臺北市立大同高級中學101學年度第1學期生物科普期刊閱讀學習單

班級：707 座號：17

姓名：陳可芸

95
二

A(A+)

(A+)

一、 請列出文章的來源期刊名、期(卷)數、出版時間、文章標題及作者。(5%)

+4

1. 文章標題：利用分子設計打擊癌細胞
2. 作者：山田康秀、山田哲司(協助?)
3. 來源期刊名：牛頓科學雜誌
4. 期(卷)數：48號
5. 出版時間：2011年10月1日

二、 請以條列方式列寫出文章的內容摘要(至少五項)。(25%) +23

1. 抗癌藥可說始自於第一次世界大戰時使用的毒氣瓦斯「芥子氣」(β-氯乙硫醚)。該毒氣被發現具有使白血球減少的作用，因此之後就被用來作為治療淋巴球(屬白血球一種)癌化的惡性腫瘤之用。
2. 「抗代謝物質」之類的藥物，會進入頻繁分裂的細胞中，藉由這裡所含的大量蛋白質，使抗代謝物質轉換成與DNA成分形態極為相似的分子，造成誤認，以便該分子進到DNA內，致使無法形成正常DNA，從而導致細胞死亡。
3. 抗體是一種蛋白質，會與入侵體內的病毒或細菌結合，通知其他免疫細胞入侵之外來物的所在處，並召集這些免疫細胞前來。由於根據不同的結合場所，會有不同的抗體，因此實際上抗體可以正確地「認識」應該結合的對象。
4. 製造血管壁的「血管內皮細胞」增生時，會造成血管延展。當血管內皮細胞與癌細胞釋放出的VEGF(血管內皮生長因子)分子結合時，將會使血管內皮細胞增生。
5. 癌抗是體內免疫細胞認識癌細胞時作為識別用的標記，它是一種小分子蛋白突出於癌細胞表面。目前，已陸續發現能區分癌細胞與正常細胞的癌抗。(腫瘤抗原)
現在也有許多利用癌抗注射體內，藉以激發免疫反應，攻擊癌細胞的「疫苗療法」。

3. 請寫出本文與基礎生物(下冊)課本內容兩者之相關關鍵字及其範圍處。(10%)

1. 隨著血液和淋巴液(血管滲出的液體成分，被遍布體內的淋巴管再吸收回去的液體)
⇒ 5-1循環 P.3，5-4淋巴循環 P.25

good!! +10

2. 攻擊癌細胞的免疫細胞「自然殺手細胞」(NK細胞)和「胞毒T細胞」⇒ 5-4防禦 P.26.
3. 慢性骨髓性白血病是製造血液細胞的細胞中，兩種基因融合產生的 ⇒ 5-4防禦 P.26 骨髓是白血球生成或發育的場所
4. 抗體是一種蛋白質 ⇒ 5-4防禦 P.23 抗體 P.1
5. 一種利用人體排除外來病體的「免疫系統」⇒ 5-4防禦 P.21 免疫

4. 請以自己的方式陳述從本文中所學到新的內容知識或概念(可自行繪製概念圖、流程圖等繪圖輔以說明)。(30%) ①利用DNA晶片預測患者的藥效和副作用⇒生物標記 +28

②藉由分子標靶藥物，可正確判讀癌細胞所在，避免傷及正常細胞，而並非每位病患皆適用，還要觀察每個人腫瘤個性。

抗體ε蛋白質與侵入體內病毒or細菌結合通知免疫細胞入侵物所在

分子與癌細胞基因結合降低正常細胞破壞

化學治療劑
- 烷化劑
- 抗代謝物質
- 抗癌性抗生物質
- 微管作用藥

癌症是一種製造身體的細胞過量繁殖，侵入器官的疾病。

5. 請寫下本次活動的體驗與學習心得(200字以內)。(30%)

從本次的活動中，更深入了解癌症，與現今醫學界所使用的治療方式，正確了解癌細胞產生，而癌細胞在存活過程中需要養分以及氧，而這些來自於血液，使我延伸思考一個問題，假如該患者為孕婦，則是否就可減少癌細胞成長，自己認為孩子會吸收母體養分。而利用分子設計，以DNA來配對，減少正常細胞被破壞的情況。

透過這次的活動，使我學到我所不知的，更讓我深入思考每種可能，

在這學習中使我獲益良多，也盼望自己所學能運用於社會。 good!! +30

(請於頁後附上期刊文章影本)

尖端癌症治療系列報導 第2回

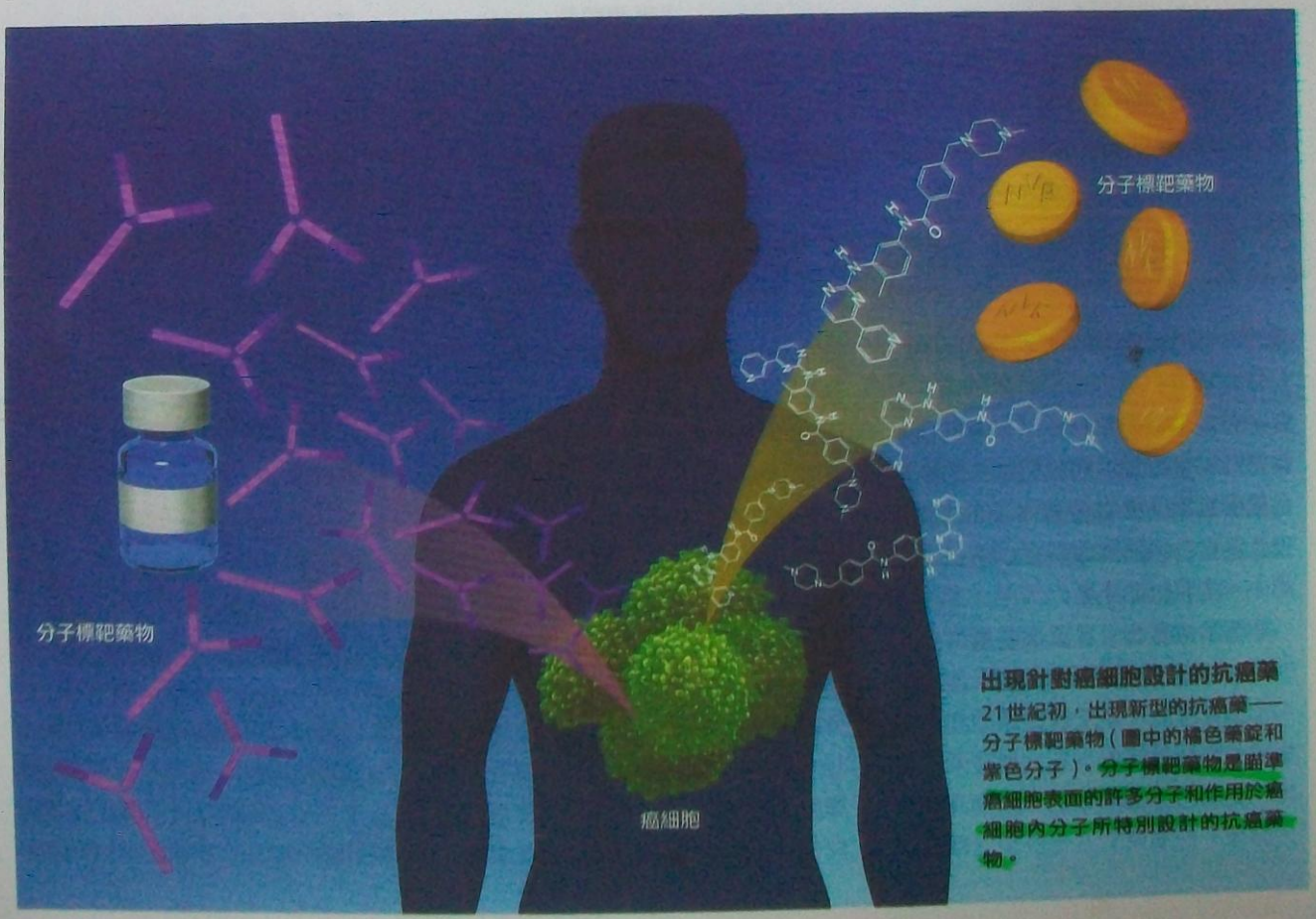
利用分子設計打擊癌細胞

瞄準癌細胞的「分子標靶藥物」陸續登場

「抗癌藥」為癌症的主要治療法之一。可能不少人聽過抗癌藥具有令人痛苦的副作用，並且藥效會逐漸消失。但現在出現了新時代的抗癌藥，這是拜以分子層級闡明癌細胞機制和特徵之賜，才得以利用各種方法開發出能正確瞄準癌細胞的劃時代藥物——分子標靶藥物。

協助 山田康秀
日本國立癌症研究中心
中央醫院消化道腫瘤科
主治醫師

山田哲司
日本國立癌症研究中心
研究所資深副所長



出現針對癌細胞設計的抗癌藥
21世紀初，出現新型的抗癌藥——分子標靶藥物（圖中的橘色藥錠和紫色分子）。分子標靶藥物是瞄準癌細胞表面的許多分子和作用於癌細胞內分子所特別設計的抗癌藥物。

癌症是製造身體的細胞過量繁殖，侵入器官的一種疾病。癌症的主要治療法有切除癌細胞腫塊（癌組織）的外科手術、使用放射線殺死癌組織的放射線治療以及投予抗癌藥物等。

癌症不僅為台灣人，也是日本人死因之首。為了減少患者接受治療的痛苦，達到更有效的治療方法，專家們一直不斷進行研究。上期我們介紹過最尖端的外科手術和放射線治療，本期則將為各位介紹先端的抗癌藥物。

抗癌藥會尾隨轉移的癌細胞

究竟何時需要使用抗癌藥呢？

癌症治療的目的是要將癌細胞從體內去除。換句話說，存在於胃、肺、大腸等各器官的癌細胞腫塊，可以利用手術切除或以放射線殺死。實際上，對於非進行性癌的患者而言，這些方法應該就能將癌細胞從體內去除。

但有很多情形並非如此即可結束。隨著腫瘤發展，過分增殖的癌細胞會再去找尋新住處，它們突破「原來住處」（原發部位），隨著血液和淋巴液（血管滲出的液體成分，被遍布體內的淋巴管再吸收回去的液體）到達遠處的器官中，這就是「轉移」（metastasis）。

當癌細胞開始在體內擴散時，施予部分腫瘤切除手術或放射線治療可能也已經無效；再者，當血液細胞演變成癌細胞時，由於一開始就在體內循環，因此也無法使用手術或放射線治療。

類似這種情形時，就需要一種可以和癌細胞一樣，能隨著血液在體內循環的武器，這就是「抗癌藥」。患者可藉由注射或服用抗癌藥，被吸收到體內的藥物，會經由血液到達癌細胞。

在抗癌藥物方面極有研究的日本國立癌症研究中心消化道腫瘤科山田康秀主治醫師，對於醫療現場如何運用抗癌藥做了如下說明：「發生在製造血液的細胞和生殖細胞的癌細胞對於抗癌藥的感受性高，因此對於血液方面的癌症，如急性白血病以及生殖細胞癌化的生殖細胞瘤等，在以治癒為目的時，會投予抗癌藥。至於其他的癌症，如果是手術後投予，是為了防止剩下的癌組織復發，如果是手術前投予，則是為了使癌組織縮小，以便容易摘除，基本上是作為輔助使用。」

主要的化學治療劑種類及作用方式

烷化劑	作用於我們身體設計圖的細胞內分子「DNA」。細胞分裂時，DNA 會在被烷化劑的烷基黏附的位置斷裂，造成 DNA 受到嚴重損傷的細胞凋亡。
抗代謝物質	當藥物進入細胞時，可藉由頻繁增殖之細胞中所含的大量蛋白質，使作用於抗癌藥中的化學結構發生轉換。由於被轉換成與 DNA 或 RNA 成分極為相似的結構，因此遭到誤認，而被帶入到 DNA 或 RNA 中，妨礙正常 DNA 和 RNA 的形成。
抗癌性抗生物質	和抗生物質相同，是由棲息於土壤中的微生物製造出的抗癌藥。再者，也有的藥物是由改變原本攻擊細菌或黴菌的抗生物質之化學結構而來的。
微管作用藥	細胞中有中空的管道——微管。細胞分裂需要聚集微管形成特別的骨架。微管作用藥可以與微管結合，阻止在細胞分裂時該必要骨架的形成，並且造成細胞形狀異常。副作用是會產生手腳麻痺等神經障礙。

化學治療劑是從能殺死頻繁分裂之細胞的化學物質中挑選出的。除了本表中所介紹的化學治療劑外，還有與 DNA 結合的鉑（platinum）類藥物以及具有抑制 DNA 蛋白質合成作用的藥物等。

抗癌藥有時對某些類細胞比癌細胞還具作用

日本現行使用的抗癌藥物約達100種以上，其中歷史最久並且仍為目前治療現場主流之一的抗癌藥物就是「化學治療劑」。通常我們說的抗癌劑就是指這類化學治療劑。

抗癌藥可說始自於第一次世界大戰時使用的毒氣瓦斯「芥子氣」（β-氯乙硫醚）。該毒氣被發現具有使白血球減少的作用，因此之後就被用來作為治療淋巴球（屬白血球的一種）癌化的惡性淋巴腫瘤之用。

在此之後，陸續發現可作為化學治療劑使用，具有殺死癌細胞作用的各種化學物質。這些都是在實驗室內，對繁殖的癌細胞或移植到動物體內的癌細胞進行投藥後，證實能使腫瘤變小的效果。不過這些都是在還不了解藥物作用如何殺死癌細胞的情況下，就開始使用。

之後，才了解到這些化學治療劑是利用癌細胞分裂時進行攻擊。攻擊的「方法」有很多種，這裡介紹兩種化學治療劑的攻擊法。

「烷化劑」(alkylating agent)之類的藥物，其烷基構造會與DNA(去氧核糖核酸)的鹼基形成化合物。當一個細胞準備分裂時，DNA會增為2倍，於細胞分裂之際，分散到2個細胞中。而該DNA如果與烷基結合，DNA會從黏附烷基的部分斷裂，DNA嚴重受損的細胞便會凋亡。

而「抗代謝物質」(antimetabolite)之類的藥物，會進入頻繁分裂的細胞中，藉由這裡所含的大量蛋白質，使抗代謝物質轉換成與DNA成分形態極為相似的分子，造成誤認，以使該分子進到DNA內，致使無法形成正常DNA，從而導致細胞死亡。

如上述般，化學治療劑大多能對頻繁分裂的細胞發揮效果。而癌細胞是屬於頻繁分裂的細胞，因此容易受到化學治療劑的影響。但是在正常細胞中，也有比癌細胞分裂更為頻繁的細胞，例如毛根細胞、腸胃黏膜細胞以及製造血液細胞的骨髓細胞等。這些細胞吸收化學治療劑後也會受損，因此容易產生諸如脫毛、嘔吐、腹瀉、白血球減少等副作用。

從發現的抗癌藥物進入到特別設計的抗癌藥

到了21世紀，圍繞著抗癌藥物的環境有了重大的轉變。由於以微觀方法進行癌症研究的結果，例如正常細胞演變成癌細胞的機制、癌細胞的特徵、在何種環境下，癌組織會發生大變化等，在分子層級都已獲得闡明。

在這種情形下，產生了一種針對癌細胞獨有之特徵特別設計的抗癌藥物——分子標靶藥物(molecular target drug)。

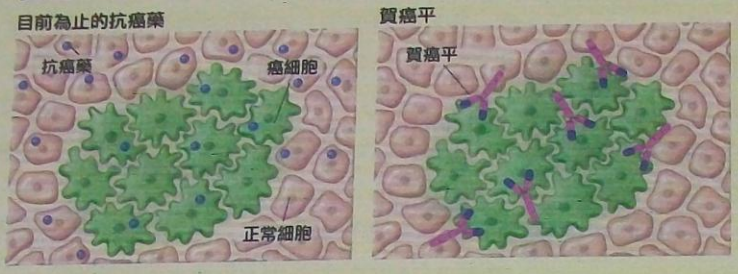
製造分子標靶藥物時，首先需要從準備治療的腫瘤中含有的特徵基因，選擇出藥物的標的。

之後，找出能與以該基因訊息為藍圖製造出之蛋白質結合的分子化合物。

此時，由於很難一開始就找到能完全吻合的分子化合物，因此需要先找具可能性的化合物(先導化合物，lead compound)。先導化合物的篩選是就與標的分子的結合狀態、合成的容易度、商品化的費用等來作為材料之判斷。之後再逐漸改進先導化合物，使其接近目標所需藥物。

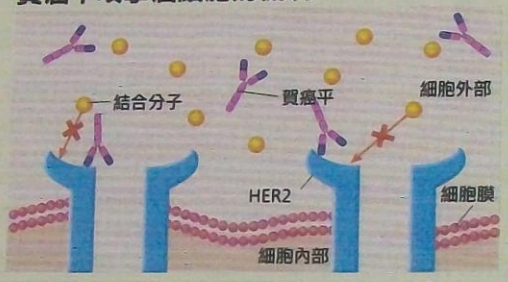
「基利克」是對慢性骨髓性白血病患者投予的分子標靶藥物。慢性骨髓性白血病是製造血液細胞的細胞中，兩種基因融合產生的(左)。由融合之基因形成的異常蛋白質作用比正常蛋白質更為活躍，其使用細胞的能量來源「ATP」，造成細胞異常增殖。基利克會與該異常蛋白質的口袋(活性區)結合，讓功能無法作用，從而使癌細胞無法異常增殖。

賀癌平可以正確瞄準癌細胞

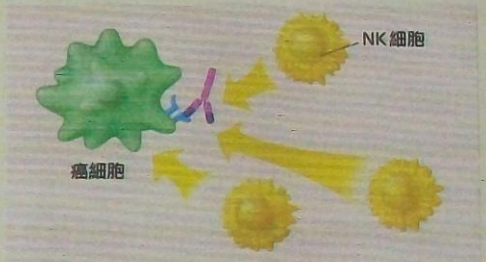


賀癌平是針對乳癌患者，使用抗體的分子標靶藥物。抗體具有與要結合的對象正確結合的高度能力，因此比目前為止的抗癌藥（左）更能正確瞄準癌細胞予以結合（右）。

賀癌平攻擊癌細胞的機制



賀癌平會與大量突出於乳癌細胞表面的蛋白質「HER2」（與細胞增殖有關）結合，以阻止HER2和結合分子結合，抑制細胞增殖。



當賀癌平與癌細胞表面結合時，攻擊癌細胞的免疫細胞「自然殺手細胞」（NK細胞）和「胞毒T細胞」（cytotoxic T cell）便會聚集而來。

最先出現的分子標靶藥物是1996年開發，2001年受到批准許可的「甲磺酸伊馬替尼」（imatinib mesylate），其產品名稱為基利克（Glivec）。基利克是針對慢性骨髓性白血病的分子標靶藥物。當罹患慢性骨髓性白血病時，各種血液細胞會異常增殖。

慢性骨髓性白血病的患者，在其形成血液細胞的細胞中，當有兩種基因（DNA的一部分）結合時，細胞就會演變成癌細胞。依據結合前之正常基因的遺傳訊息製造出的蛋白質「Abl」會將「ATP」（腺苷三磷酸）分子與自己的「口袋」（pocket，活性區）結合，之後利用部分的ATP分子，讓與其他部分結合的蛋白質發生作用，於是該蛋白質便成為引起大規模化學反應的開關，造成細胞增殖。

不過，異常基因訊息所形成的「異常Abl」，由於具有過度作用的性質，會造成細胞異常分裂。在這種情形下，將使患者血液中，製造血液細胞的細胞，和由該細胞所生成的白血球等血液細胞過量的異常增殖。

基利克會取代ATP與該「異常Abl」的「口袋（活性區）」結合，使得「異常Abl」無法利用ATP讓其他蛋白質發生作用，於是癌細胞就不再繁殖，最後死亡。

像這類利用癌細胞的特徵，瞄準與癌細胞異常增殖有關的分子，特別設計出的分子標靶藥物，與因無法辨識，而將頻繁分裂的細胞全殺死的化學治療劑相比，可以降低脫毛、嘔吐、白血球減少等副作用。山田康秀醫師表示：「分子標靶藥物的優點是分辨癌細胞能力強，並且與目前為止的抗癌藥物的交互抗性（cross resistance，當一種抗癌藥無效後，其他抗癌藥也會無效）少。」

當長期使用相同的藥物時，可能會產生標的分子無法與該藥物結合的變異情形，導致藥物無效。截至目前為止的化學治療劑都是攻擊與DNA合成、修復有關的相同標的分子，因此即使中途用換藥，也可能早已產生耐藥性而無效。至於分子標靶藥物是特別設計的，因此攻擊的是與目前為止的化學治療劑不同的標的分子，所以比較不會產生交互抗性。

利用抗體，更能正確對準癌細胞

在分子標靶藥物中，能較為正確辨別癌細胞並進而攻擊的抗癌藥出現於1990年代初期。這是一種利用人體排除外來病原體的「免疫系統」中的一員——抗體的抗癌藥。

抗體是一種蛋白質，會與入侵體內的病毒或細菌結合，通知其他免疫細胞入侵之外來物的所在處，並召集這些免疫細胞前來。由於根據不同的結合場所，會有不同的抗體，因此實際上抗體可以正確地「認識」應該結合的對象。

再者，在抗體召集的免疫細胞中，含有NK（自然殺手細胞，natural killer cell）細胞。NK細胞是會攻擊癌細胞的免疫細胞，具有正確分辨正常細胞和癌細胞的能力。

基於上述理由，結合癌細胞所設計的抗體分子標靶藥物，可望成為只會瞄準癌細胞，能降低副作用的抗癌藥。

該類藥物的代表有「搓杜滋美」（Trastuzumab），其產品名稱為賀癌平（Herceptin）。賀癌平會與乳癌細胞表面大量突出的「HER2」蛋白質結合，產生殺死乳癌細胞的作用。賀癌平於2001年起在日本上市。

再者，利用抗體的分子標靶藥物中，也出現不是針對癌細胞，而是瞄準癌細胞周圍環境的藥物。癌細胞要繁殖，需要氧和養分，而供應氧和養分的就是血液，因此在癌組織的周邊，血管成長迅速。

製造血管壁的「血管內皮細胞」（vascular endothelial cell）增生時，會造成血管延展。當血管內皮細胞與癌細胞釋放出的VEGF（血管內皮生長因子）分子結合時，將會使血管內皮細胞增生。而「貝伐單抗」（bevacizumab，產品名稱安維汀，又稱癌思停（Avastin））是一種可與VEGF分子結合，以阻斷VEGF分子與血管內皮細胞結合的分子標靶藥物。通常成人體內，除了癌細胞周圍以外，血管是不會成長的，因此其所產生副作用也會較少。再者，血管內皮細胞與容易產生變異、對藥物易產生抗性的癌細胞不同，它不易發生變異，也對藥物不易產生抗性。

目前開發的抗癌藥物也有針對帶遺傳訊息的RNA

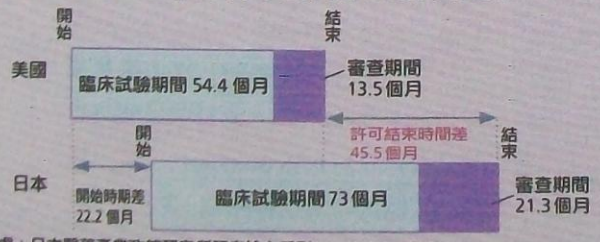
除了目前為止介紹的藥物外，陸續還有各種新型抗癌藥在研發。

最令人期待的抗癌藥物之一的就是利用「癌肽」（cancer peptide）的抗癌藥。所謂癌肽是體內免疫細胞認識癌細胞時作為識別用的標記，它是一種小分子蛋白，突出於癌細胞表面。目前，已陸續發現能區分癌細胞與正常細胞的癌肽。再者，現在也有許多利用癌肽注射體內，藉以激發免疫反應，攻擊癌細胞的「疫苗療法」（vaccine therapy）在開發中。

另外還有一種抗癌藥備受矚目，就是使用帶有遺傳訊息分子的RNA（核糖核酸）中的一種——siRAN的抗藥物。RNA分子是由四種「鹼基」（base）排列成長鏈狀的結構。

該四種鹼基互相配對並緊密結合。siRAN的鹼基排列方式設計成剛好與在癌細胞中大量發現，與異常增殖等相關的RNA鹼基結合的序列。而與siRAN結合的RAN最終都難逃被破壞的命運。由於siRAN被設計成能與具固定鹼基排列的RNA結合，因此能以極高的機率正確瞄準帶有特徵RNA的癌細胞。

造成「藥物延遲」的日本國內外之臨床試驗



出處：日本醫藥產業政策研究所研究論文系列 No.40 June,2008

上圖是比較日美兩國，包含抗癌藥的新藥之臨床試驗開始時期以及平均需要花費時間的比較表（2000～2006年資料）。抗癌藥在臨床試驗的開始時期，差別更大。

抗癌藥臨床試驗的三階段

階段1	以不限定癌症種類的20～30名患者為試驗對象，調查既有效又安全的投藥量，需要1～2年的時間。
階段2	限定癌症種類的50～200名患者為試驗對象，以上一階段決定的投藥量和方法，調查效果和副作用，需要1～2年時間。
階段3	需要500～1000名患者作為試驗對象，分成兩組，一組只使用以往藥物，另一組則是加上該試驗藥物，再比較兩組之效果，需要3～4年時間。

有在世界各國可以使用，但在日本卻不能用的藥物？

新開發的藥物要上市，並實際應用於醫療現場，需要經過哪些階段呢？

當新藥開發後，製藥公司必須進行「臨床試驗」（clinical trial）。臨床試驗是對不曾使用於患者或該疾病的藥物，為了獲得國家批准許可所做的試驗。在對癌症患者投予新藥後，調查其藥效和副作用等（左頁下），如果有上市價值，則在取得政府機構（日本為厚生勞働省，台灣則為衛生署）許可下，始可上市。

然而不知大家是否聽過「藥物延遲」（drug lag）一詞？這是指相同新藥的使用時間，會因國家不同而有所差別。與美國等相比，日本在批准新藥的時間上有較慢的傾向。原因在於臨床試驗的開始時間，日本往往比美國還要晚。

一般而言，新藥的臨床試驗，首先從美國開始進行。這是因為在美國，藥物專利的期限較快結束，因此希望能及早取得批准，以便在專利結束前，有較長的時間能在市場上銷售。

雖說日本新藥的批准有較慢的傾向，但現在，在日本，只要較多人罹患的癌症，抗癌藥都幾乎已經獲得批准。山田康秀醫師表示：「不過有很多例子是藥品本身雖然獲得批准，但卻沒有實際運用。」他還說：「實際上，批准的內容還有細分。例如對於某種藥物而言，被批准用在乳癌，但卻不被允許用於胃癌。再者，即使是同一乳癌藥物，可能批准用在手術前，但卻不被許可用於手術後。」

邁入可以預先預測藥效和副作用「個性」的時代

對於相同器官和程度相同的癌症患者投予一樣的抗癌藥，可能會出現效果和副作用不同的情況。專門研究癌症個別化治療的日本國立癌症研究中心副所長山田哲司博士指出：「因此現在出現診斷每個人腫瘤個性，以給予適當個別治療的方式。」

在現行腫瘤個性化醫療上最受到注目的方法就是生物標記（biomarker）。生物標記是指由患者身上取得的血液、尿液以及經由手術所取得的組織等個人身體資訊。人體中其實蘊含各種資訊，例如基因的變異、基因產生的蛋白質量、以及基因受損時形成的代謝物之血中含量變化等。

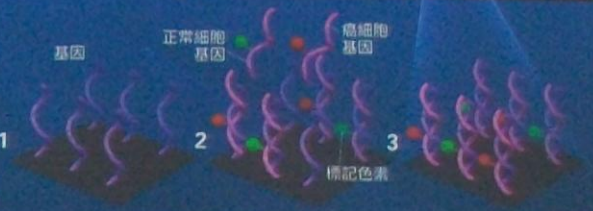
經由事先調查生物標記，可以在某種程度上預測到抗癌藥的效果和副作用。例如像因副作用問題受到矚目的肺癌分子標靶藥物——吉非替尼（Gefitinib），其產品名稱為艾瑞莎（Iressa），大多對「EGFR」（上皮生長因子接受器，epidermal growth factor receptor）基因沒有變異的患者無效。山田哲司博士表示：「目前還未有調查艾瑞莎副作用的生物標記。但如果可以提早使用EGFR作為生物標記，就不會對沒有效果的患者施予該項藥物，自然就能減輕副作用帶來的傷害。」目前，有數種抗癌藥，在投予前，會先對患者進行生物標記調查。

現在，製造抗癌藥的製藥廠商在開發新藥的同時，也會找尋能預測該藥效和副作用的生物標記。山田博士表示：「醫院方面現在也在檢討，嘗試透過患者遺傳資訊和蛋白質等訊息的整體調查，配合病例，來找出生物標記。今後的目標是整合醫院和製藥廠商的資料，以建構出適合不同個人的個別性治療系統。」

（責任編輯：遠津早紀子，翻譯：曾文媛）

利用DNA晶片預測患者的藥效和副作用

DNA晶片可調查體內基因的作用程度（右）。右圖綠色為作用於正常細胞、紅色為作用於癌細胞、而黃色則為同時作用於前述兩者細胞中的基因。



在晶片上，放上準備調查作用程度的各種DNA片段（基因）（1）。另一方面，將作用於患者正常細胞和癌細胞中的基因分別加入不同色素，並滴到晶片上（2）。當準備調查的基因存在於患者細胞時，就會與晶片上的基因結合（3），並可看見色素顏色。從晶片上位置含有的顏色等訊息，可以了解患者體內的資訊，預測藥效和副作用。