

【台灣藥理學會會務】

【2023第37屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)】

感謝大家踴躍參加3/18-19兩日，在國防醫學大學舉行，由本學會輪值主辦的第37屆生物醫學聯合年會，台灣藥理學會在本屆大會表現亮眼，無論是出席人數達375人，投稿論文篇數達226篇（大會主題競賽：2篇、口頭論文：5篇、壁報論文：219篇），皆位居9大學會之冠。再次感謝大家的協助及熱烈參加，讓此會議達到學術交流，提供國內醫學界及生技產業從業人員，獲取最新學術新知的目標。

1. 大會報到人數

學會	3/18(六)	3/19(日)	報到人數
台灣藥理學會(PH)	302	73	375
中華民國解剖學學會(AN)	144	39	183
中華民國免疫學會(CSI)	88	106	194
台灣分子生物影像學會(TSMI)	42	8	50
台灣生物化學與分子生物學學會(TSBMB)	243	88	331
中華民國細胞及分子生物學學會(CSCMB)	260	80	340
中華民國臨床生化學會(CACB)	89	14	103
中華民國毒物學學會(TSTA)	101	21	122
中國生理學會(CPS)	257	63	320
現場報名(非會員)	52	21	73
總計	1,578	513	2,091

2. 大會投稿論文篇數

學會	投稿篇數(已接受)		
	2021/35th	2022/36th	2023/37th
台灣藥理學會(PH)	147	171	226
中華民國解剖學學會(AN)	121	100	108
中華民國免疫學會(CSI)	116	94	78
台灣分子生物影像學會(TSMI)	57	40	39
台灣生物化學與分子生物學學會(TSBMB)	175	157	192
中華民國細胞及分子生物學學會(CSCMB)	174	158	174
中華民國臨床生化學會(CACB)	40	28	38
中華民國毒物學學會(TSTA)	78	77	54
中國生理學會(CPS)	242	173	166
總計	1,150	998	1,075

3. 大會主題論文競賽

本屆大會主題論文競賽參賽者共9名

第37屆生醫年會大會主題論文競賽
得獎名單

名次	得獎人	學會	獎金(元)
第一名	謝智雄	台灣藥理學會	30000
第二名	陳郁文	中華民國免疫學會	20000
第二名	林欣賢	中華民國細胞及分子生物學學會	20000

【李鎮源教授醫學研究青年學者獎】

「李鎮源教授醫學研究青年學者獎」自即日起接受推薦，至112年7月31日止截止收件，相關連結請點選：<https://reurl.cc/eD66vW>，申請書下載。

【學術研究發展新知】

淺談 TIM-3 於癌症免疫療法之重要性與發展現況探討

臺北醫學大學醫學科學研究所博士生-林于箴

癌症免疫療法的概念和重要性

癌症免疫療法(immunotherapy)是一種利用免疫系統來對抗癌症的治療方法，其原理是根據我們身體內部的免疫系統具有識別和摧毀異常細胞的能力 [1]。然而，癌細胞通常能夠躲開免疫系統的攻擊，產生免疫逃脫機制(immune escape)。因此癌症免疫療法的目標是活化和增強免疫系統，使其能夠辨識並摧毀癌細胞。癌症免疫療法的重要性在於它可以針對癌細胞進行高度特異性的攻擊，而對正常細胞的傷害相對較小。這使得免疫療法相對於傳統的化療和放療而言，具有更低的毒性與副作用。目前可應用於多種癌症類型，包括黑色素瘤、肺癌、乳腺癌和膀胱癌等 [1]。近年來，癌症免疫療法的發展取得了令人矚目的突破，例如 anti-CTLA-4 和 anti-PD-1/PD-L1 抗體的發現，使得此療法在某些患者中產生了長期且有效的腫瘤抑制反應 [2]。然而，臨床結果顯示並非所有患者對免疫療法都能產生有效的反應，因此需要進一步研究其原因和發展新的治療策略。根據目前對免疫反應的理解，成功誘發抗腫瘤免疫能力需要滿足三個重要步驟，以建立有效的抗腫瘤免疫力(圖 1) [3]，包括：促進樹突細胞(dendritic cell, DC)的抗原呈現功能，刺激 T 細胞反應的產生，以及克服腫瘤微環境中的免疫抑制作用。

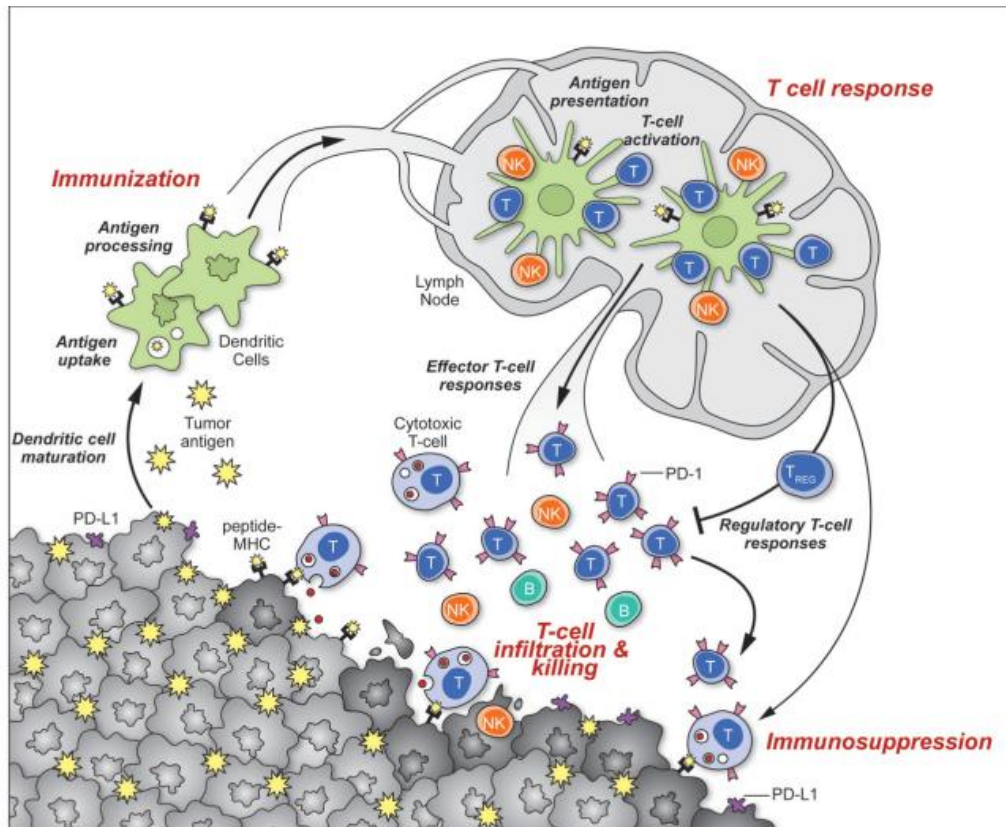


圖 1. 抗腫瘤免疫力的產生和調節

抗腫瘤免疫反應必須從 DC 捕獲腫瘤相關抗原開始，這些抗原可以是透過疫苗外源性傳遞的，也可以是從死亡或垂死的腫瘤細胞中獲取的。DC 再透過主要組織相容性複合體 (MHC)，將其分解之抗原呈現在細胞表面，並遷移至引流淋巴結(drainage lymph node)。受到免疫原性刺激成熟的 DC 能夠進一步刺激 T 細胞產生抗癌作用；如果沒有接收到這樣的刺激，DC 反而會誘導耐受性

產生，導致 T 細胞缺失、無反應性或調節 T 細胞 (regulatory T cells, Tregs) 的產生。在淋巴結中，DC 根據接受成熟刺激的類型以及 T 細胞共同刺激配體 (co-stimulatory ligand) 與其在 DC 上的表面受體的相互作用，將抗原傳遞給 T 細胞後會引發不同反應。例如：CD28 或 OX40 與 CD80/86 或 OX40L 的交互作用將促進保護性 T 細胞反應 (protective T-cell response)；而 CTLA4 與 CD80/86 結合或 PD-1 與 PD-L1/PD-L2 的交互作用則會抑制 T 細胞反應，並可能促進 Tregs 形成。經由抗原教育過之 T 細胞，連同 B 細胞和 NK 細胞將離開淋巴結並進入腫瘤微環境中發揮作用，然而腫瘤 (或浸潤性骨髓細胞) 可以產生一系列免疫抑制防禦機制來對抗 T 細胞的功能。

TIM-3 的基本特徵和功能

T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 (TIM-3) 是一種抑制性受體 (co-inhibitory receptor)，可在各種免疫細胞表面發現，例如 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 細胞、NK cells、Tregs、巨噬細胞 (macrophages)、DC 和 mast cells [4]。TIM-3 在調節免疫反應中扮演重要角色，它能夠造成活化的 T 細胞死亡，稱為 T-cell exhaustion，這是一種防止免疫系統攻擊人體健康細胞的機制 [5]。然而，在某些疾病 (如癌症) 中，TIM-3 的過度表達導致 T 細胞耗竭和免疫抑制，這可能促使腫瘤進展和免疫療法之抗藥性 [5]。因此，詳細研究 TIM-3 在調節抗腫瘤免疫中的作用是發展新治療策略的重要領域。雖然 TIM-3 詳細的細胞內信號傳遞機制尚不清楚，但研究顯示 TIM-3 與某些蛋白質，例如：tyrosine kinase FYN 和 HLA-B-associated transcript 3 (BAT3) 之間產生交互作用。在 T 細胞活化時，位於 lipid rafts 中的 TIM-3 可以被吸引到免疫突觸 (immunological synapse)，與 tyrosine kinase LCK11 和 BAT3 進行交互作用 (圖 2) [4]。在無配體結合的情況下，TIM-3 的細胞質尾部可以與 BAT3 結合，導致 LCK 的募集，促進 T 細胞活化。然而，當 TIM-3 與癌細胞表現之 CEACAM1 或 galectin-9 (Gal-9) 等配體結合時會觸發 Tyr256 和 Tyr263 的磷酸化。這使得 BAT3 與 TIM-3 解離，使 TIM-3 能夠發揮其抑制功能 [4]。

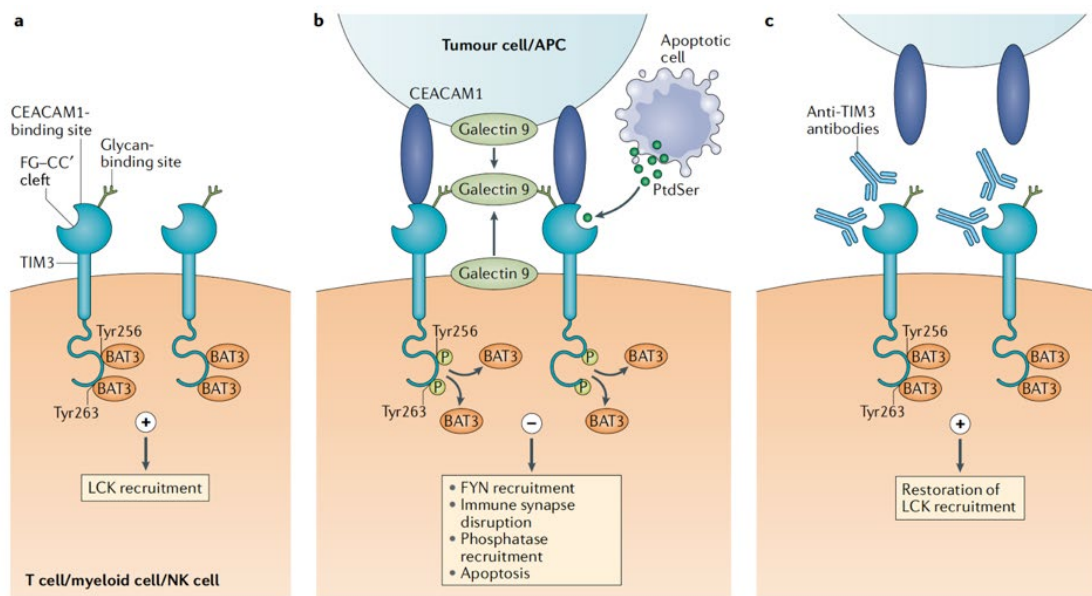


圖 2. TIM-3 於 T 細胞活化的角色

(a) 當未與其配體結合時，TIM-3 與 BAT3 相互作用並通過 LCK 促進 T 細胞活化。(b) Gal-9 具有附著於癌細胞表面的能力，並與 TIM-3 受體結合。Gal-9 包含兩個碳水化合物識別區，可導致 TIM-3 與其他分子 (如 CEACAM1) 結合。當 TIM-3 與 Gal-9 或 CEACAM1 結合時，TIM-3 的特定部分會被修飾，這會導致免疫系統被破壞，從而導致細胞死亡。(c) TIM-3 目前也是癌症免疫療法發展中的一個標靶，TIM-3 抗體會破壞 CEACAM1 與 TIM-3 的結合，從而保留 TIM-3 和 BAT3 的相互作用進而促進抗癌效果。

除了 T 細胞之外，針對 TIM-3 的研究已經擴展到各種免疫細胞，例如：DC、巨噬細胞和 NK 細胞。目前已觀察到 DC 上 TIM-3 的表現對於抑制先天性抗腫瘤免疫反應中扮演重要的角色。化學療法導致癌細胞死亡進而釋放核酸，而 HMGB1 能夠將核酸轉運到 DC 之胞內體(endosome)，該步驟促使 DC 能夠辨識腫瘤相關因子並且啟動先天性免疫反應(innate immunity)。然而，HMGB1 可以與腫瘤浸潤 DC 上所表達的 TIM-3 結合，阻礙核酸的轉運，從而消除先天性免疫反應(圖 3) [5]。TIM-3 的過度表達與癌症病人之不良預後相關，它可以促進免疫逃脫與調節各種免疫細胞的活性 [6]。因此，透過研究 TIM-3 對於免疫系統的影響，TIM-3 目前也是癌症免疫療法研發之重要標靶。

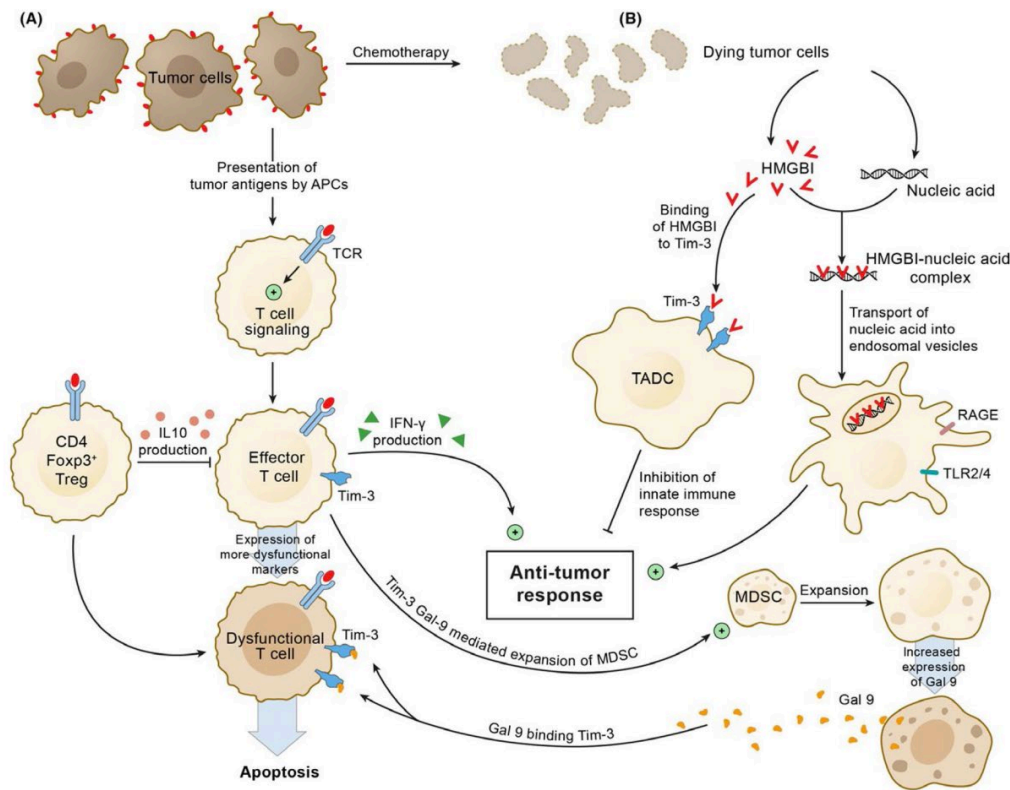


圖 3. TIM-3 作為免疫調節劑在淋巴和骨髓方面發揮著重要的作用

腫瘤在接受化學治療後，HMGB1 對於將垂死的腫瘤細胞釋放的核酸轉運至胞內體(endosome)囊泡至關重要，這是 DC 檢測 pathogen-associated molecular patterns (PAMP) 或腫瘤衍生應激因子並啟動抗腫瘤免疫的關鍵步驟。然而，在 tumor-infiltrating DC (TADC) 上表達的 TIM-3 與 HMGB1 結合，阻礙了核酸轉運到胞內體中，導致先天性免疫力受到抑制。此外，Effector T 細胞產生之 IFN- γ 雖然可以增強抗腫瘤反應，但也會導致髓源性抑制細胞 (MDSC) 的擴增。MDSC 進一步增加 Gal-9 的釋放，與 effector CD8⁺ T 細胞上的 TIM-3 結合並引起細胞凋亡。此外，同時表達 TIM-3 和 FoxP3 的 Tregs 可通過產生大量 Treg effector cytokines (IL-10) 來抑制 effector T 細胞的作用。

TIM-3 在癌症免疫療法中的影響

- (1) 抑制 T 細胞功能：TIM-3 是一個共抑制性受體，它可以抑制 T 細胞的功能。當 TIM-3 與其配體結合時，例如 CEACAM1 或 Gal-9，會啟動一系列抑制性信號，導致 T 細胞功能的抑制，包括細胞毒性和細胞激素分泌 [4]。
- (2) 促進 T 細胞耗竭：TIM-3 在調節 T 細胞的耗竭過程中起著重要作用。在癌症中，長期暴露於腫瘤環境中的 T 細胞容易耗竭，失去其原有功能 [5]。TIM-3 的活化可以促使這種 T 細胞耗竭狀態，進一步削弱人體對腫瘤細胞的免疫反應。

(3) 影響免疫抗腫瘤反應：TIM-3 的過度表達與免疫耐受和免疫逃脫相關，抑制免疫系統對腫瘤細胞的攻擊，進一步促進腫瘤的生長和轉移 [5]。

總體而言，目前研究發現 TIM-3 在癌症免疫療法中的影響為抑制 T 細胞功能、促進 T 細胞的耗竭並影響免疫抗腫瘤反應。因此，研究 TIM-3 的功能和調節機制對於開發新的免疫療法策略以逆轉腫瘤免疫抑制具有重要意義。

TIM-3 相關藥物開發和臨床試驗

目前開發中的幾種 TIM-3 相關藥物主要為阻斷 TIM-3 的單株抗體，已進入臨床試驗第一期階段(表 1) [7]。在臨床前研究中，抑制 TIM-3 可增強 T 細胞功能並促進抗腫瘤免疫能力。目前正在進行臨床試驗以評估 anti-TIM-3 療法在各種類型癌症患者中的安全性和有效性 [8]。其中一種 anti-TIM-3 單株抗體為 TSR-022，其臨床實驗旨在評估這種療法在對抗晚期實體瘤方面的有效性。TSR-022 合併使用 anti-PD-1 抗體(dostarlimab)的第一期臨床試驗的初步數據顯示，在黑色素瘤和非小細胞肺癌患者中具有有良好的抗腫瘤活性 [9]。另一種 anti-TIM-3 單株抗體是由 Symphogen 與 BeiGene 合作開發的 Sym022。在臨床前研究中，據報導 Sym022 可抑制腫瘤生長和促進 T 細胞活化 [10]。同時標靶 TIM-3 和 PD-1 的雙特異性抗體也正在開發中，其目的在於通過阻斷多個免疫檢查點來增強 T 細胞的活化。另一個例子是 BGB-A425，它由 BeiGene 開發，在臨床前研究中顯示出顯著的抗腫瘤活性 [11]。此外，TIM-3 也被認為是預測免疫療法反應的潛在生物標記。目前研究指出，T 細胞上的 TIM-3 表達可能與 PD-1/PD-L1 阻斷反應不佳有關；而其他研究顯示，TIM-3 阻斷可能會增強其他免疫檢查點阻斷的療效 [8]。總體而言，雖然 TIM-3 是癌症免疫治療中一個相當有潛力的治療標的，但仍需要充分了解其在不同免疫細胞的角色，以開發安全且有效的 TIM-3 標靶治療。

表 1. 目前正在進行臨床試驗之 Anti-TIM-3 藥物

Target	Drug	Clinical trial no.	Phase	Settings	Tumor types	Treatment arms	Status
TIM-3	Sym023 LY3321367	NCT03489343	1	Advanced/metastatic	Solid tumors or lymphomas	LY3300054 (anti-PD-L1)+LY3321367	Completed
		NCT03099109	1	Advanced/metastatic	Solid tumors		Active, not recruiting
		NCT02791334	1	Advanced/metastatic	Solid tumors		LY3300054±LY3321367 or abemaciclib or ramucirumab or merestinib
	Cobolimab (TSR-022)	NCT02817633 NCT03307785	1	Advanced/metastatic	Solid tumors	Cobolimab±nivolumab or TSR-042±TSR-033±docetaxel	Recruiting
			1	Advanced/metastatic	Solid tumors	Dostarlimab (TSR-042)±TSR-022±chemotherapy ^a ; dostarlimab±bevacizumab±niraparib or chemotherapy ^b	Active, not recruiting
		NCT03680508 NCT04139902	2	BCLC stage B or C	HCC	Cobolimab+dostarlimab	Recruiting
	Sabatolimab (MBG453)	NCT02608268	1,2	Advanced/metastatic	Melanoma Solid tumors	Cobolimab+dostarlimab Sabatolimab±spartalizumab; decitabine	Recruiting
			1,2	Advanced/metastatic	Solid tumors	Sabatolimab±spartalizumab	Active, not recruiting
		NCT03961971	1	Advanced/metastatic	GBM	Sabatolimab±spartalizumab	Recruiting
		NCT04623216	1,2	Received one prior aHSCT	AML	Sabatolimab±azacitidine	Not yet recruiting
		NCT03066648	1	Relapse/refractory	AML or high risk MDS	Sabatolimab±spartalizumab±decitabine	Recruiting
		NCT03940352 NCT03946670	2	Relapse/refractory IPSS-R intermediate, high, or very high risk	AML or high risk MDS MDS	HDM201 (p53-MDM2 inhibitor)+sabtolimab or venetoclax hypomethylating agents±sabtolimab	Active, not recruiting
NCT04266301	3	IPSS-R intermediate, high, or very high risk for MDS	MDS or CML	Sabatolimab+azacitidine	Recruiting		
INCAgn2390	NCT03652077	1	Advanced/metastatic	Solid tumors		Active, not recruiting	
BMS-986258	NCT03446040	1,2	Advanced/metastatic	Solid tumors	BMS-986258±nivolumab or rHuPH20	Recruiting	
SHR-1702	NCT03871855	1	Advanced/metastatic	Solid tumors	SHR-1702±camrelizumab	Unknown	
RO7121661	NCT03708328	1	Advanced/metastatic	Solid tumors		Recruiting	

TIM-3 在癌症免疫療法中的未來發展方向

開發有效且特異性的 TIM-3 抑制劑是目前相當熱門的研究領域，已有多種藥物正在進行臨床前開發或臨床試驗階段 [12]。通過開發針對 TIM-3 設計之單株抗體可以減少非特異性反應，提高免疫療法的功效。此外，目前研究發現 TIM-3 對 DC 的影響也很重要，因為 DC 在抗原呈現和 T 細胞活化中扮演著關鍵角色 [13]。由於腫瘤細胞中可能同時表現多種免疫抑制受體，單獨使用抗 PD-1/PD-L1 之免疫治療在恢復 T 細胞功能方面可能會受到限制。因此，同時針對 TIM-3、LAG-3 和 TIGIT 等其他免疫抑制受體之藥物開發是未來的治療的趨勢。通過進一步的臨床研究，可以評估 TIM-3 抑制劑在不同類型的癌症治療中的療效和安全性 [7]。這有助於確定 TIM-3 抑制劑在特定族群病人中能夠提供個人化療法，並探索其在一線治療或結合其他治療方式的潛在效益。

Reference

1. Sharma, P. and J.P. Allison, *The future of immune checkpoint therapy*. Science, 2015. 348(6230): p. 56-61.
2. Chen, D.S. and I. Mellman, *Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point*. Nature, 2017. 541(7637): p. 321-330.
3. Mellman, I., G. Coukos, and G. Dranoff, *Cancer immunotherapy comes of age*. Nature, 2011. 480(7378): p. 480-9.
4. Wolf, Y., A.C. Anderson, and V.K. Kuchroo, *TIM3 comes of age as an inhibitory receptor*. Nature Reviews Immunology, 2020. 20(3): p. 173-185.
5. Das, M., C. Zhu, and V.K. Kuchroo, *Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity*. Immunological reviews, 2017. 276(1): p. 97-111.
6. Yang, X., et al., *T cell Ig mucin-3 promotes homeostasis of sepsis by negatively regulating the TLR response*. J Immunol, 2013. 190(5): p. 2068-79.
7. Lee, J.B., S.J. Ha, and H.R. Kim, *Clinical Insights Into Novel Immune Checkpoint Inhibitors*. Front Pharmacol, 2021. 12: p. 681320.
8. Tian, T. and Z. Li, *Targeting Tim-3 in Cancer With Resistance to PD-1/PD-L1 Blockade*. Front Oncol, 2021. 11: p. 731175.
9. Curigliano, G., et al., *Phase I/Ib clinical trial of sapatolimab, an anti-TIM-3 antibody, alone and in combination with spartalizumab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors*. Clinical Cancer Research, 2021. 27(13): p. 3620-3629.
10. Lakhani, N., et al., *1019O Phase I studies of Sym021, an anti-PD-1 antibody, alone and in combination with Sym022 (anti-LAG-3) or Sym023 (anti-TIM-3)*. Annals of Oncology, 2020. 31: p. S704.
11. Zhang, T., et al., *BGB-A425: a humanized anti-human Tim-3 antibody that exhibits strong immune cell activation*. Cancer Research, 2017. 77(13_Supplement): p. 2628-2628.
12. Acharya, N., C. Sabatos-Peyton, and A.C. Anderson, *Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape*. J Immunother Cancer, 2020. 8(1).
13. Kono, K., K. Mimura, and R. Kiessling, *Immunogenic tumor cell death induced by chemoradiotherapy: molecular mechanisms and a clinical translation*. Cell Death Dis, 2013. 4(6): p. e688.

【藥物新知】

Janus Kinase 抑制劑 (JAK inhibitors) 於圓禿治療之機制及應用

臺大醫學院藥理學研究所博士生—張華景

前言

常聞「三千煩惱絲」，雖然頭髮並非與煩惱有直接連結，但落髮的問題卻因為顯著影響患者外觀，間接可能導致精神壓力與影響心理健康。落髮的形式有很多種，其中一種常見的落髮形式是「圓禿」(alopecia areata)，俗稱鬼剃頭，臨床上以邊界明顯的落髮區域為主要表現，嚴重者可導致全頭落髮，稱之為全頭禿(alopecia totalis)，除了頭髮外，身體其他毛髮區域也可受到影響，最嚴重者可能導致全身毛髮脫落的宇宙禿(alopecia universalis)狀態。

圓禿流行病學

圓禿是僅次於雄性禿第二常見的非癩痕性落髮 (non-scarring alopecia)，終身風險大約是百分之二左右，多數患者在 30 歲前發病[1]，年輕發病的患者通常有家族病史，但此病沒有明顯的性別差異，可是男性患者的預後似乎較差，種族部分，非白人的罹患率較高，而非裔美洲人的風險又高於亞洲族群[2]。圓禿也常常跟其他疾病具有共病效應，特別是自體免疫疾病或過敏性疾患，如白斑 (vitiligo)、甲狀腺疾病、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、過敏性鼻炎 (allergic rhinitis)、氣喘、自體溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia) 或紅斑性狼瘡 (lupus erythematosus) 等[1,2]。

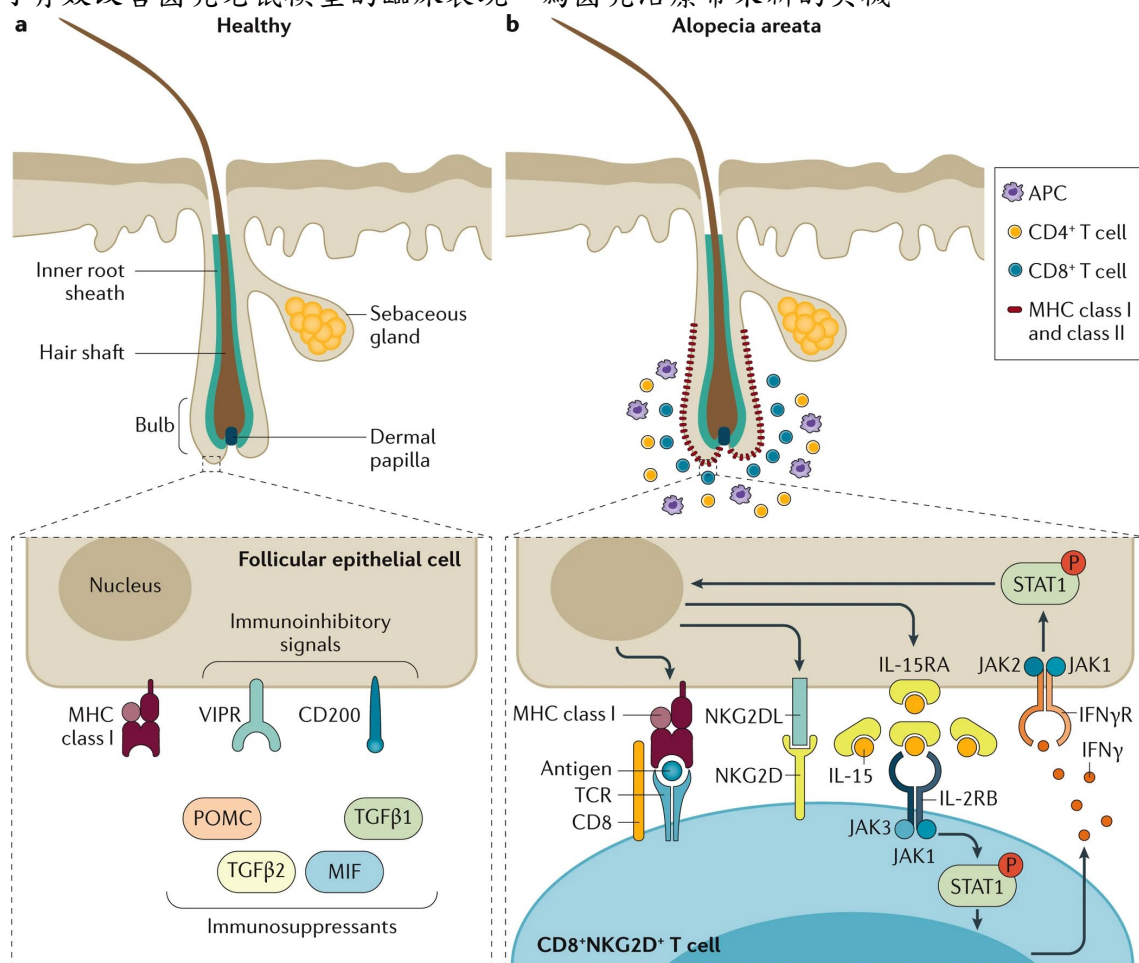
圓禿之診斷及臨床特徵

圓禿的診斷一般是依據臨床特徵，病灶以急性發生的無症狀性落髮為主，落髮區域通常是邊界清楚且沒有明顯發炎反應[3]，除了依據肉眼可見之巨觀特徵，現在皮膚科醫師也可以利用皮膚鏡 (dermoscopy) 或稱為毛髮鏡 (trichoscopy) 的儀器，應用特殊光學原理，近距離觀察毛髮及頭皮特徵，能夠更有效與其他落髮疾病作鑑別診斷，而最常被提及的特徵是所謂的驚嘆號樣頭髮 (exclamation mark hairs)，若臨床上診斷仍有疑慮，頭皮切片病理檢查仍是診斷的黃金準則，毛囊 (hair follicle) 一般會依照生長期 (anagen)、退化期 (catagen) 及休止期 (telogen) 之連續性週期，週而復始的進行生長及掉落，由於生長期持續的時間最長，因此全頭皮百分之九十以上的頭髮，會以生長期為主[4]，在圓禿急性期切片下最典型的變化是生長期毛囊根部稱為毛球 (hair bulb) 的周邊，有大量免疫細胞的聚集，形似蜜蜂圍繞蜂巢的現象，而這也顯示圓禿的病生理與免疫系統息息相關，而慢性期的病理變化，通常是沒有明顯的發炎反應，取而代之的是高比例之退化期及休止期毛囊[2]。除了毛髮外，有些圓禿患者也會有指甲上的變化，最常見的是糙甲 (trachyonychia) 及點狀凹陷 (pitting)，而這類指甲變化常見於兒童及嚴重度較高的圓禿患者[1]。

圓禿之病生理機制

圓禿的病生理機制與許多其他自體免疫疾病類似，患者通常具有基因上的易感性，及目前尚未完全了解的環境刺激，如感染、外傷或壓力等，最終導致疾病的發生[2]。免疫系統是人類抵抗環境病原菌入侵及維持體內正常細胞恆定的重要機制，但某些組織卻具有特殊之免疫豁免權 (immune privilege)，如眼角膜 (cornea)、睪丸 (testes)、胎盤 (placenta) 及毛囊等，雖然過去認為免疫豁免權是絕對的，但現在發現在部分組織如中樞神經系統及腸道系統，其實是動態恆定的狀態[5]。免疫豁免權的喪失，是圓禿致病機轉之重要關鍵 (圖一)，正常情況下，生長期的毛囊會降低第一型主要組織相容複合體 (major histocompatibility complex, MHC class I) 及 NKG2D (nature killer group 2D) 配體的表現，它們分別參與一般細胞呈現抗原給毒殺型 $CD8^+$ T 細胞的功能及活化自然殺手細胞 (NK cells) 的免疫反應[1]，此外毛囊

週邊的微環境中，許多物質也參與局部免疫抑制的功能，如 transforming growth factor- β 1 or - β 2 (TGF- β 1 or - β 2), interleukin-10 (IL-10), α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH), indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), vasoactive intestinal peptide (VIP), pro-opiomelanocortin (POMC), macrophage migration inhibitory factor (MIF)等[3,6]，於先前的全基因組關聯分析 (genome-wide association study, GWAS)研究已發現，NKG2D 配體的基因多樣性 (polymorphism)，與圓禿的基因易感性有關[7]，後續於 2014 年發表在 Nature Medicine 期刊的一篇研究[8,9]，作者們進一步利用圓禿的小鼠模型，發現 CD8⁺NKG2D⁺ T 細胞會製造 interferon- γ (IFN- γ)，而 IFN- γ 會活化位在毛囊上皮細胞的受體，經由 Janus kinases (JAK)-signal transducers and activator of transcription (STAT) 訊息傳遞路徑，刺激上皮細胞製造 IL-15，而 IL-15 則會反向活化位在 CD8⁺NKG2D⁺ T 細胞上的受體，同樣經由 JAK-STAT 訊息傳遞路徑，進一步刺激 IFN- γ 的製造，整體形成一正向反饋迴路 (圖一)，而作者同時發現，利用系統性給予 JAK 激酶抑制劑 (JAK inhibitors) 可有效改善圓禿老鼠模型的臨床表現，為圓禿治療帶來新的契機。



圖一 圓禿之毛囊免疫豁免機制失常

[本圖擷取自 *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011.]

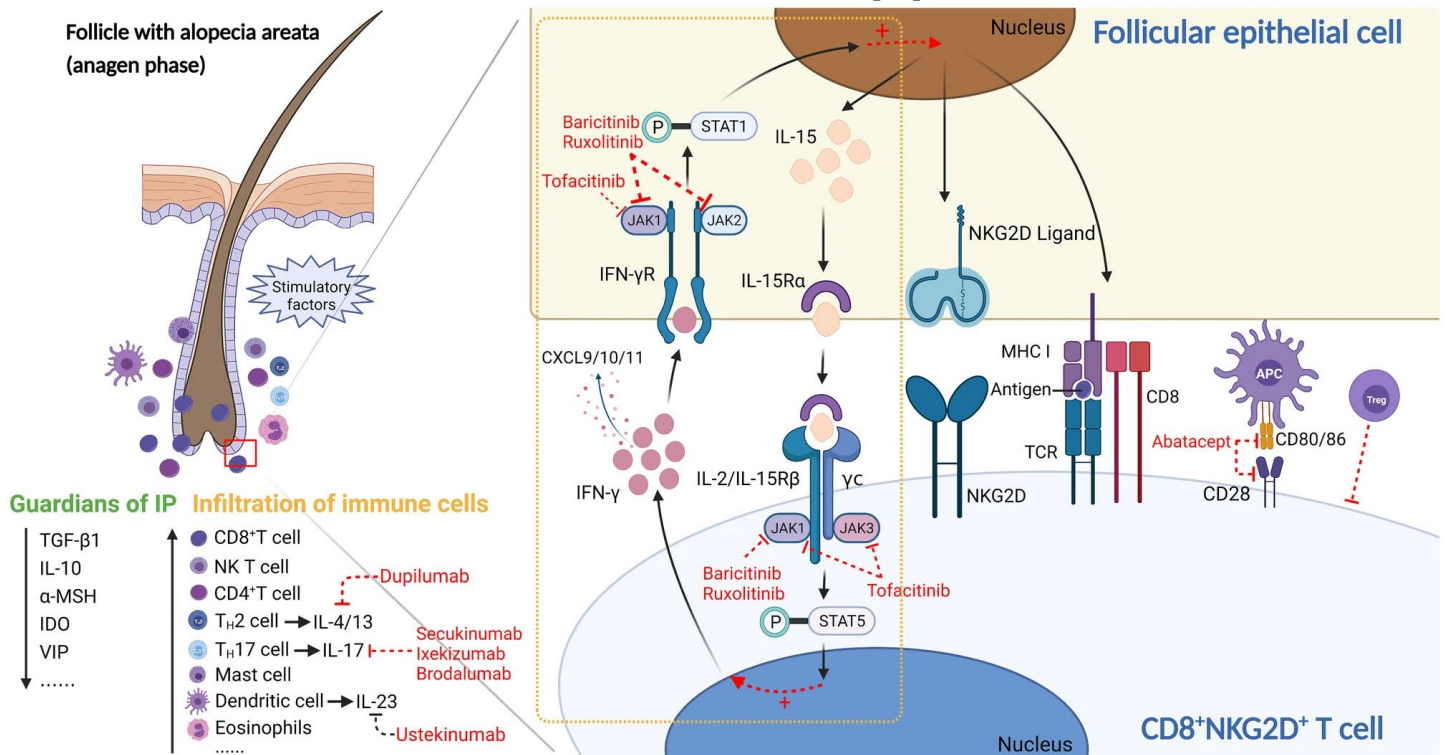
圓禿之疾病預後與傳統治療

過去研究顯示，半數的圓禿患者會在罹病一年內再生新髮，但高達八成以上的患者，會有復發的狀況，而這種急速發生且反覆不定的病程，常導致患者嚴重的身心壓力，一般而言，若發病年齡越早或疾病嚴重度越高，預後越差，但整體病程通常會隨年齡增加而減緩，其他預後不良因子有：治療抗性、過晚接受治療、持續性落髮、具家族病史或同時有其他自體免疫共病。因目前認為自體免疫是造成圓禿發生的主因，治療方法主要會著重在免疫抑制或調節，最常使用的傳統治療方法包含類固醇 (局部塗抹、頭皮注射或系統性給藥)、局部塗抹致敏劑 (如 diphenylcyclopropenone, DPCP) 或口服免疫調節藥物，另外局部塗抹生髮劑 (如 minoxidil) 也常被建議與上述藥物搭配共同使用，但以上這些常用臨床治療，都未正式取得應用於圓禿治療之適應症[10]。

JAK 激酶抑制劑於圓禿之治療應用

JAK 是許多細胞激素及生長因子受體下游之重要訊息傳遞分子，參與調控免疫系統及正常生理機能的恆定，其功能歸屬於非受體酪氨酸激酶 (nonreceptor tyrosine kinases)，共有四個分子在此家族，包含 JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2，JAK3 通常只表現在血液淋巴系統，而其他三個分子則是廣泛性的表現，其下游通常是經由 STAT 分子家族承接後續訊息傳遞的進行。目前已知參與圓禿致病機轉重要的 IFN- γ 受體，下游主要是活化 JAK1 及 JAK2 分子，而 IL-15 受體則是經由 JAK1 及 JAK3 進行訊息傳遞 (圖二)，因為 JAK-STAT 路徑在此發炎反應的共通性，JAK 便成為治療圓禿藥物發展之重要標的，各種 JAK 抑制劑對於不同種類的 JAK 家族分子具有不同的親和度，因此專一性也不盡相同，以常見的 JAK 抑制劑為例，abrocitinib 及 upadacitinib 被認為是較專一的 JAK1 抑制劑，而 tofacitinib 則是對於 JAK1 及 3 的專一性大於 JAK2，另外 ruxolitinib 及 baricitinib 則相對專一於 JAK1 及 JAK2[11]。

Baricitinib (商品名 Olumiant) 是美國食品暨藥物管理局 (FDA)，批准用於治療成人嚴重圓禿的第一個口服藥物，在此藥物的第三期臨床試驗中，主要納入的是嚴重的圓禿成人患者，且多數進入試驗的圓禿患者之整體及當次病程時間長達數年，並已接受過其他治療，但療效不佳，這些患者在經過 36 週的 baricitinib 治療後，相對於僅有不到 10% 的患者於安慰劑組達到治療標的，使用 4mg 或 2mg 口服 baricitinib 的組別，則分別有約 35% 及 20% 達標，生髮效果顯著優於安慰劑組[12,13]，而藥物介入組若再持續使用至 52 週，其成效仍有持續提升之趨勢[14]，在安全性方面，最常發生的副作用包含上呼吸道感染、泌尿道感染、頭痛、青春痘及血中肌酸激酶 (creatinine phosphokinase) 升高[13,14]。值得一提的是，目前各種 JAK 激酶抑制劑用於圓禿治療產生療效後停藥，患者多數都有復發的情形，但對於維持性療法的進行方式，目前尚未有明確的證據給予一致性的建議[11]。



圖二 圓禿的免疫致病機制及相關藥物作用標的
[本圖擷取自 *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):403-423.]

結語

JAK 激酶抑制劑為圓禿治療帶來新的契機，目前此類藥物也已蓬勃應用在許多自體免疫疾病及皮膚疾病的治療上，但臨床產生反應後的藥物調整及不同疾病背景下的長期安全性，則需要更多研究對於這類議題進行更多面向的探討及更長時間的追蹤。

參考文獻：

1. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med* 2021;21(2):215-230.
2. Fukuyama M, Ito T, Ohyama M. Alopecia areata: Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines. *J Dermatol* 2022;49(1):19-36.
3. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61(3):403-423.
4. Chen CL, Huang WY, Wang EHC, Tai KY, Lin SJ. Functional complexity of hair follicle stem cell niche and therapeutic targeting of niche dysfunction for hair regeneration. *J Biomed Sci* 2020;27(1):43.
5. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol* 2020;29(8):703-725.
6. Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17011.
7. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M *et al.* Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010;466(7302):113-117.
8. Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. *Nat Med* 2014;20(9):989-990.
9. Xing L, Dai Z, Jabbari A *et al.* Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* 2014;20(9):1043-1049.
10. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata - Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022;20(1):59-90.
11. Muddebihal A, Khurana A, Sardana K. JAK inhibitors in dermatology: the road travelled and path ahead, a narrative review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023;16(4):279-295.
12. Kincaid CM, Arnold JD, Mesinkovska NA. Baricitinib as the first systemic treatment for severe alopecia areata. *Expert Rev Clin Immunol* 2023;19(6):565-573.
13. King B, Ohyama M, Kwon O *et al.* Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med* 2022;386(18):1687-1699.
14. Kwon O, Senna MM, Sinclair R *et al.* Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol* 2023;24(3):443-451.

【學術會議、演講與活動】

1. WCP2023 將於7月2日至7日在蘇格蘭的格拉斯哥展開為期六天的精彩會議，提供尖端科學研究成果並介紹蘇格蘭的奇觀。以下提供WCP2023會議最新訊息
(1) 主辦單位為了盡可能讓更多的人有機會參加大會，互相分享有價值的藥理學研究，造福人類健康，決定將 WCP2023 的註冊費維持在較低的早鳥價，並適用於大會開始日期2023年7月2日之前所有的報名者。大會當天的註冊報名費用則將按原始標準費率收費（請參閱註冊頁面上的價格表了解更多詳情）。
(2). 為增加更多的參與者，WCP 大會提供一個**以團體報名優惠**的新方案，若來自同一學術機構或公司，不論是老師或學生，10人以上新報名者可享有**15%的報名費折扣**。如需更多信息和申請，請與本學會聯繫或詳見會議網址：
<https://wcp2023.org/>。
2. 2023第10屆亞洲毒理學國際大會(The 10th International Congress of Asian Society of Toxicology, ASIATOX-X)將由台灣毒物學學會(Toxicology Society of Taiwan, TSTA)於2023年7月17-20日在臺大醫院國際會議中心(NTUH International Convention Center)實體舉辦。特別以「毒理學的永續發展目標」(Sustainable Development Goals, SDGs in Toxicology)為主題。詳情請上官網查詢<https://www.asiattox2023.com/>。

【徵才公告】

1. 高雄醫學大學醫學院醫學系藥理學科誠徵編制內助理教授(含)以上1名(收件截止日:112年08月31日)相關公告訊息：[請連結高雄醫學大學/人事室網站](#)
2. 國立政治大學理學院神經科學研究所誠徵專任教師乙名，收件截止日期：2023年7月31日，相關資訊請點選：<https://in.nccu.edu.tw/>
3. 台北醫學大學醫學院醫學系藥理學科誠徵專任助理教授(含)以上1名(公告至112.06.30截止)相關資訊請點選 http://tmu-hr.tmu.edu.tw/zh_tw/job_opportunities

【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 288324

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

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