

**【台灣藥理學會會務】****【第 34 屆生醫年會】**

1. 本屆生醫年會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～日），於國防醫學院召開，歡迎各位會員踴躍出席共襄盛舉。
2. 本屆邀請臺灣大學楊泮池院士(3/24)擔任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. 邀請台大藥理所邱麗珠教授擔任本學會特別演講講員，演講時間地點為 3/23(週六)，14：30 第一教室，歡迎各位會員踴躍出席。
5. 邀請楊春茂理事及吳錦楨理事擔任本學會專題演講主持人，主題為「Redox Signalings and inflammation: From Bench to Practices」，演講時間地點為 3/24(週日)，第一教室，歡迎各位會員踴躍出席。
6. 學會會員大會暨學會研究獎項頒獎時間地點為 3/23 (週六)，15：30 第一教室，歡迎各位會員踴躍出席。
7. **本屆口頭及壁報論文，線上投稿時間為：107 年 12 月 17 日~108 年 1 月 18 日**，本屆生醫會"不再開放延長投稿期限"，詳情請見生醫會官方網站 [www.jacbs.org.tw](http://www.jacbs.org.tw)；歡迎各位會員踴躍投稿，鼓勵相關研究同仁及學生申請成為台灣藥理學會會員，並把握時間投稿。

**【本學會研究獎項】**

「台灣藥理學會-李鎮源教授傑出研究獎」、「台灣藥理學會-杜聰明博士年輕學者獎」以及「台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文獎」申請截止日期為 107 年 12 月 31 日止，相關說明請詳見台灣藥理學網站 <http://www.pharmacology.org.tw>，敬邀會員踴躍參與。

**【藥理學之夜】**

擬於第 34 屆生醫年會首日（108 年 3 月 23 日，週六）晚上舉辦藥理學之夜，地點於上海鄉村餐廳 Y17(台北市中正區仁愛路一段 17 號 5 樓，青少年育樂中心)，即日起開放報名參加，歡迎老師、學生利用 Email ([tpharmacol@gmail.com](mailto:tpharmacol@gmail.com))、Fax (06-2749296)或 Line (ID: tpharmacol) 於 108 年 3 月 15 日前回覆出席意願。

**【學生會員參與生醫年會之交通費補助辦法】**

1. 為增進學生會員參與生醫會意願，提升學術交流，本會經審核後補助親自出席並張貼壁報或口頭報告之學生會員交通費

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。

學生會員者於生醫會期內入會不補助學生交通費，請欲參與生醫年會之學生提早入會。

**【學術研究發展新知】****癌症治療新曙光：淺談免疫檢查點療法**

陳思穎

(臺灣大學醫學院 免疫所 碩士)

近日突然傳出多位名人，包括商業鉅子和藝人，英年早逝的消息。無獨有偶地，他們都是死於癌症。事實上，依據衛福部資料，過去這三十餘年來，癌症一直是國人十大死因的榜首。雖然放射線治療和化療的發明已近百年，但人類和癌症的對抗上，儘管醫療進步、平均壽命提高，卻仍屈居下風。

1998年上市的賀癌平為標靶藥物的濫觴，相對於放射線治療和化療等傳統療法會攻擊癌細胞以外的正常細胞，造成免疫力下降、掉髮等明顯的副作用，標靶藥物的機制是針對癌細胞表現的較高量之獨特蛋白質進行鎖定，因此副作用相對較少，病人接受治療後的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 較傳統療法可延長半年以上。甚至使用標靶藥物加上較低劑量的傳統療法，可達到更好的無惡化存活期以及遠較傳統療法低的副作用。但是標靶藥物仍存在有缺點：

- 1、既然是針對癌細胞表現較高量的獨特蛋白質進行鎖定，不同的癌症可能表現不同的蛋白質，因此單一標靶藥物只可以治療某些特定的癌症；
- 2、目前的技術仍無法找出大多數癌症專屬表現的蛋白質，所以這些癌症缺乏有效的標靶藥物；
- 3、即便病人使用標靶藥物成功有反應，也僅能延長無惡化存活期，無法完全治癒。換言之，病人花了上百萬醫療費，僅能換得延長半年至 2 年不等的壽命，這樣的花費是否值得引起

廣泛的討論。

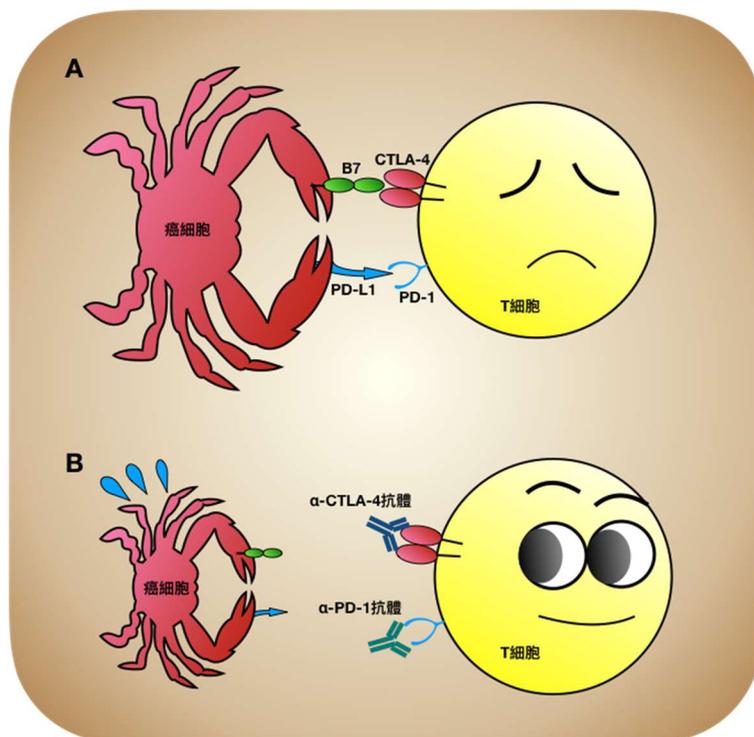
即便如此，尋找癌症專屬表現之蛋白質儼然成為過去 20 年癌症相關研究的顯學，癌症科學家們都希望能開發出新的標靶藥物。

然而，在癌症學家意想不到的角落，新的革命悄然來臨。1996 年左右詹姆士·艾利森博士團隊發表用抗小鼠 CTLA-4 抗體可以活化 T 細胞以抑制植入小鼠體內的癌細胞(註 1)，由於 CTLA-4 會抑制 T 細胞之細胞毒殺活性，故將 CTLA-4 命名為「免疫檢查點(immune check point)」。雖然當時不受癌症學家看好，經由艾利森博士不斷努力，爭取投資，終於於 2000 年之後展開人體試驗，並在 2011 年成功上市，證明能藉由強化病人的免疫系統，有效控制癌細胞的生長，更在之後進一步追蹤分析發現，雖然病人治療後第三年存活率僅 20% 不到，但從最開始接受臨床試驗而存活的患者，十餘年來癌症皆未復發，達到幾乎治癒的程度。如此驚人的成功，也讓 2008 年才開始展開臨床試驗的另一個藥物-抗 PD-1 抗體在 2014 年即可順利上市。兩個抗體藥物的個別發明者艾利森博士和本庶佑博士因此得到 2014 年的唐獎生技醫藥獎和 2018 年的諾貝爾獎生理學或醫學獎。

與同屬後天免疫系統，負責產生抗體的 B 細胞不同，T 細胞能夠專一性辨識特定細胞表面抗原，毒殺不正常細胞，例如受病毒感染的細胞或癌細胞。T 細胞的活化至少需要兩個訊號，第一個訊號是 T 細胞受體 TCR 與對象細胞表面負責呈現專一性肽的 MHC 結合，此訊號會造成細胞內鈣離子的釋放，引發後續的活化反應，例如細胞大量增生和釋放細胞激素等。第二個訊號是 T 細胞表面的共刺激受體 CD28 亦需要被結合，確保活化的 T 細胞存活並增強活化的程度。

由於 T 細胞之胞殺能力強大，易引起自體免疫疾病，故演化中產生了許多負調控的機制，來扮演 T 細胞的剎車，以免 T 細胞功能暴衝。其中的機制之一，就是 T 細胞表面有許多種抑制性受體，當這些受體被活化，便能產生訊號，緩解並終止 T 細胞的活性。CTLA-4 和 PD-1 基因缺失小鼠由於 T 細胞不正常活躍，均會產生早期嚴重的自體免疫疾病，前者更會造成小鼠出生後不久即死亡，可見 CTLA-4 及 PD-1 之抑制訊號對 T 細胞活性有強大的控制力。

然而，這套用以抑制自體免疫疾病發生的機制，卻受到癌細胞巧妙地利用，癌細胞藉由活化免疫檢查點，來壓制原本應攻擊癌細胞的 T 細胞，這是免疫系統之所以無法有效解決癌症的主因之一，也因此使用抗 CTLA-4 和 PD-1 抗體藥物阻斷這些免疫檢查點(圖一)，即可壓制癌細胞誘導的 T 細胞失去活性之現象。



圖一、A. 浸潤於癌微環境中的 T 細胞活化後，表面產生 CTLA-4 和 PD-1 等免疫檢查點蛋白質。環境中分別有 B7、PD-L1 蛋白質與 CTLA-4 和 PD-1 結合後，便對 T 細胞傳遞剎車的訊

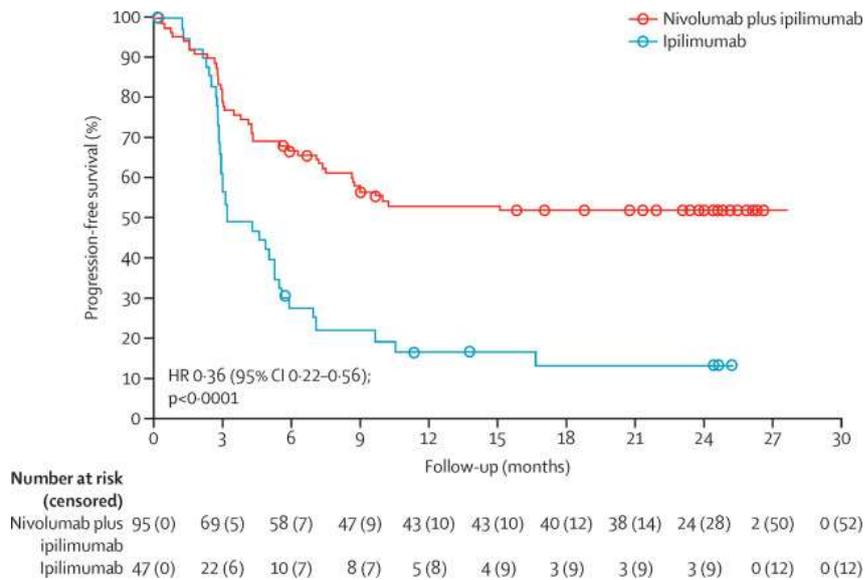
號，使細胞失去活力；B. 當抗 CTLA-4 和 PD-1 的抗體( $\alpha$ -CTLA-4 和  $\alpha$ -PD-1)結合到免疫檢查點蛋白質上的特定位置，能夠有效阻斷刹車的訊號，因此 T 細胞恢復活力。

隨著抗 CTLA-4 和 PD-1 抗體藥物在癌症醫學上的成功，科學家們深入研究此二者活化 T 細胞的機制，發現其箇中奧秘大有不同：

抗 CTLA-4 抗體不僅能阻斷 CTLA-4 對 T 細胞的抑制作用，並且由於調節型 T 細胞(regulatory T cell, Treg, 是為抑制胞殺型 T 細胞活性之 T 細胞)表現大量的 CTLA-4, 抗 CTLA-4 抗體也抑制了這些調節型 T 細胞，因此系統性地活化全身的 T 細胞進行胞殺功能。流式細胞質譜儀分析指出，受抗 CTLA-4 抗體治療的小鼠，有多種次群的殺手型 CD8 T 細胞和某些次群的輔助型 CD4 T 細胞同時被活化(註 2)。也因為抗 CTLA-4 抗體的治療是以活化全身性免疫系統為主，其衍生的副作用即是自體免疫反應。

抗 PD-1 抗體則是作用在癌病變組織中浸潤的 CD8 T 細胞為主，原因是癌病變組織內的許多種細胞會表現大量的 PD-L1，這種蛋白質會專一性地與 T 細胞上的 PD-1 結合，產生抑制的訊號，抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗體能夠阻斷這些周邊浸潤的 CD8 T 細胞抑制訊號，因此主要活化 CD8 T 細胞次群。相對於 CTLA-4，抗 PD-1 抗體的治療是以活化癌病變組織中的 T 細胞為主，較不會產生自體免疫反應，副作用較小。

由於這兩種抗癌藥物的作用機轉差別極大，因此二者合併使用，可以達到更好的加乘效果(圖二)。



圖二 抗 CTLA-4(Ipilimumab)合併抗 PD-1(Nicvolumab)藥物的病人(紅色)PFS 兩年以上的有 50%，遠高於單獨使用 Ipilimumab 的病人(藍色，小於 20%)(註 3)。

總結來說，目前已上市的免疫檢查點抗癌藥物有抗 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 抗體兩大類，其他的免疫檢查點抗癌藥物也紛紛進入早期臨床試驗，此種藥物的優點如下：

1. 目前的免疫檢查點抗癌藥物都是單株抗體藥，相對於傳統療法，副作用非常地小，通常是引發自體免疫反應，尤其可能會造成嚴重腹瀉，但這些副作用是可以用類固醇等藥物緩解；
2. 因為是活化被癌組織微環境中抑制的 T 細胞，所以單一的藥物可以對抗多種類型的癌症；
3. 如果接受治療的病人 PFS 達到三年以上，有非常高的機率達到痊癒，甚至不容易再得其他類型的癌症；
4. 目前已上市的兩種藥物合併使用，可大幅提高整體存活率，依癌症類型的不同，甚至

可達到六成以上；

5. 免疫檢查點抗癌藥物和傳統療法合併使用，也可有效提升整體存活率。

然而，免疫檢查點抗癌藥物仍然有很多未來必須突破改進的空間：

- (1) 目前的療程非常地昂貴，而有效果的病患只占一部份比例，所以如何找到適當的指標來預測治療的效果十分重要。例如，癌組織表現 PD-L1 的量越高，或浸潤癌組織中的 CD8 T 細胞上 PD-1 的表現越高，則可以評估，抗 PD-1 抗體藥物的成功率較高；癌組織新生突變抗原(neoantigen)越多，免疫檢查點抗癌藥物的成功率便較高等。目前科學界正在找尋更有效的預測指標；
- (2) 雖然免疫檢查點抗癌藥物合併治療後整體存活率上升，且有機會讓病人痊癒，在人類抗癌的歷史上是重大的突破，治療成功率雖可以達 4-6 成，但是是否有機會達到九成以上呢？因此科學家們紛紛投入其他機轉的免疫檢查點藥物，希望與現有的藥物合併後也能有加乘的效果；
- (3) 雖然目前的藥物有效的範圍越來越廣，已被證明有效且核准的適應症越來越多，包括黑色素瘤、非小細胞肺癌 ( NSCLC )、尿道上皮癌、腎細胞癌 ( RCC )、何杰金氏淋巴瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌等，但仍然有許多類型的癌症臨床試驗是失敗的。如何針對這些現有免疫檢查點藥物無法治療的癌症，在現有的免疫癌症醫學知識基礎上研發解決的方式是當務之急。

隨著科技的進步、醫學界的努力，人類與癌症的抗爭，似乎終於看到明確的曙光。然而如今癌症病患和家屬要面對的，反而是龐大驚人的醫藥費。抗 CTLA-4 一個療程可能就要價新台幣三百萬以上，抗 PD-1 的治療不只需要一個療程，費用更是遠比抗 CTLA-4 驚人。在癌症治療發展上，雖然人類的科技跨出了一大步，但是這些治療能否不分貴賤地普及到每一位患者，仍是個難題。人類好不容易發現一條康莊大道，卻受限於經濟上的隔閡，每位患者在面對生命最後的關頭，都需如同待價而沽的貨品，論斤秤兩，評估值不值得投入如此高昂的醫藥費來救治，真是枉費這一大醫藥的進展。接下來，對於如何降低這些藥物的成本及價格，將是另一個諾貝爾獎的光環背後，遺留下來的一個重要且急需解決的問題。

#### 參考文獻

1. Leach et al. *Science*. 1996 271(5256): 1734-6.
2. Wei et al. *Cell*. 2017 170(6): 1120-1133.
3. Hodi et al. *Lancet Oncol*. 2016 17(11): 1558-1568

## 【藥物發展新知】

## 娛樂性大麻及醫用大麻的發展現況

魏子堂

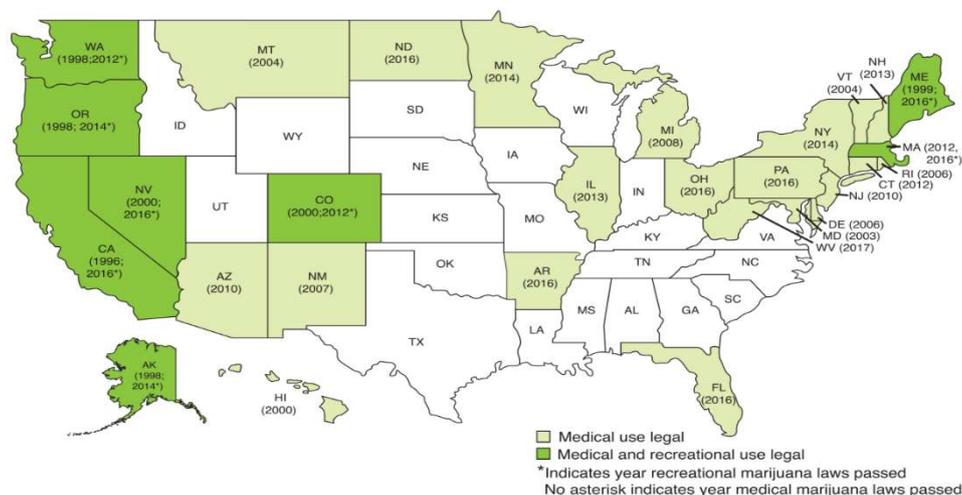
(史丹佛大學心血管中心 / 博士後研究員)

## 前言

大麻為全世界最普遍被濫用的藥物之一，美國已有 8 個州可合法使用娛樂性大麻 (Recreational Marijuana)；今年 10 月，加拿大也剛通過娛樂性大麻的合法使用；在歐洲及亞洲地區，娛樂性大麻的使用率也逐年增加。然而，娛樂性大麻對於人體的影響或是否具有潛在副作用仍不清楚。此外，藥用大麻 (Medical Marijuana) 近年來也被廣泛研究及討論。本篇文章將介紹『娛樂性大麻』與『藥用大麻』的發展現況。

## 『娛樂性大麻 (Recreational Marijuana)』發展現況

大麻為全世界最普遍被濫用的藥物之一，美國已經有 8 個州可合法使用娛樂性大麻，包含加州、內華達州、奧瑞岡州、阿拉斯加州、克羅拉多州、緬因州、麻州和華盛頓州 (圖一)<sup>1</sup>，在這些州，經申請核准的大麻量販店可以合法販賣大麻煙、布朗尼蛋糕、糖果... 等大麻類商品給成年人 (圖二)。今年 10 月，加拿大也剛通過娛樂性大麻的合法使用，加拿大宣布娛樂性大麻開放的第一週，許多新聞媒體便報導加拿大各地大麻量販店出現供不應求的盛況。在歐洲及亞洲地區，娛樂性大麻使用率也逐年增加<sup>2</sup>。而在我們身處的台灣，先前也有將大麻由二級毒品調降至三級毒品的相關提案，不過根據法務部的最新裁決結果，台灣現階段仍將大麻歸類於二級毒品，其中一項原因是由於目前娛樂性大麻對人體的影響和是否具有潛在副作用仍不清楚，亦有成癮和影響社會安全之疑慮。根據研究，娛樂性大麻可能影響大麻使用者的大腦認知功能，而增加交通事故的發生機率<sup>3,4</sup>。因此，美國已根據不同州的狀況制定大麻化學成分的體內含量規定，一旦使用者吸食或服用超過規定濃度則禁止駕車<sup>5</sup>。這些現象顯示，娛樂性大麻已成為全世界都應重視的公共衛生議題。

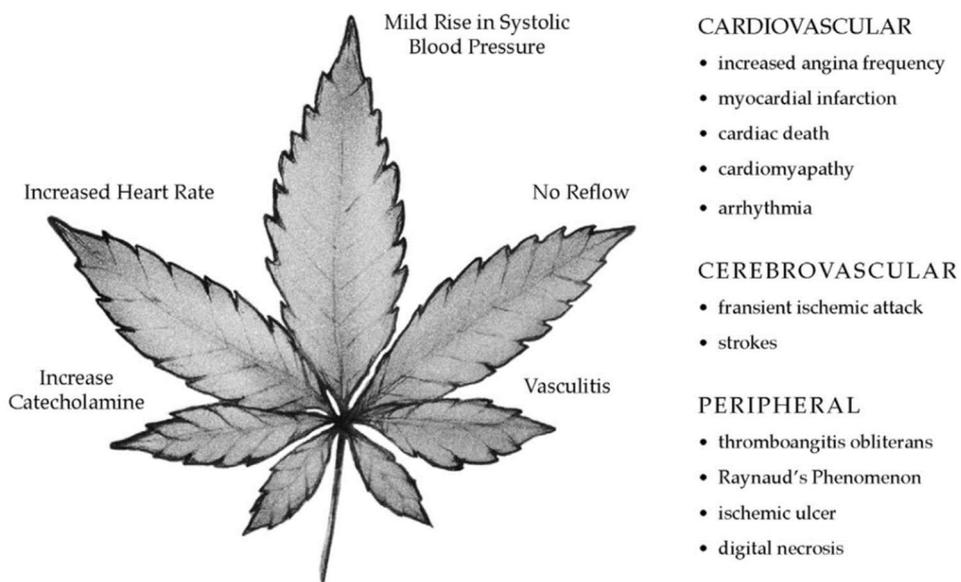


圖一、US states, medical and recreational marijuana laws. (Adapted from Neuropsychopharmacology. 2018 Jan;43(1):195-212)。



圖二、Fruit-flavored marijuana gummies。

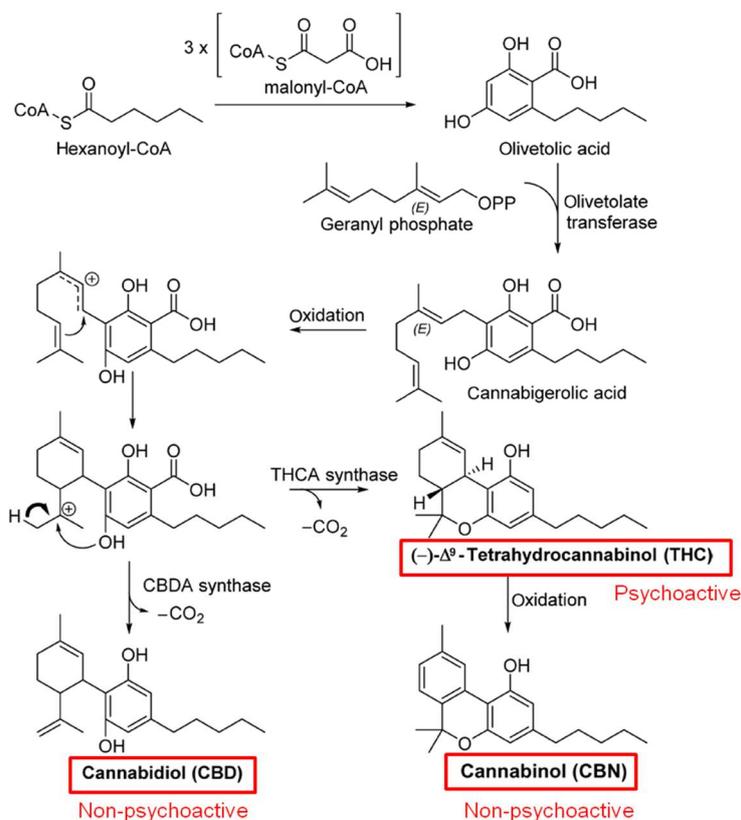
根據流行病學研究顯示，吸食大麻會增加冠狀動脈疾病 (Coronary Artery Disease; CAD) 之風險，導致心肌梗塞 (Myocardial Infarction; MI)、心肌病變 (Cardiomyopathy)、心絞痛 (Angina) 和心律不整 (Arrhythmias)...等疾病的風險增加<sup>6-9</sup>。此外，吸食大麻也可能導致心血管、腦血管和周邊血管之不良反應 (圖三)<sup>10</sup>。近期研究也發現，大鼠吸食大麻會導致內皮功能障礙 (Endothelial Dysfunction)<sup>11</sup>。這些研究都顯示，娛樂性大麻會增加冠狀動脈疾病和心血管相關疾病之風險。



圖三、Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects reported in association with marijuana use. (Adapted from Am J Cardiol. 2014 Jan 1;113(1):187-90)。

### 『藥用大麻 (Medical Marijuana)』發展現況

大麻 (*Cannabis Sativa*) 屬於桑科，為一年生直立草本植物，不同亞型植物當中的化學成分比例都不相同。目前已知的大麻化學成分超過 400 種，其中最主要的有效化學成分為  $\Delta^9$ -四氫大麻酚 ( $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol;  $\Delta^9$ -THC)、大麻二酚 (*Cannabidiol*; *CBD*) 和大麻酚 (*Cannabinol*; *CBN*)。 $\Delta^9$ -THC 是服用大麻後使人產生欣快感的主要成分；*CBD* 與 *CBN* 則不具精神影響作用 (non-psychoactive ingredients) (圖四) <sup>12,13</sup>。



圖四、Biosynthesis of phytocannabinoids in *Cannabis Sativa*. (Adapted from Perspect Medicin Chem. 2016 Jun 28;8:17-39)。

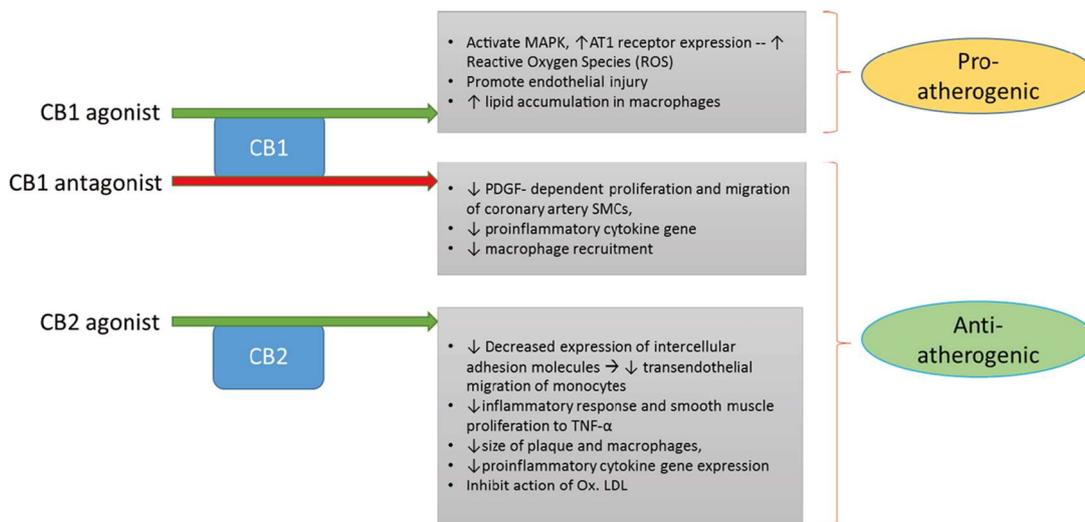
近年來，大麻的醫藥潛力被廣泛研究和討論，目前已有三種『合成類大麻藥物 (Synthetic Cannabis Drugs)』被美國 FDA 核准通過，臨床上使用於改善化療藥品導致的噁心嘔吐和 AIDS 病人的厭食症，包含：Maridol<sup>®</sup> (Dronabinol; AbbVie Inc), Syndros<sup>®</sup> (Dronabinol; Insys Therapeutics Inc) 和 Cesamet<sup>®</sup> (Nabilone; Valeant Pharmaceuticals) (Table 1)。然而，合成類大麻藥物臨床上觀察到可能造成心血管系統相關的副作用，所以需特別留意使用者的心血管功能 <sup>14</sup>。

Brand Name	Marinol®	Syndros®	Cesamet®
Generic Name	Dronabinol		Nabilone
FDA Approved Date	05/31/1985 (A) 12/23/1992 (B)	07/01/2016 (A & B)	05/15/2006 (A)
Administration	Capsules	Oral Solution	Capsules
Indication	(A) Chemotherapy-induced nausea and vomiting (B) Anorexia associated with weight loss in AIDS patients		
Appearance			
Manufacturer			

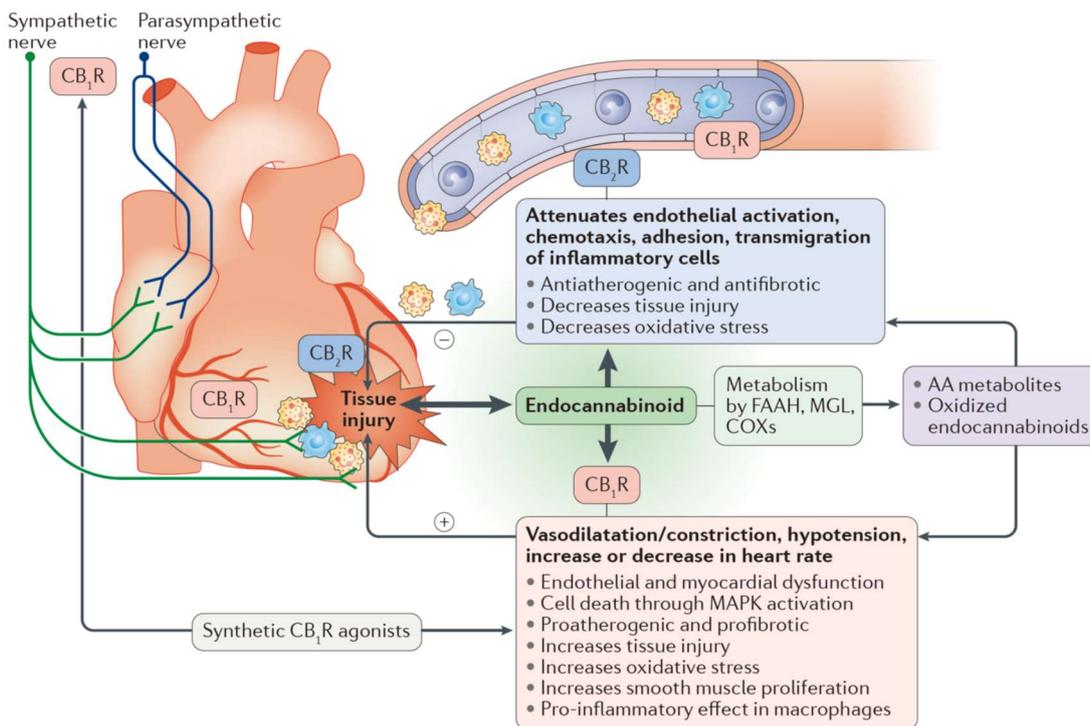
**Table 1.** FDA-approved synthetic cannabis drugs。

除了合成類大麻藥物外，研究也發現，CBD 對於許多疾病也具有治療潛力，例如：心血管疾病、神經退化性疾病、糖尿病、腸道疾病和癌症...等等<sup>15-18</sup>。於動物實驗中，研究人員發現 CBD 可透過降低氧化壓力、發炎及纖維化而抑制糖尿病導致之心肌病變 (Diabetic Cardiomyopathy)<sup>19</sup>。CBD 也發現可以預防缺氧再灌注心肌受損 (Ischaemia-reperfusion Damage) 的情形<sup>20</sup>。此外，於癌細胞及癌症動物實驗模型中發現，CBD 可抑制癌細胞生長並促進癌細胞凋亡，例如：肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、腦瘤...等等<sup>21-24</sup>。這些研究都顯示，CBD 亦具臨床治療潛力，目前有許多臨床試驗進行中。

大麻化學成分進入體內後，主要透過與大麻素受體 (Cannabinoid Receptors; CB) 結合來調控生理機能。大麻素受體屬於 G Protein Coupled Receptor Superfamily (GPCR 家族)，目前已知可分為第一型大麻素受體 (Cannabinoid Receptor Type 1, CB1) 和第二型大麻素受體 (Cannabinoid Receptor Type 2, CB2) 兩種亞型受體<sup>25</sup>。CB1 受體主要分布於中樞神經系統，受體也廣泛分布於不同組織細胞，例如：心臟細胞、血管內皮細胞、平滑肌細胞和肝臟細胞...等等；CB2 受體主要分布在免疫細胞中，例如：巨噬細胞、淋巴細胞...等等<sup>26-28</sup>。大麻素受體活化後會透過 Gi/蛋白依賴性途徑，調控 adenylyl cyclase、細胞膜表面的離子通道及 Mitogen-activated Protein Kinases (p44/42 MAPKs、p38、ERK、JNK) 訊息傳遞途徑來調控生理功能<sup>29</sup>。目前研究發現，CB1 受體在血管系統活化會造成 Pro-atherogenic 的作用，而促進冠狀動脈粥狀硬化 (Atherosclerosis) 的發生；相反的，CB2 受體活化後會造成 Anti-atherogenic 的作用 (圖五)<sup>30</sup>。於細胞及動物實驗中也發現，CB1 受體活化會造成心肌氧化壓力增加及導致發炎反應；活化 CB2 受體則會抑制氧化壓力及發炎 (圖六)<sup>31</sup>。



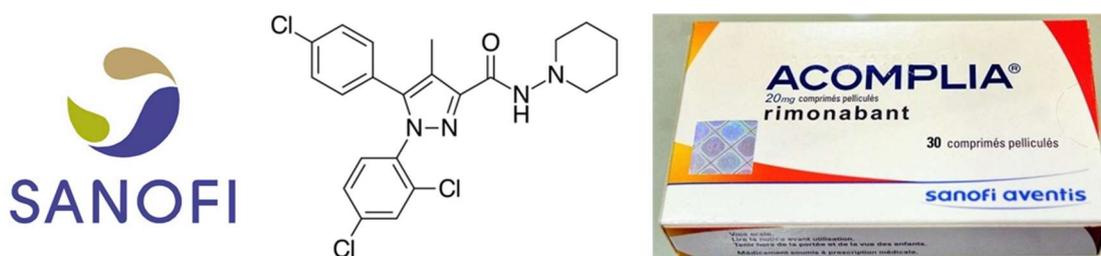
圖五、The roles of cannabinoid receptors in atherosclerosis. (Adapted from The American College of Cardiology, Sep 2016, Expert analysis)。



圖六、Pathophysiological effects of the endocannabinoid system in health and disease. (Adapted from Nat Rev Cardiol. 2018 Mar;15(3):151-166)。

### 大麻素 CB1 受體抑制劑的藥物研發狀況

CB1 受體的過度活化或蛋白表現增加已在許多疾病中發現，例如：肥胖、煙癮、糖尿病、冠狀動脈疾病、粥狀動脈硬化、肝臟疾病和癌症…等等<sup>32-35</sup>。動物實驗和臨床試驗也發現，CB1 受體抑制劑對於這些疾病具有治療潛力。例如：Acomplia® (Rimonabant；Sanofi Aventis Inc) 於 2006 年被歐洲 FDA 核准使用於治療肥胖，是第一個上市的 CB1 受體抑制劑藥物 (圖七)<sup>36,37</sup>。然而，上市後不到兩年卻發現有嚴重的精神副作用，例如：憂鬱和焦慮<sup>38</sup>。因此，Acomplia® 於 2008 年快速下市。其他開發中的 CB1 受體抑制劑於動物實驗或臨床實驗階段也發現類似的副作用 (Table 2)。因此，目前還未有新的 CB1 受體抑制劑藥物上市。為了避免 CB1 受體抑制劑產生之精神方面副作用，目前科學家嘗試開發周邊型 CB1 受體抑制劑 (Peripherally Restricted Compounds)，希望藉由限制藥物通過血腦障壁 (Blood Brain Barrier；BBB)，避免副作用發生。例如：台灣國衛院研究團隊所研發的新穎小分子藥物—DBPR211，就發現僅作用於周邊組織，具有治療第 2 型糖尿病之潛力，目前已通過 IND (Investigational New Drug；IND) 申請，期待後續臨床試驗傳回捷報。



圖七、Acomplia® (rimonabant) is an anorectic antiobesity drug that was first approved in Europe in 2006 but was withdrawn worldwide in 2008 due to serious psychiatric side effect。

Drug	Company	Indication	Status
<b>Rimonabant</b> (SR141716A) (Acomplia®)	Sanofi-Aventis	Obesity	➤ The first FDA-approved CB1 antagonist, but has been withdrawn due to psychiatric side effects (anxiety, depression)
<b>Otenabant</b> (CP-945598)	Pfizer	Obesity	➤ Stop in Phase 3 due to psychiatric side effects (anxiety, depression)
<b>Surinabant</b> (SR147778)	Sanofi-Aventis	Smoking Cessation	➤ Stop in Phase 2 due to psychiatric side effects (anxiety, depression)
<b>Drinabant</b> (AVE-1625)	Sanofi-Aventis	Obesity; Smoking Cessation	➤ Stop in Phase 2b due to psychiatric side effects (anxiety, depression)
<b>Ibipinabant</b> (SLV319) (BMS-646,256)	BMS-Solvay	Obesity	➤ Stop in Phase 1 due to psychiatric side effects (anxiety, depression)
<b>Taranabant</b> (MK-0364)	Merck	Obesity	➤ Stop in Phase 3 due to psychiatric side effects (anxiety, depression)

Table 2. The development of cannabinoid CB1 antagonists。

### 結語

隨著娛樂性大麻於東、西方國家都被越來越廣泛被使用，如何安全使用娛樂性大麻是重要的公衛議題，現階段還需要更多的研究以了解娛樂性大麻對於人體的影響和潛在副作用。此外，開發大麻受體 CB1 抑制劑對於許多疾病都具有治療潛力，如何降低精神方面副作用是目前研發努力之方向。

### 參考文獻

- 1 Hasin, D. S. US Epidemiology of Cannabis Use and Associated Problems. *Neuropsychopharmacology* **43**, 195-212, doi:10.1038/npp.2017.198 (2018).
- 2 Sznitman, S. R. & Bretteville-Jensen, A. L. Public opinion and medical cannabis policies: examining the role of underlying beliefs and national medical cannabis policies. *Harm Reduct J* **12**, 46, doi:10.1186/s12954-015-0082-x (2015).
- 3 Asbridge, M., Hayden, J. A. & Cartwright, J. L. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* **344**, e536, doi:10.1136/bmj.e536 (2012).
- 4 Li, M. C. *et al.* Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* **34**, 65-72, doi:10.1093/epirev/mxr017 (2012).
- 5 Wong, K., Brady, J. E. & Li, G. Establishing legal limits for driving under the influence of marijuana. *Inj Epidemiol* **1**, 26, doi:10.1186/s40621-014-0026-z (2014).
- 6 Mittleman, M. A., Lewis, R. A., Maclure, M., Sherwood, J. B. & Muller, J. E. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* **103**, 2805-2809 (2001).
- 7 Taher, A. T., Mahfouz, R. A., Otrrock, Z. K., Rebeiz, A. G. & Sawaya, J. I. Acute myocardial infarction in a young man: a consequence of inherited thrombophilia and marijuana smoking. *Thromb Haemost* **95**, 1044, doi:10.1160/TH06-03-0169 (2006).
- 8 Safaa, A. M., Markham, R. & Jayasinghe, R. Marijuana-induced recurrent acute coronary syndrome with normal coronary angiograms. *Drug Alcohol Rev* **31**, 91-94, doi:10.1111/j.1465-3362.2011.00327.x (2012).
- 9 Singla, S., Sachdeva, R. & Mehta, J. L. Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. *Clin Cardiol* **35**, 329-335, doi:10.1002/clc.21962 (2012).
- 10 Thomas, G., Kloner, R. A. & Rezkalla, S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* **113**, 187-190, doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.042 (2014).
- 11 Wang, X. *et al.* One Minute of Marijuana Secondhand Smoke Exposure Substantially Impairs Vascular Endothelial Function. *J Am Heart Assoc* **5**, doi:10.1161/JAHA.116.003858 (2016).
- 12 Atakan, Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* **2**, 241-254, doi:10.1177/2045125312457586 (2012).
- 13 Bow, E. W. & Rimoldi, J. M. The Structure-Function Relationships of Classical Cannabinoids:

- CB1/CB2 Modulation. *Perspect Medicin Chem* **8**, 17-39, doi:10.4137/PMC.S32171 (2016).
- 14 Volkow, N. D., Compton, W. M. & Weiss, S. R. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* **371**, 879, doi:10.1056/NEJMc1407928 (2014).
- 15 Velasco, G., Sanchez, C. & Guzman, M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* **12**, 436-444, doi:10.1038/nrc3247 (2012).
- 16 Jadoon, K. A. *et al.* Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care* **39**, 1777-1786, doi:10.2337/dc16-0650 (2016).
- 17 Fagan, S. G. & Campbell, V. A. The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. *Br J Pharmacol* **171**, 1347-1360, doi:10.1111/bph.12492 (2014).
- 18 Ahmed, W. & Katz, S. Therapeutic Use of Cannabis in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* **12**, 668-679 (2016).
- 19 Rajesh, M. *et al.* Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **56**, 2115-2125, doi:10.1016/j.jacc.2010.07.033 (2010).
- 20 Gonca, E. & Darici, F. The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* **20**, 76-83, doi:10.1177/1074248414532013 (2015).
- 21 Dando, I. *et al.* Cannabinoids inhibit energetic metabolism and induce AMPK-dependent autophagy in pancreatic cancer cells. *Cell Death Dis* **4**, e664, doi:10.1038/cddis.2013.151 (2013).
- 22 Ramer, R. *et al.* COX-2 and PPAR-gamma confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Mol Cancer Ther* **12**, 69-82, doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-0335 (2013).
- 23 Ramer, R. & Hinz, B. Inhibition of cancer cell invasion by cannabinoids via increased expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *J Natl Cancer Inst* **100**, 59-69, doi:10.1093/jnci/djm268 (2008).
- 24 Blazquez, C. *et al.* Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J* **17**, 529-531, doi:10.1096/fj.02-0795fje (2003).
- 25 Hoffman, A. F. & Lupica, C. R. Synaptic targets of Delta9-tetrahydrocannabinol in the central nervous system. *Cold Spring Harb Perspect Med* **3**, doi:10.1101/cshperspect.a012237 (2013).
- 26 Turu, G. & Hunyady, L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *J Mol Endocrinol* **44**, 75-85, doi:10.1677/JME-08-0190 (2010).
- 27 Callen, L. *et al.* Cannabinoid receptors CB1 and CB2 form functional heteromers in brain. *J Biol Chem* **287**, 20851-20865, doi:10.1074/jbc.M111.335273 (2012).
- 28 Liu, J. *et al.* Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J* **346 Pt 3**, 835-840 (2000).

- 29 Ibsen, M. S., Connor, M. & Glass, M. Cannabinoid CB1 and CB2 Receptor Signaling and Bias. *Cannabis Cannabinoid Res* **2**, 48-60, doi:10.1089/can.2016.0037 (2017).
- 30 Mach, F., Montecucco, F. & Steffens, S. Cannabinoid receptors in acute and chronic complications of atherosclerosis. *Br J Pharmacol* **153**, 290-298, doi:10.1038/sj.bjp.0707517 (2008).
- 31 Pacher, P., Steffens, S., Hasko, G., Schindler, T. H. & Kunos, G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol* **15**, 151-166, doi:10.1038/nrcardio.2017.130 (2018).
- 32 Janero, D. R. & Makriyannis, A. Cannabinoid receptor antagonists: pharmacological opportunities, clinical experience, and translational prognosis. *Expert Opin Emerg Drugs* **14**, 43-65, doi:10.1517/14728210902736568 (2009).
- 33 Sugamura, K. *et al.* Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages. *Circulation* **119**, 28-36, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811992 (2009).
- 34 Sugamura, K. *et al.* Cannabinoid 1 receptor blockade reduces atherosclerosis with enhances reverse cholesterol transport. *J Atheroscler Thromb* **17**, 141-147 (2010).
- 35 Tam, J. *et al.* Endocannabinoids in liver disease. *Hepatology* **53**, 346-355, doi:10.1002/hep.24077 (2011).
- 36 Despres, J. P., Golay, A. & Sjostrom, L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* **353**, 2121-2134, doi:10.1056/NEJMoa044537 (2005).
- 37 Curioni, C. & Andre, C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006162, doi:10.1002/14651858.CD006162.pub2 (2006).
- 38 Onakpoya, I. J., Heneghan, C. J. & Aronson, J. K. Worldwide withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review and analysis. *Crit Rev Toxicol* **46**, 477-489, doi:10.3109/10408444.2016.1149452 (2016).

**【新人介紹】****馬偕醫學院生物醫學研究所****林冠宏 助理教授**

林冠宏博士為馬偕醫學院生物醫學研究所 2018 年 8 月起新聘任之專任助理教授。2009 年，林博士於臺北醫學大學 醫學科學研究所 許準榕教授及 施純明教授指導下畢業。畢業後(2010 年)至中央研究院生物醫學研究所 陶秘華老師實驗室擔任博士後研究員。博士班期間，林博士主要研究主題為 resveratrol 誘導血小板凋亡(platelet apoptosis)的作用機轉，由於血小板為無核細胞，此方面過去較少被研究，此研究發現不存在血小板活化下，亦可產生血小板凋亡，進一步驗證在血小板中存在 platelet apoptosis-associated platelet activation and life-span 之機制。博士後期間，主要研究 HBV-induced hepatoma，進一步分析由 tumor 組織及周邊組織所獲得的 microarray data，主要利用 metacore 來分析，並找出可能參與的 pathway，同時也利用 iTRAQ LC/MS/MS Proteomics 來做分析與驗證。



2011 年結束博士後生涯，進入新光醫院 中央研究室，擔任研究員，進行血小板相關研究包含 screen 活性天然物，希望可找到抗血小板活化之 lead compound，並進一步開發 antiplatelet agents；另外，亦去深入探討調控血小板活化之作用機制。並且 2013 年於台北醫學大學 藥理學科擔任兼任助理教授，進行藥理學之教學。

林博士實驗室目前研究方向為能夠開發新穎且具較少 bleeding side effect 的抗血小板藥物，期許在臨床上來預防二次中風及動脈粥狀硬化。

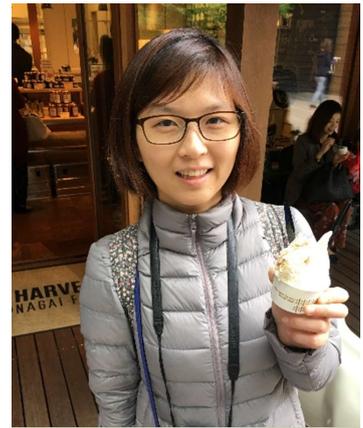
**【新人介紹】****臺北醫學大學生技醫藥商品化中心****黃瀚立 助理研究員**

黃瀚立博士為臺北醫學大學生技醫藥商品化中心 2018 年 1 月起新聘任之助理研究員。黃博士大學畢業於臺北醫學大學藥學系，並於 2015 年 3 月，在鄧哲明教授指導下畢業於台灣大學醫學院藥理學研究所。

博士進修期間，黃博士著重於癌症藥物的抗癌機轉探討，參與了新穎性組蛋白去乙酰酶抑制劑 MPT0E028 之臨床前機轉研究與活性評估。於求學期間，黃博士獲科技部千里馬計畫補助，前往美國俄亥俄州立大學進行兩年訓練，著重於胰臟癌之致癌機轉探討並發展治療策略。

博士後研究期間，黃博士加入臺北醫學大學癌症生物學與藥物研發學位學程潘秀玲教授實驗室，協助 MPT0E028 臨床一期人體試驗之藥效標記監測，並協助執行開發中癌症藥物的藥毒理試驗，研究其抗癌機致並建立相關動物模式。

黃博士目前研究方向之一為探討表觀遺傳調控癌症免疫的機制，並研究組蛋白去乙酰酶抑制劑於癌症免疫中的調節，探討其與免疫療法 anti-PD-1 及 anti-PD-L1 之併用策略與調節免疫系統的機制。此外，黃博士亦協助生技醫藥商品化中心重點開發藥物之推廣，於生技投資大會等國際會議向潛在投資者與藥廠報告團隊研發成果。期望藉由基礎藥物研究連結產業，推動新藥研發。



**【學術會議、演講與活動】**

會議名稱:44th FEBS Congress

會議網頁:<https://2019.febscongress.org/call-for-abstracts>

會議時間:July 6th to July 11th, 2019

會議位置: Krakow, Poland

摘要投稿: March 7, 2019 截止

會議名稱: Japanese Society of Medical Oncology 2019

會議網頁: <http://www.congre.co.jp/jsmo2019/en/>

會議時間: July 18th to July 20th, 2019

會議位置: Kyoto, Japan

摘要投稿: Dec 19, 2018 – Feb 27, 2019

會議名稱: American Diabetes Association (ADA) 79th Scientific Sessions

會議網頁: <https://professional.diabetes.org/content-page/abstracts-1>

會議時間: Jun 7th to Jun 11th, 2019

會議位置: San Francisco, USA

摘要投稿: Jan 7, 2019 截止

會議名稱: 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection

會議網頁: <https://www.esh2019.eu/>

會議時間: Jun 21th to Jun 24th, 2019

會議位置: Milan, Italy

摘要投稿: Dec 20, 2018 截止

會議名稱: 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection

會議網頁: <https://www.escardio.org/Congresses-%26-Events/ESC-Congress>

會議時間: Aug 31th to Sep 4th, 2019

會議位置: Paris, France

摘要投稿: Feb 14, 2019 截止

會議名稱:第 92 回日本藥理學會年會

會議網頁: <http://pharmacology.main.jp/92nenkai/>

會議時間: March 14th to March 16th, 2019

會議位置: Osaka, Japan

摘要投稿: 已截止

### 【儀器設備及試劑新知】

**MinION**  
定序儀

隨身碟大小  
重量不到 100 公克

**MinIT**  
定序分析儀

**VolTRAX V2**  
樣品製備建庫儀

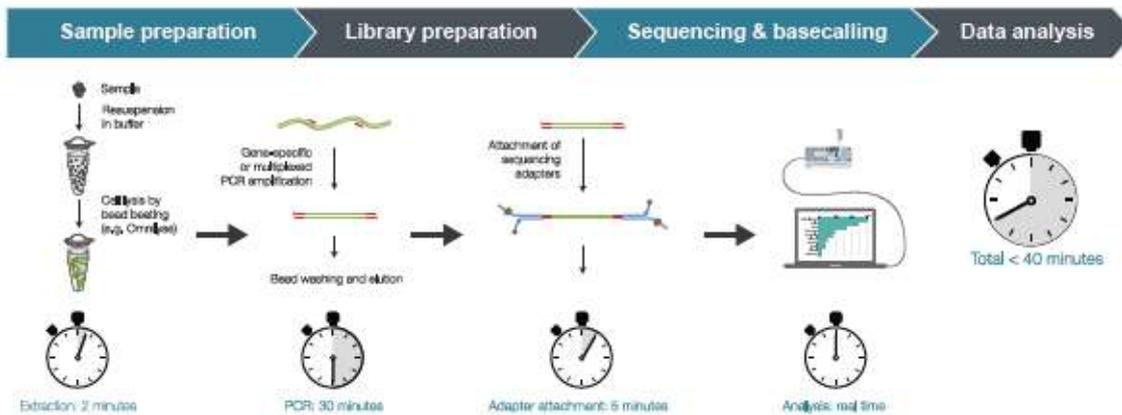
## 微生物組學研究 行動定序實驗室套組

Portable Sequencing Lab for Microbiome Study

長序列定序準確的微生物鑑別 Accurate Microbe Identification  
採樣點現場定序分析 Analysis at the Point of Collection  
縮短實驗分析時間 Reduced Time to Result

Microbiome

長序列定序 16S 即時分析快速鑑別微生物  
Rapid Microorganism Identification Using 16S  
Sequencing with Real-time Analysis



UNIMED 購達行 0800-211-819

台北 02-2720-2215 新竹 03-6684-506 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

**【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: **tparmacol**; 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: [tparmacol@gmail.com](mailto:tparmacol@gmail.com)

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

\*\*\*\*\*

