

## 【台灣藥理學會會務】

### 一、 生物醫學期刊(JBS)

生醫科學期刊 (Journal of Biomedical Science、JBS) 是由我國國科會支持發行，在民國八十三年創刊，至今已發行三十餘載。經由歷屆 Editorial Board 委員的努力，其出版文章已受到國內外生醫研究人員的重視，2024 年的 IF=12.1。為了方便會員閱讀有興趣的論文並引用重要論文，學會將以電子郵件方式轉寄每月刊登的論文以及高引用文章以連結方式寄給會員參閱。

### 二、 114 年度台灣藥理學會學術獎項申請

114 年度「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」，及「台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文獎」徵件公告將於近日公布於學會網頁並以連結方式寄給會員參閱，預定申請截止日期為 114 年 12 月 31 日止。

### 三、 2026 第 40 屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)

生物醫學聯合學術年會(JACBS)是國內歷史最悠久，且規模最盛大的指標性學術會議。第 40 屆生醫年會將由台灣分子生物影像學會主辦，大會主題為「Innovative Healthcare and Biomedical Technologies in the AI era」，將於 115 年 3 月 21-22 日假國防醫學大學舉辦。懇請所有會員共襄盛舉，踴躍投稿，支持第 40 屆 JACBS。相關會議訊息請參考大會官方網站 <https://jacbs.org.tw/>。

### 四、 第 20 屆世界藥理學會(20<sup>th</sup> World Congress of Basic & Clinical Pharmacology 2026, WCP2026)

WCP2026 將於 2026 年 7 月 12-17 日於澳洲的墨爾本舉行，相關會議資訊請參照會議網址: <https://www.wcp2026.org/>。

### 五、 Asia Pacific Federation of Pharmacologists 2028 (APFP2028) 將於 2028 年 10 月 29 日-11 月 1 日於南韓大邱(Daegu, Korea)舉行。

### 六、 招募學生會員

本會依循 106 年第五次理監事會議決議，當年度入學之新生於當年(114)9-12 月完成學生會員入會申請者，可享受優惠無需繳交學生會員入會費，僅需繳交常年會費。本會入會申請表請詳見：[https://www.pharmacology.org.tw/member\\_index.php](https://www.pharmacology.org.tw/member_index.php)

**【學術研究發展新知】****胸腺基質淋巴細胞生成素 (Thymic stromal lymphopoietin)****在過敏性及慢性發炎性疾病與癌症的角色**

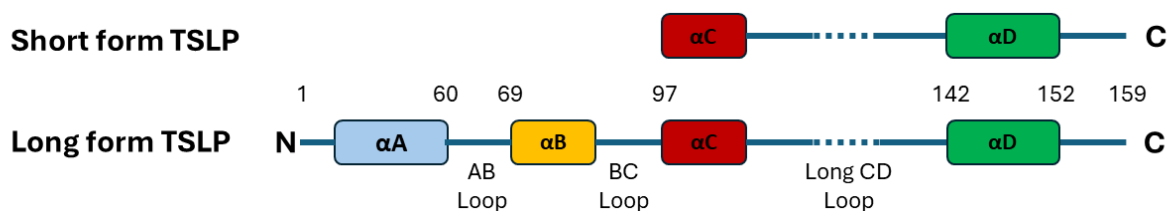
作者：輔仁大學 醫學系暨生物醫學暨藥學研究所 吳文彬教授

**1. 引言**

多效性 (Pleiotropic) 細胞激素胸腺基質淋巴細胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 最初是在胸腺基質細胞系的上清液中發現且一開始時被證實是作用於 B 細胞上 [1]。但後來 TSLP 被證實是第 2 型免疫反應的關鍵介質，也是輔助性 T 細胞 2 (TH2) 細胞媒介疾病的啟動因子，包括氣喘和異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) [2-4]。TSLP 與細胞介白素 IL-7 是旁系同源物 (paralogues)，可能是由基因複製方式產生。然而，TSLP 能夠在缺乏 IL-7 的情況下誘導前 B 細胞的增生和分化。並且，TSLP 與 IL-7 具有重疊的功能 [5, 6]。TSLP 是一種蛋白質，屬於一類通常稱為「警報素」(alarmins) 的細胞激素，該類警報素還包括介白素 IL-25 和 IL-33 [7]。然而，自最初定義以來到最近的研究顯示 TSLP 其實具有多種功能，包括細胞成熟、增殖、存活和召喚細胞 (recruitment)，並參與各種疾病，如過敏性疾病、宿主防禦、癌症和慢性發炎性等疾病 [包括氣喘、息肉型的慢性鼻竇炎 (CRSwNP)、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和慢性自發性蕁麻疹等]。

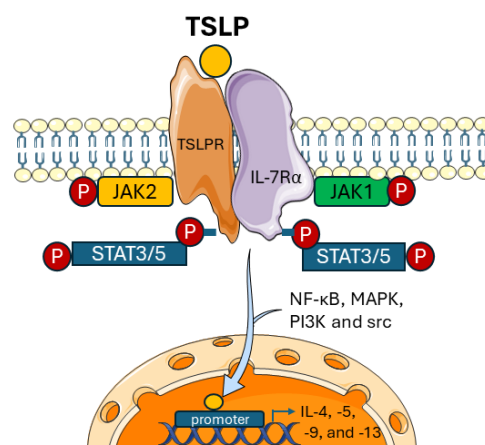
**2. TSLP 的結構、來源、受體和細胞訊號傳遞作用**

目前已發現兩種人類 TSLP 變異體：長型 (long form TSLP, lftTSLP) 和短型 TSLP (short form TSLP, sfTSLP)；前者是大家常稱為的 TSLP。sfTSLP 的轉錄起始於內含子 (intron) 2 的啟動子，因此在氨基端 (N-terminal) 被截短，但其羧基端 (C-terminal) 與 lftTSLP 相同。sfTSLP 共包含 63 個胺基酸，而 lftTSLP 則有 159 個胺基酸 [8, 9] (圖一)。sfTSLP 扮演恆定的作用；它是一種抗菌蛋白，具有抗細菌和抗真菌之活性—包括抗蠟樣芽孢桿菌、大腸桿菌、糞腸球菌、緩症鏈球菌、表皮葡萄球菌和白色念珠菌 (*B. cereus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *S. mitis*, *S. epidermidis*, and *C. albicans*)，並具有抗發炎之功能。相反的，長型 TSLP (lftTSLP) 在發炎狀態下有上調節之情形 [7]。肺、皮膚和胃腸道中的上皮細胞和基質細胞是在一般恆定以及發炎狀態下 TSLP 的主要來源，此外，樹突狀細胞 (dendritic cell, DC)、嗜鹼性粒細胞和肥大細胞也能產生這種細胞因子 [10]。至於 TSLP 表現之調節為數種發炎細胞激素和 TLR 配體 (ligands)，皆可誘導上皮細胞表現 TSLP [11]；病毒感染也會觸發肺部 TSLP 的產生，包括呼吸道融合病毒 (RSV) 和鼻病毒 [12]、流感病毒和淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒等 [13]。



圖一 兩種 TSLP 變異體

TSLP 透過異二聚體受體產生訊息傳遞，該受體是由 *Crlf2* 編碼的 I 型細胞激素受體 TSLPR 和 IL-7 受體  $\alpha$  鏈 (IL-7R $\alpha$ ) 所組成 (圖二)。此異二聚體受體在 TSLP 標的細胞 (例如樹突狀細胞 (DC)、肥大細胞、巨噬細胞、嗜鹼性粒細胞和 T 細胞) 以及上皮細胞和神經元上會有表現 [3]。當 TSLP 與在細胞表面的 TSLPR 結合後，TSLPR 及 IL-7R $\alpha$  會被募集去啟動細胞內促發炎 JAK-STAT 路徑 (圖二)。JAK-STAT 訊息傳遞路徑是細胞內蛋白質交互作用的重要環節，涉及 Janus 激酶 (JAK) 和訊號傳導及轉錄活化因子 (STAT) [14]。TSLP 細胞內的訊息傳遞由磷酸化的 JAK1/JAK2 分子啟動，造成 STAT3/5 磷酸化，但也包括



圖二 TSLP 受體的訊息傳遞

NF- $\kappa$ B、MAPK、PI3K 和 src 其他的路徑。TSLP 會活化 JAK1 (經由 IL-7R $\alpha$ ) 和 JAK2 (經由 TSLPR)。JAK1 和 JAK2 隨後活化訊息傳遞和轉錄活化因子 5 (STAT5)，並較小程度地活化 STAT3 和其他轉錄因子 (TF) [15, 16]。隨著細胞內訊息傳遞的進行，因而導致了標的基因轉錄的促進作用 (圖二)。這些標的基因包括第 2 型促發炎細胞因子，如 IL-5 (嗜酸性粒細胞發炎中的關鍵細胞激素)、IL-9 (過敏性發炎中的重要細胞激素)、IL-4 和 IL-13 (第 2 型發炎中的關鍵細胞激素) [14]。

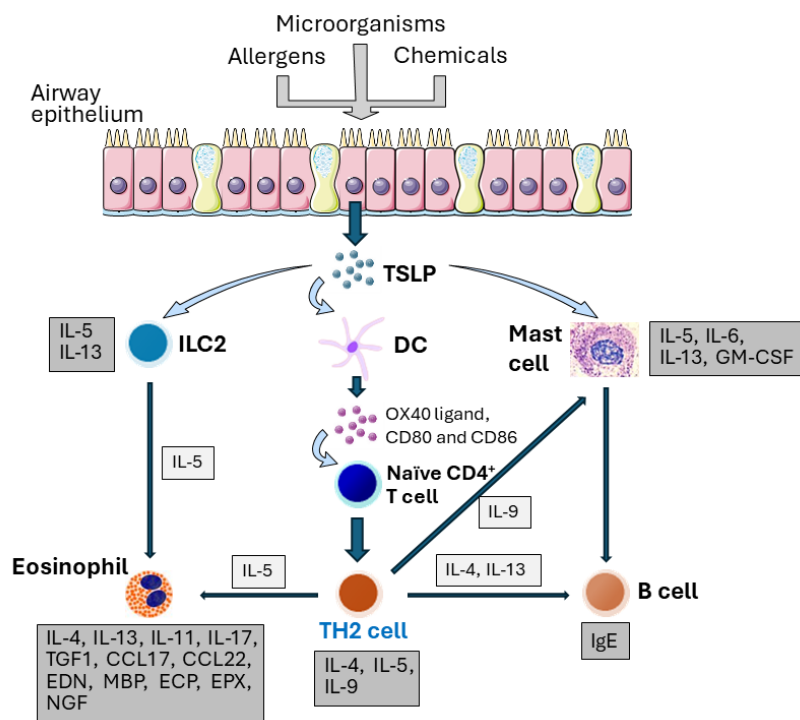
### 3. TSLP 在過敏性異位性皮膚炎、氣喘和慢性鼻竇炎 (CRSwNP) 中的作用

過去已證實 TSLP 與其他上皮細胞衍生的細胞激素 IL-25 和 IL-33 在氣喘、異位性皮膚炎和食物過敏等過敏性疾病的發展中扮演關鍵的作用 [17]。據研究顯示，多種免疫細胞均表現 TSLP 受體 (TSLPR)，包括樹突狀細胞 (DC)、嗜鹼性粒細胞、CD4<sup>+</sup>T 細胞和 2 型先天淋巴細胞 (ILC2)，這些不同類型的細胞被認為在 TSLP 媒介的第 2 型發炎反應 (type 2 inflammation) 發揮重要的作用 [18]。

最初，TSLP 被認為是透過「間接作用」於樹突狀細胞 (DC) 促使其表現 TNF 超家族蛋白 OX40L 來促進過敏反應 [19]，從而促使未成熟的初始 (naïve) CD4<sup>+</sup>T 細胞分化為產生 IL-4、IL-5、IL-13 和 TNF 的促發炎的 TH2 細胞 [10, 20] (圖三)。後來的研究還證實 TSLP 也會活化樹突狀細胞，刺激初

始 CD4<sup>+</sup> T 細胞分化為 T 濾泡輔助細胞，進而誘導記憶 B 細胞分泌 IgG 和 IgE，從而將 TSLP 與過敏中的 IgE 產生聯繫。另一方面，TSLP 也能促進嗜酸性白血球、肥大細胞和巨噬細胞釋放 TH2 細胞激素和趨化激素 [21, 22]。

除了對 CD4<sup>+</sup> T 細胞的間接作用外，TSLP 也能「直接作用」於 CD4<sup>+</sup> T 細胞 [23, 24]。TSLP 直接刺激 ILC2 而非嗜鹼性球，進而增強第 2 型發炎反應。而在 OVA 誘導的氣管發炎中，TSLP 在致敏階段主要作用於樹突細胞和 CD4<sup>+</sup> T 細胞，而非嗜鹼性球或 ILC2 [18]。另一方面，TSLP 的釋放也會透過活化纖維母細胞導致支氣管和鼻腔上皮增生，進而促使



圖三 TSLP 在過敏性疾病主要產生之作用

平滑肌肥大和組織重塑增加，這是氣喘和鼻息肉晚期的典型特徵 [25]。因此，TSLP 在過敏性和慢性發炎性疾病方面具有廣泛的作用。正因如此，美國 FDA 於 2021 年批准了 Tezepelumab (Tezspire®) 用於治療成人和青少年氣喘，這是一種人源性抗 TSLP 的抗體，也是第一個針對警報素（特別是 TSLP）開發並上市的藥物，藉由抑制 TSLP-TSLPR 交互作用而產生臨床療效 [26]。

**(1) 異位性皮膚炎** 已知 TSLP 的基因的變異會影響異位性皮膚炎的嚴重程度和持續性 [3]。TSLP 在人類異位性皮膚炎病變中高度表現 [27]，而在小鼠皮膚中的過度表現會導致類似人類異位性皮膚炎樣的疾病 [28]。異位性皮膚炎患者之皮膚損傷處中的 TSLP 表現增加，而絲聚蛋白 (filaggrin) 的表現則減少。由於絲聚蛋白是一種與表皮屏障缺陷和更嚴重異位性皮膚炎相關的蛋白質，顯示 TSLP 與異位性皮膚炎嚴重度及疾病進程的相關性 [29]。

**(2) 氣喘** 氣喘風險受 TSLP 基因型和鼻上皮中 TSLP 表現的共同影響，而非循環中 TSLP 的影響 [30]。氣喘患者，尤其是重度氣喘患者，呼吸道中 TSLP 和 TH2 細胞激素量升高，而 TSLP 的表現量可預測未來氣喘發作 [31]。研究顯示嗜酸性氣喘 (eosinophilic asthma) 患者的 IL-4 水平升高，這不僅是會降低絲聚蛋白和上皮黏附分子的表現，導致呼吸道的表皮受損及通透性增加，而且還會增加 IL-33 和 TSLP 量，進一步增強了 TH2 發炎反應 [32]。TSLP 與異位性皮膚炎及氣喘均有關聯，近期研究顯示 TSLP 在「過敏進行式 (atopic march)」(亦即過敏的表現會先從某個器官系統開始，隨著孩子的年齡和接觸的環境而相繼出現在其他器官) 亦有扮演相當之角色 [33]。也就是說 TSLP 與孩子隨年齡發展產生多種器官相繼過敏的現象有關。在過敏性氣喘 (allergic asthma) 中，TSLP 會透過活化樹突狀細胞促進 TH2 淋巴細胞分化，從而分泌相關的激素去影響

B 細胞、嗜酸性粒細胞、肥大細胞和氣道平滑肌細胞。而在非過敏性嗜酸性粒細胞氣喘 (non-allergic eosinophilic asthma) 中, TSLP 則是刺激 ILC2 釋放 IL-5 和 IL-13; 至於在嗜中性球性氣喘 (neutrophilic asthma) 中, TSLP 會誘導樹突狀細胞誘導活化嗜中性球的 TH17 淋巴球。此外, 在少粒細胞性氣喘 (paucigranulocytic asthma) 中, TSLP 則是媒介發炎細胞如肥大細胞和呼吸道結構細胞 (上皮細胞、平滑肌細胞和纖維母細胞) 之間的多方面交互作用 [9, 34], 顯示 TSLP 在不同形式氣喘上的不同作用方式。

(3) **息肉型慢性鼻竇炎 (CRSwNP)** 在息肉型慢性鼻竇炎患者的鼻息肉中 TSLP 的表現量確實會升高, 但 IL-25 和 IL-33 表現量卻並非始終升高 [35]。在敏原、病毒、細菌和刺激物刺激之下, 鼻腔也會透過 PAR-2、IL-33 和 IL-25 訊息傳遞路徑促使 TSLP 表現 [36, 37]。TSLP 刺激 ILC2 生成增加, 這已在支氣管氣喘患者中得到證實, 並且在上呼吸道中鼻腔中也存在這種現象。針對息肉型慢性鼻竇炎患者的研究顯示 TSLP 基因座 DNA 甲基化作用升高與息肉型慢性鼻竇炎的發病機制相關, 而 TSLP 的表現在這些患者中也升高, 從而證明其在此疾病的發病機制中可能之角色 [38]。儘管如此, 後續仍需要進一步研究來明確 TSLP 在息肉型慢性鼻竇炎中的貢獻程度。但, 最近的一項 meta-analysis 研究認為抗 TSLP 療法有可能成為治療嚴重和不受控制的息肉型慢性鼻竇炎的新方法 [39]。

#### 4. TSLP 與癌症

TSLP 在多種實驗和人類癌症的控制中發揮直接和/或間接的作用 [11, 40]。在血液腫瘤中, 急性淋巴性白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 通常與影響 *Crlf2* (編碼 TSLPR) 的基因變異有關 [41]。在大量 T 細胞 ALL 患者中, *Crlf2* 的過度表現導致 JAK-STAT 路徑的激活, 與預後不佳相關 [42]。此外, TSLP 透過產生 TH2 細胞激素 (如 IL-4 和 IL-13) 來誘發皮膚 T 細胞淋巴瘤 (lymphoma) [43]。在一般實質的腫瘤 (solid tumor) 中, 癌症相關纖維母細胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 或腫瘤細胞分泌的 TSLP 主要促進腫瘤微環境中的第 2 型發炎反應, 同樣地, 主要透過活化樹突狀細胞以及上調節 OX40L、CD80 和 CD86 的表現來達成 [44]。人類胰臟 CAF 釋放 TSLP 活化 TSLPR<sup>+</sup> 樹突狀細胞, 進而驅動 TH2 細胞的分化, 而 TH2 細胞的分化則由嗜鹼性球釋放 IL-4 所媒介 [45]。而人類子宮頸癌細胞釋放 TSLP, 作用於 TSLPR<sup>+</sup> 內皮細胞, 促進血管新生和癌症生長; 乳癌細胞也能產生 TSLP, 這和乳腺原發性腫瘤浸潤區中 OX40L<sup>+</sup> 樹突狀細胞的存在有關 [46, 47]。然而有趣的是, TSLP 在小鼠皮膚癌的動物模式中卻具有抑癌作用 [48, 49]。在人類結腸癌中 TSLP 表現降低, 且 TSLP 表現量與癌症臨床分期評分呈負相關 [50]。因此, TSLP-TSLPR 軸在實驗和人類癌症中的作用仍存在爭議, 顯示該細胞因子因其在不同腫瘤實質的微環境不同導致其在惡性疾病中之角色亦不相同。

## 5. 結論與展望

TSLP 是一種細胞因子，其最初特徵在於其促進樹突狀細胞和 B 細胞活化的能力，但越來越多的證據表示 TSLP 可以直接和/或間接激活多種過敏及發炎性疾病和癌症的免疫細胞和非免疫細胞。在此報告中我們將重點放在它如何調節組織微環境，不僅在過敏性疾病中，也在慢性發炎性疾病和癌症中，這些研究結果大大地擴展了 TSLP 在不同人類疾病中的作用。然而，儘管 Tezepelumab 已被批准作為重症氣喘的輔助療法，但 Tezepelumab 在人體中的應用是否會影響兩種不同的 TSLP 變異體在血漿中的水平或是在支氣管之表現仍不清楚。此外，TSLP 在不同類型癌症中的作用仍存在爭議，且在大多數研究中尚未對於兩種 TSLP 的亞型進行研究。

## 6. 參考文獻

- [1] Friend SL, Hosier S, Nelson A, Foxworthe D, Williams DE, Farr A. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol*. 1994;22:321-8.
- [2] Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129:1441-51.
- [3] Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Keane-Myers A, Leonard WJ. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J Exp Med*. 2005;202:829-39.
- [4] Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ. New insights into the regulation of T cells by gamma(c) family cytokines. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:480-90.
- [5] Sims JE, Williams DE, Morrissey PJ, Garka K, Foxworthe D, Price V, et al. Molecular Cloning and Biological Characterization of a Novel Murine Lymphoid Growth Factor. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192:671-80.
- [6] Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol*. 2023;23:24-37.
- [7] Bagnasco D, De Ferrari L, Bondi B, Candeliere MG, Mincarini M, Riccio AM, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin and Tezepelumab in Airway Diseases: From Physiological Role to Target Therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25.
- [8] Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K, et al. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40:368-74.
- [9] Smolinska S, Antolín-Amérigo D, Popescu F-D, Jutel M. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Its Isoforms and the Interplay with the Epithelium in Allergy and Asthma. *International Journal of Molecular Sciences* 2023.
- [10] Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002;3:673-80.
- [11] Varricchi G, Pecoraro A, Marone G, Criscuolo G, Spadaro G, Genovese A, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms, Inflammatory Disorders, and Cancer. *Front Immunol*. 2018;9:1595.
- [12] Lee HC, Headley MB, Loo YM, Berlin A, Gale M, Jr., Debley JS, et al. Thymic stromal lymphopoietin

- is induced by respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells and promotes a type 2 response to infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1187-96.e5.
- [13] Ebina-Shibuya R, West EE, Spolski R, Li P, Oh J, Kazemian M, et al. Thymic stromal lymphopoietin limits primary and recall CD8(+) T-cell anti-viral responses. *eLife.* 2021;10.
- [14] Adhikary PP, Tan Z, Page BDG, Hedtrich S. TSLP as druggable target - a silver-lining for atopic diseases? *Pharmacology & therapeutics.* 2021;217:107648.
- [15] Verstraete K, Peelman F, Braun H, Lopez J, Van Rompaey D, Dansercoer A, et al. Structure and antagonism of the receptor complex mediated by human TSLP in allergy and asthma. *Nat Commun.* 2017;8:14937.
- [16] Park LS, Martin U, Garka K, Gliniak B, Di Santo JP, Muller W, et al. Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor: Formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor. *J Exp Med.* 2000;192:659-70.
- [17] Hammad H, Lambrecht BN. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity.* 2015;43:29-40.
- [18] Kabata H, Flamar AL, Mahlaköiv T, Moriyama S, Rodewald HR, Ziegler SF, et al. Targeted deletion of the TSLP receptor reveals cellular mechanisms that promote type 2 airway inflammation. *Mucosal immunology.* 2020;13:626-36.
- [19] Pattarini L, Trichot C, Bogiatzi S, Grandclaude M, Meller S, Keuylian Z, et al. TSLP-activated dendritic cells induce human T follicular helper cell differentiation through OX40-ligand. *J Exp Med.* 2017;214:1529-46.
- [20] Ito T, Wang YH, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med.* 2005;202:1213-23.
- [21] Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, Ziegler SF. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *European journal of immunology.* 2011;41:1862-71.
- [22] Hams E, Fallon PG. Innate type 2 cells and asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:503-9.
- [23] Rochman Y, Dienger-Stambaugh K, Richgels PK, Lewkowich IP, Kartashov AV, Barski A, et al. TSLP signaling in CD4(+) T cells programs a pathogenic T helper 2 cell state. *Science signaling.* 2018;11.
- [24] Ochiai S, Jagot F, Kyle RL, Hyde E, White RF, Prout M, et al. Thymic stromal lymphopoietin drives the development of IL-13(+) Th2 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:1033-8.
- [25] Nakajima S, Kabata H, Kabashima K, Asano K. Anti-TSLP antibodies: Targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergology International.* 2020;69:197-203.
- [26] Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W, Aljohaney AA, Isse S, Vidyasagar K, et al. Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of asthma and allergy.* 2022;15:1665-79.
- [27] Clausen ML, Kezic S, Olesen CM, Agner T. Cytokine concentration across the stratum corneum in atopic dermatitis and healthy controls. *Scientific reports.* 2020;10:21895.
- [28] Yoo J, Omori M, Gyarmati D, Zhou B, Aye T, Brewer A, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice

- expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med*. 2005;202:541-9.
- [29] Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA dermatology*. 2017;153:275-81.
- [30] Murrison LB, Ren X, Preusse K, He H, Kroner J, Chen X, et al. TSLP disease-associated genetic variants combined with airway TSLP expression influence asthma risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:79-88.
- [31] Ko HK, Cheng SL, Lin CH, Lin SH, Hsiao YH, Su KC, et al. Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. *Scientific reports*. 2021;11:8425.
- [32] Gao W, Gong J, Mu M, Zhu Y, Wang W, Chen W, et al. The Pathogenesis of Eosinophilic Asthma: A Positive Feedback Mechanism That Promotes Th2 Immune Response via Filaggrin Deficiency. *Front Immunol*. 2021;12:672312.
- [33] Han H, Xu W, Headley MB, Jessup HK, Lee KS, Omori M, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma. *Mucosal immunology*. 2012;5:342-51.
- [34] Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, et al. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021;22.
- [35] Ogasawara N, Klingler AI, Tan BK, Poposki JA, Hulse KE, Stevens WW, et al. Epithelial activators of type 2 inflammation: Elevation of thymic stromal lymphopoietin, but not IL-25 or IL-33, in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chicago, Illinois. *Allergy*. 2018;73:2251-4.
- [36] Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2015;15:98-103.
- [37] Soh WT, Zhang J, Hollenberg MD, Vliagoftis H, Rothenberg ME, Sokol CL, et al. Protease allergens as initiators–regulators of allergic inflammation. *Allergy*. 2023;78:1148-68.
- [38] Li J, Jiao J, Gao Y, Zhang Y, Zhang L. Association between methylation in nasal epithelial TSLP gene and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;15:71.
- [39] De Corso E, Hellings PW, Fokkens WJ, Klimek L, Peters AT, Scadding GK, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP): Evidence in Respiratory Epithelial-driven Diseases Including Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Current allergy and asthma reports*. 2024;25:7.
- [40] Lo Kuan E, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and cancer. *J Immunol*. 2014;193:4283-8.
- [41] Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371:1005-15.
- [42] Palmi C, Savino AM, Silvestri D, Bronzini I, Cario G, Paganin M, et al. CRLF2 over-expression is a poor prognostic marker in children with high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2016;7:59260-72.
- [43] Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, et al. Thymic Stromal Chemokine

- TSLP Acts through Th2 Cytokine Production to Induce Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer Res.* 2016;76:6241-52.
- [44] Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang YH, Malefyt Rde W, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:193-219.
- [45] De Monte L, Reni M, Tassi E, Clavenna D, Papa I, Recalde H, et al. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer. *J Exp Med.* 2011;208:469-78.
- [46] Xie F, Meng YH, Liu LB, Chang KK, Li H, Li MQ, et al. Cervical carcinoma cells stimulate the angiogenesis through TSLP promoting growth and activation of vascular endothelial cells. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70:69-79.
- [47] Pedroza-Gonzalez A, Xu K, Wu TC, Aspori C, Tindle S, Marches F, et al. Thymic stromal lymphopoietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation. *J Exp Med.* 2011;208:479-90.
- [48] Di Piazza M, Nowell CS, Koch U, Durham AD, Radtke F. Loss of cutaneous TSLP-dependent immune responses skews the balance of inflammation from tumor protective to tumor promoting. *Cancer cell.* 2012;22:479-93.
- [49] Demehri S, Turkoz A, Manivasagam S, Yockey LJ, Turkoz M, Kopan R. Elevated epidermal thymic stromal lymphopoietin levels establish an antitumor environment in the skin. *Cancer cell.* 2012;22:494-505.
- [50] Yue W, Lin Y, Yang X, Li B, Liu J, He R. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) inhibits human colon tumor growth by promoting apoptosis of tumor cells. *Oncotarget.* 2016;7:16840-54.

**【藥物發展新知】****PCSK9 基因編輯療法在心血管疾病的進展：VERVE-101 開啟的治療契機**

作者：中山醫學大學醫學系藥理學科 江晨郁 博士後研究員

審定：中山醫學大學醫學系藥理學科 關宇翔 教授

**一、心血管疾病的全球流行病學與現行治療格局**

心血管疾病是當代人類健康最嚴峻的威脅之一，不僅在已開發國家高居死亡原因之首，在許多發展中國家也逐漸攀升。這類疾病包括冠狀動脈心臟病、中風、心力衰竭、高血壓危象等，其共同特徵是影響心臟和血管系統的結構與功能。從 1990 年至 2015 年，全球因心血管疾病導致的死亡率增加了 42.4%，反映出其負擔隨著人口老化與生活型態變化而日益加劇 [1]。心血管疾病不僅縮短預期壽命，也顯著降低生活品質，患者往往因病情反覆發作而喪失工作能力，甚至過早退休，對家庭與社會經濟產生連鎖衝擊 [2]。在經濟層面上，心血管疾病同樣造成沉重負擔。2003 年，25 個歐盟國家因心血管疾病所支出的總成本已高達 1,690 億歐元，到了 2017 年隨著成員國擴增至 28 個，這一數字上升至 2,100 億歐元 [4]。龐大的醫療開銷與生產力損失，凸顯制定更有效的預防與治療策略之必要性。值得注意的是，雖然在高收入國家，透過風險因子管理與藥物治療，心血管疾病的年齡標準化死亡率已有下降趨勢，但由於人口基數擴大與老化，總體死亡人數仍不斷增加，顯示目前的防治措施仍不足以完全逆轉全球的趨勢 [5]。

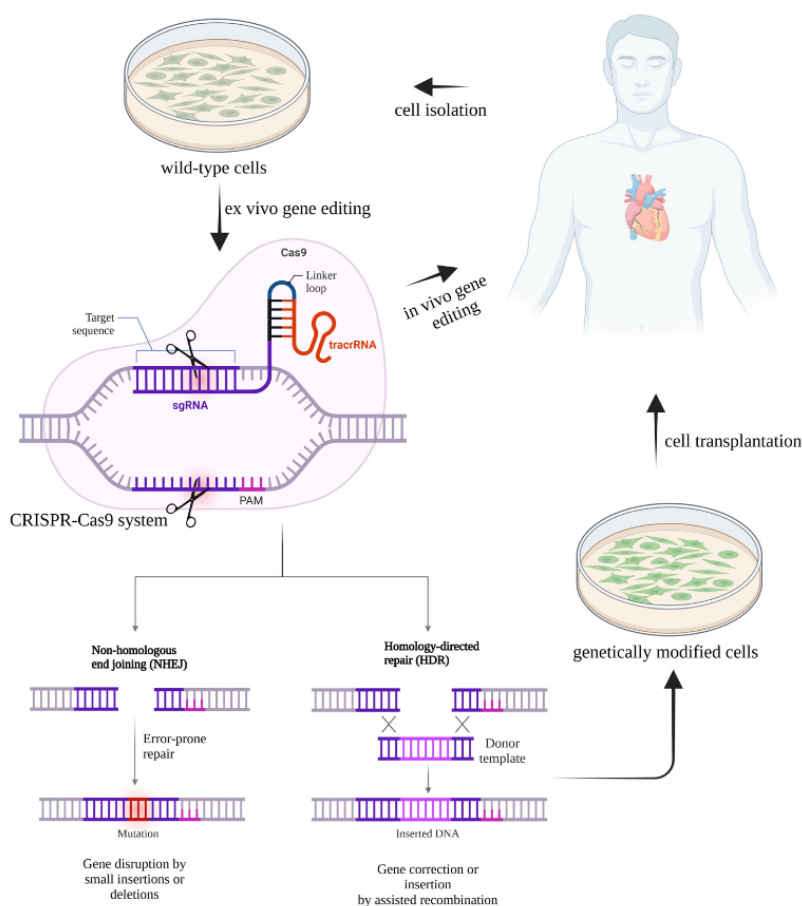
現行的治療策略大致可分為三個方向。首先是藥物治療，包括抗血小板藥物如 Aspirin、抗凝劑如 Warfarin 及新型口服抗凝劑、降壓藥物如 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors 與  $\beta$ -blockers、以及降脂藥物如 Statins、ezetimibe 與等。其次是介入與外科治療，針對冠狀動脈嚴重阻塞的患者，可透過支架置入或冠狀動脈搭橋術改善血流 [6-8]。第三是生活型態干預，包括飲食控制、運動、戒菸與體重管理 [9]。這些策略共同組成現代心血管疾病的防治基礎，然而仍有相當比例的患者在最佳治療下仍無法有效控制。在此背景下，醫學界開始積極尋找更創新的治療方法，尤其是能針對疾病分子機制根源進行調控的技術。基因編輯技術的出現，為心血管疾病的治療帶來了嶄新的可能性。

**二、CRISPR 基因編輯技術在心血管醫學中的應用**

CRISPR 技術的發展不僅改變了分子生物學研究的格局，也逐漸成為心血管醫學領域的重要轉譯工具 [11]。心血管疾病的複雜性源自於多重基因與環境因子的交互作用，其中包含膽固醇代謝、血管炎症反應、心肌結構蛋白異常等多條路徑 [12]。傳統藥物能有效控制部分風險因子，但無法直接針對致病基因進行調整。CRISPR 技術則提供了一種可能，能從根源上修正或沉默異常基因，為難治型或遺傳性心血管疾病開啟新的治療契機 [13-14]。在心血管研究領域，CRISPR-Cas9 最初多用於疾病模型的建立。例如，在小鼠或斑馬魚中敲除或突變與心肌發育相關的基因，可以模擬人類先天性心臟病或心肌肥厚，幫助科學家理解分子病理機制。這些基因模型也成為新藥測試的重要平台。此外，CRISPR

技術還能用於體外誘導多能幹細胞 (iPSC) 的基因修飾，建立患者特異性心肌細胞模型，用來研究罕見心肌病變與藥物反應差異 [15-16]。

### CRISPR-Cas9 gene editing system

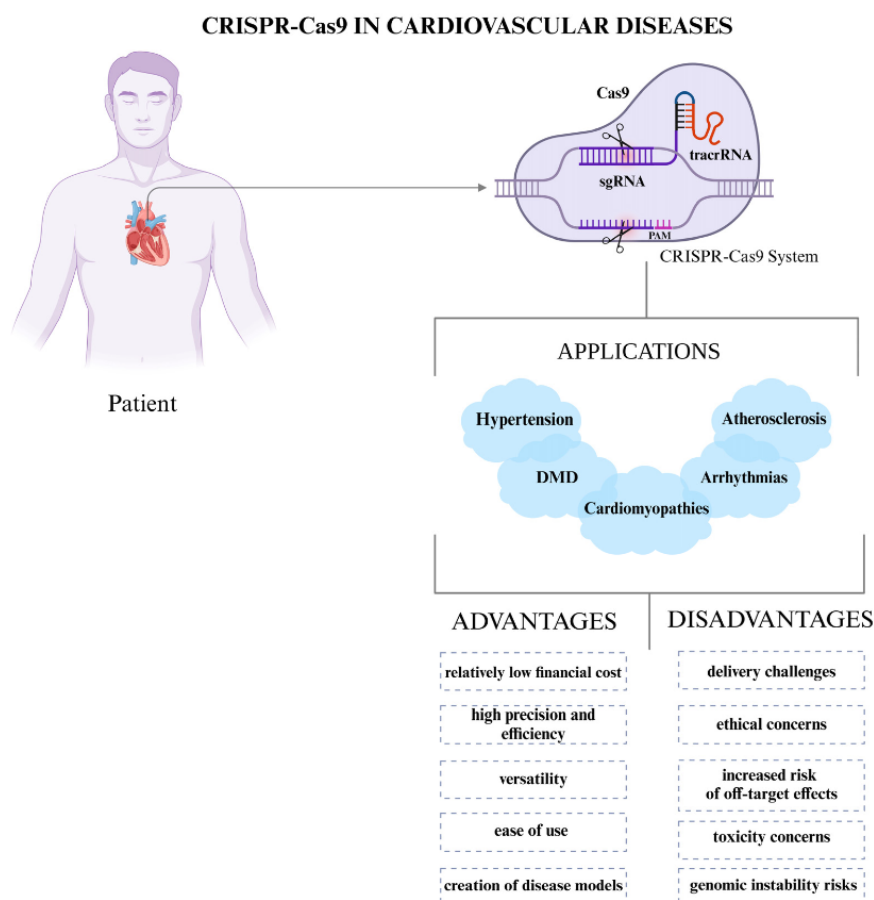


圖：CRISPR-Cas9 系統的作用機制 [32]

臨床應用層面，CRISPR 的潛力集中在三大方向。第一是膽固醇代謝調控，如針對 PCSK9 或 ANGPTL3 的基因編輯，能持久降低 LDL-C 與三酸甘油脂，這對於家族性高膽固醇血症或動脈粥樣硬化患者尤其重要 [17]。非人靈長類實驗已證實，PCSK9 基因被沉默後，血中 LDL 水準可下降七成，且持續超過一年 [18]。第二是遺傳性心肌病的治療，許多心肌病變源於單基因突變，例如肥厚型心肌病常與 MYH7 突變相關，心律不整性右室心肌病則與 PKP2、DSP 突變有關。CRISPR 技術在動物模型中已展現修正這些突變的能力，雖然要進一步應用於人體仍面臨遞送效率與安全性的挑戰，但長遠來看，基因校正有望徹底改變這類疾病的自然史 [19-20]。第三是血管與炎症相關基因的調控，動脈粥樣硬化的進展涉及單核細胞、巨噬細胞以及血管內皮細胞的異常活化。CRISPR 技術已被應用於編輯炎症相關基因，例如 IL-1 $\beta$ 、NLRP3 發炎小體，藉此研究其在血管炎症中的角色 [21]。未來若能在體內精確調控這些基因，或可開啟抗炎治療的新途徑。值得注意的是，CRISPR 在心血管醫學的應用不僅依賴編輯系統本身，遞送技術也極為關鍵。脂質奈米粒 (LNP) 因其肝臟定向性，成

為治療 PCSK9 與脂質代謝標的的最佳選擇 [22]。AAV9 病毒則因對心肌細胞的親和性，在心肌病變研究中廣泛應用 [23]。然而，AAV9 的免疫反應與再給藥限制，仍是臨床轉譯的瓶頸。隨著 GalNAc-LNP 這類配體化載體的發展，未來有望實現更高效且更專一的基因傳輸 [24]。

總結而言，CRISPR 技術正逐步從實驗室模型走向臨床應用。在心血管疾病中，它不僅有望改變膽固醇代謝相關疾病的治療策略，也可能在遺傳性心肌病與動脈粥樣硬化的炎症調控上發揮作用 [25]。雖然仍有安全性、遞送效率及倫理問題待解決，但它已經為心血管醫學帶來了革命性的科研前景。



圖：CRISPR-Cas9 系統在心血管疾病的應用 [32]

### 三、PCSK9 在脂質代謝與動脈粥樣硬化中的分子與臨床角色

PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) 是一種由肝細胞與腸道細胞分泌的絲氨酸蛋白酶，最早於 2003 年被發現 [26]。它在脂質代謝中扮演關鍵角色，透過與低密度脂蛋白受體 (LDLR) 結合，促使 LDLR 內吞後走向溶酶體降解，而不是循環回到細胞表面 [27]。由於 LDLR 是清除血液中 LDL 胆固醇的主要受體，PCSK9 的過度活化會直接導致 LDLR 數量下降，造成血液中 LDL 水準升高，進一步加速動脈粥樣硬化的進程 [28]。

分子機制的研究顯示，PCSK9 與 LDLR 的結合主要發生在 LDLR 的表皮生長因子同源區域 (EGF-A domain)，此結合會阻斷 LDLR 循環利用的路徑。正常情況下，LDLR 在清除 LDL 後仍可

回收並再次發揮作用，但當 PCSK9 介入後，LDLR 被標記為降解對象，導致肝細胞表面受體數量大幅減少。這種機制解釋了為什麼即使 LDL-C 產生量不變，PCSK9 功能獲得性突變患者仍會出現嚴重高膽固醇血症。人類遺傳學提供了更直接的證據，PCSK9 的功能獲得性突變會導致家族性高膽固醇血症 (FH)，患者往往從年輕時便有極高 LDL-C 水準與早發性心肌梗塞 [29]。相反地，PCSK9 功能喪失性突變則展現出天然的保護作用，研究顯示，攜帶功能喪失突變的人，血液中 LDL 水準可降低 15–30%，心血管事件風險下降 40–80%，而且不會出現明顯的健康問題 [30]。

臨床藥物的發展也驗證了 PCSK9 作為治療靶點的可行性。單株抗體抑制劑如 evolocumab 與 alirocumab，能透過中和循環中的 PCSK9，使 LDLR 得以回收再利用，平均可降低 LDL-C 約 60%。大型隨機臨床試驗 (FOURIER、ODYSSEY OUTCOMES) 顯示，這些藥物不僅能顯著降脂，還能降低主要不良心血管事件(MACE)的發生率。另類策略則是利用小干擾 RNA (siRNA)，例如 inclisiran，透過沉默肝細胞內的 PCSK9 mRNA，每半年注射一次即可維持約 50% 的降幅。這些成果奠定了 PCSK9 抑制在臨床治療中的重要地位。然而，即使現有藥物效果顯著，仍存在一些問題需要解決。首先，這些藥物都需要定期注射，長期治療對於依從性較差的患者是一大挑戰。其次，治療成本高昂，對於資源有限的國家或患者而言可及性不足。此外，即使在使用 PCSK9 抑制劑的患者中，部分人仍未能達到理想的 LDL-C 目標，顯示治療反應存在異質性。因此，發展能一次性、長效甚至永久抑制 PCSK9 的方法，成為下一步的重要方向。

#### 四、VERVE-101：基於鹼基編輯的 PCSK9 永久抑制策略與臨床試驗進展

VERVE-101 是首個進入臨床試驗的 CRISPR 鹼基編輯療法，其設計核心在於透過單次靜脈注射，永久沉默肝臟中的 PCSK9 基因，以達到長效降低低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 的目的 [31]。這一療法的構成包括以脂質奈米粒作為載體，封裝腺嘌呤鹼基編輯器 mRNA 及導引 RNA，能夠精準地在 PCSK9 基因的剪接供體序列中進行單一鹼基的轉換。當這一改變發生後，PCSK9 蛋白的生成與分泌便受到阻斷，使得肝細胞表面的 LDL 受體不再受到降解干擾，能夠持續回收與利用，從而提升血液中 LDL 的清除效率。這種設計提供了一種一次治療便能帶來長效藥理作用的可能，突破了現有需要長期反覆給藥的治療模式。

VERVE-101 的臨床發展主要透過 HEART-1 試驗來驗證 [15]。這是一項 Ib 期的 open label 研究，設計為單次遞增劑量，招募的對象為異質型家族性高膽固醇血症患者，這些患者大多已合併動脈粥樣硬化性心血管疾病，並且在最大耐受劑量的降脂治療下仍然無法達標。試驗中，患者分別接受不同劑量的單次靜脈注射，劑量範圍從 0.1 毫克每公斤至 0.6 毫克每公斤。試驗的主要觀察指標是安全性與耐受性，同時評估血漿 PCSK9 與 LDL-C 水準的變化。早期結果顯示，在較高劑量組中，PCSK9 的濃度下降約 47% 至 84%，LDL-C 的降幅則約為 39% 至 55%。更令人矚目的是，部分患者在接受治療後六至九個月仍維持顯著的降脂效果，證明了單次基因編輯所帶來的持久藥理潛力。然而，安全性依然是這項療法的核心挑戰。HEART-1 試驗中最常見的不良反應是輸注相關反應，大多數情況為輕至中度，且能透過預處理藥物如 dexamethasone 與抗組織胺加以緩解。此外，也有部分患者在治療後出現一過性的肝酵素升高，但通常並未伴隨膽紅素異常。值得關注的是，曾有個案出現血

小板下降及心血管不良事件，雖然目前尚難以確認其與治療的直接因果關聯，但這些訊號提示了長期監測的重要性。由於基因編輯的效果具有不可逆性，潛在的脫靶效應、結構性基因異常或腫瘤生成風險，必須透過長期追蹤來加以確認。因此，試驗設計規劃至少十四年的延伸監測，以全面掌握可能的遠期影響。

與現有的 PCSK9 抑制藥物相比，VERVE-101 展現出獨特的臨床定位。單株抗體藥物如 evolocumab 與 alirocumab，能顯著降低 LDL-C 約六成，但需要每兩至四週持續注射。小干擾 RNA 藥物 inclisiran 的降幅約五成，每半年注射一次即可維持療效，雖然便利性提高，但仍屬於需重複給藥的治療策略。相比之下，VERVE-101 透過單次基因編輯便能產生數月至一年以上的降脂作用，大幅減輕了患者的依從性問題，也可能降低長期醫療成本。為了進一步提升療效的一致性與安全性，研究團隊開發了 VERVE-102，這是一個同樣基於腺嘌呤鹼基編輯的療法，但使用 GalNAc 修飾的脂質奈米粒來取代原始的載體，能更專一地鎖定肝細胞。這一改進有望降低全身性副作用，擴大治療安全窗，並提升編輯效率。VERVE-102 的臨床試驗 HEART-2 目前正在進行，未來的數據將決定這一平台能否真正實現更安全、更廣泛的臨床應用。

總結來說，VERVE-101 的功能不僅在於其能透過一次治療達成長效降脂，更在於它代表了基因編輯技術首次應用於心血管疾病的臨床實例。它證明了基因編輯不再僅僅是基礎研究工具，而是可以進入臨床，為高風險心血管患者帶來全新選項。未來的挑戰在於如何在確保療效的同時，最大限度地降低風險，並建立完善的監測與倫理框架。VERVE-101 將成為評估基因編輯療法在心血管醫學中可行性的關鍵案例，其後續的發展將對整個領域具有深遠影響。

## 五、心血管基因治療的未來展望與臨床轉化挑戰

心血管疾病的防治仍然面臨巨大挑戰，傳統藥物與介入治療雖然顯著改善了患者的預後，但在全球人口老化與代謝疾病盛行的背景下，總體疾病負擔依舊沉重。基因編輯技術的出現，為心血管醫學注入新的可能。CRISPR 系統從 Cas9 到 ABE，再到 Prime Editing，不僅提升了精準度與安全性，也為治療膽固醇代謝與遺傳性心肌病等疾病開啟了新局。VERVE-101 作為首個進入臨床的 CRISPR 鹼基編輯療法，展現了透過一次性治療達到長效降脂的潛力。其初步結果顯示，單次注射即可使 LDL 水準顯著下降並維持數月，這在心血管疾病防治策略中具有里程碑意義。然而，安全性與長期風險仍是不可忽視的挑戰。如何在創新與風險之間取得平衡，將決定這項技術能否廣泛應用於臨床。若能透過進一步的技術優化，例如採用 GalNAc-LNP 以提升肝臟定向，或發展更具心肌特異性的遞送平台，加上完善的脫靶監測與倫理規範，基因編輯療法有望成為心血管醫學的核心武器。PCSK9 之外，ANGPTL3、Lp(a) 等基因標的也正逐漸進入研究焦點。當科學證據逐步累積，VERVE-101 以及其後續療法可能徹底改變心血管疾病的治療格局，為患者與社會帶來深遠影響。

## 六、參考文獻

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021.

2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
4. Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Leal J, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27:1610-1619.
5. Qi L, Ding X, Tang W, et al. Genetics of obesity and type 2 diabetes in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(2):124-133.
6. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:795-808.
7. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:591-602.
8. Packer M. Targeting the renin–angiotensin–aldosterone system in the management of cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107:772-774.
9. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.
12. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-1519.
13. Hooper AJ, Bell DA, Watts GF, Burnett JR. PCSK9 and its clinical relevance in familial hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2021;99:36-48.
14. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*. 2021;593:429-434.
15. Verve Therapeutics. HEART-1: A first-in-human clinical trial of VERVE-101 (NCT05398029). [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 2022.
16. Fu Y, Sander JD, Reyon D, et al. Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs. *Nat Biotechnol*. 2014;32:279-284.
17. Komor AC, Kim YB, Packer MS, Zuris JA, Liu DR. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*. 2016;533:420-424.
18. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346:1258096.
19. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*. 2014;157:1262-1278.

20. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*. 2019;576:149-157.
21. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
22. Kulkarni JA, Witzigmann D, Chen S, Cullis PR, van der Meel R. Lipid nanoparticle technology for clinical translation of siRNA therapeutics. *Acc Chem Res*. 2019;52:2435-2444.
23. Mingozzi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood*. 2013;122:23-36.
24. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, et al. GalNAc conjugates for targeted delivery of siRNA. *Mol Ther*. 2013;21:870-879.
25. Roshanravan N, Tutunchi H, Najafipour F, et al. Application of CRISPR/Cas9 gene-editing technology in cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2022;14:77-83.
26. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-156.
27. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of mice. *J Clin Invest*. 2006;116:2995-3005.
28. Lambert G, Sjouke B, Choque B, et al. The PCSK9 decade. *J Lipid Res*. 2012;53:2515-2524.
29. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264-1272.
30. Kathiresan S, Musunuru K. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*. 2018;173:14-31.
31. Hooper AJ, Tang XL, Burnett JR. VERVE-101, a CRISPR base-editing therapy designed to permanently inactivate hepatic PCSK9 and reduce LDL-cholesterol. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024;33(8):753-756.
32. Bonowicz K, Jerka D, Piekarska K, et al. CRISPR-Cas9 in Cardiovascular Medicine: Unlocking New Potential for Treatment. *Cells*. 2025;14(2):131. Published 2025 Jan 17.

## 【儀器設備及試劑新知】

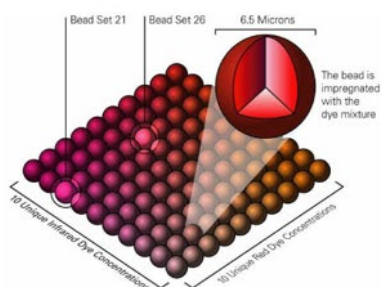
撰稿暨審定：賴國筑副教授 長庚大學生理暨藥理學科

## xMAP® 磁珠系統

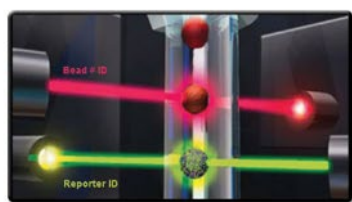
xMAP® 技術 (Multi-Analyte Profiling) 由 Luminex 開發，是一種 高通量多重檢測平台。它結合了懸浮微粒技術 (suspension array technology) 與流式細胞技術，能在 單一樣本、單一反應孔 中 同時檢測多達 500 種不同的分析物，如蛋白質、核酸或其他生物分子。

相比傳統的 ELISA 或 Western Blot，xMAP® 具有以下特點：

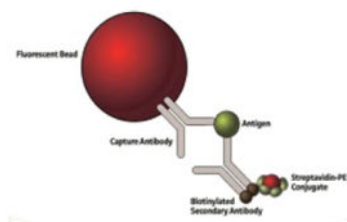
- 多重化檢測：一次實驗可同時測量多個目標。
- 高靈敏度與準確度：檢測範圍廣且重現性高。
- 節省樣本與試劑：只需少量樣本，適合寶貴或難以取得的樣本。
- 高通量：96 孔或 384 孔板格式可進行自動化操作。



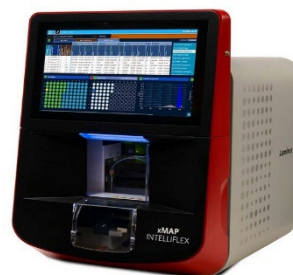
每個微球利用2-3種螢光染料進行染色，通過精確的染料比例產生100-500種不同顏色的微珠，每個微珠上結合一種特異性蛋白質抗體。



透過儀器檢測，在液流系統中，微珠快速通過第一束紅色激光，對微珠進行ID識別。第二束綠色激光，對螢光信號強弱進行檢測。



微珠與樣本中蛋白質反應，加入經生物素標記的檢測抗體。經過PE標記的Streptavidin與生物素連接即可放大信號。反應結束的複合物會產生二種螢光信號：微珠的螢光及PE的螢光信號



將獲取的綠色激光信號轉換成數字信號，經軟體分析後可以計算每一個蛋白質分析物的含量。

## MILLIPLEX® 技術 19 大成功研究領域



## Milliplex 發表文獻

- Kearley J, Silver J S, Sanden C, et al. Cigarette Smoke Silences Innate Lymphoid Cell Function and Facilitates an Exacerbated Type I Interleukin-33-Dependent Response to Infection[J]. Immunity, 2015, 42(3): 566-579.
- Lu W, You R, Yuan X, et al. The microRNA miR-22 inhibits the histone deacetylase HDAC4 to promote TH17 cell-dependent emphysema[J]. Nature immunology, 2015.16:1185–1194.
- Dalmas E, Toubal A, Alzaid F, et al. Irf5 deficiency in macrophages promotes beneficial adipose tissue expansion and insulin sensitivity during obesity[J]. Nature medicine, 2015, 21: 610–618.
- Zaiss M M, Rapin A, Lebon L, et al. The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation[J]. Immunity, 2015.43:998-1010.
- Hall K D, Bemis T, Brychta R, et al. Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity[J]. Cell metabolism, 2015, 22(3): 427-436.
- Ghamari-Langroudi M, Digby G J, Sebag J A, et al. G-protein-independent coupling of MC4R to Kir7.1 in hypothalamic neurons[J]. Nature, 2015. 520: 94–98.

- Gardner JC, Noel JG, Nikolaidis NM, Karns R, Aronow BJ, Ogle CK, McCormack FX. G-CSF Drives a Posttraumatic Immune Program That Protects the Host from Infection. *J Immunol.* 2015; 192(5):2405-17.
- Sonoda Y, Gohda T, Suzuki Y, et al. Circulating TNF Receptors 1 and 2 Are Associated with the Severity of Renal Interstitial Fibrosis in IgA Nephropathy[J]. *PloS one*, 2015, 10(4).
- Olivier AJ, Masson L, Ronacher K, Walzl G, Coetzee D, Lewis DA, Williamson AL, Passmore JA, Burgers WA. Distinct cytokine patterns in semen influence local HIV shedding and HIV target cell activation. *J Infect Dis.* 2014; 209(8):1174-84.
- Gardner JC, Noel JG, Nikolaidis NM, Karns R, Aronow BJ, Ogle CK, McCormack FX. G-CSF Drives a Posttraumatic Immune Program That Protects the Host from Infection. *J Immunol.* 2015; 192(5):2405-17.
- Maciejaska A, Pomierny B, Krzyżanowska W, Starek-Świechowicz B, Skórkowska A, Budziszewska B. 21 November 2023. *Neuroscience* Volume 533. Pages 63-76. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.10.002.
- Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, Patel S, Chinnasamy H, Schultz LM, Richards RM, Jiang L, Barsan V, Mancusi R, et al. 2022. *Nature.* 603(7903):934–941. doi:10.1038/s41586-022-04489-4.
- Yingqi Lv, Xuejia Lu, Gaifang Liu, Liang Qi, Zihang Zhong, Xiaoyuan Wang, Weizhen Zhang, Ruihua Shi, Mark O Goodarzi, Stephen J Pandol, Ling Li. 12 Feb 2024. *J Clin Endocrinol Metab.* doi: 10.1210/clinem/dgae080.

## MILLIPLEX® 新品登場！讓多重檢測更高效！

| 產品名稱  | Human PLEXpedition Screening Panel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Mouse Cytokine/Chemokine/Growth Factor Expanded Panel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 適用物種  | 人類                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 小鼠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 貨號    | HPLX1-115SP-PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MCYT1-190K-PMX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 適用樣本  | 血清、血漿、細胞培養上清液                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 血清、血漿、細胞培養上清液                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 可分析數目 | 115                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 68                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 分析物   | ACTH, Amylin (Active), BCA-1, BDNF, BNP, CK-MB, C-Peptide, DKK1, EGF, ENA-78, Eotaxin, Eotaxin-2, Eotaxin-3, Erythropoietin (EPO), FABP3, FABP4, FGF-2, FGF-21, FGF-23, FLT3 Ligand, Fractalkine, G-CSF, Ghrelin (Active), GIP, GLP-1 Total, Glucagon, GM-CSF, GPC-2, Granzyme A, Granzyme B, GRO $\alpha$ , HB-EGF, HGF, I-309, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , IL-10, IL-11, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-1Ra, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-21, IL-22, IL-23, IL-3, IL-33, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, Insulin, IP-10, I-TAC, Leptin, LIF, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, M-CSF, MDC, MIG, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-1 $\gamma$ , MIP-3 $\alpha$ , MIP-3 $\beta$ , MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, Myostatin, NGF, NTproBNP, OPG, OPN, Osteocalcin, Osteonectin, PDGF-AA, PDGF-BB, Perforin, PIGF, PP, PYY, RANTES, sCD40L, SCF, SDF-1, sFAS, sFASL, SOST, TARC, TGF $\alpha$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , TPO, TRAIL, Troponin I, TSLP, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D | BAFF, Betacellulin, CHI3L1, CXCL16, EGF, Eotaxin/CCL11, Erythropoietin, Exodus-2/CCL21, FGF-2, FLT3L, Fractalkine/CX3CL1, G-CSF, GDF-15/MIC-1, GM-CSF, Granzyme B, IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-10, IL-11, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-20, IL-22, IL-28B/IFN $\lambda$ 3, IL-3, IL-31, IL-33/NF-HEV (mature), IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IP-10/CXCL10, KC/GRO $\alpha$ /CXCL1, LIF, LIX/CXCL5, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7, MCP-5/CCL12, M-CSF, MDC/CCL22, MIG/CXCL9, MIP-1 $\alpha$ /CCL3, MIP-1 $\beta$ /CCL4, MIP-2/CXCL2, MIP-3 $\alpha$ /CCL20, MIP-3 $\beta$ /CCL19, RANTES/CCL5, sCD137/4-1BB/TNFRSF9, sFas/TNFRSF6, sFasL, sICAM-1, sRAGE, TARC/CCL17, TECK/CCL25, TNF $\alpha$ , and VEGF-A |

**MILLIPLEX® Humanized Mouse Panel 41-plex Kit # HUMU-210K-PMX**

## ✦ 什麼是人源化小鼠？

人源化小鼠（Humanized Mice）通過將人類組織、細胞或基因移植至免疫缺陷小鼠，建立更接近人類免疫反應和疾病機制的模型。這種小鼠可以更準確地模擬人體生理特性，在免疫學、腫瘤學、感染疾病、再生醫學等研究領域廣泛應用。

## ✦ 優勢

- ☑ 市場獨家產品:唯一可用於人源化小鼠分析平台
- ☑ 預混磁珠溶液，簡化實驗流程
- ☑ 低樣本量需求，每孔僅需 10 µL 樣本
- ☑ 高可靠性與準確度

**MILLIPLEX® Humanized Mouse Panel  
Analytes Included**

| Mouse        | Human         |
|--------------|---------------|
| G-CSF        | G-CSF         |
| GM-CSF       | GM-CSF        |
| IFN $\gamma$ | IFN $\gamma$  |
|              | IL-1 $\alpha$ |
| IL-1 $\beta$ | IL-1 $\beta$  |
| IL-2         | IL-2          |
| IL-3         | IL-3          |
|              | IL-4          |
| IL-5         | IL-5          |
| IL-6         | IL-6          |
|              | IL-7          |
| KC           | IL-8          |

| Mouse        | Human        |
|--------------|--------------|
| IL-12p40     | IL-12p40     |
| IL-12p70     | IL-12p70     |
|              | IL-15        |
| IL-17A       | IL-17A       |
| IL-18        | IL-18        |
|              | IL-10        |
| M-CSF        | M-CSF        |
| MCP-1        | MCP-1        |
| MIG          | MIG          |
| IP-10        | IP-10        |
| TNF $\alpha$ | TNF $\alpha$ |



## Luminex 技術在藥物研發中的應用

在新藥研發過程中，如何快速、準確地獲取多目標分子的檢測數據一直是挑戰。Luminex 技術結合流式細胞術與螢光編碼微球，可同時檢測多種蛋白，突破傳統單一檢測的限制，大幅提升研究效率。

### 🔑 主要應用領域

#### ❑ 藥物標靶發現與驗證

高通量檢測細胞因子與訊號蛋白，幫助解析藥物作用機制，加速標靶確認。

#### ❑ 免疫分析與受體-配體研究

一次檢測多種蛋白，減少樣品需求，提升研究效率，支持新型治療策略探索。

#### ❑ 臨床研究設計與藥物評估

應用於多重生物標誌物檢測，協助研究人員評估藥物療效與安全性。

#### ❑ 個性化醫療的應用潛力

可進行患者樣本多指標分析，探索個體化治療的可能性，例如癌症相關標誌物研究。

### ✦ 總結

Luminex 技術憑藉高通量、多重檢測的優勢，正在改變藥物研發模式。不僅提升實驗效率，也為新藥發現、研究應用及精準醫療的發展提供強大支持。

Biotechne 旗下 R&D systems 的 Luminex 多因子檢測試劑盒基於 xMAP® 技術，提供包含固定組合 (Fixed Panel) & 探索組合-可選株 (Custom Panel)。

| 產品名稱  | Human XL Cytokine Luminex® Performance Assay 46-plex Fixed Panel(固定組合)<br>Human XL Cytokine Luminex® Kit Performance Assay (可選株) | Human Tumor Biomarker Luminex® Performance Assay |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 貨號    | LKTM014B (固定組合)<br>FCSTM18B (可選株)                                                                                                | FCSTM25 (可選株)                                    |
| 適用物種  | 人類                                                                                                                               | 人類                                               |
| 技術平台  | Luminex xMAP® 技術                                                                                                                 | Luminex xMAP® 技術                                 |
| 適用樣本  | 細胞培養上清液、血清、血漿以及去血小板血漿                                                                                                            | 細胞培養上清液、細胞培養裂解液、組織裂解液、血清、EDTA 血漿、肝素血漿，STRECK™ 血漿 |
| 可分析數目 | 46                                                                                                                               | 27                                               |

| 產品名稱 | Human XL Cytokine Luminex® Performance Assay 46-plex Fixed Panel(固定組合)<br>Human XL Cytokine Luminex® Kit Performance Assay (可選株)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Human Tumor Biomarker Luminex® Performance Assay                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 分析物  | CCL2/JE/MCP-1, CCL3/MIP-1 alpha, CCL4/MIP-1 beta, CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin, CCL19/MIP-3 beta, CCL20/MIP-3 alpha, CD40 Ligand/TNFSF5, CXCL1/GRO alpha/KC/CINC-1, CXCL2/GRO beta/MIP-2/CINC-3, CXCL10/IP-10/CRG-2, EGF, FGF basic/FGF2/bFGF, Flt-3 Ligand/FLT3L, G-CSF, GM-CSF, Granzyme B, IFN-alpha 2/IFNA2, IFN-beta, IFN-gamma, IL-1 alpha/IL-1F1, IL-1 beta/IL-1F2, IL-1ra/IL-1F3, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8/CXCL8, IL-9, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-15, IL-17/IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-33, Lymphotoxin-alpha/TNF-beta, PD-L1/B7-H1, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF-alpha, TNF-alpha, TRAIL/TNFSF10, VEGF | CA125/MUC16, CA15-3/MUC-1, CA19-9, CD40 Ligand/TNFSF5, CEACAM-5/CD66e, CYFRA21-1, Chorionic Gonadotropin beta Chain (HCG beta), Chromogranin A, Enolase 2/Neuron-specific Enolase, FGF basic/FGF2/bFGF, Fas/TNFRSF6/CD95, Fas Ligand/TNFSF6, Glypican 1, HE4/WFDC2, HGF, IL-6, IL-8/CXCL8, Kallikrein 3/PSA, Leptin/OB, Osteopontin/OPN, Prolactin, SCF/c-kit Ligand, TGF-alpha, TNF-alpha, Thyroglobulin, VEGF, alpha-Fetoprotein/AFP |

## ThinkCyte VisionSort™ AI 細胞分析與分選儀

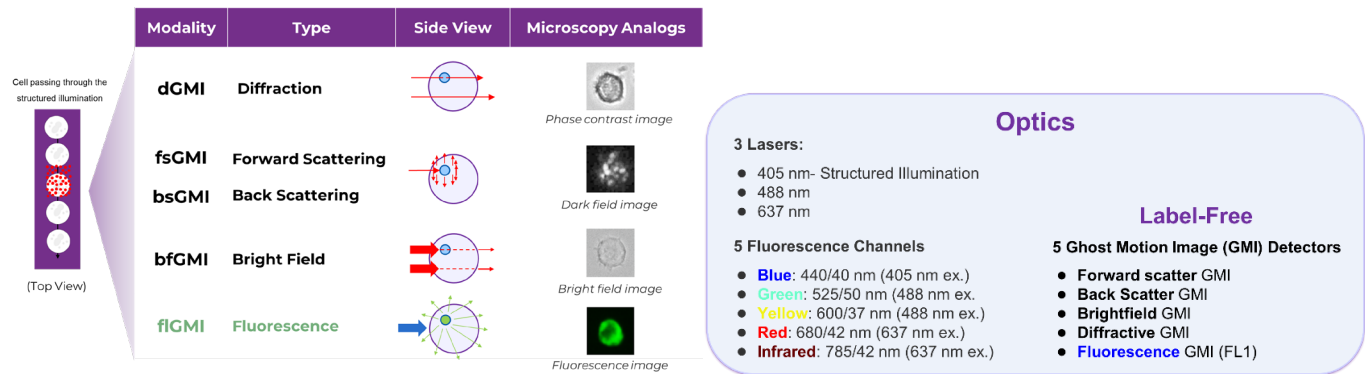


VisionSort™ 分析方法除了基礎螢光原理的細胞尺寸及表面標記，進一步透過整合 Ghost Cytometry® 技術、光學系統及微流體通道，更能專注在細胞型態分析及 AI 智慧學習判讀，不需細胞標記物即可實現超越傳統流式細胞儀的 label-free 檢測，提供新世代細胞分析和分選功能，讓研發人員能從單顆細胞中獲得更多資訊，適用於細胞治療、藥物開發、疾病分析等研究領域。



## 【儀器規格】光學系統與微流體通道

VisionSort™ 結合流式細胞術與細胞分選，提供 3 支雷射及含 FSC/BSC、5 色螢光、5 項 Ghost Cytometry® AI 項目，共 12 項參數。

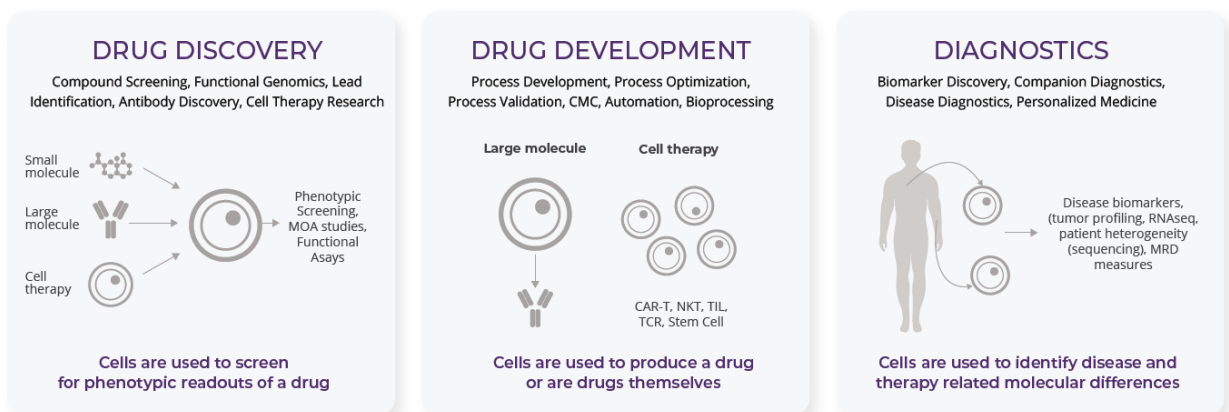


分析效能 | > 98% 純度及 > 80% Poisson 預期收益率  
分析流速 | 可達 3,000 細胞/秒

細胞存活 | 淋巴球存活率 > 99%  
細胞尺寸 | 4–40 微米

## 【應用領域】

藥物研發與篩選、細胞治療與組織工程、免疫細胞分化與耗竭、腫瘤細胞鑑定與檢測、幹細胞分選與增生、探索新興疾病與建模



## 【學術會議、演講與活動】

| 時間                             | 名稱                                                                                                             | 地點                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 2025 年 10 月 5-8 日              | 第 25 屆世界精神醫學大會<br>25th World Congress of Psychiatry<br>(WCP 2025)                                              | 捷克/布拉格                      |
| 2025 年 11 月 4-7 日              | MGE25-01 — EMBL Conference The<br>mobile genome: genetic and physiological<br>impacts of transposable elements | 德國/海德堡                      |
| 2025 年 11 月 4-7 日              | International Conference: Molecular<br>Biology- Current Aspects And Prospects                                  | 羅馬尼亞<br>/Cluj-Napoca        |
| 2025 年 11 月 26-28 日            | 6th IUPHAR World Conference on<br>Pharmacology of Natural Products &<br>Traditional Medicine                   | 塞內加爾/達喀爾                    |
| 2026 年 6 月 25-27 日             | 10th Edition of World Congress on<br>Infectious Diseases — Pharmacology of<br>Infectious Diseases              | 西班牙/巴塞隆納                    |
| 2026 年 7 月 12-17 日             | 第 20 屆世界基礎與臨床藥理學大會<br>20 <sup>th</sup> World Congress of Basic and Clinical<br>Pharmacology 2026 (WCP2026)     | 澳洲/墨爾本<br>墨爾本會展中心<br>(MCEC) |
| 2028 年 10 月 29 日 -<br>11 月 1 日 | 第 16 屆亞太藥理學會<br>Asia Pacific Federation of Pharmacologists<br>2028 (APFP2028)                                  | 韓國/大邱                       |

## 【新人介紹】

## 高雄醫學大學 醫學系藥理學科 陳柏任 助理教授

陳柏任博士自 2025 年 8 月起擔任高雄醫學大學醫學系藥理學科專任助理教授，主要教授「藥理學」等課程。陳博士在中央研究院黃怡萱老師的指導下，取得國防醫學院生命科學研究所博士學位，其博士論文旨在闡述核糖核酸轉譯調控之新穎機轉，除了榮獲「徐千田優秀論文獎」與「國防醫學院研究論文獎」的肯定，亦申請到「中央研究院博士後研究學者」加入李文華老師團隊，持續探索氧化壓力在核糖核酸轉譯調控之重要性。陳博士於 2015 年加入長庚大學黃聰龍老師團隊，致力於免疫調節之新藥開發與發炎藥理學研究，尤其著重在標靶嗜中性白血球不正當活化所引發之發炎疾病，包括改善急性呼吸窘迫症與乾癬，其成果已獲得「台灣天然藥物學會年輕學者獎」的肯定。



2021 年起，陳博士任職於義大醫院醫學研究部，擔任臨床免疫研究室主持人一職，持續進行中醫藥學與天然藥物之研究，除了免疫調節新藥開發外，亦聚焦於抗癌藥物開發以及腫瘤免疫微環境之致病機轉研究，釐清天然藥物對大腸直腸癌與嗜中性白血球交互作用之影響，建立中醫藥學在抗癌與調節免疫雙重功效的潛在應用性。在義大醫院任職期間，陳博士的學術貢獻獲得「台灣藥理學會 - 杜聰明年輕學者獎」以及「中山醫學大學生物醫學科學學系傑出系友」的榮譽。

陳博士目前已發表超過 60 篇 SCI 文章以及多件發明專利，並擔任「台灣自由基學會理事」。著眼未來，陳博士將在高雄醫學大學藥理學科的支持下貢獻所長，持續深耕於免疫與癌症藥理學以及中醫藥學的研究領域中，期許能結合跨領域與多元化的新藥開發策略，以現代藥理學研究提升中醫藥臨床醫療的精確性與應用性。

### 【校園資訊與徵才資訊-專任教師】

國立臺灣大學醫學院藥理學科暨研究所徵求專任教職(助理教授、副教授或教授)

說明：

一、應徵資格：

1. 具生物醫學相關領域之博士學位
2. 具至少一年博士後研究經驗，或具助理教授以上相關學術資歷
3. 具獨立研究能力
4. 具藥理學相關教學能力。

二、檢具下列資料：除推薦函外，請寄電子檔

1. 詳細履歷表及自傳，包含：
  - (1)完整著作目錄、專利及其他學術成就資料
  - (2)博士畢業證書影本及重要獲獎記錄
  - (3)其他有助於瞭解申請者之經歷佐證及資料
2. 過去教學及研究成果大綱
3. 未來五年教學及研究計畫書
4. 代表著作全文 PDF 檔，至多 4 篇，且至少有 2 篇申請人為第一作者或通訊作者  
(上述請以 PDF 檔依序排列，並於申請截止日前以 email 寄至藥理所聯絡人信箱)
5. 推薦函三封：(請推薦人於申請截止日前以 email 寄至藥理所聯絡人信箱)

三、截止日期：114 年 12 月 12 日(星期五)下午 5 時(台灣時間)截止。

四、相關網址：<https://www.mc.ntu.edu.tw/pharmacology/Index.action>

五、承辦人：沈艷默 小姐

六、聯絡電話：886-2-23123456 轉 288328

七、電子郵件：[momoshen@ntu.edu.tw](mailto:momoshen@ntu.edu.tw)

### 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

#### 說明：

##### 一、應徵資格：

1. 具國內外大學生物醫學相關領域之博士學位。
2. 博士後研究經驗至少 2 年或助理教授以上資歷。
3. 具有獨立研究能力及藥理學相關教學能力者。
4. 具備英文授課能力。
5. 申請職別之基本資格應符合本校【專任教師新聘及升等計分標準】，且需符合本校【醫學院專任教師新聘及升等計分細則】之必要條件。

##### 二、檢附資料

1. 「高雄醫學大學新聘專任教師甄選履歷表」1 份，並請黏貼照片(或影像檔)與簽名。
2. 學經歷證件影印本 1 份。
3. 送審著作(論文)目錄表 1 份。
  - (1)主論文(含代表著作)：起聘日前五年內之著作 (110/8/1 以後)。
  - (2)參考論文：七年內之著作 (108/8/1 以後)。
4. 教師新聘及升等計分自評表 1 份。
5. 教師新聘及升等個人論文自評積分表 1 份。
6. 過去教學及研究成果大綱 1 份。(若無教學經驗者免附教學成果大綱)
7. 未來教學及研究計畫書 1 份。
8. 推薦信 2 封。
9. 其他有利審查之資料。
10. 以上附件請至醫學院【114 學年第 1 學期升等/新聘教師資格審查受理公告】下載
11. 應徵人員個人資料蒐集告知條款及同意書(請務必填答)。

##### 三、截止日期：114 年 12 月 31 日(郵戳為憑)，以人力資源室收件為主。。

##### 四、相關網址：<https://smedpharm.kmu.edu.tw/index.php/zh-tw/>

##### 五、承辦人：醫學系藥理學科 安小姐

##### 六、聯絡電話：07-3121101 轉 2139#22

##### 七、電子郵件：[anlm@kmu.edu.tw](mailto:anlm@kmu.edu.tw)

### 長庚科技大學藥物研發中心誠徵助理研究員(以上)數名

#### 說明：

##### 一、應徵資格：

1. 具有國內外藥理學、免疫學或相關生物醫學領域的博士學位。
2. 在藥理學、免疫學和藥物研究方面具備專業知識。
3. 具生醫領域博士後研究員一年以上經驗尤佳。

##### 二、檢附資料：請檢附以下資料，並依序合併為單一個 PDF 完整的電子檔，請勿缺漏。

1. 個人履歷。
2. 學歷證明之文件:博士學位證書(彩色影像)。
3. 推薦函(至少一封)。
4. 其他有利應聘資料。

##### 三、承辦人：吳珮瑩

##### 四、聯絡電話：03-2118999 分機 5508

##### 五、電子郵件：sherrywu@mail.cgust.edu.tw

### 慈濟大學醫學院-徵聘藥學系藥理學/臨床藥物治療相關助理教授級以上

#### 說明：

- ##### 一、應徵資格：
1. 具藥師資格者尤佳。
  2. 具相關領域博士後研究 1 年(含)以上。
  3. 全英授課能力。

##### 二、工作內容：

1. 藥理學/臨床藥物治療相關課程之授課。
2. 擔任導師及系務工作之分擔。
3. 進行研究。專長(領域)：藥理學、臨床藥物治療學等。

##### 三、相關網址：[https://personnel.tcu.edu.tw/?page\\_id=6318](https://personnel.tcu.edu.tw/?page_id=6318)

##### 四、承辦人：慈濟大學藥學系

##### 五、聯絡電話：(03) 8565301 分機 12051，12482

##### 六、電子郵件：pharmacy@gms.tcu.edu.tw

### 【校園資訊與徵才資訊-研究員或博士後研究員】

#### 長庚科技大學藥物研發中心誠徵博士後研究員數名

說明：

【工作內容】學術研究工作和單位相關行政業務。

【學經歷需求】1.具有國內外藥理學、免疫學或相關生物醫學領域的博士學位。2.在藥理學、免疫學和藥物研究方面具備專業知識。

【應檢附資料】請檢附以下資料，並依序合併為單一個 PDF 完整的電子檔，請勿缺漏。

1.個人履歷 2.學歷證明之文件:博士學位證書(彩色影像)3.其他有利應聘資料。

【相關福利】1.薪資、福利、年資晉升根據其任職級別而定，依照本校「計畫專任助理聘任及管理作業要點」辦理。2.享有員工相關福利，包含單身住宿宿舍、三節及生日禮券、汎航交通車免費搭乘和長庚醫院自費項目醫療優惠等。

承辦人：吳珮萱

聯絡電話：03-2118999 分機 5508

電子郵件：[sherrywu@mail.cgust.edu.tw](mailto:sherrywu@mail.cgust.edu.tw)

#### 陽明藥理學研究實驗室誠徵博士後研究員（多年期計畫）

說明：

【工作內容】張婷婷副教授藥理學研究實驗室誠徵博士後研究員（多年期計畫）。張婷婷副教授專注於血管醫學、糖尿病、腎臟病相關研究，致力於探討新穎藥物作用機制與疾病模型建構。

【學經歷需求】1.具生物醫學或相關領域博士學位。2.具細胞生物學或動物實驗經驗者尤佳。3.積極主動、具團隊合作精神與獨立研究能力。

聯絡人：張婷婷 副教授

聯絡電話：02-28267000#67098

電子郵件：[tf0619@nycu.edu.tw](mailto:tf0619@nycu.edu.tw)

### 臺北醫學大學林建煌教授實驗室誠徵博士後研究員

#### 說明：

- 一、學歷：生醫相關學系/研究所博士
- 二、經歷：有相關實驗室工作經驗者尤佳
- 三、待遇：薪資依照「臺北醫學大學專題研究計畫專任助理人員工作酬金暨博士後研究員教學研究費用表」，依工作年資可再議。
- 四、工作內容：
  1. 進行分子生物相關實驗；
  2. 相關研究計畫書撰寫、實驗設計、資料收集等；
  3. 執行研究計畫內容，包含研究報告之彙整與撰寫、文獻搜集、實驗操作與研究分析，研究進度管控，以及論文撰寫投稿等；
  4. 教授及實驗室其他相關交辦工作。
- 五、技術需求：分子生物學相關技術，如 Cell culture, Western blotting, Flow cytometry, Co-immunoprecipitation, CHIP assay, IHC staining, RNA-seq, Single cell RNA-seq 及 Spatial transcriptomics 等

相關網址：<https://www.1111.com.tw/job/130275512>

承辦人：岳小姐

電子郵件：wibyueh714@tmu.edu.tw

### 【第十二屆藥理簡訊編輯委員】(依姓氏筆劃排序)

吳文彬(輔大) 李建興(高醫) 姜學誠(成大) 洪浩淵(國防) 張婷婷(陽交大)  
陳俊翰(北醫) 劉朝榮(慈濟) 盧大宇(中國醫) 賴國筑(長庚) 鍾鏡湖(馬偕)  
魏子堂(台大) 關宇翔(中山醫)

召集人 許銘仁 (北醫)

---

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長：林建煌 教授

秘書長：許銘仁 教授

秘書處聯絡人：岳天慈小姐

電話：(02)2736-1661 分機 8668

學會會址：100 台北市中正區仁愛路一段 1 號

聯絡地址：110 臺北市信義區吳興街 250 號 醫學綜合大樓後棟五樓

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

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