

成功大學 典範傳承 ~ 講座教授的故事

He is a Leader

微免二十

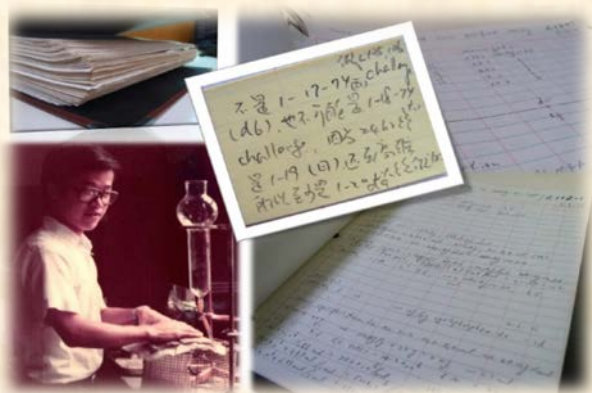
黎煥耀

民國 72 年 8 月回成大時，成大醫學院還在籌備階段，至 73 年 2 月第一班醫學生進來時才正式創立，微生物及免疫研究所也在民國 80 年 8 月開始。回想民國 66 年臺大農化系畢業，當完兵後 68 年出國唸書，民國 72 年取得免疫學博士學位，然後回到當時剛創立的成大醫學院任職，一轉眼已過 27 年，微免所也成立 20 年了。在大學，教書是本職，做學術研

究則是理所當然，透過教學來教育大學生今天的知識，以學術研究追求明天的知識，尤其是培養研究所的研究生做學問的能力，邊做邊學，教與學二者相長，也相輔相成，所以一路走來，從初期的基礎免疫、傳染病學和免疫、至肝臟免疫學，做研究是樂在其中，如果有什麼獎勵是別人肯定的榮譽，不是初衷或能規劃的，被肯定後只有更加努力鞭策，做更大的貢獻，因為已化成責任。

來成大醫學院之後選擇研究方向或題目，真的是考驗每一個新人的智慧與勇氣，或甚至時機掌握的運氣，27 年前的成大醫學院在黃崑巖院長領導之下，大家多的是機會，只問是否準備好而已，相對於現在研究人員多競爭大，新人要能脫穎而出更是挑戰。回顧二十幾年來自己的學術發展，從早期發現一個新的過敏反應開始，過去傳統的過敏反應分四種，從最快的 30 分鐘到 1 小時的立即性過敏反應(immediate type hypersensitivity)到 24 小時之後的延遲

性過敏反應(delayed type hypersensitivity)，這二種過敏反應是截然不同的，沒



辦法同時在小鼠的耳朵上給予抗原後依序表現出來，所以當我們在免疫過小鼠再給予抗原刺激可以依時間在 1 小時先出現水腫現象，之後腫脹消退一些，於 24 小時再出現，我們知道有一個新型的過敏反應出現，便命名為早期性過敏反應(early type hypersensitivity)，會有此發現，也是實驗過程中仔細觀察其動態變化才發現的，過去做小鼠的延遲性過敏反應都是在耳朵注射抗原後 24 小時再測量腫脹程度，我們仔細一點每

幾個小時即觀察，才發現此早期性過敏反應。但整理好數據要投稿國際期刊時，困難

重重，一來是完全新的現象，要說服相同領域的審查者相信而不被挑剔是非常不容易的，因為是在炒一個舊話題，只是有新証據。二來自己過去沒有相類似的成績，不易被取信，所以文稿被一個期刊退了再投另一個期刊，屢敗屢戰，從最好的期刊到不忍見的期刊都試了，期刊審查者就是不願相信此新型的早期性過敏反應。最後不死心，痛定思痛後重新整理後再試一次 *Journal of Immunology*，也不知那二位貴人當審查者，被接受了，它是國內第一篇本土發表在美國免疫學會雜誌的文章(Lei, H-Y., K-J., Huang, C-L. Shen, and J-L., Huang. 1989. An antigen-specific hypersensitivity which does not fit into traditional classification of hypersensitivity. *J. Immunol.* 143: 432-438.)，因為它，升上了教授，獲得第一次國科會傑出獎，也包括成大醫學院的最佳論文獎，似乎之後一切好運跟著來。不過很遺憾的是，至今對此早期性過敏反應的作用機制以及生理角色卻沒有繼續探討，讓它仍停留在免疫學期刊的一份資料而已，而且 *He is a Leader*

只有我們報導而已，我不曉得還有沒有機會去解開它的謎。

在研究上，學校並未提供研究經費，必須申請到經費才能支應實驗室的耗材、研究助理及研究生的薪水，因此研究題材必須因應研究經費取得的環境而改變，無法長久專注於一個子題，研究進度無法突破固是原因，但國內的研究經費支助環境未深化，也常流行改變，使研究人員只有不斷地變才易發展。像之後發表的文章如 *Sepsis-induced apoptosis of the thymocytes in mice. J. Immunol.* 1994, 152: 5014-5021.，雖然都獲有成大醫學院最佳論文的肯定，但跟最初的研究子題都不一樣，後來也沒持續。以敗血症過程中造成胸腺細胞會進行細胞凋亡的研究也是當時流行的主題：細胞凋亡，趕流行而做的研究，到一個階段無法深入突破後，就後繼無力。

雖然研究是一個很"個人化"的自由業，在保障"學術自由"的旗幟下，可以自己選擇有興趣的主題做任何研究，只要能爭取到資源支應即可。但研究的目的最終則是對科學或社會能有貢獻，而國際的學術競爭非常激烈，通常只有第一，沒有第二，創新又沒有國界，所以國際化是學術研究唯一的路。但這些零星的創作是否是台灣科學家參與國際學術競賽的終極目標嗎？所以一直思考我們競爭的利基在那裡？國際化和本土之間是否可取得平衡。如果解決自己的問題是我們自己的職責，本土的題材只有我們有，是否可以轉化成為我們競爭的利基。學術研究就像任何一事業，先要能生存，才有發展，必須按步就班，無法一步登天。也唯有瞭解自己及所處的環境，才能選擇最適合自己的路，也才能競逐世界。所以後來的研究方向，慢慢轉為探討國內重要的傳染性疾病，譬如烈性病毒、腸病毒 71 引起的急性疾病，這些研究



可以整合基礎與臨床，一個基礎觀念或技術上的突破可以



帶來進步，擴展到臨床的應用。我們組成登革研究群及腸病毒 71 研究群，研究群含有不同領域的研究室，針對登革病毒感染引起登革出血熱或登革休克

症候群的免疫致病機制，或腸病毒 71 的致病機制做探討。透過合作，以信賴及平等為原則，共享資源，有好的領導就可以推動研究進展。群體的合作有助於爭取資源，對解決本土的問題也有幫助，但在學術創新上則較不容易。

細胞自噬(Autophagy)這幾年繼細胞凋亡(Apoptosis)後已發展成為一個新的領域，細胞自噬是細胞在演化上一個保守的代謝方式，在正常細胞可以控制細胞能量的平衡及維持胞內蛋白質及胞器的品質，細胞自噬被認為是保護腫瘤細胞免於代謝壓力的威脅，可視為抑制腫瘤的機制，參與腫瘤的發生。細胞自噬是保護性的，但過多或長期的壓力則走向細胞自噬死亡。

He is a Leader

我們在偶然的機會發現免疫學家長久以來使用的 T 細胞裂殖原，刀豆素(Con A)可以誘導細胞的自噬。我們發表一篇文章 Chang, C-P., M-C. Yang, H-S. Liu, Y-S. Lin, and H-Y. Lei. 2007. Concanavalin A induces autophagy in hepatoma cells and has a therapeutic effect in a murine in situ hepatoma model. *Hepatology* 45: 286-296.。這篇文章是利用刀豆素(Con A)，從刀豆(*Canavalia ensiformis*, 又稱 Jack bean)種子分離出來的蛋白質，當它結合到細胞膜上含甘露糖的醣蛋白，經胞飲作用吞入後集中在粒腺體，造成粒腺體通透性增加，啟動 BNIP-3 執行的細胞自噬 (autophagy)，造成細胞自噬死亡。另外刀豆素也是一個 T 細胞的有絲分裂原，可以刺激 T 細胞的增殖，當注射至小鼠時會引發急性肝炎，透過活化 NKT 細胞以及 CD4⁺ T 細胞產生細胞激素進而破壞肝細胞。利用小鼠原位肝癌的模式我們證明刀豆素對肝癌有治療效果，在小鼠移植肝癌後給予刀豆素可有效降低腫瘤生長，效果和刀豆素的劑量有相關性。刀豆素吸引淋巴細胞進入肝臟清除腫瘤，殺死肝腫瘤細胞的是 CD8⁺ T 細胞，同時也產生腫瘤抗原特異性的免疫力，可以抑制以後相同腫瘤的復發。這研究有幾個特點：第一是好的肝癌小鼠模式，肝臟因為特殊的構造及血流系統，會過濾血液中的異物，因此刀豆素容易被濃縮集中在肝臟；當它結合到肝臟的細胞時，因此刀豆素會集中在肝腫瘤細胞。第二腫瘤細胞因為有不正常的醣化作用，細胞表面上的甘露糖多於正常細胞，刀豆素集中在腫瘤細胞，對正常細胞傷害較小。第三是刀豆素的特殊作用，刀豆素可以直接引發腫瘤細胞自噬似的死亡，也會刺激淋巴細胞的增生，這種雙重的作用有局部腫瘤特殊的效果，吸引血液中的淋巴細胞浸潤至肝腫瘤位置，引發腫瘤抗原特異的免疫力。化學療法仍是現階段惡性腫瘤的治療方式，免疫療法仍在早期發展的階段，這二種方式過去是被認為不相干，也可能互相干擾的。如果結合直接的細胞毒性作用和間接的免疫毒殺作用，可以有相乘的效果，刀豆素因為具有結合甘露糖的特性，可以直接引發腫瘤細胞的自噬死亡，加上調節淋巴細胞的活化，因此它可以被視為一種新的免疫腫瘤抗原治療方法，可以發展成一個新的抗肝腫瘤藥物。

利用細胞自噬的觀念，我



們也發現幽門螺旋桿菌可以在人類上皮細胞株(AGS)或樹狀突細胞內複製，複製的位置就是細胞自噬小體，圍繞有雙層膜結構。以西方墨點法、LC3-II 蛋白螢光染色分析均觀察到細胞自噬反應。以螢光染色法追

蹤發現細菌感染人類樹狀突細胞後，會進入自噬小體且在後期吞噬小體(LAMP-1⁺ vesicle)中複製，另外也會使主要組織相容性複合物第二型分子傳送至細胞表面的能力缺損。此現象和 TLR2 與 TLR4 訊息路徑的參與有關，TLR4 缺失的樹狀突細胞中，感染後 24 小時可以觀察到主要組織相容性複合物第二型分子回復表達至細胞表面，在 TLR2 缺失的樹狀突細胞中仍能回復，但稍微延遲至 48 小時。受感染後的樹狀突細胞難以刺激淋巴細胞增殖，但在 TLR2 缺失之下則可回復此功能。因此我們認為幽門螺旋桿菌的脂多醣體可能透過 TLR2 與 TLR4 訊息路徑影響樹狀突細胞呈獻抗原分子和刺激淋巴細胞的能力。受感染樹狀突細胞製造細胞激素的能力也受影響，導致 IL-12 減少和 IL-10 增加，這顯示幽門螺旋桿菌會感染樹狀突細胞，並複製，也影響其細胞激素分泌的能力。文章發表在 Wang, Y-H, J-P. Gorvel, Y-T. Chu, J-J. Wu, and H-Y. Lei. 2010 *Helicobacter pylori* impairs murine dendritic cell responses to infection. PLoS

He is a Leader

One, 5(5): e10844. 我們發現幽門螺旋桿菌感染其他上皮細胞後可以在細胞內複製，進而影響細胞的功能如增加抵抗抗生素的殺菌作用，這指出幽門螺旋桿菌可以入侵細胞及在細胞內複製，因此可以視它為一種胞內病原菌。我們的研究顯示幽門螺旋桿菌感染細胞後，可以在細胞內複製，進而影響細胞的功能，這對於往後探討此菌在人類胃部疾病以及參與的免疫反應的機制，提供一個不同於傳統的看法，當幽門螺旋桿菌是一種胞內病原菌時，很多以前不清楚或矛盾的臨床觀察可以用此新的觀念重新解釋或驗證。

國內的學術界受限於客觀環境及文化思想的影響，每位研究人員都是獨立的，這固然保障了學術自由，但如何將各小單元整合成具競爭力的研究團隊，是任何一位學術領導者的挑戰。學術權威是賺來的，跟著來，不是別人授予的。大學的教師也須要成長，發展他或她們的學術生涯，在研究團隊中如何創造、培養一個優良的學術環境，讓每個人，尤其是年輕的老師，能發揮所長，也是學術行政領導者的責任。在微免所二十多年的學術研究工作是很愉快地，11 樓有很好的環境供發揮，端視您是否準備好，能否掌握機會。對於研究是否能順利進展倒是有心得供其他人參考，正如賴明詔校長在一次演講他的學術生涯發展時，聽眾問他如何決定方向，他回答"要做能解決的重要問題"，我深有同感，也補充幾個原則：一、做有結果的實驗；二、做能發表的實驗；三、做能申請到經費的實驗。這三個原則可以讓一個獨立的研究人員生存及發展，如果要往產業界，則加第四點，做可以賺錢的實驗，如果喜歡被人知道，則有第五點，做可以成名的實驗。值此微免所創所二十週年，要將本所每位老師這二十年

來最具代表性之三篇論文編撰成集以為紀念，利用此短文也將自己學術研究生涯的發展做一檢討回顧。

黎煥耀



Huan-Yao Lei hylei@mail.ncku.edu.tw 11/5/29
寄給 王雅慧/Ya-Hui Wang、吳彥緯_Yen-Wei Wu、李佩宸、李承頭/Cheng-Yi L.、林雅琴/attatin、張文璋/Wen
Hi,
昨天謝謝您們驚喜的生日party，讓我渡過最愉快也最感動的一天，能指導您們一起工作是緣份，我非常的珍惜。
黎煥耀