行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

以 AGEs 為治療靶標的高通量藥物篩檢法之研發
研究成果報告(精簡版)

計 畫 類 別 ：個別型
計 畫 編 號 ：NSC 94-2323-B-038-002-
執 行 期 間 ：94 年 12 月 01 日至 95 年 11 月 30 日
執 行 單 位 ：臺北醫學大學醫事技術學系

計 畫 主 持 人：李宏謨

計畫參與人員：碩士班研究生：陳韋陸、陳俊達
其他人員：徐鳳麟教授、李美賢副教授、何士慶博士、蔡舒婷

處 理 方 式 ：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 96 年 02 月 27 日

生技製藥國家型科技計畫-第二期總成果報告
(92-95)

執行機關：台北醫學大學醫事技術學系　　計畫主持人：李宏謨

92 年度
計畫編號：
計畫名稱：_____

93 年度
計畫編號：
計畫名稱：_____

94 年度
計畫編號：
計畫名稱：_____

95 年度
計畫編號：NSC 94-2323-B-038-002
計畫名稱：**以 AGEs 為治療靶標的高通量藥物篩檢法之研發**

壹、成果說明

一、 摘要報告(500 字以內)

糖尿病常伴隨白內障、視網膜病變、心血管病變、腎臟病變、神經病變等慢性併發症，如何找到可以減輕或防止糖尿病併發症的藥物是目前醫學界最重要的課題之一。最近的研究顯示血糖增高之後往往會和蛋白質的胺基經非酵素的 Maillard 反應而產生一系列的螢光產物，統稱為"過度糖化最終產物" (Advanced Glycosylation End Products，簡稱 AGEs)。AGEs 能改變組織蛋白的結構和功能，是糖尿病併發症的主要病因。除了經由非酵素的 Maillard 反應之外，過高的血糖會利用高 Km 的 aldose reductase 催化而進行所謂的 polyol 代謝路徑。我國固有的方劑和中草藥中有許多長久以來被用於治療三多症的天然藥物，其中很多天然藥物都已被純化或半純化。本研究根據 AGEs 形成的機制開發一系列藥物篩檢法，並就校內徐鳳麟教授已收集的一百多項純化及數十種台灣產植物之萃取物進行糖尿病治療藥的篩檢，我們共發現 22 種化合物可以阻斷的 AGEs 形成。我們也開發了能活化 AMPK(AMP dependent kinase)的藥物篩檢法，並已發現三樣化合物可以活化 AMPK。

二、 已有之重大成果簡述：(生技成功投資案例、技術轉移產業成功之成果、已獲得之專利智財權)

本研究雖為第二期計劃，但係第一年參加，我們以建立一系列可以篩檢 AGEs 形成的藥物篩檢法，並已開始篩檢數百樣已純化或半純化的中草藥。未來可以接受委託大規模篩檢可能的藥物圖書館。我們所開發的方法都是高通量、只需少量的檢體，且目前已篩檢的檢體中，已發現若干具有抑制 Amadori products 形成 AGEs 的化合物。其中 TMU002,003,004,005,16,18,19,23 等構造相近，經進一步探討，這些化合物將可望衍生許多專利智財權。

三、 具有後續研究發展潛力之成果簡述：(未來可進行招商技轉或專利申請之案件)【如涉及研發成果之機密性，可以代號呈現之】

我們也開發了能活化 AMPK (AMP dependent kinase)的藥物篩檢法，並已發現二樣化合物(TMU023,TMU029)可以活化 AMPK。

四、 其他成果

除了上述藥物篩檢法，我們也開發了 MMP-2 及 MMP-9 抑制物的藥物篩檢法，並已發現十樣化合物(TMU023, 024, 026, 027, 044, 045, 056, 057, 059, 060)可以抑制 MMP-9、四樣可抑制 MMP-2 及的抑制物 (TMU023, 024, 026, 027)。

五、 計畫檢討與後續工作構想重點

計畫檢討：AGE breakers 的藥物篩檢法之研發，因經費不足，無足夠糖尿病鼠以製備交叉連結的 Collagen，以致無法順利推動。