

## 【台灣藥理學會會務】

### 【第 33 屆生醫年會】

1. 本屆生醫年會將由細胞分子生物學會主辦，謹訂於 107 年 3 月 24-25 日(週六-週日)假國防醫學院召開，屆時歡迎各位會員共襄盛舉。
2. 邀請美國加州大學暨中研院生醫所所長郭沛恩教授(週六)及國家衛生研究院龔行健特聘研究員(週日)擔任本屆生醫年會大會特別演講人。
3. 本屆生醫年會的大會主題及大會主題論文獎主題皆為**精準醫學及健康老化 (Precision medicine and health aging)**。
4. 本屆口頭及壁報論文，線上投稿時間於 107 年 1 月 14 日截止。
5. 本學會邀請英國倫敦帝國學院 Jane A Mitchell 教授擔任學會特別演講講員，演講時間地點為 3/24(週六)，14:30 第一教室，歡迎各位會員踴躍出席。
6. 邀請許桂森理事及邱麗珠教授擔任本學會專題演講主持人，主題為「**The role of neuropeptides in the brain**」，講員有許桂森教授、邱麗珠教授、黃翊恭教授及黃玲玲教授。演講時間地點為 3/25，週日，14:30 第一教室，歡迎各位會員踴躍出席。
7. 往年生醫年會盈餘是依照各學會參加人數及投稿篇數依比例分配，懇請各位會員鼓勵相關學生或博士後研究員盡早申請成為本會會員及出席生醫會。

### 【台灣藥理學會研究獎項】

據第十屆第七次理監事會議決議下年度起(107 年度)獎項設置辦法修訂如下

- ◇ **杜聰明博士年輕學者獎**設置辦法第二條修正為：申請人資格為本會會員一年以上暨年齡小於四十歲者，任職國內學術或研究機構博士後研究員或助理教授(助研究員)者，或獲得科技部補助前往國外學術或研究機構擔任博士後研究者。
- ◇ **杜聰明博士年輕學者獎**設置辦法第三條修正為：申請文件包括申請表、一篇代表著作(必須在國內完成)、兩篇參考著作及三年內著作目錄。代表著作及參考著作皆須為三年內完成並在國際性期刊發表之原著論文，且申請人必須為該論文之第一作者或通訊作者。
- ◇ **杜聰明研究生論文獎**設置辦法第二條修正為：申請人為本會會員，且參與當年度生物醫學聯合學術年會暨報告成果之本會碩博士班研究生或畢業一年內之博碩士會員。

### 【藥理學會之夜】

將於第 33 屆生醫年會會期之 107 年 3 月 24 日(週六)晚上假上海鄉村餐廳(青少年育樂中心)舉辦藥理學會之夜，歡迎會員報名參加。

### 【學生會員參與生醫年會之交通費補助辦法】

1. 提升遠道學生會員參與生醫年會之意願，增加學術交流活動之量能，經第十屆第二次理監事會議修正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：
  - 新台幣 700 元整：宜蘭、苗栗、台中、彰化等。
  - 新台幣 1,000 元整：花蓮等。
  - 新台幣 1,200 元整：嘉義、台南、高雄、屏東、台東等。
2. 經第九屆第十二次理監事會議通過，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**。

## 【藥物發展新知】

### 淺談 Canakinumab 單株抗體 (The Story of Canakinumab)

台北榮總桃園分院 血液腫瘤科特約醫師 謝志逸醫師

#### 前言

同一個藥物能用在不同的疾病並不罕見，但通常是在同一類型或類似的疾病上，比方說 cisplatin 可以用在胃癌以及肺癌上，或是 etanercept 可以用在類風濕性關節炎以及乾癬關節炎上，而今天要談的主角“canakinumab”則是藥物多用的箇中翹楚，它能適用的範圍從罕見的遺傳性疾病，到風溼性疾病，到自體發炎性疾病，到心血管疾病，甚至在未來能夠用在惡性腫瘤的範疇，可以說是近年來藥物開發的成功典範之一，它的開發歷程自然也相當令人感到興趣。Canakinumab 是一個治療性、人源 IgG1/k 單株抗體，其鎖定的標靶為 IL-1 $\beta$ ，所以我們要先從 IL-1 $\beta$  來說起。

#### IL-1 $\beta$ 相關疾病及其調控機轉

Muckle Wells Syndrome (MWS) 和 Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) 皆為顯性遺傳性疾病，兩者同屬於 Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (CAPS) 這類症候群。CAPS 非常罕見，發生率大約只有百萬分之一，臨床症狀包含嚴重疲倦、陣發性發燒、肌肉疼痛、貧血、及皮膚，眼睛，骨骼，關節及腦膜等多處發炎。在 2001 年，人們發現 MWS 在 CIAS 基因有突變，而其蛋白產物為 NLRP3。幾乎在同時，IL-1 $\beta$  的調控蛋白複合物 inflammasome 也被發現了；雖然不同的 inflammasome 有著不同的調控子單元，但是都可以藉由 Caspase-1 來將 pro-IL-1 $\beta$  切成具有活性的 IL-1 $\beta$ 。NLRP3 為 NLRP3 inflammasome 的調控子單元，而 CAPS 上的突變則會使得 NLRP3 為持續性的活化，這就會導致 IL-1 $\beta$  過度地從周邊單核球所製造並分泌到循環中而導致臨床症狀。

Canakinumab 是由 Novartis Pharma AG 所研發出來鎖定人類 IL-1 $\beta$  的人源 IgG1/k 單株抗體，具備很高的專一性而不會跟其他 IL-1 家族成員結合。Canakinumab 可以中和血中過多的

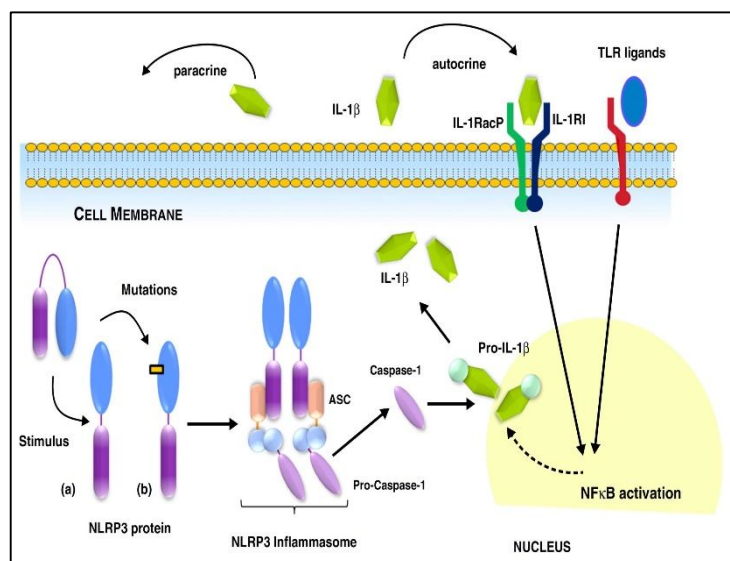


Figure 1. Production of mature IL-1 $\beta$  is regulated by the inflammasome. [1]



IL-1 $\beta$  而防止與其受體結合而誘發症狀。

### Cryopyrin Associated Periodic Syndrom(CAPS)症候群

由於上述已發現的機轉，canakinumab 自然先在 CAPS 病患上進行臨床試驗。四位 MWS 病患在接受靜脈注射 canakinumab 後，臨床症狀迅速地完全緩解，並觀察到血液中 IL-1 $\beta$  以及 CRP (C-Reactive protein, 為發炎生物標記蛋白) 的下降。效果也十分持久，在接受單一劑量後，維持症狀緩解時間的中位數為 185 天。由於病患極少，因此後續的第三期臨床試驗則採用了特別的三階段設計。

第一階段為開放式試驗，共有 35 位病患加入，全部都接受 canakinumab 的治療，而在 8 週中能維持完全緩解的病患則進入第二階段，並隨機地分配到接受每 8 週一劑的 canakinumab 或是安慰劑直到第 24 週，在第二階段結束或是症狀復發後，病患則進入第三

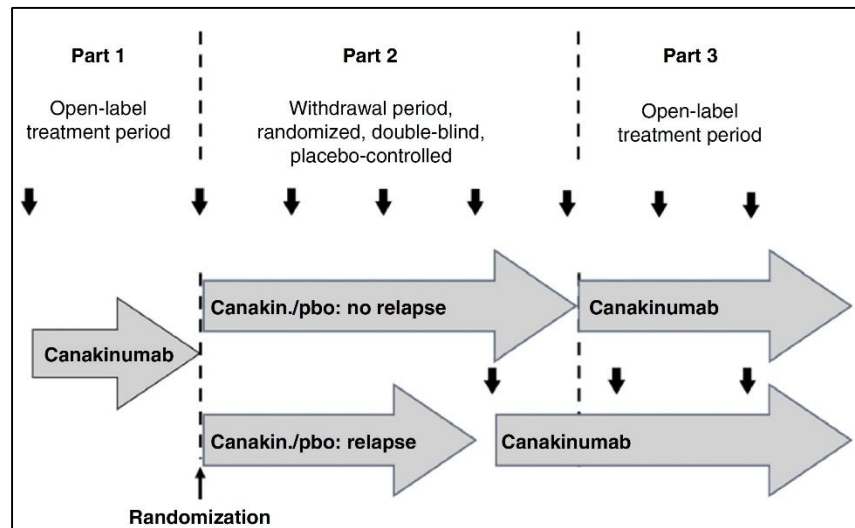


Figure 2. Withdrawal design of the pivotal phase III study of canakinumab in CAPS. [1]

階段，並全部接受 canakinumab 治療。結果 35 位病患中，有 34 位在第一階段症狀完全緩解，其中效果能維持 8 週的病患有 31 位，而進入第二階段，所有分配到 canakinumab 的 15 位病患都能維持完全緩解，而 16 位接受安慰劑的病患中則有 13 位症狀復發 (81%,  $p < 0.001$ )。這樣的結果也在後續更大規模的開放性試驗中獲得證實，166 位 CAPS 的病患中，完全緩解的比例為 78%。Canakinumab 也因此於 2009 年於美國取得了針對 CAPS 此適應症的上市核准。

### 全身性幼年型特發性關節炎 (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA)

幼年型特發性關節炎包含了各種 16 歲前、不明原因的持續性關節炎，其中最為嚴重並會導致死亡的一個類型則為全身性幼年型特發性關節炎 (SJIA)，因為除了關節炎外，還會發生發燒、肝脾腫大、淋巴結腫大、皮疹及軟組織發炎等全身性症狀。其病理特徵主要是細胞激素的失調，包含一些促發炎細胞激素的濃度上升，像是腫瘤壞死因子 alpha (TNF) 及 IL-6，以及干擾素 gamma (IFN $\gamma$ ) 的下降，而 IL-1 $\beta$  在 SJIA 的致病機轉中扮演重要的角色，因為過多的 IL-1 $\beta$  會誘發 IL-6 的上升，並進一步導致發燒、關節發炎、疼痛、血管炎等症狀。canakinumab 有兩個第三期臨床試驗針對這個疾病，分別是 Trial 1 及 Trial 2，在 Trial 1 中，84 位病患

被隨機分配到接受單一劑量 (4 mg/kg) 的 canakinumab 或是安慰劑，主要指標為在第 15 天能達到 adapted JIA ACR 30 規範下的有效反應，能達到主要指標的病患或是在安慰劑組別因持續發燒而提早終止的病患都可以進入 Trial 2。結果 Trial 1 在期中分析時，就因為主要指標已經達到統計上的顯著意義 ( $P=0.00697$ ) 而被獨立資料與安全監督委員會建議提早終止試驗。Trial 2 收治了 177 名病患，分為兩階段，第一階段為開放性試驗，所有的病患都接受每四週一次 4mg/kg 的 canakinumab 治療直到第 32 週，第一階段的治療期間中位數為 113 天，治療次數中位數為 4 次，其中能達到 adapted JIA ACR 30 規範下的有效反應、沒有接受類固醇或是類固醇劑量能逐步下將的病患則可以進入第二階段，並隨機分配至 canakinumab 組或是安慰劑組。結果發現大部分的病患在接受第一劑 canakinumab 後，症狀就迅速地緩解並在第 15 天達到 adapted JIA ACR 30 規範下的有效反應，存活分析顯示使用 canakinumab 對於 adapted JIA ACR 惡化，可以降低 51% 的風險 (HR 0.49, 95% CI 0.27-0.90)，有 33% 的病患可以在 Trial 2 的第一階段中就成功停用類固醇，在 Trial 2 中，使用 canakinumab 可以降低 64% 症狀復發的風險 (HR 0.36, 95% CI 0.17-0.75,  $p=0.0032$ )。FDA 在 2013 年核准了 canakinumab 使用在全身性幼年型特發性關節炎。

### 陣發性發燒症候群 (Periodic Fever Syndromes)

陣發性發燒症候群包含了一群疾病，像是家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever, FMF)、TNF 受體相關陣發性症候群 (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS)、IgD 過度症候群 (Hyper IgD Syndrome, HIDS)。這些罕見的疾病都有共同的特性，就是周邊的免疫細胞會分泌過多的 IL-1 $\beta$ 。其中 TRAPS 跟 HIDS 主要發生在西歐，而 FMF 則主要發生在地中海周圍的區域。這些疾病的基因異常並不與 IL-1 $\beta$  的分泌或訊息傳遞直接相關，TRAPS 是由於 TNF receptor 1 的基因發生突變，而導致蛋白質結構異常，蓄積在細胞內進而造成網狀內皮系統的壓力增加，產生活性氧化物去刺激 inflammasome 而讓周邊血單核球分泌過多的 IL-1 $\beta$ 。HIDS 則是因為甲羥戊酸激酶 (mevalonate kinase) 發生突變，而導致甲羥戊酸蓄積，以及下游傳導路徑缺乏類萜 (isoprenoids)，小型的 GTP 酶通常需要類萜的修飾才能發揮正常功能，缺乏異戊烯化 (prenylation) 的 GTP 酶，像是 Rac1 及 RhoA 會上調 IL-1 $\beta$  mRNA，而導致 IL-1 $\beta$  蛋白的過度分泌。縱使陣發性發燒症候群的發病原因並不像 CAPS 一樣直接與 IL-1 $\beta$  相關，但是最後導致臨床症狀的都是由於 IL-1 $\beta$  的過度分泌。一些小規模的單臂二期臨床試驗以及個案報告中均顯示，使用 canakinumab 在這些疾病上的效果也的確十分良好，因此 FDA 在 2016 年將 FMF、TRAPS 以及 HIDS 加入 canakinumab 的適應症。

## 預防心血管疾病

心血管疾病主要指的是動脈粥狀硬化 (arterial atherosclerosis)，由於動脈血管內皮產生含脂肪斑塊而逐漸狹窄，最後發生阻塞、形成血栓或是斑塊脫落導致血液無法通過而發生心臟或是腦部缺氧的情形。對於動脈粥狀硬化以往的認知認為主要是因為血中的脂肪過高所導致的，其他的危險因子還包含高血壓、抽菸、糖尿病等疾病。但是隨著非常有效的 HMG-CoA 類降血脂藥物 (statin) 的問世普及，臨床上將病患的血脂降到標準值以下早已不是難事，而血脂的降低也的確降低了心血管疾病發生的機率。然而在發生過急性冠心症的病患中，即使積極地將血脂降到標準值以下，仍然有超過兩成的病患在 30 個月內會復發，這暗示著單純血脂並不能完全解釋心血管疾病的發生。早在 2006 年就有學者就指出發炎及免疫細胞可能在粥狀硬化及血栓形成的過程中扮演重要的角色。臨床上也發現到發炎生物標記 hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein) 可以用來評估心血管疾病復發的風險，這也間接顯示了發炎與致病機轉有關。

Libby 及 Ridker 等人在 2011 年於

*Nature* 發表了針對動脈粥狀硬化致病機轉的回顧性文章，其中便清楚地提出了新的假說。a 圖顯示正常的動脈結構，包含三層，分別是 intima、media 及 adventitia，最內層則包覆一層僅單細胞厚度的內皮細胞，此時血中細胞可以順暢地流經過而不會附著在血管壁上。c 圖則顯示動脈粥狀硬化的初始步驟，就是血中白血球開始附著在血管壁的內皮細胞上，其中單核球 (monocyte) 也會逐漸成熟為巨噬細胞 (macrophage)，其會吞噬脂肪而變成泡沫細胞 (foam cell)。c 圖中，隨著疾病進展，平滑肌細胞 (SMC) 開始從 media 層進入 intima 層，而巨噬細胞及泡沫細胞在死亡後則會將脂肪釋放到病灶中，並進一步產生膽固醇晶體 (cholesterol crystal)。d 圖則是最終粥狀硬化斑塊破裂、血栓產生最後造成血管阻塞。這樣的假說中可以發現，發炎其實是從一開始就與粥狀硬化的致病機轉息息相關，而膽固醇晶體會刺激 NLRP3 inflammasome 而造成  $IL-1\beta$  的活化。

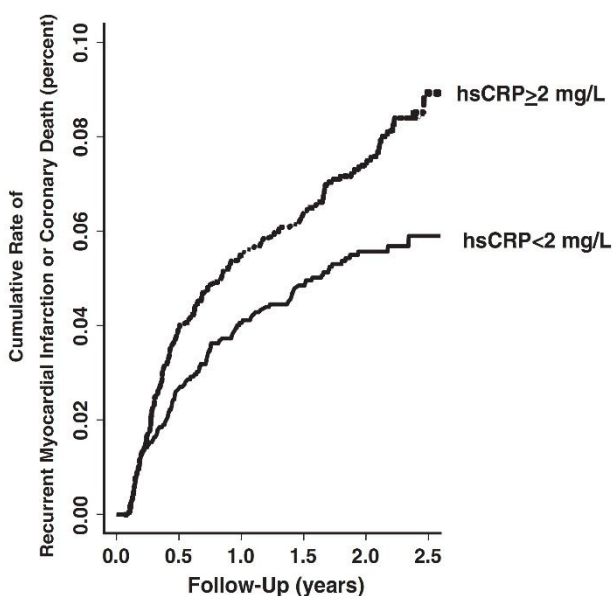


Figure 3. Risk of recurrent cardiovascular events in the PROVE IT-TIMI 22 trail of patients with acute coronary syndrome after initiation of statin therapy according to on-



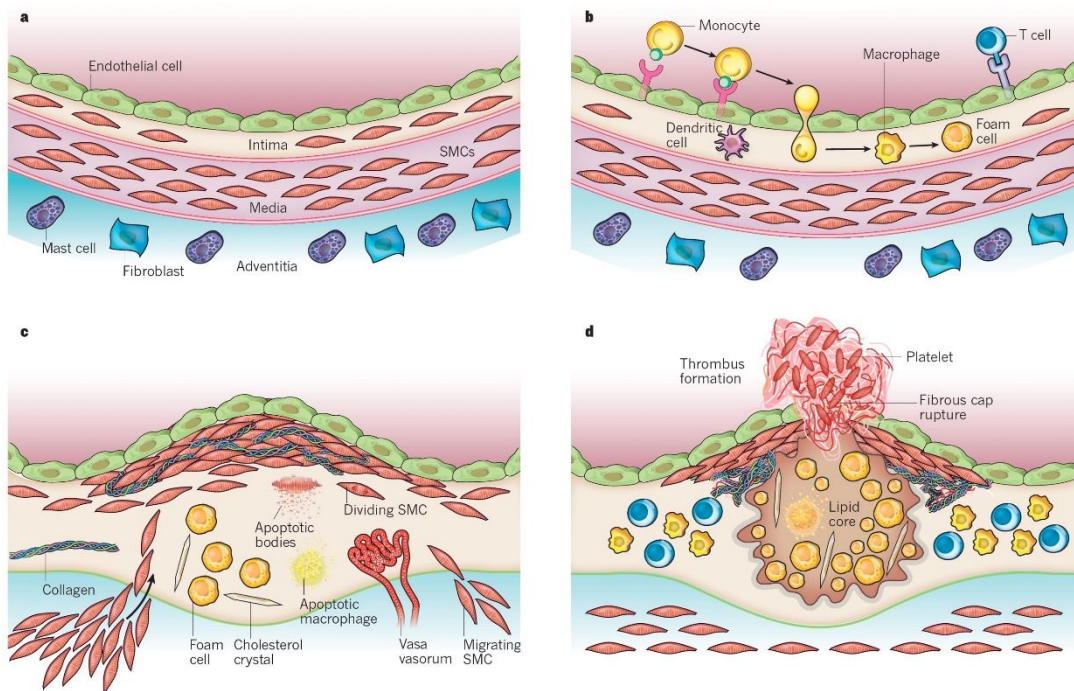


Figure 4. Stages in the development of atherosclerotic lesions. [10]

為了證實這樣的假說，Riker 等人設計了一個大規模的臨床試驗 “Interleukin-1 $\beta$  inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: Rationale and Design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)”，並在 2011 年於在試驗尚未開始前就在 *American Heart Journal* 發表了關於試驗設計及依據的文章。

### CANTOS 臨床試驗

CANTOS 是一個隨機、雙盲、多國多中心的臨床試驗，收治曾發生過心肌梗塞，並在積極地預防性用藥下，血中 hsCRP 仍然高於 2mg/L 的病患。試驗共有四組，分別是接受每三個月一次皮下注射的安慰劑、canakinumab 50 mg、canakinumab 150 mg 及 canakinumab 300 mg。主要試驗指標為第一次發生非致命性心肌梗塞、任何非致命性中風、及心血管相關死亡的存活期分析。從 2011 年 4 月至 2014 年 3 月間，本試驗從 17,482 位病患中，篩選出 10,061 位合適的受試者進入試驗，觀察 48 個月之後的結果在 2017 年 9 月的 *New England Journal of Medicine* 上發表。結果顯示，血中 hsCRP 下降的幅度相較於安慰劑組，分別為 26% 在 50 mg 組別、37% 在 150 mg 組別、及 41% 在 300 mg 組別。而對於血脂的影響，各組別間則沒有差異。

主要試驗指標的結果則發現，在觀察 3.7 年後，主要試驗指標事件的發生率，在安慰劑組為每 100 人-年 4.5 次，在 50 mg 組別為每 100 人-年 4.11 次，在 150 mg 組別為每 100 人-年 3.86 次，在 300 mg 組別為每 100 人-年 3.90 次，僅 150 mg 組別相較於安慰劑組有達到統計學上的差異（風險比值為 0.85，p 值為 0.02075）。這樣的結果直接證實了動脈粥狀硬化的發炎假說，這也是第一次發現到一個抗發炎的藥物可以在現有藥物的基礎下，進一步降低心血管疾病復發的機率。

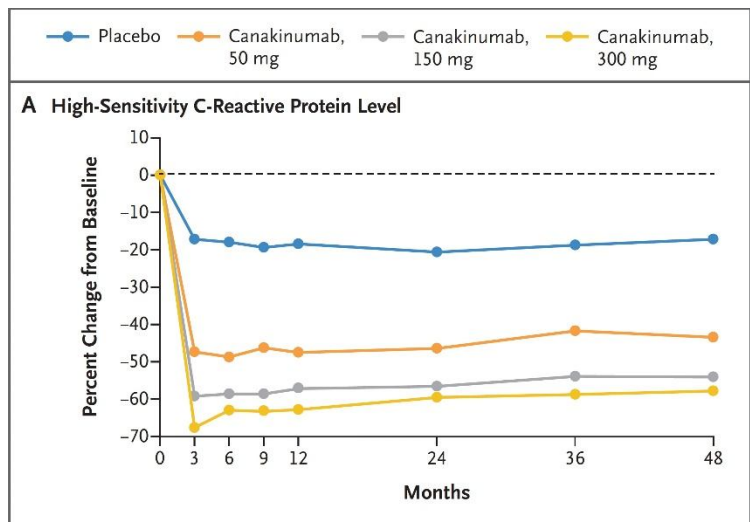


Figure 5. Effects of Canakinumab, as compared with placebo, on plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein. [11]

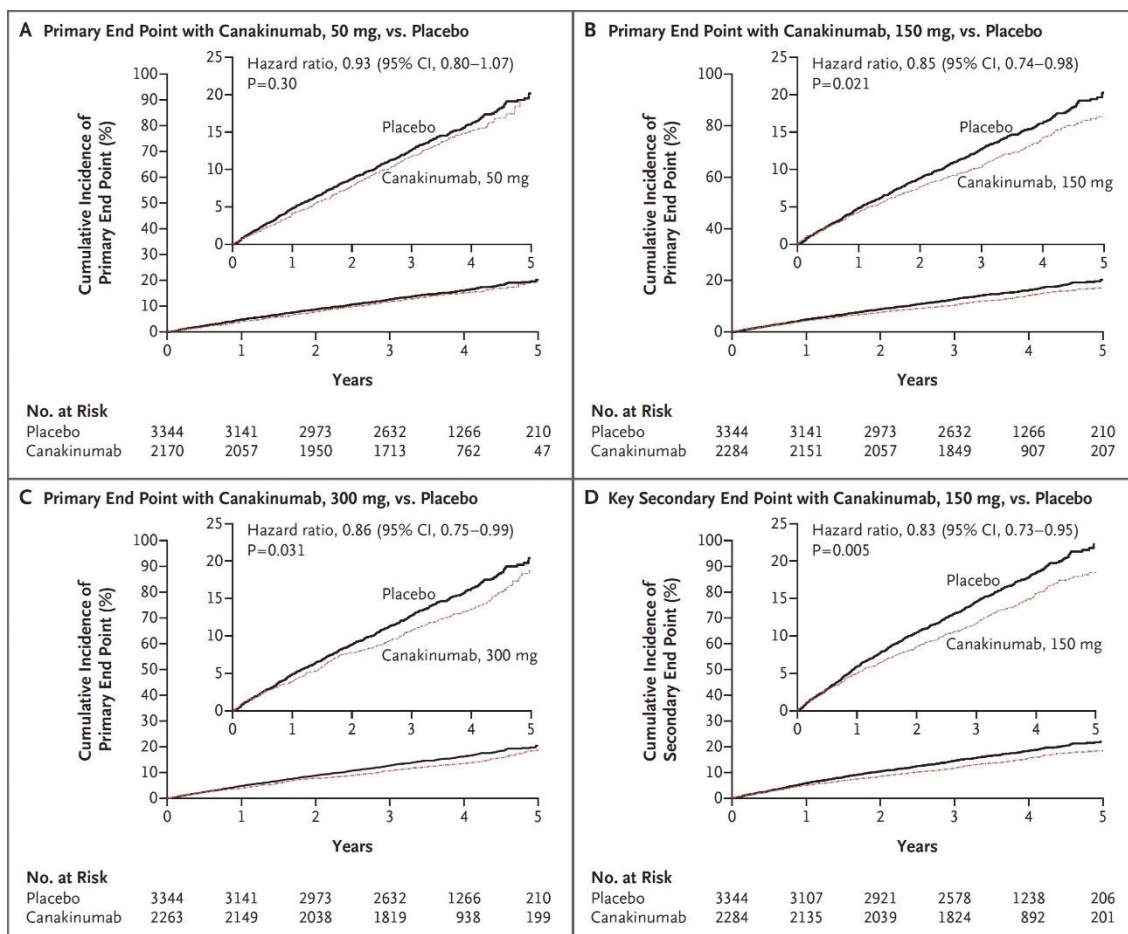


Figure 6. Cumulative incidence of the primary end point and the key secondary cardiovascular end point. [11]



## 預防癌症

在 CANTOS 臨床試驗中，所有的受試者必須沒有罹患癌症的病史才能加入試驗，並在試驗中會觀察 3 到 5 年。之前有研究指出 hsCRP 高的病患罹患發炎性癌症的機會也會上升，而在有心血管疾病的病患常常也有抽菸的習慣，因此 CANTOS 臨床試驗提供了一個機會來觀察，使用 canakinumab 這樣的 IL-1 $\beta$  抑制劑，相較於安慰劑，會不會影響到癌症發生的機率。

結果是肯定的，由上表可知，除了針對所有癌症或非致命性癌症的發生率，使用

	Placebo (n=3344)	Canakinumab 50 mg (n=2170)	Canakinumab 150 mg (n=2284)	Canakinumab 300 mg (n=2263)	All doses (n=6717)	p value (for trend across doses)
<b>Any cancer (all)</b>						
Incident rate (n)	1.88 (231)	1.85 (144)	1.69 (143)	1.72 (144)	1.75 (431)	0.31
HR (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.80-1.22)	0.90 (0.73-1.11)	0.91 (0.74-1.12)	0.93 (0.79-1.09)	..
p	Ref	0.91	0.31	0.38	0.38	..
<b>Any cancer (fatal)</b>						
Incidence rate (n)	0.64 (81)	0.55 (44)	0.50 (44)	0.31 (27)	0.45 (115)	0.0007
HR (95% CI)	1 (ref)	0.86 (0.59-1.24)	0.78 (0.54-1.13)	0.49 (0.31-0.75)	0.71 (0.53-0.94)	..
p	Ref	0.42	0.19	0.0009	0.0158	..
<b>Lung cancer (all)</b>						
Incidence rate (n)	0.49 (61)	0.35 (28)	0.30 (26)	0.16 (14)	0.27 (68)	<0.0001
HR (95% CI)	1 (ref)	0.74 (0.47-1.17)	0.61 (0.39-0.97)	0.33 (0.18-0.59)	0.55 (0.39-0.78)	..
p	Ref	0.20	0.0337	<0.0001	0.0007	..
<b>Lung cancer (fatal)</b>						
Incidence rate (n)	0.30 (38)	0.20 (16)	0.19 (17)	0.07 (6)	0.15 (39)	0.0002
HR (95% CI)	1 (ref)	0.67 (0.37-1.20)	0.64 (0.36-1.14)	0.23 (0.10-0.54)	0.51 (0.33-0.80)	..
p	Ref	0.18	0.13	0.0002	0.0026	..
<b>Non-lung cancer (all)</b>						
Incidence rate (n)	1.46 (179)	1.55 (121)	1.44 (122)	1.60 (134)	1.53 (377)	0.54
HR (95% CI)	1 (ref)	1.08 (0.85-1.36)	0.99 (0.78-1.24)	1.10 (0.88-1.37)	1.05 (0.88-1.26)	..
p	Ref	0.54	0.91	0.42	0.58	..
<b>Non-lung cancer (fatal)</b>						
Incidence rate (n)	0.39 (49)	0.38 (30)	0.34 (30)	0.24 (21)	0.32 (81)	0.06
HR (95% CI)	1 (ref)	0.96 (0.61-1.51)	0.88 (0.56-1.39)	0.63 (0.38-1.04)	0.82 (0.58-1.17)	..
p	Ref	0.86	0.60	0.07	0.28	..

HR=hazard ratio.

Figure 7. Incidence rates (per 100 person-years) and HRs for all incident cancers, lung cancers, and non-lung cancers. [13]

canakinumab 與安慰劑相比並沒有差異外，其他像是致命性癌症、所有肺癌、致命性肺癌、致命性其他癌症，使用 canakinumab 都顯著地有較低的發生率。

這樣的效果也跟劑量有關，下圖顯示的是針對所有肺癌的發生率，canakinumab 劑量越高則發生率越低，300mg 組別的风险比值為 0.33，相當於降低了 67% 肺癌發生的風險 (p<0.0001)。針對致命性肺癌也有類似的結果，canakinumab 劑量越高則發生率越低，300mg 組別的风险比值為 0.23，相當於降低了 77% 致命性肺癌發生的風險 (p=0.0002)。

這樣的結果似乎有點令人驚訝，因為 canakinumab 的作用機轉似乎跟致癌相關路徑，或是肺癌的發生沒有直接的關聯，但是卻不是完全沒有道理可循的，因為本試驗招募的病患平均年齡為 65 歲，比較有可能的解釋為這些病患再加入試驗時體內已經有少量癌細胞，而 canakinumab 可以減緩癌症進展的速度，或是降低其向外轉移的能力。一些臨床前的

動物試驗中已經顯示，腫瘤微環境中高濃度的 IL-1 $\beta$  與血管新生、腫瘤生長及腫瘤的惡性度有關聯。目前針對預防肺癌的第三期臨床試驗已經在籌備中。

## 總結

我們可以從幾個不同的面向來看看 canakinumab 的發展歷程，第一個當然是基礎生物醫學上的突破，讓我們對疾病的機轉更加地瞭解，而能設計出更有效的藥物，這是許多研究者的初衷，也是轉譯醫學著重的領域，canakinumab 在罕見發炎性疾病的研發大致上就是遵循這樣的流程，但是基礎研究有其限制，因為臨床前的體外實驗永遠無法完全複製人體內的病理過程，在心血管動脈粥狀硬化的研究領域即是如此，以往科學界對於發炎到底在動脈粥狀硬化扮演什麼角色一直多有爭議，這時候唯有設計嚴謹的臨床試驗能夠提出解答，CANTOS 試驗背後的團隊十分令人敬佩，因為他們願意為了追尋這樣的解答，取得了藥廠高層的同意，39 個國家衛生主管機關及各地倫理委員會的核可，進行了這個高達 10 億美金，可說是放手一搏的嘗試。canakinumab 在預防癌症中的發現，則提醒了我們現在疾病領域的劃分其實是人為的，同樣的標靶則可能同時在不同疾病的致病機轉中扮演不同的角色，像是 canakinumab 預防癌症的效果可能來自於對腫瘤微環境的調控而非腫瘤本身，因此在藥物開發的過程中，我們不能僅將視野著重於藥物原先所鎖定的標靶，而必須擴大範圍整體性的思考。近年來使用大數據的方式用電腦預測藥物的可能療效即是整體性思考的一種方式，各疾病的基因表達特徵 (gene expression signature) 已逐漸建構完整，而在建立特定藥物對相關細胞的基因調控特徵後，我們即可全面性地比對出可能可以逆轉不正常基因表達的“疾病-藥物組合”，讓我們得以找尋到以傳統邏輯推理的方式不容易發現的新組合。

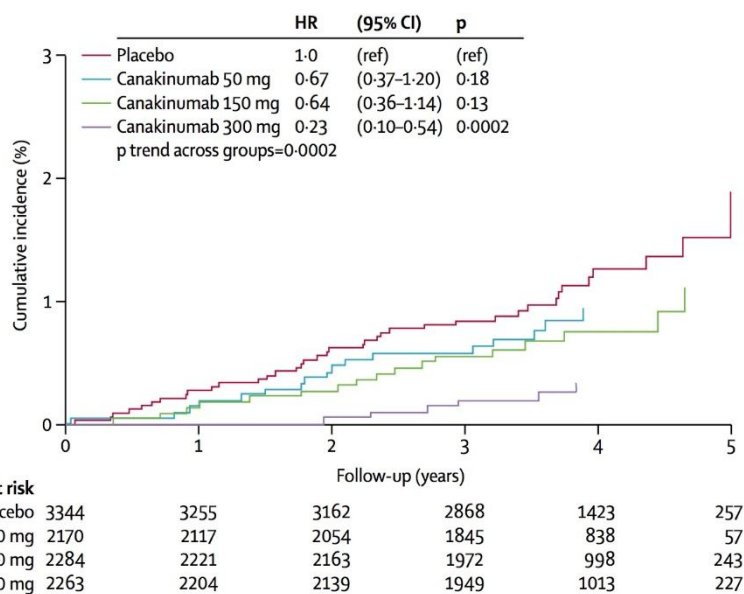


Figure 8. Cumulative incidence of fatal lung cancer among CANTOS participants. [13]

### 參考文獻

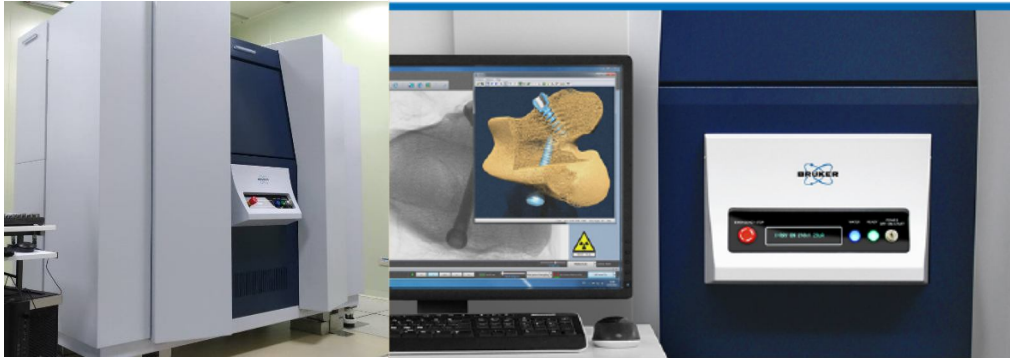
- [1] Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS® (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem Biol.* 2016 Jun; 32:1-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.003
- [2] Chakraborty A, Tannenbaum S, Rordorf C, Lowe PJ, Floch D, Gram H, Roy S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Jun; 51(6):e1-18. doi: 10.2165/11599820-000000000-00000
- [3] Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001 Nov; 29(3):301-305. doi:10.1038/ng756
- [4] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuehmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009 Jun; 360(23):2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787
- [5] Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever in children and adolescents. *Rheumatol Int.* 2015 Oct; 35(10):1733-7. doi: 10.1007/s00296-015-3293-2
- [6] Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011 May; 70(5):747-54. doi: 10.1136/ard.2010.134254
- [7] Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec; 367(25):2396-406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099
- [8] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011 May; 473(7347):317-25. doi: 10.1038/nature10146
- [9] Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1b inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011 Oct; 162(4):597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012
- [10] Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014 Jul; 35(27):1782-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu203
- [11] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, et al; CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep; 377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
- [12] Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Oct; 390(10105):1833-1842. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
- [13] Wu H, Miller E, Wijegunawardana D, Regan K, Payne PRO, Li F. MD-Miner: a network-based approach for personalized drug repositioning. *BMC Syst Biol.* 2017 Oct; 11(Suppl 5):86. doi: 10.1186/s12918-017-0462-9



## 【儀器發展新知】

# 多尺度奈米斷層掃描儀 Multiscale X-Ray Nano Computed Tomography

工業技術研究院 材化所 林子閔博士



工業技術研究院 多功能三維顯微影像實驗室--Bruker Skyscan 2211

### 斷層掃描在生醫領域的運用：

在臨床上，斷層掃描技術(Medical Computed Tomography)常用來檢測疾病，例如在健康檢查中低劑量斷層掃描能用於發現早期肺癌，另外斷層掃描在骨科牙科治療上佔有非常大的地位。在基礎研究上此項技術也扮演了重要地位，生醫領域中常用到的顯微斷層掃描儀(Micro-CT 或 MicroTomography)，被廣泛應用於癌症檢測(肺癌、大腸直腸癌、骨轉移癌症為主)，骨科應用研究(骨質疏鬆症、骨關節炎與風濕性關節炎)與牙科應用等等。

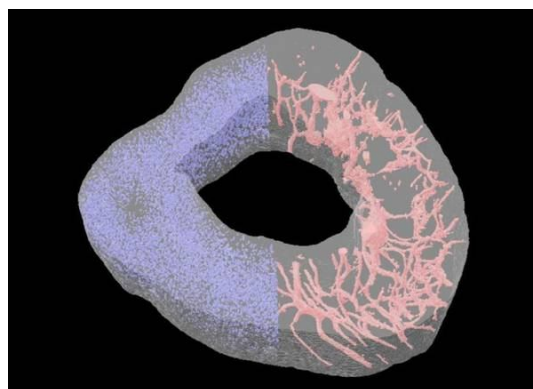
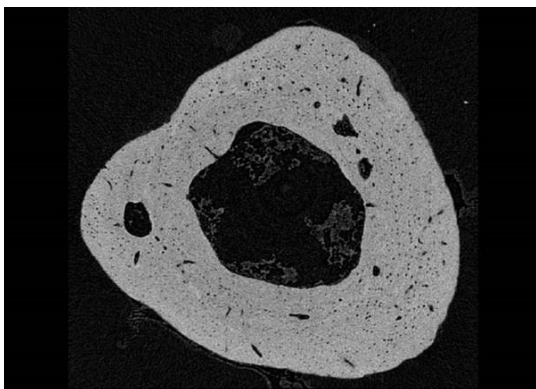
### 多尺度奈米斷層掃描儀：

斷層掃描的優勢在於快速且非破壞性便可以得到充分的 3D 資訊以供研究者進行判讀。但是當所需要測量的檢體越來越小或者是檢體含有金屬，常見於骨材與牙材，其檢測的難度與解析度的需求會超過顯微斷層掃描儀的能力。這時候會有更高解析度(高達奈米等級)、更高 X 光能量與更大體積檢體掃描解析的需求。能同時符合這些條件的就是高功率的多尺度奈米斷層掃描儀。

在高解析度上的應用，舉例來說動物用顯微斷層掃描儀最高解析度為  $9 \mu\text{m}$ ，足以解析實驗動物的皮質骨與海綿骨來演算其結構，但若要研究裡面更細微的微血管通道與造骨細胞腔室(osteocyte lacunae)之 3D 分佈，則需要用到更高的解析度材足以判讀。而在細胞支架，其結構往往非常微小，要進行 3D 影像辨識也會需要奈米等級的解析度。

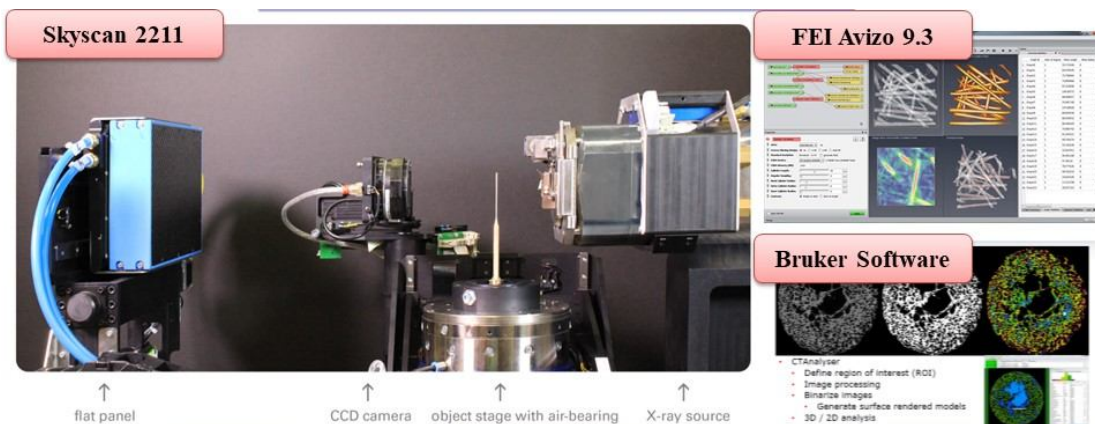
金屬植體的應用則是奈米斷層掃描儀的優勢。金屬植體常用於骨科與牙科，尤其隨著近年來金屬 3D 列印技術的進步，新型態植體往往有特殊之孔洞結構，在植入動物體內的骨骼再生常需要非破壞性的 3D 結構檢測，但一般的斷層掃描系統其最大電壓只有十萬伏特(100 kVp)，難以穿透較高原子序(例如：鐵)之醫材，或結構較複雜的鈦醫材。大型奈米斷層掃描

儀的高 X 光電壓能穿透物質並提供高解析度的 3D 影像，來提供牙科與骨科在植體研究上充分的資訊。



左圖為小鼠脛骨上斷層圖  
右圖為 3D 建立造骨細胞腔室(藍)與血管分佈(紅)。影像引用自 Bruker Micro-CT。

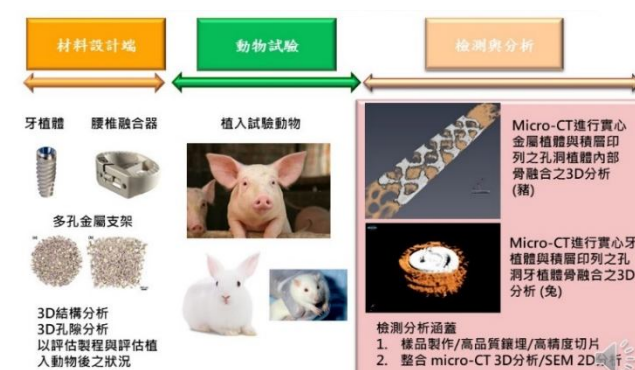
今年工業技術研究院之多功能三維 X 光顯微影像實驗室添購了業界最先進的 Bruker Skyscan 2211 多尺度奈米斷層掃描儀，其超高像素解析度可達 100 nm 且最大電壓為 19 萬伏特 (190 kVp)，奈米斷層掃描儀同時搭載了雙偵測器：超高解析度的 CCD 偵測器以及大尺寸的平板偵測器(Flat Panel)。並搭配了專業分析軟體與模擬軟體進行數據分析與判讀。除此以外，奈米斷層掃描儀之技術結合電子顯微鏡提供 3D 結構/超高解析度 2D 結構的分析判讀搭配更能產出完整資訊與令人驚豔的影像。工研院整合了動物用斷層掃描儀、顯微斷層掃描儀以及最新的奈米斷層掃描儀，在藥理以及醫材牙材研發均能進行完善的服務。對這新儀器與技術有興趣者，歡迎與我們聯繫。



奈米斷層掃描內部構造與搭配之專業軟體



奈米斷層掃描實驗室



斷層掃描在生醫植體應用示範

## 【學術會議、演講與活動】

▽ 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 將於 107 年 7 月 1-6 日于日本京都舉行，邀請會員踴躍參與，本學會將組團參與該會議。

▽ 本會擬於 109 年 5 月 3-6 日假台北國際會議中心主辦 14th Asia Pacific Federation of Pharmacologist (2020APFP)，敬邀會員共襄盛舉。

### EMBO Workshop- Neural Development

March 2-6, 2018, Taipei, Taiwan

<http://meetings.embo.org/event/18-neural-dev>

### 14<sup>th</sup> World Congress on Toxicology and Pharmacology

March 12-14, 2018, Singapore.

<https://toxicology-pharmacology.conferenceseries.com/>

### ASCPT (The American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics) 2018 Annual Meeting

March 21-23, 2018, Florida, USA

<http://www.ascpt.org/ASCPT-2018-Annual-Meeting/Exhibitor-Information>

### The 33<sup>rd</sup> Joint Annual Conference of Biomedical Science

March 24-25, 2018, Taipei, Taiwan

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

### AACR ( the American Association for Cancer Research ) Annual Meeting 2018

April 14-18, 2018, Chicago, USA

<http://www.aacr.org/MEETINGS/PAGES/MEETINGDETAIL.ASPX?EVENTITEMID=136#.WkHQ31T1XOR>

### International Conference on Pharmacology

June 18-20, 2018, Tokyo, Japan

<http://www.meetingsint.com/pharma-conferences/pharmacology>

### 18<sup>th</sup> World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018)

July 1 to 6, 2018, in Kyoto, Japan

<http://www.wcp2018.org/index.html>

### 15<sup>th</sup> Asia-Pacific Pharma Congress" (Asia Pharma 2018)



July 16-18, 2018, Melbourne, Australia

<http://asiapacificpharmaconference.blogspot.tw/>

**10<sup>th</sup> World Congress on Pharmacology**

Jul 30-Aug 01, 2018 , Barcelona, Spain

<https://pharmacology.pharmaceuticalconferences.com/>

**16<sup>th</sup> Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology**

August 16-19, 2018, Boston, USA.

<http://www.iddst.com/iddst2018/default.asp>

**78<sup>th</sup> FIP Pharmaceutical Sciences World Congress**

September 2 – 6, 2018, Glasgow, UK

<https://www.fip.org/glasgow2018/>

**Pharmacology 2018: The annual meeting of the British Pharmacological Society**

Dec 18 - 20, 2018, London, United Kingdom

<https://www.bps.ac.uk/news-events/future-scientific-meetings/2018/december/pharmacology-2018>

## 【徵才資訊】

國立陽明大學 醫技系誠徵專任教師 2 名

徵才公告	張貼時間	106/11/10
生物醫學暨工程學院醫學生物技術暨檢驗學系	截止日期	107/1/31
在校學生, 教職員工, 畢業校友	連絡人電子郵件	蔡佳芳 <a href="mailto:cftsai2@ym.edu.tw">cftsai2@ym.edu.tw</a>
本校醫技系誠徵專任教師2名		
2.應徵資格：具生物醫學相關科系博士學位，及二年以上（含）博士後工作經驗，符合下列條件之一者： (1)具生物科技產業相關經驗與想望的教師，能建立研發團隊。 (2)專長為檢驗試劑開發的相關領域，如蛋白質分析、蛋白體分析、基因體分析、系統生物學等。 (3)研究興趣為感染性疾病、癌症、新陳代謝疾病等領域。 (4)於生物醫學相關領域，具備優良研究成果，能參與醫技領域課程之教學。		
3.申請資料：(1)申請函(2)履歷及著作目錄(3)代表作數篇抽印本(4)簡短研究構想書(5)教學構想及大綱(6)三封推薦函 (1)~(5)項以電子檔方式寄至 <a href="mailto:cftsai2@ym.edu.tw">cftsai2@ym.edu.tw</a>		
4.申請日期：即日起（105年11月起）至額滿為止		
5.收件地址：112北市北投區立農街2段155號（應徵專任教師） 國立陽明大學醫學生物技術暨檢驗學系暨研究所 蔡有光系主任 收		
7.承辦人電話：02-2826-7000分機5319 傳真：02-28264092 E-mail: <a href="mailto:cftsai2@ym.edu.tw">cftsai2@ym.edu.tw</a> 蔡助教		

### 【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】：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/關宇翔 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/tpharmacol); 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](mailto:tpharmacol@gmail.com)

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

\*\*\*\*\*

