

# 基因工程技術 再突破

■ 吳美枝

生物科技包括利用「生物體」生產物質或改良生物特性，以降低成本、創新物種的科學技術，如利用微生物進行食品發酵就是傳統生物科技的例子。

自1950年代發現DNA結構以來，分子生物學急速發展，使傳統生物技術產生巨大變革，如今生物科技已是一項涉及醫學、環境、農業等不同範疇的技術。其中，中國倉鼠卵巢（Chinese hamster ovary, CHO）細胞是當今全球

生物科技產業的要角之一，一些具有醫療價值的蛋白藥物及目前當紅的抗體藥物，絕大部分都是利用經基因工程改造的CHO細胞來生產。因此，進一步改善CHO細胞生產蛋白的基因工程技術，也會成為切入全球主流生物科技產業發展的關鍵。

核糖核酸（RNA）是基因表現的調控者，而核糖核酸干擾（RNA interference, RNAi）現象，是指短片段的雙股RNA能使得特定的

訊息核糖核酸（messenger RNA, mRNA）分解，藉以阻斷這基因的表現。自從費爾（Andrew Z. Fire）和梅洛（Craig C. Mello）兩位科學家在1998年把某段基因特异性雙股RNA引入線蟲的細胞中，發現它可以調控基因表現後，陸續有其他研究發現這種現象普遍存在於不同生物體間。最近生物科技產業就開始嘗試以RNA干擾技術，增加CHO細胞生產蛋白藥物的產量。

爲了進入全球主流生物科技產業發展的關鍵鏈，清華大學生物科技研究所所長吳夙欽教授決定把RNAi技術應用於提升CHO細胞表現重組蛋白的產量。儘管這項應用技術在國外已有先例，吳教授卻是國內的開路先鋒。不同於國外研究者以RNAi減少細胞凋亡、抑制與醱化作用相關酵素來加強藥效，或抑制乳酸分泌讓細胞更健康等方法，達到藥品產量增加的目的，吳教授是以RNAi技術鎖定二氫葉酸還原酶（dihydrofolate reductase, DHFR）的基因，再結合葉酸拮抗劑（methotrexate, MTX）來提升CHO細胞穩定表現純系的產量。

二氫葉酸還原酶是目前最常挑選來進行基因增幅且穩定表現的高產量CHO細胞的方法，葉酸拮抗劑則是一種類似葉酸的藥物，能結合並抑制二氫葉酸還原

酶基因。二氫葉酸還原酶基因廣泛用來正向調控重組蛋白基因的表現，在中國倉鼠卵巢細胞中，藉由逐次增加的葉酸拮抗劑濃度，二氫葉酸還原酶基因的複製數目會逐次增加，重組的蛋白基因也會放大。如此，經由逐次增加的葉酸拮抗劑濃度，可讓二氫葉酸還原酶和蛋白基因複製數目增加。

蛋白生物藥物的療效頗受肯定，目前已成爲全球製藥界的主流之一。吳教授的RNAi技術研究成果可以有效提升CHO細胞穩定表現純系，對未來蛋白藥品製程有突破性的貢獻。他的研究成果已申請美國專利，並與國內財團法人生物技術開發中心進行下一步的合作。吳教授期許他的研究能強化國內生物科技產業的全球競爭力，並培養更多CHO細胞相關研究的生物科技人才，以強化未來國內生技製藥的發展。

### 深度閱讀資料

Dolgin, E. (2009) Gene silencing predicted to improve drug manufacturing. *Nature* (doi: 10.1038/news.2009.1097).

Hong, W. W. and S. C. Wu (2007) A novel RNA silencing vector to improve antigen expression and stability in Chinese hamster ovary cells. *Vaccine*, **25**(20), 4103-4111.

Wu, S. C., W. W. Hong, J. H. Liu (2008) Short hairpin RNA targeted to dihydrofolate reductase enhances the immunoglobulin G expression in gene-amplified stable Chinese hamster ovary cells. *Vaccine*, **26**(38), 4969-4974.

Wu, S. C. (2009) RNA interference technology to improve recombinant protein production in Chinese hamster ovary cells. *Biotechnology Advances*, **27**(4), 417-422.