

## 大師演講系列（二） Prof. Sanjeev Krishna

# Artemisinins: Their discovery and mechanisms of action as antimalarials, and their wider uses in medicine.

## 青蒿素—發現、抗瘧機制與其醫學上的廣泛用途

◎文 / 林威辰

在慶祝國立成功大學醫學院三十週年的院慶系列活動中，我們很榮幸能夠邀請到英國醫學科學院院士 Sanjeev Krishna 教授蒞臨本院進行學術交流及演講。Sanjeev Krishna 教授任職於倫敦聖喬治大學感染症與免疫學研究所，為世界級傳染性疾病專家，畢生心血皆投入於青蒿素的應用研究，此行亦以此為題發表演說，全場在座師生對於能有機會近距離領略大師風采，無一不感到興奮與期待。

20 世紀 60 年代，越南戰爭時期，美國與北越軍隊雙邊皆受瘧疾困擾。美方帶了很多抗瘧疾特效藥奎寧 (quinine)，但士兵發病後用藥卻無效，雖緊急改用 sulfadoxine pyrimethamine 及 mefloquine，但效果仍非常有限。同樣為此，北越的胡志明將軍向中國的毛澤東主席求援，毛澤東主席便向中國大陸的頂級科學家們下令，要求他們研發相關藥物。雖然當時中國的形勢正因為文化大革命的展開而逐漸失控，但是由於此命令

是直接來自毛澤東本人，使得計畫得以進行。抗瘧計畫始於 1967 年 5 月 23 日，代號“523 計畫”。1969 年—1972 年間，屠呦呦 (Youyou Tu) 領導的計畫小組發現，中國的原產漢藥—青蒿素是越南人治瘧的「國藥」，研究結果更是順利從黃花蒿中成功精煉提取青蒿素。在後續的 14 年中，來自 60 所軍民機構約 500 名科學家陸續參與此計畫，不僅成功開發此藥物並將其成功應用於世界各地，挽救無數受瘧疾纏身之苦的生命免於死亡。

青蒿素對瘧疾的防治不但有效，還可對抗其他具多重抗藥性的寄生蟲感染，也因為此藥物十分便宜，因此廣泛地被許多研究者運用。這個良藥，也是武器居於弱勢的越軍得到最後勝利的原因之一。Sanjeev Krishna 教授提醒大家，目前青蒿素使用上存在的最大危險，就是無論再有效，終將像其它抗瘧藥一樣被淘汰。近期已有跡象表明，在東南亞和撒哈拉以南的非洲已經發現對青蒿素產生抵抗能力的



瘧原蟲株出現，這也意味著研究者勢必得持續努力進行藥物優化，防止青蒿素對病原體失去其功效。

在他精彩的演講中特別提到，青蒿素除了治療瘧疾有明顯成效外，此藥物也可以運用在其他用途，例如：其他寄生性原蟲、血吸蟲、巨細胞病毒 (Cytomegalovirus)，甚至用於治療癌症也有相當好的效果。當青蒿素用於腫瘤治療時，可以降低腫瘤細胞的侵犯、分裂複製和周邊血管新生的能力，並提升腫瘤細胞凋亡 (apoptosis) 的現象。講者相信青蒿素除了可以治療瘧疾外，未來在許多疾病上都有機會廣泛地被運用。從 Sanjeev Krishna 教授精采的演說與答問互動當

中，不僅讓在場聽眾充分地了解他做學問的態度與不斷尋求自我突破的精神，也在給予了與會學子及老師們莫大的啟發。

## 大師演講系列（二）張文昌院士

# 前列腺素四十年研究之回顧

◎文 / 林裕晴

適逢成功大學醫學院三十周年院慶，院方邀請三十年前由黃崑巖院長禮聘來成大醫學院創建藥理學科，並擔任第一任成大藥理學科主任的張文昌院士蒞院演講，演講題目為“前列腺素四十年研究之回顧”。

### 張文昌院士的求學與研究生涯

張文昌院士在演講時首先介紹自己的求學過程與研究生涯，以下簡述：

1969 臺北醫學院 藥學學士畢業（第6屆）

1971 進入東京大學

1976 取得東京大學 藥學博士學位

1983.10 成大任職（醫學院成立），第一任藥理學科主任

1991 一年休假研究，赴日本

2011 成大教職退休

2014 成大名譽特聘講座教授

### 發炎反應 (inflammatory reaction)

介紹前列腺素的研究之前，張院士先談了一段發炎反應，和發炎反應與前

列腺素的關係。發炎反應 (inflammatory reaction) 是許多疾病症狀的原因，發炎反應分為二個階段：發炎及修復。發炎因子應具備之條件：1. 會引起發炎反應；2. 在發炎部份有存在 (storage) 與新生成 (de novo synthesis) 相關的化學物質。發炎反應會引起血管滲透性增加及白血球的聚積，緊接著相關的激素如前列腺素 (prostaglandin) 等會被釋放，並引起一系列的連鎖化學反應，前列腺素類的物質在發炎反應中扮演非常重要的角色，如果能夠調控前列腺素等物質的釋放，就可能改變或抑制發炎反應的進行。

### 前列腺素 (prostaglandin) 的歷史回顧

前列腺素 (prostaglandin) 廣布於全身許多組織與器官，因最早發現於精液中，當時誤以為這一物質是由前列腺所分泌的，因此命名為前列腺素。

花生四烯酸 (arachidonic acid) 是前列腺素生成的前驅物，花生四烯酸是細



胞膜磷脂質 (phospholipid) 經磷脂水解酶 A2 (phospholipase-A2) 作用所產生，花生四烯酸經過環氧化酶 (cyclooxygenase) 和脂氧化酶 (lipoxygenase) 的作用之後，會分別合成前列腺素 (prostaglandins) 及血栓素 (thromboxane)，和白三烯素 (leukotriene) 等物質，並進而影響細胞內基因調控及訊息傳遞，或細胞間的交互作用。

幾乎所有的核細胞都能產生前列腺素。許多組織分泌不同種類的前列腺素以達到各種功能，而各類型的前列腺素也會對不同的細胞產生不同的作用，以此來調控各組織器官的功能，並維持身體的恆定。

1970 年代起，科學家們陸續找到由

花生四烯酸經不同途徑所產生的各類前列腺素，也發現阿斯匹靈 (Aspirin) 可以抑制前列腺素之合成，之後一系列的研究証實前列腺素等物質在身體的生理功能及病態生理狀況的角色，因此 1982 年諾貝爾生理醫學獎頒發給 Sune K. Bergström，Bengt I. Samuelsson 和 John R. Vane 三位學者，以表彰他們在這領域的一系列研究對醫學的貢獻。

### 張文昌院士與前列腺素研究的不解之緣

張院士回憶在日本的求學期間，當時全世界關於發炎及前列腺素的研究才剛起步。張院士讀到諾貝爾獎得主英國 J.R. Vane 教授在一九七一年 Nature 期刊發表阿斯匹靈類的抗發炎藥物可抑制前列腺素生成的論文，讓他思考到前列腺素在發炎

過程可能扮演很重要的角色，因此希望能夠研究前列腺素。但當時東京大學的相關實驗室是以組織胺 (Histamine) 和血清素 (Serotonin) 來做發炎的研究物質，他的老師並沒有研究前列腺素的經驗和材料，他向指導教授要求讓自己到東京都老人總合研究所來做研究。而當時美國 UPJOHN 藥廠也剛開始合成前列腺素，於是張文昌教授寫信跟美國藥廠索取前列腺素來進行後續的研究工作。利用在大鼠的發炎肉芽組織，研究前列腺素生成。在 1976 年初發現一個新前列腺素 6-keto PGF<sub>1α</sub>，這一發現也貢獻 J.R. Vane 教授在 1976 年年底發現的 prostacyclin，因為 6-keto keto PGF<sub>1α</sub> 是 prostacyclin 的水解代謝物。

前列腺素除了是細胞分泌以維持組織器官正常功能的物質外，在身體發炎的部位，相關免疫調控的細胞也會產生前列腺素促進發炎反應，並進一步造成發熱及疼痛的發生。阿斯匹靈這類非類固醇抗發炎藥物 NSAID (non-steroid anti-inflammatory drugs) 能抑制發炎，最主要是它們可以將身體內的前列腺素合成酶環氧化酶的活性抑制，細胞無法產生前列腺素，使發炎反應下降及疼痛減輕。這一系列機制的發現建立了完整的理論基礎，日後並開創了抗發炎藥物 NSAID 的一系列研究及發展。而研究胃部細胞合

成的 PGE<sub>2</sub> 及前列環素 (prostacyclin) 具有保護胃部的生理功能，也促成新一代 COX-2 的非類固醇抗發炎藥物的研發和應用。

張文昌院士團隊的另一項貢獻，是找到 12-lipoxygenase 及 cyclooxygenase 的基因調控及其細胞訊息傳遞機制。人類子宮上皮癌細胞 A431 的細胞膜上有過度表現之上皮生長因子 (Epidermal growth factor, EGF) 受體，EGF 作用於 A431 細胞可促進 cyclooxygenase 及 12-lipoxygenase 的酵素活性表現。EGF 作用 A431 細胞經由 protein kinase C 的活化來誘導 12-lipoxygenase 基因表現，而 EGF 活化 12-lipoxygenase 基因表現需要 Sp1 及 c-Jun 這二個轉錄因子來合作達成。EGF 作用細胞能導致 c-Jun 的生成，c-Jun 先與 Sp1 結合，再把 c-Jun 帶至基因 promoter 來活化 12-lipoxygenase 的基因表現。c-Jun 和 Sp1 結合來活化基因表現是張文昌院士團隊發現的一種新的作用機制，後續其他學者的研究也證實許多基因活化是經由這模式來達成，張文昌院士在 2003 年發現 EGF 誘導 keratin 16 基因表現也是藉由這機制在調控。

張文昌院士投注四十年的時間和心血在前列腺素 (prostaglandin)、環氧化酶 (cyclooxygenase) 和脂氧化酶



(lipoxygenase) 等物質的交互作用機轉，基因表現調控與細胞內部訊息傳遞機制等一系列的研究，也造就了和其一起研究工作的學生日後在相關領域的教學和研究成就，例如劉怡文教授（嘉義大學）在 Gene Promoter 的研究，陳炳焜副教授（成功大學）在 signal transduction 的研究，與洪建中教授（成功大學）在 Sp1 及 tumor 領域的研究等。

### 結語

在演講的最後部份，關於作學問的精神與態度，張文昌院士以兩句話勉勵所有成功大學的教師及學生：1. 不要趕流行；2. 觀察要細心，選擇目前還未發展成熟的領域及題目去鑽研。