

出國報告（出國類別：參加學術會議）

（會議名稱）

第 38 屆歐洲生物化學聯盟
生物學機轉國際醫學會議
**38th FEBS Congress on
Mechanisms in Biology**

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 俄羅斯聖彼得堡

出國時間：自102年07月04日至102年07月13日

報告日期：中華民國 102 年 08 月 13 日

會議摘要

爲了解歐洲目前醫藥學術發展的重點，進而習得新觀念及新技術以提昇醫藥研究教學能力，奉國防部102年6月7日國人管理字第1020009578號令，前往歐洲俄羅斯聖彼得堡參加2013年第38屆歐洲生化聯盟生物學機轉國際醫學會議 (38th Federation of European Biochemical Societies Congress on Mechanisms in Biology, 2013)。此次大會乃由俄羅斯生物化學協會(Russian Biochemistry Society; RBS)及歐洲生化聯盟(Federation of European Biochemical Societies; FEBS)所共同主辦。地主國俄羅斯生物化學協會一口氣邀請11位歷屆諾貝爾獎得主參與這次相關學術演講活動盛會。在歐洲生化聯盟豐沛的人力支援與投入下，此次大會完成近300位講者邀請及3千多位學者專家參與會議之報告與討論。此次與會筆者以責任作者發表「多價型重組結核桿菌卡介苗疫苗所誘導免疫特性及保護治療效力」爲題投稿接受論文一篇，以壁報論文發表。綜觀本次會議，共有來自世界50餘國學者專家與會，爲歐洲年度最大型國際性研討盛會之一，會議主題涵蓋最新生化醫學科技研發進展與人類重點疾病機轉之研討。此外，大會在會議議程安排主題豐富多元，討論重點涵括蛋白質體學研究、干擾性核糖核酸研究、生物調節研究、幹細胞研究、細胞發炎研究、自體免疫疾病與細胞死亡調節等生化機轉的醫學討論報告等。此行透過會議參與，主要就生化領域與各與會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，也深刻體認歐洲醫療先進國家不但在基礎醫學研究扎根，近幾年來在生化科技新觀念及新技術不斷演進下，已進一步取得科技突破的產業化發展，更朝向生化機轉研究爲技術重點扎根發展目標，以有效取得治療疾病之方，尤其在研發策略上也不斷與時俱進，值得國內學術界及產業界所學習。尤其俄羅斯政府過去在推動生技產業失敗的經驗，以及目前俄羅斯生物技術科學家協會(Russian Biotechnologists Association; RBA)在突破該國生物科技應用於農業與醫療的努力，更值得我政府在推動生技產業所應引以爲鏡，儘快研修生技法規的可行性，進而整合有限資源以進行經費投入，及法規與研發人才的培訓。

參加第38屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議 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、先天免疫演進之開幕式特別演講.....	7
二、干擾性核醣核酸之分子調控議程.....	8
三、基因演化於生化醫學研發之議程.....	9
四、蛋白質體控制與胜肽組成之議程.....	10
五、巨分子結構與其致病機轉之議程.....	11
肆、會議心得.....	14
一、質譜儀技術在生物資訊的應用將加速 蛋白質體藥物的研發.....	20
二、以RNAi干擾核醣核酸為新工具將加速 各疾病治療的醫藥研發.....	22
三、藥物基因體學技術將加速個人化醫藥 產品開發的醫藥研發.....	24
四、巨分子結構在致病機轉的突破將促進 疾病治療的醫藥研發.....	25
五、透過細胞組成機轉探討可加速抗生素 藥物治療的醫藥研發.....	27
伍、回單位後報告情形	29
陸、建議事項	31
柒、參加此會議對單位之貢獻	38
捌、附件資料.....	40

壹、會議緣起

爲了解歐洲當前生化醫學發展重點，進而習得新觀念及新技術以提昇研究教學能量，奉國防部 102 年 6 月 7 日國人管理字第 1020009578 號令，於民國 102 年 7 月 4 日至 7 月 13 日前往俄羅斯聖彼得堡參加歐洲生化聯盟 (Federation of European Biochemical Societies; FEBS) 及俄羅斯生物化學協會 (Russian Biochemistry Society; RBS) 所共同主辦之『第 38 屆歐洲生物化學聯盟生物學機轉國際醫學會議』。此次大會秘書總處所邀請共有來自世界各地學者逾 3 千餘人與會，與會傑出演講者更包括歷屆共 11 位諾貝爾獎得主參與大會相關研討活動。會議主題由生物化學延伸至免疫學、分子生物學、蛋白質體學、臨床醫學及生物科技等相關學術活動，與會者報告其先端且最終研究成果。

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計民生、健康，是廿一世紀重要產業，深具發展潛力。FEBS 全球會員眾多，爲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、細胞生物學、分子生物學、分子生物物理學等領域的研究進展。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，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進行交流平台，進而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近年來參與國家型計畫階段研究成果外，希望藉由此一整合性會議，能就生化醫學及生醫疫苗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，提供筆者在生醫研究教學上更寬廣的學術交流空間。此行與會地點位於俄羅斯北方第一大城聖彼得堡，共有來自世界各地學者、學生與廠商逾 3 千餘人與會，共發表約 1 千 5 百多篇的論文。會議流程包括 (一) 專題演講、(二) 特別演講、(三) 論文壁報展示會、(四) 生化持續教育課程、(五) 年度生化傑出女性科學家表揚及頒發年度優秀論文獎助，與 (六) 產官學各界聯合醫藥儀器展等內容。其中專題演講依本次大會主題：『生物學機轉 (Mechanisms in Biology)』，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生化與疾病機轉之探討，尤其在蛋白質體學研究、干擾性核糖核酸研究、生物調節研究、幹細胞研究、細胞發炎研究、自體免疫疾病與細胞死亡調節等，都有深入研討報告。

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，而細胞的生命分化及死亡調節之各種生命現象奧秘都必須深入到細胞分子機轉中去尋求解答。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巨分子機轉研究以對於醫學產生重大的影響議題中，目前在細胞科技的進步下，跨領域應用科學的聯結實已經開創了醫學的前景。此次會議議程安排獨具特色，討論主題多元且具備深度，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，也提供極佳的交流與學習的機會。

參、會議過程

本次第 38 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 3 千多位來自世界各地學者專家與會。會議過程以生物學機轉 (Mechanisms in Biology) 為主題，邀集國際各界生物醫學領域學者專家，特針對細胞生化機轉發現與醫學科技應用等議題進行論文發表並深入討論與報告。

大會重點鼓勵具建設性的前瞻思考，議程內容包括專題演講、論文演講與壁報展示等三項，共發表論文約 1 千 5 百多篇，其中專題演講分 5 大主題，為了使大會活動達到學術高點，會議過程俄羅斯生物化學協會一口氣除邀請 11 位歷屆諾貝爾獎得主與會參與這次盛會的活動，也邀請國際知名生化學者及專家與會，分別就蛋白質體學研究、干擾性核糖核酸研究、生物調節研究、幹細胞研究、細胞發炎自體免疫疾病與細胞死亡調節等多項主題，進行學術回顧與前瞻科技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，與會生化及醫學領域學者專家，亦就論文演說發表最新研究成果口頭報告。大會並於議程中安排專區，就大會所接受論文，安排壁報展示，進而提供與會學者學術交流與互動討論的空間。與會學者計有來自 50 個不同國家的學者專家與會，其中美國、英國、法國、德國、俄羅斯及瑞士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。大會首日舉辦一場開幕式特別演講揭開序幕後，並於接下來五天會議之議程共舉行 11 場特別演講及近 20 場平行研討會 (Plenary lectures)，由於會議的主題廣大而豐富，每一場演講內容都至少安排有 4 位該研究領域知名學者進行引言，論文發表以英文為主要報告語言，此次與會就相關生化醫學及目前有興趣研究主題參與聆聽討論，相關焦點議程包括：

一、先天性免疫演進之開幕式特別演講議程：

本次會議在開幕式第一場特別演講之議程於會議首日晚間 7 時特別安排來自歐洲盧森堡的免疫學大師也是 2011 年諾貝爾生理及醫學獎得主 Dr. Jules Hoffmann 就大會生物學機轉之主題進行『先天性免疫演化 (Evolutionary perspectives of innate immunity)』之專題報告。Dr. Hoffmann 在以先天性免疫的演化為題介紹先天性免疫時即破題指出：人的身體就像一座堅固的堡壘，當外來致病原來襲時，體內的先天性免疫防禦大軍就會啟動辨識機轉，進而消滅外來敵人。這場敵我辨識與攻防戰的相關關鍵成員，正是 2011 年諾貝爾生理及醫學獎得主 Dr. Hoffmann 和共同獲獎者 Dr. Bruce Butler 的研究主題。Dr. Hoffmann 在巴黎也曾獲頒法國國家科學研究中心 (CNRS) 金牌獎，這是法國科學界的最高榮耀。此次與會行程飛機上，筆者即拜讀 Dr. Hoffmann 於 2013 年新作 *Innate immunity (Current Opinion Immunology 2013, 25(1): 1-3)*，在帶著一股濃厚學術朝聖的色彩前往聆聽演講，也很高興能與這位原籍盧森堡的科學家相遇。儘管擁有諾貝爾的光環，事實上，Dr. Hoffmann 一開始演講很快的向與會者描述其科學生涯。他非常的幽默，亦十分謙虛地指出：當我在 1960 年代中期開始進行研究時，動物學是一門快速沒落的學科。我以昆蟲為研究對象，原本認為應該是不會有什麼大成就的」。Dr. Hoffmann 所提出果蠅 Toll 基因為可控制防禦真菌微生物的直接免疫反應之理論，於目前科學家已證實哺乳類動物和果蠅一樣，其體內的 Toll-Like Receptors 免疫受體亦是開啓後天免疫系統的警示系統，尤其是在淋巴細胞的活化上。如今，當研究人員開始發覺這項發現在人類身上帶來的後續效應，並將先天免疫應用在自體免疫、疫苗開發、免疫治療、抗發炎理論及抗感染治療等。因此，誠如 Dr. Hoffmann 於大會演講所精彩報告的內容所指，目前 Dr. Hoffmann 及其他研究同僚仍繼續昆蟲抗微生物防禦的研究，特別是實驗已發現的果蠅體內第二道防衛系統 IMD 之免疫缺乏

途徑，與人體內已知的腫瘤壞死因子受體缺乏時亦有相同的作用。由於所有的生物體皆有先天免疫能力，在十億年前隨著多細胞生物一同出現的先天免疫系統是昆蟲和無脊椎動物抵抗微生物攻擊的唯一防禦系統，因此，我們追隨著 Dr. Hoffmann 一聯串重要科學發現，目前任何醫學生都已經知道先天免疫在疫苗接種上也扮演重要角色，且藉由疫苗輔助劑的開發與研究，也開啓了後天免疫系統的領域進而更擴大疫苗的反應。 筆者相信在學術界及醫藥界在面對未來腫瘤疫苗治療與預防之醫藥議題下，腫瘤疫苗輔助劑治療與免疫分子研究開發在未來也將面臨更多的機會與挑戰。

二、干擾性核糖核酸之分子調控議程：

本次會議有關干擾性 RNA (RNA interference; RNAi) 分子調控之真核細胞基因體組織功能 (organization of eukaryotic genomes)、基因體功能之破壞與修復功能 (genomic DNA damage and repair function) 及膜運輸分泌調控 (membrane transport and secretion regulation) 之進展上，大會特別安排議程討論與報告，共發表近 30 場演講。有鑑於以干擾性 RNAi 分子調控技術應用於真核細胞基因體組織功能調控分析能在短時間內有效抑制或干擾真核細胞眾多蛋白質表現分析之特定，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，尤其在腫瘤治療技術之應用開發。RNAi 為 RNA interference 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。令人印象深刻的是，大會於議程第二天特別安排在 RNAi 領域著作等身的 Dr. Olga Dontsova 及 Dr. Eric Westhof 共同主持 RNA World 之議程。來自各界發表有關 RNA 干擾機轉之特別演講議程，也在議程第二天激起熱烈的討論。其中 Dr. Joseph Schlessinger 以細胞訊息傳遞與蛋白質受體調節發表她多年來在腫瘤治療之發現 (cell signaling by receptor tyrosine kinases: from basic principle to cancer therapy)。 Dr. Schlessinger 畢生專

注於分析 cell signaling 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腫瘤疾病發生的可能原因。除了 RNA 干擾的研究報告，由於生物巨分子（包含 DNA、RNA 和蛋白質）的三級結構，已漸漸成爲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 與蛋白質三級結構最有效的測定方法。筆者思考過去多半只看見系統生物學的重要性，因爲系統生物學是利用歸納法，易於協助找到並整理出現存生物學的運作原理；而生物巨分子亦可以從生物資訊方面進行演譯法分析，更易於驗證並找到系統生物學的規則與理論是否正確。因此如何將這兩種互補的研究方法結合在一起，在系統生物學上也是一個重點研究。

三、基因體演化之生化醫學研發議程：

本次會議在有關基因體演化之調節機轉 (mechanism controlling genomics evolutionary)、蛋白質結構與摺疊 (protein structure and folding)，以及有關粒線體學的生體能量的新應用 (mitochondriology: new approaches in bioenergetics)，大會特別安排議程討論，共發表近 30 場演講與 200 餘篇論文。義大利科學家 Dr. Sergio Papa 所做的粒線體研究報告指出如何利用粒線體 DNA 追尋人類起源。與大多數 DNA 不同的是，粒線體內特有的環狀 DNA，並不在細胞核膜所包圍的染色體構造中。粒線體是存在於所有動、植物細胞質內的小型囊狀構造，負責產生細胞活動所需的能量。Dr. Papa 介紹每個粒線體都有自己的 DNA，能夠自行合成蛋白質。在人類開始遷徙至世界各地之前，粒線體 DNA 的罕見變化，使得各個區域存在著獨特的粒線體 DNA 形式。因此，科學家可以根據粒線體 DNA 上某一段最常發生突變的 Hvr I 變異區，歸納出它們源自於何區域。經由 Hvr I 變異區的分析，科學家可記錄母傳女的代代過程當中，粒線體 DNA 曾發生的所有突變，而這些累積的突變，就是研究各區域特殊粒線體 DNA 的基礎。此外，來自俄羅斯學者 Dr. Renata

Zvyagilskaya 所做的粒線體電子攜帶研究重要發現。報告指出，粒線體內膜上一系列的電子攜帶者，會以接力的方式把電子傳遞給氧分子，進行氧化反應形成水分子，並合成 ATP。因此當我們長時間操作非激烈的有氧運動時，肌肉收縮所需要的 ATP 即是來自葡萄糖與脂肪酸的氧化反應，皮膚所排除的體汗正是粒線體因氧氣與電子所產生的共同傑作。事實上，Dr. Zvyagilskaya 研究發現人體內進行脂肪酸氧化反應時，必須有碳水化合物才能進行，因此從粒線體的檸檬酸循環來看，要達到脂肪酸燃燒的減肥效果，攝取適量的澱粉或葡萄糖是不能少的。Dr. Zvyagilskaya 指出，近年來紅極一時的 CoQ10 抗氧化劑，也是一個位於電子傳遞鏈上的電子攜帶者。在肌肉與心臟組織內的粒線體因為有 CoQ10 的電子攜帶才能快速地接收與傳遞電子，也因此高度作功細胞的能量來源才得以免於缺乏。雖然腿背肌肉屬於氧化纖維，而有大量粒線體持續供應 ATP 的緣故，因此可長時間支持體重而不會出現疲乏的現象。但值得注意的是，人體若進行連續性劇烈體能活動下，當體內 CoQ10 消耗完全殆盡時，粒線體將無法適時地提供細胞所需能量，將導致積血性心臟衰竭或多重器官組織的損傷。因此 Dr. Zvyagilskaya 指出，電子的傳遞途徑是不能受到干擾的，否則即使氧氣或營養素供應充足，也無法補充即將耗竭的 ATP。據此筆者認為粒線體在中暑熱衰竭造成 DIC 症狀可能亦扮演調節者之角色。Dr. Zvyagilskaya 也說明自然界中具有劇毒性的氫氰酸或氰化物之所以有毒，即因阻斷細胞內電子的傳遞，讓細胞的 O₂ 利用率劇幅降低，細胞因而逐漸轉成無氧代謝狀態，粒線體也就無法產生 ATP，進而導致人體呼吸困難、乳酸中毒及肌肉麻痺等現象。

四、蛋白質體控制與胜肽體組成之議程：

本次會議在細胞蛋白質體學控制 (proteomics controls)、蛋白質結構與摺疊 (protein structure and folding)、胜肽體學組成與疾病關係 (peptidomics and disease)，以及蛋白質表達監測 (monitoring protein expression) 之研討進展上特別安排議程討論，共

發表近 30 場演講與 300 多篇論文。目前對於蛋白質體學技術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蛋白質體學技術探討基礎醫學及臨床醫學的特定課題。舉凡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蛋白質體學技術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 (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry; MALDI-TOF MS) 的高靈敏度，使得研究人員有機會完成他們的夢想。本次大會在相關細胞訊息傳遞激酶等相關蛋白質工程之醫藥研發議題上也有令人印象深刻的報告與討論。筆者思考未來我們將可以期待一個蛋白質體學的分析系統將能使我們在分析及探討人類疾病與胜肽序列上建立新領域與致病關係。

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及蛋白質摺疊功能機制在疾病致病機轉研討上特別安排議程討論，其中主要包括神經退化性疾病的生化研究進展 (biochemistry of neurodegeneration)、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)，以及神經退化性疾病的基因分析研究 (genetic analysis of neurodegenerative disease) 等共近 20 場演講與 350 多篇論文發表。與會來自俄羅斯科學家 Dr. Dmitry Alexeev，藉由幽門桿菌巨分子結構功能的分析建立模擬蛋白質的程式集，並以電腦平行計算蛋白質能量的方法進一

步發展微生物蛋白質診斷 (system biology of *H. pylori* through lens of proteomics)。此外，如何以巨分子模式探討神經退化性疾病之基因體的結構及其表達調控是當今細胞老化研究的核心問題；在腦神經內科的門診和住院病人中，我們常可發現中老年病患因活動遲緩、手腳顫抖、步態蹣跚、拖曳腳步或智能減退者坐輪椅來尋求醫師診治，其中有許多病人即是被診斷為「神經退化性疾病」。神經退化性疾病也被稱為靜默的流行病 (silent epidemic)，其中阿茲海默症及巴金森氏症是國際排名最常見的神經退化疾病之一；神經退化性疾病發生時常是在不知不覺之際，根據 2012 年 WHO 流行病學的統計推估，西元 2040 年前，全球神經退化性疾病將會取代癌症，在北美地區，更已成為十大死亡的第二大主因。隨著人口結構的老化，神經退化病患也日益增加，對家屬、患者和社會大眾而言，無論是經濟、健康和生活形態的身心衝擊，實難以估計和負擔。由於細胞是所有生物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。本次會議也特別邀請來自英國的科學家 Dr. John Hardy 就其以分子細胞生物學觀點探討神經退化性疾病的基因分析研究 (genetic analysis of neurodegenerative disease)，尤其成為真核細胞的主要遺傳信息儲存器的染色體 DNA，在神經退化性疾病的基因結構和運作功能的研究更具特別重要的意義。筆者認為以基因序列結構與蛋白質摺疊機制探討神經退化性疾病致病機轉，已是現代神經醫學中最熱門的議題。

此次與會筆者以責任作者發表「多價型重組結核桿菌卡介苗疫苗所誘導免疫特性及保護治療效力」為題投稿論文一篇接受刊登，主辦單位同意於議程第四天以壁報論文發表。與會學者包括此次大會所邀請諾貝爾獎得主，也是現任耶魯大學分子、細胞和發育生物學及化學教授 Dr. Sydney Altman 等多位前輩有興趣主動詢問相關技術並與筆者討論，也取得意見交流與寶貴建議。回國後次日，很高興也收到 Dr. Altman 教授給筆者的信函，分享其針對瘧疾抗生素目前在動物實驗新發現以及表示未來對於專一性細菌

mRNA 抑制真核細胞生長的研究有濃厚興趣。由於結核分枝桿菌所導致之結核病仍是造成全世界人類死亡的主要病因之一，目前也是台灣地區傳染病類導致死亡率排名第一的疾病。雖然針對預防結核分枝桿菌感染所接種 BCG 減毒株疫苗已被全世界用於預防感染結核患者，然而，回顧近年來國際醫學研究結果顯示，傳統卡介苗的免疫效果常因人而異，其防疫有效性差異度高，且對個體疫苗感受性及保護力差異也相當大；除了有效程度的疑慮外，接種傳統減毒性卡介苗還會影響結核菌素試驗的判讀。因此，有必要對結核分枝桿菌研製更有效的疫苗治療。根據筆者過去研究顯示 BCG 疫苗接種後若能刺激活體產生 CD4+ 與 CD8+ T 淋巴細胞免疫力，應可以引起早期結核分枝桿菌感染步驟，誘發強烈對抗結核分枝桿菌之細胞性免疫反應。關於這點，實驗室依序完成多種高度免疫抗原性之重組結核桿菌抗原選殖，以開發多價重組結核桿菌疫苗 (multi-rTB BCG Vaccine)。於易感受性動物免疫接種 6 週後，分別採鼻腔感染 (intranasal infection) TB 毒力菌株或第 7 天合併高壓氣化感染模式 (MicroSprayer[®] high pressure syringe aerosolizer model) 建立下，完成生物安全第 3 等級實驗室之動物活體攻擊試驗。接種疫苗後七天內發現天竺鼠接種重組疫苗株即可顯著免疫誘導 Th1 細胞激素之干擾素 γ 濃度。動物活體實驗結果發現重組多價疫苗於臨床前動物模式具顯著誘導 IL-2 及 IFN- γ 及 TNF- α 增加。試驗結果顯示，包含新的結核病基因編碼 30 kDa 抗原 rTB01 與 rTB02、25 kDa 膜蛋白 rTB03、40 kDa 磷酸同源轉蛋白 rTB04 及 6 kDa 早期分泌的抗原目標蛋白 rTB05 為有效可誘導抗結核的免疫保護性抗原分子。經實驗觀察期後犧牲動物，摘取肺臟及脾臟組織進行 TB 培養試驗量化分析，接種疫苗的動物於暴露結核分枝桿菌致病株菌落發現，多價重組結核桿菌疫苗具顯著抑制分枝桿菌生長，且比傳統卡介苗可以更有效地減少結核分枝桿菌在肺部生長的標準。目前實驗室所執行新型重組疫苗開發中，以攜帶有效抗原，進而開發活病毒疫苗載體以預防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，這些研究結果相信應有助於提供多價重組結核桿菌疫苗於臨床前試驗有效之證據。

肆、會議心得

本次第 38 屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議，主辦單位為俄羅斯生物化學協會及歐洲生物化學聯盟。歐洲生物化學聯盟是國際學術界最知名的學術團體之一，歐洲生物化學聯盟也是歐洲歷史優久的學會。會議由目前知名生物化學翹楚也是俄羅斯生物化學協會的主席 Dr. Alexander Gabibov 教授擔任大會科學委員會主席，並邀請來自美國、英國、德國、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研討會議程。並邀請近 300 位講者及 3 千多位學者專家參與會議之報告與討論。由於大研討議題採同步進行方式，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。

綜觀本次第 38 屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議，共有來自世界 50 餘個國家學者專家與會，為歐洲年度一大型國際性研討盛會。大會年度主題以生化機轉之醫學探討為重點，特別的是，大會為使活動達到學術高點，一口氣同時邀請瑞典皇家科學院 (The Royal Swedish Academy of Sciences) 共 11 位歷屆曾獲頒授諾貝爾獎得主與會參與這次盛會的活動。也唯有歐洲生物化學聯盟才能有此能力讓與會者同時一睹 11 位諾貝爾獎得主出席的演講風采。其中包括 Dr. Jules Hoffmann、Dr. Aaron Ciechanover、Dr. Rober Huber、Dr. Roger Kornberg、Dr. Sydney Altman、Dr. Jean-Marie Lehn、Dr. Richard Roberts、Dr. Jack Szostak、Dr. Susumu Tonegawa、Dr. Kurt Wüthrich 及 Dr. Ada Yonath 等，茲簡述各諾貝爾獎得主之研發重點報告整理如下：

(一) 2006 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Roger Kornberg: 美國生物化學家，也是史丹福大學結構生物學教授 Dr. Kornberg，因其對真核轉錄的分子基礎所作的研究成就，而榮獲諾貝爾化學獎。此次大會特別邀請其就近年來針對『真核細胞轉錄蛋白分子結構之

基礎 (The molecular basis of eukaryotic transcription) 』發表精彩專題演講。據大會介紹,Dr. Kornberg 的父親 Dr. Arthur Kornberg 過去也是一名生物化學家及史丹福大學的教授,因在酶化學方面的傑出研究成就,早於 1959 年即獲得諾貝爾生理及醫學獎。Dr. Kornberg 的演講座無虛席,娓娓道來,全場聆聽完他的演講讓人感到大師虎父無犬子的風采以及其對於所研究主題的榮譽感。短短 1 個半小時演講中,從 Dr. Kornberg 神情中似乎可以同時嗅到 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。

(二) 2004 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Aaron Ciechanover: Dr. Ciechanover 是以色列生物學家。由於發現了 Lysosome 及 Ubiquitin-Proteasome System 在蛋白質的降解反應,獲得諾貝爾化學獎。大會邀請 Dr. Ciechanover 以『The end of the polyubiquitin chain as the hallmark proteasomal signal』為題進行專題演講。

(三) 2011 年諾貝爾生理及醫學獎得主 Dr. Jules Hoffmann: 來自法國國籍的 Dr. Hoffmann 出生於盧森堡,曾擔任法國國家科學研究中心理事長,法國科學院院長。因研究發現如何刺激先天性免疫而獲得諾貝爾生理及醫學獎。本次大會首場專題演講特別即以先天性免疫為議題,邀請 Dr. Jules Hoffmann 以『先天性免疫的演化 (Evolutionary perspectives of innate immunity)』為題進行專題演講。

(四) 1988 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Rober Huber: 德國化學家 Dr. Huber 生於慕尼黑,在蛋白體學的試驗研究中第一個解開膜蛋白複雜結構,並解開達 500 種以上重要蛋白體立體結構,更發表了上千篇學術科學論文,而成為國際上蛋白質體 PDB 資料庫的最大投稿者,因此獲得諾貝爾化學獎殊榮。大會邀請 Dr. Huber 以『Proteases and their control in health and disease』為題進行專題演講。

(五) 1989 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Sydney Altman: Dr. Altman 是加拿大分子生物學家，現任耶魯大學分子、細胞和發育生物學及化學教授。 Dr. Altman 因為對 RNA 的催化作用的研究獲得諾貝爾化學獎。 大會邀請 Dr. Altman 以『抗生素現況與未來 (Antibiotics: present and future)』為題進行專題演講。

(六) 1987 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Jean-Marie Lehn: 法國有機化學家 Dr. Lehn 主要的研究領域是超分子化學的合成。 因開發利用分子與結構特異性相互作用的高選擇性，因此獲得諾貝爾化學獎殊榮。 此次大會也邀請其就近年來研究成果，針對『Perspectives in chemistry: from supermolecular towards adaptive chemistry』發表精彩專題演講。

(七) 1993 年諾貝爾生理及醫學獎得主 Dr. Richard Roberts: 在過去 50 年以來，由於分子生物學領域的蓬勃發展，使科學界得以從分子層面更深入地探討生物化學，尤其在對於基因遺傳物質的研究上，更是屢屢有重大突破，英國分子生物學家也是美國科學院院士 Dr. Roberts 因為發現不連續基因及其遺傳工程機轉而獲得 1993 年的諾貝爾獎。 Dr. Roberts 1968 年在英國取得雪菲爾大學 (the University of Sheffield) 有機化學博士學位後，到哈佛大學 (Harvard University) 作博士後研究，1972 年他則在紐約的冷泉港實驗室工作。 並利用腺病毒 (adenovirus) 去感染較高等的哺乳類動物細胞，產生大量病毒的 mRNA 後再將之與病毒 DNA 進行雜合 (hybridization) 反應，使兩股的核苷酸序列去配對，Dr. Roberts 從電子顯微鏡觀察發現病毒 DNA 兩股配對時並未完全吻合，有些 DNA 片段會形成圈環 (loop) 而未能與 mRNA 相配對，因而發表病毒 mRNA 遺傳訊息是來自於 DNA 上不連續的基因片段。 此次大會也邀請其就近年來研究成果針對『Bacterial methylomes』發表精彩專題演講。

(八) 2009 年諾貝爾生理及醫學獎得主 Dr. Jack Szostak: Dr. Szostack 因發現位於細胞

染色體末端端粒 (Telomere) 的一段 DNA 序列，具有保護染色體防其退化功用，且端粒會隨細胞分裂而損耗縮短。目前 Dr. Szostack 的研究團隊所獲研究數據資料顯示，端粒短可能與心臟病、糖尿病、癌症，以及包括慢性壓力、創傷後壓力症候群等多項疾病有關。此次大會也邀請其針對近年來於端粒研究，就『生命的起源與達爾文的演化論的興起 (The origin of cellular life and the emergence of Darwinian evolution)』為題發表精彩專題演講。近年來 Dr. Szostack 同時深入研究情緒壓力、健康與端粒的關係。Dr. Szostack 認為，測量端粒的長度可能有助於及時介入治療甚至預防疾病。其經常把端粒比喻為「使鞋帶末稍不至於磨損的塑膠套」，認為端粒可以保護染色體的末端，卻無人知其所以然。細胞分裂時端粒就會變短；如果端粒變得太短，細胞就再也無法分裂。Dr. Szostack 最近的研究也發現健康細胞的端粒會自行重建。

(九) 1987 年諾貝爾生理及醫學獎得主 Dr. Susumu Tonegawa (利根川進): 此次大會邀請利根川進就近年來研究成果針對『Engrams for genuine and false memories』發表精彩專題演講。自 1960 年代以來，免疫學家即努力探索「人體如何對抗感染」的問題，生於日本名古屋市免疫學家利根川進因闡明人體如何製造許多不同抗體，以對抗疾病之先驅研究而獨得 1987 年的諾貝爾生理及醫學獎。利根川進獲得諾貝爾獎的關鍵，係由於他在 1976 年發表於「美國國家科學院院誌」(Proceedings of the National Academy of Science) 的一篇論文：「可以製造多樣性抗體的遺傳性原理」。諾貝爾委員會形容利根川進該篇論文「深具說服力並有突破性發展」。利根川進在 1970 年代中期的實驗中即發現，抗體的遺傳密碼在染色體上因移動而聚在一起，此種不規則的運動，說明了人類基因遺傳系統中，十萬個基因如何能產生上億個不同抗體之抗體變異性的遺傳原理。

(十) 2002 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Kurt Wüthrich: 過去，X 光晶體繞射法 (X-ray crystallography) 是分析分子三級立體結構的唯一方法。不過這方法卻存在一定缺點，

就是蛋白分子必須先被結晶為固態晶體，令我們無從了解蛋白質在溶液狀態下的結構，有些蛋白質也不容易結晶。美國斯克利普斯研究院（The Scripps Research Institute）的結構生物科學家也是瑞士聯邦理工學院（Eidgenössische Technische Hochschule）生物物理學教授 Dr. Wüthrich 以畢生四十年的時間，開發核磁共振技術（nuclear magnetic resonance，簡稱 NMR）分析巨分子的三級立體結構，並因此奪得諾貝爾化學獎。由於蛋白質是生命活動的主要執行者，為了解細胞的生理機轉以及生物分子的功用和相互影響，隨著人類基因組計劃的完成，2001 年二月所開始展開的「人類蛋白質體計劃」，即延續 Dr. Wüthrich 所開發核磁共振技術，進一步凸顯科學界對於 NMR 在蛋白質體學研究應用的可行與重視。此次大會也邀請其就近年來針對『可溶性細胞膜蛋白之基因體分子結構 (Structure genomic with soluble and membrane proteins)』發表精彩專題演講。

(十一) 2009 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Ada Yonath: 一個石破天驚的發現，往往來自於一位鑽研著未曾被探索領域的開拓者，在核糖體的 X 光繞射晶體結構探索領域中，Dr. Yonath 就是一位開拓者。此次大會也邀請 Dr. Yonath 就近年來研究針對『傳統化學結合機器之現代功能 (An ancient chemical bonding machine functioning nowadays)』發表精彩專題演講。已經是 2 個孫女的 Dr. Yonath 於演講中自嘲是「核糖體的阿媽」！Dr. Yonath 神采奕奕的回顧過去 1970 年代末期，她如何決定去取得核糖體的 X 光繞射晶體結構。在那個時候，大部份的人認為這是不可能做到的；且許多人對她的眼光頗為懷疑，因為核糖體是一種最為複雜的蛋白質/RNA 複合物之一，它分為兩個部份，一個小單元和一個大單元。核糖體的小單元是由一個大的 RNA 分子與大約 32 個蛋白質所組成。大單元則是由三個 RNA 分子與大約 46 個蛋白質所組成。因此每一個單元都是由上千個核苷酸和上千個氨基酸所組成，換言之就是由上萬個原子所組成，而 Dr. Yonath 在 1970 年代末期即企圖建立每一個原子在核糖體中的精確位置。當她決定將核糖體結晶出來時，除了選擇使用在嚴酷的條件下生存的嗜熱桿菌 (*Geobacillus*

stearothermophilus)，Dr. Yonath 的假設是，要適應這種條件，細菌的核糖體必須非常的穩定，且可以生成較佳的晶體。也因此 1980 年她已得到了第一個核糖體的大單元之晶體，雖然這個晶體離完美還很遠，但這已是一個了不起的成就。實際上 Dr. Yonath 之所以可以獲得諾貝爾化學獎桂冠，在於她又花了 20 年的辛苦工作，終於設法得到了一張核糖體的圖像，從而透過不同的 X 光繞射光譜技術定出每一個原子的位置所得的圖像，顯示了簡單的 DNA 密碼如何表現於聽力，感覺與味覺，或是肌肉，骨頭和皮膚，同時也包括了思考及語言。

目前，只要研修過分子生物學的醫學院學生都應已可以從教科書學習到核糖體是所有生物細胞都有的一種胞器 (organelle)，主要成分是 40%的蛋白質與 60%的核糖核酸 (RNA)，由一大一小兩個次單元體 (subunit) 所組成，或游離在細胞質之中，或附著於內質網的膜上。由於核糖體與生命的運作息息相關，其主要利用去氧核糖核酸 (DNA) 與核糖核酸 (RNA) 的遺傳密碼資訊，合成生物體內進行各種化學作用不可或缺的蛋白質，因此有「蛋白質合成工廠」之稱。由於核糖體見諸所有細菌，因此近年來也成為製藥業研發抗生素的焦點。從細菌到人體，核糖體存在於所有組織中的所有細胞，由於沒有任何生物體可以沒有核糖體而生存，它就成為了發展藥物的完美目標。Dr. Yonath 在最後演講片刻很驕傲的指出：現今許多的抗生素就是去攻擊細菌的核糖體，但卻不會影響人體的核糖體。她的諾貝爾化學獎貢獻應該可以提供給我們更多延伸性的知識，正可以進一步運用在發展新的抗生素，期待有更多藥廠可以投入資金，以合作開發近期以核糖體為標的之新型抗生素的研發目標。

2013 年第 38 屆歐洲生化聯盟會議以生物學機轉 (Mechanisms in Biology) 為題，於會議議程安排不同於以往且更獨具特色之主題，討論主題多元並富有深度，會議過程共發表論文約 1 千 5 百多篇，在歷屆 11 位諾貝爾獎得主的特別加持下，內容更為豐富多

元。大會精心邀請國際知名講者，也多是生化界之翹楚，分別就議程安排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，於短暫 6 天會議議程中重點舉行了 20 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 4 位該研究領域知名學者，議程總計至少達 100 場研討會進行論文發表。此行與會讓筆者有興趣且關注的焦點，除了酵素與干擾 RNAi 的作用機轉研究外，透過染色體的研究延伸邁入抗生素臨床應用於核糖體分子機轉等領域，都讓筆者此次與會對於醫學界發展更有效的疾病標靶治療法更有信心。由於議題研討採同步進行方式，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以下五點心得報告如下：

一、質譜儀技術在生物資訊的應用將加速蛋白質體藥物的研發：

目前有兩種設備用於蛋白質體學的質譜儀 (mass spectrometry; MS) 之生物資訊實驗，一是 MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry)，另一是 ESI-tandem MS (electrospray ionization-tandem mass spectrometry)，前者可獲得 peptide 質量的資訊，後者可獲得 peptide 片段詳細的資料。雖然兩種操作的方式截然不同，但得到的結果都具有高度準確性，筆者過去在中央研究院研究時即發現，專門研究蛋白質體學的實驗室，皆會將以上兩種貴儀列為必要的基礎設備。本次會議中有多位學者利用質譜儀中快速篩選蛋白質分子及結構動力學技術，發表生物物理學技術在開發抗癌、抗生素及抑制病毒藥物之應用。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. Olga Dontsova 及 Dr. Eric Westhof 主持 RNA World 之議程。來自各界發表有關 RNA 干擾機轉之特別演講議程，也在議程第二天激起熱烈的討論。有關 RNA 降解機轉之特別演講中，Dr. Westhof 即以他多年來在 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。所建立生物資訊學模式成功已經將人類組成蛋白質聯成 protein interaction network，讓我們更了解蛋白質互動連繫的模式。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各個功能不一的蛋白質來執行分子生物學的中心定律 (central dogma)。因此，國內在蛋白質功能的轉譯醫學研究，可說是繼基因體生物醫學研究後必然要走的道路。

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細胞病變。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例如如何以巨分子模式探討神經退化性疾病之基因體的結構及其表達調控也是當今細胞老化研究的中心問題；「神經退化性疾病」也是牽涉到基因及蛋白質表現或功能異常的疾病。生物資訊學研究發展至今，學者們已經可以利用數種方法，其中包括生物資訊學 (bioinformatics) 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連性。這些方法讓科學家瞭解組織細胞真正具功能的蛋白質在生物體內所代表意義。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，特別是高靈敏度質譜儀的研發，使得蛋白質體的研究不再遙不可及。由於質譜儀的靈敏度相當高，樣品的需要量很少，能在短時間內可以大規模分析蛋白質體使得生物資訊學的長足發展而

有所突破。此一高靈敏度特性，使得質譜儀發展成爲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爲新興傳染病研究領域中最關鍵的設備，以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資、訓練與延攬。

二、以 RNAi 干擾核醣核酸為新工具，將加速各疾病治療的醫藥研發：

隨著干擾性核醣核酸 (RNA interference; RNAi) 科技的進步，以干擾核醣核酸轉譯爲新工具，將加速 RNAi 各疾病治療的醫藥開發研究腳步。目前，就本次大會即有多篇報告發表應用短干擾 RNA (short interfering RNA; siRNA) 或沉默 RNA (silencing RNA) 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，目標 siRNA 已應用於細胞治療及基因功能之應用。因此，利用基因載體，將目標基因所對應適合的 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干擾表達功效。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，並作爲腫瘤治療研究新工具。在抗腫瘤治療研究上，多種致癌基因已可以作爲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 實驗是在細胞模型上進行，然而隨著 RNAi 已經成爲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之臨床治療上將有重要的應用前景。

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，稱為短干擾核糖核酸 (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 也小心翼翼地進行實驗，並證明 RNAi 的干擾機制主要是藉由雙股 RNA 互補干擾其標地的訊息 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 Dr. Fire 和 Dr. 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。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。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，促使提高蛋白藥物開發效率，達到縮短研發時程與降低成本。

三、藥物基因體學技術將加速個人化醫藥產品開發的醫藥研發：

目前個人化醫藥的發展隨著藥物基因體的基因多型性 (single nucleotide polymorphism; SNP) 技術的研究，愈來愈受到生技製藥業者的注意，SNP 除可以應用於臨床診斷外，同時也可應用於新藥開發的價值鏈中。此次大會議程在討論藥物基因體學專題及面對藥物安全性及要求藥效的基礎下，邀請國際學者專家與會報告討論相關能夠提供安全性與增進藥效的個人化醫藥發展之研究。個人化醫藥發展之研究主要隨著人類基因組計劃的實施，科學家已積累了大量的基因序列數據，而這些序列雖然大部分仍缺乏明確的功能闡釋。但是隨著後基因組時代的到來，基因功能的研究已變得日益重要。由於藥物副作用過去以來一直是疾病在臨床治療上一個潛在的問題，美國現行 FDA 在藥物審查法規規定，藥物在上市前都必須經過嚴格的三階段臨床試驗過程，以確保病患藥物使用安全上無虞。然而，對不同的個體而言，基因上的微小差異卻可能對藥物代謝產生截然不同的反應，而形成不同的臨床症狀。過去在不清楚其真正原因下，臨床上大多會以個人體質差異作解釋，然而隨著人類基因定序完成之後，醫學界才稍了解基因差異影響藥物反應的概貌，因此藥物基因體學的研究便應運而生。

目前個人化醫藥的發展隨著藥物基因體技術之基因多型性的研究，愈來愈受到生技製藥業者的注意。在面對藥物安全性及要求藥效的前提之下，能夠提供安全性與增進藥效的個人化醫藥未來確實具有相當大的發展機會。相關的研究除可以應用於臨床診斷之外，同時也可以應用於新藥開發的價值鏈中。美國政府於 2003 年 11 月，所公布「藥物基因體學資料提交準則草案」中，曾建議藥物開發廠商應提供藥物臨床試驗中有關藥物基因體學的試驗資料，這顯示美國政府已體認到未來同一藥物不再是適用於所有的病患個體，開發最合適的個人化醫藥將是未來的醫療趨勢。相對而言，臨床病患在治療前也必須先進行藥物基因體的檢測，以提供醫療人員參考。

藥物基因體學為疾病治療提供更為有效及更具經濟效益的治療模式，相對於傳統製藥，個人化醫藥在利用藥物基因體學的研究結果下，除可以讓藥廠在開發新藥過程中降低研發成本外，也可以針對個體差異給予最為安全及有效的醫藥方式。目前歐美各國應用藥物基因體學技術已開發出許多新藥產品，例如 Genentech 研究開發的新藥產品 Herceptin® 便是針對特定的乳癌患者；而 Novartis 藥廠所開發出的 Glivec® 也是針對特定病因之慢性骨髓血癌 (chronic myeloid leukemia) 所開發出的臨床用藥。由於了解疾病發生過程與基因之間的關係，這些具有高度安全性與藥效的藥物很快就獲得藥物審查機關同意上市，同時也成為藥廠暢銷的藥物之一。

儘管個人化藥物具有高安全性及藥效的優點，同時也是新藥研發未來的發展趨勢，然而仍有許多研究上或是倫理道德、法規的問題有待政府與社會共同克服。對於社會大眾而言，個人化醫藥是針對個體的基因差異作區別，以選擇最佳的用藥、劑量或是用藥途徑。因此對於部份基因可能具有缺陷的病患而言，基因資訊的公開可能會造成社會的歧視問題。

四、巨分子結構功能在致病機轉的突破將促進疾病治療醫藥的研發：

本次會議在細胞巨分子結構及蛋白質摺疊功能機制在疾病致病機轉研討上特別安排議程討論，與會來自俄羅斯科學家 Dr. Dmitry Alexeev，藉由幽門桿菌 (*H. pylori*) 巨分子結構功能的分析建立模擬蛋白質的程式集，並以平行電腦計算蛋白質能量的方法進一步發展微生物蛋白質診斷 (system biology of through lens of proteomics)。從 Dr. Alexeev 藉由幽門桿菌巨分子結構功能的分析建立基礎所計算蛋白質能量的方法，進一步可以用於發展微生物蛋白質診斷，進而發展出新的微生物蛋白質診斷治療策略。因此面對未來微生物蛋白質診斷治療醫藥議題下，微生物蛋白質診斷與疾病之巨分子結構功能與微生物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。因此本次會議與會學者也就巨分子結構功能的分析建立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，進而確立利用巨分子結構功能分析應用於未來在癌症臨床治療與基礎醫學上的研究。

過去在癌症研究上，科學家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 3 天也特別安排幹細胞理論與應用(Stem cells: fundamentals and applications) 議程，邀請地主國俄羅斯科學研究院 (Russian Academy of Sciences) 學者 Dr. Alexey Tomilin 針對幹細胞的基因治療法發表演講。此外，來自英國愛丁堡大學 Dr. Alexander Medvinsky 也從『哺乳類動物之 haematopoietic stem cell 發展 (Haematopoietic stem cell development in mammals)』為題發表演講。由於腫瘤幹細胞可

以透過血液或淋巴轉移至其他器官的癌細胞可以自我更新而長出新的腫瘤組織、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. Medvinsky 在哺乳類動物之 haematopoietic stem cell 及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，才有機會治癒腫瘤；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。

五、透過對細胞組成的機轉探討可加速抗生素藥物治療的醫藥研發：

此次大會分別邀請 1989 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Sydney Altman 及 2009 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Ada Yonath 分別針對『抗生素現況與未來(Antibiotics: present and future)』及『傳統化學結合機器之現代功能 (An ancient chemical bonding machine functioning nowadays) 』為題發表精彩專專題演講。 Dr. Yonath 根據其近年來研究細菌核糖體的成果認為，新一代抗生素的研發目標就是去攻擊細菌的核糖體且不會影響人體的核糖體，期待有更多藥廠可以投入資金開發以核糖體為標的之新型抗生素。 抗生素的濫用會衍生出抗藥性的細菌，已是眾所周知的常識，透過對細胞核糖體組成的研究是否可以加速抗傳染病的抗生素藥物的開發呢？ 在人類與細菌對抗的歷史中，人類已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。 Dr. Altman 認為：「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，國際大藥廠研發新抗生素的意願降低，也未繼續研發新抗生素。因此到了 1990 年代，想要開發新的抗生素為時已晚，因為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。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。然而儘快研發新種類的抗生素也應重視發展新的疫苗，以針對具有抗藥性的細菌進行預防，筆者思考認為除非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。由於核糖體見諸所有細菌，因此近年來也成為製藥業研發抗生素的焦點。從細菌到人體，核糖體存在於所有組織中的所有細胞，由於沒有任何生物體可以沒有核糖體而生存，它就成為了發展藥物的完美目標。雖然 Dr. Yonath 已經指出現今許多的抗生素就是去攻擊細菌的核糖體，且不會影響人體核糖體正常功能。透過核糖體分析應可提供給我們更多延伸性的知識，並可運用在發展新的抗生素，期待有更多試驗可以投入，以開發出新一代抗生素。

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 38 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、蛋白質體學與免疫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免疫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。從此次與會所蒐集到各國學者所報告最新科技研發資料，也引發從蛋白質體學與免疫學理論觀點解決疫苗保護效力的思考，從而思考取得實驗設計的靈感，回國後也主動將所取得資訊分享給同仁。近年來國際上以蛋白質體學科技應用於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筆者有興趣的研發主題，有關細胞核醣體應用於傳染病防治的議題也啟發回國後參考這些新觀念進行開發、設計及改良新型抑菌劑開發之前瞻性宏觀思考。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、虛心請教，必可在逐步探索中開發出一片生技藍海。

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，以攜帶有效抗原，進而開發活病毒疫苗載體以預防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。尤其最近參與進行新型且高安全性重組非複製型 MVA 病毒與重組 BCG 桿菌減毒疫苗之開發，透過載體專一性啟動子的篩選，已順利解決多價型次單元蛋白抗原

異體表達產率之開發技術上所面臨的試驗瓶頸，近期在重組多價疫苗動物治療保護力實驗也有許多重要發現，將努力進行論文整理與發表。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；由於在開發重組蛋白次單元疫苗中，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，以新一代 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治療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。

此次第 38 屆歐洲生物化學聯盟所主辦國際會議除了提供醫學界報告近年來在生化研究的成果，透過大會議程與來自世界各國的科學家進行交流。重要的是，歐洲生物化學聯盟也負有培養青年科學家之教育目的，此行筆者也全程參與大會年度傑出科學家論壇。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。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，他們在科學的努力以赴精神，非常值得我們國內學術界年輕後輩所學習。

陸、建議事項

俄羅斯聖彼德堡是一個有效率舉辦國際大型會議的城市，大會會議中心位於聖彼德堡的市中心，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。聖彼德堡是俄羅斯北方第一大城，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，每日晨昏走在回旅館的小路上，卻也能感受這座城市所難得具有酷暑的白俄羅斯異國情調，聖彼德堡擁有 500 餘座博物館也是瞭解古俄羅斯帝國沙皇文化旅程的一個良好起點。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 月的聖彼德堡幾乎長達 16 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大會來賓都有一個令人難忘的俄羅斯經驗。

本次第 38 屆歐洲生物化學聯盟國際醫學會議，同時由俄羅斯生物化學協會及歐洲生化聯盟所共同籌辦，透過會議的參與，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，了解目前歐洲在生化科技發展重點，此行獲益良多，對未來前瞻性生化科技研究之發展、應用及面臨之挑戰有進一步之瞭解，給予筆者目前相關研究相關之啟發。也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疾病與健康處促進為重點目標，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、俄羅斯政府過去在推動生物科技努力的失敗經驗，值得台灣生技產業借鏡，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：俄羅斯此行給筆者一個啓示，不論政府或是企業，都應該從法規及需求面去尋找市場 (demand pull)，而非單從製造及技術端去創造市場 (technology push)。生技產業通常又被稱爲「生命科學 (life science)」產業。大會主席 Dr. Vladimir Skulachev 利用這開幕式典禮簡要地介紹俄羅斯當前生化科技與生物醫學研究方面的最新進展。俄羅斯早在 60 年代即開始積極發展生物科技並也曾是世界生技產品的主要製造國之一，惟大部份研發結果皆以投入軍事需求爲主要。然而蘇聯解體後，許多生技企業也隨之解散，分屬納入白俄羅斯、烏克蘭、哈薩克、亞美尼亞及波羅的海三國等國家。90 年代初期，俄羅斯在世界生技市場的領先地位已拱手讓人，90 年代中期更已遠落後西方國家。近年來全球十分注重醫藥生物科技領域，俄羅斯也試圖推動擴大其生物科技產業的規模。目前俄羅斯政府已將生技列爲國家優先發展的科技計畫之一，惟該計畫所獲經費仍嚴重不足。目前，俄羅斯國家科學院已在推動延伸至 2020 年大型的國家級生技研究計畫 (State program)，以吸引更多國際投資基金投入包含生物科技在內的創新產業。在會議過程中，主辦單位特別舉辦 MIPROM panel discussion，討論如何在生命科學突破下創造有利推展俄羅斯生物科技與生物製劑產業基礎策略的議題 (Strategy of pharmaceutical industry development in the Russian Federation for period up to the Uear 2020)。由於生物製劑產業係最需經費的研發項目之一，需要複雜及長久的研究及 GCP 臨床實驗，GMP 認證程序及取得進入歐美市場的許可證更是耗費時間。根據俄羅斯國家生物科技工會的統計資料，目前俄羅斯沒有以生技爲基礎的大型生產公司。生技領域較具聲望的業者多設立位於莫斯科州西北近郊的希姆基地區 (Khimki)，例如透過國際合作投資所成立的 KhimRar 高科技公司 (CHEMRAR Hi-Tech Center)，主要在進行生技專業新藥品研發。目前俄羅斯生技產業遭遇的問題與其他產業相同，皆已面臨缺乏相關法令、技術規章、國家標準及有效運作的相關策略。爲此俄羅斯生物技術科學家協會 (Russian Biotechnologists Association; RBA) 已研擬相關創新策略以確

保未來十年俄羅斯生物科技產業發展無礙，其中包括『俄羅斯 2013-2020 年生物技術發展』整體計劃方案，據悉此項提案已受到俄羅斯國會科學密集技術委員會的支持。由此可見，透過計劃方案俄羅斯企盼極力發展醫藥科技研究領域，以提昇國際競爭力。

事實上，蘇聯時期，俄羅斯的生技產品排名世界第 70，佔世界 3.5%的產值，如今已不超過 0.2%，遠落後美國的 42%，歐洲的 22%，中國的 10%，印度的 2%。90 年代初期，俄羅斯在世界生技市場的領先地位早已拱手讓人；90 年代中期更已遠落後西方生技已開發國家。依據官方的評估報告，2010 年俄羅斯的生技產品於世界產值僅達 0.25%，智慧財產權在俄羅斯缺乏保護是阻礙俄羅斯生技發展的主要障礙之一。投資者在無法確保研發計畫為公司私有財產的情況下，根本無誘因吸引國際藥廠進入該市場。在過去十年期間，俄羅斯每年的生技市場規模保守統計評估皆不超過 10 億美元。

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，其崛起實是學研與創投所共同創造的佳績，實為可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，帶動歐洲國家的競爭力，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。尤其俄羅斯政府過去在推動生技產業失敗的經驗，以及目前俄羅斯生物技術科學家協會 (Russian Biotechnologists Association; RBA) 在突破該國生物科技應用於農業與醫療的努力，更值得我政府在推動生技產業所應引以為鏡，儘快研修生技法規的可行性，進而整合有限資源以進行經費投入，及法規與研發人才的培訓。

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能通過產品安全品質保證門檻為優先考量：

由於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。尤其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，相關創新技術的取得、生產設備的提升、以及人力或資金的投入等更是維持機構成功營運的要素。生技製藥機構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機構成長也是重要競爭策略之一。

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。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，參考目前美國重點鎖定完成 30 餘種進行相關診斷試劑及疫苗開發經驗發現：在生產成本與治療品質考量前提下，美國政府為補足反恐快速偵檢與疫苗開發之全民防衛需求，已將其研發部份成果直接委託民間進行生產，除了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外，在國際商業契約合法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製劑。

目前美國也考慮研發成本及採購預算之平衡，積極進行第三代 MVA 疫苗開發及屯儲，以汰換第二代傳統疫苗。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。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，所取得獨特性與競爭力技術相信必可更為提昇。

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：「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爲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。目前與生物科技最爲相關之基礎醫學，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。國防醫學中心爲我國軍唯一醫學中心級醫學院，此行與會參與『生化持續教育之課程』時更深刻感受歐洲對於『基礎醫學學程』持續教育規劃之重視。會議進行過程中，大會特別邀集歐洲各界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。

在多數狀況下，生技產業在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，筆者特別注意歷史悠久的聖彼得堡大學在『基礎生命科學』之學程規劃安排並感到好奇。目前該校『基礎生命科學』乃結合聖彼得堡大學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參與學習，主要希望可以基礎與理論並重，將生物科技人才實務經技術提前根植於醫學院大學生的教育中。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及軍陣醫學研發工作也是非常重要的傳承。

四、為推動醫學研究實力與進行國際接軌，我們應把握參與國際學術研究活動與世界級研究學者認識與溝通之機會，建立學術交流管道，提升院譽及鼓勵本院同仁與國際學者合作之機會，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，實為推動生劑

開發成功的重要關鍵：此次參與會議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，建議研擬吸引優秀學者前來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國際合作計畫之優勢。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。因參加會議而有一面之緣認識 2009 年諾貝爾生理及醫學獎得主 Dr. Elizabeth Blackburn。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。

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，過去為因應國內新興病毒傳染疫情的防治，從參與對抗 SARS 病毒、禽流感病毒、及新型流感疫苗研發過程，研究人力與實驗室硬體資源曾一度整合。另一方面，從 2013 年 7 月起台灣這一波狂犬病疫情浮出徵候下，政府仍須花費大筆預算仰賴國外進口疫苗。倘若隨疫情無法控制而達到流行高峰，將可再次檢視國內在緊急動物用疫苗及戰備人用安全疫苗的製造開發能力。

五、歐洲生物化學聯盟長期深耕旗下三本知名醫學期刊，38 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：

歐洲此行路程雖然遙遠，然非常珍惜把握此行參與學術取經交流之難得機會。歐洲生物化學聯盟 (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、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。

柒、參加此會議對單位之貢獻

在爭取出國開會經費補助漸趨不易下，此行能參與歐洲生物化學聯盟所舉辦之國際醫學會議，要感謝國防部軍醫局經費補助，讓筆者有機會再度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生物技術開發疫苗之能量。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，參加本屆歐洲生物化學聯盟所主辦國際醫學會議，從巨分子生物學、生物化學及分子生物學觀點，進行生物機轉研究議題之交流與討論。此行參與會議帶回不少相關會議資料與同仁分享，除了裨益學術專業發展之提昇，也取得與相關研究學者交換研究心得及題材之最佳機會，對於未來在生物製劑之新型疫苗開發及以 RNAi 分子能量層面應用於疾病治療啓迪及交流上有莫大幫助。

目前全球生技產業以美國、歐洲及日本為比較發達的地區。尤其以歐洲及美國向來是科技研發大國，生技研發也不例外。這與歐美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。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 GCP 臨床試驗和 GMP 審核。國外許多小型的生技機構的失敗就是因為早期研發上投入太多資源於許多產品組合開發。當一家生技機構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，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機構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人力投入的不足，在疫苗生物製劑產品方面，目前僅有國光公司所開發疫苗生物製劑可以一條龍完成疫苗、廠房、儀器及設備之國際標準化認證。反思，在政府經費預算與科研人力資源有限條件下，若仍需面對多樣化的生劑產品開發，實不利於即早達成符合政府法規符合人用品質認證的疫苗產品開發；反思建議是否應採行著眼於綜效產品開發的聚焦策略，回歸扎根於任務逐步鎖定可通過符合法規品質認證的產品開發評估，相信才不致於落入動輒投入龐大資金以改善硬體設施的困境。不論過去、目前，抑或未來十年，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早日完成符合法規之生物製劑產品開發，不啻是我們下一階段更要積極努力的目標。因此如何建立符合現行藥品優良製造標準 (Current Good Manufacturing Practice; cGMP) 相關生物製劑試驗製造設施之緊急疫苗開發平台，進而協助爭取政府預算以改善設備之不足，進而導入成本管控制度與觀念，相關法規配合更需上級單位之支持與協助。