

【台灣藥理學會會務】

1. 本學會監事張文昌教授擔任主編的 *Journal of Biomedical Science*(JBS), 其 2017 impact factor 達到 **3.446**, 謝謝大家的支持也請大家繼續踴躍投稿。
(<https://jbiomedsci.biomedcentral.com/>)
2. 台灣首次爭取到舉辦 2019 Keystone symposium: Innate Immunity Receptors, 請大家踴躍參加及支持。
(<http://www.keystonesymposia.org/index.cfm?e=web.Meeting.Program&meetingid=1648>)

【第 34 屆生醫年會】

1. 本屆生醫年會將由中華民國臨床生化學會主辦, 謹訂於 108 年 3 月 23-24 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. 邀請臺灣大學楊泮池院士(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為**將科技轉為臨床應用(Turning Science into Clinical Practice)**。
4. 本屆口頭及壁報論文, 線上投稿時間預計 107 年 12 月開放, 投稿截止日期為 108 年 1 月 18 日, 本屆生醫會將”**不再開放延長投稿期限**”, 請各位老師學生提早準備並謹慎留意投稿截止日期。
5. 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暨踴躍投稿及出席生醫會。

【招募學生會員】

1. 本會 106 年第五次理監事會議決議, 當年度入學之新生於當年 9~12 月申請暨完成學生會員入會申請者, 則享受優惠無需繳交學生會員入會費, 僅需繳交常年會費。
2. 本會入會申請表請見 http://www.pharmacology.org.tw/memberlist_index.php
3. 本會循例鼓勵遠道學生會員參與生醫年會以增加學術交流活動之能量, 本會補助有張貼壁報論文或口頭報告之學生會員參與生醫年會之交通費, 詳情請見「學生會員補助辦法」<http://www.pharmacology.org.tw/travel.pdf>。

【107 年度台灣藥理學會研究獎項】

- ◇ 李鎮源教授傑出研究獎
- ◇ 杜聰明博士年輕學者獎
- ◇ 杜聰明博士研究生論文獎

預計 107 年 11 月中旬開放申請，詳情請見藥理學會官方網站
(<http://www.pharmacology.org.tw/>)。

【藥理學會之夜】

將於第 34 屆生醫年會會期之 108 年 3 月 23 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，107 年 11 月中旬開放報名。

第 18 屆世界藥理學研討會(WCP 2018)

簡伯武理事長、張雅雯秘書長與張文昌院士合影



WCP2018 Kyoto 會議



2020 APFP 宣傳會議入口

2020 APFP 宣傳會議



APFP 主席

Professor Masayoshi Mishina



澳洲藥理學會理事長

Professor Alastair Stewart



澳洲藥理學會秘書長

Professor Betty Exintaris



APFP 會員國的理事長與秘書長

WCP2018 的歡迎晚宴



下一屆 IUPHAR 會長



2020APFP in Taiwan 宣傳攤位





感謝秘書處工作人員於 2020 APFP in Taiwan 宣傳攤位的協助!

【學術研究發展新知】

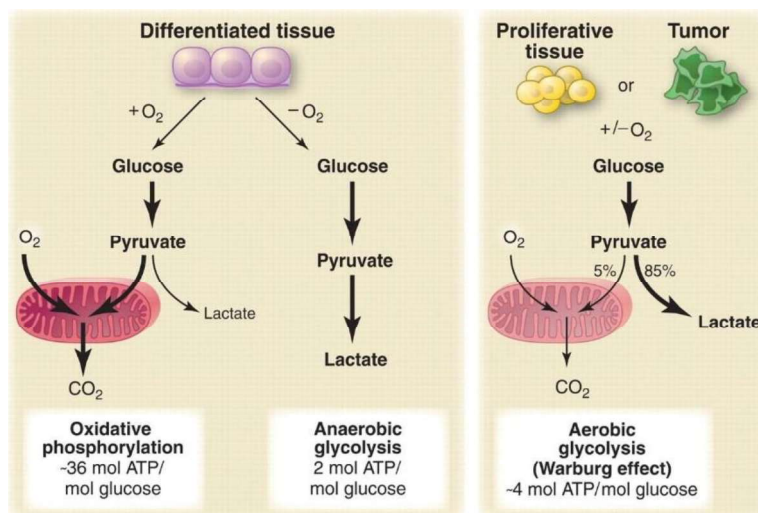
可怕的鄰居—腫瘤：失控的酸鹼調節系統及轉譯進展

國防醫學院藥理學科暨藥理學研究所

趙士齊 博士生／羅時鴻 教授暨所長

前言

成長過程中的腫瘤，為了快速的發展以及擴張，會創造一個惡劣的酸性微環境。例如：能量代謝方式改變、細胞內 pH 值 (intracellular pH, pH_i) 調控機制失控以及缺乏血管清除酸性物質等三種特化改變是創造酸性微環境的主因，這樣的微環境不但能經由酸性壓力篩選出更具侵略性的癌細胞，同時也會促使腫瘤侵襲正常組織。研究指出癌細胞細胞內維持著較高的 pH_i 值 (≥ 7.2)，此較高的 pH_i 能促進癌症發展、增生、躲避凋亡與轉移。較高的 pH_i 、上調排酸蛋白 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger (NHE) 活性以及 set point 在腫瘤中已經被證明能夠使細胞避免凋亡以及促進和適應高度增生。早在 1924 年時，著名的生理學家 Otto Warburg 發現癌細胞儘管在氧氣足夠的情況下，仍然大量進行糖解作用。這種失控的有氧糖解作用 (aerobic glycolysis) 即是著名的“Warburg Effect”¹。(圖一)快速的糖解作用會產生大量的酸性代謝產物，例如乳酸 (lactic acid) 及碳酸 (carbonic acid)。酸性產物在細胞內堆積會造成細胞快速酸化，並且抑制生長以及促進凋亡，因此癌細胞為了生存進而強化了排酸機制 (acid-extruding mechanism)，將過多的酸性代謝產物排出細胞外，這不但能促使細胞內 pH 值提高，同時亦能酸化細胞外的微環境。這種逆向酸鹼梯度 (細胞內鹼化而細胞外酸化)，將進一步促進一系列的腫瘤特性，例如細胞增生、躲避凋亡、促使轉移及侵襲等等。然而特化的腫瘤為環境，也提供了一個新的治療標靶，並且在未來有望以此方向治癒癌症。



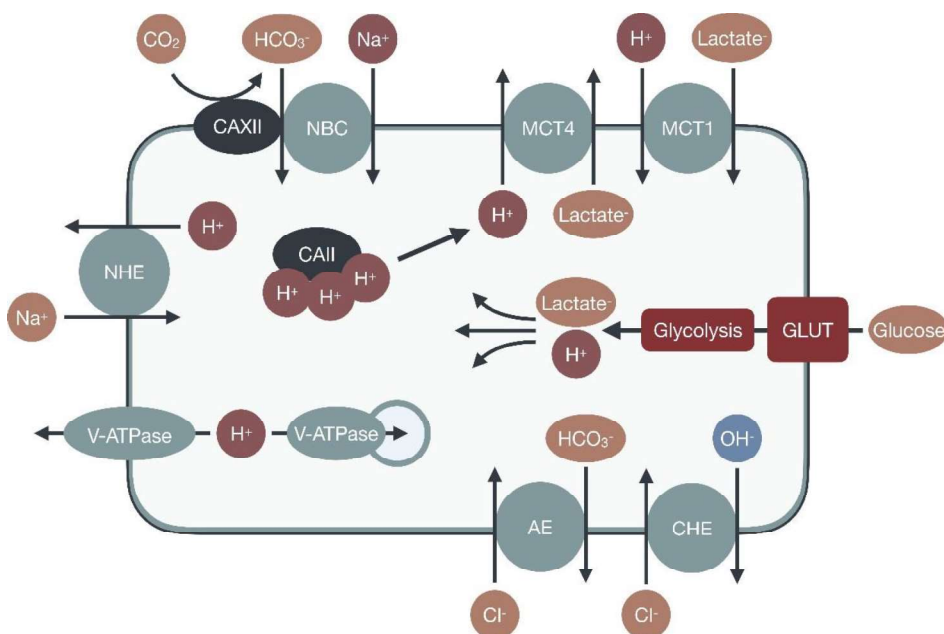
圖一、Warburg Effect

在氧氣充足的情況中，正常細胞(圖左)的能量代謝路徑傾向粒線體氧化磷酸化，1 mol 葡萄糖約產生36 mol ATP，然而當環境中氧氣逐漸減少時，正常細胞將能量代謝路徑轉換成無氧糖解作用，中間產物 pyruvate 傾向轉變成為 lactate 並排出細胞。然而在癌細胞上(圖右)儘管環境中有充足的氧氣供應，依然傾向糖解作用作為主要的能量供應，此特化的代謝特性稱為“Warburg Effect”。(圖出自 *Science*, 2009, 324;1029-1033)

細胞酸鹼調節系統

細胞內 pH 值的改變影響了非常多的細胞生理功能，例如能量代謝 (metabolism)、細胞增生 (cell proliferation)、凋亡 (apoptosis)、表觀遺傳 (epigenetics) 以及分化 (differentiation) 等²⁻⁷。例如細胞內酸化時 ($\text{pH}_i < 7.0$)，促使 Smad5 進入細胞核中，參與維持能量代謝基因的調控⁷。在短時間內誘導細胞內急劇酸化 ($\text{pH}_i < 6.5$) 進一步啟動 caspase cascade 促使細胞凋亡^{4, 5}，而 pH_i 值提高降低 acetate 通過 monocarboxylate cotransporter 轉運到細胞外以及降低 HDAC (histone deacetylase) 活性，維持組蛋白乙酰化 (histone acetylation)³。 pH_i 值調控機轉主要分為細胞內被動緩衝能力 (intracellular buffering capacity) 以及位於細胞膜上的主動運輸蛋白 (active transmembrane pH_i regulators)。被動緩衝能力包括細胞內的弱酸/鹼鹽類、胞器以及 CO_2 依賴性 ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$) 緩衝能力，都能快速幫助細胞抵禦酸鹼衝擊。

然而酸鹼變化壓力是持續性的，因此細胞調節 pH 主要還是依賴位於細胞膜的主動運輸蛋白。主動運輸蛋白又細分為排酸蛋白 (acid extruders)、排鹼蛋白 (acid-loaders) 以及雙向調控蛋白 (dual direction transporters)。排酸蛋白主要成員有 Na^+ - H^+ exchanger (NHE)、 Na^+ - HCO_3^- cotransporter (NBC) 以及 vacuolar-type ATPase (V-ATPase)。排鹼蛋白的成員有 anion exchanger (AE) 與 Cl^- - OH^- exchanger (CHE)。雙向調控蛋白具有 K^+ - H^+ exchanger (KHE) 與 monocarboxylate cotransporter (MCT)。(圖二)⁸ NHE 為氫離子與鈉離子交換蛋白，主要功能為當細胞內酸化時，其會將細胞外的鈉離子與細胞內氫離子以 1:1 方式交換，已排除內部過多的氫離子，而 NBC 功能為當細胞酸化，其會將胞外的鈉離子與重碳酸根離子共同運輸進入細胞內中和細胞內過多的氫離子，以此方式調節失衡的 pH_i 。排鹼蛋白 AE 為陰離子交換蛋白，其與 NBC 同屬 SLC4A family，功能為將細胞外氯離子與細胞內重碳酸根離子交換，以降低 pH_i 值，而 CHE 為將細胞外氯離子與細胞內氫氧根離子交換，以降低 pH_i 值。



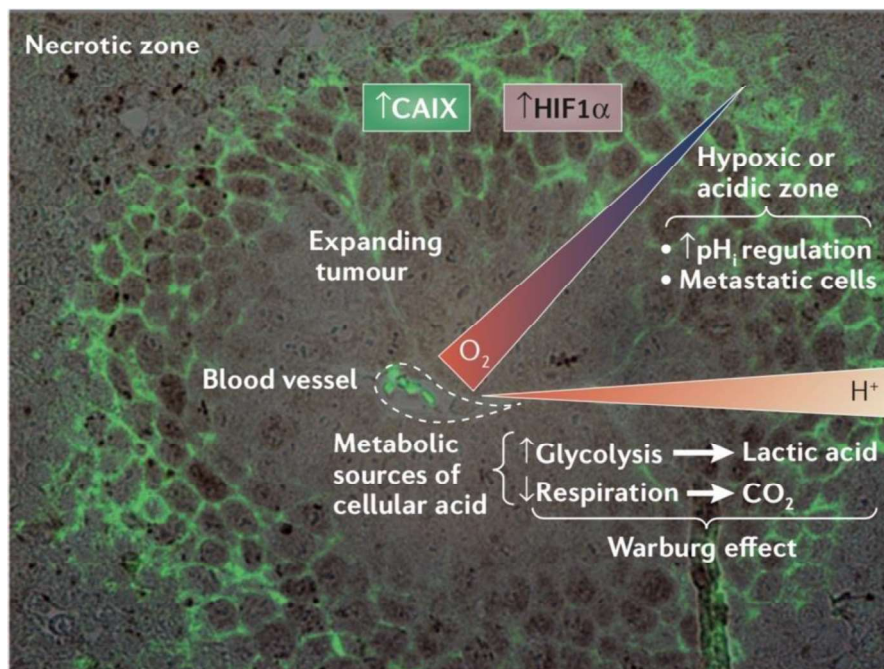
圖二、癌細胞上調 pH_i 調控蛋白活性/表現，創造內外逆向酸鹼梯度。

細胞內 pH 值調控機制主要分為排酸蛋白（如 NHE、NBC 與 V-ATPase）、排鹼蛋白（如 AE 與 CHE），以及雙向調節蛋白（如 MCTs）。癌細胞為了避免高度糖解作用造成細胞內酸化，因而全面上調細胞排酸機制，進一步造成酸化的腫瘤微環境，如圖左下角所示。Na⁺-H⁺ exchanger (NHE)、Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter (NBC)、vacuolar-type ATPase (V-ATPase)、anion exchanger (AE)、Cl⁻-OH-exchanger (CHE)、monocarboxylate cotransporter (MCT)^{8,9}。

癌細胞失調的排酸機制

Warburg Effect 促使癌細胞大量使用葡萄糖進行糖解作用，依賴糖解作用產生 ATP 的效率遠低於依賴氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation) (圖一)，這表明葡萄糖除了作為產生能量的燃料以外，同時進行五碳糖磷酸路徑 (pentose phosphate pathway)，提供細胞大量增生與合成所需⁴。然而維持高度糖解路徑會產生過多的酸性代謝產物，促使細胞內酸化，許多研究指出細胞內快速酸化 ($\text{pH}_i < 6.5$) 時導致生長停滯與促進凋亡。癌細胞為了對抗酸性壓力，特化出更高活性及更全面的酸鹼調控機制，因此高度表現運輸蛋白 NHE1 與 MCT 以及 V-ATPase 為大部分腫瘤的共同特性^{4,5}。NHE1 與 MCT 廣泛存在於所有種類細胞當中，而在癌細胞上 NHE1 與 MCT 變得更加活躍。NHE1 誘導細胞內鹼化是惡性癌變 (malignant transformation) 早期的重要現象¹⁰，此外 NHE1 與 EGFR (epidermoid growth factor receptor) 結合，促使細胞伸出入侵偽足 (invadopodial) 降解細胞外基質，驅動癌細胞持續入侵正常組織¹¹。

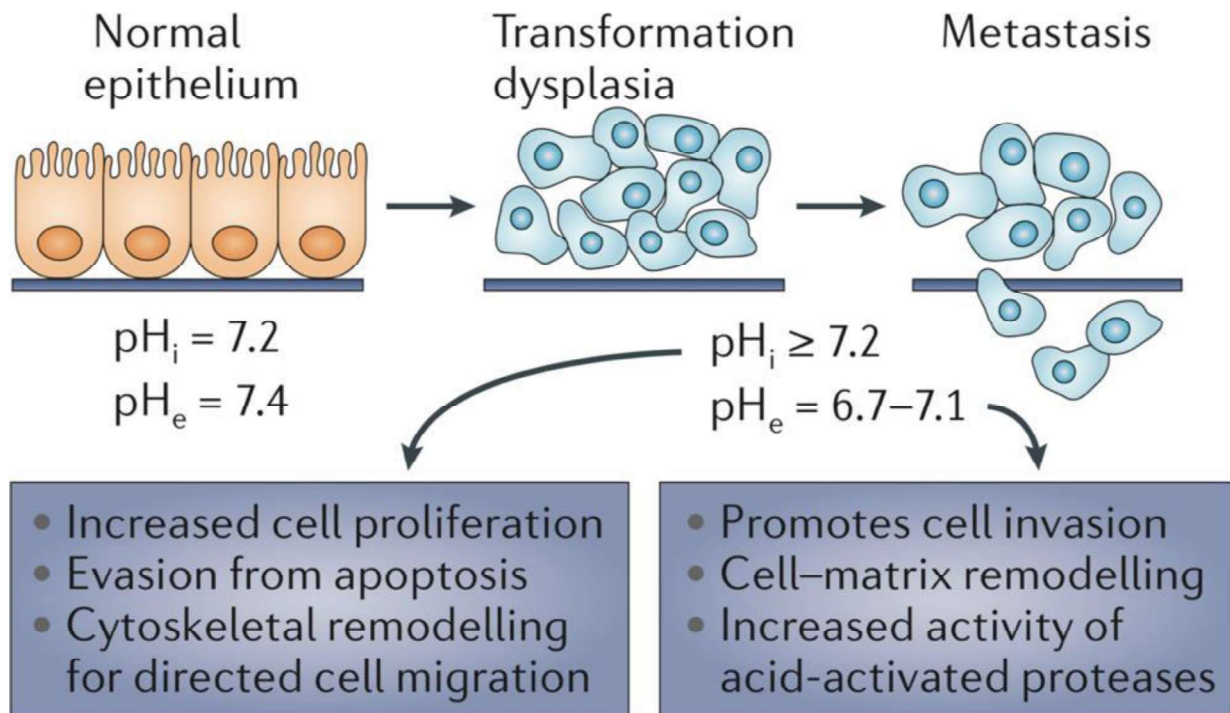
生長中的腫瘤缺乏血管供給氧氣，造成腫瘤內部缺氧及難以清除酸性代謝產物，缺氧環境穩定癌細胞內缺氧誘導因子 (HIF1 α) 的表達，HIF1 α 進一步活化誘導缺養型的 MCT4 (hypoxia inducible MCT4) 的表現。(圖三) MCTs 主要的功能為運送 lactate⁻ 與 H⁺ 進出細胞，並且直接調控糖解作用的活性。MCT4 相比於 MCT1 及 MCT2，對於運送 pyruvate 的親和性極低，有助於將 pyruvate 保留在細胞內轉換成乳酸，因此 MCT4 的功能也被認為是負責排除細胞內的 lactate⁻ 及 H⁺。當 lactate⁻ 與 H⁺ 大量排出癌細胞導致微環境酸化時，進一步促使與腫瘤相關的巨噬細胞 (tumor-associate macrophage) 從促發炎的 M1 型極化 (polarization) 成為抗發炎的 M2 型態 (M2-like)，幫助癌細胞抵抗發炎反應與免疫攻擊^{4,12}。V-ATPase 廣泛存在於細胞的 lysosome 上，透過酸化 lysosome 來調節細胞的營養攝取及自噬作用 (autophagy)。V-ATPase 僅在少部分正常細胞上參與細胞膜內外的酸鹼調控，然而在許多癌細胞上都相繼發現 V-ATPase 定位於細胞膜，並與其他排酸蛋白共同酸化腫瘤微環境。



圖三、缺氧與腫瘤酸化微環境

腫瘤內部缺乏血流供應，造成局部缺氧以及代謝廢物難以清出，缺氧狀態誘導癌細胞 HIF1 α 穩定表達，並進一步上調 MCT4 運輸蛋白與 CAIX，加速細胞排除 Warburg Effect 所產生的酸性代謝物質，因而形成酸性的腫瘤微環境⁴。(圖出自 *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13;611-623)

碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA) 調控細胞內外 CO₂、HCO₃⁻離子及 H⁺離子的平衡 (CO₂+H₂O \leftrightarrow H₂CO₃ \leftrightarrow HCO₃⁻+H⁺)。位於細胞膜及細胞外的 CA 負責將細胞代謝產生的 CO₂ 轉換成為 HCO₃⁻離子，並透過 NBC 運輸蛋白將 HCO₃⁻離子運送進入細胞中維持細胞內鹼化，而位於細胞膜內的 CA 則可以透過收集 H⁺離子(non-catalyze function)^{4, 13}，提供 MCT 運輸蛋白 H⁺離子來共同運送 lactate⁻離子至細胞外。由於 HIF α 能夠上調 CAIX 的活性及表現量，因此 CAIX 專一地大量存在於缺養環境的癌細胞上，促進排酸功能來維持細胞生長，同時 CAIX 也成為偵測癌細胞的重要的標誌⁴。(圖三) 總而言之，癌化的細胞為了適應快速生長所帶來的酸化副作用，而特化出更全面的酸鹼調控機制--逆向酸鹼梯度，不但保持較鹼的細胞內部環境以持續促進能量代謝及細胞增生，更能酸化腫瘤微環境推動癌細胞侵襲、抑制免疫功能及增加抗藥性，這樣的惡性循環使得腫瘤更難以治癒 (圖四)。



圖四、逆向酸鹼梯度促進腫瘤發展

與正常細胞相比，癌細胞全面上調排酸機制，導致細胞內 pH 值 (intracellular pH, pH_i) 提高 (正常細胞 $pH_i = 7.2$ ，癌細胞 $pH_i \geq 7.2$) 並且有利於細胞增生、躲避凋亡及透過細胞骨架重塑促進細胞轉移，另一方面同時降低細胞外 pH 值 (intracellular pH, pH_e) 導致細胞外基質重塑與啟動酸活化蛋白酶而促進癌細胞侵襲正常組織^{4,5}。(圖出自 *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11;671-677)

治療模式—抑制腫瘤微環境酸化

近年來發現腫瘤中的癌幹細胞 (cancer stem cells) 可能是造成癌症難以治癒的原因之一，癌幹細胞的存在可能源自於正常幹細胞癌化形成，儘管癌幹細胞在整個腫瘤中所佔的比例極小，但卻能夠分化出不同種類的癌細胞促使腫瘤生長¹⁴。幹細胞與癌細胞共享許多生理特性，包括更傾向利用糖解路徑。最近研究發現細胞外酸化可能會穩定幹性因子的表達，使幹細胞保持在能夠分化成不同種類細胞的狀態。因此標靶酸性微環境治癒腫瘤越顯得重要^{6,15,16}。

直接給予 NaHCO_3 是中和腫瘤酸化微環境的直接手段，在小鼠的實驗模型上，給予 NaHCO_3 治療轉移性乳腺癌有效減少自發性轉移，儘管並不影響原發性腫瘤生成，但這簡單的治療模式仍具有合併其他治療模式的潛力⁴。NBC 藉由調控 HCO_3^- 離子進入細胞，提供足夠的緩衝能力來對抗持續性酸化。

在人類乳癌腫瘤上發現癌細胞高度表現 NBCn1 運輸蛋白，並且與 NHE1 共同維持癌細胞的生長以及轉移。在小鼠上敲除 (knock out) NBCn1 運輸蛋白可以延緩 ErbB2 誘導的乳腺癌形成以及顯著減少腫瘤中心癌細胞的增值能力^{17,18}，此外這也說明在中心缺氧環境可能更依賴 NBC 運輸蛋白作為主要的排酸機制，這是由於隨著細胞外逐漸酸化，

H^+ 離子變得更難以外排至細胞，因此 NBC 運輸蛋白調控 $HCO_3^- + H^+$ 中和細胞內的酸更顯得重要¹⁹。

NHE1 交換蛋白是導致癌細胞內鹼外酸的主要元兇之一，抑制 NHE1 作為治療癌症可能一個具有潛力的選擇。NHE1 抑制劑最早被使用在阻止臨床上缺血再灌注 (ischemia/reperfusion) 誘導的心肌損傷²⁰。敲除 NHE1 的癌細胞株在經過酸化刺激後，短時間造成細胞內急劇酸化 ($pH < 6.5$) 並且走向死亡，然而使用 NHE1 抑制劑並不能有效誘導體內腫瘤死亡，這歸因於腫瘤中同時存在其他 NHE 成員以及除了 NHE1 以外的排酸機制依舊提供細胞足夠的排酸能力⁴。

許多研究針對抑制 MCT 運輸蛋白來阻止 lactate⁻ 與 H^+ 的外流，期望逆轉腫瘤微環境的逆向酸鹼梯度，然而不幸的是由於癌細胞膜電位 ($-15 V_m$) 高於正常細胞 ($-50 V_m$)，因此儘管 MCT 受到抑制，lactate⁻ 仍可以以質子化型式 (lactic acid) 擴散至細胞膜外，因此運用單一抑制劑不足以誘導癌細胞內 pH 值降低到足以促使癌細胞死亡的程度 ($pH_i < 6.5$)⁴。PPIs (Proton pump inhibitors) 為 $K^+ - H^+$ ATPase 抑制劑，在高劑量時被發現能夠抑制 $V - ATPase$ 。PPIs 藥效活化需要酸性的環境，因此適合作為腫瘤酸性微環境標靶藥物，PPIs 在體內及體外實驗模型中被證明能夠逆轉酸化微環境、抑制癌細胞自噬作用及 mTORC1 訊號路徑來阻止腫瘤生長。由於晚期腫瘤在缺氧及營養缺乏的狀態下僅依靠自噬作用就足以維持生長，因此合併使用 PPIs 有希望成為有效的治療模式⁴。

酸鹼調控機制的臨床轉譯進展

表一列舉了現今幾種癌症標靶 pH 值調控機制的人體試驗研究²¹，如何有效的抑制癌細胞酸鹼調控機制，依舊是首要面對的問題之一。酸性微環境創造嚴苛的生存條件，導致正常細胞逐漸淘汰，並篩選出具有適應能力的癌細胞，促使腫瘤惡性發展難以治癒。

表一、標靶 pH_i 值調控蛋白的臨床試驗 (表出自 *Seminars in Cancer Biology*, 2017, 43;17-43)

Target	Compound	Type of cancer	Trial phase	Results	Status	Observations	Clinical trial identifier
MCT1	AZD3965	Prostate, gastric cancer and lymphomas	Phase I/II	-	Recruiting		NCT01791595
ATPases	Esomeprazole	Breast cancer	Phase II	Treatment safe, well tolerated; increase efficacy of chemotherapy	Completed	Combination with chemotherapeutic drugs	NCT01069081
	Pantoprazole	Prostate cancer	Phase II	-	Not recruiting. Estimated study completion: December 2016	Combination with chemotherapeutic drugs	NCT01748500
	Omeprazole	Head and neck cancer	Phase II	-	Primary outcome measure: December 2016	Combination with chemotherapeutic drugs	NCT02013453
CAIX	SLC-0111	Advanced and metastatic solid tumours	Phase Ia	Not posted yet	Completed		NCT02215850
	DTP-348	Solid tumours, mainly head and neck neoplasms	Phase I		Planning the recruitment		NCT02216669
	G250	Metastatic renal cell carcinomas	Phase I/II	Treatment safe, well tolerated; disease stabilization	Completed	Combination with combination with interferon-alpha-2a	NCT00087022
	G250	Advanced kidney cancer	Phase III	Treatment safe, well tolerated; no clinical benefit	Completed	Adjuvant monotherapy	NCT02883153

儘管使用單一或兩種 pH 調控蛋白抑制劑，並不能有效促使癌細胞死亡，但是在設計 pH 值調控蛋白抑制劑與抗癌藥物的合併用藥模式的研究結果上，看到許多令人興奮的成效。例如治標治本的治療策略，意即抑制細胞內 pH 值調控蛋白與抑制代謝途徑可能更為有效。抑制運輸蛋白 MCT1 及 MCT4 促使細胞內酸化與降低糖解作用，能量代謝轉而依賴氧化磷酸化，這使得癌細胞變得對於 metformin 及 phenformin 更加敏感，因此使用 MCT 抑制劑搭配 metformin 或 phenformin 能有效的誘導癌細胞死亡⁴。另一種相反於抑制代謝途徑的治療模式，也成為誘導腫瘤死亡的新興候選方案。GYY4137 是一種緩慢釋放 H₂S 的供體，持續給暴露於低濃度的 H₂S 中，專一性的提高癌細胞 (不影響正常細胞) 的糖解作用，產生過量的乳酸堆積在細胞內，H₂S 同時也會抑制癌細胞的排酸功能 (抑制 NHE1 與 AE) 促使細胞內過度酸化而誘導死亡²²。此外誘導癌細胞酸化同時合併對於 pH 敏感性的藥物載體可以有效的對抗腫瘤抗藥性。例如將抗癌藥物 (doxorubicin) 固定在包覆著 carboxymethyl chitosan (CMC) 的奈米金粒子 (AuNPs) 上，由於 CMC 的羧基 (carboxylic group) 在酸性環境中傾向離子化，因此施以細胞內 pH 抑制劑或是離子載體 (ionophore) 誘導細胞內 pH 值降低，讓 doxorubicin 更容易被引導至癌細胞當中釋放，提升藥物利用率以及運送效率²³。

總結

癌細胞藉由特化代謝特性與全面啟動細胞排酸機制，創造一個酸性且缺氧的微環境，持續維持腫瘤生長以促進癌細胞侵襲正常組織以及提供抗藥能力。因此逆轉酸性微環境並且誘導癌細胞酸化變得極為重要。儘管對抗癌症是複雜且困難的，但隨著對於失調代謝路徑以及酸鹼調控機制的創新研究發展，治癒癌症不再遙不可及。

Reference:

1. Vander Heiden MG, Cantley LC and Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *science* 2009; 324:1029-1033.
2. Pouyssegur J, Franchi A, L'Allemain G, et al. Cytoplasmic pH, a key determinant of growth factor-induced DNA synthesis in quiescent fibroblasts. *FEBS Lett* 1985; 190:115-119.
3. McBrian MA, Behbahan IS, Ferrari R, et al. Histone acetylation regulates intracellular pH. *Mol Cell* 2013; 49:310-321.
4. Parks SK, Chiche J and Pouyssegur J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13:611-623.
5. Webb BA, Chimenti M, Jacobson MP, et al. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 11:671-677.
6. Ulmschneider B, Grillo-Hill BK, Benitez M, et al. Increased intracellular pH is necessary for adult epithelial and embryonic stem cell differentiation. *J Cell Biol* 2016; 215:345-355.
7. Fang Y, Liu Z, Chen Z, et al. Smad5 acts as an intracellular pH messenger and maintains bioenergetic homeostasis. *Cell research* 2017; 27:1083.
8. Casey JR, Grinstein S and Orlowski J. Sensors and regulators of intracellular pH. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11:50-61.
9. Chen GS, Lee SP, Huang SF, et al. Functional and molecular characterization of transmembrane intracellular pH regulators in human dental pulp stem cells. *Arch Oral Biol* 2018; 90:19-26.
10. Reshkin SJ, BELLIZZI A, CALDEIRA S, et al. Na⁺/H⁺ exchanger-dependent intracellular alkalinization is an early event in malignant transformation and plays an essential role in the development of subsequent transformation-associated phenotypes. *The FASEB Journal* 2000; 14:2185-2197.
11. Busco G, Cardone RA, Greco MR, et al. NHE1 promotes invadopodial ECM proteolysis through acidification of the peri- invadopodial

- space. *The FASEB Journal* 2010; 24:3903-3915.
12. Marchiq I and Pouysségur J. Hypoxia, cancer metabolism and the therapeutic benefit of targeting lactate/H⁺ symporters. *Journal of molecular medicine* 2016; 94:155-171.
 13. Jamali S, Klier M, Ames S, et al. Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX facilitates lactate flux in human breast cancer cells by non-catalytic function. *Scientific reports* 2015; 5:13605.
 14. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nature medicine* 2011; 17:313.
 15. Guo W-T, Wang S-H, Zhang X-S, et al. Acidic microenvironment shaped by lactate accumulation promotes pluripotency through multiple mechanisms. *BioRxiv* 2018; 1-41.
 16. Massa A, Perut F, Chano T, et al. The effect of extracellular acidosis on the behaviour of mesenchymal stem cells in vitro. *Eur Cell Mater* 2017; 33:252-267.
 17. Lee S, Axelsen TV, Andersen AP, et al. Disrupting Na⁺, HCO₃⁻-cotransporter NBCn1 (Slc4a7) delays murine breast cancer development. *Oncogene* 2016; 35:2112.
 18. Lee S, Axelsen TV, Jessen N, et al. Na⁺, HCO₃⁻-cotransporter NBCn1 (Slc4a7) accelerates ErbB2-induced breast cancer development and tumor growth in mice. 2018;
 19. Hulikova A, Vaughan-Jones RD and Swietach P. Dual role of CO₂/HCO₃⁻ buffer in the regulation of intracellular pH of three-dimensional tumor growths. *J Biol Chem* 2011; 286:13815-13826.
 20. Lazdunski M, Frelin C and Vigne P. The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17:1029-1042.
 21. Granja S, Tavares-Valente D, Queirós O, et al. (2017). Value of pH regulators in the diagnosis, prognosis and treatment of cancer. In: *Seminars in cancer biology*. Elsevier, pps. 17-34.
 22. Lee Z-W, Teo X-Y, Song ZJ, et al. Intracellular hyper-acidification potentiated by hydrogen sulfide mediates invasive and therapy resistant cancer cell death. *Frontiers in pharmacology* 2017; 8:763.
 23. Aryal S, Grailer JJ, Pilla S, et al. Doxorubicin conjugated gold nanoparticles as water-soluble and pH-responsive anticancer drug nanocarriers. *Journal of Materials Chemistry* 2009; 19:7879-78

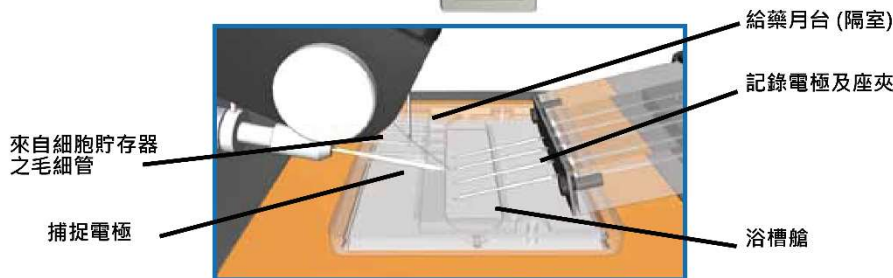
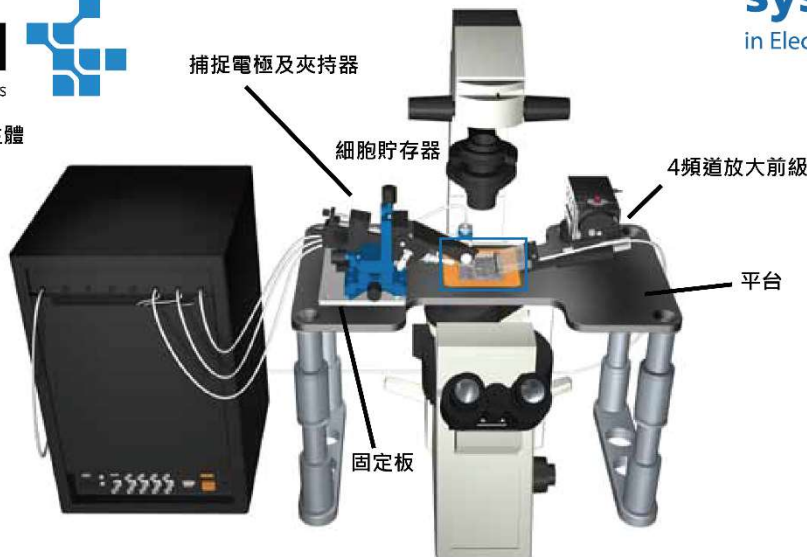
【儀器設備及試劑新知】

捕捉電極伺服式自動膜片鉗系統

multichannel
systems
in Electrophysiology

NMI
achieving results

主體



PatchServer

微電極立基之自動膜片鉗系統

- 讓手動膜片鉗更簡單、更有效率
- 自動建立所有記錄配置
- 利用手動膜片鉗技術 (玻璃微電極)
- 提高資料產出率之同時也提供了最高資料品質

PatchServer：手動膜片鉗變身成自動

PatchServer為舉世唯一之自動膜片鉗系統，能利用源自手動膜片鉗之工具及技術，來建立全細胞記錄或單通道配置。利用標準玻璃微電極及相同於手動操作實驗人員之逐步膜片鉗步驟。

PatchServer結合了自動及手動膜片鉗處理步驟之雙重好處。受惠於自動，它凸顯了操作簡易及高資料產出率之特長，而同時保有來自手動膜片鉗技術之金標準資料品質。

模組式組件

PatchServer其中之一長處為易於整合至現有膜片鉗系統內。

視客戶之需求而定，Multi Channel Systems公司可提供全套設備，從最少之PatchServer專屬配件至完整、全功能膜片鉗系統設置。這包括了用在手動抑或搭配PatchServer所需之每一項設備。

日龍儀器股份有限公司
UPWARDS BIOSYSTEMS, LTD.

台北市復興南路2段237號8樓之8
TEL: (02)2755-5811
FAX: (02)2755-7566

Toll free: 0800-073-351
http://www.upwards.com.tw
E-mail: ubl@ms9.hinet.net



CardioExcyte 96 心肌細胞功能儀系統



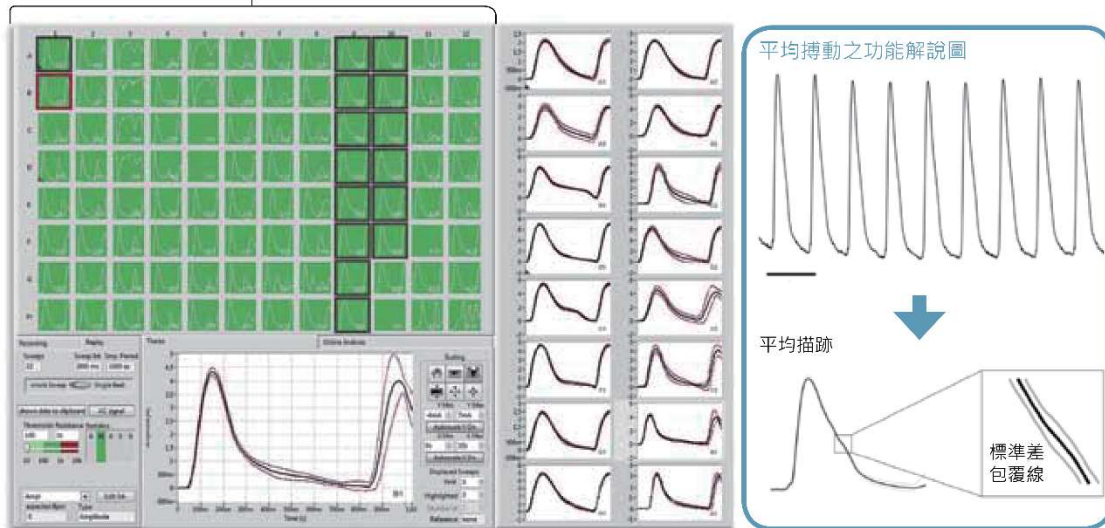
大舉提高您的安全性篩檢！



強而有力之工具用於
綜合性離體致心律不整分析 **CIPA**

- 同時96孔記錄
- 阻抗及類MEA記錄
- 非侵入式及免標定量測
- 快速實驗或長時程研究
- 應用自如之起搏選項
- 即時存取搏動參數
- 氣候控制(選配或於恆溫箱內使用)
- 經濟實惠之耗材
- 適合於細胞毒性及肝臟毒性研究

96孔即時視圖顯示動態阻抗及阻抗基線



單孔詳細視圖可放大及選取描跡，於此顯示平均搏動信號。紅色描跡顯示偏移平均值之標準差。

16孔群組視圖：平均搏動描跡(及標準差，紅色)取自經選取之槽孔。

動物行為觀察分析系統



Viewer 觀察家 多合一影像追蹤行為分析系統

- 三點追蹤：鼻子、中心、尾巴
- 標區定義：觀察、定量分析
- 資料擷取與即時資料分析
- 數位影像編碼儲存處理

插件解決方案 提供您靈活性與擴展性

- Y/十字/放射/水迷宮
- 物件(對象)識別
- 改良洞板測試
- 旋轉行為量測
- 真正社交活動
- 主動/被動接觸
- 使用者故事

日龍儀器股份有限公司
UPWARDS BIOSYSTEMS, LTD.

台北市復興南路2段237號8樓之8
TEL: (02)2755-5811
FAX: (02)2755-7566

Toll free: 0800-073-351
http://www.upwards.com.tw
E-mail: ubl@ms9.hinet.net





ZetaView[®] NTA

Nanoparticle Tracking Analyzer

- 快速偵測 – 1 分鐘獲得顆粒濃度及大小數據
- 精準數據 – 偵測 11 個位置的數據進行分析
- 自動對焦 – 快速獲得最佳影像
- 偵測極限 – 可偵測最小 10 nm 及濃度 10⁵ 之顆粒
- 螢光偵測 – 選擇螢光模式偵測染色後的顆粒

Size

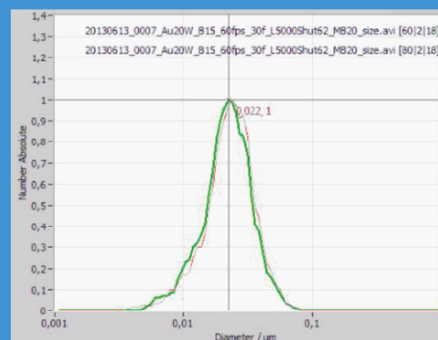
Count

Zeta Potential

Fluorescence



以布朗運動計算顆粒大小。
並有即時影像觀察及錄影功能。



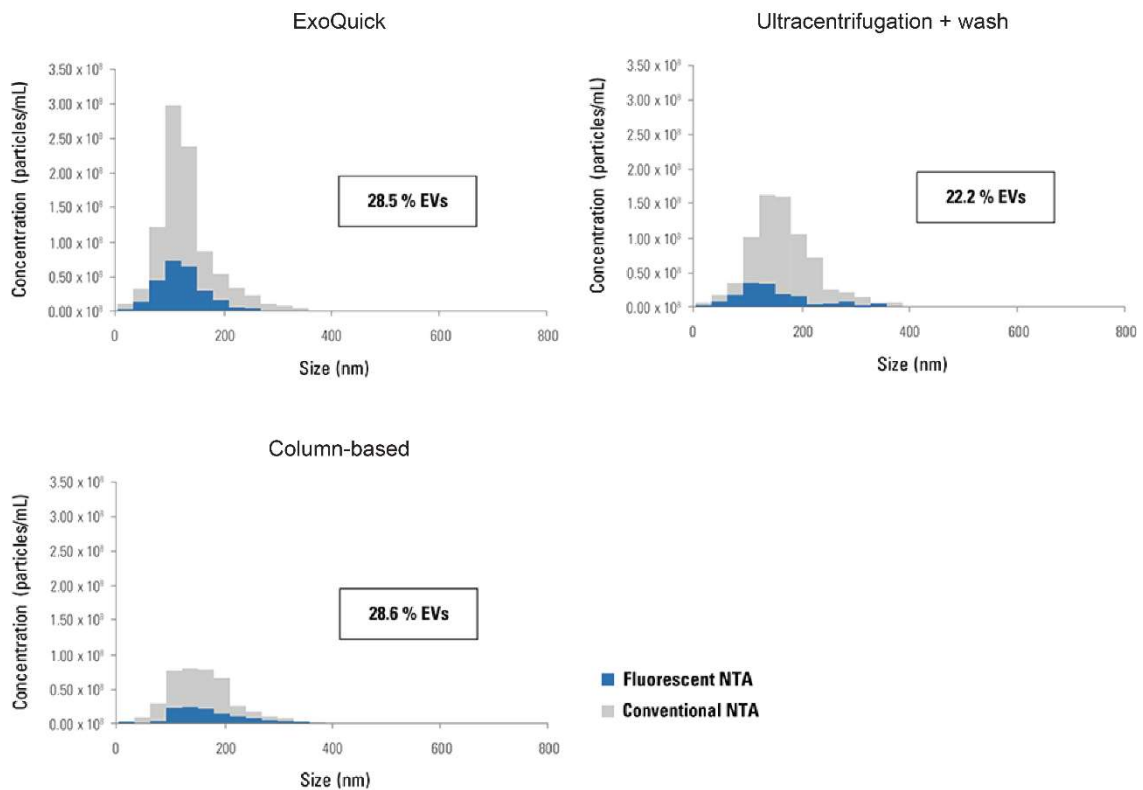
數據呈現顆粒大小 (X 軸) 及濃度 (Y 軸)。
並可重疊不同數據以利分析。



ExoGlow™ - NTA Fluorescent Labeling Kit

- 針對 membrane 做結合，完整的 EV 其細胞膜才會被染色
- 對光的穩定性高，只需 20 分鐘，可應用於 NTA 分析 - Malvern Panalytical NanoSight 或 Particle Metrix ZetaView®

▶ 與傳統的 NTA 相較，透過高專一性的染劑
可獲得具有完整膜的 EVs 百分比，提高 NTA Data 的可信度



Cat No	Description	Size	Recommended laser line
EXOGV900A-1	ExoGlow-Vivo EV Labeling Kit (Near IR)	12 reactions	
EXONTA110A-1	ExoGlow-NTA Fluorescent Labeling Kit (for Particle Metrix ZetaView)	10 reactions	520 nm
EXONTA200A-1	ExoGlow-NTA Fluorescent Labeling Kit (for Malvern NanoSight)	10 reactions	488 nm



0800-211-819



www.unimed.com.tw

台北 02-2720-2215 新竹 03-6684-586 台中 04-2463-3591 嘉義 05-2844-162 台南 06-2890-665 高雄 07-3470-143 花蓮 03-8573-757

【學術會議、演講與活動】

會議名稱: 5th Annual Drug Discovery USA Congress 2018

舉辦日期: 11 Oct 2018 - 12 Oct 2018

地點: San Diego, United States

網頁: <https://www.oxfordglobal.co.uk/discoveryusa-congress/>

會議名稱: DOT — Discovery On Target 2018

舉辦日期: 25 Oct 2018 - 28 Oct 2018

地點: Boston, United States

網頁: <http://www.discoveryontarget.com>

會議名稱: Molecular Pharmacology: How Form, Function, Content and Context Shape GPCR Signaling

舉辦日期: 10 Feb 2019 - 15 Feb 2019

地點: Ventura Beach Marriott, CA, USA

網頁: <https://www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2019/>

會議名稱: 4th Drug Discovery Re-Invented Conference

舉辦日期: 21 Feb 2019 - 24 Feb 2019

地點: Nassau, Bahamas

網頁: <https://www.fusion-conferences.com/conference80.php>

會議名稱: Pharma R&D-2019 — International Conference on PharmScience Research & Development

舉辦日期: 04 March 2019 – 06 March 2019

地點: Paris, France

網頁: <https://unitedscientificgroup.com/conferences/pharma/>

會議名稱: Fragments 2019 — 7th RSC-BMCS Fragment-based Drug Discovery meeting

舉辦日期: 24 Mar 2019 - 26 Mar 2019

地點: Cambridge, United Kingdom

網頁: <http://www.rsc.org/events/detail/33945/fragments-2019-7th-rsc-bmcs-fragment-based-drug-discovery-meeting>

會議名稱: Gordon Research Conference — Multi-Drug Efflux Systems

舉辦日期: 28 Apr 2019 - 03 May 2019

地點: Lucca (Barga), Italy

網頁: <https://www.grc.org/multi-drug-efflux-systems-conference/2019/>

【校園資訊與徵才】

國立陽明大學徵才資訊

神經科學研究所 連正章老師實驗室 徵研究助理

公告類型	徵才公告	張貼時間	107/3/29
公告單位	生命科學院神經科學研究所	截止日期	107/9/29
公告對象	在校學生, 教職員工, 畢業校友, 未來學生	連絡人電子郵件	連正章_cclien@ym.edu.tw
公告主旨	神經科學研究所 連正章老師實驗室 徵研究助理		
公告內容	<p>【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(國資大樓7樓R741)【工作內容】負責實驗小鼠之照顧、免疫染色、細胞型態重建、動物行為等實驗。【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</p>		
報名相關網址	實驗室網頁		
附件檔案	[upload/48127_research assistant.pdf]		

生物醫學資訊研究所 陳卓逸老師研究室 誠徵專任研究助理

公告類型	徵才公告	張貼時間	107/5/16
公告單位	生命科學院醫學院生物醫學資訊研究所	截止日期	107/12/31
公告對象	在校學生, 畢業校友, 未來學生	連絡人電子郵件	陳卓逸_choyichen@ym.edu.tw
公告主旨	生物醫學資訊研究所 陳卓逸老師研究室 誠徵專任研究助理		
公告內容	<p>【職缺名稱】 專任研究助理 1-2名 (生物專長 或 資訊專長)</p> <p>【徵才單位】 國立陽明大學 生物醫學資訊研究所 陳卓逸老師 研究室</p> <p>【工作地址】國立陽明大學 台北市北投區立農街二段155號 守仁樓三樓</p> <p>【工作內容】協助執行科技部計畫，並視個別專長參與以下工作：</p> <p>【生物專長】 基因體數據分析(multi-omics) 生醫論文整合分析 建立系統生物學假說模型</p> <p>【資訊專長】 NGS資料分析與演算法開發 協助伺服器架設與管理 架構與管理雲端平台 建立網站資料庫與分析平台</p> <p>【徵才條件】歡迎相關科系與跨領域人才，以下條件不分專長符合任兩項以上即可：</p> <p>【生物專長】 生物醫學英文論文閱讀與整合評析能力 對生物資訊、系統生物學、生醫資料分析有興趣 對預防醫學、精準醫療、癌症、老化、腦科學與生理時鐘有興趣 具良好溝通及表達能力，並能獨立作業</p> <p>【資訊專長】 熟悉 R 或 Python 程式語言 具資訊、統計基本理解能力 對機器學習、生醫資料分析有興趣 具伺服器管理、網站資料庫建置或次世代定序分析經驗者尤佳 具良好溝通協調及團隊合作能力，能獨立解決問題</p> <p>【薪資待遇】 碩士級專任研究助理月薪起薪40000以上(視年資、工作經驗可再上調) 其他福利比照科技部及國立陽明大學相關規定。</p> <p>【聯絡方式】 請將個人履歷表、自傳以及其他可佐證所需職務能力的相關資料(成績單或相關證照) E-mail至陳老師信箱：chenchoyi@gmail.com</p>		

國立陽明大學張立鴻老師實驗室徵心理學/腦造影實驗研究助理

公告類型	徵才公告	張貼時間	107/6/15
公告單位	生命科學院神經科學研究所	截止日期	107/8/15
公告對象	在校學生, 教職員工, 畢業校友, 未來學生	連絡人電子郵件	林美君 wei0607@ym.edu.tw
公告主旨	國立陽明大學張立鴻老師實驗室徵心理學 腦造影實驗研究助理		
公告內容	<p>【工作職缺】</p> <p>學士級/碩士級專任研究助理1-2人</p> <p>【工作內容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 協助科技部研究計畫執行 (含心理測驗、心理行為實驗、大腦造影實驗) 協助實驗室行政事務與臨時交辦事項 <p>【徵求條件】</p> <ol style="list-style-type: none"> 對於心理學、認知神經科學與老化研究議題有興趣 (最重要) 態度積極、好相處、有耐心、可以陪年長者聊天 (國台語) 具心理與認知、醫工、資訊、醫放、職能治療等相關領域背景者優先考慮 有電腦程式設計經驗者優先考慮 英文能力良好 <p>【工作地點】</p> <p>國立陽明大學 神經科學研究所</p> <p>【工作時間】</p> <p>週一至週五每日八小時，並可彈性調整工作時間</p> <p>【月休】</p> <p>週休二日及例假日</p>		

國立陽明大學牙醫學系黃何雄教授實驗室 誠徵生物/醫材/化學背景之博士後研究員

(1名)、碩士級專任助理(1名) (執行政府單位計畫)

公告類型	徵才公告	張貼時間	107/7/23
公告單位	牙醫學院牙醫學系	截止日期	107/9/30
公告對象	在校學生, 教職員工, 畢業校友	連絡人電子郵件	黃何雄 hhhuang@ym.edu.tw
公告主旨	國立陽明大學牙醫學系黃何雄教授實驗室 誠徵生物/醫材/化學背景之博士後研究員(1名)、碩士級專任助理(1名) (執行政府單位計畫)		
公告內容	<p>【職缺名稱】</p> <p>誠徵"生物"、"醫材"或"化學/化工"之博士後研究員1名、碩士級專任研究助理1名。</p> <p>【工作內容】</p> <p>執行政府單位研究計畫案，進行生醫材料之表面處理、表面分析及生物性試驗。</p> <p>【工作待遇】</p> <p>比照政府單位和國立陽明大學相關規定。</p> <p>【工作地點】</p> <p>台北市北投區立農街二段155號 (陽明大學牙醫館)。</p> <p>【職缺人數】</p> <p>1至2人</p> <p>【條件要求】</p> <p>生物學相關, 醫學技術及檢驗相關, 化學相關背景之碩士以上畢業生，工作經歷不拘。</p> <p>【工作福利】</p> <p>勞保，健保，週休二日，彈性輪休。</p> <p>【聯絡方式】</p> <p>聯絡人：黃老師 請將詳細履歷及其他相關資料逕寄 黃老師 收 (email: hhhuang@ym.edu.tw)， 歡迎來電 0920420827 (09:00~22:00)。</p> <p>【其他備註】</p> <p>目前本研究團隊包含：跨領域 (生物及材料) 專長之博士後研究員、生物背景之專任助理及博碩士研究生、牙醫師及牙技師背景之博碩士研究生、以及有醫材產業經驗之博碩士生。</p>		

國立陽明大學公衛所陳娟瑜教授研究室 誠徵學士級科技部計畫專任研究助理

公告類型	徵才公告	張貼時間	107/8/2
公告單位	醫學院公共衛生研究所	截止日期	107/12/31
公告對象	在校學生, 教職員工, 畢業校友, 未來學生	連絡人電子郵件	呂明峻 mingjun@ym.edu.tw
公告主旨	國立陽明大學公衛所陳娟瑜教授研究室 誠徵學士級科技部計畫專任研究助理		
公告內容	<p>國立陽明大學公共衛生研究所陳娟瑜教授研究室 誠徵學士級專任研究助理</p> <p>【應徵條件】 1. 具醫藥護、公共衛生、流行病學及心理相關科系學士學位。 2. 具大型田野收案或流行病學調查等經驗者為佳。 3. 具研究報告撰寫、文獻彙整、執行研究計畫經驗者為佳。 4. 熟悉統計軟體或具資料庫分析經驗者為佳。 5. 對學術研究有高度興趣與學習熱誠、認真負責、細心謹慎、積極主動、具團隊合作精神與良好溝通能力者為佳。</p> <p>【工作內容】 職務類別：全職專任研究助理 工作待遇：依據國立陽明大學各類補助計畫專任助理人員薪酬參考表 職務內容：協助科技部計畫相關業務 (http://arec.ym.edu.tw/) (https://twitter.com/AREC_YM)，包含田野收案、行政庶務、文獻彙整、臨時交辦事項等 工作地點：國立陽明大學公共衛生研究所陳娟瑜教授研究室 (台北市北投區立農街二段155號醫學二館) 是否出差：需至學校或社區出差 工作時段：09:00~18:00 休假制度：依學校規定 需求人數：1</p> <p>【應徵方式】 意者請先投擲履歷(附照片)、自傳，合者約談，恕不退件。 聯絡人：王小姐 電話：(02) 2826-7000 #5034 E-mail: nwang@ym.edu.tw 應徵期間：即日起至2018年12月31日止</p>		
報名/相關 網址			
附件檔案			

國立陽明大學環衛所潘文驥老師研究室 誠徵學士/碩士級專任助理一名

公告類型	徵才公告	張貼時間	107/8/4
公告單位	醫學院環境與職業衛生研究所	截止日期	107/9/30
公告對象	在校學生, 教職員工, 畢業校友, 未來學生	連絡人電子郵件	潘文驥 wenchipan@ym.edu.tw
公告主旨	國立陽明大學環衛所潘文驥老師研究室 誠徵學士/碩士級專任助理一名		
公告內容	<p>國立陽明大學環衛所 潘文驥老師研究室 誠徵學士/碩士級專任助理一名 研究室網頁：https://goo.gl/HGYVD3</p> <p>【徵才條件】 1. 具有公共衛生、流行病學、環境衛生、生物統計相關科系之學位 2. 熟悉統計分析軟體 (如SAS、STATA、SPSS、R) 3. 具有基礎操作GIS軟體經驗佳</p> <p>【工作內容】 職務內容：執行科技部3年期計畫 (探討空氣汙染與噪音對於心血管疾病之影響) 薪資待遇：碩士級每月36,050起 (學士級每月31,250起) 工作期間：2018年8月開始 (3年期計畫) 工作時間：週一至週五，早上九點至下午五點 (含午休時間，可彈性上下班) 工作地點：國立陽明大學環境與職業衛生研究所 (台北市立農街二段155號)</p> <p>【應徵方式】 1. 有意應徵者請將個人履歷，電郵至潘文驥老師信箱 (wenchipan@ym.edu.tw) 2. 郵件標題註明「應徵研究助理一 (您的大名)」</p>		
報名/相關 網址			
附件檔案			

國立陽明大學視覺文化研究所徵求助理教授職級(含)以上教師一名，副教授職級(含)以上教師尤佳。

公告類型	徵才公告	張貼時間	107/7/4
公告單位	人文與社會科學院視覺文化研究所	截止日期	107/9/10
公告對象	在校學生, 教職員工, 畢業校友, 未來學生	連絡人電子郵件	陳衍伶 svc@ym.edu.tw
公告主旨	國立陽明大學視覺文化研究所徵求助理教授職級(含)以上教師一名，副教授職級(含)以上教師尤佳。		
公告內容	<p>一、聘任層級：助理教授職級(含)以上教師一名，副教授職級(含)以上教師尤佳。</p> <p>二、專長需求：具視覺文化相關學門博士學位，研究專長為現當代台灣/華語/東亞視覺文化研究。</p> <p>三、聘任時程：108年2月1日。</p> <p>四、工作內容：</p> <p>(一) 籌辦藝文中心，具實作經驗或熱忱者，如：策展、藝術行政、藝術教育與推廣等。</p> <p>(二) 開設碩士班現當代台灣/華語/東亞視覺文化相關課程專業課程。</p> <p>(三) 每學期開設大學部現當代台灣/華語/東亞視覺文化通識課程。</p> <p>(四) 具全英語授課能力，可在研究所或大學部開授英文課程或具備國際化交流能量者。</p> <p>(五) 進行現當代台灣/華語/東亞視覺文化之相關學術研究。</p> <p>(六) 協助「視覺文化研究所」之行政事務。</p> <p>五、申請資料：</p> <p>(一) 學術履歷(含未來教學及研究規畫)。</p> <p>(二) 推薦信二至三份。</p> <p>(三) 五年內代表著作，至多五篇。若五年內獲博士學位者須另附博士論文。</p> <p>(四) 最高學歷證明文件。</p> <p>(五) 教學大綱五門(碩士班課程二門，；通識課程二門；碩士班或大學部全英文課程一門。均為十八週大綱)。</p> <p>以上資料除推薦信外，請附紙本五份以及電子檔(光碟片)一份。資料不全者，恕不受理。</p> <p>六、有關本校教師評估準則請詳本校網址https://pnl.ym.edu.tw/files/15-1144-10446,c1-1.php。</p> <p>七、申請方式：</p> <p>(一) 請將上述資料寄至 11221 台北市北投區立農街二段155號/國立陽明大學視覺文化研究所，信封註明「應徵視覺文化研究所教師」。</p> <p>(二) 截止收件日期為107年9月10日下午5點前寄達或送達，逾時恕不受理。</p> <p>八、聯絡人：陳衍伶秘書，電話02-28267000分機5391；傳真02-28215481，e-mail：svc@ym.edu.tw</p>		

【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】：吳炳男 委員/馬蘊華 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: 黃政維、郭怡欣

電話: 0966-528529 ; 06-2353535 轉 5445

Line ID: **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

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

