

阻斷 IL-20 阻止骨鬆 成大骨質疏鬆症新藥研究 新突破



成功大學
發表記者會



成功大學生化所張明熙教授研究團隊 2011 年 9 月在國際知名的“實驗醫學期刊”(Journal of Experimental Medicine) 發表骨質疏鬆症致病機轉提出新見解，並成功研發新藥。此新觀點和新藥堪稱是世界醫學上一大突破，將為未來骨質疏鬆症之治療開啟新頁。國際性權威期刊投以高度關注，自然綜說風濕病學期刊(Nature Reviews Rheumatology) 和科學 - 產業 - 技轉期刊 (Science-Business eXchange) 均分別進行專訪並以專欄及封面故事報導，除彰顯成大在醫學研究的成就，也讓台灣在國際學術舞台再次發光發熱。

對於張明熙研究團隊的發現，成功大校長黃煌輝表示這是「學術經濟」的展現，學術的研究應該對人類有貢獻，張明熙教授的研究團隊，具體呈現了對人類健康的服務，每個人都可能罹患骨質疏鬆，骨鬆會導致身高降低，會駝背，我們現在已經找到治療的機轉，非常令人興奮，也希望盡快透過與生技藥廠的合作，製成新藥，造福更多人。

『阻斷 IL-20 阻止骨鬆』

成大骨質疏鬆症新藥研究 新突破
醫學院張明熙教授研究團隊研發新藥 揚名世界

骨質疏鬆症困擾許多中老年人，尤其是停經期後的婦女常出現的問題，骨質疏鬆往往容易導致骨折，而病患之照護亦耗費龐大的社會成本，加上現有治療醫藥皆有副作用，因此，研發治療骨質疏鬆症的新藥極為重要。

成大醫學院生化所張明熙教授所領導的研究團隊許育祥博士及吳至行醫師等人，最近在骨質疏鬆症的致病機轉有創新的發現與突破，並已發展出抗體阻止骨質疏鬆症且增加骨質密度，為此疾病的新藥研發提出了新的方向。

張明熙教授研究團隊研究結果發現，介白素 -20 是骨頭細胞分化不可或缺的重要因子，骨質疏鬆症病患血清中介白素 -20 的濃度高，會造成骨質流失，因此進一步研發出抑制介白素 -20 的抗體，並經實驗證明此抗體可有效治療老鼠骨質疏鬆症。該項研究成果於 2011 年 9 月刊登在國際知名的“實驗醫學” (Journal of Experimental Medicine) 期刊。此篇文章引起國際上學術領域及生技製藥界高度關注，國際學術權威期刊 Nature Reviews Rheumatology 的首席編輯 (chief editor) 亦以通訊訪問張教授並撰寫專欄刊登於 2011 年 9 月 Nature Reviews Rheumatology (自然綜說風濕病學期刊)。同時 2011 年 9 月第 4 期 Science-Business eXchange (科學 - 產業 - 技轉期刊) 也以封面故事來大幅報導這個創新的發現。

介白素 -20 (interleukin-20; IL-20) 是一個由人體免疫系統分泌的蛋白質，過量分泌會破壞組織導致許多的慢性發炎性疾病。人體的骨質密度取決於骨頭內破骨細胞 (osteoclast) 與造骨細胞 (osteoblast) 兩群細胞生長分化的平衡。破骨細胞的主要功能是促進骨骼之溶蝕作用，而造骨細胞主要增進骨骼生成，當破骨細胞過度的活化以及數目增加，就會減低骨質密度。停經後婦女及老年人，其破骨細胞數目增多是造成骨質流失的主因。

破骨細胞的分化主要靠破骨前驅細胞 (osteoclast precursor cells) 細胞膜上的 RANK 以及造骨細胞 (osteoblast) 的細胞膜上的 RANKL 相互作用。張明熙教授研究團隊發現一個現象，骨質疏鬆症患者的血清比一般骨質健康者有較多的介白素 -20。深入探討發現，介白素 -20 藉由提高破骨前驅細胞 (osteoclast precursor cells) 細胞膜上的 RANK 以及造骨細胞 (osteoblast) 的細胞膜上 RANKL 的表現，來促進破骨細胞的成熟與分化。因為介白素 -20 是自體分泌的蛋白質，張明熙教授團隊研發出可以阻斷介白素 -20 功能的生物製劑，稱之為阻斷介白素 -20 的單株抗體，可以完全抑制破骨細胞的分化。

許育祥博士進一步建立小鼠卵巢摘除術，來模擬停經後婦女缺乏雌激素引起骨質疏鬆的動物模式，結果此動物模式的小鼠也如同骨質疏鬆症病患，其血清中的介白素 -20 亦大量增加。接著，將



專一性阻斷介白素 -20 的單株抗體注射至小鼠體內後，血液中的介白素 -20 降低了，而且有效的阻止小鼠的骨質流失。

同時，許育祥博士又進行反證實驗：花二年培養出一批先天基因中沒有介白素 -20 接受器 (IL-20R1 receptor) 的基因剔除鼠 (gene knockout mice) 進行實驗。實驗證實，基因中缺乏 IL-20R1 接受器的基因剔除鼠比野生型 (wild type) 小鼠具有更高的骨質密度。而且此基因剔除鼠可以避免卵巢摘除所誘導的骨質疏鬆，進而保護骨質密度。

目前基礎科學界普遍認為，破骨細胞的成熟與分化只要有巨噬細胞集落刺激因子 (M-CSF) 與破骨細胞分化因子 (RANKL) 這兩個關鍵性的因子來啟動就足夠。然而張明熙教授的研究證實，除了上述兩個因子外，介白素 -20 在破骨細胞的成熟與分化也扮演重要的角色，即使有 M-CSF 和 RANKL 兩個因子存在下，阻斷介白素 -20 的單株抗體仍可完全抑制破骨細胞的分化。這是一個革命性的創新發現，為基礎醫學揭開一個前所未有的新現象。

從臨床醫學的角度來看，張明熙教授的研究提供了另外一個治療骨質疏鬆症的新藥，未來介白素 -20 的單株抗體將是一個治療骨質疏鬆症更有效的標靶藥。目前市面上治療骨質疏鬆症的唯一標靶藥 Denosumab (商品名 Prolia) 為張明熙教授過去在美國安進生技公司 (Amgen Inc.) 任職時參與研發的，Prolia 僅是抑制破骨細胞分化因子 RANKL 的單株抗體，而阻斷介白素 -20 的單株抗體卻不僅可以抑制介白素 -20，也同時抑制破骨細胞分化因子 RANKL 的功能，具有一箭雙鵰的效果。

介白素 -20 不僅調控破骨細胞的分化與功能，也參與造骨細胞的生物功能，因此介白素 -20 抗體可以調控整個骨細胞的代謝平衡。張明熙教授深信介白素 -20 的單株抗體若持續研發成新藥，將會比 Prolia 更具有療效上的優點與市場競爭力。成大已經將這些研究成果申請多國專利，目前已獲得五項美國專利。

張明熙教授研究團隊的動物安全性實驗也證實阻斷介白素 -20 的單株抗體不會產生不良反應，介白素 -20 接受器 (IL-20R1 receptor) 基因剔除鼠也無顯示任何不正常的病態。綜合這些臨床前的動物實驗顯示，阻斷介白素 -20 的單株抗體運用在人體上應是安全無虞的。因此，阻斷介白素 -20 的單株抗體運用在骨質疏鬆症的治療上是一個極具潛力的新藥。

張明熙教授過去曾在美國知名的安進生技公司從事新葯研發工作十年，於民國八十八年返台在成大生物化學暨分子生物學研究所任教。她是美國及世界各國二十多項新葯專利的發明人。

