



陽明焦點

陳斯婷老師團隊發現「先天免疫檢查點」，補足諾貝爾醫學獎研究



臨醫所4月19日舉行「發現NLRP12先天免疫檢查點」記者會，介紹這項重要研究成果

「後天免疫檢查點」的發現開啟了癌症免疫療法，也獲得諾貝爾醫學獎。本校臨床醫學研究所陳斯婷助理教授團隊發現，人類的免疫細胞中除了後天免疫檢查點外，還有一種更早啟動免疫反應的「先天免疫檢查點」存在白血球中。這項發現補足了諾貝爾醫學獎的研究，已於今年4月10日刊登在國際頂尖期刊《細胞宿主與微生物》（Cell Host & Microbe）。

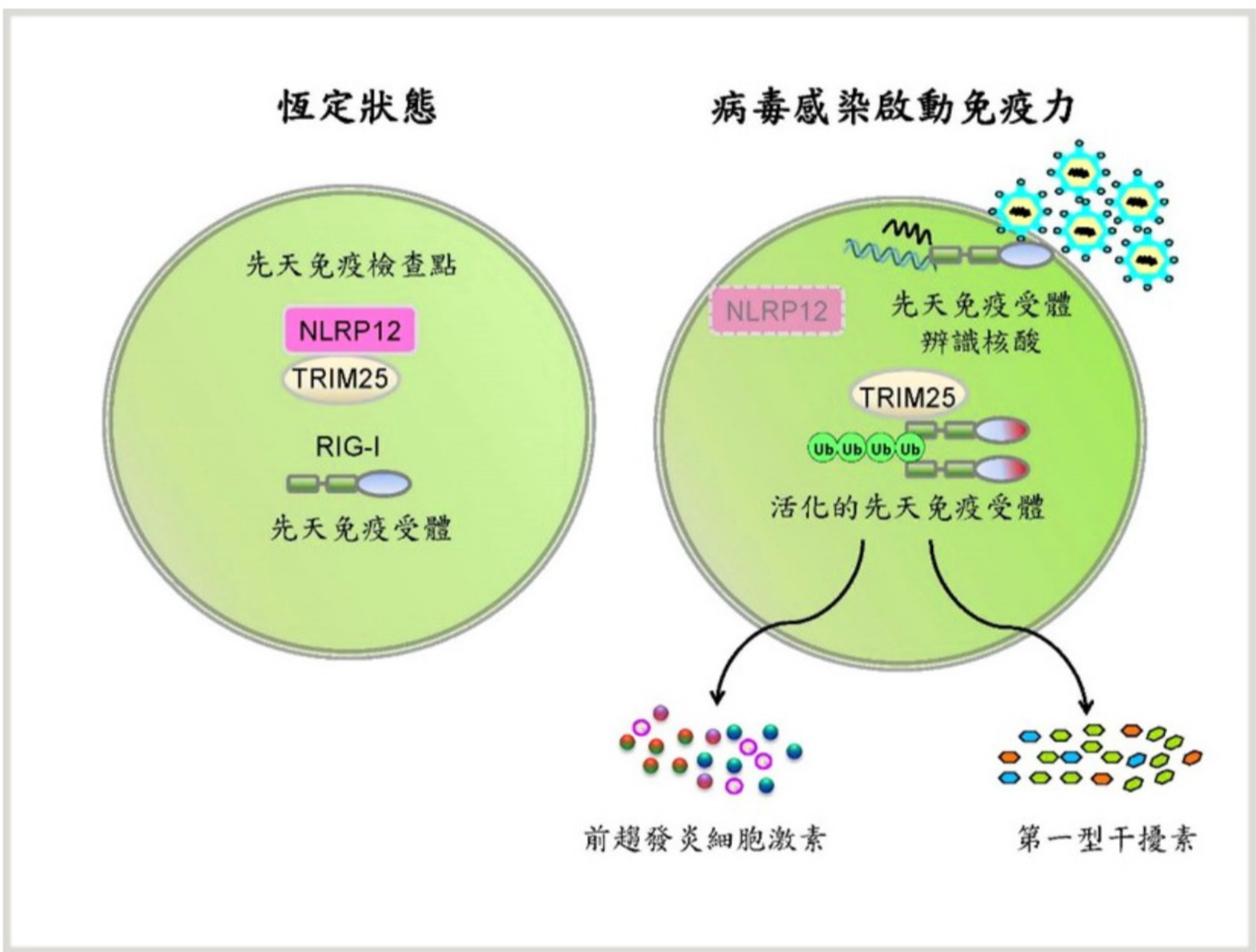
陳斯婷老師指出，人體的防禦系統分為「先天免疫」和「後天免疫」，目前廣泛應用在癌症免疫療法的PD-1、CTLA-4抑制劑，主要是關閉後天免疫T細胞的剎車系統，藉此活化免疫力以達到殺死腫瘤的目的，這項發現也讓日本籍學者本庶佑獲得2018年諾貝爾醫學獎。然而，不同於後天免疫，其實先天免疫才是人體抵禦病原菌入侵的第一道防線。陳斯婷老師團隊研究人類以及小鼠的白血球發現，免疫檢查點不只存在於T淋巴細胞，也存在單核球、巨噬細胞、樹突細胞等扮演第一道防線的先天免疫白血球中，補足了諾貝爾醫學獎的研究發現。



陳斯婷老師說明，團隊不僅揭開NLRP12的面紗，也首度提出「先天免疫檢查點」的概念

陳斯婷老師表示，免疫檢查點扮演一種剎車機制，避免免疫系統過度活化反而攻擊自身細胞，造成自體免疫疾病。免疫療法就是利用藥物強制關閉剎車系統，讓T淋巴細胞得以活化才能持續攻擊癌細胞，達到治療癌症的效果。她的團隊利用剔除NLRP12基因於先天免疫白血球的小鼠，以及無菌老鼠實驗平台等一系列研究，發現先天免疫白血球中名為NLRP12的先天免疫檢查點，其基因表現的高低，具有開啟或關閉巨噬細胞、樹突細胞產生抗病毒第一型干擾素的能力，證實了在先天免疫白血球中就存在免疫檢查點，而不是只有T淋巴細胞才有，而且先天免疫檢查點的生物功能不受到腸道菌相的影響。

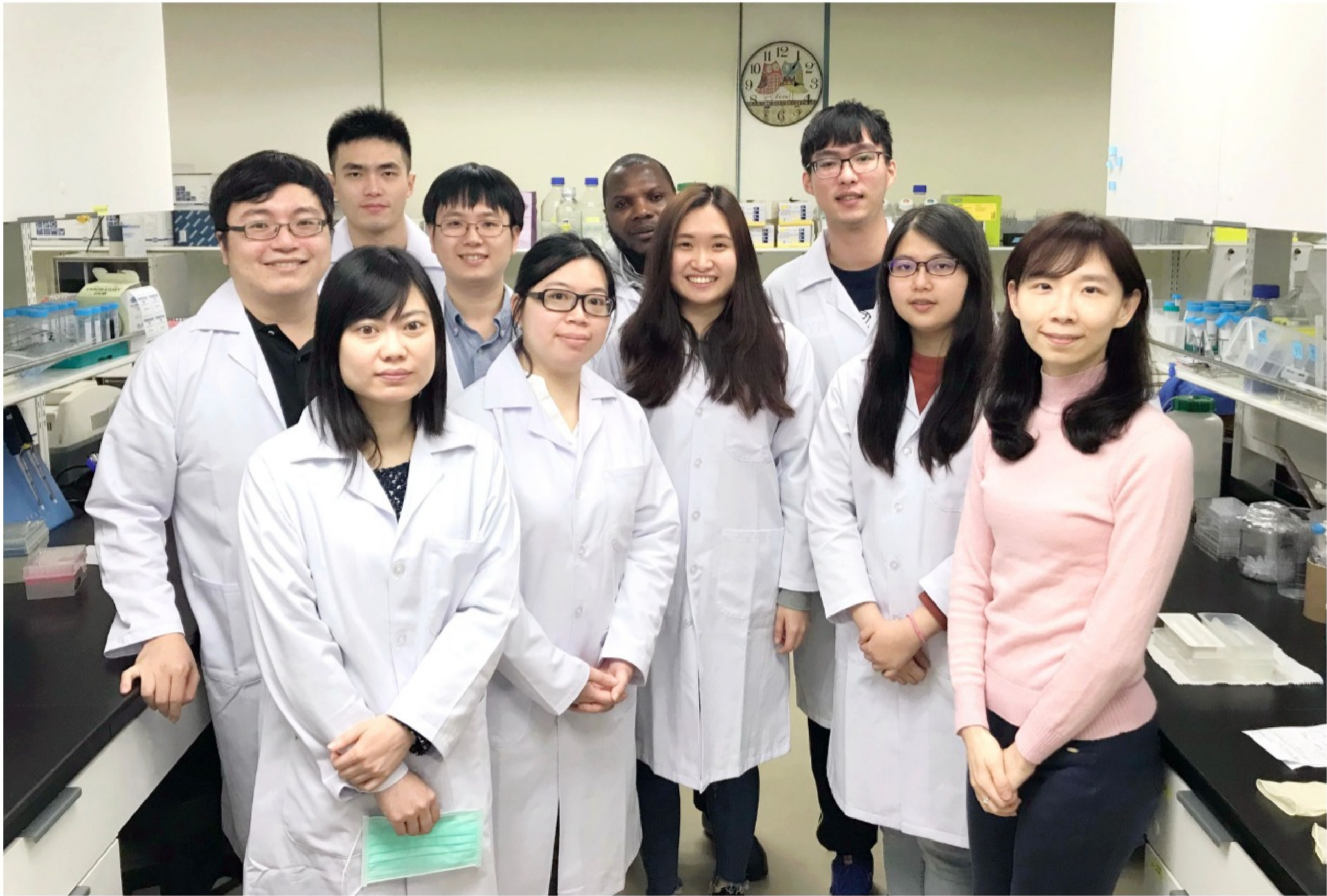
除了老鼠模型，實驗團隊也證實NLRP12先天免疫檢查點廣泛地表現在人類多種的先天免疫細胞中，並且具有調節產生抗病毒第一型干擾素的能力。過去科學家只知道NLRP12這個蛋白分子，有利於特定腸道菌株的生長調節腸道菌相，因而減緩腸道發炎，藉以降低大腸癌等疾病。陳斯婷老師團隊的發現，不僅進一步揭開NLRP12的面紗，在生物醫學界也是第一次提出「先天」免疫檢查點的概念。



先天免疫白血球免疫檢查點運作機轉示意圖

陳斯婷老師表示，免疫力平衡對於維持身體恆定狀態扮演舉足輕重的角色，病原體侵入人體後，白血球會分泌第一型干擾素，防止感染進一步擴大，造成體內的發炎反應，如果NLRP12先天免疫檢查點沒有適時剎車，本來應該防禦的免疫系統反而攻擊自身正常細胞，可能造成細胞激素風暴，導致器官衰竭死亡。

由於自體免疫疾病多半是因為免疫系統過度活化，甚至是外在感染導致疾病更加惡化。例如最典型的自體免疫疾病紅斑性狼瘡，目前醫界對於何種原因造成免疫異常仍然不甚清楚，只能依賴免疫調節劑或類固醇來治療。先天免疫檢查點的發現，替研究治療自體免疫疾病的致病機轉，開啟了一道機會之窗，未來這類疾病或許有機會可像癌症一樣，透過免疫療法來治療。



臨醫所陳斯婷助理教授（右）與研究團隊成員

陳斯婷老師表示，本研究是團隊成員曾瑋婷、李斐如助理、碩士班趙之偉同學及全體實驗室成員共同努力的成果，並與台北榮總病理部林士傑醫師、台北榮總過敏免疫風濕科曹彥博醫師共同合作；特別感謝美國北卡羅萊納大學教堂山分校丁邦容院士實驗團隊提供相關的研究資源，以及協助建立老鼠無菌腸道實驗模型與結果分析；另外，也要感謝陽明微生物暨免疫學研究所葛一樊教授提供後天免疫缺陷小鼠，還有儀器中心流式細胞儀及影像核心設施、實驗動物中心SPF與生物安全第二級硬體設施。本研究獲得科技部、教育部高教深耕計畫及陽明醫學院「醫學院發建設計畫」經費補助，也特此感謝。

論文全文及相關影片可參見以下網址：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.013>

相關媒體報導

- 聯合報：陽明大學發現先天免疫檢查點 自體免疫疾病治療現曙光
- 中時電子報：陽明大學找到白血球免疫檢查點 可應用癌症治療
- 自由時報：陽明研究團隊發現「先天」免疫檢查點 治療癌症邁大步
- 經濟日報：陽明大學新發現：白血球有先天免疫檢查點 補足諾貝爾獎研究
- 蘋果日報：台灣之光！榮陽團隊領先全球 找到全新免疫「煞車」開關