

花蓮慈濟醫院研究部

一般外科研究室

主持人：陳言丞醫師

研究成員：吳文陞 研究員、凌慶賢醫師、
林修賢醫師--等

研究簡介

**主題: 針對 Hic-5-Src-JNK-AKT 信號路徑的標靶治療以阻止幾種消化系統
癌症發展的臨床前試驗**

研究目標/策略/進度/展望：

目標: 建立針對消化系統相關癌症促轉移訊號分子之個人化標靶治療。

策略: 首先，在由病人手術取得之癌組織中檢測異常活化之信號分子。在已篩檢過的消化道腫瘤中我們發現 Hic-5-Src-JNK-AKT 信號傳導路徑異常活化之比例相當高，因此有興趣探討其是否為理想標靶。若癌組織中有 Hic-5-Src-JNK-AKT 信號之激活，將由組織建立源自病人之癌細胞，再以 Hic-5 之干擾 RNA 及 Src 之抑制劑阻斷癌細胞中之 Hic-5-Src 信號傳遞並觀察細胞之移動及侵犯是否被抑制，若得到初步結果再進一步於 SCID 小鼠驗證由病人癌細胞所培養腫瘤之發展是否也被抑制。

進度/展望:

目前，本研究已為膽管癌及肝癌的標靶治療建立了基礎；其他消化系統相關癌症也正在以相關模式研究。未來，當消化系統相關癌症標靶治療之臨床前測試完成後，可進行臨床測試以期達成個人化之精準治療而改善癌症預後之效果。

計畫與經費來源

年度	經費來源	申請科別	主持人	共同主持人	計畫編碼	計畫名稱(中文)	執行期限	核定金額	備註
108	科技部	外科部	吳文陞	尤仁音(慈濟大學) 胡志棠(腸胃內科)	MOST 108-2320-B-303-006	利用小鼠模式針對Hic-5 (hydrogen peroxide inducible clone-5)進行肝癌標靶治療	108.08.01- 109.07.31	1,209,000	10902年轉入
109	慈濟醫療志業_跨院校	一般外科	吳文陞	尤仁音(慈濟大學) 胡志棠(腸胃內科)	TCMMP108-03-02(109)	針對可促進HCC進展的Hic-5-NADPH 氧化酶-ROS-JNK-c-jun正性迴饋路徑的全面性探究	109.01.01- 109.12.31	886,667	10902年轉入
110	慈濟醫療志業_跨院校	一般外科	吳文陞	尤仁音(慈濟大學) 胡志棠(腸胃內科)	TCMMP108-03-02(110)	針對可促進HCC進展的Hic-5-NADPH 氧化酶-ROS-JNK-c-jun正性迴饋路徑的全面性探究	110.01.01- 110.12.31	886,620	10902年轉入 3年期第3年
110	院內計畫	一般外科	陳言丞	吳文陞(慈濟大學) 凌慶賢(一般外科) 李明哲(一般外科)	TCRD110-56	以靈芝蛋白LZ-8防止膽管癌進展的臨床前測試	110.01.01- 110.12.31	600,000	
110	院內計畫	一般外科	凌慶賢	吳文陞(慈濟大學) 陳言丞(一般外科) 李明哲(一般外科)	TCRD110-71	以多種酪胺酸激酶受體為標靶阻止胃癌及腹膜癌進展	110.01.01- 110.12.31	558,600	
111	院內計畫	一般外科	吳文陞	陳言丞 凌慶賢(一般外科)	TCRD111-079	熱誘導蛋白60及Raf蛋白激酶抑制蛋白媒介活性氧訊號途徑以促進肝癌發展	111/01/01- 111/12/31	400,000	
111	院內計畫	一般外科	何靜淳	陳言丞, 吳文陞	TCRD111-086	Target therapy against metastasis of breast cancer 針對JNK 訊號傳遞以阻止Luminal 型乳癌之標靶治療	111/01/01- 111/12/31	399,000	
112	院內計畫	一般外科	吳文陞	陳言丞	TCRD112-082	針對 Hic-5 媒介的訊息傳導及轉錄調控之標靶治療以阻止肝癌發展	112/01/01 - 112/12/31	319,717	
112	院內計畫	一般外科	陳言丞	吳文陞	TCRD112-055	針對癌轉移訊息傳遞路徑之標靶治療以阻止膽管癌發展	112/01/01 - 112/12/31	559,308	

研究成果

1. 以膽管癌細胞HuCCT1為模式，將其Hic-5-Src之信號傳遞阻斷後成功抑制了HuCCT1細胞之移動、侵犯及HuCCT1在SCID小鼠大腿皮下之發展(Biomedicines 2022Apr;10(5):1022)。我們同時也發現一個該路徑下游之重要癌轉移相關分子，甘油醛-3-磷酸脫氫酶(GAPDH)，參與促進HuCCT1之發展(Pharmaceutics. 2022 (12):2698)
2. 胃癌是所有消化道腫瘤中其Hic-5-Src-AKT-JNK信號活化比例最高者(82%)。我們已培養出兩株 Hic-5-Src 高度活化之病人胃癌細胞，並以此正建立胃癌轉移標靶治療模式 (in preparation)。
3. 在肝細胞癌標靶治療之研究中新發現Hic-5下游活性氧調節蛋白, ROMO 及轉錄因子ZFN395可能扮演促癌重要角色(in submission)