

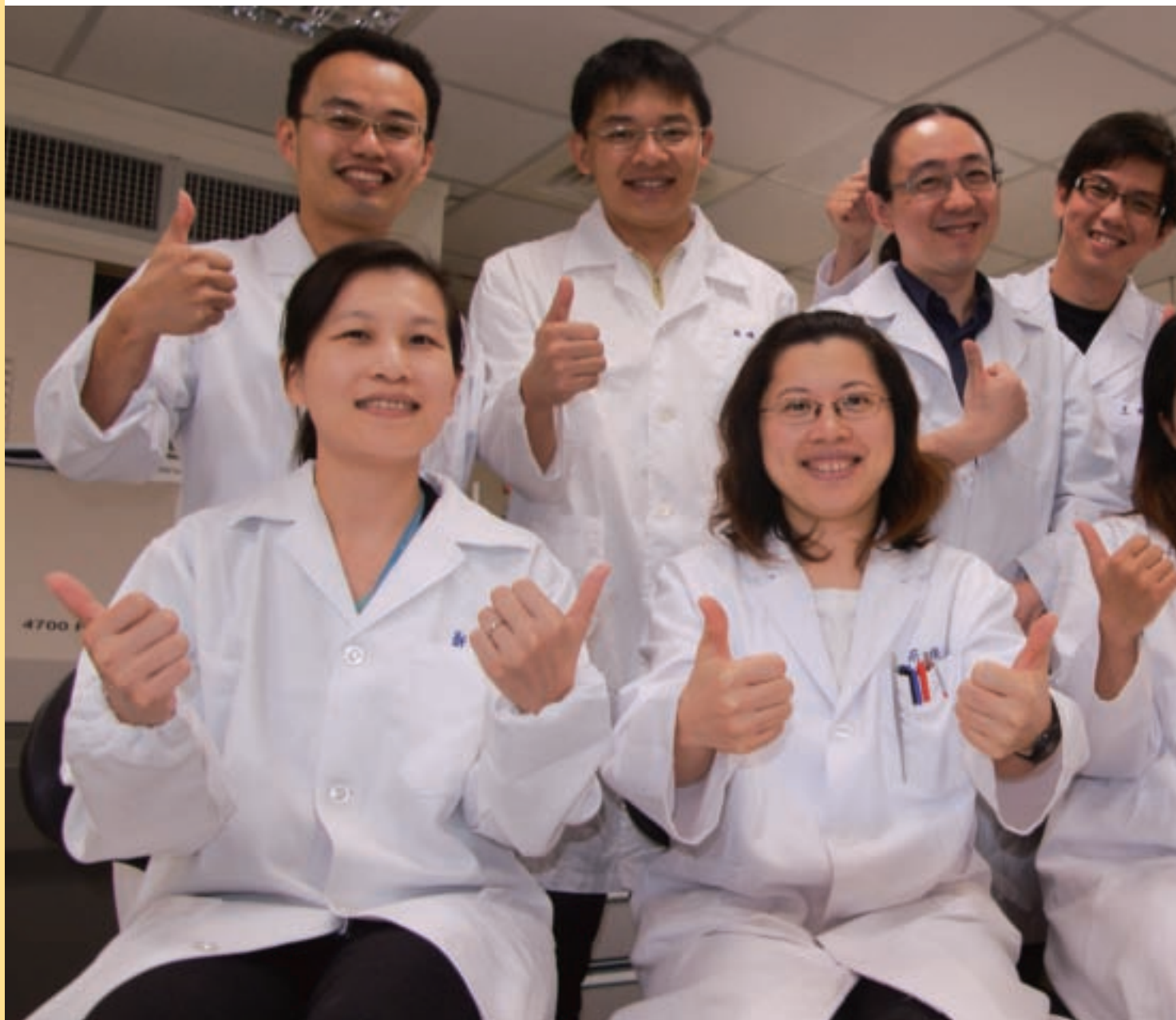
提升標靶藥物療效

多一隻手的膠原蛋白支架

兩隻手還不夠牢靠，那就再多一隻來幫忙！

三股螺旋結構的膠原蛋白支架，開發出基因重組標靶藥物，
能夠與所要治療的標靶更緊密的結合，
投藥就能向發射導彈一樣，準確正中目標，促進療效。

文 王秀芳 攝影 鄒福生



導彈對上轟炸機，正中目標的機率誰比較高？

就癌症治療來說，新的標靶藥物治療帶來更多的曙光與希望，因其用藥副作用小，可更準確的讓癌細胞停止增長，甚至死亡。這是工研院生技與醫藥研究所利用人類第21型膠原蛋白支架 (Collagen Scaffold Antibody) 三

股螺旋特性所帶來的結果，可以更緊抓著癌細胞不放，讓藥效發揮，有助於標靶治療的提升，減少用藥量。

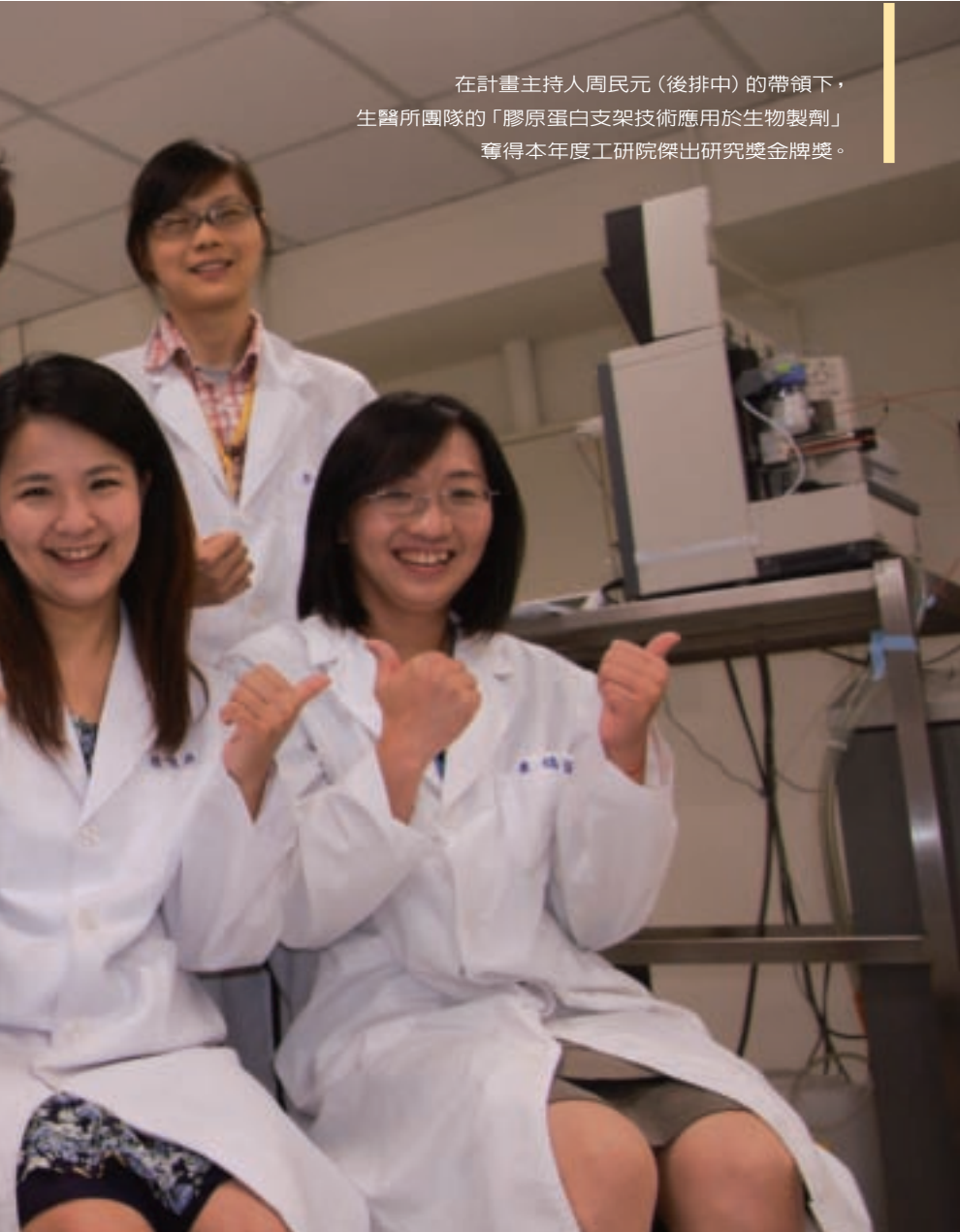
標靶治療是針對癌細胞與正常細胞的差異性，找到癌細胞並用藥，可抑制癌細胞的生長，減少對正常細胞的傷害。工研院生醫所蛋白質工程研究室主任周民元指

出，標靶治療像是「導彈」，已經鎖定攻擊目標——癌細胞，而一般傳統的小分子藥物治療則像「轟炸機的炸彈」，範圍以內的區域都會遭殃，正常細胞也會受到波及。

章魚般的三股螺旋結構

但標靶治療有一定的治療門檻：結合強度 (affinity) 與專一性 (specificity)，這兩個條件攸關藥物能否找到特定癌細胞，並將其抓緊、抑制其生長。周民元說，專一性是指藥物對癌細胞表面過度表現標靶辨認的準確度，而結合強度則是指藥物對該標靶的結合緊密度。「我們利用人類第21型膠原蛋白所研發的膠原蛋白支架，為三股螺旋體的形狀 (三價型)，較目前採用的抗體結構Y字體 (二價型) 還多了一隻手 (價數, Arm)，抓力更強，不容易與癌細胞脫落，讓藥效可以充分發揮！」另外，這款蛋白質支架的前後兩端，都可以與癌細胞結合，在同時針對兩種不同標靶做結合擁有優勢地位。

膠原蛋白支架技術能提升標靶藥物療效，這是周民元首創以一小段具熱穩定性高的膠原蛋白三股螺旋結構為骨架，組合各種具生物結合能力的蛋白分子，功能就像多隻觸手的章魚，抓得更緊以促進療效。「為了提高蛋白質結構的穩定度，我們做了膠原蛋白



在計畫主持人周民元 (後排中) 的帶領下，生醫所團隊的「膠原蛋白支架技術應用於生物製劑」奪得本年度工研院傑出研究獎金牌獎。

基因的改碼工作，促使三股螺旋體的熱穩定性較原來所使用的人類第21型膠原蛋白部份高出20°C以上。所以目前研發完成的蛋白質支架，實際上只應用了1%的人類第21型膠原蛋白質序列，」周民元說。

這項技術成果已發表於2008年11月的「美國實驗生物學聯合學會」期刊(The FASEBJ Journal)，實驗證明相較於目前廣泛被使用的免疫球蛋白抗體的二價型結構，三價型膠原蛋白支架抗體能產生倍數至數十倍與標靶結合的強度，並可以避免抗體結構本身造成的免疫副作用，未來可用於癌症與自體免疫疾病，如第一型糖尿病、類風性濕關節炎的治療。

目前被發現的人類膠原蛋白共有28型，其中的第21型是由周民

元於2001年發現，並且完成基因註解。以此為基礎，他又繼續研發出膠原蛋白支架技術。人類第21型膠原蛋白是構成血管組織的重要成份，能維持血管壁細胞間質的完整性，又與血管發育與生成密切關聯，若其缺陷或不正常表現，將直接表現在心血管疾病上。

周民元說，其實發現人類第21型膠原蛋白與基因註解工作，只花了半年的時間，但有兩年多的時間則為探索其生理功能。

Knowledge 轉化 Business

自1999年底進入工研院，周民元的研究範疇未曾脫離蛋白質。周民元說，因為長期鑽研相同領域，技術才能扎根，追上國際的研發腳步；如果一直轉換研究領域，不但研發人員疲於奔命，也無法掌

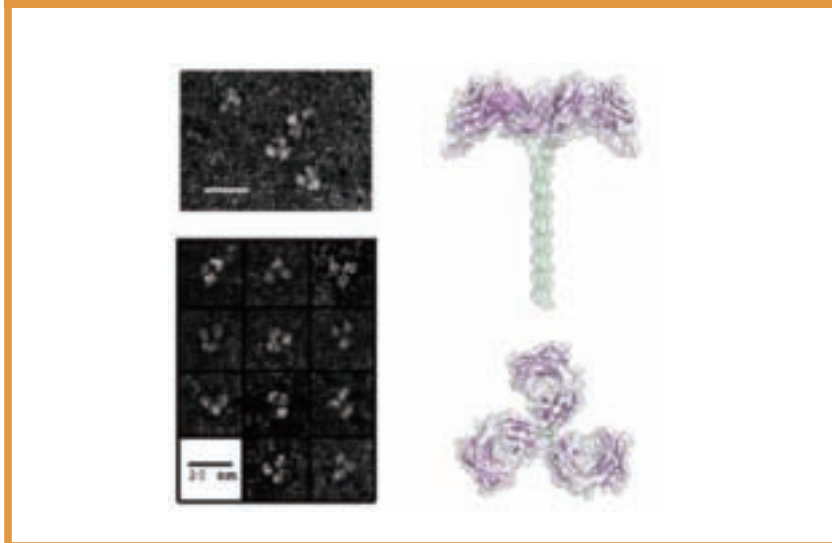
握關鍵技術，要創新就更難了。但技術深化的同時，產業應用面也需兼顧，因為這是工研院的政策，為此，周民元在心態上做了許多調整。

在美國的加州大學洛杉磯分校(UCLA)完成博士後研究，周民元回台即進入工研院服務。他回憶說，當時剛踏出校門，學術心態還很重，根本無法考量產業的應用面，但是大環境無法改變，自己就必須轉變順應。

「改變就是將 Knowledge 轉為 Business；要將基礎研究，延伸發展為應用開發！」周民元說道。但他也坦承，轉變並非一蹴可幾，一直到他進入工研院第三年當上部門經理之後，才完全轉變。他說：「當需要帶領團隊，又是從事 Frontier 的研究工作，在環境的壓力下，改變就此發生！」也因此，周民元在研究兩年多人類第21型膠原蛋白的生理功能探索之後，斷然決定停止，因為這個研究太過學術性，需要投入太長時間來驗證其真正功能與未來應用面，就當時的狀況來說條件不允許，所以選擇將研究方向轉為蛋白質藥物工程的研發。

周民元一直覺得自己很幸運，可以持續從事自己喜歡的科學研究，而且做得很紮實，「所長、院長對我都很保護，讓我可以不用被指派接所謂的工服計畫，」因此

膠原蛋白支架抗體的分子結構



電子顯微鏡影像(左)與分子模型圖(右)。

圖片來源：工研院生醫所

他可以將心力全放在研究上。

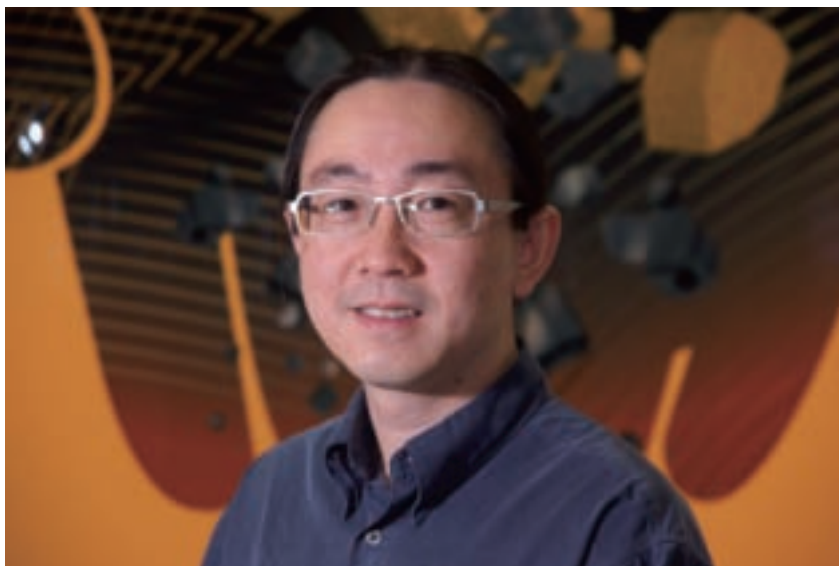
他也不負主管的期許，將研究做得有聲有色，至今已獲選兩次「工研菁英獎」。該獎項形同工研院的「科技奧斯卡獎」，得獎技術都是對於產業升級以及產業發展趨勢有重大幫助。「人類第21型膠原蛋白質基因體研究」讓他於2002年獲得第一次工研菁英，而2009年的「膠原蛋白支架技術應用於生物製劑」，又為他添了第二座獎。

把研究當做事業

從事探索性前瞻計畫，雖離產業應用仍有段距離，並不表示沒有時間的壓力，周民元說，即使是前瞻研究也是要與時間賽跑，否則無法取得技術領先。但據周民元的觀察，前瞻研究往往會落入摸索期過久的窠臼，其原因，不外乎是學術心態濃厚、技術純熟度問題、還有動機不足夠。其中，動機佔了極重要的份量。

因為沒有動機，只把研究當成「一份工作」的心態，很難全力以赴。周民元認為，增強動機、去除「一份工作」的態度，就是把研究當成自己的Career，唯有如此，研究的動力才不會熄滅。

因此，動機也成了周民元分配同仁工作時的考量之一。他解釋，Frontier的研究需要花費心思探索，常會遭遇挫折，如果沒有強



把研究當成自己的事業，促使周民元十年來熱情始終不減，專注於蛋白質領域而能悠游自在。

烈的動機，很難持續的走下去。

於蛋白質領域浸淫了快十年，周民元早就將研究當成自己的事業，促使他對創新研究的熱情不減。即使身兼管理職，讓他有開不完的會議以及繁瑣的行政事務，但仍然保有進實驗室、自己動手作的習慣。

自己做實驗，一方面是對研究的熱愛；另一方面是讓技術實力不落後。「持續進實驗室，技術不會生疏，如此一來，同仁在實驗過程遭遇問題，討論後，能很快提供方向給同仁，而同仁也會信服，自己也才跟得上技術的腳步，」周民元指出動手做實驗的益處。

四年後申請新藥開發

2009年是探索性前瞻計畫的里程碑，因為已申請科專計畫的經費補助，表示與產業應用的連結更

為接近。周民元說，明年開始執行科專計畫，希望四年後可提出自體免疫疾病方面的新藥開發申請。

申請新藥開發的第一步，就是檢測其毒性安全性，若未能通過，便無法提出新藥開發申請，如此一來，是否意味著執行科專計畫失利？周民元斬釘截鐵的說，「未必盡然！科專衡量計畫執行的方式有許多種，況且我們同時也做其他新藥開發的Pipeline，就是同時尋找第二或第三個候選藥物；另外，就算新藥開發未如預期，但在研發過程中，我們的蛋白質生產技術、基因重組能力，相信對於台灣生技產業的技術能力都能有所提升！」

以長期研發的紮實奠基，周民元有自信可以帶領研發團隊，在蛋白質的醫療功能上，於台灣的生技業，留下紀錄。