

張榮善老師學術分享：異型細胞間的交互作用或聚集



張榮善老師畢業於紐約市立大學的 MCD program (Molecular、Cellular and Developmental Biology)。其博士學位研究是探討及解讀嗎啡所激活類鴉片受體 $\mu 3$ 所誘導產生的一氧化氮對腫瘤細胞轉移的分子機制。

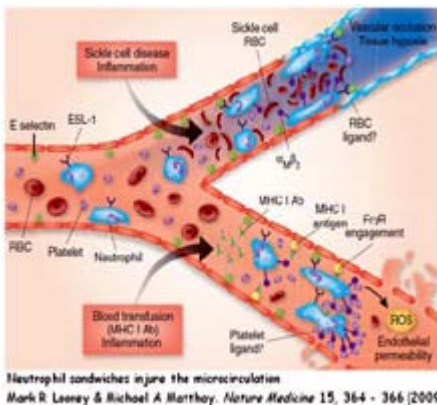
我從博士研究訓練中，認知多樣性粘附分子 (adhesion molecules) 不論在正常生理或是疾病裡扮演重要的角色，例如腫瘤細胞的轉移，發炎反應，血栓的形成和胚胎的發育等等。因此，研究粘附分子的激活及調控機製成爲我博士後首選的課題。並幸運地於畢業前夕能加入西奈山醫學院 Dr. Frenette 的研究團隊，該團對著重於：1. 破解什麼樣的粘附分子及病理機制能導致血管閉塞在罹患鐮刀狀紅血球的病人 (sickle cell disease、SCD)；2. 粘附分子是如何調控血球幹細胞在周邊血管及骨髓間運行 (homing and mobilization of hematopoietic stem cells) 等研究。

對於研究課題的探討，常利用傳統明視野或螢光活體顯微鏡 (IntraVital Microscopy, IVM) 及轉殖鼠的技術以解決我們所要問的問題。於西奈山醫學院工作期間，我最大的成就莫過於發現特定組合的粘附分子表現於嗜中性白血球 (neutrophils) 和內質細胞 (endothelia) 扮演極大的致病機制在鐮刀狀紅血球血管閉塞症狀 (sickle vasoocclusion)。這些粘附分子與致病機制湊巧地與輸血急性肺損傷 (TRALI) 有莫大的關聯。



除了研究鐮刀狀紅血球血管閉塞病理機制外，我也與其他合作團隊共同參與治療藥物的研發及試驗。其中有兩項藥物包括靜脈注射人體免疫球蛋白 (IVIG) 和 glycomimetic drugs GMI1070，在臨床前動物試驗中，顯示出有明顯地治療效果。IVIG 已被紐約西奈山醫學中心列入臨床試驗項目，而 GMI1070 在諾華生醫研究中心支援下，開始第二階段的臨床試驗。

鐮狀細胞病 (SCD) 是一種遺傳性疾病，全球有數以萬計的患者，光在美國便有至少 7 萬 2 千名病人。SCD 患者會有兩大病症，鐮刀型血管閉塞與貧血，惡化的症狀包含器官損害、疼痛、胸部疼痛綜合症、中風、生長缺陷、重複感染等。輸血性急性肺損傷 (TRALI)，輸血所造成的免疫性嚴重肺損傷，發生率約 1/5,000，通常在輸血後 6 個小時內，患者出現呼吸困難、呼吸急促，部分併發高燒、發紺、低血壓等。兩種疾病的詳細病理機制至今仍未清楚。



然而在我們的動物疾病模式裡，我們觀察到當動物經誘導發炎而導致發病時，在微血管中可見共同病理現象：異型細胞間的交互作用 (heterotypic cell interactions) 或異型細胞間的聚集 (heterotypic cell aggregations)。當中，嗜中性白血球扮演關鍵樞紐的致病角色在這兩種疾病。在發炎過程中，活化的嗜中性白血球可被趨化進而沾附於微血管裡的內質細胞層。

其中，表現於活化的內質細胞的 E-selectin 可被認知並與他的相應受體表現於活化的嗜中性白血球 ESL-1 互相結合，這個配體及受體 (ligand to receptor) 的認知，除了媒介嗜中性白血球的黏附也可以釋放細胞傳導訊息指令，使嗜中性白血球表達活化的 Mac-1 integrins ($\alpha M \beta 2$)。在 SCD 的動物模式裡，Mac-1 integrins 可以黏附住於血液中流動的紅血球，進而形成嗜中性白血球-紅血球-內質細胞組成的異型細胞間的聚集病理現象；導致細微血管的阻塞。在 TRALI 的動物模式裡，Mac-1 integrins 可以黏附及聚合血小板並且

釋放耦合活性氧（reactive oxygen species、ROS），進而造成微血管壁的損傷及管壁通透性的異常擴大，始加速急性過敏反應。

我們的研究結果，可以提供製藥公司或藥物開發研究人員新的藥理治療方針；選擇抑制嗜中性白血細胞黏附在內質細胞的活性，或干擾 E-selectin，ESL-1 及 $\alpha M\beta 2$ 整合所誘導的信號通路，可能提供一個潛在的醫療效果在 SCD 及 TRALI 病患。這項研究結果已經發表在 2009 年 3 月《自然醫學雜誌》（Nature Medicine）。迄今，已有 29 篇科學論文引用這篇文章。（文/張榮善，臺北醫學大學醫學科學研究所助理教授）

【發表論文】

- 1.Chang JS、Patton J、Sarkar A、Erns B、Magnani JL、Frenette PS(2010).GMI-1070、a novel pan-selectin antagonist、reverses acute vascular occlusions in sickle cell mice. Blood. 2010 May 27.
- 2.Andres Hidalgo*、Jungshan Chang*、Anna J. Peired、Jung-Eun Jang、Elaine Y. Chiang and Paul S. Frenette. Heterotypic interactions by leukocyte microdomains contribute to acute inflammatory injury. Nature Medicine 15、384 - 391 (2009) * denotes equal contribution
- 3.Jungshan Chang、Patricia A. Shi、Elaine Y. Chiang、and Paul S. Frenette. Intravenous immunoglobulins reverse acute vaso-occlusive crises in sickle cell mice through rapid inhibition of neutrophil adhesion. Blood、15 January 2008、Vol. 111、No. 2、pp. 915-923.
- 4.Elaine Y Chiang、Andres Hidalgo、Jungshan Chang and Paul S Frenette. 2007. Imaging receptor microdomains on leukocyte subsets in live mice. Nature Methods Mar 4(3),219-222
- 5.Yoshio Katayama*、Andres Hidalgo*、Jungshan Chang*、Anna Peried amd Paul Frenette. 2005. CD44 is a physiological E-selectin ligand on neutrophils. Journal of experimental medicine Vol. 201(8)、1183-1189 * denotes equal contribution.