

出國報告（出國類別：參加學術會議）

（會議名稱）

第 36 屆歐洲生化聯盟國際醫學會議
明日醫學之生化研究
**36th FEBS Congress on
Biochemistry for
Tomorrow's Medicine**

服務機關：國防醫學院

姓名職稱：陸軍軍醫 李奇峰

派赴國家：歐洲 義大利 杜林

出國時間：自100年06月23日至100年07月02日

報告日期：中華民國 100 年 07 月 28 日

會議摘要

爲了解歐洲目前生化醫學發展重點，進而引進新觀念及學習新技術以增進人用疫苗生物製劑開發之參考，奉國防部100年6月23日國人管理字第1000008107號令，前往歐洲義大利杜林參加第36屆歐洲生化聯盟 (Federation of European Biochemical Societies; FEBS) 明日醫學之生化研究 (Biochemistry for Tomorrow's Medicine) 國際醫學會議。此次大會乃由義大利生物化學暨分子生物學協會 (Italian Society of Biochemistry and Molecular Biology; SIB)、義大利杜林大學 (Italian University of Torino) 及歐洲生化聯盟 (Federation of European Biochemical Societies; FEBS) 所共同主辦。雖然每年歐洲各會員國依傳統輪流舉辦會議，但對於地主國義大利生物化學界而言，要成功舉辦如此盛大國際會議也是一項艱鉅挑戰。因此，義大利生命科學聯盟 (Italian Federation of Life Sciences; FISV)、義大利生物物理暨分子生物學協會 (Italian Society of Biophysics and Molecular Biology; SIBBM)、義大利過敏暨臨床免疫學會 (Italian Society of Clinical Immunology and Allergology; SIICA)、義大利藥學會 (Italian Society of Pharmacology; SIF) 及義大利蛋白質體學會 (Italian Proteome Association; ITPA) 等生物醫學相關分會社團也均前來支援參與這次盛會的協辦。加上歐洲生化聯盟豐沛的人力投入下，此次大會不但彙聚全球生物醫學界參加此一盛會，也完成近300位講者邀請及2,000多位學者專家參與會議之報告與討論。綜觀本次會議，共有2千多位來自世界40餘國學者專家與會，爲歐洲年度最大型國際性研討盛會，會議主題涵蓋最新生化醫學科技進展與人類重點疾病機轉探討。此外，大會在會議議程安排主題豐富多元，討論重點涵括最新癌症治療研究、核糖核酸降解研究、細胞生命分化及死亡調節、腫瘤幹細胞自我新生研究與新近轉譯醫學研究等臨床試驗的討論報告等。此行透過會議參與，主要就疫苗開發及生技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，也深刻體認歐洲不但在基礎醫學研究扎根，近幾年來新觀念及新技術不斷提昇下，更已朝向明日醫學之生化研究爲重點發展目標，以有效治療疾病，且在研發策略上不斷與時俱進。

參加第36屆歐洲生化聯盟國際醫學會議

目 錄

	頁 碼
會議摘要	2
壹、會議緣起	4
貳、參加目的	5
參、會議過程	6
一、開幕式特別演講之醫藥研發議程.....	7
二、分子訊息傳遞調控之醫藥研發議程.....	7
三、染色體完整性之醫藥研發議程.....	8
四、附基因體控制與細胞組成之議程.....	9
五、巨分子結構功能與疾病致病機轉之議程.....	10
肆、會議心得.....	12
一、質譜儀技術在生物資訊的應用將加速 蛋白質體學在明日醫學的研究.....	13
二、以干擾性核糖核酸為新工具，將加速RNAi 在癌症治療的明日醫學研究.....	15
三、奈米生技醫藥技術將加速疫苗等醫藥 產品開發的明日醫學研究.....	17
四、巨分子結構功能在致病機轉的突破將促進 癌症治療在明日醫學的研究.....	18
五、透過對細胞組成的機轉探討可加速抗老化 及抗疫病的明日醫學研究.....	19
伍、回單位後報告情形	21
陸、建議事項	23
柒、參加此會議對單位之貢獻	33
捌、附件資料.....	35

壹、會議緣起

隨著 21 世紀生化科技的劇烈變革與生化醫學的進步，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。為了解歐洲目前生化醫學與生技醫藥發展重點，進而引進新觀念及新技術以增進本院所進行人用疫苗生物製劑開發之科技能力，奉國防部 100 年 6 月 23 日國人管理字第 1000008107 號令，於民國 100 年 06 月 23 日起至 07 月 02 日前往歐洲義大利杜林參加第 36 屆歐洲生化聯盟 (Federation of European Biochemical Societies; FEBS) 明日醫學之生化研究 (Biochemistry for Tomorrow's Medicine) 國際醫學會議。FEBS 全球會員眾多，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、分子生物物理學等科技領域的研究進展。緣起 FEBS 創立宗旨，歐洲生化聯盟所舉辦國際醫學會議也是目前歐洲最大生命科學會議，所報告議題不但引領科技潮流，與會者討論的意見更備受學術界重視。透過會議的參與，FEBS 提供與會生物科技領域學者專家交換學術研究成果的平台，也促進歐洲在全球醫藥科技的發展。

貳、參加目的

本次與會目的主要前往報告參與學院生技製藥國家型計畫研究階段成果外，希望藉由此一整合性會議，能與生化醫學及生劑疫苗等領域之學者專家進行心得交流，以了解目前歐洲在科技發展重點，及提供生物醫學研究發展更深入的學習空間。會議地點於義大利杜林舉行，共有來自世界各地學者、學生與廠商逾 2 千餘人與會，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生技器材展。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。由於本次會議涵蓋層面主要包括明日醫學之生化與疾病機轉探討，尤其在**最新癌症治療研究、核糖核酸降解研究、細胞分化及死亡調節、腫瘤幹細胞自我新生研究與最新轉譯醫學等臨床試驗**等都有深入研討。

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，而細胞的分化及死亡調節之各種生命現象奧秘都必須深入到分子層次中去尋求解答。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，開啓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，在生物化學的世界裡，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。如何結合生物化學與蛋白質巨分子研究以對於明日醫學產生重大的影響議題，在當代科技引領進步下，跨領域應用科學的聯結實已經開創了明日醫學的前景。此次會議議程安排獨具特色，討論主題相當多元且具備深度，由於在 FEBS 所發表論文質量上普遍受到科技論文引用，備受學術界重視，對學術研究而言，也提供極佳的交流平台與學習機會。

參、會議過程

本次第 36 屆歐洲生物化學聯盟 (Federation of European Biochemical Societies; FEBS) 所主辦 FEBS 國際醫學會議，為期 6 天，共有 2 千多位來自世界各地學者專家與會。會議過程以明日醫學之生化研究 (Biochemistry for Tomorrow's Medicine) 為主題邀集國際生物醫學領域各界學者專家，特針對醫學科技應用與細胞生化機轉等議題進行深入討論與論文發表報告。

大會重點鼓勵具建設性的前瞻思考，議程主要內容包括專題演講、論文演講與壁報展示等三項，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專家，分別就最新癌症治療研究、核糖核酸降解研究、細胞分化及死亡調節、腫瘤幹細胞自我新生研究與最新轉譯醫學及臨床試驗等多項主題，進行學術回顧與前瞻研究成果的報告與討論。議程規劃安排緊湊充實，論文演講主題多元，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。此次與會以責任作者投稿 *FEBS Journal* 論文接受刊登，並由主辦單位同意於會中以壁報論文發表一篇。與會學者計有來自 40 餘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、瑞典及義大利等國家都有大量的論文發表，從亞洲前來參與大會的日韓學者也有不少，研究報告內容也是不容小覷。會議中也舉辦 11 場特別演講之議程，於 6 天會議中重點舉行了 19 場平行研討會，由於會議的主題豐富而深入，每一場演講內容都至少安排有 5 位該研究領域知名學者，主持論文發表且會議進行以英文為主要報告語言，在有限期間內本報告乃選擇過去主持相關生化醫學計畫及有興趣研究主題參與聆聽討論，相關焦點議程包括以下五點：

一、開幕式特別演講之醫藥研發議程：

本次會議在開幕式之議程於會議首日特別安排專題演講報告與討論。 本次大會第一場專題演講於晚間 6 時特別就大會主題以健康與疾病明日醫學之生化研究與進展，邀請美國波士頓哈佛大學 Dr. Pier Paolo Pandolfi 以『ceRNA 假說 (ceRNA hypothesis)』為題進行專題演講。 美籍意大利科學家 Dr. Pandolfi 以所提出 ceRNA 假說，發展 non-coding revolution 技術應用於癌症研究與治療。 Dr. Pandolfi 生於羅馬意大利，是一位研究屢獲殊榮的遺傳學家。 目前在哈佛醫學院進行淋巴瘤和實體腫瘤研究，並以癌症動物模型和遺傳學基礎證實 APL 的在腫瘤的分子發病機制。 Dr. Pandolfi 認為 APL 具備融合癌蛋白 (fusion oncoproteins) 特徵與功能，提出 ceRNA 假說。 認為 APL 涉及的基因在染色體的易位 (chromosomal translocation)，就如科學研究已知及腫瘤抑癌基因之 PTEN，PML 和 P53 特徵與功能般更為重要。 因此誠如 Dr. Pandolfi 於大會演講所說：從基因分子為基礎所證實 APL 在腫瘤發病機制與關係，已進而發展出腫瘤新的治療策略，目前正進行臨床試驗。 因此面對未來腫瘤治療醫藥議題下，腫瘤與疾病之基因分子研究開發應用，對於學術界及生技產業界而言，將在未來帶來更多的機會與挑戰。

二、分子訊息傳遞調控之醫藥研發議程：

本次會議有關分子訊息調控之蛋白質合成運輸 (protein synthesis, traffic and turnover)、基因體功能之密碼區與非密碼區 (coding and noncoding information in genome function) 及膜動力學調控 (membrane dynamics regulation) 之進展上，大會特別安排議程討論與報告，共有 30 場演講發表。 有鑑於以蛋白質體學技術應用於細胞分子訊息調控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，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。 RNAi 為 RNA interference (RNA 干擾) 的簡稱，是一種可造成 RNA 降解 (RNA degradation) 進而導致該 RNA 分子失去功能

的一種作用，此作用係透過小片段之 RNA 分子而達到 RNA 降解。令人印象深刻的，大會於議程第二天特別安排 Dr. Elena Conti 發表有關 RNA 降解機轉之特別演講議程與討論。Dr. Conti 以她多年來在 RNA 代謝與晶體繞射結構學 (X-ray crystallography) 之專長，畢生專注於分析 RNA 與蛋白質表現之差異，藉由瞭解 RNA degradation 的意義與作用機轉而找出導致疾病發生的可能原因。由於生物巨分子（包含 DNA、RNA 和蛋白質）的三維結構，已漸漸成為在分子層次上了解各種生命現象所不可或缺的要害，而 X-光晶體繞射學已是獲得高解析度 RNA 與蛋白質三維結構最有效的測定方法。

三、染色體完整性之醫藥研發議程：

本次會議在有關巨分子完整性與細胞之生命調節機轉 (mechanism controlling genome integrity)、蛋白質摺疊與鍵結 (protein folding and binding)、細胞胞器動力學 (organelle dynamics)，以及有關胞內接觸系統之調節細胞功能 (regulation of cell functions by intracellular contact systems) 研究研討與進展上，大會亦特別安排議程討論，共有 26 場演講與多篇論文發表。與會美國科學家 Dr. Charles Streuli 所做的研究報告指出，有關胞內接觸系統在調節細胞功能之 integrins 與乳癌發生有關。義大利學者 Dr. Ugo Cavallaro 所做的研究報告指出，神經沾黏分子實在癌細胞早期發展中扮演重要角色。來自德國柏林科學家 Dr. Walter Birchmeier 所做的研究報告指出，Wnt/ beta-catenin 訊息傳遞路徑近來被研究出與血癌生成有關，與 JAK/STAT 訊息傳遞路徑所產生之交互作用在腫瘤幹細胞生長過程扮演重要角色。過去在癌症研究上，醫學界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。惡性腫瘤細胞的根除這個原是遙不可及的夢想，隨著腫瘤幹細胞的研究發現，在過去五年間有關腫瘤幹細胞的致癌機轉也有如雨後春筍般相繼研究報告。因此，大會於議程第二天也特別安排地主國義大利學者 Dr. Pier Giuseppe Pelicci 針對腫瘤幹細胞的自我新生與調控機轉發表特別演講與討論。Dr. Pelicci

指出癌細胞的特性與正常幹細胞有許多相通之處，如從血液轉移至其他器官的癌細胞可以長出新的腫瘤（自我更新）、腫瘤中的癌細胞彼此分化程度不同、以及同樣具有分裂出大量細胞的潛力。Dr. Pelicci 在腫瘤幹細胞自我新生的理論補足了傳統理論的許多不足之處。因此治療惡性腫瘤時，必須殺死或抑制腫瘤幹細胞，才有機會治癒癌症；若是治療只殺死了一般的腫瘤細胞，腫瘤幹細胞將是造成腫瘤復發主因之一。

四、附基因體控制與細胞組成之議程：

本次會議在細胞附基因體控制 (epigenetic control of cell fate)、NAD 依賴型後轉譯修飾 (NAD-dependent post-translational modifications)、細胞膜動力學與疾病關係 (membrane dynamics and disease)、醫藥之生物合成 (synthetic biology for medicine) 以及益生菌與健康促進劑 (probiotics as health-promoting agents) 之研討進展上特別安排議程討論，共發表 30 場演講與多篇論文。作為一種活的微生物製劑，益生菌的安全性是非常重要的。目前對於益生菌安全性所重視的議題主要是益生菌是否可能引起潛在性的感染及致病，對於益生菌是否成為耐藥性基因的傳遞者，都是未來醫學的探討重點。本次會議來自德國 Braunschweig 的 Dr. Katharina Riedel 有一精彩報告並受到與會學者重視及討論，Dr. Riedel 發現有關 moonlighting proteins 可作為偵測益生菌安全性的生物標誌 (biomarkers)，在 moonlighting proteins 分子密碼與分化機制研究上有其精彩論點。此外，大會於議程第三天也特別安排西班牙學者 Dr. Luis Serrano 以細菌為模型，針對生物標誌與偵測量化模式探討系統生物學定量研究 (quantitative systems biology study) 發表特別演講。

過去幾年科學家們對於有系統生物學 (systems biology) 定義一直處於左右為難的爭論，其主要問題包括生理數據收集與基因分子量化的過程中，如何以抽象的數學公式建立系統生物學模型的規模，此在系統生物學一直是個重點爭論的問題。Dr. Serrano 在以細菌為模型，針對生物標誌與偵測量化模式研究的成就，在以細菌為模型進行偵測量化模式

探討系統生物學定量時，建立一種微小的蛋白質轉而進行推算一個複雜的生物系統之生物學定量研究。因此，Dr. Serrano 在 CRG 實驗室有很強的生物運算程序，可包括數據採集和基因組比較，且投入更多的計算機模式設計和實驗驗證，進而建立基因調控與癌症細胞生物學的緊密聯繫計劃與發展。所以未來我們將可以期待一個系統生物的分析模型建立下，將能使我們在分析及探討人類疾病與基因程序上建立新的見解與關係。

五、巨分子結構功能與疾病致病機轉之議程：

本次會議在細胞巨分子結構、蛋白質摺疊功能機制及疾病致病機轉研討與奈米科技在生化進展上特別安排議程討論，其中主要包括神經退化性疾病研究進展 (recent advances in neurodegenerative disorders)、細胞核接受器與脂肪代謝 (nuclear receptors and lipid metabolism)、壓力蛋白調適與發展 (stress adaptation and development)、奈米科技在生化應用 (biomedical application of nanotechnology)，以及抗微生物藥物開發的挑戰與未來等共 30 場演講與多篇論文發表。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生化研究的中心問題；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。此外，以蛋白質摺疊功能機制探討人類疾病致病機轉已是現代生物學中最誘人的奧秘。

本次大會主辦單位特別邀請來自芬蘭 University of Turku 的 Dr. Sirpa Jalkanen，報告他的研究團隊如何以分子細胞生物學觀點探討歸巢相關分子 (homing-associated molecules) CD73 和 VAP-1 (vascular adhesion protein-1) 為目標，應用於預防傷害性發炎及癌症擴散研究。Dr. Jalkanen 認為歸巢相關分子可以防止有害的炎症和癌症的擴散。目前研究發現，蛋白質體於生物合成應用的一個重要方向是蛋白質如何控制細胞的各種生長、分裂、分化等功能活動，尤其細胞內有關 homing-associated molecules 在影響神經傳遞物質、激素、生

長因子和形態發生素、環境因子等信號時，如何透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，以預防傷害性發炎及癌症擴散已是醫學上有興趣的課題。從 Dr. Jalkanen 所提歸巢相關分子 CD73 和 VAP-1 是至關人體免疫系統正常運作的重要分子，因為它們可以直接與細胞發炎的網絡建立免疫反應系統。VAP-1 可以促進 leukocyte trafficking 及細胞發炎，因此 VAP-1 也是 pro-inflammation protein; 然而，CD73 卻是透過 Treg 表現抑制細胞發炎反應 (anti- inflammation)。因此，據 Dr. Jalkanen 研究發現，歸巢相關分子 CD73 和 VAP-1 也負責有害細胞的運輸，其中包括發生急性和慢性發炎細胞以及在腫瘤細胞癌化發展 (tumorigenesis) 和轉移擴散的癌細胞 (cancer metastasis)。結果很令人驚訝的，目前，Dr. Jalkanen 已經利用這些分子為目標應用於抗癌藥物開發，以防止有害的炎症和癌症的轉移。

肆、會議心得

本次第 36 屆 FEBS 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悠久的學會之一。此次大會由國際知名生物化學翹楚也是義大利生物化學聯盟的主席 Dr. Sergio Papa 擔任大會科學委員會主席，並邀請來自德國、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 200 位講者及 2,000 位學者專家參與第 36 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. Papa 利用這開幕式典禮簡要地介紹義大利當前生化科技與生物醫學研究方面的最新進展。尤甚全球近年來十分注重醫藥生物科技領域，義大利也逐漸擴大其生物科技產業的規模。根據義大利國家生物科技工會（Assobiotec）的統計資料，義大利的生物科技公司及大學與相關研究機構總計約 200 餘家。義大利主要研究機構計有國際基因工程與生物科技研究中心（ICGEB），以及國家癌症研究中心（IST）轄下的生物科技研究部門。由此可見，義大利極力發展醫藥科技研究領域，並十分具有競爭力。

綜觀本次第 36 屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議，共有 2 千多位來自世界 40 餘國學者專家與會，為歐洲年度大型國際性研討盛會。去年出席 2010 年 FEBS 大會所安排主題以生化科技進展與疾病之分子醫學探討為重點，且同時邀請瑞典皇家科學院（The Royal Swedish Academy of Sciences）2008 年諾貝爾化學獎得主 Roger Tsien、1997 年諾貝爾化學獎得主 John Walker、2009 年諾貝爾醫學獎得主 Elizabeth Blackburn 及 2009 年化學獎得主 Venki Ramakrishnan 等四位諾貝爾獎得主同時與會發表演講，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，都讓人印象深刻，因此也唯有歐洲生物化學聯盟才能有此能力讓與會者一睹四位諾貝爾醫學獎得主的風采。令人期待的是今年度第 36 屆歐洲生化聯盟（Federation of European Biochemical Societies; FEBS）會議以明日醫學之

生化研究 (Biochemistry for Tomorrow's Medicine) 為題，選定由義大利生物化學暨分子生物學協會 (Italian Society of Biochemistry and Molecular Biology; SIB)、義大利杜林大學 (Italian University of Torino) 及歐洲生化聯盟 (Federation of European Biochemical Societies; FEBS) 所共同主辦。此外，本次會議議程安排不同於以往且更獨具特色，討論主題多元並富有深度，會議過程共發表論文約一千多篇，其中專題演講分 5 大主題，此次大會雖然沒有諾貝爾獎得主的加持，但報告內容卻更為豐富多元。大會所精心邀請的講者，也都是生化界國際知名之學者，分別就議程安排主題報告重點，議程包括最新癌症治療研究、核糖核酸降解研究、細胞分化及死亡調節、腫瘤幹細胞自我新生與最新轉譯醫學等臨床試驗的討論報告為主題，進行前瞻性學術報告與討論。此次大會計舉辦 11 場特別演講，於會議議程中重點舉行了 19 場平行研討會，會議主題豐富，每一場演講內容都至少安排有 5 位該研究領域知名學者，短短 6 天議程總計至少達 45 場研討會進行論文發表現在正在進行的生化研究，此行與會所關注的焦點，除了有酵素與核糖體的作用機轉研究外，透過染色體的研究延伸邁入抗癌臨床應用有關的歸巢相關分子 (homing-associated molecules) CD73 和 VAP-1 等報告都讓與會者對於醫學界發展更有效的腫瘤標靶治療法更具信心。由於大會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會議心得報告如下：

一、質譜儀技術在生物資訊的應用將加速蛋白質體學在明日醫學的研究：

本次會議中有多位學者利用生物技術進行快速篩選蛋白質分子及結構動力學研究，發表生物物理學技術在開發抗癌及病毒抑制藥物之應用。例如，以蛋白質體學技術應用於細胞分子訊息調控分析，已能在短時間內大規模分析特定樣品內的眾多蛋白質身份，此次與會發現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。尤其令人印象深刻的，大會於議程第二天特別安排 Dr. Elena Conti 發表有關 RNA 降解機轉之特別演講中，Dr. Conti 即以她多年來在 RNA 代謝與晶體繞射結構學 (X-ray

crystallography) 之專長，畢生專注於分析 RNA 與蛋白質表現之差異，藉由瞭解 RNA degradation 的意義與作用機轉而找出導致疾病發生的可能原因。

過去十年基因體研究的浪潮，在最近人類基因體序列被解開後可以說達到了頂峰。基因體研究主要探討各別基因在染色體上的分佈、有無變異及其在不同生理狀況下表現的情形。為處理基因體序列相關之龐大資料，生物資訊學 (bioinformatics) 隨之而生。大會邀請的講者 Dr. Sampsa Hautaniemi 即以所建立生物資訊學模式成功將人類組成蛋白質聯成 protein interaction network，讓我們更了解蛋白質互動聯繫的模式。由於基因只是四種鹼基分子的特定排列組合，它們之所以對生物體有決定性的影響，乃是透過細胞內的轉錄及轉譯作用所製造出一個個功能不一的蛋白質來執行分子生物學的中心定律。因此，生化醫學界在蛋白質功能的轉譯醫學研究，可以說是繼基因體生物醫學研究後必然要走的道路。有關蛋白質功能的轉譯醫學研究，大會所安排 NAD-dependent post-translation modifications 及 omics and bioinformatics 議程也是與會學者討論的熱門議題。

大家也許會好奇，為什麼我們要在短時間內進行大規模蛋白質功能的探討。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及蛋白質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情況。生物資訊學研究發展至今，學者們已經可以利用數種方法，其中包括生物資訊系統分析，得以快速檢視分析特定組織中成千上萬種基因表現的關聯性。這些方法讓科學家得以深入瞭解組織細胞內真正具功能的蛋白質在生物體內所代表的意義。因此，過去十年中，因為人類基因資料庫越來越完備及蛋白質分析技術的進步，特別是高靈敏度生物質譜儀的研發，使得蛋白質體的研究不再遙不可及。能在短時間內大規模分析特定組織細胞內的眾多蛋白質表現情況實有賴最近十年質譜儀與生物資訊學的長足發展才有所突破。

由於質譜儀的靈敏度相當高，樣品的需要量很少。此一高靈敏度特性，使得質譜儀發展成為蛋白質體學研究領域中最關鍵的設備。早期質譜儀所能偵測化學分子的質量範圍較小，同時因樣品離子化的技術未臻成熟，不易應用於分析 DNA 或蛋白質等生物大分子。近年來在克服這些問題後，其在生物化學上的應用可說是一日千里。目前新興傳染病在台灣伺機流行加劇，過去因受限於分子病毒學及蛋白質體學的有限研究人力，在投入設計開發新興傳染病與病毒抑制劑之技術發展上仍落後英美先進國家，如何在跨機構合作下利用質譜儀發展成為新興傳染病研究領域中最關鍵的設備，我國進行新興傳染病診斷與標靶抑制藥物篩選，實有賴後續分子病毒學及蛋白質體學研究人力的投入、訓練與延攬。

二、以干擾性核糖核酸為新工具，將加速 RNAi 在癌症治療的明日醫學研究：

RNA 干擾 (RNAi) 最具有突破性的研究是在十年前 Fire 等人所提出的 dsRNA 介導的 RNA 干擾現象。RNAi 是由雙鏈 RNA (dsRNA) 引起的，廣泛存在於動物植物中，dsRNA 經過酶切後會形成很多小片段，稱為干擾性核糖核酸 (siRNA)，而這些小片段一旦與 mRNA 中同源序列互補結合，就會導致 mRNA 失去功能，停止轉譯產生蛋白質，這種利用其序列特異性轉錄後的基因默化 (gene silencing) 過程，是生物體在演化過程中，抵禦病毒感染及由於重複序列和突變引起基因組不穩定性的保護機制。1998 年 Dr. Fire 與 Dr. Mello 首度將 Par-1 基因以 dsRNA 混合物注入線蟲卵中，發現 dsRNA 抑制目標基因表達的能力至少比任一單股 RNA 強 10 倍以上，由於研究也同時發現目標 mRNA 可明顯受到干擾並呈現可遺傳給後代的特異表現型，Dr. Fire 與 Dr. Mello 將此一實驗結果發表於 Nature 期刊。在這篇論文裡，他們大膽地假設 RNAi 的干擾現象可能是普遍存在於各種生物體裡的防禦機制。隨後不久，Dr. Mello 也小心翼翼地實進行驗，並證明 RNAi 的干擾機制主要是藉由雙股 RNA 忠實地干擾其標地的訊息 RNA (mRNA) 之基因表達。雖然僅僅八年的研究時間，為表彰這兩位美國科學家發現 RNAi 干擾基因表達的現象，諾貝爾基金會於 2006 年

將諾貝爾生醫獎桂冠共同頒發給 Andrew Z. Fire 和 Craig C. Mello。近幾年來真菌、阿拉伯芥、果蠅、斑馬魚及小鼠細胞組織中也均可證實存在相同的實驗結果，這也說明 RNAi 在生物中具有普遍性。

隨著 RNAi 科技的進步，以干擾性核糖核酸為新工具，將加速 RNAi 在癌症細胞治療的明日醫學研究腳步。目前，目標 siRNA 已應用於細胞治療及基因功能之解讀，本次大會即有多篇報告發表應用 siRNA 在病毒細胞感染阻斷、癌症基因治療與疫苗藥物開發等方面研究報告。因此，利用基因載體，將目標默化基因所對應適合的 siRNA 送入細胞中，使其在穩定且大量表現下，藉由專一性干擾目標基因表現即可達成標的基因默化功效。就此次與會學者所報告發現，科學家已可以有效應用 siRNA 於人類基因體功能解讀，並作為腫瘤治療、病毒防治及白血病等疾病治療研究新工具。尤其，在抗腫瘤治療研究上，多種致癌基因亦可以作為目標基因設計相對應的 siRNA。利用逆轉錄病毒載體將 siRNA 導入腫瘤細胞中，可以特異性抑制致癌基因的表達。儘管本次與會學者所報告大部分活體內 RNAi 實驗是在人類細胞或小鼠模型上進行，然而隨著 RNAi 已經成為在哺乳動物細胞中抑制特定基因表達的有力工具，相信未來十年該技術在哺乳動物基因功能研究及人類的慢性疾病治療上將重要的應用前景。由於，siRNA 在哺乳動物細胞中所導致基因靜默現象是通過干擾 mRNA 的穩定性，抑或是在基因轉譯或轉錄時引發作用之機轉，在目前仍不是很清楚，與會學者普遍認為有待進一步闡明其分子機制。

目前實驗室在 siRNA 應用於細胞激素（cytokines）之賀爾蒙療法調控頗感興趣，過去幾年來，也開始引進病毒基因載體系統技術以突破上述瓶頸。為強化 siRNA 於人類細胞表現之穩定性，我們利用慢病毒（Lenti virus）載體，將目標默化基因所對應最適合的干擾性核糖核酸，送入腫瘤細胞中，研究結果發現，以同一目標基因進行多片段干擾可同時有效增強人類細胞激素之默化效果，達成細胞免疫之基因調控及相關下游基因功能阻斷的研

究目的，因此，可預期未來 siRNA 應可應用於人類細胞激素之賀爾蒙療法成為調節 Th1/ Th2 免疫疾病或癌症免疫治療的另一新方式。由於，siRNA 也可應用於基因功能解讀以及基因標靶篩檢，相信在後續發展上，無論是疾病診斷、細胞治療或藥物疫苗篩檢上，應可利用現有已成熟之基因默化技術快速量產與慢病毒載體之高效篩選平台技術，促使提高蛋白質藥物開發效率，達到縮短研發時程與降低成本。

三、奈米生技醫藥技術將加速疫苗等醫藥產品開發的明日醫學研究：

本次大會計有多篇報告發表奈米生技/醫藥相關技術與應用。誠如大會議程第 4 天來自地主國米蘭 Dr. Silke Krol 所提有關功能性奈米顆粒 (functionalized nanoparticles) 在藥物與傳遞系統研究報告中，就對於奈米生技醫藥相關技術與應用作了系統性研究。目前奈米生技醫藥技術中以所採用的材料主要有兩種，一是包括有奈米碳管、樹狀聚合物、奈米微粒及量子點等非生物來源的奈米材料；另一則是來自生物體的蛋白質、核酸、脂質、神經元與視紫蛋白等。目前奈米生技醫藥在相關技術應用已相當廣泛，包括藥物傳輸及標的給藥、奈米微粒識別細菌及病毒、奈米微管、奈米工程填充修補、基因治療及藥物製程等。就整體奈米科技而言，奈米醫藥及奈米生物技術將是明日醫學相當重要的應用領域。因此，與會學者一致認為未來十年奈米科技將會帶來醫學上的新革命。會議中讓我感到有趣的報告是，在疾病治療根除方面，研究人員期待藉由奈米生技醫藥技術可用來治療愛滋病、高血壓以及癌症等疾病；為了使傳統病毒或細菌疫苗的副作用降低，部份與會學者發表以奈米技術發展奈米結構疫苗，並就副作用降低效率進行評估。與會學者也有利用奈米技術開發生物適合性高的生醫材料，期待使用於再生醫學且有助於吸收、組合體液中的原始材料，進行再生骨骼、皮膚及缺損的組織修補。這種表面經奈米分子修飾或在人工器官外表塗上一層奈米粒子的生體高分子植入物，可與人體產生交互作用，進而評估奈米粒子塗佈生體高分子植入物在預防移植後的排斥作用。因此相信奈米生物合成與生物處理技術將可為現

今化學工程與醫藥產品的製造提供新方法。奈米生技醫藥技術預期將可加速醫藥產品開發的明日醫學研究

四、巨分子結構功能在致病機轉的突破將促進癌症治療在明日醫學的研究：

本次大會第一場專題演講在巨分子結構功能與疾病致病機轉的議題上特別以未來健康與疾病醫學之生化進展議題，邀請 Dr. Pier Paolo Pandolfi 以『ceRNA 假說 (ceRNA hypothesis)』為題進行專題演講。美籍意大利科學家 Dr. Pandolfi 所提出 ceRNA 假說把其發展 non-coding revolution 技術應用於癌症研究與治療。Dr. Pandolfi 發現 APL 涉及基因易位在染色體的易位與已知 PTEN, PML 和 P53 特徵與功能般具有抑癌之功能，Dr. Pandolfi 從 APL 巨分子結構功能為基礎所證實 APL 在腫瘤發病機制與關係，進而發展出腫瘤新的治療策略，並進行臨床試驗。因此面對未來腫瘤治療醫藥議題下，腫瘤與疾病之巨分子結構功能與腫瘤致病機轉研究開發在未來也將面臨更多的機會與挑戰。目前癌症一直是困擾全球的健康問題，台灣地區惡性腫瘤更是十大死因之首，癌症堪稱為全球公敵，更是威脅國人健康的頭號殺手。癌症的痛苦與死亡陰影對患者及家屬皆是極大煎熬。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。現今的抗癌療法，如外科手術、放射治療及化學治療等，雖然能初步阻止病情惡化，卻仍有許多人因無法治癒而喪失生命，因此醫界也期盼基因治療能在預防及治療癌症上有更大的突破。癌症的發生，其實是經過一系列基因的突變所造成的，基因免疫治療即是希望利用人體免疫力的提昇以對抗或預防癌症，其中癌症標靶療法開發更是最重要的一環，

這應該也是實驗室目前與生技製藥國家型辦公室合作開發治療腫瘤新型免疫治療劑過程中，未來所應重點探索的方向。因此本次會議第 5 天與會學者也就細胞生化調節之研究基礎，在提升癌症診斷與治療方法上互相交流討論，進而確立細胞生化調節未來在臨床治療與基礎醫學上的應用。

五、透過對細胞組成的機轉探討可加速抗老化及抗疫病的明日醫學研究：

本次大會最後一天，特別壓軸邀請法國細胞生物學科學家 Dr. Guido Kroemer 針對細胞自體吞噬 (autophagy) 現象進行大會閉幕式的專題演講。早在 1960 年代細胞自體吞噬就已經首次被發現；而所謂的自體吞噬指細胞能夠藉由細胞自己組成物質所含溶酶體 (lysosome) 將自身的胞器 (organelle) 或其他物質進行分解，被認為是調控細胞生長、分化、體內平衡 (homeostasis) 重要機轉，特別是體內平衡的細胞調控。因此細胞可藉由自體吞噬將老化或功能喪失的胞器、結構表現異常蛋白、酵素等包覆進 autophagosome，接者再與 lysosome 膜融合形成 autolysosome，由於 lysosome 內含有大量的分解酵素，所以可以快速將其分解回收再利用。透過對細胞組成的研究，Dr. Kroemer 認為自體吞噬作用不僅是細胞維持體內平衡一個簡單機制，近幾年研究他們所發現許多疾病與自體吞噬 (autophagy) 有密切關係，才漸漸被人們所重視。Dr. Kroemer 利用精心製作的影片動畫闡述疾病與自體吞噬在製造蛋白質時的經過情形，闡釋自體吞噬其分子間的密切關係，目前 Dr. Kroemer 所研究使用的標的是原核細菌的自體吞噬模式，Dr. Kroemer 認為真核細胞的組成會更複雜，此部分在未來幾年會是他繼續努力研究的方向。

透過對細胞組成的研究是否可以加速抗老化及抗傳染病的明日醫學的研究呢？例如抗生素的使用會衍生出抗藥性的細菌，已是眾所周知的常識。在人類與細菌對抗的歷史中，人類開發出各式各樣的抗生素，並廣泛用在各種感染疾病的治療與預防。一開始確實是大大提高了人類感染疾病的治癒率，然而，細菌在天擇下也衍生出各種嘗試存活的方式，且

逐步演化出具有抗藥性的後代，並在有抗生素存在的環境下持續大量繁殖。細菌對抗生素產生抗藥性的機轉雖然是由基因所控制，但是在有抗生素的環境中，自然會將藥物可殺死的細菌個體淘汰掉，而只剩下帶有抗藥性基因的細菌，因此在有抗生素的環境下，更容易篩選出的抗藥性菌株。台灣在快速經濟發展提升生活水準後，抗生素隨著各種藥物快速引進台灣。在這段期間，畜牧及水產養殖業也蓬勃發展，為了促進動物生長、預防感染增加抗病力，因此農民常在飼料中添加大量的抗生素，伴隨濫用而來的後果，就是台灣的細菌有極高比例的抗藥性。可惜自 1980 年以後，當時科學家認為人類已經可以控制細菌性疾病，國際各大藥廠研發新抗生素的意願降低，而未繼續研發新抗生素。因此到了 1990 年代，新種類抗生素的開發不易，且能在臨床使用至少需 10 年以上的人體臨床測試，想要開發新的抗生素則為時已晚。所以，當前除了避免濫用抗生素外，新抗生素的研發仍然是戰勝細菌最直接的方法，儘快研發新種類的抗生素已是當務之急。然而為儘快研發新種類的抗生素進而發展新的疫苗以針對具有抗藥性的細菌進行預防，吾想除了經由菌體細胞組成的徹底研究才足以全面解決結核病等細菌抗藥性問題，這應該也是實驗室目前與中研院合作開發治療結核病新型抗生素未來所應努力探索的方向。雖然 Dr. Kroemer 已經在細胞自體吞噬 (autophagy) 現象的科學研究已取得突出的科學成就且實至名歸，Dr. Kroemer 在大會報告時仍謙虛且肯切的指出說：我希望能夠進一步了解細胞自體吞噬的功能，尤其人類高等生物體內的細胞自體吞噬與細菌細胞自體吞噬有何不同，尚還有許多艱鉅的工作需要探索。

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 36 屆歐洲生物化學聯盟所主辦國際會議，行前除了準備論文發表資料外，也針對巨分子生物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，有些報告資料如疾病標靶治療與抗發炎醫學等研究領域更是院內部份同仁也在進行研究的相關主題；尤其最近參與主持高安全性重組非複製型 MVA 病毒安卡拉株 (rMVA) 與分枝桿菌重組 BCG 減毒疫苗株 (rBCG) 之開發，透過病毒載體的篩選，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，也引發我從疾病標靶治療與抗發炎醫學理論觀點解決疫苗保護效力的思考，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生化醫學研究的同仁。近年來國際上以蛋白質體學及奈米科技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職有興趣的研發主題，有關細胞自體吞噬應用於傳染病防治的議題也啟發我回國後參考這些新觀念進行開發、設計及改良分枝桿菌抑生素之合作開發。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，當代科學注重理論與實證，唯有放開心胸、大膽假設小心求證，必可在逐步探索中解開生命的奧秘。

此次歐洲生物化學聯盟大會除了舉行生化醫學最新科學進展報告，與會者更可透過會議討論與來自歐洲和世界各國的科學家進行聯繫，重要的是，大會宗旨也負有培養青年科

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。此外，歐洲生物化學聯盟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，以鼓勵並反映當代分子生物學和生物化學最新的進展。此次就生化科學的卓越貢獻特別頒發 2011 年傑出科學家獎章給義大利科學家 Dr. Pier Paolo Pandolfi，Dr. Pandolfi 於人類腫瘤學研究提出 ceRNA 假說並以發展 non-coding revolution 技術成功應用於癌症研究與治療；難能可貴的，來自亞洲日本東京大學科學家 Dr. Shiro Suetsugu 以其在膜蛋白巨分子結構與細胞骨架動力學研究之成就獲得 2011 年 FEBS Letters Prize；而來自荷蘭科學家 Dr. Karen van Eunen 以動物活體酶動力學成功進行代謝電腦模擬之研究獲得 2011 年 FEBS Journal Prize；歐洲生物化學聯盟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，來自德國女性青年科學家 Dr. Wolfgang Baumeister 以研究細胞的分子結構，獲得 2011 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。

生化科學家利用電腦模擬分子生物技術研究新型製劑之設計，已在生物製劑及疫苗開發領域開啓一扇明窗。目前實驗室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，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 MVA 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安全性及保護力專一性開發上相信必可降低製造成本且大幅提升疫苗使用效益。

陸、建議事項

義大利杜林是一個有效率舉辦國際大型會議的城市，大會會議中心位於杜林的市中心，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。杜林是義大利第 2 大城，也是一個生動、友好且開放的城市，雖然此行風塵僕僕，每日晨昏走在會場與旅館的小路上，卻也能感受這座城市所具有暑期異國情調，據悉杜林有很多博物館都是瞭解古羅馬帝國文化的一個良好起點。歐洲生物化學聯盟大會在此仲夏週末揭開活動序目，也是歐洲年度中最重要的大型國際會議。7 月的杜林幾乎長達十八小時都是白天，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 大會來賓都有一個令人難忘的南歐經驗。

本次第 36 屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議，同時由義大利生物化學暨分子生物學協會（Italian Society of Biochemistry and Molecular Biology; SIB）、義大利杜林大學（Italian University of Torino）及歐洲生化聯盟（Federation of European Biochemical Societies; FEBS）所共同籌辦，透過精彩緊湊會議的參與，有機會就前瞻性生化醫學研究議題與國際與會學者專家進行心得交流，也了解目前歐洲在生化科技發展重點，義大利此行獲益良多。目前我國生技製藥國家型轉譯醫學研究計畫從 95 年起已推動到第五年，職於 96 年起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透過此次會議與歐洲生技製藥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解決明日醫學為重點目標，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。據此茲提出以下五點淺見與建議：

一、義大利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，我們更應整合國家與民間豐沛資源以進行科研經費投入及生技產業研發人才養成：

義大利此行給職一個啓示，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）。生技產業通常又被稱為「生命科學（life science）」產業。生物科技產業在義大利本地規模不大，但義大利政府向來注重科技研發，且政府與學術研究機構之間的合作關係密切，再加上歐洲健全進步的科研體系，諸此種種，都為義大利生技產業奠定了穩固的基礎。義大利國家生物科技工會（Assobiotec）於1986年成立，根據其統計資料，義大利的生物科技公司，及大學與相關研究機構總計約200餘家。義大利主要研究機構計有國際基因工程與生物科技研究中心（ICGEB），及國家癌症研究中心（IST）轄下的生物科技研究部門。目前生技產業是義大利近10年來國內發展最迅速的工業，近年來生物科技在醫療美容及農產的應用成果最佳。義大利生物科技的發展重鎮為倫巴底省（Lombardia），包括國際知名且位於米蘭的聖拉斐爾生物醫學科學園區（San Raffaele Biomedical Science Park）、Biopolo所屬的CEBIB生技研究發展中心（Centre of Excellence in Industrial Biotechnology of Milano-Bicocca）及Lodigiano科技園區（Parco Tecnologico del Lodigiano）等皆位於此區域。此行也觀察發現，義大利境內大部分生技公司規模都不大，有將近80%公司員工人數都在100名以下。但生技開發人力「在精不在量」。如果義大利以屈指可數科技園區都可以培養出國際級生技企業，那麼台灣2,300萬的人口，人才與技術其實並不少，沒有理由栽培不出成功生技企業。

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經濟潛力的產業。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，以強化國際的競爭優勢，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。 除了冀望在未來 10 年可以趕上美國，強食全球高達 3 兆歐元的生技產業市場；也希望透過生技產業的成長，帶動歐盟會員國的競爭力，以維持歐洲雄霸國際生技產業的地位。 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。 尤其義大利政府與民間在生物科技應用於農業與醫療的努力不懈精神，更值得台灣生技產業學習。

二、歐洲在結合生物化學的基礎醫學研究成果已帶動生物科技發展與臨床上的應用，人用疫苗生物製劑開發目標應以臨床應用且能通過產品安全品質保證門檻為優先考量：

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，歐洲生技製藥產業在結合生化科技的研究成果已帶動生物科技發展與臨床上的應用。

人用疫苗生物製劑開發目標應以臨床應用且能通過產品安全品質保證門檻為優先考

量。據此，為有效達成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「高應用性」、「高平台性」及「高安全性」的產品開發以有效成本管理與人力運用。在「高應用性」的產品開發方面，乃有鑑於生劑研發為國防部重點投資項目，產品應在全軍，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，更應要支持國軍戰力保護應用之要求，所開發的產品如果未能達成全軍預防醫學需求，所投資預算將淪為沉沒成本。一座符合國際標準疫苗工廠設立在軟硬體建立過程中動輒數千萬美元，更遑論有經濟價值的有效疫苗產品所投注的人力。以美國為例，美軍為符合保護國土安全，所進行生物製劑研發目標即鎖定 CRP 軍陣生劑產品開發模式。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 餘種重點標的，目前美軍已重點鎖定完成 30 餘種進行相關診斷試劑及疫苗開發。尤其在生產成本與品質考量前提下，美軍為補足軍事防衛需求，甚至將其研發成果直接委託民間進行生產，甚至透過商業途徑直接向歐洲國際生技疫苗藥廠逕行投資生產或採購，在國際商業契約簽署下也保障了疫苗品質與穩健儲備所需相關診斷試劑及疫苗。

有限人力與資源開發有效疫苗上應優先甄選出有潛力及產品應用性的疫苗。在「高平台性」的產品開發方面，建議以具有高平台特性之重組活病毒疫苗載體即有機會於短期間量產及通過認證的候選生技疫苗製劑。以重組 MVA 疫苗為例，MVA 活病毒疫苗載體可與現代化細胞培養生產平台進行建立與整合，從基因重組至同一細胞培養生產所具有的高平台相容特性，除了可讓生產成本降低，進而易於使人員技術易於傳承及達成高標準品質管制。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 MVA 活病毒疫苗及 BioThrax[®]炭疽桿菌疫苗而聞名於全球。除了 Emergent BioSolutions Inc.，目前在國際上以基因重組工程技術開發 MVA 活病毒疫苗之主要知名成功競爭者，就屬 Bavarian Nordic A/S 生物製劑公司。Bavarian Nordic 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重組 MVA 疫苗及抗腫瘤重組 MVA 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研發中心之設立。在當前反恐議題及商業利益催化下，1999 年起美國國務院即已三令五申要求提供國際菌種庫最大的機構 ATCC，限制多項病毒株輸出下，實驗室在建立重組 MVA 疫苗過程中經過 3 年的努力，除了曾當面汲取就教華裔科學家何大一博士成功開發愛滋病 MVA 疫苗相關技術外，目前已進一步突破無血清細胞培養技術，完成疫苗批次試量生產，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。後續專利申請、經費、人力及先導疫苗產程設備是否能順利銜接投入，為產品是否可成功開發關鍵。

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。過去我們在傳統疫苗開發主要以能進入產程為目標，但在相關疫苗品質、安全性與副作用等問題，最近已開始納入考量。傳統疫苗有其過去發展的歷史，但隨著近 10 年來政府與民眾對於公眾健康的重視與疫苗品質審查標準提高，建議如果傳統疫苗製程評估永遠無法達到安全性基本要求，若仍基於傳承考量，實應審慎評估逐年降低經費、人力與設備投資。例如，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)。因此，目前美國也積極進行第三代細胞培養化 MVA 疫苗開發，以汰換第二代 Dryvax 傳統疫苗。所以，理所當然相關傳統疫苗安全性與副作用問題也是我們應重視問題，唯有不斷改進、求真務實、引進技術，相關疫苗試劑開發才有機會達成具有「高應用性」、「高平台性」及「高安全性」的產品成功開發，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重組疫苗試劑開發下，所具備「獨特性」與「競爭力」相信必可更為提昇。

三、為推動醫學研究實力與進行國際接軌，我們應鼓勵年輕研究人員參與國際學術研究活動，也建議研擬吸引優秀學者來所及鼓勵跨院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，實為推動生劑開發成功的重要關鍵：

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。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，使得科技人才的於中年精華期退役，造成目前國醫中心優秀科技人力流失的劣勢，制度的限制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。例如過去因應國內新興病毒傳染疫情的防治上，從對抗 SARS 病毒、禽流感病毒、及新型流感研究過程，國內許多研究人力與實驗室硬體資源即未能完全整合。隨著新興技術的興起與政府繁星計畫的推展，國內研發資源仍一面往中央主要研究機構及國立大學傾斜。在研究人力與實驗室硬體資源不易爭取態勢下，在疫苗開發上更應拋開劃地自限的保守心態，唯有加強資源爭取與外部技術合作交流，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，以吸引年青科技人才投入。本單位肩負國軍生物防護重要任務與使命，如果因受制於品位編制而使人才無法順利招募，未來勢將造成人力不足與人才培養無法銜接的困境。因此如何鼓勵同仁勇於任事，進而協助同仁踴躍爭取政府與民間研究預算，才能進一步導入中央研究院及民間生技研發機構在品質學術提升及成本管控制度與觀念，而相關法規修訂審查更需上級單位之支持與協助。

此次參與歐洲生物化學學會聯盟國際會議也深刻感受科技是無國界的，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，為進一步提昇軍陣醫學研發能量，建議應開始研擬吸引優秀學者來所及鼓勵學院優良實驗室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。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。因參加歐洲生物化學學會聯盟會議而有一面之緣了解 2009 年諾貝爾生理醫學獎得主 Dr. Elizabeth Blackburn 在領導學術研究團隊成員所展現的風範。據了解 Dr. 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，獨自埋首實驗室

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。研究生爲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。

過去職曾因論文研究約有 2 年晨昏時光留在的中央研究院進行研究爲例，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，儘管教育部無法同意中央研究院具有頒授學位之資格，然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。近幾年來職榮幸獲得邀請參與該國際研究生學程之授課與學位考試委員，尤其今年參與試務和所碰到擔任博士班資格考委員閒聊中一致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，因此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的國際競爭力。所以，以中研院之經驗，考慮如何研擬吸引優秀且具有科研潛力的博碩士研究生來所參與計畫之優勢方案，實爲推動研究機構扎根學術以促成生物製劑成功開發的重要關鍵因素之一。

四、歐洲生物化學聯盟長期深耕旗下三本知名醫學期刊，36 年來更透過 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：

雖然前往歐洲行程緊湊，路程非常遙遠，然而也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 旗下擁有三本知名 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。

五、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，以培養並激勵醫學院學生對於基礎醫學研究的興趣，進而鼓勵畢業生願意投入軍陣醫學研究：

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；惟有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。

「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』、『生命科學』、『微生物學』、『免疫學』及『分子生物學』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，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。與會中，特別注意歷史悠久的杜林大學在『生命學程講座』規劃安排並感到激賞。目前該校『生命學程講座』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，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。試想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，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。

柒、參加此會議對單位之貢獻

本屆歐洲生物化學聯盟所主辦國際醫學會議，選定於義大利第二大城杜林舉行。本屆會議重點以明日醫學之生化研究為主題，從巨分子生物學、細胞生理學、生物化學及分子生物學觀點，進行明日醫學之生化研究議題討論。此行參與會議帶回不少相關會議資料，除了裨益學術專業發展之提昇，也與相關學者交換研究心得，對於目前生物製劑之開發應用於疾病治療啓迪上有莫大幫助。

此次與會從各國所發表論文之豐富也深感新藥開發不易，尤其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。每個新藥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安全性或副作用改善成功的機率不如其他產品時，要有評估機制以明快的將它淘汰，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於太過數量的產品組合。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。我們也看到國外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。

尤其近幾年來國內生技製藥產業受限於經費預算與創新研究人力投入的不足，在疫苗生物製劑產品方面，目前僅有國光生物科技股份有限公司所開發疫苗生物製劑可以完成疫苗、廠房、儀器及設備之國際標準化認證。反思，自行研發（discovery research）的風險一直很大，要花很多金錢和時間，且成果不確定，尤其在經費預算與科研人力資源有限條

件下，本單位仍需面對多樣化的生劑產品開發，使得自行研發很容易轉變到「Me to」的研發，就是別人已經完成開發上市的，我們才跟著去做，這樣的成果除了沒有創新價值，更浪費政府預算投資及納稅人血汗錢，長久以往實不利於未來特定重要標的產品研發；因此建議是否應採行美軍委託民間合作生產模式，以著眼於綜效產品合作開發的聚焦策略，讓計畫主持人研發的方向得以從有利方向切入，做的是有潛力的研發，以回歸扎根於研究任務所應解決可通過品質認證的先導產品開發，相信才不致於落入動輒需投入上億龐大資金以改善生產硬體設施的陷阱。又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，在生物科技發展上將會受到限制。

走在科技產業的浪頭，台灣一直被視為「快速的追隨者」，只要歐、美、日釋出的技術或產業，台灣就能快速仿效接收。但未來，可預見全球將有更多崛起的新興國家，會取代台灣這種以模仿複製的角色與地位，因此台灣生技產業必須轉型為「躍進式發展」，以發展出比別人早一步的技術應用於生技產品開發，就有機會在全球生技市場中立不敗之地。

不論過去、目前，抑或未來十年，老化、癌症及新興傳染病問題相信一直會是人類子孫亟待解決的問題，如何使生化基礎研究成果進一步透過轉譯醫學研發而得以完成關鍵生物製劑產品開發，不啻是我們下一階段更要積極努力的目標。

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 單 位	國防醫學院		姓 名	李 奇 峰
會 議 名 稱	第36屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議		會 議 地 點	義大利杜林
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	100.06.23	23：15 於台灣桃園國際機場搭乘中華航空CI-061班機起飛		
2	100.06.24	於06：50抵達法蘭克福國際機場轉機，於13：15搭乘德國漢莎航空LH-298班機起飛，於14：30抵達杜林國際機場		經國際換日線
3	100.06.25	07：30 報到註冊， 08：30 至 19：30出席參加大會議程		
4	100.06.26	07：30 報到註冊， 08：30 至 19：30 出席參加大會議程		
5	100.06.27	08：30 至 20：00 出席參加大會議程		
6	100.06.28	08：30 至 22：30 出席參加大會議程		
7	100.06.29	08：30 至 22：30 出席參加大會議程		
8	100.06.30	08：30 至 17：30 出席參加大會議程		
9	100.07.01	06：40 由杜林國際機場搭乘德國漢莎航空 LH-305 班機， 於 08：05 抵達法蘭克福國際機場，於法蘭克福國際機場 轉搭中 11：20 華航空 CI-062 班機起飛		
10	100.07.02	於 06：25 抵達台灣桃園國際機場		經國際換日線