



# 台灣生物化學及分子生物學學會

THE TAIWAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY

## 精彩內容索引

- p.1-2 : 2021年生化秋令營回顧
- p. 3 : 現任&前任理事帳的話
- p.4-10 : 吳成文院士 專刊『學術一甲子 研究伴我行』
- p.11-16 : 李芳仁 教授 專刊『我的奇幻研究之旅』
- p.17 : 第26屆理監事名單
- p.18 : 未來學術活動 & 入會辦法

發行所：台灣生物化學及分子生物學學會  
地址：台北市北投區立農街二段155號生物醫學大樓 502室

出刊日期：111年3月26日  
創刊日期：102年3月23日  
發行人：鄭子豪理事長  
監製人：王琬菁秘書長  
編輯人：陳淑慧幹事

電子信箱：tsbmb.tw27@gmail.com  
電話：(02)2826-7000 #65667, 65679



台灣生化學會於 2021 年 10 月 16 日 (週六) 至 17 日 (週日) 舉辦 2021 年「生化學會秋令營」，本次的會議乃與中華民國免疫學會共同協辦，首次嘗試結合免疫學會於高雄的現場演講，以及生化學會線上視訊會議演講方式舉辦；會議中安排了精彩主題演講和深度專題討論，最後齊聚610位專家學者與學生們，共享這場科學盛宴。

本次秋令營我們特別邀請到美國耶魯大學醫學院 UTC 癌症研究講席教授陳列平院士以「Lessons learnt from anti-PD-1 / PD-L1 cancer immunotherapy」為題拉開會議序幕，緊接著是專題演講「Immunotherapy」，邀請臺大醫學院腫瘤醫學研究所鄭安理教授、成大醫學院生物化學暨分子生物學研究所張明熙教授、中央研究院分子生物研究所賴明宗研究員、中央研究院生物醫學科學研究所李家偉助研究員與大家分享研究成果與領域的發展。會議第二天的專題演講「RNA processing and Regulation」，邀請到臺灣大學醫學院微生物學科暨研究所曾紀綱助理教授、陽明交通大學生化暨分子生物研究所張崇德助理教授、臺灣大學分子與細胞生物學研究所溫進德副教授、成功大學醫學院生化暨分子生物研究所余建宏助理教授共同進行最新研究成果的交流分享。

除此之外，本次會議還安排有學生口頭論文競賽與壁報論文競賽，此乃首次將口頭論文競賽與壁報論文競賽改以線上方式進行，過程中雖然偶有狀況，但學生們的表現仍令人印象深刻。整體而言，本次會議瑕不掩瑜，成功結合了現場與視訊會議，集合了多位臺灣生化分生領域的專家，一同進行最新研究成果的交流與討論，讓研究學者們能從不同層面深入探討生物化學在生命科學的最新發展。

## 2021年生化秋令營紀念照



免疫學會劉扶東理事長



Keynote Speaker 陳列平院士



生化學會鄭子豪理事長

# 2021年生化秋令營口頭論文與壁報論文競賽&展示

## 2021 生化秋令營 口頭論文競賽得獎名單

第一名	黎嘉雯	臺大分醫所
第二名	陳鈺軒	中央研究院生化所
第三名	李啟恆	臺灣大學生化所
第三名	楊子靖	中央研究院生化所
傑出	吳旻璵	陽明交通大學生化所
傑出	洪暄旻	臺灣大學化學系
傑出	黃郁玓	陽明交通大學生化所



口頭第一名



口頭第二名



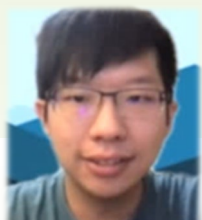
口頭第三名



口頭第三名



壁報特優



壁報特優



壁報特優



壁報特優



壁報特優

## 2021 生化秋令營 壁報論文競賽得獎名單

特優	林芳羽	陽明交通大學TIGP-INS
特優	陳冠融	臺灣大學分醫所
特優	林宜璇	陽明交通大學TIGP
特優	顏睿良	中央研究院生化所
特優	周柏君	陽明交通大學TIGP-MMP
優選	Sahana Shankar	中央研究院分生所
優選	劉采蓉	臺灣大學分醫所
優選	游蓓渝	中央研究院生化所
優選	黃識紘	成功大學生化所
優選	顧家綸	臺灣大學生化所
優選	Piotr Draczkowski	中央研究院生化所
優選	蘇亭語	陽明交通大學生化所
優選	黃譯蔓	陽明交通大學生化所
優選	王永勝	臺灣大學生化所
優選	陳炫任	臺灣大學基蛋所
優選	王妤庭	中央研究院細生所
優選	陳葶	清華大學生資所
優選	許翠庭	成功大學生化所
優選	林郁庭	臺灣大學生化分生所
優選	蔣宛諭	陽明交通大學生化所

## 2021 生化秋令營 壁報論文競賽得獎名單

佳作	王奕勳	臺灣大學分醫所
佳作	林羣融	中央研究院分生所
佳作	鄭宜欣	陽明交通大學生化所
佳作	莊凱程	中興大學生科系
佳作	江宏倫	中央研究院分生所
佳作	邢相媛	中興大學生醫所
佳作	廖重淇	中央研究院分生所
佳作	王思婷	中興大學生醫所
佳作	李芸萱	中興大學生醫所
佳作	蔡若翎	陽明交通大學微免所
佳作	傅國翔	中興大學生科系
人氣獎	黃識紘	成功大學生化所
人氣獎	蘇亭語	陽明交通大學生化所
人氣獎	陳葶	清華大學生資所
人氣獎	林芳羽	陽明交通大學生化所
人氣獎	張愷峻	中興大學生生命科學系



秋令營幕後工作人員合影

## 理事長的話

在各位會員長久的支持下「台灣生物化學及分子生物學學會」已成立逾 50 年，由於過去歷屆理事長的帶領與會員們積極的參與，生化學會持續成長茁壯，各項會務也更加完善。非常榮幸在各位理監事的推舉下於 2021 年開始擔任第二十七屆理事長，並感謝陽明交通大學生化暨分子生物研究所王琬菁副教授願意接下秘書長一職，在百忙之中協助學會的延續與運作，未來會與全體理監事和學會幹部共同努力推動學會事務進行並維護會員的福祉。



學會過去一直致力於提升生物化學與分子生物領域的學術發展，因此每年固定舉辦秋令營，邀請國內外學者們分享研究成果與領域的發展，並促進會員們進行學術交流與合作。提供生醫年會與國內外研討會的各项資訊，吸引會員踴躍參與學術活動。此外，每年會製作生化學會會刊，邀請領域內的專家們進行心路歷程的分享與經驗傳承，也會經由每月的電子報提供會員們最新的消息與徵才資訊。未來也會持續推動各項會議與活動的進行，以提供大家學術交流的資源與平台。最後，再次感謝各位會員的積極參與使學會蓬勃發展，若有任何意見也請不吝指教。

目前，台灣正面臨疫情非常嚴峻的時期，請大家保重身體、注意健康，期許未來能盡快與大家見面。

## 前任理事長的話



芳仁於 2018 年「台灣生物化學及分子生物學學會」接受理監事的交付，擔任第二十六屆（2018-2021）理事長。在任期間，承蒙理監事的大力支持，在秘書長冀宏源教授與學會幹部（李致瑩小姐、杜惠桑小姐、李佳怡小姐，及陳淑慧小姐）的共同努力下，推動學會募款機制，讓會務得以順利推展。主辦三次生化秋令營（2018 溪頭自然教育園區，2019 大板根森林溫泉酒店，2020 台南南元休閒農場），並協辦三次生物醫學聯合年會。秋令營研討會整合有關生物化學、分子生物學、細胞生物學、病毒學、免疫學，及結構生物學等領域，進行深度專題討論，涵括近年來基礎生物及醫學研究兩大領域最受注目與高重要性的議題，邀請生化分生領域及業界相關的專家，一同進行最新研究成果的交流

與討論，也邀請資深學者在電子報分享學思歷程與經驗談，讓研究學者能從不同層面深入探討生物化學在生命科學的最新發展。芳仁在學會服務研究社群的同時，能結交好朋友並拓展學術領域知識，實為難得的經驗。

學會現任理事鄭子豪教授是非常傑出的學者，相信在他的帶領下，藉由舉辦學術研討會議，促進生命科學及生物醫學各相關領域的學者學子彼此交流，資深學者能傳遞珍貴的研究經驗，年輕學者與學子有更多的動力來參與研究，必定能提升台灣生物化學及分子生物學相關領域的學術研究水準。

# 學術—甲子 研究伴我行

## 吳成文院士

國立陽明交通大學講座教授

我是 1957 年進入臺大醫學院，而且是轉系的二年級學生，可以得知我大一的時候根本不在醫學系，當時也沒有想到來日會窮其一生以醫學學術研究為志業。

簡單說，在師大附中求學之際，我的志向是進入物理系，不過來自傳統的臺灣家庭，父親不希望我讀物理，他是希望我學醫的，幾經折衝下，附中畢業成績第一名之我，選擇直升臺大電機系，在於我思索及電機與物理的學域接近之故。

不過我還是為了撫慰老父之心，參加了醫學系的轉系考，沒想到在兩百位受試中僅兩位的醫學系轉學生名額，我居然雀屏中選，這下我也只能乖乖地進入醫學系。

說實話，在醫學系的第一年我並不快樂，除了要補齊大一的學分，加上大二的課程必須與大一的課程銜接，而醫學系大一的學科有許多需要記憶背誦，對於這些得死記的課業，直是敬謝不敏，雖說我考試的成績不錯，但是沒有感覺到學習的樂趣。

### 從藉助生物化學與華生、克里克之啟發，進入實驗室

大三對我來說是一個轉捩點，讀生物化學讓我一窺探索新知的興味，我常常往圖書館跑，尤其對學術的期刊更是著迷。1960 年大三要升大四的暑假，在圖書館中讀到華生 (James Watson) 與克里克 (Francis Crick) 有關 DNA 雙螺旋體結構的論文，對我來說直是一個大衝擊。心想著生命的現象如此複雜，卻可用基因密碼的四個鹼基序列來決定，眼前這 DNA 的雙螺旋體對我來說，的確是世界上最美以及神秘的東西了。

華生與克里克是在 1962 年獲得諾貝爾獎的。而我在 1960 年讀到他倆論文之際，已不由自主地希望去做基因的研究了。

這是那一時代最新的醫學研究，臺大的實驗室並沒有教授進行相關的學術議題，最後我找到一位細菌學科教授，言明希望進入實驗室做 DNA 的研究。他回答說：「實驗室剛好缺一位洗瓶工，只要免費洗一個月的瓶子，你可以在實驗室做任何你想要做的研究。」我高興不已，真的在實驗室認份地洗了一個月的瓶子。

現在想起當時做的實驗非常簡單，我培養大腸菌，晚上去臺大醫院照射治療癌症病患的鈷 60，隔天到生化學科定量其 DNA，日復一日，每一天均廢寢忘食地做到半夜兩、三點，肚子餓了，就拿餵老鼠的蕃薯在蒸餾器中蒸著吃，還吃得津津有味。這一股動力是因為我認為自己是臺灣第一個做 DNA 研究的，非常興奮也非常投入。我的第一篇論文“Effect of  $\gamma$ -radiation on DNA biosynthesis in E.Coli”就是半夜吃蕃薯之後的「甜蜜」結果。

### 出國留學，分離出 RNA 聚合酶並剖析其分子機制

雖說我也喜歡臨床的工作，不過在實驗室學習新知的趨力，讓我最後決定繼續深造。1965 年我前往美國 Case Western Reserve 大學進入生物化學系博士班。當年出國留學讀書不容易，我抱著不成功便成仁的決心，告訴自己一定要在學海中挖掘寶藏，成功達標。

1960 年代分子生物學方萌芽，分子生物學的教條為基因的遺傳訊息為自 DNA 傳遞給 RNA，

再從 RNA 傳遞給蛋白質後，方完成信息傳遞的過程，再由蛋白質來執行細胞功能。而一個細胞分裂成兩個時，DNA 可以同時製造兩套，此為基因複製。1959 年美國一位科學家 Arthur Kornberg 發現基因複製是由一個酵素為 DNA 聚合酶所造成，他因這個發現而奪得諾貝爾獎，可想而知，當時美國重要的實驗室都想找出分子生物學上第二個重要的酵素，此即是由 DNA 轉錄到 RNA 的 RNA 聚合酶。

我進入 Case Western Reserve 大學一位知名的微生物遺傳學家 David Goldthwait 的實驗室，他已經花了兩年的時間想從細菌中找出 RNA 聚合酶，但一直沒有成功。我到實驗室之後，老師把這一個任務交給我。現在分離 RNA 聚合酶是一項簡單的工作，但是在五十多年前大家對於這酵素的知識有限，只知道它非常不穩定。我每次分離均需要用十天的時間，待在攝氏四度的冷室內，身上穿著像愛斯基摩人一樣，而且前三天不能睡覺，非得要全神貫注，一定要分離到特定的程度才能沈澱酵素，以保持其穩定，非常地辛苦。連我的老師都說，我工作得像一隻狗一樣。

蒼天不負苦心人，經過的半年煎熬，終於分離到純化的 RNA 聚合酶。下一個步驟就是要闡明基因轉錄的分子機制了。爾後兩年，我用了各種生物化學的方法，做過無數的實驗，手中聚集了無數的數據，就是不得其門而入。我是鎮日二十四小時，腦海中均在思索如何以現有手中繁複的實驗資訊，解開基因的分子機制之謎。

有一天在淋浴時，突然心血來潮，想到了解決方法。我把基因轉錄的機制分成四個步驟：為結合步驟 (Binding)、起始步驟 (Initiation)、延長步驟 (Elongation)、以及終止步驟 (Termination)。(註：此四個步驟已是分子生物學以及生物化學教科書的題材，有關其「詳細」分子機制，暫略而不提，唯下文將約述)。

有此四個步驟的假說，我即開始寫論文了。1967 年，論文在 PNAS 國際期刊中發表，論文發表後，心心念念地想著畢業後回臺灣。



Case Western Reserve 大學畢業照

### 決定留美耕耘學術生涯，務求闡明分子機制

當時對回臺灣的單純希望為到臺大教書同時進行研究，不過指導教授卻極力反對，他認為我的研究為分子生物學的前鋒浪頭，回臺之後沒有辦法進行如此尖端的研究，這幾年的學習以及訓練就白費了。老師當時遊說我留在美國的話語依舊清晰，他說：你在美國會有一個光明的事業前途 (You will have a brilliant career in the States)。

幾經考量留下來了。而留下來要做什麼呢？老師說，你最想做什麼就做什麼。那時際我滿腦子塞的就是這四個分子機制。我想著，DNA 上有無數個基因，到底 RNA 聚合酶是如何找到基因的？而且一定要找到 DNA 兩鏈中的一條鏈，以及基因的最前頭的兩個鹼基，合成其對應的兩個核苷酸中的化學鍵，之後必須沿 DNA 鏈移動，一個個拷貝其鹼基序列，是滑動、滾動，還是跳動？最後又是如何找到基因的終點？一系列的分子機制，真是日思夜想，不曾稍停。

有天我在夜半驚醒，恍覺我的夢想是不能實現的，想著它們的變化何其快速，如果將 RNA 聚合酶加上 DNA 以及四個核苷酸，一秒鐘即可合成上千個鹼基的 RNA，也就是說只要試管一搖，一秒鐘的瞬間所有的變化均已完成，所以我根本看不到任何分子機制的細節。

只有找到新穎與特殊的方法，才能解開疑惑。那時沒有數位資訊、沒有 Google，唯一能做的就是去圖書館埋頭在學術期刊中。我在圖書館

中搜索了兩、三個月，發現一位的德國科學家 Manfre Eigen 透過 Stopped-flow 及 Temperature jump 方法，藉助電磁學可量出千分之一秒甚或百萬分之一秒之快速反應。他亦因此前衛的化學動力學研究，在 1953 年獲致諾貝爾化學獎。

但是我已經有家眷與小孩，以現實狀況言，不可能前往德國學習這一種新方法，必須另思解決之道。我再到圖書館耙梳資料，終於找到康乃爾大學化學系系主任 Gordon Hammes，他方至德國 Manfre Eigen 的實驗室習得快速反應的方法回美，計畫應用在酵素的研究上。有了這一個資訊，我馬上跟老師說，想到康乃爾大學 Hammes 的實驗室去做博士後研究。老師答應了，也親自致電安排。

### 前往康乃爾習得快速反應方法

1969年，我移居康乃爾，以博士後研究員的身份進入 Gordon Hammes 的實驗室希望學習快速反應的方法。關鍵技術的 Stopped-flow 為設計一反應槽可在千分之一秒內將反應物混合，再以電磁學的方法在示波器 (Oscilloscope) 測量其快至千分之一秒之反應速度；Temperature jump 則先讓化學反應物進行達成平衡，再以極短的電脈衝 (Electric pulse) 使化學反應的溫度徒然在百分之一秒增加 50~10 °C，此際化學反應瞬間急快移動，然後恢復平衡，再用電磁學的方法量出最後恢復平衡的速度，這一個方法能夠測出快至百萬分之一秒的化學反應速度。

初到 Hammes 的實驗室我對快速反應完全不瞭解，但不到三個月已經上手了，同時開始撰寫論文。只是不瞭解還罷，一瞭解快速反應方法反而失望，因為我念茲在茲的想研究基因轉錄的分子機制，只有快速反應的速度還不夠，必須要有結構的資訊，才能知道哪一個分子在短時間內做了哪些事。

感覺在此所學仍有不足，但是又不好意思直接對 Hammes 說快速反應對我而言不能達到目的，這時候我已經發表了三篇論文，有一天我有

意無意對 Hammes 說還希望到其他的實驗室做博士後研究。他問我為什麼？我回答說，韓戰結束後，有許多 PH.D 回美找不到工作，只能開計程車，所以我希望多做一個博後的研究，有兩個博後的資歷，未來找事可能較為有利。

他笑笑回答說，你不必擔心工作，你好好在我這裡待上兩年，我會幫你找事。這句話讓我無法開口說要離開，遂留了下來。好在我的研究順利，在 Hammes 實驗室一年兩個月間已經發表了七篇論文。一天，Hammes 問我說，你還希望到其他實驗室去嗎？我回答道，已經答應了在這裡兩年，我必須信守承諾。Hammes 笑著說，你在這裡一年多所做的已經超過所有其他博士後研究員兩年的工作，你若想走，可以隨時走。

### 再至耶魯研習螢光光譜學

其實我先前已經在圖書館查得資料，得知一位在耶魯大學生物物理與生物化學系的年輕學者 Lubert Stryer 的實驗室，發展了奈秒螢光光譜學 (Nanosecond fluorescence spectroscopy) 的學術新訊，藉助此新方法可以用探針測量出兩個分子的距離，還可量出分子的大小快至奈秒的變化，適足以提供我所需要的結構動力學資訊。

Hammes 是美國科學院的院士，在美國學術界饒有影響力，那時他已經幫我找了三個工作，有哈佛大學、普林斯頓大學，以及愛因斯坦醫學院，最後我選擇了愛因斯坦醫學院，同時也申請 NIH 的研究計畫。這是我與 Stryer 聯絡時的背景資訊。

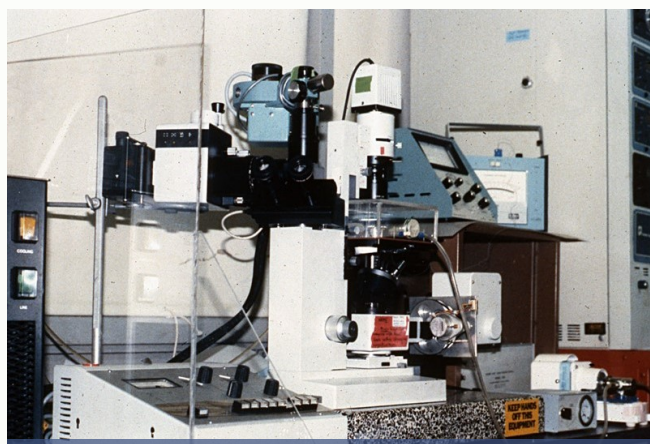
致電之際，如實告知當下的狀況。果不其然，Stryer 得知我在實驗室多則一年，少則半年，NIH 研究計畫下來一定會離開時，電話那端顯得猶豫，並沒有馬上接受。但令我訝異的是隔日 Stryer 又親自來電，要我馬上去耶魯。這一個轉變如此快速，着實令人不解，我問了 Hammes，Hammes 回答言：「昨天 Stryer 來電，我對他說，如果我是你，一定馬上抓住他。」

一句肯定的話語，幫助我立即收拾行囊前往耶魯大學，1971 年舉家遷往耶魯。在 Stryer 的實驗室我以螢光光譜學研究視神經的分子機制。應用視網膜上的視紫紅質 (rhodopsin) 做研究，此為一種蛋白質，它能吸收光線，同時改變構象，由此傳遞光線訊息透過視神經改成神經訊息，讓眼睛看到影像。我應用奈秒螢光光譜學以及能量轉換的方法，測定出視紫紅質的構象以及其形狀，在 Stryer 的實驗室八個月的時光，發表了兩篇論文。

此時 NIH 的計畫已經下來，我揮別亦師亦友的 Stryer (日後他為美國科學院院士，並奪得美國總統科學獎)。1972 年，帶著全家如逐水草而居般，前往位於紐約的愛因斯坦醫學院，著手建立屬於自己的第一座實驗室。我磨刀霍霍希望在 Hammes 以及 Stryer 兩位科學家身上所學的新技術，企盼合併這兩個方法能幫助我瞭解基因轉錄的分子機制。

### 建立自己的實驗室，以自製儀器逐一詳揭分子機制之謎

沒想到這一次還是踢到鐵板，因為沒有結合此二功能的儀器，市場上也買不到，我只能自己想辦法組裝前所未有的儀器。每一天到實驗室就是窮盡腦筋想著如何設計與組裝新儀器，我以前沒有任何組裝儀器的經驗，花了整整一年半的時間，世界上第一部結合快速反應以及奈秒螢光光譜學的儀器終於誕生。有了這儀器所進行的研究，一年半之後，隨即開始撰寫論文。



Combined Stopped-flow Temperature-jump Apparatus with Nanosecond Fluorescence Spectrometer

酵素的作用為使得化學反應之速度增快甚至可以達及千倍，基因轉錄的機制為需要雙鏈 DNA 為模版，RNA 聚合酶與之結合之後，方可移動。而 RNA 聚合酶為何會找到 DNA 並知道誰在基因最前面，在於 DNA 的前面有七、八個很短的鹼基序列叫做啟動子 (Promoter)，然 RNA 聚合酶不會與啟動子結合，它需要一個轉錄因子 (Transcription Factor  $\sigma$ )，與之結合之後，方能找到啟動子，上為結合步驟。

找到啟動子之後，還會把 DNA 上基因的雙鏈解鏈，解鏈之後兩個鏈分開，RNA 聚合酶即可以找到其中一鏈上最早的兩個鹼基，以及與其對應的核苷酸，形成第一個化學鏈，此為起始步驟。

合成之後馬上移動，我可以用奈米螢光光譜學知道它在延長步驟中是如何「滑動」。DNA 的最後有個很短的鹼基序列叫做終止子 (Terminator)，RNA 聚合酶開始起始步驟之後，將轉錄因子  $\sigma$  放出，只有 RNA 聚合酶本身移動，但它並不會認識終止子，需要另外一個終止因子  $\rho$  與之結合，結合之後停止移動釋放出 RNA，達至終止步驟，基因轉錄分子機制四步驟於此逐能一完成。

透過親手製作的儀器，我一一驗證先前的假說，並將其分子機制的原理與結構分析詳盡，發表論文在學術期刊上，所發表的論文時常被引用，年紀輕輕在美國已經相當知名。

### 被譽為分子物理學研究分子生物學的前驅

美國的學界稱我為以分子物理學研究分子生物學的先驅。成名之後，許多學校以優渥的條件到愛因斯坦醫學院挖角，愛因斯坦醫學院為了留住我，兩年內我從助理教授到副教授，三年後又升正教授，創下愛因斯坦醫學院創校後的紀錄。雖說當時可算是少年得志，照說應當很滿足，但是我心中反而有隱隱的遺憾。

我的遺憾在於我是醫學院畢業的，總希望自己的研究可以幫助到人類，如果未來進行有關人類的研究，需要大量純化的基因與蛋白質，這一些在人類細胞內當時是拿不到的。

1970年中葉生命科學有一個重大的突破，基因工程誕生了！用基因工程的方法可以自 DNA 內把一個基因剪下來，然後在 DNA 的其他位置接上去。我感覺自己看到了曙光，我知道，終於可以做人類的基因轉錄了。

1978年，我把愛因斯坦醫學院的實驗室結束掉，將學生以及研究助理、博士後研究全部安排妥當之後，請了一年休假。1979年攜家帶眷前往法國巴黎的巴斯德研究院 (Institut Pasteur) Moshe Yaniv 的實驗室擔任訪問教授。Moshe Yaniv 為法國知名的分子生物學教授，同時為法國科學院的院士，那一年我的目的為學習人類基因轉錄，卻因緣際會地發展了最新穿梭載體 (Shuttle Vector) 的技術。

### 在法巴斯德研究院暨長島紐約州立大學石溪校區之研究轉折

我在實驗室學習如何培養人類細胞，運用取自細菌的 DNA 質體 (Plasmid)，以基因工程的方法把人類的基因剪下來，接到質體內，在前面放一個 Promotor，而質體中的 Ori 為負責基因複製，之後再將這質體轉殖到細菌內，如此細菌即可以表現出人類的基因，繼而表達人類的蛋白質。藉此技術，我把殖入穿梭載體的細菌培養到五百公升，即可分離出大量純化的人類基因與蛋白質，可開始進行人類基因轉錄分子機制的研究。

在法國時，一次公開的學術演說中，美國長島紐約州立大學石溪校區醫學院院長來聽我演講，會後他邀請我撥冗回美，到石溪進行學術演說，我依約前往。演講後，才知道他特地去法國挖角，邀請我年休假後，到長島赴任。他提供給我的條件非常優渥，聘請我擔任講座教授，給予一整層樓三千平方英尺的實驗室空間，以及一年一千萬美金基金的研究經費，當時一年即有美金一百萬孳息的研究預算，如此吸引人的學術條件，以及實驗室中先進的設備，1980年我從紐約移居長島。當時年方四十歲，以講座教授的身份進入紐約州立大學石溪校區。

### 進行人類細胞研究，為第一位發現鋅手指的科學家

一直夢想進行人類基因轉錄的分子機制研究，成為我在長島的重要學術事業階段。綜體而言，人類基因轉錄的分子機制與細菌的轉錄機制很相近，但是更加複雜，最主要有三種類型 (Type) 的 RNA 聚合酶，Type I 負責 ribosomal RNA (rRNA)，Type II 則負責 messenger RNA (mRNA)，以及 Type III 之 transfer RNA (tRNA) 的轉錄功能，加上有上百個轉錄因子形成的染色質凝聚組成多個染色體，來表達更繁複的基因轉錄機制，我的研究包含這些問題，在此無暇一一闡明。

只談有一個很多人熟知的例子，乃是我在此時發現了鋅手指蛋白。我在第三類 RNA 聚合酶之轉錄因子 TFIII A 上發現兩個鋅離子，當時已知道 TFIII A 的胺基酸序列，可以排成兩個像手指形狀的結構，故名之為鋅手指 (Zinc Finger)。這兩個手指可以直接插入 DNA 內，形成很緊密的結構，形成 Zinc Finger-DNA Complex。我的實驗室是第一個發現鋅手指蛋白，到目前已知有超過千種的鋅手指蛋白，是一個非常重要的蛋白質結構。

### 回臺後學術關注移轉，並以肺癌為主

1984年我雖意料外當選中研院院士，也因著家鄉的呼喚以及希望為臺灣開拓建立生命科學及醫學研究的學術能力，決定回到臺灣。1988年回臺後，自中研院生醫所成所，到創立國家衛生研究院，以及二十年後卸下學術行政職務，再回到研究行列，這是回臺之後人生下半場的重要轉折，我的學術研究也因而轉向。

我在美國的學術研究主題為正常的基因表達，回臺之後，希望自己的學術研究能夠解決臺灣重要的健康問題而選擇的癌症，在於癌症為不正常基因的表達，而癌症雄踞臺灣死亡原因的第一位，癌症中的肺癌更是癌症死因的第一，於是我再縮小範圍，主在研究肺癌。



我除了實驗室自己的研究之外，還結合臺灣十多家大專院校及醫療院所之學術人力，領導並組織國家型肺癌基因體整合性計畫，期待建立癌症轉移的細胞模型，界定出癌轉移有關的基因系列，解析肺癌基因癌轉移的分子機制，計畫未來可將學術研究轉譯於臨床醫療，做為肺癌檢測、預防，以及治療的方向。

臺灣的肺癌型態非常特殊，其中有 80% 為不吸菸的肺腺癌，女性不吸菸比例更高達 93%，在本世紀初葉，五年的存活率低於 15%，卻有 80% 之高比例會於兩年內發現癌轉移而殞命，是一個非常重要危害民眾健康的新國病。

## 1、EGFR變異與標靶治療

而引發臺灣肺癌的重要因素旨在於有獨特的致癌基因稱為上皮細胞生長激素受體 (EGFR)，當 EGFR 被活化時，因酪氨酸激酶 (Tyrosine Kinase) 被活化而致病。

美國在 2000 年左右上市一款抑制酪氨酸激酶的新藥 Gefitinib，上市之後發現治療肺癌效果少於 10%，由於效果不佳正準備下架。而我在閱讀有關癌症成因與治療的學術期刊中有篇論文談及 Gefitinib 有效是因為 EGFR 酪氨酸激酶變異之故。

然而經過國家型肺癌基因體整合性計畫的篩檢發現，臺灣肺腺癌患者約 50% 有 EGFR 基因的突變 (歐美大約不到 15%)。這新藥反倒對臺灣的患者是一大喜訊，因為臺灣的肺癌有半數以上是 EGFR 基因突變。此即是臺灣引進的第一個針對特定變異基因治療的藥物，亦即所謂標靶治療。臺灣的肺癌患者其獨特的基因突變，即為我與楊泮池所主持的肺癌基因體國家型計畫這一個全國性學術團隊的研究成果。

## 2、關鍵致癌基因，防杜高危險族群死亡

既然癌症為一個多基因以及轉移侵襲引人致命的疾病，能找到重要的致病基因極為關鍵。當時在我實驗室有一位博士後研究員朱伊文發展出一個侵襲室 (Invasion Chamber) 模型，藉此選擇

出具有高侵襲性的細胞株 (Selection of High Invasive Cell Line)；楊泮池當時是我回國後第一位博士班學生，他是臨床醫師，透過其提供的細胞株，實驗室以 Membrane Invasion Culture System 不斷重複其侵蝕模式，最後獲致侵襲力自小而大自 CL1 到 CL1-5 的肺腺癌細胞株系列，藉此來找出侵蝕力與癌症的關連性，在實驗室以老鼠做實驗發現，CL1-5 具有最強度癌轉移癌的能力。

2000 年初當時中研院生醫所有一位科學家白果能，他發展出微陣列 (Microarray Analysis) 技術在每一個芯片 (Chip) 上可以放 9600 點不同基因，發現侵蝕力增加時，有些基因表現會增加，有些基因表現則會減少，據此找出 589 個具侵蝕與轉移有關的癌轉移基因。

下一步的動作即是瞭解這一些基因在肺癌病患中引發疾病的關連。於是楊泮池以一百二十位肺癌病患其肺癌切片中進行分析，更縮小範圍找出了十三個基因具有高侵蝕力。這一個研究為希望揪出重要癌轉移基因，作為篩檢出高危險族群與預測高危險族群未來死亡率之藍本，期待得以早期發現、早期診治，以防杜高危險族群之死亡。

2007 年，楊泮池團隊更精準範圍地在新英格蘭醫學期刊中發表了五個引起肺癌的重要基因。這是臺灣學術團隊對世界的一大貢獻，因為全球具獨特基因引起肺癌的病患不僅是亞洲，其他地區亦一路上揚，找出重要的基因可以鎖定肺癌的高危險族群，進行肺癌的預防，楊泮池也以此研究揚名國際。

## 致力癌幹細胞研究，瞄準癌轉移與抗藥性

說及肺癌研究，其實癌症病患中有將近 80% 會因為癌轉移而致命，同時多數癌患亦因治癌藥物之抗藥性，必須不斷換藥，最終因為藥物之化學毒性導致多器官衰竭而亡

除了癌症之罹病因素外，如何瞭解癌症的轉移以及抗藥性之成因，也是我實驗室的重點。當時世界上有許多科學家認為癌症的轉移及抗藥性

與癌幹細胞有關，故許多科學家均希望分離出癌幹細胞，冀望若是有一個藥物得以殺死癌幹細胞而不傷害其他正常的細胞，即可以根治癌症，但多年之後才知問題沒有這麼單純。

由於癌幹細胞並非一個特定的細胞，而是在所有癌細胞中均有癌幹細胞基因與致癌基因，透過此兩基因之途徑 (Pathway) 幹細胞途徑以及致癌途徑，兩種基因彼此的交互作用造成所謂幹細胞的特性，表現出之的就是癌轉移與抗藥性。

在我實驗室的博士後研究員周裕琄發現 Sox2 是幹細胞基因與致癌基因交互作用的地方，EGFR 透過 Myc 基因可使 Sox2 活化，而 Sox2 亦可以經過幹細胞途徑反過來使 EGFR 活化而造成轉移，同時也可活化另一個基因 BCL2L1 (在粒腺體膜上) 而引起抗藥性。實驗室並以細胞株證實當 Sox2 加強時 EGFR 活化增強，當抑制 Sox2 時 EGFR 及 BCL2L1 活化減弱。

而於進行動物實驗時，將一肺腺癌細胞 A549 打入裸鼠皮下以刺激其生長出腫瘤，再施打藥物活化 Sox2 shRNA 來抑制 Sox2 表現，與對照組相較明白顯現腫瘤的生長即縮小許多。進一步若再以人類肺腺癌的切片來看臨床的存活率，證實如果 Sox2 表現低其存活率高，反之若是 Sox2 表現高則存活率低。

這是我在生醫所以及國衛院時期的學術研究，由細胞、動物、人體一系列實驗所得之重要結論為癌轉移以及抗藥性乃由癌幹細胞所導致，且癌細胞內致癌基因與幹細胞基因之交互作用可活化癌幹細胞之特性，因此，調控癌幹細胞特性的活化可做為治療癌症的方法，藉以減少癌症病患的死亡率。

臺灣從早期肺癌五年的存活率為 10-15 %，由於上述如治療方法的進步，加上近年來臺灣在早期診斷如低劑量電腦斷層掃描的應用，到現今肺癌五年存活率已倍增至 30 % 以上。

## 回首感恩一生轉譯醫學研究的歷程

這是基礎醫學研究所提供之學術研究成果，加上精準醫療 (如致癌、轉移基因) 及早診斷出病患，並引進有效的治療藥物 (如標靶藥物)，再結合整體醫療效能的提升 (如鎖定高危險族群)，一步一步地期望將肺癌這「新國病」的名號及早破除。展望未來到 2025 年希望達到至少 50 % 之存活率，這並非無法達成的目標，一路走來是許多研究者努力的痕跡。投入肺癌學術研究之我，眼見臺灣肺癌治癒率之提升，是這幾年在臺最感欣慰之處。

現在我的實驗室尚在進行 COPD (慢性阻塞性肺炎)，以及基因與細胞治療再生醫學之研究，希望日後能更進一步幫助人類的健康。

回顧超過半世紀的學術研究歷程，我自醫學教育的臨床訓練開始，因生物化學基礎醫學研究的興趣，吸引我出國留學而跨入生物物理學的研究，再而踏浪成為以生物物理學研究分子生物學的前驅。為了希望自己的學術研究得以解決人類的健康問題，以研究心志的指引跨入細胞生物學進而癌症的研究，研究成果遂得以邁入臨床醫療，嘉惠病患。這是一場如今日所言轉譯醫學的研究歷程，也是我一生學術的回顧。

一生毫無間斷地從事生物醫學的研究與發展，由於研究是我的最愛，也因之可以在實驗室中堅持六十年的光陰，而今更以學術傳承的信念據守實驗室的一隅，與莘莘學子一起討論、探究科學，以培育下一代的學術菁英為樂。回首前塵，無論是昔日或是現在均不曾猶豫，也感激過去教導我的師長，以及一路與我同行的研究夥伴與學生，讓我的一生因為學術生涯而更多彩多姿。

(本文作者為中研院院士、中研院生醫所首任所長、國衛院創院院長，現為陽明交通大學講座教授)

# 我的奇幻研究之旅

## 李芳仁特聘教授



國立臺灣大學分子醫學研究所



我年輕時夢想到食品或生技公司工作，卻始終未能如願。一直努力到了 37 歲，才終於認清現實、放棄了以前的夢想，投身學界。如今我在學術界研究教學已超過了 27 年，很高興與大家分享我的體悟：「只要能做好自己喜歡的事，快樂是無所不在的！」。

### 從小愛玩的個性

從小學開始，我就非常愛玩，只有上課時會端出乖巧認真的樣子，下課後，就把書包裡的書全倒出來，帶著空書包到山邊的果園偷摘水果、到處玩耍，一直到天黑肚子餓了想吃飯才回家，經常被等我等到生氣的老媽教訓。後來，她說只要我成績維持全班前幾名，我要做什麼事都可以，於是我在學校上課的時候就把全部的心思集中在課業上，老師教學的時候，我同時也在讀書與複習，因為這樣放學後就可以盡情地玩！國中時，我沉浸在棒球、籃球、標槍、鐵餅、跆拳道、製作手控飛機的樂趣裡。進了高中，依建中的慣例，前兩年都在玩——我放學後練跆拳道、打橋牌，周末假日去郊遊、辦舞會，到三年級才開始好好認真讀書準備考大學。

我最喜歡的科目是數學及化學，最討厭國文及社會學科。到了高三要分組，我應該要選擇甲組理工科系，但是老爸經營藥廠，希望我主修醫學或是藥學，於是我就改選生物醫農的丙組。填大專聯考志願時也還搞不清楚自己想做什麼，就覺得也許學老爸開一家公司也不錯。依建中的慣例，一人只填三到五個志願。我的第一志願是希望可以考上的台大醫科，第二是應該可以考上的陽明醫學系，第三是一定能夠考上、避免落榜的台大森林系經營組。不料，聯考出師不利，

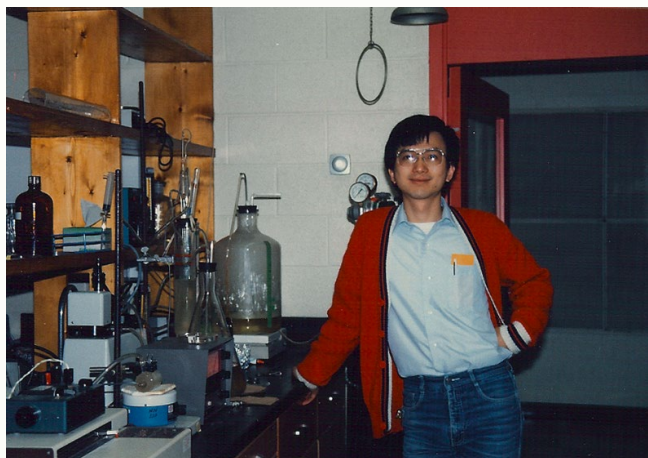
我錄取了台大森林系。當年建中的同班同學有 1/3 以上打算重考醫科，於是我也決定休學重考。這次，我多填了北醫醫學系為第三志願，並且把一定考得上避免落榜的第四志願改成台大農業經濟系，結果還是只錄取了我的安全志願。至此我也不想再考了，因為我喜歡化學，所以我選擇學習項目以科學為主的森林系復學，同時也立下要轉到農業化學系的目標。因此，我大一時非常認真，微積分及化學都是全系最高分，化學實驗則是全校最高分。不過，因為我的文科實在不行，大一學年總成績只有全班第二。班級排名第一的同學原本也想要轉農化系，好在她是我的好朋友，我就跟她說：「我的微積分及化學科目表現應該比妳更適合轉農化系！」。她想了想就決定轉到植物系。沒想到，她到植物系後始終名列前茅，爾後更成為世界級的植物研究學者，畢業後迄今都在哈佛大學任教，前幾年更獲選為中央研究院院士，成就非凡。

我成功轉到農化系農產製造組後，又恢復了愛玩的本性，最常打網球、釣魚，以及聽搖滾、爵士、藍調音樂。大二開始，我每天在吉他社玩音樂，當上社長後更是投入於彈吉他、教吉他、舉辦演唱會等等。在課業上，我偏好動手做實驗，尤其是各種化學實驗和微生物實驗。我會認真花時間做實驗課前準備，課後了解實驗結果的意義。同班同學也只有在實驗課會看到我穩定出席。大學四年，我只在幾門對我特別有啟發性的課上用心，例如劉廣定教授教的普通化學、林耀堂教授教的有機化學，蘇仲卿教授教的生物化學。其他的課，我只會偶爾現身露臉。不過，白天玩樂之後，每天晚上 11 點到清晨 3 點可是我全心全意

書的時間，即使是林耀堂教授出了名的嚴厲的有機化學（全班三分之一死當，三分之一活當），我還是高分過關。

### 收起愛玩的個性

當時農化系每年大概有 90% 的同學都出國深造，同學們多在大三就準備考托福。我家則是老爸禁止小孩出國讀書，要我們畢業後都進入他創辦的藥廠工作。我心想，二個姊姊、三個兄長、我，還有一個弟弟，全部都進老爸的公司，會不會太多人了呀！而且我最不喜歡與親人吵架，看到他們為公司的事情，回家還要討論，甚至吵起來，我真的沒辦法接受。唯一讓我想到了畢業後能避開這些紛擾的方法就是出國深造。就在大四那年，我終於決定拒絕這個複雜惱人的「生涯規劃」，開始將那些玩樂的時間都花在實驗室上。當時台大新成立食品科技研究所，有許多年輕的老師從美國回來，我選擇兼任食品科技研究所所長的農化系張為憲教授的實驗室進行專題研究，研究食品化學天然抗氧化劑；同時也透過多位年輕老師學到食品原料、安全、微生物製品等知識，並在畢業後當兵的兩年中偷偷準備好申請出國的文件和考試。當時食品科技是很熱門的應用科技，我在張為憲教授的建議下，申請了北卡州立大學，該校的食品科技研究所，擁有基礎到應用面、十分完整的食品科技研究及教育課程；於是，我決定先去北卡州立大學拿到碩士再想下一步。因為出國，老爸有兩年不跟我說話。



我與陽春連續發酵設備 (1984)

### 開始奇幻研究之旅

到了北卡、要找指導教授時，發現我原本有興趣的兩位大教授都已經收滿學生，我輾轉到了 Dr. Hosni Hassan 的實驗室，學習 superoxidase dismutase (SOD) 抗氧化劑的調控機制，這跟我當時想要到啤酒工廠當廠長的願望八竿子打不著。於是，我向指導教授爭取利用連續發酵來生產抗氧化劑。指導教授的實驗室是用細菌做研究，而我卻想用酵母菌做發酵研究，這時指導教授不但很有耐心地教我如何組裝一個很陽春的連續發酵的設備，也讓我到北卡州大學 (UNC) 學習酵母分子生物學。Dr. Hassan 曾在杜克 (Duke) 大學工作，每一個月我們都會去杜克大學開研討會、喝下午茶，我因此眼界大開——發現原來做研究可以不分科系、學歷，只要有熱忱就可以參與。兩年後我拿到碩士學位，以為這樣就可以進業界工作，卻發現很多業界工作也要求博士學位。那時我的農化系學長在 MIT，他的指導老師希望有人接他的研究，他便徵招我去 MIT 讀博士班。那時我考慮了許久，一方面內人還在北卡生化研究所攻讀博士學位，另一方面，轉去 MIT 需要再花五到六年才能拿到博士學位。於是我決定留在北卡原來的實驗室繼續攻讀博士班，接著花了兩年半就拿到博士學位。我的博士論文主題是利用連續發酵來研究酵母菌在何種生長條件下能產生最多的醫用人類 SOD 酵素。我當時好奇的是，如何在連續發酵中維持純種酵母菌，避免其他種類的酵母菌污染。其中，我使用對毒素有抗性的酵母菌生產毒素，把其他沒有毒素抗性的酵母菌殺死，並純化這些酵母菌的毒素，測試毒素活性，研究在連續發酵槽產生多少的毒素濃度才能夠成功抑制其他酵母菌。本來以為做這麼多實驗，發了五篇文章在生物科技的頂尖期刊後，可以容易找到我夢想中的啤酒廠工作，沒想到天還是不從人願，投出去的履歷全都沒有回應。

在食品業界失利後，我最後決定到哈佛醫學院位於麻州總醫院 (Massachusetts General Hospital, MGH) 最新成立的分子生物研究所，

因為那裡的主持人 Dr. John Smith 正打算從酵母菌純化一個乙酰化酵素，由於 SOD 必須被乙酰化，利用分子生物技術純化乙酰化酵素，剛好可以應用到大量生產乙酰化 SOD。北上到波士頓，如同小魚游進大海——哈佛 MGH 分子生物研究所內都是頂尖的學者與研究員，研究所 24 小時燈火通明，有休息室可以吃飯、聊天、煮東西，有淋浴間，也有一個小小的圖書館，簡直是研究天堂。每週五下午五點是固定的「Happy hour」，全所研究人員聚會（包括當時還是研究生的 Jennifer Doudna, 2020 年諾貝爾化學獎得主），大家喝啤酒聊天，七點以後再播兩部電影，不亦樂乎。此外，這個研究所有德國大藥廠資助，每年藥廠都會派十幾位研究人員到此學習分子生物研究技術，當時每週三下午就與那些德國朋友走到附近的小酒館喝啤酒。除了交流熱絡外，值得一提的是在這個頂尖的學術殿堂，即使在凌晨兩點，你仍然可以找到絕頂聰明的年輕教授討論研究，當時 Jack Szostak（2009 年諾貝爾生理醫學獎得主）及 Brian Seed（因技轉研發尋找免疫基因的新穎技術而獲得數億美元）都是經常與我談天說地的對象。當時在 MGH 也遇到了我大一時轉入植物系的傑出同學、當時在哈佛大學發表許多 Cell 論文的台灣高材生林陽生，以及在 MIT 的免疫學高手賴明宗。

當時 Dr. Smith 的團隊有八位博士後研究員，其中三人負責純化 N-terminal processing 酵素，一位來自東京大學，一位畢業於加州理工學院，最後一位就是我。頭兩位博士後研究員都是純化蛋白的生化高手，又比我先報到，所以他們各選一個酵素，我就拿了剩下的那一個 N-terminal alpha-acetyltransferase。他們教我如何純化蛋白，我則教他們如何培養酵母菌並從酵母菌取得蛋白質。Dr. Smith 告訴我，要是努力六個月還看不到酵素的活性就要換題目，後來我才知道原來我選到的酵素總是很快地失去活性，二十多年來想要純化的研究學者都沒能成功！就連日本博後也告訴我純化這個酵素機會不大，她已經試過用 HPLC 測試酵素活性，每每經過兩次純化後，酵

素活性就幾乎消失，無法繼續往下純化。不過，我當下認為用 HPLC 測酵素活性速度或許太慢，所以就建立了一個簡易的酵素活性測試方式：改用 filter membrane 及放射同位素，且一次可以測試 12 個樣本。另外，不同批次小量培養的酵母菌生理條件會有些許落差，蛋白質純化的初始條件也就不同，會影響到純化上的效率，我便建議到 MIT 使用大型發酵槽來取代小量培養。剛好，擁有大型發酵槽的單位就是我本來要去 MIT 攻讀博士的地方，讓我最後還是踏進了 MIT，不算是完全沒有緣分。經過近一年的努力，我終於純化到酵素且解出部分蛋白的胜肽胺基酸序列，可以利用此設計放射同位素 oligo 去 cDNA library 找到蛋白質相對應的基因，再把基因移除探討這個酵素在細胞內的功能及生化特性。

不料，有一天，一位不同實驗室的韓國博士後來問我怎麼測試這酵素的活性。我一五一十地教她實驗步驟，並把一些需要的生化物料給她。後來，我才知道她把我教她的東西都交給她博士的指導教授，因為他們正在進行和我幾乎一樣的實驗！他們利用基因改造的酵母菌在找 histone acetyltransferase，找到一個會影響 histone 分子量的基因，他們懷疑可能是新的 acetyltransferase。此時，我的大學同學剛好也在該校攻讀博士學位，他告訴我他們學校有一位教授做的研究似乎與我的研究有點類似。於是我找到這位教授，希望與他溝通，他則要求比對我純化酵素的胜肽序列，我不疑有他，告訴他兩段序列。在得到資訊後，對方確定他們找到的就是 N-acetyltransferase。我詢問能否將兩篇論文同時發表，但對方表示他們已經準備投稿到 Cell 期刊，不會等我。我後悔不已，只能趕快把論文寫完送出。一個月後 PNAS 的編輯回覆兩位審查委員意見分歧，必須再送兩位，接著審了三個月仍沒有結果，我當機立斷申請撤稿，同時寫信給 JBC 的 Chief editor Dr. Tabor，並附上與 PNAS 往返的書信，請他快速審查，很幸運地這篇論文兩週後就以 communication 方式發表在 JBC (1988)。

幸好對方投 Cell 也碰到挫折，最後發表在 EMBO J (1989)。這件事讓我見識到學術研究黑暗的一面，以及論文審查的顛覆。雖然如此，1989 當我在一場國際會議中遇到 Dr. Avram Hershko (發現 Ubiquitin 的 2004 年諾貝爾化學獎得主)，他特別前來告訴我說：「等了十幾年，終於看到這個蛋白質被純化出來！」，當時的我，內心百感交集，十分感動。

我在哈佛醫學院努力近四年，發表了六篇第一作者論文，我心想，這樣總可以找到工作了吧？沒想到！沒有一個生技公司有回應，但卻有三個學術工作接受了我的申請。本來我打算先去馬利蘭大學生技研究所任職，再等生技公司的工作，但剛好遇到州政府經費凍結，我便決定至美國國家衛生研究院 (NIH) 上班。我到 NIH 上班的第二天，馬利蘭大學來電告知教職缺解凍，我可以去任職，我只能笑著回答說：我已經接受 NIH 的工作了。到了 NIH，我在 Dr. Martha Vaughan 院士的實驗室任資深博士研究員，研究脂質代謝相關的訊息調控。Dr. Vaughan 為人和藹可親，對研究結果的正確性卻要求十分嚴格。她的實驗室訓練出多位傑出學者，包括一位 1998 年的諾貝爾獎得主 Dr. Murad，而為她退休時所舉辦的學術研討會，更有三位諾貝爾獎得主出席。

到 NIH 近四年，我帶領三個博士後及一個研究助理研究脂質相關的訊息調控，發現新的 small GTPase Arl1 蛋白質，發表了 13 篇論文，7 篇第一作者兼通訊作者，其中有 4 篇是發表在 JBC。本來以為這樣就可以升成正式研究員，但 The National Heart, Lung, and Blood Institute 表示希望我能夠再有一新領域的突破，儘管我已經找到一個新的 RNA-binding protein，並發現它可能與脂質傳遞相關。此時，我已經看到當時 NIH 的玻璃天花板：來自臺灣的研究學者無論多麼傑出大概也只能升等到實驗室的 Section Head。我正在猶豫研究發展的空間有限時，有位農化系學長剛好出現，希望挖角我到一家技術由 NIH 研發出來的疫苗生技新創公司，我依約面談幾次後，終於得到成為公司研發主管的機會，可惜最後身

家調查時，公司的董事長發覺我家裡是開藥廠，工作就沒了！因為內人當時在 FDA 工作，我打算在附近找個教職，再等待機會去附近的公司工作。這時馬利蘭大學生技研究所開放兩個教職缺，面談後，他們決定列我為第一優先錄取，無奈又遇到州政府經費凍結，只剩一個名額，我也突然變成候補。這時是在 1994 年初，我終於受夠了，決定從 NIH 辭職回臺灣。最可笑的是，我才決定從 NIH 辭職回臺灣，沒多久馬利蘭大學就來電告知州政府解凍了教職缺，我可以去任職了，我只能又再一次笑一笑說：我決定回台灣了！

### 回台灣做自己喜歡的研究

1994 年回台灣後，我也做好了心理準備，從此不再去想食品或生技公司，要認命的在學界做研究工作。我同時申請了陽明大學生化所及台大醫學院分子醫學研究所，陽明大學沒有回應，而台大分醫所所長則同意我到研究所去試教兩年，做不好就得走人。我在 NIH 發現的 small GTPase Arl1 蛋白質，NIH 原是不准我帶回台灣繼續研究，於是我便轉做 RNA binding protein。意外的是，回台灣沒幾個月後，NIH 通知我他們不再用酵母菌做 small GTPase 研究，所以我又撿回了酵母菌，繼續作 small GTPase 研究。當年只有中研院的鄭淑珍、陽明大學的鄭明媛、及我總共三個實驗室利用酵母菌作為研究工具，而現在台灣已經有近 50 個實驗室利用酵母菌做研究。有趣的是，我可能是極少數沒有經過酵母菌實驗室正式訓練，但是最後用酵母菌來做研究的人。

我的實驗室主要探討 Arl1 small GTPases 在細胞中的囊泡運輸功能與分子機制、細胞膜脂質修飾和細胞骨架動態的調控機制，這一做就做了 27 年。有人會問我，為什麼一個分子可以做這麼久？我也只能說，我就是想知道這 small GTPase Arl1 在不同的生理狀況或外在環境壓力下，是怎樣去調控細胞的功能。27 年來，除了發現調控 Arl small GTPase 活性的上游機制外，一個有趣的發現是 Arl1 參與了調控高基氏體上膜脂質的翻轉。在哺乳動物細胞中，Drs2 的突變目

前已知與小腦目前已知與小腦性共濟失調、精神發育遲滯、失衡症候群，以及嚴重的肝病有所關聯。因此，在酵母菌中釐清 Arl1 調控 Drs2 的活性與機制，有助於我們進一步了解 Drs2 的相似蛋白在人體中的功能。此篇研究刊登在 PNAS，該刊於 107 篇論文中特別選出 4 篇撰寫評論報導，主審 Dr. Randy Schekman (2013 年諾貝爾生理學或醫學獎得主) 選出本文評論指出：「此研究提出了高基氏體上一個嶄新的調控脂質機制，即 Arl1 及其相關結合蛋白質如何透過調控高基氏體上膜脂質的翻轉，影響膜脂質內外分布的不對稱性，進而調控蛋白質運輸與傳遞」。此外，過去的研究大都著墨於細胞如何調控及緩解內質網內未摺疊蛋白質的累積與相關疾病的研究，往往忽略了高基氏體參與管控的重要性。而我的另一個有趣的發現是，細胞需要透過 Arl1 下游高基氏體囊泡運輸的協助來釋放內質網壓力，對於內質網壓力所引發的相關疾病之分子機制提供了嶄新的研究方向。酵母菌之外，我在哺乳動物 Arl4 small GTPases 的研究也做了近 20 年，發現 Arl4 除了參與囊泡運輸，還會調控 EGFR 蛋白質降解，進而調控癌細胞的訊息傳遞。接下來，要證明什麼樣的上游訊息足以活化 Arl4 家族蛋白，使其參與囊泡運輸和細胞骨架的調控，因為這是細胞遷移、侵襲和癌症生成的重要機制，我期待這些研究能啟發未來癌症研究的新方向。

### 參與行政服務教學工作

我從 46 歲開始第一份行政工作服務。首先，是在台大醫院的醫學研究部擔任 6 年的副主任。當時台大醫院各科部都有自己的研究單位，為了成立研究領域與性質相同的共同研究室，必須整合各科部研究儀器。那時候，全院各科部共有 7 台基因定序儀器，都由學生或是短期助理操作，每一台的工作效率及定序的品質因人而有相當大的誤差。我突破種種困難，在第二共研購入自動定序儀器，並請專業的研究人員管理操作，統一服務全院的基因定序需求。接著，我先後主導成立六個擁有各自研究特性的共同研究室。

除此之外，我也擔任了十二年總共四任的分子醫學研究所所長，認真尋找並幫助對研究教學有熱忱的新進教授。我也發揮教學創意，規定本所書報討論由三或四位碩士及博士學生混編一組，每週用英文報告討論一篇論文，每三週或四週換一位老師指導，每一學期再重新混編並更換老師指導。藉此，學生們可以學習與不同程度的同儕討論，也要接受不同老師的專業知識及不同風格的討論訓練。這彷彿是少林寺十八銅人陣的紮實功夫。另外，我也改革了博士班學生的畢業門檻。我認為，博士學位的重心是訓練獨立研究的能力，讓學生將來能夠貢獻社會。依我自己的經驗，我知道不是全部的博士生都嚮往學術研究工作，因此，只要有紮實的研究成果、撰寫的畢業論文的品質相當於可以發表於 JBC 期刊的水準，就該可以畢業，而要求學生必須發表論文於傑出期刊後才能畢業未免過於嚴苛。不過，如果學生有志於學術，希望在博士班期間發表傑出的期刊論文，我們也會全力支持。

楊泮池教授擔任醫學院院長時找我兼任研發分處主任及副院長，幫忙研究發展，我的第一任務是改善醫學院共同研究室，包含將各種儀器設備整合、找專業的技師服務，並且修改規則，將各單位技正、技士、技佐退休後的職缺收回研發分處，提供給在共同研究室服務的技術人員，給予他們正式的保障。當然，也因此得罪了不少教授。

2012 年開始，我則兼任台大研發長六年半，歷經李嗣涇校長、楊泮池校長、張慶瑞代理校長及郭大維代理校長，我參與爭取教育部五年五百億計畫經費、參加數不盡的會議，提出的改革也不斷受阻。不過，我至少成功地串連了全校儀器中心、雇用專業的研究人員管理操作儀器、禁止行政人員佔研究人員職缺；也改變學校群體計劃，挹注更多的校內經費支持年輕教授群的研究；並改變國際專利申請方式，拋棄沒有用的專利，並杜絕不當的技轉。當然，這又得罪了一堆人！即便如此，我的出發點卻很單純：我認為台大應該加速改革，才能成為真正亞洲頂尖、世界一流的研究型大學。

## 在曲折中享受點滴的快樂

很多人做研究總希望得到別人的認同，好像只有別人肯定自己，自己才能覺得快樂。在這一行，我看到許多人爭先恐後地做著別人覺得好的、熱門的研究題目，可是我從小就不喜歡與別人做一樣的事情，長大之後，我也從不在乎我做的研究是否熱門或別人認為重不重要。在我心裡，做曲折的研究工作有如到漫無邊際的大海去捕魚。有時可能像小說《老人與海》中的老人，費盡千辛萬苦才能釣到一條大魚，要與牠周旋良久，一邊釣小魚充飢，而在準備收穫回港的長途航行中，如果遇上鯊魚攻擊，釣到的大魚還可能被吃得精光剩下骨骸。現在的科學家需要面對的困難遠遠大於30年前，以前的科學家要做的就如同漁夫出海捕魚，回來賣掉就可以了。現在的科學家不僅要出海捕魚，還被要求負責開海鮮餐廳，魚要煮得非常好吃、得獎拿專利，最好是能成立一家公司、開連鎖店、股票上市，還要能當一位科學管理的專業經理人，實在太複雜。

身為老師，我希望激發學生的好奇心與對科學的熱忱，要求他們誠實、開放與同儕討論，並且緊密有效的合作，一起解決困難的問題。我秉持著「追求完美、近乎苛求」的態度教學生做研究，強調實驗嚴謹和可重複性。為了確定實驗數據的可重複性，我經常要求學生彼此合作，重現彼此主要的研究發現。因此，學生往往需要努力四到五年，才可能有一篇優質的論文。二十七年來，我自己實驗室發表了38篇的論文，平均一年不到1.5篇，但相信從長遠來看，努力會得到應有的認可。

返臺近二十八年研究工作的前十年，我每天至少工作十二小時，雖然辛苦，但也很幸運地獲得三次國科會傑出獎。然而我的身體也付出了相當大的代價——初期肺癌讓我切除了一葉肺臟，一度以為人生最愛的工作將因此終止。在學到教訓後，我終於學著在研究工作上放慢腳步，也陸續接下了許多研究相關的行政工作，致力服務年輕研究學者，希望他們都能青出於藍。儘管從事行政工作能幫助許多教授及醫師做研究、帶給我許多快樂，但每天忙完行政工作後，我仍清楚地感覺到：一本初衷的研究工作，才是我的最愛。研究基礎生物醫學是吃力不討好的，尤其是分子機制的研究，因此我總是教學生做研究要如 Steve Jobs 所言：**Stay Hungry, Stay Foolish!** 如此，就能夠體會到發自內心、點滴的快樂。



與實驗室學生及畢業生聚餐同樂 (2016)



# ❖ 第 27 屆 理 監 事 委 員 名 單 ❖

職別	姓名	現職
理事長	鄭子豪	陽明交通大學生化暨分子生物研究所特聘教授
常務理事	呂平江	清華大學生物資訊與結構生物研究所教授
常務理事	林敬哲	臺灣大學醫學院生物化學暨分子生物學研究所教授
常務理事	張智芬	臺灣大學醫學院分子醫學研究所終生特聘教授
常務理事	莊偉哲	成功大學生物化學暨分子生物學研究所特聘教授
理事	吳金洌	中央研究院細胞與個體生物學研究所客座講座教授
理事	阮雪芬	臺灣大學生命科學系/生醫電子與資訊所特聘教授
理事	李芳仁	臺灣大學醫學院分子醫學研究所特聘教授
理事	李明學	臺灣大學醫學院生物化學暨分子生物學研究所教授
理事	李惠珍	國防醫學院生物化學科暨研究所教授
理事	李德章	中央研究院生物醫學科學研究所特聘研究員
理事	袁小玲	中央研究院分子生物研究所特聘研究員
理事	陳瑞華	中央研究院生物化學研究所特聘研究員
理事	梁博煌	中央研究院生物化學研究所研究員
理事	黃世明	國防醫學院生物化學科暨研究所教授
理事	黃啟清	高雄醫學大學醫學院醫學系生化學科副教授
理事	蔡世峯	財團法人國家衛生研究院分子與基因醫學研究所特聘研究員
理事	蔡明道	中央研究院院士/生物化學研究所特聘研究員
理事	冀宏源	臺灣大學生化科學研究所特聘教授
理事	蕭介夫	義守大學生物科技學系特聘講座教授
理事	鍾邦柱	中央研究院院士/分子生物研究所特聘研究員
常務監事	詹迺立	臺灣大學醫學院生物化學暨分子生物學研究所教授
監事	王憶卿	成功大學藥理學科暨藥理學研究所講座教授
監事	吳妍華	中央研究院院士/陽明交通大學生物科技系講座教授
監事	洪慧芝	中興大學生命科學系特聘教授
監事	陳鴻震	陽明交通大學生化暨分子生物研究所講座教授/科技部生命科學研究發展司司長
監事	楊長賢	中興大學生物科技學研究所講座教授
監事	魏耀揮	彰化基督教醫院粒線體醫學暨自由基研究院特聘研究員
秘書長	王琬菁	陽明交通大學生化暨分子生物研究所副教授

## The Taiwan Society for Biochemistry and Molecular Biology

- ◆ 2022 Nov. : 2022生化秋令營
- ◆ 2023 March : 第37屆生物醫學聯合學術年會

## 10th International Singapore Lipid Symposium

Singapore/Online  
8th–10th March , 2022

## IUBMB-FEBS-PABMB 2022 Congrees

Lisbon, Portugal  
9th–14th July, 2022

## 29th FAOBMB Conference

Shenzhen, China  
19th–22th October. 2022

10年會員	: 入會費500元	、	10年會費4,000元	，	合計4,500元	。
普通會員	: 入會費500元	、	常年會費500元	，	合計1,000元	。
學生會員	: 入會費100元	、	常年會費100元	，	合計200元	。
ATM轉帳	: 郵局(代碼700)		帳號	: 0002475-0042271		
劃撥帳戶	: 00170375		戶名	: 臺灣生物化學及分子生物學學會		



中國生物化學會成立十週年紀念 69.10.4

# 歷史資料徵求中

邀請您一起來重新建構生化學會的歷史走廊  
協助提供學會相關文物、文件和活動或個人照片

若您有意協助提供資料

請Email至 [tsbmb.tw27@gmail.com](mailto:tsbmb.tw27@gmail.com)

或電洽02-2826-7000#65667

# TSBMB



大手牽小手 一起向前走  
生化的路上，有你牽著我

資助捐款方式

ATM轉帳

郵局帳號：(代碼700) 0002475-0042271

郵政劃撥

帳號：00170375

戶名：臺灣生物化學及分子生物學學會