

蛋白質晶片儀 暨

腫瘤標記蛋白微陣列晶片研發

文／李世光¹、林啟萬²、林世明³

¹ 台大應用力學研究所教授

² 台大醫學工程學研究所副教授

³ 台大光電生物醫學研究中心助理教授

背景介紹

癌症發生的原因，其實是許多因素交互作用的結果，其中遺傳基因是非常重要的因子，目前仍然無有效的基因治療方法。但是近年醫學與生化知識的進展，證實後天的保健確實可減少癌症的發生，醫療技術與藥物的發展，也逐漸提高治癒癌症或延長存活期之機會。為了逐漸解決癌症問題，醫界與學界大致朝向1.研發新藥品；2.開發新治療方法，包括基因療法；以及3.建立早期篩檢方法等方向持續努力，其中有關癌症篩檢以求早期發現之努力方向，頗有立竿見影之效。一般而言，當腫瘤在0.1mm時已有了一千萬個癌細胞，長到1mm時則是一億個癌細胞，當長到一公分時就有了一兆個癌細胞了。然而目前如何精細的影像檢查，由體外能獲知的腫瘤大小，若在0.5-1公分以下的腫瘤就相當困難，對某些癌症在這階段肉眼不見的轉移也已發生，也是常使治療失效的因素。早期癌症以目前之藥物及技術多能順利治癒，未能早期發現而延誤治療時機則常是治療失敗之主因，若能早期發現癌細胞之存在，則能大幅提高治癒率。因此如何更早尋獲不正常的病灶，一直是近代醫學研究的重要課題。早期診斷早期治療，還是目前面對癌症之最首要的法則。醫界對癌症的早期檢測投入相當多的努力，多年來已陸續發現多種可以作為癌症早期偵測標的之癌症標記。所謂的腫瘤標記是指當因一個人身上有了腫瘤，尤其是惡性腫瘤出現的異常現象，可以以血液檢驗得知的變化。因此腫瘤標記並不一定是腫瘤細胞產生的物質，廣義來說它包括了癌細胞本身產生或分

泌的物質，與身上正常細胞對腫瘤存在產生的反應物質，甚至是代謝產物。而這些物質可經由身上的體液，如血液、腹水、尿液、組織切片等方式檢驗得知。因此腫瘤標記可能是蛋白質、也可能是一種荷爾蒙，它或許是癌細胞上的抗原、它也可以是正常細胞即有的酵素。所以腫瘤標記是相當大群不一樣的東西，它們共有的特徵就是可能出現在罹患癌症的人身上。將單一項腫瘤標記應用於癌症的診斷時，會有不同的敏感度和特異性，不能放心的作為唯一的癌症篩檢工具。但如果將多種標記一起使用，則由於多種腫瘤標記的臨床表現可能會有互補作用，因此可以增加其偵測癌症的敏感度。單一腫瘤標記敏感度雖然未盡理想，但由於癌症是相當嚴重的疾病，早期發現及早治療對癌症的病患而言具有非常價值，因此可預期同時檢測多項腫瘤標記之快速檢測系統，將成為癌症篩檢及追蹤之有效工具。

生醫晶片是功能性生物材料與微機電技術之整合。微機電技術可預期提供晶片之微細規劃設計，而能在小面積範圍內提供多數個微細區域作為功能性生物材料之反應場所。反應過程發生之物理性或化學性訊號，再配合適當檢測系統進行定性或定量。而抗體是對其對應抗原具有極佳專一性親和力之功能性生物材料，尤其單源抗體更只針對特定抗原之特定抗原決定基具備專一性親和力，能夠在成分極複雜之樣品中對其對應抗原進行結合反應而不受其他成分影響。生物晶片、單源抗體，以及適當檢測系統之有效組合，可預期構成以抗體-抗原反應為基礎之多功能腫瘤標記生醫晶片檢測系統。

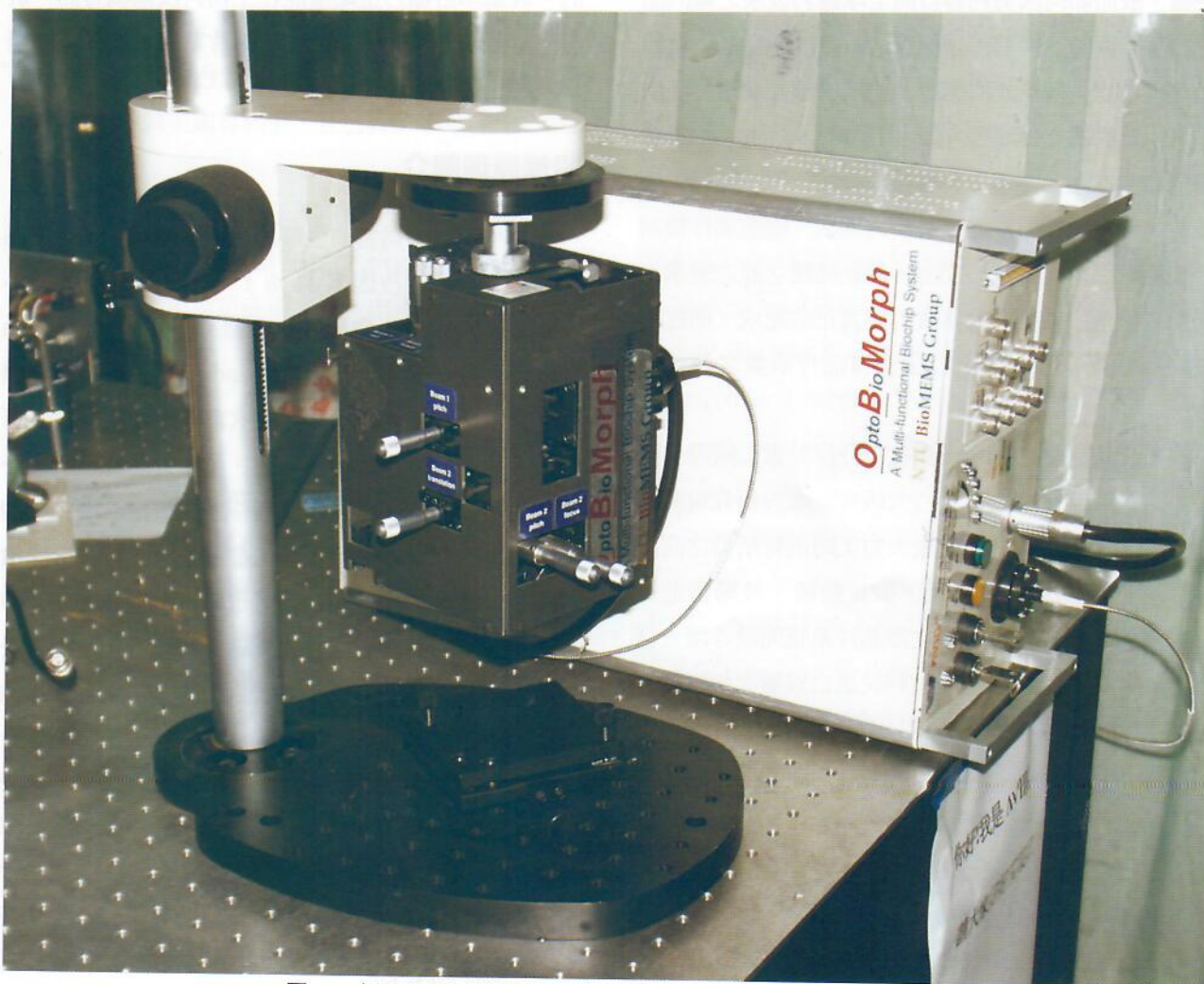
競爭考量

有鑒於當前全球生醫晶片相關專利已有千餘件獲准，審核中之專利，依當前生醫科技研發之熱度及深度來看，絕對不只數千件。台灣大學生醫微機電研究團隊（NTU BioMEMS Group）亟思利用國家型計畫為載具，一舉突破國際專利藩籬之封閉，開創新局。要達成此一理念，務必要首先取得一系列之基本專利，方有可能克竟全功。審視我國之生醫及生物科技於全球科技與經濟之定位，可知若不能於此創新計畫之架構中，提出於基本面有所突破之創新目標，同時尋求全面性的系統整合，來徹底結合微機電技術及生醫技術，要完成上述目標，幾如緣木求魚。基於上述理念，台大生醫微機電研究團隊乃提出以 Opto-BioMorphin（簡稱OBMorph）為基礎之獨特研究架構，結合創新之基本儀器設計研發，全面研究生醫及微機電技術之整體互動關係，並利用此一架構來開發及建構可充分利用OBMorph優勢之生醫晶片。計畫執行過

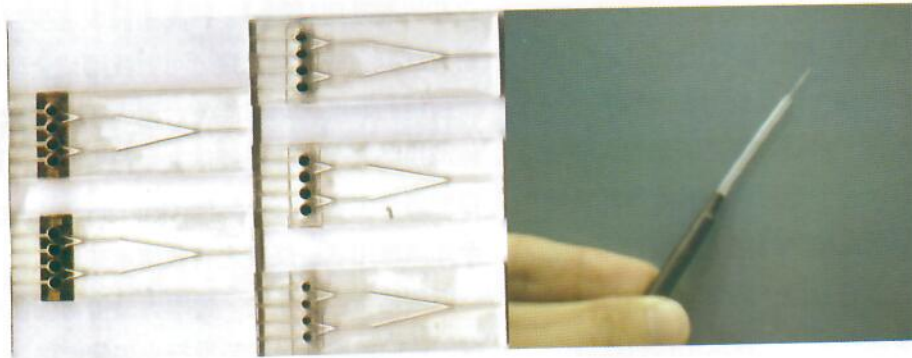
程中，不但要求能有學術之創新，亦且進行商用系統之初步設計與試製，以確認所完成之生醫晶片系統於研究計劃完成時業已接近可對我國或全球廠商進行完整技轉的狀況，以求能使台灣大學之研究工作於知識經濟掛帥之今日，仍能依循知識供應鏈之典範，扮演自知識產生者（Knowledge Generator）、知識傳遞者、至知識應用者一條鞭之有效傳承架構。

這個結合台大生物、醫學與微機電個領域的研究團隊，依前述典範，同時進行光學檢測儀器之開發、創新晶片系統之製作、與生物分子工程界面技術之研發，由於其完整性，因此其目標完全不同於一般研發計畫之局限性。由於團隊能將各部分需求與特性做最緊密與最佳化的結合，因此可以從商用或自行研發之世紀中，全面選擇最佳之蛋白質及衍生物來作為檢測標的，所以利用此一創新系統所完成之研究，可極為快速的被應用於疾病及其他生物醫學的檢測。

審思生醫科技之蓬勃發展，其快速之研發腳步與迅速擴充的應用範疇，已使今日生醫感測器之研發典



圖一 台灣大學生醫微機電研究團隊所研發之OBMorph原型機。



圖二 原型晶片(a)流動整合晶片(b)光纖式感測器。

範，變成以多功能、微小化、及平行處理之晶片概念為主軸。以此延伸，「晶片即系統」之思潮業已成為目前全球生醫相關研發之主流。有鑑於此，歐美先進國家紛紛大力投入生物晶片系統之研發，並將其應用於生化、製藥與醫學檢驗等領域。有鑒於現行藥物治療與檢測技術的目標，皆是以蛋白質為主的生物高分子體，故而如何因勢利導目前全球蓬勃發展之基因晶片及基因圖譜，將其部分相關之研發成果從基因功能檢測延拓到生理功能的對應，將為一重要課題。又如在蛋白質的研究領域上，蛋白質體學（proteomics）著重於如何在諸如受體、賀爾蒙等蛋白質層次進行大規模的研究，以期完整地瞭解疾病機制、細胞運作機制及細胞網路訊息等重要功能。凡此種種功能之需求，勢須付諸蛋白質晶片的落實方能真正的達成。前述計畫之架構提供了一個進行蛋白質晶片研發之最佳平台。

基於上述思潮之結合，並在充分探討當前國際生醫相關之研究典範後，可知台大研究團隊於研究規劃方面，業已兼顧有效縮減大量人力工時消耗所需之高度平行化、自動化、高產量、微量體積，及緊密進行以微機電系統技術所建構之微晶片系統開發等兩大目標。以此創新架構來從事有利於蛋白質層次包括結構最佳化等的因素之研究，以求可對設計、篩檢新藥物、新受體、分子結構體、智慧型高分子元件等方向有所助益，實為整個計畫之中心訴求，也誠然是一值得重視之跨世紀研究領域。

整體而言，台大生醫微機電研究群之研發基礎，乃架構在本校現有累積多年之研發基礎上，利用現有完備之教學設施、各領域充沛的人力資源為背景，配合

計畫之任務需求，以宏觀規劃，包括：人力與設備資源整合、資訊系統架構規劃、研發管理、生醫晶片系統整合，並建構從研發到生產過程皆實用之光生化形生醫晶片檢測儀（Opto-Biomorphin），同時以此為系統研發載具，並充分利用我國半導體產業優勢與科技產業研發趨勢，確立「蛋白質生醫晶片」之研發標的，其基本目標乃是期望能在生物科技領域方面，研發出具創新力和競爭力之生醫晶片系統，進而協助提昇我國生醫產業之全球競爭力。

設備原理簡介

光電檢測技術為當前生醫晶片相關檢測技術中最為適用之技術，乃因其具備 1. 非接觸式（non-contact），因此不會影響被測體；2. 高靈敏度（high sensitivity）、大頻寬（wide bandwidth）及小量測體積（small probe volume）。此次創新開發之晶片儀可分成三大部分：光學檢測系統、蛋白質晶片系統與分子動力界面系統。其簡單原理係將採得之檢體（如體液、血液、尿液等）直接流過晶片系統，經由光學檢測系統感應晶片上因蛋白質分子結合所造成的光學特性訊號改變，此變化可用來即時描繪和量化生物分子的作用與濃度變化，進一步提供生物分子交互作用的動力學和結構變化等資訊，在臨床醫學、生物化學、光電生物、生醫工程等領域均可有廣泛之應用。同時本蛋白質晶片可不須標示分子而應用於高靈敏度的生物分子相互作用之量測，故可應用於包括免疫學分析、蛋白質－蛋白質間相互作用之研究、分子生物在基因表現機制上的研究、與細胞－細胞間的相互作用等等。

基於前述各項特點，本創新光電檢測系統裝置，不僅可應用於生物醫學定性定量之檢測，且可應用於晶片複製量產之生產檢測。除此之外，本光電檢測系統裝置，不僅可應用於生物醫學定性定量之檢測，且可應用於晶片複製量產之生產檢測，其各子系統包括橢偏儀、都卜勒測速及干涉儀、可測量振幅及相位之表面電漿共振儀、相移干涉顯微鏡、光子穿隧顯微鏡、光學同調斷層掃描儀、共焦掃描顯微鏡、及影像顯微鏡等功能。易言之，此系統中之創新光學機構及有效之訊號處理方法，幾可使所有生物醫學相關的光電檢測功能盡皆統合於OBMorph系統中。為能充分發揮此創新光學檢測系統之各項獨步全球之功能，晶片之設計與製作乃採用模組化與多工設計之基本理念，以適應各式使用環境及滿足各種使用者之應用需求。除此之外，台大團隊並同時研發體內探針，以期將此些所完成之創新技術迅速運用在活體的即時檢測應用。

目前成果

*子計劃一專利：一種多功能光電生物醫學晶片檢測儀，目前已經由台大研發會審查通過，目前由將群智權事務所申請美國專利中，且已於05/04申請中華民國專利。

*子計劃二專利：具分子深度解析功能之多模表面漸逝波感測系統，目前已經由台大研發會審查通過，目前正準備專利申請之各項文件，由道法法律事務所申請各國專利中。

結語

綜而言之，本計畫在台大生醫微機電研究群技術執行方面，乃依工學院應用力學所及機械工程研究所微光機電系統相關實驗室多年來在光學量測、訊號處理、微光機電系統設計，與半導體製程相關計畫研發成功之經驗，配合醫學院光電生物醫學量測中心及醫學工程研究所在生物、工程技術界面累積之研發成果，以及台大醫院與生物技術研究中心多年來在腫瘤標記(Tumor Marker)與生物分子檢測之經驗，同時全面投入系統研發，務求自光生化型檢測儀之理論分析、研發與設計、製造生產、生醫晶片製程技術建立及整體系統功能整合等各方面均進行研發。在研發過

程中，將要求驗證各階段的理論與實務，並驗證生醫晶片系統於臨床醫學檢測的可行性，因此本計畫執行時，研發與驗證工作將可平行前進、相輔相成。依此原則可知，整體計畫完整且迅速之執行，將有助益研發成果正確性與應用性，並達到台大生醫微機電研究群一向遵循之研究與實用合而為一的目標。目前本國家型計畫已具備初步成效，所得結果顯示本計畫之開發載具所發展之技術實具有高靈敏度、快速平行檢測、低成本、易取得之檢體，並可完成現有之晶片無法達到之多項生醫檢驗功能。

進一步的整合本校生物醫學檢測科技與系統研發的能力，並充分運用我國蓬勃發展之半導體、微機電技術，定可降低單位晶片成本，進而促成拋棄式晶片載具之完成，如此乃能加速製藥與生物科技領域之發展、並有機會提升我國生醫科技工業之產值及技術水準，協助我國生醫產業全球競爭力之提昇，說不定可對我國在未來的生醫版圖上佔有一席之地之目標有所助益。

參考文獻

1. S.P.A. Fodor, R.P. Rava, X. Huang, A.C. Pease, C.P. Holmes, and C.L. Adams, Multiplexed biochemical assays with biological chips *Nature*, vol. 364, pp. 555-556, 1993.
2. R. Ekins and F.W. Chu, Microarrays: their origins and applications *TIBTECH*, vol. 17, pp. 217-218, 1999.
3. W.P. Blackstock and M.P. Weir, Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins *TIBTECH*, vol. 17, pp. 121-120, Mar 1, 1999.
4. G. Jin, P. Tengvall, I. Lundstrom, and H. Arwin, A biosensor concept based on imaging ellipsometry for visualization of biomolecular interactions *Analytical Biochemistry*, vol. 232, pp. 69-72, Nov 20, 1995.
5. R.G. Woodbury, C. Wendin, J. Clendenning, J. Melendez, J. Elkind, Bartholomew, S. Brown, and C.E. Furlong, Construction of biosensors using a gold-binding polypeptide and a miniature integrated surface plasmon resonance sensor *Biosensors & Bioelectronics*, vol. 13, pp. 1117-1126, Nov 1, 1998.