



中研院  
【林俊宏】



陽明大學  
【許先業】



中研院  
【陳水田】

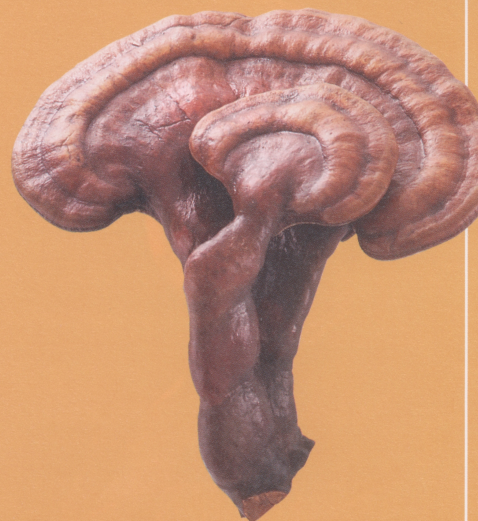
【專訪】

# 靈芝多醣解構計劃的操盤手

## 靈芝新藥的未來掌握在他們手上

靈芝多醣研究中研院今年的主題計劃之一，由翁啓惠院士領軍，並由林俊宏、許先業、陳水田等主持的實驗室負責執行。上一期雜誌我們已為您專訪到翁啓惠院士，並介紹該團隊在解構靈芝多醣，以及靈芝多醣啟動免疫機制的初步成果；本期我們則邀請到實際負責操盤的三位學者，暢談他們對靈芝多醣的研究、觀察、心得與體會。

採訪／吳亭瑤 攝影／連震黎



## 中研院生物化學所副研究員 林俊宏博士

### 在靈芝裡挖寶，尋找最小活性多醣

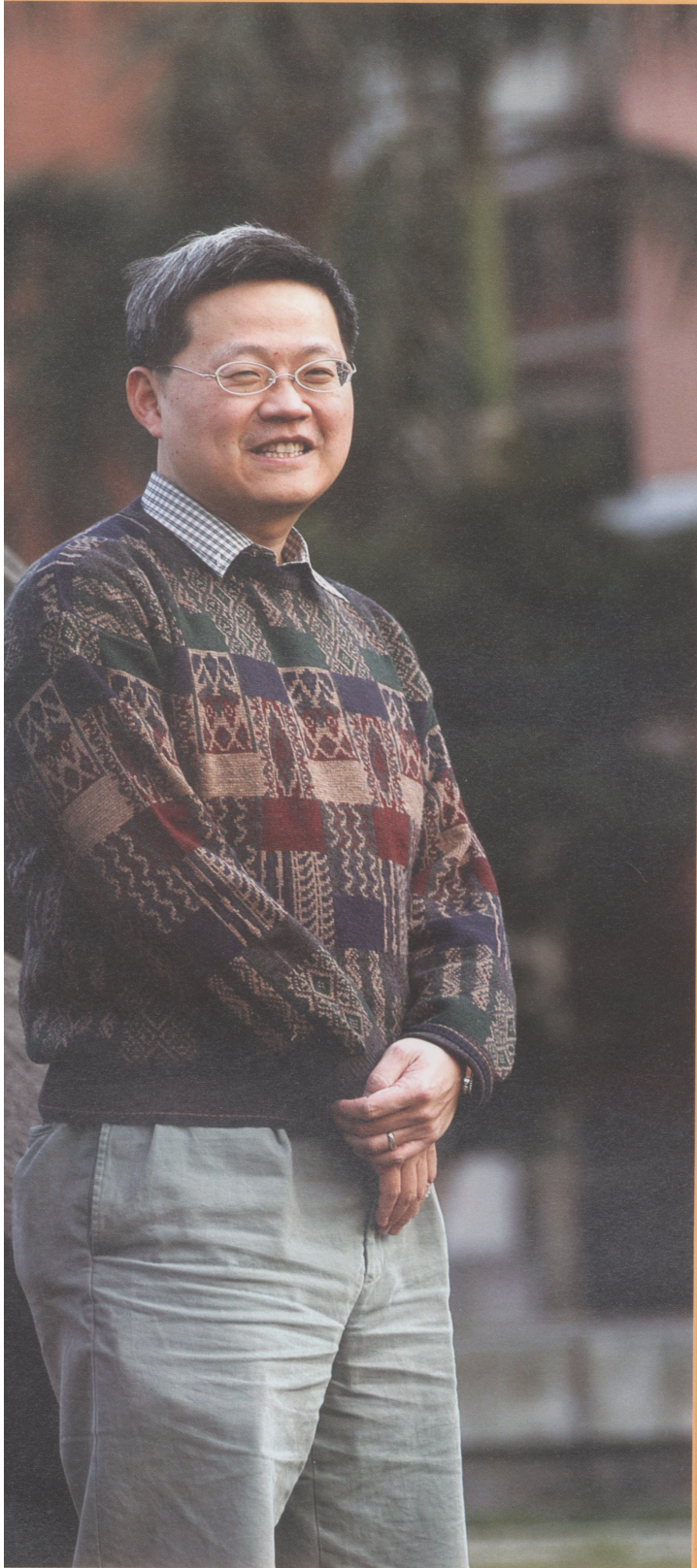
在中研院靈芝研究的團隊裡，五年七班的林俊宏可說是最年輕的操盤手，主要負責尋找活性多醣中的主要成分，以及日後將主要成分中最小醣分子的結構鑑定出來。

在其他同仁一起努力之下，由林俊宏所主持的實驗室已經從靈芝多醣粗萃物篩選出活性更高的成分F3，它的生物活性比原來靈芝多醣萃取物要高出好幾倍。

「解構靈芝多醣最終的目的，主要在釐清它哪個部分的結構負責反應什麼樣的免疫活性，然後再試著把具有活性的部分簡化。如果我們能夠瞭解某個

很小的醣分子所負責的活性，同時知道它長什麼樣子，那麼就能利用這個結構簡單、造價便宜的小分子，取代原本龐大多醣所產生的效果。以後我們就不用為了取得靈芝活性多醣，做很冗長的分離純化；也可以把這裡面的知識，應用在藥物開發上。」

林俊宏一口氣把中研院靈芝研究計劃的主軸介紹完，字句間帶著相當力道，相對於三年前的全然陌生，如今說起靈芝卻是侃侃而談。這一切都在他的料想之外，若非中研院士翁啟惠的引薦，鑽研酵素抑制物開發的林俊宏，主動選擇靈芝作研究主題的機會可說是微乎其微。



### 意外的機緣

2000年的某一天，翁啟惠把任職於中研院生化所的林俊宏找來，問他有沒有興趣研究靈芝多醣。因為翁啟惠手上有個民間企業委託的靈芝多醣研究計劃，雖然他在中研院有實驗室，不過由於需要經常往來台灣和美國，所以他需要台灣有人幫他照顧和執行這個計劃。翁啟惠第一個找的就是他的學生林俊宏。

林俊宏在美國Scripps研究所的化學博士學位就是從翁啟惠手中取得的。師承國際級醣類權威，林俊宏過去十幾年都在做醣分子方面的研究，對醣類的純化、分析、結構鑑定與合成相當熟悉，不過要說研究靈芝多醣，這還是頭一遭。

當時的計畫只有一個粗略的方向，就是分離靈芝的活性成分，然後對多醣體有生物活性的部分作結構鑑定。一路跟著翁啟惠學習的林俊宏二話不說就接下了老師的委託，也開始他在靈芝多醣裡尋寶的歷程。

### 好像瞎子摸象，摸到什麼像什麼

把靈芝多醣分解，接著取出其中具有活性的最小分子，最後把構造定出來。聽起來好像和找出全班最高的學生一樣簡單，實際上卻是個史無前例的巨大工程。「從來沒有人做過」，翁啟惠先前接受本刊採訪時用這句話來形容這項任務的挑戰性。

早期林俊宏也曾探討過天然物裡的多醣成分，卻沒料到靈芝多醣的組成有那麼複雜。「一般只知道它是以 $\beta(1\rightarrow3)$ 為主架構所形成的聚大葡萄糖分子，可是我們的實驗卻發現，它的有效成分不在骨幹，而是從骨幹延伸出來的枝葉。」

想想看，一棵百年大榕樹的枝葉有多茂盛棉密呀！以致於林俊宏形容自己一開始面對靈芝多醣的模樣，「好像瞎子摸象，摸到什麼像什麼」。不過，如同科學辦案裡不會出現毫無頭緒的亂找，林俊宏

# 靈芝多醣體計劃的果實

和他的助理們在尋找靈芝最小活性多醣時，還是有遵循的依據。

首先，他們建立了一套比較好的純化分離方法來萃取靈芝多醣；然後將萃取出來的多醣細分成四、五個部分，再把每個部分的多醣與脾臟細胞一起培養。脾臟細胞多屬於未分化細胞，可進一步分化成T細胞、B細胞等等，當脾臟細胞受到活性多醣刺激時，便會分泌某些細胞激素，產生不同的分化，所以只要觀察有沒有刺激細胞激素的分泌，以及刺激哪種細胞激素分泌，就能確定這個多醣有沒有活性、有什麼活性。

## 找到高活性的F3多醣分子

透過這個方法，林俊宏找到了F3，它的生物活性比原本的靈芝多醣粗萃物要高出好幾倍，能提高自然殺手細胞活性31.7%。（詳見27期《健康靈芝》p.4-7）距離理想中的靈芝小分子活性多醣已經愈來愈近，只不過F3的分子量仍然有幾十萬之多。

分子量代表一個物質的大小與結構的複雜度。以目前技術上可以理解和複製的醣，大多也只是單一的五醣或六醣（由五個或六個單醣接起來的醣類）。所以林俊宏現在要再分解F3，看能否找到幾千分子量的醣分子，然後才能做結構鑑定。

## 入寶山豈會空手而回

其實，林俊宏曾經從F3取得更小的多醣，它的分子量只有五千上下，可惜活性太低。所以如何在活性與分子取得平衡，需要相當的技巧。

林俊宏不諱言，要取得「小而美」的活性多醣有其先決條件——整個多醣的活性必須全都集中在某個小分子上；如果它的活性分散由好幾個不同的小分子共同表現，那麼為了遷就分子量而硬要將它們分開，活性自然會降低。「不過我們還是要把靈芝多醣瞭解透徹」，林俊宏不假思索地說。

然而，對解構靈芝多醣抱持樂觀的林俊宏反而比較傾向——很有可能在靈芝多醣裡找到很多不同的活性小分子，而且它們各有所長；或者找到一個活性小分子，集十八般武藝於一身。換句話說，如果運氣好的話，可以一次找到很多種藥物成分，或者同時擁有很多不同療效的藥。正所謂「入寶山豈會空手而回」？！

## 翁啟惠扮演關鍵角色

在林俊宏的執行下，翁啟惠解構靈芝多醣的構想已經有了初步的成果。「我們花了很多時間在摸索，過程中遇到問題需要解決，也想要拓展新的領域，才開始與其它領域的研究室合作，包括陽明大學醫技所許先業教授，以及中研院生化所陳水田教授。」

於是，整個計劃從原先的解構靈芝多醣，擴展到多醣作用機制的探討。初步的研究結果是，靈芝應是透過多醣與TLR4受體結合進而啟動免疫機制。2005年1月1日，靈芝多醣研究終於從翁啟惠的實驗室正式成為中研院的主題計劃，由七、八個實驗室共同執行。

跨領域、跨機構的大規模靈芝研究，在台灣還是頭一遭。如果沒有林俊宏當初的執行，也不可能發展成今日的局面。然而林俊宏始終認為翁啟惠才是關鍵人物，若非有翁啟惠如此過人的遠見，以其國際級份量登高一呼，想要把國內不同的團隊結合起來研究同一個主題，實屬困難。

## 靈芝帶給林俊宏的省思

目前林俊宏正嘗試不同的水解條件，希望能找到比較好的方法來分解F3。此外，他還回過頭把先前從多醣粗萃物分離出來的幾個部分，連同F3，再次以脾臟細胞進行實驗，進行十種不同細胞激素的檢測，以更深入瞭解它們的免疫活性。

比起過去的「瞎子摸象」，林俊宏現在對解構靈芝多醣比較有方向感了。經過這四年多，他最大的感想是，當他談及靈芝研究，很容易被家人和朋友理解和認同。「過去他們始終搞不清楚我在做什麼，在他們眼裡中研院像個象牙塔，裡面住了許多科學怪物。」林俊宏打趣。

林俊宏也感覺到，外界對於靈芝研究成果的回響比較大。「有廠商對F3很有興趣，希望發展成保健食品。所以我有時會想，我們做基礎研究的，是不是該多去瞭解和日常生活應用有關的題材？」

林俊宏認為，當國民所得到達一定水準，必然會想服用保健食品或中草藥來延年益壽。他的看法是，如果它有合理的解釋，這些東西對健康都很好。尤其是癌症病人接受放射性治療或化學治療時容易傷及正常細胞，更需要這樣的食品，來幫助免疫系統的恢復。

### 靈芝是科學家的試金石

再看靈芝多醣解構的問題，林俊宏認為，這個研究題材也反應出目前多醣研究讓人很痛苦的地方，因為組成太複雜，以致沒有一個統一的方式可以套用在所有多醣分子上進行序列鑑定或者製備。

而今，林俊宏和他的研究團隊將嘗試透過靈芝建立一個技術平台，以後所有中草藥都可以循著同一套遊戲規則來篩選成分中的活性多醣，甚至是最小分子的活性多醣。

林俊宏說，中草藥就像個天然的大寶庫，有成千上萬的分子或成分，等著人們去挖掘。沒錯，中草藥裡的活性成分已成為科學家開發新藥的靈感來源，而靈芝則是他們的試金石。



### 「酵素抑制物的開發」才是林俊宏的正職

其實，解構靈芝多醣只是林俊宏的「副業」，他的專長在於和醣類有關的酵素，尤其是與病理有關的「酵素抑制物」開發。以目前研發中的新一代抗生素為例，細菌有細胞壁，它需要細胞壁來維持整個細胞的完整。林俊宏的研究團隊正在研發能抑制細菌細胞壁合成的分子，讓細菌無法繁殖。以前的抗生素也是運用這個原理，只不過人體已經產生抗藥性。細胞壁合成中有十個不同的酵素，他們要針對人體不易產生抗藥性的酵素抑制物進行開發。

### 林俊宏小檔案

#### 學歷

1990-1995年 美國Scripps研究所化學博士

1986 -1990年 台灣大學化學系學士

#### 經歷

2002年迄今 台灣大學生化科學所合聘副教授

1997年迄今 中央研究院生物化學所副研究員

1995-1997年 哈佛醫學院博士後研究

#### 殊榮

2000年 榮獲美國「美國綠色化學挑戰獎」(Green Chemistry Challenge Award)

1998-1999年 榮獲李氏基金會的傳統學術獎