

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：開會)

參加國際生物技術暨奈米技術研討會

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局
出國人職稱：科長
姓名：邱進益
出國地點：美國
出國期間：92年2月22日~3月1日
報告日期：92年5月22日

J0/c09>00945

公務出國報告提要

頁數: 22 含附件: 否

報告名稱:

國際生物技術暨奈米技術研討會

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

邱進益 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第二組 科長

出國類別: 其他

出國地區: 美國

出國期間: 民國 92 年 02 月 22 日 - 民國 92 年 03 月 01 日

報告日期: 民國 92 年 05 月 24 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞: 生物技術, 奈米技術, 資訊技術, 認知科學

內容摘要: 生物技術、奈米技術、資訊技術及認知科學的結合被預言是人類二十一世紀的工業革命，其對人類健康、財富及安全的影響將遠勝於二十世紀中的抗生素、積體電路與人造高分子。對於生物技術產業，政府亦將結合民間及公家財力，投入二百七十三億台幣於新竹科學園區附近成立佔地38.3公頃之生物技術園區，預計於西元2025年將為國家帶來四百二十四億元的經濟利益。本局近年來受理生技藥品的案件逐年增加，雖然這些產品目前大多數來自歐、美及日本等先進國家，但相信隨著生技園區的成立，國產的生技產品將會逐漸的進入國內市場。為掌握未來生物技術發展新趨勢並了解其與現在正熱門的奈米技術結合的現況，特於92年2月22日至3月1日共八天，赴美國舊金山參加2003年國際生物技術暨奈米技術研討會，會議過程採生物技術研討會與奈米技術研討會並行進行，生物技術研討會主要討論生物晶片設計、藥物設計及分子醫藥和計算生物學等，奈米技術則著重於奈米材料及其結構、微電子電機系統及氫電子膜燃料電池等議題之討論，會議帶出的信息顯示結合生物技術及奈米技術的產品如生物晶片及診斷試劑等將為短期內最先被開發生產的生技產品。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘要

生物技術、奈米技術、資訊技術及認知科學的結合被預言是人類二十一世紀的工業革命，其對人類健康、財富及安全的影響將遠勝於二十世紀中的抗生素、積體電路與人造高分子。對於生物技術產業，政府亦將結合民間及公家財力，投入二百七十三億台幣於新竹科學園區附近成立佔地 38.3 公頃之生物技術園區，預計於西元 2025 年將為國家帶來四百二十四億元的經濟利益。本局近年來受理生技藥品的案件逐年增加，雖然這些產品目前大多數來自歐、美及日本等先進國家，但相信隨著生技園區的成立，國產的生技產品將會逐漸的進入國內市場。為掌握未來生物技術發展新趨勢並了解其與現在正熱門的奈米技術結合的現況，特於 92 年 2 月 22 日至 3 月 1 日共八天，赴美國舊金山參加 2003 年國際生物技術暨奈米技術研討會，會議過程採生物技術研討會與奈米技術研討會並行進行，生物技術研討會主要討論生物晶片設計、藥物設計及分子醫藥和計算生物學等，奈米技術則著重於奈米材料及其結構、微電子電機系統及氫電子膜燃料電池等議題之討論，會議帶出的信息顯示結合生物技術及奈米技術的產品如生物晶片及診斷試劑等將為短期內最先被開發生產的生技產品。

關鍵詞：生物技術、奈米技術、資訊技術、認知科學

目次

摘要	i
目次	ii
一、目的	1
二、行程及工作記要	2
三、會議內容重點	3
(一)、主辦單位——NSTI 簡介	3
(二)、生物技術研討會	3
1. 議題一：從射流學到蛋白質學——談生物晶片之設計、微陣列 與蛋白晶片、實驗室型晶片	3
2. 議題二：藥物設計及分子藥物	6
3. 議題三：計算生物學	10
4. 議題四：微電子電機系統之生物應用暨生物分子分析	11
(三)、奈米技術研討會	12
1. 議題一：奈米設備及系統——奈米碳管	12
2. 議題二：PEM 燃料電池	14
3. 議題三：奈米粒子及其物化性質	15
4. 議題四：晶片 (wafer), MEMS, 半導體之加工、設計及應用	17
四、心得與建議	18

一、 目的

生物技術已被世界公認為二十一世紀最具發展潛力之科技，由於其應用範圍廣泛，涵蓋醫藥、食品、環保、能源等工業，以及農、林、漁、牧、海洋等產業，關係國計民生及人類福祉。政府有鑑於此，於民國七十一年頒佈『科學技術發展方案』，明訂「生物技術」為八大重點科技之一，積極規劃推動。行政院更於民國八十四年八月頒訂了「加強生物技術產業推動方案」，並為了推動方案之執行成立「行政院生物技術產業指導小組」，協調各相關部會署依據工作項目的分工，全力以赴，預期達到「公元二〇一〇年前產出十八家生技成功投資案例」的目標。生技藥品及其相關之醫療產品之查驗登記檢驗為本局業務執掌之一，近年來該類產品之查驗案件逐年增加，為掌握生物技術發展趨勢以及未來整合奈米技術之新興產品走向，特於今年赴美參加國際生物技術暨奈米技術研討會，以便及早規劃相關產品之檢驗規範及對未來國內相關生技廠商作必要之輔導措施。

二、 行程及工作記要

日期	工作記要
二月二十二日	啟程 (台北→舊金山)
二月二十三日	報到暨出席專題演講
二月二十四日	出席生物技術研討會
二月二十五日	出席生物技術研討會
二月二十六日	出席生物技術研討會
二月二十七日	出席生物技術研討會
二月二十八日	出席奈米技術研討會
三月一日	返程

三、 會議內容重點

(一)、主辦單位—NSTI 簡介

NSTI 是 Nano Science and Technology Institute 的簡稱，1997 年成立於美國麻州劍橋，為一非營利組織，經費來自於工業界、學術研究單位、學會社團及私人企業和亞洲、歐洲國際相關單位的贊助。主要任務著重於對生物技術、奈米和微米等技術之提升和整合。除了提供全世界工業界及政府組織技術和資訊服務外，NSTI 自 1998 年在加州 Santa Clara 舉辦整合了生技、半導體、藥物、材料、能源、化學、微電子電機系統、太空和國防等相關領域的研討會後，這項整合研討會議演變成如今每年舉辦之生物技術暨奈米技術研討會和商展，除了研討會外，NSTI 每年更出版 1,500 頁以上有關奈米、微米和生物技術領域之科學進展報告，免費提供並幫助有需要協助之小規模技術團體之提升和整合。

(二)、生物技術研討會

1. 議題一：從射流學到蛋白質學——談生物晶片之設計、微陣列與蛋白晶片、實驗室型晶片

本議題主要由十七位研究晶片領域之科學家，針對各種形態晶片最新發展及應用提出報告和討論。其中一組來自美國休士頓大學由高小蓮(Xiaolian Gao)博士團隊主導的有關在微晶片上平行合成 peptide 的研究，獲得與會學者一致的讚賞。其利用數位光板印刷術 (photolithography) 及去保護步驟中之光產酸法(photogenerated acid)，能快速有效的在個別定址的微晶片中合成 peptide，約每平方公分面積可合成四千個 peptides。經以 P53 抗體篩選測試抗原基(epitope)，結果能清楚顯現結合圖譜。此種在微晶片中快速合成 peptide 的技術對於藥物的篩選將是一項極有力的工具。

此外，傳統以硫酸十二酯鈉聚丙烯醯胺膠體電泳(SDS-PAGE)分析蛋白一直是標準的方法，此方法過去延續了三十年未曾改變過。然而，在自動化和高度產出的需求下，藉由微射流(microfluidics)技術提供了蛋白分析的另一選擇，以晶片為基礎的蛋白分析儀亦已被開發，其中安捷倫 2100 生物分析儀(Agilent 2100 bioanalyzer)以其具有快速、容易操作、數據自動分析和其良好的再現性等優點，獲得與會學者的一致青睞。

在蛋白晶片的設計上，由於使用材質的關係，在蝕刻的管道上往往對蛋白質造成吸附，因此對於在蛋白晶片上進行層析分析，會有再現性不佳的情況，本次會議中討論到一先進的技術——表面強化之雷射去吸附離子化技術 (surface-enhanced laser desorption-ionization, SELDI)，大大改善了上述在蛋白晶片滯留層析分析 (retentate chromatography, RC) 再現性不佳之缺點，結合質譜光譜分析 (mass spectrometry, MS) 形成所謂的 SELDI-RC-MS 新的層析技術。

蛋白微陣列應用於微生物 (如 *E. coli* 0157:H7 及 *Renibacterium salmoninarum*) 之檢測在本議題中亦被報告，其晶片製造應用了微接觸印刷 (microcontact printing, μ CP) 和微射流技術將抗體印製在晶片上，並藉由掃描探針顯微鏡 (scanning probe microscopy) 及螢光顯微鏡檢測其結果，發現目標微生物對於相對應的抗體比非對應者具有較高結合之選擇性，此蛋白陣列的發展將是微生物感應分析及蛋白或酵素分析上極有用之平台。

雖然微射流系統 (microfluidic system) 幾乎是生物晶片製造之技術所在，然而對應用於蛋白質學研究及所使用之實

實驗室型矽晶微系統，最少尚需包含下列幾個單元，像消化巢室、溶離管柱、幫浦系統以及一個內建有奈米電噴射離子化之設備。因此，在實驗室型晶片的設計上，除了技術及材質考量外，微電子電機系統(MEMS)的使用及粒子在微電場移動所受電流體力學的影響均是待克服的課題。在本議題中對於這些相關的技術有多位學者提出報告。此外，對於愛滋海默症(Alzheimer disease)的診斷晶片、水污染監測晶片以及偵測單一細胞生理之分析晶片的開發亦在此議題中被報告並熱烈的討論。

總之，蛋白微陣列晶片、PCR 晶片以及實驗室型晶片等之開發與應用，已經隨著微射流技術之進步而蓬勃發展，這些晶片的用途分布廣泛，從藥物篩選、診斷分析到水質監測不一而足，也將是生物技術結合奈米技術短程內最先會被開發的產品。

2. 議題二：藥物設計及分子藥物

在新近藥物研發方法上有幾個策略在本議題中發表討論：

2.1. 組合化學法(combinatorial chemistry)

在過去一段期間裡，以電腦為基礎之分子模式被認為是最有效之新藥物探討方法。此方法係藉由增加受體和酵素三度空間之特性，利用現在之電腦科技探討所設計出來的化學分子與上述之生物標的物互相作用的情形，這種技術一般被認為是相當聰明的作法。本次研討會學者對於組合化學法發展上提供了更新近的成果。在藥物化學分子的合成上，學者提出系統性及重複性共價連結組成具不同構築區塊 (building blocks) 且彼此分子結構互異之大型陣列之藥物化學組合庫。新的藥物化學組合庫之合成及分析工具有：分子對接演算法 (molecular docking algorithms)、核磁共振之蛋白結合位圖譜分析法 (mapping of protein binding sites by nuclear magnetic resonance)、對掌性 HPLC 使用之高選擇性光學異構物選擇器、光導引合成法和蛋白相似模型法等，這些預期作為藥物合成及分析工具均於會議中被報告提出。

2.2. 高產出篩選、超高產出篩選及高內容篩選(high throughput screening, ultra high throughput screening, and high content screening, HCS)

藉由組合化學生產大量且廣泛的化合物，以及能在極短的時間內測試完成這些化合物或自然物的高產出篩選或超高產出篩選技術，使得新藥物的開發時程大幅縮減。隨著機器手臂、自動化及微小化技術的引進，篩選及分析的步驟，從化合物的添加到數據的收集得以完全自動化，使一天二十四小時，一禮拜七天，天天均能連續的作篩選操作和分析。報告指出，一些較具規模藥廠的工作站在一天之內就能完成 50,000 種化合物的篩選，一年可達到一億種的篩選，這些篩選當然有賴各方面發展的配合，會議報告除了有 1536 凹槽微量分析盤的發展設計外，甚至多重形態高達 9600 凹槽的微量分析盤亦被發表，配合蛋白微陣列晶片的發展，高產出率的藥物篩選將進入另一境界。

高內容的篩選(HCS)被定義為：以自動化陣列篩選儀(ArrayScan™)配合螢光試劑，偵測標的物在細胞

內呈現的功能與時間和空間相對應之資訊。因此，HCS 整合了以細胞為基礎的分析，高解析螢光顯微鏡和細胞及次細胞內自動分析之影像處理演算技術，HCS 使得以往缺乏較客觀有效測量細胞生理現象，例如：細胞形態改變、細胞分化、細胞架構改變、細胞與細胞間之交互作用、趨化性、移動性和空間的分布改變等，得以有效的以數據呈現，這種讓目標藥物在細胞內的作用以三度空間的數據解析，使得藥物篩選的命中率勝過隨機篩選約 10~100 倍。除了螢光顯微鏡外，冷凍脆裂電子顯微鏡(Freeze-fracture electron microscopy)技術應用於藥物和基因傳送時的奈米結構解析也在這次會議中發表，對於藥物和基因與細胞作用在奈米尺度下的分析呈現能更清楚的看見，這也是藥物篩選上一項極有利的工具。

抗生素的發展近十年來已經遭遇到了瓶頸，預估未來的十年也不大可能有新的抗生素出現，但是人類對抗細菌引致疾病的戰爭卻一直持續著，因此尋找新的抗菌化合物是許多藥廠的目標之一，由青黴素起源的相關抗生素例如：ampicillin, amoxicillin 等以

及頭孢菌素例如：cephalexin, cephradine 等其抑
菌機制均在於抑制細菌細胞壁的生合成，而合成細胞
壁中之一關鍵酵素 alanine racemase 更是上述抗生
素抑制的重點，因此目前透過組合化學合成的機制，
設計 alanine racemase 抑制藥物是尋求新抗生素的
快速管道，本次會議 Krause 等人就發表幾種 alanine
racemase 的抑制劑，目前已正進行臨床試驗的階
段。此外，對於 Kinases 抑制劑及 HIV 病毒內極重要
的酵素——integrase 之抑制劑，和對抗肺結核和瘧
疾的新藥物開發均在本次會議中發表。

3. 議題三：計算生物學 (Computational Biology)

計算生物學是一跨越電腦科學及生物學領域的研
究，旨在利用電腦的演算能力解答分子生物學範疇內之問
題，大部分在研究找出蛋白質和 DNA 之模式和這些模式
於生物功能上之圖譜解析。有趣的是本議題之報告者絕大
多數來自亞洲，有日本學者發表以數學模式計算在微系統
內生產基因重組內核酸酵素(recombinant endonuclease)之
動力學，此數學模式可以計算出微米生物反應器之最適尺
寸、流速以及分離蛋白之分配係數，本研究對於微米分離

器之設計提供許多有利的數據。另一日本學者提出所謂 CONFLEX 程式用於預測 polypeptide 之構型和折疊行為，若此程式演算無誤，對於各式的蛋白將可由氨基酸順序預測其折疊樣式，對於藥物研發或生物技術蛋白產品生產將有莫大助益。此外，有來自台灣交通大學呂教授報告依據蛋白的順序以統計演算法作為蛋白穩定性預測之分類工具，惟是否能準確的應用於所有的蛋白穩定性預測，則有待本研究者提供給相同領域研究者作更多的測試。韓國學者利用所謂神經網路和遺傳演算法將 cDNA 微陣列數據分析作為癌症預測分類，依其多項統計結果發現以此演算法可達 96% 之準確度。

4. 議題四：微電子電機系統(Microelectromechanical System, MEMS)之生物系統應用暨生物分子分析

原子力顯微鏡(atomic-force microscope, AFM)之懸背樑(cantilever)不僅在掃描探針顯微鏡術(scanning probe microscopy)上佔極重要之地位，在許多表面科學的應用亦是不可或缺，此外，AFM 之微機械懸背樑在許多微機械感測器中亦是重要的組件，最近的研究有利用 AFM 之懸背樑作為不同的感測器來區分 DNA 寡核酸者、測量 pH

值的改變或分子吸附、吸收之表面應力的改變。這些應用均藉由受測表面的改變導致表面應力的變更，使得照射到懸背樑的雷射光產生折射，此折射結果可藉由 Stoney's 公式作預測和詮釋。由於測量微小數量的物質能力特別是微生物，對醫學的診斷和國防安全是極重要的課題，因此工程化的微機械系統就提供了建構多功能、高敏感、及時及具免疫特異性生物偵測器的方向。本議題學者探討以微懸背樑為基礎的病原菌檢測，發現以氮化矽(silicon nitride)製成之微懸背樑感測器可應用於沙門氏桿菌之偵測，掃描電子顯微鏡圖像顯示，當吸附之細菌量少於 25 個，以此方式偵測可得最佳之折射對應值。此外，有些學者報告，藉由改變微懸背樑的組成及結構，此種 MEMS 感測器亦可作為新藥物的篩選。綜觀之，本方法具高敏感度、所需分析體積少、在液體及空氣中之微生物均能及時偵測，且便於攜帶和具可植入性，尤其是製造門檻不高且費用低，因此有可能不久會被開發為新的產品。

(三)、奈米技術研討會

1. 議題一：奈米設備及系統——奈米碳管 (carbon nanotube)

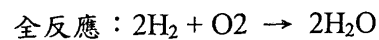
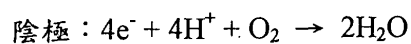
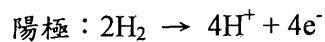
近幾年，全球各主要科技先進國家或區域如美國、歐盟、日本等紛紛地推動奈米科技，其中以二〇〇一年一月美國前總統柯林頓在加州理工學院所宣布的『國家型奈米科技先導計畫』尤具指標意義，其以大幅增加政府的奈米科技研發經費至將近五億美金，來宣示美國要在二十一世紀初達到奈米領域領先的決心。我國也在去年推動跨部會的『奈米國家型科技計畫』，預計整合國科會、經濟部、教育部等的資源，以六年一百九十二億元新台幣的經費來推動，因此奈米科技前景可期。奈米科技的定義係指在 1~100 奈米(nanometer, nm) 尺度下操控物質，以製作、了解與使用具奈米結構的材料、元件及系統。1 nm 等於十億分之一米，約為 10 個氫原子並肩排在一起的長度，而 10 nm 等於大約人類頭髮直徑的三萬五千分之一。因此，要在這種尺度下操控物質唯有藉助電子顯微鏡。

奈米碳管係奈米科技產物中最具指標意義之新結構材料，直徑 1.2 奈米的碳管，已被應用於新一代電腦的電子元件及顯示器上，較大直徑的奈米管亦有應用於醫療器材者。本次奈米會議中第一天第一場的主要演講者 Dr. Avouris (IBM 資深科學家)，就是談論有關奈米碳管的電子學，其他有關奈

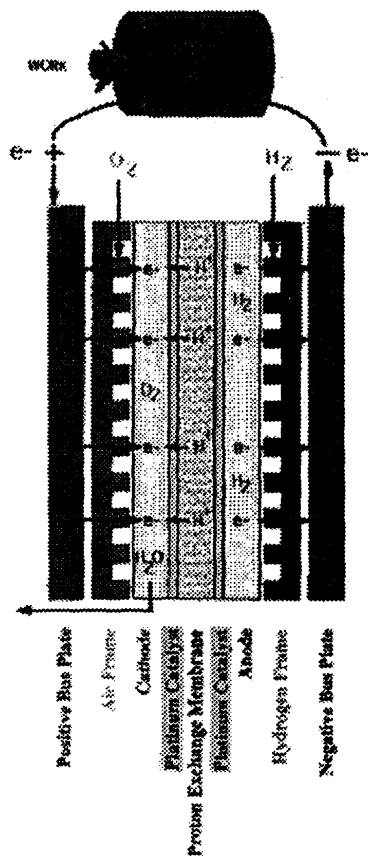
米碳管的結構、性質及其相關應用的發表更多達近二十篇，
可見奈米碳管儼然已成奈米技術代言產品。

2. 議題二：PEM 燃料電池

PEM 係 Proton Exchange Membrane 的縮寫，又稱聚合物電極膜，PEM 燃料電池係應用簡單的化學過程結合氫和氧成為水，在此過程中產生電流；在化學上，此過程就如同電解的逆反應。其步驟為 1.陽極氫分子藉由白金的催化釋放電子形成氫離子。2.電子經由外部電路流到陰極而產生電流，此電流經由電子設備（如：電子馬達）而作功。3.質子交換膜讓質子流過，但阻止電子的通過，結果電子經由外在電路流到陰極，而氫離子（質子）直接由質子交換膜流到陰極並與氧分子結合形成水。4.藉此，氫燃料氧化形成水並產生電和有用的功。5.此電池只產生水和熱不會有污染。6.其方程式如下：



PEM 燃料電池如下圖：



PEM 在奈米技術研討會中也是重要議題之一，有發表新燃料電極之發展應用者、有奈米粒子之催化應用者、PEM 燃料電池之水管理的數學模式、環境對 PEM 燃料電池奈米催化劑影響評估等等，共有十數篇發表。顯示在環保意識抬頭下，PEM 燃料電池普遍受到重視，加上奈米技術的配合，奈米催化粒子的應用將有助於該燃料電池的革新和開發。

3. 議題三：奈米粒子及其物化性質

當物質奈米化時會有性質的改變，大體上是由於尺寸微縮產

生的表面效應和體積效應所導致。表面效應：物質表面原子因所接觸的外在環境不同，其性質理當不同於內部原子。當物質的結構尺寸大時，排列在表面上的原子數目佔所有組成原子的極微比例，因此物質特性由內部原子主宰。但是，當結構尺寸小到奈米尺度時，表面原子所佔的比例增加到不可忽略的程度，這時物質的特性自然逐漸偏離人們所熟悉的大尺度性質。以一個粒徑為 10 奈米的球形粒子為例，其表面原子約佔全部組成原子的百分之二十。體積效應：當物質結構大時，所含原子數可視為無窮，因此其總體電子能階形成一連續帶狀。當結構尺寸小至奈米尺度時，原子數大幅減少，其總體電子能階不再是連續帶狀，而是不連續跳躍式的分布。這種電子能階間隙結構尺寸大小而有些許改變現象，造成某些性質，特別是光電性質，隨結構尺寸大小而變，是為體積效應。本議題被報告之奈米粒子有錫、金、鈷、鎘、鈇、鈇、硒化鎘奈米晶體、銀鈇合金、氧化鐵鈇(CoFe_2O_4)以及磁鐵礦等從 X 光吸收光譜、單一電子旋轉共振及振動、拉曼光譜分析和相關的化學活性效應等均在本議題有充分的討論。奈米粒子或合金例如：CdSe-ZnS 量子點 (Quantum dots) 具螢光特性，可經由粒子表面修飾而結合基因工程蛋白，在生物醫學用途可作為感測、造影、免疫分析和其

他診斷應用。

4. 議題四：晶片(wafer)、MEMS、半導體 (semiconductors) 之加工、設計及應用

本議題所報告有關晶片、MEMS 和半導體之加工、設計及應用涵蓋的範圍極廣，約有百篇報告在本會議發表，由於本議題包含電子、微機電、物理等學門，與本人專長背景差異頗大，實在無法深入領略研究報告之內涵，茲略舉一些代表性報告，有興趣讀者可與本人聯繫以提供相關資料。如：以塑化微機械及微組合技術製造紅外線偵測器之 3D MEMS 天線陣列、以隔空技術製造高品質 PZT 厚膜、超薄矽絕緣體之加工、雙軸微鏡之設計、新微水動力設計、高傳真 MEMS 開關模型、次釐米自治微系統之設計及技術、先進半導體之設計及技術等等。

四、心得與建議

- (一)、本次大會特別安排美國國家科學基金會 Bainbridge 博士演講有關技術的聚合，談論到二十一世紀為 NBIC 的世紀，NBIC 就是 nanotechnology, biotechnology, information technology, and cognitive science，代表的是奈米科技、生物技術、資訊技術及認知科學。生物、奈米技術、資訊與認知科學的結合被預言將為人類帶來第四波工業革命，其對人類健康、安全、認知、交流與行為的影響將遠勝於二十世紀中的抗生素、積體電路與人造高分子。因此，對於未來這些科技之整合和發展，應該隨時預備心，及時吸收新知以應付新科技的挑戰。
- (二)、生物技術與奈米技術結合在醫藥方面立即可見的將產生許多不同的醫療器材和診斷製劑產品，這些產品有些將結合 MEMS 或 NEMS，屬於跨科學領域的產品，本局應有儲備相關人員以便這類產品之審核或檢驗。
- (三)、本次會議台灣共提出 26 篇報告，有 14 篇被接受發表，然均為工程或機電相關文章，並無與生技或醫藥相關之報告，建議本局參與國際會議亦能儘量提出論文發表，以便能與國際學者有更多的溝通和交流，並提高本局的知名度。

- (四)、生物技術已進展到跨科學領域的範疇，對於這類的研討會在出國經費許可下，本局應派適當人員參與以掌握科技發展趨勢。
- (五)、本次會議發生有來自亞洲國家與會者以數位相機拍下每一張投影片，引起演講者嚴重抗議。本局同仁應留意在國際會議中未經許可，請勿對發表之報告照相或攝影。