

基因專利的爭議

賴昭正

前清大化學系教授、系主任、所長；合創科學月刊

我們認為我們已經解開了創造之謎。也許我們應該為宇宙申請專利，並為每個人的存在收取版稅。

— 史帝分·霍金 (Stephen Hawking)

專利是政府向聲稱首先發明某事物的個人、組織、或公司提供的特定的專有權。一旦獲得專利，該專利的持有者就可以在商業和非商業環境（包括研究）中禁止他人使用或收取使用費。在美國，1995年6月8日或之後提交的實用專利的期限是從最早申請日起20年（台灣亦然）；2015年5月13日或之後提交的外觀設計專利（基於裝飾性，非功能性的專利），其期限則為自簽發之日起15年（台灣新型專利10年，設計專利12年）。



筆者以前一直對著作等身或專利齊頂的人佩服得很；但後來才發現，像筆者這種號稱「著有上百篇學術論文」可能只是拿來嚇嚇人而已——因為可能根本沒有人在讀、甚至可以花錢來刊登（註一）。同樣地，大部分的專利可能根本沒什麼創新或意義！例如2012年，蘋果電腦公司獲得了一項用於iPhone上之有圓角的矩形外觀「產品形狀」專利（其標題為「便攜式顯示設備的裝飾設計」）。你佩服這創見發明嗎？或許不！但在這裡讓我們來看一更讓人啼笑皆非的專利：

有公司將你的某些基因專利了——你要先付權利金給該公司，才可以請醫生檢查「你的基因」（檢查費另計）！或許[史帝分·霍金](#)前面那句「...為每個人的存在收取版稅」並不是開玩笑的？！

生物專利

話說 [[胰島素與生技產業誕生的故事](#)] 1974年史丹佛大學的生化教授柯漢 (Stanley Cohen) 及加州大學舊金山分校的生化教授薄耶兒 (Herbert Boyer) 成功地完成重組DNA (recombinant DNA) 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。報紙上科幻小說似的報導引起創投家史瓦生 (Robert Swanson) 的興趣，說服他們於1976年合創了全世界第一家生物科技公司「基因泰克」 (Genentech)。另一方面，這些報導也引起了史丹佛大學專利辦公室雷莫爾斯 (Niels Reimers) 的注意。像一般學者一樣，柯漢及薄耶兒兩人從來沒有想到這技術可以或值得申請專利，也沒想到可

能有商業價值，但在雷莫爾斯的鼓舞下，他們終於半信半疑地在1974年冬天申請全世界第一個生物科技專利（「生產生物功能分子嵌合體的方法」（Process for producing biologically functional molecular chimeras））。

這項申請基因克隆（clone，複製之意）專利的消息傳到其他科學家時，不少生物科學家感到非常憤怒。例如後來因為首先闡釋了「重組 DNA」之可行性、而獲得 1980 年諾貝爾醫學獎的史丹佛大學生化教授柏格（Paul Berg）寫道：「聲稱擁有在所有可能的載體及生物體中，以各種可能的方式重組、克隆所有可能之 DNA 的技術之商業所有權是可疑的、冒昧的、和傲慢的。」他也擔心專利會將用公共資金支付的生物研究產品私有化。然而，對柯漢和薄耶兒來說，這一些反對的聲音似乎都很無聊，因為他們認為重組 DNA 的專利只不過是一堆紙張，在辦公室之間轉來轉去而已，可能比用於印刷它的油墨都還不值錢。

1980 年 12 月 2 日，美國專利商標局批准了該專利。原則上，方法專利可以因限制重要技術的應用而扼殺創新，但史丹佛大學明智而漂亮地處理這個問題，因而沒有產生任何負面後果：基本上免費給學術研究團體使用，而對唯利是圖之公司所收取的權利金也甚微薄。儘管如此，顯然出乎柯漢和薄耶兒意料之外，這項專利及其它兩項類似的專利竟為史丹佛大學帶來了 2.5 億多美元的權利金（註二）。加上「基因泰克」這一產學合作的巨大成功，完全改變了 1980 年代後傳統生物科學研究的面貌，學術和商業之關係從此以後發生了十年前難以想像的變化：生物研究已不再是一個默默無聞、孤獨的象牙塔工作，而是一場大金錢遊戲！隨著錢的出現，當然帶來了全新的思維方式與問題。

專利、專利、又專利

1980 年春天，哈佛大學校長思考著在校內成立生物科技公司來商業化研究室的實驗結果；可是如此一來，教授的昇等與聘請等等，應該以他的學術研究或是金錢貢獻來決定呢？最後終被教授們否決而作罷。因此其兩位生物科技明星教授 Mark Ptashne 和 Tom Maniatis 只好於年底在校外成立一個稱為「基因學研究所」（Genetics Institute）的公司。基因學研究所與基因泰克幾乎同時發展出透過重組 DNA 製造「組織纖維溶酶原激活物」蛋白（tissue plasminogen activator，用於打破心髒病發作受害者的血栓）的技術，但前者認為這技術很「明顯」，不應該專利；因此當基因泰克於 1988 年獲得了專利權後，立即吃上官司！

1989 年，當美國國家衛生研究院（NIH）正準備投入有系統地定序整個人類 DNA 的核酸序列（Human Genome Project）時，該院一位尚名不見經傳的研究員文特爾（Craig Venter）卻採取快速的散彈方法，只定序指示製造蛋白質之片段基因的核酸序列（註三），如果這一序列與 DNA 資料庫裡某一段相似，那麼那段 DNA 很可能就是一個基因的所在地。1991 年 6 月，文特爾在「科學」雜誌上發表了一篇具有里程碑意義的報告，描述了與 DNA 數據庫中具相似性的 337 個新基因之「暫時鑑定」；儘管文特爾幾乎都不知道這些基因的作用，院內官員還是鼓勵他申請專利；一年後，文特爾又在申請名單中增加了 2421 個序列。

從來沒有人申請過基因的專利！現在竟然有人連作用都還不清楚就要申請它們的專利！這惱火了一大堆科學家——包括當時擔任 NIH 國家人類基因組研究中心主任、發現 DNA 雙螺旋而獲得諾貝爾獎之華生（James Watson）。在一次關於基因組計劃的國會聽證會上，華生強烈地爆發反對之聲：「幾乎任何一隻猴子都可能鑑定這樣的片段（基因）」。因線蟲細胞基因組研究而獲得 2002 年諾貝爾醫學獎的蘇

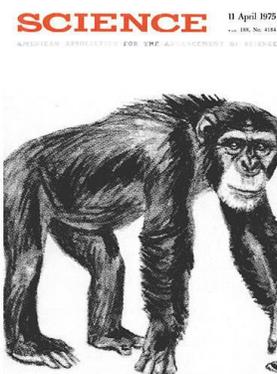


爾斯頓爵士（John Sulston）也寫道：「專利——至少是我所相信的專利——旨在保護發明。找到基因片段沒有任何發明，怎麼可以專利？」華生也向上級抗議，問曰：連功能都不知道，這些專利除了等著坐收將來別人發現的可能商業利益外，它們到底保護了什麼？抗議不但無效，也播下了他隔年被迫辭職的一顆種子（美國國家衛生研究院後來也改變其基因專利的立場）。

文特爾也因為受不了內部無止無休的爭論，而於 1992 年辭職，在外與 William Haseltine 成立了專做學術研究及商業化其成果的兩個公司。1993 年英國一大藥廠花了 1.25 億美元買了他的所有專利之商業化權利；1995 年，兩人的相片出現在 5 月 8 號的「商業周刊」（BusinessWeek）封面：「基因王 / 這兩名聲稱擁有潛在的遺傳密碼金礦。他們能兌現嗎？」

乳癌基因專利

Mary-Claire King 在獲得數學學士學位後，到加州大學伯克利分校攻讀統計博士學位時，卻因上了一遺傳學課程而轉攻遺傳學博士，開始做實驗生物學的研究。她分析了蛋白質編碼基因的 DNA 序列，發現人類和黑猩猩兩物種之間的進化距離非常小：99% 的氨基酸序列是相同的。1975 年，「科學」以這一個發現作為 4 月 11 日那期的封面故事，使她一舉成名。70 年代早期，當癌症研究主要還是集中在病毒或是外在因素時，King 卻固執地認為乳腺癌可能是由遺傳突變引起的！在花了 17 年，分析了 1500 多個乳腺癌家庭後，她終於找到了這個基因的所在地。1990 年，King 的實驗室在「科學」上發表了具有里程碑意義的論文，確定了 17 號染色體上的乳腺癌基因 BRCA1（註四）的位置，引發了一場揭發 BRCA1 核酸序列的競賽。



但在這一競賽中，King 卻不幸於 1994 年輸給了猶他大學之 Mark Skolnick 團隊（包括他於 1991 年所合創之 Myriad Genetics 研究人員）。1997 年，

Myriad Genetics 取得了關於測序 BRCA1 基因、相關突變、和相關診斷測試的專利。鑑於公眾對乳腺癌的關注，Myriad 本認為他們的測試會受到激動的歡迎；沒想到因追求基因專利，Myriad 所受到的卻是科學和醫學界的巨大反彈！

Myriad 在乳腺癌基因檢測的專利壟斷且嚴重地阻礙了消費者尋求醫療意見與測試，因此反彈在 2009 年達到了高峰：「美國公民自由聯盟代表」（American Civil Liberty Union）於五月代表多方團體對 Myriad 及美國專利商標局提起訴訟，謂「這案例質疑授予個人個性的最基本要素之專利的合法性和合憲性。」這案件一直上訴到美國最高法院。4 年後的 2013 年 6 月 13 日，美國最高法院終於以全票通過推翻這項基因的專利：「Myriad 沒有創造任何東西：雖然可以肯定地說它發現了一種重要且有用的基因，但將該基因與其周圍的遺傳物質分離並不是一種發明行為。」在裁決後的幾小時，立即有公司廣告低於美金千元——不到 Myriad 之 1/3——的檢測費（註五）。



結論

在美國最高法院裁決之前，已有超過 4,300 個人類基因獲得了專利。最高法院的裁決使這些基因專利失效，讓它們可以重新回到研究室和普化商業基因檢測。King 在聽到這一勝訴後，興奮地謂「對於患者、醫生、科學家、和常識來說，這是一個了不起的結果。」

美國最高法院判決天然存在的 DNA 片段雖然被分離，但仍然是「自然產物」，因此不具專利資格；但法院同時也特別提到了一種稱為互補 DNA（cDNA）之人工合成的基因（註三），因它不是「自然產物」，還是可以申請專利。

筆者可以了解為什麼學術研究人員需要申請專利：因為如果別人申請了，可能會導致其研究受到限制。事實上，大約有 80% 的 DNA 專利持有人均是大學和非營利組織。這些研究大部分都是政府用納稅人的錢資助的，因此他們大多不是非常認真的去保護他們的專利。學校取得的專利，既然是用納稅人的錢資助研究的成果，那便應該屬於整個社會的，任何營利公司都可以申請使用。但如果只讓某一公司獲得獨家專利使用權，像 Myriad Genetics 一樣地壟斷市場及阻礙進一步的研發，這是否合理？如果這某一營利公司是專利教授在外面的公司，這是否造成「利益衝突」？又如果專利教授在外面又有自己的公司（像發現 BRCA 序列之 Skolnick 一樣），那麼專利歸誰——學校或是公司？..... 這些都是學術和大金錢遊戲互相勾結後所帶來的問題，值得我們深思。

***** 註 *****

- 註一：現在（濫竽充數）期刊之多實在是難以想像！因此百篇學術論文已經不算什麼了（請參考「從陳震遠事件看學術界」——見「[我愛科學](#)」）。至於只要花錢就可以發表論文，最近網絡上談得不少，筆者在「[一手遮天的高科技大騙案：Theranos之興衰（三）](#)」一文也提到。
- 註二：學校一般會將 40%的權利金給發明或發現專利的教授，40%給教授所屬之所系，其它作為專利部門的經費。早期（現在就不知道）的專利教授（例如發現胰島素之 Frederick Banting，以及柯漢和薄耶兒），都將（大）部分權利金捐出來。
- 註三：基因透過信使 RNA（mRNA）製造蛋白質，因此可以由人體內所發現之信使 RNA，反向合成稱為「互補 DNA」（complementary DNA, cDNA）的基因。互補 DNA 與自然基因不同的是：前者沒有內含子（intron）。自然界中控制蛋白質合成的基因序列通常不是連續的，而是由許多以內含子分離之外顯子（exon）片段組成的。例如「我出生在桃園市」是指示製造胰島素的基因，但染色體內的基因序列卻是「我出生此可以在成的桃園市」：「我出生」、「在」、「桃園市」就是外顯子，「此可以」、「成的」則是內含子，「我出生在桃園市」就是互補 DNA。
- 註四：乳腺癌基因稱為 BRCA，為英文 Breast Cancer（有謂 Berkeley, CA）之縮寫，因後來又發現另一基因，故有 BRCA1 及 BRCA2 之分。BRCA 本身不會導致癌症，事實上它們可通過修復可能導致癌症的 DNA 斷裂來幫助預防它，因此它們實際上是一種腫瘤抑制基因。BRCA 基因的遺傳變異或突變有時會阻止它們的正常運作，而導致癌症。
- 註五：現在只要 250 元美金，但這並不代表每個人都需要檢測：雖然 BRCA 基因的變異可以通過家族傳播，增加患某些癌症的風險，但並不是每個繼承 BRCA 變體的人都會患上癌症；事實上大多數乳腺癌、卵巢癌、和前列腺癌病例都不是由遺傳性 BRCA 變異引起的。