



海峽兩岸四地免疫學研討會會後心得

免疫學研究所 李建國副教授

源起

免疫疾病如自體免疫、過敏、移植排斥等至今都還沒有有效的治療方法，而新興傳染疾病如 SARS、MERS、禽流感、及登革熱等對人類造成嚴重威脅的病因也都和免疫的異常反應有密切關係。由於免疫學近年來不斷有突破性的發展，因此建立以免疫學為主軸之學術交流平台去促進免疫研究人員的實質合作與對話實為當務之急。兩岸四地（台灣、大陸、香港、澳門）因有地理位置便利，語言、文化及歷史上相通及生物醫學科學研究水準相當之條件，是建立交流合作之最佳夥伴。尤其近年來大陸的研究資源不斷的增加，分別有教育部的“長江學者計劃”、中國科學院的“百人計劃”、中央組織部的“千人計劃”等吸引優秀人才不斷的回流，其研究能量早已超過台灣，並且慢慢地趕上西方如英美法德等研發先進大國之列。基於上述理由，前大陸免疫學會會長曹雪濤院士，於 2009 年 8 月 7-9 日在廣州辦理首次“海峽兩岸四地免疫學研討會（Cross-strait Immunology Conference）”。大陸方面由中國免疫學會、中國醫學科學院、中國國家自然科學基金委員會等協辦，與會學者包含台灣、大陸、香港、澳門等地，獲得廣泛迴響。之後，採取輪流分別在海峽兩岸四地舉行一年一次的年度會議，進行小型高峰學術交流。第二屆研討會在 2011 年由中央研究院謝世良特聘研究員(原陽明大學特聘教授)於台灣陽明大學舉辦，第三屆研討會於 2013 年在安徽省合肥市舉辦。第四屆研討會於 2014 年又回到台灣陽明大學舉辦，這幾次的會議都受相當之重視與好評，並促成多方合作，使本會議成為兩岸免疫學界年度交流盛會，也逐漸變成一項優良的傳統。

第五屆海峽兩岸四地免疫學研討會

今年的第五屆研討會於 2015 年 10 月 17-18 日在山東省濟南市山東大學趵突泉校區舉行。濟南自古以來是山東半島的政治文化經濟及教育中心，也是齊魯文化的發祥地。濟南以泉、湖、荷、菊、山、城聞名。其中又以泉為最，因境內泉水眾多，共有七十二泉，所以濟南又稱泉城。其中最著名的泉就是趵突泉，

由三股泉水緊密排列成一線，齊聲迸發，聲勢浩大，因此被乾隆皇帝稱為"第一泉"。而泉水匯集後形成湖便是大明湖，有道是“四面荷花三面柳，一城山色半城湖”，這是騷人墨客在湖邊有感而發寫下的名句。

本次會議的主辦單位為中國醫學科學學院及山東大學，會議的組織人為中國科學技術大學廉哲雄教授，聯繫人為山東大學張建教授。此次的會議期間共有大陸方面十四位學者包含中國免疫學會理事長田志剛教授及副理事長吳玉章教授、台灣十位學者包含中華民國免疫學會理事長許秉寧教授及香港五位學者包含香港免疫學會理事長呂力為教授等知名免疫學專家發表最新研究成果。此外，研討會也開放給山東大學的師生參與討論。此次報告的論文研究方向涵蓋以下幾個領域；innate immunity、inflammation、host-viral interactions、humoral immunity、signal transduction 及 regulatory T cell 等。為期兩天的研討會在激烈的討論及意見的交換下落幕，每位參加的學者都滿載而歸。以下為個人覺得有趣的幾個研究內容的摘要。

來自第三軍醫大學的吳玉章教授報導有關 germinal center 中一種特殊細胞 T_{FH} 分化的調節機制。 T_{FH} 是活化後的 B 細胞在 GC 中進行 affinity maturation 及 memory formation 很重要的細胞。他的實驗室發現 TCF-1 一種轉錄分子，它的表現早在 Bcl6 及 Blimp1 之前，而且在 LCMV 感染後小鼠中的 T_{FH} 會大量表現而 Th1 中則是減少。當 B 細胞活化後會開始表現 Bcl6，另一個轉錄分子，而促進 GC 生成，接著活化的 B 細胞會表現 Blimp1 並抑制 Bcl6，此時 B 細胞會分化成漿細胞(plasma cell)。TCF-1 會和 Bcl6 及 Blimp1 的 promoter 結合，其結果是導致 Bcl6 的表現增加，而 Blimp1 則是減少。 $Tcf7^{-/-}$ (Tcf7 基因做出 TCF-1 蛋白) 小鼠 T_{FH} 分化和抗體反應受到抑制。如果利用 Tamoxifen 去調控 TCF-1 所表現的時機時，發現 TCF-1 對於已分化的 T_{FH} 的功用也是需要的。因此，TCF-1 調控 T_{FH} 細胞早期的生成與晚期的作用都有重要的角色，此論文發表於今年七月的 Nature Immunology (The transcription factor TCF-1 initiates the differentiation of T_{FH} cells during acute viral infection. 2015 16:991–999)。

來自香港大學的徐愛民教授報導有關肥胖和免疫發炎反應的關係。肥胖是一種能量攝取及消耗失衡的結果。在過去的研究中指出，肥胖會有發炎免疫細胞的累積，尤其是嗜中性球及 M1 巨噬細胞，這些細胞導致脂肪組織過度發炎並引起胰島素作用阻抗(insulin resistance)反應，最終造成第二型糖尿病。另一方面，如果脂肪組織中的免疫細胞產生第二型的細胞素(type II cytokines)，如 IL-4、IL-13 及 adipokine，則可藉由 M2 巨噬細胞的產生及活性的加強，促進褐脂肪(brown fat)生成，進一步增加能量消耗而抑制肥胖。在哺乳動物中褐脂肪組織

(brown adipose tissue, BAT)是產熱及耗能的，被認為是促進體重減輕的關鍵之一。在最近除了白脂肪及褐脂肪外，另外有一種可以在白脂肪(white adipose tissue, WAT)中引起 UCP1(uncoupling protein-1)表達，並且讓它具有產熱能力，這種脂肪又稱米色脂肪(beige fat)或 inducible BAT(iBAT)。徐愛民教授的團隊發現 adiponectin 在小鼠中經放入冷房(6 °C)一段時間後 WAT 會有褐化(browning)的現象，而此過程會經由被召集到 WAT 的 M2 巨噬細胞的作用被誘導出來。Adiponectin^{-/-} 的 WAT 在冷處理後產生的 UCP1 變少。相反的，adiponectin 的刺激則會促進 M2 的複製增生。因此這個研究暗示著免疫調節的細胞素可能用來當作對抗肥胖的新武器。此論文也已經發表於今年八月的 Cell Metabolism (Adiponectin enhances cold-induced browning of subcutaneous adipose tissue via promoting M2 macrophage proliferation. 2015 22:279-90)。

來自浙江大學的黃建教授報導有關一群特別的 $\gamma\delta$ T 細胞在毒殺人類直腸癌細胞的重要角色。 $\gamma\delta$ T 細胞和 $\alpha\beta$ T 細胞不一樣，它們是一群具有先天免疫功能而且不會表現 CD4 或 CD8 的淋巴細胞，它們所在的組織也和 $\alpha\beta$ T 細胞不一樣，它們是主要的皮下及腸道上皮的淋巴細胞。在過去的研究中已知 IL-23/IL-17 在人類直腸癌(colorectal cancer, CRC)的發生過程扮演重要角色，可是 IL-17 是由哪一種細胞產生則是不清楚。黃建教授的團隊發現 $\gamma\delta$ T 細胞可以根據 TCRV δ 分成 V δ 1及 V δ 2，雖然 V δ 1T 細胞只佔總 $\gamma\delta$ T 細胞的 2% (V δ 2T 細胞佔 98%)，V δ 1T 細胞毒殺 CRC 的能力比 V δ 2T 細胞高。此外，V δ 1T 細胞可以用 PHA+IL-7 在體外大量複製並研究其功能。V δ 1T 細胞也比 V δ 2T 細胞產生更多 IL-17，更重要的是 V δ 1T 細胞是 CRC 中最主要 IL-17 的來源。這群 $\gamma\delta$ T 細胞是經由 CRC 浸潤的 DC，經由腸道菌的產物刺激所產生 IL-23 的作用生成的。CRC 中的 $\gamma\delta$ T 細胞會經由 IL-17 去召集嗜中性球及 MDSC (Myeloid-derived suppressor cells)去抑制 CRC 中免疫細胞的作用，而促進癌化過程。值得一提的是這種現象只有人類 CRC 有，小鼠模式則無此現象。此論文也已經發表於去年五月的 Immunity (Innate $\gamma\delta$ T cells are the predominant IL-17-producing cells in human colorectal cancer that promote tumor-elicited inflammation into immunosuppression. 2014 40:785-800)。

後記

近年來大陸包含港澳學者在免疫學領域的研究有令人驚艷的表現，根據本人用 pubmed 搜尋結果發現他們在重要的期刊如 Cell、Science、Nature、Nature Immunology 及 Immunity 等所發表的論文數目在 2013 及 2014 分別為 23 及 20 篇，可是今年單單到十月為止就已經有 30 篇發表，表示至少有 50%以上的成長率。雖然這樣的成績和西方先進國家比起來仍有一段距離，但有目共睹的是他

們的進步的速度，這主要的原因是大陸對科研的重視及大筆經費的投入。反觀我們在台灣的研究，雖然在兩期五年五百億的挹注下有明顯的提升，但相對於大陸，我們的進步仍然是稍嫌不足的。只是，近年來因為少子化的影響，社會對博士研究生的出路的質疑及政府在研究經費的逐步縮減，這些內在及外在不利的因素下，研究環境的確是每下愈況。因此，科技部應該要正視這些問題並且提供解決的方案，讓基礎研究能持續下去，以免影響國家整體經濟的發展。



第五屆海峽兩岸四地免疫學研討會講者合影