

2016 / 11 / 10

長庚團隊研究榮登國際頂尖期刊---解開免疫系統平衡調控之謎、自體免疫疾病治療露出曙光

林口長庚紀念醫院腎臟科 楊皇煜醫師

以林口長庚腎臟科楊皇煜醫師為核心的長庚與約翰霍普金斯研究團隊，找出平衡調控免疫系統之鑰，證明「微核糖核酸-17」(microRNA-17)與自體免疫疾病的關聯。此項發現刊登於研究領域排名第一的免疫期刊『免疫』(Immunity)，主題為「MicroRNA-17 Modulates Regulatory T Cell Function by Targeting Co-regulators of the Foxp3 Transcription Factor」。此發現首度解開人體出現過度免疫反應的情況下，調節性T細胞(Treg)功能異常的機轉。

2007年3月，一位23歲的年輕男性，爆發急性腎絲球腎炎，突然腎功能惡化，緊急住院。儘管施用血漿分離術和免疫抑制劑，還是無法減低免疫系統對腎臟的攻擊，甚至危及生命。

另一位是17歲因紅斑性狼瘡腎炎惡化而住院的女性。相似的狀況、過度活化的免疫攻擊，依舊讓醫師們疲於處理、束手無策。這些免疫系統失調造成自體免疫疾病，不僅常找上年輕病患，症狀相較於年長者也更為嚴重。

目前，醫界對免疫系統失衡的機轉提出許多可能的理論，但失衡的全貌還不清楚。在臨床的觀察中發現如果免疫系統失去平衡，出現異常免疫反應，就容易導致各種自體免疫疾病，例如：紅斑性狼瘡，腎絲球腎炎，僵直性脊椎炎…等，讓患者身心痛苦無助，影響生活品質甚至工作。

『怎麼會這樣?!免疫系統不是設計來保護人體免受病原體入侵的嗎?!』

在免疫系統發育的過程中，為了避免免疫系統錯認自己的器官是外來的病原菌，在白血球發育的初期，那些會攻擊自己的免疫細胞就會被去除。除此之外，人體中有一種特別的免疫細胞稱作調節性T細胞(Treg)，在免疫系統中扮演平衡者的角色，抑制過度活化的免疫反應。

『那，既然人體有Treg，為什麼還會產生異常或過度的免疫反應呢?』

以往的研究發現，某些特殊的情境，例如嚴重感染時，細胞激素IL-6會讓Treg失去原本調節免疫的功能，甚至分泌發炎性細胞激素，使情況更加惡化。為此，林口長庚和約翰霍普金斯研究團隊花了5年的時間，在反覆的試驗中找到了可以解釋這樣免疫失衡的機轉，讓免疫系統有機會再度回到平衡。

楊皇煜醫師表示，微核糖核酸是一種小片段的RNA，當他標定某個基因，就會減少這個基因的表現和功能。根據研究，IL-6可以透過微核糖核酸-17，標定具有輔助Treg功能的Foxp3共同因子(Foxp3co-factor)，破壞減少Foxp3共同因子，使Treg喪失原本調節免疫的功能。所以，消除微核糖核酸-17，就可以免除IL-6的影響，幫助Treg發揮原本的功能，重新恢復免疫平衡。

此發現不僅回答過度免疫反應情況下，Treg功能異常的原因，同時也證實微核糖核酸(microRNA)除了當作監控疾病的指標，更為將來自體免疫疾病的治療提供嶄新的方向。

以紅斑性狼瘡為例，根據健保資料每10萬人中約64人有紅斑性狼瘡，且狼瘡性腎炎佔

50%，初估有6000位國人為狼瘡性腎炎所苦。長庚研究團隊目前已經在動物實驗證實，相同的概念能用來減輕狼瘡性腎炎的嚴重度，未來將持續以解決臨床難題為目標，由基礎病理機轉著手，希望有機會一步步走向臨床應用，在紅斑性狼瘡、腎絲球腎炎，甚至器官移植領域，更進一步幫助我們的患者。

本研究感謝林口長庚醫研部馮思中主任、研審會洪志宏副院長以及林口長庚醫院鄭明輝院長的大力支持，感謝長庚大學醫學院楊智偉院長、腎臟科田亞中主任帶領腎臟研究中心團隊全力幫忙和長庚免疫團隊林俊彥主任鍾文宏主任，幹細胞與癌症轉譯研究所陳鈴津院士的支持，同時非常感謝約翰霍普金斯Drew Pardoll教授及Fan Pan教授等人的協助。