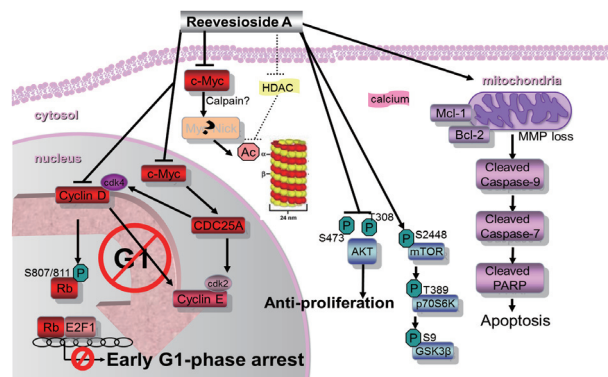


強心甙配醣體衍生物在人類荷爾蒙不依賴型前列腺癌細胞之抗癌作用機轉探討

文 / 博班 呂婉禎

現代隨著飲食習慣改變、人口老化、前列腺癌篩選檢查越來越精密，全球發現罹患前列腺癌的比例逐漸增高。第四期前列腺癌又稱為雄性激素不依賴型前列腺癌（Hormone-Refractory Prostate Cancer, HRPC），現今只能使用化學藥物治療的手段，不專一性的殺死增生細胞，且依然有許多患者對第一線化療藥物例 Cabazitaxel 及 Docetaxel 有不良反應，如嗜中性白血球大量減少、腎衰竭，導致無法繼續治療，故期望能篩選出有效率治療 HRPC 的藥物並探討抗癌機制。目前臨床使用強心配醣體類藥物治療充血性心衰竭 (1)，而近期許多研究發現，使用低劑量的 Ouabain 雖不足以抑制鈉鉀幫浦轉換鈉與鉀離子的能力，但卻可下游分子訊息傳遞達到抗癌效果，如 Ouabain 藉活化 Src 蛋白磷酸化，進而導致下游訊息傳遞 She、Grb、Ras、Raf、MEK、ERK(2)，故許多強心配醣體舊藥新用於癌症治療，部分已進入臨床研究階段如夾竹桃萃取物 PBI-05240、牛角瓜根部萃取半合成物 UNBS1450 於臨床試驗第一期；傳統中藥華蟾素（Huachansu）進入臨床試驗第二期用作治療胰臟癌。已有文獻與於本篇論文初步證實強心配醣體衍生物 Reevesioside A 可對許多癌症細胞株有顯著的抑制效果，如：MCF-7 (IC₅₀ = 63 nM)、NCI-H460 (IC₅₀ = 19 nM) (3)、PC-3 (GI₅₀ = 21 nM)、DU145 (GI₅₀ = 23 nM)、AsPC-1 (GI₅₀ = 71 nM)、HL-60 (IC₅₀ = 20 nM)。Reevesioside A 係由高醫天然藥物研究所陳益昇教授實驗室所提供，從臺灣特有種臺灣梭羅木 (*Reevesia Formosana*) 的莖部，透過乙酸乙酯分層後再管柱層析法、薄層層析法，分離得出之甲醇抽出物之一 (3)。強心配醣體可以專一性結合上鈉鉀幫浦的 α Catalytic Subunit 的 Loop H2 - H3、H3 - H4 及 H5 - H6 上 (4)，直接抑制鈉鉀幫浦消耗 ATP 來運輸鈉離子及鉀離子。於本篇論文證實 Reevesioside A 的抗癌活性與 α 3 Catalytic Subunit 蛋白質表現量呈正相關。整個機制為 Reevesioside A 透過抑制 Myc、減少 cyclin D1、cyclin E 及 AKT^{Thr308} 及 AKT^{Ser473} 的磷酸活化的蛋白質表現量，造成 HRPC 細胞株 PC-3 及 DU-145 停滯於細胞週期的 G1 期，而抑制其生長最終細胞凋亡。Reevesioside A 的抗癌活性好過 Ouabain 於 HRPC 細胞株上，且對大鼠心肌母細胞株 H9c2，則不具有毒性，故具有後續開發潛力。



註：本篇榮獲 103 學年度臺大醫學院研究生優秀著作獎佳作

參考文獻：

- (1) Lingrel JB. The physiological significance of the cardiotonic steroid/ouabain-binding site of the Na,K-ATPase. Annual Review of Physiology 72:395-412 (2010)
- (2) Tian J, Cai T, Yuan Z, Wang H, Liu L, Haas M, Maksimova E, Huang XY, Xie ZJ. Binding of Src to Na⁺/K⁺-ATPase forms a functional signaling complex. Molecular Biology of the Cell 17:317 - 326 (2006)
- (3) Chang HS, Chiang MY, Hsu HY, Yang CW, Lin CH, Lee SJ, Chen IS. Cytotoxic cardenolide glycosides from the root of *Reevesia formosana*. Phytochemistry 87:86-95 (2013)
- (4) Erdmann E, Schoner W. Ouabain-receptor interactions in (Na+K⁺)-ATPase preparations from different tissues and species. Determination of kinetic constants and dissociation constants. Biochimica et Biophysica Acta 307: 386 - 98 (1973)

老化影響腦部微血管上之有機陽離子轉運蛋白 表現量與其受質 MPTP 造成多巴胺神經毒性之關係

文 / 博班 吳國禎

有機陽離子轉運蛋白 (organic cation transporter) 在生物體內負責雙向運輸多種有機陽離子物質，其中包含外來性神經毒素 (如 MPTP 和 MPP⁺) 及內生性神經毒素 (如 salsolinol)，過去的研究證實有機陽離子轉運蛋白第一型及第二型 (Oct1/Oct2) 表現於腦部微血管內皮細胞膜上，並影響 MPTP 於腦部的分布，給予 Oct1/Oct2 的受質 amantadine 可減少 MPTP 進入腦部並降低其多巴胺神經毒性 (dopaminergic neurotoxicity)。

由於老化為神經退化性疾病如巴金森氏症 (Parkinson's disease) 重要的影響因子，因此本研究之目的為探討老化影響腦部微血管上之有機陽離子轉運蛋白表現量與其受質 MPTP 造成多巴胺神經毒性之關係。首先，即時聚合酶連鎖反應及免疫螢光染色的結果顯示有機陽離子轉運蛋白第一型及第二型 (Oct1/Oct2) 主要表現在 C57BL/6 小鼠腦部微血管上，隨著老化的過程，Oct1/Oct2 的 mRNA 及蛋白質表現量皆呈現下降趨勢。周邊給予 MPTP 後，高齡與 Oct1/Oct2 雙重基因剔除小鼠腦中 MPTP 與其代謝物 MPP⁺ 的濃度分別明顯低於年輕及野生型小鼠。Oct1/Oct2 雙重基因剔除減少周邊給予 MPTP 造成的神經毒性，然而 MPTP 於高齡小鼠造成的神經傷害仍略高於年輕小鼠。另一方面，由中樞慢性給予低劑量的 MPTP 於高齡與基因剔除鼠造成較嚴重的神經受損。以上結果顯示老化可能調控腦部微血管上 Oct1/Oct2 蛋白質表現，造成 MPTP 穿透下降進而影響其神經毒性。本研究亦證明兩種內生性神經毒素 1-benzyl-tetrahydroisoquinoline 及 N-methyl-(R)salsolinol 為 Oct1/Oct2 的受質，因此老化的過程伴隨 Oct1/Oct2 的蛋白質表現低下可能減少這些內生性有毒物質從腦部排出，而造成慢性神經傷害，至於此過程是否與巴金森氏症的發生有關則需要進一步的研究來證實。

註：本篇榮獲 103 學年度臺大醫學院研究生優秀著作獎佳作



現在的你，在做什麼？

畢業這些年，不知大家近況如何？

為了讓系友的資料更健全，彼此的聯繫更方便，請告訴我們您的最新動態並更新您的資料，謝謝！

回條請寄至 100 台北市林森南路 33 號 台大藥學系校友會

或傳真：(02)23919098 或 e-mail: nturxp@ntu.edu.tw 或上網登錄：<http://rx.mc.ntu.edu.tw/alumni/content09.html>

姓名：_____

大學部 / 碩士班 _____ 屆 / _____ 年入學

目前住址：_____

聯絡電話：_____

服務單位：_____

職 稱：_____

公司地址：_____

公司電話：_____

E-mail：_____

其它与大家分享的訊息：（例如：獲獎、升遷.... 的消息）