

2016 / 08 / 17

發現自體抗體感染疾病-解開人體與微生物分子相似性之謎

長庚大學 長庚紀念醫院

在臨床上，有時會看到嚴重分枝桿菌感染的病人，病人常會持續性高燒、全身淋巴腫大、骨骼疼痛不堪，這種嚴重感染通常發生在免疫缺失的病人身上，但有時候也在看似沒有免疫缺失的病人身上觀察到。最近的研究，在這些病人身上發現“抗伽瑪干擾素自體抗體”。這個疾病由於病人最明顯的症狀就是突然免疫系統失靈，病人產生嚴重的感染，是一個新型免疫缺乏症。

長庚大學臨床醫學研究所的[人類免疫與感染醫學實驗室]，與長庚紀念醫院合作，最近在實驗室主持人顧正崙助理教授領導下，成功解開「抗伽瑪干擾素自體抗體疾病」的成因。這是一種好發於台灣人身上的免疫系統失效問題，長庚大學與長庚紀念醫院合作團隊，率先揭開其成因與機制，論文並發表於實驗醫學研究領域全球第一的《自然醫學》(Nature Medicine) 期刊，可說是本土研究解開台灣特殊疾病之謎的國際醫學佳話。

「抗伽瑪干擾素自體抗體疾病」是在2005年才發現的一種新發現的疾病，過去這疾病僅被發現10幾個病例，被認為是非常罕見的稀有疾病。然而從2012年開始，在泰國與東南亞地區發現大量的病人，目前全球200多例中，長庚團隊聯合台灣各大醫院，協助診斷超過70例台灣本土病例。然而醫學界才剛開始認識這個疾病，包括台灣在內的東南亞地區可能有成千上萬的病人還沒有被診斷出來。

這種病人因自體抗體攻擊免疫系統中的伽瑪干擾素，使得免疫系統失去作用，造成嚴重的分枝桿菌與其他細菌或黴菌感染。目前臨床治療無法根除自體抗體，只能用抗生素來壓制細菌感染，但療效甚差；很多病人苦不堪言，甚至有病人因此截肢。然而學界對於這個疾病的致病機制，完全不瞭解。

顧正崙助理教授與長庚紀念醫院感染科合作，以本土團隊力量找出此病成因。研究團隊在過去研究發現，患者大都擁有一種在台灣及東南亞族群中常見的免疫基因型。根據這個基礎，研究團隊進一步發現，因人體伽瑪干擾素特定片段和黴菌上的Noc2蛋白質結構類似，因此有此特殊免疫基因的人，因接觸到黴菌而引發身體產生的抗黴菌抗體，然後此抗體逐漸進化成抗伽瑪干擾素抗體，導致病人體內伽瑪干擾素功能喪失，影響到T細胞與自然殺手細胞的免疫力，而導致嚴重感染。

此外，由於目前抗生素治療的效果不佳，研究團隊發現大約2/3的病人就算治療也會有持續嚴重的感染。研究團隊發現藉由修改干擾素構造，去除掉抗體結合的區域，可以躲避抗體攻擊，重新讓免疫力恢復。目前，病人體外的實驗已證明有效，值得未來在進一步發展，相關專利也在台灣美國申請中。

發表於《自然醫學》的這篇論文，可說是全球醫界首度解釋了抗伽瑪干擾素自體免疫抗體的生成原因。更可貴的是，該研究完全由本土團隊完成，除長庚大學臨床醫學研究所顧正崙博士外，還包括生物醫學研究所博士班的林嘉豪、葉峻甫醫師，小兒感染科郭貞嬾主治醫師，以及中國醫藥大學附設醫院感染科齊治宇醫師等人的共同合作。