

## 黃旭山教授學術分享：合成優化小分子藥物及其與標的物的結構活性關係

黃旭山教授於 2014 年 2 月任職本校癌症生物與藥物研發博士學程，研究專長為藥物化學、小分子藥物設計合成開發、抗癌小分子藥物研發、抗發炎及免疫抑制劑藥物開發及先導藥物優化及結構修飾研究，並探討藥物及蛋白質體學的藥理作用、抗癌藥物與癌細胞凋亡的關係、風濕免疫領域的抗發炎新藥研發及成骨細胞與破骨細胞藥物研究等領域。

黃教授畢業於國防醫學院藥學系，1987 年藥學研究所畢業後即留校擔任講師，後留學德國雷根斯堡大學取得藥學博士，1996 年返國後即在國防醫學院藥學系研究所擔任副教授、教授、系主任兼所長，隨後擔任國防醫學院研發長，三軍總醫院臨床藥學部部主任及國防醫學院文職特聘教授等，任職國醫期間曾至義大利巴維亞大學講學、德國敏斯特大學及美國斯克利普斯研究院（The Scripps Research Institute, TSRI）短期進修，積極推動德國及俄羅斯莫斯科醫學科學院雙邊合作交流，並互派學生進行國際合作。



黃教授的研究團隊一直努力於藥物化學及新藥研發，並利用新穎的理論藥物設計方法來製備合成端粒酶抑制劑、拓撲酶抑制劑、多靶性的酶抑制劑、新穎標靶抗癌藥、新穎抗發炎藥物，及其分子模擬與修飾與其不同層級的分子化學生物標靶藥物研發，進一步設計並合成優化小分子藥物，並研究小分子藥物與標的物的結構活性關係，端粒酶、拓撲酶與多重藥效抑制劑的合成策略則著重於與「polypharmacology in drug discovery, bioinspired targets small molecules」和「fragment-based drug design」的結合。【圖：黃旭山教授】

目前實驗室主要研究領域包括以下主題：新穎標靶抗癌及抗發炎的小分子藥物開發合成、設計與開發新穎端粒酶、拓撲酶與多重藥效抑制劑、開發蒽醌、大黃、喜樹鹼、水楊酸與槲皮素衍生的小分子和其奈米劑型活性的探討、抗癌藥物的蛋白質體學研究、設計與開發多環及雜環衍生之類喜樹鹼生物啟發小分子的相關多重藥效的藥物設計合成等。

因為多重藥效及生物啟發小分子的藥物開發，靈感來自於自然界已存在的小分子於植物中，因此依據此原理設計合成具多重藥效的溶解度高、低毒性的小分子藥物一直是藥物開發的目標。如以蒽醌類藥物大黃（emodin）、喜樹鹼（camptothecin）或水楊酸（salicylic acid）為多重藥效及生物啟發小分子之起始先導結構，開發新穎小分子候選藥物，並將其優化或以不同劑型設計開發，研發具高療效、低副作用的新劑型，此外再搭配靶向性配基，來增加藥物專一性，再進行候選藥物的臨床前試驗，

開發出最佳多重藥效及生物啟發小分子新藥藥物，並期待能利用既有之專利成果，積極與北醫合作同仁開發新一代抗癌或具免疫功能之抗發炎小分子藥物。

過去幾年，黃旭山教授共發表 70 多篇藥化合成及抗癌機轉研究模式等相關論文，這些具新穎性的研究，截至目前為止共取得美國及臺灣共 28 個專利，因為研究係針對多重藥效及生物啟發小分子之藥物開發有很獨特的研究，因此應邀擔任多本國際雜誌的編審委員：如《International Journal of Organic Chemistry》、《Der Pharma Chemica》、《Journal of Chemical Science and Technology》、《International Journal of Advanced Chemistry, IJAC》、《International Journal of Organic Chemistry》等。

黃教授任職北醫大後，透過一系列連續性的研究，與各學院及醫科院的癌藥學程、轉譯學程及神經學程的同仁更密切地合作，希望透過藥物結構活性研究進行多重藥效及生物啟發小分子的藥物開發，以增加藥物標靶性和藥物優化製程為目標，並利用與美國癌症研究中心既有的藥理活性，篩選合作模式來進行藥物優化設計，期望提高新藥開發成功機率，並經由產官學研究，建立一個新藥開發的技術合作平臺。

【圖：黃教授（前排右 2）與研究團隊合影】



（文/研究發展處）