

摘下SARS的皇冠

可去除SARS病毒致病性之無害有機化合物及其相關應用

報告人：李世光

台灣大學應用力學研究所微奈米機電研究群 教授
台灣大學工程科學及海洋工程學系 教授
台灣大學研究發展委員會企劃組 組長
教育部顧問室 兼任顧問(奈米科技、平面顯示器)

cklee@ntu.edu.tw

Tel: (02) 3366-5645, Fax: (02) 3366-5654

大綱

- 緣起
 - What's SARS?
 - 後SARS時代之全球產業重新佈局
- 研究說明
 - 防護器具之缺乏
 - 研發載具之選定
 - 作戰計畫之擬定
- 成果
 - 可摘除單顆SARS病毒上的皇冠，崩潰瓦解單顆病毒套膜
→破壞病毒致病性
(全球首創成果!)
- 致謝

研究團隊座右銘：

Be vital to Taiwan!

(台灣沒用的不作！)

Famous for its science & technology!

(沒學術價值的不作！)



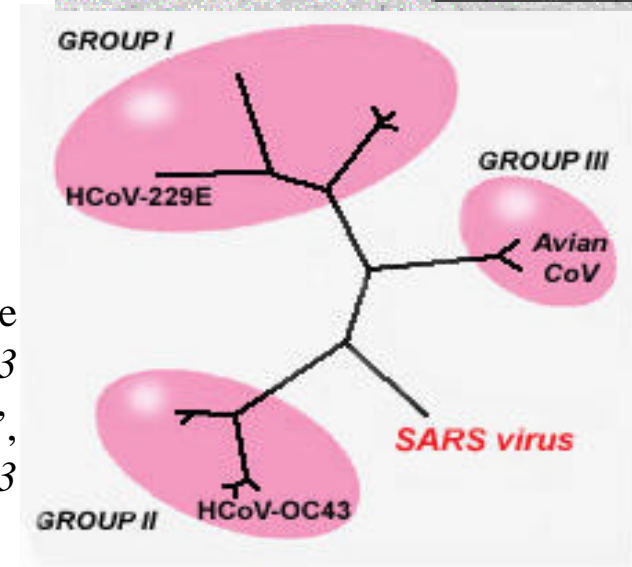
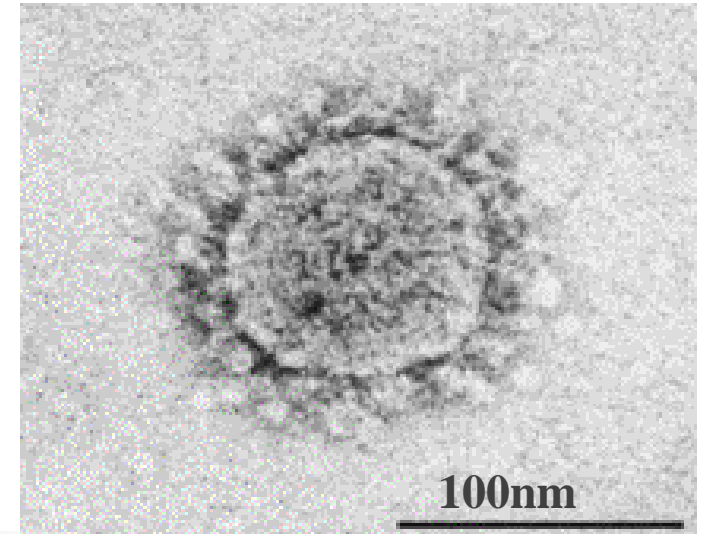
研究團隊的社會責任：

台大身為我國學術界龍頭，需負擔起以創新科技架構全民防護網之社會責任！師法台大醫院之做法與精神！

SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome

- 引起SAR的元兇 冠狀病毒

- 冠狀病毒是RNA病毒，本身呈多切面型狀，有一個脂肪套膜，因脂肪套膜表面有突觸似皇冠而得名，病毒直徑約在60-220奈米，而長度約為20奈米。
- 此外，冠狀病毒過去根據遺傳基因系統分類被劃分為3類，但現已查明SARS病毒與任何一類都沒有“相似性”。兩個研究小組的結論均指出，SARS病毒並非由現有冠狀病毒基因突變所致，而是一種全新的病毒。

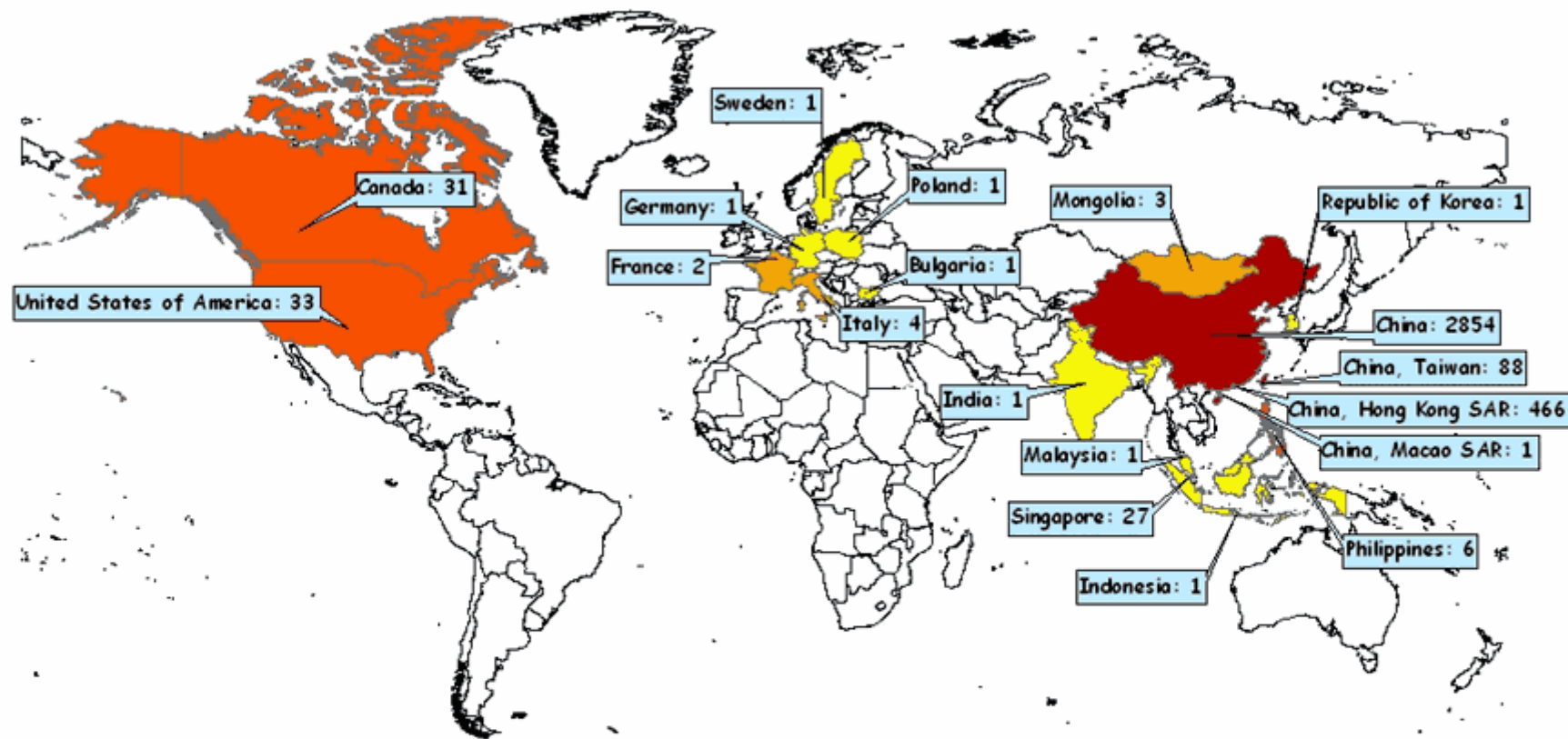


資料來源：

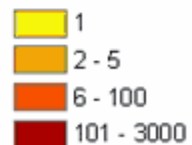
“Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome”, *Science Magazine*, May 2003

“The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus”, *Science Magazine*, May 2003

SARS : Number of Current Probable Cases as of 07 May 2003, 17:00 GMT+2



Number of current probable cases



The presentation of material on the maps contained herein does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or areas or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

Data Source: World Health Organization
 Map Production: Public Health Mapping Team
 Communicable Diseases (CDS)
 © World Health Organization, May 2003

後SARS時代全球產業動新佈局

- SARS帶動全球經濟重新洗牌

負面影響

- 旅遊業蕭條
- 百貨、服務業疲弱
- 口罩、防護衣需求量倍增，台灣地區嚴重不足
- 企業對大陸投資風險大增，跨國企業望之卻步
- 我國經濟成長率下修0.8個百分點，相當於產值流失800億

帶動產業

- 大量運用視訊會議，帶動通訊、視訊產業之需求
- 民眾減少外出，家庭娛樂用品暢銷
- 醫藥、生技產業更見商機
- 企業分散投資中國計畫，雞蛋不放在同一個籃子裡

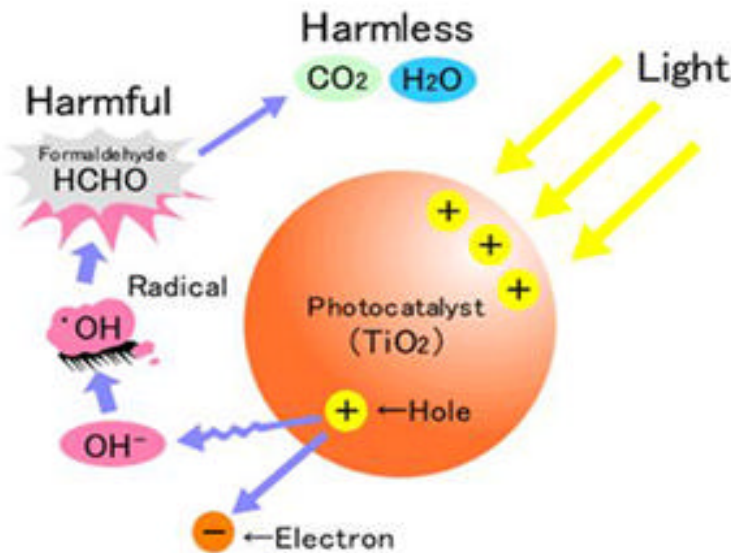
我國的SARS危機—醫療物資短缺

- 口罩、防護衣嚴重不足
 - 口罩需求量一時暴增，廠商趕製不及
 - 醫護人員拿雨衣當防護衣，民眾以內衣做口罩！！
 - 劣質品混售於市面產品中
- 醫療防護系統極度仰賴國外進口
 - 專業N95口罩採國際標售
 - 訂貨需兩周才能空運來台，緩不濟急！！
 - 標售、空運均將成本墊高

市面口罩之分析

光觸媒口罩（一）

- 「光觸媒反應」的原理乃藉由紫外光或太陽光的照射，使觸媒表面的電子吸收足夠能量而脫離，而在電子脫離的位置便形成帶正電的電洞，電洞會將附近水分子游離出的氫氧基(OH⁻)氧化(即奪取其電子)，使其成為活性極大的氫氧自由基(OH radical)；氫氧自由基一旦遇上有機物質，便會將電子奪回，有機物分子因鍵結的潰散而分崩離析。一般的污染物或病原體多半是碳水化合物，分解後大部份會變成無害的水及二氧化碳，因此可以達到除污及滅菌的目標。

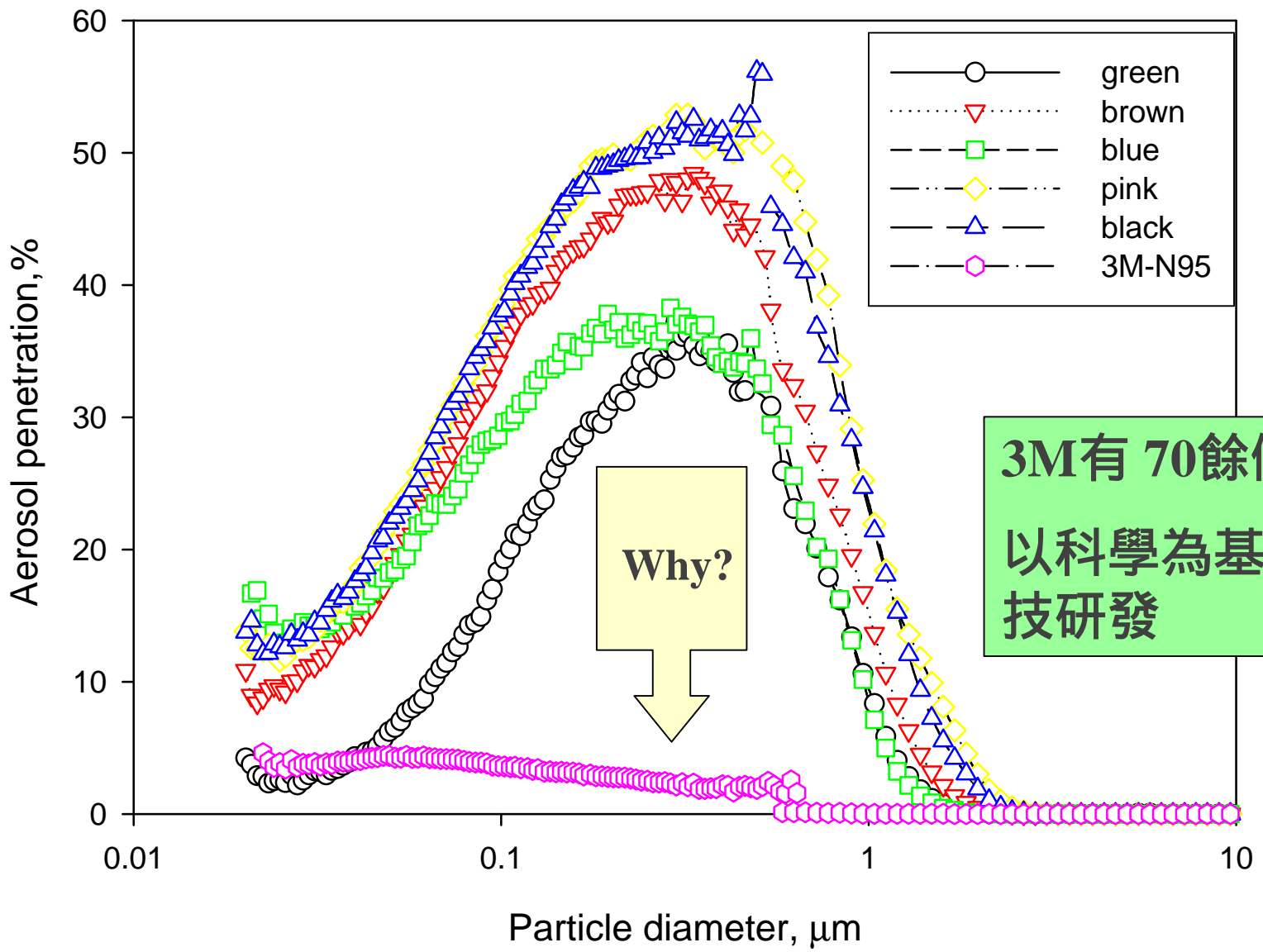


光觸媒催化反應機制

光觸媒口罩（二）

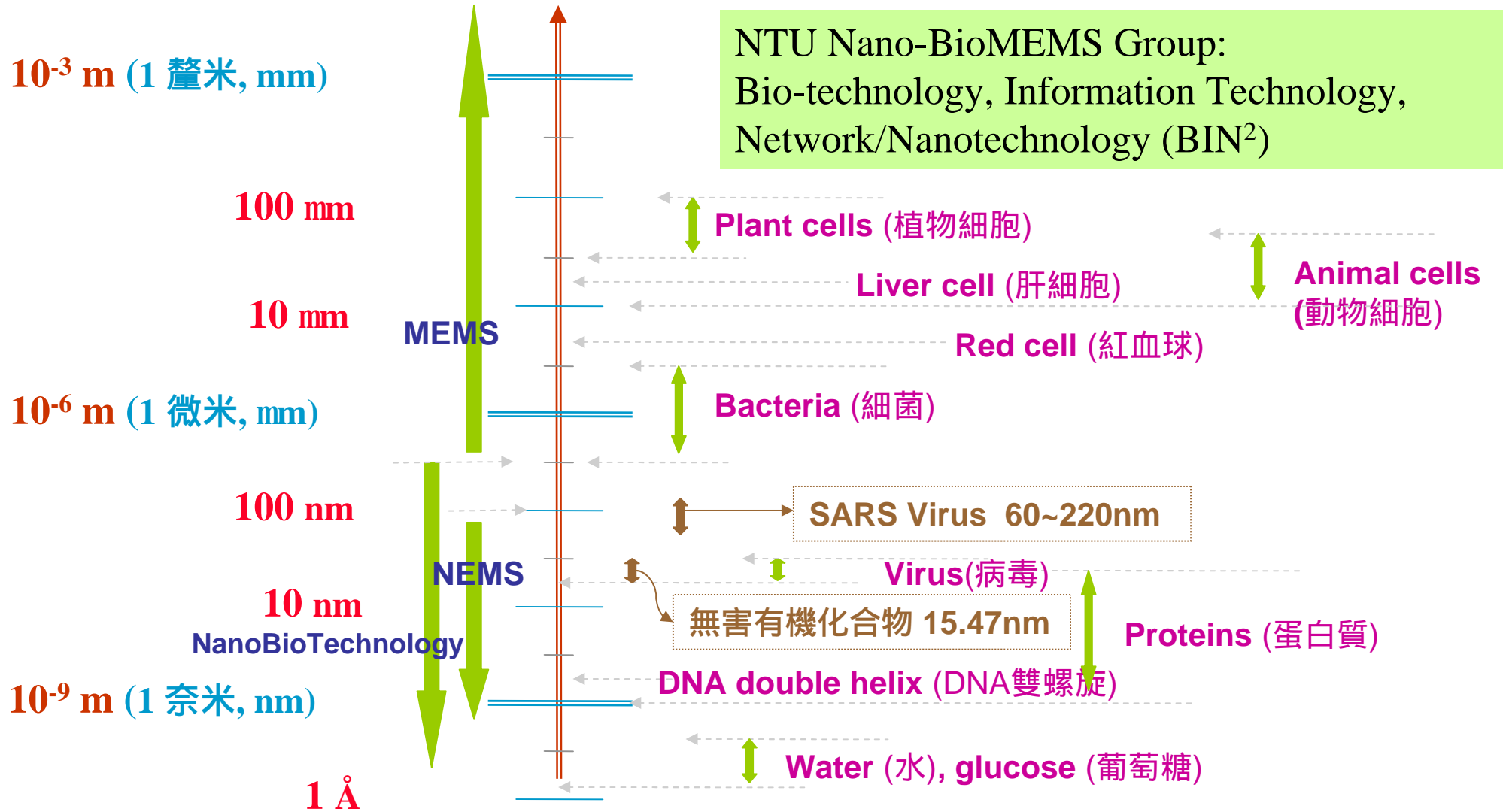
缺點

1. 口罩折痕陰影處，將造成紫外線死角，成為防疫漏洞
2. 二氧化鈦 (TiO_2)價格昂貴，1600~1700美元/噸, 2002年



3M有 70餘個專利！
以科學為基礎之科技研發

Size and Technology



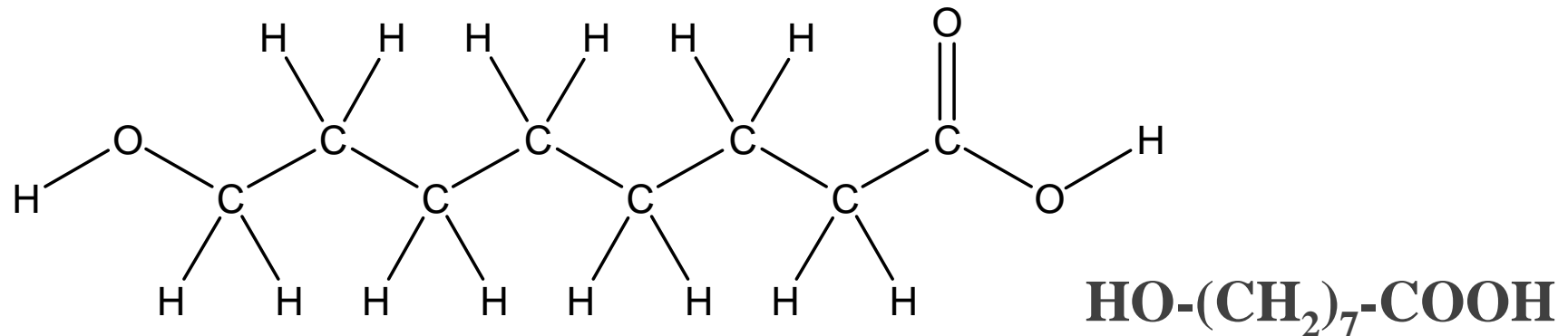
問題與分析

- 團隊資源（學界科專計畫與生技製藥國家型計劃定期之工作小組會議）：
 - 生醫晶片之奈米分子設計、分析、合成技術
 - 完整的檢測技術—原子力顯微鏡、電性量測、濾材量測、病毒分離等
 - 各種織布/不織布來源選取、修改及分析
 - 空間電荷注入與量測
 - 全球專利分析
 - 台灣大學及其研究單位、合作企業、合作學校之研發能量.....

問題與分析

- 作戰計畫(1)

- 以全球最高等級之口罩為驅動戴具
- 以最寬廣之適用性為目標
- 時程為最高準則 (研究團隊之Motto: Be Vital to Taiwan! Famous for Its Science and Technology!)
- 去除病毒致病性
 - 潮溼 \leftrightarrow 電荷能力降低
 - 套膜構型崩解(以分子力互動來完成目標 \rightarrow 全球首創)
- 創新奈米分子設計(一系列創新思路與設計)



問題與分析

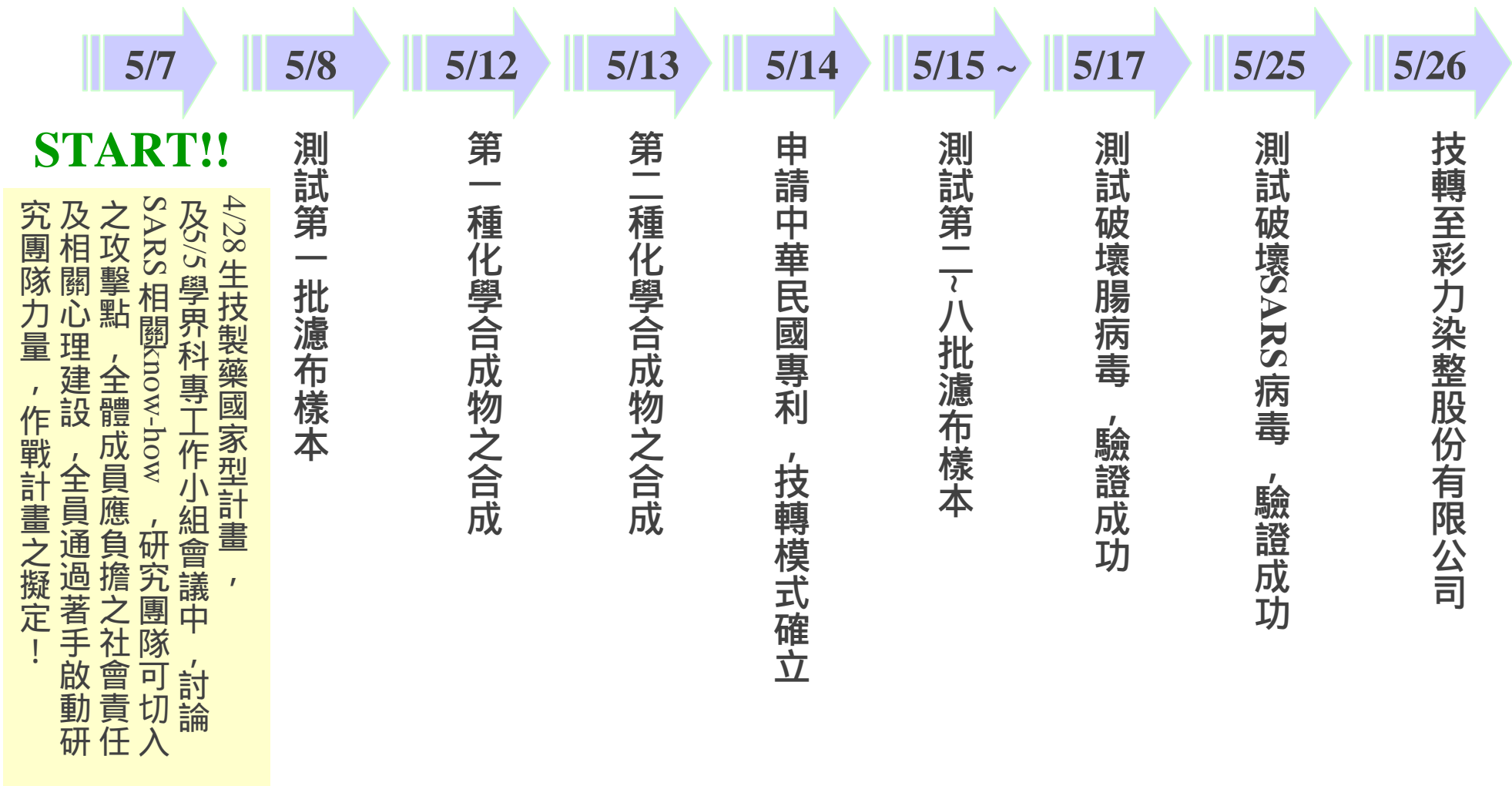
- 作戰計畫(2)
 - 全面設備、人力資源之整合
 - 團隊人員之徵調(見次頁)
 - 行政程序支援、智慧財產權之保護、技術授權模式(計劃辦公室、業界、研發會等)
 - 計畫支持部會之協調與報備
 - 時程之掌握與團隊成果之追蹤(計劃辦公室)
 - 團隊成員之整合與行動

SARS緊急計畫人員之徵調

| 姓名 | 單位 | 職稱 | 姓名 | 單位 | 職稱 |
|-----|--------------------------|------|-----|------------------|----------|
| 許世明 | 台大醫學院 | 副院長 | 李世元 | 淡大化學系 | 教授 |
| 李世光 | 台大應用力學研究所 | 教授 | 朱淑芳 | 淡大化學系/百奧科技股份有限公司 | 博士生/專案經理 |
| 蘇慶琅 | 彩立染整股份有限公司 立益國際股份有限公司 | 董事長 | 姜達銘 | 工研院工業材料研究所 | 經理 |
| 張培仁 | 台大應用力學研究所 | 教授 | 吳文中 | 台大應用力學研究所 | 博士後 |
| 黃榮山 | 台大應用力學研究所 | 助理教授 | 孫美芳 | 台大應用力學研究所 | 助理 |
| 王安邦 | 台大應用力學研究所 | 教授 | 王貞凱 | 台大應用力學研究所 | 助理 |
| 林世明 | 台大光電生物醫學研究中心 | 副教授 | 黃筱嵐 | 台大應用力學研究所 | 助理 |
| 林啟萬 | 台大醫工所 | 副教授 | 蕭文欣 | 正波科技股份有限公司 | 專案經理 |
| 陳志傑 | 台大職業醫學與工業衛生研究所 | 教授 | 陳美燕 | 台大研發會 | 秘書 |
| 董育蕙 | 台大職衛所氣膠實驗室 | 研究生 | 王玲玲 | 台大研發會服務組 | 組長 |
| 高全良 | 國立台灣大學醫學院醫事技術學系 | 教授 | 陳家智 | 台大應用力學研究所 | 研究助理 |
| 洪錦堂 | 長庚大學基礎醫學研究所 | 助理教授 | 徐明璋 | 台大應用力學研究所 | 研究助理 |

可去除SARS病毒致病性之無害有機化合物

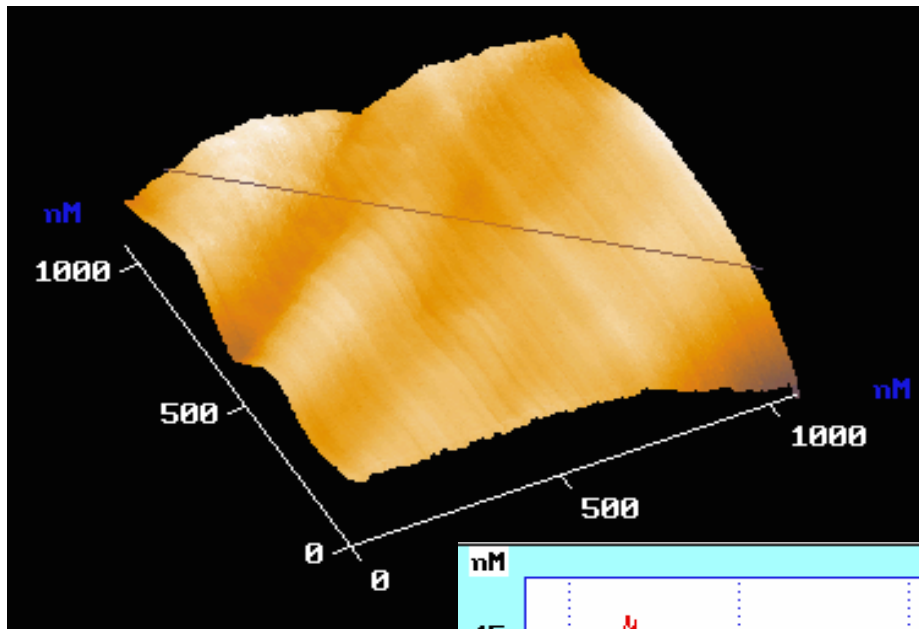
團隊20 天之日夜作戰回顧



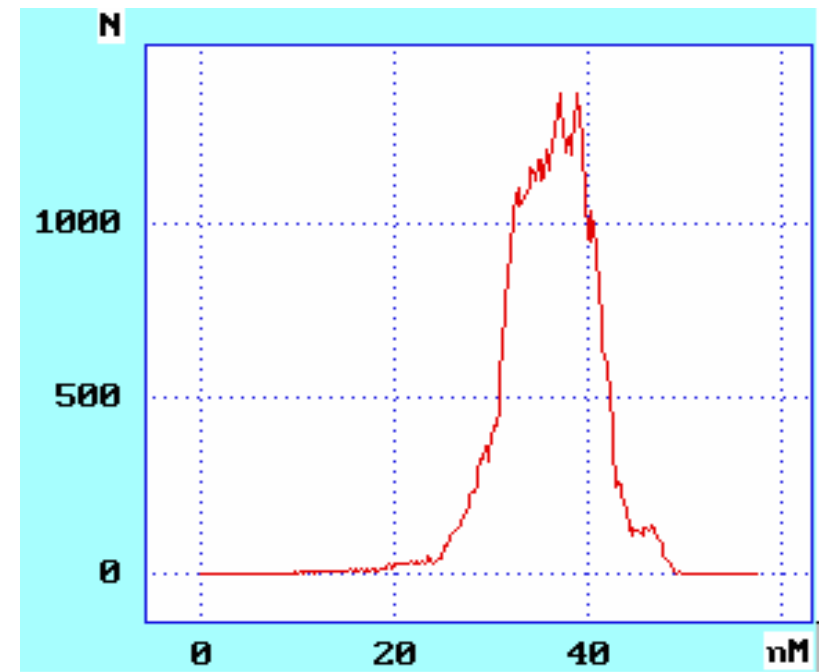
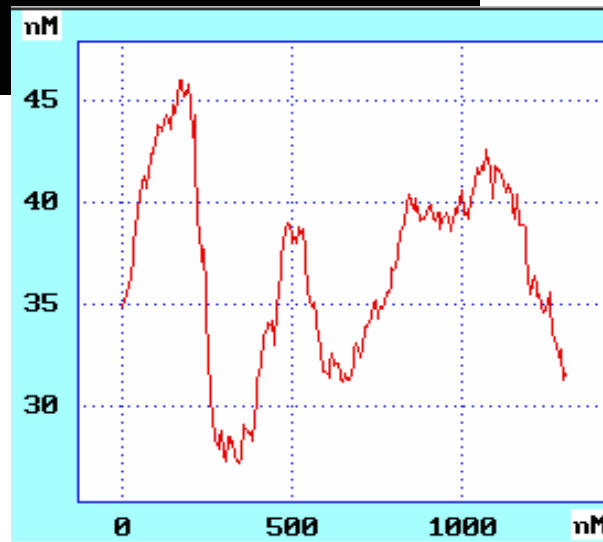
可去除SARS病毒致病性之無害有機化合物

- 可去除SARS病毒致病性之無害有機化合物，作用機制在先吸附捕抓SARS病毒，拉近距離後利用其與病毒皇冠狀套膜間分子互動關係，迫使病毒皇冠狀套膜蛋白質三度空間構形瓦解，病毒套膜與宿主細胞受體間之親和性決定病毒對宿主細胞之攻擊性，一旦SARS病毒套膜的三度空間構形解體，病毒將失去對宿主細胞吸附、入侵與感染之能力。
- 可去除SARS病毒致病性，是目前唯一針對SARS病毒量身定作之無毒有機化合物
- 使用層面可及於口罩、濾材、防護衣物、空氣濾淨濾材，甚至乾洗手，環境消毒之噴劑等等
- 除了SARS病毒之外，對於同樣具有脂蛋白核膜之腸病毒亦已證明有相同作用

可去除SARS病毒致病性 之無害有機化合物化學吸附分析結果

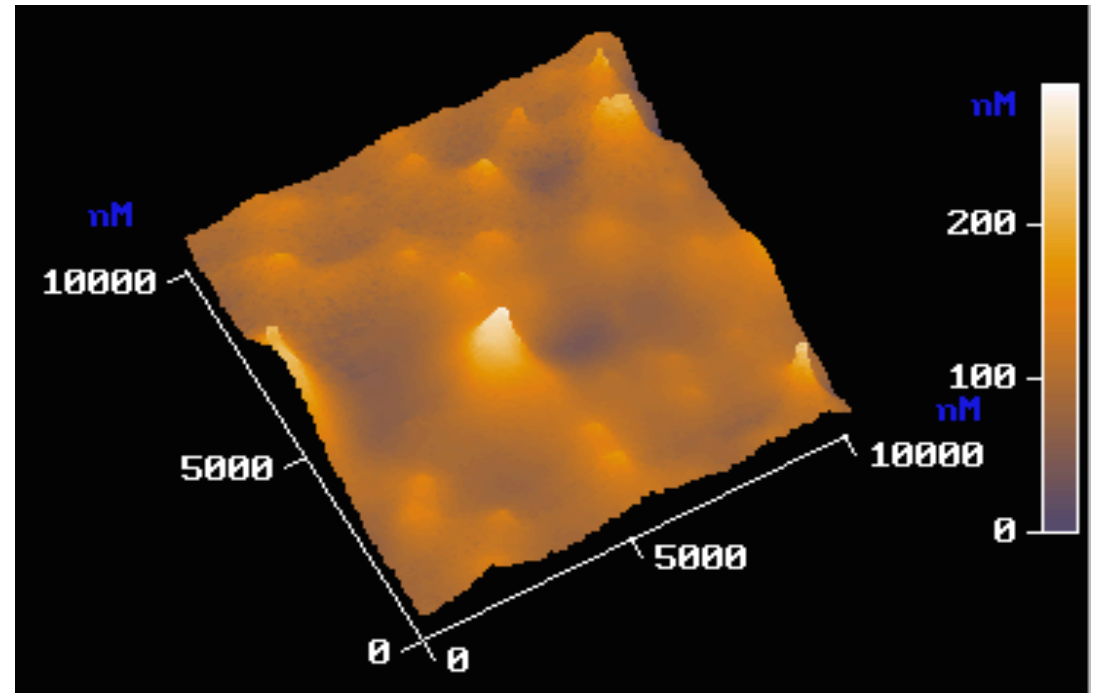
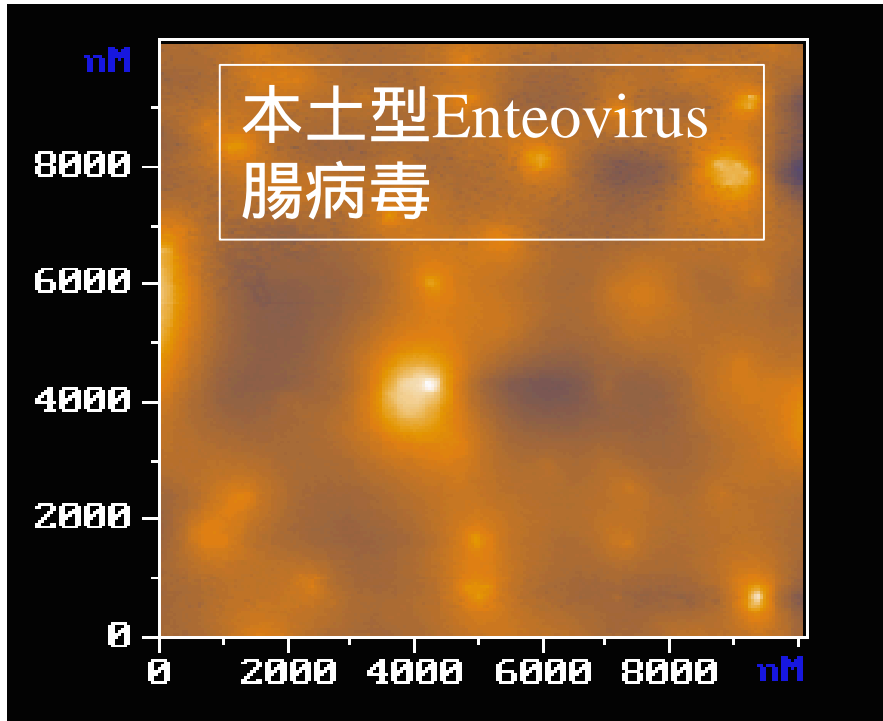


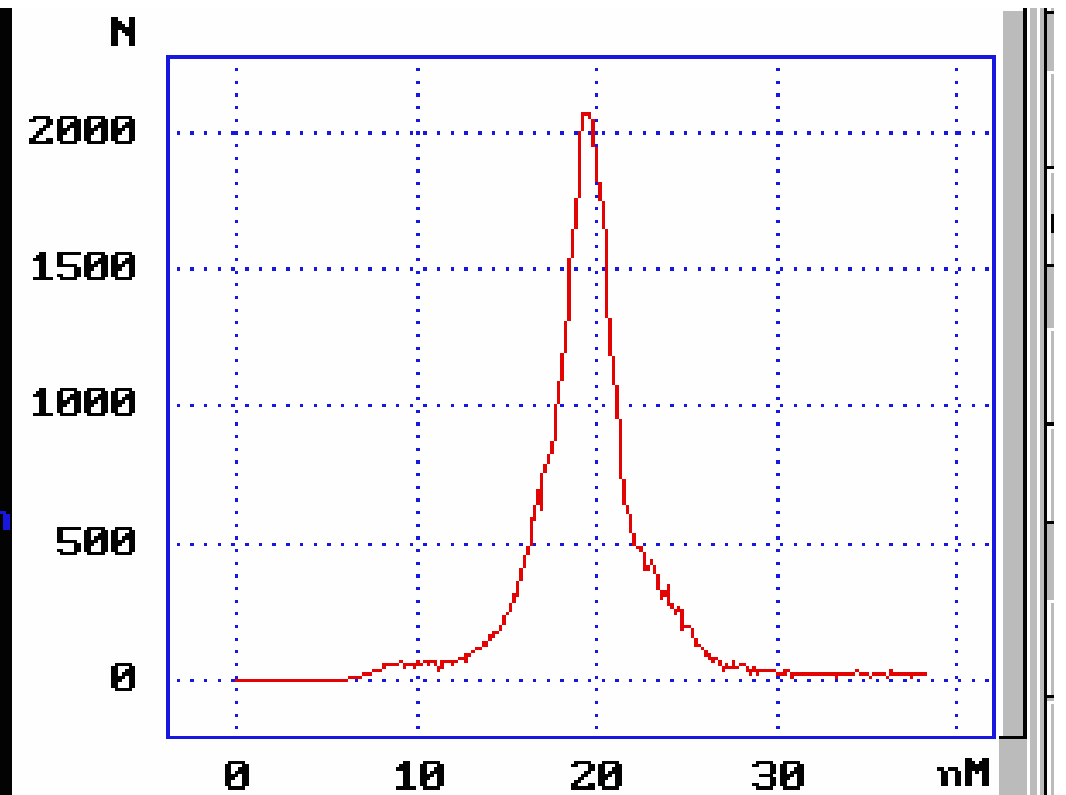
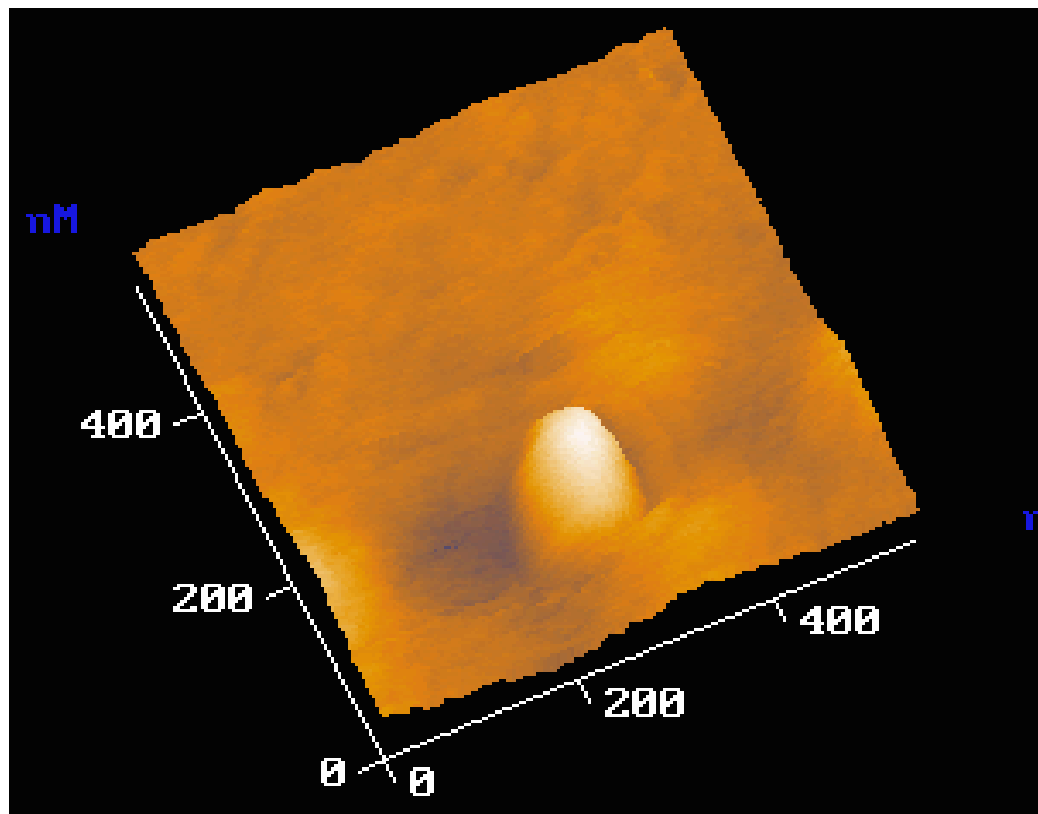
| | | | | |
|--------------------|---------|-----------|--------|-----------|
| Surface | : | 1065.8 nM | x | 1067.2 nM |
| Peak to peak, Rmax | = | 49.500 | nM | |
| Mean | , Rmean | = | 35.925 | nM |
| Roughness | , Ra | = | 3.699 | nM |
| Root-Mean-Sq, Rq | = | 4.828 | nM | |
| Skewness | , Rsk | = | -0.745 | |
| Kurtosis | , Rku | = | 5.421 | |



腸病毒未被去除致病性之原子力顯微鏡圖示

具致病性腸病毒之原子力顯微鏡圖示

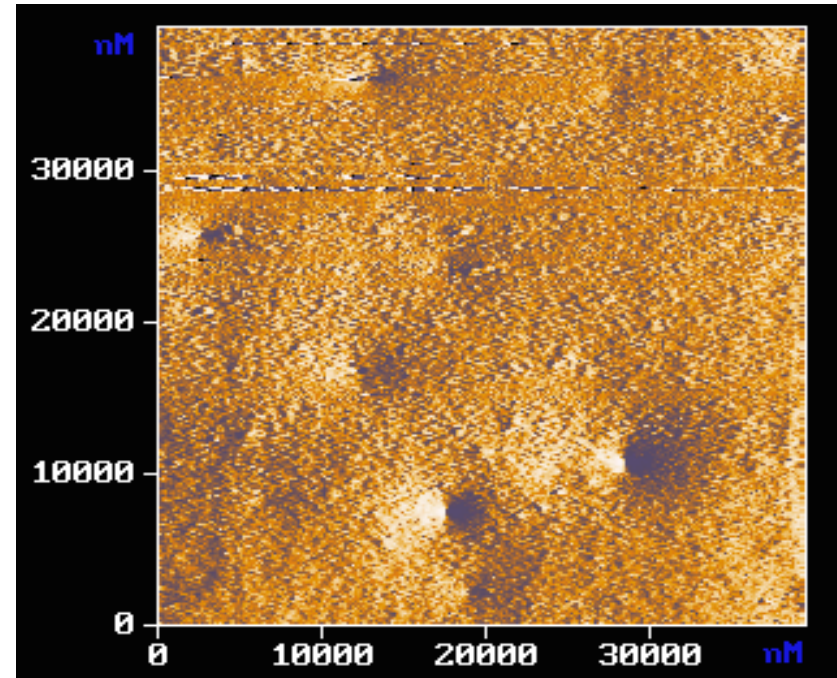
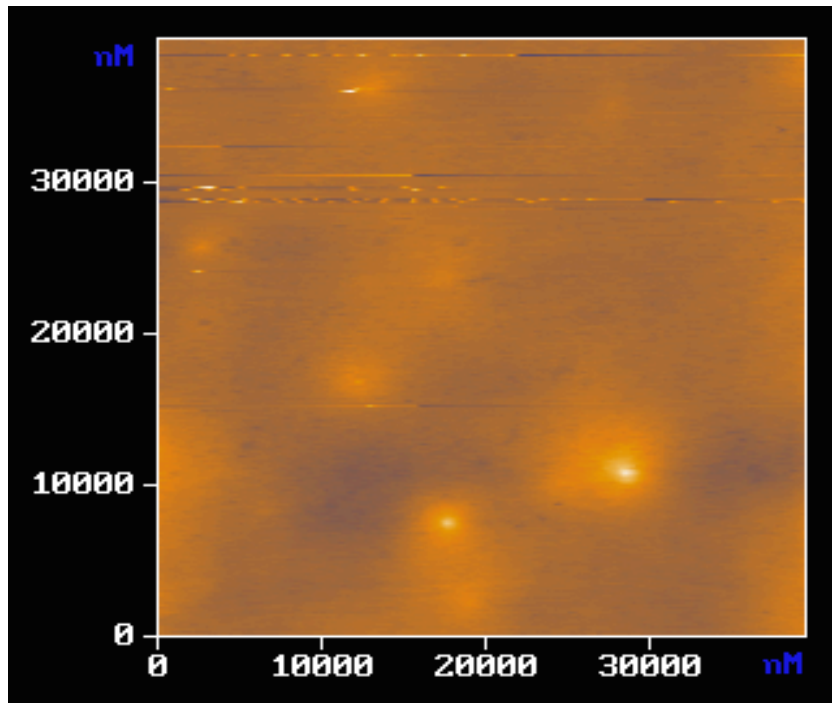


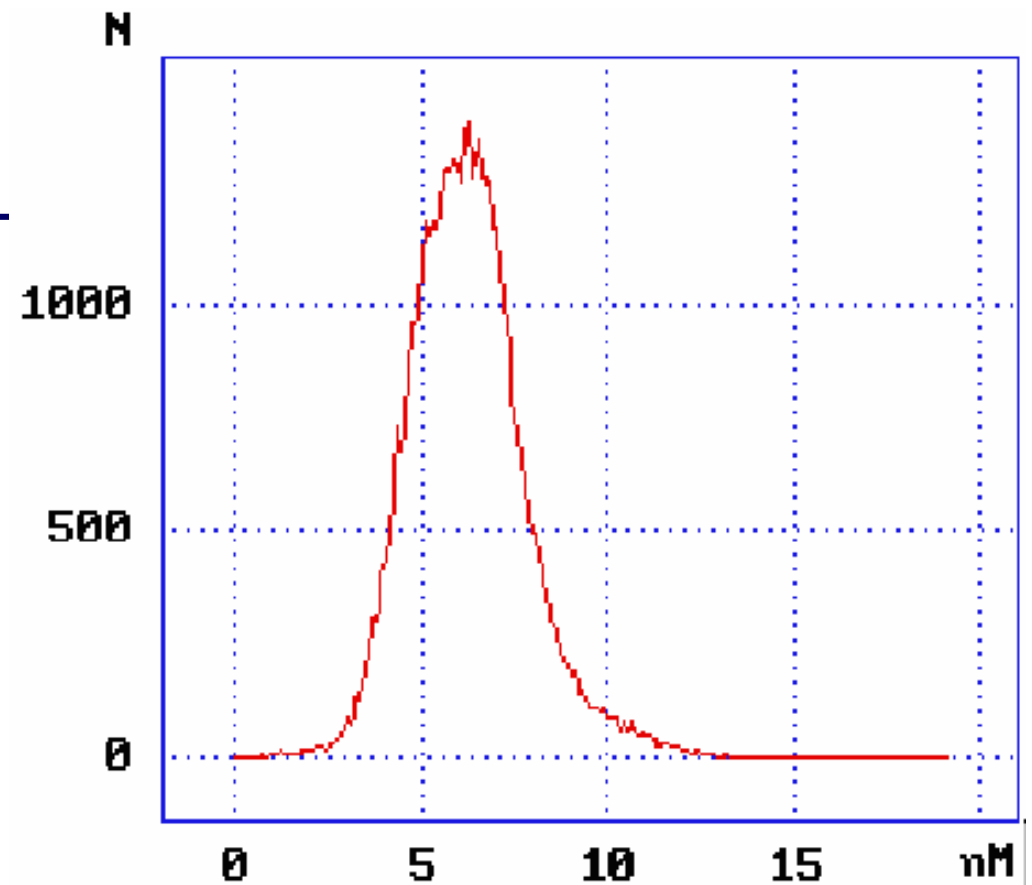
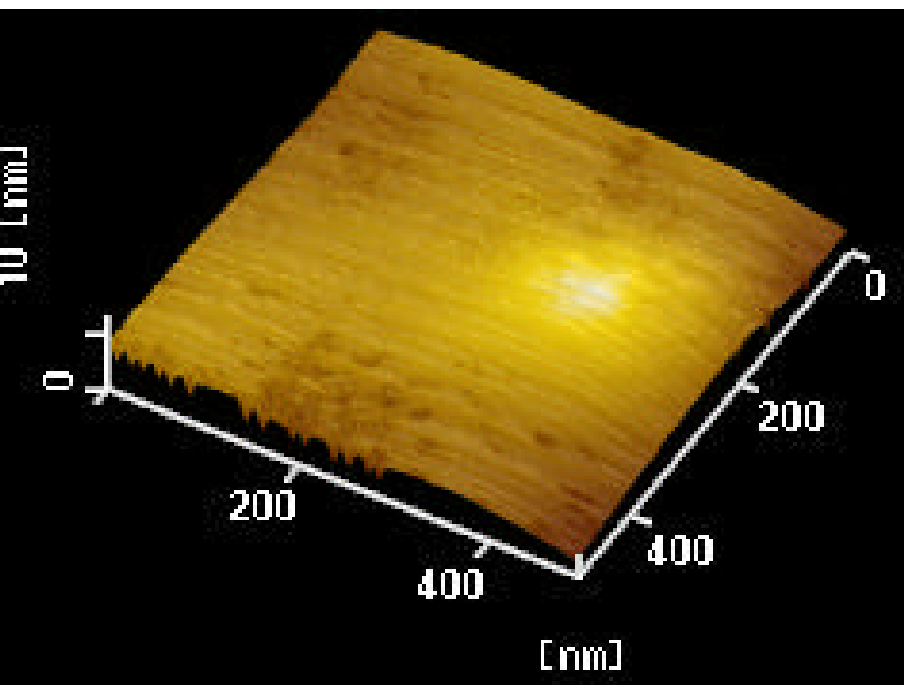
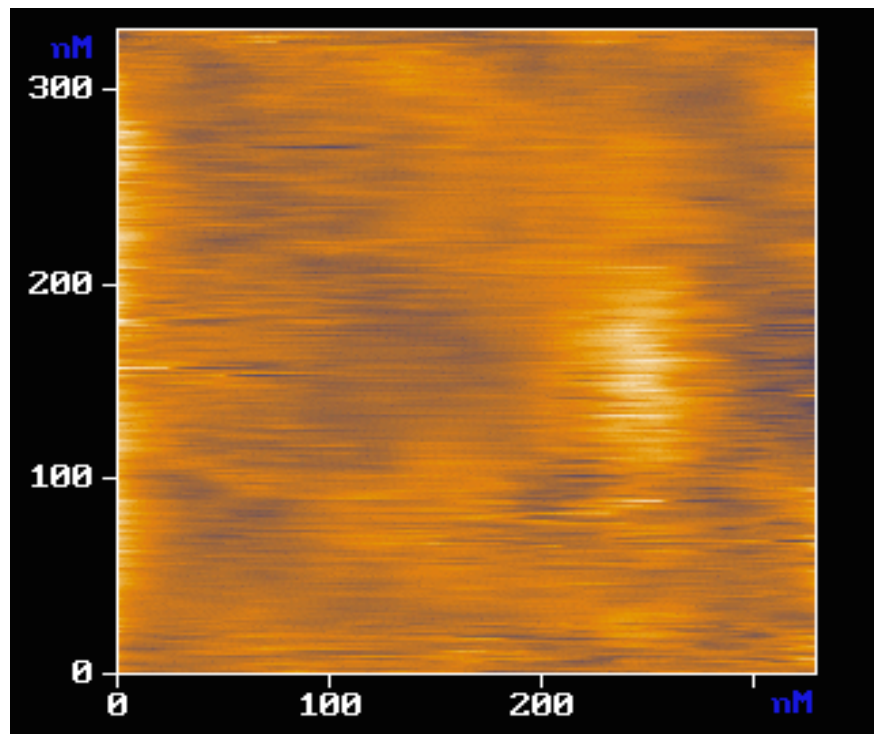


| | | | | |
|--------------------|---------|----------|--------|----------|
| Surface | : | 544.2 nM | x | 545.2 nM |
| Peak to peak, Rmax | = | 41.325 | nM | |
| Mean | , Rmean | = | 19.650 | nM |
| Roughness | , Ra | = | 2.514 | nM |
| Root-Mean-Sq, Rq | = | 3.951 | nM | |
| Skewness | , Rsk | = | 1.141 | |
| Kurtosis | , Rku | = | 9.011 | |

腸病毒致病性遭受破壞之原子力顯微鏡圖示

無致病性腸病毒之原子力顯微鏡圖示





| | | | |
|-------------------------------|--|--------|----|
| Surface : 327.6 nM x 329.5 nM | | | |
| Peak to peak, Rmax = | | 14.325 | nM |
| Mean, Rmean = | | 6.226 | nM |
| Roughness, Ra = | | 1.201 | nM |
| Root-Mean-Sq, Rq = | | 1.564 | nM |
| Skewness, Rsk = | | 0.572 | |
| Kurtosis, Rku = | | 4.217 | |

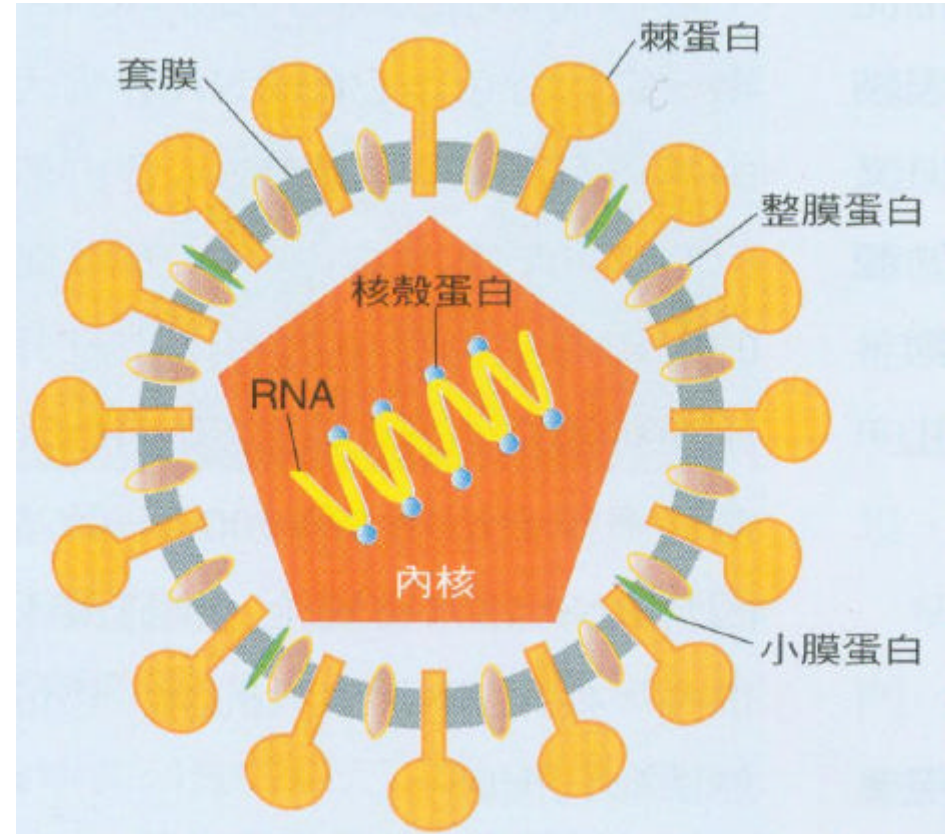
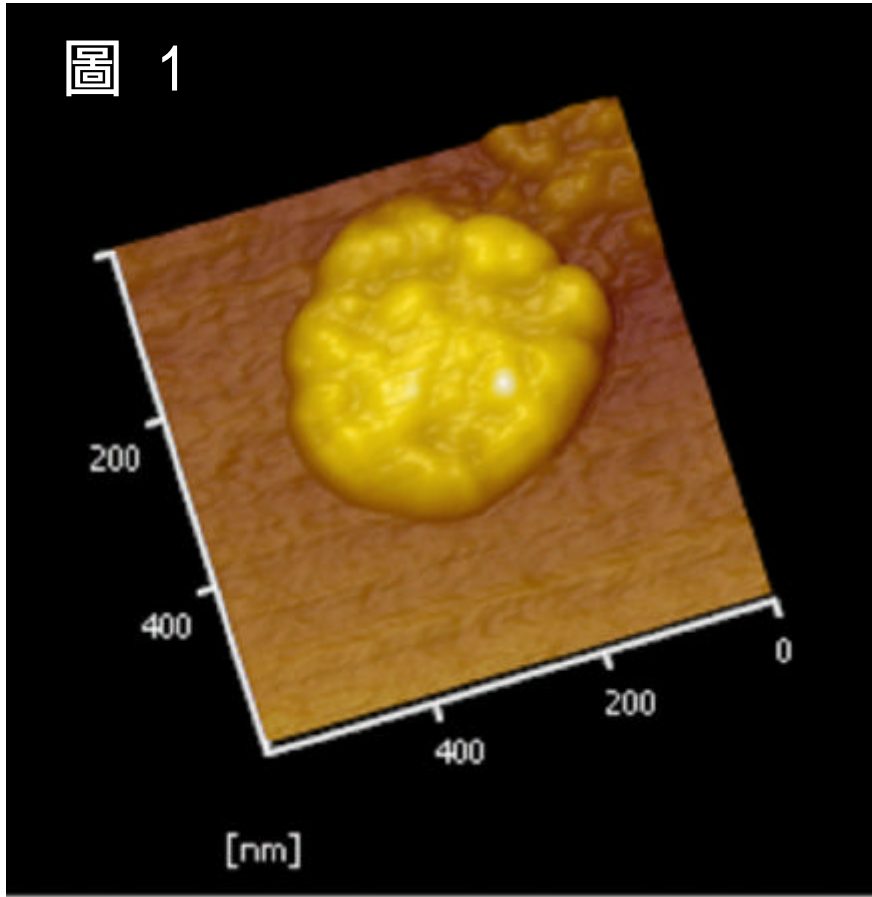
以發明物Hydroxyoctanoic acid處理前處理後之腸病毒顆粒表面三度空間構形之變化差異表：

| nm | (A) Native Enterovirus | (B) Enterovirus treated with hydroxyoctanoic acid | (C) = (A) – (B) |
|-------------------------|---------------------------|---|--------------------|
| Valey to peak (Rmax) | 41.325 nm | 14.325 nm | 27 nm |
| Mean (Rmean) | 19.650 nm | 6.226 nm | 13.424 nm |
| Roughness (Ra) | 2.514 nm | 1.202 nm | 1.312 |
| Root-mean-square (Rq) | 3.951 nm | 1.564 nm | 2.387 |

結論: 腸病毒顆粒經變性劑 Hydroxyoctanoic acid處理後, 其核膜三度空間構形已遭受崩解. 構形地勢垮掉三分之二有餘.

-
- 崩潰瓦解SARS冠狀病毒
 外套膜三度空間奈米結構→
 - 各皇冠(套膜蛋白質)漸行分離去除
 - 失去致病性

圖 1



賴明詔/楊玉齡,科學人, p.64 六月號, 2003

圖 2

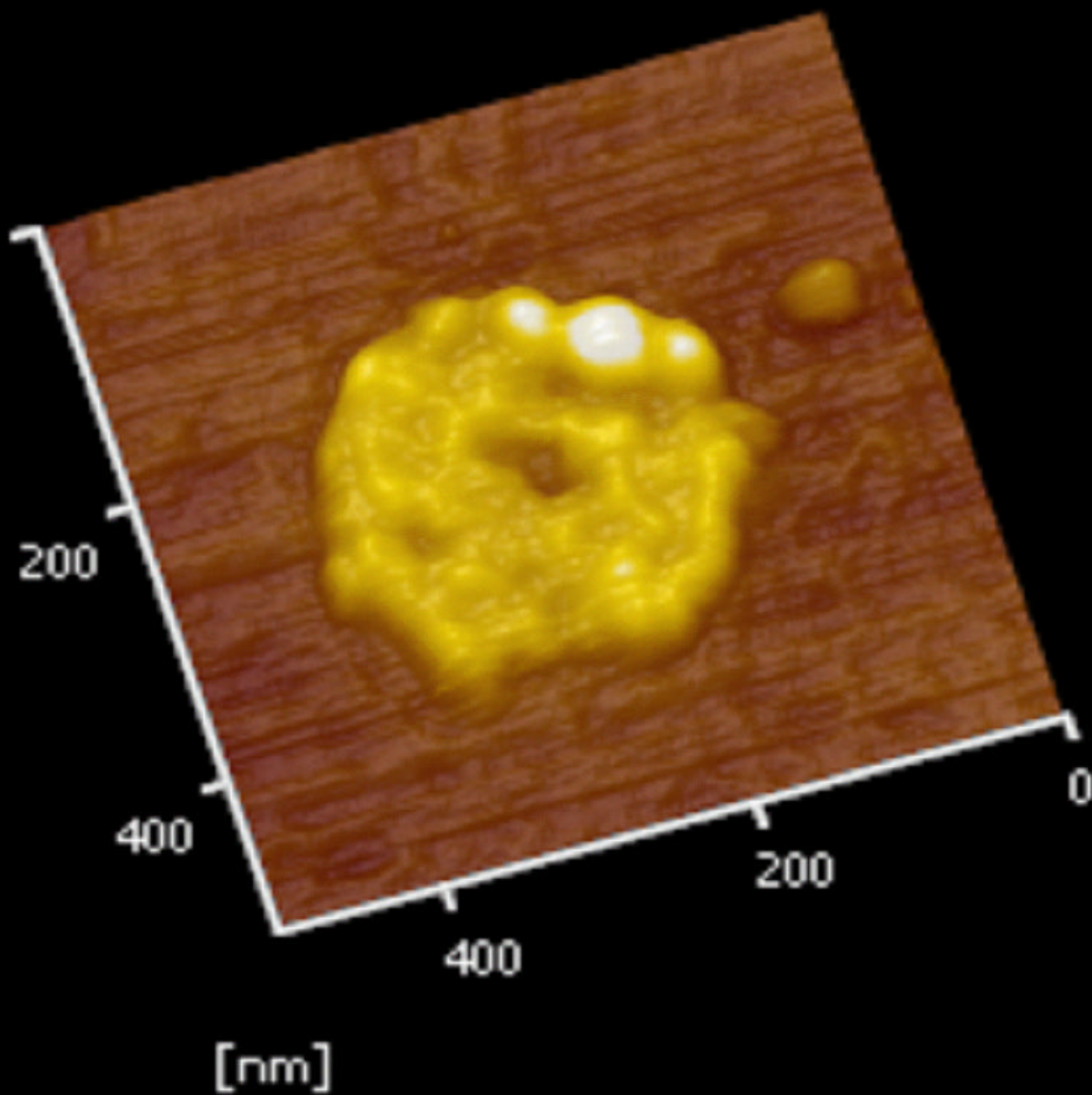


圖 3

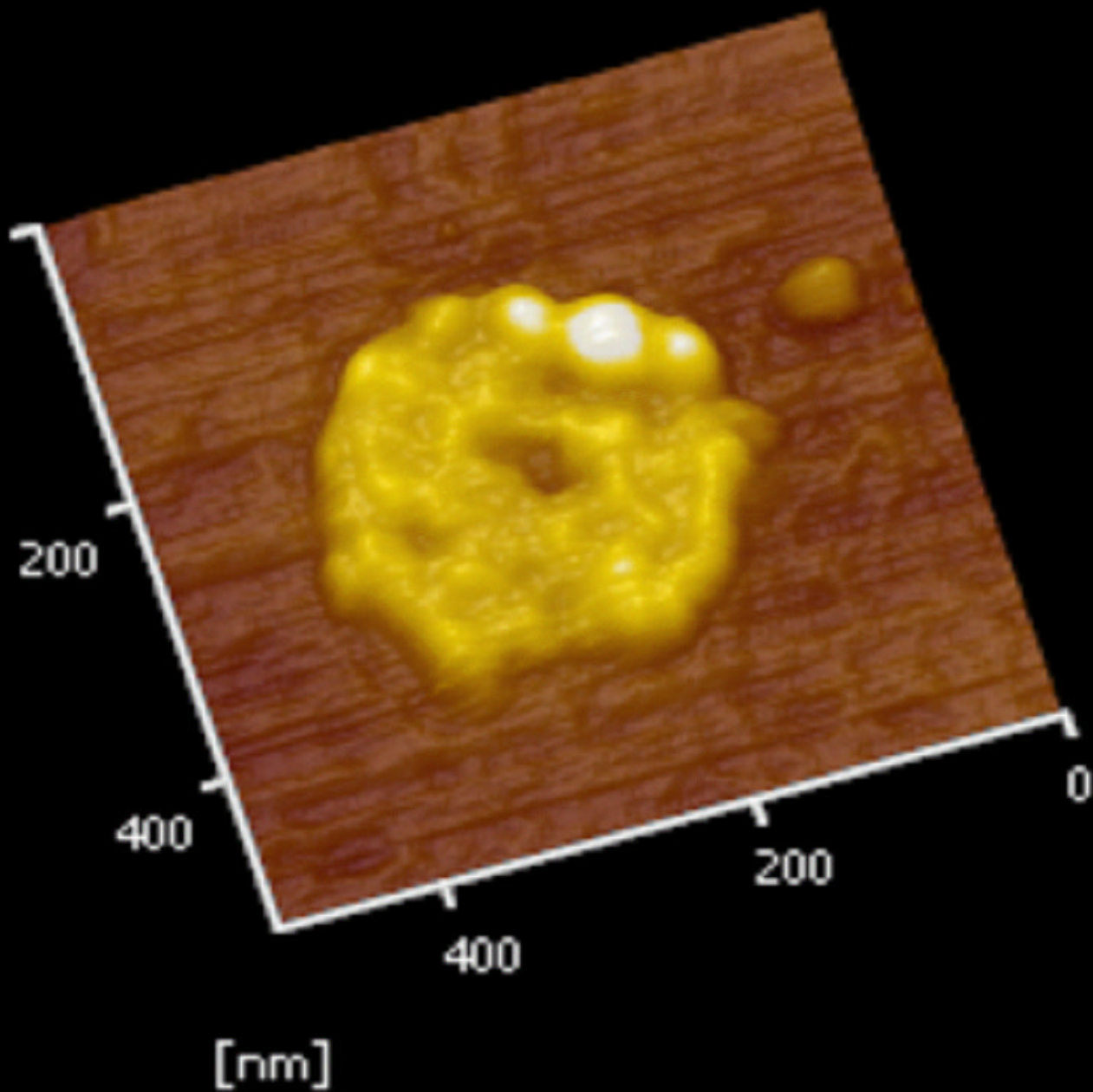


圖 4

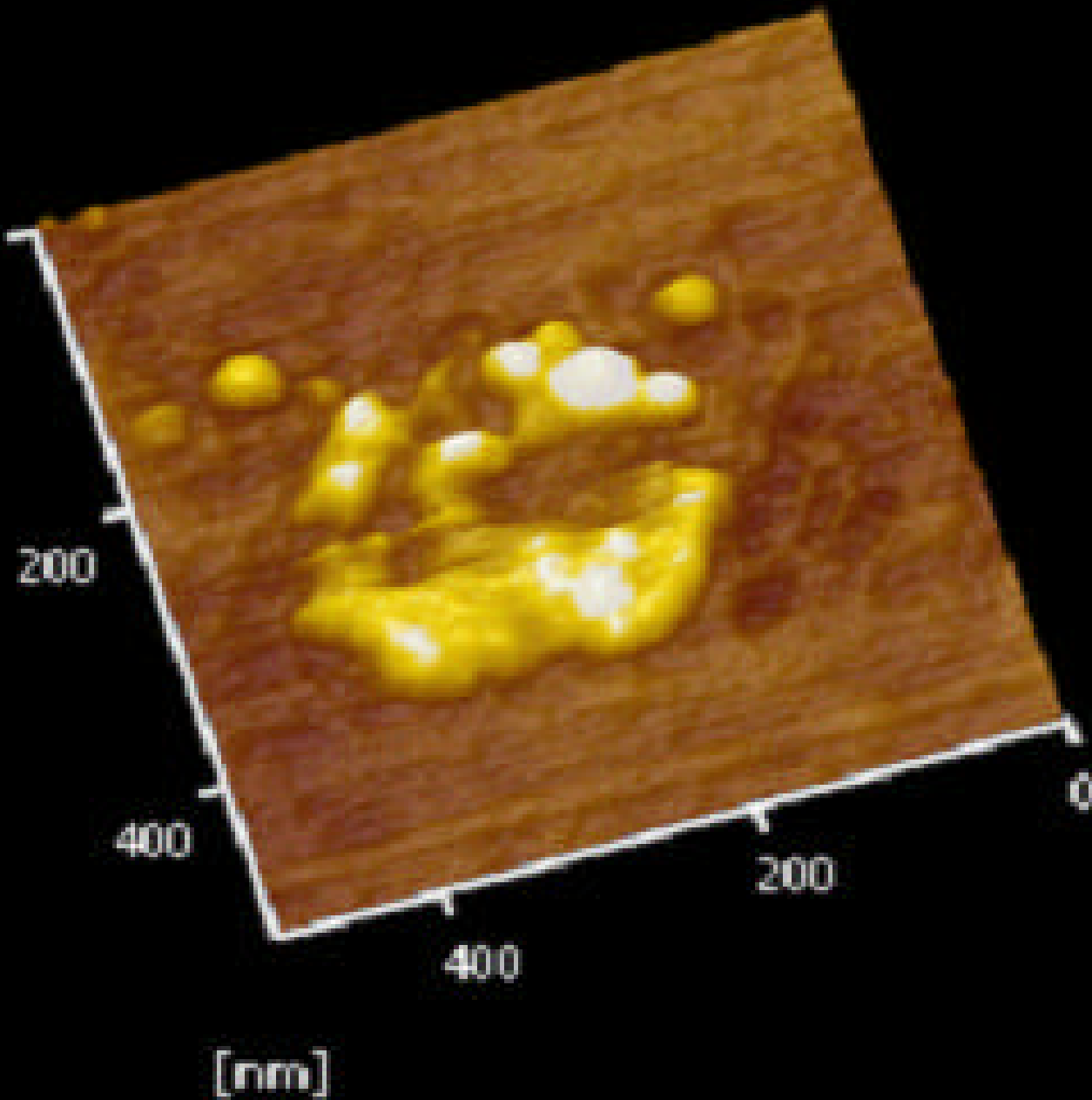


圖 5

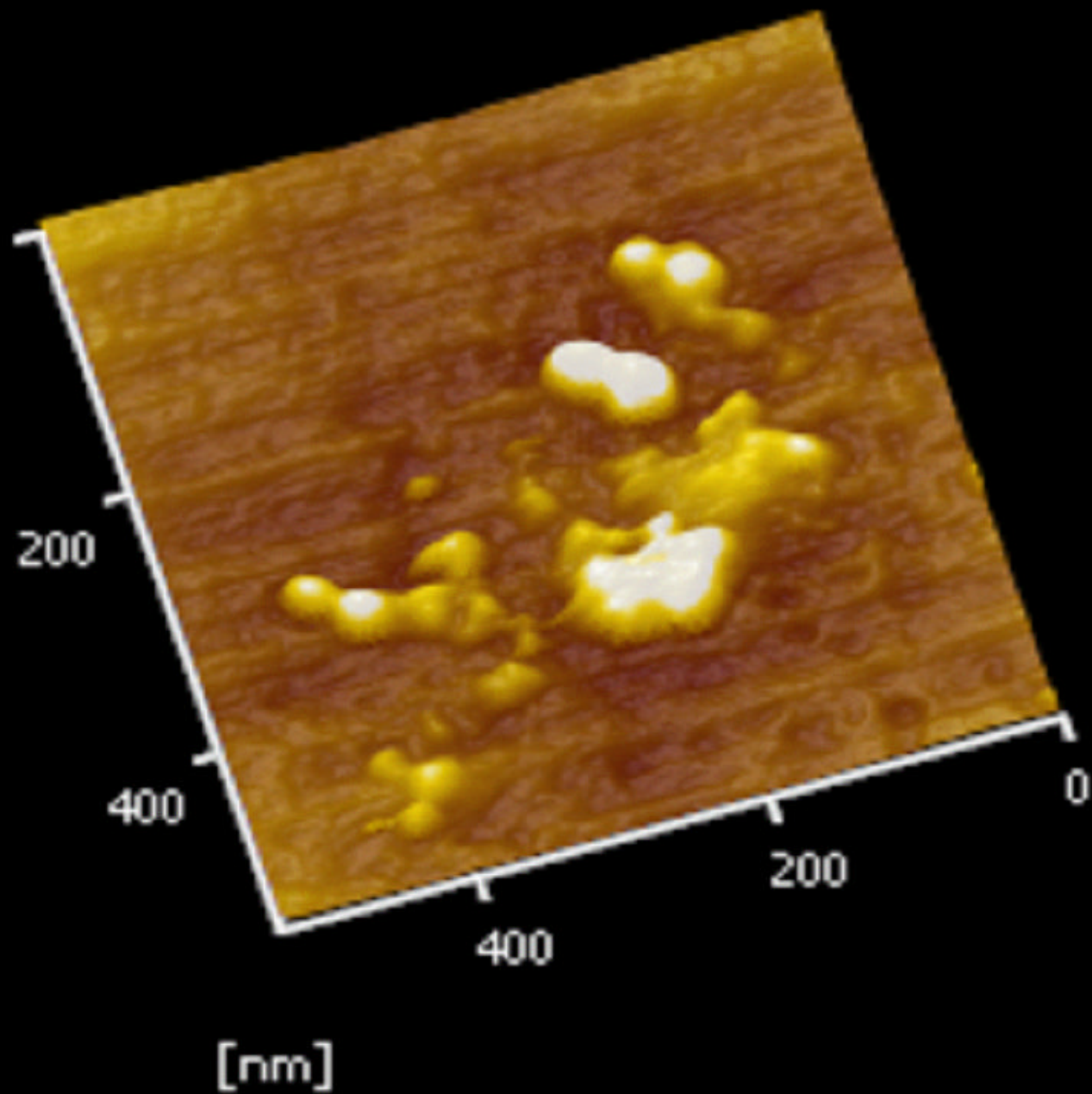
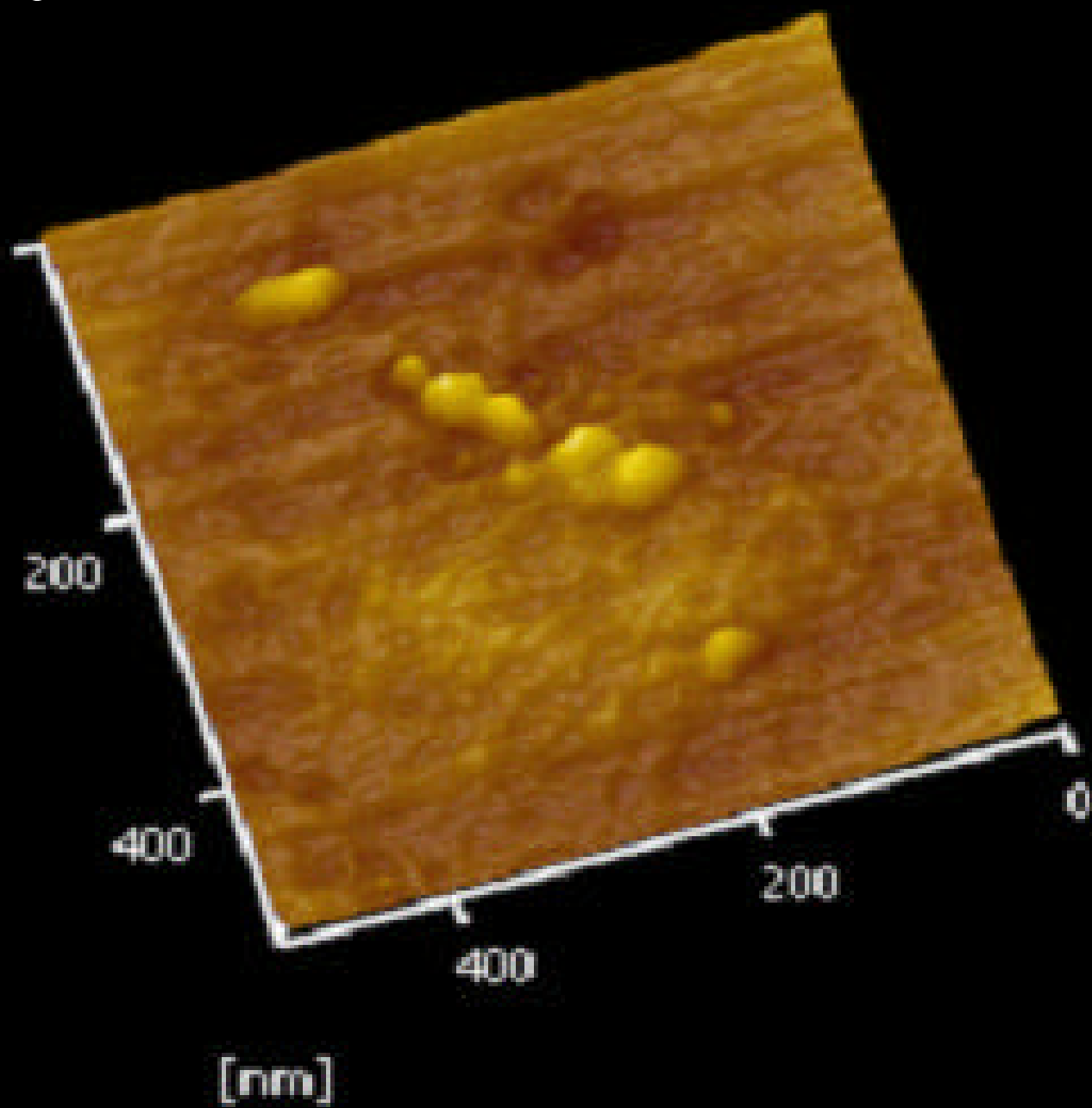


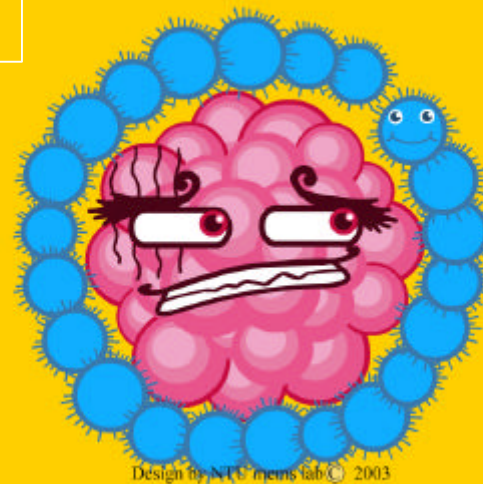
圖 6



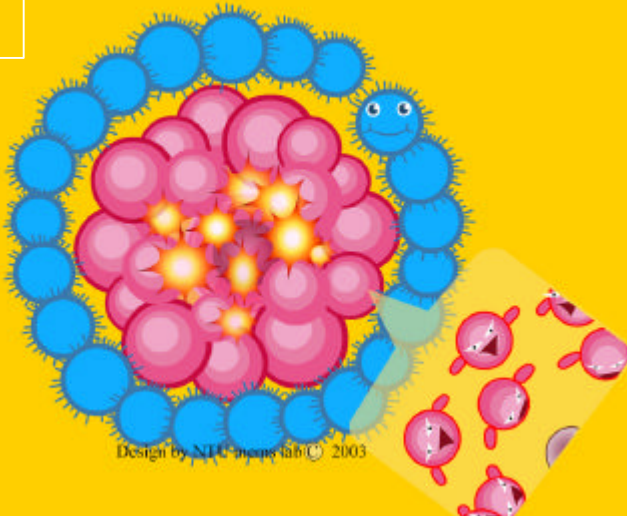
1



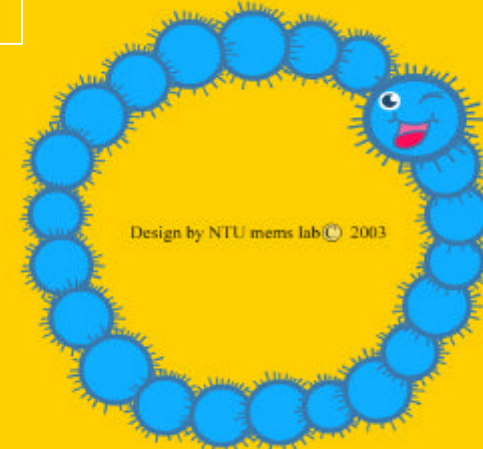
2



3



4



Conclusions

- 後SARS時代，學術研發單位之社會責任必需貢獻一己之力
 - 台大之研究團隊→「可去除SARS病毒致病性之無害有機化合物」
 - 可應用範圍:口罩、濾材、防護衣物、空氣濾淨濾材，甚至乾洗手，環境消毒之噴劑等等
 - 一流研究團隊研發能量之長期累積及爆發
 - 台灣大學奈米生醫微機電系統研究群累積長期研發能量配合上台大工學院、公衛學院、台大醫學院、台大醫院多位教授、工研院材料所、淡江化學系、彩力染整、正波科技、百奧科技等團隊成員共同努力
 - 經濟部技術處、國科會工程處、生物處、綜合業務處、教育部顧問室、教育部一流研究型大學長期之經費支持與計劃補助下，方得以累積研發能量與各種相關設備
 - 學術研究能量是產業全球競爭和國家防禦作戰之一環，一流研究型大學之建構需長期培養
- Next Step:
 - 持續協助醫療防護工作之研發，此次技術成果可延伸之方向包含抗SARS疫苗、製劑與防護裝備。
 - 持續現有學術研究，堅持全球一流研究之目標

計劃補助

- 經濟部技術處「先進無線生醫保健監測系統之開發三年學界科專計劃」
- 國科會生技製藥國家型計畫「光生化型晶片系統於流行性疾病檢測與藥物篩選之研發」
- 國科會製藥與生物技術國家型計畫「光生化形檢測儀-多功光電生醫晶片儀之研究開發」
- 工研院材料所執行經濟部高性能複合材料與應用技術科專計劃-「駐極體複合材料技術」
- 教育部一流研究型大學補助計畫，顧問室教學改進計畫

致 謝

- 國家科學委員會魏哲和主委、生物處魏耀揮處長、工程處蔡忠杓處長、綜合業務處劉錦龍處長、許文秀科長、蔡明珠科長、李蕙瑩副研究員
- 經濟部技術處黃重球處長、張學斌顧問、林治華顧問、邵貞研究員、許苑娥研究員、連亮森主任
- 台灣大學陳維昭校長、吳靜雄副校長、陳泰然教務長、研發會李琳山主委、台大醫院李源德院長、醫學院陳定信院長、研究發展室鄧哲明主任、公衛學院院長王榮德院長、工學院楊永斌院長、應力所朱錦洲所長、工程海洋所林輝政所長
- 工業技術研究院工業材料研究所劉仲明所長、郭東瀛博士、劉文亮博士、姜達銘博士、簡卡芬主任
- 彩力染整股份有限公司蘇慶琅董事長、正波科技股份有限公司蕭文欣專案經理、林頌千法務協理、百奧科技股份有限公司朱淑芳專案經理