

出國報告（出國類別：其他）

參加「2011 年美國生藥學年會」
（2011 American Society of
Pharmacognosy Annual Meeting）
出國報告

服務機關：行政院衛生署中醫藥委員會

姓名職稱：楊雅雯 組員

派赴國家：美國

出國期間：2011 年 7 月 29 至 8 月 5 日

報告日期：2011 年 9 月

公務出國報告提要

C10002576

參加 2011 年美國生藥學會(ASP)第五十二屆年會出國報告

頁數16 含附件：是否

出國計畫主辦機關/聯絡人/電話

洪翠英 中醫藥委員會 主任秘書室 技士 02-25872828 轉 222

出國人員姓名/服務機關/單位/職稱/電話

楊雅雯 中醫藥委員會 中藥組 薦任組員 02-25872828 轉 214

出國類別：1 考察2 進修3 研究4 實習5 其他

出國期間：2011 年 7 月 29 至 8 月 5 日 出國地區：美國

報告日期：2011 年 9 月

分類號／目：J1／中醫 J0／綜合

關鍵詞：生藥學、天然物、美國生藥學年會

內容摘要：（二百至三百字）

參加美國生藥學年會，是為瞭解國際間對天然物之研究與開發面向，並與與會人員進行交流，從中獲得中醫藥之相關新知，學習新的技術及觀念，促進中藥現代化與國際化。

「2011 美國生藥學年會」於美國加州聖地牙哥舉辦，大會為期 5 天，共有來自全世界 28 個國家，包括來自藥廠、生技公司、學術界和政府單位等超過 600 人報名參與這場學術盛會。本年會共有 8 篇大會演講(plenary lectures)、26 篇邀請演講(invited lectures)、77 篇口頭報告論文(contributed talks)及 400 篇壁報論文發表(poster presentation)。天然物之研究與發展，在研發藥物中扮演極重要角色，本屆年會之總主題命名為“天然物，新的創新浪潮”，討論焦點放在(1)植物天然物基因工程；(2)具生物活性天然物之作用機轉；(3)飲食補充劑/植物性藥物；(4)天然物化學生態；(5)微生物之生合成；(6)利用整合式基因體分析法開發天然物；(7)海洋天然物之新領域及(8)天然物合成等 8 項主題。藉由參與國際會議的機會，瞭解目前最新天然物研究發展之方向，進而作為推動國內中醫藥相關政策之參考。

本文電子檔已上傳至公務出國報告資訊網 (<http://report.gsn.gov.tw>)

目 次

摘要.....	.1
壹、目的.....	.2
貳、過程.....	.3
參、心得.....	.5
肆、建議.....	.14
伍、攞回資料名稱及內容.....	.14
陸、致謝.....	.14
柒、工作照片.....	.15

摘 要

參加美國生藥學年會，是為瞭解國際間對天然物之研究與開發面向，並與與會人員進行交流，從中獲得中醫藥之相關新知，學習新的技術及觀念，促進中藥現代化與國際化。「2011 美國生藥學年會」於美國加洲聖地牙哥舉辦，大會為期 5 天，共有來自全世界 28 個國家，包括來自藥廠、生技公司、學術界和政府單位等超過 600 人報名參與這場學術盛會。本年會共有 8 篇大會演講(plenary lectures)、26 篇邀請演講(invited lectures)、77 篇口頭報告論文(contributed talks)及 400 篇壁報論文發表(poster presentation)。天然物之研究與發展，在研發藥物中扮演極重要角色，本屆年會之總主題命名為“天然物，新的創新浪潮”，討論焦點放在(1)植物天然物基因工程；(2)具生物活性天然物之作用機轉；(3)飲食補充劑/植物性藥物；(4)天然物化學生態；(5)微生物之生合成；(6)利用整合式基因體分析法開發天然物；(7)海洋天然物之新領域及(8)天然物合成等 8 項主題。藉由參與國際會議的機會，瞭解目前最新天然物研究發展之方向，進而作為推動國內中醫藥相關政策之參考。

壹、目的

行政院衛生署中醫藥委員會為全國中醫藥最高行政主管機關，有必要瞭解國際研發趨勢，掌握其脈動，故派員參加美國生藥學年會，以瞭解國際間對天然物之研究與開發面向，並與與會人員進行交流，從中獲得中醫藥之相關新知，學習新的技術及觀念，並借助其研究能量，整合產官學研之資源，俾利推動與制定相關中藥藥政管理政策及中醫藥相關業務，促進中藥現代化與國際化。

為鼓勵業界積極研發中藥新藥，衛生署中醫藥委員會於 88 年公告修正「中藥新藥查驗登記須知」，推動中藥臨床試驗，明訂中藥臨床試驗須符合「藥品優良臨床試驗規範」（Good Clinical Practice；GCP），以助於國內研發新藥。並於民國 94 年核發「壽美降脂一號」（LipoCol Forte）藥品許可證，類別為須由醫師處方使用，是國內第一個「中藥新藥」，除具有目前最常使用西藥 Statins-like 可治療血脂異常效果，同時具備傳統中藥之優點。於民國 97 年公告「中藥新藥臨床試驗基準」（IND/NDA），期建立完善無障礙法律環境，以利新藥之研發。自 88 年迄今，共有 22 件中藥臨床試驗申請案，核准進行共 14 件，未准予執行共 8 件。

貳、過程

美國生藥學年會是天然物研究的重要年度會議，大會依照當前研究趨勢以及新的研究方法排定議程，並邀請各領域的資深學者演講，另有口頭報告論文及壁報論文展示。

會議時間：2011.07.30~2011.08.03

會議地點：Paradise Point Resort, San Diego, California

會程簡介：

7/30

上午及下午各安排一場 Workshop，介紹最新進的核磁共振（NMR）及生物篩選技術。晚上為開幕之招待會。

7/31

上午為 2 場大會演講（S1-S2），接著分頭同時進行 3 種主題之邀請演講及口頭報告論文。上午的討論主題包括化學生態學、作用機轉及微生物天然物；下午的討論主題包括帶天然物進入臨床、拉丁美洲之天然物及一般天然物部分。口頭報告結束後，為第一階段壁報論文展示，共有 200 篇壁報論文發表。

8/1

上午為 2 場大會演講（S3-S4），接著分頭同時進行 3 種主題之邀請演講及口頭報告論文。上午的討論主題包括微生物生合成、植物性天然物及天然物之分析化學；下午的討論主題包括小生技公司和天然物、研究天然物之新方法及具生物活性之天然物。口頭報告結束後，為第二階段壁報論文展示，共有 200 篇壁報論文發表。

8/2

上午為 2 場大會演講（S5-S6），接著分頭同時進行 3 種主題之邀請演講及口頭報告論文，討論主題包括植物及真菌天然物基因工程、海洋天然物、植物性天然物。下午則為自由行程。

8/3

上午為 2 場大會演講（S7-S8），接著分頭同時進行 3 種主題之邀請演講及口頭報告論文，討論主題包括天然物之合成、利用整合式基因體分析法開發天然物、保健品。下午則為 Matt Suffness Award、Tyler Award 及 ASP Research Achievement Award Address 等獎項之頒獎典禮。

參、心得

一、美國生藥學會(American Society of Pharmacognosy ; ASP)

美國生藥學會係由 1923 年設立之植物科學研討會衍生而來，於 1959 年創立，該學會定位為國際級學術組織，致力於推廣與發展藥學及與天然物有關之科學。該協會目前擁有超過 1100 個成員。大約 40% 的成員居住在美國和加拿大以外的地區，並在世界各地代表超過 60 多個國家。

美國生藥學會是天然物研究領域很重要的學會，自 1959 年起，每年舉辦年會，提供從事天然物相關科學領域之研究人員一個發表、討論與交流研究成果之學術平台。參加人員除自行以學術交流參與外，以壁報論文發表或被邀請口頭報告研究成果為主，學會亦辦理傑出學者專題演講，以表揚對天然物研究之貢獻。

二、生藥學 (Pharmacognosy)

生藥學(Pharmacognosy)是由兩個希臘字“pharmakon”(藥物)及“gnosis”(知識)合併而來。現今生藥學是一個高度跨學科的科學，亦是藥學教育重要領域之一。生藥學研究涵蓋所有天然資源，最顯著的是海洋無脊椎動物、植物、真菌及細菌性天然物之資訊，透過天然物之物理、化學、生物化學和生物學不同之特性，研究其植物化學、微生物化學、生物合成、生物轉化、化學分類學，以及於生物和化學科學中找尋新藥開發。

生藥學者被訓練許多學科，但他們的實心訓練在化學，他們必須了解天然物之物理及化學特性，以達分離(isolate)、辨識(identify)、功能特性描述(characterize)及利用(utilize)它們在特定用途之目的。

生藥學的研究領域包括：

- (1)研究天然物之藥理活性，以達新藥開發和了解膳食補充劑作用目的；
- (2)市面上天然物產品品質控制分析方法之發展及應用；
- (3)以本土文化研究傳統療法之使用；
- (4)以微觀分析及物種驗證(species verification)，研究具藥用或經濟價值之

天然物；

- (5)利用天然物作具體農業用途，如天然殺蟲劑或昆蟲厭食劑；
- (6)對發現自新型食品或食品配料之成分，進行安全性及功能特性之研究；
- (7)天然物成分或其萃取物之化粧品應用研究；
- (8)研究及操控基因生合成途徑，以增加天然化合物之產量或產生新化合物。

三、心得紀要

本年會屬於相當學術性之研究論文發表會，參與之專家或學者研究領域相當廣泛，論文發表方式除了大會特別演講（Plenary Lectures）及邀請演講（Invite Lectures）外，另有口頭報告論文及壁報論文發表。來自各國之學者無不藉此機會，互相觀摩也互通有無，蒐集資料及認識各個領域之專家，以便未來在研究上得以尋求支援或協助。

天然物之研究與發展有其必要，可提供無法以化學合成，利用天然物之基本結構再經化學修飾使療效更顯著之藥物，故在研發藥物中扮演極重要角色。新藥之研究首先要了解活性化合物之特性與如何取得，由其類緣化合物及化學合成修飾推論藥物結構，並研究其作用機轉，最終進入人體試驗，以達治療疾病之目的。

本屆「2011年美國生藥學年會」之總主題命名為“天然物，新的創新浪潮”（“Natural Products, New Waves of Innovation”），討論焦點放在植物性天然物基因工程、生物活性天然物之作用機轉、飲食補充劑/植物性藥物、天然物化學生態 Natural Product Chemical Ecology、微生物生合成、利用整合式基因體分析法發現天然物“Omic” Approaches to Natural Product Discovery、海洋天然物之新領域及天然物合成等 8 項主題。此次參與美國生藥學年會，得以增廣見聞，並藉此機會就國外研究發展方向蒐集相關資料，俾便作為推動相關業務之參考。

大會演講內容簡介：

- (一)天然物之新領域及作用機轉

S1 : Harvesting the Parvome (探討天然物之獲取來源)

現在對新的抗生素有很大的需求。結合基因組定序及生合成途徑辨識之最近研究顯示，自然界有一個巨大的生物活性小分子貯存庫可利用：Parvome(the universe of bioactive natural products)。本研究討論辨識微生物性生物活性化合物的方式及分離和描繪它們所需要的工具。

S2 : Probing cell biology with natural products (探討天然物之作用機轉)

每年有許多在體外試驗被證明具生物活性之天然物，卻因不佳的藥物動力學及不好的副作用，無法發展到臨床成爲治療藥物。雖然這些化合物之治療潛力受到限制，研究它們的作用機轉卻能提供關於細胞內複雜信號途徑的新資訊。這些研究對細胞生物學及發展新穎藥物候選人有新的洞察。

(二)微生物生合成及傳統高等植物之天然藥物

Microbial Biosynthesis and Higher Plant Traditional Natural Product Medicines

S3 : Fumiquinazoline biosynthesis: A short pathway to complex peptidyl alkaloid scaffolds (天然物生合成之研究)

煙麴菌製造各式各樣的胜肽類生物鹼，包括一系列多環的 fumiquinaolines。本研究辨識了一套四個酵素 (F12050-12080)，精巧的建造 fumiquinazoline 的支架結構。

S4 : What is the best strategy for preclinical testing of botanicals?(什麼是植物新藥臨床前測試的最佳策略)

不幸地，無生物活性意義的植物萃取物藥理學作用報告，按指數的增加，原因經常獲得自不恰當的體外分析。本研究建議植物新藥臨床前試驗之策略，應該由相關動物模型之體內試驗開始，先證實傳統用途，接著利用適當的體外模型進行

生物活性成分之分餾過程，再進一步為藥物動力學及最後以體內試驗測試純化之化合物。

(三)The Sea Grant Marine and Omic Approaches to Natural Products

S5: Antifungal chemical cues as leads for drug discovery(抗真菌化合物作為新藥開發線索)

熱帶海藻會產生不尋常的二次代謝物對抗病原體的攻擊，其中抗真菌成份之成員-bromophycolides，藉由抑制瘧原蟲生長的作用機制，展現很強的抗瘧疾活性。本研究使用從海藻抗真菌成分設計出之分子探針，辨識了位於瘧原蟲內的分子標的及藥物結合機制，可提供作為這類天然物未來發展之指南。

S6: "Omic" approaches to investigate the natural product chemistry of uncultivated bacteria(以整合式基因體分析法研究天然物化學)

討論焦點放在細菌與海洋海綿及其他真核之交往，研究顯示許多化合物以前歸因於宿主有機體，實際上是起源於微生物。這洞察提供給藥物發展一個新看法，因為可以藉由創造細菌表達系統，產生可承受的供應動物性來源之天然物。

(四)以化學合成及以生物化學合成天然物

Chemical and Biochemical Synthesis of Natural Products

S7: Studies in natural product synthesis(天然物合成之研究)

討論焦點放在雜環化學之進展，研究 palau'amine 和相關生物鹼的結果。

S8: Understanding and engineering indole alkaloid biosynthesis(吲哚類生物鹼生合成之研究)

描述長春花中，參與單萜類吲哚生物鹼生合成過程中幾個酵素的發現、功能特性描述和機轉研究，亦討論天然物代謝工程研究。

邀請演講(Invited Lectures):

0-1: 闡述舊代謝產物於海洋微生物間交互作用的新角色

Elucidating new roles for old metabolites in marine microbe-microbe interaction

0-2：調節黏液細菌的次級代謝：天然物於生長過程中可能扮演的角色

Regulation of secondary metabolism in myxobacteria: possible role(s) of natural products in development

0-6：海洋天然物調節神經細胞的離子管道功能

Regulation of neuronal ion channel function by marine natural products

0-7：Natural product-based mitochondrial disruptors-beyond inducer of apoptosis

0-16：臨床前發展之生存策略

Strategies for survival in pre-clinical development

當藥廠努力開發有效的新藥，天然物作為前導藥物將越來越被重視。從最初發現到優化修飾、安全評估及最終選擇發展的整個週期過程是嚴苛的，而且需要供應足夠的天然物前導物。當物質供應不受限制且多方面類源物策略發展良好時，這個過程的成功機會被很大的提高。這個介紹將突顯臨床前發展過程的幾個觀點並且概述提高成功機會的一般策略。

0-17：Process research on the natural product-based drug HALAVEN™

HALAVEN™為完全由化學合成之海洋天然物 halichondrin B 類似物，最近被證實為新的化療成分。本研究提出一條包含多重結晶性中間體的合成途徑，可能藉由減少色層分析分離技術之使用，在品質控制、費用、生產量及減少廢棄物方面，有潛在的好處。

0-22：來自特定真菌種類的鈣調節蛋白抑制劑

Calmodulin inhibitors from selected fungal species

0-23：來自巴拿馬天然物的化學及其在研究、保育和教育的結果

Chemistry of natural products from Panama and its consequence in research,

conservation and education

0-35 : Biosynthesis of three chemotaxonomic markers in penicillium aethiopicum: viridicatumtoxin, griseofulvin and tryptoquialanine

0-36 : reveromycin 衍生物的生物合成和生物活性

Biosynthesis and biological activity of reveromycin derivatives

0-40 : 開發用於轉譯研究的植物成分

Discovery and development of plant-derived agents for translational research

研究的目標是開發有潛力之植物成分用於轉譯研究。我們研究方法流程是基於天然物化學，包括以生物活性為依據來分離及純化有效成分，並結合醫療化學及藥理學，包括化學修飾與合成、電腦輔助篩選與設計及前導物作用機轉。我們發現了上千種天然物，並利用化學及生物學之方法辨識它們的生物活性，這些前導物值得被研究其作用機轉，並發展成為臨床研究之前導物。

0-41 : 日本漢方之藥理學評估在臨床應用及新藥發展的最近進展

Recent progress on pharmacological evaluation of Kampo medicines for clinical application and new drug development

補中益氣湯(HET)被用在滋補、改善消化系統功能及對抗多種感染，口服HET可以提升鼠科粘膜IgA免疫反應，對抗小腸抗原或鼻流行性感疫苗，此結果是因為增加了在Peyer' s patch之L-selectin positive B-cells數量，其有效成分為水溶性多醣類及其他分子。小青龍湯(SST)臨床上被用來治療過敏性支氣管氣喘和一般感冒等，SST減輕呼吸道過敏反應及減少卵蛋白素誘發呼吸道發炎小鼠支氣管肺泡灌洗液中之eosinophil及IgE抗體數量。SST亦減少感冒病毒感染小鼠鼻腔沖洗液中之病毒量，及藉由增加鼻腔中IgA分泌細胞量來顯著提高抗感冒病毒之IgA抗體量。SST之口服輔助活性，係來自半夏成分中兩個立體異構物(pinelllic acid)之協同作用。加味溫膽湯(KUT)被用來治療神經官能症及失眠

等，口服KUT可改善醣皮質固醇誘導憂鬱之小鼠行爲。KUT顯著增加神經幹細胞之增生及體內、體外之神經新生，臨床研究亦顯示KUT可改善阿茲海默症病患之腦部功能，而遠志中之遠志皂苷被認爲是其有效成分之一。這些科學證據可以擴展日本漢方藥之臨床應用及引導新藥之開發。

0-52 : Trius' marine natural products preclinical program

0-53 : 繞開藥物發現的黑洞

Steering clear of the drug discovery black-hole

0-58 : 利用微生物的隱秘合成途徑

Exploiting cryptic biosynthetic pathways in microorganisms

0-59 : 應用酵素學和化學資訊學了解 polyketide 合成酶區域特異性的結構

The application of structural enzymology and chemoinformatics to understand region-specificity of polyketide synthase

0-72 : 類型III polyketide 合成酶進行催化作用的半胱氨酸的氧化及其演變涵義

Oxidation of the catalytic cysteine in Type III polyketide synthases and its evolutionary implications

0-73 : Title: Genomics-enabled approaches to specialized plant metabolism

Dean DellaPenna and other members of the Medicinal Plant Consortium(MPC)

0-77 : 天然物：變化的維度，和在邊緣之外

Natural products: Transformative dimensions, and beyond the fringe

0-78 : Exploring chemically productive sponge & sediment-derived microorganisms for significant small molecules: Some challenges and findings

0-95 : 蛋白質體學鳴響進入天然物發現之合唱團

Proteomics chimes into the chorus of natural product discovery

0-99 : 區分香料和中草藥的地理來源-分析方法、技術和發現

Differentiating the geographical origins of spices and herbs-analytical methodologies, techniques and findings

0-100：甘草：不尋常的化學和不尋常的應用

Glycyrrhiza uralensis: unusual chemistry and unusual applications

本屆年會發表之壁報論文有 400 篇，主題包括利用整合式基因體分析法發現天然物、促進天然先導物進入臨床、天然物之生物活性及藥理學、飲食補充劑/植物性藥物、海洋天然物、微生物的生物合成、微生物性天然物、天然物化學生態、天然物合成、來自拉丁美洲之天然物、天然物化學之新方法、傳統生藥學、植物及真菌性天然物基因工程及生技之天然物研究等領域。

與臨床應用相關之壁報論文：

P-004：Transport of SQV across the BBB by PLGA nanoparticles grafted with surface γ -PGA

P-005：Cytochrome P-450-mediated human metabolic profile of *ephedra sinica*(麻黃)for pharmacokinetic interactions with drugs

麻黃因爆發包括猝死之心血管嚴重不良事件，在美國飲食補充市場上導致它的撤退。然而在南韓，基於傳統文獻，麻黃被使用作為普遍中草藥之一。為避免併服藥物可能產生的交互作用，研究麻黃的人類代謝譜(metabolic profile)是很重要的。6 個健康男性每天服用麻黃萃取物 4.5 公克(每公克相當於 10.08 毫克麻黃素)連續 12 天，並以咖啡因、omeprazole、dextromethorphan、chlorzoxazone 及 midazolam 等探針藥物之代謝物與前驅藥物之血中濃度比值(MP)，分別描繪細胞色素 P450(CYP) 1A2、2C19、2D6、2E1 和 3A4 之活性。CYP2D6 的 MP 值在服用前及服用後減少了 55%，具有臨床上調整之意義，而其它 CYP 的 MP 值改變範圍為 $\pm 30\%$ ，無統計上的意義。一些 CYP2D6 的受質，如 Tamoxifen 及 lidocaine 在藥房可能要小心的指導消費者，另 CYP2D6 的抑制劑，如 bupropion 及 fluoxetine

未來應監測及維持門診病人之血中濃度避免發生嚴重不良事件。

P-006 : Antidepressant effect of active part in baihedihuang decoction(百合地黃湯)on chronic unpredictable stress model rats

P-007 : Constituents from stephanotis mucronata and their immunological activities

P-210 : Synergistic anti-cancer effects of curcumin(薑黃素)and nelfinavir combinations against aggressive prostate cancer cells

前列腺癌是導致男性死亡的原因，而復發的惡性腫瘤是可怕的挑戰。來自薑黃之薑黃素(CUR)在體內及體外均有抗腫瘤活性。長期使用 CUR 是安全的，且讓腫瘤細胞對化療藥物 Nelfinavir (NFR)敏感。單獨和合併使用 CUR 及 NFR 顯著減少腫瘤細胞存活率及增加細胞之凋亡，而且先投以 CUR 能夠增加 NFR 之抗腫瘤效果。此研究，可能對臨床對付惡性前列腺癌很有用。

P-211 : A marine natural product from a Korean invertebrate, a novel drug lead for hepatic steatosis(脂肪肝)

P-212 : New taccalonolides with microtubule-stabilizing activity isolated from tacca plantaginea

P-213 : The novel depsipeptide hapalosin B is a potent inhibitor of anticancer drug resistance associated with ABCB1 or ABCG2 over expression

參與美國生藥學年會，使我的眼界又向外開拓了許多。這個會議不啻是一個將所學加以發揮，並感受異國風情的好機會。不論是會議還是日常生活，都是一個令人難忘的絕佳經驗。

肆、建議

- 一、參加此會議，可提升國際觀，了解研究天然物之博學、重要性與他國現階段天然物研究之面向。冀續能提供出國機會，使同仁有機會參與中藥相關之國際會議，增進國際視野，使資訊得以交流，並使我國中藥之研究發展與管理規劃能與國際接軌。
- 二、鼓勵與支持台灣從事天然物相關研究之學者，走向國際性舞台。台灣每年都有舉辦相關研究之成果發表也可邀請國外學者與會，提升國際能見度。
- 三、可藉由國際場合，發表分享國內中藥科學化的臨床開發研究經驗及中醫藥研發成果，讓先進國家瞭解我們為中藥現代化及科學化所做的努力與成果。

伍、攜回資料名稱及內容

2011 年美國生藥學年會論文摘要集乙本

陸、致謝

感謝行政院衛生署中醫藥委員會黃主任委員林煌、中藥組王組長鵬豪及中藥組全體同仁給予此次出國之機會與協助。此行幸有國立中山大學廖助理教授志中、台北醫學大學王教授靜瓊、中國醫藥大學吳教授永昌及其博士班學生等之同行與協助，得以順利完成這次任務。本次行程獲益良多，令人難忘，謹此致上由衷謝忱。

柒、活動照片

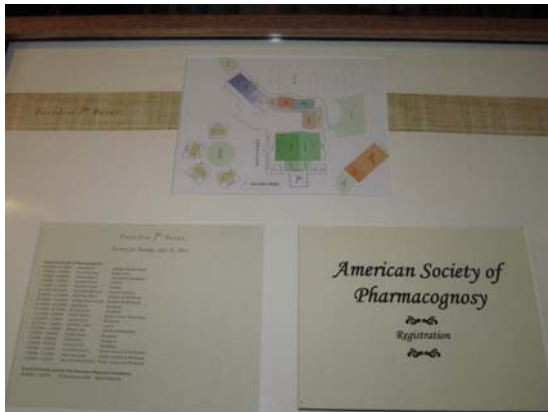


圖 1 會場地圖及活動指引



圖 2 大會演講



圖 3 中午至戶外用餐



圖 4 廠商展覽室之一隅



圖 5 分主題進行邀請演講及口頭報告



圖 6 壁報論文展示