

行政院轉譯醫學國家型計畫因公出國
參加會議報告書

(出國類別：參加學術會議)

(會議名稱)

第 35 屆歐洲生化聯盟生命的分子
國際醫學會議

**35th FEBS Congress on
Molecules of Life**

奉准文號：國人管理字第0990009241號
服務機關：國防醫學院
姓名職稱：陸軍軍醫 李奇峰 博士
派赴國家：歐洲 瑞典 哥德堡
出國時間：自99年06月24日至99年07月03日
報告日期：中華民國 99 年 8 月 02 日

會議摘要

為了解目前國外生化醫學與生物科技發展重點，進而帶回新觀念及新技術以增進開發人用疫苗生物製劑與生物防護研發之能量，在行政院生技製藥國家型轉譯醫學計畫經費補助下，前往瑞典哥德堡參加第35屆歐洲生化聯盟 (Federation of European Biochemical Societies; FEBS) 生命的分子 (Molecules of Life) 國際醫學會議。此次大會同時由瑞典生物化學暨分子生物學協會及挪威生物化學協會之兩個FEBS分會社團所共同主辦。由瑞典這樣少的人口國家負責舉辦如此盛大的國際會議，對於瑞典生物化學暨分子生物學協會而言，也是一項艱鉅挑戰。但由於歐洲生化聯盟豐沛的人力支援與投入，此次大會不但彙聚吸引全球大量的與會者參加此一盛會，並完成近500位講者邀請及3,000多位學者專家參與會議之報告與討論。此外，遠從波羅的海國家之拉脫維亞、立陶宛和愛沙尼亞，以及波蘭、芬蘭和丹麥等會員國家，均前來支援瑞典舉辦這次FEBS的盛會。綜觀本次會議，共有三千多位來自世界50個國家學者專家與會，為一大型國際性研討盛會。瑞典為舉世注目之諾貝爾獎頒獎起源地，大會並邀請1997年諾貝爾化學獎得主 John Walker、2008年諾貝爾化學獎得主 Roger Tsien、2009年諾貝爾生理醫學獎得主 Elizabeth Blackburn及2009年化學獎得主 Venki Ramakrishnan 等四位諾貝爾獎得主與會演講，主題涵蓋最新生化科技進展與疾病之分子醫學探討，尤其在粒線體ATP與細胞分化機制、螢光蛋白對細胞調控機制應用、染色體的端粒保護機制與端粒酶探討、核糖體蛋白質體結構與其抑制劑在疾病治療應用上進行深入研討。此外，大會在會議議程安排頗匠心獨具，討論主題豐富多元，重點更涉及細胞端粒酶之新抗老化醫學療法、腫瘤最新治療、細胞分化調節機制及最新轉譯醫學與臨床試驗的討論報告等。此行透過會議的參與，主要就疫苗開發及生化學術領域與學者專家進行心得交流，除了解目前歐洲在生化醫學科技發展重點，也深刻體認歐洲近幾年來已經從基礎醫學研究轉變成為以發展轉譯醫學為重點發展目標，在新觀念及新技術不斷改變下，國內學術界、醫學界與生技產業應進一步急起直追。我們在生劑研發策略上也要不斷與時俱進。

參加第35屆歐洲生化聯盟生命的分子國際醫學會議 目 錄

	頁 碼
會議摘要	2
壹、會議緣起	4
貳、參加目的	6
參、會議過程	7
一、健康與疾病分子之議程.....	7
二、分子網絡之醫藥研發之議程.....	8
三、分子工作之醫藥研發之議程.....	9
四、細胞組成之分化機制研討與進展之議程.....	10
五、生化分子設計與功能等疾病治療應用之議程.....	11
肆、會議心得.....	12
一、染色體末端的端粒之長短是有彈性的，且此現象 並非不可逆.....	13
二、透過對核醣體的研究可以幫助研發出更新一代的 抗生素，加速傳染病治療的研究腳步.....	17
三、藉由發光蛋白的應用，未來發光蛋白對於新藥 開發與臨床治療上，將扮演關鍵的角色.....	19
四、由合成ATP分子的結構與機制研究，可望促成以 ATPase的機制應用於奈米機器或藥物承載.....	22
五、由蛋白酶體抑制劑的轉譯醫學研究可望促成未來 治療腫瘤的臨床應用.....	24
伍、回單位後報告情形	27
陸、建議事項	29
柒、參加此會議對單位之貢獻	41
捌、附件資料.....	43

壹、會議緣起

本次會議由行政院生技製藥國家型轉譯醫學 (translation medicine) 計畫經費補助，轉譯醫學是將實驗室所獲得的分子醫學發現運用到臨床醫學上，結合基礎研究、藥物研究及臨床醫學三個領域，加速醫藥開發的新思維。轉譯醫學不僅可銜接基礎研究到臨床實驗 (bench to bedside)，還包括從病患到實驗室的研究；換言之，是從實驗室到病患雙向的全階段研究，用來探索與疾病相關的基因及其病理機制，以解決當前醫藥開發瓶頸。目前我國轉譯醫學研究計畫已推動到第五年，透過國防醫學院研究發展室申請與簽約，職於 96 年起開始參與行政院第三期生技製藥國家型計畫 (民國九十六至九十九年)，於生技製藥辦公室諮議委員評估推薦後，分別於 96 年至 99 年獲得生技製藥國家型轉譯醫學計畫經費補助。

隨著 19 世紀至當前 21 世紀分子醫學的進步，生化科技的劇烈變革。無疑的，生化科技發展除了可進一步滿足提供生命奧秘的解答，生化科技的進步更推動國際社會所關切的健康、環境、食物或更多基礎研究到臨床實驗問題的解決之道。尤其是『生技製藥產業』影響國人民生、健康，是廿一世紀之重要產業，深具發展潛力。為了解目前國外生物科技發展重點，進一步帶回新觀念及新技術以增進個人於院內進行人用疫苗開發與生物防護研發之能量，在生技製藥國家型轉譯醫學計畫經費補助下，奉國防部令於民國 99 年 06 月 24 日起至 07 月 03 日前往瑞典哥德堡參加第 35 屆歐洲生物化學聯盟 (Federation of European Biochemical Societies; FEBS) 生命的分子 (Molecules of Life) 國際醫學會議，希望透過會議的參與，能就分子醫學與疫苗等生物科技領域學者專家進行交流，了解目前歐洲在科技發展重點。

貳、參加目的

本次會議於瑞典哥德堡舉行，共有來自世界各地學者、學生與廠商逾三千餘人與會，會中共發表約一千多篇的論文。議程內容包括（一）專題演講、（二）論文演講、（三）論文壁報展示會、（四）持續教育課程、（五）年度傑出研究科學家表揚及頒發優秀論文獎助，與（六）產官學各界聯合醫藥儀器展。其中專題演講依五大主題，分別邀請相關領域頂尖學者與會報告分享學術上的最新研究資訊和成果。本次與會目的主要前往報告參與生技製藥國家型轉譯醫學計畫研究階段成果外，希望藉由此一整合性會議，能就分子醫學及疫苗等領域之學者專家進行心得交流，了解目前歐洲在科技發展重點，以提供職在生物醫學研究發展上更寬廣的學習空間。由於本次會議涵蓋層面主要包括生化科技進展與疾病分子醫學之探討，尤其在腫瘤與細胞分子監測 (breeding and building molecules to spy on cells and tumor)、F 類型腺苷三磷酸酶調節機轉 (mechanism and regulation of F-ATPases)、染色體端粒與端粒酶 (telomeres and telomerases) 與核糖體的結構及作用機轉 (the structure of ribosome) 等都有深入報告。生物體是由細胞構成的多層次複雜系統，由於細胞是所有生物的結構和功能的基本單位，而細胞的各種生命現象之奧秘必須深入到分子層次中去尋求解答。此次會議以「生命的分子」為主題，議程安排獨具特色，討論主題相當多元且具備深度，由於『歐洲生物化學聯盟 (FEBS)』會員眾多，大會議題不但引領科技潮流，備受學術界重視，所發表論文質量上也普遍受到科技論文引用，對個人學術研究而言，也提供極佳的交流與學習的機會。

參、會議過程

本次第 35 屆歐洲生物化學聯盟所主辦生命的分子國際會議，於瑞典哥德堡舉行，為期 6 天，共有三千多位來自世界各地學者專家與會。大會重點鼓勵具建設性的前瞻思考，以『生命的分子』為主題邀集國際各界生物醫學領域學者專家，就生命分子與細胞生化機轉等應用議題進行深入討論與論文發表報告。

大會議程內容包括專題演講、論文演講與壁報展示等三項，會議過程中共發表論文約一千多篇，其中專題演講分 5 大主題，邀請國際知名生化學者及諾貝爾獎得主，分別就健康與疾病之分子 (molecules in health and disease)、分子網絡 (molecular networks)、分子工作 (molecules at work)、細胞組成 (cellular compartments) 以及生化分子設計與功能 (biomolecular design and function) 等多項主題，進行學術回顧與前瞻研究成果的報告與討論。本次大會安排緊湊充實，議程規劃的相當詳盡成功，論文演講主題相當多元，內容含括細胞分子生物活性調控、細胞功能性代謝體應用、細胞分子疾病治療、以蛋白酶為標靶治療之醫藥研發等相關主題，與會報告者多相關生化及醫學領域學者專家，就論文演說發表最新研究成果。為充實議程內容，大會並安排專區就 *FEBS Journal* 所接受論文，安排壁報展示，提供與會學者學術交流與互動討論的空間。此次與會個人以責任作者共投稿兩篇論文，皆被 *FEBS Journal* 接受刊登，其中並由主辦單位同意於會中以壁報論文發表一篇。此次會議，計有來自 50 個不同國家的學者專家與會，其中美國、英國、法國、德國、俄羅斯及瑞典等國家都有大量的論文發表，從亞洲前來參與大會的日本與韓國學者也有不少，研究報告內容也是不容小覷。由於會議的主題廣大而豐富，以英文為主要報告語言，在有限期間內本報告乃選擇與轉譯醫學計畫及目前於本院所進行研究主題參與討論，並將相關焦點議程分述如下：

一、健康與疾病分子之議程：

本次會議在健康與疾病之分子研討與進展上特別安排議程討論，共發表 160 多篇論文。本次大會第一場專題演講特別就『腫瘤與細胞分子監測』為題，邀請 2008 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Roger Tsien (錢永健) 進行專題演講。美籍華裔科學家 Dr. Tsien 把其發展螢光蛋白技術應用於外科手術清除癌細胞上。他發現帶有 GFP 螢光的分子太大，在組織的滲透力有限，故以其化學背景重新設計出一種小分子，且利用細菌的 phytochrome 改造，接上含正電的一小段胜肽 (peptide)，另再加上一小段帶負電的胜肽，兩者間設計有專一性蛋白酶切位 (protease cleavage site)，胜肽因正負電可互相結合，且不會黏到細胞上。由於腫瘤細胞的轉移上需產生專一性蛋白酶來幫助它移動，此分子在遇到腫瘤細胞時會被切成帶正電的 phytochrome，並吸附黏住腫瘤細胞，因此利用此分子透過燈光照射下可發光的特性，在臨床上運用於癌組織切除將可以因此切得很乾淨。另外 Dr. Tsien 利用 mini-SOG 來顯示神經的通路，在外科手術上可避免傷害到神經，這些應用對於外科手術上應會有很大幫助。

臨床上，病患在治療之前，通常都是經過醫師詢問病情之後，進行一系列的生化檢測，再依分析結果開立處方，然而藥物對於不同個體的藥效是有所差異的。因此在導入健康與疾病之分子研討概念之後，醫師便可利用分析病患的健康與疾病之分子，選擇最合適的治療藥物、劑量、用藥途徑及使用頻率等。或是提早發現病患不適宜使用的藥物種類以避免可能產生之藥物嚴重不良副作用。此種針對個人健康與疾病之分子而發展出的個人化醫藥 (personalized drug) 概念，除可讓醫療人員更安全地運用於醫療診斷之外，更可以提升成功手術治療疾病的機會。

目前個人化醫藥的發展，愈來愈受到生技製藥業的注意。在面對手術安全性及要求療效的前提下，能夠提供安全性與增進療效的個人化醫藥未來確實具有相當大的發展

機會。來自德國的 Dr. Nils-Goran Larsson 針對 mt DNA 表現與調節於疾病及老化議題上有令人印象深刻的報告與討論。相關健康與疾病之分子研究除可以應用於臨床診斷外，同時也可以應用於新藥開發的價值鏈中，因此誠如 Dr. Larsson 於大會演講所說：面對個人化醫藥議題下，健康與疾病之分子研究開發在學術界及業界在未來也將面臨更多的機會與挑戰。

二、分子網絡之醫藥研發之議程：

本次會議有關分子網絡之細胞內代謝物於蛋白質體學 (proteomics)、基因體巨結構 (meta-structure in genome) 及總訊息傳遞調控 (global transcriptional regulation) 之進展上，大會特別安排議程討論與報告，共發表 200 多篇論文。有鑑於以蛋白質體學技術應用於細胞分子網絡分析能在短時間內大規模分析特定樣品內的眾多蛋白質身份，國際生物醫學界有越來越多的研究人員開始利用此技術探討基礎及臨床醫學的特定課題。凡是想要比較某兩種生物樣本之間，如發病組織與正常組織、腫瘤與非腫瘤、致病菌與非致病菌、或是同一生物樣本在不同生理條件下，如處理同一藥物前後，或處理不同藥物其整體蛋白質表現之狀況，皆可從蛋白質體學角度來探討。

當然分析蛋白質表現之差異並非蛋白質體學研究的目的，這只是手段，真正重要的是此線索背後所隱含的意義與分子作用機轉，研究人員有機會藉由瞭解其中的意義與作用機轉而找出導致疾病發生的可能原因。另一方面在基礎研究領域，以往因為蛋白質樣品含量太少而無法進行之重要實驗，如今藉助基質輔助雷射脫附游離質譜儀的高靈敏度，使得研究人員有機會完成他們的夢想。本次大會來自瑞士的 Dr. Uwe Sauer 在相關細胞代謝體之訊息傳遞調控之醫藥研發議題上也有令人印象深刻的報告與討論。來自美國加州大學的 Dr. Bernhard Palsson 在微生物染色體訊息傳遞調控之研發議題上，也

有精彩論述。此外，來自芬蘭的 Dr. Matej Oresic 在脂肪分子網絡之議題上，也有精彩深刻的報告與討論。

三、分子工作之醫藥研發之議程：

本次會議在分子工作之研討與酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 進展上，大會特別安排議程討論，共發表 250 多篇論文。例如腎臟癌的治療最近發展可以使用 Sutent 或者是 Sorafenib 等小分子的標靶治療有一定的療效，當然如果能夠在診斷時將腎臟的惡性腫瘤全部切除，然後再治療轉移的腫塊，效果應該可以更好，但是有一部分的病人因為身體的關係或者是因轉移開來沒辦法切除，這時候用 Tyrosine Kinase 分子抑制劑仍然會有療效。由美國 Dr. Rathmaell 所做的研究報告指出，9 個局部晚期或轉移的腎臟癌病人沒辦法做切除，所以利用 Tyrosine Kinase 抑制劑來做治療，結果發現 54% 的患者可以到達部份緩解，也就是腫塊消失一半以上，其中有兩位病人已經侵犯到後腹腔的淋巴系統而無法完全切除，但經過 Tyrosine Kinase 抑制劑治療後變成可以外科手術切除，結果到目前為止，超過一年以上還沒有發生復發的跡象。所以對於這些無法切除的病人，利用 Tyrosine Kinase 抑制劑標靶藥物來治療，有一部分的病人確實在治療後可以用手術將腫瘤切除，並且有較長的存活率。

過去在癌症研究上，著重於探索癌細胞和正常細胞關鍵性的不同，並針對這些不同之處給予癌細胞致命一擊。這個原是遙不可及的夢想，隨著分子工作應用於『標靶治療』藥物的分子篩選下，在過去五年間有關小分子抑制劑標靶也有如雨後春筍般相繼問世，且已逐漸美夢成真。所謂的標靶治療是指以一小分子藥物藉由抑制特殊癌症的致病機轉，以準確殺死癌細胞而不破壞正常細胞功能。因此，一個理想的腫瘤標靶應具有以下特色：（1）某特定腫瘤的多數患者，其癌細胞都有此標靶；（2）標靶一定與此特定腫瘤的形成有關；（3）該標靶必須與這特定腫瘤的基本生存功能有關；（4）這些

功能非正常細胞所必需。雖然大多數有關癌症的標靶治療，在臨床試驗中已經有初步且正面的結果，但距離能廣泛運用在多數病人身上，還需要些時間與試驗。目前臨床上使用的標靶治療藥物大約可分成抑制血管新生(anti-angiogenesis)、阻斷癌細胞訊息傳遞路徑的標靶治療及針對細胞表面抗原的標靶治療等 3 大類。因此，如何以分子工作模式開發具蛋白激酶專一活化特性之前驅蛋白，應用於癌症之標靶治療也是臨床醫學界熱門議題之一。

四、細胞組成之分化機制研討與進展之議程：

本次會議在細胞組成與分化機制研討與進展上特別安排議程討論，共發表 160 多篇論文。本次會議來自地主國瑞典的 Dr. Gunnar von Heijine 在細胞膜蛋白插入內質網(endoplasmic reticulum; ER) 之分子密碼與分化機制研究上有一精彩報告並受到與會學者重視及討論。

內質網為位於細胞核的核膜周圍且向細胞質延伸的膜狀胞器，其質膜形成許多相通的長管和小囊。此胞器分為膜上附著有核糖體為粗糙型(rough)及膜上無核糖體圍平滑型(smooth)兩種。細胞內的分泌性蛋白質(secretory proteins)與存在於溶體內的蛋白質都是在粗糙型內質網(rough endoplasmic reticulum; rER)上的核糖體製造；合成的蛋白質送入內質網，經初步修飾後，再送往高爾基體，做最後的修飾(包括醣化作用或脂化作用)後，再出芽成為胞囊；有些胞囊則成為溶體，留在胞內，含有分泌性蛋白質的胞囊，則以胞吐作用將蛋白質送出細胞。平滑型的內質網(smooth endoplasmic reticulum; sER)依存在的細胞種類不同而具有不同的功能角色。Dr. Gunnar von Heijine認為細胞的平滑型的內質網內含有特殊酵素系統，可合成脂質和膽固醇；在肝臟細胞的平滑型的內質網可進行有毒物的氧化，使其較易排出；肌肉細胞有豐富的平滑型的內質網，其內含有高量的鈣離子，運動時會被大量釋出到細胞質中，幫助肌肉收縮。

五、生化分子設計與功能等疾病治療應用之議程：

本次會議在巨分子結構及功能機制與其在疾病治療應用研討與進展上特別安排議程討論，共發表 290 多篇論文。由於細胞是所有生物的結構和功能的基本單位，而細胞的各種生命現象之奧秘必須深入到分子層次中去尋求解答。如何以巨分子模式探討生物細胞之基因體的結構及其表達調控是當今細胞研究的中心問題；尤其做為真核細胞的主要遺傳信息儲存器的染色體，其基因結構和運作功能的研究更具有特別重要的意義。以生化分子結構與功能探討基因在染色體上如何組織、管理、調控仍是現代生物學中最誘人的奧秘。

本次會議來自德國的 Dr. Ralf Wagner 從分子細胞生物學研究探討基因與基因體的生物合成應用。基因與基因體的生物合成應用的一個重要方向是生物合成基因如何控制細胞的各種生長、分裂、分化等功能活動，尤其細胞外神經遞質、激素、生長因子和形態發生素、環境因子等信號，如何通過跨膜機制傳遞到核內，引起基因選擇性表達，從而調節細胞生長和其他功能活動。從 Dr. Wagner 所提未來生物合成研究的重點包括信號跨膜傳遞機制，細胞如何能對信號起專一的反應，以及處於一定分化或功能狀態的細胞的特定的基因反應程序問題。此外，分子控制原理、基因型如何指導表現型、癌細胞形成之分子原理等皆有待探討。來自瑞士的 Dr. Sven Panke 也從酶動力學網絡設計研究基因產物如何建造成細胞結構。由於細胞骨架包括微管、中等纖維和微絲等可以對細胞運動、形態建成、維持、物質的運輸及其在細胞內的局限分布等均有重要作用。從酶動力學網絡設計研究基因產物如何建造成細胞核骨架結構在基因轉錄產物的加工、傳送以及染色體的包裝等方面也有重要作用。細胞骨架和核基質的結構和功能的研究也將是進展迅速的領域。一個統合酶動力學網絡結構功能的分子細胞觀點將有助於建構真實細胞模型。

肆、會議心得

本次第 35 屆生命的分子國際醫學會議，主辦單位歐洲生物化學聯盟是國際學術界知名的學術團體，歐洲生物化學聯盟也是歐洲歷史優久的學會之一。會議由目前知名生物化學翹楚也是歐洲生物化學聯盟的主席 Dr. Emmanuel Fragoulis 教授擔任主席，並邀請來自美國、德國、英國、法國、義大利及西班牙等歐洲學者專家主持歐洲生物化學聯盟各大主題議程。並邀請近 500 位講者及 3,000 位學者專家參與第 35 屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議之報告與討論。在大會主席 Dr. Fragoulis 利用這開幕式典禮簡要地介紹瑞典當前最新生化科技與分子生物學研究方面的進展。綜觀本次第 35 屆生命的分子國際醫學會議，共有三千多位來自世界 50 個國家學者專家與會，為一大型國際性研討盛會。大會演講主題涵蓋生化科技進展與疾病之分子醫學探討，最特別的是大會並邀請瑞典皇家科學院（The Royal Swedish Academy of Sciences）於 2008 年頒授諾貝爾化學獎得主 Roger Tsien、1997 年頒授諾貝爾化學獎得主 John Walker、2009 年頒授諾貝爾醫學獎得主 Elizabeth Blackburn 及 2009 年頒授化學獎得主 Venki Ramakrishnan 等四位諾貝爾獎得主與會演講，主題涵蓋最新生化科技進展與疾病之分子醫學探討，尤其在螢光蛋白對細胞調控機制應用、核糖體與細胞分化機制、保護染色體的端粒與端粒酶探討、蛋白質體結構與其抑制劑在疾病治療應用上進行深入研討。此次會議主題是生命的分子 (Molecules of Life)，議會內容涵蓋所有的生命現象之科學報告。此外，會議議程安排更獨具特色，討論主題多元並富有深度，重點也包括了會議過程中發表論文約一千多篇，其中專題演講分 5 大主題，邀請國際知名學者，分別就健康與疾病之分子 (molecules in health and disease)、分子網絡 (molecular networks)、分子工作 (molecules at work)、細胞組成 (cellular compartments) 以及生化分子設計與功能 (biomolecular design and function) 等多項主題，進行學術回顧及最新轉譯醫學與臨床試驗的討論報告

等。此次會議能同時邀請四位諾貝爾獎得主前來演講，為科學上一大盛事，演講過程中諾貝爾獎得主們除了報告得獎的論文外，他們現在正在進行的研究，也是與會者有興趣且關注的焦點，John Walker 及 Venki Ramakrishnan 二位目前仍繼續分別從事原先有關 ATP 合成酵素與核糖體的作用機轉研究，Elizabeth Blackburn 則將染色體端粒酶的研究延伸邁入臨床應用。由於大議題研討係採同步進行方式，無法每一議題均可親往參加討論，因此茲就與會參與聆聽討論之主題內容進行心得報告如下：

一、染色體末端的端粒 (telomeres) 之長短是有彈性的，且在細胞老化、心臟血管疾病、肥胖、糖尿病及壓力時染色體末端的端粒均會比平常少四分之一，且此現象並非不可逆：

雖說眼見為憑，但自然界的事物往往和我們所看到的表象不同。例如看似竹葉的一枝竹竿，可能是一條有毒的青竹絲；在森林裡一朵美麗的花朵，可能是一隻等待著獵物的昆蟲。同樣的表象也發生在動物細胞中，例如負責人類遺傳訊息的染色體 DNA 看似是個靜止的結構，但其實染色體會隨著細胞的分裂不停運作，尤其是染色體的端粒 (telomeres)，更是不停地縮短與延長，過程中蛋白質與端粒反覆結合與分離，整體的端粒結構亦是快速地改變。本次大會特別邀請 Elizabeth Blackburn 報告其在染色體端粒的研究與端粒酶 (telomeraes) 臨床應用。Blackburn 以染色體端粒保護作用的發現及其端粒酶應用，於去年一舉獲得 2009 年諾貝爾生理醫學獎的桂冠。Blackburn 目前已將染色體端粒酶應用性的研究延伸入臨床醫學的探討，最近她發現染色體末端的端粒之長短是有彈性的，且在細胞老化、心臟血管疾病、肥胖、糖尿病及壓力時染色體末端的端粒均會比平常少四分之一，且此現象並非不可逆，去除這些壓力後，染色體末端的端粒仍可以恢復正常。例如，Blackburn 指出含有豐富 Omega-3 fatty acids 之 DHA、EPA 更可增加染色體末端的端粒長度，尤其 Blackburn 在糖尿病發展的實例研究中，Blackburn 認

為胰島細胞分泌胰島素功能退化是染色體末端的端粒突變所造成。所以這是一種新的觀念，Blackburn 認為在慢性病變的細胞中，其染色體末端的端粒長度將會產生改變，且長度可以彈性的增加及縮短。因此，若能透過 Omega-3 飲食改變而影響細胞內端粒的修補或延緩老化發生，此一科學證據若也能進一步獲得臨床證明，相信又會激起一場全民搶購「深海魚油」等健康飲食的熱潮。

生命現象本身就是充滿許多驚豔，大家也許會好奇，為什麼我們要進行染色體端粒保護作用的端粒酶功能探討。舉例來說，從事基礎醫學研究的人都知道癌症的形成導因於細胞內基因表現不正常，而異常的基因表現連帶使得負責管理細胞功能運作的蛋白質也不正常，最後使得細胞生長調節失去控制而在生物體內產生腫瘤。因此，尋找腫瘤組織中異常表現的基因成為瞭解癌症成因的第一步。同樣的道理，許多其他人類重大疾病也牽涉到基因及蛋白質表現或功能異常的變化情況。這個變化看似不起眼，卻牽連著細胞分裂過程中染色體 DNA 的完整複製，也同時關係著老化與癌症。

事實上，Blackburn 與 Jack Szostak 共同發現染色體末端的端粒能夠保護染色體後，Blackburn 更努力以赴的與她的研究生 Carol Greider 奇蹟似地找到了合成端粒的端粒酶。這三位美國科學家在端粒和端粒酶上的重大發現，為他們共同贏得了 2009 年的諾貝爾生理醫學獎。其實早在分子生物學尚未發展的 1930 年代，1946 年諾貝爾生理醫學獎得主 Hermann Muller 和 1983 年諾貝爾生理醫學獎得主 Barbara McClintock 就發現染色體末端有種特殊的構造，似乎具有保護染色體的功能，但當時對其作用機制仍然一無所悉。直到 1950 年代，科學家們開始了解 DNA 的複製機制，但受限於活體生物模式的證據，科學家也面臨了一個無法解決的難題：譬如，真核生物的線狀 DNA 在複製時，由於新的一股 DNA 只能以 5'至 3'的方向合成，而且在 5'一開始的地方必須有一小段 RNA 當作引子（primer）。這段引子在複製結束後會被移除，形成所謂的「end replication

problem」，但每一次細胞分裂後 DNA 是否會越來越短，所攜帶的資訊也越來越少呢？直到 Blackburn 在研究一種單細胞 *Tetrahymena* 原生蟲的染色體時，發現染色體的末端有一段重複的序列「CCCCAA」；當時另一位科學家 Jack W. Szostak 也發現放入酵母菌的線狀質體會隨著時間快速地被降解，至此才意外地發現這些端粒序列與保護線狀質體 DNA 的完整有關。

因此，大會報告中 Blackburn 也提及在 1980 年的一場會議上，Blackburn 所發表的研究結果促成了她與 Szostak 的合作。他們把從 *Tetrahymena* 純化出的端粒序列「CCCCAA」放在線狀質體的末段，再將這種質體放到酵母菌中，意外地發現這些端粒序列能夠保護線狀質體的完整。端粒序列在跨物種間仍然能夠作用，這說明了這樣的保護機制由來已久，後來科學家也證明了在大部份的動植物染色體末端都有端粒序列的存在。Carol Greider 當時是 Blackburn 的研究生，希望能夠找到製造端粒序列的酵素，1984 年的聖誕節，Greider 成功地在一種細胞萃取液中發現她們一直尋找的酵素活性，Greider 和 Blackburn 將這種酵素命名為端粒酶，並且發現它由 RNA 和蛋白質所組成，其 RNA 序列正是「CCCCAA」，可以當作端粒複製時的模板，而蛋白質的部份則具有反轉錄酶的酵素活性。

目前許多科學家皆已認為端粒的長度變短是造成細胞和個體老化的原因之一。而癌症細胞則因為有極高的端粒酶活性，所以能夠不斷複製卻又不損及端粒序列；因此治療癌症的一個可行方法就是去除端粒酶的活性，科學家們已經研發出針對高端粒酶活性細胞的疫苗，並且進入臨床試驗階段。因此有些遺傳性疾病，例如先天再生不良性貧血（congenital aplastic anemia）患者的骨髓幹細胞無法進行夠多次的細胞分裂，因而造成貧血之病因也和端粒酶有關。此次大會中 Elizabeth Blackburn 在細胞老化、心臟血管疾病、肥胖、糖尿病及壓力時進一步發表染色體末端的端粒均會比平常少四分之一，且

此現象並非不可逆的發現，使得我們對染色體末端的端粒複製與慢性疾病的致病機制有了更進一步的認識，對於疾病預防和可能的治療方式也透露了可能的線索。

其實端粒是染色體末端的 DNA 重複序列，作用是保持染色體的完整性。細胞每分裂一次，但 DNA 複製時的方向必須從 5' 方向到 3' 方向，DNA 每次複製端粒就縮短一點；一旦端粒消耗殆盡，染色體則易於突變而導致動脈硬化和某些癌症。此外，精、卵細胞的端粒比成年體細胞的都長許多，因此端粒在臨床應用上也被證實和細胞老化有明顯的關係。尤其胚胎發生過程中，桑椹胚轉型胚泡（the morula to blastocyst transition）過程中會伴隨著端粒長度的重新設定。在小鼠和牛的胚胎實驗發現，不論是自然受精還是體外受精，甚至是由端粒已經縮短的體細胞複製發育而成的胚胎發生，都有端粒長度的重新設定過程。桑椹胚—胚泡轉型是胚胎植入前發育的重要階段，能夠導致首次二細胞系分化內細胞團（inner cell mass）和滋養層細胞（trophoblast）。

事實上端粒的長度重製能夠保證代與代之間的端粒正常，也可能和出生和的老化與腫瘤發生有關。端粒酶，是基本的核蛋白逆轉錄酶，可將端粒 DNA 加至真核細胞染色體末端。端粒在不同物種細胞中對於保持染色體穩定性和細胞活性有重要作用，端粒酶能延長縮短的端粒，從而增強體外細胞的增殖能力。端粒酶在正常人體組織中的活性被抑制，但在腫瘤中可以被重新激活，因此端粒酶可能參與惡性腫瘤之轉化。端粒酶在保持端粒穩定、基因組完整、細胞長期的活性和潛在的繼續增殖能力等方面有重要作用。目前分子醫學界認為染色體之端粒是基因調控的特殊位點，常可抑制子位於端粒附近基因的轉錄活性，主要功能有：第一，保護染色體不被核酸酶降解；第二，防止染色體相互融合；第三，透過端粒酶，以保持染色體的完全複製和穩定可。且端粒酶對這一過程有重要作用，一旦缺少端粒酶，該過程就不能發生。端粒和端粒酶的功能

在確保染色體 DNA 完整複製，與老化及癌症相關。Elizabeth Blackburn 因奮戰不懈地解開其運作機制，終於獲 2009 年諾貝爾生理醫學獎，實屬實至名歸。

此次與會有緣目睹 Blackburn 的風采，Blackburn 表示，在生命的初期，端粒酶異常活躍，之後細胞每分裂一次，端粒就變短一次，如果變得太短，細胞不再分裂，衰老就將開始。假若端粒酶活性很高，端粒的長度就能得到保持，細胞的老化就被推遲。同樣，這一原理也能解釋癌細胞無限增殖的機理，因為如果端粒長度可以長期維持，癌細胞也就生生不息地吞噬生命。端粒不僅與染色體的個性特質和穩定程度密切相關，涉及細胞的壽命、衰老與死亡等諸多方面議題，正逐漸在科學界漫延。

二、透過對核糖體的研究可以幫助研發出更新一代的抗生素，加速傳染病治療及細菌抗藥性方面的研究腳步：

本次大會最後一天，特別壓軸邀請 2009 年獲得諾貝爾化學獎得主之一的 Venki Ramakrishnan 針對核糖體（ribosome）的結構及作用機轉進行大會閉幕式的專題演講。Venki 利用精心製作的影片動畫闡述核糖體在製造蛋白質時的經過情形，闡釋核糖體其分子間的鍵結，結構的改變，tRNA 如何進入又出來，蛋白質轉譯完成後如何離開核糖體之過程等，Venki 目前所研究使用的標的是細菌的 30S 及 50S 核糖體，他說真核細胞會更複雜，此部分在未來幾十年會是他繼續研究的方向。

Venki 解釋指出，核糖體可以轉譯無限多組各式各樣的 mRNA 成為蛋白質，就像是 DVD 播放機可以將儲存於光碟片中的數位訊號轉換成為電影畫面一樣；許多的細胞裡面都包含有成千上萬的核糖體，這類蛋白質因子有的甚至是成千上百萬。以核糖體的結構及作用機轉研究獲得 2009 年諾貝爾化學獎的結構生物學家 Venki 在大會報告中形容，目前核糖體結構的研究進展像是一位搭上具有高速步調的載具般，一日千里。

透過全球性一流科學家研究參與，讓核醣體可以從一個未知結構轉變成為一個具體的實體，且透過它成為發展新藥的標竿。舉例來說，許多的抗生素可以藉由干擾細菌體內核醣體活性而發揮效用。透過對核醣體的研究可以幫助科學家們研發出更新一代的抗生素，與會中 Venki 也指出至少已經有一間公司針對這個領域開啟了這類研究的工作。

1952 年，Venki 出生於印度，1971 年在印度巴羅達大學獲物理學學士學位，1976 年在美國俄亥俄大學獲物理學博士學位，1978 年在加州大學聖地牙哥分校獲得生物學學位，後來因長期在美國求學和工作，目前持有美國國籍。尤其 1978 年至 1982 年 Venki 曾經在耶魯大學化學系進行博士後研究，1982 年至 1999 年也先後在美國橡樹嶺國家實驗室和布魯克國家實驗室等地方工作，1999 年至今獲聘在英國劍橋大學 MRC (Medical Research Council) 分子生物學實驗室任職。2009 年因為對核醣體結構和功能的研究而獲得諾貝爾化學獎。

從短短 1 個半小時演講中，在 Venki 身上似乎可以同時嗅到 3 個國家人民的特點：東方人的和藹，美國人的幽默以及英國人的紳士風度。誠如 Venki 在演講中指出，生命體就像一個極其複雜而又精密的儀器，不同零件在不同崗位上各司其職，且有條不紊。而這一切，都要歸功於細胞內扮演著生命化學工廠工程師角色的「核醣體」，可以翻譯出 DNA 所攜帶的密碼，進而產生不同的蛋白質，以分別控制體內不同的化學過程。特別是生物體中的每一個細胞內，都有 DNA 分子，在分子生物學家眼中它們無論對於是一個人、還是一棵植物或者一個細菌的生命而言，因決定了生命體的外貌及功能而顯得相當重要。DNA 是所有生物的遺傳物質基礎，它存儲了大量的生命密碼，能引導生物的發育和生命機能的運作。但是在生命體中，DNA 所含有的指令就像一張寫滿密碼的地圖，只有經過「核醣體」的翻譯，每條指令才能得到明確無誤的執行。核醣體的工作，就是將 DNA 所含有的各種指令翻譯出來，之後產生例如用於輸送氧氣的血紅素

蛋白、免疫系統的抗體或調節血糖的胰島素等不同生理任務的蛋白質。 Venki 介紹其如何以 X 射線蛋白質晶體學的技術，標識出構成核醣體的成千上萬個原子。 此不僅讓我們了解核醣體的外貌，在原子三維模型層面上進一步揭開核醣體的功能與機轉，這些模型已被用於研發新的抗生素，直接幫助減輕人類的病痛，拯救生命。

當大會主席在介紹 Venki 時，特別引述 Venki 的幽默指出：2009 年 10 月 7 日 Venki 收到獲諾貝爾獎通知時，笑著對研究團隊成員說：「啊哈！ 這下我給你們寫的推薦信份量就不一樣了吧。」 大會主席也特別推崇 Venki 在追求科學真理上有堅定不移信念，且 Venki 常表現得非常謙虛，據了解 Venki 的辦公室也顯示出主人的樸素，Venki 的辦公室只是擺滿瓶瓶罐罐的實驗室角落伸出去的一間小屋，目測面積不足 10 平方米。 房間裡的主要陳設是一張環形辦公桌，桌上除了一台電腦就是一大堆的報告資料，Venki 就是在這個小天地裡怡然自得地工作。 儘管 Venki 已經在核醣體的科學研究已取得突出的科學成就且實至名歸，Venki 在大會報告時肯切的指出說：我希望能夠進一步了解核醣體的功能，尤其人類高等生物體內的核醣體與細菌核醣體有何不同，尚還有許多艱鉅的工作需要探索。

三、藉由發光蛋白的應用，科學家得以直接觀察過去研究中無法觀察到的現象，未來發光蛋白對於醫藥新藥開發與臨床治療上，將扮演關鍵的角色：

1962 年，首度在一種學名為 *Aequorea victoria* 的水母體內發現綠螢光蛋白（green fluorescent protein, GFP）之後，GFP 就已成為當代生物科學研究最重要的工具之一。 因此，瑞典皇家科學院於 2008 年頒發諾貝爾化學獎給美籍華裔科學家 Roger Tsien（錢永健）、日籍科學家 Osamu Shimomura 及美籍教授 Martin Chalfie，以突顯他們對於綠螢光蛋白的發現與研究成果。

本次大會第一天即特別邀請2008年獲得諾貝爾化學獎得主之一的 Roger Tsien 針對綠螢光蛋白的發現與研究成果進行大會的專題演講。目前藉由 GFP，科學家得以直接觀察過去研究中無法觀察到的現象，比如病毒感染過程之機轉研究、神經細胞在腦部的發育過程，以及癌細胞轉移的過程等，GFP 發光蛋白實已成為生物化學研究的領航之星。

瑞典皇家科學院於2008年之所以同時頒發諾貝爾化學獎給三位對於 GFP 有貢獻的科學家，主要因為 Osamu Shimomura 首度自 *Aequorea victoria* 水母體內分離出 GFP，Shimomura 發現這種水母會隨北美西海岸洋流漂移，並在紫外光的照射下則會散發出綠光螢光。Martin Chalfie 首度以 GFP 作為生物現象研究，驗證 GFP 發光遺傳標籤功能的價值，在最初的實驗中，Chalfie 曾用 GFP 對身體透明的 *Caenorhabditis elegans* 線蟲體內六種不同的細胞進行螢光標定。而 Roger 則首度解釋 GFP 的發光機制，他並開發出亮度更強、色彩更多樣化的 GFP 蛋白，這使得科學家得以色彩更多樣化的螢光蛋白同時觀察不同的生物現象。

現年 58 歲的美籍華裔科學家 Roger Tsien 出生於紐約，自哈佛畢業後進入劍橋大學攻讀生理學，於 1977 年取得博士學位，並於 1995 年當選美國醫學研究院院士，1998 年當選美國國家科學院院士和美國藝術與科學院院士，目前為聖地牙哥加州大學的藥理學及生化教授。Roger 出生於「科學世家」，父親是機械工程師，舅舅是麻省理工學院的工程學教授，他同時也是「中國導彈之父」錢學森的堂侄。Roger 曾於獲知得獎後表示，「如果可能的話，癌症是我終極的挑戰。」至 Roger 為止，華人取得諾貝爾獎者共計八位，分別為 1957 年物理獎楊振寧、李政道；1976 年物理獎丁肇中；1986 年化學獎李遠哲；1997 年物理獎朱棣文；1998 年物理獎崔琦；2000 年文學獎高行健；2008 年化學獎錢永健 (Roger Tsien)。

雖然科學家已充分運用亮度更強、色彩更多樣化的 GFP 蛋白，但是在尋求更安全且有效治療癌症的前提之下，將來螢光蛋白在臨床應用上將會是深具發展潛力的領域之一。例如，於大會專題報告中，Roger 把其發展螢光蛋白技術應用於外科手術清除癌細胞上。他發現帶有 GFP 螢光的分子太大，在組織的滲透力有限，故以其化學背景目前已開發設計出一種小分子，且利用細菌的 phytochrome 改造，接上含正電的一小段胜肽，另再加上一小段帶負電的胜肽，胜肽因正負電可互相結合，且不會黏到細胞上。藉由兩者間設計有專一性蛋白酶切位，由於腫瘤細胞的轉移上需產生專一性蛋白酶來幫助它移動，此分子在遇到腫瘤細胞時會被切成帶正電的 phytochrome，將可吸附黏住腫瘤細胞，因此利用此分子透過燈光照射下可發光的特性，在臨床上運用於癌組織切除將可以因此切得很乾淨。另外 Roger Tsien 利用 mini-SOG 來顯示神經的通路，在外科手術上可避免傷害到神經，Roger 認為分子發光的特性應用對於外科手術上應會有很大幫助。

由於生物體存在上萬種蛋白質，這些蛋白質身肩維持體內重要生理現象的重責大任，若發生問題，就會引起疾病，因此找出體內這些蛋白質所扮演角色的即至為重要。Roger Tsien 對於 GFP 的最初發現，隨後引爆科學界運用 GFP 成為重要研究工具的發展過程。尤其透過基因重組科技，科學家將 GFP 接連在其它重要的蛋白質研究上，而得以觀察這些蛋白質的移動、位置、彼此間的相互接觸情形。科學家甚至還可以利用 GFP 來確認細胞的各個狀態，包括阿茲海默症（Alzheimer's disease）病患腦中神經細胞的受損情形，或在胚胎發育時，胰臟中胰島素生產 β 細胞（insulin-producing beta cells）的形成過程。

值得一提的是，職 在實驗計畫中已成功將螢光蛋白應用於新一代重組 BCG 疫苗及重組 MVA 疫苗的開發，分別以綠色、紅色及橙色等多色標定來進行觀察不同抗微生物

重組抗原的開發，成功加強了重組疫苗的抗原性，目前多價型重組疫苗也通過院部專業委員審查，正進行美國、PCT 及台灣新型專利申請，此一新技術也將得以公開與傳承。

四、由合成 ATP 分子的結構與機制研究，可望促成以 ATPase 運轉的機制應用於奈米機器的馬達推進器，或者是藥物的承載應用：

本次大會第二天即特別邀請 1997 年諾貝爾化學獎得主之一的 John Walker 以 ATP 合成酵素的機轉進行專題演講。ATP 中文名稱為三磷酸腺苷，主要由五碳糖 (ribose)、腺嘌呤 (adenine) 及 3 個磷酸基 (phosphate) 所構成，其中末兩個 Pi 鍵結較不穩定，容易水解放出能量，因此也是細胞內通用的能量直接來源。John 舉葉綠體為例，光合作用中光反應的部分，經過一連串的代謝會產生 ATP 及 NADPH，這是屬於直接使用型；而這些能量將在暗反應中，經過卡爾文循環轉變成葡萄糖 (glucose)，這是我們熟悉的儲存形式。而其他生物體將藉由攝取含 glucose 的有機物，在粒線體進行呼吸氧化作用，將能量釋放出來。

John 指出，1 個 glucose 經過糖解作用，會產生 2 個 ATP 及 2 個丙酮酸 (pyruvate) 還有 2 個 NADH。這兩個丙酮酸進入粒線體後和輔酶 A 行成乙醯輔酶 A 及產生 2 個 NADH。乙醯輔酶 A 進入檸檬酸循環後，經過一連串的代謝後，將總共可以產生 6 個 NADH、2 個 FADH₂ 及 2 個 ATP。在這些代謝中所產生的 NADH 及 FADH₂ 將可轉換為 ATP。因此，1 個 NADH 可轉換為 3 個 ATP；1 個 FADH₂ 將可轉換為 2 個 ATP。所以整體來說，1 個 glucose 總共可以產生 34~38 個 ATP。

John Walker 是生於 1941 年的英國人，在牛津大學完成博士學位後，1982 年開始在劍橋的 MRC 研究室擔任資深科學家，1995 年也曾當選皇家科學院院士。這次 John 與會主要在回顧他在以 X 光譜研究 ATP 合成酶 (ATP synthase) 的三級結構理論。過

去 John 主要和結晶學家合作，以牛心臟中的粒線體為材料，將其中的 ATPase 濃縮結晶級，再以 X 光進行繞射分析，提出 ATPase 的三級結構理論。

除了 John Walker 首先闡明合成 ATP 分子的結構與機制以外，1997 年諾貝爾化學獎也分別由 Jens Skou 及 Paul Boyer 所共同獲得。其中丹麥籍的學者 Jens Skou 生於 1918 年，在哥本哈根大學接受醫學訓練，1954 年在丹麥的 Aarhus 大學得到博士學位，1963 年在該校擔任生理學教授，1977 年擔任生物物理教授，Jens 也是丹麥國家科學院的院士。他在 1957 年，首次在神經細胞膜上尋找分解 ATP 的酵素，且證明這個分解 ATP 的酵素與鈉離子、鉀離子進出細胞的功能有密切關係。Jens 因曾做過局部麻醉的相關臨床工作及研究，對於細胞膜上的陽離子通透性有深入的研究見解。例如 1997 年諾貝爾化學獎得獎的實驗，主要利用螃蟹的神經膜為實驗材料，在準備過程中，奇蹟似地發現神經膜上具有會分解 ATP 的酵素，同時也發現此酵素會受到 Na^+ 增加而被刺激。由於 Jens 的發現，開啟了細胞膜上離子幫浦 (ion pump) 的研究，而 ATP 也參與其中。

與 John 分享 1997 年諾貝爾化學獎另一位得主 Paul Boyer 在 ATP 合成酶的研究貢獻也非常值得學習。Paul 生於 1918 年美國猶他州的 Provo，1943 年 Paul 在威斯康辛大學得到生化博士，1963 至 1989 年間任教於加州大學洛杉磯分校 (UCLA)。Paul 的研究成就在二十年前早被肯定，1970 年曾被選為美國國家科學院院士，1974 年獲瑞典斯德哥爾摩大學榮譽博士學位，1989 年更獲得美國生化及分子生物協會的玫瑰獎 (Rose Award)。目前 Paul 仍然在加州大學洛杉磯分校從事研究工作，其獲獎貢獻乃進一步研究說明 ATP 合成酶如何合成 ATP。Paul 在 1964 年曾提出 ATP-ase 模型的結構，並於 1973 年發現 ATPase 的功能。該研究以同位素 P^{32} 或 N^{14} 標記在 Pi 或鹼基上，並以核酸及標記過的 Pi 及鹼基為材料作為研究。若此 ATP 合成酶所產生的 ATP 中含有 P^{32} 或 N^{14} ，就可證明此 ATP 合成酶可由所提供的材料來合成 ATP 的機制。

事實上，以 ATP 為題進行研究過程中，先後即產生 6 位諾貝爾獎得主。自從 1929 年 Lohmann 發現 ATP 分子以來，Lipmann 於 1939 年證實 ATP 是細胞生化能量運儲者，於 1953 年獲得諾貝爾生醫獎。1948 年 Todd 以化學合成 ATP，於 1957 年獲得諾貝爾化學獎。1961 年 Mitchell 提出 Chemiosmotic hypothesis，於 1978 年獲得諾貝爾化學獎。而 John 與 Paul 因首先闡明合成 ATP 分子的結構與機制，Jens 因首先發現鈉鉀離子通道與 ATPase 的關係，而於 1997 年共同獲得諾貝爾化學獎殊榮。

目前在運用 ATPase 的研究報告方面，亦有來自美國的科學家構想把 ATPase 運轉的機制應用於奈米機器的馬達推進器，或者是藥物的承載。其應用原理主要起源於細菌的鞭毛運動機制。科學家利用 histidine tag 把 ATPase 和 base 的部分連接起來，而所謂的 base 就是未來的奈米機器或藥物。由於奈米機器不具有動力，科學家們利用上述的實驗加以改造而設計出了可能可以應用於人體的 motor。目前的成果是將此設計完成的 motor 放入一個充滿 ATP 的溶液中，此 motor 以每秒三到四圈的速度可以運轉約 40 分鐘，以目前來講是一種很大的突破。但是目前仍需要克服的地方，首先主要在於此 motor 不具有任何人工智慧，也就是沒有辦法達到可以以人去操控的地步，如果沒有辦法克服的話，或許放進人體中的 motor 會沒有任何的作用，甚至還會有反效果。第二，motor 在轉動的時候會產生熱能，而這些巨大的能量該如何解決。第三，motor 在實驗的步驟中所連接的 base 部分是鎳金屬，此金屬在人體當中可謂有害，因此在連接奈米機器的時候更需要注意有些人會對於此種金屬會有相當程度的排斥，甚至可能會造成頭痛以及嘔吐等副作用發生。

五、由蛋白酶體抑制劑的轉譯醫學研究可望促成未來治療腫瘤的臨床應用：

多發性骨髓瘤是一種由漿細胞所產生的疾病，大多好發於年紀大的人。其治療方式除了局部治療、症狀治療及支持性療法外，較積極的方法還包括化學藥物治療以及幹

細胞移植，對於治療反應不好的病人還可以做連續兩次的幹細胞移植。這幾年來 Thalidomide[®] 也被認為對於治療多發性骨髓瘤很有功效。整體而言，這個疾病似乎不容易痊癒，原因在於常會復發。因此每個病人常常會接受好幾線藥物的治療，當然，愈後線的治療，效果往往也愈來愈不理想。

Dr. Drakulic 報告一種抑制蛋白酶體 (proteasome) 新藥 bortezomide，在頑固型的多發性骨髓瘤病患身上有不錯的治療效果。Dr. Drakulic 透過多發性骨髓瘤細胞的訊息傳遞與轉錄的調節了解細胞分解蛋白質的途徑，發現泛蛋白-蛋白酶體路徑 (ubiquitin-proteasome pathway)。Dr. Drakulic 認為這個路徑存在於大部分細胞中，在訊息傳遞、轉錄的調節、細胞對壓力的反應以及控制細胞接受體的功能上扮演重要角色，因此它關係著細胞的複製、存活及功能表現。這個路徑簡單來說，就是將一些細胞內不需要的蛋白質分解掉。Dr. Drakulic 研究發現泛蛋白-蛋白酶體路徑異常，常與癌細胞的生長與癌細胞對藥物的抗藥性有關。細胞內很多調節性的蛋白質、腫瘤抑制因子、轉錄因子及許多致癌基因等都是藉由泛蛋白-蛋白酶體路徑來代謝，如果抑制了蛋白酶體就會發生細胞凋亡的現象。研究顯示，惡性細胞與分裂快速的細胞對抑制蛋白酶體特別敏感。因此，Dr. Drakulic 設計了數個與 boronic acid 類似的化合物來抑制蛋白酶體，發現它們能達到較高的專一性，其中最成功的是 bortezomib。實驗發現 bortezomib 主要的機轉包括藉由抑制蛋白酶體來達到抑制轉錄因子 NF- κ B 的表現，提升細胞凋亡路徑的效能，此外它也能作用在腫瘤周圍的微環境內。

我們都知道 NF- κ B 是 rel / NF- κ B 家族的主要的蛋白質，存在於大部分的細胞中，主要的功用是調節細胞的生長、凋亡、以及細胞激素的分泌、細胞表面附著因子與接受體的表現等。通常在細胞質內，NF- κ B 會和它的抑制物 I- κ B 結合在一起而無法進入細胞核中去表現其功能。當細胞受到如細胞激素、壓力、或化學治療藥物等外來刺激時，

就會活化 I- κ B α 激酶，使 I- κ B 磷酸化。磷酸化的 I- κ B 就會被一種 E3RS 的泛蛋白結合酶辨識，然後結合許多泛蛋白，再被蛋白酶體所辨識分解。I- κ B 減少後，游離出來的 NF- κ B 就可進入細胞核，促使目標基因轉錄，使細胞得以進一步增殖壯大。

有學者認為 bortezomib 因為能夠阻礙 I- κ B 被蛋白酶體破壞，使細胞質中的 NF- κ B 處於和 I- κ B 結合的狀態，無法進入細胞核中發揮作用，因而抑制癌細胞的生長。雖然對 bortezomib 的藥物動力學目前尚未完全清楚，相信未來應該陸續會有許多研究進行 bortezomib 與其他藥物合併使用的臨床試驗。由 bortezomib 使用在骨髓瘤上初步的成功經驗，可以看到一些癌症治療方面的遠景，或許蛋白酶體抑制劑在人類癌症的治療上會日形重要。對於癌症的藥物治療，除了傳統的化學藥物、荷爾蒙治療、抗血管新生藥物、以及標靶治療之外，蛋白酶體抑制劑的開發算是另一項重大的突破。

本次大會議程內容亦深入探討人類的肥胖與糖尿病、心血管疾病及癌症間的密切關係，例如瑞典 Dr. S. Enerback 研究人體內脂肪主要貯存在白色脂肪組織 (white fat, WT)，而棕色脂肪組織 (brown fat, BF) 可燃燒脂肪，棕色脂肪組織因含有較多的粒腺體 (mitochondria)，故能有效率的產生能量。Enerback 研究發現，孩童棕色脂肪組織比較多，且成人棕色脂肪組織只少量存在甲狀腺、腎臟及胸前骨附近。無獨有偶，瑞典 Dr. J. Zierath 在新陳代謝疾病研究中發現，祖父母有良好的飲食 (good diet)，則後代較不容易得到新陳代謝疾病，正常人的能量代謝產生可在脂肪與葡萄糖之間轉換，但糖尿病病患在飢餓時則無法正常進行脂肪氧化反應轉換。在一項有關在蜜蜂採食的研究上發現，一種稱為 Vigenine 的蛋白質若減少，蜜蜂的採食上會偏好醣類，Vigenine 的蛋白質若增加時蜜蜂的採食上會偏好蛋白質，來自挪威的 Dr. G. Amdam 指出此與人類的 insulin 代謝醣類類似，Vigenine 的蛋白質可影響蜜蜂腦部的採食偏好，人類的 insulin 在醣類代謝狀況，可能進一步影響腦部的功能。

伍、回單位後報告情形

生化科技發展一日千里，台灣不論在疫苗及抗病毒研究上都無可避免與世界各角落的實驗室競爭，藉由本次參與國際上的學術經驗分享交流，讓我瞭解最新的生物醫學技術及其未來將發展的趨勢，這也有助於將來在工作崗位上規劃相關研發專案時有更周全且通盤的考量。此次參與第 35 屆歐洲生物化學聯盟所主辦生命的分子國際會議，行前個人除了準備論文發表資料外，也針對分子病毒學與細胞生物學相關文獻進行閱讀，隨身所準備的錄音機及照相機也幫助我在會場中蒐集到許多回國後可供單位研究參考的資料，有些報告資料如標靶治療與抗發炎醫學等研究領域更是本院部份同仁也在進行研究的相關主題；尤其最近參與進行新型且高安全性重組非複製型 MVA 病毒安卡拉株 (rMVA) 與重組 BCG 分枝桿菌減毒疫苗株 (rBCG) 之抗病毒、抗肺結核病及抗癌疫苗開發與其轉譯醫學試驗，透過螢光蛋白的篩選，已順利解決開發技術上所面臨的實驗瓶頸，近期在重組多價疫苗保護力實驗也有許多重要發現且即將完成動物試驗，並進行論文發表整理。從此次與會所蒐集到各國學者所報告最新科技研發資料，也引發我許多解決疫苗保護力問題的觀點思考，從而獲得不少實驗設計的靈感，因此回國後也主動將所取得資訊分享給從事基礎醫學研究的同仁。近年來蛋白質體學及分子生物學於活疫苗開發及傳染病病毒診斷上之應用已逐漸被臨床及學術界所重視，由於免疫療法一直是個人有興趣的研發主題，有關微生物發光蛋白應用的議題也啟發我回國後參考這些新觀念進行開發、設計及改良新型疫苗。從中也深刻了解到生物技術不像臨床醫學所採行的分科界限，實際上生物技術應用之分門已逐漸模糊，當代科學注重實證，唯有放開心胸、虛心請教，必可在逐步探索中開發出一片生技藍海。

此次 FEBS 大會除了報告展示國際分子生物及醫學科學最新的新進展，由於參與 FEBS 大會的科學家除了可透過歐洲和來自世界各國的科學家進行連繫，重要的是，FEBS 大

會也負有培養青年科學家之教育目的，此行職也全程參與大會年度傑出科學家論壇。FEBS 大會更匠心獨具地安排一連串具有吸引力和令人興奮的科學獎勵計畫，以反映當代分子生物學和生物化學最新的進展。此次就生化科學的貢獻特別頒發傑出科學家獎章給加拿大科學家 Dr. Mercedes Munkonda，Dr. Munkonda 以人類 NTPDase 3 抑制劑研究獲得 2010 年 FEBS Journal Prize；來自芬蘭科學家 Dr. Hideo Iwai 以專一性化學修飾研究獲得 2010 年 FEBS Letters Prize；而來自瑞典科學家 Dr. Juleen Zierath 以第二型糖尿病基因與骨骼肌關係研究獲得 2010 年 Datta Medal Prize；FEBS 對於女性青年科學家專注與奉獻於學術界者也多所鼓勵提攜，來自德國科學家 Dr. Ingrid Grummt 以核糖核酸 RNA 合成與研究，獲得 2010 年 FEBS/ EMBO Women in Science Award，他們在科學的努力以赴精神，非常值的我們國內學術界年輕後輩所學習。

基本上利用分子生物技術探討新型疫苗製劑之設計，已在疫苗領域開啟一扇明窗。尤其在我們實驗室目前所執行新型重組疫苗開發中，以攜帶新型細胞激素作為腫瘤疫苗佐劑，進而開發抗發炎藥物以治療微生物感染之臨床前動物模式試驗與轉譯醫學研究，已初步證明頗具可行性。實際上體液性與細胞性免疫之間的關係雖然複雜，但卻也需相輔相成，其中尤須要有特定生物活性的細胞激素作用下免疫系統反應才有放大作用；由於在開發重組疫苗中，傳統上由於重組蛋白產量有限，因此也影響疫苗在臨床前的實驗進度。因此，在未來新一代疫苗研發中，以新式病毒載體攜帶重組蛋白疫苗及重組細胞激素誘導產生免疫保護力上，應具有提高重組疫苗及細胞激素藥物之生物特性，在提昇新型疫苗藥物開發上相信必可充份發揮作用。

陸、建議事項

哥德堡是一個有效率舉辦國際大型會議的城市，大會會議中心位於哥德堡的市中心，且距離市區一切都只在步行距離。有效的會議組織除了提供與會者專注於科學計畫成果的討論場地外，大會也積極營造青年研究人員與同儕或資深科學家進行交互討論的議程。哥德堡也是一個生動、友好和開放的城市，雖然此行風塵僕僕且議程精彩緊湊，卻也能感受這座城市所具有暑假異國情調，很多景點也都是斯堪地維亞次大陸旅程的一個良好起點。FEBS 大會在此仲夏週末，也是北歐國家一年中最重要的太陽日(Sunny Day) 慶典中揭開活動序目。7月的哥德堡幾乎長達二十小時都是白天，這一環境特性與開放友善的氣氛，也使這一次科學的互動和溝通讓參加 FEBS 大會來賓更有一個令人難忘的北歐經驗。

本次第 35 屆歐洲生物化學聯盟生命的分子國際醫學會議，同時由瑞典生物化學暨分子生物學協會及挪威生物化學協會之兩個 FEBS 分會社團所共同籌辦，透過會議的參與，有機會就分子醫學領域學者專家進行心得交流，了解目前歐洲在生化科技發展重點，瑞典哥德堡此行令個人獲益良多。目前我國轉譯醫學研究計畫從 2006 年起已推動到第四年，個人於 96 年開始參與政府第三期生技製藥國家型計畫，因此非常高興有機會加入行政院轉譯醫學研究的計畫團隊。透過此次會議與歐洲醫學領域學者專家就生化學術領域進行交流，不但深刻體認到歐洲近幾年來已經從基礎醫學研究轉變成為以發展轉譯醫學為重點目標，在新觀念及新技術不斷改變下，國內學術界、醫學界與生物科技產業更應進一步急起直追。據此茲提出以下六點淺見與建議：

一、瑞典政府與民間在生物科技的努力不懈精神，值得台灣生技產業學習，我們更應整合有限資源以進行經費投入及研發人才培訓：

瑞典此行給職 一個啟示，不論政府或是企業，都應該從需求和市場面去尋找商機 (demand pull)，而非單從製造或技術端去創造市場 (technology push)。本次第 35 屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議，由瑞典生物化學學會主辦，瑞典生物化學學會也是歐洲歷史最優久的學術團體之一。在開幕式典禮中大會主席 Dr. Emmanuel Fragoulis 利用這機會簡要地介紹瑞典當前最新生化科技與分子生物學研究方面的進展。生技產業通常又被稱為「生命科學 (life science)」產業。瑞典因為向來注重科技研發，且政府與研究機構之間的合作關係密切，再加上健全的社會醫療體系，諸此種種，都為瑞典生技產業奠定了穩固的基礎。目前生技產業是瑞典近 10 年來國內發展最迅速的工業，瑞典生技產業不僅屬歐洲前四大，且在全球也居於領先地位。職 觀察發現瑞典境內有 800 多家生技公司，員工總數僅約為 5 萬多名。但大部分生技公司規模都不大，有將近 90% 公司員工人數都在 100 名以下。因此，生技人力「在精不在量」，瑞典 5 萬多名生技精兵創造了目前瑞典境內國際知名廠商有 AstraZeneca、Pfizer、GE Healthcare、Gambro、Siemens-Elema、Fresenius Kabi 及 Getinge 等公司。「台灣也可以」！如果瑞典這些人口都不到 1000 萬的小國，都可以養出國際級生技大企業，那麼台灣 2300 萬的人口，人才與技術其實並不少，沒有理由栽培不出大企業。

Dr. Fragoulis 指出，近年來，生物技術的快速進步，使得生技產業被公認為是繼資訊產業之後最具發展潛力的產業。由於生物技術與人類的生、老、病、死息息相關，較之其他任何科技更能直接改善人類的生命與生活品質，其產業的未來發展及潛在商機深受矚目。世界各先進國家，莫不卯足全力，投入各種資源，以強化自有的競爭優勢，冀望在這一波生技產業發展的浪潮中搶得先機。美國是全球生技產業的霸主，發展迄今已有二十餘年的歷史，其崛起雖是學研與創投共同創造的佳績，成為全球發展生技產業的成功範例，然而不可諱言的，美國政府的多項政策及方案，卻也扮演了強化競爭優勢的推手角色。歐洲生技產業的發展僅次於美國，尤其近幾年來，歐盟各國莫不急起

直追，希望透過政府及產業的共同合作，促使歐洲生技產業的持續成長。除了冀望在 2010 年可以趕上美國，強食全球高達 2.5 兆歐元的生技產業市場；也希望透過生技產業的成長，帶動歐洲國家的競爭力，以維持歐洲雄霸國際生技產業的地位。

近年來，瑞典的生技公司家數在政府的大力推動下，短時間內迅速增加；「小國寡民」的瑞典雖然在土地面積上高於我國 13 倍，2009 年瑞典年國民所得 (GDP) 約二萬五千零四十美元，排名世界第九，高於我國年國民所得一萬五千二百一十五美元的 1.65 倍，但人口不到一千萬，因此人口密度較低，人力資源有限，但瑞典卻能挾著製藥產業優勢發展生技產業科技，與先進大國相睥睨。優越的地理位置也使得瑞典在生化科技發展上融入歐洲科學進化史，現代化的瑞典在生技發展上更是展現翹楚，瑞典在生技的成就令人印象深刻。小國如何培養出國際級企業，是台灣值得學習的經驗。瑞典沒有廣大人口，靠的是人才與不斷研發，也創造了 AstraZeneca 等國際品牌。很難想像瑞典可從遠古時代以海盜聞名北海的半島，但因靠著不斷研發，現在瑞典已是車輛、家具且跨足高科技半導體與生技醫療產業等領域的代名詞。台灣也一樣，沒有資源，只有人才，過去靠勞力打天下，現在唯有靠人才的凝聚才有機會創造出高附加價值的產品。

除了產業轉型、品牌經營及運用人才的養成與善於凝聚培養創新軟實力外，瑞典最吸引人的，還在於他們的優質生活品質。此行也感受並看到瑞典政府如何致力於讓國民生活品質過得更好，生活品質好，並非亞洲國家所追求年國民生產毛額要成長幾個百分點，而是不疾不徐、用心塑造出優質生活環境的信念與堅持，瑞典人相信生活品質的經營，最後更能成為產業發展的肥沃土壤。又如肩負哥德堡城市每日交通運輸的平面電車而言，連最基層的司機都非常敬業友善，雖然平面電車只收車票不收現金，採全自動化乘客自主驗票，因此在哥德堡搭車好像全憑良心買票，但又好像大家都有買票的樣子，這也可以看出瑞典公民教育的成功。由於第一次搭乘因不知在那裏可以買票，結

果坐了一趟免費車，但由司機仍熱心告知下車地點與購票處。瑞典公車或街車設計非常人性化，車底低且車箱廣，乘坐對象若有大型行李者、老人、小孩或有嬰兒推車者上下車都很方便。瑞典的成功經驗，不僅是台灣未來十年國民所得能否從一萬五千二百一十五美元成長到三萬美元的參考依據，更是未來十年中，各政府單位及媒體，仍會繼續前往取經、觀摩的聖地。尤其瑞典政府與民間在生物科技的努力不懈精神，更值得台灣生技產業學習，儘快整合有限資源以進行經費投入及研發人才培訓。

二、歐洲在結合分子生物學的研究成果已帶動生物科技發展與臨床上的應用，快速偵檢與疫苗開發目標應以跨入產品品質安全保證為導向：

瑞典在加入成為歐盟一員後，研究資金由瑞典轉移到布魯塞爾，使得瑞典的科學家被迫須與歐盟其他成員國在國際競爭中進行研究經費申請。但從那時起，民間籌資的研究計畫已在瑞典各個大學逐年增加，如今每年民間研究預算的投資更已超過百分之五十。這個數字也顯示瑞典大學和企業界聯盟的合作關係已顯著提高，全球企業與瑞典各主要大學早已建立強而有力的夥伴關係。由於生技製藥產業不論是在產品的開發或後續的行銷均有許多難題尚待突破，尤其是創新技術的取得、生產設備的提升、以及人力或資金的投入等更是維持公司營運的要素。生技製藥公司為求企業的永續生存，必須不斷推出產品以維持營收的成長。除自行開發新產品或購併外，如何縮短產品推出時程以促進公司成長也是重要競爭策略之一。尤其新藥開發是一項高風險的投資，新藥研發時間長、研發費用高昂，所開發的產品一旦順利上市，往往能藉由智慧財產的保護取得市場獨占性，因而獲得倍數的報酬回收。由於趨勢掌握得當，瑞典生技製藥產業在結合分子生物學的研究成果已帶動生物科技發展與臨床上的應用。

據此，為有效達成我們快速偵檢與疫苗開發目標，考量目前人力、設備與經費投資之客觀現況，更應專注於具有「高市場性」、「高平台性」及「高安全性」的產品開發。

在「高市場性」的產品開發方面，產品市場應在全國軍，因此所開發產品除了要符合推展國軍生物防護之核心價值外，更應要支持國防部建軍之要求，所開發的產品如果未能達到全軍市場需求，所投資預算將只是沉末成本。因此，鎖定可達成建軍產品開發才能符合目標。以生物防護疫苗而言，從細菌、病毒、毒素三大重點疾病至少有 210 種重點標的，以美軍而言，也重點鎖定 30 餘種進行相關診斷試劑及疫苗開發，在成本與品質考量前提下，美軍為補足軍事防衛需求，甚至將其研發成果進行委託民間生產或透過商業途徑直接向歐洲國際生技疫苗藥廠逕行購買。

因此，我們在疫苗開發上更應虛心檢討，摒棄本位，以甄選出有潛力及產品應用性的疫苗，職 評估建議 MVA 重組疫苗即是目前可與國際生技疫苗接軌，且有機會於短期間量產及通過認證的候選生技疫苗製劑。該理由，在「高平台性」的產品開發方面，該疫苗主要著重統一平台的建立與技術整合，其目的在於成本降低，人員技術易於傳承及品質管制易於達成。疫苗產業在傳統製藥中一向不被重視的領域，過去僅佔 5,000 億美元製藥市場中不到 2% 的市場值，近年來卻隨著近來生物恐怖攻擊的威脅、SARS 全球流行、美國 Chiron 流感疫苗短缺、禽流感爆發與新型流感大流行的恐慌等等相關事件，重新喚起人們的注意。不但世界各國政府紛紛重新檢視其防疫政策，相關廠商也探尋開發疫苗市場的可行性，一時之間，各類關於疫苗產業發展的話題被討論得沸沸揚揚，包括廠商的市場研究以及蓋廠投資，或是各國政府預防接種率與疫苗安全庫存，都成了生技醫藥最熱門的議題。以歐洲疫苗產業而言，德國 Emergent BioSolutions Inc. 國際生物製劑公司以成功開發 BioThrax[®] 炭疽桿菌疫苗而聞名於全球，目前一直是 Bavarian 在國際上以基因重組工程技術開發 MVA 疫苗之主要競爭者。Bavarian Nordic A/S 生物製劑公司在 MVA 疫苗領域上是國際間的帶領者，與美國政府有將近 10 年的合作經驗，該公司以 MVA 病毒成功開發 IMVAMUNE[®] 第三代專利疫苗，IMVAMUNE[®] 為目前唯一在國際市場行銷的人用 MVA 疫苗；此項專利並已取得 MVA-BN[®] 專利技術，運用於開

發全球重要新興傳染病疫苗及抗腫瘤疫苗，並已分別進行臨床第一期或第二期之臨床實驗。有別於 Bavarian 所開發之 MVA-BN[®] 專利技術，Emergent 成立於 1999 年，也開發擁有了 MVAator[™] 疫苗載體的專利商標，但 MVAator[™] 疫苗技術目前僅運用於 Emergent 進行肺結核 MVA 活病毒疫苗開發，並進入第一期與第二期臨床試驗階段，且目前 Emergent 除了在美國 Rockville 成立營運總部以外，且不論在美國、德國、英國、馬來西亞及新加坡等地區也都已佈局行銷與研發中心。當前反恐議題及商業利益催化下，在建立重組 MVA 過程中經過 3 年的努力，我們除了曾汲取華裔科學家何大一博士成功開發愛滋病 MVA 疫苗技術外，目前更已進一步突破無血清細胞培養技術，完成重組 MVA 疫苗試驗，並以國際標準通過無菌、無黴菌、無內毒素及動物小鼠毒性試驗及天竺鼠異常毒性試驗測試。後續經費、人力及設備是否可以銜接，為後續產程關鍵。以目前開發疫苗製造成本及人力資源考量，建議增加產程設備編列，以建立疫苗「病毒膜過濾製程」及「疫苗生物反應器製程」。細胞培養化疫苗是國際未來趨勢，為建立細胞培養化疫苗生產，建議能進行生物反應器建立，以利後續疫苗產程安全性操作環境建立。

在「高安全性」的產品開發方面，為保障民眾生命與人權價值，全世界生技製藥產業在新藥的開發上都已建立產品務必以「安全性第一」的普世價值與共識，冒險上市的生技藥品一旦造成民眾生命損失或後遺症，相關賠償將足以拖垮一間百年企業，甚至造成國際公眾健康危機，因此一切新藥的開發在商品化前都要在符合 FDA 標準下已完成四階段主要臨床試驗，目前國際上皆以符合美國 Food and Drug Administration (FDA) 規範與審查為基本標準模式。在新型疫苗開發上一切應以能進入產程為目標，但在相關疫苗安全性與副作用問題也應納入第一考量，如果評估永遠無法達到安全性基本要求，若仍基於傳承考量，實也應審慎評估逐年降低經費、人力與設備投資。MVA 在 1958 年已經被研究報告，且於 1976 年首度使用在德國境內進行疫苗預防注射，從 120,000 名孩童及成人的 MVA 疫苗接種中證實具有良好耐受力 (well tolerated)。目前全球各國生技藥廠同時也積極進行

第三代重組 MVA 抗腫瘤疫苗開發，理所當然相關疫苗安全性與副作用問題也是我們應重視前題，唯有不斷改進、虛心求教、引進技術，相關疫苗試劑開發才有機會達成具有「高市場性」、「高平台性」及「高安全性」的產品開發，這也將是未來建立「不可取代性」技術的軟實力。隨著高安全性、單一平台化且又符合重點多樣化 MVA 疫苗試劑開發下，所具備「獨特性」與「競爭力」相信必可更為提昇。

過去我們常稱道 2000 年人類基因庫工作團隊宣佈完成人類基因庫藍圖，開啟了人類對自身了解的新里程碑。然而隨著基因庫計畫的解析也讓科學家們瞭解這些鹼基所代表功能性蛋白質的差異與特性，更是許多疾病的根源。雖然，在分子生物的世界裡，生命科學已蓬勃地發展著，但仍有許多的未知且龐大複雜的資訊等待我們去探討。更令人期待的是，結合分子生物學的蛋白質體學研究對於下一個世紀的臨床醫學將會產生重大的影響。科技的進步，開創了跨領域應用科學的前景。此行個人也深刻地認為我國生技研究發展重點，應建構深化於基礎科學之上，其目標應以微生物快速診斷及新型有效疫苗開發應用為導向，從基因、蛋白及微生物之微觀世界出發，解決傳染病疫情等巨觀世界的問題。

在目前競爭的生物醫學環境中，擁有國軍第一流先進設備的國醫中心最有利的優勢是能保持官方研究經費的挹注、良好的硬體設備及具有資深研究人力素質，但隨著國軍服役年限制度之阻礙與人才招募的不順利，使得科技人才的退役，造成目前國醫中心優秀科技專案管理人力流失的劣勢，制度的僵化同時已造成國醫中心師資人力不足與人才培養無法銜接的困境。例如過去為因應國內新興病毒傳染疫情的防治，從對抗登革熱病毒、漢他病毒、SARS 病毒、禽流感病毒、及 H1N1 新型流感研究過程，國內許多研究人力與實驗室硬體資源已完成集中與整合。隨著新興技術的興起與政府繁星計畫的推展，國內研發資源更往中央研究院及國立大學傾斜。在研究人力與實驗室硬體資

源不易爭取態勢下，我們在疫苗開發與致病原偵檢防治上更應拋開過去劃地自限於葫蘆內的保守心態，唯有加強資源爭取與技術交流，才能與國內一流學術研究機構完成接軌，據此才有創造更有利競爭環境，以吸引人才投入。尤其若因品位制度的法規限制，更易造成「不同工卻仍同酬」的現象。隨著人事制度之限制與人才招募的不順利，更易造成人力不足與人才培養無法銜接的困境。如何減少單位內疊床架屋且滯礙難行的行政法規，以鼓勵同仁勇於任事，進而協助同仁踴躍爭取政府與民間研究預算，才能進一步積極導入中央研究院及民間研究機構在品質安全提升及成本管理制度與觀念，而相關法規修訂審查更需上級單位之支持與協助。

三、為建立厚實科技競爭力，我們應重視生命科學持續教育之紮根，以培養並提昇學生對基礎醫學興趣，進而鼓勵畢業生願意投入醫學研究：

「知識經濟」的價值核心即在於智慧財產之產生、運用及保護，而人才紮根策略實可成為生技製藥產業用以提高產業價值鏈及縮短產品推出時程的重要投資策略。目前與生物科技最為相關之基礎醫學，乃一結合科學、工程、醫學、生物之跨領域應用科學，其內容更涵蓋『生物化學』、『分子生物學』、『微生物學』、『免疫學』及『生命科學』等專長領域。國防醫學中心為我國軍唯一醫學中心級醫學院，個人在開會參與『持續教育之倫理課程』期間更深刻感受先進國家對於『基礎醫學學程』持續教育規劃之重視。會議進行過程中，大會特別邀集從事生命科學教育的與會學者專家進行各國基礎醫學之教學模式探討與經驗交流。

目前生技產業的發展，在多數狀況下，生物技術公司進行臨床應用性研究構想開發多主要來自學術界的早期研發。然而，隨著大學研究商業化的潮流，早在1996年，瑞典大學的科研人員即已能夠在校內將他們自己的創新或發現成果，於大學內創建控股公司，並使科研成果通過公司產權化，將所擁有專利產品或任何其他公司股份結合而順利

商業化。截至目前，瑞典科學家任何發現或創新都可以主張擁有全部的權利。但是，目前已有強烈的呼聲一改瑞典政府對大學所獲得的研究成果商品化的權利，儘管如此，瑞典政府對於創新者或科學家未來所應享有專利使用費收入方面的特許權，仍然給與鼓勵與支持，瑞典科研人員在政府法令緊密合作下，已共創雙贏。

與會中，個人特別注意歷史悠久的瑞典哥登堡大學在『生命科學學程』規劃安排並感到激賞。目前該校『生命科學學程』乃結合生命科學院所開的相關課程，直接提供修課學生教學及實驗室實習與訓練，因此，在具有『生命科學』特色課程及實驗室實際操作學習下，進一步成立微生物學院與生物科技學院，使得基礎與理論並重下，將生物科技人才提前根植於醫學院學生的教育中。個人認為，學生在大學或研究所時期若能從實驗室習得正確的實驗態度、技巧及研究精神，相信對其將來投入學術研究時都會有極大的影響，此一觀念過去在大學部醫學系及研究所授課時一直經常強調灌輸給學生，讓研究所學生了解研究不懈的精神與國際競爭力同樣的重要。為此，個人認為培養並提昇學生對基礎醫學興趣，進而鼓勵其願意投入基礎醫學研究也是非常重要的傳承。

目前全球生技產業以美國、日本及歐洲為比較發達的地區。尤其以美國向來是科技研發大國，生技研發也不例外。這與美國長年支持基礎研究有相當大的關係；惟在厚實基礎研究之上聚焦於生技新藥產品的開發，才能綻放亮麗的成績。因此任何一個想在科技發展有所突破的國家，對於基礎科學研究及相關的教育工作，都不能忽略。美國的生技公司都與研究機構的地緣關係相當密切，且主要集中在加州大學、史丹佛大學、哈佛大學與麻省理工學院等學區附近。

四、為推動醫學研究實力與進行學術國際接軌，我們應鼓勵年輕研究人員參與一流國際學術研究活動，以增進學術研究風氣：

醫學研究與國際接軌也是推動國醫中心永續生存進而邁向國內一流研發機構的充分條件。此行能參與歐洲生物化學聯盟所舉辦生命的分子國際會議，除了要感謝國醫中心研究發展室的協助外，更由衷感謝行政院生技製藥國家型計畫辦公室與衛生署轉譯醫學的全額經費補助，讓個人有機會前往歐洲了解目前國外生物科技發展重點，進一步帶回新觀念及新技術以增進個人於國醫中心以生物技術開發疫苗之能量。因此，藉由國際學術活動參與實可強化基礎醫學與生物技術的在職進修教育。未來行政機關在爭取出國開會經費補助將漸趨不易，年輕研究人員的國際學術研究接觸應該也是非常重要一環，因此建議我們應主動向國防部軍醫局爭取修訂軍醫出國經費補助資格與辦法，讓具教育部助理教授或講師以上資格同仁也可比照國醫中心教師申請軍醫局民診基金之出國補助，此舉不但有助於維護基層同仁之士氣，更可增進單位科技研發之實力。

五、歐洲生物化學學會聯盟長期深耕旗下知名醫學期刊，透過 FEBS 國際會議舉辦及國際優秀科研人才獎助，以民間學術力量實現推動、鼓勵、支持歐洲生物化學的研究發展，其成功經驗頗值得我們參考與借鏡：

雖然前往歐洲瑞典哥德堡行程緊湊，路程也非常遙遠，然而個人非常珍惜把握此行參與學術交流之機會。歐洲生物化學學會聯盟 (FEBS) 為歐洲生命科學領域中最大的學會組織之一，FEBS 創立宗旨在推進、鼓勵、支持生物化學、分子細胞生物學、分子生物物理學等領域的研究進展。FEBS 旗下擁三種知名 SCI 期刊，即 *FEBS Letters*, *Molecular Oncology* 及 *FEBS Journal*，並提供十分有吸引力的獎助和獎學金，同時於每年也舉辦多種高級研修班，透過每年大規模主辦的 FEBS 國際會議頒發獎助和獎學金給年度優秀投稿學者及參與研究的年輕學生或是近三年獲得博士學位的博士後研究員。該學會期刊投稿審查過程很短且審查費完全不需繳交，在此提供訊息並鼓勵同仁踴躍投稿該學會期刊。由於歐洲生物化學學會聯盟長期深耕旗下知名醫學期刊，透過 FEBS

國際會議舉辦及國際優秀科學研發人才獎助，尤其對於年青研發學者及女性科學研發學者獎助更是不遺餘力，以民間學術力量實現推動、鼓勵、支持歐洲生物化學的研究發展，其成功經驗頗值得我們參考與借鏡。

六、為進一步提昇國軍研發能量，建議應開始研擬吸引國內外優秀學者來所及鼓勵學院優良教師合作參與相關研發計畫之方案，以促成人員交流及栽培具有科研潛力的博碩士研究生參與計畫之優勢，實為我們推動生劑開發成功的重要關鍵：

此次參與 FEBS 國際會議也深刻感受『科學是無國界的』，生物技術資訊的流通在網路無遠弗界影響下，造成生物科技的研究『世界是平的』，在歐洲生物科技發展日新月異，生技製藥業及儀器設備商眾多，產官學界也相互合作及競爭，因此也成功創造歐洲現今興盛的生技製藥產業。他山之石可以攻錯，為進一步提昇國軍研發能量，建議應開始研擬吸引國內外優秀學者來所及鼓勵學院優良教師合作參與我們相關研發計畫之方案，以促成人員交流及栽培具有科研潛力的博碩士研究生參與計畫之優勢。隨著網路與生物科技進步，生命科學的探討於 2000 年後已成為顯學，任何關鍵技術實已經不再具有不可取代性，因此創新性生命科學理論技術的發現除了設備因素以外，已由時間成本所取代。任何一個新興研發計畫在世界另一角落可能已有多個實驗室挾著更高人力、設備與經費進行探索中。2009 年諾貝爾生理醫學獎得主 Elizabeth Blackburn 之所以能比別人更快成功發現製造端粒序列的酵素，關鍵在於當時 Blackburn 所指導的博士班研究生 Carol Greider。1984 年，Greider 放棄西方人最重視聖誕節連續假期，獨自理首實驗室成功地在一種細胞萃取液中發現她們一直尋找的與端粒修補有關酵素活性，Greider 和 Blackburn 將這種酵素命名為端粒酶。研究生為了科學求知以取得學位，日以繼夜而苦盡甘來的故事，在任何研發型實驗室中，一定足以寫出一千零一夜的故事，

Greider 的努力與奇蹟似的發現只是其一。以職 過去曾因論文研究停留 2 年晨昏時光的中央研究院為例，該院在基礎研發上不僅執全國之牛耳，也聚集國內外一流人才，雖然研究經費、人力與設備不餘匱乏，仍然積極創造具有科研潛力的博碩士研究生參與該院生技開發計畫。難能可貴的，歷屆院長也都有清楚共識，僅管教育部無法同意由中央研究院頒授學位，中研院仍能摒棄學術界老大哥的本位主義，有計劃地成立專案辦公室，逐年導入開辦國防醫學院、台灣大學與國家衛生研究院等合辦博士班學程，近年來更積極與國防醫學院共同開辦「國際研究生學程」，以優勢的師資與設備的投入，廣招國內外優秀人才，此舉除了可進一步提昇創新研發人力素質，更可進一步健全研究環境之氛圍，進而達成品質接軌的研發目標。近幾年來職 也獲得邀請參與該國際研究生學程之授課與學位考試委員，也發現該學程之研究生素質不但逐年提昇，語文表達能力更優於一般博士班研究生之前百分之 20 水準，而且隨著教學品質的重視與具有科研潛力的研究生參與下，也同時提升了中研院科研人員與研究生的國際競爭力。

柒、參加此會議對單位之貢獻

諾貝爾獎發源地的瑞典，人口只有九百多萬人，不到台灣的一半，土地面積卻是台灣的 13 倍，每平方公里人口密度只有 20 人。瑞典土地面積大、人口稀少，也是著名的高所得、高稅收、高福利的「三高」國家。本屆歐洲生物化學聯盟所主辦生命的分子國際醫學會議，選定於瑞典第二大城哥德堡舉行。本屆會議重點以生命的分子為主題，從細胞生物學、細胞生理學、生物化學及分子生物學觀點，進行生命機轉與生化技術討論。此次首度參與會議，帶回不少相關會議紙本及影音資料，此行除了裨益學術專業發展之提昇，也提供個人與相關研究學者交換研究心得及研究題材之最佳機會，對我們在生物製劑之新型疫苗開發及以分子能量層面應用於疾病治療啟迪及交流上有莫大幫助。

此次與會，深感新藥開發不易，新藥開發在臨床階段是否成功，是任何人都無法準確預測的。每個專案都有很大的失敗率，因此若沒有足夠的評鑑標準以專注產品組合開發，可能最後連一個專案產品都沒有辦法通過層層臨床試驗和審核而上市。因此，當有產品的實驗數據顯示這個產品成功的機率不如其他產品時，要有機制明快的將它淘汰，並且要再授權取得下一項產品，以維持一定的開發中產品的品質。國外許多小型的生技公司的失敗就是因為早期研發上投入太多資源，卻沒有能維持足夠數量的專利產品組合。當一家公司只有一兩個產品在臨床試驗階段時，即使實驗數據顯示該產品失敗機率較大時，公司管理階層也很難下決定將其立即放棄，往往要到臨床試驗完全失敗而做不下去時才不得不停止。我們也看到許多生技公司因為考慮臨床試驗階段時放棄開發的沉沒成本太高，而不斷浪費寶貴的資金在同一個失敗的產品上，甚至在臨床試驗失敗後還想從過去實驗數據中找出繼續做下去的理由，終至倒閉。

近幾年來受限於經費預算與人力投入的不足，使得所開發疫苗生物製劑遲遲無法朝向廠房、儀器及設備之 cGMP 認證。由於經費預算與科研人力資源有限，面對多樣化的生劑產品開發時，實較不適合全面性發展產程研發，反而比較適合採行具備綜效開發的聚焦策略，以鎖定可以集中通過 GMP 認證的細胞培養化重組化生劑疫苗發展。以南美洲的共產小國古巴為例，古巴在發展生技初期，特別鎖定疫苗開發為重點項目；並與先進國家區隔、以第三世界市場為主，開發出世界唯一的腦膜炎重組疫苗。短短數幾年間，古巴生技技術已在全球佔有一席之地，且躋身全球生技產業大國之列，古巴的發展可以讓我們借鏡。過去我國在電子代工產業中以組裝或是代工大量生產賺取利潤的方式，因此獲利空間也越來越小；未來如果缺乏正確方向以保持尖端技術與人才養成，我們在鎖定生劑疫苗發展上將會受到限制。

過去台灣被視為「快速的追隨者」，只要歐、美、日釋出的技術或產業，台灣就能快速接收。但未來，全球更多崛起的新興國家，將會取代台灣這種以模仿複製的角色與地位，台灣生技產業必須轉型為「躍進式發展」，利用全球市場，發展出比別人早一步的技術應用，就有機會在全球市場中立不敗之地。由於不論過去、目前，抑或未來二十年新興病毒傳染問題一直是人類亟待解決的問題，尤其 SARS 與新型流感的爆發即是重要近例，如何使基礎研究成果進一步透過轉譯醫學完成關鍵疫苗產程應用開發，不啻是我們下一階段更要努力的目標。

捌、附件資料

國軍軍醫人員出國參加學術會議每日行程表			
出國人員位	國防醫學院		姓名 李奇峰
會議名稱	第35屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議		會議地點 瑞典哥德堡
日數	日期	行程內容 (詳述航空公司班次時間、會議行程、論文展示等)	備考
1	99.06.24	18:30 於台灣桃園國際機場搭乘中華航空CI-923班機起飛，20:15抵達香港赤臘腳國際機場轉機，於23:05搭乘荷亞航空KL-890班機起飛	
2	99.06.25	於05:15抵達荷蘭阿姆斯特丹國際機場轉機，於10:05搭乘荷亞航空KL-1155班機起飛，於11:35抵達瑞典哥德堡國際機場	經國際換日線
3	99.06.26	07:30 報到註冊， 08:30 至 19:30 出席參加大會議程	
4	99.06.27	07:30 報到註冊， 08:30 至 19:30 出席參加大會議程	
5	99.06.28	08:30 至 20:00 出席參加大會議程	
6	99.06.29	08:30 至 22:30 出席參加大會議程	
7	99.06.30	08:30 至 22:30 出席參加大會議程	
8	99.07.01	08:30 至 18:30 出席參加大會議程	
9	99.07.02	12:35 由瑞典哥德堡國際機場搭乘荷亞航空 KL-1156 班機，於 14:10 抵達荷蘭阿姆斯特丹國際機場，於阿姆斯特丹國際機場轉搭 21:20 荷亞航空 KL-889 班機起飛	
10	99.07.03	於 14:30 抵達香港赤臘腳國際機場轉機，於 15:35 轉搭中華航空 CI-914 班機起飛，於 17:15 抵達台灣桃園國際機場	經國際換日線