

知識天地

抗癌草藥研究：關鍵就是如何更有效解決問題

蕭培文副研究員(農業生物科技研究中心)

隨著人口老化與生活步調的加速，我們看到各種癌症已經登上國人十大死因的榜首，並逐年在攀升中，也造成「聞癌色變」的窘境。以往我們對癌症的防治，常常只針對癌細胞防堵。雖然，診斷癌症的技術已經非常進步，對防止癌症繼續惡化，造成轉移的治療方法仍然以毒副作用頗大的化學治療(化療)為主，針對癌細胞特性所研發的標靶治療標榜療效佳、毒副作用低、能長期使用，但價格昂貴。其實，更麻煩的是在病情獲得控制一段時間之後，往往會對該標靶藥產生抗藥性，病情發展到難以收拾得局面，終究難逃化療與死亡的命運。近來的研究指出癌症引起的組織發炎為癌轉移的推手，臺灣民間常用的草藥很多都用來清涼降火消炎解毒，但需要用科學方法系統性的研究有效成分為何？如何開發成為藥品？要怎麼用會有效改進癌症治療的結果？經完成臨床試驗證明療效，將創造高經濟效益的生技產業。

科學之路所為何而來？

「科學」是講究客觀證據、追究因果、也是一種求證的工作方法。在我大學畢業那一年對科學滿懷憧憬，服兵役時積極準備細胞學，退伍後即刻回到研究所繼續接受從事生化及分子生物學實驗工作的方法學訓練，追求最先進的知識。碩士班畢業旋即赴美深造，就結果而言，雖然表面上一切順遂，但過程不免辛酸，在美國的競爭環境中一路衝刺，對我而言曾幾何時科學研究變成一種競賽，失去了探索生命奧妙的趣味，更忽略了從事科學研究的目的是為了「解決問題」，因為求學過程的問題是指導教授給的，或者是自己在掙扎中迷失，失望之虞我萌生退意，很想轉換跑道。因個人經濟不得已，只能一面用實驗專長工作謀生，繼續延伸原有的研究方向，一面摸索人生的目標。偶然間，有朋友問我：「聽說吃番茄抗攝護腺癌，而且煮過的比較有效，你研究攝護腺癌的，看法如何？」，我當場傻眼，我鑽研攝護腺癌細胞、雄性素生理功能的分子生物也好幾年了，老實說我竟然真的沒聽過也沒想過，但這一語點醒夢中人，我為何而學科學？攝護腺癌在歐美已經是醫學和公衛的大問題，除了早期發現早期切除，復發、轉移的攝護腺癌對化療反應有限，現代醫藥卻只能就其雄性素依賴性用荷爾蒙療法(最原始的標靶治療)，雖然很有效，但就只能頭痛醫頭，一旦抗藥性產生，終究莫可奈何。研究是創新改進的基礎，能解決人類的基本需求就能產生價值、創造經濟，我培養多年的科學研究能力終於可以派上用場，用來解決此一醫療上的困境，於是我決定從疾病下手，尋求任何比現有療法更進步的療法。

由問題衍生對策與關鍵技術

治療攝護腺癌在歐美早就就是競相追逐的研究課題，我們在臺灣又如何能出奇制勝呢？臺灣的電子科技產業發達，講究核心技術、關鍵技術作為競爭力的後盾，要挑戰突破現狀的難題，才能有機會創造關鍵技術，領先致勝，欲突破癌症末期的宿命，十年來我不停的思考對抗癌症的新對策，利用與西藥觀念完全迥異的傳統草藥來解決癌症治療的困境有希望突破現狀，在研發技術系統上大家都是一片空白，起跑點確實是相對公平。然而，「癌症」與「草藥」兩者都是組成因素眾多，情況複雜以致難以下手，要用西方科學證明其「安全、有效、一致性」確實不易，但若非如此則無法說服各國的藥政單位、醫師與患者。於是，我決定採取癌症疾病的系統生物學觀點，兼顧服用傳統草藥的完整萃取經驗，先求有功效，再行逐步簡化，達到定性定量的完全控制。

我們從攝護腺癌開始研究，檢驗攝護腺癌釋放於血液的生物標記PSA固然方便，但是檢測通量太低、價格太貴，癌細胞在體內又難以追蹤觀察和診斷，這些問題對研究基因調控近二十年的我並不難，針對癌細胞依賴雄性素的特性，我將螢火蟲冷光基因模擬被雄性素調控的PSA基因，利用分子生物學技術接成報導基因，轉殖入攝護腺癌細胞後，挑出能被雄性素調控的細胞株就能輕易檢驗PSA和攝護腺癌細胞內的雄性素功能了，於是我們以細胞培養方式開發出篩檢標靶生物活性的高效率替代方法，成為本實驗室研究抗癌草藥的第一個核心技術。下一步，將冷光基因和螢光基因串聯接成報導基因，一起轉殖讓攝護腺癌細胞穩定表現螢光冷光後，再將此人類癌細胞移植於裸鼠的攝護腺長成原位瘤，便成為可追蹤的攝護腺癌動物模式，可以用來直接試驗抗癌藥物的功效，透過活體螢光冷光影像系統造影，就能定量估計癌細胞數甚至追蹤癌細胞蔓延的情形，不但可節省藥物測試的時間、減少

犧牲動物的數量，降低成本，更能提高研發的精準度與效率。這個計畫從開始到可以應用經過三年，又經過兩年的使用經驗和修改，終於獲得以螢光冷光標定癌細胞群的最佳條件，並能快速標定各種細胞株，成為本實驗室研究抗癌草藥的**第二個核心技術**。用於引導從草藥的小分子代謝物中純化生物活性，系統性的檢查藥草所含之抑癌活性成分，驗證草藥抑癌的體內活性。

另一方面，我們從完整的藥草粗抽物切入，本應從各種藥草粗抽物去篩選有效的藥草，經過管柱液相層析的初步分離，逐步簡化其化學組成，提取藥草抑制標靶活性的主要活性區段及有效成分。在利用各種訊息分子的抑制劑摸索一段時間後，我們意外的發現控制發炎訊息途徑的抑制劑(cyclopentenone prostaglandins)竟能有效的抑制雄性素活性，並且誘導攝護腺癌細胞凋亡。於是，我選了可以內服，且常用於消炎退火、清熱解毒的青草茶藥草「黃花蜜菜」開始分析，這神來一筆的點子竟然一試成功，從一種植物萃取鑑定出四個能有效抑制雄性素功能的化合物。其中以蟛蜞菊內酯(wedelolactone)為最強，接著我們很快的用蟛蜞菊內酯(單一化合物)來治療攝護腺長腫瘤的裸鼠，注射及口服實驗盡是令人失望的結果，我一如往常的檢討著失敗的原因，退一步想，我決定試試含有四個活性成分的活性區段是否能治療裸鼠身上的攝護腺癌，兩星期後，腹腔注射草藥的攝護腺癌竟然長得比對照組小了，興奮之餘我們趕緊改用口服給藥方式再試一次，抑制腫瘤的效果當真不減，於是這一成一敗的經驗，啟發了我「草藥的智慧」在於組合物以協同作用方式達到四兩撥千金的效果，把握了這個訣竅，我的草藥研究算是一路順利，除了黃花蜜菜外，還有其他清熱解毒消炎的藥草在我們的動物實驗上也顯著抑制癌轉移。對「黃花蜜菜」的研究已經六年了，前三年解決了藥草的主要有效成分間，以協同作用抑制雄性素活性與體內的癌細胞生長。後三年，我們除了協助授權該技術的廠商發展量產黃花蜜菜抽出物的技術外，一面萃取該草藥抗攝護腺癌的活性菁華(WCE)，建立最佳標準作業流程，解決不同採收季節與批次之間劑量與活性關係的一致性問題，我們根據藥草的主要有效成分含量進行批次間的混合調和，今年終於解決了批次間功效一致性的關鍵問題，並得到財團法人生物技術開發中心合作夥伴的協助，分析鑑定了WCE所含85%以上的化學成分，有希望克服送審植物新藥時所需面對的化學製造管制(CMC)，這個經驗成為本實驗室研究抗癌草藥的**第三個核心技術**；同時，我們也一面研究如何用WCE改進攝護腺癌臨床治療功效的細節。

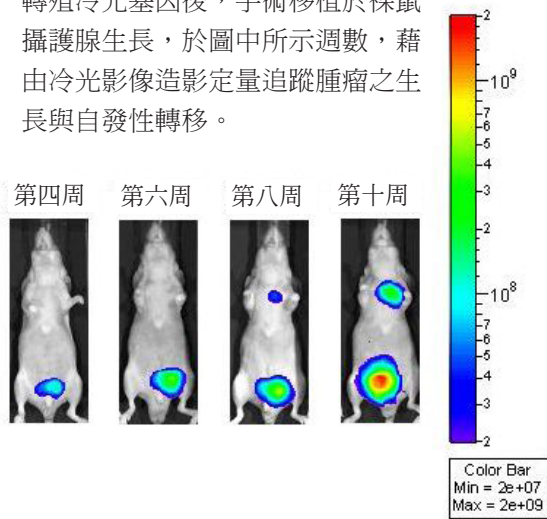
應用WCE改進攝護腺癌臨床治療功效方面，我們比照癌症的臨床情形將人類攝護腺癌移植於裸鼠體內，進行原位癌生長作為動物模式，管餵投與WCE，直接試驗抗癌藥物的功效，先確定草藥抑癌功效顯著的臨床用法與劑量，再進一步研究其產生藥效的作用機制和藥理。由於初期的攝護腺癌依賴雄性素的刺激而生長並侵犯周邊組織，且絕大多數臨床第三期的攝護腺癌仍對荷爾蒙療法有反應，儘管如此，癌症在往後約一至二年間會對此療法產生抗藥性，造成治療的瓶頸。針對此一特點，我們以螢光冷光標定不同型的攝護腺癌細胞群，包括：對雄性素依賴型之LNCaP細胞株，以及闕割抗性型之22Rv1、PC-3、DU 145等癌細胞株，分別原位移植於裸鼠攝護腺，我們一則追蹤原位癌於小鼠體內生長、惡化、產生自發轉移的過程，將自發轉移至淋巴結的癌細胞從組織中基礎培養回收，在體內癌症演化的發展條件下，經過三輪的原位癌自發轉移至淋巴結的長期培養，我們從原本非轉移性癌細胞群，培養出轉移性很強的惡性同源癌細胞，具我所知這個臨床前模式在攝護腺癌轉移研究上是頂尖的技術系統，目前已經用基因晶片比較找出差異表現的兩個基因組，研究癌症如何能讓攝護腺癌細胞達成轉移至遠端組織的相關生物學新知，敬請拭目以待；二則用這些惡性癌細胞移植裸鼠產生荷爾蒙治療後原位復發、或轉移復發的動物模式，對此負有末期人類攝護腺癌的動物投藥，研究手術或化療前後併用WCE治療攝護腺癌的效果，驗證其藥效並檢視相關的體內生物活性，雖然還未完全了解原因，至少初步動物實驗中WCE治療攝護腺癌的正面效果非常顯著，除了抑制癌細胞生長的作用外，WCE也許降低腫瘤組織中與宿主系統內因癌症所引起的發炎。

結語

儘管，我們對攝護腺癌的病理與生物學仍然未完全了解，但這並沒有關閉我們追尋解決問題的門徑。剛剛完成第一期的「利用黃花蜜菜治療攝護腺癌與其他雄性素調控的疾病」技術移轉，所開發的保健產品即將上市，需要大量有機種植的黃花蜜菜；攝護腺癌的新藥研發雖然尚未完成，但最令我感到光榮的是能一步一步解決研發草藥上的困難，提出用天然草藥改進治療攝護腺癌效果的方法，藉由基礎科學研究來發展草藥的生技應用，推動新興藥草農業。我們研發解決植物新藥CMC問題的核心技術，更加鼓舞業者進行第二期的技術移轉，繼續開發黃花

蜜菜為植物新藥。我們不但建立了研究攝護腺癌的高效率臨床前動物與細胞模式，更在本實驗室內垂直整合了本中心內以生物活性引導代謝物化學成分分離的技術，成為以疾病系統生物學觀點研發草藥的技術平台，在農業生物研究中心所架構的生物體學研究下，我們將繼續擴張對草藥植物代謝物體學分析的變數，創造更多草藥生技的驚喜，照顧人類健康，回饋臺灣經濟。

圖一、活體冷光影像術追蹤攝護腺癌生長與轉移，人類攝護腺癌細胞PC-3經轉殖冷光基因後，手術移植於裸鼠攝護腺生長，於圖中所示週數，藉由冷光影像造影定量追蹤腫瘤之生長與自發性轉移。



圖二、人類攝護腺癌動物模式，手術移植於原位移植生長一週後，以口服方式分別給予兩種藥草萃取菁華，進行草藥治療，並與安慰劑對照比較，於圖中所示週數以冷光造影定量，經統計分析結果顯示，兩種藥草菁華都能顯著抑制原位瘤生長，甚至完全抑制自發性轉移至淋巴節和肺臟，由於專利尚未申請，藥草名稱暫時保密。

