

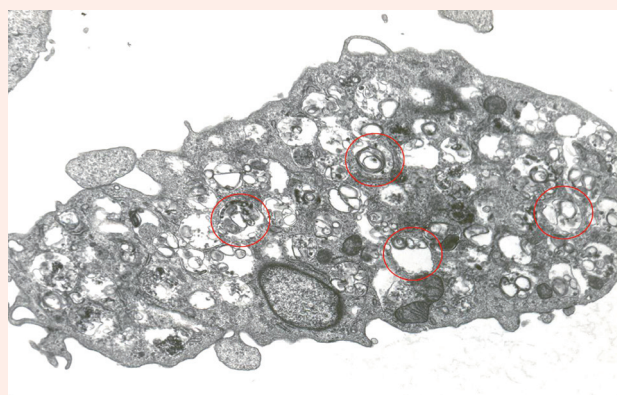
雖然近黃昏 - 夕陽無限好

◎文 / 劉校生

本人於 2018 年 12 月迄今接連獲得「第 28 屆王民寧傑出貢獻」、「微生物及免疫學研究所年度最佳論文」及「科技部 2018 年傑出研究」，對於我及研究團隊多年來努力之成果能夠一致的受到肯定與鼓勵，感到非常的榮幸。

分析接連獲獎的原因如下：我的學術長是昆蟲學及病毒學 (Baculoviruses)，加上在辛辛那提大學四年又三個月 (1987-1991) 的博後訓練 (Advanced Molecular Biology 及 Ha-ras oncogene)，成為我 1991 年 8 月進入微免所研究生涯的奠基石。在當時寄生蟲學科主任陳正成教授 (蚊子家) 的建議下進入了登革病毒分子生物學的研究領域。而在辛辛那提大學的博後研究階段，老闆 Dr. Peter J Stambrook (目前為 President of Society for Experimental Biology and Medicine) 給我的任務之一是開發大腸桿菌 (E. coli) IPTG-inducible system 在哺乳類細胞中之應用，並利用它揭示 Ha-ras 致癌基因調控癌細胞進程之機轉。在持續的研究中，一張電顯照片呈現 Ha-ras 致癌基因過度活化下的 NIH3T3 纖維母細胞之細胞質中，有大量囊泡的形成「圖一，紅圈內之自噬

小體 (autophagosome)」，引領我找到一個金礦，開了在成大醫學院細胞自噬 (Autophagy) 的研究。並自 2008 年起展開了細胞自噬在登革病毒、腸病毒 71 型以及肝癌研究之一系列論文發表。



圖：NIH3T3 細胞質中充滿自噬小體及其內含之被包裹物質

簡述我們的創新發現如下：(A) 肝癌研究方面：本團隊揭露細胞自噬利用自噬小體之降解系統，選擇性的抑制兩個致癌因子 (MIR-224 及 Cyclin D1) 之過量表現以避免肝腫瘤之發生。而此機制在許多肝癌病人中有缺陷。我們利用心律不整用藥 Amiodarone (臟得樂) 增強細胞自噬性，證實可以有效抑制肝腫瘤之形成，開了舊藥新用抗肝癌的新契機。本團隊是國內外相關研究中第一位揭露在肝癌發生之過程中，細胞自噬、MIR-224 以及 Cyclin D1 三者之關聯性與致癌

之機轉 (Hepatology, 2014; Autophagy, 2014; World J Gastroenterol, 2014; Hepatology, 2018; Clin Oncol, 2018, Autophagy, 2019)。(B) 登革病毒及腸病毒 71 型之研究：本團隊率先揭示此二病毒之感染可誘發細胞自噬及與之路徑，並進一步證實此反應可促進病毒之複製進而使被感染小鼠之病徵更嚴重 (Virology, 2008; J Med Virol, 2009; J Biomed Sci, 2013; J Biomed Sci, 2014; Sci Rep, 2018)。我們在細胞自噬與肝癌發生及病毒致病性之系列性研究成果，在概念、研究技術及未來應用性均具有領先國際之里程碑創新發現，更重要的是對未來抗癌及抗病毒維護人類健康提供嶄新的思維與方向。令人振奮的是細胞自噬這個研究之創始者 Dr. Yoshinori Ohsumi 於 2016 年獲得諾貝爾獎。

此外在研究生涯中對創新的技術及材料一直保持高度的興趣，並勇於嘗試，當綠色螢光蛋白 (GFP) 在 1990 年代剛問世時，即指導醫技系大三學生：柯妮妤完成了一項有趣的研究「Is green fluorescent protein toxic to the living cells?」並發表在 1999 年之 BBRC 期刊，想不到的是這篇文章是我至今所有發表的文章中被引用次數最多的一篇（551, Google scholar citation, 2019-4）。巧合的是將 GFP 發揚光大的兩位美國科學家 Dr. Martin Lee Chalfie 及 Dr. Roger Yonchien Tsien 亦於 2008 年獲得諾貝爾獎。回顧之，在日新又新的生物醫學研

究風潮裏，很幸運能與其中兩項主流研究之探索。

在 28 年的研究生涯中，最主要的經費來自早期的國科會及現今之科技部，配合成功大學醫學院提供的優質研究環境以及研究生承先後的投入，讓我有機會本著自己的學術背景從事長期性的基礎研究，將腦海中的創新理念（夢想）逐一證實。科技部亦長年提供經費讓我能在世界各地舉辦的相關學術研討會中發表研究成果，並資助本人分別前往英國牛津之病毒研究中心（1999-10 至 2000-2）及美國維及尼亞大學神經科學系（2007-7 至 2007-8）短期進修以持續成長。也曾獲國科會的補助擔任跨領域計畫 (2002~2004) 及永續型群體計畫 (2006~2007) 之總主持人，上述科技部給予之長期性栽培與磨練，讓本人在登革病毒及腸病毒 71 型以及數種癌症之研究上能夠有機會持續深入探討並不斷創新。

最後值得一提是在延退的一年內（2018-8-1 至 2019-6-30），在比較少外務干擾的情況下，仍積極專心的將本團隊這十年來的突破性發現整合並具體呈現出來，如此「臨門一腳」的安排也許是獲得肯定的原因之一吧！

承蒙編委彭貴春老師的盛情邀稿，謹將本人研究生涯之心路歷程寫下，願與同仁共勉之並請不吝賜教！