

知識天地

開發藥用植物資源於癌症化學預防之應用

徐麗芬副研究員、黃啓彰博士後研究員（農業生物科技研究中心）

癌症之發生及癌症化學預防

癌症為目前世界各國主要死因之一，如何有效對抗癌症已成為現今醫、藥、學界所共同努力之目標。由於癌症的形成與環境中一些致癌因子（carcinogens），例如：化學性、物理性或病毒侵入等的接觸有關聯，因此一般認為癌化過程（carcinogenesis）涉及多重步驟，其中包括(1)起始期（initiation）：涉及胞內、胞外之連鎖反應而由致癌因子造成 DNA 受損所致；(2)促進期（promotion）：腫瘤細胞之增生與累積導致先期腫瘤之生成；以及(3)進展期（progression）：腫瘤侵犯性成長並可能經由血液或淋巴系統擴散或轉移（metastasis）到身體其他區域，而在新的位置繼續形成腫¹。為了有效地對付癌症之發展或避免癌症之發生，癌症化學預防（cancer chemoprevention）的概念首度在 1976 年由 Michael Sporn 等學者（National Cancer Institute, USA）提出²。

癌症化學預防現在一般的定義為：利用單一或多重之天然或合成的化合物組合之使用來達到預防、阻斷、抑制或逆轉癌化作用或過程，藉此減少癌症形成的危險因子或減少癌症復發的機會。據此，癌症化學預防在臨床上施行的策略大約考慮三個方向：(1)針對具致癌高危險因子（如：帶有易患腫瘤之基因突變者、有癌症家族史，或是長期吸菸者）之健康受試者進行預防；(2)針對處於癌前病變階段（如：口腔白斑症與大腸腺瘤）進行逆轉與預防之作用；(3)減少癌症治療後復發之情形以及次發性腫瘤（secondary tumor，如：癌轉移）之發生³。

目前最盛行的抗癌基礎研究或臨床試驗為標靶治療法（target therapy）。針對直接導致癌症產生或是促進癌症發展的位置作專一性阻斷（specific inhibition），進而抑制癌症之發生與惡化⁴。其作用方式包括抑制標的基因、蛋白質分子、作用酵素或是標靶接受體等位置的反應，例如：針對帶荷爾蒙受體（estrogen receptor）的乳癌患者進行荷爾蒙療法。經臨床實驗證實，Tamoxifen（一種非固醇類抗雌激素）的給予可降低乳癌再發機會並明顯提高存活率，故被認為是一種有效的乳癌化學預防策略。然而，此種荷爾蒙療法所伴隨的副作用亦相當廣泛，因此尋求不同形式之癌症化學預防策略與藥物或食品添加物為一近年蓬勃發展之科研領域。

發炎反應與癌症形成及發展之關係

除了致癌因子之外，近來許多的研究顯示長期發炎反應（inflammation）是腫瘤持續進展的關鍵因素之一⁵。由於目前瞭解到腫瘤內微環境（tumour microenvironment）是由許多組成份形成的複合體，其中又以巨噬細胞（tumor associate-macrophage）為主之發炎細胞所組成，此類細胞所分泌釋出的發炎反應介質會參與癌化的形成步驟、癌細胞增生、存活以及移動作用⁶。根據目前兩種與發炎反應有關的癌症小鼠基因剔除動物實驗模式指出，基因轉錄因子 NF- κ B 以及發炎介質腫瘤壞死因子- α （TNF- α ）和癌症的繼續發展形成有極大之關係，分別剔除此二基因可以降低癌症的罹患率，其中又以 NF- κ B 在發炎反應與癌化過程中扮演重要的角色⁷。NF- κ B 可以在癌細胞以及與癌細胞相關聯的發炎細胞中受到活化而啟動訊號路徑並促進癌化作用。此外，NF- κ B 可調控發炎介質環氧化酶-2（COX-2）與誘導型一氧化氮合成酶（iNOS），對這些重要標的分子深入的瞭解有助於發展抗發炎療法來預防與對抗癌症之發生。

近年來有大規模的臨床試驗即針對抑制發炎作用的方式來尋找優良的癌症預防藥物。這些研究大部分以非類固醇類之抗發炎藥物（NSAID），如：aspirin 或 celecoxib 等類似功能為篩選新藥物成份的目標，其中可選擇性地抑制 COX-2 之表現與活性者為其中之主要藥物發展的目標⁸。COX-2 目前已知與多種腫瘤之形成有正相關，如大腸癌、乳癌、攝護腺癌及胃癌等，然而，此類抗發炎藥物可能造成之心血管疾病等副作用，是必須注意的問題。

開發天然植物化合物作為抗癌與癌症化學預防之先導化合物或食品添加物

目前針對尋找具抗、防癌生物活性成分的標的作用機制包括：鑑定具(1)抗發炎活性的化合物如：COX-2 抑制劑（如前述）；(2)直接抑制癌細胞活性，如：增生（proliferation）、生長週期滯滯（cell-cycle arrest）與誘導凋亡（apoptosis）等⁹；(3)抑制腫瘤轉移的研究，例如：減少細胞間以及細胞與組織之間的黏附作用（adhesion）、阻止癌細胞移行作用或侵犯能力、阻斷腫瘤血管新生（angiogenesis）以及抑制癌細胞產生免疫逃脫（immune escape）等，目前也成為研究癌症化學預防作用機制之重要標的¹⁰。

由於植物化合物種類的豐富性與多樣化，一直在抗癌藥物的研發上提供重要的資源與契機。根據最新的統計資料顯示，自 1940 至 2006 年間，所有的抗癌藥物中，天然物（natural product）及其衍生物至少佔 50%¹¹。其中相當

著名的抗癌植物化合物如：在 1970 年代由學者 Wall 與 Wani 的研究團隊自中國原生種的喜樹 (*Camptotheca acuminata*) 分離所得之喜樹鹼 (camptothecin) 以及太平洋紫杉 (*Taxus brevifolia*) 的紫杉醇 (paclitaxel)。喜樹鹼為大腸癌有效的化學預防藥物，而紫杉醇則用於對抗乳癌或卵巢癌的重要化學治療藥物。

我們研究室在過去幾年之主要研究主題之一是利用深入的科學驗證，來有效開發臺灣常見或原生之藥用或林木植物資源，作為應用於醫藥保健開發的新標的。由臺灣常見之菊科或原生藥草中篩選出幾種具潛力開發癌症化學預防功能的藥草，其中包括：昭和草、大花咸豐草與臺灣金線連。利用化學指紋圖譜與生物活性為導向的研究策略，分離並鑑定出幾種具有進一步開發潛能之抗發炎或癌症化學預防功能的植物抽出物或單一純化合物。

1. 昭和草 (*Crassocephalum rabens* or *C. crepidioides* S. Moore) :

昭和草為臺灣民間宣稱可適用於炎症的可食用植物。我們利用巨噬細胞、癌細胞、基因活性為基礎之體外生物活性測定方法，以及老鼠皮膚發炎與黑色素瘤動物模式，發現昭和草植物萃取物之活性甘油糖脂質化學成分：1,2-di-*O*- α -linolenoyl-3-*O*- β -galactopyranosyl-*sn*-glycerol (簡稱為 dLGG)。dLGG 除有效降低體內和體外過度生成的一氧化氮，並顯著抑制老鼠巨噬細胞經內毒素刺激下 iNOS 和 COX-2 之基因和蛋白質表現以及前列腺素 E_2 之生成。利用免疫組織學研究並發現 dLGG 可抑制老鼠皮膚經 mitogen TPA 誘導之 COX-2 蛋白質表現及硝基化蛋白質 (nitrotyrosine) 之能力，並有效抑制 COX-2 基因於老鼠黑色素瘤細胞內之轉錄活性。此外，我們並證明富含抗發炎 dLGG 成分之昭和草抽出物可較癌症治療藥劑-順鉑 (cisplatin) 更顯著抑制黑色素瘤於 C57BL/6J 小鼠體內之生長。深入探討 dLGG 之抗發炎分子作用機制發現，dLGG 主要是經由與內毒素競爭與巨噬細胞的結合、並經負調節 MyD88-dependent pathway 及其下游 IKK 磷酸激酶活化 I κ B- α 的磷酸化和降解之訊息傳遞，來阻止 NF- κ B 蛋白質轉位進入細胞核，而抑制其於核內活化其下游基因 COX-2 與 iNOS 之作用。dLGG 抑制發炎反應的機制整理於 Fig.1。結構活性相關性 (structure-activity relationship) 之研究亦證明 dLGG 之雙亞麻醯基甘油結構部份為重要的活性結構特徵。此研究為首次科學驗證昭和草之抗發炎活性，並首度發現其所含半乳糖脂質化合物成分具抑制皮膚黑色素腫瘤之生長。此部分結果今年發表於 *Cancer Research* (2007) ¹²、美國與中華民國專利申請中。



2. 大花咸豐草 (*Bidens pilosa* Linn. var. *radiata*) :

大花咸豐草為一臺灣民間常用來消除炎症之菊科植物，亦為主要青草茶成分藥草之一。我們利用體外培養初代人類臍靜脈內皮細胞 (HUVEC) 之生物檢定活性系統，鑑定出一類具新穎生物活性的聚乙炔 (polyacetylenes) 化合物可經抑制 HUVEC 增生、細胞移動和管柱形態之形成等活性而有顯著抑制血管增生 (anti-angiogenesis) 的作用，其作用機制包含負調節細胞周期調控因子 (CDK4、cyclin D1、cyclin A、Rb 與 VEGFR-1) 的表現，以及活化 CDK 抑制劑蛋白 p21 和 p27。此外，此類聚乙炔化合物並可以誘導 FasL 蛋白的大量表現、降低抗細胞凋亡蛋白 Bcl-2 表現，以及活化 caspase-7 和聚腺苷雙磷酸核糖聚合酶 (PARP) 的活性來誘導 HUVEC 細胞凋亡 ^{13,14}。本研究顯示植物 polyacetylene 化合物具有潛力開發為抗血管增生之癌症化學預防天然藥物或添加物。

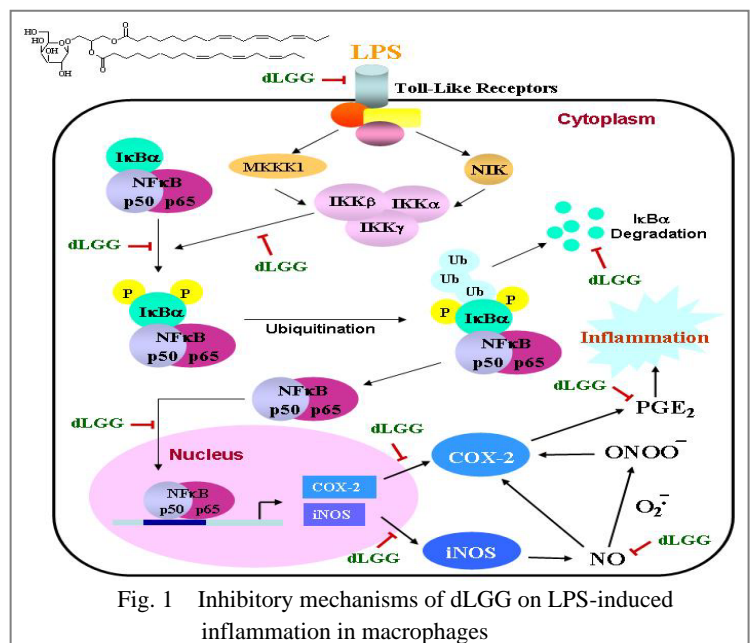


Fig. 1 Inhibitory mechanisms of dLGG on LPS-induced inflammation in macrophages

3. 臺灣金線連 (*Anoectochilus formosanus* HAYATA) :

「臺灣金線連」為臺灣原生蘭科植物，在民俗上常為癌症病人所使用，但並未有任何科學驗證其在抗 (防) 癌上是否具有任何效果。我們研究發現，由臺灣金線連之熱水粗萃取物中所含的兩特別再精製之不同極性群組的抽出成分 (非一般民眾常用熱水浸泡金線連茶的方式)，分別具有抗氧化與抑制乳癌細胞活性與誘導其細胞凋亡，並抑制老鼠黑色素瘤成長的生物活性。並利用功能性基因體、生化與分子生物學方法將臺灣金線連抽出物之抗癌活性

機制進行深入探討¹⁵⁻¹⁷，成果並已獲得美國及新加坡專利（2006）。這些結果是首度針對臺灣金線連抗（防）癌效果的科學數據，但需要進一步臨床試驗才可確定其對人體的效果。

結語

臺灣由於特殊的地理環境與地形，造就豐富的自然植物多樣性與資源。例如目前經臺灣鑑定之維管束植物即有 6,200 種，其中 4,339 種原生植物中有 1,067 為臺灣特有種（Flora of Taiwan, 2003），而很多植物為臺灣常用之民俗草藥，但大多欠缺科學之驗證來支持其功效。發展並保護臺灣之天然草藥資源並國際化與現代化，為身為臺灣科研者一份子的責任與使命，尤其是應用在嚴重威脅人類健康與性命的癌症上，將是一大之挑戰與願景。

參考文獻

1. Soria JC, Kim ES, Fayette J, Lantuejoul S, Deutsch E and Hong WK (2003) *Lancet Oncol* 4: 659-669.
2. Sporn MB (1976) *Cancer Res* 36: 2699-2702.
3. Tsao AS, Kim ES and Hong WK (2004) *CA Cancer J Clin* 54: 150-180.
4. Jordan VC (2007) *Nat Rev Cancer* 7: 46-53.
5. Coussens LM and Werb Z (2002) *Nature* 420: 860-867.
6. Albini A and Sporn MB (2007) *Nat Rev Cancer* 7: 139-147.
7. Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, Bos PD, Kim JY, Nadal C, Gomis RR, Manova-Todorova K and Massagué J (2007) *Nature* 446: 765-770.
8. Ulrich CM, Bigler J and Potter JD (2006) *Nat Rev Cancer* 6: 130-140.
9. Sun SY, Hail N Jr and Lotan R (2004) *J Natl Cancer Inst* 96: 662-672.
10. Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, Sutanto-Ward E and Prendergast GC (2005) *Nat Med* 11: 312-319.
11. Newman DJ and Cragg GM (2007) *J Nat Prod* 70: 461-477.
12. Hou CC, Chen YP, Wu JH, Huang CC, Wang SY, Yang NS and Shyur LF (2007) *Cancer Res* 67: 6907-6915.
13. Wu LW, Chiang YM, Chuang HC, Wang SY, Yang GW, Chen YH, Lai LY and Shyur LF (2004) *Pharm Res* 21: 2112-2119.
14. Wu LW, Chiang YM, Chuang HC, Lo CP, Yang KY, Wang SY and Shyur LF (2007) *Planta Med* 73: 655-661.
15. Shyur LF, Chen CH, Lo CP, Wang SY, Kang PL, Sun SJ, Chang CA, Tzeng CM and Yang NS (2004) *J Biomed Sci* 11: 928-939.
16. Yang NS, Shyur LF, Chen CH, Wang SY and Tzeng CM. (2004) *J Biomed Sci* 11: 418-422.
17. Shyur LF, Yang NS, Kang PL; Sun SJ and Wang SY (2006) US Patent No.: US 7,033,617 B2.