

• 計畫中文名稱	以幹細胞趨癌特性及分子基因造影技術來研究肺癌之分子轉移機制		
• 計畫英文名稱	Molecular chemotactic studies of lung metastasis by stem cell homing and noninvasive gene-assisted imaging		
• 系統編號	PG9601-0108	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	DOH96-TD-G-111-013	• 研究方式	補助(研究/辦理)
• 主管機關	行政院衛生署	• 研究期間	9601 ~ 9612
• 執行機構	台北醫學大學生物醫學材料研究所		
• 年度	96 年	• 研究經費	3559 千元
• 研究領域	基礎醫學類, 生物技術, 醫學工程		
• 研究人員	鄧文炳,吳成文,楊泮池		
• 中文關鍵字	肺部轉移腫瘤模式；[131I]FIAU；非侵入性造影；第一型疱疹病毒胸腺嘧啶激？基因；基因治療；；		
• 英文關鍵字	lung metastases model；[131I]FIAU；noninvasive imaging；herpes simplex virus thymidine kinase；gene therapy；；		
• 中文摘要	研究目的：由於分子基因造影在於偵測癌症轉移有技術上的受限，所以目前非侵入性造影較少應用於肺臟的轉移腫瘤模式上。在本計畫的預備實驗中，我們建立了表現有第一型疱疹病毒胸腺嘧啶激酶基因異種皮移植腫瘤的實驗動物模式，並且已經證明可應用[131I]FIAU 和非侵入性造影於監測此動物模式進行的癌症基因治療。這半年來我們應用同樣的動物模式有效的以非侵入性的方式去監測肺部轉移模式，觀察其於不同時間點中，治療基因表現的位置、強度和持續時間。研究方法：爲了增加肺部轉移腫瘤的可偵測性，所以我們經由血管內送入表現有第一型疱疹病毒胸腺嘧啶激酶基因的 NG4TL4 纖維肉瘤細胞（NG4TL4-TK），以建立一個由血液產生的老鼠肺部轉移腫瘤實驗模式，並且模擬臨床所應用第一型疱疹病毒胸腺嘧啶激酶基因加上活化 GCV 前趨藥物進行基因治療。利用單光子放射電腦斷層掃描和[131I]FIAU 非侵入性的監測，以評估肺部轉移腫瘤病灶處的生長和由 GCV 所引起的衰退。主要發現：研究結果顯示經由靜脈注射利用[131I]FIAU 放射標定的 NG4TL4 細胞所建立的肺部轉移腫瘤模式，最早可於注射 24 小時後成功的被偵測到，接著於第 10 天利用靜脈注射[131I]FIAU 的長時間監測中仍可偵測到。而利用 GCV 治療老鼠的實驗組中，在治療 7 天後可以由造影結果證明由 NG4TL4-TK 形成的原位和肺部轉移腫瘤受到明顯的生長抑制。結論：經由實驗結果，我們推斷此種活體造影方式將有助於未來肺部轉移腫瘤模式的研究及利用幹細胞趨癌特性來研發新的抗癌和抗癌症轉移的治療。		
• 英文摘要	Aim: Noninvasive imaging in lung metastatic tumor models is used infrequently because of technical limitations in detecting metastases. In the preliminary studies of the proposed project, we have employed [131I]FIAU and demonstrated the applicability of noninvasive imaging for monitoring cancer gene therapy in an experimental animal model of HSV1-tk-expressing tumor xenografts. During the latter 6 months of this year, we have used the same animal model to		

effectively and noninvasively monitor the location, magnitude, and duration of therapeutic gene expression over time for lung metastases model. Methods: To improve the detectability of lung metastases, an experimental blood-borne lung metastasis model in mice was established using intraveinously administered HSV1-tk-expressing NG4TL4 fibrosarcoma cells (NG4TL4-TK) and simulated the clinical application of HSV1-tk plus GCV prodrug activation gene therapy. The efficacy of noninvasively monitoring the sites of development of lung metastatic lesions and their GCV-induced regression were assessed by SPECT imaging with [¹³¹I]FIAU. Results: The results of this study showed that lung metastases model of NG4TL4-TK cells could be successfully detected as early as 24 hours after i.v. injection of tumor cells radiolabeled with [¹³¹I]FIAU, and also subsequently detected by extended monitoring with the i.v. injection of [¹³¹I]FIAU on day 10. In mice treated with ganciclovir (GCV), gamma camera imaging demonstrated a significant growth inhibition of NG4TL4-TK cells of primary tumors and lung metastases on day 7 after initiating treatment. Conclusion: We conclude that this in vivo imaging approach will be useful for future studies of lung metastases model and stem cell chemotaxis to develop novel anti-cancer and anti-metastatic therapies.