



## 顧正崙

長庚大學臨床醫學研究所副教授

### 得獎著作：

- ✿ Chia-Hao Lin, Chih-Yu Chi, Han-Po Shih, Jing-Ya Ding, Chia-Chi Lo, Shang-Yu Wang, Chen-Yen Kuo, Chun-Fu Yeh, Kun-Hua Tu, Shou-Hsuan Liu, Hung-Kai Chen, Chen-Hsuan Ho, Mao-Wang Ho, Chen-Hsiang Lee, Hsin-Chin Lai and Cheng-Lung Ku\*, 2016, “Identification of a major epitope by anti-interferon- $\gamma$  autoantibodies in patients with mycobacterial disease”, *Nature Medicine*, 22:994-1001.
- ✿ Cheng-Lung Ku\*, Chia-Hao Lin, Su-Wei Chang, Chen-Chung Chu, Jasper F. W. Chan, Xiao-Fei Kong, Chen-Hsiang Lee, Emily A. Rosen, Jing-Ya Ding, Wen-I. Lee, Jacinta Bustamante, Torsten Witte, Han-Po Shih, Chen-Yen Kuo, Ploenchan Chetchotisakd, Sasisopin Kiertiburanakul, Yupin Suputtamongkol, Kwok-Yung Yuen, Jean-Laurent Casanova, Steven M. Holland, Rainer Doffinger, Sarah K. Browne and Chih-Yu Chi, 2016, “Anti-IFN- $\gamma$  autoantibodies are strongly associated with HLA-DR\*15:02 / 16:02 and HLA-DQ\*05:01 / 05:02 across Southeast Asia”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137:945-948 e948.

Chih-Yu Chi, Chen-Chung Chu, Jing-Pei Liu, Chia-Hao Lin, Mao-Wang Ho, Wen-Jyi Lo, Po-Chang Lin, Hung-Jen Chen, Chia-Huei Chou, Jia-Yih Feng, Chang-Phone Fung, Yuh-Pyng Sher, Chi-Yuan Li, Jen-Hsien Wang, and Cheng-Lung Ku\*, 2013, “Anti-IFN- $\gamma$  autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous mycobacterial infections are associated with

- ◆ HLA-DRB1\*16:02 and HLA-DQB1\*05:02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection”, *Blood*, 121: 1357-1366.

### 得獎簡評：

顧正崙博士於 2008 年獲得法國巴黎大學的博士學位後旋即返國，先在中國醫藥大學任職，而後於 2010 年轉任長庚大學至今，他的研究領域是先天性免疫缺乏症的基礎及臨床研究。在研究生時期即有極傑出的研究成果，發表於頂尖的醫學雜誌 *Journal of Experimental Medicine* 及 *Science*，回臺後以獨立研究者的身分，從事先天免疫疾病的機轉研究。他發現非結核性分枝桿菌 (nontuberculous mycobacteria) 感染的病人常有抗干擾素  $\gamma$  的自體抗體，並發現這個抗體係針對特定的抗原，此抗原因為和結核桿菌的一個蛋白有類似的基因序列而引起自我抗體的產生(即所謂 molecular mimicry)，此抗原未來可經由基因工程發展成用來治療分枝桿菌感染的藥物，顧博士已經在這方面有很好的進展。他也發現這個抗體的產生和人類的 HLA 白血球抗原的類型有關，因此這個疾病在東南亞地區特別多，這一系列的研究除了具有系統化的垂直發展，也有創意的發現。從基礎走到臨床，在短短幾年當中已有很好的成績，構成很完整的研究題材，顧博士毫無疑問是最亮眼的年輕科學家。這幾年來的研究成果已先後發表在 *Nature Medicine*、*Journal of Allergy and Clinical Immunology*、*Blood*，顧博士已經是這領域裡國際級的領導人物，在國內難得有如此傑出的年輕學者，獲得評審委員一致的肯定。

### 得獎人簡歷：

顧正崙博士畢業於國立臺灣大學動物系，於 2000 年在陽明大學微生物及免疫所，謝世良教授實驗室取得碩士學位。之後獲得法國外交部臺法獎學金前往巴黎第五大學，在 Jean-Laurent Casanova 教授指導下攻讀博士，於 2007 取得免疫學博士學位。回國後先在中國醫藥大學臨床醫學研究所任職，並在 2010 年轉至長庚大學臨床醫學研究所，主持「人類免疫與感染醫學實驗室」至今。顧博士的學術興趣為人類免疫學，以病人為直接研究對象，研究疾病致病機制與人類免疫反應。在博士班期間主要研究主題為先天遺傳缺失與幼兒鏈球菌重症感染；實驗室成立後研究重心為抗細胞激素抗體疾病，尤其是抗伽瑪干擾素自體抗體所導致的分枝桿菌感染，目前也研究其他抗細胞激素抗體疾病，並發展人類抗體選殖技術分離出這些抗體；此外，實驗室另一研究方向為遺傳缺失與重症病毒感染間的機制。顧正崙博士在此領域的傑出表現，獲得 2016 年科技部吳大猷先生紀念獎，2016 年中華免疫學會傑出研究學者獎。

### 得獎著作簡介：

我們實驗室的研究興趣，是研究人類免疫疾病，了解人類免疫系統的作用機制。實驗室一個研究主題是「人類抗伽瑪干擾素自體抗體」，病人當因不明理由產生這樣的自體抗體，會導致體內重要的免疫活化激素伽瑪干擾素被中和失去作用，造成免疫系統無法正常活化，而導致嚴重的分枝桿菌感染。

過去抗伽瑪干擾素自體抗體被認為是一個極為罕見的疾病，然而從 2010 年，我們在臺灣診斷出大量的病例，說明這疾病被高度低估，而且在特殊地區或是族群有好發性。進一步研究，我們發現這疾病與特定人類淋巴細胞表面抗原基因型有高度相關，提供遺傳證據說明此疾病在臺灣，甚至整個東南亞地區好發的原因。臨床分析，經過抗生素治療，也有 2/3 的病人會有痛苦的慢性感染，甚至死亡。進一步分析抗體的特性，我們發現病人身上的抗體僅結合在伽

瑪干擾素末端區域；此抗體可能是因為分子相似性，病人被微生物麴菌刺激所引發。最後，根據抗體與抗原結合的特性，我們設計出一個修飾過伽瑪干擾素，會降低被抗體辨識的程度，而有機會與受體結合，活化免疫系統。這樣的蛋白可能有臨床治療的價值。

我們的研究除了更進一步了解這個疾病且提出新的治療方式。這樣的研究也協助了解其他自體免疫疾病的機制，並了且伽瑪干擾素在成人免疫上面的功能。

#### 得獎感言：

很榮幸能得到這榮譽，這是實驗團隊經年夙夜匪懈的成果；也感謝合作的臨床醫師們的信任協助，病人與家屬的參與配合，合作者的支持幫忙，一起建立了這個研究網絡。身為這網絡中的一員，並與實驗團隊大家並肩，是我莫大的榮幸，這場科學與疾病的對抗還看不到盡頭，但我們會繼續奮戰……。

衷心感謝栽培我的老師，謝世良博士，Dr. Jean-Laurent Casanova 與陳泓愷博士。最後要感謝我的母親，家人與親友們，對我的愛與支持，也希望天上的父親能分享這份榮耀。