

我的醣科學 研究之路

2016年1月，美國總統歐巴馬在國情咨文中強調美國應該要領先世界，本著挑戰不可能任務的精神，發展根治癌症的方法，就是目前的「國家癌症登月計畫」(National Cancer Moonshot)。

台灣由於在癌症基因體研究已累積深厚的資源與成果，是美國癌症研究院邀請參與的國家之一。

我所致力研究的醣分子不僅廣泛存在於細胞中，也和許多疾病有關，意外引導我走向以醣科技發展治癌及傳染性疾病新藥的開發。

撰文／翁啟惠

生物界的三大分子 核酸、蛋白質及醣分子中，醣分子所扮演的角色是最不被了解的。主要是因為缺乏研究醣分子的工具，雖然已知醣分子與細胞的發育、分化、病毒及細菌之感染、癌細胞的擴散，以及很多細胞間或細胞內訊息的傳遞皆有關聯，但真正的機制仍不很清楚。最典型的例子是人的血型決定於紅血球上醣分子的差異，不同流感病毒在入侵宿主時會先辨認宿主細胞上的不同醣分子。也因為缺乏工具及對作用機制

的不了解，我們從小學到大學的課程幾乎沒有關於醣分子的科學，更遑論它的功能及重要性了。

我在大學畢業後開始跟隨台灣大學化學系王光燦教授，並在中央研究院當助理，學習到蛋白質化學及合成的工作，也讀了碩士學位，但在這研究過程中，我始終對醣分子的存在有著好奇心，只是沒機會碰觸這議題。一直到31歲赴美進修博士學位時，才有機會接觸到利用酵素合成醣分子的研究，也因此對醣分子科學產生濃厚的興趣。畢業後也一直在美國學術界進行醣分子科學的研究。52歲時決定從美國回台，在中研院服務，並繼續醣分子科學的研究。雖然我知道回台服務的決定一定會影響我的學術生涯，但是我很欣慰回台後能繼續研究，甚至能將我及合作同事的基礎研究成果透過技轉授權給業界繼續研發產品，並有機會在產學的互動與合作下，協助生技產業的創新與發展。在這過程中，我對台灣生技產業所面臨的挑戰有更進一步的了解。但我相信今天的醫療進步是基於過去的研究，同樣的道理，今天投入

重點提要

- 醣分子參與生物體內的各式生理功能，與疾病關聯甚深；但由於醣分子結構複雜、變化多端，研究不易。
- 作者發明了合成寡醣的酵素法與可程式化自動合成法，開啟了醣科學應用在化學與生物醫學的可能性。
- 癌細胞會表現一種獨有的寡醣 Globo H，可做為藥物的作用標的。利用作者的合成方法量產醣分子，已發展出治療癌症的免疫療法與檢測晶片。



2014年沃爾夫獎的頒獎典禮上，作者從以色列總統、諾貝爾和平獎得主裴瑞斯（Shimon Peres）之手接下獎狀。沃爾夫獎肯定了作者對於醣分子科學、醣化學合成及醣蛋白合成的開創性貢獻。

生技研究，將會帶來更進步的醫療。

很多人說科學研究的道路是非常辛苦而孤獨無趣的，但我覺得不盡然，有興趣就不覺得乏味，而興趣是可以培養的。我選擇醣分子科學是因好奇而開始，後來發現醣分子的合成太複雜且和很多疾病有關，就產生興趣而轉向如何發展新的醣分子合成法。後來利用合成的醣分子材料進行研究醣分子在疾病形成所扮演的角色而有些了解，又覺得可用醣分子技術來發展新的藥物或檢測方法，以解決疾病問題。我的醣分子科學研究之路，從好奇而產生興趣，到了解問題及解決問題的過程，可以說是我在醣分子科學的研究生涯中最值得回憶、也值得分享的。

大量合成奠定基礎

我在大學畢業後的八年研究工作期間，看到同學都已經學成回國成為教授，因此碩士畢業後，我決定出國深造，畢竟沒有學位，在學術生涯的發展會有困難。不過

我是以指導教授為目標，而不是追逐名校。我決定不再繼續蛋白質方面的研究，就去搜尋各大學教授的研究狀況，做為選擇的參考。

在那個年代，經常看到科學文獻討論未來將會應用生物方法製造複雜的生物分子，尤其是那些大又複雜的分子，像是蛋白質或多醣化合物，都具有生物活性，但幾乎不可能用傳統化學方法製成，我當時就有預感：將來的化學合成工作，免不了利用生物方法來合成複雜的多醣體。由於我已和王光燦共同發表30多篇論文，有信心能夠直接申請到獎學金，因此進入美國麻省理工學院（MIT）化學系跟隨懷特賽茲（George M. Whitesides）學習，他正在研究一種以酵素為主的新化學合成法。我選擇加入他的實驗室，並不是看上MIT的光環，而是那裡的研究主題是我感興趣的。如果沒有之前在台灣の八年經歷，我也許就不會找懷特賽茲當指導教授。

我在暑假一開始就抵達美國。懷特賽茲一見到我，就給我一個題目，但是我覺得方向有問題，竟然以生

硬的英文直接說：「這不會有結果。」我直覺認為合成的產物會和水作用，所以得不到預期的產物。他有點意外，說道：「你得試試看。」過了一個星期，我還是說不會有結果。之後懷特賽茲什麼都沒說就走了。於是我進行實驗證實我的想法，一個月後把結果交給他。我的想法是雖然原來設想的方法不成功，但是有新的發現還是可以請他看一看。隔天晚上我就被老師叫到辦公室，原來他把我的結果寫成了一篇論文，並和我逐字討論，我在MIT的第一篇論文就是這樣出來的。在這一年的夏天又完成了另一篇論文。從此之後懷特賽茲對我的實驗技術有信心，也肯定我的能力。在他的大方向指導下，我花了很多精神自己設計實驗，學習到如何獨立工作及寫作，這種啟發式的訓練對我往後的發展影響非常大。

我花了三年便取得MIT的博士學位，畢業前總共發表了20篇論文，都是關於以酵素進行有機合成的研究。我沒有花太多時間寫畢業論文，而是在畢業口試之前把已經發表的論文整理好交給口試委員，很輕鬆便通過了。因為他們認為有這麼多論文，當然有資格得到博士學位，口試只是形式而已。

得到博士學位之後我準備回到中研院，因為我是以留職留薪出國。不過懷特賽茲鼓勵我留下，他覺得我在美國會更有發展。但王光燦希望我回去，還為此去美國找懷特賽茲，兩人商談之後認為我應該留下。於是我就賣了台灣的房子、償還中研院的薪水，然後和懷特賽茲一起到哈佛大學，進行了一年的博士後研究，接著才開始申請大學的教職。我於1983年受聘到德州農工大

多醣化合物具有生物活性，但幾乎不可能用傳統化學方法製成。我有預感，將來多醣體的合成工作，免不了利用生物方法。

學擔任助理教授。兩年後，我獲頒了美國國家科學基金會總統青年學者獎的化學類獎章，也因為這個獎，我得到了美國國家科學基金會和業界配合款的補助。在那不久前，我才獲得席艾勒學者生物醫學獎，在德州農工大學的初期就能夠得到兩個獎項，對我的學術生涯有莫大的幫助：我因此受邀在數家企業中擔任顧問，我的身分雖然是顧問，其實是在企業中學習，因而了解大企業的研發工作及資深顧問們如何提出問題及協助解決問題。



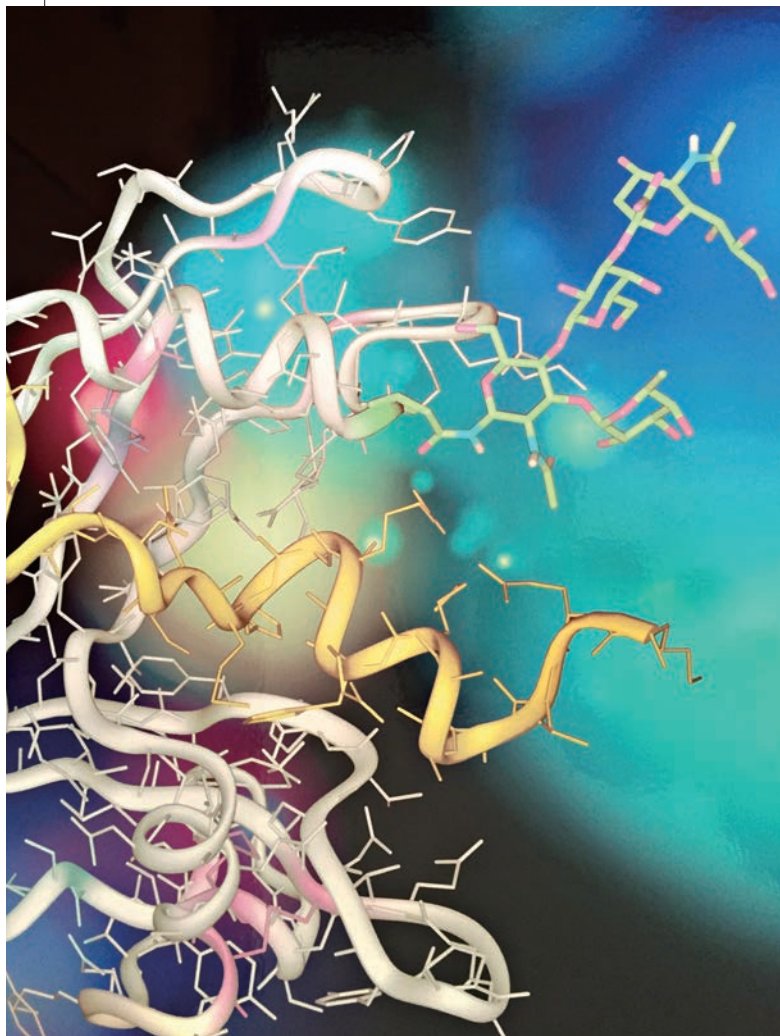
王光燦教授（左）踏實的工作態度，是作者在醱科學研究路上的精神榜樣。1999年王光燦的退休餐會中，作者特別向恩師獻上紀念品。

1987年，我升為正教授。

到了1989年，我本要考慮史丹佛大學的聘請，到該校化學系任職。我先到舊金山看一下史丹佛大學的校區環境，回程中接到加州的斯克里普斯研究院（The Scripps Research Institute, TSRI）邀請我去演講的電話。演講後，院長勒納（Richer Lerner）當場就邀請我擔任剛要成立的化學系講座教授。我決定到TSRI可說是憑著直覺的，雖然TSRI沒有從事化學研究的經歷，但是在生物醫學領域相當知名，所以聽了勒納的想法後，我認為化學領域對生物醫學的發展很有潛力，就決定到TSRI，並協助成立化學博士班學程，開創化學生物學（Chemical Biology）領域。10年後，TSRI在這個領域被評為全美第一名。

我在美期間，從學生時代開始就對醱分子在生物體所扮演的角色有興趣，並在MIT期間與指導教授於1982年發表全世界第一篇以酵素法量產多醣分子的論文。在TSRI服務期間，是我在醱分子科學的研究最有成就也最受注目的時期，除了繼續發明以酵素大量合成各種不同醰分子的新方法，也開發第一個快速且可程式化的自動醰分子化學合成法（即「一鍋式合成法」），並先後在1992年及1999年刊登於《美國化學學會期刊》

醣分子的角色與應用



醣類也稱為碳水化合物，是生物體內重要的熱量來源，我們熟知的單醣如葡萄糖為六員環的六碳分子、果糖為五員環的六碳分子；蔗糖是由一個葡萄糖與一個果糖形成的雙醣，澱粉則是眾多葡萄糖組成的多醣。單醣分子構造看似簡單，但由於各種單醣分子彼此可以互相串連形成寡醣或多醣、可鍵結的位置與方向眾多，排列組合後讓整個多醣的結構複雜度暴增，不僅研究不易，人工合成的難度更高。

醣類在生物體內也可以傳遞訊息，例如細胞表面的蛋白質或脂質上常有醣分子鏈，供其他的細胞辨識、作用。發生病變的細胞所呈現的醣分子鏈，其組成或結構經常與正常細胞的不同，因此，醣類成為許多感染性疾病、癌症藥物，甚至疫苗的作用標的。基於上述特性，醣分子也可以發展為疾病探針、應用於篩檢晶片。

作者開發出醣類的酵素合成法與一鍋式合成法，讓合成醣類變得快速又便利，也讓各種醣類藥物得以量產，或結合各式生物科技發展為醫療、檢測器材。目前作者的團隊可以合成癌細胞表面獨有的寡醣 Globo H 或其前驅物，做為疫苗中的抗原成份。

作者於1997年首次合成出均相化醣蛋白「核糖核酸酶」。這張電腦模擬的三維結構圖中，黃色、白色的捲曲帶狀物代表蛋白質，其上的棒狀物為碳原子形成的支鏈，六邊形代表一個單醣分子。此圖經作者的妻子劉映理上色後，成為作者研究室的壁畫。

(*Journal of the American Chemical Society*)。我們不只可以用自動化一鍋法合成出多種癌細胞上的特殊醣分子抗原（例如Globo H，是一種含有六個單醣的寡醣，後來我們發現在15種癌細胞表面皆含有這種特殊的寡醣），也於1997年發表用酵素法合成出第一個複雜的均相化（homogeneous）醣蛋白分子。

因為這兩個有關醣分子合成的突破，開啟了我對醣分子在生物體的功能及其與疾病關係的研究，乃至於在醫學上的應用，例如癌症疫苗、均相化醣蛋白及抗生素的研發，我也因此獲得很多國際獎項，並獲選中研院及美國國家科學院院士。同時也曾兼任日本理化學研究所的職務，因此而遇到了當時的中央研究院院長李遠哲，成為我返台服務的契機。

醫藥應用無所不在

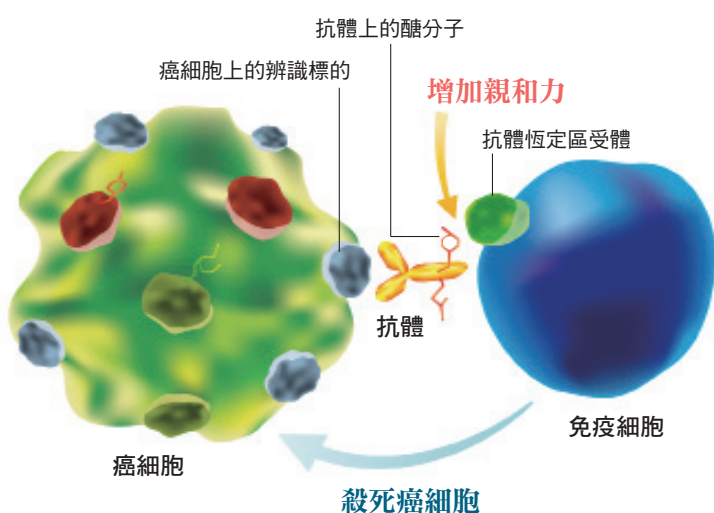
2000年，我在中研院化學研究所擔任特聘講座，三年後成為基因體研究中心的首任主任。當初回台的主要原因是想幫忙台灣改善學術研究環境以及生技產業的發展，沒想到當完三年的主任後，在2006年被選為中研院院長。其實我對台灣的學術研究環境，尤其是中研院的環境已經有相當的了解。擔任院長之後，我還是沒停止研究工作，實驗室一直有超過40位研究人員，包括碩、博士班學生以及博士後研究員，研究題目也一直圍繞在醣分子科學領域，但把重點放在醣生物醫學的研究及應用，並與不同領域的人合作，很多研究成果除了發表在重要的國際期刊，醣晶片、均相化抗體、癌症疫苗、癌症篩檢、廣效流感疫苗以及抗生素的技術發明，也透過

抗體上的醣分子

不論是借助被動免疫或主動免疫，想要以免疫療法治療癌症，都需要先找出癌細胞上獨有的分子，當做藥物的辨識標的。再藉由藥物或抗體的作用，去影響自身免疫系統，進而殺死癌細胞。

各種免疫療法原理各異，例如癌細胞表面的獨有醣分子可做為辨識之用、免疫細胞表面的醣分子則可供藥物調節其活性；甚至抗體本身所帶的醣分子，也都可以是藥物設計的對象。

利用作者的醣分子合成技術，可以增加抗體上醣分子與免疫細胞上的受體之間的親和力（如下圖），來強化免疫反應；或是調整疫苗中醣分子的組成，甚至製造只含有特殊醣鏈的「均相化」抗體，以提升抗體藥物的作用效果。



專利申請並技轉給業界。

我們知道疫苗是根治疾病的最有效方法，但疫苗中所用的抗原必須是外來的，而且是人體正常細胞上沒有呈現的，否則人體所產生的抗體不只針對外來的入侵者，也會對付正常細胞而導致副作用及自體免疫疾病。這也是為什麼目前所用的疫苗大多針對傳染性疾病，因為這些疫苗的抗原是來自病毒或細菌上的分子，與人體的完全不同。

癌症的免疫療法是一種標靶療法，可分為被動免疫療法及主動免疫療法。被動免疫療法最常見的是利用施打抗體（如PD1抗體）來影響免疫系統而達到治癌的效果，但要維持效果，必須一直施打抗體直到疾病受控制。而主動免疫療法是利用施打疫苗，使身體自己產生抗體來對付癌細胞，一直到癌細胞全被殺死為止。疫苗施打後會使免疫系統產生記憶，只要有癌細胞或外來入侵物存在即會產生抗體，因此不必經常施打，很多傳染

病的根絕主要來自疫苗的貢獻。

一般來說，抗體的抗癌機制可以分成兩階段。第一階段是抗體會辨認癌細胞上的特殊標的並藉此抓住癌細胞，第二步是由抗體的另一端（帶有特殊醣分子）去與免疫細胞接合，進而啟動免疫細胞產生激素以殺死被抓住的癌細胞（見左方〈抗體上的醣分子〉）。如果抗體上沒有這醣分子，就無法和免疫細胞接合而引發後續的毒殺機制，癌細胞還是會增生、擴散。標靶藥物賀癌平便是一種抗體，其治療效果取決於對癌細胞的親和力以及啟動免疫細胞來毒殺癌細胞的能力，因此抗體上醣分子的組成及構造是影響治療效果的關鍵。目前市面上的抗體藥物皆含有多種不同的醣鏈分子，成份複雜，很難確實掌握它的功效。但因醣分子合成科學的進步，目前的技術除了可以增加抗體的親和力，也能最適化醣分子的組成，甚至製造只含有單一、特殊醣鏈的抗體，也就是「均相化」抗體，使藥物發揮最好的效果。現在我們的均相化抗體技術已經轉移給業界，用來製造效果更好的標靶藥物。

除了醣蛋白外，醣分子也會與脂質結合以醣脂形式表現在細胞上。癌細胞和正常細胞的醣脂組成及結構不同，就如同醣蛋白在正常細胞及癌細胞上也往往不同，有的癌細胞上醣蛋白的蛋白質部份產生突變，有的在醣分子上有差異。所以如何找出醣蛋白及醣脂在癌細胞及正常細胞之間的差異，是發展抗癌藥物的主要方法。

假如我們能找到只在癌細胞表面表現的特殊醣類，表示細胞中有某種酵素的基因是過度表現來合成這種醣類，而這酵素對於癌細胞可能是重要的。因此我們可以經由設計藥物的方式，合成能夠抑制這種酵素的化合物，來開發新的抗癌藥物。

尋找獨有的醣分子

如果要發展治療性或預防性的癌症疫苗，挑戰性更高。必須找出只有在癌細胞上表現而不在正常細胞上表現的分子，而且這個分子在結構上不能類似正常細胞上的分子，或僅僅稍微不同，必須讓身體的免疫系統能將它當



美國麻省理工學院化學系教授懷特賽茲 (George M. Whitesides, 右) 科學成就斐然、獲獎無數，在作者博士班期間給予極大的獨立思考空間，強化了作者探索未知科研領域的能力。懷特賽茲於2003年獲京都獎，作者夫婦出席觀禮，並與懷特賽茲夫婦合影。



受斯克里普斯研究院院長勒納 (Richer Lerner, 左) 之邀，作者在此開創了化學生物學領域。照片左二為2001年諾貝爾化學獎得主夏普里斯 (Barry Sharpless)，左三為化學系主任、有機合成化學家尼可勞 (Kyriacos Costa Nicolaou)，合影於1994年。

做外來的東西，否則便會有自體免疫的問題，也就是免疫系統會製造抗體來攻擊正常細胞。但要找出癌細胞上獨有的分子當抗原以設計疫苗，卻從未成功，主要原因是多年來科學家只找到過度表現或突變的蛋白質，但這種變化還不足以當做是癌細胞上獨有的外來物以供疫苗使用。如要尋找獨有的醣分子，因其複雜度更大，挑戰也更大。但如果成功，對癌症的治療與預防將是人類

史上的一大突破。因此我的研究團隊將重心放在設計醣探針來尋找癌細胞上的特殊多醣分子而不是蛋白質，因多醣分子的合成涉及很多基因，如果這合成過程出差錯，就可能產生特殊的醣分子。

癌症疫苗的設計就是基於這個原理，即利用只表現在癌細胞上的特殊醣分子（如Globo H）來當做抗原進行疫苗設計。目前Globo H疫苗在人體試驗已證實，乳癌患者施打疫苗後，如果能夠產生抗體，是有療效的；但如果沒有免疫反應產生抗體，則沒有效果。因為疫苗一定要先產生免疫反應，讓產生的抗體抓住帶有抗原的癌細胞而將它殺死，而其中的抗原Globo H是採用我在TSRI研發的一鍋式自動合成技術所製造的。

我回到台灣後，中研院基因體中心的團隊在尋找癌細胞上獨有醣分子過程中，我們發現Globo H、其前驅物SSEA3及相關的多醣分子SSEA4（這三者稱Globo H系列醣分子）不只表現在乳癌細胞上，也表現在其他14種癌細胞，而SSEA3在乳癌的幹細胞上也有相當高的表現。2008年我和同事吳宗益及陳鈴津研發的新一代Globo H癌症疫苗，所設計的佐劑會增加免疫系統的長期記憶及引發以IgG為主的抗體來對付帶有Globo H系列醣分子的細胞，並將適用的癌症範圍擴大到轉移性胃癌、肺癌、大腸直腸癌或胰臟癌等15種癌症，此技術已技

轉給業界。目前正在進行第一期臨床試驗，希望這新一代疫苗能更有效，且應用到早期癌症病人，甚至發展成預防性疫苗。同時也將Globo H系列的醣分子植在晶片上，用以檢測癌症或針對Globo H系列醣分子的抗體。

在2013年，我們更將其他醣分子科學相關技術轉給業界，包括針對癌症及傳染性疾病的醣分子疫苗及均相化抗體、流感藥物、醣晶片及新的醣合成技術。醣晶

死蔭的幽谷

新藥發明要能夠穿過死蔭的幽谷，才可能上市。

撰文／龐中培

藥物在上市之前得層層把關，先在動物上測試效果以及長期的副作用，之後在少數人身上測試毒性，接著逐步擴展試驗規模。每個步驟都要燒錢，同時耗費一、兩年，甚至更久，一種新藥的發展過程可能長達10多年，花費數億美元。在這段期間，藥物本身不會帶來商業利益。

那麼，對於投資者而言，要如何判定哪些發展中的藥物值得投資？上騰生物科技顧問公司的董事長張鴻仁說：「沒有人知道哪種新藥會成功，知道哪種會成功，就沒有風險。」製藥產業的報酬雖然高，投資風險也高，科學家往往對自己的研究具有強烈信心，但投資者考慮的是風險。對於投資哪種新藥，矽谷 Acorn Pacific Ventures 創投基金共同創辦人鄭志凱說：「很多時候這不是技術上的判斷，而是信仰問題。」某種新藥發展中途如果成功希望渺茫，例如療效不顯著或是副作用太強，創投家就會放棄，把資金轉移到其他藥物。持續燒錢加上資金有限，新藥在發展過程中資金水位會持續下降，直到臨床上出現顯著療效，吸引新的投資者加入，資金才會翻轉回升。這是每個新藥必經的低谷。

美國是藥物研發的最大國，他們對於藥物研發的法規基

本精神是「自由」。中央研究院院士陳良博說：「美國大學及研究機構有百分之百的自主性，能夠自訂技轉辦法，不需要政府批准，獲利也不需繳交政府一分錢。」美國這個「拜杜法案」(Bayh-Dole Act)立法精神是信任、鼓勵創業、製造工作機會並帶動經濟。台灣的技轉法則不同，他說：「政府管理這些生技公司的辦法，大部份來自假設這些公司都是要來騙錢的思維。」

在新藥發展中，癌症藥物一直是大宗，目前廣受矚目的治療方式是免疫療法，諸如刺激免疫細胞或是讓身體製造對抗癌細胞的抗體。美國臨床腫瘤學會(ASCO)檢視了數千篇免疫療法的論文，日前提出結論：藉由細胞毒性T細胞(CTL)進行的免疫療法，副作用強而且必須量身訂做，另一個可能的發展是使用自然殺手細胞(NK)。陳良博指出，抗體醣均相化有助於活化NK，這與翁啟惠的研究有關。但是，活化NK這種療法是否有效？也得看NK療法能否持續吸引到資金、走過新藥發展的死蔭幽谷。

任何療法在通過試驗、上市之前，就如同張鴻仁所說：「都只是觀念而已。」科學家發明的藥物想要驗證療效，所需資金之龐大，遠遠超乎基礎研究。

龐中培是《科學人》雜誌資深撰述。

片是一種新的檢測工具，例如如果身體對於這些癌細胞的特殊醣分子產生抗體，由這些醣分子製成的醣晶片就可以做為檢驗癌症的免疫反應。也就是我們可以將各種癌細胞表面的醣分子，以一鍋式合成法或酵素合成法合成，植於晶片上，用來檢測血液中針對特殊醣分子的抗體，進而發展篩檢癌症的新工具。由於血液中針對癌細胞獨有的醣分子抗體濃度非常低，利用醣晶片檢驗癌症初期病人對特殊醣分子產生的抗體，或許可提升篩檢的靈敏度，並且排除雜訊。

醣晶片也能應用於傳染病的篩檢，例如流感病毒。流感病毒在感染宿主時，它表面的血球凝集素(hemagglutinin)會先與宿主細胞上含有唾液酸(sialic acid)的醣分子結合，所以我們能利用類似癌症醣晶片的原理來製作含有唾液酸各種不同醣分子晶片，用於篩檢具有不同血球凝集素的不同流感病毒。在這過程中，我們發現血球凝集素有很多地方被醣化，而醣化的蛋白質部位又是病毒最不易突變的地方。我們也發現如果將這些醣鏈切成只剩下一個與蛋白質連結的單醣，血

凝集素還是穩定，但用此具有單醣的血球凝集素當疫苗所產生的抗體，可中和多種不同的流感病毒。這發現促使我們發展出可同時針對H1N1及H5N1的廣效流感疫苗，並技轉給一家生技公司。

在癌症、流感之外，細菌抗藥性泛濫也是很嚴重的問題。細菌細胞壁的主要成份是由醣類與胺基酸組成的肽聚醣，最早發現的抗生素青黴素，其作用機制便是抑制製造肽聚醣所需的轉肽酶(transpeptidase)。另一個與製造肽聚醣有關的酵素，是轉醣苷酶(transglycosylase)。我們與基因體中心的馬徹團隊合作，純化並且定出轉醣苷酶的立體結構，我們也建立快速篩選平台，能夠從數萬種候選化合物中，挑出能抑制這酵素作用的化合物，目前正以此結構為基礎來發展新的抑制劑，以開發針對多重抗藥性細菌的抗生素。

正向推動生技產業

我剛回到台灣時，發現台灣的學術界基礎研究做得很好，我國生技相關的美國專利數為全世界第13名，但生



翁啟惠

國際知名醣科學家，現為中央研究院基因體研究中心特聘研究員。

技產值佔不到全世界的1%，原因是藥廠無法接手進行藥物最適化及動物試驗和各期人體試驗。因此我在擔任基因體研究中心主任時，便希望藉由所設的育成中心補強這個缺口，希望讓重要的發明透過技轉授權給業界，繼續往下發展，並且協助具有研發能力的生技公司開發成產品。

科學家的發明是否具有服務社會的價值，需要投資家願意承擔風險、投入資金，將研究成果製作成成品後，才能夠證實。

然而有了發明、要技術移轉，也要有法規配合。我擔任院長之後，便積極與國家生技醫療產業策進會合作，在行政院與立法院協助下推動相關立法，釐清學術與產業的分野，以便產學合作時不會有太多灰色地帶。例如「生技新藥產業發展條例」的制定及「科學技術基本法」的修訂等，這兩項法規有多項措施鼓勵產學合作及鼓勵企業投入研發資金。

生技製藥是一個高風險、高利潤的健康產業。根據統計，開發新藥的投資，從進入第一期人體試驗到得到藥證，成功率大概不到10%，而平均開發一個新藥大約需10年、10億~30億美元的資金。但如果成功，而且是解決重大的疾病問題，除了發明者會因其研究對社會的貢獻而受到學術界肯定外，對國家的經濟發展、就業機會及人類健康的貢獻是非常正面的，公司也因此獲利。科學家的發明是否具有服務於社會的價值，需要有公司及投資家願意承擔風險，投入大量資金，來開發科學家的初步研究成果，將其製作成成品之後才能夠證實。目前台灣已有20幾個藥物在做第三期人體試驗，總共有100多個藥物在臨床試驗，很期待台灣有一天發展出一個能解決人類重大疾病的新藥。

台灣的生技發展還在啟蒙期，但如有一個新藥或高階醫材成功了，大家就有信心。藉由發展新藥及高階醫材，帶動生技產業，並且發展相關的基礎建設。只要有一個重要的新藥能上市，周邊產業如量產製造，高分子材料、醫療器材、檢驗測試分析、分離儀器及臨床與醫

療相關產品等產業供應鏈就能隨著發展，相關的生技、醫學、工程、生物物理、電子、生物資訊，與財經、法律、管理、市場分析及銷售人才的需求也因而增加，整體生技產業生態將得以建立。台灣擁有電子及資訊產業的雄厚基礎，在高階醫療器材和數位化及精準醫療的發展上，應頗具潛力。

在這個產學互動過程中，我也學到很多有關如何把基礎研究成果透過轉譯研究，發展成對人類健康有幫助的產品。在所有的技轉案件中，讓我最感到欣慰、也因此帶給我更高學術榮譽的，莫過於醣分子的合成技術與應用到醣晶片的設計以供疾病檢測、癌症疫苗的開發、

均相化抗體的製造以提升其活性，以及廣效流感疫苗的發明。

現在我的研究重點放在深入了解醣分子在細胞表面所扮演的角色、醣蛋白合成方法的發展、醣晶片的設計與應用，及酵素抑制劑的設計與合成。希望將來能發展新的藥物以治療癌症及具有多重抗藥性的細菌與病毒，並且希望能從醣分子角度了解並治療神經退化性疾病。免疫療法是目前癌症治療研究的最新方向，如果能夠研發出適當的疫苗，對癌症的根治與預防，甚至克服神經退化性疾病例如阿茲海默症，將是人類史上的一大突破，成為超過登陸月球的偉業。SA

► 延伸閱讀

- Chemical-enzymatic synthesis and conformational study of sialyl lewis x and derivatives.** Y. Ichikawa, C.-H. Wong et al. in *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 114, pages 9283-9297; 1992.
- Programmable one-pot oligosaccharide synthesis.** Z. Zhang, C.-H. Wong et al. in *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 121, pages 734-753; 1999.
- Toward automated synthesis of oligosacchadides and glycoproteins.** P. Sears and C.-H. Wong in *Science*, Vol. 291, page 2344-2350; 2001.
- Enzymes for chemical synthesis.** K. M. Koeller and C.-H. Wong in *Nature*, Vol. 409, pages 232-240, 2001.
- Crystal structure of Staphylococcus aureus membrane-bound transglycosylase in complex with a lipid II analog and elucidation of the mechanism of peptidoglycan synthesis.** C.-H. Wong and C. Ma et al. in *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, Vol. 109, pages 6496-6501, 2012.
- Carbohydrate-based vaccines with a glycolipid adjuvant for breast cancer.** Y.-L. Huang, C.-H. Wong et al. in *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, Vol. 110, pages 2517-2522, 2013.
- A common glycan structure on immunoglobulin G for enhancement of effector functions.** C. Ma, C.-Y. Wu, C.-H. Wong et al. in *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, Vol. 112, pages 10611-10616, 2015.
- Modular synthesis of N-glycans and arrays for the hetero-ligand binding analysis of HIV antibodies.** C.-Y. Wu, C.-H. Wong et al. in *Nature Chemistry*, Vol. 8, pages 338-346, 2016.

訂戶專享 《科學人》雜誌知識庫中英對照版

- 〈醣分子開啟製藥新時代〉、〈冷門領域遇上好奇心靈〉，《科學人》2014年6月號。
- 〈翁啟惠的醣分子世界〉，《科學人》2008年9月號。
- 〈良藥「甜」口〉、〈醣科技的前景〉，《科學人》2002年9月號。

