

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 32 屆生醫年會】

1. 本屆生醫年會由台灣生物化學及分子生物學學會主辦，已於 106 年 3 月 25-26 日圓滿結束，感謝各位會員共襄盛舉。
2. 感謝台北醫學大學林建煌教授擔任本學會特別演講講員，給予精彩演講，獲得熱烈回響。講題: Lung fibrosis: from molecular mechanism to drug development。
3. 感謝曾清俊常務理事及許準榕理事擔任本學會專題演講主持人，主題為「Cardiovascular Pharmacology」，並感謝四位演講者分享。
 - 講題一「Investigational Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for the treatment of pulmonary arterial hypertension」
演講人：葉竹來 教授
 - 講題二「Application of hiPSC for disease modeling and precision medicine」
演講人：陳文彬 副教授
 - 講題三「Pro-lymphangiogenic mechanisms of Interleukin-6」
演講人：許銘仁 教授
 - 講題四「Transition from oxidative stress to nitrosative stress underlies impaired brain stem cardiovascular regulation induced by organophosphate poisoning」
演講人：張雅雯 教授

【105 年度台灣藥理學會得獎公告】

- ◇ 李鎮源教授傑出研究獎
獲獎人：中國醫藥大學/生物醫學研究所 湯智昕 教授

- ◇ 杜聰明博士年輕學者獎
獲獎人: 新光吳火獅紀念醫院 劉如芳 助研究員
馬偕醫學院/醫學系 何昱征 助理教授

- ◇ 杜聰明博士研究生論文獎 優等
獲獎人: 成功大學/生物資訊與訊息傳遞研究所 賴謙賢
臺北醫學大學/醫學科學研究所及藥理所 林凡立

- ◇ 杜聰明博士研究生論文獎 佳作
獲獎人: 高雄榮總心臟內科, 中山大學/生物科學系 賴奇正
成功大學/生物資訊與訊息傳遞研究所 廖禹涵
中國醫藥大學/生物醫學研究所 張安辰

『第 32 屆生醫年會-藥理學會會員大會與頒獎』

簡伯武理事長致贈獎牌，感謝第九屆符文美理事長與陳文彬秘書長為本學會勞心勞力。



簡伯武理事長頒贈
湯智昕教授榮獲
李鎮源教授傑出研究獎



何昱征助理教授榮獲
杜聰明年輕學者獎



簡伯武理事長頒贈
賴謙賢同學榮獲
杜聰明博士研究生論文獎優選



林凡立同學榮獲
杜聰明博士研究生論文獎優選

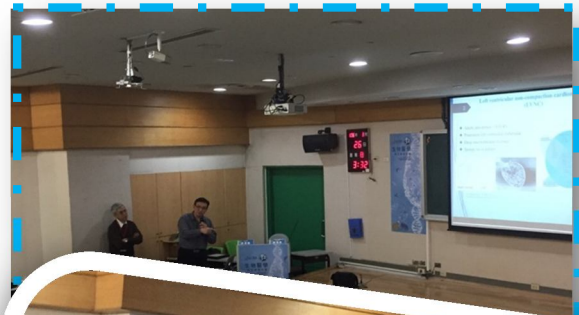


【直擊第三十二屆生醫年會現場】



台灣藥理學會議程	
第 1 教室 MARCH 25 (六)	
09:00-09:16	O25 廖禹涵 (主持人:張文昌)
09:16-09:32	O26 賴奇正
09:32-09:48	O27 張安辰
09:48-10:04	O28 林凡立
10:04-10:20	O29 賴謙賢
10:20-10:35	休息 (大會茶點)
10:35-10:55	開幕式 地點: 致德堂
10:55-12:00	生醫年會大會特別演講 I 演講者: 陳垣崇 院士 地點: 致德堂
12:30-13:30	T1 廠商科技新起研討會 - 斑馬魚核心設施
14:30-15:30	L6 Keynote Speech 主持人: 簡伯武 Lung Fibrosis: from Molecular Mechanism to Drug Development 演講者: 林建煌
15:30-16:30	藥理學會會員大會 / 學會研究獎頒獎 主持人: 簡伯武
第 1 教室 MARCH 26 (日)	
10:00-10:15	休息 (大會茶點)
10:15-11:20	生醫年會大會特別演講 II 演講者: 張子文 執行長 地點: 致德堂
11:20-11:30	大會主體口頭論文競賽頒獎
14:30-15:00	Symposium I: Cardiovascular Pharmacology S37 黃竹東
15:00-15:30	S38 韓文彬
15:30-16:00	S39 許銘仁
16:00-16:30	S40 張雅雯

感謝曾清俊常務理事及許準榕理事擔任本學會專題演講主持人，感謝葉竹來教授、陳文彬副教授、許銘仁教授與張雅雯教授帶來精彩的演講。



『藥理學會之夜活動現場直擊』

本屆藥理學會之夜與會會員共約 160 人，感謝輔仁大學，中國醫藥大學與慈濟大學三所學校帶來的精彩表演





我是神射手

Babababababa~



金門王是我



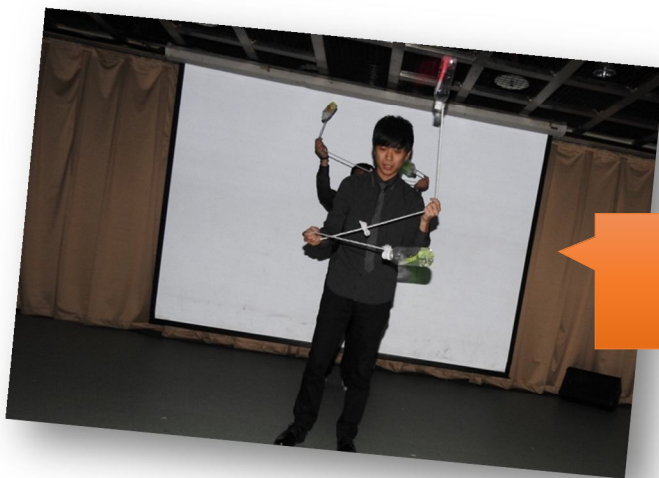
俏皮中帶點性感！！

由慈濟大學所帶來的樂器表演與螢光火舞



表演前先來自
拍一下 YA

這下腰不錯吧？



手忙腳亂中...



我超帥



哥可是苦練很久呢

氣氛嗨到最高-抽獎活動~ 這次秘書處有準備 20 個大獎!!



顏茂雄教授

會不會是我中獎呢

來參加晚宴有吃又有拿
下次要再來參加



蕭水銀教授



符文美前理事長

又要加碼了, 我也想
抽到這些大獎...

會員合照



高朋滿座



氣氛融洽



秘書處工作人員合影

感謝秘書處
協助晚宴進行

【學術研究發展新知】

克服癌症治療抗藥性問題的新分子標的

台大藥理所 鄭景元博士

前言

癌症是引起人類死亡的重大疾病。目前治療癌症仍以切除為主，術後或無法切除者得視需要給予放射性治療或化學藥物治療 (chemotherapy)。隨著新化學藥物的開發，以及標靶治療的蓬勃發展，例如單株抗體 (monoclonal antibody)、酪胺酸激酶的小分子抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 及阻礙細胞生長激素受體的抗體等，使得整體癌症治療的成效有所提升。但許多患者治療一段時間後往往發現腫瘤開始對化療或標靶治療產生抗性，使得治療效果不彰，造成疾病的復發及再次進展。因此抗藥性問題是目前癌症治療急需突破的障礙。

已知癌症抗藥性機轉

一、將藥物自細胞排出 (drug efflux)

腫瘤通常由對藥物敏感 (drug-sensitive) 及不敏感 (drug-resistant) 的異源性惡性癌細胞所組成。隨著化療的進行，對藥物敏感的癌細胞逐漸被殺死，而存活下來對藥物不敏感的癌細胞則隨腫瘤惡化而增多，最終導致藥物治療的失敗。目前熟知此抗藥性機制為癌細胞本身具有降低藥物累積於細胞體內的能力，而此歸因於癌細胞過度表現 ATP-binding cassette (ABC) transporter proteins 所導致。這類蛋白質藉由與 ATP 結合獲得能量，而將藥物幫浦排出細胞外，導致藥物在細胞內的濃度不夠無法毒殺細胞，因而造成抗藥性。目前發現至少有 15 種 ABC 蛋白可以產生對抗癌藥物的抗藥性，當中常見的有 P-glycoprotein (Pgp, MDR1, multidrug resistance protein 1) 及 ABCB1 (PGY1, ATP-binding cassette sub-family B member 1)。由於這類蛋白能與許多藥物相結合，包括 anthracycline、vinca alkaloids、microtubule stabilizing drug，從而產生交叉抗藥，故又稱為「多重抗藥性」(multidrug resistance, MDR) 蛋白 (Gillet *et al.*, 2010)。在臨床上，許多腫瘤如果過度表現這類多重抗藥性蛋白，將會對治療的反應變差，存活率下降。

二、細胞凋亡路徑 (apoptosis pathway)

癌症治療透過藥物或放射治療對腫瘤細胞造成毒性，經由外始式途徑 (extrinsic pathway) 或內始式途徑 (intrinsic pathway) 產生促進細胞凋亡的訊號，使細胞啟動凋亡程序 (programmed death)。這些訊號進而造成粒線體的通透性增加，釋放出細胞色素 c (cytochrome c) 及凋亡蛋白酶 (caspase)，最終引起細胞的凋亡 (apoptosis)。細胞凋亡途徑受到嚴格的調控，促凋亡因子 (pro-apoptotic)，如 Bax，與抑制凋亡因子 (anti-apoptotic)，如 Bcl-2、Bcl-xL 及 IAP (inhibitor of apoptosis protein) 兩者的平衡狀態與否決定細胞是否會進入細胞凋亡路徑。若是腫瘤細胞的細胞凋亡路徑受到抑制，則此腫瘤細胞將會產生抗藥性，因此調控細胞凋亡因子對於細胞多重抗藥性扮演重要角色。

三、DNA 修補路徑 (DNA repair pathway)

許多化療藥物如 anthracyclines、alkylating agents 及含鉑化合物等進入到癌細胞核內破壞其 DNA，使 DNA 嚴重損毀而誘發細胞進入凋亡程序，而細胞在 DNA 受到破壞時也同時啟動 DNA 修補機制以避免細胞走向凋亡。DNA 修補路徑可分為，(1) 直接修補 (direct reversal)；(2) 鹼基切除修補 (base excision repair)；(3) 核苷酸切除修補 (nucleotide excision repair)；(4) 錯誤配對修補 (mismatch repair)；(5) 雙股 DNA 修補 (double-strand DNA repair)。倘若腫瘤細胞因 DNA 修補系統發生突變，導致修補系統過度活躍，則即便腫瘤細胞受到化療藥物影響造成 DNA 損毀，也會因細胞凋亡程序受到抑制而存活下來，抗藥性表現增加。

四、腫瘤的微環境 (microenvironment)

腫瘤細胞在缺氧的環境下 (hypoxia) 會刺激產生 HIF (hypoxia-inducible factor) 表現，其中 HIF-1 α 已證實參與腫瘤細胞適應缺氧環境的相關基因調控，影響腫瘤細胞糖解 ATP 的產生 (glycolytic ATP production)，而使腫瘤細胞延長存活。此外，HIF-1 α 調控上皮細胞轉形成間質細胞 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)，有利於細胞遷移 (cell migration) 及癌細胞遠端轉移 (metastasis)。許多 HIF-1 α 下游基因也受到 ROS 的調控，包括促進血管增生因子 VEGF-A (vascular endothelial growth factor A)、活化葡萄糖運送的 GLUT1、參與癌細胞鐵離子攝取的 TfR1 (transferring receptor 1) 以及抗藥性輸送幫浦 (MDR efflux pumps) 蛋白 Pgp (Seebacher *et al.*, 2016)。另一方面，微環境中也存在著許多不同的基質細胞 (stromal cells)，其中腫瘤相關巨噬細胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 存在於腫瘤的血管周邊或是缺氧區域，能夠促進血管增生 (angiogenesis)、淋巴血管增生 (lymphangiogenesis)、免疫抑制與腫瘤轉移。而在腫瘤周圍微環境受損傷的腫瘤相關纖維母細胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF) 所分泌的 WNT16B 蛋白有助於增強腫瘤的生長和轉移，產生對化療的抗藥性 (Sun *et al.*, 2012)。

五、腫瘤幹細胞 (cancer stem cells, CSC)

腫瘤幹細胞被認為是腫瘤最為原始的細胞，具有自我更新 (self-renewal) 以及分化 (differentiate) 的能力，這些幹細胞被發現能高度表現與多重抗藥性有關的 ABC 轉運蛋白如 Pgp、ABCG2 及 BCRP 等，因此腫瘤幹細胞被推測與多重抗藥性的發生有關。腫瘤幹細胞被認為能轉變為高侵犯性的癌細胞，較為惡性並難以根除，一旦轉移出去後，又將成為新的腫瘤來源，這樣高度分化的特性與細胞抗藥特性的表達可能有關聯 (Zhang *et al.*, 2016)。另外腫瘤幹細胞與周邊微環境的交互作用也會產生藥物抗藥性。

六、致癌基因 (oncogenes) 或腫瘤抑制基因 (tumor suppressor genes) 產生變異

致癌基因與腫瘤抑制基因發生突變皆會造成細胞內訊息傳導路徑的調控紊亂，導致細胞不正常生長。目前已知重要的致癌基因訊息傳導路徑包括 PI3K-Akt-mTOR、Ras-Raf-MAPK 及 NF- κ B 等；而腫瘤抑制基因則有 RB 及 PTEN。許多標靶治療都是針對這些訊息傳導路徑給予阻斷，以達到抑制腫瘤的效果。然而這些訊息傳導路徑調控機制錯綜複雜，腫瘤細胞內上述基因的突變往往導致與正常細胞不同的調控機轉，因此抑制了藥物的毒性而產生抗藥性。臨床上已開始分析患者特定基因的突變與否來評估用藥的療效性。

解決癌症抗藥性問題的新治療策略

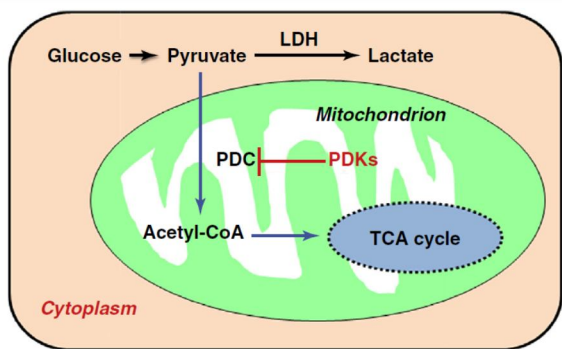
一、Pyruvate dehydrogenase kinase (PDKs)

正常細胞於粒線體進行葡萄糖氧化脫羧反應 (oxidative decarboxylation) 以生合成 ATP，而在無氧情況下葡萄糖則在細胞質轉換為乳酸；然而癌細胞即使在有氧的情況下仍會將葡萄糖轉換為乳酸。癌細胞相較於正常細胞透過有氧糖解反應 (aerobic glycolysis) 消耗更多葡萄糖，稱為 "Warburg effect"。如圖一所示，於粒線體中 Pyruvate dehydrogenase complex (PDC) 負責催化 Pyruvate 轉換為 acetyl CoA，而 Pyruvate dehydrogenase kinase (PDKs) 藉由磷酸化 PDC 抑制其活性。PDKs 在許多腫瘤細胞有高度表現，如多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)、肝癌 (hepatocellular carcinoma) 及惡性膠質瘤 (malignant glioma)。此外，PDK 家族蛋白 (PDK1、PDK2、PDK3 及 PDK4) 的表現與活性受到癌症相關基因的強烈調控；在癌細胞中，PDK1 如同其他糖解酶受到 c-Myc 及 HIF-1 α 的正調控；PDK3 的基因也同樣受 HIF-1 α 誘導表現，進而抑制癌細胞粒線體的呼吸反應 (mitochondrial respiration)；腫瘤抑制基因 p53 則負調控 PDK2 的表現；至於 PDK4 隨不同癌細胞其表現量則有所不同 (Saunier *et al.*, 2016)。越來越多研究報告顯示 PDKs 對於癌細胞的新陳代謝扮演重要的角色，因此可作為對抗癌細胞的分子標的。

對於 PDKs 抑制劑的開發上針對其四個結合位 (binding site) 進行探討：(1) Pyruvate-binding site: DCA 為 pyruvate 的結構類似物，被認為能夠與 ADP 共同結合到 PDK 的 pyruvate-binding site 上，造成 PDK 構型改變而抑制其活性。雖然 DCA 作為 PDKs 抑制劑，其對 PDKs 低專一性以及無法有效率被粒線體所吸收為主要缺點。(2) Lipoamide-binding site: AZD7545、AZ12 及 Nov3r 小分子抑制劑能結合該結合位進而阻止 PDKs 與 PDC 相結合。相較於 DCA 該類抑制劑具有較佳的 PDKs 抑制能力，其生物毒性也較低，因此該結合位對於 PDKs 抑制劑新藥開發深具潛力。(3) Nucleotide-binding site: Radicicol 及 M77976 抑制劑可結合位於 PDKs C端區域的該結合位，Radicicol 透過阻礙 ATP 與 PDKs 結合而達到抑制的效果；而 M77976 則是造成 PDKs 的構型改變。雖然 Radicicol 及 M77976 能有效抑制 PDKs 活性，但對於其他同樣具有 nucleotide-binding site 的 kinase 可能也會有結合效果，導致細胞產生生物毒性及副作用，因此該結合位作為新藥開發上具有高挑戰性。(4) Allosteric site: 該結合位為一段位於 PDKs N端區域的 ligand，其作用機制仍不清楚。Pfz3 抑制劑在不改變 PDK 構型下透過該結合位抑制 PDK2 活性；而另一抑制劑 phenylbutyrate 則能夠抑制 PDK1、

PDK2 及 PDK3 活性。該結合位對於 PDKs 抑制劑開發可作為另一研究重點 (Zhang *et al.*, 2015)。

圖一、PDKs 於 pyruvate 代謝反應中負調控 PDC 活性 (Zhang *et al.*, 2015)。



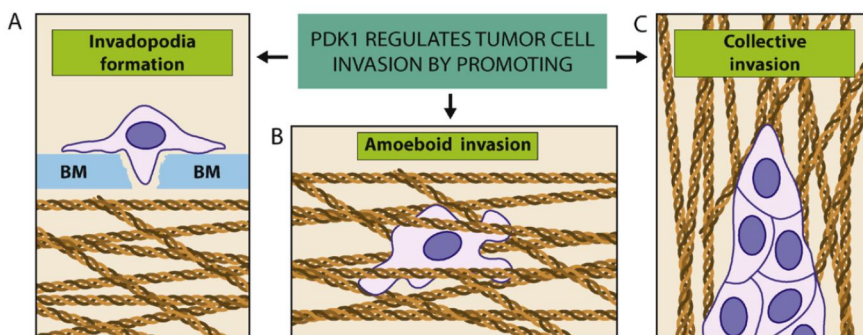
Drug Discovery Today

二、3-Phosphoinositide dependent protein kinase-1 (PDK-1)

PDK-1 為一種 serine/threonine kinase，屬於 AGC kinase 家族蛋白成員 (cAMP-dependent, cGMP-dependent and protein kinase C)。當胞外配體 (extracellular ligand) 結合到細胞膜上的受體，如 tyrosine kinase receptor，此時 PDK-1 負責將胞外訊號由受體傳遞給細胞質蛋白，啟動下游的訊息傳遞，其中最為熟知為 PI3K-Akt 訊傳路徑，PDK-1 藉由磷酸化 Akt(Thr308) 使 Akt 活化，而該訊傳路徑的活化對於癌細胞的進展也具有一定程度的重要性。此外 PDK-1 也被證實參與不同細胞或組織的細胞遷移，包括內皮細胞、乳腺上皮細胞、平滑肌細胞、T 淋巴細胞以及嗜中性顆粒細胞 (Gagliardi *et al.*, 2015)。

研究顯示 PDK-1 對於腫瘤侵犯與擴散過程也有著關鍵性的角色，腫瘤細胞轉移之前首先需利用 invadosomes 以蛋白降解方式 (proteolytic cleavage) 突破結締組織 ECM (extracellular matrix) 及基底膜 (basement membrane) (圖二 A)，而此時 PI3K-Akt 訊傳路徑處於活化狀態。研究顯示乳癌細胞侵襲偽足 (invadopodia) 的形成及其蛋白降解能力仰賴於 PI3K p110 α 次單元的表現及活性，並透過 PDK-1 與 Akt 將訊息往下游傳遞，因此透過抑制 PDK-1 與 Akt 可以有效防止 invadopodia 形成。此外某些腫瘤細胞侵犯 ECM 時不需進行蛋白降解，而是利用 PDK-1 活化 ROCK1 蛋白所調控的變形侵犯方式 (amoeboid invasion) 使癌細胞轉移 (圖二 B)。另一方面，在乳癌細胞中 PDK-1 過度表現能造成 myosin kinase MRCK α 訊傳路徑的活化，促進集體侵犯型癌細胞 (collective type of cancer invasion) 形成 (圖二 C) (Gagliardi *et al.*, 2015)。

人類癌細胞的形成常歸因於胞內關鍵性訊傳路徑的調控異常所導致，而當中大部分為 PDK-1 上游訊號蛋白產生變異，如 tyrosine kinase receptor 過度活躍、PI3K 持續性活化以及 PTEN 功能異常，此外 PDK-1 下游因子如 Akt、p90RSK、p70S6K、PKC 及 SGK 對於癌細胞惡化與擴散則有關聯。研究顯示 PDK-1 在乳癌、前列腺癌、食道癌、黑色素瘤、急性骨髓性血癌中其基因或蛋白表現有上升的趨勢，當 PDK-1 表現或活性受到抑制時，實驗結果顯示能夠有效阻礙癌細胞生長及轉移，進而導致癌細胞死亡。總合上述，PDK-1 作為重要的訊息蛋白調控細胞內重要的訊息傳遞路徑，並能夠影響癌細胞的生長進程，因此適合作為癌症治療藥物開發的分子標的。



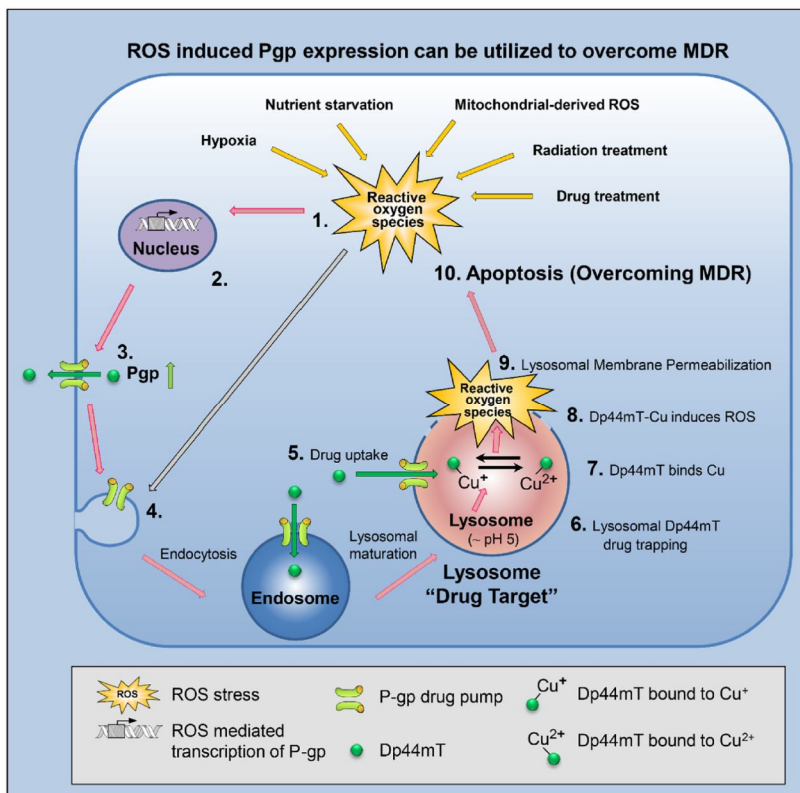
圖二、PDK-1 參與不同類型的癌細胞侵犯 (Gagliardi *et al.*, 2015)。

三、Lysosomal P-glycoprotein

生為 ABC 運送蛋白, Pgp 能夠協助運送的受質相當廣泛, 包含一些帶電荷或中性的藥物以及毒素分子 (Gillet *et al.*, 2010)。儘管 Pgp 被認為是造成癌細胞抗藥性的主要蛋白之一, Pgp 也表現於正常組織細胞中負責正常生理反應所需的物質運送。從另一角度來看, Pgp 控制細胞攝取藥物分子之濃度並促使藥物代謝, 幫助細胞抵抗 ROS 或是 cadmium 相關之逆境, 藉此保護正常細胞。Pgp 的表現除了受到 HIF-1 α 所調控外, 研究顯示 insulin 能活化 NF- κ B 促使細胞表現 Pgp。在 doxorubicin-resistant 乳癌細胞中 heat shock factor 1 及 heat shock protein 27 則是經由抑制 NF- κ B 活性而使 Pgp 表現下降。此外 AP-1 在某些細胞株中可誘導 Pgp 表現, 但在其他細胞株則為抑制表現。FOXO1 及 FOXO3 則是透過活化 PI3K-Akt 及其下游 WNT 訊傳路徑誘導 Pgp 表現 (Seebacher *et al.*, 2016)。

Pgp 於內質網進行蛋白轉譯隨後於高基氏體進行醣基化修飾, 經由 membrane protein-containing vesicles 或是 endosomes 運送到細胞膜, 而 Pgp 也發現分佈於蛋白酶體 (proteasome) 及溶酶體 (lysosome) 上 (Katayama *et al.*, 2013)。除了 Pgp 之外研究顯示, 其他 MDR 相關蛋白如 MRP1 及 ABCG2 也存在於溶酶體上, 且仍具有藥物運送幫浦的能力。基於上述結果, 研究人員開發出 Dp44mT (di-2-pyridylketone 4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone) 能夠利用 lysosomal Pgp 作用機制達到殺死 MDR 癌細胞的效果。Dp44mT 為 Pgp 受質分子, 實驗結果顯示 Dp44mT 及其衍生物本身具有顯著的抗腫瘤活性, 當 Dp44mT 透過 lysosomal Pgp 進入到溶酶體內後, 此時 Dp44mT 處於溶酶體內的酸性環境下 (pH~5) 促使本身帶正電荷, 造成 Dp44mT 對溶酶體膜通透性降低, 滯留於溶酶體內並逐漸累積其含量, 進而對表現

Pgp 蛋白細胞株產生毒性。另一方面, Dp44mT 能夠結合溶酶體內的銅離子形成帶正電荷之金屬複合體並同樣滯留於溶酶體內, 具氧化還原活性的銅-Dp44mT 複合體能夠誘發胞內 ROS 形成, 促進溶酶體膜通透性增加並誘發細胞凋亡 (圖三)。因此, 轉而利用 Pgp 本身的運作機制可作為開發 MDR 癌細胞治療新藥物的思考方向, 如 Dp44mT 及其衍生物 (Seebacher *et al.*, 2016)。



圖三、Dp44mT 利用 lysosomal Pgp 克服癌細胞抗藥性問題 (Seebacher *et al.*, 2016)。

四、Adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK)

AMPK 為一異源性三聚體 serine/threonine kinase，作為細胞能量狀態 (AMP/ATP 比例) 感應訊息分子。研究顯示 AMPK 活化能夠拮抗癌細胞增生，AMPK 活化劑 metformin 能夠抑制 mitochondrial complex I 來干擾粒線體呼吸鏈反應，並使內生性 ROS 含量降低，進而減少氧化壓力以及 DNA 的損毀與突變，此外 metformin 對 mitochondrial complex I 的抑制效果也導致胞內 AMP/ATP 比值升高，活化 LKB1-AMPK 訊傳路徑而造成癌細胞生長停滯及走向凋亡 (Zhang & Guo, 2016)。

前述已提到 PI3K-Akt-mTOR 為腫瘤生成的關鍵訊傳路徑之一，當癌細胞處在低能量以及逆境環境下，活化態 AMPK 會磷酸化 TSC2，造成 Rheb-GDP 累積並抑制 mTORC1 訊傳路徑，使其下游 p70S6Ks 與 4E-BPs 去磷酸化，最終抑制蛋白合成及細胞生長。另外活化 AMPK 也能磷酸化 p53、誘發細胞生長停滯與凋亡、產生自噬作用、抑制 ERK1/2、EGFR 及 HER2 (Ma *et al.*, 2014)。

在乳癌及肝癌的研究發現，透過 AMPK 的活化能夠抑制 MDR 相關基因的表現，如 MRP1 及 Pgp。研究顯示 metformin 加上 5-fluorouracil 能藉由調控 AMPK-mTOR 訊傳路徑抑制 HIF-1 α 、MRP1 及 Pgp 的表現，進而降低肝癌細胞的抗藥能力。而在乳癌細胞中 metformin 則是抑制 Akt-NF- κ B 訊號及 CREB，提高細胞對藥物的敏感性。文獻報導 AMPK 也能夠抑制上皮-間質轉化，此轉化給予癌細胞具備高度侵犯與轉移之能力。目前已知 AMPK 抑制 EMT 機制包括 (1)乳癌:抑制 TGF β 訊號;(2)肺腺癌:抑制 STAT3 磷酸化;(3)前列腺癌:促進 *miR30a* 並抑制 *SOX4* 的基因表現 (Zhang *et al.*, 2016)。

由上述可知，AMPK 對於癌細胞的生長、轉移以及抗藥性皆存在相關的調控機制，因此可作為癌症治療的分子標的。

結語

癌細胞本身調控機制的變異性及抗藥性機轉的多樣性，使得新藥開發面臨著嚴峻挑戰，透過對抗藥性機轉的深入研究能夠提供我們不同的思考方向，而未來在研發策略上需注意幾項要點:(1) 提升藥物對分子標的的專一性:細胞內存在許多構形相似但功能不同的蛋白或分子，高專一性代表藥物只對目標分子有高度親和力，避免與胞內其他受質作用而產生不必要的副作用，而低藥物使用劑量也可降低細胞毒性;(2) 開發影響蛋白質的交互作用的藥物分子:蛋白質的交互作用是細胞中訊息傳遞的媒介，是具潛力的藥物標的，癌細胞往往因為胞內蛋白質突變而改變與原有受質蛋白的作用機制，使得其胞內代謝調控趨勢與正常細胞不同。因此針對特定癌細胞當中的變異蛋白分子作為小分子藥物開發目標是一個值得研究的新趨勢;(3) 研究平台與實際臨床情況的差距性:實驗室所培養腫瘤細胞株，已適應腫瘤天然微環境之外的人工環境，這些細胞株基因的變異和患者腫瘤因其天然微環境誘導的基因改變，存在遺傳分化上之差異，可能導致無法準確預測新藥物在癌症患者臨床治療之效益。

參考文獻

- Gagliardi, P.A., di Blasio, L. and Primo, L. (2015). PDK1: A signaling hub for cell migration and tumor invasion. *Biochim Biophys Acta* **1856**, 178-188.
- Gillet, J.P. and Gottesman, M.M. (2010). Mechanisms of multidrug resistance in cancer. *Methods Mol Biol* **596**, 47-76.
- Katayama, K., Noguchi, K. and Sugimoto, Y. (2013). FBXO15 regulates P-glycoprotein/ABCB1 expression through the ubiquitin--proteasome pathway in cancer cells. *Cancer Sci* **104**, 694-702.
- Ma, J., Guo, Y., Chen, S., Zhong, C., Xue, Y., Zhang, Y., *et al.* (2014). Metformin enhances tamoxifen-mediated tumor growth inhibition in ER-positive breast carcinoma. *BMC Cancer* **14**, 172.
- Saunier, E., Benelli, C. and Bortoli, S. (2016). The pyruvate dehydrogenase complex in cancer: An old metabolic gatekeeper regulated by new pathways and pharmacological agents. *Int J Cancer* **138**, 809-817.
- Seebacher, N., Lane, D.J., Richardson, D.R. and Jansson, P.J. (2016). Turning the gun on cancer: Utilizing lysosomal P-glycoprotein as a new strategy to overcome multi-drug resistance. *Free Radic Biol Med* **96**, 432-445.
- Sun, Y., Campisi, J., Higano, C., Beer, T.M., Porter, P., Coleman, I., *et al.* (2012). Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B. *Nat Med* **18**, 1359-1368.
- Zhang, S.L., Hu, X., Zhang, W., Yao, H. and Tam, K.Y. (2015). Development of pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors in medicinal chemistry with particular emphasis as anticancer agents. *Drug Discov Today* **20**, 1112-1119.
- Zhang, H.H. and Guo, X.L. (2016). Combinational strategies of metformin and chemotherapy in cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* **78**, 13-26.

【學術研究發展新知】

基因編輯技術-- CRISPR/Cas9 研究及應用

台中榮民總醫院醫學研究部/中山醫學大學藥理學科

楊境評 博士/關宇翔 教授

前言

這幾年來，「基因編輯技術」無疑是近年來最受矚目的生物科技。科學家們發現Cas9酵素在某些RNA的帶領之下，可以將錯誤的基因剪下來，然後再貼上正確的基因，甚至可以重新插入、刪除或取代特定DNA中的核酸。基因編輯被廣泛應用於基礎生醫研究上，而這項技術也同樣適用於農業技術，可以改良農作物的生產方式，藉由增加作物產量以解決不少國家面臨的糧食短缺問題。目前科學家已經將CRISPR/Cas9基因編輯技術成功地應用於哺乳動物細胞、植物、斑馬魚及大、小鼠實驗動物模式上，因此CRISPR/Cas9基因編輯技術已經成為當代最有效率的分子生物工具，並積極朝向基因治療應用邁進。

CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) 研究史

1987年，Ishino et al., 等人在大腸桿菌(*Escherichia coli*) K12菌株中的鹼性磷酸酶同功酶基因(alkaline phosphatase)中發現一段名為*iap*的基因，定序之後發現在*iap*附近有五段由29個鹼基所構成排列為具有32個直接重複核苷酸作為間隔的重複序列。當時對於這段序列的生物意義仍未知[1]。2002年，Jansen et al., 等人在細菌和古生菌中觀察到基因末端，會有一段DNA序列緊接著一段它自己的反向序列，然後再接一段大約30 鹼基像是隨機排列而成的DNA序列。然後再緊接著一段與前面DNA序列相同的DNA片段，之後再接另外一個空格DNA。在一個微生物的基因組中，這種情況可以出現好多次，不過每一個奇怪的序列都可以由不同的重複片段和空格片段組成。於是將這樣的序列命名為“clustered regularly interspaced short palindromic repeats”(CRISPR)[2]。同時發現這些序列在5'端總是伴隨著一群特定的基因“cas cassette”，並命名為CRISPR-associated genes (Cas)。而每個Cas基因，依據發現時間與後來的整理，命名為Cas1、Cas2、Cas3……依此類推。目前已經發現了Cas1-Cas10等多種類型的Cas基因(表一)。Cas基因與CRISPR序列共同進化，形成了在細菌中高度保守的CRISPR/Cas系統。

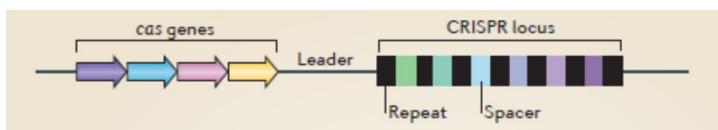
2007年，Barrangou et al., 等首次發現並證明細菌可能利用CRISPR系統對抵抗病毒入侵。[3]。Marraffini et al., 等人於2008年發現細菌CRISPR系統能阻止外源質粒的轉移，首次利用實驗驗證了CRISPR系統的功能[4]。之後研究人員很快發現CRISPR系統在醫學中的潛在價值，使其成為研究的熱點。

表一、Major Cas proteins [5]

Protein	Distribution	COG	Process	Function
Cas1	Universal	COG1518	Spacer acquisition	DNase, not sequence specific, can bind RNA; present in all Types; structure available for several Cas I proteins
Cas2	Universal	COG1343, COG3512	Spacer acquisition	Small RNase specific to U-rich regions; present in all Types; structure available from <i>Thermus thermophilus</i> and <i>Sulfolobus solfataricus</i> and others
Cas3	Type I signature	COG1203, COG2254	Target interference	DNA helicase; most proteins have a fusion to HD nuclease
Cas4	Type I, II	COG1468	Spacer acquisition	RecB-like nuclease with exonuclease activity homologous to RecB
Cas5	Type I	COG1688, RAMP	crRNA expression	RAMP protein, endoribonuclease involved in crRNA biogenesis; part of CASCADE
Cas6	Type I, III	COG1583, COG5551, RAMP	crRNA expression	RAMP protein, endoribonuclease involved in crRNA biogenesis; part of CASCADE; structure available from <i>P. furiosus</i>
Cas7	Type I	COG1857, COG3649, RAMP	crRNA expression	RAMP protein, endoribonuclease involved in crRNA biogenesis; part of CASCADE
Cas8	Type I	Not determined	crRNA expression	Large protein with McrA/HNH-nuclease domain and RuvC-like nuclease; part of CASCADE
Cas9	Type II signature	COG3513	Target interference	Large multidomain protein with McrA-HNH nuclease domain and RuvC-like nuclease domain; necessary for interference and target cleavage
Cas10	Type III signature	COG1353	crRNA expression and interference	HD nuclease domain, palm domain, Zn ribbon; some homologies with CASCADE elements

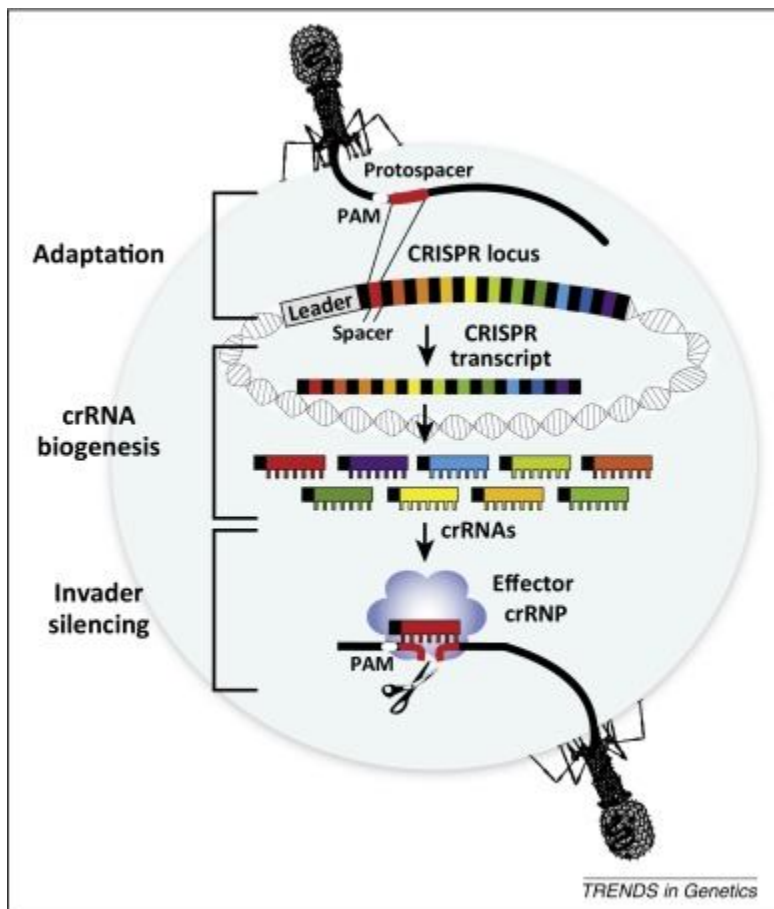
CRISPR系統原理

目前CRISPR的基本結構已逐漸被確定，是由短小且高度保守的repeat序列與長度相似的非重複的spacers序列間隔排列所組成(圖一)。Repeats序列長度一般為25至50個鹼基對；Spacers序列約為26到72個鹼基對。此外一組約由4~10個保守基因序列組成在CRISPRs周圍，稱之為CRISPR-associated sequences (CASs)。在CAS蛋白中已鑑定出核酸內切酶、核酸外切酶、螺旋酶、RNA-和DNA-結合等結構區域，因此，認為CAS蛋白參與CRISPR的轉錄、加工和外來基因序列的降解等過程。



圖一、CRISPR的基本結構[6]。

CRISPR系統引導的免疫機制分為三個階段(圖二):獲得(acquisition) 表現(expression) 干擾(interference)。當外來的DNA或質粒的小段 DNA入侵整合到細菌的CRISPR序列中，會產生一個新的Repeat-Spacer。在一些系統中，外源 DNA的protospacer旁有一段可以讓CRISPR/Cas系統辨識入侵DNA的特殊片段protospacer-associated motif (PAM)。CRISPR序列在前導序列 (leader sequence)的驅動下轉錄出一條前體 CRISPR RNA (pre-CRISPR RNA, pre-crRNA)，隨後 pre-crRNA 被特定的核酸內切酶加工成短的 CRISPR RNA(crRNA)，每段包含不同的間隔序列和部分重複序列。這些短的crRNA 與入侵的DNA 或 RNA配對，指引特定



的Cas酶降解外源核酸。除了使用crRNA來比對外，有時還需要另一段特別的RNA（tracrRNA）來輔助尋找病毒DNA。根據CRISPR的進化、序列、基因座結構和組成的不同，可以將CRISPR系統分成三個類型[5, 6]。

圖二、Overview of the CRISPR/Cas pathways [7]。

CRISPR/Cas 系統分類

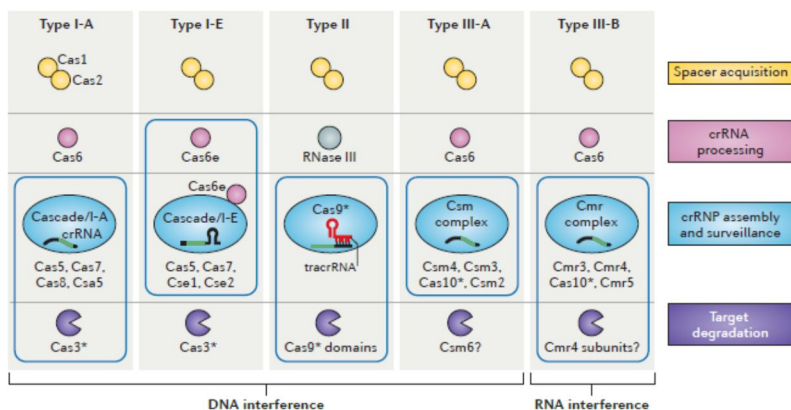
目前CRISPR系統分為三型(圖三)。三種類型的CRISPR/Cas系統的分佈有所不同。第一型CRISPR系統表現在細菌和古細菌中；第二型CRISPR系統僅存在於細菌中；第三型CRISPR大多存在於古細菌中，只有少數的細菌是第三型[8]。

第一型和第三型CRISPR需要與Cas蛋白形成複合體才有作用[9]。第一型CRISPR主要和Cas3形成複合物，Cas3的產物是個酵素，同時擁有核酸酶和解旋酶的功能來切斷DNA以及把雙股DNA打開成單股。藉由Cascade-crRNA複合物去辨識互補的DNA，再經由Cas3核酸酶進行DNA降解[10-12]。

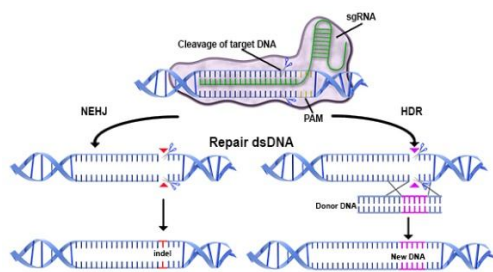
第二型CRISPR僅透過擁有RNA processing和target destruction功能的Cas9蛋白參與其作用[13]。Cas9蛋白包含RuvC和HNH核酸酶的活性，分別負責crRNA互補鏈和非互補鏈的切割[14]。Cas9蛋白和由crRNA與tracrRNA形成的single guide RNA (sgRNA)結合，進一步讓RNase III加工形成成熟的crRNA，使得Cas9/tracrRNA/crRNA複合體發揮辨識並降解入侵的外源性DNA[15]。Cas9內切酶在sgRNA分子的引導下對特定定位點的DNA進行切割，形成雙鏈DNA缺口，然後細胞會借助homology-directed repair (HDR)或者non-homologous end joining (NHEJ)對斷裂的DNA進行修復(圖四)。如果細胞通過同源重組機制進行修復，會用另外一段DNA片段填補斷裂的DNA缺口，因而會引入一段新的遺傳信息。

第三型CRISPR與第一型較為類似，它是藉由一個包含Csm或Cmr蛋白與Cas6蛋白的複合體與pre-crRNA結合並且加工處理pre-crRNA形成crRNA，透過這樣複雜的複合體來辨識與降解

互補的DNA 序列。第三型CRISPR又分A和B兩型。III A型CRISPR的目標是質體DNA[4]；而III B型所針對的目標是單股RNA[16]。



圖三、CRISPR/Cas 系統模型[6, 17]



http://www.vhbio.com/article/Automated_CRISPR_Analysis.html

圖四、Nuclease-induced double-strand breaks can be repaired by NHEJ or HDR pathways.

CRISPR/Cas9 基因編輯技術應用進展

- 利用 CRISPR/Cas9 在實驗動物體內成功切除 HIV DNA 片段

Kaminski et al., 等人利用 rAAV 載體運送系統將 CRISPR/Cas-9 分子送到 HIV-1 轉基因小鼠和大鼠這兩種轉基因動物的血液中兩週後，研究人員分析了大腦、心臟、腎臟、肝臟、肺部和脾臟，證實 HIV-1 的特定 DNA 片段都被從病毒基因組中切除。同時顯著降低了循環血液淋巴細胞中病毒基因表現量[18]。這可能能夠發展根除病人體內的 HIV-1 DNA 治療方式的潛力。

- 對瘧蚊的基因進行編輯

Gantz et al., 等在 2015 年利用 CRISPR/Cas9 對 *Anopheles stephensi* 瘧蚊的基因進行編輯，使瘧蚊體內表現兩種能夠針對惡性瘧產生作用的 m1C3 及 m2A10 單鏈抗體。同時此兩種基因能夠以 99.5% 遺傳率傳遞給後代。帶有這 2 種基因的瘧蚊，其唾液腺中找不到惡性瘧的孢子體，能有效的抑制瘧原蟲的傳染[19]。Hammond et al., 則是利用 CRISPR-Cas9 技術讓帶有一個突變的生殖基因 *Anopheles gambiae* 瘧蚊，自動將另一條染色體上對應的正常基因進行編輯修改，最後變成兩個突變基因，使瘧蚊產出不孕的雌蚊後代[20]。

- 恢復視覺受損老鼠視力

2016 年，Suzuki et al., 等人首次證實，基於 CRISPR 的技術能夠將 DNA 插入到非分裂細胞 (non-dividing cells) 的標的位置。研究團隊優化 NHEJ 機制，他們創建了一個由核酸雞尾

酒組成的 insertion package，並將其稱為 homology-independent targeted integration (HITI)。研究人員利用帶有 GFP 的 HEK293 細胞株證實了 HITI 嵌入目標基因的效率較其他方式高出許多。進一步地在視網膜色素變性的大鼠動物模型中利用 HITI 將色素性視網膜炎時損傷的基因 *Mertk* 送到實驗動物的眼睛中。*Mertk* 基因中的 exon 2 藉由 HITI 置入後，成功表現 *Mertk* 蛋白同時也維持視網膜中外核層的厚度。透過一些檢測更證實 HITI 能有效置入標的基因並達到一定程度的療效[21]。

結語

CRISPR基因編輯技術無疑是本世紀以來最受矚目的生物技術之一。隨著精準醫學時代的來臨，CRISPR/Cas9技術在臨床疾病診療中的運用範圍將不斷擴大。然而，此技術的發展目前尚不夠成熟，存在較大的脫靶危險，對人體正常細胞存是否在毒性及副作用還有待考證。因此，對其存在的安全性、精準性、倫理性等問題仍需要進行深入的研究與探討。儘管現在對CRISPR/Cas9的研究還需不斷改善，但這項技術的出現為個體化治療奠定了基礎，開闢了基因治療新時代。

參考文獻

1. Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, Amemura M, Nakata A. Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol.* 1987;169(12):5429-33. PubMed PMID: 3316184; PubMed Central PMCID: PMC213968.
2. Jansen R, Embden JD, Gastra W, Schouls LM. Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Mol Microbiol.* 2002;43(6):1565-75. PubMed PMID: 11952905.
3. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science.* 2007;315(5819):1709-12. doi: 10.1126/science.1138140. PubMed PMID: 17379808.
4. Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR interference limits horizontal gene transfer in staphylococci by targeting DNA. *Science.* 2008;322(5909):1843-5. doi: 10.1126/science.1165771. PubMed PMID: 19095942; PubMed Central PMCID: PMC2695655.
5. Bhaya D, Davison M, Barrangou R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation. *Annu Rev Genet.* 2011;45:273-97. doi: 10.1146/annurev-genet-110410-132430. PubMed PMID: 22060043.
6. van der Oost J, Westra ER, Jackson RN, Wiedenheft B. Unravelling the structural

- and mechanistic basis of CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(7):479-92. doi: 10.1038/nrmicro3279. PubMed PMID: 24909109; PubMed Central PMCID: PMC4225775.
7. Terns RM, Terns MP. CRISPR-based technologies: prokaryotic defense weapons repurposed. *Trends Genet.* 2014;30(3):111-8. doi: 10.1016/j.tig.2014.01.003. PubMed PMID: 24555991; PubMed Central PMCID: PMC3981743.
 8. Terns MP, Terns RM. CRISPR-based adaptive immune systems. *Curr Opin Microbiol.* 2011;14(3):321-7. doi: 10.1016/j.mib.2011.03.005. PubMed PMID: 21531607; PubMed Central PMCID: PMC3119747.
 9. Wang R, Preamplume G, Terns MP, Terns RM, Li H. Interaction of the Cas6 ribonuclease with CRISPR RNAs: recognition and cleavage. *Structure.* 2011;19(2):257-64. doi: 10.1016/j.str.2010.11.014. PubMed PMID: 21300293; PubMed Central PMCID: PMC3154685.
 10. Haurwitz RE, Jinek M, Wiedenheft B, Zhou K, Doudna JA. Sequence- and structure-specific RNA processing by a CRISPR endonuclease. *Science.* 2010;329(5997):1355-8. doi: 10.1126/science.1192272. PubMed PMID: 20829488; PubMed Central PMCID: PMC3133607.
 11. Wiedenheft B, Zhou K, Jinek M, Coyle SM, Ma W, Doudna JA. Structural basis for DNase activity of a conserved protein implicated in CRISPR-mediated genome defense. *Structure.* 2009;17(6):904-12. doi: 10.1016/j.str.2009.03.019. PubMed PMID: 19523907.
 12. Wiedenheft B, van Duijn E, Bultema JB, Waghmare SP, Zhou K, Barendregt A, et al. RNA-guided complex from a bacterial immune system enhances target recognition through seed sequence interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(25):10092-7. doi: 10.1073/pnas.1102716108. PubMed PMID: 21536913; PubMed Central PMCID: PMC3121849.
 13. Garneau JE, Dupuis ME, Villion M, Romero DA, Barrangou R, Boyaval P, et al. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature.* 2010;468(7320):67-71. doi: 10.1038/nature09523. PubMed PMID: 21048762.
 14. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012;337(6096):816-21. doi: 10.1126/science.1225829. PubMed PMID: 22745249.
 15. Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, Gonzales K, Chao Y, Pirzada ZA, et al. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature.* 2011;471(7340):602-7. doi: 10.1038/nature09886. PubMed PMID: 21455174; PubMed Central PMCID: PMC3070239.

16. Hale CR, Zhao P, Olson S, Duff MO, Graveley BR, Wells L, et al. RNA-guided RNA cleavage by a CRISPR RNA-Cas protein complex. *Cell*. 2009;139(5):945-56. doi: 10.1016/j.cell.2009.07.040. PubMed PMID: 19945378; PubMed Central PMCID: PMC2951265.
17. Makarova KS, Haft DH, Barrangou R, Brouns SJ, Charpentier E, Horvath P, et al. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(6):467-77. doi: 10.1038/nrmicro2577. PubMed PMID: 21552286; PubMed Central PMCID: PMC3380444.
18. Kaminski R, Bella R, Yin C, Otte J, Ferrante P, Gendelman HE, et al. Excision of HIV-1 DNA by gene editing: a proof-of-concept in vivo study. *Gene Ther*. 2016;23(8-9):696. doi: 10.1038/gt.2016.45. PubMed PMID: 27488023.
19. Gantz VM, Jasinskiene N, Tatarenkova O, Fazekas A, Macias VM, Bier E, et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(49):E6736-43. doi: 10.1073/pnas.1521077112. PubMed PMID: 26598698; PubMed Central PMCID: PMC4679060.
20. Hammond A, Galizi R, Kyrou K, Simoni A, Siniscalchi C, Katsanos D, et al. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nat Biotechnol*. 2016;34(1):78-83. doi: 10.1038/nbt.3439. PubMed PMID: 26641531; PubMed Central PMCID: PMC4913862.
21. Suzuki K, Tsunekawa Y, Hernandez-Benitez R, Wu J, Zhu J, Kim EJ, et al. In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature*. 2016;540(7631):144-9. doi: 10.1038/nature20565. PubMed PMID: 27851729; PubMed Central PMCID: PMC5331785.

【藥物發展新知】

奈米藥物的近期發展與標靶策略

長庚大學 藥理學科 呂怡青博士

奈米醫學的發展

由於奈米科技的發展，讓材料科學的應用研究整個蓬勃發展起來。在2016年就有數以萬篇關於奈米科技的研究發表，其中有近五千篇為應用於醫學相關領域之研究。顯現奈米科技於生物醫學領域有相當大的可應用性。美國食品藥物管理局(FDA)在2014年宣布奈米粒子的通常範圍為1-100奈米，若粒子在1000奈米以下，當其被設計具有由大小引起的特性存在時，可被視為是奈米粒子。歐洲科學基金會定義奈米醫學為一門利用分子工具與分子知識來診斷，治療和預防疾病和創傷性損傷、緩解疼痛，保護和改善人體健康的科學技術。奈米藥物的主要目的為藉由改變藥物的藥物動力學與組織分佈，從而達到改善藥物的治療指數 (therapeutic index) 之目的。雖然奈米藥物可廣泛應用於治療各種疾病，抗癌藥物的開發仍為各大藥廠或研發團隊的主要目標。自1990年代奈米藥物初發展迄今已有數十種奈米藥物被美國食品藥物管理局或歐洲藥品管理局(European Medicines Agency)核准臨床使用，概分為幾大類：脂質類奈米粒子如微脂體 (liposome)、高分子聚合物奈米粒子 (polymeric nanoparticles)、無機類奈米粒子 (inorganic nanoparticles)、微胞 (micelles)，與其他類型的奈米藥物如奈米晶體 (nanocrystals)、蛋白質奈米粒子 (protein nanoparticles) 或其他載體等；應用範圍相當廣泛，包括癌症治療藥物、抗生素、顯影劑、疫苗或麻醉劑等[1-3]。

有趣的是，對於原始藥物來說，把藥物奈米製劑化，並非讓藥物變得更小，反而是把藥物變大顆了；將藥物變成了奈米粒子的型態，可以想像成將藥物打包成一個個包裹時，像小分子藥物般的被動擴散特性相對就不明顯了，反而會類似於外來物而被細胞與蛋白所辨認；原先藥物本身所造成的毒性，也因為此一類似包裹的特性而降低。奈米藥物可以藉由粒子的設計，包括大小、表面電荷、粒子形狀、表面修飾與親水性等粒子特性；來達到调控藥物於活體內的循環時間、排除路徑、導向不同器官或組織等，從而改變藥物動力學與其所造成的毒性。例如粒子的大小可影響奈米粒子是否能夠滲漏到細胞間質、是否被腎臟過濾；表面修飾可以決定奈米粒子是否被特定細胞捕捉、是否具有特

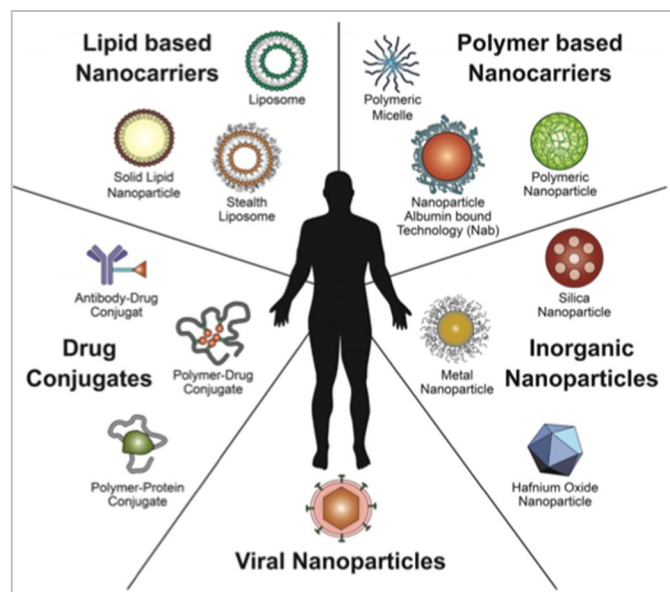


圖 1：奈米藥物種類示意圖。奈米藥物可概分為幾類：脂質類、聚合物類、無機類奈米粒子、藥物共軛體與病毒粒子載體等[2]。§

異性而可以延長奈米粒子於循環中滯留的時間等。

奈米藥物的標靶能力主要分為兩大方向：被動標靶與主動標靶。被動作用主要藉由腫瘤局部的增強滲透和滯留效應(enhanced permeability and retention, 簡稱EPR)而優先聚集在腫瘤部位；主動標靶則多藉由抗體或小片段胜肽等來造成奈米藥物的特異性結合[4-6]。其中以表面修飾高分子聚合物的方式可以達到調控被動標靶的目的；例如以聚乙二醇 (polyethylene glycol; PEG) 修飾奈米粒子表面，由於PEG可以在奈米粒子表面形成一層親水性的塗層，防止調理素非特異性吸附到奈米粒子表面與細胞的黏附，從而減少粒子被巨噬細胞清除。主動標靶多以接合上蛋白、胜肽、適體 (aptamer) 或特定分子如葉酸等方法達到主動標靶的目的。蛋白質的固定化 (immobilization) 會影響到蛋白質的立體結構與親和力，但並非都是不好的方向，例如有一個研究是將乳清蛋白接合到金奈米粒子上，由於固定後造成蛋白質的三級結構部分展開，與原始蛋白相比，對與磷脂質單層的親和力與界面活性更強[7]。

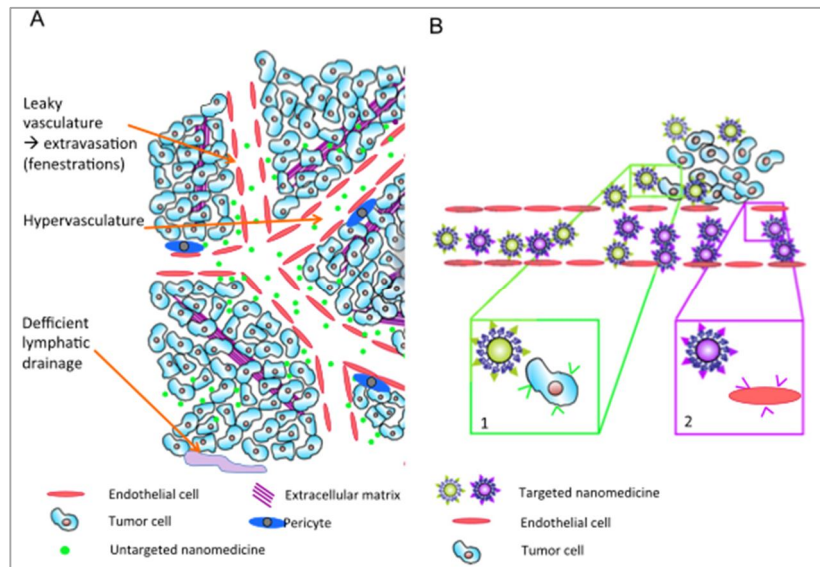


圖 2：奈米藥物的(A)被動與(B)主動靶向示意圖[6]。§

類微脂體 (liposome)

微脂體是最早發展出來的奈米粒子，主要由磷脂質與膽固醇等組成脂質雙層膜，所攜帶的藥物可被包覆在裡面或是嵌在雙層膜中。微脂體除了可以是單層結構外，亦可做成多層結構達到長效釋放的效果；且粒徑大小亦可從20奈米的單層微脂體到超過1微米大小的多層微脂體。微脂體進入到生物體內因其仍被免疫系統視為外來物，故會被巨噬細胞吞噬與網狀內皮系統大量捕捉，若在微脂體表面加以修飾，例如PEG修飾，可有效降低微脂體被巨噬細胞與網狀內皮系統清除，從而延長在循環中的時間。

在1985年包覆doxorubicin的微脂體 (doxorubicin-loaded PEGylated liposomes, 商品名為Doxil® 或 Caelyx®)由美國FDA核准上市，成為首個核准上市的奈米藥物。Doxil®的主要臨床效益是降低心毒性，其效益甚至勝於增加藥物於腫瘤的積聚量。在此之後陸續有數個微脂體藥物核准上市，如Myocet®、DaunoXome®、AmBisome®、Lipoplatin®、Visudyne®與近期的Onivyde®等藥[1, 2, 8-10]。其中AmBisome®為微脂體包覆Amphotericin B；Visudyne®為微脂體包覆verteporfin，用於治療老年性黃斑部病變；Onivyde®為微脂體包覆irinotecan，用於治療轉移性胰臟癌，值得一提的是Onivyde®早期為臺灣生技公司智擎開發完成二期試驗後再授權給Merrimack進行第三期臨床試驗。

由於微脂體藥物的技術發展相當成熟，現今亦有許多微脂體藥物正在進行臨床試驗。目前

進入第三期臨床試驗的如：Arikace® (amikacin, 用於囊腫纖維症)、Nanocort® (prednisolone, 用於類風濕性關節炎)、Stimuvax® (Tecemotide, 用於非小細胞型肺癌)等。新興的核酸類微脂體藥物則是以微脂體包覆核酸以避免在循環中被降解且能被大量運送到治療部位, 如：Atu027 (包覆抗PKN3的siRNA)、PNT2258 (標靶BCL-2的24-mer寡核苷酸)；LErafAON (C-RAF反義寡核苷酸)則尚在第一二期臨床試驗中[8]。

高分子聚合物奈米粒子 (polymeric nanoparticles)

高分子所形成的聚合物奈米粒子, 因其易於合成且具有廣泛的適用性, 可能是奈米材料應用於奈米醫學中的最簡單形式。聚合物奈米粒子通常可分為兩類: (1)形成聚合物-藥物共軛物, 以增加藥物半衰期和生物可利用度; 和 (2)形成可降解的聚合物結構, 以達到藥物控制釋放的目的。在眾多高分子聚合物中, 聚乙二醇是最廣泛被應用的聚合物[11, 12]; 目前被核准上市的聚合物類奈米粒子有很大部分都是藉由將蛋白質聚乙二醇化 (PEGylation)以達到改善其藥物半衰期與穩定性, 如 Oncaspar® (PEGylated L-asparaginase, 用於治療急性淋巴性白血病)、Pegasys® (PEGylated IFN- α 2a, 用於治療肝炎)、PegIntron® (PEGylated IFN- α 2b, 用於治療肝炎)、與近三年核准的Plegridy® (PEGylated IFN- β 1a, 用於治療多發性硬化症)、Adynovate® (PEGylated factor VIII, 用於治療血友病) [1, 4, 9, 10]。在2013年美國十大暢銷藥品中即有兩種是聚合物藥 (Copaxone®和 Neulasta®)。

除此之外, PGA (poly (glycolic acid), 聚乙醇酸)、PLA (poly (lactic acid), 聚乳酸)、PLGA (poly (lactic-co-glycolic acid), 聚乳酸甘醇酸)、PCL (polycaprolactone, 聚己內酯)、dextran (葡聚糖)與 chitosan (幾丁聚醣)等都是常被應用於奈米藥物的高分子聚合物。目前正在進行第二第三期臨床試驗的 paclitaxel-polyglumex, 是 paclitaxel-PGA 的共軛物, 藉由 glycinate ester 鍵結將 paclitaxel 與 PGA 結合在一起, 在 cathepsin B 存在時可被釋放; 而 cathepsin B 在許多腫瘤細胞中有高表現量, 因此可達到控制釋放的目的[13]。

無機類奈米粒子 (inorganic nanoparticles)

此類奈米粒子包括各種無機的材料, 例如奈米磁粒子 (magnetic nanoparticle)和奈米金粒子 (gold nanoparticle)等各種金屬類奈米粒子; 其型態大多為單一或多顆粒核心外包覆高分子修飾層的核-殼類 (core-shell)奈米粒子。無機類如矽形成的多孔矽奈米粒子 (mesoporous silica nanoparticles)。

奈米磁粒子因其氧化鐵核心具有超順磁特性 (superparamagnetism), 可因外加磁場而產生磁導作用, 且毒

MRI	Clinical trials	Clinically approved	Clinically used	Application
		Abdoscan® Ferristene	Lumirem®/ GastroMARK® Ferumoxil	Imaging of GI tract
	Sinerem®/ Combidex™ Ferumoxtran-10		Sienna+®	Lymph nodes biopsy
	Clariscan™ Feruglose	Feridex®/ Endorem™ Ferumoxide	Resovist®/ Clavist™ Ferucarbotran	Imaging of liver lesions
	Feraheme® Ferumoxytol			Imaging of brain tumor
	Sinerem®/ Combidex™ Ferumoxtran-10			Imaging of carotid plaque
Treatment			Feraheme® Ferumoxytol	Treatment of anemia
			NanoTherm®	Hyperthermia
	SPIONs- epirubicin	MTX-DOX		Magnetic drug delivery

圖3：奈米磁粒子目前在臨床的應用概觀。

性低、生物可降解性與生物可相容性高、可進入體內的鐵代謝循環，使其成為相當熱門的研究材料。臨床應用的奈米磁粒子可作為 MRI 的顯影劑，如 ferumoxydes (Feridex[®]、Endorem[®]) 與 ferucarbotran (Resovist[®]) [1, 4, 9, 14]；兩者皆為氧化鐵核心與葡聚糖修飾層的組成，然而基於長期的毒性考量，兩者皆在 2008~2009 年間撤出市場[13]。NanoTherm[®]則為應用於腦癌的臨床熱治療 (hyperthermia) 試驗之奈米磁粒子[1, 9, 14]，其可使顱內病灶區溫度上升至 44.6 °C，達到顯著的熱治療效果。磁藥物標靶 (magnetic drug targeting) 為目前奈米磁粒子類研究之熱門，概分為三大攜藥系統：磁粒子與無水葡萄糖聚合物、磁粒子與活性碳、磁粒子與金或矽的組成；前兩者分別有 SPIONs-Epirubicin 與 MTC-DOX 進入臨床試驗[4]。

微胞 (micelles)

微胞是由兩親性的分子鏈段所組成，將兩親性分子溶解於水溶液中，當濃度超過臨界微胞濃度後，其中的疏水段會透過凡得瓦力互相作用而形成微胞結構；例如簡單的脂肪酸核心與極性表面。微胞與微脂體不同在於微胞是單層結構，而微脂體的脂雙層結構可以完全隔離內部親水腔室；微胞的大小亦比微脂體小得多，大多只有 2-20 奈米；也因其結構與大小緣故，所能攜帶的藥物也比微脂體少得多了。現今臨床使用的微胞類藥物有 Diprivan[®] (麻醉用藥)、Estrasorb[®] (雌二醇半水合物) 與 Fungizone[®] (amphotericin B) 等[9, 10]。目前亦有許多微胞類藥物正在進行臨床試驗，如：Genexol[®]-PM、Nanoxel[®]、NK-105、Paclical 是 paclitaxel 的微胞藥物；Lipotecan[®] 是 camptothecin 的微胞藥物；NK-105 是 SN-38 的微胞藥物；NC-6004 (Nanoplatin) 是 cisplatin 的微胞藥物 [4]。

其他種類奈米粒子

除上述各種類型奈米粒子以外，還有許多不同類型的奈米粒子，例如奈米碳管 (carbon nanotube)、奈米晶體 (nanocrystals)、石墨烯 (graphene) 與量子點 (quantum dot)。相比於在材料科學上的應用，上述幾種奈米粒子在生物醫學研究發展較為緩慢，僅有奈米晶體與奈米碳管有少量的臨床研究。另外，蛋白質類的奈米粒子目前在臨床使用僅有一例：Abraxane[®]；是紫杉醇的白蛋白結合形式 (無額外的聚合物修飾)，用於治療乳癌、非小細胞型肺癌與胰臟癌等。

新興奈米藥物標靶策略

近期有研究指出雖然 EPR 在動物模式中雖然有非常顯著的效果，但是卻在臨床無法獲得預期的成效。在實驗室中研究 EPR 的動物模式多為皮下植入腫瘤細胞使其在 2~4 週內長成。相對於人體的腫瘤大小，小動物的腫瘤體重比(在小鼠可能會佔高達 10% 體重)顯著的大到因而影響藥物的動力學。然而在人體的腫瘤與小動物相比，仍有許多不同處：(1) 腫瘤內皮的不均勻性或是缺乏破損；(2) 血流於組織分佈不均勻性造成局部酸化或缺氧；(3) 外被細胞(pericyte) 覆蓋不均勻；(4) 基底膜的不均勻性；與(5) 較高密度與不均勻的細胞外間質，造成腫瘤的高組

織間質液壓 (interstitial fluid pressure)，減低藥物的進入而造成整體治療效果不如預期[6]。在人體腫瘤中評 EPR 效應的實用性相對困難，但驅使 EPR 發生的變異性生物條件則相對關鍵。除了 EPR 效應外，研究學者亦發現其他可使奈米藥物更好進入腫瘤的可能性：包括間接或直接增強滲透性，或利用腫瘤穿透胜肽等方法。有研究指出在施 M-PTX (paclitaxel-loaded polymeric micelles) 24 小時後可以顯著增加微胞 (20 nm)、

微脂體 (100 nm) 與奈米粒子 (230 nm) 等攜藥奈米粒子進入腫瘤 [15, 16]；此結果與臨床發現紫杉醇可以降低組織間質液壓與增加腫瘤氧合作用所支持。Cyclic iRGD peptide 作為腫瘤穿透胜肽，當系統性給藥後可增加不同藥物的治療指數如小分子藥物 (doxorubicin)、奈米藥物 (Abraxane[®] 與 doxorubicin liposomes) 或單株抗體 (trastuzumab)。在 Abraxane[®] 的例子中，相對於單獨給予 Abraxane[®]，合併給予 cyclic iRGD peptide 可增加在腫瘤積聚量高達 12 倍，且增加藥物的滲透距離 [15, 17]。此外，利用內生或外生性的刺激亦可達到控制釋放的效果，從而使奈米藥物在腫瘤的積聚量上升，可運用手段包括酸鹼度調控、氧化還原梯度、酵素濃度或局部溫改變等。

隨著近期在免疫學上的突破性發展，腫瘤與其周圍的微環境與免疫系統的關係逐漸被了解，

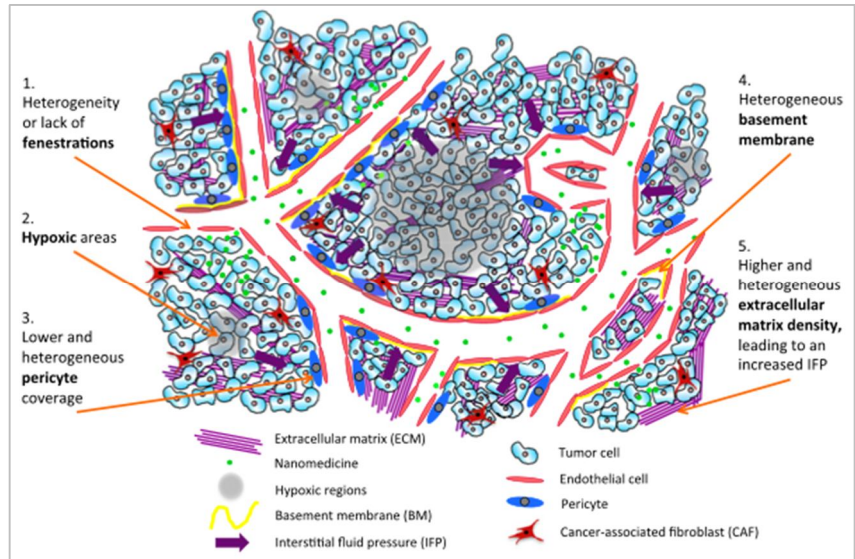


圖 4：在人體腫瘤中被動靶向示意圖。與小動物體腫瘤相比，人體的腫瘤有許多的不同點 (1~5) [6]。§

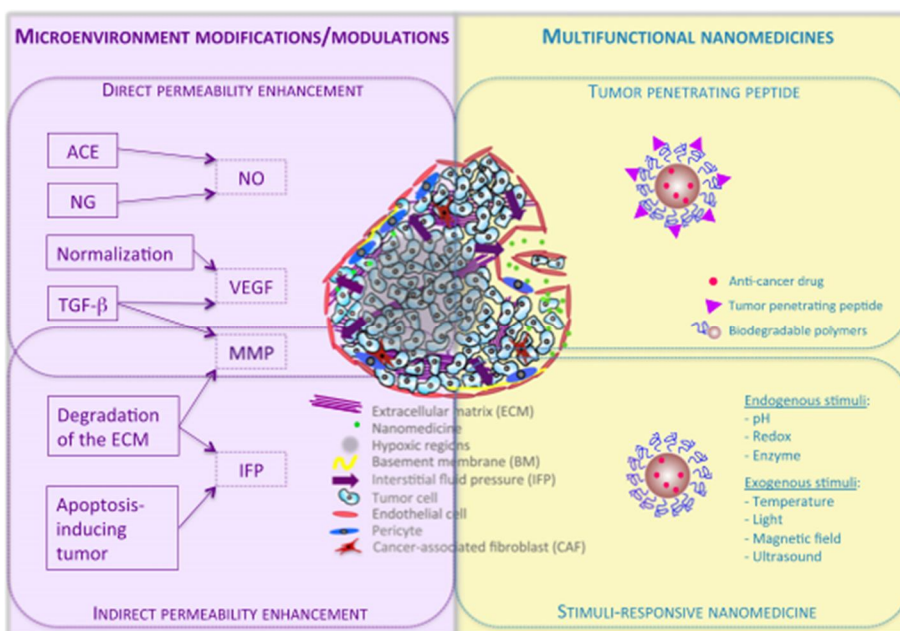


圖 5：以調控或攻擊異常的腫瘤微環境為主的奈米藥物設計策略 [6]。§

免疫細胞不僅可以抑制腫瘤發展、還可以支持和維持其惡性度。除了針對腫瘤本身，協調免疫系統的治療將可以達到較好的治療成效。發展可針對免疫抑制性腫瘤環境 (immunosuppressive tumor microenvironment) 進行再教育的奈米藥物可以為腫瘤治療提供更有希望的治療策略[18]。目前已有許多奈米藥物應用於免疫治療的研究，概分為以下列幾種標靶為策略：樹突狀細胞 (dendritic cells)、腫瘤相關巨噬細胞 (tumor associated macrophages)、骨髓衍生抑制細胞 (myeloid derived suppressor cells)、調節 T 細胞 (regulatory T cells) 與誘導人造抗原呈現細胞 (artificial antigen presenting cells) 發生等[18, 19]。

結語

隨著對於奈米材料與生物系統間的交互作用有更多的了解，人們已逐漸意識到要找到一個 ” one material fits all ” 的理想奈米藥物並不容易，而難以實現。但隨著對於癌症/微環境/免疫系統更多的了解，在當前精準輸送藥物、降低系統毒性的需求下，奈米藥物設計的多樣化、可變性高，其可同時結合小分子化學藥物與免疫藥物的特點，在未來的癌症治療藥物發展依然會佔有相當重要的角色。

§ 引用自 Journal of Controlled Release 期刊論文圖片，經 Elsevier 許可。

參考文獻

- [1] A.C. Anselmo, S. Mitragotri, Nanoparticles in the clinic, *Bioengineering & Transla Med* 1(1) (2016) 10-29.
- [2] A. Wicki, D. Witzigmann, V. Balasubramanian, J. Huwyler, Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications, *J Control Release* 200 (2015) 138-157.
- [3] B.Y. Kim, J.T. Rutka, W.C. Chan, Nanomedicine, *N Engl J Med* 363(25) (2010) 2434-43.
- [4] K. Ulbrich, K. Holá, V. Šubr, A. Bakandritsos, J. Tuček, R. Zbořil, Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: Covalent and noncovalent approaches, Release Control, and Clinical Studies, *Chem Rev* 116(9) (2016) 5338-5431.
- [5] N. Bertrand, J. Wu, X. Xu, N. Kamaly, O.C. Farokhzad, Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology, *Adv Drug Deliv Rev* 66 (2014) 2-25.
- [6] F. Danhier, To Exploit the Tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine?, *J Control Release* 244(Part

- A) (2016) 108-121.
- [7] S.M. Lystvet, S. Volden, O. Halskau, W.R. Glomm, Immobilization onto gold nanoparticles alters alpha-lactalbumin interaction with pure and mixed phospholipid monolayers, *Soft Matter* 7(24) (2011) 11501-11509.
- [8] N. Grimaldi, F. Andrade, N. Segovia, L. Ferrer-Tasies, S. Sala, J. Veciana, N. Ventosa, Lipid-based nanovesicles for nanomedicine, *Chem Soc Rev* 45(23) (2016) 6520-6545.
- [9] D. Bobo, K.J. Robinson, J. Islam, K.J. Thurecht, S.R. Corrie, Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date, *Pharm Res* 33(10) (2016) 1-15.
- [10] V. Sainz, J. Conriot, A.I. Matos, C. Peres, E. Zupančič, L. Moura, L.C. Silva, H.F. Florindo, R.S. Gaspar, Regulatory aspects on nanomedicines, *Biochem Biophys Res Commun* 468(3) (2015) 504-510.
- [11] F.M. Veronese, A. Mero, The impact of PEGylation on biological therapies, *BioDrugs* 22(5) (2008) 315-29.
- [12] J.M. Harris, R.B. Chess, Effect of pegylation on pharmaceuticals, *Nat Rev Drug Discov* 2(3) (2003) 214-21.
- [13] E. Luque-Michel, E. Imbuluzqueta, V. Sebastian, M.a.J. Blanco-Prieto, Clinical advances of nanocarrier-based cancer therapy and diagnostics, *Expert Opin Drug Deliv* 14(1) (2016) 75-92.
- [14] L. Zhu, Z. Zhou, H. Mao, L. Yang, Magnetic nanoparticles for precision oncology: theranostic magnetic iron oxide nanoparticles for image-guided and targeted cancer therapy, *Nanomedicine (Lond)* 12(1) (2017) 73-87.
- [15] F. Danhier, O. Feron, V. Preat, To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery, *J Control Release* 148(2) (2010) 135-46.
- [16] J. Wang, Z. Lu, Y. Gao, M.G. Wientjes, J.L.S. Au, Improving delivery and efficacy of nanomedicines in solid tumors: role of tumor priming, *Nanomedicine (Lond)* 6(9) (2011) 1605-1620.
- [17] F. Danhier, A. Le Breton, V. Pr eat, RGD-based strategies to target alpha(v) beta(3) integrin in cancer therapy and diagnosis, *Mol Pharm* 9(11) (2012) 2961-2973.
- [18] X. Zang, X. Zhao, H. Hu, M. Qiao, Y. Deng, D. Chen, Nanoparticles for tumor immunotherapy, *Eur J Pharm Biopharm* 115 (2017) 243-256.
- [19] J.C. Sunshine, J.J. Green, Nanoengineering approaches to the design of artificial antigen-presenting cells, *Nanomedicine (Lond)* 8(7) (2013) 1173-1189.

【學術會議、演講與活動】

From “Gordon Research Conference”

<https://www.grc.org/meetings.aspx?year=2017>

--August 13-18, 2017

Posttranslational Modification Networks (Regulation Mechanisms of Proteins and Signaling Pathways in Humans, Animals and Plants)

-- August 13-18, 2017

Cellular & Molecular Mechanisms of Toxicity (Advanced Investigation in Mechanistic Toxicology)

-- August 6-11, 2017

Hormone-Dependent Cancers (Functional and Clinical Insight in Hormone Dependent Cancers)

-- March 18-23, 2018

Autophagy in Stress, Development & Disease (Autophagy: Basic Biology, Aging and Age-Related Diseases)

-- June 24-29, 2018

Cell Biology of the Neuron

-- March 25-30, 2018

DNA Damage, Mutation & Cancer (Controlling Cancer by Exploiting Fundamental Knowledge of DNA Damage and Mutation)

From “American Association for Cancer Research”

<http://www.aacr.org/Meetings/Pages/EventListing.aspx#.WRUUcfmGOpo>

--October 1-4, 2017

Tumor Immunology and Immunotherapy

-- **October 26-30, 2017**

AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics:
Discovery, Biology, and Clinical Applications

-- **January 27-30, 2018**

Obesity and Cancer

-- **February 12-15, 2018**

Immunobiology of Primary and Metastatic CNS Cancer: Multidisciplinary Science to Advance
Cancer Immunotherapy

Cold Spring Harbor Laboratory - Meetings & Courses Program

<https://meetings.cshl.edu/meetingshome.aspx>

Sep 28 - 30, 2017

Japanese Cancer Association (JCA) 76th Annual Meeting 2017

國內會議

6月3日、9月26日、11月28日

中研院「知識饗宴」及「故院長講座」

<http://playsci.iams.sinica.edu.tw/venue.php>

August 23-26, 2017

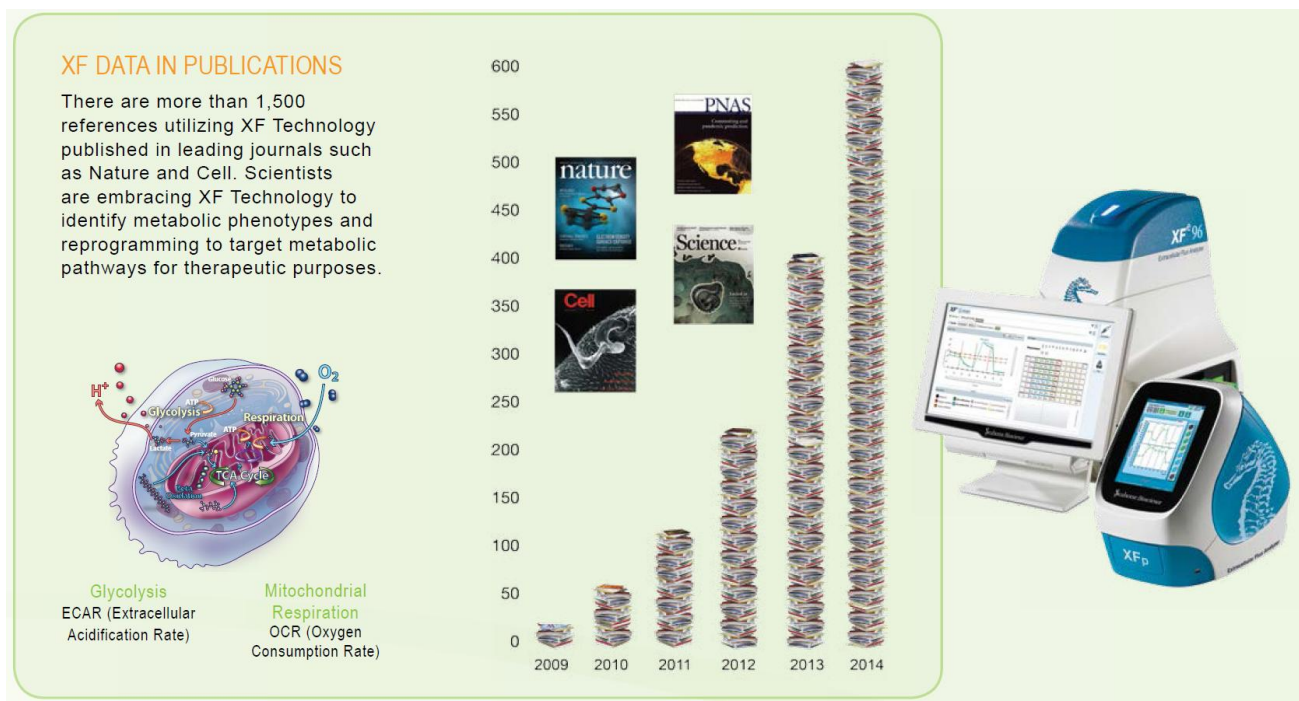
International Symposium of Materials on Regenerative Medicine

<http://www.2017isomrm.org.tw/about/23>

Bioenergetic Healthy Index：個人化醫療的新世代健康偵測指標

“能量代謝”極有潛力成為了解現代文明病如：神經退化性疾病、糖尿病、癌症與心血管疾病的致病機轉、研發治療策略與疾病進程監控的生物標記；關鍵的概念是粒線體可做為“礦坑裡的金絲雀”於早期代謝出問題時就發現；監控病人早期能量代謝轉變可以提早並敏感的得知病情的嚴重性。偵測周邊血的免疫細胞可做為偵測人體健康狀況的生物性指標，因為免疫細胞直接暴露在各式養分、代謝物與免疫刺激物中，因此監控血液或患部體液的白血球能量代謝已成為轉譯醫學中評估粒線體功能的重要方法，並可做為個人化醫療的參數根據。

BHI的概念是建立在美國Seahorse Bioscience所生產的XF analyzer，此為全球唯一可穩定偵測多樣本整體能量代謝(粒線體與糖解作用)並自動注藥的系統，從2009年發售至今2015年全球已發表超過1800篇期刊，其中並有28篇Nature、31篇Cell與2篇Science，並為全球各大藥廠如pfizer, GSK, Novartis用於早期藥物開發與毒性評估。



2014年五月美國阿拉巴馬州伯明罕大學的教授Victor M. Darley-Usmar[1]提出使用XF mito stress test的參數計算出BHI= [ATP Production x Spare Capacity] / [Proton Leak x Non-Mito Respiration]

Basal Respiration：粒線體於基礎狀態時的耗氧效率

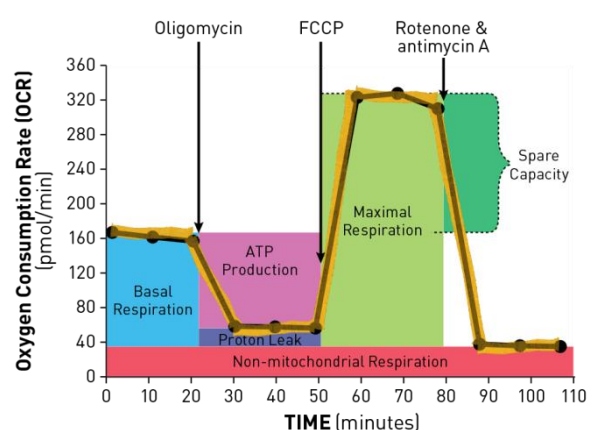
ATP Production：粒線體有多少氧氣參與產生ATP

Proton Leak：反應粒線體膜的完整性，類似 MMP

Maximal Respiration：評估粒線體的極限運作效率

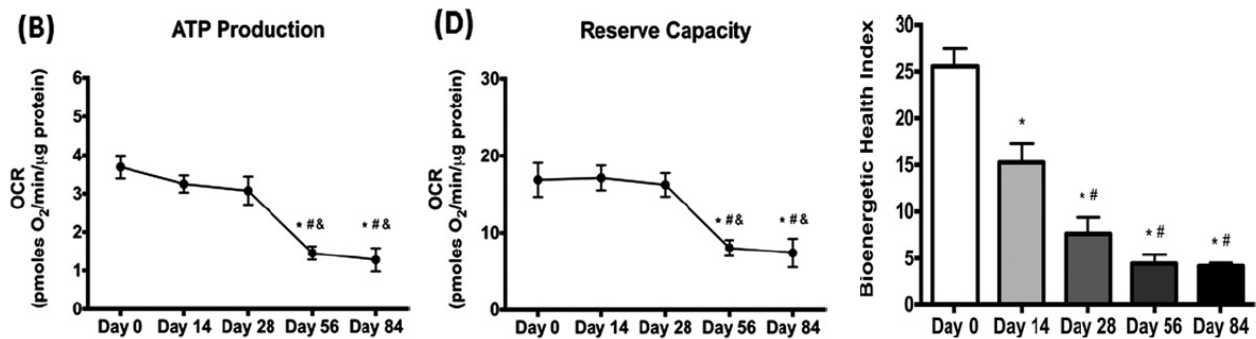
Spare Capacity：評估粒線體所保留的潛力，也就是遇到壓力可承受的彈性

Non-Mito Respiration：粒線體以外的耗氧，若細胞內有許多 ROS 其值會增加

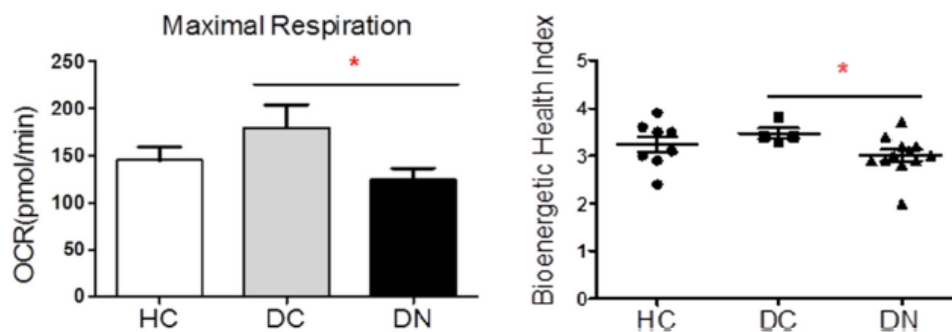


此公式的概念便是將表示粒線體好的參數置於分子，不好的參數置於分母，藉由相乘與相除將粒線體功能好壞的差異放大，這個演算方法對於樣本差異甚微的臨床樣本有很好的效果。

細胞的冷凍保存是目前全球生物產業界非常普遍的服務項目，但細胞經冷凍保存後解凍其生物能量代謝與保存時間的相關性如何則尚未明瞭；澳洲的研究團隊[2]募集8位身體素質相近男女各半的自願者們，從周邊血分離PBMC以液態氮保存，再依標準流程於不同時間點解凍後使用海馬偵測其BHI，各項粒線體功能指數於冷凍保存1個月後有明顯的下降，不過BHI的呈現會將此差異放大，因此於初期就有明顯的差異。

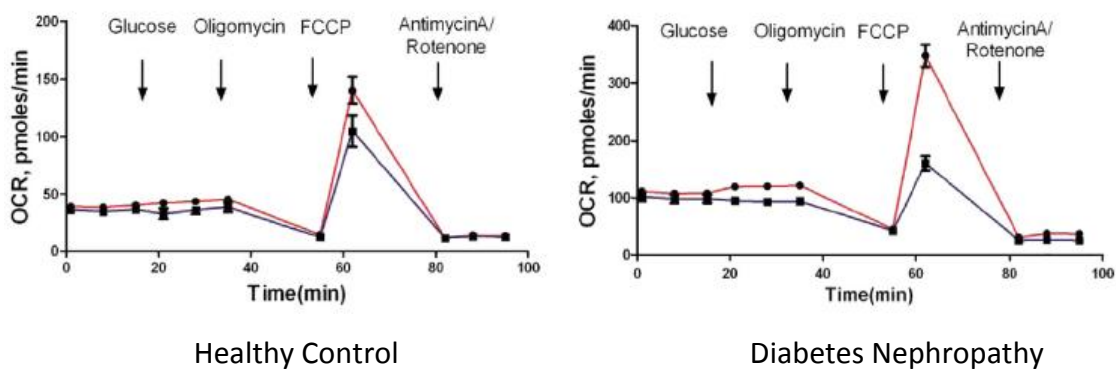


腎臟病在全球影響超過一億的人口，英國研究團隊[3]評估是否可用粒線體功能作為指標來評估正常人(Healthy Control, HC)、沒有腎臟疾病的糖尿病患者(diabetes patients without kidney disease, DC)和糖尿病腎病患者(diabetic nephropathy, DN)之間的差異。實驗對 HC 10 人、DC 14 人和 DN 16 人抽血並分離出 PBMC 後使用海馬測量並比較其 BHI。



於Maximal Respiration，DN明顯較差；DN的BHI數值3.0，較HC的3.4低。

額外進行能量代謝的彈性評估，藉由立即性注入20mM 高濃度Glucose來觀察細胞的耐受性。(Red : medium only; Blue : high glucose)

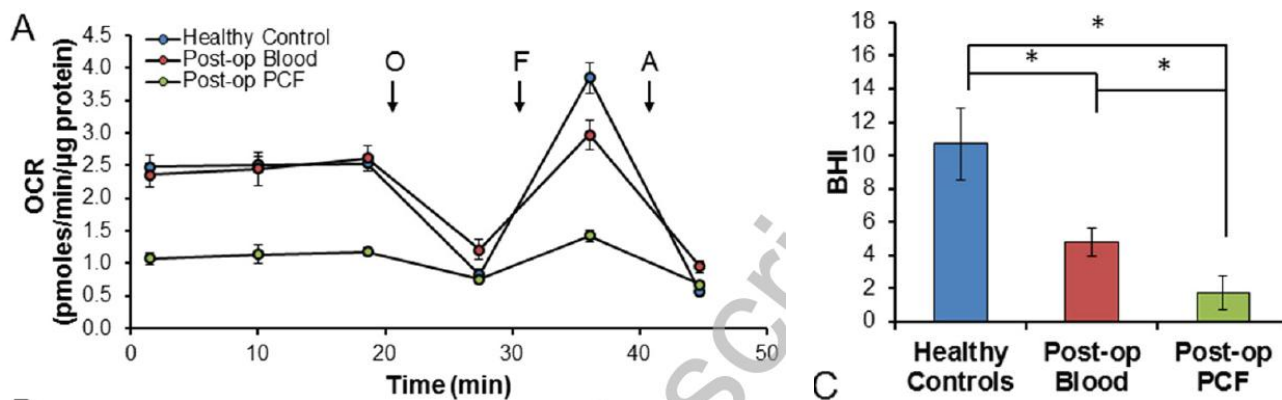


HC於立即注入glucose並無太大影響，但DN在注入glucose後其Max Respiration明顯降低，顯示細胞在能量代謝上沒有額外的彈性可以承受外來的壓力與變化。此研究結果證實粒線體功能可

以評估腎臟功能，並可以BHI作為標準的量化指標。

除了PBMC之外，若能夠取得更貼近患部的免疫細胞將可更真實的反應粒線體的功能是否有受到影響；Victor M. Darley-Usmar教授研究團隊透過評估10位正常人的PBMC與8位病人在心臟手術後的PBMC與心包膜液內分離出的monocyte來使用海馬評估BHI[4]。

Healthy Control與Post-op Blood在mito stress test的藥物注入後在各階段都僅有些微差異，如ATP production減少、Max Respiration減少和non-mito respiration增加等，若以BHI計算則有顯著差異；若是心包膜液的monocytes差異則變得更加明顯，於mito stress test的起始basal respiration就明顯低許多，因為實驗結果已經用蛋白質定量校正過，所以可直接做正確的比較，而這樣的結果也符合實驗團隊認為心臟手術會因氧化壓力而使得粒線體功能受損的假設。



“海馬生物能量代謝測定儀”讓細胞的能量代謝變成可以穩定重複產出的研究數據，讓能量代謝可以無障礙的與各研究領域結合；細胞的活動皆須要能量，能量更是連結 genomic, proteomic 與 cell function 之間的重要橋樑；此儀器不但提供一個全新的視野來協助您現有的研究，同時也為您的研究注入新的能量！

Reference

1. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research
Chacko B K, Kramer P A, Ravi S, Benavides G A, Mitchell T, Dranka B P, Ferrick D, Singal A K, Ballinger S W, Bailey S M, Hardy R W, Zhang J, Zhi D and Darley-Usmar V M
Clin Sci (Lond); 2014 Sep 1. 127(6):367-373.
2. The Impact of Cryopreservation on Human Peripheral Blood Leukocyte Bioenergetics
Keane KN, Calton EK, Cruzat VF, Soares MJ and Newsholme P
Clin Sci (Lond). 2015 Jan 19
3. Altered mitochondrial function, mitochondrial DNA and reduced metabolic flexibility in patients with diabetic nephropathy
Anna Czajka, Saima Ajaz, Luigi Gnudi, Chandani Kiran Parsade, Peter Jones, Fiona Reid, Afshan N.Malik
EBioMedicine. 2015 Apr 3
4. Decreased Bioenergetic Health Index in monocytes isolated from the pericardial fluid and blood of post-operative cardiac surgery patients
P. A. Kramer, B. K. Chacko, D. J. George, D. Zhi, C.-C. Wei, L. J. Dell'Italia, S. J. Melby, J. F. George and V. Darley-Usmar
Bioscience Reports; 2015 Jul 1.

【徵才資訊】

國立陽明大學 生化暨分子生物研究所 徵聘專案教師

一、專案師資名額：1名
 1. 本員額為益福生醫公司贊助陽明大學聘任之約聘專案教師
 2. 本專案教師之權利及義務依「國立陽明大學進用專案教師、研究人員及工作人員實施要點」施行。如教師證書、教師升等、差假、授課時數、科技部計劃申請等比照本校編制內專任教師之規定辦理。
 二、聘期：106年8月1日起聘
 三、應徵資格：
 1. 博士學位及兩年(含)以上博士後研究訓練，研究主題與生化、微生物、食品營養、或生物醫學領域相關。
 2. 對從事微生物及其醫療保健應用相關研究課題有興趣
 3. 具大學部生化或化學相關課程教學意願。
 四、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 106年03月01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教師遴選委員會
 電話：(02) 2821-1516
 傳真：(02) 2826-4843
 E-mail: biochem@ym.edu.tw
 http://biochem.web.ym.edu.tw/

衛福部 招募「衛生政策」領域之碩士級、或大學級專任研究助理

一、計畫執行單位：國立陽明大學衛生福利研究所
 二、計畫主持人：吳尚琪教授
 三、招募對象：碩士或大學級專任研究助理1-2名
 四、如果您：
 (一) 碩士已畢業，為公共衛生、護理、醫管、老年照護/長期照護等相關學門
 (二) 大學已畢業，有公共衛生、護理、醫管、老年照護/長期照護等相關學門之一年以上工作經驗
 (三) 諳電腦操作，會SAS、SPSS等統計軟體者尤佳
 (四) 對學術研究有興趣，欲繼續攻讀博士班者優先錄取
 五、得徵的活：
 (一) 國內外文獻閱讀與系統性整理
 (二) 計畫案資料調查與分析、電腦文書處理、報告撰寫
 (三) 通知專家學者們開會，協定開會籌備、出席會議、完成會議記錄。
 六、您會獲得：
 (一) 保障月薪：依科技部標準(碩士級第一年36,050元、第二年36,880元...依此類推)，另享有勞健保費補助與年終獎金；針對過去工作年資累計尚可面議
 (二) 活潑、開朗、積極打拚的工作團隊相互砥礪
 (三) 途經難貴的豐富研究經驗，及完成研究計畫的無比成就感
 七、工作期間、報到時間、工時、地點：
 (一) 計畫採一年一聘，若工作表現優良將可續聘
 (二) 面試通過即可上班
 (三) 上班時間以8:00-17:00為主，有特殊情況尚可面議
 (四) 工作地點為風景優美、空氣新鮮的陽明大學
 八、您要如何讓我們認識：
 (一) 履歷表及自傳(附相片，內容請簡述家庭情形、求學經過、工作經驗等)。
 (二) 最高學歷畢業證書掃描檔。
 (三) 碩士論文摘要內容。
 (四) 其他證明文件(如語文能力證明或相關證照文件檔)。
 九、甄選方式：
 (一) 初審：就書面資料審查擇優以電話或e-mail通知參加面試。
 (二) 面試：時間及地點另行通知。
 十、報名方式：
 意者請備齊相關資料，同時 E-mail 至：
 國立陽明大學衛生福利研究所葉小姐：n2899@ms18.hinet.net (聯絡電話：(02)2826-7000#5162)
 E-mail 主旨請註明：「應徵專任研究助理」

國立陽明大學藥學系徵專案教學助理一名

資格條件：
 1. 大學(含)以上畢業，具生科、醫、農相關背景，具藥學背景且有學校行政相關經驗一年以上者尤佳。
 2. 熟悉一般電腦操作及相關文書軟體，公文製作。
 3. 認真負責，細心謹慎，樂觀開朗，擅與人溝通相處，必要時可配合加班。
 4. 具備英文報告撰寫能力。
 工作項目：
 1. 協助藥學實驗課程教學及實驗教材預備。
 2. 協助系上學生事務與行政庶務之規劃與執行，並參與院、校級公共事務相關事宜。
 3. 執行主管交辦事項。
 應聘資料及注意事項：
 請申請者提供下列資料(書面或電子檔案均可)：
 1. 學經歷履歷表及自傳(含中、英文自傳)
 2. 成績單(大學及以上)、英文能力檢定證明
 3. 學位證書影本
 4. 其他有利審查之文件資料
 收件截止日期：106年5月12日止(書面紙本寄送者以郵戳為憑)。
 本校收件後，條件合適者，將通知並安排面試，未獲通知面試或未獲錄取者，如需遞還書面應徵資料請附回郵信封。
 如使用E-Mail應徵方式，信件標題請寫「應徵藥學系專案教學助理」。
 聯絡人：曾小姐
 聯絡地址：國立陽明大學藥學系
 11221 台北市北投區立農街二段155號
 連絡電話：(02)28267385
 E-mail: stsen@ym.edu.tw

陽明大學醫學工程研發中心徵求碩士專案經理

陽明大學醫學工程研發中心徵求碩士專案經理

工作地點：
國立陽明大學醫學工程研發中心 (11221 台北市北投區立農街二段15號研究大樓572室)

工作項目：
1. 負責醫材開發團隊的計畫進行、進度掌握、指揮以及協調管理(協助SPARK計畫)
2. 協助計畫成果撰寫
3. 負責專案工作執行以及會議準備
4. 主管臨時交代事項

資格：
國內外理工相關科系畢業並且有以下領域專長與興趣：
a. 醫學工程
b. 光電工程
c. 生醫檢測
d. 輔具開發

具備有一年以上相關領域經驗，三年尤佳。

對研究具有熱忱、主動積極、具有獨立思考與溝通能力。

薪資範圍：
碩士級月薪按科技部標準，視年資、經驗等條件調整。

意者請將履歷、自傳及最高學歷證明影本及相關有助審查之文件資料。寄至 shaula0723@gmail.com，來信主旨請註明「應徵醫工中心專案經理--姓名」，聯絡電話：02-28267000#5992 林先生。

陽明大學醫學工程研發中心徵求博士後研究員

陽明大學醫學工程研發中心徵求博士後研究員

工作地點：
國立陽明大學醫學工程研發中心 (11221 台北市北投區立農街二段15號研究大樓572室)

工作項目：
1. 業界新計畫開發案
2. 政府專案計畫申請
3. 負責醫材 Design House 規劃輔導校內團隊技術加值，且具有動手做的執行力
4. 協助計畫成果報告撰寫
5. 具備英文撰寫能力
6. 主管臨時交代事項

資格：
國內外理工相關科系畢業並且有以下領域專長與興趣：
a. 醫學工程
b. 生醫檢測
c. 輔具開發

具備有一年以上相關領域經驗，三年尤佳。

對研究具有熱忱、主動積極、具有獨立思考與溝通能力。

薪資範圍：
博士級月薪以科技部標準，視年資、經驗等條件調整。

意者請將履歷、自傳及最高學歷證明影本及相關有助審查之文件資料。寄至 shaula0723@gmail.com，來信主旨請註明「應徵醫工中心博士後研究員--姓名」，聯絡電話：02-28267000#5992 林先生。

國立陽明大學食品安全及健康風險評估研究所徵聘食品加工、食品製程助理教授(含)以上專任教師 1 名

國立陽明大學食品安全及健康風險評估研究所
徵聘助理教授(含)以上專任教師1名

一、應具資格：

1. 具博士學位，專長食品加工、食品製程，具有食品加工、食品製程教學能力。
2. 從事食品加工、食品製程相關之博士後研究(或相當之獨立研究資歷)2年以上(至收件截止日)。

二、專任教師需參與食品安全及健康風險評估相關之教學、研究和服務，申請者請提供下列資料(書面或電子檔案均可)：

1. 申請信函
2. 詳細學經歷(博士學位證書影本)及自傳
3. 可教授之課程及15分鐘授課之教材
4. 著作目錄表及五年內著作
5. 其他有助審查資料

三、收件截止日期：自即日起至106年5月15日止。

本校收件後，條件合適者，擇優由相關教學單位通知，補送推薦函兩封(中英文均可)後即安排面試，不合適者恕不退件。

四、聯絡方式：

聯絡人：葉小姐
聯絡地址：國立陽明大學藥物科學院
11221 台北市北投區立農街二段15號
連絡電話：(02)28267000分機2002
E-mail: phs.web@ym.edu.tw

高雄長庚皮膚科 徵聘博士後研究員一名

高雄長庚皮膚科 徵聘博士後研究員一名

- 一、應徵資格：
- (1)基因調控或細胞生物相關科系畢業。
 - (2)積極進取，批判性思考能力，能提出有潛力的假設，並能策略性的證明。
- 二、工作內容：
- (1)皮膚免疫及細胞生物相關研究
 - (2)動物實驗及Experimental metastasis
 - (3)細胞培養、胞內訊息傳遞
 - (4)細胞及組織影像，含共軛焦顯微鏡及鈣離子分析
 - (5)細胞轉殖及Mutagenesis assay
- 三、工作待遇：依科技部博士後研究員等級敘薪。
- 四、福利：
- (1)工作目標導向，鼓勵創新，給予充足的發揮空間。
 - (2)鼓勵參與國內會議，實驗室資助旅費。
 - (3)研究成果優異，可提供國外合作實驗室的進修機會並有實驗室補助機會。
 - (4)研究成果傑出，有申請正式人員之機會。
- 五、檢具資料：
- (1)履歷、自傳及博士學位證書影本
 - (2)學術論文著作如為應屆畢業者，則請提供下列資料：
 - (a)履歷、自傳。
 - (b)於國外就讀博士學位者，請提供國外大學出口試及論文審查通過之臨時學歷證明文件。所附證明文件均須提供中譯本。
 - (c)於國內就讀博士學位者，請提供經系所用印之博士學位考試委員會審查通過證明文件及口試會議紀錄之臨時學歷證明文件。
 - (d)學術論文著作。
- 六、工作地點：高雄長庚復建大樓5樓皮膚科及抗老化及再生醫學醫學實驗室。
- 七、意者請將應徵資料以下列方式寄達：(請註明應徵博士後研究員)
- (1)E-mail: shujung@cgmh.org.tw 及 zieben@cgmh.org.tw
 - (2)郵寄:高雄市長松區大埤路123號高雄長庚復建大樓5樓皮膚科
 - (3)聯絡人:葉香榕小姐
- 八、聯絡方式：07-7317123 ext:2299/3229
- 九、資格符合者將以電話或e-mail 連絡通知面試時間。
- 十、截止收件日期:106/05/14

國立陽明大學臨醫所 陳斯婷老師實驗室誠徵學士或碩士級研究助理

國立陽明大學臨醫所 陳斯婷老師實驗室 誠徵學士或碩士級研究助理

- 徵才單位：國立陽明大學臨醫所 陳斯婷老師
- 工作地址：國立陽明大學研究大樓521室/頂尖醫學大樓
- 工作內容：協助執行科技部計畫
- 徵才條件：
- 1.生物、生化、生技、生醫等生命科學相關科系畢業。
 - 2.具分子生技(PCR、cloning)、Western blot、細胞培養經驗者佳。
 - 3.對於實驗工作有相當熱忱、態度積極認真以及有興趣從事免疫相關的實驗。
 - 4.兼具良好溝通能力、團隊精神並樂意學習新技術。
 - 5.基本電腦文書處理(Word、PowerPoint、Excel)。
- 待遇：依科技部標準、享有勞健保
- 聯絡人聯絡方式：
- 意者請備履歷、自傳等相關資料，請同時函寄至
- 陳斯婷老師E-mail: chensztin@gmail.com、kikilnandy@gmail.com
- 電話:02-28267000分機:5955、7045 林小姐

~歡迎應屆畢業生加入~

國立陽明大學藥物管理科學中心籌備處徵聘專案組員(職務代理人)

國立陽明大學藥物管理科學中心籌備處徵聘專案組員(職務代理人)一名

- 資格條件：
- 1.大學(含)以上畢業，具醫藥相關領域專長及1年以上相關工作經驗，對藥物開發與管理相關議題有興趣者尤佳。
 - 2.熟悉一般電腦操作及相關文書軟體、公文製作。
 - 3.認真負責，細心謹慎，樂觀開朗，擅與人溝通相處，必要時可配合加班。
- 工作項目：
- 1.規劃籌備藥物管理科學中心之相關籌備工作執行如撰寫計畫書、聯繫相關單位等行政庶務處理。
 - 2.協助執行相關計畫專案，處理計畫行政相關工作。
 - 3.協助學院行政庶務。
 - 4.主管交辦事項。
- 聯絡方式(含檢具文件)：
- 請申請者提供下列資料(書面或電子檔案均可)：
- 1.學經歷履歷表及自傳
 - 2.成績單(大學及以上)
 - 3.學位證書影本
 - 4.其他有利審查之文件資料
- *本職缺係職務代理，預計聘期自106年5月15日至106年8月15日止(職缺為七職等)
- 收件截止日期：106年5月12日止(書面紙本寄送者以郵戳為憑)。
- 本校收件後，條件合適者，將通知並安排面試，未獲通知面試或未獲錄取者，如需遞還書面應徵資料，請附回郵信封。
- 如使用E-mail，應徵方式，信件標題請寫應聘者姓名、應徵藥物管理科學中心籌備處專案助理。

聯絡人:江小姐
聯絡地址:國立陽明大學藥物科學院
11221台北市北投區立農街二段155號
連絡電話:(02)28267000分機2205
Email:walnut7247@ym.edu.tw

國立陽明大學生命科學系暨基因體科學研究所誠徵 生物學實驗專案教學助理

國立陽明大學生命科學系暨基因體科學研究所誠徵 生物學實驗專案教學助理

【工作內容】

1. 協助普通生物學實驗課程教學及準備實驗所需器材
2. 協助普通生物學課程相關事宜
3. 執行其他系上或老師交辦事項

【工作地點】

國立陽明大學實驗大樓

【徵才條件】

1. 生命科學相關科系學士或碩士畢業
2. 熟悉office文書軟體之一般操作
3. 積極認真、負責謹慎、樂於學習、善於溝通、可耐心解決學生問題、具備團隊合作精神者
4. 具有擔任實驗室助教經驗者佳

【連絡方式(含檢具文件)】

請申請者提供下列資料(書面或電子檔案均可):

1. 學經歷履歷表及自傳
2. 學位證書影本
3. 其他有利審查之文件資料

初步審核通過者,將通知安排面試;不合適者,恕不另行通知亦不退件。

如使用E-Mail應徵方式,信件標題請寫「應聘者姓名-應徵生物學實驗專案教學助理」。

聯絡人:呂小姐

聯絡地址:國立陽明大學生命科學系暨基因體科學研究所

11221台北市北投區立農街二段155號

連絡電話:(02)28267000分機5533

E-mail: aclu@ym.edu.tw

國立陽明大學醫學工程研發中心 誠徵專案研發經理一名

國立陽明大學醫學工程研發中心 誠徵專案研發經理一名

【工作地點】:

國立陽明大學醫學工程研發中心(11221台北市北投區立農街二段155號)

【資格條件】:

1. 國內外大學以上不限科系畢業,理工與生醫工程領域尤佳。學士或碩士學位,有相關領域工作經驗。
2. 具備獨立思考及溝通協調、專業管理能力,熟悉計畫撰寫與成果報告展示。
3. 具相關計畫行政工作與辦理活動經驗。
4. 願意學習以及肯做事。

【主要工作內容】:

1. 負責專案的計劃、進度掌控、指揮及協調管理,並管理部門日常活動。
2. 協助計畫成果報告撰寫。
3. 負責相關專案工作執行及會議準備。
4. 負責計畫經費之核銷。
5. 具備基本英語讀寫能力。
6. 主管臨時交辦事項。

【工作待遇】:

比照科技部敘薪,或本校相關規定。

【工作日期】:隨時

【應徵方式】:意者請將履歷表(附照片)、自傳、最高學歷畢業證書影本、及其他有助於審查之資料E-mail至shaula0723@gmail.com或寄至:「112台北市北投區立農街二段155號 國立陽明大學醫學工程研發中心收」。並請註明「應徵醫工中心專案研發經理--姓名」,合者面談。

【聯絡人】:林博士(電話 02-28236082)。

【其他備註】:合適者將通知面試,不合適者恕不另行通知。

國立陽明大學食品安全及健康風險評估研究所徵聘健康風險評估、食品安全流行病學助理教授(含)以上專案教師1名

國立陽明大學食品安全及健康風險評估研究所

徵聘助理教授(含)以上專案教師1名

一、應具資格:

1. 具博士學位,專長健康風險評估、食品安全流行病學,具有健康風險評估、食品安全流行病學之教學能力。
2. 從事健康風險評估、食品安全流行病學相關之博士後研究(或相當之獨立研究資歷)2年以上(至收件截止日)。

二、專案教師需參與食品安全及健康風險評估相關之教學、研究和服務,申請者請提供下列資料(書面或電子檔案均可):

1. 申請信函
2. 詳細學經歷(博士學位證書影本)及自傳
3. 可教授之課程及15分鐘授課之教材
4. 著作目錄表及五年內著作
5. 其他有助審查資料

三、收件截止日期:自即日起至106年5月15日止。

本校收件後,條件合適者,擇優由相關教學單位通知,補送推薦函兩封(中英文均可)後即安排面試,不合適者恕不退件。

四、聯絡方式:

聯絡人:葉小姐

聯絡地址:國立陽明大學藥物科學院

11221台北市北投區立農街二段155號

連絡電話:(02)28267000分機2002

E-mail: phs.web@ym.edu.tw

國立陽明大學食品安全及健康風險評估研究所徵聘健康風險管理、法規科學助理教授(含)以上專案教師 1 名

一、應具資格:

1. 具博士學位，專長健康風險管理、法規科學，具有健康風險管理、法規科學之教學能力。
2. 從事健康風險管理、法規科學相關之博士後研究(或相當之獨立研究資歷)2年以上(至收件截止日)。

二、專案教師需參與食品安全及健康風險評估相關之教學、研究和服務，申請者請提供下列資料(書面或電子檔案均可):

1. 申請信函
2. 詳細學經歷(博士學位證書影本)及自傳
3. 可教授之課程及15分鐘授課之教材
4. 著作目錄表及五年內著作
5. 其他有助審查資料

三、收件截止日期:自即日起至106年5月15日止。

本校收件後，條件合適者，擇優由相關教學單位通知，補送推薦函兩封(中英文均可)後即安排面試，不合適者恕不退件。

四、聯絡方式:

聯絡人:葉小姐
聯絡地址:國立陽明大學藥物科學院
11221台北市北投區立農街二段155號
連絡電話:(02)28267000分機2002
E-mail: phs.web@ym.edu.tw

國立陽明大學食品安全及健康風險評估研究所徵聘食品化學、食品分析助理教授(含)以上專案教師 1 名

一、應具資格:

1. 具博士學位，專長食品化學、食品分析，具有食品化學、食品分析教學能力。
2. 從事食品化學、食品分析相關之博士後研究(或相當之獨立研究資歷)2年以上(至收件截止日)。

二、專案教師需參與食品安全及健康風險評估相關之教學、研究和服務，申請者請提供下列資料(書面或電子檔案均可):

1. 申請信函
2. 詳細學經歷(博士學位證書影本)及自傳
3. 可教授之課程及15分鐘授課之教材
4. 著作目錄表及五年內著作
5. 其他有助審查資料

三、收件截止日期:自即日起至106年5月15日止。

本校收件後，條件合適者，擇優由相關教學單位通知，補送推薦函兩封(中英文均可)後即安排面試，不合適者恕不退件。

四、聯絡方式:

聯絡人:葉小姐
聯絡地址:國立陽明大學藥物科學院
11221台北市北投區立農街二段155號
連絡電話:(02)28267000分機2002
E-mail: phs.web@ym.edu.tw

國立陽明大學生技新藥研發中心籌備處徵聘專案助理一名

資格條件:

1. 大學(含)以上畢業，具生命科學、藥學等相關背景，具學校行政相關經驗一年以上者尤佳。
2. 熟悉一般電腦操作及相關文書軟體，公文製作。
3. 認真負責，細心謹慎，樂觀開朗，擅與人溝通相處。

工作項目:

1. 規劃籌備生技新藥研發中心之相關籌備工作執行如撰寫計畫書、聯繫相關單位等相關業務、行政庶務處理。
2. 協助執行雄才大略計畫等相關計畫專案，處理計畫行政相關工作。
3. 協助學院行政庶務。
4. 主管交辦事項。

聯絡方式(含檢具文件):

請申請者提供下列資料(書面或電子檔案均可):

1. 學經歷履歷表及自傳
2. 成績單(大學及以上)
3. 學位證書影本
4. 其他有利審查之文件資料

收件截止日期:106年5月31日止(書面紙本寄送者以郵戳為憑)。

本校收件後，條件合適者，將通知並安排面試，未獲通知面試或未獲錄取者，如需遞還書面應徵資料請附回郵信封。

如使用E-Mail應徵方式，信件標題請寫「應聘者姓名-應徵生技新藥研發中心籌備處專案助理」。

聯絡人:葉小姐

聯絡地址:國立陽明大學藥物科學院
11221台北市北投區立農街二段155號
連絡電話:(02)28267000分機2002
E-mail: phs.web@ym.edu.tw

國立陽明大學生化所 鄭子豪老師實驗室 誠徵博士後研究員

國立陽明大學生化所 鄭子豪老師實驗室 誠徵博士後研究員

職稱:博士後研究員

徵才單位:國立陽明大學生化所

工作地點:國立陽明大學 鄭子豪老師實驗室

工作內容:探討Supt4h在腦性退化性之作用

應徵條件:具備1)分子生物學、生化、分子遺傳學背景

2)研究熱忱

3)樂於team work

待遇:比照科技部規定

起聘時間:2017/05/01之後

請將相關學、經歷寄 鄭子豪老師 (thcheng@ym.edu.tw)

之後再通知 進行面試

國立陽明大學神經科學研究所 連正章老師實驗室 徵學碩士級研究助理

【職缺名稱】(學)碩士級專任研究助理
【徵才單位】國立陽明大學 神經科學研究所 連正章老師實驗室
【工作地址】台北市北投區立農街二段155號(圖資大樓7樓R.741)
【工作內容】1.慢性疼痛與情緒障礙之研究。
2.動物(小鼠)研究與手術操作。
3.利用光遺傳學、化學遺傳學技術探討小鼠相關行為。
4. Brain immunohistochemistry
5. 欲徵選一位助理做brain immunohistochemistry的研究，另一位助理做 animal behavior研究。
6. 合適者將通知面試，不合適者恕不另行通知。
【徵才條件】生物醫學相關科系畢業之學士或碩士學位
【薪資待遇】比照科技部(學士第一年：31,520，碩士第一年：36,050，年終1.5個月，享勞健保)
【聯絡方式】請將履歷寄至 lanternberry@gmail.com 林小姐收 標題：應徵研究助理(姓名)

中國醫藥大學 醫學系 藥理學科 徵聘專任教師一名

1. 職稱：專任助理教授(含)以上
 2. 名額：一名
 3. 申請資格：
 - (1)具博士學位或部定助理教授以上證書。
 - (2)具國內外醫學、藥學系所或藥理學相關研究所畢業。
 - (3)應聘者需符合中國醫藥大學教師聘任及升等評審辦法等相關規定。
 4. 意者須檢附證件如下：
 - (1)自傳及教師資格審查履歷表(需附 2 吋半身照片)。
 - (2)身分證影本、畢業證書、大學成績單、學經歷證件(含學位論文)、服務證明(正本驗後發還)。
 - (3)自傳(含專長、研究主題、可擔任課程名稱及未來工作規劃(包含研究計畫))。
 - (4)教師合格證書影本(無者可免附)。
 - (5)最近五年內著作(紙本及電子檔)。
 - (6)三封推薦信。
 5. 截止日期：請於 106 年 5 月 31 日(三)17:00 前將相關資料寄達本校醫學系(以郵戳為憑)
 6. 寄信地址：404 台中市北區學士路 91 號 中國醫藥大學醫學系葉小姐 收
 7. 聯絡方式：電話：04-22053366 分機 2101(請上班時間來電)
- 附註：
 - (1)信封請註明「應徵醫學系藥理學科專任教師」；合則通知面試，不合者恕不退件及函覆。
 - (2)教師資格審查履歷表*請用本校[新聘專(兼)任教師建議表]之格式書寫。 http://cmupo.cmu.edu.tw/doc/regulation_02/a206.doc
 - (3)最近五年內著作*請用本校[送審人近五年內研究成果統計及獲獎獎勵情形表 A]之格式書寫。 http://cmupo.cmu.edu.tw/doc/regulation_02/a209.doc
 - (4)有關聘任資格，需符合本校「中國醫藥大學教師聘任及升等評審辦法」及相關規定 http://www.cmu.edu.tw/statute/statute_detail.php?sn=263

【藥理簡訊編輯委員】

【召集人】：陳文彬 理事

【會務】：張雅雯 秘書長

【學術研究發展新知】：關宇翔 委員/賴志嘉 委員/鐘鏡湖 委員/吳文彬 委員/
羅時鴻 委員/馬蘊華 委員/謝文聰 委員/陳俊翰 委員/
陳炳焜 委員/王湘翠 委員/吳炳男 委員/林琬琬 委員

【藥物發展新知】：馬蘊華 委員/吳炳男 委員

【儀器設備及試劑新知】：陳文彬 委員/吳文彬 委員

【學術會議、演講與活動】：陳炳焜 委員/關宇翔 委員/鐘鏡湖 委員

【新人介紹】：謝文聰 委員/陳俊翰 委員

【校園資訊與徵才】：王湘翠 委員/羅時鴻 委員

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長: 簡伯武 教授

秘書長: 張雅雯 教授

秘書處聯絡人: 李佳欣

電話: 0966-528529 ; 06-2353535 轉 5445

Line ID: [tpharmacol](https://www.line.me/tw/pharmacol); 傳真: 06-2749296

學會會址: 10051 台北市中正區仁愛路一段 1 號 11 樓

聯絡地址: 70101 台南市東區大學路 1 號 國立成功大學藥理所

電子信箱: tpharmacol@gmail.com

學會網址: <http://www.pharmacology.org.tw/>

