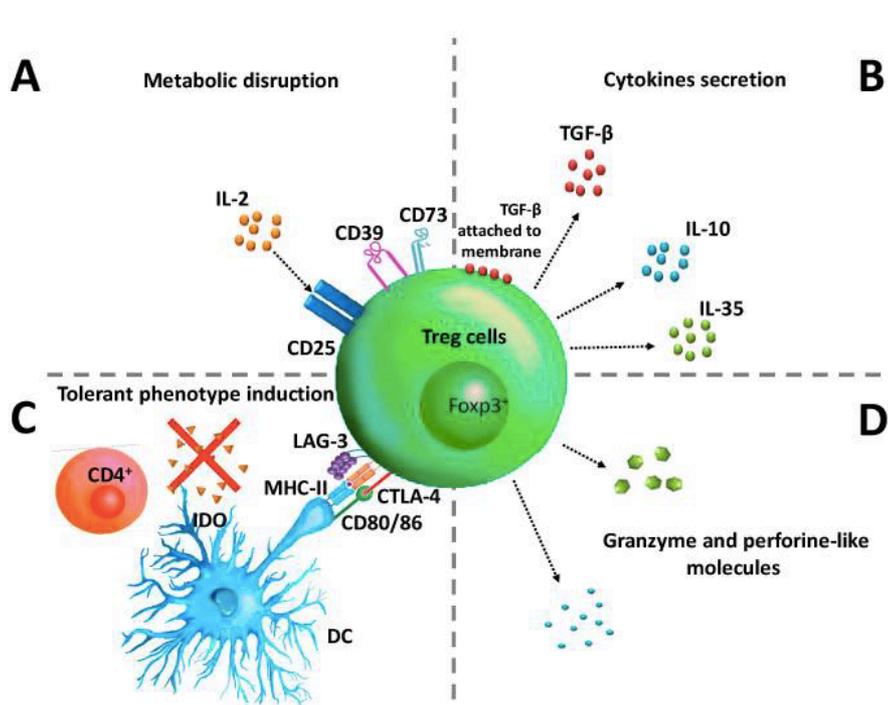
## 國際訪問學者身份參訪與進修

降低癌症死亡率的傳統治療方法，如手術、放療或化療，已顯示其有效性的局限性。近年來，免疫反應作為不同類型癌症抗性協調器的重要性得到了重視。免疫療法是一種降低癌症引起的死亡率的方法，例如，抗原特異性 T 細胞的過繼轉移已被證明可以在轉移性黑色素瘤中產生積極的免疫反應。針對特定分子和細胞靶點的單克隆抗體，也有使用於 T 細胞克隆的免疫療法在胃癌的應用。以國際訪問學者身份雖然僅去了短短三個月，但在呂教授的實驗室學習到許多有關於調節性 T 細胞在腸胃道癌症的基礎分子生物實驗方法及數據判讀。



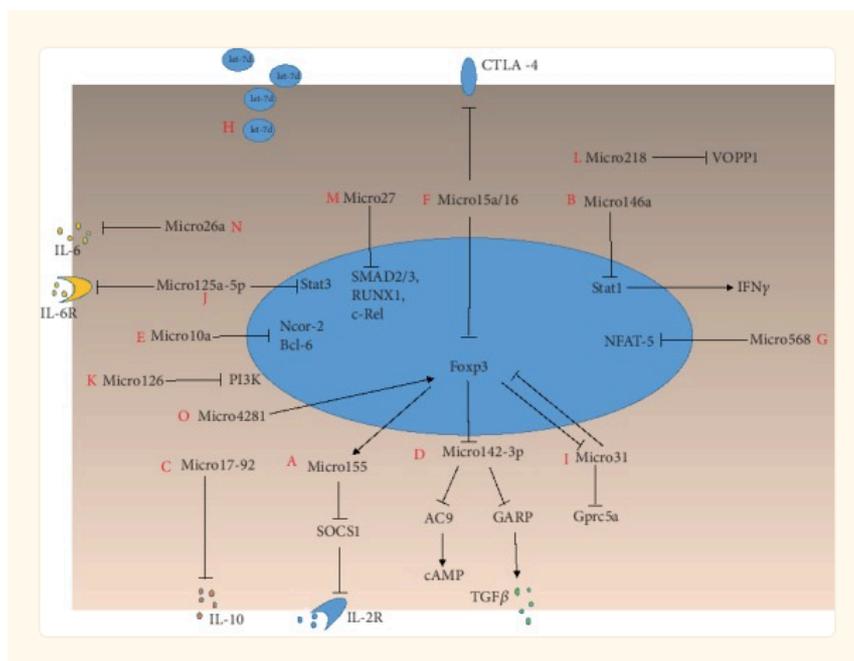
，共

大腸直腸癌是世界上最常見和致命的癌症之一，是全球第三大常見癌症，也是第二大致命癌症，僅次於肺癌。發達國家的發病率較高，但發展中國家的死亡率要高得多。大腸直腸癌有不同的起源：遺傳性、散發性和結腸炎相關結腸癌。只有 5% 的大腸直腸癌病例是遺傳性的，而 75% 是散發性的，與環境因素有關，其餘 20% 與結腸炎症反應失調有關。侵襲性和長期炎症會在結腸組織中產生腺瘤。結直腸腺瘤是上皮細胞發育不良的病變，其特徵通常是良性的，而發育不良的高低主要由異常的核形態決定。然而，腺瘤是大腸直腸癌的前體，由腺瘤 - 癌序列產生。惡性腫瘤的風險隨著息肉大小和發育不良程度的增加而增加。遺傳和表觀遺傳改變都有助於形成免疫原性腫瘤特異性和腫瘤相關抗原，從而可以通過免疫反應識別和消除大腸直腸癌。然而，一些免疫反應細胞在最初的炎症中發揮作用，這是由於大腸直腸癌期間腫瘤的發生直至轉移。例如，單核細胞、巨噬細胞和中性粒細胞等骨髓細胞分泌細胞因子並在其表面表達免疫調節分子，這可能通過誘導和維持免疫抑制微環境來促進腫瘤的發展並避免其消除。同樣，為了誘導免疫抑制，Treg 細胞與大腸直腸癌期間的腫瘤進展有關。



Treg 細胞被描述為抑制免疫反應、避免自身免疫的 T 細胞亞群，其特徵是表達 IL-2 的  $\alpha$  鏈受體，也稱為 CD25，之前已發現其表達在活化的 T 細胞上。經過長時間的研究以確定是否存在 Treg 細胞的特定標記，結果發現 Foxp3 是賦予 Treg 細胞抑制活性的分子。因此，Foxp3 是 Treg 細胞的主要調節因子。呂老師的實驗室研究範疇，有許多關於癌症、自身免疫和感染等不同生理和病理條件下，調節性 T 細胞介導的免疫調節在腸道組織中的作用。此外，因為動物模型的使用可以更容易地獲取樣本、樣本數量和獲得結果所需的短時間內。臨床上應用的許多想法來自在小鼠模型中設計和執行的實驗。考慮到這一點，他們 Treg 細胞的研究已應用於許多小鼠模型中的大腸直腸癌。

同時，因為 mRNA 在 Treg 的增殖、分化和功能中發揮著重要作用，呂老師的實驗研究也有許多是關於 mRNA 調控 Treg 免疫功能的。MicroRNA 是一種 20 nt-23 nt 長的非編碼小 RNA，可抑制其各自靶基因在不同細胞類型中的表達。Treg 在免疫平衡和一些免疫相關疾病中發揮重要作用，mRNA 不僅調節正常 Treg 的功能，而且改變 Treg 中 mRNA 的表達也可能導致免疫相關疾病。因此，針對免疫疾病 Treg 中異常表達的 mRNAs 的抑製劑可能有助於治療免疫相關疾病。雖然一些 mRNA 在 Treg 中的作用尚不清楚，但它們為未來的研究提供了基礎。根據目前對 Treg 中 mRNA 作用的了解，認為 Treg 中的 microRNA 可以作為免疫相關疾病的治療靶點。



呂教授的實驗設計中也有關於 TOX 在免疫系統中扮演角色的探討。因為 TOX 在免疫系統的生成中具有多種作用，包括 CD4 T 細胞和 NK 細胞的發育，以及淋巴結器官發生。目前尚不清楚 TOX 在這些細胞譜系中是否存在重疊或不同的作用。之前有研究發現，TOX 是腫瘤特異性 T 細胞分化的關鍵調節因子。下調 TOX 表達可提高 CD8 + T 細胞的抗腫瘤功能，表示 TOX 在 T 細胞中的作用類似於癌基因，可與抗 PD1 抑制免疫檢查點協同作用，為增強癌症免疫治療提供了一種有前景的策略。實驗室中藉由調控小鼠 TOX 基因的研究設計，可以看看腫瘤的生長和 TOX 基因表現的相關性。

## UCSD校園參訪

利用這次難得的機會，當然也抽空參觀了加州大學聖地牙哥分校的校園。其中，Geisel圖書館是加州大學聖地亞哥分校的主要圖書館大樓，它以奧黛麗和西奧多·蘇斯·蓋塞爾的名字命名。在加州大學聖地亞哥分校的標誌中被展示，是校園中最知名的建築。該圖書館由威廉·佩雷拉設計，於1970年作為中央圖書館開放。它於1993年進行了翻新，重新命名為大學圖書館大樓，並於1995年更名為蓋塞爾圖書館。加州大學聖地亞哥分校圖書館由蓋塞爾圖書館和生物醫學圖書館大樓組成。Geisel圖書館位於加州大學聖地亞哥分校校園的中心，它收藏了700多萬冊，以支援該大學的教育和研究目標。它還包含曼德維爾特別收藏和檔案館。



## 心得及建議

大腸直腸癌在全世界的癌症發生率位居第三，在臺灣大腸直腸癌的發生率更是逐年上升，其中高達 20%的病人是在第四期才被診斷出來，而全身性化學藥物治療是第四期大腸直腸癌主要的治療方式。臨床上，我們常常會遇到的瓶頸是使用傳統化療藥物來治療轉移性大腸直腸癌，有部分病人的腫瘤具對其有抗藥性導致療效不佳。近年來，免疫細胞治療被認為有機會用於傳統化療藥物治療效果不佳的大腸直腸癌病人，藉由誘發自身免疫系統對腫瘤細胞產生專一抗性，進而毒殺腫瘤細胞。這次在美國加州大學聖地牙哥分校三個月的參訪，收穫滿滿，在那裡看到許多有關免疫調控對於大腸癌腫瘤在小鼠身上的影響。希望回來之後，能嘗試撰寫民診或是國科會計畫申請研究經費，建立供大腸癌免疫相關研究的小鼠 animal model。同時，能和病理科醫師合作，撰寫 IRB 計畫收集臨床大腸癌病患組織檢體，做免疫標記相關染色，儘速建立大腸癌相關免疫標記的人體資料庫，和基礎實驗結果做印證。此外，會持續和美國加州大學聖地牙哥分校呂老師的分子生物學系實驗室保持聯繫，將來有機會能將他們在動物模型中的大腸癌免疫相關研究成果，與我們所收集的病患樣本中的發現進行比對，建立未來合作發表論文研究成果的可能性。