



**姓名：許秉寧**

**學歷：**

美國 Tufts 大學免疫學博士

**現職及經歷：**

台大醫學院免疫學研究所副教授

台大醫院內科部主治醫師

台大醫學院免疫學研究所助理教授、講師



## 著作名稱：

Chou AH, Tsai HF, Wu YY, Hu CY, Hwang LH, Hsu PI, Hsu PN. Hepatitis C virus core protein modulates TRAIL-mediated apoptosis by enhancing Bid cleavage and activation of mitochondria apoptosis signaling pathway. *J. Immunol.* 174:2160-2166, 2005.

## 中文簡介：

在過去的幾年中我們實驗室主要的研究重點為腫瘤壞死因子族群(TNF family)分子在引起細胞凋亡作用(apoptosis)上的調控，以及在引起免疫致病機轉上的角色。TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand)是

一種新被發現的屬於腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor, TNF)分子族群中的新分子。這群有著極類似構造的分予中，已知的成員包括有TNF及其受體(TNF receptor, TNFR)，Fas及其配體Fas ligand (FasL)，CD40及CD40 ligand (CD40L)，CD30及CD30 ligand (CD30L)，以及CD27...等。在這群分子族群中，已知有幾個分子可引起細胞的設定性死亡(program cell death)，亦即凋亡作用，並進而藉著引起免疫細胞的凋亡，調控著免疫及發炎反應。其中最受到重視且研究最多的分子為TNF及Fas。在這群分子中不論是TNF或Fas都有著一些很特殊的分子結構且其氨基酸序列也都有相當高的類同性。在這些分子結構中最具特色的特徵是不論是受體(receptor)或是配體(ligand)它們都是以一種特殊的三體分子(trimer)型式存在著，而

此種三體分子的型式是維持其功能所必需的。這些配體與特異性的受體結合後，可傳遞特別的訊息進入細胞內。其中有些分子，例如CD40/CD40L是傳遞活化的訊息，促使細胞生長或分裂增殖，但有一些分子則會傳遞死亡的訊息給細胞，促使細胞凋亡。在這些可傳遞死亡的訊息的分子中最受到矚目的就是TNF/TNFR及Fas/FasL。而TNF/TNFR及Fas/FasL所引起的淋巴球尤其是T細胞的凋亡作用在對於免疫反應的調節及防止免疫反應的過度反應上扮演著非常重要的角色。腫瘤壞死因子族群分子可引起細胞的凋亡作用，同時它們也可藉此調控著生物體內的免疫反應。由於這一群分子具有相當特殊的訊息傳遞功能，尤其是能夠傳遞死亡訊息進而導致細胞的凋亡。因此它們很可能在體內分別扮演著傳遞不同死亡訊息或是調節這些訊息的角色。TRAIL是TNF分子族群中的一個新成員，與FasL具有非常高的分子相似性，也可在許多不同來源的腫瘤細胞株中引起細胞凋亡作用，但對於大部分的正常原發細胞並不會造成細胞凋亡，顯示出TRAIL所引發之細胞凋亡作用是受到細胞之調控。另一方面，雖然TRAIL具有引發之細胞凋亡作用的能力，然而對於TRAIL的真正生物功能目前仍然不清楚。TRAIL具有使細胞死亡的能力，然而當分析它在各組織的表現情形時，卻發現TRAIL的組織分佈是非常廣泛性的表現於許多組織中。因此很可能TRAIL引發細胞凋亡作用的控制是決定於它的受體之表現。TRAIL的受體在它的細胞質內部份具有類似TNFR或Fas的死亡小區(death domain)，可傳遞死亡的訊息進入細胞內。但是此種死亡的訊息與TNFR或Fas的訊息路徑

並不相同，雖然TRAIL與其受體的存在，的確具有使細胞凋亡的活性，但是其生物意義仍未能明確的瞭解。因此探討TRAIL引起的細胞凋亡與免疫系統之關係以及它在各種疾病狀態中特別是在各種腫瘤組織如何的表現以及與疾病之間的相關性便成了本實驗室目前研究的重點。

我們實驗室首先探討TNF family分子引發之細胞凋亡作用的免疫調控，進而探討這些分子在免疫系統所引起之細胞凋亡作用以及對於細胞凋亡作用的調控在免疫致機轉中所可能扮演的角色。同時，進一步探討TRAIL這個分子的生物功能與可能在免疫系統中所扮演的角色。由研究中發現TRAIL除了可經由其死亡受體引起細胞的凋亡，更可經由TRAIL本身在T細胞傳導一逆向訊息(reverse signal)而引起T細胞的活化。此外在胃幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)的系統中，發現胃幽門螺旋桿菌可調控胃上皮細胞對於TRAIL所引起之細胞凋亡作用，顯示出TRAIL在胃幽門螺旋桿菌染所引起的胃粘膜傷害中可能扮演著重要角色。此外，在TRAIL在引起細胞凋亡作用(apoptosis)上的調控，以及在引起免疫致病機轉上的角色上，實驗室也發表C型肝炎病毒的核心抗原(HCV core protein)可以經由細胞凋亡作用訊息傳導而調控TRAIL之細胞凋亡作用。這些研究結果都顯示著TRAIL可能在微生物感染時可藉由調控細胞凋亡而引起免疫性的傷害。這對於瞭解TRAIL之細胞凋亡作用訊息傳導機轉以及C型肝炎病毒的免疫致病機轉上，在治療上也提供了一個重要的研究方向及展望。

在 T 細胞活化的過程中，需要兩個訊息來造成 T 細胞的活化。其中一個是來自於經由 T 細胞受體(TCR)所傳導的訊息；而另外一個則是來自於經由 CD28 或是其他共刺激分子(co-stimulatory molecules)所傳導的訊息。最近幾年來逐漸有一些具共刺激活性的新分子被發表，其中包括 TRAIL。而這些不同的共刺激分子所產生的訊息對於在 T 細胞活化的過程中心所扮演的重要性目前仍不清楚。然而在實驗室的研究中顯示出除了引起細胞凋亡之外，TRAIL 也可以在 T 細胞與經由 T 細胞受體的訊息共同造成 T 細胞的活化。我們的研究發現中也進一步提出 TRAIL 也可能參與著自體免疫疾病中 T 細胞對於自體抗原活化的角色之可能性。經由 TRAIL 可加強 TCR 對於自體抗原所引發的微弱訊息因而導致 T 細胞活化。我們證實經由 TRAIL 因而造成 T 細胞的過度活化現象可能在人類自體免疫疾病，全身紅斑性狼瘡(SLE)之致病機轉上扮演著角色。因此，我

們實驗室的研究對於 T 細胞的活化與人類的全身紅斑性狼瘡(SLE)之致病機轉上，也提供了一個重要的研究方向及治療的展望。

### 評審簡評：

許博士研究重點為腫瘤壞死因子族群(TNF family)分子 TRAIL 在引起細胞凋亡作用的調控，以及在引起免疫致病機轉上的角色。研究成果的創新性，包括發現 TRAIL 除了可經由其死亡受體引起細胞凋亡外，更可經由 TRAIL 本身在 T 細胞引起一逆向訊息(reverse signaling)傳導而引發 T 細胞活化。另外許博士的研究也指出 C 型肝炎病毒核心蛋白可以調控 TRAIL 引發之細胞凋亡作用。這結果解釋 TRAIL 在微生物感染時可調控細胞凋亡而引起免疫性的傷害。此外許博士之研究亦證實 TRAIL 造成 T 細胞過度活化在全身紅斑性狼瘡(SLE)之致病機轉上扮演重要角色。