第二十九卷第二期 Dec 2016

藥理簡訊
PHARMACOLOGY NEWSLETTER
Published by The Pharmacological Society in Taiwan 台灣藥理學會出版

【台灣藥理學會會務】

【第 32 屆生醫年會】

1. 本屆生醫年會由台灣生物化學及分子生物學學會主辦，謹訂於 106 年 3 月 25-26 日（週六～日），於國防醫學院召開，歡迎各位會員踴躍出席共襄盛舉。
2. 本屆邀請中研院生醫所陳垣崇院士(3/25)以及中研院基因體研究中心張子文特聘研究員(3/26)擔任大會特別演講者。
3. 本屆大會主題論文獎主題為「轉譯醫學」。
4. 邀請台北醫學大學林建煌教授擔任本學會特別演講講員，演講時間地點為 3/25(週六)，14：30 第一教室，歡迎各位會員踴躍出席。
5. 邀請曾清俊常務理事及許準榕理事擔任本學會專題演講主持人，主題為「Cardiovascular Pharmacology」，演講時間地點為 3/26，週日，14：30 第一教室，歡迎各位會員踴躍出席。
6. 學會會員大會暨學會研究獎項頒獎時間地點為 3/25（週六），15：30 第一教室，歡迎各位會員踴躍出席。
7. **本屆口頭及壁報論文，線上投稿時間為：105 年 11 月 16 日~105 年 12 月 31**，歡迎各位會員踴躍投稿;鼓勵相關研究同仁及學生廣俠申請成為台灣藥理學會會員，並把握時間投稿。

【本學會研究獎項】

「台灣藥理學會-李鎮源教授傑出研究獎」、「台灣藥理學會-杜聰明博士年輕學者獎」以及「台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文獎」申請截止日期為 105 年 12 月 31 日止，相關說明請詳見台灣藥理學網站 http://www.pharmacology.org.tw，敬邀會員踴躍參與。

【藥理學之夜】

擬於第 32 屆生醫年會首日（106 年 3 月 25 日，週六）晚上舉辦藥理學之夜，地點於上海鄉村餐廳 Y17(台北市中正區仁愛路一段 17 號 B1，青少年育樂中心)，即日起開放報名參加，歡迎老師、學生利用 Email（tpharmacol@gmail.com）、Fax (06-2749296)或 Line（ID: tpharmacol)回覆出席意願。

【學生會員參與生醫年會之交通費補助辦法】

1. 提升遠道學生會員參與生醫年會之意願，增加學術交流活動之量能，經第十屆第二次理監事會議修正申請交通費補助辦法。
   依照申請者就讀之學校所在地區，**提高**補助金額如下：
   - 新台幣 700 元整：宜蘭、苗栗、台中、彰化等。
   - 新台幣 1,000 元整：花蓮等。
   - 新台幣 1,200 元整：嘉義、台南、高雄、屏東、台東等。
2. 經第九屆第十二次理監事會議通過，自第三十一屆生醫年會起，與會者可於生醫年會之兩日會期內入會，但於會期內才入會者不補助學生交通費，請欲參與生醫年會之學生**提早入會**。

【學術研究發展新知】

自噬作用(autophagy) — 細胞清除及循環再利用機制

台大藥理所 鄭景元博士/林琬琬教授

前言

2016 年諾貝爾生醫獎由日本分子細胞生物學家大隅良典 (Yoshinori Ohsumi) 教授獲此殊榮，其主要貢獻在於發現細胞中「自噬作用」(autophagy) 的運作機制，確認自噬作用在人體基本生理機制中對於因應飢餓狀態、外來感染的反應、乃至於疾病的發生皆扮演重要角色。至此，研究學者們開始探討細胞自噬作用在生理學以及醫藥衛生領域的重要性，也讓細胞自噬作用的研究逐漸成為一門顯學。

大隅良典研究生涯及成就

現年 71 歲的大隅良典出身於學術世家，其父親為九州帝國大學教授。耳濡目染下從小便對科學有濃厚興趣。1967 年從東大畢業後，進入東大研究所(日本稱為大學院)理學系研究科專攻蛋白質的生物合成研究。 1974 年取得東大理學博士學位後進入美國 Gerald Maurice Edelman 教授 (1972 年諾貝爾生醫獎得主) 研究團隊擔任博士後研究員，開啟了他研究發育生物學的研究之路。1977 年返國後回母校東大擔任教學，直至 1996 年轉任岡崎國立共同研究機構基礎生物學研究所教授。2004 年擔任綜合研究大學院大學(官網http://www.soken.ac.jp/)生命科學科兼任教授，於 2009 年退休並獲名譽教授稱號，同年擔任東京工業大學綜合研究院特聘教授。目前為日本東京工業大學名譽教授。大隅教授於 2006 年獲得日本最高學術獎—日本學士院獎，而在 2012 年更獲得「諾貝爾獎最後一哩路」的京都獎基礎科學部門。被視為諾貝獎熱門人選的他終於在今年獲得諾貝爾醫學獎肯定其學術貢獻。

細胞的自噬作用早在 1960 年代就已被發現，但當時對於自噬作用所知甚少，相關機制也不清楚。儘管當時此方面的研究並未受到特別重視，大隅教授於 1988 年成立自己的實驗室之後仍一頭栽進這個領域，著手開始研究人類細胞中與溶酶體 (Lysosome) 相結合的液泡內蛋白質的降解反應機制。在 1990 年代初期，研究學者主要利用酵母菌來模擬人類細胞，其優點在於相較於人類細胞其生理反應機制複雜性較低且研究相對容易進行。大隅教授以麵包酵母作為研究對象，為了證明麵包酵母中是否存在自噬作用機制，他將液泡內缺乏降解酶 (Cathepsin A、Cathepsin B 及 Carboxypeptidase) 的突變酵母菌品系培養在養分缺乏的環境中，以觀察細胞內自噬作用的形成。發現在幾小時後突變酵母菌中便充滿了許多小囊泡，即為大隅教授想要觀察的自噬體 (autophagosome)。大隅教授認為上述結果顯示降解酶的缺乏導致胞內自噬體的累積，證明酵母菌具有自噬作用機制，且可在養分缺乏的情況下被活化。大隅教授進一步探討參與自噬作用機制的相關基因，他利用化學藥物隨機誘發酵母菌細胞產生多位點基因突變，之後再誘導這些突變細胞產生自噬作用，他認為一旦參與自噬作用的重要基因發生突變，自噬體理當不會形成。他依據此實驗設計成功找到第一個自噬作用中關鍵的 *Atg* (Autophagy-related gene) 基因，於 1992 年發表了這項重要的研究成果。爾後陸續共發現 15 個與自噬作用密切相關的基因 (Klionsky *et al.*, 2016)，揭露酵母菌細胞內部自噬作用參與代謝循環機制運作的重要連結。而進一步更發現人類細胞同樣具有類似功能的對應基因，說明類似機制也存在於人類細胞中。

細胞自噬的發現與進展

自噬作用一詞源自於希臘語字根 “auto” [原意為 “自我” (self)] 與 “phagy” [原意為 “吃” (eat)] 兩字的結合，可以說 Autophagy 就是細胞自食的過程。在 1950-1960 年代比利時科學家 Christian de Duve 發現細胞內具有稱為溶酶體的胞器，胞器內包含了能夠分解蛋白質、醣類和脂質的各種酵素，能夠清理細胞內老舊的蛋白質、失常的胞器以及入侵的微生物。而這些物質經分解後可再被細胞回收利用。隨後又發現一種稱為自噬體的新運輸胞器，負責將待分解物質運送到溶酶體內進行分解。Christian de Duve 將這一連串的過程稱為自噬作用，並因此榮獲 1974 年諾貝爾生醫獎。

現今根據物質進入溶酶體途徑的不同可將自噬作用區分為三種類型:巨自噬 (macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和輔助蛋白媒介的細胞自噬 (chaperone-mediated autophagy，CMA)。巨自噬能將部分細胞質隔離到一種重新合成的自噬體雙層膜囊泡中，主要吞噬體積較大的胞器以及大分子蛋白質如粒線體、內質網等網狀胞器，之後閉合的自噬體與溶酶體結合，使包裹的內含物開始進行分解，所產生的大分子物質再經由膜通透酶運送到細胞質中重新利用，為養分、胺基酸等匱乏時最常引發之細胞自噬。一般所指的自噬作用即為巨自噬，為細胞中最主要的自噬形式，亦是最早在哺乳類細胞被發現。微自噬吞噬較小蛋白質，主要以溶酶體之胞膜直接內陷包覆欲分解之分子形成囊泡，過程中無自噬體形成。CMA 只能清除可溶性蛋白分子，過程為胞內可溶的蛋白分子與 chaperon 蛋白結合後

轉運到溶酶體內進行消化，此過程亦沒有涉及膜性結構的形成 (Mizushima, 2007)。

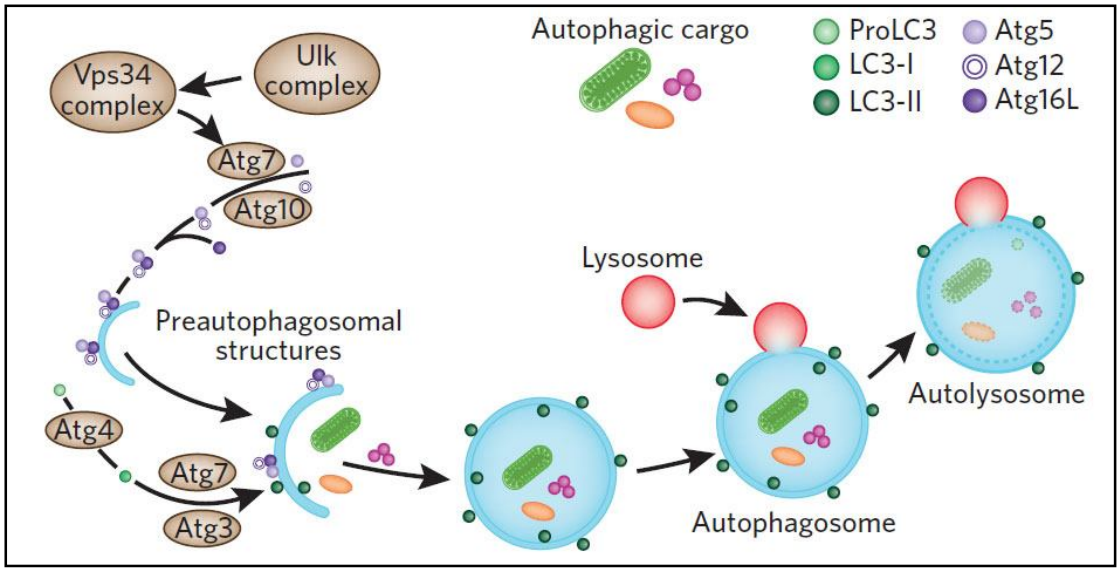
從大隅教授發現自噬作用相關基因迄今已有 30 多種 *Atg* 基因及其轉譯的蛋白參與自噬體的形成，而其過程可分為三個步驟：自噬誘導階段、自噬體形成階段以及成熟降解階段 (圖一)。在自噬誘導階段，ULK1 (酵母菌 Atg1 同源性蛋白) 複合體是自噬體形成的關鍵因子。原本抑制 ULK1 活性之 mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex-1) 與其解離，ULK1 得以與去磷酸化的 Atg13 結合進而啟動自噬體膜的形成，於是細胞質的某處開始形成一個鐮刀形雙層膜結構，稱為吞噬泡 (phagophore)。而由 Beclin 1 (酵母菌 Atg6 同源蛋白)-Vps15-Vps34 (PI3K type III) 所組成的 kinase 複合體及其他相關的調控蛋白 (如 Atg14L) 開始結合到以內質網、高基氏體、粒線體以及細胞質膜為來源的自噬體膜上，並且在 Atg9 嵌膜蛋白的作用下促進雙層膜結構不斷擴張延伸，進而產生自噬體分隔膜。緊接著在自噬體形成階段，Atg7 (E1 ubiquitin-like-activating enzyme) 將 Atg12 連接到 Atg5，之後 Atg10 (E2 ubiquitin-like-conjugating enzyme) 將 Atg12-Atg5 複合體以非共價鍵結方式再與 Atg16L 結合。Atg12-Atg5 · Atg16L 與 Atg7 和 Atg10 共價結合形成前自噬體結構 (preautophagosome)。另一方面，LC3 (酵母菌 Atg8 同源蛋白) 先經過蛋白酶 Atg4 切割，在 Atg7 與 Atg3 (E2 ubiquitin-like-conjugating enzyme) 的媒介下， LC3-I 型與 phosphatidylethanolamine 結合形成 LC3-II 型，並結合到新形成的自噬體膜上。LC3-II 型轉化是自噬體形成所必需的步驟，直至自噬體成熟形成密閉的囊泡會一直保留在自噬體膜上，因此被認為是自噬體形成的指標性分子。最後在成熟降解階段自噬體會聚集在細胞核周圍的微管組織 (microtubules)，與溶酶體融合形成自噬溶酶體 (autophagolysosome) (Mizushima *et al.*, 2011)。

細胞在缺乏營養的狀態下主要活化非選擇性的自噬作用，降解細胞質和受損的細胞胞器來提供養分以維持細胞代謝。不過在有些情況下特定胞器會進行選擇性的自噬作用。例如粒線體在能量生成過程中同時會產生活性氧(ROS)，這些 ROS 會導致粒線體 DNA 產生突變進而導致粒線體功能逐漸喪失，因此細胞為了維持正常的能量代謝，便會透過選擇性的自噬作用清除受損傷或是不需要的粒線體，此過程稱為粒線體自噬 (mitophagy)。當哺乳細胞發生粒線體自噬時，Pink1能使 Parkin (E3 ubiquitin ligase) 磷酸化，促使 Parkin 轉位到受損傷的粒線體上，之後粒線體蛋白發生泛素化修飾後與自噬受體 p62 相結合，使受損傷粒線體逐漸被自噬體所包裹 (Narendra *et al.*, 2008)；而在酵母粒線體中則是由 Atg32 與 Atg8 及 Atg11 交互作用下形成選擇性粒線體自噬途徑 (Okamoto *et al.*, 2009)。

細胞對於胞內能量平衡、胞器毀損，對外針對毒性物質、UV 照射、缺氧、微生物感染等逆境刺激下透過相對應的訊傳路徑對自噬作用進行調控。而其中關鍵調節因子之一便是 mTOR (mammalian target of rapamycin)。mTOR 廣泛存在於各種哺乳細胞中，在演化上具高度保留，對於調節細胞增殖及生長扮演重要角色。當細胞處於營養充足狀態下，此時 mTOR 處於活化態，自噬便受到抑制；一旦遭遇飢餓或逆境刺激造成 mTOR 活性下降則自噬作用便開始啟動。mTOR 能夠透過下游 PI3K-I/PKB 訊傳路徑抑制自噬作用，也能透過形成 mTORC1 複合體磷酸化 Atg13 以降低 Atg13 與 ULK1 之間的親和力。Atg1-Atg13 複合體減少便無法有效促使 Atg9 起始自噬體生成。此外研究

也顯示 mTORC1 能夠磷酸化 ULK1，導致 ULK1 從 ULK1-Atg13-FIP200 複合體解離而抑制自噬作用 (Hosokawa *et al.*, 2009)。

另一個調控自噬作用的蛋白分子為 AMPK (AMP-activated protein kinase)，AMPK 是一種細胞能量敏感因子，因此當細胞能量不足時能夠活化自噬作用。已知 AMPK 可以透過三種方式活化自噬作用，其一為磷酸化 mTOR 上游調控蛋白 TSC2 (tuberous sclerosis complex-2) 和 Raptor 來抑制 mTOR 活性，間接活化 ULK1；其二為磷酸化 ULK1 (Ser 317、Ser 555 及 Ser 777) 使其活化；最後則是磷酸化 Beclin 1 (Thr 388) 使原本與 Bcl-2 結合的狀態得以解離而產生活化 (Zhang *et al.*, 2016)。另外其他訊傳分子如 JNK (c-jun N-terminal kinase)、p53、PKC、MAPK (mitogen-activated protein kinase) 以及 NF-κB 等都可作為調控自噬作用之媒介。



圖一、自噬作用形成機制 (Fleming *et al.*, 2011)。

自噬作用與疾病關係的研究進展

自噬作用對於清除蓄積在細胞內的有害蛋白和受損胞器扮演相當重要的角色，可以阻止細胞組織慢性損傷和發生病變，也因此不正常運作的自噬作用常與人類各種的疾病有直接或間接的關連，舉凡腫瘤、神經退化疾病及心血管疾病，於是自噬作用成為疾病治療特別感興趣的標的。

一、腫瘤：

自噬作用能夠抑制某些腫瘤的發生，在多數人類乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌中發現 BECN1 基因 (表現 Beclin 1 蛋白) 產生突變，顯示自噬作用無法正常運作。其它自噬相關基因表現異常也在不同腫瘤細胞中觀察到，例如 Atg5 缺失導引發血液相關腫瘤，而在結腸癌和胃癌中的 UVRAG 基因產生突變。研究顯示自噬基因 Atg1、UVRAG 及 Bif-1 具有腫瘤抑制作用(Scott *et al.*, 2007, Takahashi *et al.*, 2007)。另一方面，自噬作用也能夠促進某些腫瘤的生長，由於惡性腫瘤通常無法形成正常的血管，導致其處於營養不良、生長因子缺乏及缺氧的環境中，因此自噬作用的活化或許能夠幫助腫瘤細胞快速生長提供能量，促進腫瘤存活。在大腸癌、肺癌細胞及子宮頸癌 HeLa 細胞中具有較高的自

噬活性，而腫瘤中心缺氧部位具有更高的自噬活性。

二、神經退化疾病：

大量突變和折疊錯誤的蛋白質在細胞內聚集是神經退化疾病發生的主要原因，而細胞自噬作用成為降解這些蛋白的唯一機制。阿茲海默患者體內自噬溶酶體形成受到抑制，使得 β-amyloid 與磷酸化 Tau 蛋白累積並導致神經纖維纏結和神經元受損。帕金森氏症患者體內 α-Synuclein 蛋白累積同樣與本身自噬能力下降有關，在家族遺傳型帕金森氏症患者發現 Pink1 與 Parkin 蛋白突變造成 mitophagy 功能受阻，受損粒線體和大量的 ROS 對神經元造成傷害。而亨丁頓氏舞蹈病 (Huntington's disease) 患者體內丁頓蛋白聚集能夠引發自噬作用過度活化，進而導致細胞凋亡蛋白酶的活化和大量粒線體的損傷 (Michalik & Van Broeckhoven, 2003)。肌萎縮性脊髓側索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 發病的部分原因也與細胞自噬作用有關，研究顯示負責調控泛素化蛋白降解的 UBQLN2 基因突變可阻礙蛋白質降解 (Deng *et al.*, 2011)。

三、心肌疾病：

心肌細胞是高度分化的终末細胞，再生能力非常有限。強化心肌細胞自噬作用可為細胞提供能量，並且清除損傷的粒線體，抑制經由粒線體路徑所誘導的細胞凋亡，而對心肌細胞產生保護作用。因此心肌细胞的自噬作用對於維持心臟功能和活力十分重要。在動物實驗的結果顯示，Atg5 基因缺失與心臟肥厚和心衰竭的發生有關，但是過度的自噬活化可能也會造成自噬性心肌細胞死亡而直接導致心衰竭 (Nakai *et al.*, 2007)。

結語

自噬作用幫助細胞在分化以及胚胎發育的過程中透過回收並清除有害的蛋白質和不再需要的胞器，維持細胞正常狀態。當面對外在逆境壓力或者處在營養缺乏狀態的時候能夠快速提供養分維持生存，此外也能夠清除外來的細菌或病毒。可以說在許多重要的生理機制中都能夠發現自噬作用的參與。大隅良典和其他人的研究，讓我們對自噬形成之分子機制有更清楚的認識，提供給後來的研究學者以另一種更深入的觀點來探討與自噬作用相關的疾病和治療方法，對人類健康及疾病具有重要涵義。

參考文獻

Deng H.X., Chen W., Hong S.T., Boycott K.M., Gorrie G.H., Siddique N., *et al*. (2011) Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature* **477**: 211-5.

Fleming A., Noda T., Yoshimori T. and Rubinsztein D.C. (2011) Chemical modulators of autophagy as biological probes and potential therapeutics. *Nature Chem Biol* **7**: 9-17.

Hosokawa N., Hara T., Kaizuka T., Kishi C., Takamura A., Miura Y., *et al*. (2009) Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell* **20**: 1981-91.

Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A., Abedin M.J., Abeliovich H., Acevedo Arozena A., *et al*. (2016) Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* **12**: 1-222.

Michalik A. and Van Broeckhoven C. (2003) Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. *Hum Mol Genet* 12 Spec No **2**: R173-86.

Mizushima N. (2007) Autophagy: process and function. *Genes Dev* **21**: 2861-73.

Mizushima N., Yoshimori T. and Ohsumi Y. (2011) The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Ann Rev Cell Dev Biol* **27**: 107-32.

Nakai A., Yamaguchi O., Takeda T., Higuchi Y., Hikoso S., Taniike M. *et al*. (2007) The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nature Med* **13**: 619-24.

Narendra D., Tanaka A., Suen D.F. and Youle R.J. (2008) Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J cell Biol* **183**: 795-803.

Okamoto K., Kondo-Okamoto N. and Ohsumi Y. (2009) Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria via selective autophagy. *Dev Cell* **17**: 87-97.

Scott R.C., Juhasz G. and Neufeld T.P. (2007) Direct induction of autophagy by Atg1 inhibits cell growth and induces apoptotic cell death. *Curr Biol* **17**: 1-11.

Takahashi Y., Coppola D., Matsushita N., Cualing H.D., Sun M., Sato Y., et al. (2007) Bif-1 interacts with Beclin 1 through UVRAG and regulates autophagy and tumorigenesis. *Nature Cell Biol* **9**: 1142-51.

Zhang D., Wang W., Sun X., Xu D., Wang C., Zhang Q., *et al*. (2016) AMPK regulates autophagy by phosphorylating BECN1 at threonine 388. *Autophagy* **12**: 1447-59.

【藥物發展新知】

神經性疼痛之藥物新知介紹

高雄醫學大學醫學研究所及藥理學科 龔健綸博士生

神經性疼痛 (Neuropathic pain):

在一些研究調查指出，全世界約有 15 億的疼痛病患，其中美國就佔了 1.16 億人口，約佔美國接近三分之一人口數量。若以此相同比例換算成台灣的疼痛病患人口數量，相信是非常可觀的。根據國際疼痛研究協會 (International Association for the study of Pain; IASP) 對於神經性疼痛的定義為神經系統之損傷或是失調所造成的疼痛，就稱為神經性疼痛[1]。依照神經系統部位不同，可在分成周邊神經性疼痛 (Peripheral neuropathic pain) 及中樞神經性疼痛 (Central neuropathic pain)。而神經性損傷所造成的神經異常的反應，就會出現幾種症狀，如：痛覺敏感 (Hyperalgesia)、觸覺痛 (Allodynia) 以及自發性疼痛 (Spontaneous pain) 等 (Table 1)[2]。痛覺敏感指的是對於痛覺反應增強，在正常不會造成疼痛的刺激下，卻會產生疼痛感覺；觸覺痛則指非傷害性的刺激卻會產生痛覺，像是輕輕的碰觸，卻會感覺到疼痛；而自發性疼痛指沒有外來的刺激，但身體卻會產生疼痛的感覺，自發性疼痛可能具有陣發性或是持續性的反應，如病人所描述，就像是灼燒的疼痛。另外，造成周邊神經性疼痛的原因，如：糖尿病、術後疼痛等，而造成中樞神經性疼痛原因可能為脊髓損傷或是多發性硬化症等疾病[3]。

Terms	Definitions	Terms	Definitions
Pain	An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage	**Nociception**	The neural process of encoding noxious stimuli
Allodynia	Pain due to a stimulus that does not normally provoke pain	**Nociceptive pain**	Pain that arises from actual or threatened damage to non-neural tissue and is due to the activation of nociceptors
Analgesia	Absence of pain in response to stimulation which would normally be painful	**Nociceptive stimulus**	An actually or potentially tissue-damaging event transduced and encoded by nociceptors
Dysesthesia	An unpleasant abnormal sensation, whether spontaneous or evoked	**Nociceptor**	A high-threshold sensory receptor of the peripheral somatosensory nervous system that is capable of transducing and encoding noxious stimuli
Hyperalgesia	Increased pain from a stimulus that normally provokes pain	**Pain threshold**	The minimum intensity of a stimulus that is perceived as painful
Hyperpathia	A painful syndrome characterized by an abnormally painful reaction to a stimulus, especially a repetitive stimulus, as well as an increased threshold	**Paraesthesia**	An abnormal sensation, whether spontaneous or evoked
Hypoalgesia	Diminished pain in response to a normally painful stimulus	**Sensitization**	Increased responsiveness of nociceptive neurons to their normal input, and/or recruitment of a response to normally subthreshold inputs
Neuropathic pain	Pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system		

Table 1. IASP definition and assessment of sensory symptoms or signs in neuropathic

Gabapentinoid 藥物治療潛力:

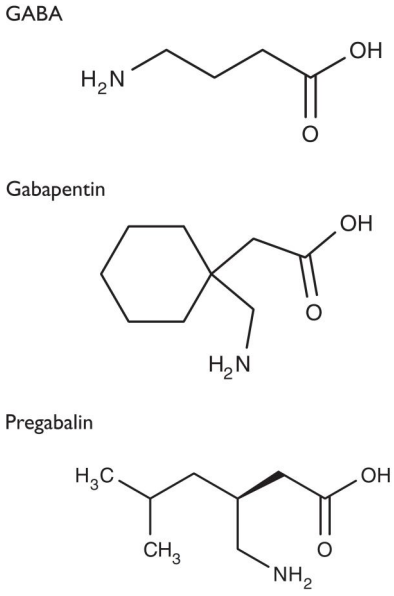


Figure 1.
GABA、Gabapentin 以及 Pregabalin 結構式[5]。

Gabapentinoid 藥物有 Pregabalin 以及 Gabapentin，兩個藥物之化學結構相似，都屬於 GABA (γ-aminobutyric acid) 的類似物[5]。GABA 是中樞神經系統主要的抑制性神經傳導物質，而當 GABA 失調時就會造成癲癇的產生。Gabapentin 一開始主要是設計作為具有親脂性的 GABA 的類似物，使其更容易進入到中樞神經系統並減緩癲癇[6]。而在大規模的抗癲癇的臨床試驗後，在 1993 年 FDA 就批准 Gabapentin 作為治療癲癇之藥物。在臨床使用過程中，更進一步的發現 Gabapentin，可用來治療慢性疼痛以及行為障礙，在 1995 年，由 Mellick 研究團隊發表了第一篇，抗癲癇藥物 Gabapentin 具有減緩疼痛的效果[7]。並且在 2002 年 FDA 就批准 Gabapentin 也能作為帶狀疱疹神經痛藥物。而 Pregabalin 則是進一步改善了 Gabapentin 特性的藥物，在臨床使用中，不論是抗癲癇還是治療神經性疼痛的效果都比 Gabapentin 更加出色[6]。

雖然 Pregabalin 還是 Gabapentin 其化學結構都與 GABA 類似，但是這兩個藥物對於 $GABA_A$ 還是 $GABA_B$ 的受體皆沒有顯著性的作用。研究結果發現，Pregabalin 與 Gabapentin 主要是作用於電位依賴型的鈣離子通道 $\alpha_2\delta$ 次單元，其中又以 $\alpha_2\delta$-1 比 $\alpha_2\delta$-2 親和力更高，而 $\alpha_2\delta$-3 則是沒有影響[5]。而在電位依賴型的鈣離子通道，由 α_1 次單元負責離子通道的形成，而 $\alpha_2\delta$、β 以及 γ 次單元則是與離子通道的活化相關[8]。由此可以知道，Gabapentinoid 藥物其抗疼痛作用，主要是透過減少鈣離子流入細胞中，減少細胞的膜電位，進而減少訊息傳遞，達到抑制疼痛的效果。

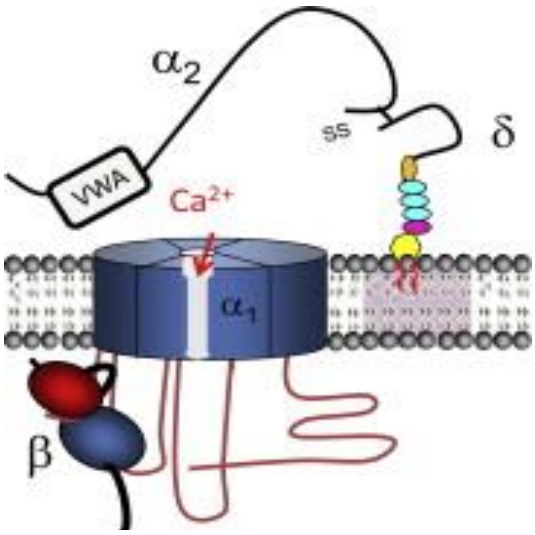


Figure 2.
電位依賴型鈣離子通道結構圖[4]。

在許多神經性疼痛的研究中，在周邊神經系統的背根神經節及脊髓都可以發現到 $\alpha_2\delta$ 次單元在基因及蛋白質表現量皆有增加[9]。而且，不論是過度表現或基因剔除 $\alpha_2\delta$ 次單元，都可以發現 $\alpha_2\delta$ 次單元與疼痛的產生相關[10, 11]。在神經損傷中，重複給予 Pregabalin 或 Gabapentin 進行治療，可

以使$\alpha_2\delta$次單元表現量下降。$\alpha_2\delta$次單元並不僅會表現在周邊神經組織或脊髓，甚至在中樞腦部區域也會過度增加表現，如：背側縫神經核 (Dorsal raphe)、中腦導水管周圍灰質 (Periaqueductal gray)、藍斑核 (Locus coeruleus) 以及杏仁核 (Amygdala)[12, 13]。在老鼠神經損傷的研究中，即時給予 Gabapentinoid 藥物可以減緩中樞敏感化以及抑制前額皮層過度反應，達到止痛效果。此外，Morgado 以及 Wang 團隊也發現，在中腦導管周圍灰質和前扣帶皮質 (anterior cingulate cortex) 組織，Gabapentinoid 藥物可以抑制神經損傷所誘導之 FOS 蛋白質表現[14, 15]。由這些研究就可以知道 Gabapentinoid 藥物能恢復神經病變後神經元的過度活動。另外，Gabapentinoid 也能抑制微膠細胞 (Microglia) 的活化以及降低促發炎細胞激素表現[16]。在坐骨神經慢性壓迫損傷的動物實驗，指出 Pregabalin 能抑制背根神經節過度活化的 TNF-α 表現。相似的結果，也可以在脊神經結紮的動物觀察到經治療後，減少 TNF-α、IL-6 以及 IL-1β 其蛋白質表現量，其原因可能是促進抗發炎反應的 IL-10 增加[17]。然而，在周邊神經損傷動物研究中，指出在神經損傷後第一天，給予 Gabapentin 治療，反而增加促發炎細胞激素 TNF-α 以及 IL-1β 其表現量，而且抑制抗發炎反應 IL-10 表現量[18]。

雖然$\alpha_2\delta$次單元對於 Gabapentinoid 藥物持續作用很重要，也已經知道 Pregabalin 與 Gabapentin 不會作用於 $GABA_A$ 或 $GABA_B$ 受體，也不會影響 GABA 吸收轉運蛋白[13]。但是根據文獻，給予高劑量的 Gabapentinoid 可以促進脊髓上的反應，控制下行性 (descending) 的疼痛反應。研究成果亦指出，在腦室給予高濃度的 Gabapentinoid 藥物能透過作用於藍斑核，使脊髓內的正腎上腺素上升，而靜脈注射也可以得到相似的結果[19, 20]。而人體上也有觀察到，給予 Gabapentin 治療後，在脊髓液可以觀察到正腎上腺素的增加[21]。另外，脊髓神經結紮動物實驗中亦觀察到，在給予高濃度 Gabapentin 後，伏隔核中的多巴胺 (dopamine) 會上升[22]。 Gabapentinoid 會使藍斑核中 glutamate 增加，使下行性痛覺系統中 PKA 依賴性 GABA 活性下降[23, 24]。然而，上述機轉是透過即時給予高劑量的 Gabapentinoid 藥物作用，控制下行性疼痛，但是目前還沒證實，是否以較低劑量且長期治療也有類似效果。

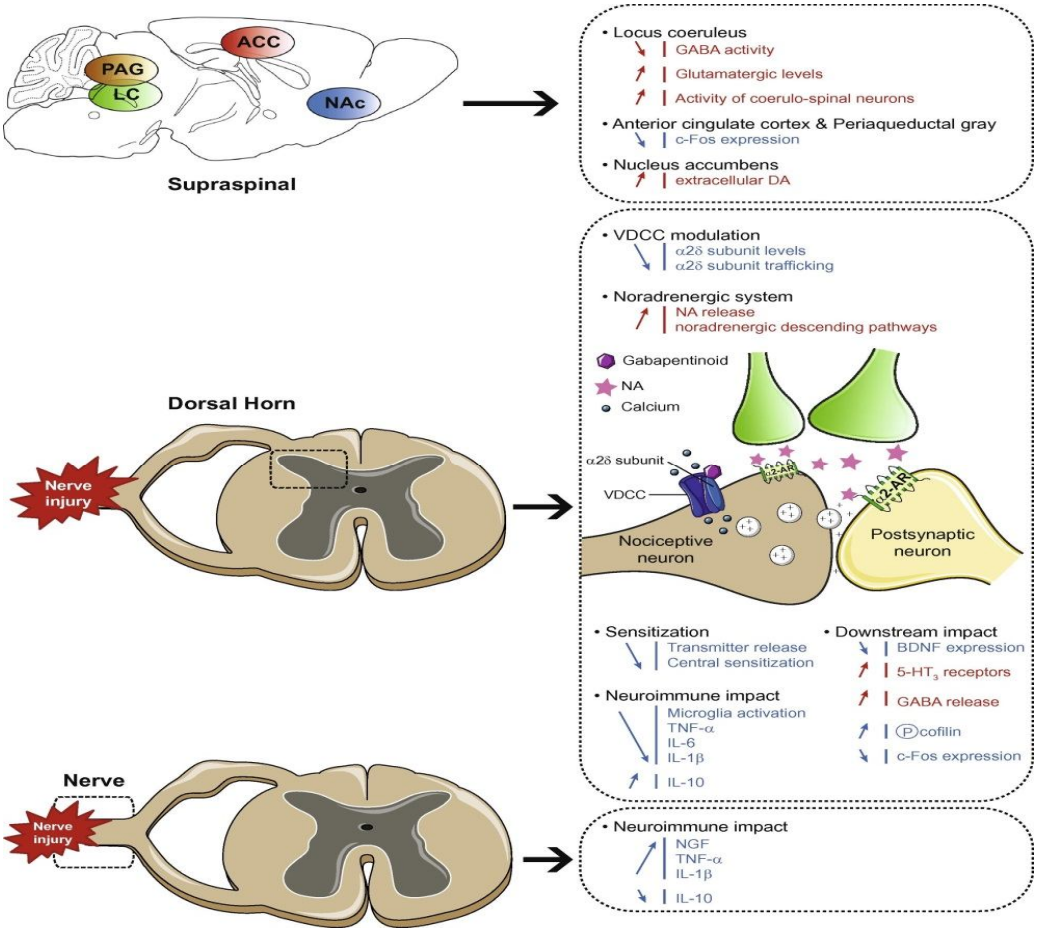


Figure 3.
Gabapentinods 作用於神經性疼痛。紅色部分代表快速給予 Pregabalin 或 Gabapentin 的結果;藍色部分則代表長期治療結果。由此圖可以知道，Gabapentinods 主要是針對 $\alpha_2\delta$-1 次單元，當 Gabapentinods 結合到此次單元，能減緩興奮性的神經傳導物質釋放以及降低中樞的敏感性。另外，也會促進正腎上腺素釋放、減少微膠細胞的活化、減少發炎相關蛋白表現，上述內容是整理目前在動物實驗上所觀察到藥物 Gabapentinods 抑制神經性疼痛之機轉[2]。

結論:

目前為止，美國 FDA 通過 Pregabalin 與 Gabapentin 這兩個藥物所治療的疾病以及建議劑量表格所示 (Table 2)。抗癲癇藥－Gabapentinods 和抗憂鬱藥仍然是非常好用於治療神經性疼痛的第一線用藥，雖然尚未有更一步的釐清其藥物更詳細的緩解疼痛的機轉。另外，雖然抗憂鬱藥與抗癲癇藥抑制疼痛的原因有所不同，但是還是有彼此類似的作用(Table 3)。而現今臨床治療神經性疼痛，並沒有依其病徵、病因及神經疼痛嚴重程度，選擇對病人而言最適當的治療方式。但若能找到一種標準，規劃病人所適合之醫療方式，相信不論是對病人還是醫療資源都很有幫助。

Medication	Indication	Initial Dose	Maximum Dose
Pregabalin	Fibromyalgia	75 mg twice a day	225 mg twice a day
	→May increase dose to 150 mg twice a day within 1 week. There is no evidence that doses of 600 mg per day provide any additional benefit.		
	Neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy	50 mg 3 times a day	100 mg 3 times a day
	→May increase dose to 100 mg 3 times a day within 1 week. There is no evidence that doses of 600 mg per day provide any additional benefit.		
	Partial seizures, adjunct therapy	150 mg per day	600 mg per day
	→Adjust dose based on patient response and tolerability. Take in 2 or 3 divided doses.		
	Postherpetic neuralgia	150 mg per day	600 mg per day
	→May increase dose by 300 mg per day within 1 week. Further dose increases may be made after 2 to 4 weeks if there is insufficient pain relief. Take in 2 or 3 divided doses.		
	Neuropathic pain associated with spinal cord injury	150 mg per day	600 mg per day
	→May increase dose to 300 mg per day within 1 week. Further dose increases may be made after 2 to 3 weeks if there is insufficient pain relief. Take in 2 or 3 divided doses.		
Gabapentin (Neurontin®)	Partial seizures, adjunct therapy	300 mg 3 times a day	600 mg 3 times a day
	→The maximum time between doses should not exceed 12 hours.		
	Postherpetic neuralgia	Day 1: 300 mg once; Day 2: 300 mg twice a day; Day 3: 300 mg 3 times a day	600 mg 3 times a day
	→Titrate as needed for pain relief.		
Gabapentin (GraliseTM)	Postherpetic neuralgia	Day 1: 300 mg once; Day 2: 600 mg once; Days 3 through 6: 900 mg once a day	1800 mg once a day
	→Further dose increases may be made. Days 7 through 10: 1200 mg once a day; Days 11 through 14: 1500 mg once a day; Day 15 and beyond: 1800 mg once a day.		
Gabapentin XR (Horizant®)	Restless leg syndrome (RLS)	600 mg once a day	600 mg per day
	→Take with food around 5:00 p.m.		
	Postherpetic neuralgia	600 mg once a day in the morning	600 mg twice a day
	→May increase dose to 600 mg twice a day on day 4.		

Table 2. Pregabalin & Gabapentin: U.S. Food and Drug Administration approved indications and most common dosages for use in adults

	Antidepressants	Long-term gabapentinoids	Acute gabapentinoids
Monoaminergic component			
Descending NA pathways	yes		yes
Peripheral NA	yes	n.d.	n.d.
α_2-AR	yes		yes
β_2-AR	yes		n.d.
Opioidergic component			
DOP and/or MOP	yes	no	no
Neuroimmune component			
TNFα	yes (*supraspinal/DH/DRG*)	yes (*DH/nerve/DRG*)	
NFκB	yes (*supraspinal*)	n.d.	
IL-1β	yes (*supraspinal*)	yes (*DH*)	n.d.
IL-6	n.d.	yes (*DH*)	
IL-10	n.d.	yes (*DH/nerve*)	
Microglia activation	n.d.	yes (*DH*)	
Excitatory and inhibitory transmission			
EAATs	yes (*DH*)	yes (*DH*)	yes (*supraspinal*)
Central sensitization	yes (*DH*)	yes (*DH*)	n.d.
GABAergic system			
$GABA_B$ receptors	yes (*DH*)	n.d.	n.d.
GABA release	n.d.		yes (*supraspinal/DH*)
α2δ subunit modulation			
Levels	no	yes	n.d.
Trafficking	no	yes	

Abbreviations: AR, adrenoceptor; DH, dorsal horn; DOP, delta opioid; DRG, dorsal root ganglia; EAAT, excitatory amino acid transporters; GABA, gamma-aminobutyric acid; IL, interleukin; MOP, mu opioid; n.d., not described; NA, noradrenaline; NFκB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; TNF, tumor necrosis factor.

Table 3. Compared mechanisms for antidepressants and gabapentinoids

參考文獻

1. Xie K, Qiao F, Sun Y, Wang G, Hou L. Notch signaling activation is critical to the development of neuropathic pain. BMC Anesthesiol. 2015;15:41.
2. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. **Neuroscience**. 2016;338:183-206.
3. Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. Pain Pract. 2008;8(1):45-56.
4. Dolphin AC. The alpha2delta subunits of voltage-gated calcium channels. Biochim Biophys Acta. 2013;1828(7):1541-9.
5. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and alpha 2 delta-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. Pharmacol Res Perspect. 2016;4(2):e00205.
6. Dworkin RH, Kirkpatrick P. Pregabalin. Nat Rev Drug Discov. 2005;4(6):455-6.
7. Mellick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. J Pain Symptom Manage. 1995;10(4):265-6.
8. Arikkath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. Curr Opin Neurobiol. 2003;13(3):298-307.
9. Xiao W, Boroujerdi A, Bennett GJ, Luo ZD. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy: analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. Neuroscience. 2007;144(2):714-20.
10. Li CY, Zhang XL, Matthews EA, Li KW, Kurwa A, Boroujerdi A, et al. Calcium channel alpha2delta1 subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. Pain. 2006;125(1-2):20-34.
11. Patel R, Bauer CS, Nieto-Rostro M, Margas W, Ferron L, Chaggar K, et al. alpha2delta-1 gene deletion affects somatosensory neuron function and delays mechanical hypersensitivity in response to peripheral nerve damage. J Neurosci. 2013;33(42):16412-26.
12. Taylor CP, Garrido R. Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) type 1 protein. Neuroscience. 2008;155(2):510-21.
13. Mico JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: alpha(2)delta as a therapeutic target in anxiety. CNS Drugs. 2012;26(8):637-48.
14. Morgado C, Terra PP, Tavares I. Neuronal hyperactivity at the spinal cord and periaqueductal grey during painful diabetic neuropathy: effects of gabapentin. Eur J Pain. 2010;14(7):693-9.
15. Wang TX, Yin D, Guo W, Liu YY, Li YD, Qu WM, et al. Antinociceptive and hypnotic activities of pregabalin in a neuropathic pain-like model in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2015;135:31-9.
16. Wodarski R, Clark AK, Grist J, Marchand F, Malcangio M. Gabapentin reverses microglial activation in the spinal cord of streptozotocin-induced diabetic rats. Eur J Pain. 2009;13(8):807-11.
17. Lee BS, Jun IG, Kim SH, Park JY. Intrathecal gabapentin increases interleukin-10 expression and

inhibits pro-inflammatory cytokine in a rat model of neuropathic pain. J Korean Med Sci. 2013;28(2):308-14.

18. Camara CC, Ramos HF, da Silva AP, Araujo CV, Gomes AS, Vale ML, et al. Oral gabapentin treatment accentuates nerve and peripheral inflammatory responses following experimental nerve constriction in Wistar rats. Neurosci Lett. 2013;556:93-8.
19. Tanabe M, Takasu K, Takeuchi Y, Ono H. Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. J Neurosci Res. 2008;86(15):3258-64.
20. Hayashida K, Obata H, Nakajima K, Eisenach JC. Gabapentin acts within the locus coeruleus to alleviate neuropathic pain. Anesthesiology. 2008;109(6):1077-84.
21. Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. Anesthesiology. 2007;106(3):557-62.
22. Xie JY, Qu C, Patwardhan A, Ossipov MH, Navratilova E, Becerra L, et al. Activation of mesocorticolimbic reward circuits for assessment of relief of ongoing pain: a potential biomarker of efficacy. Pain. 2014;155(8):1659-66.
23. Yoshizumi M, Parker RA, Eisenach JC, Hayashida K. Gabapentin inhibits gamma-amino butyric acid release in the locus coeruleus but not in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury in rats. Anesthesiology. 2012;116(6):1347-53.
24. Suto T, Severino AL, Eisenach JC, Hayashida K. Gabapentin increases extracellular glutamatergic level in the locus coeruleus via astroglial glutamate transporter-dependent mechanisms. Neuropharmacology. 2014;81:95-100.

【新人介紹】

台北醫學大學醫學系藥理學科

陳俊翰 助理教授

陳俊翰博士為台北醫學大學醫學系藥理學科 2016 年 3 月起新聘任之助理教授。陳博士 2005 年畢業於台灣大學藥學系，爾後在台大藥理所鄧哲明教授的指導下取得博士學位。

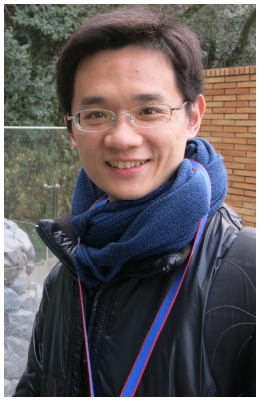
博士班期間，陳博士著重於抗癌新藥研發的訓練，探討中草藥與小分子藥物之抗癌機轉。陳博士在 2008 年獲得教育部學海飛颺計畫補助，於美國俄亥俄州立大學陳慶士教授實驗室進行兩年訓練，對於 cancer epigenetics、HDAC inhibitors 有相當深入的了解。畢業後陳博士繼續於鄧哲明教授實驗室進行博士後研究工作，針對肝癌標靶藥物-sorafenib 以及新穎 HDAC 抑制劑-MPT0E028 合併使用的效果評估與機轉探討。陳博士於 2014 年加入北醫大閻雲校長實驗室，研究新穎性 FGFR 抑制劑對於膀胱癌之抗癌效果評估與機轉探討。

陳博士實驗室目前研究方向之一為探討 FGFR 抑制劑所引起細胞自噬反應之機轉探討；並且研究該種類藥物可能產生抗藥性之原因。此外，細胞自噬反應對於癌症化療與標靶藥物之抗藥性產生有關，陳博士實驗室目前正在研發干擾自噬反應之藥物，期望能夠克服抗藥性的問題。

【新人介紹】

馬偕醫學院 醫學系 生理學群

何昱征 助理教授



何昱征博士為馬偕醫學院醫學系生理學群 2016 年 2 月起新聘任之專任助理教授。2015 年，何博士於台灣大學醫學院藥理學研究所邱麗珠教授指導下畢業。畢業後繼續於台灣大學醫學院藥理學研究所擔任博士後研究員。

博士期間主要研究主題為神經痛之病生理機轉。以神經痛動物模式(spinal nerve ligation)為基礎，運用電氣生理學技術來探討中腦環導水管灰質區(periaqueductal gray)神經元對於慢性疼痛之調控。透過了解慢性疼痛之病生理機制，找出腦內失衡之分子標的，而後透過藥理學方式緩解神經性疼痛症狀。研究結果顯示，主導止痛之中腦神經元於慢性疼痛狀態下發生神經元可塑性缺失，此病生理機轉貢獻於長期神經痛之行為表徵。

博士後研究期間，研究主題主要是結合電生理與特定神經標定方式，探討神經路徑中(spinal dorsal horn-rostroventral medulla-periaqueductal gray)，主宰痛覺之神經元活性與動物神經痛症狀之相關連性。

何博士實驗室目前研究方向為"壓力誘導行為失調之機制-由細胞 phenotype 到動物行為之連結。"透過電氣生理學與分子生物學研究法，找出職司行為失調之神經元，其 phenotype 與表現出行為失調之相關性。透過深入了解壓力導致的行為失調機制，未來可藉由特定標的分子來進行治療策略研發與藥物設計。

【學術會議、演講與活動】

15th Annual Congress of International Drug Discovery Science & Technology – Japan 2017
July 25-27, 2017, Osaka, Japan
http://www.iddst.com/iddstjapan2017/default.asp

13th European Congress of Clinical Pharmacology and Therapeutics - EACPT 2017
June 24–27 2017, Czech Republic, Prague
http://eacpt2017.org/

9th World Congress on Pharmacology
August 07-09, 2017, Paris, France
http://pharmacology.pharmaceuticalconferences.com/organizing-committee.php

8th World Congress on Toxicology and Pharmacology
April 13-15, 2017, Dubai, UAE
http://toxicology-pharmacology.conferenceseries.com/

13TH congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT).
June 24-27, 2017, Prague, Czech Republic
http://eacpt2017.org/

6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2017
May 21-24, 2017, Stockholm, Sweden
http://pswc2017.fip.org/

World congress on Pharma and Advanced Clinical Research, Pharmacon-2017
November 6-8, 2017, Sigapore
http://pharma.conferencesus.com/

Second International Convention IMMUNOPHARMACOLOGY–VACCIPHARMA 2017
June 25-29, 2017, Varadero beach, Cuba
http://www.immunovaccipharmacuba.com/en/invitation

【儀器設備及試劑新知】

AXION BIOSYSTEMS

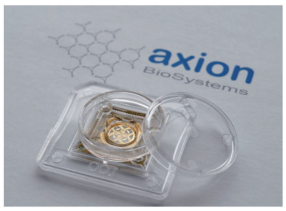
微電極陣列電生理系統

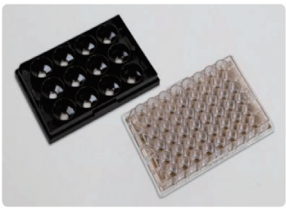
離體神經網路細包活性生理研究・心臟疾病模型・藥物毒理安全評量

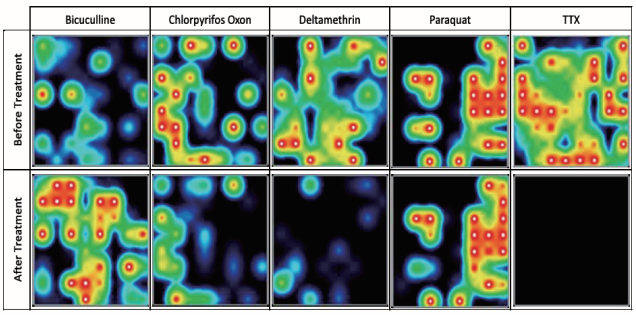
- 供系統階層毒性測試與藥物篩檢之高產出電生理系統
- 提供電生理研究彈性規模解決方案
- 單孔64ch Muse系統：完全整合刺激與記錄於單一培養孔--減低MEA研究之成本與複雜度
- 多孔768ch Maestro系統：前所未有大尺度，成就神經與心臟網路之離體分析。

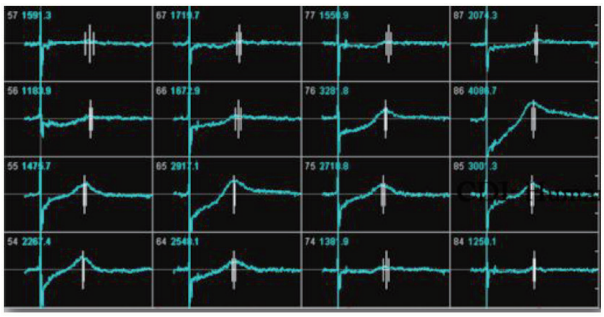
應用：
- 心臟與神經毒性測試
- 臨床前藥物篩檢
- 表型疾病模型
- 幹細胞研究

特性：
- Muse：64頻道單孔系統
- Maestro：768頻道多孔系統
- 同時刺激與記錄
- 符合SBS多孔MEA板
- 親和易用軟體









TBSI

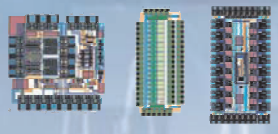
Developing Tethered and Wireless Solutions for Neurophysiology

神經生理研究之客製化電子積體元件

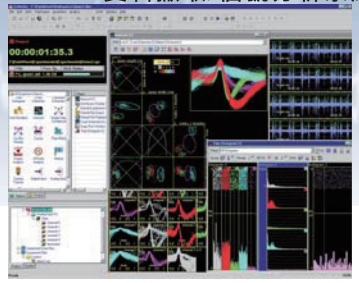
TBSI (Triangle BioSystems, Inc)專業致力於開發並製造積體生物電子元件及儀器設備。其應用於從腦內或從腦外刺激並擷取神經活性之技術，一向引領該專業領域。

他們設計並生產之專利、摻和信號積體電路及相關系統，同時嘉惠學術研究者及商用新猷研究開發者。

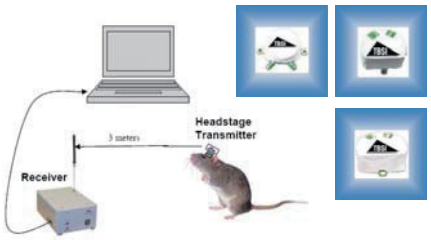
TBSI提供高性能繫線及無線監測系統解決方案以肆應當今日新月異、蔚然大器之神經生理研究。其神經生理研究產品包括：

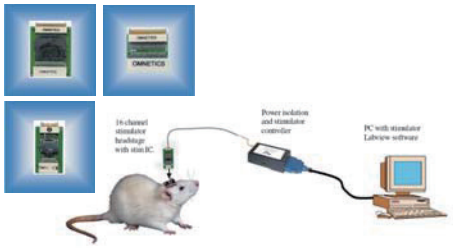


SciWorks資料擷取/信號分析系統



A. 無線遙測記錄系列
- 4頻道無線放大/發射子
- 15頻道無線放大/發射子
- 31頻道無線放大/發射子
- 無線前級接收器





B. 繫線監測記錄系列
- 8或16頻道繫線放大子
- 34頻道繫線放大子
- 主動增益微電極陣列子

日龍儀器股份有限公司 UPWARDS BIOSYSTEMS, LTD.

106 台北市復興南路2段237號8樓之8
電話: 02-27555811 傳真: 02-27557566
E-mail: ubl@ms9.hinet.net

404 台中市市政路500號15樓之8
電話: 04-22543695 傳真: 04-22540617
http://www.upwards.com.tw

813 高雄市左營區太華街278號
電話: 07-5590250
傳真: 07-5590251

【徵才資訊-教職】

慈濟大學藥理學科	
職位	助理教授以上 （藥學儲備師資）
資格條件:	1.具備國內外藥學科學領域博士學位(Ph.D.)或臨床藥學博士(Pharm.D.) 2.具有部定教師資格。 3.領有醫師或藥師證書。 4.具備「財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會」認證之臨床師資或具臺灣臨床藥學會頒發之有效醫院藥學實習指導藥師。 5.副教授以上資格優先聘用
國立陽明大學臨床醫學研究所	
職位	專任教師
資格條件:	The Institute of Clinical Medicine of National Yang Ming University invites applications for research and teaching positions at the level of assistant professor, associate professor or full professor. Candidates must possess the academic degree(s) of MD PhD or PhD (awarded after 2004) from universities accredited by the Ministry of Education, Taiwan. The candidates research background and expertise must be in one of these five fields: 1 Cancer 2 Genetics / Epidemiology 3 Infectious disease / Immunology 4 Stem cell biology 5 Cardiovascular disease Applicants should submit 2 recommendation letters and the followings: 1 The rank of position applied (Assistant Professor, Associate Professor or Professor) 2 Curriculum vitae 3 Proof of MD PhD or PhD degree(s) awarded 4 Complete publication list 5 Reprints of SCI publications published in last 5 years 6 Statement of research and teaching plans in the future Please address all correspondence (before December 31, 2016) to Professor and Director, Teh-Ying Chou, MD, PhD, Institute of Clinical Medicine, National Yang Ming University No.201, Sec.2, Shih-Pai Rd. Peitou, Taipei, 11221 TAIWAN e-mail: tychou@vghtpe.gov.tw
國立陽明大學醫技系	
職位	專任教師 3 名
資格條件:	2.應徵資格：具生物醫學相關科系博士學位，及二年以上（含）博士後工作經驗，符合下列條件之一者: (1)具生物科技產業相關經驗與想望的教師，能建立研發團隊。 (2)專長為檢驗試劑開發的相關領域，如蛋白質分析、蛋白體分析、基因體分析、系統生物學等。 (3)研究興趣為感染性疾病、癌症、新陳代謝疾病等領域。 (4)於生物醫學相關領域，具備優良研究成果，能參與醫技領域課程之教學。 3.申請資料：(1)申請函(2)履歷及著作目錄(3)代表作數篇抽印本(4)簡短研究構想書(5)教學構想及大綱(6)三封推薦函 (1)~(5)項以電子檔方式寄至cftsai2@ym.edu.tw 4.申請日期：即日起（105年11月起）至額滿為止 5.收件地址：112北市北投區立農街2段155號（應徵專任教師) 國立陽明大學醫學生物技術暨檢驗學系暨研究所 蔡有光系主任 收 7.承辦人電話：02-2826-7000分機5319 傳真：02-28264092 E-mail: cftsai2@ym.edu.tw 蔡助教

國立陽明大學生物醫學工程學系

職位	專任教師
資格 條件:	一、徵聘職務：助理教授（含）以上壹名 二、應徵資格 1.學歷：具教育部認可之國內外大學博士學位。 2.專精領域：電機、電子、光學、影像技術、材料、組織工程、生命科學等相關領域 3.條件： (1)具備獨立研究能力並有研究成果發表於國際期刊 (2)具教學熱枕，能參與系上教學與服務 (3)具備英語授課能力 (4)具團隊合作精神，能參與整合型研究計畫 三、收件日期：自即日起至106年1月23日止 四、擬起聘日期：106年8月1日 五、檢附資料： 1.申請信函（需註明應徵職務名稱及中文姓名） 2.個人履歷、學經歷證書影本（如已具教育部訂證書請檢附影本，如為國外學歷者，必須加蓋經我國駐當地國之駐外單位驗證戳記） 3.未來從事與生物醫學工程領域相關之研究計畫及教學計畫 4.著作目錄及最近三年代表著作抽印本（影本） 5.推薦函三封（內含推薦者姓名、地址、電話及E-mail address，請推薦人彌封後以紙本方式逕寄至本系） 6.可開授課程之教學計劃及相關教學經驗 7.其他有助於申請之資料（如成績單、得獎或專利等等） 六、聯絡方式 收件地址：11221 台北市北投區立農街二段155號 國立陽明大學 生物醫學工程學系 張雁茹小姐 收 聯絡人：張雁茹小姐 聯絡電話：(02)2821-8980 轉5027 E-mail: pennychang@ym.edu.tw 傳真：(02)2821-0847

國立陽明大學物理治療暨輔助科技學系

職位	專任教師 1 名
資格 條件:	國立陽明大學物理治療暨輔助科技學系徵人啟事 誠 徵 一、徵聘職務：助理教授(含)資格以上專任教師 壹 名 二、應徵資格： 1.學歷：具博士學位。 2.領域：物理治療等相關領域。 3.條件： (1)應參與教學與服務，具教學服務熱忱。 (2)具備獨立研究能力，有優良研究成果。 (3)具團隊合作精神，能參與整合型研究計畫。 三、檢附資料： 1.個人履歷（註明電子郵件信箱及聯絡電話）。 2.學經歷證書影本（如已具教育部定證書請檢附影本；如為國外學歷者，必須已加蓋經我國駐當地國之駐外單位驗證戳記 3.未來擬從事與物理治療或輔助科技領域相關之教學計畫、可任教課目、研究計畫。 4.著作目錄及最近五年代表著作抽印本(影本)。 5.推薦函3封。 四、截止日期：自即日起至105年 12月 31日（以郵戳為憑）。 五、聯絡方式： 1.收件地址：112台北市北投區立農街二段155號 國立陽明大學物理治療暨輔助科技學系 蔡美文主任 收 2.聯絡電話：（02）2826-7356　傳真：（02）2827-0140 3.電子郵件信箱：yfchan@ym.edu.tw

國立陽明大學微生物及免疫學研究所誠徵病毒學老師

職位	專任教師 1 名
資格 條件:	陽明大學 微生物及免疫學研究所誠徵 一、師資名額：病毒學老師乙名 二、應徵資格：具博士學位及兩年（含）以上博士後研究經驗，具有病毒學相關研究之訓練。曾從事醫學相關領域者為佳，應徵者需執行病毒學之教學與研究。 三、檢具資料： 1.個人資料（含學、經歷） 2.著作目錄及代表著作數篇之pdf檔 3.推薦函三封（由推薦人逕寄至lhhwang@ym.edu.tw） 4.研究及教學計畫書 5.其他教學、研究、服務有助審查資料之佐證資料 6.以上資料請轉存成pdf檔，寄至 黃麗華所長信箱（lhhwang@ym.edu.tw） 連絡電話：(02) 2826-7114 所辦信箱：imi@ym.edu.tw 四、申請日期：即日起 至 106年1月31日止。 五、其他注意事項：逾期者恕不受理；經審查合格者擇優通知面談及舉辦公開演講。

國立陽明大學傳統醫藥研究所

職位	專任教師一名
資格 條件:	一、應徵資格：具以下資格其中之一 1.具國內、外醫藥、理工、生命科學相關領域博士學位與中醫師執照，專長於傳統醫藥學相關領域。有中醫藥轉譯醫學研究背景尤佳。 2.具中醫師執照並有助理教授以上資格者。 二、應徵名額：乙名。 三、專長領域：中醫藥相關領域教學與研究。 四、應徵職級：專任助理教授以上。 五、起聘日期：最快民國106年8月1日起。 六、應徵應備文件： 1.個人履歷表(須含學經歷、專長領域、研究方向) 2.學術論文著作 3.擬教授之課程(須含課程大綱、授課進度表) 4.推薦函三封 七、收件截止日期：民國105年12月31日。 八、上述資料請以掛號寄 112台北市北投區立農街二段155號國立陽明大學傳統醫藥研究所收或以電子檔寄ymtmi@ym.edu.tw(信封或主旨請註明應徵專任教師) 九、聯絡人：陳玉璇 專案組員 電話 02-28223464

國立陽明大學徵求護理學院院長啟事

職位	院長
資格 條件:	一、本學院設有護理學系、臨床護理研究所及社區健康照護研究所，培育具有科學與人文素養、創新能力與國際觀的卓越護理專業與領導人才。 二、護理學院院長候選人應具備下列各項條件： (一)具護理師執照及護理專業相關之經驗。 (二)具教授資格。 (三)對護理教育具前瞻性理念及熱忱。 (四)具傑出之學術成果。 (五)具卓越之行政領導及協調溝通能力。 三、推薦辦法： (一)自薦或由他人推薦。 (二)請提供基本資料(需附學經歷證明文件、教授證書、著作目錄)、 自薦函或至少一封推薦函、治院理念及對本院未來發展的構想書等資料， 於民國106年2月6日(一)(以郵戳為憑)， 掛號寄至：11221台北市北投區立農街二段一五五號 「國立陽明大學護理學院院長遴選委員會」收。 四、如有聯絡或詢問事項可洽本學院黃強專案組員。 電子信箱：chuang2@ym.edu.tw 聯絡電話：(02)2826-7000分機5132 傳　真：(02)2820-2487 五、有關本護理學院相關訊息可至學院網址查詢http://son.web.ym.edu.tw/ 國立陽明大學護理學院 院長遴選委員會 啟 105年11月29日

國立臺灣大學醫學院 藥理學(科)研究所	
職位	助理教授/副教授/教授
資格條件:	1、應徵資格： (1)具有生物醫學相關領域之博士學位 (2)博士後研究經驗至少一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 2、檢具資料：（紙本或電子檔） (1)詳細履歷表及自傳（含完整著作目錄、學經歷證件影本、學術成就、重要獲獎記錄及有助於瞭解申請者之資料） (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)推薦函三封（請推薦人逕送甄選委員會） (5)五年內1~5篇代表著作(電子檔) 3、來函請寄：10051台北市仁愛路一段一號11樓 臺大醫學院藥理學科 新聘教師甄選委員會 4、預定起聘日期：107年2月1日 （實際起聘日期依本校新聘教師作業程序而定） 5、聯絡人：張雅玲小姐 E-mail ：pharm@ntu.edu.tw 電話：886-2-23123456轉88462 傳真：886-2-23915297
國立成功大學醫學院生理學研究所	
職位	專任助理教授　1名
資格條件:	1. 專長在消化系統、呼吸系統、內分泌及生殖、腎臟或其他生理學相關領域，具有國內外大學博士學位或醫學士學位，並有二年以上博士後研究經驗之年輕有研究潛力者。 2. 需有良好的中文或英語授課能力。 意者請檢附履歷、自傳、學經歷證明影本（外國學歷需經認證)、五年內著作目錄、推薦函三封及未來教學研究計畫等資料，於106年1月20日前，寄至：台南市大學路一號 國立成功大學醫學院生理學研究所，或是e-mail至em75420@email.ncku.edu.tw，相關資料請參考本所網頁(http://phys.med.ncku.edu.tw/)

【徵才資訊-研究助理】

中國醫藥大學醫學系微生物與免疫學科李珍珍老師	
職位	研究助理
資格 條件:	(1)學歷科系:生物醫學相關研究所畢業 (2)工作態度:認真負責、對免疫研究有興趣者 ●工作內容：分子生物實驗、細胞訊息實驗、免疫實驗、動物實驗 ●工作待遇：依科技部規定敘薪 ●工作地點：中國醫藥大學微免科 ●應徵方式：電洽、函寄、E-mail（註明應徵專任研究助理） (1)地址：台中市學士路 91 號癌症大樓 7 樓收 (2)TEL：04-22052121 ext 7717 (3)E-mail：leechenchen@mail.cmu.edu.tw (4)聯絡人: 張譽迪同學 ●所需資料：(1)履歷表(2)自傳(3)畢業證書（4）並註名 1～2 位推薦人 發佈日期：2016-12-09 00:00:00 聯絡人：張譽迪 聯絡電話：04-22052121 ext 7717
國立陽明大學微生物及免疫學研究所張佩靖老師	
職位	研究助理
資格 條件:	[工作地點] 國立陽明大學 傳統醫學大樓乙棟 3 樓 R306 [工作內容] 癌症之附基因體調控相關研究 [徵求條件] 生物、醫學相關科系碩士畢業 需有細胞培養及基礎分生實驗經驗，有動物實驗經驗為佳 對實驗有熱忱，具有責任心 [薪資待遇] 比照國科會 [工作日期] 錄用後起聘 [應徵方式] 聯絡人: 張佩靖 老師 Tel: (02) 2826-7111 E-mail: pcchang@ym.edu.tw 意者請將個人簡歷及相關資料以電子郵件方式傳送到張佩靖老師之信箱 發佈日期：2016-12-08 00:00:00 聯絡人：張佩靖 老師 聯絡電話：(02) 2826-7111 相關網址：http://imi.web.ym.edu.tw/bin/home.php

高雄長庚紀念醫院醫研部 基蛋體核心實驗室	
職位	碩士級研究助理
資格 條件:	專業技能: 微免相關系所為佳，具分生實驗能力，會操作 flow cytometry 為佳。 福利薪資: 依照長庚醫院規定。 工作地點：高雄市鳥松區大埤路 123 號兒童醫院 12 樓。 工作性質：核心實驗室相關實驗操作及行政工作。 開始聘僱日期: 一經錄取可即刻上班。 聯絡人：李松洲 博士 (07-7317123#8186)。 應徵方式: 請於 12 月底前將 CV 及相關資料寄至 pinus@cgmh.org.tw。 發佈日期：2016-12-07 00:00:00 聯絡人：李松洲 博士 聯絡電話：07-7317123#8186
國立陽明大學神經科學研究所 連正章老師實驗室	
職位	研究助理
資格 條件:	【職缺名稱】(學)碩士級專任研究助理 【徵才單位】國立陽明大學 神經科學研究所 連正章老師實驗室 【工作地址】台北市北投區立農街二段155號 (圖資大樓7樓R741) 【工作內容】慢性疼痛與情緒障礙之研究、動物(小鼠、大鼠)研究與手術操作、光遺傳學、化學遺傳學與行為之研究。 【徵才條件】生物醫學相關科系畢業之學士或碩士學位 【薪資待遇】比照科技部(學士第一年：31,520，碩士第一年：36,050，年終1.5個月，享勞健保) 【聯絡方式】請將履歷寄至 lienlabhsieh@gmail.com 謝先生收 標題：應徵研究助理
國立陽明大學牙醫學系林嘉澍老師實驗室	
職位	研究助理
資格 條件:	科技部專題研究計畫(多年期)「開發以腦神經造影為基礎之中高齡者口腔功能與口顏疼痛預防診斷系統」誠徵專任碩士級研究助理 工作內容 ■受試者收案與資料管理 ■協助進行實驗(口腔生理功能測試、指導填寫問卷等) ■協助處理與本計畫相關之文書與行政作業(如人體試驗文件等) ■因研究主題故，需接觸高齡人士 應徵資格 學歷 ■醫療、行為科學或生命科學相關系所畢業，碩士學歷。 語言 ■英語(讀寫能力普通以上) 電腦 ■熟悉Word與Excel 其他 ■因為研究對象為高齡人士，需良好之人際溝通能力與耐心。 工作地點 ■主要工作地點為陽明大學牙醫館 ■台北榮總(視研究需要) 上班時間 ■周休二日，聘期至106年7月31日止，之後一年一聘，表現優者可續約。 待遇 ■比照科技部專任助理薪資標準，含勞健保(碩士級36050元起)。 聯絡方式 聯絡人 ■陽明大學牙醫學系副教授林嘉澍(02-28267969) 必備文件 ■履歷表（附自傳與學經歷證件） 請寄至winzlin@ym.edu.tw，註明應徵專任研究助理。

國立陽明大學公衛所	
職位	研究助理
資格 條件:	【職務說明】 工作內容：協助科技部計畫相關業務 (http://arec.ym.edu.tw/) 工作地點：國立陽明大學公衛所陳娟瑜教授研究室 工作性質：計畫收案、行政庶務、文獻彙整 【應徵條件】 1.具醫藥衛生、流行病學及心理相關科系學士學位。 2.具大型流行病學或田野收案等經驗者為佳。 3.具文獻彙整、研究報告撰寫、執行研究計畫經驗者為佳。 4.熟悉統計軟體或具資料庫分析經驗者為佳。 5.對學術研究有熱誠、認真負責、細心謹慎、有團隊合作精神與良好溝通能力者佳。 【工作內容】 工作性質：全職 職務類別：研究助理 工作待遇：比照科技部薪資標準 上班地點：國立陽明大學 (台北市北投區立農街二段155號225室) 是否出差：需至學校或社區出差 上班時段：09:00~18:00 休假制度：依公司規定 需求人數：1 【工作條件】 接受身分：上班族/應屆畢業生 學歷要求：大學 科系要求：醫藥衛生學科、流行病學及心理相關 其他條件：對研究有高度興趣與學習熱誠，工作態度積極主動 【應徵方式】 意者請先投擲履歷(附照片)、自傳，合者約談，恕不退件。 聯絡人：王小姐 電話： (02) 2826-7000 #5034 E-mail: nwang@ym.edu.tw
陽明大學公共衛生研究所	
職位	學士及或碩士級實驗室專任研究助理
資格 條件:	工作內容：檢體收集及處理、DNA萃取、基因定型及定序實驗、分生實驗、資料及文書行政庶務等 徵求條件：公共衛生、生物醫學或護理相關科系所碩士畢業 薪資：依照標準，享勞健保 工作地點：陽明大學 工作期間：即日起，科技部計畫 連絡人/連絡方式： 陽明大學公共衛生研究所林老師，02-28267379 請將履歷、自傳、畢業證書、歷年成績單及兩位推薦人連絡方式，寄到mwlin@ym.edu.tw，註明應徵專任研究助理。

國立陽明大學環境與職業衛生研究所楊振昌教授	
職位	專任研究助理
資格 條件:	【學歷】：食品營養、藥學、毒理學或醫學、公共衛生相關研究所碩士畢 【條件】：英文程度佳、理解能力強、具歸納統整能力並對食品安全工作有興趣者 【聘僱期限】：2017.1.1~2017.12.31，週一~週五 【工作地點】：國立陽明大學 醫學二館 環境與職業衛生研究所 【工作環境】：親切和善的同事、自動自發的學習、無可限量的成長！ 【工作內容】：文獻資料之蒐集與整理、安全性評估報告之協助撰寫及計畫相關行政交辦業務 【薪資】：依照「衛生福利部及所屬機關研究計畫助理人員工作酬金支給基準表」所定標準支給。 【相關福利】：享勞健保，年終獎金(依工作時間比例計算) 意者請備妥履歷(含學經歷)及自傳，寄至e-mail: chingying000@gmail.com (註明：應徵專任研究助理)，符合資格者另約時間面試 【洽詢電話】：02-28267000#5008 邱靖穎小姐
國立陽明大學 生命科學系暨基因體科學研究所蔡亭芬老師	
職位	研究助理 2 名
資格 條件:	工作地點：國立陽明大學 傳統醫學大樓乙棟707室 （台北市北投區立農街二段155號） 工作內容：以長壽基因為藥物標的，進行抗老化相關疾病之藥物篩選、及相關分子機制和活性分析。 徵才條件: 碩士/無經驗可。 薪資待遇：薪資比照「科技部助理人員報酬標準表」，第一年起薪 36,050/月，第二年36,880/月，一年以13.5個月計。享勞健保，雇主提撥勞退金。 聘任日期：2016年即日起或面議 聯絡方式：請致電02-28267000 x5662或將履歷以e-mail方式寄至chiasheng.cheng40@gmail.com張家聖先生收
國立陽明大學 生化所潘麗如老師	
職位	研究助理
資格 條件:	誠徵研究助理 工作資格：生物化學，生命科學或相關科系畢業，具有學習熱忱，積極主動者。 實驗方向：轉殖基因小鼠，發育、疾病模式與基因調控 工作待遇：比照國科會 工作地點：國立陽明大學 生化暨分子生物研究所 游麗如老師實驗室 台北市北投區石牌立農街二段155號 lryou@ym.edu.tw Phone: (02)2826-7368, (02)2826-7000 ext. 6080

國立陽明大學 臨床醫學研究所李美璇副教授	
職位	研究助理
資格 條件:	誠徵具公共衛生、流行病學、或生物醫學統計、生物資訊相關背景且熟悉統計軟體(SAS or STATA)操作之碩士級研究助理。 具其他軟體操作能力(SPSS,R,Matlab,SigmaPlot等)、具大型資料庫處理(包括健保資料庫及基因體資料庫)及分析經驗者尤佳。 工作內容:資料處理與資料分析、溝通與協調臨床助理收案、研究報告及其他研究相關行政事項。 工作地點:陽明大學 薪資:比照科技部薪資標準,享勞健保及1.5個月年終獎金;碩士級第一年$36,050元,依年資調整。 聯絡方式:請將履歷Email: meihlee@ym.edu.tw; 經審核後會再約面談時間。

【藥理簡訊編輯委員】

【召集人】:陳文彬 理事

【會務】:張雅雯 秘書長

【學術研究發展新知】:林琬琬 委員/賴志嘉 委員

【藥物發展新知】:馬蘊華 委員/吳炳男 委員

【儀器設備及試劑新知】:吳文彬 委員/陳文彬 委員

【學術會議、演講與活動】:鐘鏡湖 委員/關宇翔 委員/陳炳焜 委員

【新人介紹】:陳俊翰 委員/謝文聰 委員

【校園資訊與徵才】:羅時鴻 委員/王湘翠 委員

****

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長: 簡伯武 教授

秘書長: 張雅雯 教授

秘書處聯絡人: 李佳欣 、王泓文

電話: 0966-528529;06-2353535 轉 5445

Line ID: tpharmacol; 傳真: 06-2749296

學會會址:10051 台北市中正區仁愛路一段 1 號 11 樓

聯絡地址:70101 台南市東區大學路 1 號 國立成功大學藥理所

電子信箱:tpharmacol@gmail.com

學會網址: http://www.pharmacology.org.tw/

****