

主任的話

很快的5年半的主任任期將屆，此期間承蒙系上教職員互的鼎力協助，成立了六年學制、中草藥學程、博士班分組與籌劃水森館之興建，其中六年學制與後者尤其費神，而忻老師的全力投入，更使後者達到今日之境界。

自從楊技正擔任藥刊總編輯後，每期除固定的系友花絮及訊息週知外，均能去陳出新，充分發揮凝聚師、生與系友之功能，在此一併致謝其綿互之貢獻。

此期間，系友會及景康藥學基金會之持續支持與協助，鞏固系的發展基石，更是功不可沒。

期望新主任產生之後，大家再接再厲完成藥物科技大樓之整體建設及慶祝本系一甲子之生日。

藥學專題演講課程心得報告(一)

第三型脊髓小腦性運動失調症的分子病理機轉

Molecular Pathogenic Mechanism of Spinocerebellar Ataxia Type 3(SCA3)

碩士班 王韋婷

在這次王教授演講的主題為介紹第三型脊髓小腦性運動失調症，由於平常較不常聽到關於研究神經科學方面的演講，然而聽完王教授精闢的演講內容，深入淺出的方式將這項疾病的致病機轉講解得很清楚，因而使我對於神經科學的領域有進一步的瞭解。

第三型脊髓小腦性運動失調症是一種遺傳性顯性神經病變，引起此疾病是由於在第三型運動失調質(ataxin-3)上發生CAG不正常增加，進而導致第三型運動失調質內glutamine發生數目之突變。一般人擁有約12~41個連續的glutamine；但在這類病人身上卻發現有超過62個連續的glutamine。在研究這項

疾病的分子致病機制方面，藉由腺病毒載體帶有 79 個 glutamine 的突變第三型運動失調質 (ataxin-3-Q79) 基因植入神經元細胞中，經由 TUNEL staining 顯示由於 ataxin-3-Q79 會釋放出 cytochrome c，而造成 caspase-9 活化，進而活化 caspase-3，因此 ataxin-3-Q79 會導致神經元細胞凋亡。另外，亦發現 ataxin-3-Q79 會抑制 Bcl-2、Bcl-XL 的表現量；並且增加 Bax、Bak、PUMA 的表現量。由這些結果顯示出 ataxin-3-Q79 是經由活化粒線體的途徑，及增加 Bax 表現量和降低 Bcl-XL 的表現量而造成神經元細胞凋亡。在 EMSA assay 方面，主要是用來查看 p53 與 Bax promoter 之間的 binding affinity，發現 ataxin-3-Q79 確實會透過磷酸化 p53 而增加其活化表現。因此，綜合上述得到以下的結論：

Mutant ataxin-3(ataxin-3-Q79) → ? → phspho-p53^{ser15} →
Bax/PUMA mRNA ↓ → → apoptosis

在活體動物試驗方面，在 10-11 個月大的 SCA3 基因轉殖鼠的小腦部位並未發現顯著的神經元死亡，但卻有明顯的運動功能障礙，因此小腦神經功能異常可能是造成運動功能失調的主要原因。王教授在後續的實驗發現 11-12 個月大的 ataxin-3-Q79 基因轉殖鼠在一些蛋白質的基因表現有下降的趨勢，這些蛋白質包括：麩胺酸神經傳遞物質 (glutamatergic neurotransmission)，細胞內鈣離子之訊息傳遞物質 (intracellular calcium signaling)，MAP kinase pathways，GABAA/B receptor subunits，heat shock proteins；也有一些涉及細胞死亡的基因表現有明顯上升，包括：Bax，cyclin D1，CDK5-p39。此結果證實基因轉錄異常是造成 ataxin-3-Q79 引起小腦功能不正常和運動功能障礙的重要致病機轉之一。

由於抑制 histone deacetylase 的活化會催化 histone acetylation 反應，而使多種基因的轉錄功能被活化。因此，histone deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor) 可能使 ataxin-3-Q79 在小腦中造成異常之基因表現有所改善，進而可以減緩中樞神經運動功能失調。基於這個想法，王教授利用 sodium butyrate 這個 histone deacetylase inhibitor 用以測試對 ataxin-3-Q79 基因轉殖鼠的治療效果。結果顯示注射 sodium butyrate 的 ataxin-3-Q79 基因轉殖鼠，比注射 PBS 的轉殖鼠在運動協調能力及運動活力有明顯改善，而且體重無顯著下降，並且壽命也有延長的現象。所以，此 HDAC inhibitor 可能對第三型脊髓小腦性運動失調症具有治療效果。但由於 sodium butyrate 只當作初步測試用，並非最佳用來治療此疾病的用藥，所以只能使發病時間變慢，而無法達到根治的效果。王教授指出目前對於第三型脊髓小腦性運動失調症之致病機轉有明確的結果後，日後會再用其它的 HDAC inhibitor 做更詳細的測試。

透過王鴻利教授這次充分的演講內容，使我們除了可以瞭解到第三型脊髓小腦性運動失調症的致病機轉和治療方式，亦可以學習到教授的實驗設計流程是如何一步一步發現完整的機制，及如何運用一些驗證方式解釋所推導出的機制，是個很值得學習的演講內容！

(本節課演講者為長庚王鴻利教授)

藥學專題演講課程心得報告(二)

我國藥品GMP管理制度

博士班 劉凡綸

美國在上個世紀 30 年代，馬森基爾製藥公司生產的磺胺藥因為添加不適合的溶劑 diethylene 造成 107 人死亡。此事件暴露了製藥業並無足夠的知識生產安全的產品，而政府也沒有一套標準來管理藥物製造。因此，1938 年小羅斯福總統簽署通過了食品藥物化妝品法案，明訂新藥上市前須完成安全審查，並加強聯邦政府管理權。此為近代第一次立法監督藥物安全性。

1962 年，thalidomide 上市前試驗導致了十七個畸形嬰兒出生事件，雖然因為聯邦政府人員因安全性顧慮而未批准該藥的上市，但上市前的臨床試驗卻不在列管的範圍內，造成政府管理上的漏洞。有鑑於此，聯邦政府再次修訂法案，要求藥物安全性審查必須提出實質性證據，完備了新藥的審查制度。

新藥核准後，接著便進入大規模製造的階段。在此階段，最早期是以檢驗為主，也就是說以分批抽檢，或是逐批檢驗，以製造出的藥品是否能通過檢驗，來為藥品的安全及有效性把關。這也是最早的藥品 GMP 概念，也就是用充分、正確的檢驗方式來保證藥品的品質。但隨著時間的流轉，藥品種類越來越多，發生問題的地方也都不一樣，政府並沒有辦法對每一種藥物進行全部種類的檢驗，甚至大部分的檢驗都沒辦法。因此，法規有了改變。過去對於藥品，都是先製造完後，再行檢驗，但是為了確保藥品是以正確的方式製造，以減少不良問題的發生，藥品管理便從製造方式著手，也就是藥品的製造，也要符合依定的規範。不僅僅是製造的方式，整個工廠的規劃、生產線配置等設計上的細節，也開始有了一定的標準，藉以確保問題發生的機率減到最小，並且容易管理。這就是藥品 CGMP。

目前臺灣正在推行的，是最新的 PIC/S GMP。PIC/S 的前身為 PIC (Pharmaceutical Inspection Convention)，由歐洲自由貿易協會中，藥品製造稽查相互認證的精神所立的協約。PIC/S (PIC Scheme) 則是推廣 PIC 精神，擴大非歐盟國家加入互相認證系統。嚴格說起來，PIC/S GMP 並不是針對藥物製造層面的管理，而是針對國際貿易上的管理。若是臺灣能順利加入 PIC/S GMP，那麼臺灣的藥廠所生產的藥物，一旦通過 TFDA 審查核可上市，也就等同於通過歐盟的審查。這麼一來，對於臺灣製藥產業的提升，更可以用實質的藥品出口貿易來改善臺灣市場規模太小的問題。

(本節課演講者為陳惠芳博士)

藥學專題演講心得報告 (三)

21世紀中醫藥事業之願景與挑戰

博士班 李泳平

摘要

中西醫的發展有各有其自的特色，西醫的發展可推溯至古希臘時代，主要是探討骨骼及肌肉，重視體態及強健體魄，而中醫則是特別鑽專研經絡，強調身體各部位的關係聯繫，兩方者的起源對「人體」的看法自古就不同，自然因此演變成截然不同的系統。例如傳統的西醫曾有一段時間流行放血，因為當時的觀念認為各種體液是互相轉變，再利用放血促進不好的體液轉變成血液，如此能消耗掉身體內所含不好的物質達到純淨；但中醫的觀念一直都是要固本，各種體液可能都是精力的來源，不可隨意流失，所以治療方式不會採用放血的方式。

西醫在到約十八 18 世紀時開始迅速發展，成變為現在醫學的主流，主因是科學快速發展，。而此時期的西醫已醫學涵蓋包含科學的精神的部份，西醫以強調證據為基礎的醫療方式，因此較讓人信服廣泛接受；。中醫則較缺乏實驗證明資料，這在於實事求事的年代中便科學方面居於劣勢了，不過，總體但醫學還有包含括文化層面的考量，以從文化的角度發揚探究強調過去傳統累積的經驗，發展中醫的特色精神，也許可以像李安、林懷民等在其專業上展現中華文化而得到世界的尊敬，而不會隨者主流的強勢逐漸沒落，因為文化沒有對與錯具有包容性，包容才會使文化更進步，如唐朝雖然很強盛，但仍然會到西方取經去學習其他的文化。

中醫藥的發展主要遇到三個問題：

1. 如何改善中醫的證據力？

目前投入在中醫研究的資源遠遠低於西醫，西醫的研究是全球共通的，各個地方的研究有相同的概念語言，容易累積大量資料，另外產業界容易看到獲利，所以會提供更多資助，在資源都集中在西醫的狀況下，加強中醫證據力的工作相對投入的力量較少，必須培養更多的中醫藥專業人才投入中醫的研究，才能提升中醫的信服力。

2. 藥物（草藥）的品管？

西藥幾乎都是單一成分，做好品質管理能讓使用者安心。中草藥使用上是多個成分，如何做好品管確認其品質藥效是一個很大的問題。

3. 進行量化研究去獲得信服力是非常重要且必須的課題。

主流的醫學需要以數字來描述病情狀況，能夠訂立出共同的表示基準，在用藥上及病情評估才有一樣的標準，如此才能推廣且讓社會大眾所接受。中醫藥對於數量的描述著墨較少，且沒有訂立一套標準，這也是要克服的一個部份。

中藥成分被西醫拿來治病的一個有名例子 — 青蒿素，通常萃取植物的成分時，習慣上都會加熱希望提高萃取效率，但青蒿素的發現就是一個例外，在中醫的古書記載只能用冷水去取得有效物質，才不會破壞青蒿素的結構。現在最有名的例子就是三氧化二砷的抗癌作用，大陸的學者已發表很多關於其作用機制的文章。

心得

黃教授的經歷從西醫的訓練，最後投入傳統醫學中醫藥的研究，討論到中醫在現代醫學的定位及所扮演的角色，大部分的學者只從科學的角度來討論中醫，往往只能看到中醫的缺點，黃教授提供了另類觀點，從文化的角度來探討中醫的本質，可以看到有別於西醫的優點，如預防、與疾病共存的概念，融入中醫的優點特色能提供病人更好的醫療品質。只要病人有在使用或對中醫藥有需求，作為一個醫療研究人員就不能排斥中醫，忽視或逃避中西醫並存所帶來的課題，不能給予病人優良的醫療環境，要以推廣文化的想法來帶動中醫的研究，進而促進醫學的發展，是中醫藥未來發展的方向之一。

現代常常只以科學來討論，只想得到是非真理，往往忽略甚至是排斥非自身體系的論點，最後造成兩方面互相攻訐不相容，所以西醫和中醫現在比較偏競爭而非合作的情況，如果不單以科學來評斷中醫，把中醫想做是一種文化，文化相較於科學不計較對與錯，主流醫學更能夠包容接受中醫的概念。所以西醫不要以科學角度完全否決中醫，強調如何結合中醫的優點，更能發揮西醫的優勢造福更多病人。中醫則是多加強和西醫結合的研究，且有效訂定診斷、用藥等標準，才更能使人接受不至於被強勢的西醫淘汰。

（本節課演講者為黃怡超教授）

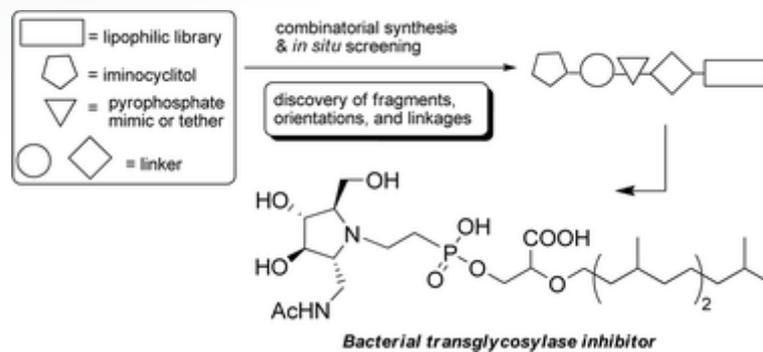
藥學專題演講心得報告 (四)

Preparation of natural product-like polyhydroxylated pyrrolidine piperidine and bicyclic alkaloid libraries and their application

博士班 張吉智

鄭博士給我們的演講，內容主要包含三個部分：新策略與方法來合成有生物活性的骨架，合成以天然物與雜環為基礎的分子庫，化學與生物評估。鄭博士的研究主要是合成 azasugar-type 的衍生物。Azasugar 又稱作 iminosugar，自然界中發現了許多這類生物鹼。它們有很多不同類型的骨架，有五圓環、六圓環、雙環、多環等不一而足。舉一個例子來說，從植物 *Derris elliptica* 中分離出 DMDP，為五圓環的生物鹼。它的結構類似單糖，具有抑制糖類水解酵素的活性。進一步的開發，需要合成出大量的衍生物，從中找出生物活性更強的。在合成的策略方面，鄭博士選擇可取得的五圓環，內含 -OH 或 -NH group 作為起始物，天然來源的 D-arabinose 或其他糖類適合當作一個起點。之後化學合成出 chiral cyclic nitron，利用 Nu- group 的導入，產生 2,3-trans 的結構。2,3-cis 的結構則是由 2,3-trans 化合物經過 SN2 化學機制，inversion 後產生。合成的化學過程確立後，以它為模組，利用自動化的設備，如 liquid handler、speedy vacuum、synthesizer 等等，可快速產生 2-aryl polyhydroxylated pyrrolidine alkaloid-base library。比照這個模式，鄭博士也往六圓環、雙環等骨架發展。

關於生物活性方面，作用標的有 human α -glucosidase，human acid β -glucosidase 與 bacterial transglycosylase。其中 human α -glucosidase 與小腸分解糖類產生 glucose 有關，抑制劑用來治療第二型糖尿病。Acid β -glucosidase (又稱 glucosylceramidase) 與遺傳疾病 -Gaucher's disease 有關，它的作用是分解 glucosylceramide 產生 D-glucose 與 ceramide。當它的功能缺損時，glucosylceramide 大量堆積於體內器官，造成疾病。目前臨床上治療是以靜脈注射補充酵素，基因療法或尋找 enzyme activator 還在研究中。在鄭博士的化合物庫中，有篩選到一些 β -glucosidase activator。另外，bacterial transglycosylase 功用為合成細菌的細胞壁，抑制劑能當作新類型的抗生素，解決日益嚴重的抗藥性問題。這類化合物的先導物是天然的抗生素 Moenomycin A，它從 1950 年開始便已經使用在畜牧業上，當作動物的飼料添加劑。Moenomycin A 的結構很龐大，由五聚糖、磷酸基、甘油酸基以及尾端的不飽和長碳鏈所組成。鄭博士模擬 Moenomycin A 的結構，簡化產生由 iminocyclitol、pyrophosphate mimic 與 lipophilic carboxylic acid 三部份所組成的化合物庫，從中篩選出活性最高的 bacterial transglycosylase inhibitor。



Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 2586-2593

最後鄭博士提到關於醣類化學相關的最新研究，目前學術界主要集中在蛋白質生成後的修飾，細胞與細胞之間的溝通等方面。學術界強調新穎性，探索未知的事物，滿足好奇心為宗旨，研究成果未必能立即有實用性。藥廠則是以營利為目的，一般是小額資助學術界進行研究，當學術發展到一定程度，情形比較明朗時，才會大幅度投入資金，推動研發這類型藥物到上市。目前抑制醣類相關酵素的藥物，成功上市的例子有：Acarbose，用來治療糖尿病，抑制小腸 α -glucosidase；Tamiflu，抑制流行性感冒病毒的 neuraminidase，是前一陣子全世界高度關注的抗病毒藥物。

(本節課演講者為鄭偉杰博士)