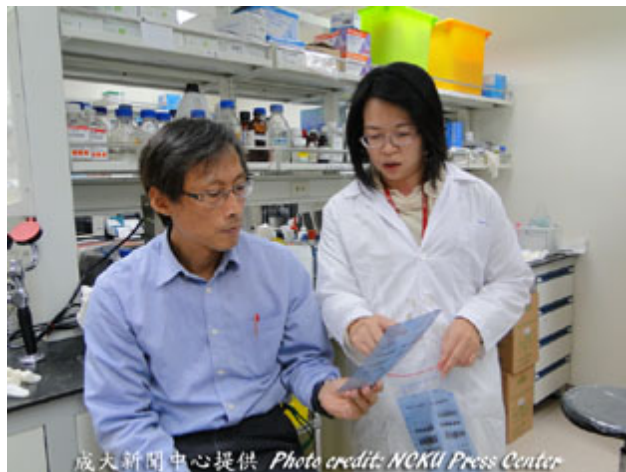


# 醫學新發現 紫檳芪具治療化療敏感 成大王應然教授研究證實尼古丁阻礙膀胱癌化療效果

成大新聞中心

【台南訊】

**香**菸是導致膀胱癌發生的主要危險因子，並使膀胱癌病人化療時產生化療抗性，成功大學醫學院工業衛生學科暨環境醫學研究所教授王應然在研究尼古丁的機轉中也同時發現紫檳芪會產生癌細胞發生自我吞噬作用，並能夠用來治療化療敏感及尼古丁誘發具化療抗性的膀胱癌，這篇論文「長期暴露尼古丁誘發人類膀胱癌細胞產生化療抗性之機轉—經由活化尼古丁受器及乙型接受體器而造成Stat3過度活化並抑制ERK1/2」，發表在世界著名的毒理科學期刊Toxicological Sciences，受到國際矚目。



王應然教授表示，膀胱癌是台灣男性常見癌症第八名，是女性常見癌症第十四名；過去的研究證實香菸中的尼古丁是造成肺癌的共同致癌物質，而他帶著博士後研究生陳容甄研究尼古丁促進膀胱癌細胞生長與化療抗性的分子機轉，發現接受化療時仍持續吸煙的膀胱癌病人，相較於不吸煙的對照組具有較差的癒後，顯示香菸中的成分對抗藥物產生的細胞毒性而造成化療抗性。

王應然教授指出，尼古丁是香菸中的主要成分，在吸煙者的尿液中也能被測出。尼古丁已被證實是一個共同致癌物質，透過活化尼古丁受器，乙型受器或表皮生長因子受器，進而增進癌細胞細胞增生、抑制細胞凋亡、誘發血管新生，並促進癌細胞侵犯及轉移。因此，推測膀胱癌細胞長期暴露尼古丁，可能是造成化療抗性並降低治療效果的原因。透過研究尼古丁誘發化療抗性的分子機轉，能夠幫助我們瞭解癌細胞如何對抗化療藥物誘發毒性而生存下來，亦能提供臨床治療的策略，來增加病人之化療敏感性。

在王應然教授研究中，使用膀胱癌細胞株T24細胞 (Con-T24 cells)，以及持續暴露尼古丁80代的T24細胞 (Nic-T24 cells)，來研究尼古丁造成化療抗性的機轉，其結果發現：長期處理尼古丁的T24細胞能夠抑制化療藥物誘發的細胞凋亡，比對照組細胞更能抵抗化療藥物的毒殺作用，並且Nic-T24 cells表現較多的cyclin D1及PCNA蛋白，使細胞傾向停滯在G0/G1細胞週期。

此外，研究中也觀察到，在Nic-T24細胞中，具有化療抗性指標的Stat3過度活化而ERK1/2有被抑制的現象，最後，使用尼古丁受器或乙型受器的抑制劑可以證實這些訊息傳遞路徑的改變是受控於尼古丁受器及乙型受器。

王應然教授是第一個證實長期暴露尼古丁能造成膀胱癌細胞產生化療抗性之研究。它的價值不只在於瞭解尼古丁抑制細胞凋亡，產生化療抗性之細胞機轉，也可能解釋為何持續吸煙的膀胱癌病人接受化療後有較差的癒後。

更重要的是，根據其研究，臨床癌症治療時，病人應避免吸煙或使用含有尼古丁的產品，可能可以增加化療敏感性；也可以思考尼古丁受器，乙型受器或Stat3，作為發展抗癌藥物的新標的，使具有化療抗性之膀胱癌病人回復其化療敏感性。

同時，在研究中，王應然教授也證實紫檀芪的作用機轉，紫檀芪最先從紫檀木、藍莓中發現並分離出來，已經被證實出具有多種藥理活性包含抗氧化、抗菌、降血脂以及抗癌的活性，而王應然教授是第一個發現紫檀芪治療的機轉是透過抑制AKT/mTOR/p70S6K路徑，以及活化ERK1/2路徑，造成細胞自我吞噬作用，並能夠用來治療化療敏感及尼古丁誘發具化療抗性的膀胱癌。

*Copyright 2012 National Cheng Kung University*