



李龍緣提供

突破傳統的一大步

開啓有效治療乳癌的**新路徑**

文／分子醫學中心 助理教授 李龍緣

乳癌研究的重要性

癌症已連續24年蟬聯國人十大死因之冠。其中，乳癌不僅名列台灣女性十大癌症排行榜，也是全世界婦女最常罹患的惡性腫瘤，死亡率相當高。根據行政院衛生署的統計，近年來，台灣女性乳癌發生率日趨升高，病患平均發病年齡較國外女性提前約10至15歲，平均壽命亦較其他癌症病患少了10歲。因此，乳癌的篩檢、預防與治療為刻不容緩的重要課題，藉由深入研究瞭解乳癌的致癌分子機轉，可從中研發有效的診斷與治療新方法，為病患及家屬挹注新希望。

受體細胞生物學的新觀念：細胞膜表面受體ErbB-2的核易位及臨床上的重要性

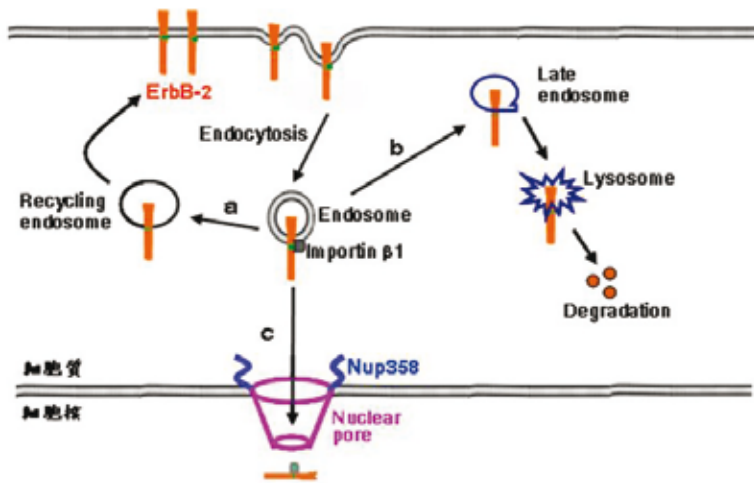
有25%~30%的乳癌病患，乳癌細胞被發現有致癌蛋白質酪胺酸激酶受體（receptor tyrosin kinase）ErbB-2（或稱HER2/neu）的過度表現。ErbB-2的大量表現和癌轉移及乳癌病人預後不良有極高的相關性，因此ErbB-2已被廣泛用為發展癌症療法的標靶。在傳統的細胞生物學教科書中，ErbB-2是隸屬於細胞膜表面受體酪胺酸激酶ErbB家族中的成員，接受外在訊息刺激活化後，會經由endocytosis進入細胞內。進入細胞之後，部份ErbB-2會被再循環送回細胞膜表面（圖，

a），部份ErbB-2則會經由lysosome被降解（圖，b）。

本中心榮譽主任中央研究院院士洪明奇教授（現為美國德州大學安德森癌症中心分子細胞腫瘤學系主任暨教授，並兼任乳癌基礎研究中心主任），不僅是全世界第一位選殖出ErbB-2致癌基因的三大研究者之一，更是首位證實ErbB-2致癌基因活化能促進癌細胞轉移的科學家。

洪院士在此研究領域已有更進一步的進展與革命性的突破，其研究顯示，傳統上被認為位於細胞膜表面的酪胺酸激酶受體，被檢測出也會在細胞核內表現（圖，c）。這個重大發現更新了以往教科書上傳統細胞膜受體生物學的理論，對研究受體生物學開闢了全新途徑。更重要的是，洪院士的研究團隊及其他研究者分別報告指出，與乳癌病人及口咽癌病人低弱存活率有密切相關的是nuclear EGFR（ErbB family中的另一酪胺酸激酶受體），而非non-nuclear EGFR。

這些研究證據凸顯出位於細胞核內的酪胺酸激酶受體在腫瘤發展過程中，可能扮演著促進惡化的角色。洪院士的研究並且發現，在許多人類乳癌組織及乳癌細胞株中，ErbB-2也被發現在細胞核內表現。細胞核內的ErbB-2會結合並活化和腫瘤發展及癌轉移



圖：細胞膜表面受體ErbB-2接受外在訊息刺激活化後，會經由endocytosis進入細胞內；進入細胞內之後，部份ErbB-2會經由傳統路徑被再循環送回細胞膜表面（a），或經由lysosome而被降解（b）；另外，部份ErbB-2會經由全新的核易位機轉進一步和nuclear import receptor importin β 1及nuclear pore protein Nup358相互結合進入細胞核內（c）。

有關的cyclooxygenase-2基因的啓動子。因此推測，細胞核內的ErbB-2會促進腫瘤惡化。

ErbB-2核易位之機轉，及未來的研究發展與臨床應用

雖然越來越多的證據顯示，細胞膜表面受體除了可接受生長因子刺激，進而引發訊息傳導，調控細胞生長之外，也具有轉錄因子的特性，能轉移入細胞核內，直接活化某些基因，刺激細胞生長，但是對於細胞膜表面的受體如何進入細胞核的機轉仍不清楚。

當筆者在洪院士實驗室進行博士後研究時發現，細胞膜表面的ErbB-2可經由endocytosis進入細胞質，並進一步和nuclear import receptor importin β 1及nuclear pore protein Nup358相互結合，進入細胞核內。在此核易位的過程中，nuclear import receptor importin β 1就像是司機開著車子endosome，載著旅客ErbB-2行經細胞質，在通過綠燈nuclear pore protein Nup358之後，抵達目的地細胞核（圖，c）。

此為證明核孔複合物（nuclear pore complex）與細胞膜表面受體核易位之進行有關的第一篇研究報告。這個新發現闡述了

位於細胞膜表面的ErbB-2如何進入細胞核內的全新機轉，但對於ErbB-2如何通過nuclear pore complex，以及ErbB-2在細胞核內的生物功能和重要性，仍非全然清楚。

因此我們實驗室擬從下列三方面繼續深入探討ErbB-2在細胞核內的功能：（1）探究ErbB-2如何通過nuclear pore complex的分子機轉。（2）利用系統性的研究方法找尋整個人類基因體中細胞核內ErbB-2的新標靶基因（novel target genes）。（3）探討細胞核內ErbB-2對於腫瘤發展形成和癌轉移的影響。

目前臨床上用的癌症標靶藥物賀癌平（Herceptin, trastuzumab），是一種由基因工程製造，專門攻擊腫瘤細胞膜上ErbB-2蛋白質的單株抗體，主要用來治療ErbB-2過度表現的轉移性乳癌病人，但是仍有部分病人在治療過程中療效不彰，顯示現有的標靶藥物不足以全面封殺ErbB-2過度表現的癌細胞。ErbB-2的核易位或許可以解釋為何部分病人對於Herceptin的治療效果反應不佳。

因此，上述的研究探討不僅可以使我們進一步了解細胞核內ErbB-2調控腫瘤發展形成和癌轉移的分子機轉，並有助於找尋新的腫瘤診斷標記及抗癌藥物新標靶。