

成大團隊 揭開香菸導致癌症新機制



登國際期刊

◎ 新聞中心

催化啟動子甲基化的DNA 甲基轉移酵素 (DNA methyltransferase, DNMT) 的過度表達與抽煙的肺癌病人有顯著的相關性



【台南訊】在人類與癌症奮戰歷程中，香菸與癌症的關係是學術與臨床研究的重要議題。全球科學家無不希望藉由增加瞭解香菸導致癌症的機制，以解開癌症之謎，找出預防及治癒之道。由國立成功大學醫學院王憶卿教授所率領的研究團揭開香菸導致癌症新機制，不僅為人類腫瘤疾病的預防與治療開闢了新途徑，也躍登國際頂尖學術期刊《臨床研究》(The Journal of Clinical Investigation)，並獲選為該期刊2010年二月份之封面論文。

在基因體醫學國家型計畫(衛生署「肺癌基因體研究及臨床應用計畫」)及國科會計畫經費支持下，由成大藥理所王憶卿教授領導、國衛院環境衛生與職業醫學研究組林嬪嬪博士、台北榮總胸腔外科許瀚水醫師及中國醫藥大學附設醫院癌症中心陳志毅院長所組成的研究團隊通力合作下，日前發表重要論文，進一步揭開了香菸導致癌症的新機制。NNK(尼古丁衍生之代謝物，為已知香菸中重要致癌物)除了會導致DNA及基因突變(genetic alteration)外，本研究也發現NNK會造成癌症形成過程中表觀基因變異(epigenetic alteration：不改變基因序列，但卻會改變基因表現)，使抑癌基因的啟動子上被過度甲基化。

經由王憶卿教授研究團隊發現，肺癌病人之癌組織樣本有許多抑癌基因由於啟動子過度甲基化而不表現，並發現催化啟動子甲基化的DNA甲基轉移酵素(DNA methyltransferase, DNMT)的過度表達與抽煙的肺癌病人有顯著的相關性，然而造成此現象的詳細機制仍不清楚。因此該篇研究以細胞、臨床及動物模式探討香菸致癌物NNK是透過何種機制而誘導DNMT過度表達，進而導致許多抑癌基因啟動子甲基化的現象。由細胞模式實驗結果顯示，香菸中致癌物NNK會透過AKT訊息路徑削弱 β TrCP降解蛋白能力，進而使DNMT蛋白質穩定性增加；另外NNK會透過AKT訊息路徑活化hnRNP-U蛋白，進而將 β TrCP蛋白由細胞核運送至細胞質，使得DNMT蛋白不被降解而在細胞核大量累積。而這些NNK所誘導的DNMT蛋白也會結合到抑癌基因的啟動子位置上，進而導致抑癌基因啟動子產生過度甲基化的情形。在動物模式實驗中，



▲左起為許瀚水醫師、林嬪嬪博士、謝翊萱碩士、林若凱博士、王憶卿教授

以共軛焦螢光免疫組織染色分析NNK處理及未處理的老鼠肺組織切片，發現NNK處理後所產生之老鼠肺腫瘤組織的DNMT及AKT蛋白表現比較高，而 β TrCP蛋白多分佈於細胞質並與DNMT細胞核分佈有錯位情形。在臨床研究方面，王教授研究團隊以免疫組織染色分析偵測124位臨床肺癌病人DNA甲基轉移酵素表現量，發現不吸煙以及曾經吸煙但後來有戒煙病人的DNMT蛋白過度表現情形比持續吸煙病人的DNMT蛋白過度表現情形明顯來的低，持續吸煙且DNMT蛋白過度表現的病人其開刀後之存活率明顯較其他病人差。此分子機制研究首度證實 TrCP蛋白降解路徑的確會影響DNMT蛋白表現量，且香菸致癌物NNK會經由訊息傳導，使穿梭運送 β TrCP蛋白與DNMT蛋白錯位，進而使DNMT蛋白在細胞核中不正常過度活化。

此重大研究為人類腫瘤疾病的預防與治療開闢了新途徑，研究成果並獲得國際頂尖學術期刊《臨床研究》(The Journal of Clinical Investigation)出刊發表，並獲選為該期刊2010年二月份之封面論文。美國Science News亦相當重視本研究成果，已專訪王憶卿教授並撰寫評論專欄，由此可知王憶卿教授這份論文結果在國際醫學研究領域中，具有相當的重要性及貢獻性。王憶卿教授指出，肺癌為國人癌症死亡的首位，近年來每年約有7500人死於肺癌，但其分子致癌機制至今仍未完全釐清。台灣地區不論女性或男性肺癌皆高居癌症死亡率之首位，而肺癌的發生與長期暴露於環境中的致癌物質有關。香菸中的成份NNK原本只被認為會導致基因突變，本研究更進一步發現NNK會造成癌症形成過程中表基因變異，使抑癌基因的啟動子上被過度甲基化而不表現，而成為肺癌發生或致死原因之一。除了細胞生物學的基礎研究及臨床的肺癌檢體中獲得驗證，此研究對於宣導不吸煙或戒煙可降低肺癌發生率與死亡率提供有力的科學證據，這項新發現也提出一個治療肺癌的重要標靶，也就是發展DNMT甲基轉移酵素之抑制劑，未來該研究團隊將會以此發現為基礎，致力於肺癌病人之治療及新藥研發。