

## 本院要聞

### CLEC5A基因被證實為對抗細菌感染的關鍵要角

C型凝集素5A (CLEC5A)基因已被證實和登革熱、禽流感患者所產生的細胞風暴現象有直接的關聯，也是登革病毒及禽流感病毒造成人類死亡的重要致死因子；中央研究院基因體研究中心謝世良特聘研究員團隊進一步研究CLEC5A在對抗細菌感染時的角色，發現此基因是比「類鐸受體(Toll-like receptor 2- TLR2)」更關鍵的防衛因子，未來可望成為細菌感染療法的新方向。此重要發現於8月21日發表於《自然通訊》(Nature Communications) 期刊。

「嗜中性白血球 (Neutrophil)」在人體免疫系統內，扮演著嫉惡如仇的角色，當侵入人體的細菌數量太多，嗜中性白血球無法藉由吞噬細菌來抑制細菌入侵時，它們會傾全力將自身的細胞核膨脹，釋出去氧核糖核酸 (DNA)，然後壯烈成仁。DNA是帶負電荷黏性很強的物質，因此這奮力一搏，就如同天羅地網般，可將入侵細菌一網打盡，此過程稱為「嗜中性白血球胞外捕捉」(Neutrophil Extracellular Trap，簡稱NET)。

謝世良團隊發現CLEC5A正是細菌引發NET的重要因子。研究團隊用「李斯特菌」、「金黃色葡萄球菌」與各式的「基因剔除鼠」做實驗，發現只有CLEC5A基因剔除鼠在細菌感染後，負責調控NET的PAD4酵素不會有活化現象，也沒有發生NET。

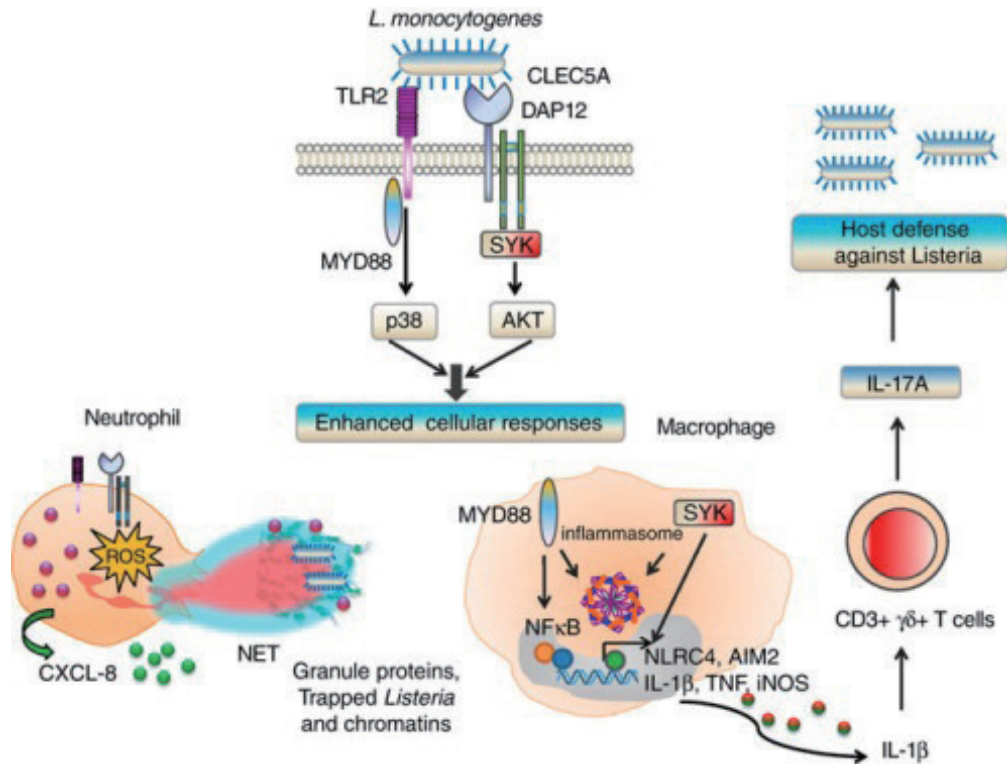
然而過度的NET卻可能帶給患者更大的災難。許多自體免疫病症，都在細菌感染治癒之後出現，這是由於過多NET反而刺激免疫系統產生過量的甲型干擾素 (interferon-alpha)，造成自體免疫的病症。例如紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus，簡稱SLE)的患者，在發病前往往有發炎感染的狀況，當引發自體免疫反應時，中性白血球數量急速下降，體內的干擾素 (interferon)極高，PAD4酵素也被活化，即表示有過多的NET產生。

此外，研究團隊還發現，在腸道免疫病患者發炎時，有一種叫「IL-17  $\gamma\delta$ -T cell」細胞，會產生IL-17A細胞激素，但若剔除CLE5A基因，IL-17  $\gamma\delta$ -T cell就會消失。由於這群細胞在腸道先天免疫力扮演重要角色，被認為與發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD)息息相關，因此阻斷CLEC5A或許也有治療此疾病的功效。

過去原被科學家看好，屬於「類鐸受體」的TLR2，是對抗「格蘭氏陽性菌」的主要受體，但經科學界多年的檢驗，此論點似乎並不盡正確。謝世良表示，基於CLEC5A在NET所扮演的角色，顯示此基因為極具潛力成為治療標的。研究團隊將持續對各種細菌進行詳盡分析，鑑定出所有與CLEC5A有直接關係的細菌及各種微生物，可望帶來治療新希望。

謝世良特聘研究員為此論文通訊作者，第一作者為國立陽明大學陽明臨床醫學研究所陳斯婷助理教授。研究經費由中研院、科技部等共同支持。此研究所使用的CLEC5A基因剔除鼠，均於本院生醫所及農生中心的無菌動物房精心培育。

論文網址：<https://www.nature.com/articles/s41467-017-00356-3>



李斯特菌引起之C型凝集素5A與TLR2共同活化可增強宿主免疫對抗李斯特菌感染。

李斯特菌可同時活化C型凝集素5A與TLR2及其下游MyD88-p38 與Syk-AKT訊息傳遞鏈。C型凝集素5A與TLR2在嗜中性白血球球的共同活化可增加CXCL8與ROS產生及形成嗜中性白血球胞外網狀結構。在巨噬細胞中C型凝集素5A與TLR2共同活化則可引起發炎小體活化及IL-1 $\beta$ 產生，進而刺激可分泌IL-17A之TCR  $\gamma$  $\delta$  T細胞分化。