• 計畫中文名稱	療黴舒(Terbinafine)抑癌作用之分子機制探討(I)		
• 計畫英文名稱	Studies on the Molecular Mechanisms of Antitumor Effects of Terbinafine in Human Cancer Cells (I)		
• 系統編號	PC9308-0705	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC93-2314-B038-051	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9308 ~ 9407
• 執行機構	台北醫學院生物醫學技術研究所		
• 年度	93 年	• 研究經費	1082 千元
• 研究領域	醫學技術, 藥學		
• 研究人員	何元順,楊國卿		
• 中文關鍵字	口服抗黴菌藥物; 抑癌作用; 細胞凋亡; 療黴舒(Lamisil.)		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	台灣地區癌症的死亡率爲總死亡人數的第一位,其中胃腸道癌患者佔了極 重要的比例;因此本計劃主要目標是期望能在三年的時間內開發具有臨床應用價 值之新穎性抗癌藥物，期能專一性地抑制癌細胞生長，殺死癌細胞。本研究室過 去數年在抗癌藥物開發過程中，獲得國際期刊許多正面而善意的評價(附圖一)。 經過嚴格的篩選過程發現抗黴菌藥 Lamisil.在合理之劑量下可抑制人類癌細胞 (包括腸癌，肝癌，血癌皮膚癌等)生長。而且在免疫缺陷裸鼠腫瘤實驗有顯著的 抑癌效果(International Journal of Cancer, 106: 125-137, 2003) (見附圖二)。由於此 藥爲最新式口服抗黴菌製劑，美國於 1996 年才開始在臨床上使用，具有低毒性、 取得容易與便宜之優點。我們的研究顯示 Lamisil.的抗癌作用類似臨床用藥 5-fluorouracial(5-FU)但價格與副作用皆較 5-FU 低，應用於癌症治療或輔助治療 具有相當之潛力。因此本計畫採用 Lamisil.作爲模式化合物，希望能深入探討其 抑癌作用原理，建立癌症治療之學理基礎，將來可以提供臨床醫師作爲一種全新 的化學治療模式。本計劃分三年擬完成下列計畫目標: 第一年計劃: 目標壹、化學誘導動物模式建立: Lamisil.抑癌作用之分子機制探討。 過去數年，我們利用化學模式已建立肝癌，腸癌，和皮膚癌等實驗動物模 式(附圖三~五)。本計劃將利用這些模式進一步探討 Lamisil.是否有明顯的抑癌 效果。所有動物實驗之組織、檢體等將用來分析並建立 Lamisil.藥物作用的學理 基礎，探討 Lamisil.在活體腫瘤組織內的抗癌作用。 目標貳、Lamisil.抑制腫瘤血管新生(angiogenesis)之動物模式建立。 除此之外，我們將在第一年內建立各種 in vitro 和 in vivo 血管新生實驗模 式(如 Chorioallantoic membrane (CAM) assay，Tube formation assay，HUVEC 細 胞轉移模式等)。觀察 Lamisil.對腫瘤血管新生(angiogenesis)抑製作用，以提供 臨床醫師評估治療效果之學理依據。 第二年計劃: 目標壹、以細胞模式研究 Lamisil .誘發癌細胞凋亡之基因調控。 我們最近的研究證實 Lamisil.可以誘發癌細胞凋亡(附圖六)。因此我們根據最新		

	的研究報告就細胞凋亡主要三條訊息路徑深入探討。(1). 粒線體訊息傳遞路徑， 我們初步結果顯示 lamisil.可活化腸癌細胞 Aapoptosis inducing factor(AIF)及 Bax 蛋白(附圖七~八)。而 AIF，cathepsin D，與 BAX，BAD 等蛋白間如何協調合作 導致癌細胞凋亡之發生則有待進一步研究。(2). Caspase receptor 訊息傳遞路徑. 我們將利用各種 caspase 抑制劑證實 caspase 如何參與 lamisil.誘發之癌細胞凋亡。我們初步證實 p53 蛋白無論在活體內以免疫染色法(附圖九)或培養細胞中用 p53-antisense oligonucleotide 基因抑製法 (附圖十)均證實 p53 在 Lamisil.抗癌作 用扮演非常重要的角色。因此本計劃將深入探討細胞凋亡時 p53 蛋白在 caspasereceptor 訊息傳遞路徑與粒線體路徑所扮演的角色。(3). 內質網訊息傳遞路徑。 本計劃將釐清 Lamisil.所誘發之細胞凋亡反應是否經由細胞內質網之訊息傳遞 路徑。 目標貳、活體癌組織分析 Lamisil .誘發癌細胞凋亡之相關基因調控。 本計劃將分析 Lamisil 治療時腫瘤組織中與細胞凋亡相關之基因表現。分析腫瘤 組織發生凋亡的部位是否與上述相關基因表現有關聯。以 caspase 專屬之抑制劑 注射入活體內，並觀察這些抑制劑是否可以完全緩解細胞凋亡。 第三年計劃: 目標壹、Lamisil.抑制腫瘤轉移之動物模式及分子機制研究。 惡性腫瘤轉移是癌症治療時重要致死原因之一，因此癌症治療藥物另一項重要的 研究方向是抑制腫瘤轉移。本計劃預計在第三年完成 Lamisil.抑制腫瘤轉移之動 物模式及分子機制研究。本實驗室目前已經建立實驗動物腫瘤轉移模式(附圖十 一)，利用 Louis Lung Cancer cell (LLC cell)注射至 C57BL/6 mice，短時間可完成 癌細胞轉移分析。C57 轉移模式動物血液中與腫瘤轉移相關的酵素(MMP)分析 (Gelatin Zymography assay)將在轉移試驗中分析，以便進一步評估這些藥物抑癌 作用的潛力。 目標貳、Lamisil.與臨床抗癌藥物合併治療可行性探討。 本計劃最終目標是希望以以極低的劑量的 lamisil.和抗癌藥物可得到良好的治 療效果，降低藥物所引起的副作用。因此我們將先以細胞培養模式尋找安全有效 之治療組合，進一步以動物實驗確認其活體內抑癌效果。同時確認 lamisil.與抗 癌藥物組合之最佳給藥流程，以降低合併藥物使用所產生之後遺症或臟器毒性。
• 英文摘要	查無英文摘要