

成功大學 典範傳承 ~ 講座教授的故事

樂道創業

張文昌名譽特聘講座

「樂道創業」是黃崑巖院長卸任院長職務前送給我的匾額贈言，我非常喜歡這題詞，因這確實反應我在成大醫學院及生科學院服務將近 28 年的感受，這書法匾額一直掛在我的辦公室牆上。

我是 1971 年赴日本東京大學攻讀博士學位，1976 年取得博士學位，至 2003 年回成大醫學院任教之前的 8 年時間分別在美國 NIH、日本東京都老人總合研究所及美國肯塔基大學做我喜歡的研究工作。我在高雄旗山出生長大，雖然年輕即離開家鄉遠赴國外求學及工作 13 年，但心裡一直惦記想回南部家鄉服務，和成大的結緣就於此開始。1984 年成大醫學院創立，開始招收第一屆學士後醫學系醫學生，1983 年在美國和創院院長黃崑巖教授見面談妥回成大醫學院任職，就在同年 10 月回國開始我在成大教學及研究之旅。

身為成大藥理學科第一位具博士學位之老師，黃院長就要我擔任藥理學科主任，負責教師延攬、課程安排、實驗室規劃等科務，除了這些行政工作之外，一方面也積極設立自己的實驗室，在回國之隔年(1984 年)2 月就開始執行國科會的研究計畫，由於藥理學研究所在 1989 年才成立，在藥理所成立之前，實驗室有二位研究助理配合我一起工作。我在回國之前的工作是在從事前列腺素(prostaglandin, PG)方面的研究，前列腺素在發炎反應及血管疾病扮演著相當重要的角色，回成大後我繼續探討前列腺素相關合成酶的調控。自 1979 年，開始從事環氧酶(cyclooxygenase)及 12-lipoxygenase 的調控，cyclooxygenase 是合成前列腺素的關鍵酵素，而 12-lipoxygenase 則是合成 12(S)-HETE 的酵素。我們使用人類子宮上皮癌細胞 A431，因這一細胞之細胞膜上有過度表現之上皮生長因子(EGF)受體，是一個適合探討 EGF 調控基因

表現的細胞膜式。我們發現 EGF 作用 A431 細胞可促進 cyclooxygenase 及 12-lipoxygenase 的酵素活性表現(J. Biol. Chem. 1992)，接著我們欲更進一步探討這二種酵素之基因表現。當時我們實驗室沒有做基因相關的研究經驗，因此我就向學校申請休假一年，在 1991 年 8 月至 1992 年 1 月赴日本德島大學 Shozo Yamamoto 教授的研究室及 1992 年 2 月至 7 月赴神戶大學 Yasutomi Nishizuka 教授的研究室做合作研究。Yamamoto 教授在 cyclooxygenase 及 12-lipoxygenase 方面的研究工作非常出色，而 Nishizuka 教授則因發現 protein kinase C 而在細胞訊息傳遞的研究被國際生醫學術界所推崇。我在 Yamamoto 教授實驗室那裡針對 EGF 誘導 12-lipoxygenase 基因表現的研究做探討，在那裡開始學習 Northern blot 的方法來定量 12-lipoxygenase mRNA 的表現，發現 EGF 作用 A431 細胞可誘導 12-lipoxygenase 基因表現，這一合作研究結果發表在 J. Biol. Chem. (1993)。另一方面在 Nishizuka 教授實驗室那裡則探討 EGF 誘導 12-lipoxygenase 基因表現的細胞訊息傳遞機制，得知 EGF 可以經由 protein kinase C 的活化來誘導 12-lipoxygenase 基因表現，這一合作研究成果發表在 J. Pharmacol. Exp. Ther. (1994)。在這一年休假進修期間，我每天大部分的時間皆在實驗室親自做實驗，學習分子生物學實驗及細胞訊息傳遞研究相關的必要技術，其成果不只產出合作研究期刊論文，對我在成大的實驗室工作影響甚大，使我們在往後的 20 年，能更進一步針對 12-lipoxygenase 及 cyclooxygenase 2 基因調控及其細胞訊息傳遞機制做更深入的探討。接著，我們針對 12-lipoxygenase 基因 promoter 活化及訊息傳遞機制做更深入的探討，得知 EGF 活化 12-lipoxygenase 基因表現需要 Sp1 及 c-Jun 這二個重要的轉錄因子來合作達成，EGF 作用細胞能導致 c-Jun 的生合成，而 c-Jun 會與 Sp1 結合，再經由 Sp1 結合在基因 promoter 上，把 c-Jun 帶至 promoter 而來活化 12-lipoxygenase 基因表現，這一研究成果發表在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000)。c-Jun 和 Sp1 結合，合作來活化基因表現是一種新的作用機制，後來也有許多基因活化是經由這一活化模式來達成，包括我們實驗室所研究 keratin 16 (J. Biol.

Chem. 2003)及 cytosolic phospholipase A₂ (Nucl. Acids Res. 2008)。

教育部在 2000 年開始啟動「大學追求學術研究卓越計畫」，由於我本人自 1991 年休假赴日做研究就開始針對細胞基因調控及訊息傳遞做探討，同時我們醫學院也有一些臨床及基礎研究人員對這一研究領域有一些發展，因此我就組成一個研究團隊，成員是 20 幾位基礎及臨床教師，我們提出一個「基因調控與訊息傳遞研究中心」計畫向教育部申請，經過評審而獲得教育部的補助，這一計畫為期四年(2002 年 4 月至 2006 年 3 月)，四年總經費約 2 億 2 仟萬元，我們利用這計畫的補助，協助醫學院建立 Proteomics 核心設施及影像核心設施，這些核心設施的建立對提升我們醫學院及生科院同仁在訊息傳遞及基因調控的研究上發揮相當的效果，我的研究工作也受益於這些核心設施服務。2006 年 3 月底計畫結束之後，我們這一「基因調控與訊息傳遞研究中心」繼續接受教育部「五年五百億計畫」第一期的五年補助。在這 9 年期間，我一直擔任該研究中心主任來協調這一中心的運作，和參與中心同仁共同努力建立我們醫學院及生科院在細胞訊息傳遞研究的特色。除了學術研究的進展之外，有二點經驗及感想特別要在這裡提出與大家共享。首先是有關生醫研究核心設施的建立，我們成大過去因受限於經費，一些核心設施(例如 Proteomics、影像、基因體等)的建立皆比北部生醫學術研究單位(如台大、陽明、長庚)晚，且運作核心設施的資源也較缺乏，因此學校宜支持協助生醫研究所需核心設施的建立及運作，以期發揮更大的研究成果。另外像是基因改造動物的核心設施，本校是相對的大幅落後，不能滿足校內生醫研究同仁的研究需求，是一個急需改善的核心項目。另一項經驗是對於年輕學者的培育方式，由於國科會給予大學剛上任年輕助理教授的研究經費普遍不高，且這些年輕助理教授也要忙著系所給予的教學任務，因此在學界，過去一直就有 mentorship 制度的提出，這雖然是一個很好的制度構想，但在現行成功的例子少之又少，其原因不外乎受限於研究經費、研究時間(因每星期需授課 6~9 小時)或是研究計畫內容書寫經驗不足，或是年輕助理教授對研究獨立性的考量等原因。因此我在 2002 年開始執行大學追求學術研究卓越計

畫時，就向當時高強校長建議，希望學校能建立以校務基金聘任之專案教師制度，高校長認為可行，因此本校就建立這一制度，在此制度架構下，專案教師因授課義務較低，加上研究上有中心的支持，更能專心從事研究工作。我借調在國科會擔任生物處處長期間(1999年11月至2001年7月)，國科會通過國立大學以校務基金聘用通過學校三級三審制度通過的專案教師也可申請國科會計畫，這是另外一個推動專案教師的誘因。在大學追求學術研究卓越計畫執行期間，我們總共延攬了8位專案助理教授，給予他們在研究上的支持，由於他們在擔任專案教師期間研究表現傑出，其中7位分別轉任生訊所及醫技系擔任編制內教職，另一位在北部某校擔任教職，努力發展他們的教學及研究事業。若能對剛上任的年輕助理教授給予必要的關懷及必要的支援，可讓他們能更專心、更有機會來發展教學及研究事業。目前學校在第二期五年五百億計畫的幾個研究中心皆有專案教師參與執行，未來對於表現傑出的專案教師，亦可以延攬至相關系所，擔任編制內教師。

由於個人生涯規劃，在2011年5月自成大藥理學科退休。1983年至2011年將近28年可算是我的人生最精華階段，有機會參與學校醫學院及生科學院的創立及發展推動，個人感到相當幸運，也算是我和成大的緣份。近年來，學校在生醫方面的研究也已建立一些領域(如醫材、傳染性疾病、血管疾病、訊息傳遞等)的研究特色，加上附設醫院服務的優質成果，已頗獲國內外生醫界相當程度的肯定，但由於生物醫學研究進展非常快速，長江後浪推前浪，期待校內目前在醫學院接棒的同仁能繼續努力，達成更有影響力的發揮，貢獻學校的發展。

圖 1：與研究室同仁合影(2000年)



圖 2：與 Shozo Yamamoto(山本尚三)教授研究室同仁合影(1991 年)



圖 3：與 Yasutomi Nishizuka(西塚泰美)教授合影(2001 年)

