

# 成功大學 典範傳承 ~ 講座教授的故事

## 新藥研發心路歷程

張明熙 教授

### 壹、求學成長背景與工作經驗

我出生於淳樸古都臺南市，父親行醫，但在我六歲那年因病過世，母親身兼父職獨自撫養三個幼齡女兒長大，因為從小在貧困環境中成長，也遇貴人相助，所以讓我對於每一份能擁有的事物都充滿惜福感恩之心。對於別人曾給予我的幫忙，我總是永遠感激銘記在心。

從小到大我始終抱著「出人頭地，追求卓越，不負母親恩情」的目標努力奮鬥。由於我的成長背景，造就了我自小刻苦耐勞、獨立自主，勇於接受任何挑戰與壓力，遇到挫折不退縮以及堅毅不拔的個性。

在美國攻讀博士學位時，我的指導教授是一位很有名的免疫學專家。那時，以分子生物為主的生物科技剛剛萌芽，我的指導教授並不懂得分子生物學，但他卻給了我一個分子生物遺傳工程相關的研究計畫，所以我是我們實驗室唯一一個做分子生物科技的學生，可見這個計畫對我的挑戰有多大，我凡事都要自己去摸索，從試劑的使用、購買到新技術的探索開發都要靠自己，但這種自我摸索的訓練，卻磨練了我一身探索新知的功夫。摸索了四年我也獨力完成了研究計畫，發表一篇論文在 PNAS。在我完成博士學位要離開實驗室前一天，和指導教授道別時，他告訴我“Ming-Shi, you can climb any mountain you want in the future.”，這句話給我很大的鼓勵，是我後來在研究路上，遇到挫折時的一盞明燈，指引我勇往向前。

每一個人的研究生涯或事業多少都有一些啓蒙老師或影響一生的人。我在 Genentech 公司當博士後研究時，Dr. David Goeddel 為我的 mentor，他以身作則對科學研究的熱忱和奉獻精神影響了我一生的研究生涯。他為公司研發了好幾種新藥上市，人類歷史上第一個以遺傳工程製造出的重組蛋白胰島素新藥用以治療糖尿病，就是他親手研發的，在生物科技公司做事講求的是效率，因為若慢了一個星期，你的發明可能就無法取得專利了。在 Genentech 公司內，我們流傳一句話“If you can survive in Goeddel’s lab, you can survive any place in the world.”，可見他對研究工作的品質及效率的要求有多高，能夠在他超高標準的訓練及不斷的挑戰之下，完成兩年博士後研究，奠定了我研究生涯的良好基礎，我終生感恩他給予我最嚴格的訓練和挑戰，在那短暫兩年的博士後研究，我發表了三篇論文，兩篇在 Nature，另一篇在 EMBO，他讓我看到了自己的無限潛能，也建立了良好的自信心。他也影響了我到成大任教後，對學生的要求和訓練。我常常告訴學生：「不經過壓榨的葡萄，不能釀成美酒。不要怕失敗，失敗是累積你成功的能量，不要怕壓力，壓力是開發你潛能的機會。」

## 貳、新藥研發路程

完成了博士後研究之訓練後，我到 Amgen 公司工作了八年，參與了許多重要的新藥研發計畫。在要求高效率的美國公司從事研發，獲得最重要的經驗是：我經常扮演救火隊的角色。在別的研究員無法如期完成的困難計畫，為了專利的及時申請，或與其他生技公司競爭的情況下，公司副總裁交待我擔任救火隊，接替別人無法完成的計畫，幫忙解決困難，每次我都能臨危授命及時達成任務，能有這樣的功力，都要歸功於博士後研究期間 Dr. David Goeddel 的嚴格要求與訓練，是他奠定了我學術與生技領域的深厚基礎。

我從 1977 年赴美讀書至 1999 年返臺，在美國生活了二十二年，我非常喜歡美國的生活環境與研究環境，本想在美國長久繼續工作，但因家庭及各種因素的考量，我抱著為臺灣培育生技人才的心願返回故鄉，雖然那時國家衛生研究院和工研院也都提供絕佳的工作機會，但我選擇了成功大學，因為臺南是我的故鄉，而且，我不僅可以繼續從事熱愛的科學研究，還可以將我多年的研發新藥經驗以教職傳授給年輕人，為臺灣培育下一代生物科技人才。在成大醫學院任教的這十五年來，我一共訓練了三十多位碩士生、七位博士生，我深盼他們未來都能成為臺灣或世界生技領域的菁英，因此我以美國生技公司超高的工作效率來訓練他們。我的每一位博士生畢業時，至少都發表三篇以上優秀的論文。不少碩士生也能在短短兩年以第一作者發表 impact factor 很高的文章。每次到校外碰到生技公司的主管，他們常常會豎起大拇指告訴我：「妳的學生真優秀，我好喜歡僱用妳的學生，請妳以後多多介紹妳的畢業生給我。」因為我們實驗室每一位學生都做新藥研發相關的研究計畫，並且經過類似生技公司的訓練和教育，所以，他們不僅技術好，更重要的是他們的抗壓性高，並且有豐富的產業新藥研發經驗，所以我的碩士班研究生畢業後大部分都成了臺灣生技公司的最愛。

我在與這些學生的互動中，感受到他們的成長，他們的成長也是我最大的驕傲。老師對學生影響是無形的，卻是永恆的。十五年來我為臺灣訓練的這一批優秀的生技人才，他們必將對臺灣的生技產業作出卓越貢獻，Dr. Goeddel 影響了我一生的研究生涯，我也影響了我的這一批學生，從西方到東方，代代相傳，這影響將是永恆的。因此我不僅自身從事新藥研發，也因在這十五年中培育不少生技人才而深覺欣慰。

在 Amgen 公司的新藥研發過程中，我發現了 Osteopontin (OPG)，讓我獲得美國及世界各國多項發明專利。1994 年之前的數十年來，科學家一直想找出骨頭細胞生長因子，但始終沒有進展。我從人體基因庫發現 OPG 這個新穎的基因，並鑑定出它的功能和破骨細胞分化有關聯，為這個領域豎立了一個新的里程碑。同時也衍生出 RANKL 的發現，並進而發展出 RANKL 抗體新藥 (Prolia) 來治療骨質疏鬆症，已於 2010 年被美國 FDA 正式核准上市，自己的研究成果能夠變成新藥造福病人，是件很欣慰的事。

我過去一直努力從事於醫療新藥的研發工作，主要是研究免疫失調（如：自體免疫）、骨質疏鬆症以及癌症等相關疾病並研發治療新藥。我到成大任教後，這十五年來我的研究仍然持續過去新藥研發的工作，主要以介白素-19 和介白素-20 這兩個分子為主，因為這兩種分子為新穎分子，我們對它的生物功能及與疾病關聯性所知有限。我們的學術研究成果在轉譯醫學及生物科技領域這方面獲得了許多的專利，加上過去在美國工作所獲得的專利，至今已獲得 26 件美國專利及無數項國際專利，目前尚有十多項美國專利正在審查中，在介白素-20 領域的世界



專利版圖中，成大是屬於相當領先的地位。

骨質疏鬆症困擾許多中老年人，尤其是停經期後的婦女常出現的問題。骨質疏鬆症因為初期沒有症狀，不易被發現，往往到後期導致骨折，造成病人嚴重損傷才被發現。骨鬆病患之照護須耗費龐大的社會成本，加上現有治療醫藥皆有副作用，因此，研發治療骨質疏鬆症的新藥極為重要。目前基礎科學界普遍認為，破骨細胞的成熟與分化只要有巨噬細胞集落刺激因子（M-CSF）與破骨細胞分化因子（RANKL）這兩個關鍵性的因子來啟動就足夠。而我們在成大的研究結果發現，介白素-20 是骨頭細胞分化不可或缺的重要因子，骨質疏鬆症病患血清中介白素-20 的濃度高，會造成骨質流失，我們更證實了，即便有 M-CSF 和 RANKL 兩個因子存在下，阻斷介白素-20 單株抗體仍可完全抑制破骨細胞的分化。因此我們的研發成果是一革命性的創新發現，為基礎醫學揭開了一個前所未有的新現象。從臨床醫學的角度來看，此研究提供了另一個治療骨質疏鬆症的新藥，未來介白素-20 的單株抗體將是一個治療骨質疏鬆症更有效的標靶藥，也許會比目前上市中的生物製劑 Prolia 更為有效。

該項研究成果於 2011 年 9 月刊登在國際知名的《實驗醫學期刊》（Journal of Experimental Medicine）（期刊影響指數 14.7）。此篇文章引起國際上學術領域及生技製藥界高度關注，國際學術權威期刊 Nature Reviews 的首席編輯亦以通訊訪問我並撰寫專欄，刊登於 2011 年 9 月 Nature Reviews Rheumatology。同年 9 月第四期同屬 Nature publishing group 的期刊 Science-Business eXchange 也以封面故事來大幅報導我們的創新發現。而在成大舉行記者招待會後，全世界有五十多國媒體報導我們的研發成果，其中包括英文、日文、德文、西班牙文、義大利文、法文等多國語文，可見我們的研發成果深受世界各國重視矚目。

而我們除了發現介白素-20 單株抗體能用於治療骨質疏鬆症外，於 2014 年 6 月也成功將〈利用介白素-20 抗體治療肝纖維化〉發表在國際知名期刊《肝臟學》（Hepatology）（期刊影響指數 12.03），我們的研究發現，介白素-20 大量表達於肝硬化（liver cirrhosis）、肝纖維化（liver fibrosis）及肝癌（liver cancer）的臨床檢體。介白素-20 會透過活化肝臟星狀細胞並刺激 TGF- $\beta$ （纖維化因子）、TNF- $\alpha$ （腫瘤壞死因子）的表現、膠原蛋白（collagen）增生及胞外基質的產生與堆積，使之肝纖維化與肝硬化。我們研發可以專一抑制介白素-20 功能之介白素-20 單株抗體，在四氯化碳誘導之肝損傷小鼠模式中，給予介白素-20 單株抗體可以抑制肝纖維化的產生，以及減緩因高脂食物導致脂肪肝的發炎反應，進而恢復肝功能。此外，介白素-20 單株抗體也能同時降低小鼠血清中肝臟功能指標的 ALT（丙氨酸氨基轉移酶）及 AST（天門冬氨酸氨基轉移酶）的含量。因此，我們的研究成果證實，介白素-20 單株抗體不僅可以抑制肝發炎也可同時逆轉肝纖維化，為肝損傷的治療提供一個新的治療選擇。成大也已取得「利用介白素-20 抗體治療肝疾病」的美國專利，引起許多生技公司的高度興趣。因此在未來臨床用藥上，介白素-20 單株抗體運用在肝纖維化、脂肪肝疾病及肝癌方面是極具開發潛力的新藥。若能成功應用於臨床上，將會造福數億肝病患者。

此外，我們在產學合作方面也開啟了一個新的里程碑。我們已經將介白素-20 單株抗體運用在治療骨質疏鬆症的專利以新臺幣四億元成功技轉給歐洲知名的生技公司——丹麥諾和諾德公司（Novo Nordisk），刷新臺灣學術界技轉金額的最高紀錄，除了技轉金外，諾和諾德公司也相當肯定我們的研究品質與能量，故再額外提供我們一百萬美金的研究經費，未來共同研發新藥。此創舉不僅讓世界各國知道臺灣極具研發新藥的能力，也讓臺灣的社會大眾了解，我國

在研究開發新藥的實力，提升民眾對於臺灣生技產業的信心。



骨質疏鬆新藥技轉丹麥諾和諾德公司創下臺灣技轉全新紀錄

總結過去十五年來，我在成功大學工作期間不僅培育許多生物科技菁英人才，也研發了介白素-20 單株抗體，證實它可以治療類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、肝相關疾病及抑制乳癌細胞等癌症細胞導致的骨轉移。在政府大力倡導轉譯醫學的時刻，經由技轉成功，不僅讓成大在全國的產學合作成果亮眼，也讓成大走向世界的舞台。

由於我們的研究，未來可能讓世人在治療骨質疏鬆與肝纖維化的用藥上多了一個新的選擇。所以，我們在生物技術、醫學等領域的研究有突破性的發現，在國際間，這是臺灣首次原創性的發現並獲取各國的專利，同時將此專利技轉給世界大藥廠並獲取技轉權利金。這個過程由上游的學術研究到下游的產學交流，成為一個效法的典範。我們也是一個拋磚引玉者，許多教授告訴我，因為我們的技轉讓他很興奮，對學術研究走向技轉及產品上市也更加有信心。所以，我們的技轉對國內的教授與青年學子增添鼓舞作用，激勵了更多人投入研究，進而帶動臺灣的生技產業發展。

世界上的任何成功都不可能單靠一個人的努力達成，我的成就來自於研究團隊學生們的努力和貢獻。因為學術論文的發表及成功技轉讓我得到許多獎項，在幕前光鮮亮麗的頒獎與掌聲中，在幕後其實是有一群學生們的努力和奉獻，沒有他們，我不可能有這些成就。因此在我內心深處，對於這些學生，我永遠心存感恩。當教授的人都知道「好學生是可遇而不可求的」，在成大十五年來，我很幸運可以遇見可塑性高的學生，接受我的嚴格訓練和挑戰，為此，我深深感謝上帝的恩典和祝福。

數年後，如果我們研發的新藥果真能上市用於臨床治療疾病，造福病人，這個新藥將是原汁原味的 MIT，在臺灣從頭開始研發的本土產品。那些曾經幫助過我的人，包括：自貧困環境中含辛茹苦養育栽培我的母親、資助我學費的貴人余伯父、恩師 Dr. Goeddel，還有我的學生



們，他們有最大的功勞和貢獻，將永遠銘記在我的心版上，感恩之情常常讓我熱淚盈眶，他們是激勵我，讓我常常想去幫助許多需要的人的原動力。

