

2016

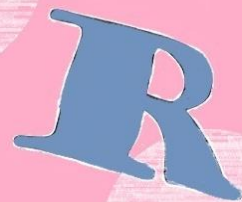
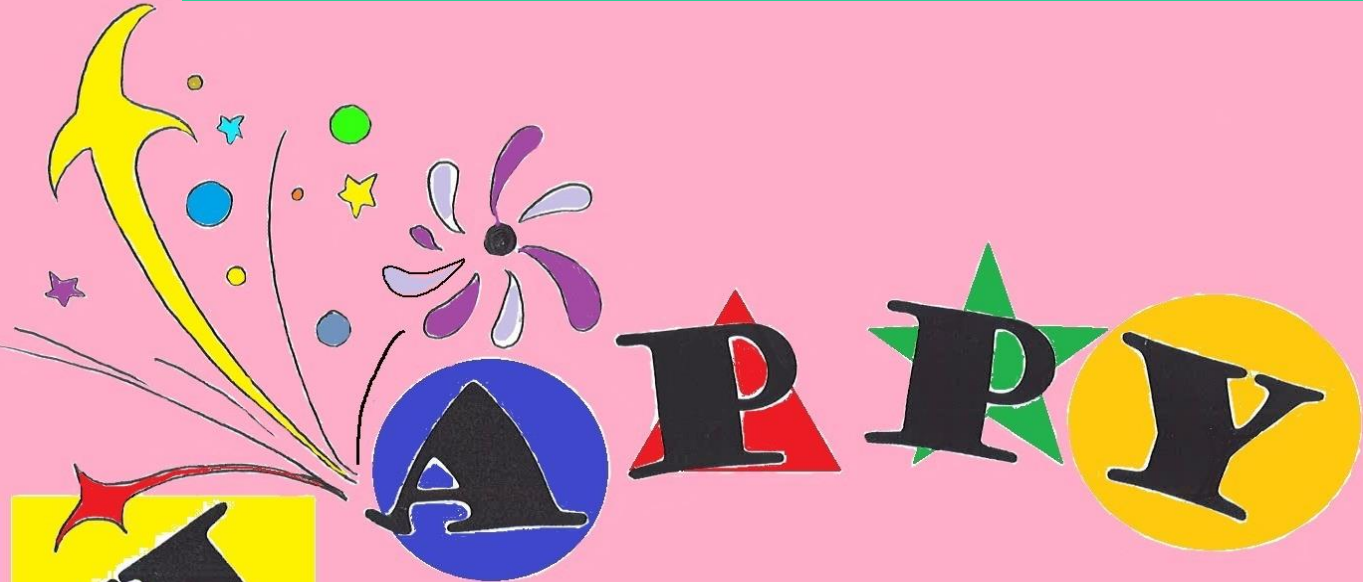
第二十八卷第三期 December 2015

藥理簡訊

PHARMACOLOGY NEWSLETTER

Published by The Pharmacological Society in Taiwan

台灣藥理學會出版



## 【台灣藥理學會會務】

### 【第 13 屆亞太藥理學術會議】

1. Early-bird 報名期限延至 2016/01/10，請欲參加者把握時機報名，詳細訊息請洽 [官方網站](#)。
2. 學生會員將可向學會申請全額早鳥報名費補助 150 USD (僅限於已加入會員者)。

### 【第 31 屆生醫年會】

1. 本屆生醫年會由中華民國解剖學會主辦，已訂於 2016/03/26-27 共兩天，於國防醫學院召開，屆時歡迎各位會員共襄盛舉。
2. 本屆邀請中研院院士、麻省理工學院大腦認知科學系 **蔡立慧** 博士，擔任生醫年會大會特別演講人，因此，第 31 屆生醫年會的大會主題論文獎主題為 **神經科學 (Neuroscience)**。
3. 本屆口頭及壁報論文目前已開放網路系統報名，**線上投稿截止日為 2016/01/10**，歡迎各位會員把握時間踴躍報名，相關訊息請洽 [生醫年會官方網站](#)。
4. 「**台灣藥理學會-李鎮源教授傑出研究獎**」、「**台灣藥理學會-杜聰明 博士年輕學者獎**」及「**台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文獎**」獎項已開放申請，請將相關申請文件(含著作)，一式三份，郵寄至台灣藥理學會會址：10051 台北市仁愛路一段 1 號 11 樓 台灣藥理學會 收。**申請日期為即日起至 2016/01/05 下午五點以前，截止收件。**(杜聰明博士研究生論文獎配合線上投稿截止日為 2016/01/10)，相關申請辦法請參見 [台灣藥理學會網站](#)。

### 【藥理學之夜】

將於第 31 屆生醫年會會期第一天 (2016/03/26)晚上舉辦藥理學之夜，預計於台大醫院國際會議中心之**庭園會館**舉辦 (台北市中正區徐州路二號)，2016/02/15 開始開放報名，詳細資訊將再另行公告。

## 【理事改選事宜】

1. 於第 31 屆生醫年會會期第一天 (2016/03/26)下午，將召開台灣藥理學會之會員大會，屆時將進行下一屆之理事改選，請各位會員踴躍出席投票。
2. 根據本學會章程第七條，除學生會員外，皆有選舉權，請各位有效會員若身分、資料有所變更，請與秘書處聯絡。

## 【學生會員參與生物醫學聯合學術年會之交通費補助辦法】

1. 為增進遠道之學生會員參與生物醫學聯合學術年會之意願，提升學術交流活動之量能，經第九屆第十一次理事會議通過申請交通費補助辦法。

依照申請者就讀之學校所在地區，補助金額如下：

- 東部地區補助: 800 元。(宜蘭 花蓮 台東)
- 中部地區補助: 500 元。(苗栗 台中 彰化)
- 南部地區補助: 1000 元。(嘉義 台南 高雄 屏東)

2. 經第九屆第十二次理事會議通過，自第三十一屆生醫年會起，與會者可於生醫年會之兩日會期內入會，**但於會期內才入會者不補助學生交通費**，請欲參與生醫年會之學生**提早入會**。

## 【學術研究發展新知】

### Immune Checkpoint Blockade 腫瘤免疫療法

台灣大學藥理學研究所 王逸璇 整理 曾賢忠 指導

#### 前言

目前美國FDA (Food and Drug Administration)核可用於腫瘤的checkpoint blockade 免疫治療方法有anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)和anti-PD-1 (programmed death-1)。仍在臨床試驗的有：anti-Tim3 (T cellimmunoglobulin 3)和anti-LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3)。Immune checkpoint blockade 是近幾年新興起並顛覆傳統思維去治療癌症的新方法，而且從目前臨床試驗結果分析，有療效的病人癒後出奇的好且持久。傳統治療癌症的觀念以直接毒殺腫瘤細胞為出發點，所用的方法包括：化學療法、放射線治療和小分子藥物標靶治療等等。而抗體藥在抗腫瘤治療方面，目前採用的作用機制主要有四種。第一種是用抗體中和血液循環中的標靶，例如：anti-VEGF bevacizumab)。這是透過抗血管新生抑制腫瘤生長。第二種是與標靶膜蛋白的ligand 競爭，例如：anti-EGFR (cetuximab)阻斷EGF 和EGFR 結合，抑制腫瘤生長。第三種是抗體本身作用於膜蛋白標靶直接引起細胞凋亡，例如：anti-EpCAM (adecatumumab)。第四種是經由免疫反應，抗體鎖定膜蛋白標靶後，透過抗體本身的Fc 部位與自然殺手細胞或單核球表面的FcγRIIIA 結合並活化該細胞，使其分泌granzyme B 和perforin 去毒殺被抗體鎖定的腫瘤細胞。例如：anti-CD20 (rituximab)。這種特別的作用方式稱之為ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)。由於抗體的Fc 部位也會與補體結合，因而也可以經由補體引起CDC (complement-dependent cytotoxicity)

使腫瘤細胞溶解。至於anti-CTLA-4 和anti-PD-1 抗體和上述免疫療法最大的不同處，在於標靶不是在腫瘤細胞本身或其相關分子，而是在T 細胞表面，透過使腫瘤內的T 細胞活化，進而對腫瘤進行毒殺作用。本篇在immune checkpoint blockade 將聚焦目前最夯的anti-PD-1 和anti-CTLA-4 介紹最新進展。

## CTLA-4 簡介

當抗原透過TCR (signal 1)和CD28 (signal 2)活化T 細胞後，原本在細胞質的CTLA-4 會轉移至細胞膜，與TCR同位在免疫突觸 (immunological synapse) (Egen *et al.*, 2002)。由於CTLA-4 比CD28 對它們共同的ligands CD80 和CD86 (表達在antigen-presenting cells (APCs)表面)有較高的親和性，因而較具結合競爭力能夠抑制APCs(例如:dendritic cells 和monocytes)透過CD28 去持續活化T 細胞，從而抑制T 細胞增殖和製造細胞素 (Linsley *et al.*, 1994; Riley *et al.*, 2002)。CTLA-4 維持免疫系統平衡主要是針對抑制CD4<sup>+</sup> T 細胞(Peggs *et al.*, 2009)，並且也促進Treg 的抑制性功能(Takahashi *et al.*, 2000)。至於CTLA-4 傳遞的抑制性訊息主要是透過PP2A，而非能與之結合之SH2(SHP-2)(Rudd *et al.*, 2009)。

由於CD80 和CD86 表達在APCs，並不表達於非血液細胞腫瘤，因此CTLA-4 抑制T 細胞毒殺腫瘤細胞的作用一般認為發生在次級淋巴組織，例如:脾臟和淋巴結。而不是直接針對腫瘤內的T 細胞。此外，由於CTLA-4 主要表達於CD4<sup>+</sup> T 細胞，而不是CD8<sup>+</sup> T 細胞，因此anti-CTLA-4 促進CD8<sup>+</sup> T 細胞對抗腫瘤比較可能是間接透過活化CD4<sup>+</sup> T 細胞的結果。目前認為與耗竭Treg 有關，因為Treg 高表達CTLA-4 (Selby *et al.*, 2013)。此外，CTLA-4 也被報導可以直接在CD8<sup>+</sup> T 細胞傳遞抑制性訊息(Chambers *et*

*al.*, 1998; Fallarino *et al.*, 1998)。不過，這是否會影響CD8 T 細胞在體內對抗腫瘤的效果，則仍待進一步驗證。

## PD-1簡介

PD-1 (programmed death-1)是個膜蛋白，由PDCD-1 (programmed cell death-1) 因轉錄後合成。它的ligand 有兩個: PD-L1 (B7-H1, CD274)和PD-L2 (B7-DC, CD273)，兩基因源於duplication，蛋白質序列只有約40%相似度。這兩者都是膜蛋白，主要表達在抗原呈現細胞(APCs)。PD-L1 在活化的免疫細胞和IFN- $\gamma$  等促發炎細胞素活化過的上皮和血管內皮細胞均表達。PD-L2 較具選擇性，只在活化的dendritic cells 和吞噬細胞上表達。若用IFN- $\gamma$  去活化免疫細胞，PD-L1 上升幅度比PD-L2 大。PD-1 含有ITIM (immunoreceptor tyrosine inhibitory motif) 和ITSM (immunoreceptor tyrosine switch motif)，在T 細胞傳遞抑制訊息過程中透過SHP-1 或SHP-2 (為主)直接抑制TCR。也可以減低T 細胞游移出組織與peptide/MHC 作用，進而抑制TCR 活化訊息。PD-L1/PD-1 主要的作用是當病原感染使effector T 細胞增生後，限制T 細胞過度活化，誘導T 細胞凋亡，以及在清除病原後產生記憶T 細胞。

PD-1 和CTLA-4 對T 細胞活化都是負調控，故具有checkpoint 性質。當T 細胞要活化時，必須解除此抑制，而當CTLA-4 或PD-1 活化時，原本活化的T 細胞會被去活化。因為和APCs 一樣，腫瘤細胞也表達PD-L1 (CD274)和PD-L2 (CD273)與CD80 (B7-1) 和CD86 (B7-2)可分別與T 細胞上的PD-1 和CTLA-4 作用(Podojil & Miller, 2013)。因此，兩者的抑制劑可解除其負調控，使腫瘤內的T 細胞得以活化，故稱 immune checkpoint blockade (Topalian *et al.*, 2015)。

## Anti-CTLA-4 免疫治療

目前美國FDA 核准上市的anti-CTLA-4 單株抗體有 ipilimumab (IgG1; Bristol-Myers Squibb)和tremelimumab (IgG2; Pfizer, MedImmune)。前者是第一個immune checkpoint blockade 藥物。由於IgG1 抗體的Fc 部分對Fc 接受器的親和性較IgG2 強，ipilimumab 被報導能透過ADCC 清除高表達CTLA-4 的Treg，也就促進了其他T 細胞活化 (Selby *et al.*, 2013)。該抗體藥最初使用於末期黑色素瘤病人，在兩個第三期臨床試驗都呈現顯著的整體存活率延長(Hodi *et al.*, 2010; Robert *et al.*, 2011)。長期追蹤之後，約有20%穩固的存活率，有些病人甚至已經存活超過十年(Schadendorf *et al.*, 2015)。相反地，tremelimumab 雖然在初期臨床試驗顯現療效，但是在黑色素瘤病人第三期臨床試驗與標準化學療法做比較時，結果並不如預期 (Ribas *et al.*, 2013)。目前ipilimumab 和tremelimumab 的臨床試驗也在肺癌，腎臟癌，前列腺癌和卵巢癌等腫瘤如火如荼的進行當中 (Weber, 2014)。此外，併用化學療法，放射線療法和小分子標靶藥物等等的臨床試驗，也是不勝枚舉。這也意味著後期腫瘤的治療有了革命性進展，以immune checkpoint blockade 免疫療法為抗癌主流療法的時代儼然已經來臨。

那麼anti-CTLA-4 又是如何執行抑制作用的？由於naive 和未活化的記憶T 細胞表面表達CD28，但是不表達CTLA-4，所以這兩種T 細胞在接觸抗原後經CD28 之co-stimulation (signal 2)有絕對優勢。不過，當T 細胞要去活化時，CTLA-4 會迅速從細胞質移位至細胞膜執行負迴饋抑制。這種抑制調節可發生在T 細胞接觸抗原一個小時內。CTLA-4 抑制T 細胞活化，以維持免疫耐受性(tolerance)的重要角色還可以從 *Ctla-4* 基因剔除鼠在出生後快速產生全身性致命性的免疫過度活化獲得明證(Tivol *et*

*al.*, 1995; Waterhouse *et al.*, 1995)。而在使用anti-CTLA-4 的病人身上，則表現有比較高的發炎副作用，約有30%大腸炎(Phan *et al.*, 2003)。血液中的T 細胞表面活化標記也有報導發現會上升(Maker *et al.*, 2005)。在黑色素瘤病人，約有20%有顯著持續效果。值得一提的是，黑色素瘤是屬於比較免疫性的腫瘤，內部的T 細胞對腫瘤有較好的免疫反應。事實上，在immune checkpoint blockade 近幾年的驚艷進展之前，美國National Cancer Institute 的Steve Rosenberg 教授研發出的adoptive T-cell transfer，即先自病人腫瘤內分離出T 細胞在體外培養增殖後，再注射回病人，便是以黑色素瘤療效最佳。不過，以anti-CTLA-4 和anti-PD-1 而言，雖然起初也是挑選黑色素瘤病人，但從文獻報導來看，兩者應用於其他腫瘤比adoptive T-cell transfer 更具潛力，尤其是anti-PD-1。

### **Anti-PD-1的作用和其機制**

Anti-PD-1 (nivolumab 和pembrolizumab)被美國FDA核准使用於黑色素瘤病人。約有40%的病人有療效且存活率延長，它的副作用比anti-CTLA-4 輕微(Márquez-Rodas *et al.*, 2015)。前述PD-1 對T 細胞的負調節方式與CTLA-4 有許多相似之處。PD-1 在未活化的naive 和記憶 T 細胞不表達或低表達，通常在TCR 與抗原結合活化T 細胞之後表達。跟CTLA-4 不一樣的地方是PD-1 表達需要經過基因轉錄再轉譯成蛋白質，故需要時間(~6-12 小時)。CTLA-4 蛋白質則是由multivesicular bodies 移位至細胞膜。在作用機制上也不相同，anti-CTLA-4 主要作用在Treg，anti-PD-1 則是主要直接作用在腫瘤內的T 細胞，解除腫瘤細胞表面PD-L1 對T 細胞的抑制。此外，在許多腫瘤內的CD8<sup>+</sup> T 細胞也發現有高表達PD-1，並且造成T 細胞呈現衰竭現象，這與慢性病毒感染造成的T 細胞衰竭類似，並且同樣可用anti-PD-1 阻斷抑制使恢復正常活化(Barber *et al.*,



2006)。除此之外，anti-PD-1 試驗於其他種腫瘤的療效，比anti-CTLA-4 好，適應症更廣。Anti-PD-1 單獨或合併治療腫瘤的臨床試驗正與日俱增。副作用較少也是因為較專一地解除腫瘤內PD-1 對T 細胞的抑制作用，PD-1 抑制性訊息路徑也應是腫瘤引起免疫抑制最重要的元凶。

其次與*ctla-4* 基因剔除鼠相較，*pdc-1* 和其ligands 的基因剔除鼠只相對輕微許多，主要在心臟血管有晚發型的發炎。發病情況與小鼠品系有關，而且要與自體免疫鼠配種後才較明顯(Nishimura *et al.*, 1999, 2001)。這也顯示PD-1 的免疫抑制角色是限制周邊組織發炎。雖然一般認為CTLA-4 作用時機在T 細胞活化早期，而且主要在脾臟和淋巴結等次級淋巴組織；而PD-1 則是在正常組織和腫瘤內降低或抑制effector T 細胞活化，但是這也不是絕對的。例如CTLA-4 在促使Treg 的抑制性功能有重要角色。Treg 的主要功能是抑制 effector T 細胞活化，而且Treg 常被發現蓄積在腫瘤內，助長腫瘤對抗免疫系統 (Wing *et al.*, 2008; Peggs *et al.*, 2009)。因此，anti-CTLA-4 可在腫瘤內抑制Treg 達到促進 effector T 細胞功能。甚至如果用S1P(sphingosine-1-phosphate) 抑制劑，例如：FTY720 去阻斷淋巴球自淋巴結移出，anti-CTLA-4 仍對腫瘤有抑制作用，顯示除了次級淋巴組織，anti-CTLA-4 應該也直接作用在腫瘤(Spranger *et al.*, 2014)。另一方面，PD-1 在淋巴結對T 細胞的分化也有影響。Naïve T 細胞在接觸抗原後，PD-1 與APCs 的PD-L1 結合，限制了T 細胞增生的數量，管控所謂的”burst size”(Goldberg *et al.*, 2007)。然而在產生記憶T 細胞時，PD-1 則是抑制central 記憶T 細胞 (T<sub>CM</sub>) 分化成 effector 記憶T 細胞(T<sub>EM</sub>)，並促使T<sub>CM</sub> 凋亡，使產生適量的T<sub>EM</sub> (Charlton *et al.*, 2013)。此時是調控T 細胞增殖後，使少量但足夠的細胞能分化為主，

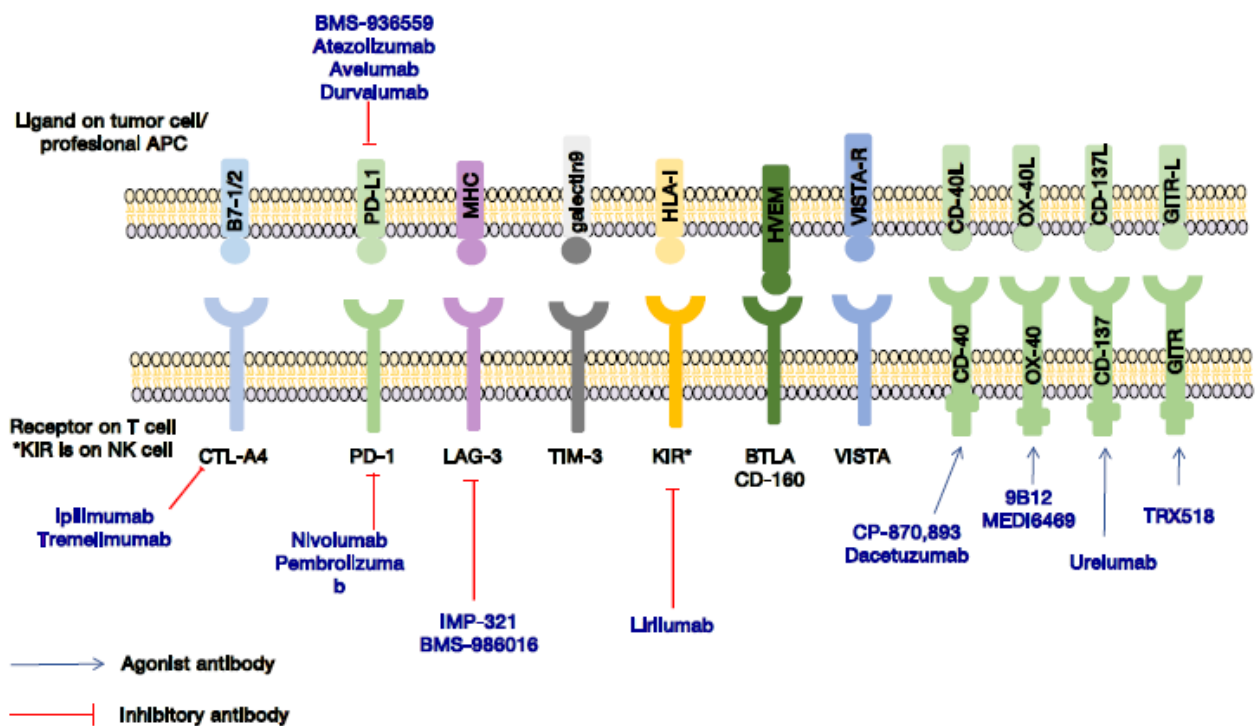
而不致於因為抗原(例如:病毒)量下降而集體凋亡。事實上, *pdc1-1* 基因剔除鼠在產生記憶T 細胞是有缺陷的。

## Anti-PD-L1

目前anti-PD-L1 有BMS-986559, MPDL3280A 和MEDI4736。BMS-936559 (MDX-1105)和BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)抑制PD-L1 和PD-1 與CD80 的結合作用。MPDL3280A (Roche)是IgG1 的anti-PD-L1 單株抗體, 但是它的Fc 部分已被改造成不會引起ADCC 或CDC。這樣增強了efficacy 和安全性(Chen *et al.*, 2012)。

MEDI4736 (AstraZeneca) IgG1 抗體設計方式與MPDL3280A 類似。既然anti-PD-1 和anti-PD-L1 抑制相同路徑, 那應選用哪一種為佳?理論上, anti-PD-1 抑制PD-1 和PD-L1 與PD-L2 的結合作用, 臨床效用較強, 但副作用也大。而anti-PD-L1 只干擾與PD-1 的作用, 不影響PD-L2, 故臨床效用不若anti-PD-1, 但是副作用也相對少。不過, 從目前臨床試驗的結果來看anti-PD-L1(BMS-936559) 在各類solid tumor 的抗癌反應率約10-20% (Borch *et al.*, 2015)。

此外, 腫瘤細胞除了表達PD-L1 可以作用於T 細胞表面的PD-1 而抑制T 細胞外, 最近也有研究發現腫瘤細胞也同時表達PD-1, 並且PD-L1 經trans 作用可以促進PD-1<sup>+</sup> 腫瘤生長。換句話說, anti-PD1 除了促進T 細胞免疫功能, 可能也直接抑制了腫瘤生長(Kleffel *et al.*, 2015)。



圖一. Immune checkpoint blockade 藥物和相關的免疫促進劑。

(摘錄自參考文獻Marquez-Rodas *et al.*, 2015)

### Immune checkpoint blockade併用療法

臨床上發現使用ipilimumab (anti-CTLA-4)無效的病人，再使用 anti-PD-1 仍然能抑制腫瘤，而且療效與未曾使用過anti-CTLA-4 的病人類似。這個發現深具重要性，因為使用一種checkpoint blockade 沒效的腫瘤病人，不僅可以改採其他種，而且效果不會打折。此外，在黑色素瘤病人併用anti-CTLA-4 和anti-PD-1，各自使用最高劑量可使腫瘤縮小80%。不過，所產生的自體免疫副作用比單一抗體使用稍高(Wolchok *et al.*, 2013)。

那麼併用anti-CTLA-4 和anti-PD-1 有加成(synergy)使腫瘤縮小的可能作用機制是甚麼?可能是兩抗體作用在同一個T 細胞使其CD28 co-stimulation 增強的結果，或者這兩個抗體作用使得特定tumor-reactive 族群之NK、CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup> T 細胞活化和增殖來抗腫瘤。此外，anti-CTLA-4 也可能耗竭具抑制性的Treg 細胞，從而解除了Treg 對CD8

T 細胞的抑制(Simpson *et al.*, 2013)。換句話說，anti-CTLA-4 減少Treg，而anti-PD-1 回復衰竭CD8<sup>+</sup> T 細胞的活化，兩者併用產生加成作用使腫瘤縮小。值得一提的是，anti-CTLA-4 原本是設計為blocking 抗體，即阻斷CD80/CD86 去活化CTLA-4，但是ipilimumab 本身為IgG1 骨架，可以產生ADCC 而耗竭了Treg。是否併用療法一定會增加副作用?目前正在進行的其他種合併checkpoint blockade 應該在不遠的將來會提供明確的答案。

### 預測anti-PD-1療效之生物標記 (Biomarker)

雖然接受anti-CTLA-4 的病人週邊血液可以偵測到T 細胞被全面性的活化，但是這與病人的臨床癒後並無顯著關聯性 (Maker *et al.*, 2006)。同樣的情況也在接受anti-PD-1 的病人見到 (Brahmer *et al.*, 2010)。由於前述anti-PD-1 促進T 細胞毒殺癌細胞主要是在腫瘤內解除癌細胞對T 細胞的抑制，因此檢驗週邊血T 胞活化的程度並不能代表腫瘤內T 細胞解除抑制的程度。針對這點，是否PD-L1 有表達的腫瘤較能有效幫忙預測anti-PD-1 療效?合理的作法是在治療前取樣病人的腫瘤組織做PD-L1 的免疫染色，藉此來預測(因為前述以黑色素瘤為例，約40%有療效)。這是認定腫瘤細胞若表達PD-L1 必然使T 細胞表面的PD-1 活化產生抑制作用。目前的結論是:腫瘤表達PD-L1 與anti-PD-1 是否會有療效是有統計上的意義，但是並沒有絕對的關聯性，也就是有些病人腫瘤沒或低表達PD-L1 仍然有療效(Herbst *et al.*, 2014)。此外，腫瘤內CD8 T 細胞的多寡和位置亦與預測療效有相關 (Tumeh *et al.*, 2014)。由於這方面的研究也很多，而且也採用NGS 次世代定序等時尚尖端科技做研究和分析，最近也有一些突破。舉例來說，用whole exome 定序腫瘤的體突變，發現有mismatch repair (MMR)基因缺損的腫瘤

對anti-PD-1 療效較佳，這表示當T 細胞被解除抑制後，若能辨識到比較多被呈現的不正常腫瘤抗原，會產生較多能毒殺腫瘤的T 細胞，故療效較佳 (Le *et al.*, 2015)。不過，這與傳統認為腫瘤有 mismatch repair 基因缺損較有利於腫瘤演化以逃避免疫監視的論點不太吻合。或許這與 mismatch repair 基因在腫瘤形成初期和腫瘤成形乃至後期所扮演的角色不同有關。相信在不久的將來應該會能整理出一套治療前後具專一性和敏感度的可靠生物標記做為是否給予 immune checkpoint blockade 的評估指標，造福病人。

## 副作用

Immune checkpoint blockade 的副作用統稱為 'immune-related adverse events' (irAEs)。接受 anti-CTLA-4 治療的病人發生嚴重 irAEs 的佔約 15–30%，有些甚至死亡。這些 irAEs 主要是在正常組織發炎，例如：消化道，皮膚和內分泌腺體。這些現象與 *ctla-4* 異質合子 (heterozygote) 小鼠的表現型類似 (Topalian and Sharpe, 2014)。由於病人用藥前並沒有罹患過自體免疫疾病，因此 anti-CTLA-4 造成自體免疫的副作用也是支持 CTLA-4 在免疫系統扮演 '煞車' (brake) 的角色，anti-CTLA-4 的作用是解除這個煞車。所以，在腫瘤免疫治療要如何拿捏使在 self-tolerance 和自體免疫取得平衡，應是臨床應用的重要考量。

另一類的現象稱 'immune-related response'。指有較顯著腫瘤縮小且持續的抗癌效果不僅出現得較慢，而且在接受 anti-CTLA-4 治療初期可能還會先出現病灶變大加重的現象 (Wolchok *et al.*, 2009)。這或許是因為 anti-CTLA-4 先引起腫瘤內免疫細胞浸入增加和發炎，接著才開始腫瘤退化縮小。這種現象在往後的臨床試驗中評估療效的試驗終點時，值得注意。是否病人產生 irAEs 意味著會有較好的免疫治療效果也是值得探究的問

題。臨床上碰到irAEs 的處理方式包括停藥和給予病人免疫抑制劑，例如：類固醇，或者anti-TNF $\alpha$ ，例如：infliximab 和mycophenolate mofetil (Gangadhar and Vonderheide, 2014)。大部分的病人在症狀消除之後也可以再重新給相同的藥。不過，在同時併用或接續使用anti-CTLA-4 和anti-PD-1 時，更要特別注意可能產生嚴重而危及性命的irAEs，即所謂的'cytokine storm'，這肇因於T 細胞過度活化。應用在不同腫瘤所產生的irAEs 的性質和程度不盡相同，這也應是臨床試驗毒性紀錄的重點。此外，能夠預測引起irAEs 的生物標記，當然也是待突破之研究重點。

### 自然殺手細胞衰竭

除了T 細胞，自然殺手細胞(NK 細胞)在抗腫瘤也有重要角色。它和CD8<sup>+</sup> T 細胞一樣，在活化後可分泌毒殺性顆粒，內含perforin 和granzyme B。與T 細胞不同之處是它們的活化不依賴抗原。毒殺作用之進行與否是由一群在細胞表面的活化型接受器和另一群killer inhibitory receptors (KIRs)根據它們辨認到target 細胞上的ligands 而決定。人類自然殺手細胞上的KIRs 相當多形性 (polymorphic)，若與HLA(在老鼠稱為MHC)結合便會抑制自然殺手細胞活化，不過，每種KIR 的抑制程度有差異性。過去研究也指出NK 細胞經由IL-2 和IL-15 活化後，不需要CD8<sup>+</sup> T 細胞協助便可單獨對腫瘤進行毒殺作用。因此，由於KIRs 是限制NK 細胞活化和毒殺，就這個觀點，KIRs 應可視為NK 細胞的checkpoint。在這情況下，anti-KIR 被預期應可幫助活化腫瘤內的NK 細胞。Lirilumab (IPH-2101, Bristol-Myers Squibb)抗體可與KIR2DL-1, KIR2DL-2, KIR2DL-3, KIR2DS-1 和KIR2DA-2 結合，干擾它們原本與HLA-C 的作用，促進腫瘤毒殺 (Romagné *et al.*, 2009)。Lirilumab 併用anti-PD-1 或anti-CTLA-4 的臨床試驗也同

樣在進行。由於NK 細胞屬於innate 免疫系統，而CD8<sup>+</sup> T 細胞屬於adaptive 免疫系統。這與併用anti-PD-1 和anti-CTLA-4 在策略上有所不同。因此，anti-KIR 併用anti-PD-1 或anti-CTLA-4 預期應有加成效果，而其副作用也仍待檢驗。

### 其他抑制型接受器之抗體抑制劑

除了CTLA-4 和PD-1 之外，目前還有一些也具有checkpoint 性質的抑制型接受器，包括：Tim-3 (T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3)和LAG-3 (Lymphocyte activation gene-3, CD223)在進行臨床試驗。以及BTLA(B and T lymphocyte attenuator, CD272), VISTA (V-domain Ig suppressor of T cell activation), TIGIT (T cell Ig and ITIM domain)等，可以做為發展新的immune checkpoint blockade (Shin and Ribas, 2015; Topalian *et al.*, 2015)。

### 結語

雖然腫瘤利用CTLA-4 和PD-1 促成免疫系統的adaptive resistance，但是臨床上驗證用anti-CTLA-4 和anti-PD-L1 阻斷抑制劑，不論是各自使用或合併使用皆有效，這具有相當重要的意義。也因此checkpoint blockade 和主動式免疫療法，例如：腫瘤疫苗，或者促進性免疫療法，例如：腫瘤內注射免疫促進劑或同時給予co-stimulation agonist 之類的抗體(例如：圖一之anti-OX-40 等)，理當能加成促進抗腫瘤免疫療效。舉例來說，anti-PD-L1 併用腫瘤疫苗在小鼠已證明可增強抗癌療效(Fu *et al.*, 2014)。

Anti-CTLA-4 和anti-PD-1 治療完全改變了先前對轉移性黑色素瘤的治療方式，有20–40%的病人有效，而且第三和第四級的副作用少於10%，算是相當安全。臨床應用於各類腫瘤不侷限於上皮細胞腫瘤，也包括：Hodgkin's lymphoma (Ansell *et al.*, 2015)。

雖然immune checkpoint blockade 對腫瘤治療展現了相當高度的突破，但是仍然還有一些亟待探討和解決的重要問題。例如：對immune checkpoint blockade 有效的病人到底要持續用藥多久？是否可以找到簡便和可靠的生物標記來預測對immune checkpoint blockade 有療效的病人？Immune checkpoint blockade 是單獨使用或合併使用較妥？並能兼顧療效和副作用。Immune checkpoint blockade 併用小分子標靶抗癌藥物，例如：ibrutinib 是否優於兩者單獨使用B 細胞腫瘤 (Sagiv-Barfi *et al.*, 2015)? Immune checkpoint blockade 併用抗血管新生藥物，例如：anti-VEGF (bevacizumab) 是否有加成的免疫促進效果？因為VEGF 除了促進血管新生，尚能促進Treg 等抑制性免疫細胞增殖(Ott *et al.*, 2015)。這些問題同時也是目前臨床試驗應會探討的。而immune checkpoint blockade 林林總總的新臨床試驗，也是值得注意的未來新療法的可能選項。

## 參考文獻

- Ansell SM. Targeting immune checkpoints in lymphoma. *Curr Opin Hematol.* 2015;22:337-42.
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature.* 2006;439:682-7.
- Borch TH, Donia M, Andersen MH, Svane IM. Reorienting the immune system in the treatment of cancer by using anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Drug Discov Today.* 2015;20:1127-34.
- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28:3167-75.
- Chambers CA, Sullivan TJ, Truong T, Allison JP. Secondary but not primary T cell responses are enhanced in CTLA-4-deficient CD8<sup>+</sup> T cells. *Eur. J. Immunol.* 1998;28:3137-43.
- Charlton JJ, Chatzidakis I, Tsoukatou D, Boumpas DT, Garinis GA, Mamalaki C. Programmed death-1 shapes memory phenotype CD8 T cell subsets in a cell-intrinsic manner. *J Immunol.* 2013;190:6104-14.
- Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res.* 2012;18:6580-7.
- Egen JG, Allison JP. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity.* 2002;16:23-35.



- Fallarino F, Fields PE, Gajewski TF. B7-1 engagement of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 inhibits T cell activation in the absence of CD28. *J. Exp. Med.* 1998;188:205-10.
- Fu J, Malm IJ, Kadayakkara DK, Levitsky H, Pardoll D, Kim YJ. Preclinical evidence that PD1 blockade cooperates with cancer vaccine TEGVAX to elicit regression of established tumors. *Cancer Res.* 2014;74:4042-52.
- Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:91-9.
- Goldberg MV, Maris CH, Hipkiss EL, Flies AS, Zhen L, Tudor RM, Grosso JF, Harris TJ, Getnet D, Whartenby KA, Brockstedt DG, Dubensky TW Jr, Chen L, Pardoll DM, Drake CG. Role of PD-1 and its ligand, B7-H1, in early fate decisions of CD8 T cells. *Blood.* 2007;110:186-92.
- Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrin A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515:563-7.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.
- Kleffel S, Posch C, Barthel SR, Mueller H, Schlapbach C, Guenova E, Elco CP, Lee N, Juneja VR, Zhan Q, Lian CG, Thomi R, Hoetzenecker W, Cozzio A, Dummer R, Mihm MC Jr, Flaherty KT, Frank MH, Murphy GF, Sharpe AH, Kupper TS, Schatton T. Melanoma cell-intrinsic PD-1 receptor functions promote tumor growth. *Cell.* 2015;162:1242-56.
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20.
- Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity.* 1994;1:793-801.
- Maker AV, Attia P, Rosenberg SA. Analysis of the cellular mechanism of antitumor responses and autoimmunity in patients treated with CTLA-4 blockade. *J. Immunol.* 2005;175:7746-54.
- Márquez-Rodas I, Cerezuela P, Soria A, Berrocal A, Riso A, González-Cao M, Martín-Algarra S. Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. *Ann Transl Med.* 2015;3:267-82.
- Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999;11:141-51.
- Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, Sasayama S, Mizoguchi A, Hiai H, Minato N, Honjo T. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science.*

2001;291:319-22.

- Ott PA, Hodi FS, Buchbinder EI. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: An overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol.* 2015;5:202-8.
- Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J. Exp. Med.* 2009;206:1717-25.
- Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Restifo NP, Haworth LR, Seipp CA, Freezer LJ, Morton KE, Mavroukakis SA, Duray PH, Steinberg SM, Allison JP, Davis TA, Rosenberg SA. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003;100:8372-7.
- Podojil JR, Miller SD. Targeting the B7 family of co-stimulatory molecules: successes and challenges. *BioDrugs.* 2013;27:1-13.
- Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, Garbe C, Gogas H, Schachter J, Linette G, Lorigan P, Kendra KL, Maio M, Trefzer U, Smylie M, McArthur GA, Dreno B, Nathan PD, Mackiewicz J, Kirkwood JM, Gomez-Navarro J, Huang B, Pavlov D, Hauschild A. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:616-22.
- Riley JL, Mao M, Kobayashi S, Biery M, Burchard J, Cavet G, Gregson BP, June CH, Linsley PS. Modulation of TCR-induced transcriptional profiles by ligation of CD28, ICOS, and CTLA-4 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002;99:11790-5.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-26.
- Romagné F, André P, Spee P, Zahn S, Anfossi N, Gauthier L, Capanni M, Ruggeri L, Benson DM Jr, Blaser BW, Della Chiesa M, Moretta A, Vivier E, Caligiuri MA, Velardi A, Wagtmann N. Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. *Blood.* 2009;114:2667-77.
- Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol. Rev.* 2009;229:12-26.
- Sagiv-Barfi I, Kohrt HE, Czerwinski DK, Ng PP, Chang BY, Levy R. Therapeutic antitumor immunity by checkpoint blockade is enhanced by ibrutinib, an inhibitor of both BTK and ITK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:E966-72
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:18889-94.
- Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, Henning KA, Chen T, Srinivasan M, Korman AJ. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG<sub>2a</sub> isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. *Cancer Immunol Res.* 2013;1:32-42.

- Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? *Curr Opin Immunol.* 2015;33:23-35.
- Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, Sepulveda MA, Bergerhoff K, Arce F, Roddie C, Henry JY, Yagita H, Wolchok JD, Peggs KS, Ravetch JV, Allison JP, Quezada SA. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med.* 2013;210:1695-710.
- Spranger S, Koblisch HK, Horton B, Scherle PA, Newton R, Gajewski TF. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8<sup>+</sup> T cells directly within the tumor microenvironment. *J. Immunother. Cancer.* 2014;2:3.
- Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, Mak TW, Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.* 2000;192:303-10.
- Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3:541-7.
- Topalian SL, Sharpe AH. Balance and imbalance in the immune system: life on the edge. *Immunity.* 2014;41:682-4.
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 2015;27:450-61.
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, Chmielowski B, Spasic M, Henry G, Ciobanu V, West AN, Carmona M, Kivork C, Seja E, Cherry G, Gutierrez AJ, Grogan TR, Mateus C, Tomicic G, Glaspy JA, Emerson RO, Robins H, Pierce RH, Elashoff DA, Robert C, Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515:568-71.
- Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, Thompson CB, Griesser H, Mak TW. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in *Ctla-4*. *Science.* 1995;270:985-8.
- Weber JS. Current perspectives on immunotherapy. *Semin Oncol.* 2014;41(suppl 5):S14–S29.
- Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, Nomura T, Sakaguchi S. CTLA-4 control over Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell function. *Science.* 2008;322:271-5.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412-20.
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, Kronenberg SA, Agunwamba BU, Zhang X, Lowy I, Inzunza HD, Feely W, Horak CE, Hong Q, Korman AJ, Wigginton JM, Gupta A, Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122-33.

## 李鎮源教授嫉惡如仇賞罰分明

慈濟大學退休教授 台灣大學前兼任教授 陳幸一

台灣在國際學術舞台上以「蛇毒研究」聞名，由李鎮源院士領導的藥理研究團隊，針對蛇毒之神經及溶血作用展開大量及深入研究，有卓越成績，揚名國際，有關蛇毒之藥理研究在羅時成及楊玉齡合著之「蛇毒傳奇」(天下文化出版社)已有詳盡描述，該書也寫到師生間的恩怨情仇，除了科學面外，科學家也是人，師徒也有喜惡，競爭貢獻度及大獎之情形與國外學者並無太大不同。

筆者並非台大人，在國防醫學院服務時，經常由水源地前往仁愛路，向老師請益，聊天及話家常等，甚至用餐後，大打乒乓球，後來也參加研究生學術討論會(Seminar)，甚至開課。有一次生理學科主任屆滿換人，台大竟有不少人擁戴我當科主任，因故不成，不過我的學生張國柱教授任職台大生理學科，也當過科主任，老師之遺憾由學生完成，亦為美事一樁。

李鎮源教授任職台大醫學院院長時，因個性耿直，禁止醫院醫師收紅包，也要杜絕兼差之惡習，此舉引發不少反彈，記憶中有兩位大牌教授極力抗拒，李老不為所動，逼得反抗者不得不就範，李教授雖然不涉政治，却對惡法十分痛恨，他與同仁及同學在台大醫學院門口靜坐，反對「刑法第一百條」，政府當局十分頭痛，但對受人尊重及擁戴的李大老，也莫可奈何，本人當年雖念軍校，却拒絕加入 K 黨，與李教授同調，甚至將微薄薪水部分捐出，支持他的反對運動，獲得許多台大人刮目相看，這個陳小子不得老 K 之喜，將來恐怕升官無望，並非猜測，由本人之下場可知一切。

有一年李教授發起一個運動(好像與愛台灣有關，名稱已不太記得了)，台大藥理學科通知本人參加，那時我僥倖得到一個大獎，獎金不少，為了響應李教授的運動組織，我只好忍痛把獎金捐出一部份，不過此舉也獲李教授及許多台大人的讚許，使得往後許多學術獎項的競爭，台大人總會替我說好話，也會投我一票，算分陳某人一杯羹，對我本人也有好處。當年國科會為增進國際學術交流，經常組成代表團，赴美、英、斐及法等國商討雙邊醫學研究合作事宜，不知何故，國科會(現已升格科技部)老是相中我這個基礎醫學研究者，因此我在年輕時，常常有機會到處參訪，遊歷各地之外，也替國科會做了一些事，自己也增加見聞，結交許多外國朋友，同時也藉國際合作，加深實驗室的研究層面，論文投稿時，論文審查人經常幸運落在好友手中，他們也正面以待，也期待下次輪到我審他論文時會放他一馬。

李鎮源教授享譽國際，1981 年國際藥理學會在日本東京舉行，大會邀請李教授做一專題演講 (Special Lecture)，他以「蛇毒藥理作用」為主題，做了 40 分鐘演講，李教授大概做足準備，英文演講也難不倒他，演講後眾多學者起立鼓掌，不久國際藥理學會一致決定頒發藥理學界的最高榮譽「雷理獎」給李教授，這實在是莫大的榮耀，真是「台灣之光」。筆者當年有幸參加，也聆聽李教授的專題演講，分享他的榮耀 (圖一)。李教授因「蛇毒之藥理作用」有卓越貢獻，榮登第八屆中央研究院院士之榜 (圖二)。他對台灣生物醫學的主要貢獻為將研究層面由觀察性(Observatory)及描寫性(Descriptive)之層面提昇到機轉性 (Mechanistic)之境界，不僅現象(Phenomenon)觀察，更進一步做完整調控，生成及變化之機轉(Mechanism)實驗。



圖一、參加 1986 年國際藥理學會與李鎮源院士合影。此次大會在日本東京舉行，李教授應大會邀請做一次「蛇毒藥理作用」的特別演講，十分精彩，頗獲與會學者肯定，不久他榮獲國際藥理學會的最高榮譽「雷理獎」。(筆者自存照片)

## 生物組院士

姓 名	中 文：李 鎮 源	英 文：Chen-Yuan Lee		
出生年月日	(西元) 1915 年 12 月 4 日	當選院士屆數	第 8 屆	
學 歷	台北帝國大學醫學部畢業 (1940) 台北帝國大學醫學博士 (1945)			

圖二、李鎮源教授獲選第八屆中央研究院院士。(摘自中央研究院院士名錄)

國科會在台灣經濟起飛時，積極推動國際學術交流，組織代表團赴美、英、法及南非等國商談雙邊醫學研究合作事宜。1994 年代表團到達美國華盛頓特區北方的國家衛生研究院 (National Institute of Health, NIH)，代表成員包括台大醫學院院長楊照雄教授、台大肝炎研究中心陳定信院士、國科會生物處處長田蔚城及國際合作處處長蘇仲卿等人在商討雙邊醫學合作計畫之大綱後，NIH 人員安排代表團參觀附近的各項建築及設備，有一天安排在 NIH 著名的佛格弟中心 Forgy Center 共進午餐，佛格弟是支助醫學研究最有力的一位參議員，自己也常常捐款給 NIH，因此以他為名建立佛格弟中心，其中有一間屋子，稱為 Stone House (石屋)。該屋其實是一招待中心，由 NIH 委員會討論決定邀請對象，包括諾貝爾獎得主及國際著名科學家來此小住 (Short Stay)，安排相關領域成員來此與大師對談，吸取研究精華，充足研究能量，台灣唯有李教授曾榮幸受邀來石屋短暫居留五天，石碑牆刻有李鎮源 (Y. C. Lee) 三個字，旁邊是小住日期，當時真以李教授為榮，羨慕他受此重視，心想如能受邀來住一天，此生無憾，可惜生平無此奇遇，不過生而有幸，在石屋待了幾小時也享用美國頂級牛排，亦可慰此生矣！

李鎮源教授給我的最大賞賜還得細說，一天晚上接到他的電話，他老人家命令我把履歷及著作寄到台大，我問做什麼？李老答曰到時便知，隔天我迅速整理 CV 及 Publications 親自送到他辦公室，不久即獲國科會通知我獲得「中華文化基金會」的「傑出學者參訪」獎金，該基金會由國科會出資設立，每年遴選國內兩位學者，給予豐厚獎金，可以自由選擇到科學先進國家之著名研究機構參觀訪問，認識學者，並吸取最新研究知識及學習特殊技術，時間長達三個月，獎金足夠全家三個月之旅費及生活費，我們全家五人 (三位女兒) 七月由台灣出發，先訪問日本，在東京及京都大學各參訪

四天，還去大阪的「國家心血管中心」(National Cardiovascular Center)，日本政府在此研究中心結合基礎與臨床合作研究重大循環疾病之病理成因及可能治療之道，那時在大阪舉辦「國際花博展」，以「春夏秋冬」為主題，館中展出世界各地之奇花異草，有喜馬拉雅山運來的小花，小小花蕊竟發出十幾朵更小花蕊，要用放大鏡才能看清楚，還有來自夏威夷的巨大食人花，十年才開一朵，大約寬二十公尺，直立比一個小孩還高，別說小蟲、小獸，甚至人誤入花蕊，即刻被她消化。參觀時要帶四季衣物，隨溫度換裝，小女兒及我們真是大開眼界。因篇幅關係，紐澳之旅就省了少說，有機會再詳加描述。

全家由紐澳轉飛美國，先到由納西的納斯維爾 (Nashville) 參訪臨床研究中心 (Clinical Research Center, CRC)，他們以各種儀器及機械探討疾病的成因，之後全家來到密西西必州，拜訪我的恩師阿瑟·蓋頓教授 (Prof. Arthur C. Guyton)，多年前我在此修習生理學博士學位，蒙他指導及照顧，一年十個月即完成課業，並有多篇論文刊登於國際期刊，隨後到達德州大學聖安東尼分校 (University of Texas, San Antonio)，我曾在此地待了一年，幫助瓦倫·畢夏普教授 (Vernon S. Bishop) 完成感壓反射的開路製備 (Baroreflex Open-Loop Preparation)。聖城是德州第三大城，城內風光美麗，值得一遊再遊。

到此為止，已離開實驗室一個半月，小女兒暑假快完，即將開學，因此由洛杉磯準備回台，本來我還要去歐洲訪問，離家太久，雖有電話信件聯絡，不免想早日回研究室督導實驗，於是寫信給歐洲學者，說明此刻不得去訪問的苦衷，將來再說，同家人一起回台灣。

返國後，我帶了一些沿途買來的小禮物，到李教授家報告比行之收獲，順便贈送小禮物，他老人家十分高興，禮物卻拒收，令人敬佩，從他那兒才知此獎金由他及基金會委員評選決定 (他是主任委員)，多年均由台大人享受，有人看不過去，才分一杯羹給我這個國防人，我貴為獲取此殊榮的第一位國防人，實在得之不易。

向國科會繳交簡單參訪報告及心得，並提出放棄剩餘一個半月的訪問金，不料國科會竟回文說仍然可使用餘款，因此次年，我獨自一人在美南及美西訪問一些名校，租車遊覽之餘，也買了一副釣竿，沿途見水即停，試試手氣，有時頗有收獲，帶到旅館 (附廚房) 動手煮魚，大快斗頤享受一番。

我對李教授的恩典，沒齒難忘，不知如何報答。

## 【新人介紹】

中山醫學大學 藥理學科

李建瑩 助理教授

聯絡電話: 04-24730022 轉 11664

e-mail: cshd015@csmu.edu.tw

學歷: 中山醫學大學醫研所 博士

中山醫學大學醫研所 碩士

中國醫藥大學 藥學士

經歷: 中山醫學大學附設醫院藥劑科 藥師

現任: 藥理學科 助理教授

台灣臨床藥學會 理事

台灣打擊不法藥物聯盟 秘書長

台中市藥師公會 監事



專長: 藥理學、臨床藥理學、藥物流病、人體試驗研究

研究:

1. 中草藥基礎藥理研究(具改善類風濕性關節炎之中草藥、具降血脂功效之中草藥、具改善禿頭之中草藥)
2. 利用健保資料庫進行藥物流行病學研究
3. 降血脂相關領域之人體試驗研究



## 論文發表

### (\* Correspondence author)

1. Yi-Lin Chen, **Chien-Ying Lee**(**equal contributions to the study**), Kuang-Hua Huang, Yu-Hsiang Kuan, Ming Chen Prescription patterns of Chinese herbal products for patients with sleep disorder and major depressive disorder in Taiwan. **Journal of Ethnopharmacology**. (SCI, IF =2.998) 2015;171: 307-316. (**integrative & complementary medicine, Ranking: 3/24=12.5%**)
2. Chen WY, Huang YC, Yang ML, **Lee CY**(**equal contributions to the study**), Chen CJ, Yeh CH, Pan PH, Horng CT, Kuo WH, Kuan YH. Protective effect of rutin on LPS-induced acute lung injury via down-regulation of MIP-2 expression and MMP-9 activation through inhibition of Akt phosphorylation. **Int Immunopharmacol** 2014 ;22(2):409-413. (SCI, IF = 2.711) (**pharmacology & pharmacy, Ranking: 95/254 = 37.40%**)
3. **Chien-Ying Lee**, Jiann-Jou Yang, Shiuan-Shinn Lee, Chun-Jung, Chen, Yi-Chun Huang, Kuang-Hua Huang, and Yu-Hsiang Kuan Protective effect of Ginkgo biloba leaves extract, EGb761, on endotoxin-induced acute lung injury via JNK- and Akt-dependent NFκB pathway **Journal of Agricultural and Food Chemistry** 2014, 62, 6337–6344. (SCI, IF = 2.906)(**agriculture, multidisciplinary, Ranking: 1/57=1.75%**)
4. **Chien-Ying Lee**, Chun-Che Huang, Hung-Che Shih, Kuang-Hua Huang. Influencing factors of antihypertensive medication compliance in Taiwan: a nationwide population-based study. **European Journal of Preventive Cardiology** 2013 20(6) 930–937 (SCI, IF = 3.903) (**cardiac & cardiovascular systems, Ranking: 30/124=24.19%**)
5. **Chien-Ying Lee**, Kuang-Hua Huang, Tung-Han Tsai, Chun-Che Lin, Hung-Che Shih A Neutral Risk on the Development of New-onset Diabetes Mellitus (NODM) in Taiwanese Patients with Dyslipidaemia Treated with Fibrates **TheScientificWorldJournal** 2012 1-5. (SCI, IF = 1.730) (**multidisciplinary sciences systems, Ranking: 13/56=23.21%**)
6. **Chien-Ying Lee**, Ming-Shiou Jan, Min-Chien Yu, Chun-Che Lin, James Cheng-Chung Wei, and Hung-Che Shih (Correspondence) Relationships between Adiponectin and Leptin and Blood Lipids in Hyperlipidemia Patients Treated with Red Yeast Rice. **Forschende Komplementärmedizin**. 2013;20:197-203. (SCI, IF = 1.279) (**integrative & complementary medicine, Ranking: 11/21=52.38%**)
7. **Chien-Ying Lee**, Min-Chien Yu, Chun-Che Lin, Ming-Yung Lee, James Cheng-Chung Wei, Hung-Che Shih (Correspondence) Efficacy and Safety of Herbal Medicine Yun-Cai Tea in the Treatment of Hyperlipidemia: A Double-Blind Placebo-controlled Clinical Trial. **Chinese journal of integrated medicine** 2014;20(4):930-937. (SCI, IF = 1.217) (**integrative & complementary medicine, Ranking: 14/24=58.33%**)
8. Kuang-Hua Huang, Yi-Fang Chan, Hung-Che Shih, **Chien-Ying Lee**\* (**Correspondence**). Study of the Relationship between Potentially Inappropriate Anticholinergic Drugs (PIADS) and Adverse Outcomes Among Elderly Patients in Taiwan. **Journal of Food and Drug Analysis** (SCI, IF = 0.643) (**pharmacology & pharmacy, Ranking: 229/261=87.73%**)
9. **Chien-Ying Lee**, Min-Chien Yu, Wu-Tsun Perng, Chun-Che Lin, Ming-Yung Lee, James

- Cheng-Chung Wei And Hung-Che Shih No Cholesterol-Lowering Additional Effect in Hyperlipidemia Patients Treated with Red Yeast Rice Combined with Lactobacillus Casei. A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. **Chinense journal of integrated medicine 2015: 21(8):587-593 (SCI, IF = 1.217) (integrative & complementary medicine, Ranking: 14/24=58.33%)**
10. **Chien-Ying Lee**, Hung-Che Shih, Min-Chien Yu, Ming-Yung Lee, Chun-Che Lin Evaluating the Potential Inhibitory Activity of a Combination of L. Acidophilus, L. Rhamnosus and L. Sporogenes on Helicobacter Pylori: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. (**accepted**) **Chinense journal of integrated medicine (SCI, IF = 1.217) (integrative & complementary medicine, Ranking: 14/24=58.22 %)**
  11. Chiu-Mei Chen, **Chien-Ying Lee**, Po-Jung Lin, Chin-Lang Hsieh, and Hung-Che Shih Evaluation on the Pharmacological Effect of Traditional Chinese Medicine SiJunZiTang on Stress-Induced Peptic Ulcers **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine** Volume 2013, p 1-9. (**integrative & complementary medicine, Ranking: 7/24=29.17%**)
  12. Yafang Tsai, **Chien-Ying Lee**, Shih-Wang Wu, Shwn-Huey Shieh. Service Development in Community Pharmacies in Taiwan. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 6(30), pp. 2289-2298, 2012 -215/261=82.3%-SCI
  13. Chung-Hsin Yeh, Ming-Ling Yang, **Chien-Ying Lee**, Ching-Ping Yang, Yi-Ching Li, Chun-Jung Chen, Yu-Hsiang Kuan Wogonin Attenuates Endotoxin-Induced Prostaglandin E2 and Nitric Oxide Production via Src-ERK1/2-NFjB Pathway in BV-2 Microglial Cells **Environmental Toxicology 2014;29(10):1162-70. 2.562 -18(3\*6\*1)- 24/87=27.58 % (environmental sciences) (toxicology) 6/83=7.23% (water resources) –(SCI, IF = 3.197)SCI**
  14. Yi-Chun Huang, Chi-Ting Horng, Shyan-Tarnng Chen, Shiuan-Shinn Lee,\* Ming-Ling Yang, **Chien-Ying Lee**, Wu-Hsien Kuo, Chung-Hsin Yeh, Yu-Hsiang Kuan Rutin Improves Endotoxin-Induced Acute Lung Injury Via Inhibition of iNOS and VCAM-1 Expression **Environmental Toxicology 2014 online -9(3\*6\*0.5)- 24/87=27.58 % (environmental sciences) (toxicology) 6/83=7.23% (water resources) –(SCI, IF = 3.197)SCI**
  15. Hsiao-Sui Lo, Chien-Ming Yang, T Helen G. Lo, **Chien-Ying Lee**, Hua Ting, and Bor-Show Tzang, Treatment Effects of Gabapentin for Primary Insomnia **Clinical Neuropharmacology Clinical Neurology 2010;33(2):84-90. 88/185=47.56% (SCI, IF = 2.075)**

## 【學術會議、演講與活動】

### **The 13th Asia Pacific Federation of Pharmacologists (APFP) Meeting “New Paradigms in Pharmacology for Global Health”**

第 13 屆亞太藥理學家聯盟會議

February 1st-3rd 2016, Bangkok Thailand

<http://www.lib.nu.ac.th/apfpbkk2016/#>

學生會員參加即補助註冊費用 150 USD

### **60<sup>th</sup> Annual Meeting of Biophysical Society**

February 27- March 2, 2016, Los Angeles, California

[www.biophysics.org/2016meeting](http://www.biophysics.org/2016meeting)

### **第 31 屆生物醫學年會**

March 26~27, 2016 於國防醫學院舉辦

<http://www.jacbs.org.tw/>

「李鎮源教授傑出研究獎」、「杜聰明博士年輕學者獎」申請日期為即日起至 2016 年 1 月 5 日 17:00 截止收件。

### **Experimental Biology 2016**

April 2-6, 2016, San Diego, California

<http://experimentalbiology.org/2016/Home.aspx>

### **The 12<sup>th</sup> International Congress of Cell Biology (ICCB 2016)**

Exploring cellular structure and function

July 21 – 25, 2016 at the Prague Congress Center, Prague, Czech Republic

<http://www.iccb2016.org/>

### **2016 Annual Meeting of American Society of Cell Biology**

Dec 3-7, 2016, San Francisco, CA

<http://www.ascb.org/meetings/>

## 【徵才資訊】

### 【教職徵才資訊】

#### 國立台灣大學醫學院藥理學(科)研究所徵聘助理教授以上專任教師

##### 1、應徵資格：

- (1)具有生物醫學相關領域之博士學位
- (2)博士後研究經驗至少一年或助理教授以上資歷
- (3)具有獨立研究能力及藥理學相關教學能力者

##### 2、檢具資料：（紙本或電子檔）

- (1)詳細履歷表及自傳（含完整著作目錄、學經歷證件影本、學術成就、重要獲獎記錄及有助於瞭解申請者之資料）
- (2)過去教學及研究成果大綱
- (3)未來五年教學及研究計畫書
- (4)推薦函三封（由推薦人逕送甄選委員會）
- (5)五年內 1~5 篇代表著作(電子檔)

##### 3、截止日期：105 年 1 月 11 日下午 5 時以前送達

##### 4、來函請寄：10051 台北市仁愛路一段一號十一樓 台大醫學院藥理學科 新聘教師甄選委員會

##### 5、預定起聘日期：105 年 8 月 1 日 或 106 年 2 月 1 日

聯絡人：張雅玲小姐

E mail：pharm@ntu.edu.tw

電話：886-2-23123456 轉 88462

傳真：886-2-23915297

#### 國立臺東大學生命科學系徵聘助理教授以上專任教師 1 名

聘任系所：生命科學系

聘任等級：助理教授以上

徵聘名額：1 名

資格條件：一、學歷：具博士學位

二、專長或條件：生態資源領域(可支援生物學、專題討論及相關實驗課程為優先)。

工作項目：教學、研究、服務、輔導等

收件截止：105 年 1 月 31 日止（以郵戳為憑）。

其 它：相關訊息，請至本校首頁徵人啟事

<http://psn.nttu.edu.tw/files/13-1032-50340-1.php?Lang=zh-tw> 查詢下載，徵才公告及相關表件，並備齊應徵文件於 105 年 1 月 31 日止前寄送本校人事室（以郵戳為憑）。

聯絡人：蘇怡菁小姐

聯絡電話：089-517689

## 國立陽明大學生化暨分子生物研究所誠徵專任教師 1-2 名

一. 應徵資格：具博士學位及兩年(含)以上博士後研究訓練，具大學部化學相關講授課程教學意願，研究專長與粒線體或代謝體在生物醫學相關領域研究優先考量。

- 二. 檢具資料：
- 1.個人資料(含學、經歷)、博士學位證書影本
  - 2.著作目錄及代表著作數篇抽印本
  - 3.推薦函三封
  - 4.研究及教學計畫書
  - 5.其他有助審查資料

申請日期：即日起 至 105 年 2 月 15 日止

收件地址：112 台北市北投區立農街二段 155 號

國立陽明大學生化暨分子生物研究所 鄭子豪所長

電話：(02) 2821-1516

傳真：(02) 2826-4843

聯絡人：陳美雪

聯絡電話：02-28211516

相關網址：<http://biochem.web.ym.edu.tw/>

E-Mail：mhchen@ym.edu.tw

地址：112 台北市北投區立農街二段 155 號生化暨分子生物研究所

## 長榮大學護理學系誠徵師資公告

長榮大學護理學系徵聘師資公告

一、徵聘資格：專案助理教授(含以上)資格

二、需求人數：1 名

三、專長領域及資格條件：須具備護理博士學位及臨床工作二年以上。

四、檢附證件資料：

1. 履歷自傳紙本(需包含生日、聯絡電話、地址、E-mail、碩、博士學歷、經歷、研究方向)
2. 最高學歷及經歷證件資料(持國外學歷者，須經駐外館認證)
3. 部定教師證書影本(若無則免附)
4. 著作目錄及代表著作數篇之 pdf 檔、博士論文題目與中英文摘要
5. 曾參與研究計畫或正執行研究計畫列表
6. 推薦信三封含推薦人連絡方式相關資訊
7. 其他有助於審查之資料

五、注意事項：

1. 有關本校進用約聘教學人員事項，請參閱本校人事行政法規。比照職員工全時上班並應襄助護理學系行政、其他相關教學、輔導學生及其他相關業務。

2. 預定 2016 年 2 月起聘

六、應徵方式：

1. 請連結至本校人事室網頁 [http://sites.cjcu.edu.tw/person/file\\_1196.html](http://sites.cjcu.edu.tw/person/file_1196.html)

填寫部份資料後提交回傳，以利本校獲得應徵人所提交之資訊。

2. 履歷及相關證件資料請以掛號郵寄至 71101 台南市歸仁區長大路 1 號  
長榮大學人事室陳妍伶小姐收，信封請註明”應徵護理學系師資”。

(恕不歸還所寄資料)

七、徵聘截止日：即日起至 105 年 1 月 15 日止(以郵戳為憑)

八、面試時間另行通知。

九、聯絡人：

1.人事室陳妍伶小姐 (06-2785123 轉 1085)

2.護理學系蔡沛芸小姐(06-2785123 轉 3151)

聯絡人：陳妍伶

聯絡電話：06-2785123-1085

相關網址：[http://sites.cjcu.edu.tw/person/news\\_104120207.html](http://sites.cjcu.edu.tw/person/news_104120207.html)

### 【博士後研究 & 研究助理徵才資訊】

#### 陽明大學 腦科所 誠徵專任研究助理

職缺名稱：專科或學士級研究助理

徵才單位：陽明大學 腦科所 盧俊良醫師實驗室

工作地點：台北榮總及陽明大學

工作內容：臨床收案、檢體處理、資料分析

徵才條件：1.護理、醫檢及生科相關學系畢業

2.對研究工作有興趣、負責任，溝通能力佳。

薪資待遇：比照科技部標準，學士級第一年月薪 31,520 元起，含勞健保，最高 1.5 月年終獎金。

聯絡方式：劉佩怡

E-Mail：pyliu0702@gmail.com

意者請將履歷及相關證照寄至聯絡人信箱，符合條件者將以 e-mail 通知，條件不符者將不另外通知

#### 臺北醫學大學 藥學系 誠徵專任研究助理

工作內容:協助執行計畫、文獻收集整理、問卷調查、資料輸入、行政事務

應徵條件:醫藥公衛相關學士(含)以上學位, 諳文書處理軟體, 具良好英文閱讀及理解能力, 具問卷  
訪談或健保資料庫分析經驗者尤佳

薪資範圍:比照科技部專任助理待遇, 享勞健保

其他福利:工作時間彈性、論文發表機會

工作地點:台北(主要在臺北醫學大學和新光醫院)

工作期間:2016. 1. 31 前起聘, 為期一年

聯絡人: 戈鈺 副教授

聯絡電話: 2736-1661ext6174

E-Mail: nancyko@tmu.edu.tw

## 台北醫學大學誠徵「碩士級」研究助理

工作內容：細胞培養、動物實驗、分生和生化實驗分析、實驗室管理及其他交辦事項。實驗室氣氛融洽，學術研究成果豐碩，歡迎對研究有興趣的同伴加入。

應徵資格：1.生物醫學相關系所「碩士」畢業者。  
2.具研究熱忱，認真好學，個性負責。  
3.具有腎臟疾病相關研究經驗尤佳。

需求人數：1

薪資待遇：依科技部補助專題研究計畫專任助理人員敘薪規定辦理。

福利：員工旅遊、不定期聚餐、地下室美食街員工折扣。

起聘期：面試通過後即可就職。

應徵方式：請將個人履歷表及自我介紹 e-mail 至 14292@s.tmu.edu.tw 邱惠雯 老師

聯絡電話：(02) 22490088 轉 8884

聯絡地址：新北市中和區中正路 291 號 5 樓 腎臟內科實驗室

聯絡人：邱惠雯

聯絡電話：(02) 22490088 #8884

## 高雄醫學大學醫學研究所 師健民教授 誠徵 大學/碩士級研究助理

【工作內容】1.執行研究計畫相關工作（DNA/RNA 萃取、RT-PCR、real-time PCR 等分生實驗）。  
2.研究樣本採集。  
3.研究文獻彙整。  
4.實驗室庶務及其它交辦事項。

【學歷條件】醫技系、昆蟲系、生物技術系、微生物及免疫學研究所等生物、醫、農相關所系所畢業。

【應徵條件】1. 具病毒相關實驗經驗者，優先錄取。  
2. 具良好學習態度及團隊合作能力。  
3. 具邏輯思考與溝通能力，主動細心負責。  
4. 需自備機車。

【起聘日期】隨時，年後上班亦可。

【工作待遇】依科技部研究人員工作酬金支給標準。

【工作性質】全職

【工作時間】週一~週五 09：00~18：00 並依實際研究需要配合調整。

【工作地點】高雄醫學大學 醫學研究所(國際學術研究大樓4樓)

【應徵方式】意者請備：履歷含聯絡資料、最高學歷畢業證書影本、照片、研究及工作經驗、自傳、碩士論文中英文摘要(應徵大學級研究助理則免)，e-mail 至：cmshih@kmu.edu.tw 師健民教授 收。主旨註明「應徵研究助理」。本次聘任採用隨到隨審制度，合格者將通知安排面談，不合格恕不另行通知。

【聯絡人】趙博士；TEL：07-3121101 分機 2136 轉 29；e-mail: d91632003@gmail.com

## 中央研究院生醫所誠徵約聘研究助理

職稱：約聘研究助理

工作地點：台北市 11529 南港研究院路 2 段 128 號中研院生醫所 Dr.林天南 404 實驗室

壹、工作內容：

- 一、研究半乳糖凝集素在腦中風之作用機制
- 二、處理交辦事項

貳、應徵資格：

- 一、生物醫學相關科系畢業。
- 二、有研究興趣且具工作熱忱。
- 三、具分生背景/小鼠操作經驗者尤佳。
- 四、英文佳。

參、應備文件：

- 一、履歷表(含自傳)。
- 二、成績單。
- 三、論文摘要(碩士)(博士)。

肆、應徵注意事項：

請先將應備文件 e-mail 至 [bmltn@ibms.sinica.edu.tw](mailto:bmltn@ibms.sinica.edu.tw) 信箱。

聯絡人：林天南博士聯絡電話：02-2652-3936

地址：台北市 11529 南港研究院路 2 段 128 號中研院生醫所 Dr.林天南 404 實驗室

## 陽明大學癌症研究實驗室徵研究助理

工作職稱：碩士研究助理。

- 工作內容：
1. 細胞分生實驗，具有操作細胞流式儀及分析的經驗。
  2. 有操作老鼠實驗經驗尤佳!
  3. 其他交辦事項。

薪資：此為三年科技部計畫，科技部研究助理薪資，隨時起薪任職!!

工作地點：陽明大學微生物免疫學研究所

應徵條件：生命科學或生物醫學相關系所畢業之碩士。

應徵資料請 mail to : [yc3636@hotmail.com](mailto:yc3636@hotmail.com)

聯絡人：林健平

聯絡電話：28267000 ext. 5615

## [陽明大學/台灣大學] 誠徵 學士級專任研究助理 1 名

- 【工作內容】
- 1.細胞培養
  - 2.細胞分生相關實驗
  - 3.行政作業

【徵才條件】

1. 生醫相關科系畢業，具分生及細胞培養實驗經驗。
2. 個性主動、積極、有學習熱忱。



**【薪資待遇】**

依科技部專任助理標準支薪，聘期為 105 年 2 月 1 日至 105 年 12 月 31 日

**【聯絡方式】**

意者請備：履歷、最高學歷影本、論文摘要電子檔寄至：wcli@ym.edu.tw 黎萬君老師

註明應徵實驗室研究助理。

聯絡人：黎萬君

聯絡電話：02-2826-7255

**臺大生命科學系神經細胞生理實驗室徵求碩士研究助理**

工作內容：1. 細胞培養與分生實驗

2. 基因體資料分析

3. 細胞影像觀察

4. 其他交辦事項

薪資：依科技部研究助理薪資辦理

工作地點：臺灣大學生命科學系/校總區生命科學館 730 實驗室

應徵條件：生命科學或生物醫學相關系所畢業之碩士。

應徵資料請寄：cypan@ntu.edu.tw

聯絡人：潘建源

聯絡電話：02-33662452

**彰化基督教醫院 ▽ 分子醫學研究室 ▽ 誠徵碩士研究助理**

**【基本條件】** 主要工作內容：執行乳癌藥物實驗（含動物及細胞）。

**【工作條件限制】** 科系限制：生命科學相關研究所碩士畢業

工作經驗：1. 癌症藥物研究相關經驗。

2. 近五年內有連續一年以上的動物實驗經驗。

工作技能：1. 自認對研究工作有熱誠，能主動積極參與。

2. 熟小鼠實驗操作，例如管灌、注射、採血、犧牲等。具備腫瘤異體移植、免疫螢光染色、動物活體影像、microRNA 等操作經驗者佳。

3. 熟細胞培養、細胞分析（例如細胞週期、細胞凋亡、訊息傳遞、癌細胞代謝或 DNA 損傷.....）、文獻搜尋。

4. 若具有其他研究能力可應用於癌症藥物研究者，請於履歷中簡述。

5. Microsoft Office 作業軟體（Word、Excel、PowerPoint）。若具其他電腦軟體能力者，請於履歷中簡述。

**【員工福利】** 請參見 [http://www.cch.org.tw/hr/hr\\_2.aspx](http://www.cch.org.tw/hr/hr_2.aspx)

應徵文件：1. 個人履歷（含工作經歷、實驗室經驗、自傳、個人工作專長能力簡介、應徵動機及對這份工作的期望，例如薪資、福利或進修...等）

2. 其他相關實驗經歷認證或研習證明，例如動物實驗相關研習證明、細胞培養研習證明

有意應徵者至 [http://www.cch.org.tw/hr/104-hr\\_3.aspx](http://www.cch.org.tw/hr/104-hr_3.aspx) 投遞履歷。

為能盡快評估面試資格，請依上述說明提供詳盡的履歷資料。合者將盡快約試。

聯絡人：黃小姐 04-7238595 轉 8342

## 長庚大學天然藥物所誠徵碩士級專任助理一名

1. 協助研究計畫內各項實驗工作: Western Blotting, Real-time PCR, RT-PCR, ELISA and Cell Culture 等。具有生物醫學相關背景者尤佳。

2. 協助處理一般行政事務。

聯絡人：楊春茂 教授

聯絡電話：03-2118800 轉 5123

相關網址：<http://163.25.114.16/chuen-mao/index.htm>

E-Mail：chuenmao@mail.cgu.edu.tw

地址：桃園縣龜山鄉文化一路 259 號天然藥物所

## 長庚大學：誠徵生物技術相關領域碩士級專任研究助理一名

1. 應徵資格：具有生技、生命科學相關領域背景者，以及不懼怕跨領域研究。

2. 工作內容：Primary cell culture、western blotting、PCR。

3. 工作地點：長庚大學

4. 待遇：比照科技部標準，享勞健保，另有長庚機構福利。

5. 起聘日期：即日起隨到隨審。

6. 應徵方式：歡迎對研究具有高度熱忱者，自即日起將個人學經歷資料、聯絡方式 E-mail 至 kfle@mail.cgu.edu.tw。資格符合者約談，不合者恕不另行通知。

聯絡人：李健峰 老師

聯絡電話：03-2118800 轉 5345

相關網址：<http://memo.cgu.edu.tw/kin-fong/>

E-Mail：kfle@mail.cgu.edu.tw

## 國立中山大學與科進製藥科技股份有限公司產學合作實驗室誠徵研究助理一名

【工作內容】執行國立中山大學與科進製藥科技股份有限公司產學合作計畫：

【工作地點】新竹生醫園區生技大樓, 新竹縣 30261 竹北市生醫路 2 段 20 號 4 樓

【應徵條件】（一）新竹生醫園區生技大樓

（二）熟細胞培養、蛋白質分析等生物相關實驗。

【薪資待遇】薪資及福利依科技部規定

【起聘日期】104 年 12 月起

【繳交文件】（一）學歷證件影本

（二）履歷表（請附相片、論文著作一覽表、研究專長介紹及論文指導教授）

（三）碩士論文摘要

【受理方式】意者請將上述文件 E-mail 寄至 Donna.Tseng@excelsiorgroup.com.tw

標題請註明：應徵碩士級研究助理-應徵者姓名。

合格人員面試時間、地點個別通知。不合格者恕不另行通知，所有應徵資料，恕不退件，敬請見諒。

聯絡人：曾文芳

聯絡電話：03-6579962 EXT 562

E-Mail：Donna.Tseng@excelsiorgroup.com.tw

## [國立陽明大學] 誠徵 學士/碩士級專任研究助理 1名

### 【工作內容】助理

1. 臨床檢體 DNA/RNA 萃取及基因表現檢測
2. 臨床組織包埋切片及組織免疫染色
3. 行政作業

### 【徵才條件】

1. 生醫相關科系畢業，具分生及細胞培養實驗經驗。
2. 個性主動、積極、有學習熱忱。

### 【薪資待遇】

依科技部專任助理標準，聘期 105 年 1 月 1 日至 105 年 12 月 31 日

### 【聯絡方式】

意者請備：履歷、最高學歷影本電子檔寄至：

wcli@ym.edu.tw 黎萬君老師，註明應徵實驗室研究助理。

聯絡人：黎萬君

聯絡電話：02-2826-7255

E-Mail：wcli@ym.edu.tw

## 臺北市立聯合醫院仁愛院區研究助理

工作職稱：碩士研究助理。

工作內容：1. 細胞分生實驗，具有操作細胞流式儀及分析的經驗。  
2. 其他交辦事項

薪 資：比照科技部研究助理薪資，隨時起薪任職!!

工作地點：陽明大學微生物免疫學研究所及台北榮總

應徵條件：生命科學或生物醫學相關系所畢業之碩士。

煩請將個人資料 mail to : yc3636@hotmail.com

聯絡人：林健平

聯絡電話：28267000 ext.5615

E-Mail：yc3636@hotmail.com

## 臺北市立聯合醫院仁愛院區研究助理

臺北市立聯合醫院仁愛院區研究助理

工作項目：(一)組織包埋及切片。

(二)分子生物學實驗。

(三)其他交辦事項。

此為一年期計畫，先期四個月表現良好則續聘!

應徵條件：生命科學或生物醫學相關系所畢業之碩士，具備 2 年以上相關工作經驗(需檢附證明文件)。薪資比照科技部薪資

應徵方式：請詳閱：<http://website.tpech.gov.tw/job/BulletinDetails.aspx?AfterLoginRID=3408>

聯絡人：翁詩涵；聯絡電話：02-27093600 轉 1161

## 臺北醫學大學病理學科誠徵專任研究助理 一名

徵才條件（學士級或碩士級學位，為計劃助理）

- a. 醫技相關科系或生物醫藥相關畢業。熟悉病理學、細胞生物、生物醫學等生命科學相關領域
- b. 熟悉基本組織病理切片以及相關染色技術者為佳。
- c. 有細胞培養經驗者為佳
- d. 對 cancer biology 有基本知識者佳
- e. 工作態度：主動、認真、負責、具團隊合作精神。

工作內容：

- a. 疾病與腫瘤生物標記的轉譯醫學研究(主要內容:切片染色，IHC，western blot，細胞培養等研究相關試驗)。
- b. 協助管理資料與樣本
- c. 其他交辦事項

【工作地址】台北醫學大學醫學院病理學科

【薪資待遇】(計劃助理，學士級或碩士級)依據科技部專任助理薪資規定核薪 享勞健保，年終 1.5 個月(依到職比例計算)，即日起啟聘，初聘期一年。

【應徵方式】：意者請將履歷表(附照片、含自傳)、碩士論文中英文摘要(應徵碩士級)、其他有利審查相關文件(如成績證明，發表文獻等)、以及聯絡方式(姓名、手機和 e-mail) email 至 chencl@tmu.edu.tw (標題註明：應徵 計劃專任研究助理-姓名)

經審查後若符合條件，面談時間及地點將以電話或 e-mail 另行通知

聯絡人：方博士

聯絡電話：3139

## 林口長庚醫院-血液科誠徵碩士級研究助理一名

一、資格條件：

- (1) 生物相關科系畢。
- (2) 具分子生物技術實驗操作經驗者尤佳。

二、待遇：比照長庚 CMRP。

三、工作地點：林口長庚紀念醫院。

四、工作內容：分子生物技術相關實驗。

五、報名方式：即日起至 2016 年 01 月 31 日止。意者請備履歷表(附照片、E-mail)、自傳、畢業證書影本 E-mail 至 gingbt90g@cgmh.org.tw 或以 A4 格式寄至：33305 桃園縣龜山鄉復興街 5 號 血液腫瘤科(兒童醫院 J 棟二樓大型實驗室) 黃小姐收，信封上請標示應徵碩士級研究助理。

六、聯絡電話：(03)3281200 轉 2367 黃小姐。

七、資格符合者將以電話通知面試，未錄取者不另外通知，個人資料恕不寄回。

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(03)3281200 轉 2367

相關網址：<http://lnkwww/index.htm>

## 成大細解所吳佳慶老師誠徵碩士級專任研究助理

### 應聘條件：

生醫相關領域碩士畢業，具細胞及分子生物學之知識，能獨立操作實驗與分析結果，負責、主動積極、具團隊合作精神

### 工作內容

1. 心血管相關疾病分子機轉
2. 幹細胞培養與分子生物學實驗
3. 動物術後照顧與實驗樣品收集

地點 國立成功大學 吳佳慶老師 組織工程與再生醫學實驗室

薪資待遇 比照國科會薪資

檢附資料 個人學經歷、自傳及照片

遴選機制 書面資料適合者將安排面試，通過者即日起聘

聯絡方式 電話 06-2353535 轉 5302

Email 陳小姐 (z9908072@gmail.com) 或 王先生 (neo.thornbird@gmail.com)

聯絡人：陳嘉儀 聯絡電話：06-2353535 ext. 5302 E-Mail：z9908072@gmail.com

## 陽明大學基因體研究中心誠徵研究助理

國立陽明大學基因體研究中心 誠徵碩士級研究助理 一名

【工作內容】以協助執行科技部計畫為主，以及其他交辦事項。

【工作地點】國立陽明大學 基因體研究中心 曾才郁博士實驗室

【徵求條件】1. 生化或生命科學相關學系畢業，具碩士學位。

2. 具生化、分子生物學相關背景，有細胞培養經驗。

3. 態度積極，對癌生物學及發育學感興趣。

【待遇】依國科會標準(大專院校研究人才延攬方案)，享有健勞保

【聯絡人/連絡方式】意者請備履歷、自傳等相關資料，函寄至 曾才郁博士 E-mail：

tytzeng@ym.edu.tw Tel：(02) 2826-7000 轉分機 6224 曾先生

聯絡人：曾博士 聯絡電話：0228267000#6224 E-Mail：tytzeng@ym.edu.tw

## 成功大學臨床醫學研究所蔡曜聲老師實驗室誠徵研究助理

### 誠徵研究助理：

歡迎對生理與代謝疾病、基因轉殖小鼠有興趣的研究人才加入。

詳細研究方向及實驗室介紹可點選本網站連結參考

<http://myweb.ncku.edu.tw/~yaustsai/index.html>

### 資格需求：

生命科學相關科系碩士學位

薪資比照科技部

請備簡歷（含聯絡電話）、自傳及條列過去研究經驗

以上資料請 e-mail 至 ync1025@gmail.com 鄭小姐，以便安排面談。

聯絡人：鄭宜寧 聯絡電話：06-2353535 ex.4245 E-Mail：ync1025@gmail.com

## 台北醫學大學癌症生物學與藥物研發博士學位學程許凱程助理教授-研究助理

【徵才條件】 生物資訊、生物醫學、藥學、化學或其相關背景碩士學位  
具有蛋白質、化合物藥物機制相關背景佳，若無經驗，肯認真學習亦可。

【職缺名稱】 碩士級研究助理

【徵才單位】 台北醫學大學許凱程助理教授實驗室

【工作地址】 台北醫學大學醫學綜合大樓後棟

【工作內容】 計算藥物篩選開發潛在藥物，協助藥物研發計畫

【薪資待遇】 比照國科會

【聯絡人/連絡方式】 (1).聯絡人：許凱程

(2).電子信箱：piki@tmu.edu.tw

【應徵資料文件】 (1).中文履歷表(需有個人照片)

(2).自傳

(3).專長及論文

(4).最高學歷成績單

(5).連絡方式

(6).工作經驗

應徵方式：請將個人履歷寄給 piki@tmu.edu.tw

聯絡人：許凱程

聯絡電話：0921-562273

E-Mail：piki@tmu.edu.tw

## 台大醫院李柏居醫師徵碩士級研究助理

【工作內容】 胃癌細胞生物學研究

【徵求條件】 生醫或分子生物學相關背景。

【工作地點】 臺北市仁愛路一段一號 臺大醫學院

【工作時間與月休】 周一至周五 9:00~18:00，午休時間為 12:00~13:00。依研究需作調整。

【單位福利】 年終獎金 1.5 個月

【薪資待遇】 比照科技部規定辦理：碩士級第一年月薪 36,050 元。

聯絡人：郭小姐

聯絡電話：02-23123456#88177

E-Mail：e11313@hotmail.com

## 成功大學生物訊息與訊息傳遞研究所 羅竹芳老師 誠徵研究助理

【工作職缺】 碩士級研究助理

【工作內容】 1. 蝦類活體動物試驗，飼養蝦隻並感染 WSSV 後收取樣本作分析  
2. 分子生物學相關實驗

Gene cloning

Gene expression analysis (RNA extraction, RT-PCR, Q-PCR)

Western blotting

3. 其它實驗行政類交辦事項(例如聯絡廠商訂藥品耗材、登記藥品、整理實驗器材等，不需處理報帳)

【徵求條件】 細心

【工作地點】 台南市安南區安明路三段 500 號成功大學安南校區

【工作時間】 09:00-18:00，六日若有實驗需要必須要來顧實驗，有補休。

【公司福利】 依國科會規定，有年終獎金、勞健保

【薪資範圍】 按年資比照國科會辦理

碩士第一年 36,050 元/月起

【需求人數】 1 人

【聯絡人/連絡方式】

聯絡人：黃博士

聯絡方式：email 聯絡 (d94b41003@ntu.edu.tw)

【其他備註】

1. 截止日期：105 年 1 月 31 日

2. 有意應徵者，請將覺得有利審查之資料 email 至 d94b41003@ntu.edu.tw

信件標題請註明「應徵碩士級研究助理-姓名」。

合格者將通知進行面試，其餘恕不退件。

聯絡人：黃博士

聯絡電話：06-384-2448

## 【藥理簡訊編輯委員】

陳文彬、林琬琬、呂增宏、李燕媚、劉朝榮、林滿玉、馬蘊華、吳炳男、王士維、

陳玉芳、黃相碩、許準榕、吳文彬

理事長：符文美