apophasis / September 13, 2011 11:04PM
[基因體研究] 中研院基因體研究團隊突破多醣合成瓶頸　開創高純度均相合成疫苗新里程碑
[基因體研究] 中研院基因體研究團隊突破多醣合成瓶頸 開創高純度均相合成疫苗新里程碑（英文版）

《中研院新聞稿》（2011/09/13）舉世公認極為困難的幾種多醣合成，在中研院基因體中心研究人員的手上最近一一突破。日前由吳宗益副研究員及翁啟惠院長所領軍的研究團隊，突破極其困難且懸之幾十年的「a(2→9)唾液酸多醣」世界合成紀錄，將紀錄一舉由四醣推升至十二醣。這項重大的研究技術與成果，可望對於開創高純度的合成均相疫苗，產生甚大助益。論文已於近日在國際領導專業周刊《化學期刊（Angewdate Chemie）》的網路版公開刊載。

研究團隊表示，線性的「a(2→9)唾液酸多醣」是構成C型腦膜炎鏈球菌外層莢殼的主成分之一，並且是鏈球菌用來對抗宿主免疫系統攻擊的主要武器。由於此種多醣體在人體並不存在，乃被認為是發展抗菌藥物或抗菌疫苗的重要標的。美國食品與藥物局(FDA)目前已核准的數款C型腦膜炎疫苗即是依此概念開發而成。現今的腦膜炎疫苗，其所含的多醣抗原是從病原菌直接分離取得，由於純化的困難，會有多醣體長度不均之情況出現，降低醫療效果。更有甚者，可能少許非預定抗原的不純物存在於疫苗中，造成不確定的風險。故不論是從增加疫苗的安全性考量，或者是從科學角度探討C型腦膜炎鏈球菌的致病機制，化學家與生物學家一直想以合成的方式來取得純的唾液酸多醣分子。

但唾液酸分子的結構十分特殊複雜，欲利用化學方法來合成與自然界相同的a位向唾液酸多醣分子相當困難。並且此類醣分子一般預測需要長度超過8醣以上，方能真正具有生理活性，多年來世界上多數團隊皆鎩羽而歸，無法有效提升這唾液酸分子鍵結時的反應活性及位向選擇性，至多僅能合成出純的四醣唾液酸聚合寡醣。

此次基因體研究中心的朱國慶博士後研究學者與任建台研究助技師以兩年前由相同團隊研發出之「磷酸化唾液酸」為出發點，並利用理論上合成聚合物最具效益的「收斂式片段合成法」（Convergent Block Synthetic Strategy）完成挑戰。研究團隊解釋，這種方法是將相同的起始化合物經過簡單修飾後，分別得到不同的醣予體與醣受體再進行接合反應，接著重複相同的步驟，使多醣體的長度倍數增加，最後成功合成出雙醣、三醣、四醣、六醣、八醣、十醣與十二醣等不同長度之「a(2→9)唾液酸多醣」。並藉由生化所吳世雄特聘研究員及其博士後研究學者呂君萍博士的協助，利用酵素水解並結合毛細管電泳的方式，鑑定合成出的唾液酸寡醣之位向，的確與自然界存在之單一位向化合物相同。

此類不同長度之多醣分子將是一個極佳的工具，用以研究與唾液酸多醣相關的生理現象。朱國慶博士並且已利用這類的多醣分子製成C型腦膜炎的候選藥物疫苗，若能成功將會是全世界第一個以全合成方式製成的疫苗。

此外，吳宗益副研究員及翁啟惠院長所領導的團隊目前亦利用此快速的合成方式，合成出自然界存在的另兩類唾液酸多醣分子「a(2→8) 唾液酸多醣」以及「a(2→8)/a(2→9)交替的唾液酸多醣分子」。這兩類分子除了與致病菌息息相關外也與癌症有著密不可分的關係，能夠成功合成出這些多醣分子，將有助於瞭解其生理功能，最後目標是希望能製備出純度更高、更低風險且效果更佳的腦膜炎及癌症疫苗。

參與這個計劃的主要研究人員尚包括中研院基因體研究中心許哲雄博士、孫宗賢博士、韓政良博士，Bikash Pal博士及林永峰等人。研究由中研院及行政院國家科學委員會共同支持。

參考網站：http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201101794/pdf

新聞聯絡人:
吳宗益博士，中央研究院基因體研究中心副研究員(O) +886-2-27871263
林美惠，中央研究院總辦事處公共事務組mhlin313@gate.sinica.edu.tw
(Tel)886-2-2789-8821 (Fax)886-2-2782-1551 (M)0921-845-234
黃復君 ，中央研究院總辦事處公共事務組pearlhuang@gate.sinica.edu.tw
(Tel)886-2-2789-8820 (Fax)886-2-2782-1551 (M)0912-831-188

資訊來源：
中研院新聞稿 2011/09/13

National Science Council International Cooperation Sci-Tech Newsbrief
---