

## 【台灣藥理學會會務】

### 【2021APFP】

第14屆亞太國際藥理學家聯盟國際大會(2021APFP)因新型冠狀病毒疫情，延後至今年11月26-29日，論文投稿截止期限至8月20日，歡迎各位會員踴躍投稿並共襄盛舉。會議中共有6位特別演講，分別是諾貝爾獎得主Tasuku Honjo、Plenary speakers 翁啟惠、洪明奇，及三位唐獎得主Tadamitsu Kishimoto、Charles Dinarello、Marc Feldmann，以及15場symposia。精彩議程內容及6位特別演講講者介紹請見附件，相關說明請隨時參見2021APFP網站 <http://2020apfp.com>

### 【台灣藥理學會會員大會】

因疫情關係今年第35屆生醫年會臨時取消，使得藥理學會會員連續兩年無法在生醫年會相聚，也因此兩年的會員大會未能舉辦。但依照內政部法規要求，學會需要在年底前舉辦會員大會並繳交報告。因此學會將在2021APFP會議期間11/11/29的上午舉辦會員大會，同時舉行《研究生論文獎》口頭報告決選及學會研究獎項頒獎，期盼會員踴躍出席。

### 【台灣藥理學會會員會費】

往年藥理學會會員都是在每年的生物醫學聯合學術年會中繳交會費，並確定當年度的有效會員人數。由於兩年未開生物醫學聯合學術年會，為免會員因為兩年會費未繳而被除籍，經理監事們同意通知會員以匯款方式繳交年費/入會費，秘書處於近期會以電子郵件通知會員，請會員配合支持。

### 【李鎮源教授學術基金會青年學者獎】

「李鎮源教授學術基金會青年學者獎」自即日起接受推薦，至110年8月20日止截止收件。相關附件請至下方連結下載：

<https://www.space.ntu.edu.tw/navigate/s/1FBE13115B34483BBC7F3D6E2189C565QQY> 相關網址連結：

<http://140.112.121.220/department/pharmacology/foundation/cylee/news.html>

### 【第一屆永信李天德醫藥基金會-壁報論文獎取消】

原定今年生醫年會舉辦第一屆永信李天德醫藥基金會-壁報論文獎，因疫情取消。永信李天德醫藥基金會來函說明，因甄選辦法係以當年度九大學會共同主辦之生物醫學聯合學術年會-壁報論文競賽為基礎，故年會取消辦理，則取消辦理該獎勵。

## 【學術研究發展新知】

## 淺談mRNA 疫苗的發展

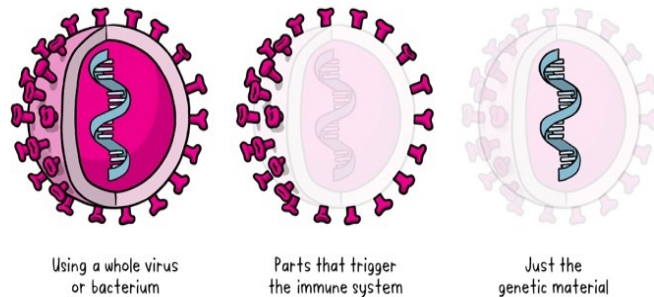
台大醫學院藥理所 吳青錫助理教授

## 前言

西元2020是人類發展史上很重要的一年。突如其來的嚴重特殊性傳染肺炎（COVID-19）或稱新冠肺炎，很短的時間內就在世界各國之間傳播開來。截至目前為止，全球有超過一億七千萬以上的確診案例，三百八十多萬人因為COVID-19而死亡(1)。這隻病毒徹底改變了人們的生活型態、商業活動甚至國際間各國的政治角力。此外，世界各地的科研機構與生技製藥產業也出現一場極為激烈的競賽，在有限的時間內發表第一手的研究資訊、開發出可以迅速檢測感染的試劑與治療藥物。檢測試劑可以幫助醫療機構在短時間內揪出確診者，進而阻斷傳播。而新治療藥物則以降低染疫者症狀甚至死亡率。對抗傳染病最有效的方式之一就是大規模接種疫苗，達到群體免疫，如此一來可減少住院與重症的發生，並降低COVID-19病毒的傳播。

目前國際上發展的COVID-19疫苗的種類有三大類：減毒去活（whole virus）、蛋白次單元（protein subunit）、遺傳物質如DNA、RNA（圖一）(2)。前兩大類別跟DNA疫苗都是發展很久的製造方式，有著穩定的技術跟成功的案例，而RNA疫苗則是新一代的技術，在此次疫情中因為快速發展且效果良好而廣受矚目(3, 4)。目前國際間廣為施打的有Johnson & Johnson、Oxford/AstraZeneca各自發展的DNA疫苗，輝瑞 / BNT (BioNTech)、Moderna分別開發的RNA疫苗。此外，Novavax以及其他公司所製備的蛋白質次單元疫苗也正緊鑼密鼓地進行臨床試驗。在此次COVID-19在全球造成疫情下，何以RNA疫苗可以在疫苗競賽中脫穎而出？

There are three main approaches to making a vaccine:



圖一、現行COVID - 19疫苗製備方式可分成三大類

## mRNA therapeutic的原理與優勢

DNA為遺傳物質，經由轉錄（Transcription）生合成RNA，而RNA接著經由轉譯（Translation）合成蛋白質，此即為分子生物學中眾所皆知的中心法則（Central Dogma）(5)。經由DNA轉錄得來的RNA分子會進一步被修飾（modification）、剪輯（splicing）而成為成熟的mRNA（messenger RNA）。mRNA接下來在細胞質中與核糖體結合進行轉譯，而製造出具有生理功能的蛋白質。蛋白質藥物在1970年代末期重組DNA技術成功後，已經躍升為藥品市場的主流。最近幾年因為基因剪輯技術的突破，將基因編輯應用到改變人類DNA遺傳訊息，治療各種疾病儼然成為一個新的發展方向。然而這兩類的治療方式都有其風險與限制。以DNA做為標地雖然可以進行基因治療，但是遺傳訊息的改變是永久性的，也伴隨造成基因體不穩定性的風險。蛋白質藥品則因蛋白質大小、產能、純度等繁瑣的生產流程而受到侷限，並非所有的蛋白質都能夠以重組基因的方式來生產。此次國際上一些藥廠在生產蛋白次單元疫苗的過程中遭遇到困難而延遲疫苗上市時間，在疫苗競賽中被遠遠拋在後方就是一個例子。以mRNA作為新穎療法（novel therapeutic）已經成為

一個趨勢，且有以下幾項優勢：

1. mRNA 可以快速合成，只要知道欲表現蛋白或抗體的基因序列，即可迅速進行轉錄訊息的合成、修飾，然後再以奈米顆粒 (nanoparticle) 包裹 mRNA 然後送抵細胞質中直接與核糖體結合進行蛋白質轉譯，由細胞自己製造出蛋白分子或者抗體。這樣不但可以省去蛋白分子在體外細胞系統大量培養的成本，也不用擔心使用細菌或其他細胞株生產蛋白分子時的純化、污染問題。所以比起現行價格高昂的蛋白質藥物將更加便宜。
2. 由於 mRNA 只是短暫存在細胞，也不易嵌入 DNA。相較於基因剪輯，目前認為 mRNA 應不會有改變 DNA 遺傳訊息的問題。
3. mRNA 給藥途徑較蛋白質藥物不受限制。許多蛋白質藥品只能夠透過血液系統給藥，效率可能不高，且需要持續給予 (施打) 導致花費極高。mRNA 分子小，可以採用奈米顆粒的方式運送，甚至可以做到吸入給藥、特定部位給藥的優勢。
4. 個人化治療的優勢。與目前的蛋白藥物、基因治療、細胞療法相比較，因 mRNA 合成快，可以任意改變合成序列，因此不論在時間、金錢以及個人化治療上 mRNA 作為療法將具有更大的優勢。
5. 可以更快速地因應傳染性疾病。在這次 COVID-19 的經驗裡，許多生技製藥業與科學界都已經體認到 mRNA 作為新一代疫苗甚至療法的時代已經來臨。在中國將 COVID-19 病毒序列公告之後的數天內，德國的 BioNTech 以及美國的 Moderna 這兩間以 mRNA 為新穎療法為開發方向的公司就已經設計出相應的 mRNA 序列並開始進行疫苗的研發。

簡言之，以 mRNA 作為療法的方式就是把原本需要由藥廠進行大量表達、純化的蛋白質直接以人體為工廠進行製造，因此成為極具潛力的醫療藥品，可以用來治療那些醫療需求未獲得滿足的疾病 (6-8)。

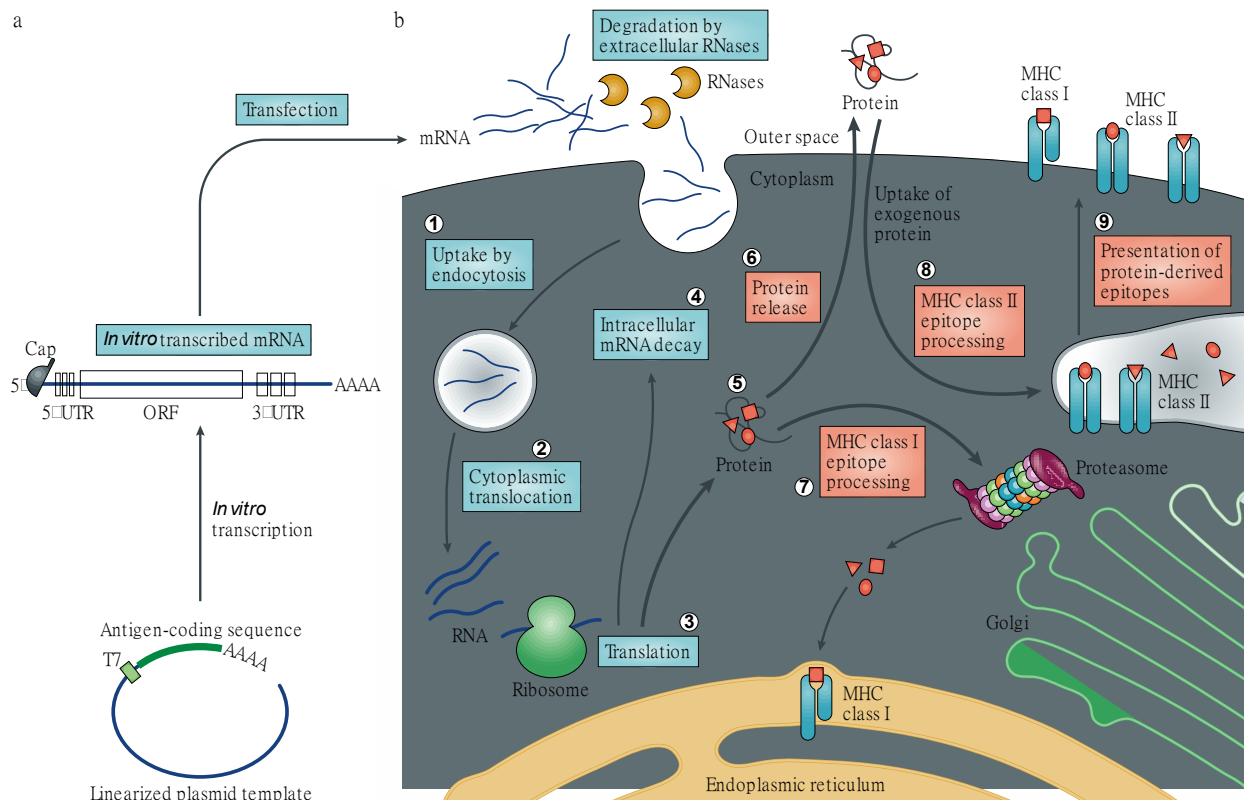
「堅持很孤獨，可是你要堅持，最終被看到的，都是堅持下來的人。」—五月天阿信

## mRNA therapeutic的發展

以現在的觀點來看，mRNA 在未來作為新一代療法是必然的。然而，在 1990 年代這樣的想法在大多數科學家的眼中卻是天方夜譚。Moderna 以及德國 BioNTech 疫苗之所以能在短時間內迅速發展出新一代的疫苗，有著幾個關鍵的要素，例如很早就在此領域專研並擁有許多專利，強大的整合平台等等，其中最主要的關鍵技術是來自於一位女性科學家 Katalin Karikó 堅持不懈的研究成果。

Katalin Karikó 是一位匈牙利生化學家，在匈牙利 Szeged 大學獲得博士學位後短暫做了幾年的博士後研究，之後轉到美國賓州天普大學 Temple University 做博士後研究。Karikó 後來在長春藤名校賓州大學 (University of Pennsylvania) 獲得教職缺。Karikó 一直醉心於 mRNA 相關研究，冀望能夠使用 RNA 進行基因治療。其第一個研究計畫即是探討以 mRNA 進行基因療法的可行性。當時的時空背景下，RNA 技術尚未成熟，許多相關的調控機轉以及 mRNA 引起免疫反應的機制都不明瞭，要使用 mRNA 進行治療的相關研究算是冷門的研究項目。也因此她的研究主題一直不受主流學界的親睞，計畫申請屢遭滑鐵盧，數年後被賓州大學降級移出終身教職 (tenure track)。之後 Karikó 在偶然的機會下遇到在賓州大學的同事 Drew Weissman，兩人因為對使用 mRNA 作為基因療法來治療 HIV 病人有著相同的觀點，於是開啟了接下來十多年的合作。

以 mRNA 作為治療藥物時最大的絆腳石就是 mRNA 所引起的先天免疫反應 (innate immunity) (圖二) (8)。Karikó 在實驗過程中發現當她使用 tRNA (transfer RNA) 作為控制組時，比較不會出現免疫反應。由於人類的 tRNA 有超過 25% 的核苷 (nucleoside) 會被修飾，因此 Karikó 跟 Weissman 推斷 RNA 上的修飾可能是引起免疫反應的因素之一 (9)。基於這樣的觀察，他們接著將

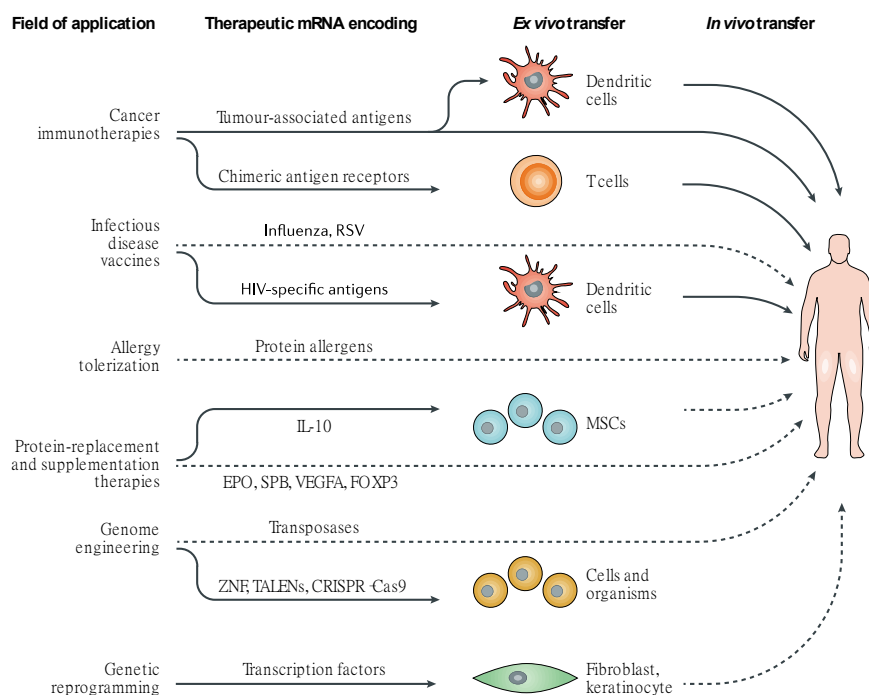


圖二、mRNA在細胞內表達與產生免疫-抗原反應的機轉

mRNA上的尿苷 (uridine) 置換成tRNA常見的假尿苷 (pseudouridine) 然後進行一連串的實驗。出乎意料地他們發現到這樣的置換不但可讓mRNA的穩定度以及蛋白轉譯的效率增加，同時也顯著地降低mRNA的免疫原性 (immunogenicity)，換言之就是比較不會引起免疫反應(10, 11)。因為這些發現，Karikó跟Weissman申請了專利並成立了新創公司。然而賓州大學在2012年時將這兩位科學家的智財專利賣給了其他公司，輾轉促成Moderna跟AstraZeneca合作發展治療心肌梗塞的VEGF mRNA藥物。而此事件間接導致Karikó認為無法繼續在賓大應用她的研究，因此轉職到BioNTech。數年後，Moderna跟BioNTech使用Karikó跟Weissman的授權的技術，迅速開發出效果甚佳的mRNA疫苗，為飽受COVID-19肆虐的許多國家提供阻斷疾病的利器(3, 4, 7)。

## 展望

2020年的Moderna跟 BioNTech就如同1982年的Genentech在1980年代初期，當其他藥廠還在從豬、牛等哺乳動物的組織分離純化可用於治療的蛋白分子時，Genentech這家公司已經導入重組DNA的技術使用大腸桿菌進行蛋白藥物的量產與純化。四十年後美國的Moderna跟德國的BioNTech這兩間公司以mRNA為標的開發對抗癌症、罕病以及傳染性疾病的療法與疫苗，而COVID-19疫苗的成功彷彿是向世人宣告mRNA療法的新一頁已經開啟(圖三)(8)。然而mRNA仍然有不少需要克服的問題。相較於雙股的DNA，mRNA容易被氧化、被酵素降解，因此mRNA藥物需要在-20度以下或者更低溫保存。此外，如何精準地將mRNA運送到需要治療的組織、器官，以及在劑量與副作用的平衡下產生有治療效果的蛋白質數量都是需要克服的難題。未來若能將這些問題一一克服，則mRNA藥物的發展將會顛覆目前現有的生技製藥產業(8)。



圖三、mRNA作為治療藥物的發展潛力

## 參考文獻

1. <https://covid19.who.int/>
2. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
3. L. R. Baden *et al.*, Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* **384**, 403-416 (2021).
4. F. P. Polack *et al.*, Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **383**, 2603-2615 (2020).
5. B. E. Stranger, E. T. Dermitzakis, From DNA to RNA to disease and back: the 'central dogma' of regulatory disease variation. *Hum Genomics* **2**, 383-390 (2006).
6. K. Kariko, In vitro-Transcribed mRNA Therapeutics: Out of the Shadows and Into the Spotlight. *Mol Ther* **27**, 691-692 (2019).
7. A. B. Keener, Just the messenger. *Nat Med* **24**, 1297-1300 (2018).
8. U. Sahin, K. Kariko, O. Tureci, mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* **13**, 759-780 (2014).
9. K. Kariko, M. Buckstein, H. Ni, D. Weissman, Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* **23**, 165-175 (2005).
10. B. R. Anderson *et al.*, Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res* **38**, 5884-5892 (2010).
11. K. Kariko *et al.*, Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* **16**, 1833-1840 (2008).

**【藥物新知】****淺談偏頭痛的病理機轉與 CGRP 目標導向藥物**

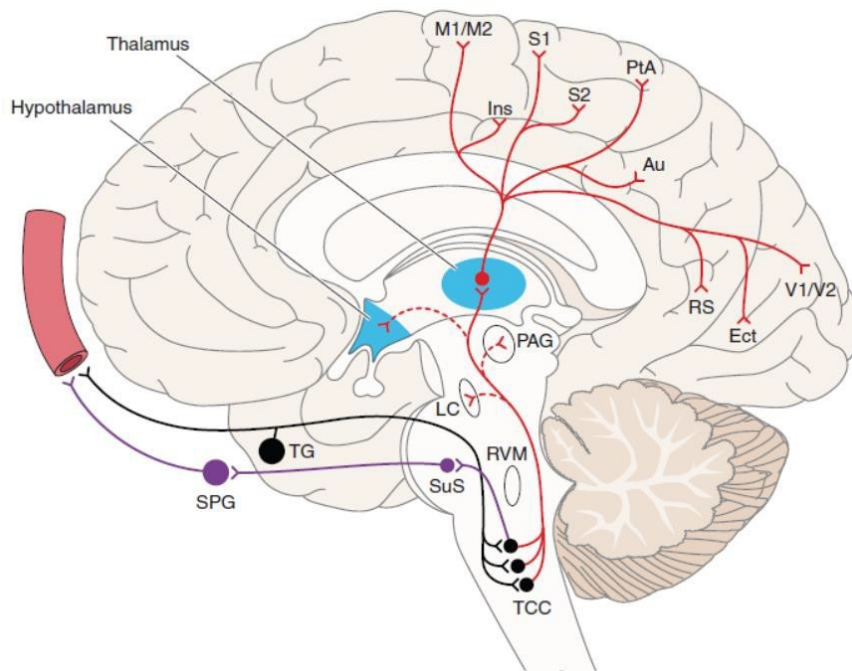
長庚大學生物醫學研究所 博士後研究員 林雅婷

根據世界衛生組織，神經系統疾病是導致失能調整生命年 (Disability adjusted life years, DALYs, 因失能而損失的潛在壽命) 的主要原因，也是全球第二大死因，每年導致約九百萬人死亡 (1)。頭痛是最常見的神經系統疾病，根據統計，在 2015 年全球有幾乎一半的成人一年至少發作一次頭痛。頭痛疾患的特徵為反覆性的頭痛，會造成疼痛、失能、生活質量受損和經濟負擔，但全世界頭痛的診斷和治療都是被低估的 (2)。在 2016 年，神經系統導致的 DALYs 前五大疾病是中風 (42.2%)、偏頭痛 (16.3%)、失智症 (10.4%)、腦膜炎 (7.9%) 和 癲癇 (5%) (1)。偏頭痛屬於原發性之反覆頭痛，全球的發生率約為 10%，好發於 35 到 45 歲的族群，因為賀爾蒙因素，女性好發的比例約為男性的兩倍。主要的成因是頭部血管和神經系統釋放疼痛有關的發炎物質所致。偏頭痛攻擊 (Migraine attacks) 會重複性發作，通常是單側，症狀包括中重度頭痛 (73%)、噁心 (51%)、畏光 (88%) 和畏懼聲音 (73%)，持續時間約 4 到 72 小時 (1, 3)，約有三分之一的偏頭痛患者會有前兆期，包括畏光和感覺異常等症狀 (3)。

**三叉神經血管系統 (Trigeminovascular system) 與偏頭痛**

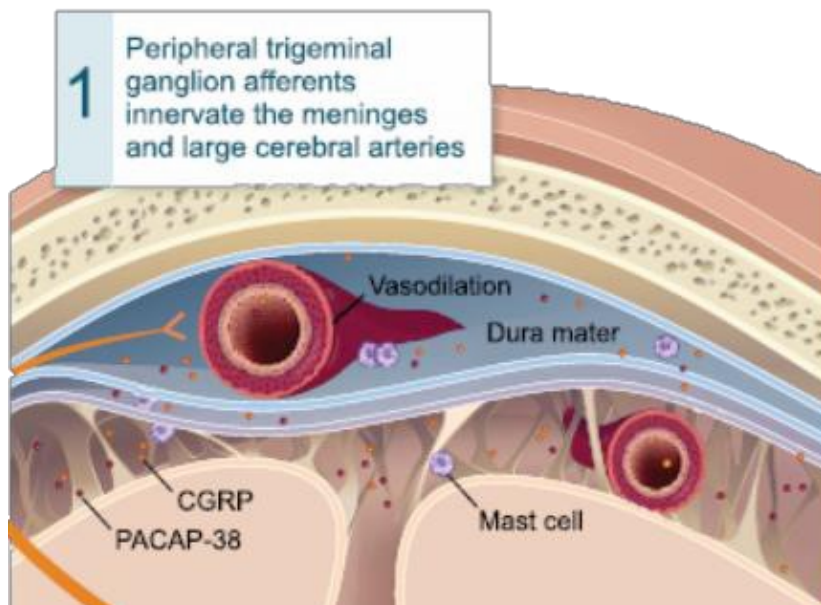
偏頭痛的主要成因為三叉神經血管系統 (Trigeminovascular system) 的不正常活化導致。圖一為三叉神經血管系統的解剖構造 (4)，三叉神經的神經本體位於三叉神經節 (Trigeminal ganglion, TG)，分布到腦膜與血管的三叉神經分支主要由無髓鞘構造的 C 型神經纖維或薄髓鞘構造的 A 型神經纖維組成，包括第一分支眼神經 (Ophthalmic branch, V1)、二分支上頷神經 (Maxillary branch, V2) 和第三分支為下頷神經 (Mandibular branch, V3)。三叉神經的傷害感受神經末梢會支配到腦膜上的硬腦膜、蜘蛛膜與軟腦膜血管，包括上矢狀竇、中腦膜動脈以及大腦動脈。除了三叉神經外，硬腦膜亦有接受頸部背根神經節的支配。當神經受到機械性、化學性或電性刺激等活化，神經發炎物質包括 Calcitonin gene related peptide (CGRP)、substance P、neurokinin A 和 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 便會被神經元釋放並導致血管擴張，進而導致偏頭痛症狀產生 (圖二) (4-6)。

三叉神經的另一端深入脊髓的三叉神經頸部複合神經核 (Trigeminocervical complex, TCC)，經由次級神經元和丘腦皮質路徑將訊息傳至丘腦，同時傳至藍斑核 (Locus coeruleus, LC)、中腦導水管周圍灰質 (Periaqueductal gray, PAG) 與下視丘 (Hypothalamus) 三個腦區。傳到丘腦的訊息則經過第三神經元傳遞到大腦感覺皮質 (S1/S2)、運動皮質 (M1/M2) 與視覺皮質 (V1/V2) 區等，產生與偏頭痛攻擊症狀相關的認知、情緒和感覺變化，包括噁心、畏光、懼怕聲音、恐懼、認知障礙和疼痛。三叉神經頸部複合神經核同時也會經由蝶腭神經節 (Sphenopalatine ganglion, SPG)，透過副交感神經訊息調控腦膜與血管，活化腦膜上的傷害感受器 (Nociceptor) (3, 4)。



圖一：三叉神經血管系統 (Trigeminovascular system) (4)

三叉神經血管系統的解剖構造與神經傳遞路徑。初級神經元本體位於三叉神經節 (TG)，傳遞訊息於腦膜血管和三叉神經頸部複合神經核 (TCC) 之間，之後透過次級神經元將訊息傳遞至丘腦 (Thalamus)，並利用第三神經元上傳至大腦皮質區。



圖二：三叉神經血管系統支配硬腦膜血管擴張 (裁剪自原圖三) (3)

偏頭痛起源至支配到腦膜的傷害感受神經元，並釋放神經發炎因子，包括 CGRP 與 PACAP-38 來促進血管擴張，並活化三叉神經血管傳遞路徑，導致動脈擴張、肥大細胞去顆粒作用和血漿蛋白外滲。

## 臨床藥物治療

臨床上治療急性偏頭痛的藥物包括非特異性的止痛藥和特異性藥物，非特異性止痛藥包括非固醇類抗發炎藥物 (NSAIDs)、乙醯胺酚 (Acetaminophen)，兩類藥物能緩解輕度偏頭痛，鴉片類藥物 (Opioids) 則較少使用。特異性的偏頭痛藥物則主要包括麥角胺類藥物 (Ergots) 和翠普登 (Triptans)。Ergots 同時屬於  $\alpha$ -腎上腺素受體致效劑、多巴胺受體致效劑和血清素 1A/1D 受體致效劑。Triptans 則屬於血清素 1B/1D 受體致效劑，會使血管收縮並調控神經傳導物質釋放，因較具選擇性因此在中重度偏頭痛患者上較常使用，代表藥物有 Sumatriptan。根據加拿大學者在 2015 年的研究指出，急性偏頭痛治療中，兩小時的頭痛緩解效果中，使用 Triptan 標準劑量的患者反應為 42 到 76 %，比 Ergot 的 38.4 % 來的好，與 NSAID 的 48.1%、阿斯匹靈的 46.1 %、Acetaminophen 的 46 到 52 % 相當或更好，但若組合兩種以上藥物同時治療的效果則有 62 到 80 %，其中以組合 Triptan 和 Acetaminophen 使用效果最佳 (7)。在預防方面，臺灣目前則多使用  $\beta$ -阻斷劑、抗癲癇藥物、鈣離子阻斷劑、抗憂鬱劑和肉毒桿菌等藥物來預防偏頭痛的發作。

## CGRP 目標導向藥物

CGRP 在三叉神經節合成，並於偏頭痛攻擊時被運送到位於腦膜的神經末梢，釋放並作用在大腦血管中，它被認為是偏頭痛治療和診斷的重要因子 (8)。偏頭痛病患血液中的 CGRP 含量在急性偏頭痛攻擊時會顯著上升 (9)，若將 CGRP 注射到有前兆的偏頭痛病患血液中則會誘發類似偏頭痛攻擊的徵狀 (10)。事實上，Triptan 已經被證實除了作用在血清素受體以外，亦會抑制 CGRP 的釋放，可能是其主要藥物作用機制之一 (8)。近年來許多新的治療偏頭痛藥物皆針對 CGRP 進行開發 (圖三) (8)，其中包括 CGRP 的單株抗體 (Galcanezumab, Fremanezumab 和 Eptinezumab) 與 CGRP 受體的單株抗體 (Erenumab)，被核准使用於預防偏頭痛的發作。另外在 2019 年底，美國 FDA 新核准了 CGRP 受體抑制劑 (Ubrogepant) 則可使用在治療急性偏頭痛 (11)。根據最新的研究報告指出，CGRP 抗體藥物對於難治型偏頭痛病患 (對至少三類治療偏頭痛藥物沒有反應) 能有效預防偏頭痛發作 (12)。使用的患者在使用 12 周 Erenumab 或 Galcanezumab 後，每月頭痛的頻率減少了 8 到 9 天，有 40 到 50 % 患者每月頭痛的頻率降低的 50 % 以上，研究並顯示沒有觀察到明顯的副作用，有約 20 % 的使用者有便秘的副作用，7.1 % 的使用者表達疲累，5.2 % 使用者有短暫的血壓上高。

Table 1 | CGRP-related therapies for migraine and other headache disorders

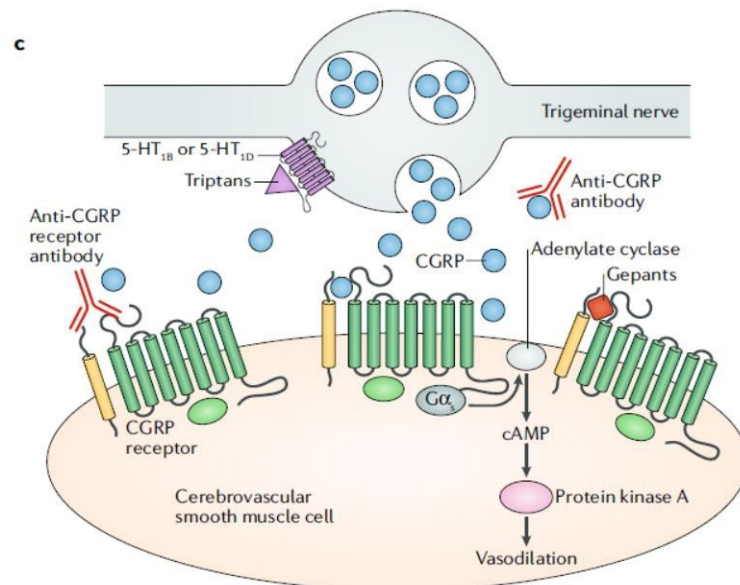
Drug	Indication*	Dosing	Mechanism	Drug development status (September 2017)
<b>Preventive therapy</b>				
Erenumab (AMG 334)	Migraine prevention in EM and CM	Monthly, subcutaneous	Monoclonal antibody against CGRP receptor	Phase III trials complete; registration study published <sup>57</sup> and submitted for review to FDA and EMEA
Galcanezumab (LY2951742)	Prevention of EM, CM, eCH and cCH	Monthly, subcutaneous	Monoclonal antibody against CGRP	Positive results <sup>78</sup> , now in phase III trials in EM and CM
Fremanezumab (TEV-48125)	Prevention of EM, CM, eCH and cCH	Monthly or quarterly, subcutaneous, but intravenous load for cluster headache	Monoclonal antibody against CGRP	Positive results <sup>56</sup> , now in phase III trials in EM and CM
Eptinezumab (ALD403)	Prevention of EM and CM	Quarterly, intravenous	Monoclonal antibody against CGRP	Positive results <sup>76</sup> in phase III trials in EM; phase III trial in CM ongoing
<b>Acute therapy</b>				
Ubrogepant	Relief from acute migraine attack	Oral, as needed	CGRP receptor antagonist	Positive phase IIb results <sup>49</sup> ; phase III trials ongoing

cCH, chronic cluster headache; CGRP, calcitonin gene-related peptide; CM, chronic migraine; eCH, episodic cluster headache; EM, episodic migraine; EMEA, European Medicines Evaluation Agency. \*Prevention is defined as a reduction in headache days.

## 圖三：CGRP 相關治療偏頭痛藥物 (8)



圖四則展示了 CGRP 為目標的藥物作用機制 (8)，Triptan 作用在三叉神經節神經細胞上的血清素 1B/1D 受體，抑制 CGRP 的釋放；CGRP 抗體則結合了 CGRP 神經肽，使 CGRP 無法和其受體結合；CGRP 受體的抗體則是與 CGRP 受體相接，進而抑制 CGRP 與其受體的結合；CGRP 受體抑制劑類藥物 (Gepants) 則可以與 CGRP 受體結合，進而抑制其下游訊息傳遞。



圖四：CGRP 相關治療偏頭痛藥物作用機制圖 (8)

## 結語

偏頭痛不會要命，但痛起來著實要人命，會嚴重影響病患生活品質，包括會造成飲食和睡眠剝奪現象。近年來偏頭痛新藥發展迅速，目前台灣健保已經有給付 Galcanezumab (恩疼停注射劑) 使用來預防成人偏頭痛發作，可以有效改善難治型偏頭痛病患的生活品質，對患者來說是實為一大福音。

## 參考資料

- [1] WHO. Atlas: country resources for neurological disorders. 2 ed, 2017.
- [2] WHO. (2016). Headache disorders [WWW document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
- [3] Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 2018;58 Suppl 1(2018):4-16.
- [4] Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol Rev. 2017;97(2017):553-622.
- [5] Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. Headache. 2017;57 Suppl 2(2017):47-55.
- [6] Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Lancet Neurol. 2018;17(2018):174-82.
- [7] Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Headache. 2015;55 Suppl 4(2015):221-35.
- [8] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine

- therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(2018):338-50.
- [9] Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(1990):183-7.
- [10] Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30(2010):1179-86.
- [11] Kahn J. (2019). FDA approves new treatment for adults with migraine [WWW document]. URL <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-migraine>
- [12] Torres-Ferrus M, Gallardo VJ, Alpuente A, Caronna E, Gine-Cipres E, Pozo-Rosich P. The impact of anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant migraine patients: a real-world evidence observational study. *J Neurol*. 2021(2021).

**【新人介紹】****國防醫學院藥理學科暨藥理學研究所****黃翊恭 教授兼主任****主要學/經歷:**

國防醫學院藥理學科暨藥理學研究所主任 (2020/07 ~)  
國防醫學院藥理學科教授 (2016/08 ~)  
國防醫學院藥理學科副教授 (2005/08 ~ 2016/07)  
國防醫學院藥理學科助理教授 (2001/02 ~ 2005/07)  
英國南安普敦大學訪問學者 (2000/05 ~ 2000/07)  
長庚大學臨床醫學研究所助理教授 (1999/08 ~ 2001/01)  
林口長庚紀念醫院麻醉部研究員 (1998/11 ~ 2001/01)  
長庚大學藥理學科博士後研究員 (1998/02 ~ 1998/10)  
英國南安普敦大學生理暨藥理學系博士 (1994/10 ~ 1997/10)  
中央研究院動物學研究所研究助理 (1993/06 ~ 1994/07)  
國立台灣大學畜牧學系學士 (1987 ~ 1991)

**主要研究領域/興趣:**

Neuropharmacology and Neurophysiology of Peptides  
Pain and Drug Addiction  
Neurodegenerative Diseases  
Spinal Cord Electrophysiology

**國防醫學院藥理學科暨藥理學研究所****賴政宗 助理教授****主要學/經歷:**

國防醫學院藥理學科助理教授 (2020/08 ~)  
國防醫學院藥理學科講師 (2014-2020)  
國防醫學院預防醫學研究所助理研究員 (2014 ~ 2020)  
國防醫學院預防醫學研究所研究助理 (2009 ~ 2014)  
國軍北投醫院藥師 (2006 ~ 2009)  
國防醫學院藥理所碩士 (2003 ~ 2005)  
國防醫學院藥學系學士 (1995 ~ 1999)

**主要研究領域/興趣:**

Antiviral Drugs Screening against Flavivirus and Enterovirus  
Vaccine Design

高雄醫學大學醫學院副院長兼藥理學科主任  
羅怡卿 教授

經歷：

高雄醫學大學學生事務處處長  
美國國家衛生研究院環境健康科學研究所客座研究員  
高雄醫學大學醫學系副教授  
高雄醫學大學基因體醫學研究中心組長  
高雄醫學大學醫學系助理教授  
美國杜克大學神經生物研究所助理研究員  
高雄醫學大學醫學系講師  
高雄醫學大學醫學系助教



主要研究領域/興趣：

改善肌少症，肌力及運動功能之藥物開發  
神經保護藥物開發  
代謝及粒線體功能異常

中國醫藥大學 醫學系藥理學科主任  
盧大宇 教授

經歷

中國醫藥大學 醫學系藥理學科主任(10808~)  
中國醫藥大學 教務處副教務長(10608~10701)  
中國醫藥大學 教務處學習中心主任(10608~10701)  
中國醫藥大學 教學卓越計畫辦公室副主任  
(10608~10612)  
亞洲大學 光電與通訊學系 合聘教授 (10512~)  
中國醫藥大學 醫學院醫學系學士班 教授(1040801~)  
中國醫藥大學 生命科學院 神科所 教授  
(10402~10408)



研究興趣

神經免疫與發炎反應、動物行為、神經退化性疾病、腦瘤、藥物開發

**【學術會議、演講與活動】**

1. The 6<sup>th</sup> European Congress of Immunology (ECI) (Virtual), Sep 1-4, 2021.
2. PARP2021 Meeting, Sep 7-10 2021, Barcelona, Spain. (<https://parp2021.febsevents.org>)  
This year's meeting will be held as FEBS Advanced Lecture Course "PARP2021"
3. CHI's 20th Annual Bio-IT World Conference & Expo, Sep 20-22, 2021, Sheraton Hotel, Boston
4. LMCE 2021 (Laboratory Medicine Congress & Exhibition) & KSLM 62nd Annual Meeting, Sep 30-Oct 2 Online congress, Deadline for Abstract Submission June 24, Pre-registration July 29 (<https://www.lmce-kslm.org/html/?pmode=Welcome>)
5. 18th International TNF Superfamily Conference. Oct 10-14 2021, Les Diablerets, Switzerland. 早鳥報名 June 30th 2021. (<https://wp.unil.ch/tnf2021/>)
6. CHI's 13th Annual [Immunogenicity & Bioassay Summit](#), Oct 18-22, 2021 at The Watergate Hotel in Washington, DC, early bird registration June 25 ([immunogenicity-and-bioassay-summit-brochure-2021.pdf](#) ([immunogenicitysummit.com](http://immunogenicitysummit.com)))
7. 第9屆亞洲毒理學國際研討會 Oct 20-23, Hangzhou, China, Abstract submission due on 2021/06/30 (<https://www.medmeeting.org/10521?lang=en>)
8. 12<sup>th</sup> Targeting Mitochondria Congress. Oct 27-29, 2021, Berlin, Germany. 早鳥報名 August 3, 2021; Short Oral Submission Oct 8, 2021; Poster Submission Oct 15, 2021 (<https://targeting-mitochondria.com/speakers-2021>)
9. 亞太免疫學會 (FIMSA) Oct 31-Nov 3 2021. 韓國釜山，早鳥報名：Sep 15 (<http://www.fimsa2021.org>)
10. 19th Annual Congress of International Drug Discovery Science & Technology (IDDST) - 2022, May 11-13, 2022, Tokyo (<http://www.iddst.com/iddst2022/>)

**【徵才公告】**

高雄醫學大學醫學院學士後醫學系誠徵藥理學領域專案助理教授或編制內助理教授(含)以上1名(收件截止日:110年7月31日)相關公告訊息:請連結高雄醫學大學/人事室網站

## 【附件-2021APFP會議議程及講者介紹】

## APFP 2021 Agenda

Date Time	2021/11/26 (Fri.)	2021/11/27 (Sat.)	2021/11/28 (Sun.)	2021/11/29 (Mon.)
08:00-08:30		Registration & Poster setup		
08:30-09:20		Plenary Lecture 1	Plenary Lecture 2	會員大會 論文競賽&頒獎
09:20-09:50		Coffee Break		
09:50-10:00				
10:00-12:00		Symposium 1 Immune Pharmacology	Symposium 4 Immune Pharmacology	Symposium 13 Herbal Medicine and Natural Products
		Symposium 2 Tumor Pharmacology	Symposium 5 Tumor Pharmacology	Symposium 14 Pharmacology Education
		Symposium 3 Anti-Inflammatory Pharmacology	Symposium 6 Pharmacogenomics	Symposium 15 Metabolic Diseases
12:00-13:30		Lunch Lecture / Poster Presentation		12:00-12:10 Closing Remarks
		Poster Presentation		
13:30-15:00		Tang Prize Lectures	Symposium 7 Neuropharmacology/ Neuroscience and Optogenetics	
			Symposium 8 Cell Therapy	
15:00-15:30	Registration		Symposium 9 A.I./Bioinformatics and Pharmacology	
			Coffee Break	
15:30-15:50			Symposium 10 Neuropharmacology/ Neuroscience and Optogenetics	
			Symposium 11 Blood Flow Regulation and Cardiovascular Pharmacology	
15:50-16:40				Symposium 12 New Drug Discovery
16:40-17:30				
17:30-17:50		17:30-18:00 Opening Ceremony (201)	Poster Presentation	
17:30-18:00	Opening Lecture Nobel Lecture (201)			
18:00-19:00	Opening Lecture Nobel Lecture (201)			18:30 Gala Dinner (Grand Hyatt Taipei)
19:00-21:00	Welcome Party (4樓貴賓廳)			

## 2021 年 APFP 講師名單

## Nobel, Plenary and Tang Prize Speakers

Tasuku Honjo (Japan)

Chi-Huey Wong 翁啓惠 (Taiwan)

Mien-Chie Hung 洪明奇 (USA/Taiwan)

Charles Dinarello (Tang Prize Lecture) (USA)

Marc Feldmann (Tang Prize Lecture) (UK)

Tadamitsu Kishimoto (Tang Prize Lecture) (Japan)

## Symposia Speaker / 12 個 symposia 主題 (15 場 symposia 時段)

## Speaker

## S1/S4: Immune Pharmacology

## S2/S5: Tumor Pharmacology

Shie-Liang Hsieh 謝世良 (Taiwan)

Kwang-Yu Chang 張光裕 (Taiwan)

Yoichiro Iwakura (Japan)

Ching-Chow Chen 陳青周 (Taiwan)

In-Kyeom Kim (Korea)

Tian-Lu Cheng 鄭添祿 (Taiwan)

Shuh Narumiya (Japan)

Ryuji Hamamoto (Japan)

I-Hsin Su (Singapore)

Mi-Kyoung Kwak (Korea)

Tse-Hua Tan 譚澤華 (Taiwan)

Gregory R. Monteith (Australia)

Alice Lin-Tsing Yu 陳鈴津 (Taiwan)

Yi-Ching Wang 王憶卿 (Taiwan)

Hui-Ling Yen 嚴慧玲 (Hong Kong)

Ying-Nai Wang 王盈乃 (Taiwan)

## S3: Anti-inflammatory Pharmacology

## S6: Pharmacogenomics

Wan-Wan Lin 林琬琬 (Taiwan)

Wei-Chiao Chang 張偉嶠 (Taiwan)

Norfilza Mohd Mokhtar (Malaysia)

Wen-Hung Chung 鐘文宏 (Taiwan)

Fred Wong (Singapore)

Ichiro Ieiri (Japan)

Alastair Stewart (Australia)

Jae-Gook Shin (Korea)

<b>S7/S10: Neuropharmacology/Neuroscience and Optogenetics</b>	<b>S8: Cell Therapy</b>
Arthur Christopoulos (Australia)	Yukio Kato (Japan)
Ying-Shing Chan (Hong Kong)	Ling-Mei Wang (Taiwan)
Yu Fu (Singapore)	Hideki Taniguchi (Japan)
Kenzo Hirose (Japan)	Willie Lin 林衛理 (Taiwan)
Masayoshi Mishina 廣瀨謙造 (Japan)	
Jin-Wu Tsai 蔡金吾 (Taiwan)	
Qi-Gang Zhou 周其岡 (China)	
Carl Lupica (USA)	
<b>S9: A.I./Bioinformatics and Pharmacology</b>	<b>S11: Blood Flow Regulation and Cardiovascular Pharmacology</b>
Frank Eisenhaber (Germany)	Rebecca Ritchie (Australia)
Yu-Chuan Li 李友專 (Taiwan)	Julie Y.H. Chan 華瑜 (Taiwan)
Y. Jane Tseng 曾宇鳳 (Taiwan)	Chang-Hoon Woo (Korea)
Feng Zhu 朱峰 (China)	Yong Zhang 張勇 (China)
<b>S12: New Drug Discovery</b>	<b>S13: Herbal Medicine and Natural Products</b>
Chuang, Woei-Jer 莊偉哲 (Taiwan)	Clay Wang (USA)
Akiyoshi Saitoh (Japan)	Jiangang Shen 沈劍剛 (Hong Kong)
Chung-Hsiun Wu, Herbert 吳忠勳 (Taiwan)	Shu-Fang Wen 溫淑芳 (Taiwan)
Ta-Tung Thomas Yuan 阮大同 (Taiwan)	Lie-Fen Shyur 徐麗芬 (Taiwan)
<b>S14: Pharmacology Education</b>	<b>S15: Metabolic Diseases</b>
Jin-Chung Chen 陳景宗 (Taiwan)	Naohiko Anzai 安西尚彥 (Japan)
Elizabeth A. Davis (Australia)	Yi-Cheng Chang 張以承 (Taiwan)
Dyah Aryani Perwitasari (Indonesia)	Sang Geon Kim (Korea)
Yea-Huei Kao 高雅慧 (Taiwan)	Yau-Sheng Tsai 蔡曜聲 (Taiwan)



## Nobel Lecture, Plenary Lecture and Tang Prize Lecture

### Tasuku Honjo (Nobel Lecture)

Tasuku Honjo is a Japanese immunologist who contributed to the discovery of mechanisms and proteins critical to the regulation of immune responses and whose work led to the development of novel immunotherapies against cancer. Honjo was recognized for his work with the 2018 Nobel Prize for Physiology or Medicine, and he shared this honor with American immunologist James P. Allison. Honjo is well known for his discovery of activation-induced cytidine deaminase (AID) that is essential for class switch recombination and somatic hypermutation. He has established the basic conceptual framework of class switch recombination starting from discovery of DNA deletion (1978). Dr. Honjo identified a series of key molecules involved in immune regulation, including IL-4, IL-5, SDF-1, and IL-2R  $\alpha$  chain. Also appreciated is his seminal contribution to developmental biology by identification of RBP-J as the Notch signaling target. In addition, he discovered PD-1 (program cell death 1), a negative coreceptor at the effector phase of immune response and demonstrated that PD-1 inhibition contributes to cancer treatments. Anti-PD-1 cancer immunotherapy has been approved in US, EU, and Japan. This treatment revolutionizes the cancer therapy and is considered to be equivalent to penicillin in infectious diseases.

### Chi-Huey Wong (翁啟惠) (Plenary Lecture)

Chi-Huey Wong is currently Scripps Family Professor of Chemistry at Research Institute. He is known for his development of new methods for the study of biological glycosylation and the development of carbohydrate-based medicines. His group developed practical chemoenzymatic methods for organic synthesis, with the scope ranging from simple reactions to multistep synthesis of oligosaccharides and homogeneous glycoproteins. His group also developed the first automated and programmable synthesis of oligosaccharides, the glycosylation probes and glycan microarray for analysis of glycan-protein interaction. His work has led to the development of universal influenza vaccines, homogeneous antibodies with optimized effector functions, and broadly protective cancer vaccines using global-series glycans. Dr. Wong received his BS and MS degrees in biochemical sciences from National Taiwan University and Ph.D. in chemistry from MIT with George Whitesides. After one-year postdoctoral research in the Whitesides group, he started his independent career at Texas A&M University where he raised through the ranks. He became Ernest Hahn Professor of Chemistry at Scripps Research in 1989 and President of Academia Sinica in Taiwan from 2006-2016. He has been back to Scripps Research since 2019 with a part-time appointment at Academia Sinica as Distinguished Research Fellow.

### Mien-Chie Hung (洪明奇) (Plenary Lecture)

Mien-Chie Hung, Ph.D. is the President for China Medical University in Taichung, Taiwan. He was vice president for basic research, and professor and chair of the Department of Molecular and Cellular Oncology at The University of Texas MD Anderson Cancer Center. He received undergraduate and graduate degrees from the National Taiwan University and his PhD from Brandeis University. After completing postdoctoral training with Dr. Robert A. Weinberg at the Whitehead Institute/Massachusetts Institute of Technology, Dr. Hung was recruited to MD Anderson in 1986. Dr. Hung is internationally recognized for his studies of signal transduction pathways regulated by tyrosine kinase growth factor receptors, such as EGFR and HER-2/neu, as well as molecular mechanisms of tumorigenesis. He is one of members of Selection Committee for Tang Prize in Biopharmaceutical Science category and 2016 Pezcoller Foundation-AACR Award. Dr. Hung also serves as an editorial member for many journals in cancer research to evaluate quality of submission. Notably, he is one of the founding Editorial Members for *Cancer Cell*, serves as Editor-in-chief for *American Journal for Cancer Research* (2015-2017) and Senior Editor for *Cancer Research* (American Association for Cancer Research, 2018-2021).

### Tadamitsu Kishimoto (Tang Prize lecture)

Tadamitsu Kishimoto, Professor at Osaka University, Japan, discovered and cloned a cytokine that regulates antibody production while investigating the basic mechanisms of immune response. That cytokine was later named interleukin-6, or IL-6. His group later identified and cloned its receptor and demonstrated the involvement of IL-6 in the pathogenesis of various inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis, and juvenile arthritis. He prepared a monoclonal anti-IL-6 receptor antibody and helped conduct several large-scale trials on the efficacy and safety of the antibody in patients with rheumatoid arthritis, as well as in children with juvenile arthritis. This culminated in the approval of the medicine by the FDAs in various countries and used for treatment of multiple autoimmune diseases. Dr. Kishimoto's work transformed the cytokine field and converted it from descriptive biology to modern molecular science and medicine. His work has also led to major clinical advances and development of new therapeutics for severe multi-organ chronic diseases. The contributions of Dr. Kishimoto include basic discovery, hypothesis forming, drug discovery and clinical translation.

### Charles Dinarello (Tang Prize lecture)

Charles Dinarello, currently Professor of Medicine at University of Colorado, USA, was searching for endogenous pyrogen-inducing proteins and purified a protein now named IL-1 $\beta$  and then cloned the gene encoding this protein. Subsequently, another related protein was identified by other groups and named IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), which can block the biological activities of IL-1. A recombinant version of IL-1Ra was developed for the treatment of rheumatoid arthritis and later received FDA approval. These clinical developments established IL-1 as mediators of inflammation and support Dr. Dinarello's contributions to cytokine biology and the pathogenesis of inflammatory diseases. He is considered one of the founding fathers of cytokines, and his pioneering work paved the foundation for establishing IL-1 $\beta$  as a potent mediator of fever and inflammatory diseases, which led to the development of therapeutics for this important cytokine.

### Marc Feldmann (Tang Prize lecture)

Marc Feldmann, professor at the University of Oxford and a senior research fellow at Somerville College, Oxford, UK, was the first to demonstrate that diseased joints in patients suffering from rheumatoid arthritis have far more pro-inflammatory cytokines than normal, and identified TNF as the key one. He then collaborated with his colleagues to study the disease mechanism in rheumatoid arthritis and proposed to target TNF for treating arthritis. He showed that blocking this cytokine with a specific antibody reduced the inflammation in a mouse model. He then worked with a company to successfully develop an anti-TNF antibody for the treatment of rheumatoid arthritis. Today, anti-TNF biologics have become a standard therapy for suppressing the inflammatory and tissue-destructive pathways of rheumatoid arthritis as well as multiple autoimmune and inflammatory diseases, converting them from severely debilitating conditions to largely manageable diseases. Thus, anti-TNF therapy is a major advance in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. The contributions of Dr. Feldmann include hypothesis forming, drug discovery and clinical translation. He transformed his findings in the laboratory into a powerful therapy.

【第十一屆藥理簡訊編輯委員】(依照姓名筆劃排序)

- 王湘翠 (陽明)    吳文彬 (輔大)    吳宗圃 (長庚)    吳青錫 (台大)    吳炳男 (高醫)
- 洪浩淵 (國防)    陳炳焜 (成大)    陳俊翰 (北醫)    賴志嘉 (慈濟)    謝文聰 (中國醫)
- 關宇翔 (中山)    鍾鏡湖 (馬偕)
- 召集人 林泰元 (台大)

\*\*\*\*\*

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長：林琬琬 教授

秘書長：林泰元 副教授

秘書處聯絡人：黃婷茵

電話：0966-528529；02-23123456 轉 88324

Line ID: [tpharmacol](https://www.line.me/tv/pharmacol)；傳真：02-23915297

學會會址：10051 台北市中正區仁愛路一段1號 11樓

聯絡地址：10051 台北市中正區仁愛路一段1號 11樓

電子信箱：[tpharmacol@gmail.com](mailto:tpharmacol@gmail.com)

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

\*\*\*\*\*

