

• 計畫中文名稱	尼古丁暴露與台灣婦女乳癌致癌之分子機制研究(I)		
• 計畫英文名稱	Studies on the Molecular Mechanisms of Nicotine-Mediated Breast Tumorigenesis in Taiwanese Women (I)		
• 系統編號	PC9408-0429	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC94-2314-B038-022	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9408 ~ 9507
• 執行機構	台北醫學院醫學系		
• 年度	94 年	• 研究經費	670 千元
• 研究領域	臨床醫學類		
• 研究人員	吳志雄,周燕輝		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	台灣地區乳癌研究現況 根據行政院衛生署 2003 年之統計，台灣地區因乳癌死亡之病患，每十萬人有 12.48 人，其對國人生命健康威脅之程度可見一般。最近的研究發現乳癌病例的發生與本地環境因子有密切的相關性，例如:國人喜歡使用農藥造成環境中少量藥物殘留(Chang, Tai et al. 2003)，電磁波(Li, Lin et al. 2003)，荷爾蒙(避孕藥)或藥物濫用(Chie, Li et al. 1998; Kuo, Chen et al. 2002)等多項因子。另外，針對這些國人個體差異所作的分析證實乳癌病人與 正常個體有許多異常之處，這些異常包括(1).遺傳基因多樣化特性(Huang, Chern et al. 1999; Huang, Shen et al. 1999; Hou, Chen et al. 2002; Hou, Tien et al. 2002; Wu, Lee et al. 2002; Er, Hou et al. 2004)，(2). 血液或癌組織中微量元素(Kuo, Chen et al. 2002)改變，(3). 致癌或抗癌基因表現表現異常(Huang, Chen et al. 1995; Lou, Tseng et al. 1997; Lo, Yu et al. 1998; Li, Tseng et al. 1999; Hou, Tsai et al. 2000; Lo, Chen et al. 2000)，(4). 肥胖(Chie, Chen et al. 1996)等。然而重要的是乳癌發生與婦女抽菸習性或接觸二手煙是否有關，在全世界的研究報告中並未獲得直接的證實(Wu, Lee et al. 2002; Elwood and Burton 2004; Ghadirian, Lubinski et al. 2004; Hanaoka, Yamamoto et al. 2004; Lawlor, Ebrahim et al. 2004; Li, Millikan et al. 2004; Manjer, Johansson et al. 2004; Reynolds, Hurley et al. 2004; Shrubsole, Gao et al. 2004)。過去數年來有關乳癌的研究多集中在探討乳癌致癌基因，與 環境因子。近幾年來，乳癌的轉移與乳癌組織中血管新生過程正逐漸受到重視 (Bandyopadhyay, Pai et al. 2004; Liang, Wu et al. 2004; Tester, Waltham et al. 2004; Tian, Byfield et al. 2004)，因此本計劃希望探討香菸中尼古丁成分是否在這些乳癌致癌過程中 扮演某些重要角色，乳癌細胞中尼古丁乙醯膽鹼受體的生物活性是否與香菸致癌過程有 關，則是本計劃所要釐清的。本計劃希望以三年期的時間完成並		

釐清三大目標如下：第一年計畫：臨床乳癌檢體分析：抽菸(尼古丁暴露)和台灣婦女乳癌發生之相關性探討。 本實驗室已收集百例臨床乳癌與正常組織配對(paired)樣本，這樣的樣本數已足以 做基本的分析和結果判定。所利用的分析方法如 RT-PCR，Real-Time PCR，西方墨點 法，癌組織免疫染色法，DNA 晶片(microarray)分析....等等。希望研究病人抽菸習性、 尼古丁受器(nicotine-Acetylcholine Receptor，簡稱 nAChR)在癌組織之分型、癌組織惡 性程度等相關性統計並歸納結果。 第二年計畫：尼古丁受器與乳癌致癌分子機制探討 RT-PCR 分析台灣婦女的乳癌組織發現 $\alpha 9$,nAChR 的 mRNA 表現量比正常組織要 明顯(附圖三 B, C)，暗示 $\alpha 9$ nAChR 在乳癌致癌過程中扮演重要角色。進一步分析多株 不同乳癌細胞株後發現 MDAMB231 乳癌細胞與台灣婦女癌組織中 nAChR 的表現型態 非常類似(附圖三，A)，適合當作研究尼古丁致癌作用之模式細胞。本計畫利用 RNAi 干擾法(RNA interference)， 將 MDAMB231 乳癌細胞內 α -9,nAChR 基因抑制 (knockdown) 後， 建立一株穩定表現(stable expression) 之細胞株(命名為 MDAMB231,nAChR-/-)。希望探討 nAChR 在尼古丁致癌機制上扮演何種重要的角色(附 圖四，A)。除此之外，我們也利用重組基因技術將活化之 α -9,nAChR 基因(nAChR+/+) 轉殖入正常乳房上皮細胞 (MCF-10) (附圖四，B)，觀察正常乳房細胞(命名為 MCF-10, nAChR+/+)在接觸到尼古丁後，是否產生細胞癌變，並利用共軛焦顯微鏡技術及 3H-NNK 標定之技術，觀察 nAChR 在細胞內的分子活性。 第三年計畫：尼古丁乙醯膽鹼受體參與抑制癌組織血管新生與癌細胞轉移機制研究。 血管新生是乳癌細胞腫瘤生長所需要的，本計畫希望探究如何誘發血管內皮細胞凋

• 英文摘要

查無英文摘要