

成功大學 典範傳承 ~ 講座教授的故事

一個病毒學家的心路歷程

賴明詔

我從 1970 年開始研究病毒，迄今超過 40 年，起初是因為對生命的好奇，而病毒是最簡單的生命體，提供了最好的研究題材，因此我對它產生興趣。而後因病毒和人類多種疾病的密切關係，研究病毒提供了預防及治療人類疾病的知識及工具，讓我有貢獻人類的成就感，因而終生陶醉於病毒學而不能自拔，充分感受了從事科學研究的樂趣。如果說，我一生的科學研究對病毒學有一點貢獻，毋寧說是病毒學豐富了我的人生。

科學研究興趣的萌芽

我對科學研究的興趣起源於我的伯父賴再得。成大的校友都知道，賴教授是成大化工系的創系元老，他對研究及教學的熱忱影響了無數成大的學生，因此很多校友至今對他依然感佩及懷念。我小時候也常常從賴教授那裏聽到許多研究的軼事，深深感受到研究的樂趣以及教授生涯的清高及受人尊重，因此追尋研究生涯的志向也就悄悄地在心裡萌芽。

在南一中就學的時代，我曾到伯父的實驗室參觀過，雖然以現代的眼光來看，當時的實驗室及儀器設備非常簡陋，但也足以讓身為中學生的我睜大了眼睛，羨慕不已。雖然那時候的我對於什麼是研究還是一知半解，但卻已堅定了長大以後從事科學研究的決心。現在回想起來，賴教授當年能夠用最簡陋的設備做出國際級的研究成果，更是令人敬佩。

進到台大醫學院醫科就讀之後不久，我已決定未來將從事學術研究而非臨床工作，這個想法在當時的環境雖是個非傳統的選擇，但我父母親很開明，他們仍然鼓勵我走自己的路。而我未來想要研究的方向也在不知不覺間隨著當時的科學進展逐漸成形。緣於 1960 年代，分子生物學開始起步，生命開始可以用 DNA、RNA、蛋白質來解釋，生命的訊息從 DNA（生命的藏金庫）傳到 RNA（生命訊息的傳遞者），再轉譯到生命的小兵蛋白質。這些機制正一步一步地被解密，每天都有令人振奮的新發現，這些進展吸引了當時年輕的我，而對這些科學家的欣羨，讓我覺得“有為者亦若是”，更讓我決心要參加這個行列。雖然當時台大醫預科的課程完全沒有涉及這些最先進的知識，課程的安排僅侷限於古典的生物學，但我卻很幸運地有機緣遇到幾位正在從事這方面研究的科學家。在 1960 年代初期，教育部開辦了分子生物學暑期課程，邀請幾位在美國從事這方面研究的學者到台灣開課，其中兩位是黃秉乾及黃周汝吉博士夫婦，他們當時在美國加州理工學院 James Bonner 實驗室擔任博士後研究員，從事植物 RNA 的研究，聽他們親口道來，如何抽取 RNA、如何分析實驗，把代表生命的物質玩在手掌之間，真是令人振奮。當時我還是一個剛上大學不久的醫學生，沒有資格成為正式的學員，不能動手做實驗，但我旁

聽了大部分的課程，非常興奮，也堅定了我從事分子生物學研究的決心。這兩位導師就是我研究生涯的啟蒙老師。後來我曾在中央研究院追隨兩位，一同在分子生物研究所工作過，他們為我打開了一扇知識殿堂之窗，也是我終身的導師。很幸運的，多年以後，我也步兩位之後，當選為中研院院士。

總而言之，每個人的生涯都會有啟蒙導師，和這些導師的邂逅往往是偶然的，如果能把握一瞬即逝的機會，珍惜這些導師的言教身教，這些經驗會指引你走上生涯的康莊大道。後來在我擔任成大校長期間，曾有一則報章新聞標題為「成大校長鼓勵學生翹課」，就是敘述當年我翹課去聽大師演講的收穫。

後來在醫學院就讀期間，有好幾位志同道合，有興趣走學術研究路線的同班同學，大家合組了一個讀書會(journal club)，定期輪流報告最新科學文章，有一位年輕的助教志願指導我們，他是後來成為台大醫院病理教授的林欽塘。我們這個讀書會非常成功，有五、六位會員日後都成為科學家，其中我和臺大醫院內科陳定信教授同年(1992)當選為中央研究院院士，算是一則佳話。而這些同窗的相互切磋，也是讓我能夠有恆地維持對科學的興趣的推手。

走上病毒研究之路

分子生物學是近代生物的共通語言，它詮釋生命的各種現象，要研究這些基本的語言，必須選擇一個實驗對象，而我為何選定病毒做為終身的研究對象呢？微生物(包括病毒及細菌，尤其是病毒)，相對於動物細胞，是非常簡單的生物體。早期大部分的分子生物學的知識，都是從細菌或病毒的研究所發現的，進而延伸到人體細胞。在 20 世紀初期，病毒首次被分離出來，其被結晶後所解析出來的構造很像是個非生物體，且其結構可以用數學、物理及化學方式表現出來，讓生命更科學化、邏輯化。當我在醫學院學到這些新發現時，感到非常震撼，生命竟然可以用數理化學表達。後來接著了解病毒可以引起許多疾病，甚至包括癌症。1960 年代中期，科學家發現有一種癌症病毒，感染動物後在繁殖過程中可以衍生出一種沒有致癌能力的病毒，這樣的發現因此引人想像病毒可能帶有致癌基因，這在當時是最尖端的科學知識，但我卻已經在台大醫學院的微生物課學到，也因此讓我對這些新知非常嚮往。在這裡我特別要感謝醫學院的老師楊照雄、張學賢教授，他們在當時很落後的環境裡，能夠與世界的研究潮流接軌，把最新的知識傳給醫學生，因而啟發其中一個學生走向研究之路。上述提及的研究成果，有很多是在加州大學柏克萊校區完成的，當時該校在分子生物學領域是全世界最頂尖的大學，因此我決定到該校攻讀博士學位，並靠著錢思亮校長為我寫的推薦信，獲得該校分子生物系全額獎學金。到柏克萊之後，因幾位研究病毒結構的教授已屆退休之齡，所以我也就沒有往病毒結構方向走，但是該系另有幾位教授是世界最有創意的病毒科學家，包括上述研究癌症病毒的學者，我也因此就踏進了病毒的領域。

發現癌症基因的經歷

在柏克萊名師雲集的分子生物系，我選了一位最年輕且剛在嶄露頭角的病毒學家 Peter

Duesberg 做博士論文，Duesberg 是一位化學家，當年他才 34 歲，剛從化學界轉入生物領域，他的化學背景讓他佔盡優勢，因為他可以研發出新的分析方法來解答生物問題。當時他剛開始研究癌症病毒，想了解為什麼癌症病毒會致癌，而同類衍生出來的病毒(就是上段提到的病毒)不會致癌，他使用化學方法分析病毒的基因體(RNA)，結果發現癌症病毒多帶了一個基因，這就是“癌症基因”的發現。我是他的第二位研究生，之後我發展出其他生化方法，進一步證明癌症基因的存在，這些發現使得癌症研究有了重大的突破，此後癌症基因的研究，亦成為癌症研究的主流。

我得以在 Duesberg 最具創新性的時期受他指導，他親自在實驗室努力做研究，早出晚歸，連周末也在實驗室，我在進入研究所之前沒有多少研究經驗，因此他的親身指導對我的成長是不可抹滅的經驗，他的獨創性以及勤奮的工作態度更是科學家不可或缺的成功要件。Duesberg 訓練的學生不多，但大部分都有很成功的研究生涯，他曾經有三位從台灣來的學生，包括我、王陸海及李文華，我們三個人先後當選為中央研究院院士，這也是一個紀錄。

癌基因的發現是一個革命性的成就，開啟了癌症研究新的一頁，後來也因而研發出新的治癌療法，因此癌基因的發現是諾貝爾獎級的研究成就。幾年之後，諾貝爾獎果然頒給癌基因的研究者，可是得獎人不包括 Duesberg，這裡面有種種因素，不宜為人道，但可能和他喜歡嘲弄同行，不得人緣多少有關連。和諾貝爾獎擦身而過，對他打擊很大，以致他後來常發表極偏激的科學看法，不受同儕接受，很不得志，但我以他“一日為師，終生為師”。這個經驗也給我們一個啟示，要在科學界出人頭地，也需要好的人際關係，這樣的說法雖然有些迂腐，但卻是真理。

話說回來，我在研究生時期的研究成果也讓我受到矚目，在還沒有經過博士後研究員的階段時，就獲得美國南加大醫學院的教職，開始獨立的研究生涯，但這是天時地利人和的交集，可說是可遇不可求的機會，並無法刻意效法。在南加大任教初期，我繼續研究癌症病毒及癌症基因，那是一段極為競爭的研究生涯，癌症病毒學也是當時(70-80 年代)的顯學。

冠狀病毒的轉折

在南加大的日子，披星戴月，經常實驗要在半夜開始，而到隔天早上結束，因此常常半夜要到實驗室，周末也不例外，這是從 Duesberg 實驗室養成的習慣。我雖然是助理教授(五年後升到副教授)，我仍親身做實驗，直到我當了教授之後(1983 年)，因為文書工作、會議要求及研究團隊的擴充，我才漸漸離開在實驗桌的工作，但我整整做了十年親自動手的實驗科學家兼教授的工作，這是我自豪的地方，不像現在有些年輕人，一有教職就放棄親手做實驗的習慣。

我當時那些日子都花在癌症病毒的研究，但那時南加大來了一位新的神經科主任 Leslie Weiner，他的研究興趣在 multiple sclerosis (簡稱 ms，多發性神經硬化)，這是歐美人較多的神經性疾病，病人神經逐漸失去表面的髓鞘，而致失去神經傳導的功能，病人逐漸不能動彈，最後終於不能呼吸而死，整個病原因不明。Weiner 教授發現一種病毒可以在老鼠身上引起類

似人類 ms 的症狀，這病毒屬於大家不熟悉的冠狀病毒(coronavirus)，因為我是病毒學家，他要我參與研究。之後我開始和他的一位年輕同事 Steve Stohlman 合作，以老鼠模式做為研究這個病毒及 ms 的工具，從病毒的 RNA、基因構造、表現方式到致病機制，我們一連串獨創性的發現，讓我們聲名大噪。根據我自己的估計，在冠狀病毒的分子生物學領域裡，將近百分之八十的知識是由我們實驗室所發現的，那種獨創性發現的快樂是科學研究的最高境界。我們一起合作了將近三十年，截長補短，建立了最好的合作模式。但後來我逐漸發覺，以當時我的實驗室規模，並無法同時兼顧癌症病毒和冠狀病毒的研究，所以我必須做一個抉擇。

癌症病毒是熱門的研究題材，因為癌症是嚴重的病，相對地，冠狀病毒在人類的感染只引起傷風感冒的小病，所以癌症研究的成果可以變成頭條新聞，而冠狀病毒的研究引不起大家的注意。但是我覺得冠狀病毒的研究是一種更為創新、更富有挑戰性的研究，因為這個病毒所用的繁殖機制與其他病毒不同，更能滿足科學家的好奇心，因此我決定放棄癌症病毒的研究，而專心於冠狀病毒。幾十年之後回顧這個決定，依然覺得是正確的，雖然當時捨棄了研究熱門题目的機會，但卻使我們的實驗室成為冠狀病毒研究的權威，建立了我們在科學界的聲譽。後來在 1990 年，我獲選為 Howard Hughes Medical Institute Investigator，得到該基金會的研究獎金先後十三年，我想我們在冠狀病毒的研究表現可能是得獎的重要原因。而且冠狀病毒也在 2003 年 SARS 爆發之後，變成一個很熱門的病毒，因為 SARS 就是一種新型的冠狀病毒引起的，因此之故，我們先前二十多年累積的研究成果也就能夠在 SARS 的戰役裡立刻派上用場。以前默默耕耘的辛勞，在一夜之間變得很值得。這段歷史回顧起來，有幾點教訓可以與年青人分享。首先，科學研究的選題，不要考慮熱門或冷門，不論任何領域，只要做得好就能出人頭地；再者，在所謂的冷門的領域，更有機會做出與眾不同的研究，而不是人云亦云的研究，況且因時空轉變，冷門在一夜之間，可變為熱門。在 SARS 爆發後的半年期間，我們冠狀病毒學家變成媒體新寵兒，每天要應付訪問，這是科學家另類的經驗。

D 型肝炎病毒的挑戰

我的研究生涯最初幾十年都是從事基礎研究，雖然我的研究題材是可以致病的病毒，但我的研究內容其實是集中在基礎分子生物學，尤其是病毒的繁殖機制，這是我的興趣所在，也是我的科學背景所致。但是做為一個醫學院畢業的科學家，我總覺得有點遺憾，因為我的醫學背景並沒有真正應用到我的研究，因此我開始思索和醫學有比較直接關係的题目。這時回想台灣的情形，台灣最重要的傳染病是肝炎，是否有和肝炎相關的題目，可以讓一個 RNA 病毒的專家很快地切入。在這裡先介紹肝炎病毒，肝炎病毒有五種 A 到 E，其中 A 和 E 是經由食物或飲水感染，只會引起急性肝炎，B、C、D 則會引起長期性的所謂慢性肝炎，是藉由輸血或其他針頭感染的，並不會由食物感染。到 1980 年代，A 型及 B 型肝炎的病毒被找出來了，C 型肝炎病毒變成最重要的追尋目標，但在 C 型肝炎病毒發現之前，另一種肝炎病毒被發現了，後來卻了解這不是大家所想像的 C 型肝炎病毒，因此另命名為 D 型肝炎病毒。雖然發現 D 型肝炎病毒的科學家有點失望，但這類病毒卻被證明有奇特的結構及生物性，它是一種 RNA 病毒，剛好是我的專長所在，而且它有圓形的 RNA，這在動物病毒中是絕無僅有的，這樣的特殊病毒正好符合我的興趣與專

長。所以自 1980 年代中期，我們開始研究這個病毒，從最初的分離病毒 RNA，分子複製(clone) 病毒基因開始，不幸在完成一半的工作時，被一家商業公司搶先發表，我們失去先機，但我們並不氣餒，繼續向前推進，發現了很多有趣的現象。例如：當時諾貝爾獎剛頒給發現 RNA 可以作為酵素的科學家，而我們的病毒 RNA 也具有這個功能，且它的病毒 RNA 如何複製也是一團謎。這小小的 RNA 藏著許多分子生物學的奧秘，和傳統的分離病毒 RNA 原則不太吻合，研究起來格外新奇但也困難，這個研究圈子很小，也不太受人重視，但是競爭激烈。在這個領域，我們的實驗室一直都維持世界領先的地位，只是不曉得何日才能找到答案一探這個病毒繁殖的奧秘。值得一提的是，在這個領域，台灣的科學家團隊在國際上非常活躍，像台大的陳培哲、陽明的吳肇卿都是其中的佼佼者。

這個病毒的研究，我們雖然輸在起跑點，但是我們並沒有放棄，所以很快就追上了。因為科學浩瀚如海，有很多問題待解決，永遠不愁找不到問題做研究，但是好的題目則競爭激烈，科學家有時也會勾心鬥角，希望搶先一步，做第一名，因此從事科學研究，也須有競爭的勇氣及心理準備。記得在研究生時代，我很擔心病毒學比較重要的題目都快要被解答了，那以後要研究什麼呢？這是另一類的無知與天真。事實上未解決的科學問題太多了，只是科學家要有判斷力，能夠發掘重要的問題，所做的研究才能出人頭地。

C 型肝炎病毒的崛起

D 型肝炎病毒是非常有吸引力的研究題材，學術價值極高，因為它涵蓋了許多新的分子生物學，但是它的臨床重要性卻逐日減低。在 1990 年代，因為肝炎病毒疫苗的普及，D 型肝炎大幅減少，醫學界認為它已可被控制，也就逐漸對它失去興趣，因此我又開始尋找新的研究對象。當時肝炎界最大的未解決的問題是 C 型肝炎，它也是經由輸血或其他針頭感染引起的。在 1989 年同一家生技公司又擊敗了世界各地的競爭者，奪得頭籌，分離出 C 型肝炎病毒。因為它在臨床的重要性，各方英雄競相加入研究，我們也參與研究這個病毒的繁殖與致病的機制。在全世界各地的科學家共同努力之下，C 型肝炎病毒的研究進展非常快速，在短短二十多年期間，已經發展出很有效的藥，現在大部分 C 型肝炎病人的感染，幾乎都可以被有效地控制，甚至治癒，這也驗證了科學研究的價值。

此外，在這幾年我們也參與其他病毒的研究，包括流行性感冒病毒，這個病毒是威脅全球的重要傳染病，而現有的疫苗及藥物均不理想，每年都要打新的疫苗，因為每一年的病毒都不一樣，因此我們需要做更多的研究，來發展新藥及疫苗，而且也需要儲備更多的專家才能應付未來的大流行。幾年前 SARS 爆發時，整個台灣手忙腳亂的情景，就提醒我們平時準備的重要性，我希望我們的研究能為台灣儲備更多的研發能量與人才。

我一生研究的病毒都是 RNA 病毒，這些病毒的共通性是它們的變化很快，好比病毒在跟科學家鬥智一般，讓人覺得病毒有“道高一尺，魔高一丈”的能耐，這也是研究病毒如此有趣的原因。在研究過程中，我們常發現病毒有意想不到的特性，會讓科學家有“病毒比病毒學家聰明”的感覺，因此我常認為病毒是我的玩伴，而不是敵人，終生研究病毒不悔也不覺倦怠。

束裝回國，踏進了科學行政

在美國工作多年，目標在國際學術舞台，在 1990 年我獲選為 Howard Hughes Medical Institute Investigator，這是美國最大的醫學基金會，宗旨在支持最頂尖的醫學研究，獲得此獎是我一生最大的榮譽。在此之前的二十多年我總是以成為國際級的科學家為目標，並沒有回國服務的計畫，但後來我和台灣科學界的互動越來越頻繁，尤其是 1980 年代中期，一批海外學者推動在中央研究院成立分子生物及生物醫學兩所研究所，我也有機會參與，並於 1988 年到分生所擔任客座研究員半年，以後即與國內學術界有較多的往來。1992 年當選中研院院士後，當時李遠哲接任中研院院長不久，開始鼓勵我回國服務，最初以時機尚未成熟為由推辭，後來逐漸以“再等幾年”為緩兵之計，最後李院長親自到我美國加州住宅勸說，我終於抵擋不住壓力，在 2002 年底鬆口答應於次年回國。計畫先以 Sabbatical 身分回中研院服務並接副院長的行政工作，當時自己也沒把握，是否能夠適應，更想不通一個冠狀病毒專家能對台灣有什麼貢獻。沒料到次年(2003 年)我還未回台之前，SARS 爆發，我的冠狀病毒專長一夜之間變得極為重要，那段時日，各地新聞媒體經常找我發表談話，冠狀病毒專家在美國變得炙手可熱，但我回台灣的決心並沒有動搖。事後有人問我，是否後悔當時放棄在美國發展的機會而回台灣來，我的心情正好相反，我當時確實充滿了使命感，恨不得早一天回台灣，貢獻所學，這種思鄉之情是很難形容的，那時我才充分體會“使命感”的意義。記得當時在 SARS 最高峰時期，我飛回台灣，事先有很多人勸我不要冒險回去，但我還是回去了，在回台灣的機上只有我一名乘客，下機後孤獨地走在機場大廈，一群記者圍上來採訪，科學家能夠報效家鄉的那種感覺至今仍無法忘懷。

所以我回到家鄉服務的意義也就因為 SARS 的緣故而更顯著，事後有人問李遠哲院長為什麼知道冠狀病毒的重要性，而事先延攬一位這方面的專家呢？我想這正說明了李院長先見之明的觀察力。回到台灣擔任中研院副院長，是我第一次擔任大型研究機構的行政主管，雖然表面上行政管理和科學研究似乎是南轅北轍，截然不同的工作，但是實質上，這兩件工作的策略是類似的。研究一個大題目是要先把它分解成一個一個小題目，把各個問題逐一解決之後，整個問題就迎刃而解了，這是 reductionist 的做法；而行政管理也是一樣，把錯綜複雜的問題切割成一個個可以分別解決的問題，而逐一解決之後，就能解決整個問題，切忌把不同的問題混在一起。這幾年來我就是用這種思維來有效率地處理行政問題，包括我後來在成大擔任校長的種種工作。所以科學家的訓練對我的待人處事是有很大幫助的，讓我有駕輕就熟的感覺。

最近十年回到台灣，從事科學研究及行政工作，我的感想如何？我感覺台灣的研究環境、設備及經費一點都不遜於歐美，尤其是中研院的實驗室可與世界上最頂尖的實驗室相比，台灣比較缺少的是國際視野及能見度，也缺少和頂尖科學家討論的機會，我們的工作被邊緣化了，以致我們要加倍努力，才能讓我們的工作得到國際的認同及賞識。但我覺得在這一方面的吃虧，卻從貢獻家鄉的滿足感而獲得補償，即使在擔任成大校長四年的期間，我還是能夠繼續領導研究工作，我感謝這些回國後的工作機會讓我擴充視野，使我的人生經驗更豐滿，尤其是四年成大校長的經驗把我帶到高等教育的領域。因此我勸每個領域的科學家如果有機會，應該回鄉服務。

從另一角度來看，在國外多年的經驗是無法換取的寶貴資產，這種視野正是現在台灣科學界及整個社會所需要的。所以，年輕人們，一定要在你的生涯規劃中，計畫到國外去歷練。

後語：如何成為一位成功的科學家

我從事研究工作前後共超過四十年，有成功也有失敗，有興奮的時候，也有失望的時刻，但整體而言，我可說自己很幸運地，有一個成功的科學家生涯。我願意和大家分享一些心得，成為一個成功的科學家必須具備四個條件：

一、創意(originality):一個好的研究和一個普普通通的研究的差別，往往在於它的創意度。換句話說，問有獨創性的問題，而不是“me too”的問題，一旦選對了題目，解決問題就相對的簡單。而有創意的研究題目常常來自不同領域的合作，所以不同領域的科學家相互之間討論交流是非常重要的。二、勤奮：一個科學家在實驗室花越多的時間可以完成越多的工作，是一定的法則。我從研究生時代，就從我的指導教授學得這個習慣，我也從我的學生當中看到這種現象，做研究必須有這樣的奉獻精神，才能比別人成功。當然一個研究者也必須能享受研究的樂趣，才不會覺得做研究所花的時間是一種犧牲。此外，還必須做好時間管理，注意身心的健康。三、表達的能力 (presentation skills):要能夠以簡潔而有邏輯的語言文字把自己的工作介紹給大家。卓越的演說能力是每位年輕研究者必須學好的要件。四、人際關係 (Interpersonal skills):科學界和任何一個團體一樣，學得和其他科學家相處，願意犧牲時間服務科學社團，例如協助論文或研究計畫審查等等，對未來個人的研究生涯會有助益。

毫無疑問，科學研究的生涯從旁人眼光來看是辛苦的，但是從科學家本身的觀點，卻是愉悅而有成就感的事業，感謝我有這個機會從事科學研究，它充實了我的人生。