

出國報告（出國類別：其他-訓練）

2022 年英國第一屆台灣國衛院及牛津大學 台灣精準醫療種子人才訓練計畫國外訓練

服務機關：高雄榮民總醫院/外科部神經外科

姓名職稱：鄭宇文師三級主治醫師

派赴國家：英國牛津大學

出國期間：2022/7/3-2022/7/16

報告日期：2022/7/26

摘要

此次為期兩周的訪學課程是由國衛院第一屆和英國牛津大學合作，為增進國際研究之能量，及未來精準醫學的方向所舉行。經由國內課程的訓練後，由英國牛津大學選拔出 25 位代表前往訓練。職有幸得以獲選並前往，課程為期兩周，內容包羅萬象，由英國牛津大學 St Edmund Hall 主辦，廣邀各學界的大師親臨演講，就現在最先進的研究主題做專題討論。早上為課堂演講，一堂課為期一小時半，演講一小時後會有半小時提供發問，每位團員皆對自己有興趣的領域踴躍發問。下午為參訪行程，分別前往醫院，各研究單位進行實地訪查。整體課程因為英國的文化，要求準時，著裝需得體，課堂上不能使用手機拍照以及中斷老師上課。在在顯現出傳統英式文化以及研究學問的嚴謹態度。其中對於現今流行的 Covid-19 有更深的討論及背景的闡述，尤其是 AZ 疫苗的發明人 Sarah Gilbert 對於整個研發過程的心路歷程，更是讓我由衷對牛津大學千年來使命感的敬佩。此次訪學收穫豐富，期待回國可以應用所學並在研究上與牛津有更進一步合作計畫。

關鍵字

英國牛津大學，精準醫學，Covid-19，國衛院，AZ 疫苗

目次

一、目的.....	4
二、過程.....	4
三、心得及建議.....	11
附錄.....	12

一、目的

身為神經外科醫師，臨床業務不外乎照顧病患及手術治療。而在醫學中心，又必須兼顧教學及研究，所以在臨床工作之餘，完成碩士學位後繼續攻讀博士。有感於在基礎學問上仍有許多未解之處，加上因疫情影響減少了臨床的業務。因緣際會下得知國衛院有舉辦關於精準醫學的國外人才培訓計畫。加上自己的研究領域也有相關，為了能提升研究的高度及廣度，所以便毅然報名參加。

二、過程

為了能獲選代表出國進修，國衛院有先要求完成國內的課程訓練，因疫情關係皆採線上授課，另外課後須完成測驗，方能獲得證書。後來在第二階段選拔時，蒙本院教研部唐逸文主任的協助下，不論是推薦函的繕寫還是整個公文的呈遞，可以讓我在規定時間內獲得高榮的推薦並上呈至國衛院，在眾多候選名單中也很幸運地蒙英國牛津大學青睞獲選為台灣 25 位代表團之一的成員。

由於是第一屆國衛院及牛津大學的合作計畫，直到出發前一周才獲得整個計畫的課程綱要。內容相當廣泛，舉凡免疫治療，細胞治療，神經學相關的疾病等皆包含在內。此次課程的含金量相當豐富，不單是內容廣泛，講者皆是牛津大學相當舉足輕重的學者，在世界上有執牛耳的地位，所以特別對這次訓練課程充滿期待。

第一周

在 2022 年 7 月 2 日當天，團員先在桃園機場集合後，準時搭乘晚上 9:55 分土耳其

其航空，先經過 12 小時的飛行到土耳其伊斯坦堡後轉機，再搭 3 小時的飛機抵達英國希斯洛機場。校方相當貼心地安排接駁巴士載我們學員到下榻的宿舍，我們稱之為 William R. Miller Building house. 每個人都有獨立的房間跟森嚴的門禁。

首先招待我們的是當地牛津大學的研究所博二生龍雨清小姐，她是來自中國貴州的留學生，相當熱心親切，另外還有一位陳小姐, Helen 從旁協助。由於英國特有的生活文化跟習慣，在我們陸續 check in 前先叮囑一些生活上的細節。我們下榻的宿舍外觀雖然相當有歷史性，但其實內部的設備應有盡有。在下午兩點陸續完 check in 後，便開始幫我們 orientation，把未來兩周的課程做個簡單的介紹。當然因為疫情的關係，也再三叮囑需做好自我保護措施，即便在英國境內很少人民戴口罩。在所有的手續都完成後，便在自己的宿舍稍作休息，準備開始明天的課程。

由於牛津是座歷史悠久的一流學府，在某些方面有著很嚴格的要求，像是上課必須準時並嚴格執行簽到，老師授課時不可任意離開座位，發問時必須起立並先自我介紹等。在一些像是歡迎晚宴及比較正式的場合則必須正裝表示尊重，所以對男性而言穿西裝打領帶是稀鬆平常。課程之間有半小時可以有 coffee break，不但可以跟同學之間有意見交流(因為上課期間不能任意交談)，還可以向老師提出意見上的請益，這比起美式教育有著相當大的差異。上課的地點大多集中在 The Examination Schools，而三餐都集中在對面隔著一條街的 The Wolfson Hall。

第一天，在用過早餐之後，大家正裝靜坐在教室內，抱著期待的心情開始課程。開始是由 St Edmund Hall 的 Principal-Professor Kathy Willis 給予 Welcome Remarks 開場，簡介 Oxford 及 St Edmund Hall 的歷史。承接下去，是由本次的課程規劃者 -Professor Chris Conlon，簡介此次課程的講者和內容。Chris 本身是位感染科醫師，主要的研究領域是 HIV, TB, 旅遊醫學和 COVID，同時也是擔任醫學系的入學招生委員。Chris 出席了大部分的課程、也都十分專心的和大家一起上課；中午也會留下和大家一起吃飯交流。即便是擁有崇高的學術地位，卻是位十分和藹好親近的學者。第一堂課是由 Prof. Heidi Johansen-Berg 介紹 Advance MRI 在臨床上的應用。Prof. Heidi 是 Wellcome Centre for Integrative Neuroimaging (WIN)的 Director. 她主要的研究領域還包括利用外加磁場(Electromagnetic coil)以非侵入性的方式進行 Neuromodulation，改善中風後的病人的預後。

下午便介紹 St Edmund Hall 的圖書館之旅，由圖書館員向我們介紹 Teddy Hall 裡的兩個圖書館。圖書館的第一批藏書，來自 17 世紀院長 Dr. Thomas Tullie (Principal,1658 to 1676)創始的一項活動，也就是畢業的學生必須捐贈價值 5 磅的書籍或是銀盤(plate)。因此，從這些古老的書籍中，可以一窺當時思想的潮流。1680 年，下一任的院長 Penton 決定要建造一個圖書館，於是將募得的銀盤賣掉，加上募款籌措資金。而隨著藏書增加，舊的圖書館空間不足，才將原本的老教堂改建為新的圖書館。

整體課程安排上也對我們很友善，剛開始會讓我們適應時差所以前幾天安排不會

很緊湊，有些除了特別演講之外，下午還有安排各個研究室及醫院參訪。這個課程內容相當多元，邀請的講師都是當代學有專精的大師，在全球享有崇高的學術名譽。單堂課程安排一個小時半，講師演講一個小時後，開放學員針對課程提出疑問和老師討論。比重較多的課題都著重在 Covid-19 的相關議題。

其他日也都有不錯的教學演講，像是由 Dr. Ben Fairfax 介紹 Checkpoint inhibitor 在 melanoma 的相關研究，試圖找出和 clinical response、Immune-related adverse effect、resistance 有關的 marker，達到更精準的治療；並試圖分析 Immunotherapy 對於病人免疫系統造成的影響；Professor Ronjon Chakraverty，是一位 Hematologist，分享的是 Cellular Immunotherapy，也就是利用 Chimeric Antigen Receptor(CAR) T Cells，達到殺死癌細胞的治療。第三天下午應一些同學要求想參訪醫院，於是跟 Chris 討論之後便到牛津的 John Radcliffe Hospital 以及一旁的 The Wellcome Centre for Integrative Neuroimaging (WIN) 參訪。在這裡，我們實際參觀了昨天 Prof. Heidi 上課提到的 Neuromodulation，也聽了三個研究生分享他(她)們正在進行的研究。

隔天，Prof. Sarosh Irani 以一位神經內科醫師的角度，介紹的是"immune-mediated neurological diseases"。課中，他運用影片生動地介紹了和免疫相關的神經疾患。所謂的 immune-mediated neurological diseases，簡單來說就是病人會產生自體免疫的抗體，攻擊神經系統，而出現症狀。最廣為人知的就是重症肌無力。而除此之外，Dr. Irani 還介紹了好多我從來沒聽過的 antibody，包含

1. VGKC-antibodies -- 會引起 Neuromyotonia、Morvan's syndrome、Encephalitis。
2. LGI1 monoclonal antibodies -- 會引起 Faciobrachial dystonic seizures (FBDS)
3. NMDAR-antibody -- 和某些 encephalitis 有關
4. GABAB-receptor antibodies -- 和某些 seizures 有關
5. 其他: DPPX antibodies、GAD antibodies、Iglon5-antibody syndrome

這些疾病，常被誤以為是癲癇治療，但其實是和免疫有關，只要用 steroid 對症下藥，就能改善症狀。Professor Chas Bountra 有十多年的業界經驗，曾在國際藥廠 Glaxo Smith Kline 擔任 Vice President and Head of Biology。出自憂國憂民的情操，觀察到當前面對癌症、Dementia、Mental health、抗藥性細菌、罕見疾病尚存在許多治療上的瓶頸，他因此致力於促進學界和業界的合作，加速 novel drug 的開發。最成功的案例便是媒合 AstraZeneca 和牛津大學的研發能量，讓 AZ 疫苗可以快速進入量產，並以成本價流通到世界各地，造福成千上百萬的人們。

還有由 Professor John Davis 介紹 Alzheimer's Disease(AD)的藥物研發。隨著人口老化，全世界都意識到 AD 是一個迫切需要治療良方的疾病。但是除了 Donepezil(1996) 和 Memantine(2002)，近 20 年都沒有新的藥物被研發出來。即使 FDA 在去年六月核准一個單株抗體藥物(Aducanumab)，宣稱可以清除 Amyloid beta，但 Amyloid beta 的清除和臨床表徵的關聯性未明，也導致這個昂貴藥物(一年 5.6 萬美元!) 獲得上市許可後，引發不少爭議。目前，Oxford 已和 Cambridge、University College London 組成 Drug Discovery Alliance，將和業界攜手合作，繼續致力於 AD 藥物的研發。

下午則是參訪於 South Parks Road 上的 Centre for Medicines Discovery 參觀藥物開發的實驗室，參觀了 small molecule drug 開發過程中有關 protein 純化、以及結構分析會使用到的高端儀器和設備。

次日，由 Professor Fergus Gleeson，以放射科醫師的立場，講述 AI 在肺癌診斷的應用與限制。醫師在這個資料科學興起的時代，的確需要具備對資料、對 AI 的基本了解；而不只醫師，無論是資料科學家、政策制定者、法規單位、甚至是一般民眾，都具有各自的角色和任務，共同努力建置高質量的資料庫、遵循應有的規範發展 AI、理性謹慎的評估 AI 的結果、學習與 AI 協作，在醫療場域促進照護品質。第二堂課 Professor Leanne Hodson 介紹「脂肪」對新陳代謝的影響。其中比較重要的是，抽脂只是外表看起來比較美觀，其實並無法扭轉或改善抽脂之前已經造成的新陳代謝失衡。

第二周

第二周開始集中在 The Oxford of Martin school 上課，內容依舊精采絕倫。令我最印象深刻的是課程安排了研發 AZ 疫苗的 Sarah Gilbert 教授來演講。從他一開始投入流行病學的研究跟疫苗的研發，草創時期的艱辛到整個過程的心路歷程。整整一個小時絕無冷場，而後面半小時也讓大家開放發問，對於牛津如此秉持濟世的傳統實在嘆為觀止。

在課程閒暇之餘也利用時間去參觀了這座歷史悠久的大學城。牛津大學創立於 1096 年，目前在世界評比皆是第一名。學校擁有眾多校友，包括 28 位英國首相，72 位諾貝爾獎得主，其他殊榮更是不計其數。牛津大學在數學、物理、醫學、法學、商學、文學等多個領域擁有崇高的學術地位及廣泛的影響力，被公認為是當今世界最頂尖的高等教育機構之一。它同時擁有全球最具規模的大學出版社，及全英最大型的大學圖書館系統。學區總共有 39 個，此次主要活動的範圍都是在聖艾德蒙學院。聖艾德蒙學堂（St Edmund Hall, Teddy Hall）是大學的一個學院，宣稱是「所有大學中最早教授本科生的學術團體」，成立 13 世紀。其名稱是爲了紀念阿賓頓的聖艾德蒙，他也是牛津的第一位文學碩士，也是第一位在牛津受教育的坎特伯雷大主教。

最後一天，在早上上完課之後，便是最後的尾聲。院方會根據學員的表現決定是否授予結業證明(Diploma)，中午用完膳之後，大家先到旁邊的教室內開始跟 Chris 一一針對課程內容做回饋，他非常希望我們可以給予一些改進的建議。然後便是正是儀式的開始，大家依序緩緩步上 The Mingos Building，接受唱名，依序向 Principal-Professor Kathy Willis 握手致敬，象徵表現期間被認可且授予徽章，象徵之後便是 Oxford St Edmund Hall 的榮譽校友，之後便開始像是老友一般大家享用下午茶閒話家常。之後便在校園合影留念，最後在感恩餐會在用餐前大家先唱了兩首歌以表示隆重，之後依序從 Professor Kathy Willis 手中接受象徵無上榮譽的牛津正式文憑。

在用完餐之後大家就踏上回家的路，此刻我覺得牛津的光榮在身上，無比榮耀。

總體而言，這次的參訪著實大開眼界。學習一流學府的研究內容，聆聽一流大師的演講，感受前年傳統的學術風範，還能結識國內的其他領域的專家坐意見交流。收穫是不言而喻，如果可以甚至也希望將來能有機會來這長期進修學習。

三、心得及建議

回國後除了持續自己的博士班研究之外，另加強於本院教研部基礎老師的研究合作，本次團員多來自各地區不同領域，除了可以在意見上多方交流外，亦可以和國衛院等有更深一步合作計畫，進而與牛津大學有跨國的合作交流。

附錄



第一天所有團員於抵達英國倫敦希斯洛機場後合影



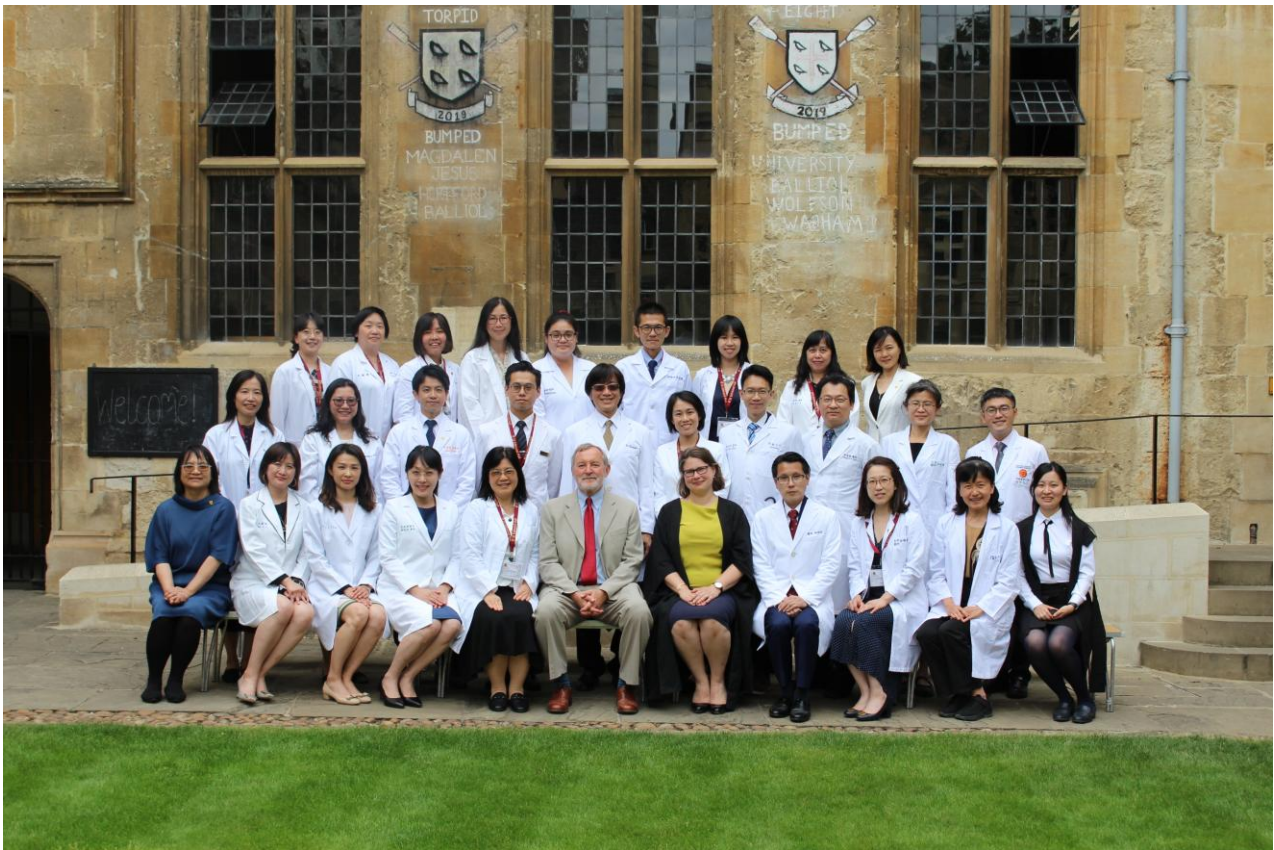
由 St Edmund Hall 的 Principal -- Professor Kathy Willis 給予 Welcome Remarks 開場，簡介 Oxford 及 St Edmund Hall 的歷史



此次課程負責人-- Professor Chris Conlon，簡介此次課程的講者和內容。



牛津 AZ 疫苗發明者：Professor Dame Sarah Gilbert 親自授課並合影留念



全體於人員於 St Edmund Hall 合影留念



於感恩晚宴由院長親授結業證書



位於舊圖書館下的古老遺跡



新圖書館一覽，藏書相當多，且 24 小時開放



在舊圖書館中，典藏許多中古世紀的豐富藏書。



我和小組內的成員於 Examination School 前合影留念。



Oxford 的 John Radcliffe Hospital 外觀



筆者於 The Wellcome Centre for Integrative Neuroimaging (WIN)留影。



醫院外的行動 MRI



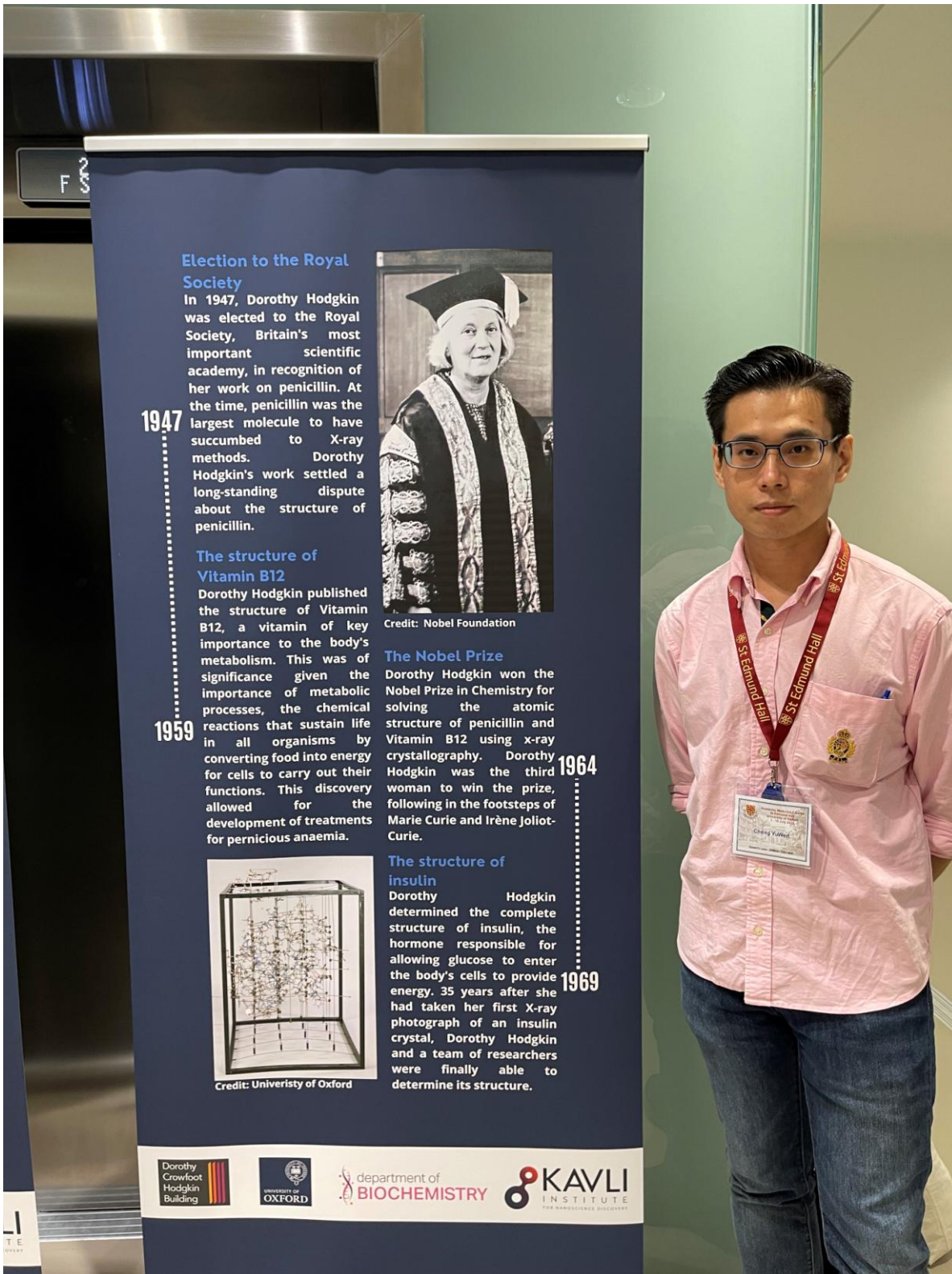
由筆者配合執行非侵入性顱外刺激的 Neuromodulation 控制手部活動。



The Wellcome Centre for Integrative Neuroimaging (WIN)外觀



全體和牛津副校長 Chas Bountra 教授合影留念



Election to the Royal Society

1947

In 1947, Dorothy Hodgkin was elected to the Royal Society, Britain's most important scientific academy, in recognition of her work on penicillin. At the time, penicillin was the largest molecule to have succumbed to X-ray methods. Dorothy Hodgkin's work settled a long-standing dispute about the structure of penicillin.



Credit: Nobel Foundation

The structure of Vitamin B12

Dorothy Hodgkin published the structure of Vitamin B12, a vitamin of key importance to the body's metabolism. This was of significance given the importance of metabolic processes, the chemical reactions that sustain life in all organisms by converting food into energy for cells to carry out their functions. This discovery allowed for the development of treatments for pernicious anaemia.

The Nobel Prize

Dorothy Hodgkin won the Nobel Prize in Chemistry for solving the atomic structure of penicillin and Vitamin B12 using x-ray crystallography. Dorothy Hodgkin was the third woman to win the prize, following in the footsteps of Marie Curie and Irène Joliot-Curie.

1964

The structure of insulin

Dorothy Hodgkin determined the complete structure of insulin, the hormone responsible for allowing glucose to enter the body's cells to provide energy. 35 years after she had taken her first X-ray photograph of an insulin crystal, Dorothy Hodgkin and a team of researchers were finally able to determine its structure.

1969



Credit: University of Oxford



1969年，在經過了35年的工作，獲得諾貝爾獎5年後，霍奇金(Dorothy Mary Hodgkin)終於破譯了胰島素的結構。X射線晶體學成為一種廣泛使用的工具，在以後對確定許多生物分子的結構起了至關重要的作用。



NO. 110-169

結業證書

鄭宇文 於民國 110 年 7 月 24 日至 8 月 28 日止，參加本院辦理之「台灣精準醫療種子人才訓練計畫」國內訓練，共 15 小時，訓練期滿。

特此證明

財團法人國家衛生研究院

院長 梁廣義



中華民國 110 年 9 月 3 日



Aula Sancti Edmundi

DIPLOMA

This is to certify that

Yu-Wen Cheng

has successfully completed the Course entitled

Academic Medicine

held at St Edmund Hall in the University of Oxford July 2022

Handwritten signature of Professor Chris Conlon.

*Professor Chris Conlon FRCP
Course Director
Academic Medicine Course*

Handwritten signature of Professor Robert Wilkins.

*Professor Robert Wilkins
Senior Tutor, St Edmund Hall
Supervisor, Academic Medicine Course*

Handwritten signature of Professor Katherine Willis.

*Professor Katherine Willis CBE
Principal
St Edmund Hall*

最後課程結束所頒發的牛津大學 St Edmund Hall 文憑