

出國報告(出國類別:進修)

骨質疏鬆多基因體分析:
哈佛醫學院 Marcus Institute for Aging
Research

服務機關：國防醫學院公共衛生學系

姓名職稱：張語恬 副教授

派赴國家/地區：美國波士頓

出國期間：113 年 12 月 18 日至 114 年 6 月 18 日

報告日期：114 年 6 月 30 日

摘要

本次短期進修單位為哈佛醫學院隸屬的 Marcus Institute for Aging Research，這是一所專門研究老年問題的機構。此次短修的主要目的是學習和掌握當代分子大數據分析中的多基因體分析技術。期間，我參與了一項關於老年人骨密度的多體學研究，從分析設計、團隊討論、分析執行、結果呈現、文章撰寫與發表等環節中，學習了國外團隊合作的模式及研究方向設定的精神。在此期間，我參加了流行病學、分子基因體學和基礎實驗類的會議與討論，學習了如何從不同角度研究老年人骨質疏鬆的問題，對於國外大型研究規模深受啟發。透過參加不同的會議、活動和社團，我認識了各領域的頂尖專業人士，建立了未來合作的鏈結，並安排本校學生參訪多個研究室。這次短修不僅讓我學習了新的研究分析技術，更重要的是了解了國外研究經費申請、跨團隊合作、高影響力研究方向設定、海外實驗室鏈結和職場文化等方面的內容。這樣的研究文化洗禮對我返台後的研究生涯規劃有莫大的啟發與調整，我也致力於維持海外研究連結，並將資源分享給需要的後進，以永續進修管道，提升國際觀和研究能力。

目錄

摘要.....	2
進修目的.....	4
進修過程.....	4
體驗觀察不同職場文化.....	7
演講、會議.....	8
校外社團參與、圖書資源.....	15
積極擴展對外交流.....	17
凝聚海外國醫人.....	17
鏈結校內學生海外實驗室實習.....	18
心得與建議.....	18

進修目的

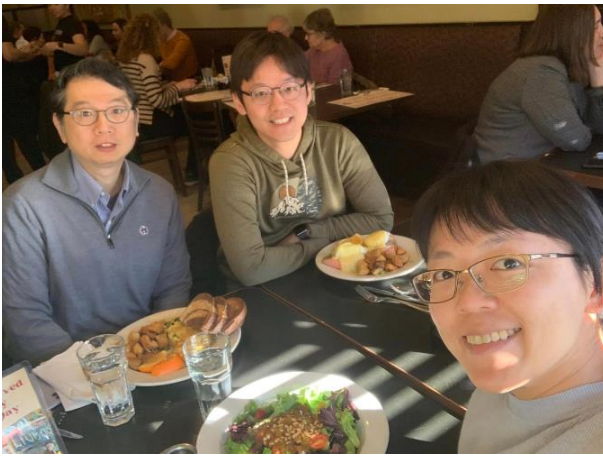
本次出國短期進修的主要目的是學習和掌握當代分子大數據分析中的多基因體分析技術，這是一種正在快速發展並被廣泛應用於疾病研究和治療的前沿方法。通過多基因體分析，我們能夠更深入和全面地了解疾病的起因和機轉，從而為制定更有效的預防和治療策略奠定基礎。尤其是針對老年人群體，骨質疏鬆性跌倒的發生率極高，這不僅對老年人的生理功能和健康狀況造成巨大影響，還可能導致嚴重的後果。因此，深入研究和了解骨質疏鬆的機轉，以及發掘尚未被發現的蛋白質標的，對於制定有效的預防性治療策略具有重要意義。

在本次進修中，我專注於學習最新的多基因體分析技術，這些技術能夠揭示出骨質疏鬆背後的分子機制和潛在的治療靶點。通過進修，我希望能夠掌握這些技術並將其應用於我的研究中，也學習國外的團隊合作方式，希望建立台灣化的團隊合作模式，以期待在研究上能更進一步將研究應用於實際臨床上。此外，本次進修還將使我了解國際上在該領域的最新研究進展和動態，與來自世界各地的專家學者交流，擴展我的專業視野和研究思路，為今後在該領域的研究工作提供新的靈感和方向。進修的另一個重要目的是學習國外團隊的合作方式，了解如何有效地進行高經費及大規模的研究計畫。通過參與國際研究團隊的合作，我將能夠學到先進的管理和協作方法，這將有助於提高我們團隊在大型研究項目中的組織和執行能力。此外，我希望在進修期間建立與各相關實驗室的鏈結，為未來的合作奠定基礎。通過與國際頂尖研究機構的聯繫和合作，我們可以共享資源、知識和技術，進一步推動我們的研究進展，並且在返國後持續開啟更多的計畫合作。

進修過程

Marcus Institute 是美國最大的老年學研究機構之一。該機構擁有 9800 萬美元的研究資金，是全美國家衛生研究院 (National Institutes of Health) 資助機構中排名前 10% 的機構之一。由哈佛醫學院教師指導，提供本科生、醫學生、博士前後研究員等不同階段的臨床研究培訓機會，包括 Advanced Aging Research Training Seminar Seniors (AARTSS)、

T32 Postdoctoral Training Program in Translational Research in Aging、Medical Student Training in Aging Research (MSTAR) Program、Geriatrics Advanced Training Fellowship 等培訓計畫。該機構根植於猶太文化傳統，尊敬長者致力於促進所有老年人的獨立性，並努力在各方面改善老年人的生活體驗。透過提供充滿活力的老年社區，提供全面的個性化、整體照護，進行有影響力的研究，不斷提高老年人的生活質量並為公共決策提供參考，並且培養更多的老年護理提供者。我們的所有努力使得希伯來老年生活成為一個堅定的先驅，為當今的新現實指引方向，並促進所有老年人的獨立和福祉，無論是今天還是未來的世代。



與我的 PI 第一碰面 Dr. Yi-Hsiang Hsu(左)的合照。



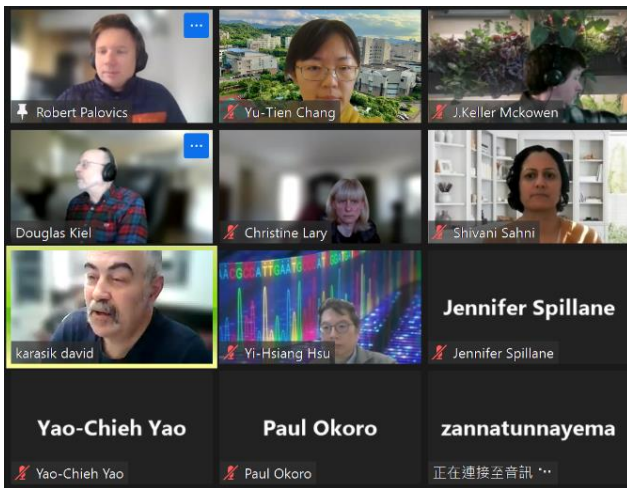
與 Amy 研究員(Brain stimulation 於老人復健的研究)一起在機構前合照



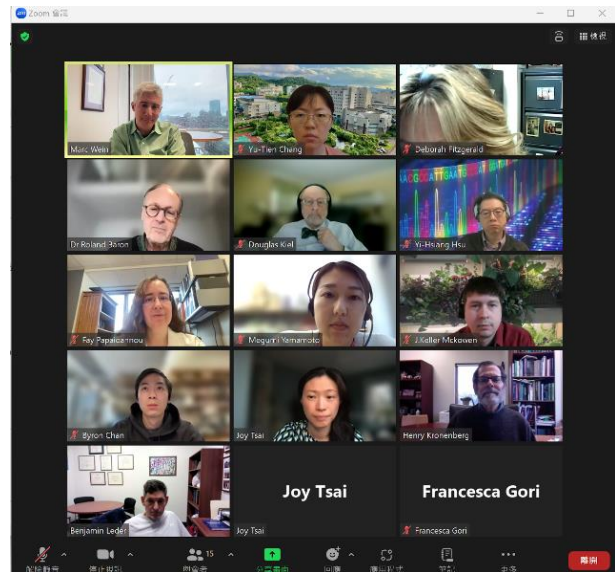
Marcus Institute 屬於 Hebrew SeniorLife 下的一個研究機構，旗下還有許多老人照護機構，照護機構外的一景

為了能獲得我想要學習的方向，一開始即向我的研究室 PI 說明學習目的，如:Multiomics 及 single cell omics 的分析，於是我的 PI 安排我參加相關的團隊研究會議，每週至少有 3 場固

定會議，(1)與 PI 的 weekly meeting- 針對我的研究進度進行討論，(2)Muscle skeletal weekly meeting-機構內研究人員參與，針對老人肌肉骨骼相關研究議題進行討論、(3)omics 會議-由多合作團隊學者進行 paper review 分享、研究 proposal 或是研究初步結果分析討論，(4)P50 Centers Program—Full-Scale Specialized Center Grants 會議，跨機構的 bone mineral density 藥物研究，由臨床收案、老鼠實驗、及生物資訊分析等團隊組成，而我是參與 bioinformatics core team。



Omics 研究團隊會議



P50 研究計畫線上會議

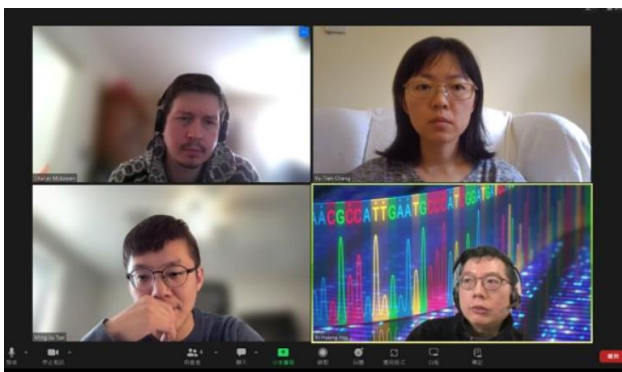


圖:與 PI Dr. Yi-Hsiang Hsu 的研究室內部研究會議

參加 PI 合作的研究團隊會議，使我迅速了解其團隊的研究項目，本人亦主動提出希冀於返國前能主導一個研究分析及文章發表，於是我參與兩項研究分析主題。第一個主題是利用多基因體學分析 (Multiomics analysis) 探討血液中及骨頭切片的蛋白標記，與 lumbar spine bone mineral density (LSBMD)、femoral neck bone mineral density (FNBMD)及骨質疏鬆性骨折

(Osteoporotic fracture) 的蛋白質因果推論研究。第二個主題是利用單細胞 RNA 測序 (single cell RNAseq) 探討某骨密度藥物的治療機制。

體驗觀察不同職場文化

COVID-19 之後，美國的工作模式發生了巨大變化。以我進修的機構為例，他們完全不要求員工進辦公室，採用線上與實體混合的工作模式，並且沒有固定的上班或下班時間，工作非常彈性。我的進修機構非常尊重多元文化，致力於營造友善與包容的工作環境，經常舉辦各種文化活動，例如交換馬克杯活動、團隊猜謎活動 (trivia throwdown)、LGBTQ 聯誼會、讀書會 (reading club)、健行俱樂部 (walking club)、夏日採蘋果活動等。這些活動讓平時在家工作的員工有機會與同仁面對面交流，增進情感聯繫。此外，機構還將不同種族和宗教的國定假日納入假期安排，並因此在 2023 年獲得了 top place to work 的殊榮。



Marcus Institute 舉辦的團隊猜謎活動 (triviathrowdown) 活動，促進員工間的團結凝聚力。



Marcus Institute 外觀



MUSC team 研究團隊的 team party

演講、會議

參加哈佛公衛學院院長就職演說

波士頓是醫療、生技與資訊的樞紐中心，擁有麻省理工學院（MIT）、哈佛大學及麻州總醫院等頂尖機構。這些機構匯聚於此，舉辦了許多高端會議與大師級講座。2023年1月10日，參加了哈佛公共衛生學院新任院長 Andrea Baccarelli 的就職典禮。Andrea Baccarelli 是一位義大利人，他於就職演說中提及，未來的幾十年裡，他將肩負重任，帶領公共衛生學院改變世界，並強調公共衛生學院不僅僅是一個研究和教學機構，更重要的是如何改善這個世界，如諺語所說的「Dream big, do big」。在這樣的場合中，我有機會認識來自各國的學者，並建立了寶貴的人際交流網絡。



圖：參加哈佛公衛學院 new Dean Andrea Baccarelli(左上)就職典禮。

哈佛大學舉辦之 *STUDIO* 交流演講

The Harvard Chan Studio 專注於舉辦學校的頂級現場和線上直播活動，這個工作室匯聚了全球在衛生政策、倡導、工業等領域的領導者，為學術交流和公共衛生討論提供了一個重要的平台，推出一系列的交流講座，我參加了 2023 年 2 月 6 日” Reducing cancer through nutrition” 議題，時間為 30 分鐘，將科學研究結果以科普化的方式傳遞給大眾，錄影的內容會放到 Youtube 等網路平台提供線上觀看(<https://www.youtube.com/watch?v=DT0xQQ54oPU>)。 每年全球有超過 1800 萬人被診斷出患有癌症，其中近 25%的病例可以通過改善營養來預防。然而，關於飲食建議，存在著許多迷思和錯誤信息。本次座談會將探討飲食與癌症之間的關聯，並提供基於科學的降低風險的建議，以及選擇和準備健康膳食的實用建議。 **SPEAKERS**
Edward Giovannucci Professor of Nutrition and Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health **Eliza Leone** Registered Dietitian and Wellness Manager at Restaurant Associates, Harvard Medical School **Timothy Rebbeck** Vincent L. Gregory, Jr. Professor of Cancer Prevention, Harvard T.H. Chan School of Public Health **MODERATOR Gabrielle Emanuel** Senior Health and Science Reporter, WBUR

這次講座內容提及，健康飲食可以顯著改善 10%到 20%的罹患癌症風險。專家強調，應優先攝取植物油，如酪梨油和橄欖油，並盡量少吃動物性油脂。這是因為致癌的路徑與糖尿病和心血管疾病的影響路徑非常相似，高脂肪和高糖飲食是共同風險因素。

蛋白質的攝取可從豆腐、奶蛋類和植物性蛋白中獲得，而避免使用加工食品則是另一重要原則。控制每日總熱量攝取，不超過建議值，對健康有益。就像以前聽說的「吃飯只吃七分飽」，有助於減少身體負擔，維持健康體重。

補充性的營養素如維他命，可以彌補飲食中的不足，但不能替代正常飲食，因為正常飲食中的營養素更易被吸收。長期研究證實，維他命 D 能減少癌症發生，特別對於高緯度國家的人民尤其重要。綜合維他命經過 10 年的追蹤研究，顯示不會對人體產生負面影響。

間歇性斷食法（16:8）研究證實不會增加癌症風險，且能降低體重，但需要持久堅持，否則復胖更嚴重。酒類已被國際認定為第一級致癌物，不論攝取量多少都存在危害。雖然每天一點紅酒有助於心血管健康，但其壞處可能更多，因此飲酒應節制。

監控健康飲食的達成度相當困難，但可以通過體重監控來衡量，因為肥胖與多種疾病相關。針對糖尿病患者的 GLP-1 agonist 雖能有效控制血糖並幫助減重，但常見副作用包括噁心、嘔吐和腹瀉，對於藥物仍需謹慎使用。這次課程讓我深刻體會到健康飲食的重要性，也為我未來的飲食習慣提供了寶貴的指導。



哈佛大學舉辦之 DF/HCC Microbiome Symposium Workshop

於 2023 年 5 月 14 日參加 DF/HCC Microbiome Symposium Workshop – Microbiome in Population Studies: Methodology and Application，議程為(1)Decoding diet in clinical populations using novel methods (LawrenceDavid) (2) Prospective microbiome studies in established cohorts:

an overview(Mingyang Song) (3) Patient-derived clinical biobanks for complementary multi-omic discovery (David Drew) (4) Microbiome studies in prospective cohorts: Methodological considerations and applications in colorectal cancer research (Emily Vogtmann) (5) A Tour of the bioBakery: Computational Tools for Microbial Community Analysis (Eric Franzosa) (6) Human microbiome configuration associates with cancer characteristics and patient outcome (Francesco Asnicar)。此次工作坊學習到很多新的 microbiome 及營養代謝檢測的方法與技術，如: FoodSeq，是一種將 DNA 定序技術應用於人類大便的技術，以獲得有關所消耗食物分類群的客觀資訊。



哈佛 Dunham Lectureship 大師系列演講

2023 年 4 月 11 日參加了每年舉辦乙次的哈佛 Dunham Lectureship 大師系列演講，今年邀請的是 2020 年諾貝爾化學獎得主 Jennifer Anne Doudna，一位來自美國的生物學家，她與法國科學家 Emmanuelle Charpentier 共同因開發 CRISPR/Cas9 基因編輯技術而獲得該年度的諾貝爾化學獎，這一突破開啟了新的科學里程碑。今天的演講讓我深刻領悟到一個小道理：要勇於追求夢想，並學會將困難視為簡單的一部分。當你身臨其境，聆聽大師們的研究成果時，似乎會感到自己與他們的距離更近了一步。這讓我想起為什麼有些行業會有所謂的「世家」，例如總統世家、醫師世家等等，因為他們從小便耳濡目染在相應的環境中，對於這些領域的事物並不會感到遙不可及。因此，他們能以一種正常、簡單的心態來面對我們認為困難的事情，積極朝著目標邁進。示範作用的重要性不容忽視，這也同樣適用於研究的道路上。我深思自己在研究中遇到的困難，現在明白應該以一種簡單、堅定的心態來應對，逐步、踏實地邁向成功的目標。



實驗室參訪與旁聽課程



參訪哈佛醫學院生物醫學資訊學系



余老師(上圖中)上課情形

我有幸參訪了哈佛醫學院生物醫學資訊學系余坤興（Kung Sing Yu）老師的實驗室，余老師的主要研究領域是病理 AI 影像辨識，進修期間也旁聽了余老師的 "Deep Learning in Biomedical Data"課程。余老師在臺大醫學系畢業後，前往 Stanford 大學進修，並在哈佛醫學院取得 PhD 學位後任教。除了學習新知識，我也學習了余老師的教學方式。他的簡報非常淺顯易懂，解說幽默有趣。課程要求學生在課前預習講義內容，並進行課前實作練習。在課程的後半段，余老師會快速講解，而不是逐步帶領學生操作。課程的團體報告作業要求各組選擇自己感興趣的主題，並在期末進行實戰分析和報告。

參加國際會議- NextGen Omics

第一次參加了在波士頓舉辦的國際會議「NextGen Omics」，原本需要 2-3 萬台幣的註冊費，因我持有哈佛的電子郵件信箱，所以可以免費參加。這場會議全部圍繞單細胞轉錄組學（包括空間轉錄體學）的分析技術、平台與研究應用。會場設有四個會議室，提供了許多精彩的演講供選擇，每個演講只有 20 分鐘，時間安排非常合理。會場內還有許多廠商展示他們開

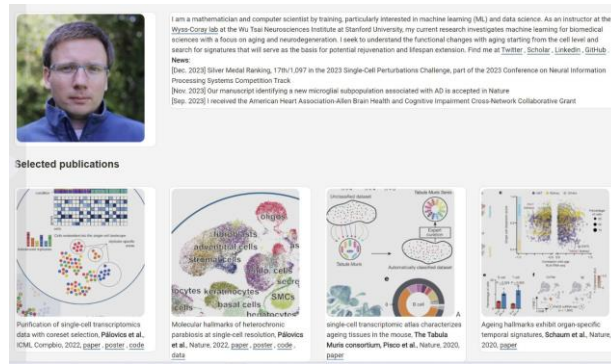
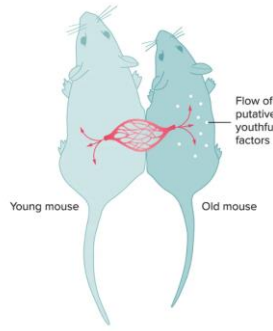
發的單細胞分析系統平台，這些平台使單細胞分析流程化和數據儲存雲端化，避免了實驗室自行建立硬體設備的需求。平台一年的註冊費用約為 4000 多美元，價格相對合理，這讓我考慮在未來的研究中使用這些平台。



聽取發表多篇 *Nature* 年輕學者演講

Robert Palovics 是一名匈牙利年輕學者，他的專長為數學和計算機科學，目前在 Wu Tsai Neurosciences Institute at Stanford University 的 Wyss-Coray 實驗室擔任教師，發表了多篇的 *Nature* 本刊文章，研究主要探索應用機器學習技術於生物醫學科學，尤其關注老化和神經退行性疾病領域。其中最令我驚訝的新研究發現是 *rejuvenation*，將年老的老鼠與年輕老鼠的血管對接後進行觀察，年老老鼠的老化指標有明顯下降年輕化，也就是一種回春的概念，也許未來人類有技術可以減緩老化的發生

Mixing young and old blood flows



校外社團參與、圖書資源

波士頓有許多台灣人，並且有許多值得參加的社團，如波士頓台灣生物技術協會（Boston Taiwanese Biotechnology Association,

BTBA）和波士頓台灣醫師協會

（Boston Taiwanese Physician

Association, BTPA）等。這些社團是建

立研究和就業人脈的好地方，成員之

間會相互交流和幫助，對於初次來波

士頓安頓的人特別有幫助。此外，這

些社團還會舉辦許多活動，包括職涯

發展、學術研究、最新知識分享和大

師座談等，為會員提供豐富的資源和學習機會。加入這些社團，不僅能夠擴展人脈，還能夠

獲得寶貴的經驗和知識。



參加 BTBA- Spatial transcriptomics application from bench to industry，介紹 spatial transcriptomics 在腦神經研究的應用與產業界的應用。

除了台灣人的社團，波士頓還有其他運動性社團，例如 MIT 賽跑俱樂部（MIT Race Club）。這個社團由 MIT 的學生和研究員發起，每週六上午會在查爾斯河（Charles River）周圍進行跑步活動。活動結束後，成員們會到咖啡廳交流，這提供了一個認識優秀 MIT 研究員以及波士頓新創或創投公司老闆和員工的機會。通過參加這些活動，可以了解科技與新創公司的文化和業務內容，擴展見聞，了解產學發展的最新動態。這是一個輕鬆愉快的場合，讓人們在運動中建立聯繫並獲取寶貴的資訊。



建議到波士頓時，一定要去辦理圖書館證。我辦的是 Brookline Library 的圖書館證，這裡的圖書館資源非常豐富，不僅可以借書和影片，還有大量的親子書籍，甚至可以借桌遊。此外，圖書館還會免費提供交通卡（Charles Card）。更重要的是，通過圖書館的網站，可以預訂免費或折扣的博物館、美術館、動物園和海洋公園等景點的門票。這些資源不僅豐富了生活，還能讓你在波士頓探索更多有趣的地方。

積極擴展對外交流

除了本身進修機構外，從朋友圈中積極拜訪各大實驗室尋求計畫合作參與之機會，圖中為我到 Mass General Brigham Massachusetts Ear And Eye 的實驗室，一起討論 single cell RNAseq 於掌腱膜攣縮症(Dupuytren's contracture)的初步分析結果。



凝聚海外國醫人

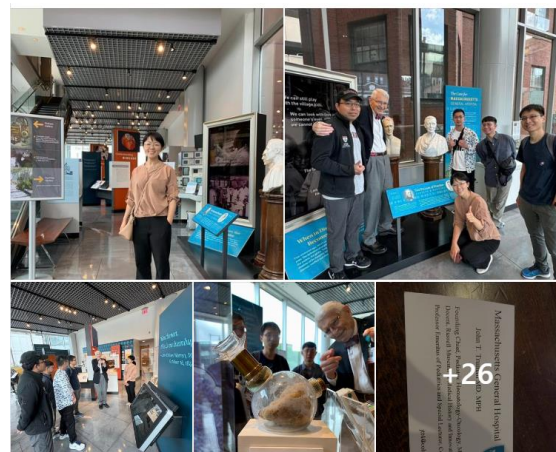
趁著這次的短期進修，我們成立了「國醫人在美國」

(<https://www.facebook.com/groups/379376724773963>) 的社群，希望尋覓在美國進修的國醫

人，並建立彼此之間的連結和互聯網，使此社群將成為一個交流互助平台，不僅為在美國進修的同仁提供支持和資源，也為未來計畫在美國進修的人提供諮詢管道。這樣的社群對於找尋合適的研究實驗室非常有幫助，

成員們可以分享他們的經驗、建議和資源，幫助彼此更順利地融入美國的學術環境。同時，這也有助於建立國防部在海外的交流管道，促進國際間的學術合作與交流。這個社群的建立不僅是一個聯繫人際網絡的平台，也是促進專業發展和知識分享的重要工具，希望能為所有加入的成員帶來實質的價值和支持。

藉由這樣平台的主動鏈結，國醫人與國醫人的朋友們會彼此分享資訊，並一起約前往各個地方進





行參訪，如：麻州總醫院博物館，並相約一起參加波士頓路跑比賽。

鏈結校內學生海外實驗室實習

在進修期間，也協助校內兩位醫學生至波士頓進行海外實驗室見習兩個月，從中繼續連結我與本次進修實驗室的鏈結，也期待



國醫人於波士頓哈佛公衛學院相聚並討論研究計畫



帶國醫學生及學弟至麻州總醫院研究機構參訪夏鵬老師實驗室(心血管藥物治療老鼠實驗)

這鏈結於返台後持續維持。期間帶學生至哈佛公衛學院及麻州總醫院拜訪目前正在短修的國醫醫師，並至麻州總醫院研究機構參訪夏鵬老師實驗室。

心得與建議

在美國進行短期進修期間，我有機會參觀國際知名研究室與頂尖研究人員，讓我深刻體會到建立國外短期進修人員及國外實驗室聯絡網的重要性，這樣的平台不僅能夠促進研究人員之間的交流與合作，還可以為後續欲前往該實驗室研究人員實用的申請資訊與引薦管道，也有助於國防部所屬單位與國外頂尖實驗室與研究人員，保持長遠的合作互動關係，而不僅僅只有個人的有限鏈結，將這些由多位進修人員與資金投入的難能關係網路持續保留，發揮最大效益。

具體建議如下：

1. **建立國際聯絡網絡**：利用現有的社交媒體平台（如: Facebook、LinkedIn、ResearchGate、Facebook）和專業學術平台，創建一個專門針對國外進修人員的社群。這個社群應該包括已經完成進修的研究人員和正在進行進修的研究人員，以便分享經驗和提供支持。
2. **定期舉辦線上和線下活動**：通過舉辦研討會、講座和工作坊等活動，促進國內外研究人員之間的互動和合作。這些活動可以在線上進行，也可以定期組織實體聚會，增進彼此的了解和交流。
3. **持續保持與國外實驗室之合作**。