

胰島素與生技產業誕生的故事

賴昭正

前清大化學系教授、系主任、所長；合創科學月刊

糖尿病（dibates）似乎是有人類就有的疾病，早在西元前1552年埃及就有報導小便頻繁導至身體虛弱的現象。西元200年左右，希臘哲學家亞里斯多德首先使用diabetes來描述此一現象。在拉丁文裡，diabets 是多尿的意思，與「糖」無關。1675年韋立斯（T. Willis）因病人尿中具甜味而加 mellitus（拉丁文意甜），稱為 diabets mellitus；但現在均只簡稱為 diabets。在中國，西元前200年左右的醫學書「黃帝內經」中也載有頻尿、多渴、及身體虛弱的疾病——稱為「消渴」。西元600年左右，隋唐甄立言所著之「外台祕要」中謂「消渴小便至甜」應是中國有關糖尿病的最早記載。

儘管有如此淵源長久的歷史，但人類卻遲至1920年代才偶然地發現糖尿病的病因是胰臟內分泌胰島素不足所致；其醫治方法則只是不停地注射胰島素。當時胰島素的來源是豬、牛的胰臟。1970年代初，生物科技——基因改造（recombinant DNA）——開始在大學裡萌芽之際，一位即將失業的麻省理工學院畢業生竟然看到了商機，說服了「象牙塔」裡的一位教授，合組了世界第一家基因工程公司，在短短兩年內發展出了「人造」人類胰島素，率先敲響了到2015年已達1330億美元的生物科技產業革命之鐘！

胰臟位於胃後，長約15公分，為一消化與內分泌系統。內有由三百萬細胞組成的許多呈星卵圓形蘭氏小島，按照染色的性質不同可分為四種細胞：

- (1) α 細胞：分泌升糖激素（glycogen）
- (2) β 細胞：分泌胰島素（insulin）
- (3) γ 細胞：分泌胰多肽（Pancreatic polypeptide, PP）
- (4) δ 細胞：分泌生長抑制素（somatostatin）

患糖尿病者，診斷上以血糖升高及尿中含糖為特徵。一般分為二種：

- (1) 第一類糖尿病：胰島素分泌不足
- (2) 第二類糖尿病：不能充分利用胰島素；50%的患者之 β 細胞在5-10年內均慢慢失去其功能

據世界衛生組織（WTO）2016年11月的報導：（1）全世界糖尿病病人數從1980年的1.08億增加到2014年的4.22億；（2）全世界18歲以上成人糖尿病患病率從1980年的4.7%增加到2014年的8.5%；（3）糖尿病是失明、腎衰竭、心臟病發作、中風和下肢截肢的主要病因。胰島素的發現雖然不能根治糖尿病，但卻讓患者能過著幾乎完全與正常人一樣的生活；「人造」人類胰島素的發明，開創了製造藥物的新紀元：生長激素、融血栓蛋白質、B型肝炎疫苗、紅血球生成素等生物科技產物不斷地相繼出現... 希望讀者能與筆者一起在此分享這一段可歌、但不可泣的「胰島素與生技產業誕生」的醫學故事吧。

蘭氏小島

1869年2月，德國柏林病理學學院的一位博士班學生蘭久漢司（Paul Langerhans）提出一篇題為「胰臟顯微解剖學的新知」（Contributions to the Microscopic Anatomy of Pancreases）論文，謂在胃下面之脆弱葉狀的器官胰臟內，他發現許多染色不同於周邊之細胞小島。他雖然注意到了神經廣佈在這些後來被稱為「蘭氏小島」（islets of Langerhans）的細胞群內，但卻完全不清楚它們的功能。

1889年，為了瞭解胰臟的功能，法國兩位外科手術醫生梅倫（Joseph von Mering）及明考斯基（Oskar Minkowski）將狗的胰臟割除，發現這隻可憐狗整天口渴及隨地小便。數日後，一位助手覺得實驗室內的蒼蠅好像突然多了起來——尤其是在狗小便過的地板處。分析狗尿及其血液後，梅倫及明考斯基很驚奇地發現裡面充滿了糖份！顯然地，胰臟具調解體內糖份的功能，它一旦受損，將導致糖尿病！就這樣，梅倫及明考斯基無意中發現了「困擾」人類三千多年之糖尿病的病源——真正「困擾」可能應是21世紀！

1895年，夏皮-謝弗（Edward Albert Sharpey-Schafer）爵士提出糖尿病是因缺少一種由胰臟之「蘭氏小島」所製造出來的物質所致。他後來建議稱這一物質為 *insuline*，後改稱為 *insulin*——源自拉丁文 *insula*，意為小島；中文譯為「胰島素」——**胰臟小島**分泌出來的**激素**。

胰島素的發現

可是這「胰島素」物質到底是什麼呢？由於胰臟也分泌蛋白質分解酶，可破壞胰島素，因此想從絞碎之胰臟中分離出胰島素的實驗，幾十年都沒什麼大進展。1921年初，加拿大多倫多大學講師邊亭（Frederick Banting）醫生從巴淪（Moses Barron）文章中發現結紮胰臟管可悶死分泌蛋白分解酶的細胞，因此想到了一個可能分離出此物質的方法；但當時加拿大研究糖尿病的大師馬克里歐特（John MacLeod）教授卻不以為然，因此只答應給他一個實驗室、一些基本設備、十隻狗、及一位剛大學畢業的助理貝斯特（Charles Best）。5月17日，他們正式捲起袖子，在馬克里歐特的「指導下」工作起來。7月30日，他們將新方法所分離出來的物質注射到被割掉胰臟之狗的身體後，發現這些狗的血糖均大量下降！

馬克里歐特終於有點相信了，因此建議進行更廣泛的實驗。這一來邊亭及貝斯特當然不能再以「殺狗取胰」為業了，因之只好求助於附近的屠宰場：沒想到竟然「因禍得福」，他們發現豬、牛的「胰島素」不但具相同的功能，且根本不須先經胰臟結紮——新鮮冷凍的胰臟即可直接用來萃取胰島素（低溫顯然遲緩了蛋白質的分解）！為了希望能早日進行人體試驗，邊亭甚至以自己當試驗品，將萃取物注射到自己體內：邊亭只感覺疲倦及頭暈，但未「生病」。到了12月，馬克里歐特已深信無疑，再請訪問教授生化學家柯立波（B. Collip）加入團隊，負責純化萃取物的工作，以便進行人體試驗。

1922年元月11日，他們將萃取物注射到患糖尿病、臨近死亡邊緣之14歲多倫多男孩湯姆生（J. Thompson）身上，很失望地發現竟然沒什麼改進。但他們並未灰心：在柯立波教授日以繼夜的純化工作下，12天後他們再次將萃取物注射到該男孩身上時，不但發現他迅速恢復體力，食慾大幅提升、血液及尿中糖份恢復正常，一些糖尿病的症狀似乎也消失得無影無蹤！在此一發現之前，患了糖尿病等於判了死刑，是無藥可救的，只能靠飲食及運動來控制，一般大概都只能拖個一年左右而已。湯姆生靠著萃取物，一直活到37歲才因肺炎而病逝，此是後話，表過不提。此一成功的例子迅速地傳開，許多的自願者人體試驗也一樣有效，因此邊亭不久就在多倫多開了一家專治糖尿病的診所。

諾貝爾醫學獎的爭議

這麼重大的發現當然躲不過諾貝爾獎委員們的耳目：他們很快地決定將1923年的諾貝爾醫學獎頒發給「因發現胰島素」的邊亭及馬克里歐特。才出道就得諾貝爾醫學獎，32歲的邊亭應該很高興才對（到2016年為止，他還是最年輕的醫學獎得主），沒想到他聽到諾貝爾獎委員的決定時，竟然火大地謂：怎麼不是他及貝斯特，而是他及馬克里歐特？顯然又是一個有爭議性的諾貝爾獎*！為了聊以表達貝斯特的貢獻，他決定將他所得的現金與貝斯特平分；馬克里歐特也因如果不是柯立波的純化技術，人體實驗是不可能成功的，而決定將他所得的現金與柯立波分享！

「貨惡其棄於地也，不必藏於己」，有這麼可賺大錢的發現，邊亭的團隊卻在取得胰島素萃取的專利後，將其使用權完全免費地轉給多倫多大學[†]。1922年，多倫多大學與製藥公司禮來（Eli Lilly）合作，在後者研發改進製程後，1923年年底時，已能大量生產足夠供應整個北美洲所須、純度相當高的胰島素。胰島素是禮來歷史上最重要的藥物：禮來因它而成為世界主要製藥大廠之一！

胰島素的化學構造

仙格爾（Frederick Sanger）於1936年進入英國劍橋大學的聖約翰學院，準備攻讀自然科學。但因不善物理及數學，一年後即將物理改為生理，以第一名畢業於剛成立不久之生物化學系；1943年以「動物體內之離氨基酸（Lysine）的新陳代謝」取得博士學位後即加入齊波納爾（Albert Chibnall）的團隊工作。齊波納爾早就在研究胰島素的胺基酸成份，因此當了系主任後建議仙格爾繼續其未完成的工作。胰島素是當時已知之非常少數的純化蛋白質，在一般藥店即可買到。仙格爾果然不失所望，於1951年及1952年分別確定了牛胰島素中A、B兩鏈的氨基酸次序（類似右圖）！以今日之技術來看，這或許不是什麼大成就，但不要忘了當時大部分的生物學家均認為蛋白質是一無定形或組成的物質！



事實上是仙格爾這一發現——蛋白質有固定的化學構造——及一系列的演講，使發現DNA雙螺旋結構的克里克（Francis Crick）於1958年提出了現今已為大眾所接受之理論

*賴昭正：「諾貝爾獎的爭議性」，科學月刊，2016年12月號。

[†]多麼高尚的情操。反觀國內，士林地檢署偵辦「浩鼎案」，元月9日偵結，認定前中研院院長翁啟惠及浩鼎董事長張念慈（在技轉）涉期約收受賄賂及行賄罪嫌，決定起訴。

：遺傳基因物質（DNA或RNA）的核酸次序（遺傳碼）決定了其「指導」合成之蛋白質的組成（氨基酸次序）；而蛋白質的組成進而決定其立體結構及性質。反過來說，如果我們知道蛋白質的組成，我們也可推算出決定此蛋白質之基因的核酸次序[‡]。

單獨的A、B兩鏈沒有胰島素的功能；在仙格爾團隊的不懈工作下，他們終於在1955年成功地確定了歷史上第一個蛋白質——胰島素——的化學構造：由21個氨基酸組成的A鏈與由30個氨基酸組成的B鏈是靠兩個雙硫鍵聯在一起，而短的A鏈中間又靠另一雙硫鍵聯結彎曲。仙格爾也因之於1958年因「蛋白質——尤其是胰島素——的構造研究」而得了他的第一個諾貝爾化學獎。

德國化學家麥荷佛爾（J. Meienhofer）等人於1963年首次在實驗室中（化學）合成人類胰島素。1966年時在中國及美國也有人工合成胰島素的報導。1974年 Ciba-Geigy[§]製藥公司曾嘗試以合成法製造人類胰島素，但因太複雜、產量太低等經濟因素而作罷。因此儘管2000公斤的豬胰臟大約只能萃取30公克的胰島素，人造胰島素一直無法與萃取的動物胰島素抗衡！豬的胰島素與人類的胰島素最相近——只差一個氨基酸而已；而牛的胰島素則具三個異於人類的氨基酸。顯然在脊椎動物的進化過程中，胰島素尚未分岔太遠：我們的防禦系統竟不掀旗反抗外來的動物胰島素！

即將失業的麻省理工學院校友

1975年的某個冬天，加州大學舊金山分校的生化教授薄耶兒（H. Boyer）莫名其妙地接到一通自稱是在舊金山創投資公司 KPVC（Kleiner Perkins Venture Capital）工作之史瓦生（B. Swason）打來的電話，希望能與他會面談談；忙於工作的薄耶兒心不甘情不願地勉強答應在周五下午給史瓦生10分鐘的時間。隔年元月17日，史瓦生如約地拜訪薄耶兒的實驗室，沒想到原本10分鐘的會談，從實驗室到酒吧，竟變成了三個小時；而在幾瓶啤酒下肚後，更沒想到之一個革命性的生物科技產業就此誕生了！

史瓦生1947年出生，1970年在麻省理工學院同時取得化學學士及商業管理碩士學位。畢業後即加入花旗銀行創投部門，在一連串的投資失敗、想換工作時，曾與他合作過一次之克來諾爾（Eugen Kleiner）因他思想敏銳及效率高而於1974年年底把他拉進 KPVC。破金斯（Thomas Perkins）回憶謂：史瓦生雖然做了幾件案子，但均不是非常成功，因此連克來諾爾也漸漸對他不滿。是否因此之故，史瓦生也不清楚，但克來諾爾及破金斯在1975年年底告訴他說：「唉，我們很想只有我們兩人工作。.... 但在你知道要做什么之前，你可以繼續保留辦公桌及電話。」這顯然暗示他明年就沒有工作了！史瓦生是個科普及科幻迷；當他看到「基因改造」及基因切割等報導時，立即意識到了這將完全改變人們對基因與遺傳之思路。因此史瓦生告訴 P KVC，他將看看生物科技方面有什麼可以做的。.... 。



羅博·史瓦生
(Robert A. Swanson)

[‡] 賴昭正：「[左旋還是右旋？化學對稱跟你我的身體有關！](#)」泛科學，2015/9/25。

[§] 於1996年與 Sandoz 合併成今日之瑞士的國際大藥廠 Novartis。

青蛙王子

1972年，史丹佛大學生化教授柏格（Paul Berg）成功將 λ 噬菌體（感染大腸菌）的一段DNA接連到SV40濾過性病毒（感染猴子）的DNA上，闡釋了「基因改造」的可行性（他因之獲得了1980年一半的諾貝爾醫學獎）。他原想讓這由兩種不同物種遺傳體組成的SV40去感染細胞，複製其混種DNA及蛋白質；但突然警覺到：雖然原來之SV40對人體無害，但改種過的過濾過性病毒呢？萬一它變成無法控制、對人體有害的傳染病呢？...他因此召集同行，於1973年元月及1975年二月在加州太平洋岸邊的Asilomar討論基因改造可能引起的倫理道德及科學家責任等問題。

薄耶兒就是在第二次的Asilomar會議裡碰到了另一位由史丹佛大學來的生化教授柯漢（Stanley Cohen）；兩人在沙灘上的深夜長談後，發現他們的研究互補——薄耶兒是基因切割酶（restriction enzyme）專家，而柯漢則善長於細菌質體（plasmid**）的操作——因此很自然地決定合作。1974年5月，他們成功地完成「青蛙王子」的實驗：將青蛙的部份基因導入大腸菌的質體內，讓它隨細菌大量繁殖（大腸菌每20分鐘複製一次）。當同事問柯漢怎麼知道青蛙的基因被「表達」（基因攜帶製蛋白質的信息）出來時，他總是開玩笑地說：與細菌親嘴，看它是否會變成王子就知道了！

基因泰克公司

如果用的不是用青蛙的基因而是製造胰島素的基因呢？史瓦生似乎毫無困難地說服了薄耶兒：兩人決定各出\$500，於1976年4月7月在舊金山正式登記成立Genentech——由Genetic Engineering Technology縮水而成，中文譯成「基因泰克」。史瓦生回憶說：「我不支薪，靠每月410元美金的失業保險金過日子；我與人同租一間500元美金的公寓，月付110元美金租一部Datsun 240Z的汽車；其它的就是花生醬三明治，及偶而的電影。我當時雖有些存款，但不多。」代表基因泰克的洛杉磯律師齊理（Thomas Kiley）——1980年加入該公司，後來當了法律副總——到舊金山出差時，也只能睡在史瓦生那「不起眼」公寓中的沙發。6月，史瓦生寫了一份8頁的計畫書，希望KPVC能投資50萬美金；KPVC快速地審查後，認為「投機性太大」，因此只答應撥款10萬相助。1977年2月第二次集資85萬美金時，KPVC又投入了10萬。

萬事俱備，只欠東風：那裡去找製造胰島素的基因呢？人類的胰島素基因在第12號的染色體上，可是要分離出並不簡單[哈佛大學的吉伯特（Walter Gilbert^{††}）及仙格爾（還記得他吧？）於1977年因發展出快速決定DNA核酸順序的方法，而合得1980年另一半的諾貝爾醫學獎]，因此薄耶兒決定自己合成。由於倫理道德的考量，「自然界基因」的炒作與複製在兩次Asilomar會議後，慢慢受到許多（政府的補助）限制，因此薄耶兒這一「不經意」的決定事實上可能「救」了基因泰克公司，使它能在「劇烈競爭」下脫穎而出：吉伯特及加州大學舊金山分校的另一團隊固得曼（Howard Goodman）和路透爾

**Plasmid中文譯成「質體」，實讓人不知所云。它是細菌染色體之外的小圈形雙螺旋DNA分子，可像染色體一樣自行複製，也帶基因（大部份是為了生存），很容易取得、注入、或在（不同）細菌間互換，因此成了生物科技的「寵物」：做為其它基因的攜帶體。

†† 1978年合創Biogen，最成功的藥物是基因改蛋白質 α 干擾素（ α -interfero）。

(William Rutter^{**}) 也均在研究透過「基因改造」(使用「自然界基因」) 來製造胰島素。

生長抑制素基因

薄耶兒不是有機化學家，因此找了洛杉磯附近之「希望城國家醫學研究中心」(City of Hope National Medical Center) 的兩位DNA合成專家日裔板倉啓壹(Keiichi Itakura)及雷格斯(Arthur Riggs)幫助。可是胰島素具有51個氨基酸，似乎太複雜了點；為了能快速確定他的想法是否行得通，薄耶兒同意兩位專家的建議，並說服「要幹就幹實際的」的史瓦生，決定先合成同樣也是胰臟分泌、卻只具14個氨基酸的生長抑制素(somatostatin)基因。在薄耶兒著急地催促下，板倉啓壹及雷格斯兩人果然不失眾望，在1977年六月邀薄耶兒及史瓦生南下一齊觀察最後的勝利產物：不幸地，他們並沒有偵測到大腸菌製造出來的生長抑制素！這對史瓦生是個相當大的打擊：隔天早上即發生急性消化不良，被送到急診室去！史瓦生回憶說：「我看到我整個職業生涯付之流水。細菌——大腸菌——照理應製造出蛋白質，但我們一點都沒看到！」

為什麼失敗呢？與細菌為伍多年的薄耶兒猜想：細菌可能以為生長抑制素是外來的入侵者而將它「吃掉」，因此他建議在生長抑制素基因上加掛一些細菌本身的基因(基因改造)來誤導細菌，以為它們在製造自己的蛋白質，然後將細菌的蛋白質部份切掉，即可得生長抑制素。這一策略果然湊效，三個月後，在史瓦生閉目不敢視的緊張局勢下，他們終於偵測到細菌製造出來的蛋白質，板倉啓壹轉身指著報表告訴史瓦生說：「生長抑制素在此！」

1977年12月2日，各地新聞報導了類似華爾街日報所刊登之：

科學家首次透過基因操作製出了有用的蛋白質... 這在醫藥研究上是一非常巨大的突破，它意味著科學家可能藉細菌製造出便宜的合成荷爾蒙。事實上正如美國科學促進學會(AAAS)所言，此一突破將導致「生物學上的革命」。

7天後，以板倉啓壹為首的研究論文出現在AAAS所出版之 *Science* 雜誌上。

南舊金山

這一令人鼓舞的結果讓史瓦生決定基因泰克該有自己的實驗室了。在房地產朋友的推薦下，他終於決定在南舊金山的一片倉庫處定居下來。物以類聚，後來許多生化科技公司



^{**} 1981年合創 Chiron，發展第一個透過酵母菌基因改造製出之疫苗(B型肝炎)。

也相繼設廠於此城，使它意外地成為美國生化科技中心：如果讀者有機會拜訪該城（在舊金山機場附近），你將可在生化科技區的進口處看到「南舊金山 / 生化科技的誕生地」的標誌。

除此之外，史瓦生也正式開始聘請一些自己的科學家：例如克萊特（Dennis Kleid）及他的博士後研究員郭貼爾（David Goeddel）。在挖角克萊特時，克萊特謂如果不同時也雇用郭貼爾的話，那他也不會離開史丹佛研究所（不屬於史丹佛大學的一個非營利研究中心）的。克萊特果然慧眼識英雄：郭貼爾於1978年3月加入基因泰克公司後，該公司所有的早期產品幾乎全是他（基因）「複製」出來的；他可以說是基因泰克公司之所以有今日之地位的最大功臣，為一生物科技及分子生物界的傳奇性人物。

人造胰島素

成功製出生長抑制素蛋白質非但沒有讓他們慢下來，事實上反而讓他們更加快了腳步：1978年5月，他們成功地在細菌內「合成」胰島素的A及B鍊；7月純化了那兩條蛋白質；8月初去蕪存菁地將細菌的蛋白質剪掉；8月21號的深夜，郭貼爾——不錯，就是前面提到的那位傳奇性人物——成功地在試管內將A、B兩鍊連在一起，造出了第一個以生物科技「合成」的人造胰島素！由12人組成的全世界第一家生物技術公司，竟然以小搏大，贏了這場競賽。克萊特回憶說：「我們到達終點時相當精疲力盡，過一段時間後我們才真正體會到贏了這場競賽。」

禮來製藥公司臨床試驗顯示了這個人造胰島素不但同樣具人類胰島素的效果，且不會像動物胰島素一樣對某些人造成敏感！四天後，禮來就先付50萬美金的（知識產權）許可費，與基因泰克公司簽定了20年一齊研發的合約。這時間事實上來得正好：因為當克萊特加入基因泰克公司、去參觀禮來之一製造胰島素工廠時，他發現整列的火車載滿了冷凍的豬、牛胰臟，在那裡等著入庫。禮來每年須要五千萬頭的豬、牛才能勉強供應胃口越來越大的胰島素市場；因此如果基因泰克公司不能即時提供所需，禮來很可能去找其對手。

但克萊特認為他們剛發展出來的效率太低，將不足應付需求。當他將此想法告訴史瓦生時，史瓦生回說：『我不想聽到「不可能」這辭，告訴我你要怎麼才能做到。』1980年，基因泰克公司的科學家們終於找到了一強大的控制基因，能在適當時刻「告訴」質體大量製造胰島素，使其產能激增了50倍！

郭貼爾成功地在試管內將A、B兩鍊連在一起的兩個禮拜後，1978年9月，基因泰克公司申請「以基因改造讓微生物製造任何蛋白質」的專利。有觀察家認為這等於承認基因泰克公司發明了（所有）基因改造的微生物！可是生命是自然界的現象，能專利嗎？1980年通用電器公司的科學家嘉克吧提（Ananda Chakrabarty）發展出一種可以分解原油的細菌，申請專利被美國專利局以「就一般所瞭解，生物不是可專利的題材」駁回；經上訴（基因泰克的齊理也曾出庭為通用電器公司辯護），美國最高法院最後以5比4裁決通用電器公司獲勝；美國專利局於1981年3月31日正式核准了該項專利，為基因泰克公司預鋪了通往康富的大道。1982年10月26日美國專利局批准了基因泰克公司的第一個——也是科技歷史上最賺錢的——專利。1983年美國食品和藥物管理局批准了禮來用基因改造所製造出

來的胰島素——第一個基因工程藥物——上市。雖然從動物胰臟中提煉的舊法成本較低，但因各種（包括心理在內之）因素，用基因改造所製造出來的胰島素現今幾乎已全取代了所有的動物胰島素。據估計，全世界胰島素的市場將從2015年的270億美元增加到2021年的436億美元。

生物科技產業

基因泰克公司於1980年10月4日上市，為全世界第一個上市的生物科技公司，在一小時內從開價每股35元，跳到88元，最後以71.25元收盤，共集資3500萬元，為最成功的「首次公開募股」——華爾街日報謂「最令人注目之一的首次市場亮相」。2009年瑞士羅氏大藥廠（Roche）以468億美元收購所有它未擁有的基因泰克公司股票（意即基因泰克公司已不再是一獨立的上市公司）。

史瓦生於1999年12月因腦癌而英年（52歲）早逝。他被認為是生物科技革命的先知與先鋒；在1998年12月出版之「千年千人：影響千年的男、女排行榜」（1,000 Years, 1,000 People: Ranking the Men and Women Who Shaped the Millennium）一書內，因他是「生物科技革命的先鋒」而排名第612位。麻省理工學院校長魏司特（Charles Vest）說：「麻省理工學院很榮幸有史瓦生這樣的校友。....他是典型的美國企業家，不只創辦了一個公司，而是整個產業——一個創造財富及工作、但更重要地改進了健康和生活品質的產業。」