

對抗疾病的武器大搜奇

周裕珽、林愷悌、張子文、廖助彬

當生命科學領域風起雲湧地進展時，人類已經逐漸了解生命本質，但最關心之事終歸是離不開自己的健康，所以疾病治療在各個年代，都成為人類科學史中最引人注目的顯學。現代科學製藥一般認為可以追溯至1897年，德國拜耳公司成功以化學方法量產俗稱為阿斯匹靈 (Aspirin) 的乙醯柳酸，該藥成為全球第一個量產藥品，直到今日仍是常見的消炎止痛藥。然而，當時人類對於疾病的致病機轉尚未釐清，藥物開發僅依靠效率極低的隨機篩選。直到近年來相關的生物學、生化學、分析化學以及藥理學的進步，製藥產業才宛如解除封印，大鳴大放起來。1982年，第一個生物藥「人類胰島素」問市之後，更讓製藥產業開始有了新的分支，使得藥品不再只是簡單的化學成分，也可能是結構複雜的生物分子。因此，藥物可依照分子量、結構複雜性以及生產製造方式等不同，大致區分為小分子藥物 (small-molecule drugs) 和大分子生物藥 (biologics) 兩大類。近年來由於細胞培養與基因工程的進步，科學家能夠藉由改造人體內自身的某一類特定細胞來治療病人疾病，此嶄新技術稱之為細胞治療 (cell therapy)。而在疾病治療的概念，也從傳統「頭痛醫頭、腳痛醫腳」的標準治療方式，演進到現今會依據每位病患的基因特性，精確選擇用藥的精準醫療 (precision medicine)。過去三十年間，人類為了逃脫生老病死的宿命，新型的製藥策略如同百花爭鳴般綻放著，而在清華大學的我們，也在疾病治療與新藥開發的領域努力耕耘著。

小分子藥物：探究小分子藥物開發

小分子藥物一直是新藥開發的主流，自1993年到2021年以來，美國食品藥物管理局 (FDA) 新核准的藥物種類中有一半以上都屬於小分子藥物，單就2021年FDA核准的五十種新藥中，就有三十六種屬於小分子藥物。小分子藥物憑藉其小巧的化學結構，可輕易穿透細胞膜並作用於體內任一目標，因此可作用靶點多元，涵蓋了離子通道、轉運體 (transporter)、酵素、激酶與受體等。若再進一步細分新核准藥物的應用領域可知，近五年來FDA核准的新藥以癌症領域用藥為主 (約占三成)，其次為神經疾病用藥以及感染性疾病用藥。而癌症為中老年人好發的疾病，更是全人類的頭號殺手，因此老人醫療與癌症用藥已成為當今製藥產業發展的重點。

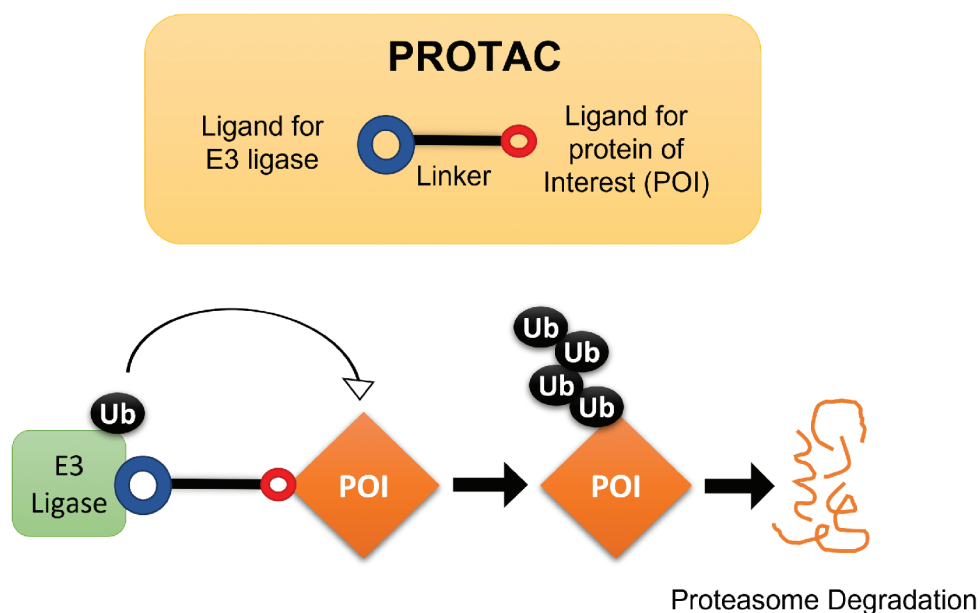
回顧小分子抗癌藥品研究的發展過程，源於一場因緣巧合下的意外發現。第二次世界大戰時，生化武器芥子氣 (mustard gas) 外洩導致許多人中毒死亡，醫師發現死者皆表現出不同程度的淋巴和骨髓抑制，且白血球都顯著減少，科學家因此於二戰結束後展開了一系列研究。1946年，美國藥理學家 Louis S. Goodman 和 Alfred Gilman 對芥子氣的化學結構進行修飾，將所產生的氮芥 (mustine) 注射到一位非霍奇金氏淋巴瘤的病患身上，成功將腫瘤縮小，從而證明了藥物可以治療癌症，氮芥成為人類歷史上發現的第一種化療藥物。然而氮芥與芥子氣同屬於毒性強烈且持久的糜

爛性毒劑，因此這些物質的生產和使用受到了嚴格限制，隨著科技演進，目前已接續發展出如威克瘤 (Melphalan)、環磷醯胺 (Cyclophosphamide)、健澤 (Gemcitabine)、艾黴素 (Doxorubicin)、鉑化物如順鉑 (Cisplatin)、太平洋紫杉醇 (Paclitaxel)、歐洲紫杉醇 (Doce-taxel) 等臨床上常用之化療藥物。化學治療主要攻擊靶點為細胞內的DNA複製、細胞骨架，或干擾癌細胞的新陳代謝，以阻止或減緩癌細胞過度增生，至今仍為治療癌症的主要方法。然而化療藥物也會同時影響正常細胞的生長，導致許多副作用的發生，如何開發出更安全、有效的癌症用藥，成為藥物開發的重要課題。

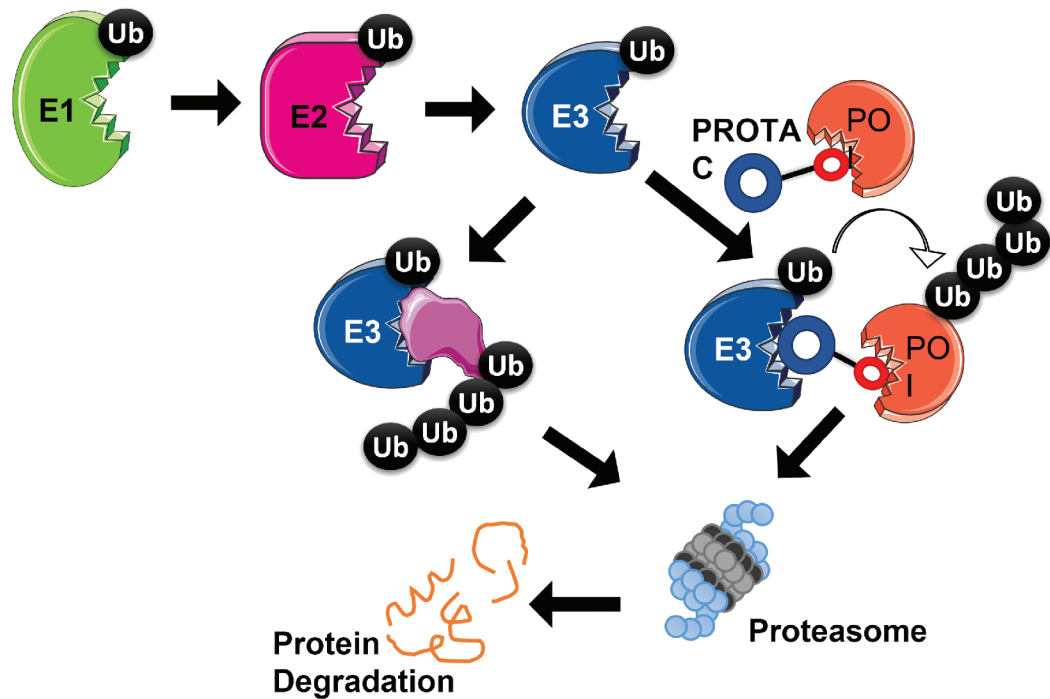
隨著人類對癌症致病基因、機轉的了解，癌症治療更走向分子生物學領域，藉由針對癌細胞內異常訊號而產生抗腫瘤之專一性療效，利用這些特殊標的研發出新一代的抗癌藥物，就是所謂的「標靶藥物」。不同於化療藥物的無差別攻擊，標靶藥物可藉由區分癌細胞和正常細胞的不同，鎖定癌細胞上特定的分子標靶

，專一地針對腫瘤細胞進行攻擊，較不影響到正常細胞，因此標靶藥物相較傳統化療能更精準地殺死癌細胞，故療效佳且大幅減少副作用。在精準醫療的趨勢下，針對致病因子開發出專一抑制的標靶藥物已成為抗癌藥物的發展主流。自2003年全球第一個口服標靶治療藥品基利克 (商品名 Gleevec，學名 Imatinib Mesylate) 核准應用於費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病治療後，FDA已核准了許多作用於不同靶點之小分子標靶藥物，並廣泛應用於多種不同癌症的治療。

由於標靶藥物的不斷推陳出新以及癌症醫學的快速發展，癌症用藥逐漸揮別過去「一體適用」的治療思維，因為即便是相同的癌症也可依基因與表型不同而有所區分，治療方式也會有所不同，而且腫瘤的異質性 (heterogeneity) 更使得同一種癌症產生不同的子類型，導致癌症的組成更為複雜，變得難以用單一療法治癒，因此發展「精準醫療」更為當前癌症藥物研究的顯學。



圖一、蛋白降解靶向嵌合體技術 (PROTAC)



圖二、蛋白降解靶向嵌合體的作用機轉

小分子藥物的新技術：蛋白降解靶向嵌合體

在小分子藥物開發領域中，一直有個很大的限制，即並非所有的蛋白質都可找到適合的靶點來設計藥物。據統計，約有八成以上的蛋白質因其結構特性而無法找到有效結合的靶點，故無法發展為藥物。為了解決這個問題，嶄新的蛋白降解靶向嵌合體 (PROTAC) 技術被提出。PROTAC為 PROteolysis TARgeting Chimera的簡稱，概念來自2001年由Craig Crews等人所提出，由目標蛋白配體和E3泛素連接酶配體，透過適當的连接鏈組成的雙功能分子 (圖一)，此設計同時具有藥效高與低抗藥性的優點。當PROTAC分子進入細胞後，會將目標蛋白與E3泛素連接酶拉成一個三元複合體，強迫E3連接酶將多個泛素 (Ub) 標記於目標蛋白上，被標記的目標蛋白被細胞本身的蛋白酶體系統辨識到之後，便會被蛋白酶體降解

(圖二)。PROTAC只需能對於目標蛋白產生結合作用後，就可以誘導目標蛋白被降解，因此過去難以成為藥物標靶的蛋白質，如轉錄因子、或是沒有活性位點的支架蛋白，可藉由這個全新技術連根拔除，解決目標蛋白突變而產生抗藥性的可能，同時降低用藥後產生抗藥性的機會。

近年PROTAC技術發展火熱，目前產品開發仍以癌症治療為主。在作用標靶方面，以雄性激素受體 (Androgen Receptor, AR) 為多數，亦有針對 Estrogen receptor、BRD4、IRAK4、STAT3等蛋白開發的藥物。由於PROTAC技術具備莫大潛力，不少新創公司在這股浪潮下相繼成立，國際藥廠諾華 (Novartis)、羅氏 (Roche)、輝瑞 (Pfizer)、默克 (Merck) 和葛蘭素史克 (GSK) 等也都陸續投入此技術開發。如今，PROTAC技術已成為新藥研發的新策略，為疾病治療提供新的策略，未來幾年將是PROTAC技術

發展的關鍵時期，當PROTAC技術面臨的各種問題被逐一解決後，很有機會成為繼小分子藥物、單株抗體之後的重磅級治療策略。

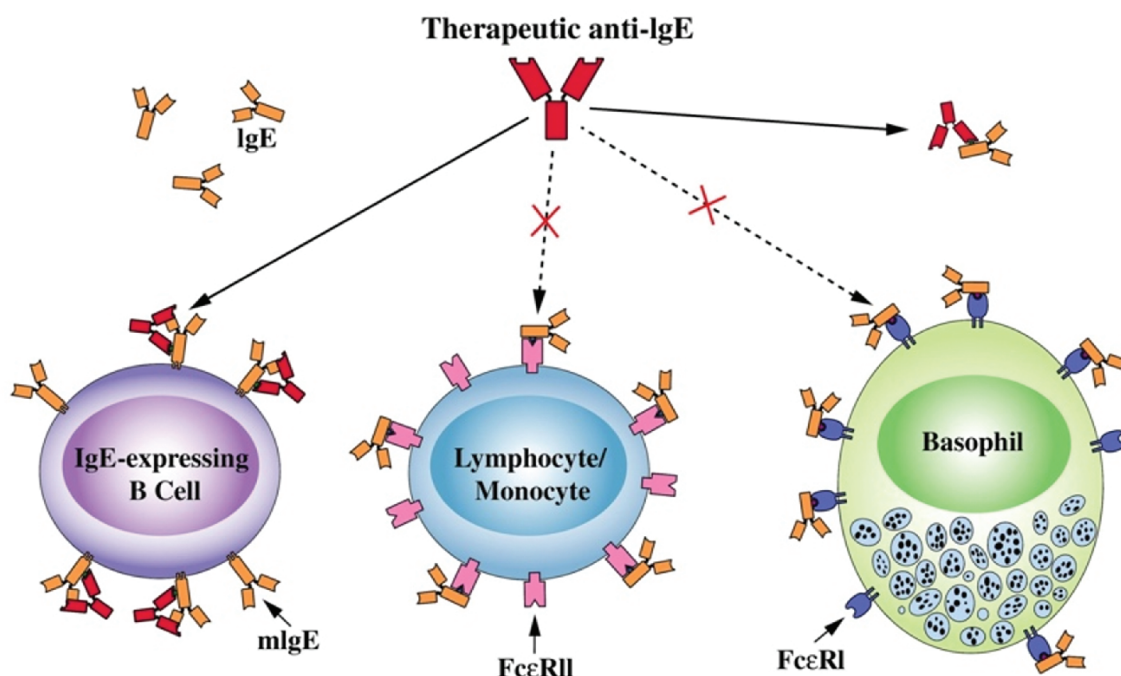
大分子生物藥：對抗過敏的抗體藥物

談到大分子生物藥，抗體就是最重要的一類。這類大型分子，在基因、演化、生物合成、結構、功能、調控等各方面，是被研究最多的蛋白質，不同的抗體分子整體結構相同，惟其抗原結合部位由不同的胺基酸序列組成，因而每一抗體具有特異的抗原結合性。一個抗體的價值在於其抗原結合的特異性（專一性、結合強度等），以及標的抗原在生理功能上的重要性，現階段有數種方法可以創造一個新的單株抗體。

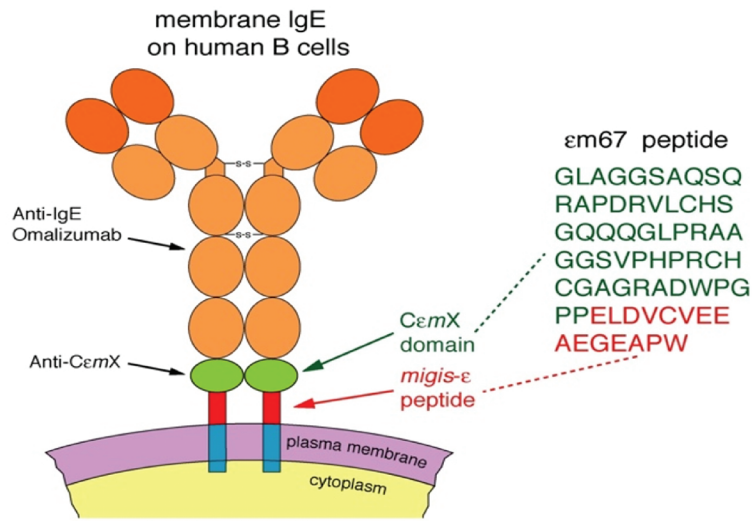
清大生科院前院長張子文於1980年代旅美期間，研發出一個具有抗原結合特異性的抗IgE單株抗體（圖三），經過十六年臨床試驗，

最終上市成為抗哮喘藥物Xolair（學名Omalizumab）。Anti-IgE單株抗體可以中和游離的IgE，進而阻斷IgE引發的過敏反應，但因為平常的anti-IgE抗體也會與嗜鹼細胞（Basophil）及肥大細胞（mast cell）表面的IgE受體作用，當非特異性的anti-IgE抗體施打於人體時將活化這兩類細胞，反而使這些細胞釋放更大量的發炎物質，導致發生危及生命的全身性過敏反應。張子文老師研發的Xolair有別於其他非特異性的anti-IgE抗體，不會活化嗜鹼細胞及肥大細胞，因此不會造成嚴重副作用。Xolair在2003年得到FDA核准用於中度至重度哮喘，2014年得到核准用於嚴重蕁麻疹，2019年在日本核准用於過敏性鼻炎，十幾年來已是全世界抗哮喘的重要藥物。

在IgE抗體藥物研發成功後，張子文團隊仍持續找尋其他可能的策略來抑制過敏反應。他創立的Tanox團隊在1991年發現人體B細胞表面



圖三、具有抗原結合特異性的抗IgE單株抗體，不會與嗜鹼細胞(Basophil)及肥大細胞(mast cell)表面的IgE受體作用



圖四、B淋巴細胞表面的膜IgE有一段52個氨基酸長的片段，稱之為CεmX

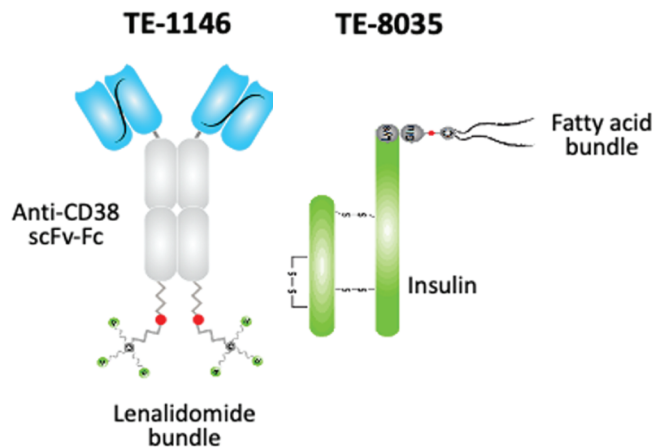
的膜IgE有一52個氨基酸長的片段，稱之為CεmX（圖四），此片段的序列在整個DNA及蛋白質數據庫裡是獨特的，具有作為標靶對象的潛力。而在發現CεmX的十八年後，張子文在中央研究院的團隊最終研發出anti-CεmX的抗體4B12，此抗體能有效殺死有表現IgE的B細胞，可從源頭斷絕IgE的生產，封殺過敏的發生。此技術目前已技轉出去，未來可望用來治療過敏性疾病。

2014年，張子文老師創立免疫功坊，公司的研發目標是創造同時具有標的（targeting）與效應（effector）功能的雙特异性藥物，稱為T-E型藥物。這種藥物施打到病人體內後，會在病灶達到較高濃度、其他部位較低濃度，如此可增加療效同時減少副作用。其核心技術是一個具多種功用的多臂連結體（multi-arm linkers）平台，此平台可製備細胞毒素束（cytotoxic drug bundles），用以搭建抗體藥物複合物（antibody drug conjugates），如TE-1146是anti-CD38的抗體定點結合兩束免疫調節劑Lenalidomide，可更有效且副作用更低地治療多發性骨髓瘤（圖五）。除了搭建

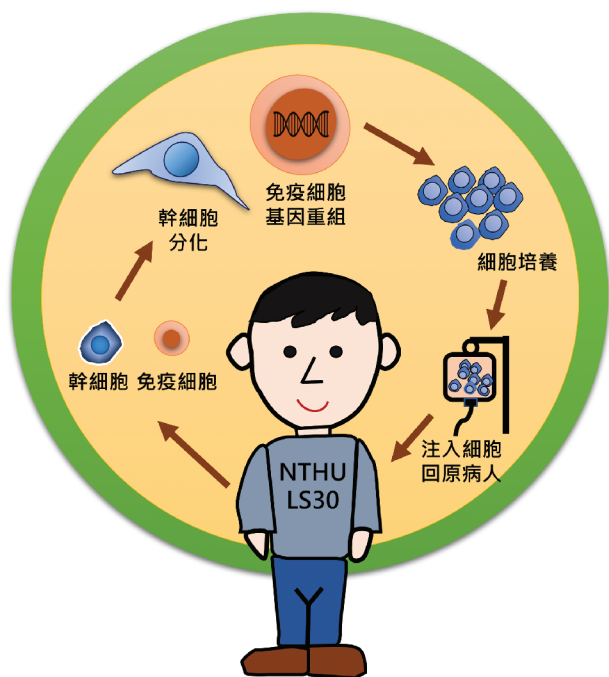
抗體藥物複合物以外，此平台還可製備脂肪酸束（fatty acid bundles）來修飾胜肽藥物，使其對血液中白蛋白（albumin）的親合力大增，因而大幅拉長藥物於體內的半衰期，如TE-8035是胰島素接連一脂肪酸束（圖五），其半衰期可從數分鐘增加到數日，讓糖尿病患延長至每兩個星期打一針來治療。

細胞治療：將自身的細胞改造成超級武器

細胞治療簡單來說，就是移植具特殊功能性的自體細胞到病人身體中，藉以取代或修復



圖五、TE-1146與TE-8035的構型



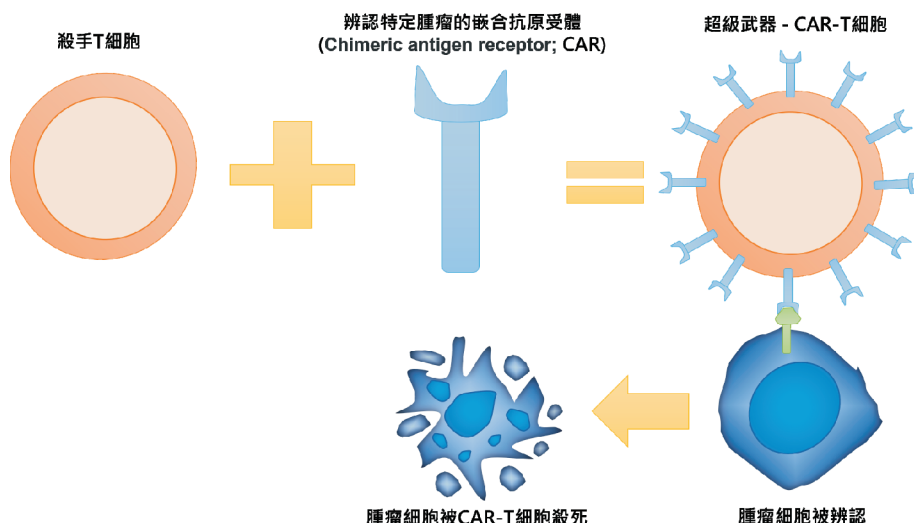
圖六、細胞治療示意圖

受損的組織或細胞。隨著科技的日新月異，細胞治療更是邁入了全新里程，科學家藉由改造病人的免疫細胞，使其變成會辨認特定腫瘤細胞的超級武器，再注回病人體內殺死癌細胞；或是將病人的體細胞取出，再重新分化為各種不同器官的重要細胞，最後注回病人體內取代壞死的組織，以達到治療目的（圖六）。

最早的細胞治療可從1950年代的骨髓移植說起：若在血癌的病人身上將其白血球以放射線清除，再植入他人的骨髓幹細胞，可以有效治療血液類的癌症。然而，當時科學家們對於如何配對相似基因型的捐贈者骨髓以避免器官排斥的機制仍不甚了解，直到1970年之後，才開始明白捐贈者的人類

白血球抗原必須與病人的相符，才不會產生免疫排斥問題。因此，為了增加配對成功的機率，清大生科院高瑞和院長在擔任慈濟醫院院長期間，參與建立台灣第一座、也是最具規模的骨髓捐贈資料庫，幫助了無數需要骨髓移植的病患找到匹配的捐贈者。

2012年，日本京都大學科學家山中伸彌以四種轉錄因子，將體細胞重新編程誘導回幹細胞（induced pluripotent stem cells, iPSCs）的狀態而得到諾貝爾生醫獎，開啟了細胞治療的全新領域。理想上來說，如果能夠將體細胞先誘導回幹細胞，再將其分化為各式不同組織的細胞，應可應用在許多疾病中，如神經細胞損傷相關的腦中風、帕金森氏症，或是心肌炎、肝硬化、關節損傷等疾病，目前已有多項相關的臨床實驗正在進行，相信假以時日就會有許多使用iPSC技術修復組織的細胞治療產品上市。目前市面上的幹細胞治療，則是使用間質幹細胞誘導軟骨新生以治療退化性膝關節炎，或是使用脂肪幹細胞治療皮下及軟組織缺損等燒燙傷疾病為主。



圖七、CAR-T細胞的設計原理

最近幾年，細胞治療又進入一個全新境界。隨著基因重組技術的提升，科學家開始思考，若能將病人自身免疫系統的殺手T細胞改造成能辨認腫瘤細胞的超級T細胞（CAR-T cells），擴大培養這些CAR-T細胞後送回病人體內，就能做為清除病人腫瘤細胞的超級武器（圖七）。這個想法在2017年獲得美國FDA上市許可，並成功治癒多項血液類癌症，目前有多個相關臨床試驗正在進行，希望此項技術日後可以拓展到治療血液類癌症以外的實體腫瘤。

細胞治療技術突飛猛進，造福了很多原本無藥可治的癌症病患或是特殊部位損傷的病人，為了因應時代潮流，台灣的衛福部也在2018年開放好幾個細胞治療項目，主要以使用排斥風險較低的病人自體細胞為主，多應用於治療癌症的CAR-T細胞與修復組織的間質幹細胞等。這些項目過去多以藥物治療為主，效果均十分有限，但隨著細胞治療技術的進步，我們樂觀預期這將成為重要的治療方式，幫助到受疾病受苦的人們。

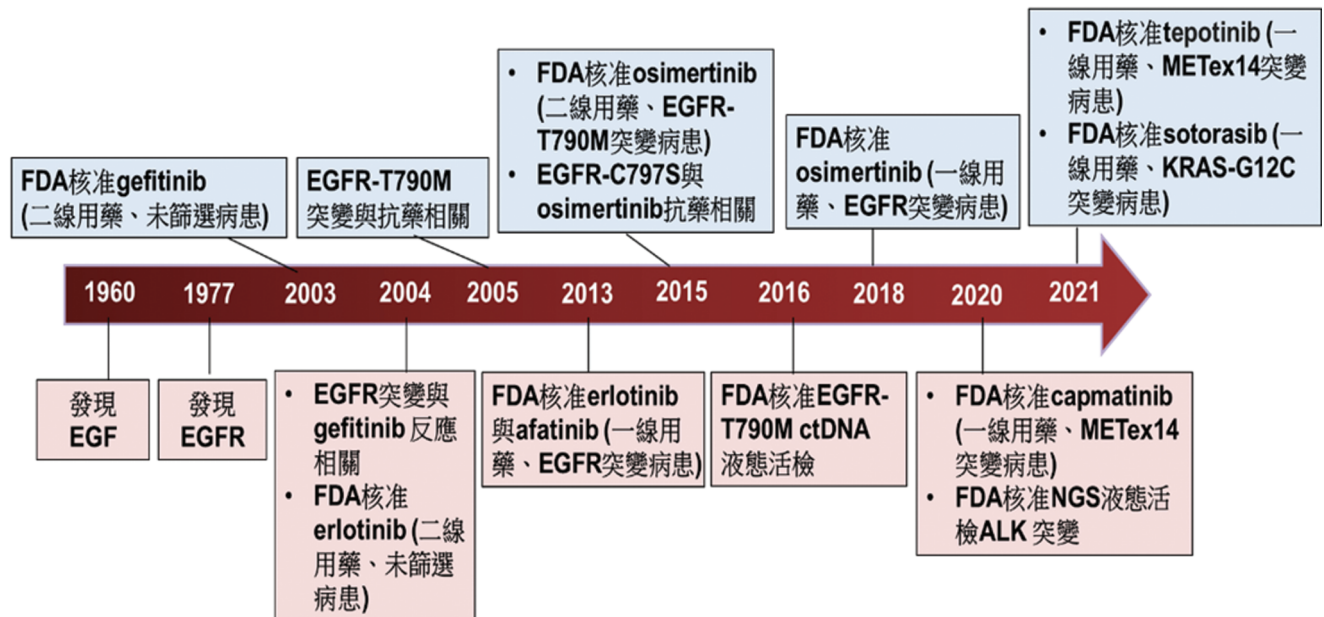
精準醫療中的經典：與時俱進的肺癌治療

“Doctors have always recognized that every patient is unique, and doctors have always tried to tailor their treatments as best they can to individuals. What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard?”

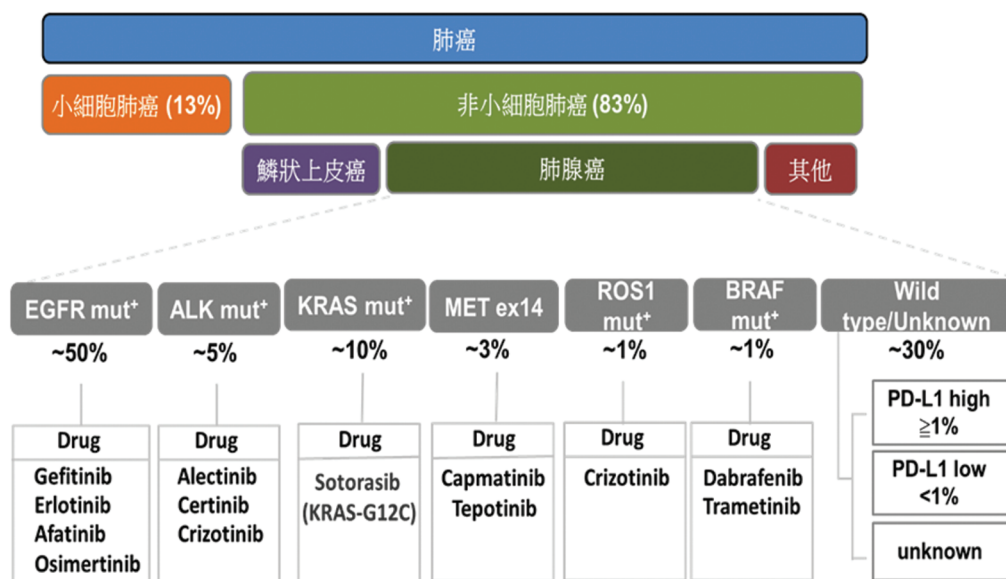
President Obama, 2015

如同美國前總統歐巴馬所做的精準醫療宣言，精準醫療將利用伴隨式診斷，在不同的病人中準確找出適當的藥物或客製化治療方式。這樣的想法目前已經在肺癌治療上實現了最有代表性的研究成果，針對不同基因突變造成的肺癌所設計的標靶藥物增進了肺癌病人存活率，為精準醫療開啟了如同創世紀般的重要篇章。

肺癌精準醫療的歷史可回溯到1960年Stanley Cohen發現上皮細胞生長因子（EGF），以及1977年發現上皮細胞生長因子受器



圖八、肺癌標靶藥物與伴隨式診斷之進程



圖九、肺癌突變與標靶藥物，這些基因突變的檢測成為伴隨式診斷，能預測標靶藥的反應，而PD-L1的檢測可用來預測PD-1/PD-L1 免疫療法的反應

(EGFR) (圖八)，其後發現EGFR的過度表達或突變會造成下游掌管細胞存活的PI3K/AKT訊息、細胞增殖的KRAS/BRAF/MEK/ERK訊息的過度激活，因而產生肺癌等各式癌症。2003年，以EGFR為標靶，作為治療非小細胞肺癌病患的藥物艾瑞莎（商品名Iressa，學名Gefitinib）通過審核上市，但2004年大規模的臨床檢視發現，艾瑞莎與傳統化療藥物相比，並無法增進肺癌病人的存活率，正當美國FDA根據上市後審查結果準備將艾瑞莎下架之際，Matthew Meyerson團隊發現日本患者對艾瑞莎的平均反應效果明顯優於美國患者，且發現帶有特定EGFR突變的肺癌病患對艾瑞莎有較佳的反應；同時Daniel Haber團隊也發現，對艾瑞莎反應較佳的患者帶有EGFR exon 21的點突變L858R或exon 19的刪除突變，這些意外的結果指出，艾瑞莎雖然無法有效抑制過度表達的EGFR，但可以有效抑制因特定EGFR突變所造成的肺癌。

大規模基因檢測後，科學家發現亞洲非小細胞肺癌患者中，約有五成是由EGFR的突變造

成（圖九），進一步檢視EGFR的蛋白質結構可發現，這些突變的EGFR因其構型改變，所以不需要EGF等配體的活化就能打開酪胺酸激酶的ATP結合囊袋，將EGFR尾端的酪胺酸磷酸化，造成下游PI3K/AKT存活訊息和KRAS/BRAF/MEK/ERK增生訊息的持續活化，導致細胞不斷分裂而形成腫瘤。而艾瑞莎等EGFR酪胺酸激酶抑制劑（EGFR-TKI）可有效與突變的酪胺酸激酶有較強的結合，並防止ATP與之結合，致使癌細胞存活及增殖訊息停止。由於艾瑞莎不易與沒有突變的EGFR結合，因此不影響正常細胞的存活，EGFR突變檢測也成了病人是否適用EGFR-TKI標靶治療必要的伴隨式診斷。

除了第一代可逆性EGFR-TKI，如艾瑞莎與得舒緩（商品名Tarceva，學名Erlotinib）外，第二代不可逆性EGFR-TKI妥復克（商品名Giotrif，學名Afatinib）也被用來治療具有EGFR突變的肺癌病人，尤其在較少出現的EGFR突變上。但第一代或第二代EGFR-TKI藥物往往在八到十四個月後開始產生抗藥性，2005年發現EGFR的點突變T790M是產生抗藥

性的主要機制。2015年，FDA通過針對EGFR-T790M開發的第三代EGFR-TKI泰格莎（商品名Tagrisso，學名Osimertinib），上市後成為重要的治療肺癌藥物，對於具有T790M突變的病患，施用泰格莎後平均生存期超過三年，有較佳的疾病無惡化存活期。

除了一代代針對EGFR發展的肺癌標靶藥物，針對間變性淋巴瘤激（ALK）的突變也發展出令人振奮的標靶治療。ALK-TKI有三代藥物，第一代ALK-TKI截剋瘤（商品名Xalkori，學名Crizotinib）對ALK融合陽性患者的反應率可達60-80%，但易產生抗藥性。第二代ALK-TKI如安立適（商品名Alecensa，學名Alectinib）和立克癌（商品名Zykadia，學名Ceritinib），除了有較好的療效、專一性高、副作用較少且有較高的安全性，更可穿透血腦障壁治療腦部的轉移。雖然第二代ALK-TKI也面臨抗藥性問題，患者還有第三代ALK-TKI如癌能畢（商品名Alunbrig，學名Brigatinib）和瘤利剋（商品名Lorviqua，學名

Lorlatinib）可選擇，該藥是專門針對抗藥突變位點設計的藥物，也具有較高的血腦障壁通透性，可治療腦轉移的ALK突變陽性腫瘤。

總結來說，標靶藥物與伴隨式診斷在肺癌的實踐，讓我們看到精準醫療對現今人類福祉的貢獻與未來癌症治療的希望，期待這個模式能使用於現今仍然缺乏標靶治療的肺鱗狀上皮細胞癌、小細胞肺癌及其他腫瘤上，讓癌症治療真正成為控制慢性病的治療模範。

結語

疾病的治療在過去的三十年日新月異，不論是小分子藥物、大分子生物藥、細胞治療、精準醫療，都以前所未見的速度快速發展中。隨著各項嶄新技術的突破，科學家現在可以用更多的方法與創意來發想新的疾病治療方式，清華大學在疾病治療的領域深耕半甲子，已經建立起深厚的基礎，我們歡迎有志解決醫療困境、造福人類的夥伴們能夠加入我們，一起投入生技醫療的大航海時代。

關於作者

周裕琹

美國凱斯西儲大學藥理學博士，目前為清大生物科技研究所所長。研究領域涵蓋癌症生物學、細胞塑性、細胞激素以及精準醫學，是清大精準醫學教育的重要推手之一，尤以肺腺癌治療為其專精領域。「肺癌本身也是一種演化，藥物選擇會迫使癌細胞找尋另一條存活途徑。」周裕

琹老師創造並且模擬人體環境，用來研究癌細胞抗藥性、其他治療方式、癌細胞的演化，以及探索移除原位癌後癌細胞為何會轉移。周裕琹老師幽默、輕鬆的教學風格深受學生喜愛，除了帶領學生感受精準醫療發展的興奮以外，對於台灣生技產業發展也有深厚的了解與期待。

林愷悌

癌症治療在近三十年來日新月異，從傳統的化療到標靶治療、免疫檢查點療法、精準醫療，然後是最新的細胞治療，雖然還沒有戰勝癌症，但漸漸對癌症發展有更深的了解並且對症下藥，延長病患的壽命。林愷悌老師是清大生科院於癌症研究表現亮眼的潛力新星，實驗室主要專長在研究癌症的致病機轉與轉移的分子機制，利用基

因體學、蛋白質體學與大數據的分析，找出可能在癌症發展與轉移中扮演關鍵角色的分子，使用細胞培養與小鼠模型分析該分子是否有作為藥物標靶的潛力。目前除了在癌細胞上找可能的標靶之外，也希望能在腫瘤微環境中找到新的免疫治療靶點，以此發展出全新的抗癌藥物。

張子文

清大化學校友，美國哈佛大學博士，畢業後於麻省理工學院進行免疫學研究，之後進入製藥公司工作、醫學院任教職以及創立生技公司。出國二十三年後，於1996年回應劉兆玄及沈君山兩位清大校長赴美延聘，回到母校擔任生命科學院院長。於2000年受政府聘任為生物技術開發中心執行長，2006年受中央研究院聘為基因體研究中心特聘研究員。1976至1981年間，張子文老師看到多位分子生物學泰斗，包括上過課的教授Walter Gilbert、Mark Ptashne、Thomas Maniatis、Phil Sharp、Alex Rich等人紛紛創立生

技公司，訴求將生物技術商業化、醫療化，這對他的研究事業影響至深，因而兩度創立生技公司：1986年美國德州休士頓的Tanox，以及2014年設址台灣台北南港國家生技研究園區的免疫功坊。張子文老師大半生研究是在抗體領域，對於新藥研發的興趣從博士論文及博士後研究階段逐漸養成，指引了一生的研究方向。由於在清大建立的化學基礎，張子文老師著重創造具有新的化學結構的分子，2016年自中研院退休後，帶領一群年輕人從事創新藥物設計與開發工作。

廖助彬

清大生科博士畢業（指導教授為劉銀樟），畢業後即於財團法人生物技術開發中心任職，目前為生物製藥研究所副所長。廖助彬老師具備扎實的藥理研究基礎，研究領域涵蓋大、小分子的新藥開發，目前率領的研究團隊也屢創佳績，其中如專一RAF激酶抑制劑與受體酪胺酸激酶CSF-

1R抑制劑兩項新藥研發成果，除了已經成功授權廠商進入臨床開發外，更陸續獲得國家發明創作獎與台北生技獎等肯定。期待廖助彬老師研發的新藥能早日完成臨床測試，為病患提供更安全、有效的新穎用藥。