



鍾文彬老師研究分享

在這一期學術短波專欄中，編輯部請到鍾文彬副教授，簡介他近期的研究成果。鍾老師近期陸續發表了數篇論文，分別刊登於國際一流學術期刊，內容是關於甲狀腺未分化癌的新治療方法。（編按）

甲狀腺細胞癌依其細胞型態可略分為四類，甲狀腺濾泡癌、乳突癌、未分化癌、髓質癌等。濾泡癌與乳突癌屬於分化程度較良好的甲狀腺細胞癌，生長速度很慢，通常透過外科手術的切除有很好的預後。甲狀腺未分化癌是屬於分化程度較差的甲狀腺癌，由許多流行病學與基因變異分析，間接證實未分化癌可能是由分化較良好的癌細胞轉型而成，未分化癌具快速生長且有強烈的轉移能力與抗藥性，因此較為惡性，通常病人經診斷出罹患未分化癌時，癌細胞已經出現遠端（器官）轉移，如肺臟、大腦、骨髓等。病人的平均生存期約為三至六個月，積極的傳統治療（如外科手術、化學治療、放射線治療或合併治療）對病人的生存並沒有顯著差異，反而破壞病人的生活品質。目前未分化癌的治療尚無黃金準則，我們對發展甲狀腺未分化癌的新穎治療方法很有興趣。

我們試圖以Statins類降血脂藥物，在甲狀腺未分化癌細胞組織培養模式下，檢測其抗癌活性。高濃度的Lovastatin藥物會誘發未分化癌細胞的凋亡。Lovastatin會使粒腺體釋出cytochrome c進而活化caspases酵素（caspase 9, 3, 7），並導致其受質PARP蛋白分解，與DNA小片段化斷裂（Zhong et al, 2003）。低濃度的Lovastatin處理能有效抑制甲狀腺未分化癌細胞的生長，且具有誘發未分化癌細胞再分化作用。Lovastatin能透過增高cyclin-dependent kinase inhibitor p27KIP的表現量，使細胞生長週期停留在G1期，抑制癌細胞的增生（Zhong et al, 2008）。Lovastatin會促進未分化癌細胞表面微絨毛（microvilli，上皮細胞的一種結構特徵）的密度大幅提昇，即暗示Lovastatin具有將未分化癌細胞再分化為甲狀腺上皮細胞的能力。此外，在細胞生化學的證據方面也證實Lovastatin可以增加促甲狀腺激素（TSH）的釋放（Wang et al, 2003）。最近，我們發現Statin藥物亦能有效的抑制未分化癌細胞的入侵性細胞移動的功能，暗示具抑制癌細胞轉移的應用潛質（Zhong et al, 2005）。

我們發現這些抗癌效果可能都與抑制癌細胞的Rho/ROCK的訊號傳遞有關。動物實驗同時證實Lovastatin能有效抑制癌細胞生長（抑制腫瘤體積的增大）。綜合以上，我們的研究發現Lovastatin是一種抗甲狀腺未分化癌的多重活性的藥物，期待這種多重抗癌活性有益於發展對甲狀腺未分化癌之新穎治療策略。

References Wang CY, Zhong WB, Chang TC, Lai SM, Tsai YF. Lovastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, induces apoptosis and differentiation in human anaplastic thyroid carcinoma

cells. (2003) J Clin Endocrinol Metab 88:3021-6.

Zhong WB, Ho PY, Hsu SP, Liang YC, Chang TC, Lee WS. Lovastatin inhibits proliferation of anaplastic thyroid cancer cells through upregulation of p27 by interfering with the Rho/ROCK-mediated pathway. (2008) submitted

Zhong WB, Liang YC, Wang CY, Chang TC, Lee WS. Lovastatin suppresses the EGF-induced invasiveness of human anaplastic thyroid cancer cells by inhibiting RhoA/ROCK signaling. (2005) Endocrine-Related Cancer 12:1-15.

Zhong WB, Wang CY, Chang TC, Lee WS.