



台灣生物化學及分子生物學學會

THE TAIWAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY



發行人：鄭子豪 理事長
監製人：王琬菁 秘書長
編輯人：陳淑慧

出刊日期：113年3月23日
創刊日期：102年3月23日
電話：(02)2826-7000 分機 65667 & 65679
傳真：(02) (02)2826-4843
電子信箱：tsbmb.tw27@gmail.com
網址：http://www.tsbmb.org.tw
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2段155號

精彩內容索引

- p.1-3 : 2023年生化秋令營回顧
- p.4-8 : 楊長賢教授專刊 『人生若是註定，我們仍可享受過程』
- p.9-14 : 李德章研究員專刊 『我的學研之旅』
- p.14 : 2023第37屆生醫年會回顧
- p.15 : 2023第37屆生醫年會榮譽榜、生化學會歷史文物資料照片徵求啟事、生化學會入會辦法
- p.16 : 第27屆理監事介紹

臺灣生化學會於 2023 年 11 月 10 日 (週六) 至 12 日 (週日) 舉辦 2023 年「生化秋令營暨免疫腫瘤轉譯研究研討會」，本次會議由台灣生物化學及分子生物學學會與中華民國癌症醫學會聯合舉辦；本次會議地點位於台中福容大飯店麗寶樂園店，會中安排有精彩的主題演講和深度的專題討論，最後共齊聚了292位專家學者與學生們，一起共享這場科學的盛宴。

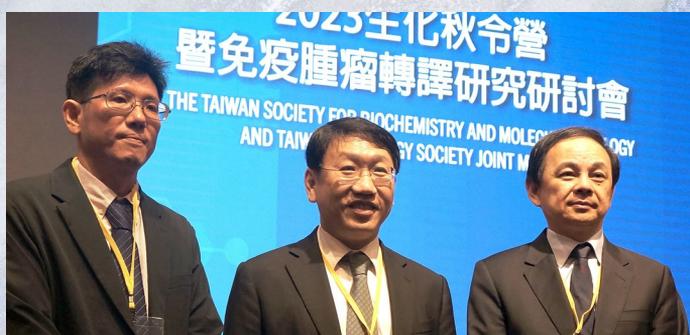
本次秋令營特別邀請到美國洛克斐勒大學化學與細胞生物學教授Dr. Tarun Kapoor、中央研究院生物化學研究所陳瑞華特聘研究員、美國紀念斯隆-凱特琳癌症中心細胞生物學教授Dr. Xuejun Jiang分享他們的最新研究成果。首先是Dr. Kapoor以「Regulating When and Where a Microtubule Assembles: Put a Gamma-Tubulin Ring on It」為題拉開會議序幕，第二天則安排了陳老師主講的「Purinosome: assembly mechanism and biological functions」。最後一天則由Dr. Jiang以「Ferroptosis, Mechanisms and Role in Disease」作為結尾落幕。

除此之外，本次會議還安排有多場深度專題演講，包含「Structural Biology」、「Novel Signaling」、「Brain Tumor」、「Cancer Immunotherapy」、「Cell Death and Autophagy」等演講，並聯合國科會醫生化藥理學門、感染免疫血腫學門、形態醫學學門舉辦成果發表會，豐富的會議形式內容讓參加的研究者們都能從不同層面探討生物化學在生命科學的最新發展。



2023年生化秋令營紀念合照

❖ 生化秋令營 照片集錦 ❖



❖ 生 化 秋 令 營 論 文 競 賽 ❖

英科智能口頭論文競賽獎 Insilico Medicine Taiwan Oral Presentation Competition Award		
第一名	廖重淇	中研院分生所
第二名	林宜璇	TIGP-MMP 陽明交大生化所
第三名	謝宏嘉	成大基醫所
佳作獎	郭琬婷	成大藥理所
佳作獎	劉羽芩	長庚細分學科
佳作獎	楊侑恩	大葉大學/成大藥理所
佳作獎	胡書瑋	中國醫藥生醫所
佳作獎	陳泓錫	中研院生醫所

卡爾蔡司壁報論文競賽獎 Carl ZEISS Poster Presentation Award		
特優獎	陳冠宇	成大藥理所
特優獎	邱婉筠	台大分細胞所
特優獎	陳博邦	中研院分生所
特優獎	王 紳	台大生化分生所
特優獎	吳奕萱	台大生科系
特優獎	劉晴昱	台大農化所
優等獎	Athira Saju (阿思拉)	中研院分生所
優等獎	曾仁志	國衛院免疫中心
優等獎	蔡佩娟	台大分醫所
優等獎	謝章亭	台大生化所
優等獎	李思碩	中研院生醫所
優等獎	李俊廷	台大生化所



人生若是註定，

我們仍可享受過程

楊長賢講座教授

國立中興大學生物科技學研究所

我的研究經歷與旅程可能跟大多數的學者很不一樣，我在大學時根本沒想過未來會成為一名以科學研究為終生職志的教授。故事從我小時候講起，小學五年級時我父親就過世了，家計全靠母親一人支撐，生活自然不易，這迫使我提早成熟及養成獨立的個性，高中讀雄中時就開始半工半讀，當時讀丙組成績不錯，目標自然是醫學系，也很有自信能考上。只是，人生路上世事難料，那一年(民國66年)聯考的數學題硬是被命題老師出成很具創意的連鎖題，上一題解出來才能解下一題，突然面對陌生的題型，加上沒有足夠的時間思考之下，原來最有把握的強項就沒有獲得預想的成績，最後沒能考上醫學系。我想命運就是如此，當年的同梯考生看到本文，一定心有戚戚焉，因為不知有多少人因為單純的一個數學連鎖題而改變了後續整個人生。

那要不要重考呢？我得面臨抉擇，最終考慮到家中的負擔，我還是先選擇公費的師大生物系就讀。在師大期間，我沒有很用心也沒有時間好好念書，因為為了生活我必需半工半讀，從家教、捆工、端盤子等等工作我都做過，對學校所教已經知道的知識及實驗課程也吸引不到我的興趣，所以成績自然很不理想，加上那時後的師大是以培養中學師資為主，所以也沒有像現在的學生有進實驗室探索尋找研究興趣的機會，那時有一陣子我曾想過：「誰會那麼無趣一輩子待在實驗室裡，做那些重複無聊的事，趕快到外面世界工作賺錢才是人生吧」，所以說在大學時期我求生存都來不及，根本沒想過將來會在學術界發展。

這裡我想提一下大學四年暑假我去當捆工及兩年在酒家端盤子的經驗。我去做捆工，純粹是因為環境所逼，看的是捆工薪水高。我因在成長發育期間家中遇經濟困境造成長期營養不良，在高中畢業時體重只有49公斤。去當捆工後，每日皆要搬各式重物上下貨車，剛開始苦不堪言，我就告訴自己就把它當作去健身房重訓，賺錢又兼免費強身，然後就撐了過去，結果等大學畢業時體重竟增加到69公斤，足足增重20公斤且是具有線條的肌肉。此外當捆工，也讓我學到凡事不能用蠻力，需要善用技巧才能有效率才不會受傷，這影響我往後做實驗時會先仔細規劃，不會傻傻的苦做亂試。

除了捆工，我在學期中還因為家教工作中斷，曾應徵到酒家端盤子，我想這可能是讓讀這篇的學界朋友最感跳tone的經歷。猶記當年一個雙眉緊鎖的年輕人走在路上看見酒家應徵服務生，猶豫了3秒就告訴自己進去試看看吧。各位想想，你當年可能是另一個在大學教授辦公室門口，猶豫要不要敲門進去談進實驗室工作的大學生。結果酒家董事長親自面試我，剛開始他還面有疑慮，心想一個大學生為何要到龍蛇雜處的酒家打工，但經面談後，他答應讓我擔任端盤子的服務生。後來回想，這個工作雖然環境特殊，但我工作單純，且也幫我度過一時的難關，我心存感激。此外這個工作經驗真的很難得，讓我很早就跳脫同溫層，提早看到複雜的社會與人生百態，也了解周遭會有不同的人不同的想法，想來也很少人能和我有相同經歷，這對我往後在研究及行政工作上多聽別人的意見再做決定上幫助很大。

1981年畢業後同學都被分配回自己的家鄉擔任國中老師，我則因為成績不佳，想當然爾被發配邊疆，結果被分配到南投信義鄉偏遠的同富國中。因為在山裡，難得有年輕男老師來，所以我一去就兼任了訓管組長的行政職，這又是個難得的經驗，因為我的同學在大都市，一個新人是不可能有一個機會的。在偏鄉的這一年我利用機會盡情發揮創意，為學生舉辦各種活動、比賽和運動會，從規劃到執行全都一手包辦，又因為有固定薪水而沒有了生活的壓力，所以過的快樂自在。這一年實習結束後校長還多次表示，希望我當完兵後能繼續回去服務，只是我自己很清楚，待在上山做個國中老師並不是我人生的規畫。也因為如此，在服完兩年兵役後，我向高雄道明中學投了履歷，結果也錄取了，接著就在那教國高中生物，還兼教地球科學。期間值得一提的是我還帶學生做了高中科展，題目至今都記得是：「噪音對生物的影響」，內容現在想起來非常淺顯直接，且因為侷限於經費只能買小雞，每天播噪音給牠們聽，但意想不到以這項實驗結果參加比賽竟然還得了獎。一路走來，這個科展的實驗還真算是我人生的第一個研究經驗。也因為這次的經驗，等我後來當了教授接受科教館邀請，過去十餘年持續擔任全國及國際科展的評審工作，算是一種感恩的回饋吧，也因為這樣，我較能以同理心看待中學生的實驗內容，創意及實作較重要，深度就不會那麼強求了。

在道明這樣單純的日子過了兩年，我發現自己不是那種能過一成不變及穩定生活的人，我確認無法擔任一個中學老師到退休，我還是個喜歡面對困難、挑戰難關的人，幾經思考，在報考學士後醫學士及出國念書兩者中，最後決定出國念書去面對較多的未知。

因為大學成績不佳，我務實的知道很難申請到國外名校，所以最後申請到的是密蘇里大學的聖路易分校(UMSL)，並於1986年前往就讀碩士班。UMSL並不是一間研究

型大學，反而有點像是社區大學，有許多課是為了在職進修的學生所開設，所以都開在晚上，我也就跟著一起上課。這對我來說，反而是件好事，因為教授上課都講的淺顯，這對要適應不同語言環境的我而言很容易就進入狀況，此外也正好讓我扎實讀好基礎學科，其中初次接觸到的分子生物學，很是吸引我。這一年我就像海綿一樣的盡情吸收學習，成績自然表現優異，有一天教分子生物的教授拿著我寫的報告，那是一份如何以遺傳工程改良作物的proposal，問我對未來的規劃，他告訴我如果我有意繼續深造，那就不用再花一年時間在UMSL拿碩士學位，他直接鼓勵我申請他校的博士班，並主動幫我寫推薦信。

有他的大力推薦加上我成績不錯，我順利申請到多所大學博士班，那時有選擇上的苦惱，但最後我決定去加州大學戴維斯分校(UC Davis)，這其中還有個趣事。我剛到聖路易的那年冬天買了一輛二手車，去申請牌照的時候一看號碼是「UCB888」，當時心想這尾數888真是好啊！後來在選擇學校的時候，不經意的看到車牌，前面的UC這不就是個sign告訴我要去加州大學(UC)就會888(發發發)嗎！瞬間我的選擇就變得很簡單了。我不迷信，但人生有許多巧合與際遇真的很難解釋，是註定了的嗎？這個車牌的故事還有後續，看到現在，你看或猜得出來嗎？

1987年夏天我到了加州，進到UC Davis校園，並在那遇見恩師Dr. Richard Michelmore。這位年輕的教授對學生採取自由開放的態度，他在給出一個大研究方向後，就會放手讓學生自由設計、自由實驗再討論修正。說實在的，到UCD之前我完全沒有真正進實驗室的經驗，那時我已快30歲了，就像一個唸到大學才開始學打籃球的人，怎們跟從小學就開始學打籃球的人相比呢，如果我沒有經驗過，我怎麼知道我可以或適合做研究呢，所以當時心裡充滿了不確定性。

我在實驗室開始的研究主題是由萵苣 (lettuce) 中選殖抗真菌 (*Bremia lactucae*) downy mildew 的抗病基因。萵苣在美國是具有高產值的作物，但受真菌侵害每年都造成很大的損失。我的策略是將玉米的轉作子 (transposable element) *Ac* 轉進入萵苣的 genome，然後先偵測 *Ac* 在萵苣的 genome 中是否能跳躍移動，確認後再篩選 *Ac* 跳躍後插入抗病基因的轉基因萵苣，最後以 *Ac* 的序列為基準將其兩邊的 flanking sequence (含有抗病基因) 選殖出來。為了知道 *Ac* 在萵苣中是否能跳移，我日以繼夜的做萵苣基因轉殖的實驗，最終創下實驗室一個人獨自完成及獲得上千棵轉基因萵苣的紀錄。

在過程中，我發現做再多的實驗也不會感到疲倦，我喜歡實驗所產生的不確定性，感覺每天都可能有不同的結果等著你去發現，所以自然樂此不疲，我想現在在看本文的學界朋友應該都懂這種感覺，自此我確認自己是適合做研究的。還記得不知道在跑了多少次的 PCR 實驗後，最終發現 *Ac* 在萵苣中有成功跳躍移動的訊號，當下打電話向指導教授報告這個好消息，當聽到教授帶著濃濃睡意的聲音說 good job，才驚覺這時已經是半夜兩點多了。在讀博士班的五年間，我學到的是找到自己的興趣還有讓自己的長才得以發揮。後來在我離開實驗室後，後續接手我實驗工作的博士後，利用我產生的轉基因實驗材料順利的將抗病基因選殖出來，並發表了論文，這是我深感欣慰的地方。

1992年夏天我順利由UCD畢業，獲得遺傳學博士學位。那時候植物學界有一個快速發展及受重視的領域，那就是花朵發育機制的研究。國際上當時正提出所謂的ABC model用以解釋花朵形成是如何受調控的。我深受這個主題吸引，當時也找了幾個相關的實驗室面談博士後研究的工作，最後在幾個實驗室中選擇去加州大學柏克萊分校(UC Berkeley)宋仁美(Renee Sung)教授的實驗室。我是怎麼決定的呢，當然宋教授的實驗室是國際上首屈一指研究植物開花發育的地



圖一、2015年邀Dr. Richard Michelmore 訪台演講

方，自然有吸引力，但最後推我一把的是我再次看到我的車牌「UCB888」。老天，前面三個字是UCB，所以原先想的UCD並不是我的最終站，888的目的地是UCB，B是代表Berkeley才是。如果說我告訴你當年我一到美國，命運就給了我指引，你會相信嗎？不管如何，我真的是毫無懸念的去了Berkeley。

我在UCB待了兩年，在那裡做的也是跟基因選殖分析有關，主要的目標是一個名為*EMF*(Embryonic Flower)的基因。*EMF*突變後會造成植株極度的早開花，因此它的作用應該是抑制植物正常開花，當時我的策略是利用遺傳分生的map based cloning技術進行基因選殖。正當我實驗進展順利，原以為就會在美國落腳時，在台灣的母親因病須要照顧，幾經思量後做了回台的決定，最終選擇於1994年夏天回到中興大學任教，這個決定我從不後悔，因為我多陪伴了母親6年，直到她2000年過世。至於*EMF*基因我回台後前幾年仍與宋教授合作，最終把基因選殖出來，並發表了論文。

從1994至今(2024)，我回台成立自己的實驗室已整整30年。這期間我將研究重點集中在植物開花相關機制的探討及應用上。實驗室初期以文心蘭、蝴蝶蘭及台灣本地花卉市場上具有產值之百合、洋桔梗及模式植物阿拉伯芥為材料，後來的研究就以蘭花為主。主要原因是因為蘭花花型特殊，在探討花朵發育的領域上具有創新的可能性。此外

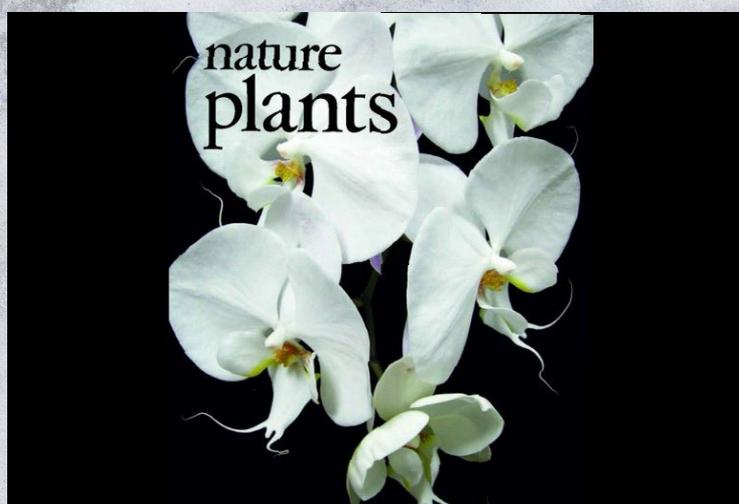
蘭花是臺灣最具代表性的花卉，尤其文心蘭與蝴蝶蘭更是花卉外銷市場主力，如何開發出更多樣花型，調控開花時間及延長花期，都是增加出口競爭力的重要因素，因此我希望我的研究能讓臺灣蘭花的生技產業有更進一步提升。

至 今我實驗室在植物開花時間、花形調控、配子體發育、雄不稔及花朵老化之分子機制探討上，獲得相當多的成果。這些成果陸續發表在國際知名期刊，更有六篇被選為期刊(*Nature Plants*, *Plant Journal*等)的封面報導(Cover Story)，研究成果深受國際學界重視與肯定。以下舉幾個代表性的成果說明。

我 實驗室於花朵老化的研究中，發現MADS box基因 *Forever Young Flower (FYF)*，可促使阿拉伯芥及洋桔梗產生延遲花器老化凋落，為國際學界首度發現MADS box基因透過調控乙稀的路徑來控制花朵老化之現象，2011及2015年分別將成果發表在植物領域頂尖期刊 *Plant Journal*及 *Plant Physiology*，突破性的發現獲得媒體報導。後續的研究發現文心蘭、嘉德麗亞蘭及蝴蝶蘭中的FYF同源基因亦具有相同的抑制花器老化凋落的功能，當以基因靜默(VIGS)的方法將蝴蝶蘭中的FYF同源基因靜默後，會造成蝴蝶蘭花朵的提早老化凋落，這個成果具有未來以生物技術的方法調控蘭花花期的應用性。

我 實驗室於蘭花花型調控的研究上，提出創新之Perianth code model (花被密碼)，首度解開蘭花花朵唇瓣演化之謎。蘭科是植物中種類最多的科之一，含超過25000種。蘭花重要的特色是第三片花瓣特化成各種形式的唇瓣，是為吸引授粉昆蟲而經長時間演化而來。演化學之父達爾文曾探討唇瓣如何演化，但其發育的分子機制，長久以來未能找出解答。我們發現蘭花花萼/花瓣/唇瓣的形成是受兩種蛋白質複合體(protein complex)的調控，「L複合體」促

進唇瓣而「SP複合體」抑制唇瓣的形成，這個發現稱為Perianth (P) code model (花被密碼)，成功解密了達爾文的困惑「唇瓣如何演化而來」的神秘面紗，在國際花卉研究上有創新及突破性的貢獻，2015發表於 *Nature Plants*，被選為封面報導及當週Nature所有系列期刊的研究亮點(Research highlights)，獲得各國媒體的熱烈報導。荷蘭著名蘭花學者Barbara Gravendeel博士更撰寫專文報導，稱讚「本研究的發現大大地拓展了我們對控制蘭花花型多樣性變化機制的了解」。本論文為台灣學者第一篇刊登於 *Nature Plants*之文章，顯著提升台灣之國際學術地位。



圖二、唇瓣變異的鳳凰蘭被選為2015年 *Nature Plants* 封面報導 (Cover Story)

我 們後續進一步的研究發現「花被密碼」中SP複合體之 *OAGL6-1* 可調控花朵的凋落，而SP複合體之B功能基因 *OAP3-1*及 *OPI* 可進一步調控花萼花瓣之老化。此外 *OAGL6-1/OAP3-1* 可調控花朵的顏色變化。這些對植物B及AGL6 MADS box功能之創新成果，在國際花卉研究的領域上有突破性的貢獻，於2021年發表在 *Nature Communications*，為此期刊刊登之第一篇有關蘭花花朵分子發育相關之文章，很榮幸的我成為當時台灣唯一一位同時發表論文於 *Nature Plants* 及 *Nature Communications* 之植物學學者。

在應用上，我們進一步根據「花被密碼」的成果，透過病毒誘導基因靜默（VIGS）的技術，造成花被形態的變化，產生蝴蝶蘭唇瓣轉變成花萼/花瓣的創新變異的鳳凰型態新型唇瓣花朵，取名為「鳳凰蘭」，這項創新技術能快速創造出具有多變創新花型的蘭花，大幅縮短傳統育種的時程，除了增加蘭花市場的多樣性，並提高臺灣農業生技中花卉產業產值及國際競爭力，我們也獲得了相關專利。「鳳凰蘭」在2016年的臺灣國際蘭展及2018年臺中世界花卉博覽會受邀正式展出，吸引媒體及蘭花業者的高度重視。

除了努力產出創新的研究成果外，在回台的經歷中值得一提的是，我很榮幸有機會受邀擔任國家生技人才培育的推手。2010至2013年，我獲教育部聘任擔任全國「轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫」共同主持人，2014年至2017年，擔任全國「生技產業創新創業人才培育計畫」總主持人，及2018年至2021年，擔任全國「生醫產業與新農業跨領域人才培育計畫」B類「生醫產業與新農業創新創業人才培育計畫」主持人，負責規劃全國生物科技教學之推動及人才培育之整合，並積極帶領國內大專院校推動全國生技產業創新創業之教學及人才之培育。2018年至2021年期間，透過教學課程，每年輔導培育出130隊以上大專院校的生醫產業與新農業創業團隊，並舉辦全國大學「生醫產業與新農業創新創業競賽」，積極協助教育部推動大學「生技人才培育」教學，成效相當好，我對自己在這方面的付出很感欣慰。

我認為人生有很多不可預期的意外，不是自己可以預料，比如說當年大學聯考如果數學題不出連鎖題，後來博班及博士後我

選擇去不同的實驗室等等，這些都會改變我後來的命運與發展。年輕時我從來都沒有立志或想過要以科學研究為職志，結果到了30歲我還是進了實驗室，往後人生還是走在學術研究這條路上，而且還樂在其中。我的大學同學後來知道我得了教育部國家講座等獎項都大吃一驚，因為當年我在他們眼中是不可能走上這條路的。

人生旅程很多時候都會感覺不知如何抉擇，常有年輕學生告訴我似乎看不見未來在那，但我認為不需要擔心徬徨，因為就像我自己的經歷一樣，每個人都有自己的路，這條路通往的目的地早已設好，貴人好事都會等著你去遇見，只要順著心中的聲音指引，或留意看看有沒有像車牌號碼的sign出現(哈!)，然後努力完成該做的事，是屬於你的東西自然就會來到面前。如果註定好你得不到怎麼辦，你還要努力嗎，你當然要努力，因為即使結果不如人意，但享受做事的過程，一定能獲得比成功更大的樂趣。

最後送給各位我很喜歡的一句話「花若盛開，蝴蝶自來，人若精彩，天自安排」。



圖三、以VIGS技術創造出各式唇瓣變異的鳳凰蘭

我的學研之旅

李德章兼任研究員



中央研究院生物醫學科學研究所



四十多年來，我絕大部分的學研生涯都是在台灣，歷經筆路藍縷的時代，也見證經濟起飛的年代，感受良深。我在1970年進入輔仁大學生物系就讀。首先要感謝悲天憫人又樂觀的系主任扈伯爾神父。扈神父視學生如子女，給我們最好的學習環境，募來最好的顯微鏡，邀請當時最好的老師來上課。四年下來共修了196個學分，讓我對生物學有完整廣泛的基礎。大三修柳桂老師的生化學，他風趣又有條不紊講述代謝路徑，啟發我對生化學的興趣。大四修林榮耀老師的分子生物學，講授科學家們竭盡所能解開遺傳物質之謎的故事，更是加深我進入生化分生領域專研的意志。很幸運地於1976年進入台大醫學院生化研究所林榮耀老師的實驗室攻讀博士學位，開啟我的學研旅途。

博士論文

我的博士論文為探討雞母珠毒蛋白(abrin)的抗癌活性。由於雞母珠毒蛋白會與半乳糖(galactose)結合，所以可用瓊脂糖凝膠(Sepharose gel)做為親和性管柱(affinity column)來純化。在純化過程發現發現在沖提

親和性管柱時，總會出現延遲之蛋白質高峰，感覺這些蛋白質可能與瓊脂糖凝膠非緊密的結合。我很好奇，於是收集起來繼續純化，最後驗證雞母珠毒蛋白有4種(abrin-a, -b, -c,及-d)，其中abrin-a及-d與半乳糖結合能力較強，也有較強之抗癌作用。我也以此發表了三篇論文，雞母珠(圖一)成就了 my 博士學位。



圖一、雞母珠

原也想探討四種雞母珠毒蛋白結構上之異同，但當時只有胺基酸組成分析和各次單元體的胰蛋白酶勝肽輿圖(tryptic peptide map)，無法下結論只能留在論文裡。十多年後接到林老師電話，提到已選植出三個雞母珠毒蛋白基因，基因序列分析也看出只有一些小差異，而我的論文中一張利用傳統凝膠做抗體、抗原沉澱線比較四種雞母珠毒蛋白異同之圖片，可用來支持基因選植的結果。雖然已離開實驗室十多年，我還找出底片，洗出照片寄給林老師。學弟這篇論文在1993年順利發表，非常感謝林老師把我列為作者之一。沒想到十多年前的數據還能派用上場，實驗結果真的要保存好。

在台大生化所已是約半世紀前，當年的研究環境與今日相比有天壤之別。在沒有空調的日子，必須在冬天加緊純化蛋白質，產量高品質也佳；有許多試劑必須重新蒸餾過，否則做出來的胰蛋白酶勝肽輿圖會滿天星，真假難辨；為了清洗玻璃器皿，必須配製王水來浸泡，牛仔褲常常有大大小小的洞，和現在流行穿破破的牛仔褲有異曲同工之效。在這種環境完成博士論文，需要克服許多困難，需要耐性和勇氣，不過也讓我練就許多功夫，對我日後的研究生涯和訓練學生幫助甚大。

博士後研究

在台大生化所時，需要細胞時，即將惡性肉瘤S180 (Sarcoma 180)細胞植入小鼠腹腔，形成腹水後再將S180細胞抽出做實驗。小鼠腹腔為細胞培小鼠腹腔為細胞培養皿及培養箱，所以我一直嚮往真正的細胞培養。感謝吳金洌老師的引薦，美國國家環境衛生

研究所(National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS))接受我做博士後研究。1981年初抵達位於北卡的NIEHS，立即發現NIEHS真是做實驗的天堂，器皿用完就拋，試劑不須自己準備只要下訂單。那段時間真讓我享受做實驗的樂趣。

實驗室大老闆(Laboratory Chief) Paul Nettesheim 為病理學者，認為黃金鼠(Syrian hamster)與人類的肺癌之病理現象較為接近，所以我的直屬老闆Carl Barrett就要我培養黃金鼠的氣管上皮細胞。雖然當時已可成功培養大白鼠、小鼠、及兔子的氣管上皮細胞，但黃金鼠仍未能成功。對細胞培養一無所知的我，實在很惶恐。幸好隔壁實驗室的主持人吳忍教授義不容辭從且無私的從頭教我，並以大白鼠氣管上皮細胞的培養帶我上路。吳忍教授在研究及生活上均給我極大的幫忙，對他的協助至今仍銘感五內。

經過一年多的努力，利用膠原蛋白凝膠(collagen gel)及5種生長因子，終於成功將黃金鼠氣管上皮細胞培養出來，且當細胞長滿時會開始分化，出現纖毛細胞。當時影像分析還沒有很普遍，我只能在顯微鏡下計數纖毛細胞的產生數量，煞是辛苦。就我了解，這篇論文是首先觀察到氣管上皮細胞可以在培養皿進行分化。原以為可以利用黃金鼠氣管上皮細胞做細胞癌化的研究，但我接到中研院動物所的聘任通知，且被告知聘期為七月開始但不得遲於年底報到。時間短促，無法啟動新的研究計畫。

由於Carl Barrett實驗室的專長為利用黃金鼠胚胎細胞(Syrian hamster embryonic (SHE) cells)之細胞轉形(morphological transformation)試驗，探討非致變性致癌物質(non-mutagenic carcinogens)之致癌機轉。我希望能帶回台灣，用來探討國內的環境致癌物質。在離開NIEHS前三月，Carl讓我用無機砷來學習SHE細胞轉形實驗及染色體變異分析。他非常熱心指導，並親自幫我檢查確認轉形細胞聚落(transformed colony)，讓我在三個月內就熟練了細胞轉

形的實驗模式。三個月累積的結果也在他的協助下，在我回國後也寫成論文發表。我的研究專長也被定位在環境毒物之遺傳毒理。

無機砷屬於非致變性致癌物質，被認為可能扮演促癌物(tumor promoter)的角色。TPA (12-O-Tetradecanoyl phorbol-13-acetate)是一種強烈的促癌佛波酯(phorbol esters)，由於有一篇論文發現TPA會誘引基因擴張(gene amplification)。我認為無機砷應該也有相似作用，於是立刻進行實驗。我將無機砷處理過的細胞，利用葉酸拮抗劑氨甲蝶呤(methotrexate)篩選抗性細胞，發現無機砷可以顯著增加methotrexate抗性細胞之頻率。Methotrexate抗性細胞經常是二氫葉酸還原酶(dihydrofolate reductase)基因擴張大量表現，但我已無時間再進一步驗證，只能將初步的結果和想法交給Carl。他不僅再驗證我的結果，並證明無機砷誘引的methotrexate抗性細胞之二氫葉酸還原酶基因確實有擴張現象。這個發現在我離開NIEHS六年後(1988)，以我為第一作者發表於Science。十分感激Carl給我在NIEHS學習的機會，也要謝謝他重視啟動想法的研究人員。我也希望我的學生可以主動提出他們想法，但國內的學生常常都是聽老師的，甚為可惜。

中研院動物所

我在1982年底正式加入中研院動物研究所擔任副研究員。當時我的碩士指導教授詹崑源研究員，建議一起合作探討無機砷之致癌機制。無機砷已知與嘉南地區的烏腳病有密切的關係，是台灣重要的公共衛生課題；無機砷也被國際癌症研究組織(International Agent for Research on Cancer)歸列於第一類致癌物，即有充分證據顯示無機砷為人類致癌物。因此我希望把在NIEHS所學有關遺傳毒理應用出來，探討無機砷的致癌機制。

1980年代初期，中研院尚未起飛，動物所實驗室仍在老舊的建築裡，設備器材相

當克難，跟NIEHS比真是天差地別。雖然不能完全使用可拋棄式的器皿，但只要付出勞力還有可為，然而仍有無法克服的困難。當時台灣還沒有符合標準之實驗動物，只得放棄以氣管上皮細胞的實驗模式。我也嘗試去找懷孕13天的黃金鼠來建立SHE細胞轉形實驗模式，但買來的懷孕黃金鼠，胚胎不是太小就是太大，甚至還有假懷孕，始終無法獲得可用的SHE細胞。在簡陋的環境下，只好選擇容易培養的CHO細胞為我們實驗材料。CHO細胞染色體只有21條，其變異容易判讀，相當適合無機砷遺傳毒理的研究工具。CHO細胞成為我們無機砷研究的起點。

我非常感激詹崑源老師的教導，他曾一字一句修改我的碩士論文，教我如何撰寫科學論文，讓寫論文不致成為瓶頸。詹老師全心貫注於研究工作，他對研究之熱忱與專注令人十分敬佩。每周與詹老師的實驗室共同討論，常有精闢的火花、創新的概念，推著我們前進。我們發現無機砷扮演輔致變劑(co-mutagen)，可能透過抑制DNA修復而增強致癌物的突變能力。和詹老師二十多年合作無間，讓我們的成果頗受國際無機砷研究社群的重視。

回國前我亦受到加州大學戴維斯分校(UC Davis)沈哲鯤教授的幫忙，讓我可以到加州短暫停留。沈教授讓去哈佛大學學習將DNA質體(plasmid)轉植入哺乳類細胞，並將帶有牛乳頭瘤病毒(bovine papilloma virus)的質體從帶回他的實驗室。感謝沈院士給我這個機會，讓我於1985~1986年間得以與吳金洌老師合作參與國科會推動的B型肝炎疫苗開發的工作。我們利用印第安納大學李昭鉉博士建立攜帶B型肝炎表面抗原的牛乳頭瘤病毒質體，第一個在台灣成功把B型肝炎表面抗原在哺乳類細胞大量表現出來的實驗室。由於使用小鼠C127細胞，並不適合產業開發，且我對B型肝炎病毒研究是門外漢，加上要再進修，這個工作就沒有再繼續，現在想起來是有一點可惜。

1980年代也是分子生物學在國內起步的時代。由於博士、博士後階段都未深入接觸到分子生物學，因此很希望有機會再進修。很幸運地獲得國科會短期進修的補助，並獲得吳成文院士的鼓勵與支持，於1986~1987年間我到吳院士紐約大學石溪校區實驗室學習基因轉錄的研究，短短的一年參與了兩個轉錄因子IIIA的研究，讓我初窺基因轉錄調節之重要性。沒想到學到的研究方法，如DNA足跡法(DNA footprinting assay)，居然可以應用於二十年後抗癌藥物研發的研究，探討新合成抗癌藥物與DNA之鍵結。



圖二、生醫所實驗室

中研院生醫所

生醫所的前棟建築在1986年啟用，吳成文院士預定1988年8月回來接籌備處主任。經他引薦我便於1988年3月從動物所轉任到生醫所癌症組，在生醫所開始重新建立實驗室(圖二)。接下來的三十多年，我的研究主軸仍先聚焦於探討無機砷的致癌機制，再逐漸轉移至抗癌藥物的研發，最後的旅程則是擔任中研院臺灣人體生物資料庫代表人。雖然這期間我還擔任不同的學術行政職務，如生醫所行政主管、副所長、代所長，陽明大學生科院院長、副校長，教育部國立中國醫藥研究所所長，及中研院學術諮詢總會執行秘書暨學術處處長等。學術服務方面也曾擔任國科會生物處醫學生化及藥理學門召集人、教育部轉譯醫學及農學人才培育先導型計畫總主持人等。吳成文院士擔任理事長時，在他的遠見及領導下，我帶領生醫所行政團隊辦理了六屆墾丁冬令營，為細分學會的學術活動建立基礎(圖三)。不可諱言，學術行政相關業務確實讓我無法全心專注於研究工作，但在吳成文院士、吳妍華校



圖三、墾丁冬令營(1993/2/19~21)

長的協助、愛護與容忍下，開闊我的眼界，讓我更知道如何享受研究的樂趣。非常感謝他們的支持。限於篇幅，此文還是聚焦於我的學術研究旅程。

無機砷遺傳毒理之探討

無機砷為相當特別的化學物質，是毒也是藥。砒霜的化學成分為三氧化二砷(As_2O_3)，歷史上常被用來當作謀殺的工具，但也被中西醫用來治療內、外科的病症。三氧化二砷於21世紀剛開始時，也被認證可用於治療急性前骨髓細胞性白血病(acute promyelocytic leukemia)。無機砷之環境暴露，除烏腳病外，也與多種疾病有關，包括癌症、心血管疾病、代謝症候群等等。對無機砷作用機制的深入了解，應有助於疾病的預防及治療。

由於觀察到無機砷會造成DNA損傷及染色體變異，我的研究興趣就著重於無機砷之遺傳毒理。過去二、三十年來從不同的角度探討無機砷對細胞的傷害，如無機砷可促進基因擴張、協力增加其他環境致癌物質的基因毒性、抑制DNA修復、誘引活性氧(reactive oxygen species)、造成氧化性傷害等等。為模擬環境暴露，建立低劑量無機砷長期暴露的細胞模式，探討基因表現的變化，並評估具有致癌活性的新穎性基因；也發現無機砷長期暴露可改變DNA甲基化及染色體結構而造成基因表現變異及細胞癌化。前後發表八十多篇與無機砷相關的論文，然

而無機砷研究始終缺乏適合的動物模式，只能依賴培養的細胞，以致一直無法獲得關鍵性的證明，感到有很大的缺憾。

無機砷的毒理作用在生化教科書很早就有提到：三價無機砷可以透過與相鄰兩個巯醇基(sulfhydryl group)結合，抑制丙酮酸脫氫酶(pyruvate dehydrogenase)；五價無機砷可以取代磷酸根(phosphate)，於糖解過程中經甘油醛-3-磷酸脫氫酶(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)催化將甘油醛-3-磷酸轉變成不穩定的1-砷酸-3-磷酸-甘油酸(1-arseno-3-phospho-glycerate)，而中斷ATP的產生。當年並不清楚影響能量代謝與癌症的關係，因此並未有進一步的研究，殊為可惜。還是應該多讀讀生化教科書，避免遺憾。

小分子抗癌藥物研發

致癌物質及抗癌藥物常以DNA為標的。致癌物質造成DNA傷害，誘引基因突變，促使細胞癌化持續分裂增生；而抗癌藥物造成不可修復的DNA傷害，誘發細胞凋亡。雖然結果相異，一生一死，但研究方法有相當程度的重疊。無機砷作為抗癌藥物，激發我對抗癌藥研發的興趣，但對藥物研發一無所知。所幸於2007年生醫所醫藥化學家蘇燦隆研究員邀我合作開發抗癌藥物。蘇老師有豐富的藥物設計及合成的經驗，自美返國任職於生醫所後則專注於改善DNA烷化劑藥物的

副作用。DNA烷化劑至今仍是許多癌症常使用的化療藥物，但伴隨強副作用。蘇老師企圖以不同的設計，修飾化合物結構，來降低副作用。他合成的新藥物需要生化、藥理、毒理背景實驗室協助嘗鮮。我們實驗室的研究方法，正好可派上用場。

在2008年發表的第一篇合作論文，我實驗室的一個小貢獻，即是以改良式彗星試驗(modified comet assay)檢測新合成藥物造成DNA雙股交聯(DNA crosslinking)的活性。隨後我們展開了15年的長期無間合作，測試過的化合物超過2000種，找出數個有開發潛力的藥物，讓我們共同獲得第13屆永信李天德醫藥科技獎-卓越醫療科技獎。

為了改善第一線烷化劑抗癌藥物的缺失，蘇老師首先利用不同的DNA導向分子聯結烷化劑藥效基團(pharmacophore)N-芥子(N-mustard)，來降低烷化劑的副作用。蘇老師成功地合成了一系列水溶性N-芥子-苯偶聯物(N-mustard-benzene conjugates)，並選出BO-1055（命名為Ureidomustine）為臨床前研究和臨床試驗的候選藥物。BO-1055對正常細胞毒性低，但對多種癌症，如急性骨髓性白血病(AML)、淋巴瘤(lymphoma)、肉瘤(sarcoma)、及小細胞肺癌(SCLC)有很強的抗癌活性。這個藥物雖被廠商授權開發，但可惜並未實際啟動開發。

其次為設計合成雙功能DNA雙股交聯劑，即將具DNA雙股交聯活性之雙(羥甲基)吡咯(bis(hydroxymethyl)pyrrole)與其它活性藥效基團鍵結，成為具雙重作用模式的雜合分子(hybrid molecules)。一般認為雜合分子具有擴大藥效、減少副作用、降低藥物相互作用、及克服抗藥性的多重利基。蘇老師成功接合β-吡啶(β-carboline)及雙(羥甲基)吡咯形成雜合分子，我的實驗室則驗證此類雜合分子可誘導DNA雙股交聯及抑制Topo I和Topo II的活性，並證明這類雜合藥物對非小細胞肺癌(NSCLC)細胞和SCLC有很強的抗癌效果。我們繼而將具抑制血管新生活性的酞嗪(phthalate)和雙(羥甲基)吡

咯連結，形成之雜合分子不僅可誘導DNA雙股交聯而殺死癌細胞，亦可抑制血管新生，雙重打擊腫瘤的生長。我們實驗室驗證這些新穎的分子對肺癌、大腸癌、腎癌、和AML均有很強的抗腫瘤活性。我認為這類藥物具有開發的潛力，目前則由畢業的學生繼續研發中。

藥物研發必須藉豐富的基礎知識為背景，朝應用性推動，必須隨時精進自己的知識。一路走來從無到有，學到很多。然而研發藥物對於學術界而言不僅是一條漫長的路，必須面臨研究計畫申請、專利申請、論文發表、研究生畢業、產學鴻溝之抉擇，是一個沈重的壓力。長期以來，我偏好沉浸在實驗室工作，往產業推只好讓接續者努力了。

臺灣人體生物資料庫

自基因解密，科學家要精確的了解基因、環境與個人健康、疾病的複雜關係，有賴龐大的數據，因而有建立大型人體生物資料庫之需求。時代雜誌(Time)於2009年3月選出10項改變世界的點子，人體生物資料庫為其中之一。生醫所從2003年起，陳垣崇所長開始進行可行性評估及先期規劃研究等工作，於2012年10月正式啟動建構臺灣人體生物資料庫。目標為招募20萬自願參加之一般民眾，建立本土化前瞻追蹤、垂直資料整合之全國性大型人體生物資料庫，作為國人精準健康與精準醫療之基礎。

雖然我也曾參與無機砷流行病學的研究，但主要為實驗室分析的支援，無招募受試者、問卷訪談、生物樣品收存等經驗。2018年8月受命接任中研院臺灣人體生物資料庫代表人，深化人體生物資料庫的功能，真的是一件很大的挑戰。由於資料庫係生醫大數據的基礎，在預算有限的狀況下，我選擇全基因體定型為主要的基因變異資料，快速累積數據。四年下來，釋出的資料達上億人次，提供上百件研究計畫使用，讓臺灣人體生物資料庫的功能顯現出來。

自從主持臺灣人體生物資料庫後，開始瞭解到生醫大數據的重要性及未來性。當然生醫大數據並非突然冒出來的，而是體學(omics)、資訊、AI等跨領域之巧妙搭配，自然衍生出來的。除了體學數據，加上可便利攫取生理數據之穿戴式裝置、成熟的雲端資訊技術、高速運算及AI技術，可預見大數據×AI不僅可以使生病的人獲得有效的精準醫療，而健康人也都能有效的預防疾病發生。精準健康的世代已在眼前。當然人體生物資料庫的大數據開啟健康資訊共享的世代，但個資隱私保護、醫學倫理、及數據品質等都必須慎重處理。我要感謝所有的參與者和臺灣人體生物資料庫所有夥伴，成就了國人精準健康的根基。

結語

從進入大學開始，迄今超過半個世紀，就一直在生物醫學領域學習成長。非常感謝許多人的協助幫忙，也要對許多學生、博後、助理表達萬分的謝意(圖四)。沒有他們任勞任怨的完成交付任務，提出新的構想，甚至自發的嘗試新研究方向，使得實驗室的研究得以持續精進。自1982年底進中研院任職至2023年1月也超過四十年，我的旅程也應該劃下句點。



圖四、退休餐會(2023/01/08)

❖ 2023年第37屆生醫年會回顧 ❖

第37屆生物醫學聯合學術年會已於112年3月18-19日圓滿結束，生化學會與細分學會於本屆共同合辦會議的第37屆生醫年會與專題演講，特別演講邀請到中研院的唐堂院士擔任主講人，聯合專題演講的主題為「Metabolic Disease」；此外，生化學會還舉辦了一場主題為「RNA Biology in Precision Medicines」的專題演講。本屆年會生化學會總共邀請有13位PI級講者，學會會員報到人數共計331人，壁報論文共有192篇壁報論文參展，會議最終在精彩的演講與活潑的討論中順利落幕。

本屆年會也舉辦有2022年「第一屆陳炯霖轉譯醫學講座特別演講暨頒獎典禮」，得獎人為國立陽明交通大學的楊慕華講座教授。頒獎典禮現場也邀請陳鈴津院士蒞臨親自擔任頒獎人。



37thJACBS 生化細分聯合特別演講合照



第一屆陳炯霖轉譯醫學講座頒獎合照

❖ 第37屆生醫年會生化學會榮譽榜 ❖

2023年永信李天德醫藥基金會—壁報論文獎

&

2023年生化學會-壁報論文獎

特優獎	張瓊文	中研院生化所	優等獎	鄭羽辰	臺大生化分生所
特優獎	鄭宜欣	陽明交大生化所	優等獎	廖怡婷	中研院生化所
特優獎	彭若晴	臺大生化所	優等獎	廖嘉利	臺大生化分生所
特優獎	張皓衍	臺大生化所	優等獎	蘇亮瑜	臺大生科系
特優獎	陳鏡宇	成大藥理系/成大基醫所	優等獎	林暉瀚	中興微生物基因體學程/ 中研院分生所
特優獎	金麟娟	臺大分醫所	優等獎	邱柏維	臺大生化分生所
優等獎	邱婉筠	臺大分醫所	優等獎	繩守益	成大微免系
優等獎	翁子涵	臺大生科系	優等獎	郭泉浩	臺大學分細所
優等獎	王誌毅	清大生技所	優等獎	方聿綸	國防生化所
優等獎	張姍婷	陽明交大生化所	優等獎	林怡辰	陽明交大生化所

❖ 生化學會歷史文物資料照片徵求啟事 ❖

台灣生化學會至今已成立近五十年，隨著時間的流逝，許多珍貴歷史文物資料與照片散落各處；有鑑於此，學會竭誠邀請您協助提供本學會過去近50年來的發展歷史文物、文件以及重要活動和個人的照片。

雖然年代已久遠，請您利用空閒時間翻翻自己的相簿，或邀請資深的前輩先進將陳年的壓箱寶拿出來瀏覽，將這些承載學會歲月風華的老文物資料或照片，重新拼湊出屬於您我的生化學會歷史故事。

若您擁有與本學會相關的歷史文物資料或照片，誠摯地懇請您慷慨提供給我們作為生化學會的永久傳承資料。若您願意捐贈歷史文物資料照片，我們將妥善保管；若您祇願意借用，我們將在翻拍複製後立即歸還原物，若您有意捐贈或借用歷史文物資料，歡迎回信或來電與學會連絡。期待您的熱情協助，您費心的幫忙，我們將永矢不忘。

❖ 生 化 學 會 入 會 辦 法 ❖

◆ 新會員請至生化學會網頁完成會員網路註冊並繳交會費。

◆ 入會費與常年會費收費標準：

(單位:新台幣)	學生會員	普通會員	十年會員
入會費	100元	500元	500元
常年會費	100元	500元	4000元

生化學會網頁



◆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兼所長
常務理事	呂平江	清華大學醫學科學系教授兼任副校長
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講座教授
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
理事	阮雪芬	臺灣大學生命科學系特聘教授
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兼所長
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兼任研究員
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	高雄醫學大學醫學系生物化學科副教授兼主任
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/生物化學研究所客座講座
理事	龔宏源	臺灣大學生化科學研究所特聘教授兼所長兼任生命科學院副院長
理事	蕭介夫	義守大學特聘講座教授
理事	鍾邦柱	中央研究院院士/分子生物研究所兼任研究員
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兼藥理學研究所所長暨藥理學科主任
監事	吳妍華	中央研究院院士/陽明交通大學生物科技系教授
監事	洪慧芝	中興大學生命科學系特聘教授
監事	陳鴻震	成功大學副校長/陽明交通大學生化暨分子生物研究所講座教授
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兼院長
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