

## TCHIV-127 對人類不反應型前列腺癌的機轉探討

TCHIV-127 藉由鈣離子重新分布及 NOX 活化造成前列腺癌細胞週期停滯及細胞凋亡

藥學四 吳緒昶

人類不反應型前列腺癌對賀爾蒙治療有抗藥性，是目前在臨床上推動賀爾蒙化療的一大障礙。新合成的化合物 TCHIV-127，是 benzopyrazole 的衍生物，對前列腺癌細胞 PC-3 有抑制生長的功效，其  $GI_{50}$  (Growth Inhibition 50) 為  $1.98 \mu M$ 。相較於其他藥物，TCHIV-127 的低  $GI_{50}$ 、高功效展現了研發潛力。TCHIV-127 會引起 PC-3 細胞胞內鈣離子濃度快速上升，檢測方式是藉由 Western Blotting 中 Calpain-I、Calpain-II cleavage 及分別以 normal medium、calcium-free medium 培養細胞來比較分析。再者，藉由在培養液中加入 2-Aminoethoxydiphenyl borate (2-APB)，一種抑制鈣離子從 Inositol trisphosphate receptor ( $IP_3R$ ) 釋出的分子，結果發現加入 2-APB 後細胞內偵測不到鈣離子濃度上升，因而更進一步確認鈣離子是由胞內的  $IP_3R$  釋出。其他的試驗顯示 TCHIV-127 會活化 NADPH oxidase (NOX) 及迅速形成 ROS，試驗方式是分別藉由偵測 NOX 活性及使用 DCFH-DA 染劑。流式細胞儀的分析結果：由於 p21 的 up-regulation 及 cyclin D1 的 down-regulation，我們可以得知 TCHIV127 會造成細胞週期的 G1 arrest，並隨即造成細胞凋亡。另外，Western blotting 結果顯現：GRP78 (ER chaperon)、phosphorylation of PERK、caspase-12 皆被活化，因此驗證了內質網壓力會造成細胞凋亡。粒線體膜電壓下降、Mcl-1 的 down-regulation、caspase-9, 8, 3 及 PARP 的活化也顯示了 TCHIV-127 會造成粒線體壓力。我們也藉由其他實驗來驗證：胞內鈣離子螯合劑 (BAPTA-AM)、protein kinase C (PKC) 抑制劑 (Ro318220、Go6983)、NADPH oxidase 抑制劑 (diphenyleneiodonium) 明顯地抑制了 TCHIV-127 造成的細胞凋亡，顯示了 calcium - PKC -NOX activation 對 TCHIV-127 的活性。

綜合上述，TCHIV-127 藉由活化  $IP_3R$  和 calcium-dependent PKC，造成胞內鈣離子濃度的快速上升。隨後，PKC-mediated NOX 的活化引起了 ROS 的生成，進一步造成 G0/G1 phase arrest 及粒線體功能喪失。最終，TCHIV-127 抑制了 PC-3 細胞的生長及造成了細胞凋亡。

專題  
報導

本篇榮獲 105 學年度臺大醫學院研究生優秀著作獎暨大學生學術研究獎勵傑出獎

## 急性呼吸道感染與使用非類固醇消炎止痛藥對急性心肌梗塞發生風險的影響：病例交叉研究

臨藥所碩班 溫耀駿

過去研究指出急性呼吸道感染及非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs) 皆會增加急性心肌梗塞發生的風險。臨床上醫師常處方 NSAIDs 以緩解急性呼吸道感染病人相關症狀，不過目前沒有文獻同時探討此二因子對急性心肌梗塞風險的影響。本研究為以台灣健保資料庫分析 9,793 位首次急性心肌梗塞住院的病人，選取住院日前 1-7 天為病例期、前 366-372 天為對照期，比較兩時期中急性呼吸道感染與 NSAIDs 的使用情形，統計分析使用回歸模型預測勝算比並校正可能的干擾因子。研究結果顯示急性呼吸道感染時使用 NSAIDs 的病人、僅急性呼吸道感染

者、僅使用 NSAIDs 者分別會比完全無此二暴露者增加 3.41 (95% CI: 2.80-4.16)、2.65 (2.29-3.06) 及 1.47 (1.33-1.62) 倍急性心肌梗塞發生風險；另外，急性呼吸道感染時使用注射劑型 NSAIDs 風險更高。

本篇榮獲 105 學年度臺大醫學院研究生優秀著作獎暨大學生學術研究獎勵佳作著作獎

## 建立前注水層 - 微胞崩解線上濃縮技術搭配微乳膠電動層析分析平台並分析小兒製劑中鄰苯二甲酸酯類塑化劑含量

藥學所碩班 趙錫均

鄰苯二甲酸酯類塑化劑 (phthalate plasticizer) 為目前最廣泛使用之塑化劑，但目前許多飲料、藥品以及食物產品都曾有報告檢出，但此類塑化劑是不允許加入上述產品中。本研究開發了一個使用前注水層 - 微胞崩解 (water plug-assisted analyte focusing by micelle collapse, WPA-AFMC) 線上濃縮技術搭配微乳膠電動層析 (microemulsion electrokinetic chromatography, MEEKC) 毛細管電泳分析平台，並且能夠針對常見高脂溶性之鄰苯二甲酸酯類塑化劑，包括鄰苯二甲酸丁基苯酯 (benzyl butyl phthalate, BBP)、鄰苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate, DBP)、鄰苯二甲酸二 (2-乙基己基) 酯 (di(2-

ethylhexyl)phthalate, DEHP) 以及鄰苯二甲酸二異癸酯 (diisodecylphthalate, DIDP) 進行定量分析。本研究開發之 WPA-AFMC-MEEKC 分析平台經過確效測試確定其精確度與精密度皆在法規範圍內，其中新開發之 WPA-AFMC 線上濃縮技術可提供分析物最高達 200 倍的濃縮效果，此分析平台成功應用於偵測六個台大醫院有使用之小兒製劑之塑化劑含量。

本篇榮獲 105 學年度臺大醫學院研究生優秀著作獎暨大學生學術研究獎勵佳作著作獎