

# 第 1 單元 治療癌症之新希望 - 血管抑制物質之應用及其進展

台灣大學生命科學系暨動物學研究所

副教授

李心予

 National Taiwan University  
OpenCourseWare  
NTU 臺大開放式課程



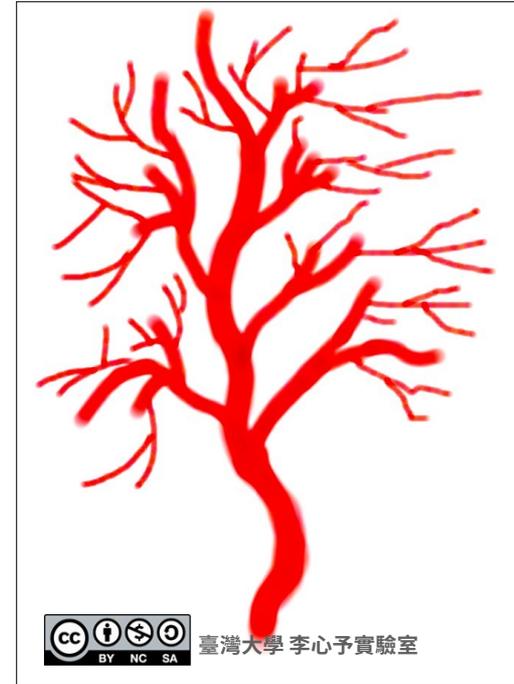
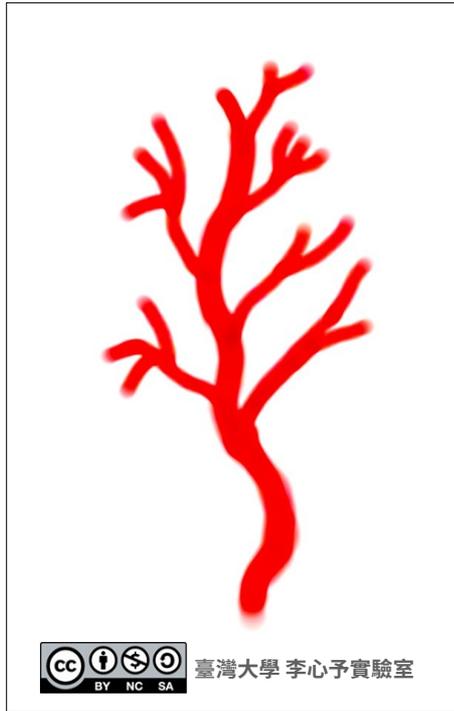
【本著作除另有註明外，採取創用 CC 「姓名標示－非商業性－相同方式分享」台灣 2.5 版授權釋出】

  
全國通識網

# 詞彙介紹

- 血管生成 (Angiogenesis)
- 癌症 (Cancer)
- 癌細胞轉移 (Metastasis)
- 內皮細胞 (Endothelial cell)
- 促血管生成以及抑制血管生成之因子 (Anti-and pro-angiogenic factor)

# 血管新生 (Angiogenesis)



血管母細胞



血管系形成

血管新生



# 正常胚胎血管新生 (Normal Angiogenesis in Embryo)



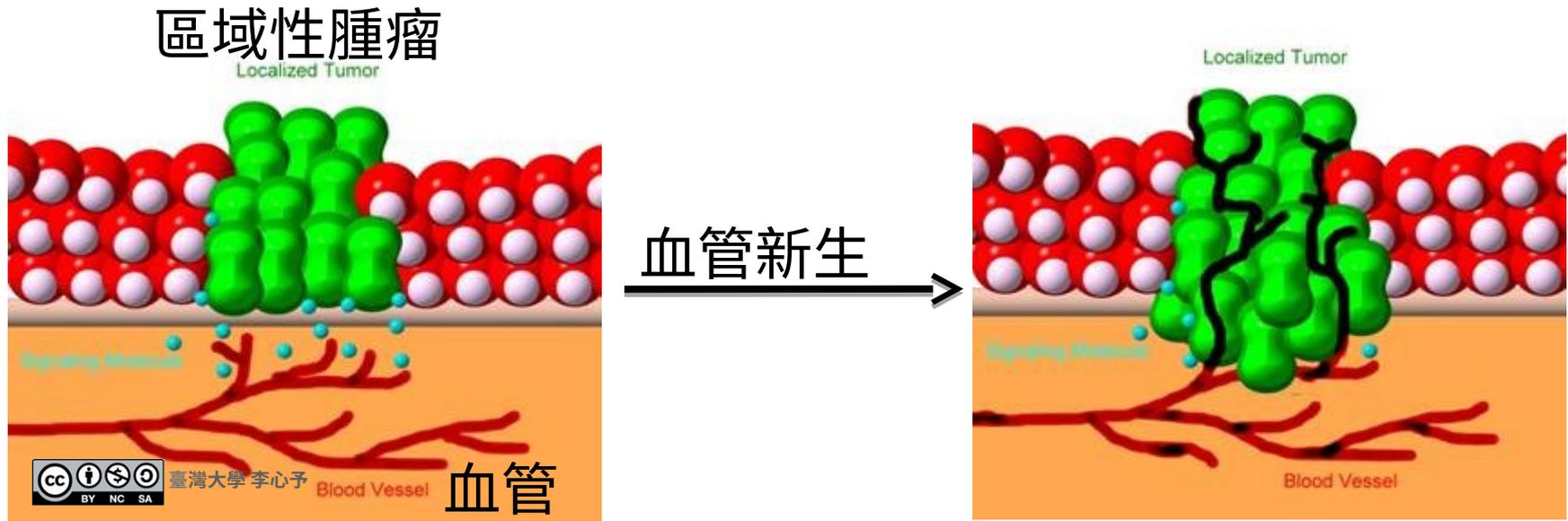
- 胚胎發育過程中，需要大量的養分以及代謝，新生之血管生成才足以供應快速發育之胚胎正常之生長所需。

# 正常成體血管新生 (Normal Angiogenesis in Adults)



➤ 因為新生之組織需要大量的營養成分以及修補物質，而免疫系統的成員亦在此過程中扮演重要腳色，而為新生之血管所運送至受傷的組織內。

# 腫瘤促進血管新生 (Tumor induces angiogenesis)

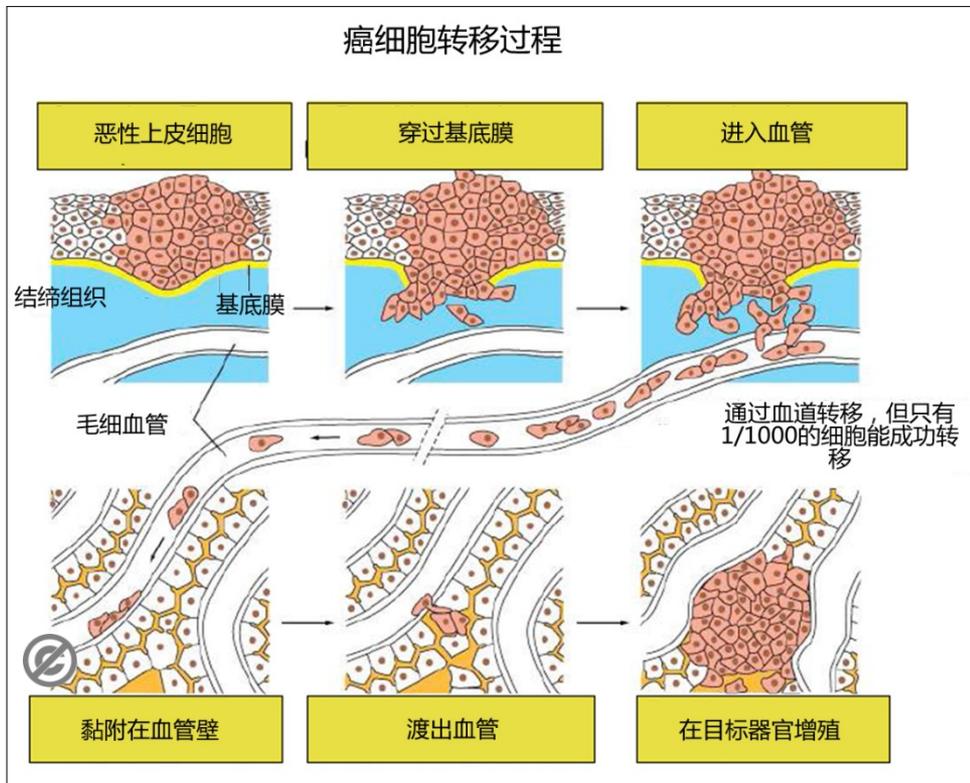


➤ 癌細胞在最後形成惡性腫瘤時，分泌刺激血管新生之物質以刺激宿主產生新生血管乃是一個重要且必須的過程。

# 詞彙介紹

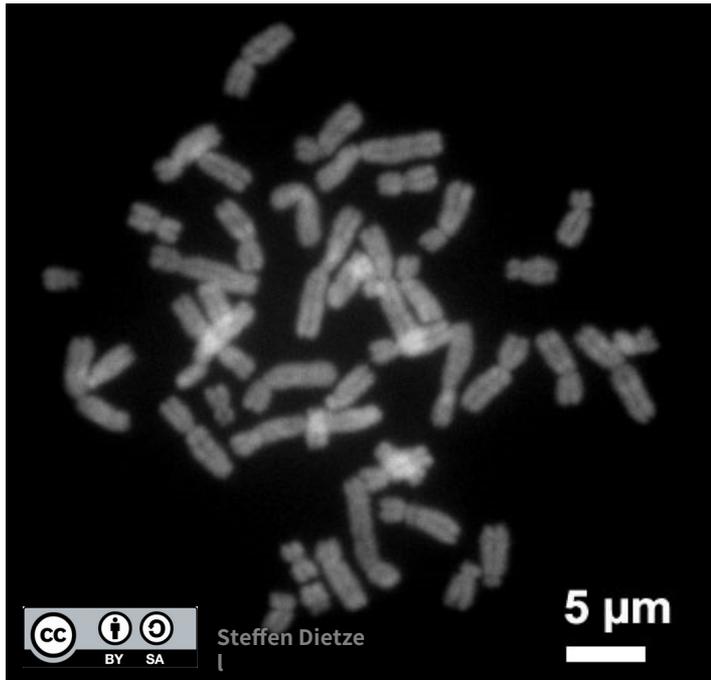
- 血管生成 (Angiogenesis)
- 癌症 (Cancer)
- 癌細胞轉移 (Metastasis)
- 內皮細胞 (Endothelial cell)
- 促血管生成以及抑制血管生成之因子 (Anti-and pro-angiogenic factor)

# 良性與惡性之定義

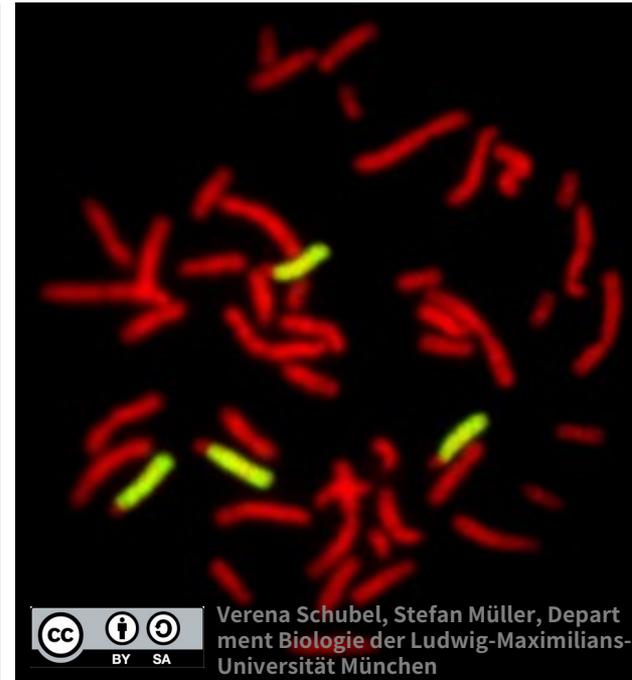


➤ 該細胞團是否能夠突破細胞下基底質層而進入下層組織為界定。

# 藉由染色體染色判斷是否染色體異常

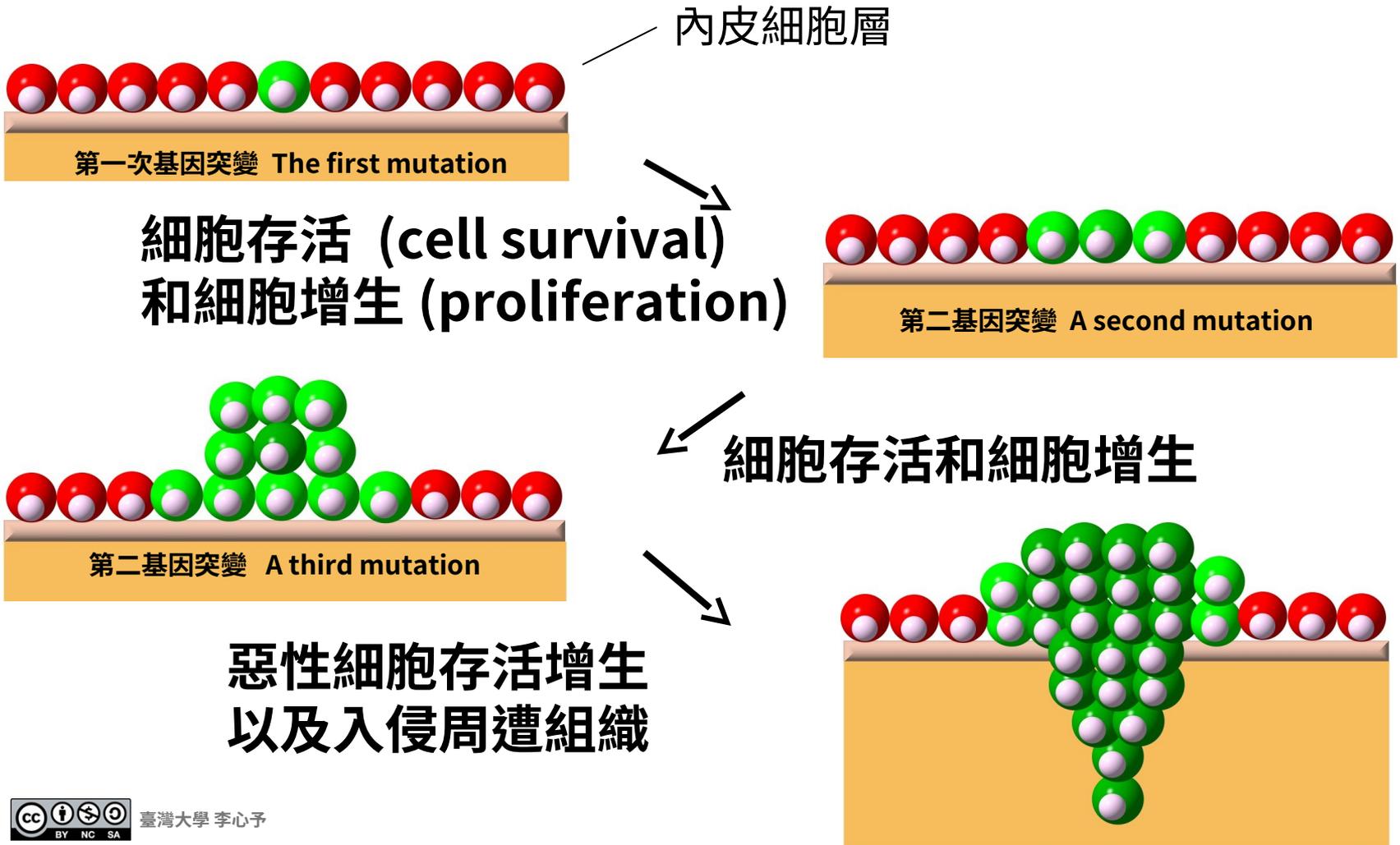


傳統之染色體抹片結果



不同之染色體標示技術

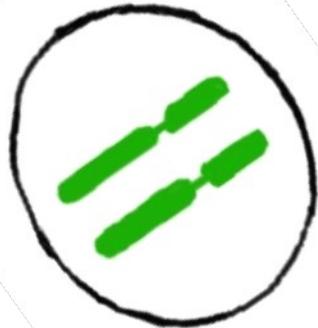
# 腫瘤產生過程



臺灣大學 李心予

# 基因突變如何使正常細胞成為癌細胞

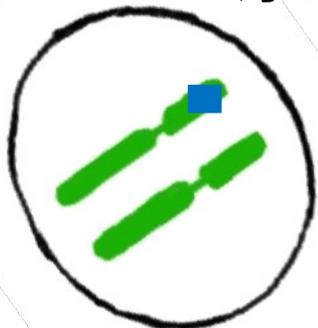
A



正常細胞

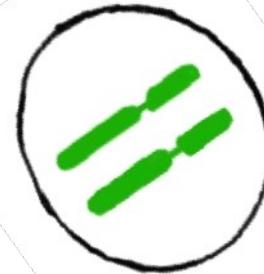
產生致癌基因

原致癌基因突變



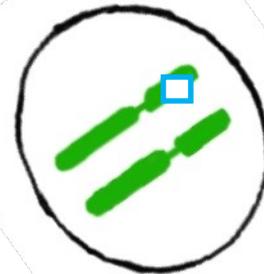
移形細胞 Transform cell

B



第一基因突變

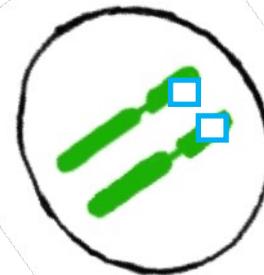
腫瘤抑制性基因被抑制



沒病變

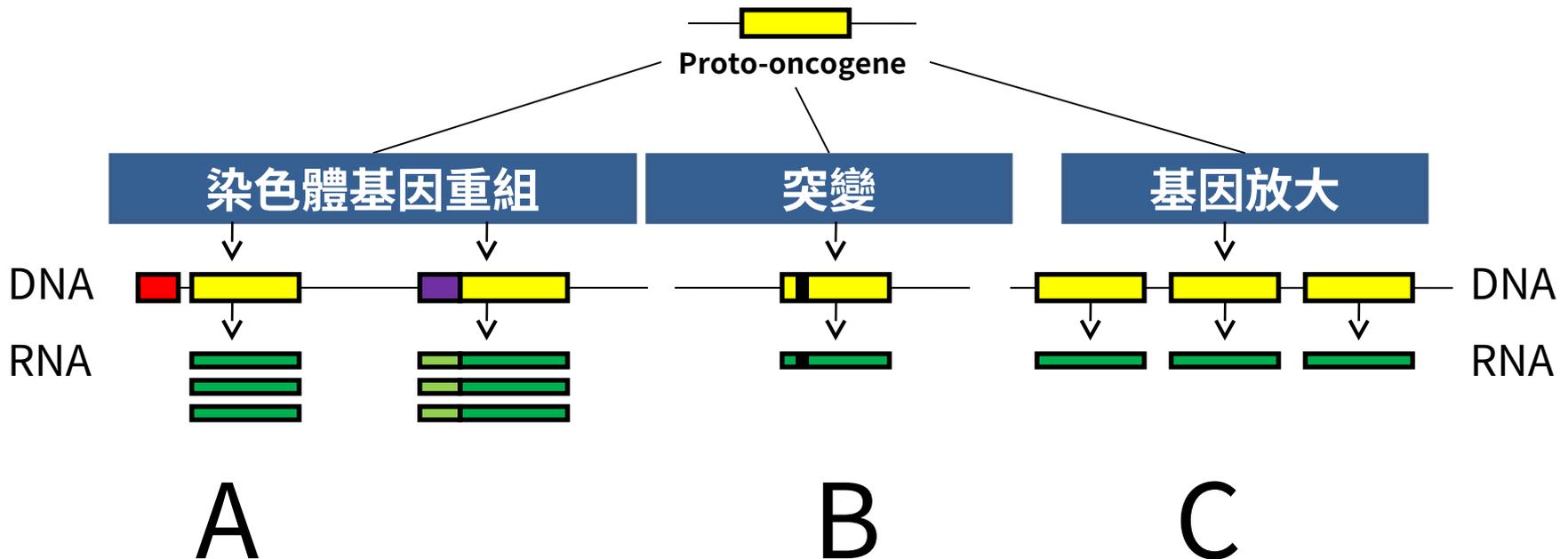
第二基因突變

基因複製被抑制



# 原致癌基因 (Proto-oncogene)

## 原致癌基因突變方式



# 每個正常分子都可能是致癌基因

存活因子

Survival Factors  
(e.g., IGF1)

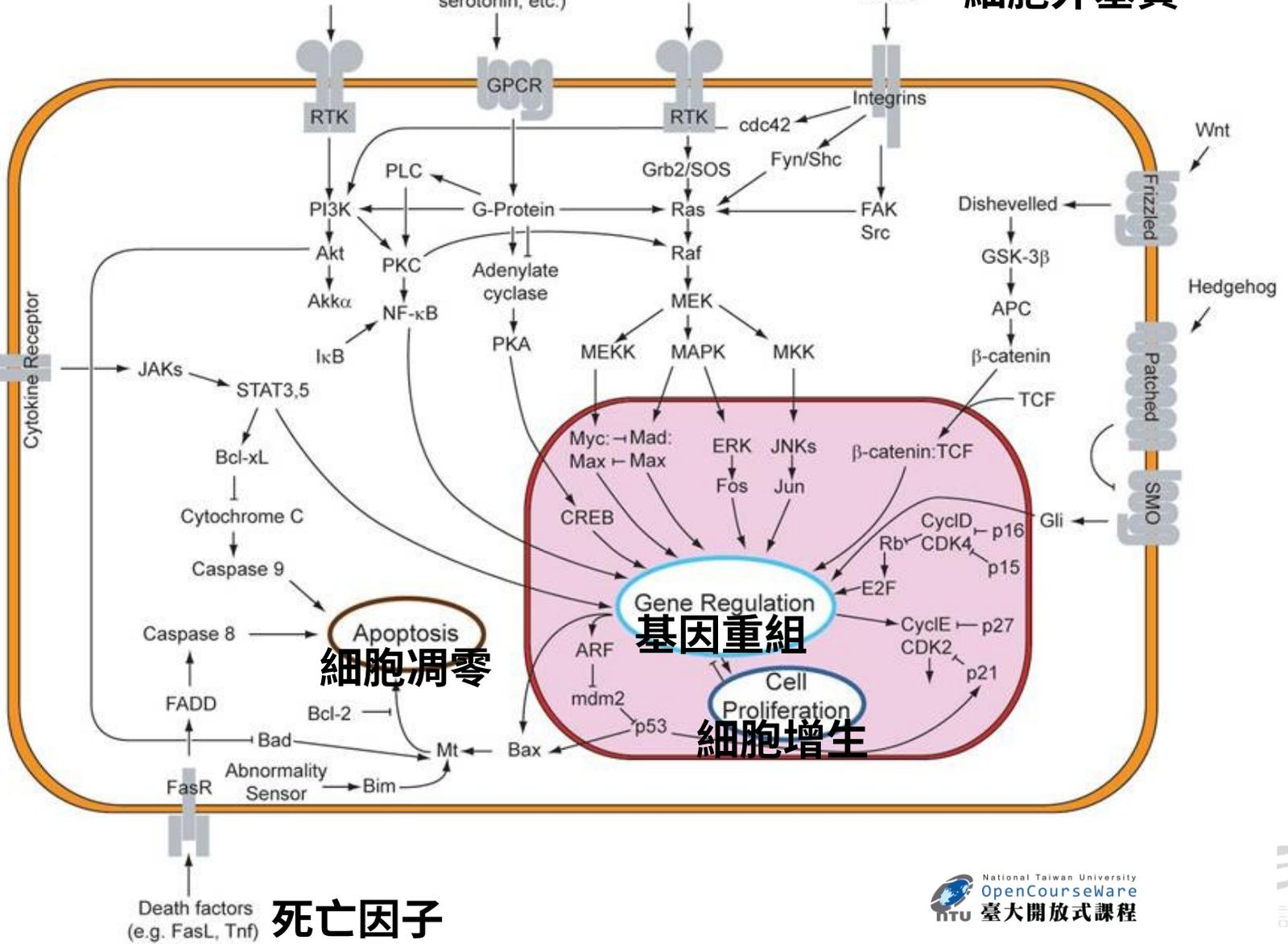
Chemokines,  
Hormones,  
Transmitters  
(e.g. interleukins,  
serotonin, etc.)

生長因子

Growth Factors  
(e.g. TGF $\alpha$ , EGF)

Extracellular  
Matrix

細胞外基質



細胞激素

Cytokines  
(e.g., EPC)

Cytokine Receptor

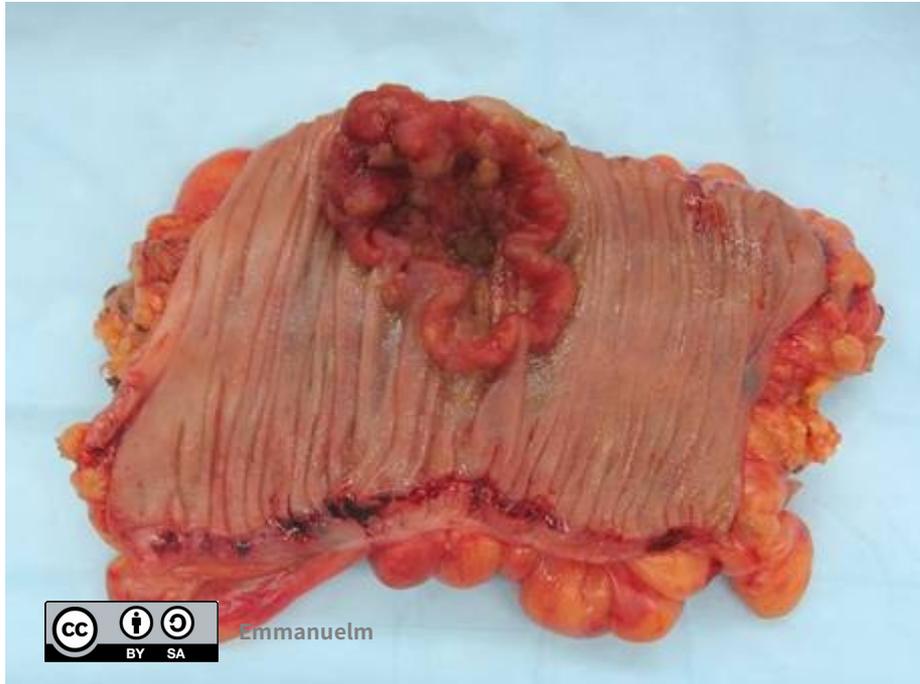
Death factors  
(e.g. FasL, Tnf) 死亡因子

Apoptosis  
細胞凋零

Gene Regulation  
基因重組

Cell Proliferation  
細胞增生

# 大腸癌

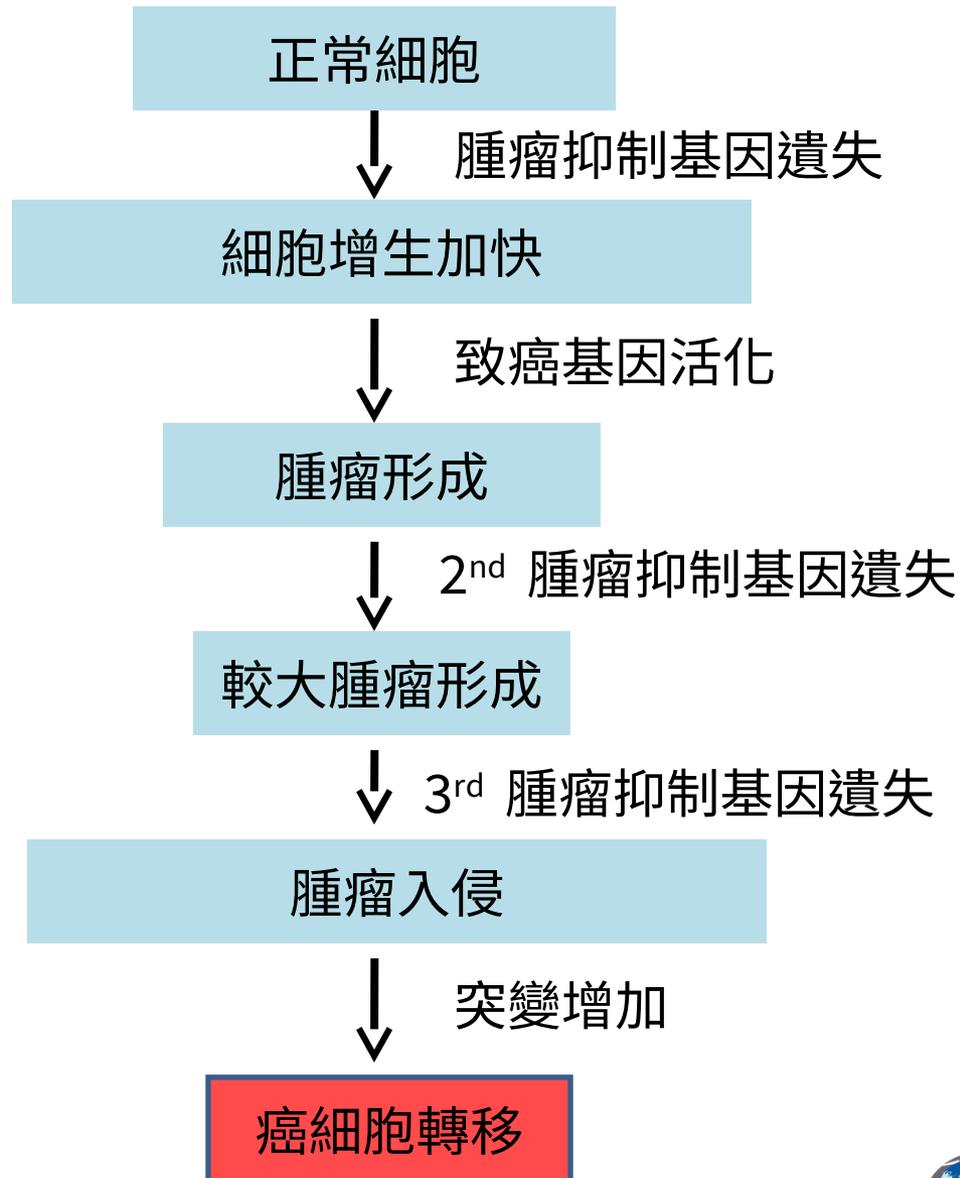


大腸癌腫瘤



大腸癌切片

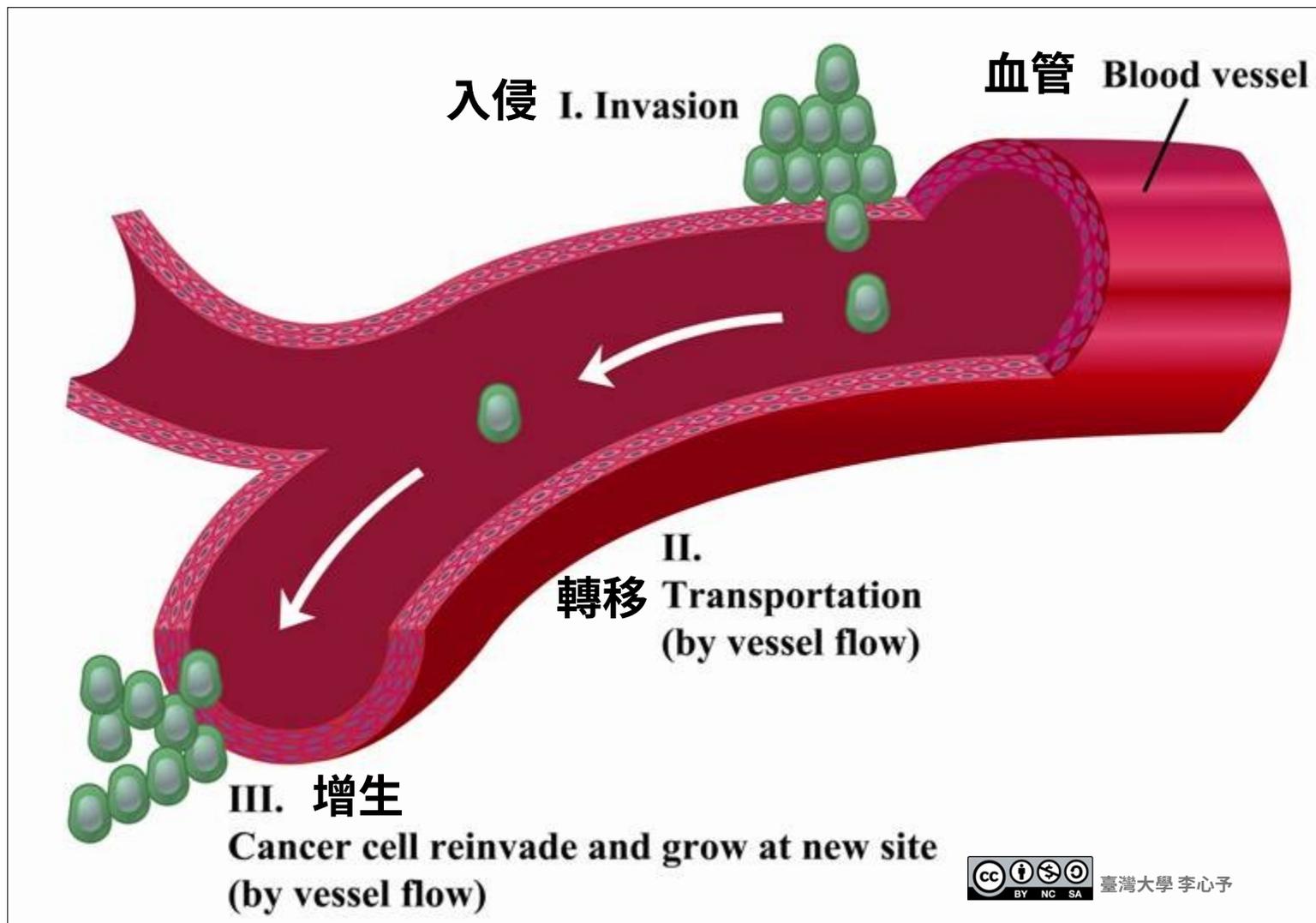
# 造成癌症需要許多基因突變之累積



# 詞彙介紹

- 血管生成 (Angiogenesis)
- 癌症 (Cancer)
- 癌細胞轉移 (Metastasis)
- 內皮細胞 (Endothelial cell)
- 促血管生成以及抑制血管生成之因子 (Anti-and pro-angiogenic factor)

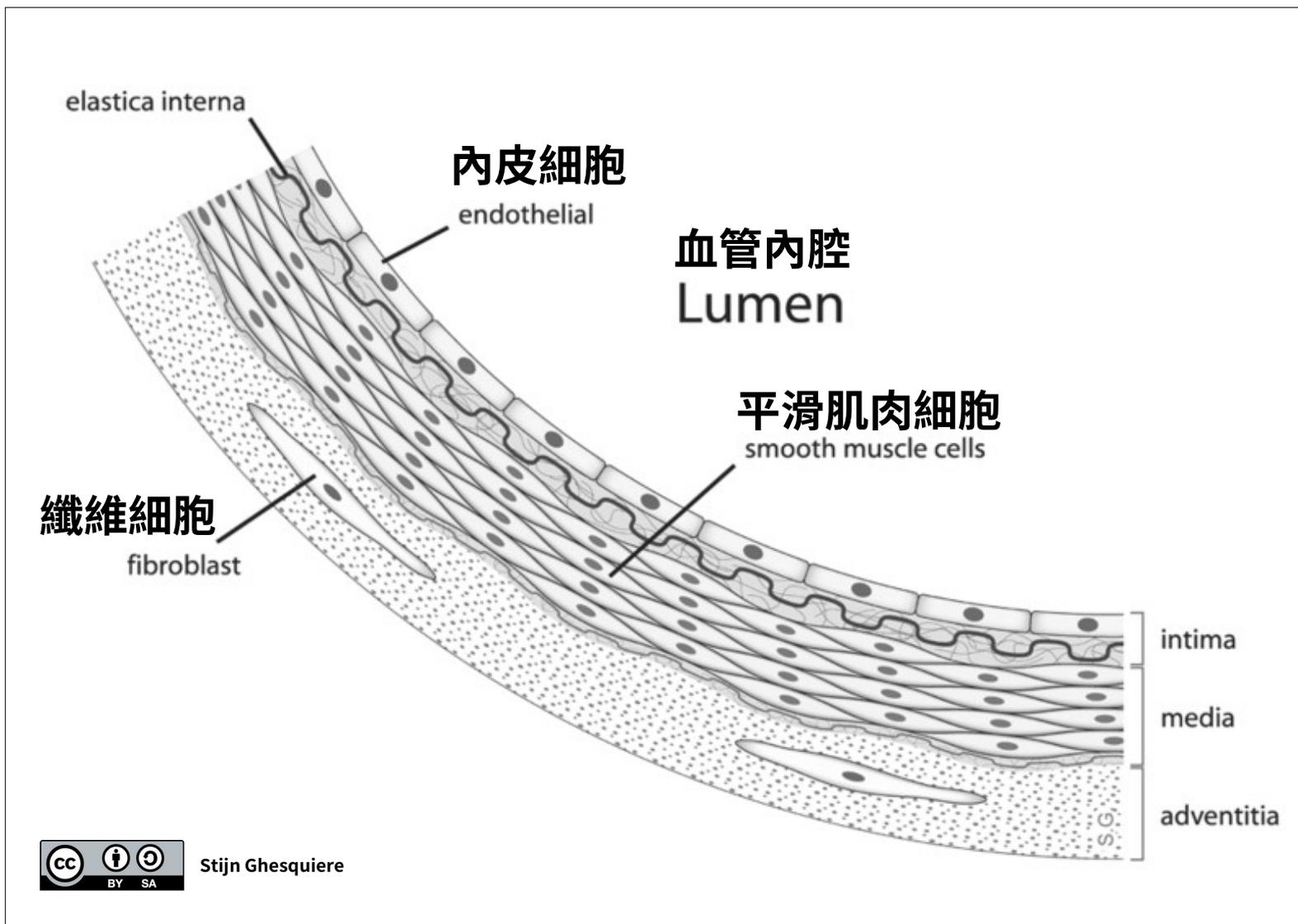
# 癌細胞轉移



# 詞彙介紹

- 血管生成 (Angiogenesis)
- 癌症 (Cancer)
- 癌細胞轉移 (Metastasis)
- 內皮細胞 (Endothelial cell)
- 促血管生成以及抑制血管生成之因子 (Anti-and pro-angiogenic factor)

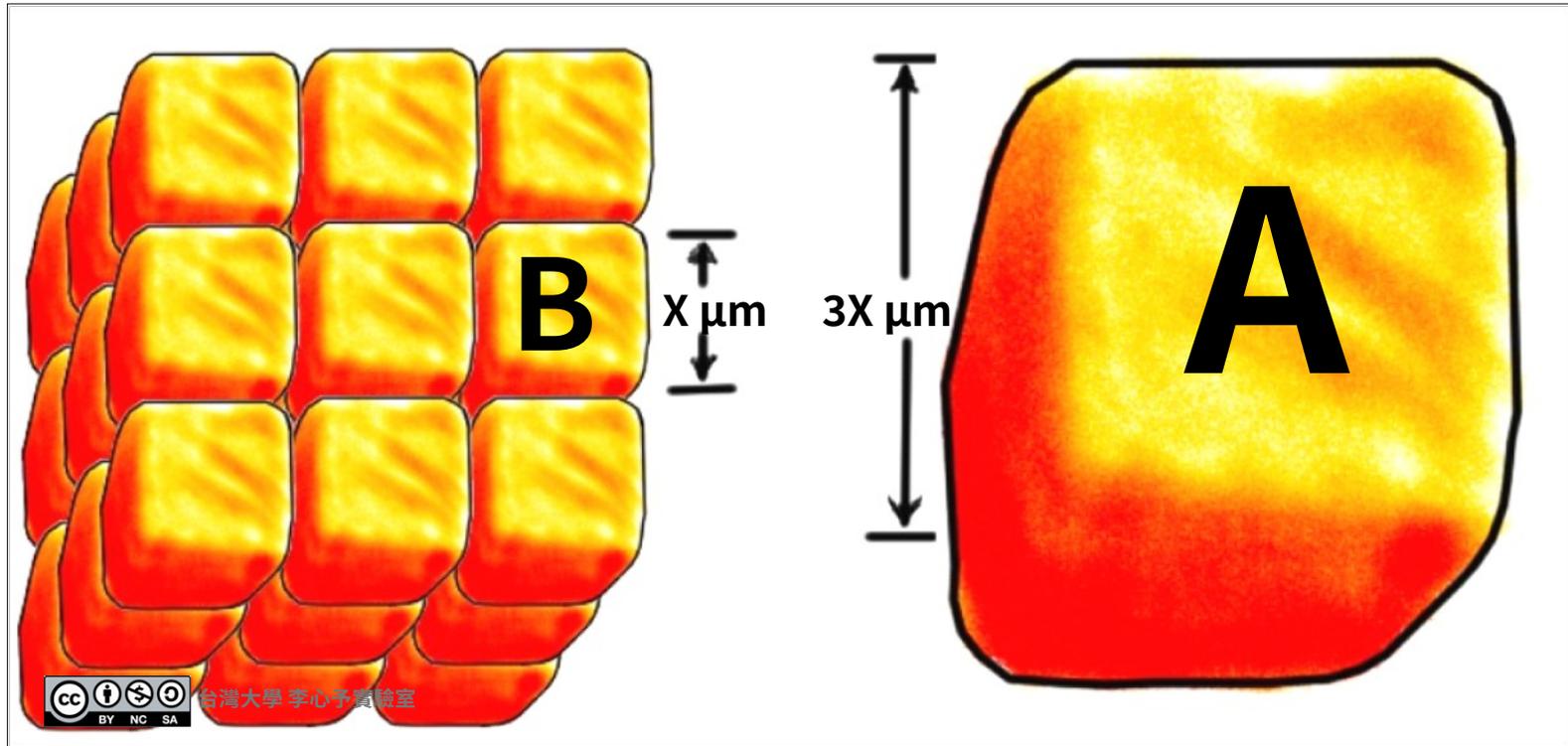
# 內皮細胞組成血管內壁



# 擴散作用限制了細胞的大小

- 細胞必須大到足以容納各種必要之胞器
- 但細胞之大小上限，是受到了擴散作用的限制，因為細胞需要依賴擴散作用來交換物質。
- 擴散作用與表面積成正比，當細胞過大，相對表面積反而變小。

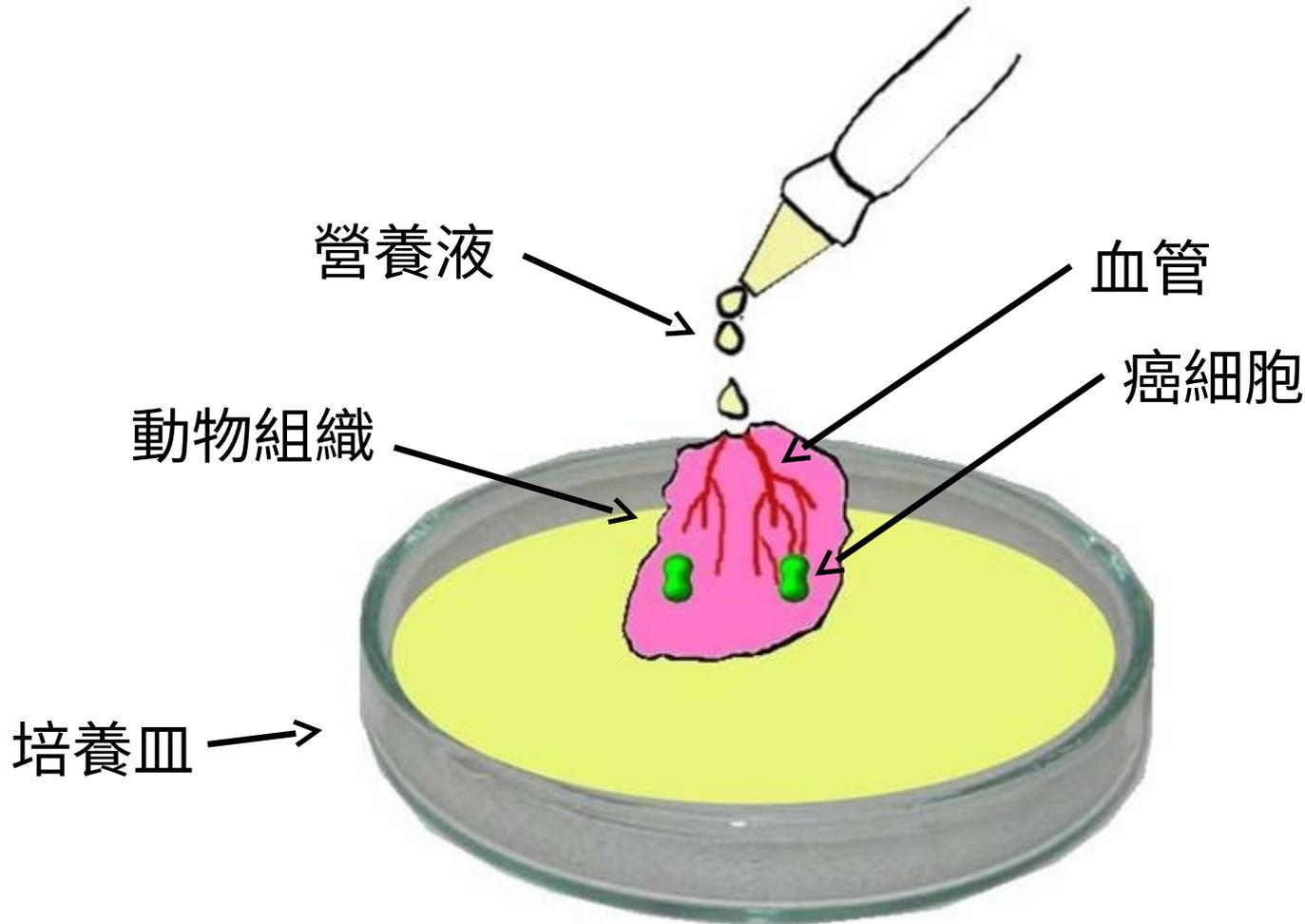
# 表面積和體積的比值決定物質運輸之效率



表面積  
 $= 162 \cdot X^2 \mu\text{m}^2$

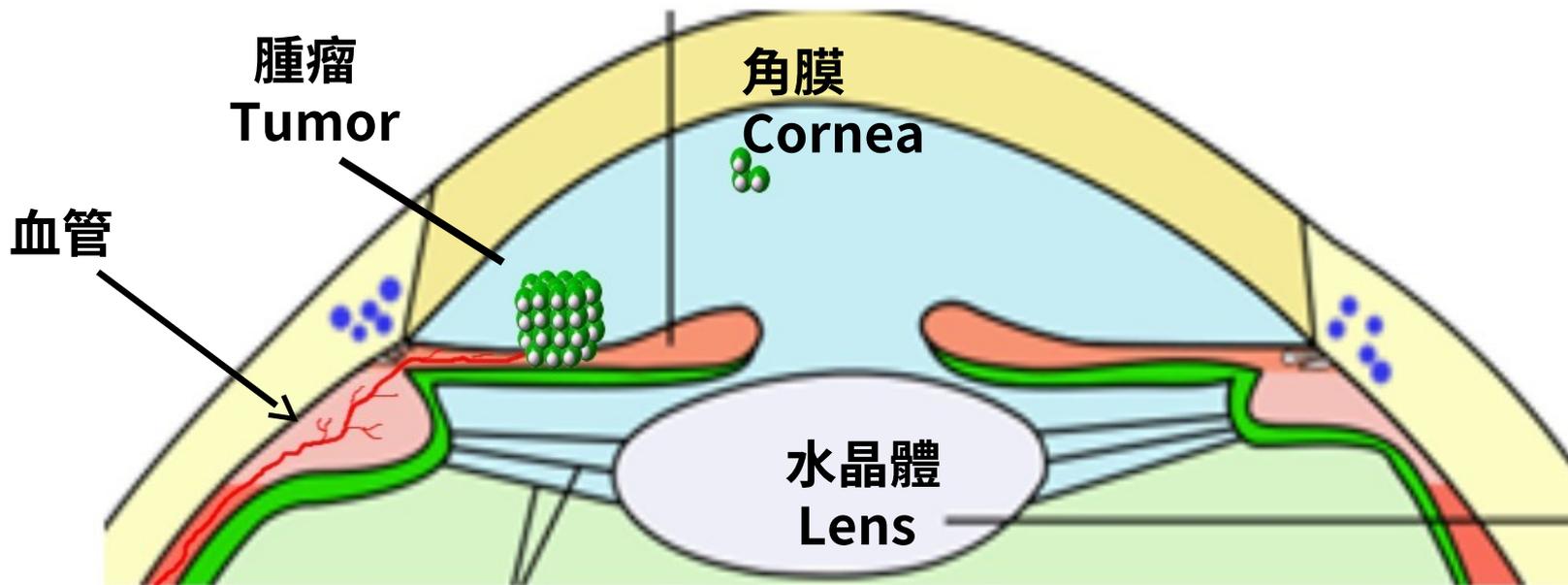
表面積  
 $= 54 \cdot X^2 \mu\text{m}^2$

# 實驗一：腫瘤成長需要新生血管之生成



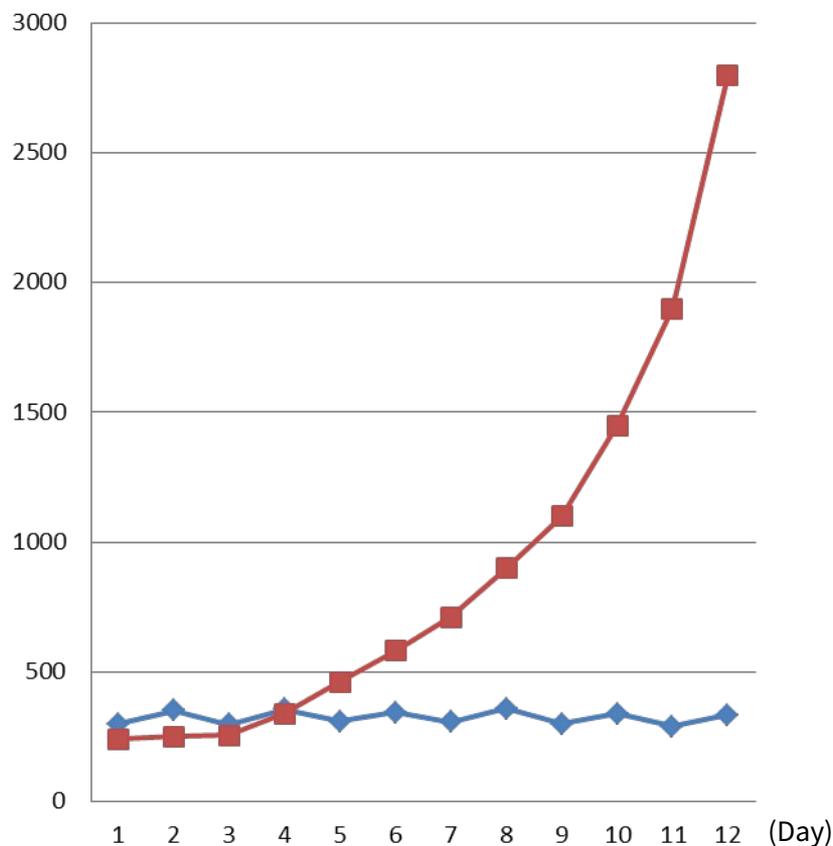
# 實驗二：腫瘤成長需要新生血管之生成

➤ 腫瘤放到無法生成血管的小鼠角膜下方時，腫瘤也無法長大。但將腫瘤放置於復生血管的虹膜中時，腫瘤立刻突破瓶頸，快速生長。



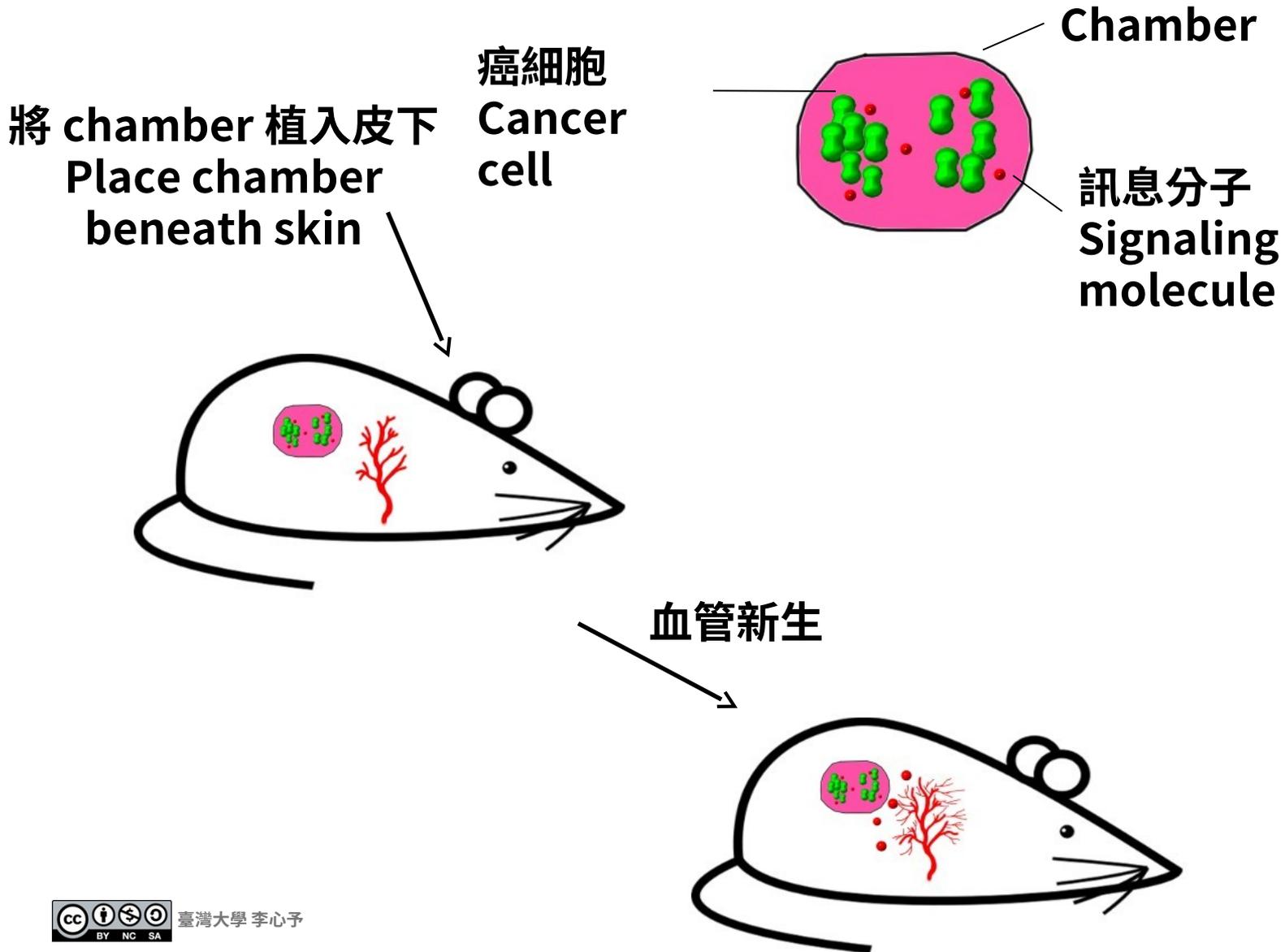
臺灣大學 李心予

# 實驗二：腫瘤成長需要新生血管之生成



—◆— Tumor suspended in anterior chamber 角膜下方之腫瘤  
—■— Tumor growing on the iris 虹膜附近之腫瘤

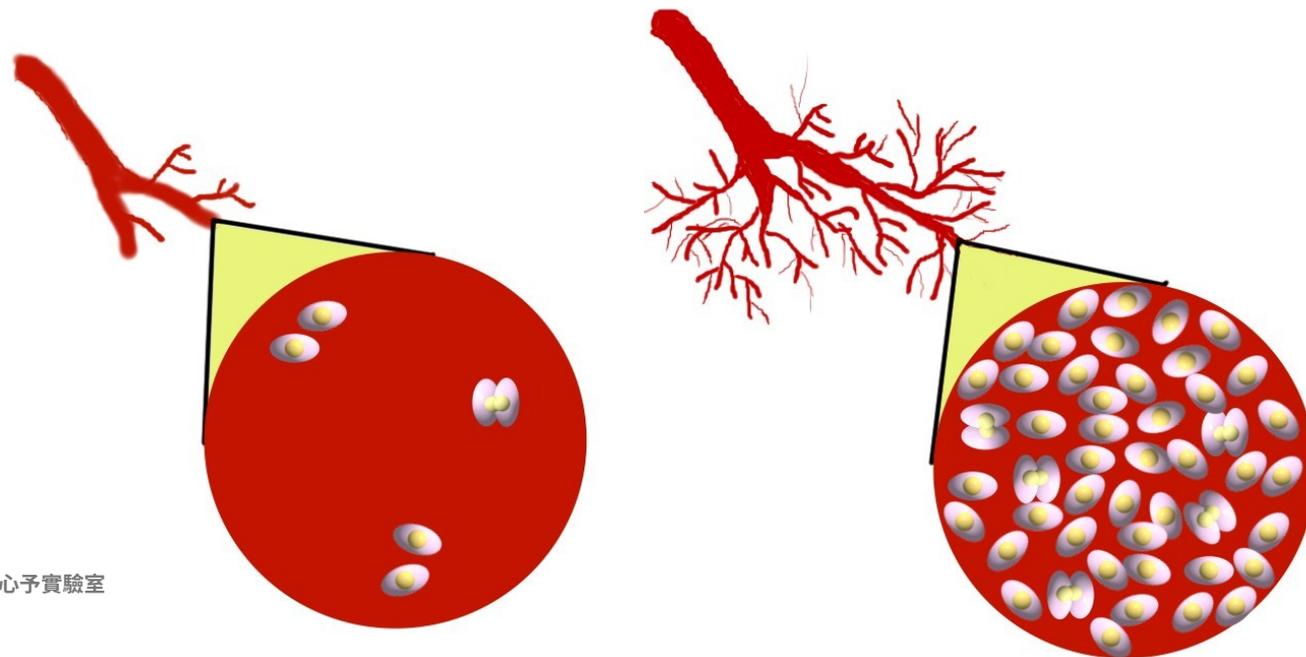
# 腫瘤置於實驗動物皮下



# 詞彙介紹

- 血管生成 (Angiogenesis)
- 癌症 (Cancer)
- 癌細胞轉移 (Metastasis)
- 內皮細胞 (Endothelial cell)
- 促血管生成以及抑制血管生成之因子 (Anti-and pro-angiogenic factor)

# 血管生成同時受到刺激及抑制物質之調控



 台灣大學 李心予實驗室

血管生成抑制物 Angiogenesis Inhibitors	高 High	低 Low
血管生成促進物 Angiogenesis Activators	低 Low	高 High

# 目前已知之血管生成促進物質

➤ 已有多種物質已被發現具有刺激血管生成的能力。如表所示，其中最重要與癌細胞生成有關的分子即是 VEGF。

## 自然界中的血管生成促進物

### Proteins:

- Acidic fibroblast growth factor
- Angiogenin
- Basic fibroblast growth factor (bFGF)
- Epidermal growth factor
- Granulocyte colony-stimulating factor
- Hepatocyte growth factor
- Interleukin 8
- Placental growth factor
- Platelet-derived endothelial growth factor
- Scatter factor
- Transforming growth factor alpha
- Tumor necrosis factor alpha
- **Vascular endothelial growth factor (VEGF)**

### Small molecules

- Adenosine
- 1-Butyryl glycerol
- Nicotinamide
- Prostaglandins E1 and E2

# 目前已知之血管生成抑制物質

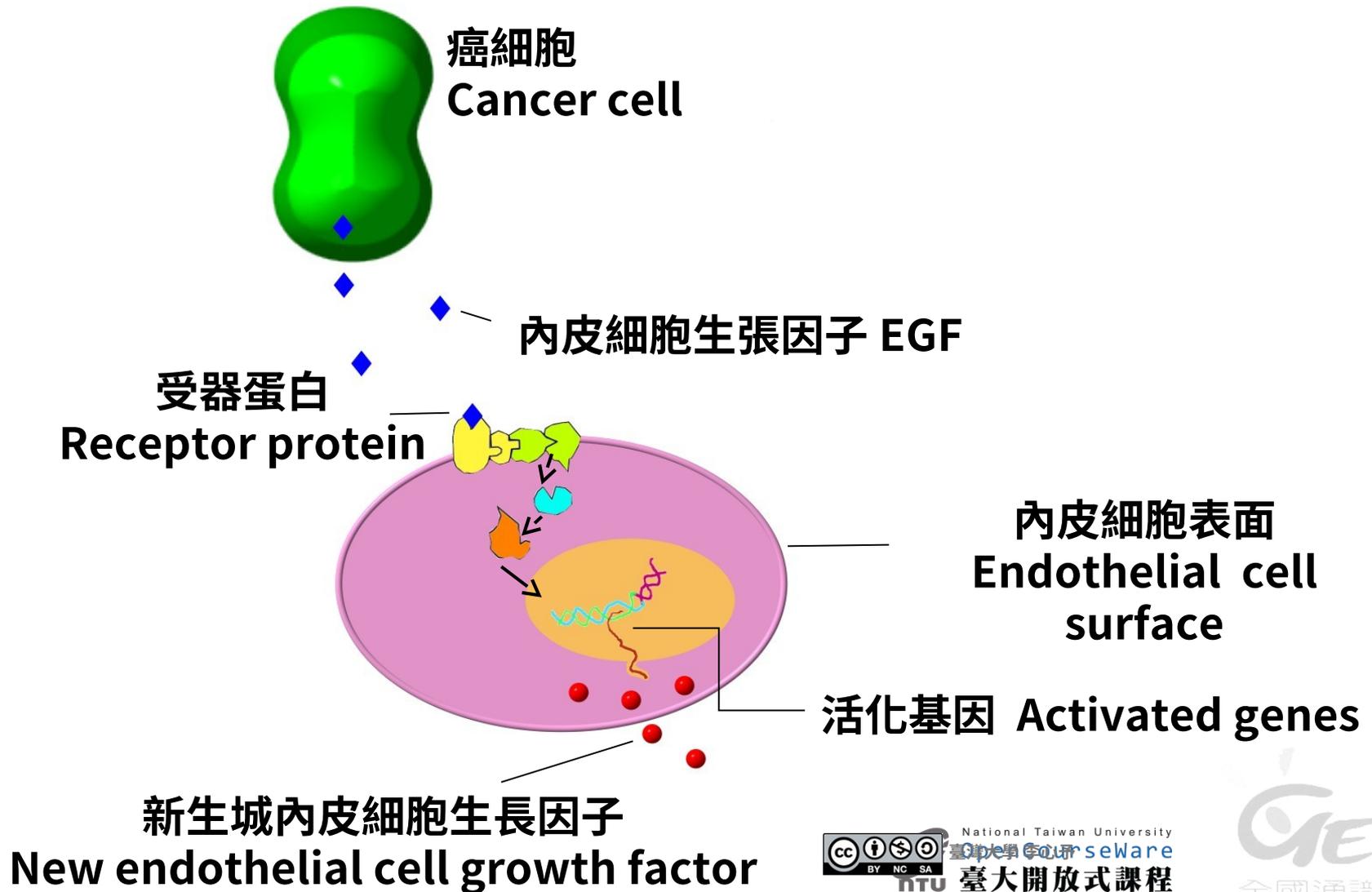
➤ 亦有多種物質被發現具有抑制血管生成之能力。

## 血管生成抑制物

### Proteins:

- Angiostatin
- Endostatin
- Interferons
- Platelet factor 4
- Prolactin 16Kd fragment
- Thrombospondin
- TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1)
- TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2)
- TIMP-3 (tissue inhibitor of metalloproteinase-3)

# 血管生成促進物質造成內皮細胞之複製



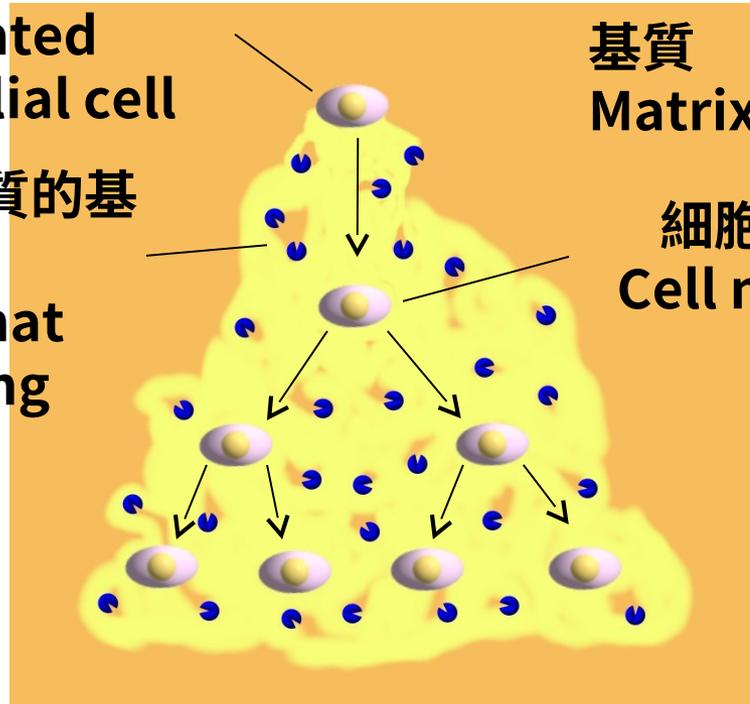
# 血管生成促進物質造成內皮細胞間質之破壞

被活化之內皮細胞  
Activated  
endothelial cell

基質  
Matrix

釋放會切除周為基質的基  
質金屬蛋白酶  
Secretes MMPs that  
digest surrounding  
matrix

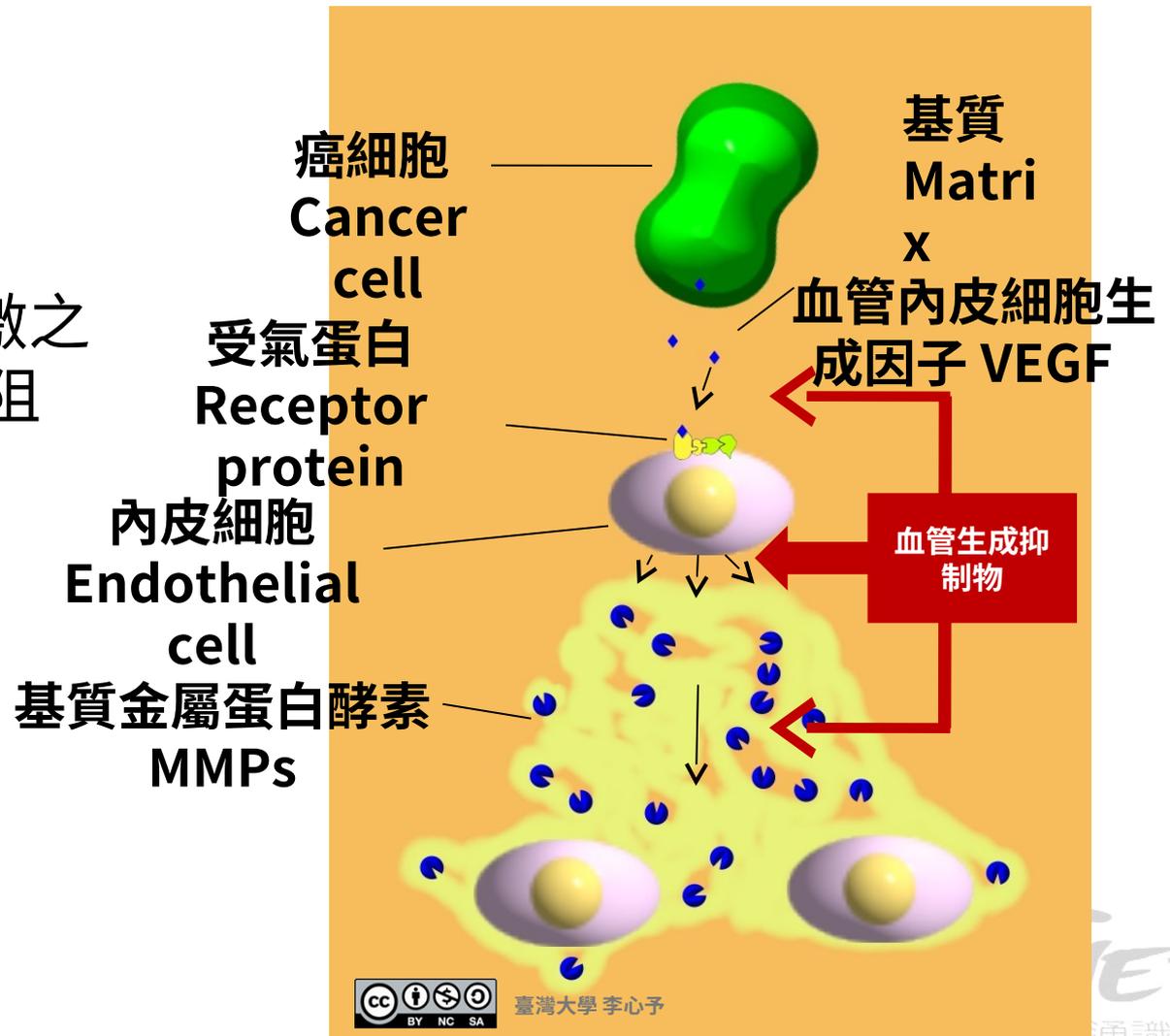
細胞遷移及分裂  
Cell migrates and  
divides



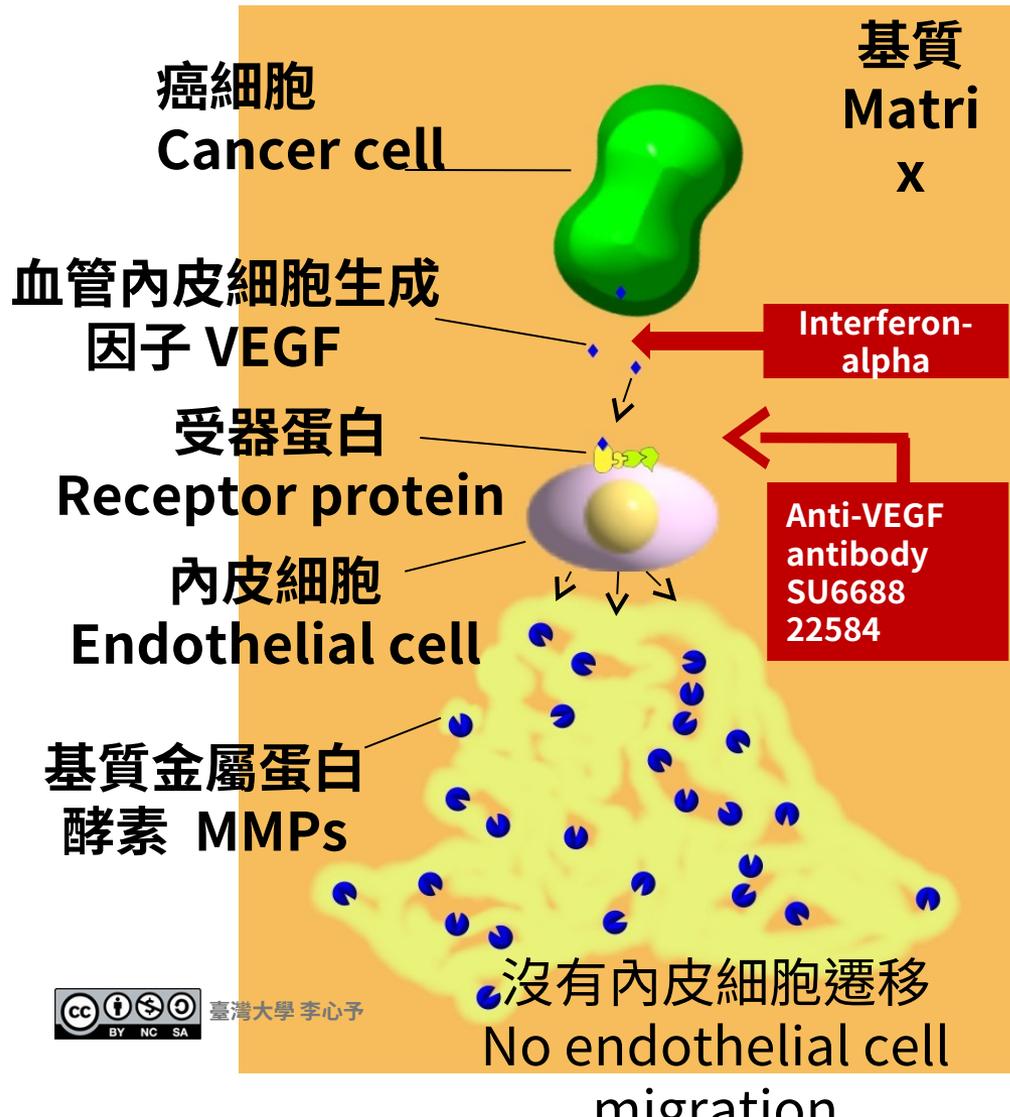
臺灣大學 李心予

# 血管生成促進物質造成內皮細胞間質之破壞

➤ 針對癌細胞所刺激之內皮細胞機制設計阻斷藥物



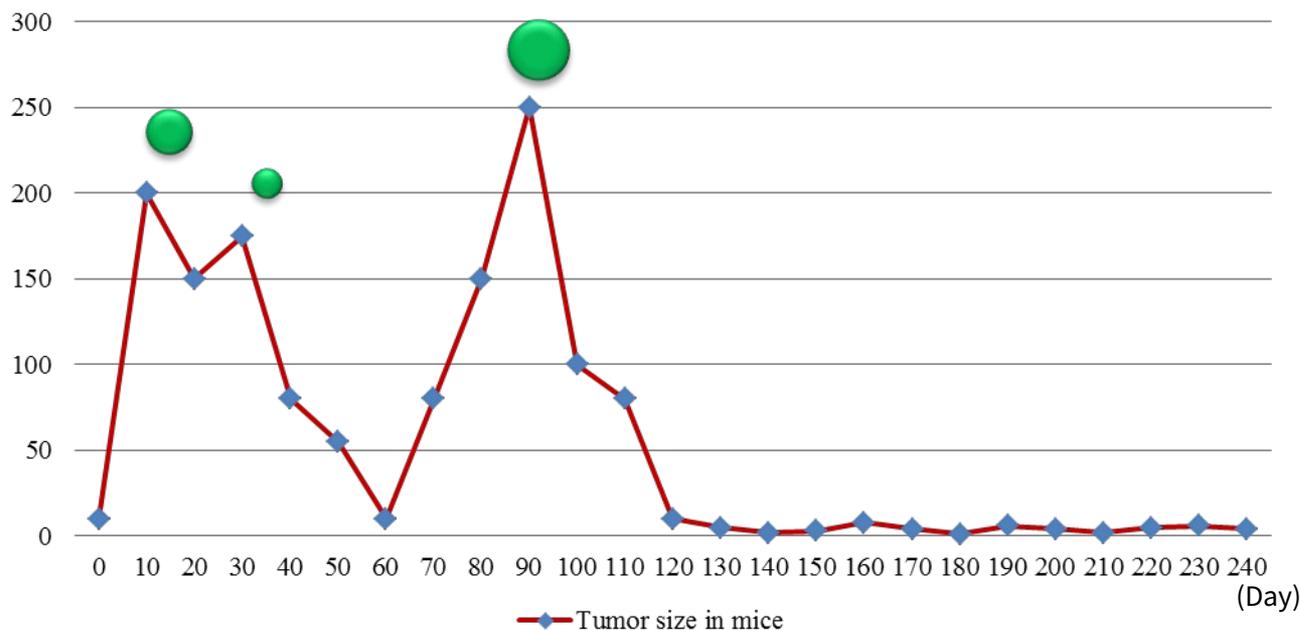
# 血管生成促進物質造成內皮細胞間質之破壞



➤ VEGF 抗體，是目前唯一通過美國食品藥物檢驗局之驗證的抗血管生成藥物。

# 血管生成促進抑制物質對腫瘤生長之影響

腫瘤大小 in mice



台灣大學 李心予實驗室

↑  
START

↑  
STOP

↑  
START

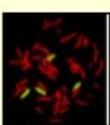
↑  
STOP

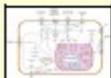
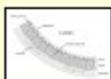
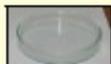
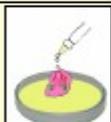
Endostatin 處理

➤ 在小鼠模式中，血管生成抑制物質 endostatin 之處理可使小鼠體內植入之人類癌細胞經數次注射後使癌組織縮小

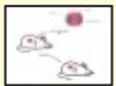
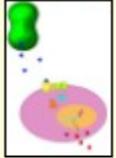
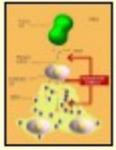
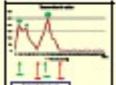
# 結論

- 癌症生成需要新生血管之生成
- 抑制血管新生為控制癌症的新標的
- 抑制血管生成藥物之研發為未來十分熱門的課題

圖例	年份	使用權	作者/ 來源網址
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 李心予</li> </ul>
	2008/05/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>● puttipurin1108</li> <li>● <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Angiogenesis.png">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Angiogenesis.png</a></li> </ul>
	2007		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Matthias Zepper</li> <li>● <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:12.5day-murine-embryo.jpg">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:12.5day-murine-embryo.jpg</a></li> </ul>
	2008		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Arria Belli</li> <li>● <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wound_on_palm_of_hand.jpg">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wound_on_palm_of_hand.jpg</a></li> </ul>
	2008		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Arria Belli</li> <li>● <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wound_on_palm_of_hand_-_day_20.jpg">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wound_on_palm_of_hand_-_day_20.jpg</a></li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 李心予</li> </ul>
	2007/4/26		<ul style="list-style-type: none"> <li>● dgg32</li> <li>● <a href="http://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=File:Metastase.png&amp;variant=zh-tw">http://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=File:Metastase.png&amp;variant=zh-tw</a></li> </ul>
	2002		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Haymanj</li> <li>● <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/File:Secondary_tumor_deposits_in_the_liver_from_a_primary_cancer_of_the_pancreas.jpg">http://en.wikipedia.org/wiki/File:Secondary_tumor_deposits_in_the_liver_from_a_primary_cancer_of_the_pancreas.jpg</a></li> </ul>
	2006	 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Steffen Dietzel</li> <li>● <a href="http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1b/HumanChromosomesChromomycinA3.jpg">http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1b/HumanChromosomesChromomycinA3.jpg</a></li> </ul>
	2006	 	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Verena Schubel, Stefan Müller, Department Biologie der Ludwig-Maximilians-Universität München</li> <li>● <a href="http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f6/Chr2_orang_human.jpg">http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f6/Chr2_orang_human.jpg</a></li> </ul>

	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 李心予</li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 李心予</li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 李心予</li> </ul>
	2008/09/06		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Original uploader was Boghog2 at en.wikipedia</li> <li>● <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Signal_transduction_pathways.png">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Signal_transduction_pathways.png</a></li> </ul>
	2008		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Emmanuel</li> <li>● <a href="http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/cc/Colon_cancer_2.jpg">http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/cc/Colon_cancer_2.jpg</a></li> </ul>
	2009/2/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nephron</li> <li>● <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tubular_adenoma_high_mag.jpg">http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tubular_adenoma_high_mag.jpg</a></li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 李心予</li> </ul>
	2005		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Stijn Ghesquiere</li> <li>● <a href="http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/05/Anatomy_artery.png">http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/05/Anatomy_artery.png</a></li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 李心予</li> </ul>
	2005		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Polimerek</li> <li>● <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Szalka_petriego.jpg">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Szalka_petriego.jpg</a></li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 李心予</li> <li>● 改做自 <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Szalka_petriego.jpg">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Szalka_petriego.jpg</a></li> </ul>
	2008		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Talos</li> <li>● <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Auge.png">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Auge.png</a></li> </ul>

## 版權聲明

	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 牟心子</li> <li>● 改做自 <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Auge.png">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Auge.png</a></li> </ul>
	2007		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Seans Potato Business</li> <li>● <a href="http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Simple_mouse.svg">http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Simple_mouse.svg</a></li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 牟心子</li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 牟心子</li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 牟心子</li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 牟心子</li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 牟心子</li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 牟心子</li> </ul>
	2008/3/20		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臺灣大學 牟心子</li> </ul>