

# 生物標誌蛋白質體學之產業觀

生物標誌是指任何分子，足以反映個體的健康或疾病狀態、藥物治療、中毒、或其他環境影響的生理學變化。生物標誌為動態表現，隨時間而變化，其潛在效益是能更快速、更有效的及早測定。例如在雞未產蛋之前就可以預測產蛋的能力，或小豬初生之時就可預測其抗病力。

決定生物標誌之前，必須瞭解各種生理現象的進程。生物標誌的選擇及確認，主要的困難在於需要進一步的臨床研究比較，二者的關係建立後，再以蛋白質體學等方法定義出的生物標誌才能做為代表標誌。許多診斷標誌同時也是生物標誌，但是診斷標誌並不一定是確性標誌。如發炎標誌，並無法定義疾病，但可在用藥期間，由發炎反應的減少來作為藥效的早期顯示。

在蛋白質體學中可假設生理變化是生物系統內資訊流的轉變，蛋白質是實際上資訊攜帶者之一。因此蛋白質(或部份)的型式及濃度，在蛋白質體學測定下，表現健康或疾病狀態的變化，具有高度診斷價值。蛋白質角色可有數種型式：(1)選拔標誌(Screening markers)：是在疾病開始前即識別出無症狀期的「健康狀態」；(2)預後標誌(Prognostic markers)：一旦疾病狀態已確立，能預先判斷疾病的變化方向，採取適當的治療方式；(3)層級標誌(Stratification markers)：可能為 DNA 型態，也可能為蛋白質(或蛋白家族)型態，應用於預測藥劑施用可能的反應，以區分出反應者(responders)與非應者(non-responders)，在臨床藥物的設計上是很重要的；(4)效力標誌(Efficacy markers)：在反應者標誌建立後，可用來監測所施用藥物之效力。

業界在決定發展新標誌時會有各方面的考量，與學術界想法大相逕庭。學術界重視科學價值及知識的取得，業界則重視其反映出的潛在商業價值。因此，業界在決定開發前，有許多問題需先瞭解：(1)是否達到實際需求？(2)是否改變現有治療方式？(3)能被醫學界所接受嗎？(4)投入市場的難度有多高？(5)需獨立生產線或附加於現有生產線？(6)是否已有類似的競爭產品？(7)是否有比蛋白質標誌更佳的方式已經存在？(8)是否已有足夠知識基礎或技術可以取得？(9)須將提案分級，考量人力、物力及財力之所需及其影響。

業界本身在提案送交內部審查時，必先回應這些問題，並納入商務計畫之列。以世界第三常見的直腸癌為例，每年新增案例高於 40 萬個，人類一生當中得此病的風險大約是 6%，年齡高於 50 歲更是高危險群，年紀對此疾病是最重要的因子。實際上能在早期檢出而能有效治療的方法仍非常有限，至今廣泛應用的方式仍是以血便測試來判斷，這種方式誤判率大，因為像痔瘡或潰瘍等疾病都會造成假陽性的結果。雖是如此，該法仍能降低直腸癌的死亡率，在缺乏更好的測試下，此一方法仍被許多國家癌症機構所建議。結腸鏡檢查對直腸癌而言是至今最有效的檢測方式，但此方法並不自然，且具高度侵入性，因此使用情形並不普及，在醫療檢測上是一大缺口，而成為產業界高度興趣的目標。

傳統上，業界對蛋白質體活性的重點都放在能做藥物應用的蛋白質或生物路徑確認。近幾年只有少數的新診斷標誌投入市場，蛋白質體學的技術提供良好方法來確認候選標誌。在新診斷標誌投入市場之前有三個階段必須完成：

一、發現階段：利用不同的蛋白質體學技術(如質譜儀圖譜的比較)來確認候選標誌。在這之前，有幾點還須先評估：(1)現有情形下，以單一存在的標誌或結合已有的標誌，而能增進敏感度和專一性；(2)已受專利保護的標誌能否取得授權；(3)能否獲得外部夥伴的免費友援；(4)自己內部研究較強的部分優先考量。目前並沒有任何分離及確認方法，能對複合性混合物的蛋白質組成或表現，作完全而充分的解釋。研究上，一般有二種策略，一是直接研究體液(如血清、關節液等)，另一則是針對疾病的組織來開發。在所取得的樣本如血清，要去除一些主要成分的蛋白質，以避免其量大而干擾標的表現，若為組織則是利用離心、各種色層分析法、蛋白質分離技術及親和性蛋白質純化法，來獲取所要的細胞或蛋白質樣本，再以蛋白質體分析技術

(如二維膠電泳、質譜儀測定或基因晶片等)確認出候選標誌。

二、原型階段：應用免疫學試驗以確認收集來的有效樣本中，生物標誌的確立。而在此之前，樣本(包含測定的疾病組及對照用的健康組)要先收集到足夠的數目及體積，使樣本庫能充足供應測定所需及達到統計分析上的要求，利用免疫學方式產生多株抗體以確立目標物，再以敏感度及專一性測試來檢測樣本庫，使檢出率能達到要求，一個理想生物標誌的敏感度必須大於 95% 以上。

三、產品階段：欲發展適合自動生產之平台模式，要注意設備發展要符合國際、國內標準以及法律規定。為避免產品延遲上市，公司內各部門；如臨床實驗部、業務部、產品部及市場部等，要相互配合協調。為產品安全性、再現性及生產材料的恆常供應，應將原型階段的多株抗體換成單株抗體，並將人工操作部分改成自動化。此外，還會有一系列測試，包括其他的一些參數、試劑的穩定性、產品批次的變異、不同貯存條件及不同貯存時間的產品性能等。這些試驗的記錄資料對要通過國際及國內的登記註冊至為重要，同時公告於醫學及網路通路，一個新標誌即將上市。

在產品投入市場前，必須經過上述三個階段，其間的投資花費隨階段而增加。產業對醫學醫療上的需求問題(市場)及對投資的潛在回饋(獲利)都必須在蛋白質體發展計畫開始前有所評估。利用這樣的方式，未來可應用在養豬產業，開發針對各種疾病的檢測或用於豬隻各項性能評估，提供一個安全有效且經濟的方法。

(賴力瑋摘譯/黃三元審 *Molecular & Cellular Proteomics*, 3:345-354,2004)