

許銘仁教授學術分享：長鍊羥基醯胺衍生物「WMJ-S-001」抗發炎與抗癌機轉



許銘仁教授於 2003 年在台灣大學藥理學研究所取得博士學位，畢業後至臺北醫學大學進行博士後研究，於 2007 年至臺北醫學大學藥理學科任教。（編按）

「羥基醯胺」（hydroxamates）最早由 Wahlroos 和 Virtanen 於 1960 年代所發現，羥基醯胺因其結構可螯合金屬離子而具有抑制含金屬離子酵素如「基質金屬蛋白酶」（matrix metalloproteinases, MMPs）等的活性。羥基醯胺衍生物因會抑制「組蛋白去乙酰酶」（histone deacetylases, HDACs）而也被歸類於 HDAC 抑制劑。許多報導指出羥基醯胺及其衍生物具有廣泛的生理及藥理活性包括抗腫瘤、抗微生物、抗結核病等作用，因此羥基醯胺被認為是一發展新藥的藥物模板。【右圖：許銘仁教授（後排右）與實驗室成員合影】



近年來，我們與藥學院生藥學研究所黃偉展教授合作，透過其實驗室新穎性藥物合成與修飾的專長，取得並篩選出一新穎性「長鍊羥基醯胺」（aliphatic hydroxamate）衍生物「WMJ-S-001」並進行其抗發炎與抗癌機轉的探討。

研究發現 WMJ-S-001 可透過活化「蛋白磷酸分解酶」（MKP-1）而抑制「脂多醣體誘導巨噬細胞」（COX-2）表現，同時在敗血症動物模式中，也會提高動物的存活率（Br. J. Pharmacol., 172:1894-908, 2015）。另一方面，WMJ-S-001 也會活化「蛋白磷酸分解酶」（SHP-1）而有效阻斷血管內「皮細胞生長因子」（VEGF-A）訊息路徑以及血管新生。同時在 VEGF-A 或是腫瘤細胞誘導血管新生的異種移植動物模式中，也證實 WMJ-S-001 會抑制 VEGF-A 或是大腸直腸癌細胞所誘導的血管新生（Oncotarget 6:85-100, 2015）。【左圖：黃偉展教授】

由這些實驗結果推測 WMJ-S-001 可能會參與調節血管內皮細胞再模型化 (remodeling) 進而抑制腫瘤血管新生而抑制腫瘤轉移。除了抗發炎與抗血管新生作用，我們進一步發現 WMJ-S-001 會透過活化 AMPK-p38MAPK-p53 訊息路徑而誘導大腸直腸癌細胞死亡和大腸直腸癌的進程 (Sci Rep. 5:15900, 2015)。

目前，我們仍將繼續探討 WMJ-S-001 的詳細藥理作用機轉並嘗試修飾其結構並增強其活性，綜合目前結果推測 WMJ-S-001 應有潛力成為一先導化合物模板，希望未來有機會應用 WMJ-S-001 或是其相關衍生物於抗發炎以及抗癌新藥發展領域而對社會有所助益。(文/許銘仁，臺北醫學大學醫學院藥理學科教授) 【右圖：新穎性長鏈羥基醯胺衍生物 WMJ-S-001 可能作用機轉】

