

## 微生物學科的新生力軍

微生物學科暨研究所 蔡錦華特聘教授  
曾紀綱助理教授  
林妙霞助理教授  
張書蓉助理教授

在時間的長河裡，物換星移，隨著長河的流動，河旁的景象亦不斷變化。其中，人事的變遷更是令人感慨亦贊歎。成立已久的微生物學科及研究所當然會面臨如此的人員變更換新。面對退休離職的老師員工，我們給予至高的感謝與無上的祝福。對於新聘的老師，我們則寄予厚望。幸運的是，科所最近迎來三位個性熱情開朗又秉俱各有特色專長的年輕老師，參與這個頗具年代意義的科所展現新的篇章。我們科原本在 1936 年成立時，稱為細菌學教室，直至 1947 年，正式名為細菌學科，因彼時科技限制，大多數研究著重於細菌所致。隨著科技的發展，醫學進步，對病原菌有了更新更多的認識和研究。所以除了原本對醫學院大學部的教學工作，本科亦肩負國內各式各樣的傳染病源研究重任。故，本科於 1965 年成立微生物學研究所，拓展國內對微生物學的深度探討及研究。其後，亦於 2000 年，正式更名為微生物學科暨研究所。至今，國內外很多與微生物相關的專家，曾師承本科所。隨著時間的變遷，本所師資更迭、人材輩出。隨著交通便利，人們交流頻繁，更是突顯傳染病的重要性。最近，本所招聘三位新的老師，他們的共同特點是性格平和開朗，專業上則是各有所長，均有特色。經過三年多的努力，他們各自設立不同特色的實驗模式和

研究方向。趁此機會，向大家介紹他們的特長及實驗夢想，希望以後能共享資源，彼此互相合作，成就各位的科學夢想！三位新生力軍分別是曾紀綱老師，林妙霞老師及張書蓉老師，下面則是他們各自的簡介。

## 曾紀綱老師

### 學經歷簡介

曾紀綱博士畢業於國立陽明大學(現為國立陽明交通大學)微生物暨免疫學研究所博士班，師從中央研究院分子生物研究所鄭淑珍院士。在鄭院士的指導下進行核糖核酸前驅物剪接領域的研究工作，因此開啟了紀綱對於核糖核酸領域的興趣，特別是對核糖核酸複合體(Ribonucleoprotein particle, RNP)。博士畢業後，紀綱前往美國密蘇里州斯托瓦斯醫學研究所，加入 Peter Baumann 教授實驗室，開始拓展他對其他研究領域的深度及寬度技能，將研究範圍從剪接體(Spliceosome)擴展到端粒酶(Telomerase)。2019年曾紀綱博士返台加入本所後，繼續端粒生物學相關研究，返台期間獲得許多獎項與計畫的支持，包括國科會年輕學者養成計畫、教育部玉山青年計畫、2030 跨世代國際年輕學者，成為一位國際新生代頗具潛力的端粒生物學家。目前紀綱正在德國約翰尼斯谷騰堡美茵茲大學進行國際合作移地研究。綜觀其所獲得的獎項及他與合作夥伴的密切關係，均顯示紀綱在新世代的醫學研究中，將有其舉足輕重的角色。

### 研究領域

端粒酶功能的深度探索及其在醫療疾病中可能扮演的角色

曾紀綱老師團隊正在進行人類端粒(Telomere)與端粒酶(Telomerase)的實驗，嚐試揭開端粒酶功能的秘密，及其如何應對各種疾病。當人類細

胞分裂時，端粒必須精確複製以保護所有重要遺傳信息的 DNA。人類的 DNA 存儲在 23 對染色體中。雖然這些染色體被複雜地包裹起來，以便適當折疊於細胞核內部，但染色體本質上仍是線性的 DNA，並具有明確的末端，稱為端粒。由於這種線性結構，DNA 複製實際上會導致每次細胞複製時染色體的長度縮短，因為複製機制本身無法處理端粒。自然地，如果這個過程如果未能適宜的被控制，染色體的長度會迅速縮短，直到丟失關鍵的遺傳信息，從而破壞細胞的正常功能。

因此，人類細胞必須擁有關鍵的機制，防止這種災難性的 DNA 損失；或在早期時即識別受損 DNA 端點，並啟動受控的細胞死亡(凋亡)。據稱端粒酶的酵素是防止此類損失的關鍵。端粒酶為一種核糖核酸蛋白複合體，以端粒酶 RNA 作為模板，將短的端粒重複序列添加到染色體的末端。這一過程對於維持那些需要經常分裂的細胞至關重要，比如幹細胞和生殖細胞。自然地，端粒酶必須精準調控，以確保染色體不會過大或過小。簡言之，端粒酶會在高頻率分裂的細胞表現，但是端粒酶通常不表達於不經常分裂的正常細胞。事實上，這些正常細胞(體細胞)的定期分裂是癌症的標誌，並且在癌細胞中端粒酶表達較高，這樣它們在快速分裂時就不會損壞染色體。

鑑於端粒酶在維持細胞中染色體穩定性方面的基本作用，它們不僅無疑是需深入探討的分子之一，也是生物醫學研究的目標之一。這正是國立台灣大學醫學院微生物學研究所的助理教授曾紀綱老師的研究領域。他專注於 RNP(核糖核蛋白)的分子生物學，主要研究端粒酶和剪接體。然而，

他也與臨床醫生和相關領域的專家密切合作，確保他的研究不僅具有高度的學術價值，而且能夠直接應用於臨床。

## 期許及未來前景

### 1. 端粒學研究

紀綱於 2019 年創立了自己的實驗室，並圍繞他的專業領域進行研究。他的主要關注點是 RNP 的功能和動態背後的精確分子機制。雖然這項工作範圍廣泛，包括典型的工作流程，檢查 RNA 的變化，追蹤蛋白質組學，以及測量 DNA 的端粒長度。最重要的是曾老師開發的一種新的技術，用於端粒酶生物合成的體外分析—這對於理解端粒酶生成的速度至關重要。曾老師解釋說：「通過開發新技術並掌握傳統技術，我們能夠專業地解開這兩個重要細胞組件背後的複雜機制」。

### 2. 轉譯應用

一般基礎研究的成果與實際醫學臨床應用有一定距離。通常，在嘗試將研究成果轉化為現實應用之前，首先需要建立該過程的基本機制。然而，曾老師的團隊是以基礎性科學起步，理解端粒功能的缺陷會導致嚴重的疾病，例如先天性角化不全症，這些疾病可能對患者、家庭和醫療系統帶來巨大的壓力、困難和經濟負擔。所有這些疾病都涉及終生或對患者造成極大負擔的健康問題。藉由曾老師在核酸研究的專長，目前著手開發核酸藥物，儘管針對不同的病症需要個人化方案，但曾老師的研究將成為實現基礎轉譯到臨床的關鍵基石。臨床醫生和基礎科學家的跨學科合作對於將新發現轉譯為改善健康結果至關重要，為了達成此目標，曾紀綱老師通過建立本地及國際的合作關係以執行研究項目。他們會從臨床和基礎研究

的不同視角來解釋實驗結果，未來，曾老師計劃繼續與臨床醫生密切合作，確保其研究成果能夠有效地用於疾病的治療。

### 3. 國際合作：促進國際交流及鏈結，提升臺灣國際影響力與知名度。

曾老師已經和國際團體建立了長期合作關係，包括德國約翰內斯古騰堡大學(負責人為 Peter Baumann 教授)和美國哈佛醫學院(負責人為 Suneet Agarwal 教授)。他們已開發治療端粒生物學疾病的核酸藥物為主要共同目標，希望在未來五年內可以獲得成果，Peter Baumann 教授其中一個身份是德國約翰內斯古騰堡大學健康老化中心主任，而 Suneet Agarwal 教授是美國哈佛醫學院兒科/血液腫瘤醫師以及核酸藥物中心成員之一，這兩位國際知名之學者會利用其所屬的醫學部門協助曾老師在台灣的核酸藥物開發，曾老師目前組成的團隊包括神經科醫生、兒科醫生、端粒生物學家、藥學合成專家、質譜學家和奈米技術專家。臨床醫生和基礎科學家之間的多學科合作與該計畫產生了極大的協同作用。在與這兩個國際團隊的合作中，不僅將為人類端粒酶的功能和調節獲得更好地了解，也將促進新療法的開發，最終目標是能對人類端粒或端粒酶所引起的疾病提供更詳盡的致病機專，並找尋更好的治療方法。

### 林妙霞老師

林妙霞博士，現任國立台灣大學醫學院微生物學科助理教授，其研究以質譜技術為核心，專注於蛋白質體學與核酸檢測於生物議題上的應用與創新研究。她於台灣大學生化科學研究所完成博士學位，並在中研院、日本京都大學、以及荷蘭烏特勒支大學進行博士後研究，積累了豐富的國際研究經驗及跨領域合作能力。這些經歷塑造了她對科學的堅定熱忱與開闊視野，也奠定了她對技術突破與應用轉化的深厚基礎。

妙霞在蛋白質體學領域的成就卓越。在進入台大醫學院後，更有利於跨領域的合作。她專注於提升蛋白質體數據分析的準確性，尤其是針對表現差異蛋白質的鑑定。她根據不同實驗設計的數據特性，建立並優化了分析流程和參數，顯著提高了分析的精度與效率。這一成果已在《Briefings in Bioinformatics》與《Journal of Proteome Data and Methods》期刊上發表。此外，妙霞還突破了單細胞蛋白質體學數據中常見的缺失值和同位素標記批次效應問題，提出了針對單細胞數據的全新分析方法，這些研究成果發表於《Molecular & Cellular Proteomics》。在微量樣品的蛋白質體分析方面，林老師的團隊與美國西北太平洋國家實驗室合作，開發了單管蛋白萃取技術，成功提升了微量樣本的蛋白質鑑定與定量能力。該研究成果發表於《Communications Biology》。此外，她的團隊也運用此技術探索微小傷口癒合的機制，發現 Re-epithelialization 與延遲的 Collagen Remodeling 有助於減少疤痕生成，這一突破性研究成果已發表於《Journal of Investigative Dermatology》。她的研究不僅限於基礎科學，還透過與醫生的合作在臨床領域產生了顯著的應用價值。例如，妙霞利用蛋白質體技術探索角膜保存時間對角膜品質的影響，發現角膜纖維化在角膜移植成功中的關鍵作用，該研究成果已發表於《Journal of Proteome Research》。她還結合蛋白質體與轉錄體分析，發現帕金森氏症患者的誘導性多能幹細胞在細胞能量代謝路徑上的異常，為該疾病的治療提供了新的研究方向，並已發表在《Stem Cell Research & Therapy》。除了蛋白質體學的研究，林老師也積極發展質譜分析於核酸藥物上的研究，特別是在 RNA 修飾方面。她的團隊建立了高通量質譜平台，透過與中研院生醫所蔡松智研究員合作，成功偵測到 B 型肝炎病毒 Epsilon Hairpin RNA 中的 Cytidine Methylation (m5C) 修飾，並揭示了其對病毒封殼與反轉錄過程的關鍵影

響。這一發現為抗病毒策略的開發提供了新的思路，相關成果已發表於《Proceedings of the National Academy of Sciences》。

妙霞老師不僅在研究上表現優異，也積極參與學術活動的組織與推動。她於 2023 年主辦了在台北舉行的 MaxQuant and Perseus Workshop，邀請來自德國 Max Planck Institute 的 Jürgen Cox 團隊，分享關於蛋白質體數據分析的最新進展。這些學術交流活動顯示了林博士在跨學科合作與學術服務方面的卓越能力，並進一步提升了她在國際學術界的影響力。同年也與台大醫院一起邀請美國西太平洋實驗室的研究員回台，進行 single-cell 蛋白體與磷酸化蛋白體的演講與學術交流。此外，林老師也與京都大學石濱泰教授共同發展細菌磷酸化蛋白與腸道菌相蛋白體分析，更於 2022 年獲得了台大與京大雙邊合作計畫，讓實驗室學生有機會到京都大學進行兩個月的交流。林博士亦熱衷於蛋白質體學的知識傳遞與教育訓練，他分別於 2023 與 2024 年都受邀擔任台灣蛋白質體學教育訓練講師，課程亦受到熱烈好評。

總之，林妙霞老師是一位在蛋白質體學和生物學領域具有深厚學術基礎和開創性研究成果的學者。她在蛋白質體學與質譜技術的研究中展現出卓越的創新能力與國際視野，未來有望在精準醫療、單細胞與空間蛋白質體學、RNA 修飾機制、跨領域技術應用等方面取得突破，特別是在重大疾病的診斷與治療策略上提供新思路。同時，期待透過國際合作與學術交流，持續推動科學創新，為基礎科學與醫學應用搭建更堅實的橋樑。

## 張書蓉老師

張書蓉助理教授畢業於國立陽明大學(現為國立陽明交通大學)生命科學系暨基因體科學研究所博士班，師從中央研究院分子生物研究所的張雯老師，專注於痘病毒感染及宿主免疫反應的研究。博士畢業後，書蓉前往美國耶魯大學，在美國國家科學院院士 Jorge Galan 博士的指導下，深入研究腸道沙門氏菌的毒素分泌機制，並將研究成果發表於 *Cell Host & Microbe* 和 *PLOS Pathogens* 等知名國際期刊。

2020 年暑假，書蓉返台加入台大醫學院微生物學研究所的團隊，延續對腸道沙門氏菌致病機制的研究，並因這項研究獲得國科會年輕學者養成計劃及教育部玉山青年計畫的支持。她的研究聚焦於沙門氏菌如何成功在宿主細胞中寄居並利用宿主資源，這不僅幫助病原菌逃避宿主的免疫系統，還能抵禦高濃度抗生素的攻擊。特別是，書蓉老師探討沙門氏菌如何躲避細胞內的自發性免疫機制(*cell-autonomous immunity*)並利用宿主細胞資源建立避風港(*pathogen-containing vacuoles*)，這是學界尚未解開的謎團之一。此外，腸道沙門氏菌能夠分泌多種毒力因子與毒素，其作用機制仍未完全被闡明。尤其是在可引起全身性感染的腸道沙門氏菌中，如傷寒桿菌及高毒性沙門氏菌，它們會分泌一種被稱為傷寒毒素(*typhoid toxin*)的基因毒素，這在沙門氏菌的致病過程中扮演關鍵角色。書蓉老師的研究團隊成功解構了傷寒毒素在沙門氏菌內合成後，如何利用宿主細胞內的囊泡分子轉運系統進行運送的分子機制。此外，他們的研究發現，傷寒毒素能夠損害宿主細胞的粒線體 DNA，導致細胞內活性氧(*reactive oxygen species, ROS*)水平升高，進一步引發粒線體損傷，並觸發細胞衰老相關分泌表型



(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。這些重要發現揭示了傷寒毒素在毒殺宿主細胞的新分子標靶，並為基因毒素引發的細胞衰老機制及其如何削弱宿主免疫系統提供了新的視角和見解。這一研究不僅拓展了我們對傷寒毒素致病機理的理解，也可能為未來開發新型抗感染療法提供關鍵線索，研究成果也已發表在 eLife 和 Nature Communications 等國際期刊，並因其卓越的貢獻榮獲財團法人永信李天德醫藥基金會青年醫藥科技獎，這一獎項專為 45 歲以下具創新研究成果的年輕科學家設立，肯定她在國內外受到高度重視的學術成就。

除了細菌學研究，書蓉老師也積極推動跨領域合作，與國內外的免疫學、細胞生物學等領域專家聯手，拓展對細菌感染疾病的系統性研究。她不僅是一位富有創新精神的學者，也是熱心培育新一代科學家的老師。自返台以來，她已指導多位碩士級研究人才，並每年為學生提供參加國內外學術會議的機會，拓展他們的研究視野，並將在 2025 年主辦每年一度的細菌學研討會。此外，書蓉老師還積極參與所內公共事務，促進實驗室間的學術交流與合作，推動科學知識的共享與傳播，為學術社群貢獻更多價值。

以上，是微生物所新進教師的簡介。歡迎大家有空可至基醫大樓七樓，認識新朋友，為枯燥的學術研究，增添歡樂色彩！