

【11】證書號數：I504404

【45】公告日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 21 日

【51】Int. Cl. : A61K38/00 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

發明

全 17 頁

【54】名稱：用於抑制結腸直腸癌細胞及子宮上皮癌細胞生長轉移之醫藥組合物
PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING PROLIFERATION
AND METASTASIS OF COLORECTAL CANCER AND
METROCARCINOMA

【21】申請案號：099124219 【22】申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 22 日

【11】公開編號：201204369 【43】公開日期：中華民國 101 (2012) 年 02 月 01 日

【72】發明人：張偉嶠 (TW) CHANG, WEI CHIAO；王照元 (TW) WANG, JAW YUAN；王
堉璿 (TW) WANG, YU SHIUAN；卓夙航 (TW) JUO, SUH HANG HANK；張
偉斌 (TW) CHANG, WEI PIN【71】申請人：高雄醫學大學 KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY
高雄市三民區十全一路 100 號

【56】參考文獻：

TW 201022256A1

JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS , 314
(3), 1013-1022, SEP 2005INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, 92(6), 877-882, JUN 15 2001
Cancer cell 15, 124-134, February 3, 2009

審查人員：俞樹生

[57]申請專利範圍

1. 一種使用至少一種基質作用分子 1(stromal interaction molecule 1, 簡稱 STIM1)抑制劑於製備抑制結腸直腸癌細胞及子宮上皮癌細胞增生及轉移之藥物的用途，其中該結腸直腸癌細胞及子宮上皮癌細胞增生及轉移係由 STIM1 基因過度表現所導致。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該結腸直腸癌細胞及子宮上皮癌細胞係為 STIM1 敏感型結腸直腸癌細胞及子宮上皮癌細胞。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 STIM1 基因之過度表現與腫瘤分子標誌 CEA 具有正相關性。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 STIM1 抑制劑係包含一小片段核酸分子(siRNA)或一化學抑制劑。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之用途，其中該小片段核酸分子係為 SEQ ID NO：1。

圖式簡單說明

圖一係為 24 個病例的 STIM1 表現量統計圖。

圖二係為 STIM1 蛋白質在腫瘤組織與正常組織之表現量免疫螢光染色比較圖。

圖三係為 STIM1 表現量與 CAE 之相關性分析。

圖四係為以 SW480 癌細胞株轉殖 STIM1 基因進行實驗的結果：四 A 顯示有轉殖 STIM1 基因的細胞有較高的 STIM1 蛋白表現量；四 B 顯示 STIM1 基因的過度表現及 EGF 的刺激皆會使細胞有較強的轉移能力；四 C 顯示 STIM1 表現量增加會明顯促使細胞增生。

(2)

圖五係為以 A431 癌細胞株轉殖 STIM1 基因進行實驗的結果：五 A 顯示有轉殖 STIM1 基因的細胞有較高的 STIM1 蛋白表現量；五 B 顯示 STIM1 表現量增加會明顯促使細胞增生；五 C 顯示 STIM1 基因的過度表現會使細胞的侵入能力增強。

圖六係為以 SW480 癌細胞株轉殖 STIM1 基因，並轉染小片段核酸 siSTIM1 後進行實驗的結果：六 A 顯示有轉染 siSTIM1 的細胞其 STIM1 蛋白的表現量會降低；六 B 顯示 siSTIM1 可抑制細胞的增生；六 C 及六 D 顯示 EGF 會增強細胞的轉移能力，但 siSTIM1 可以抑制 EGF 所導致的細胞轉移能力提升。

圖七係顯示 STIM1 的過度表現會使得細胞內的鈣離子濃度顯著上升。

圖八係為以 A431 癌細胞株轉殖 STIM1 基因，並轉染小片段核酸 siSTIM1 後進行實驗的結果：八 A 顯示有轉染 siSTIM1 的細胞其 STIM1 蛋白的表現量會降低；八 B 顯示 siSTIM1 可抑制細胞的增生；八 C 及八 D 顯示 EGF 會大幅增強細胞的轉移能力，但 siSTIM1 可以抑制 EGF 所導致的細胞轉移能力提升；八 E 顯示 STIM1 過度表現並在 EGF 的刺激下會使得細胞內的鈣離子濃度顯著上升，但 siSTIM1 可以大幅降低胞內鈣離子的濃度。

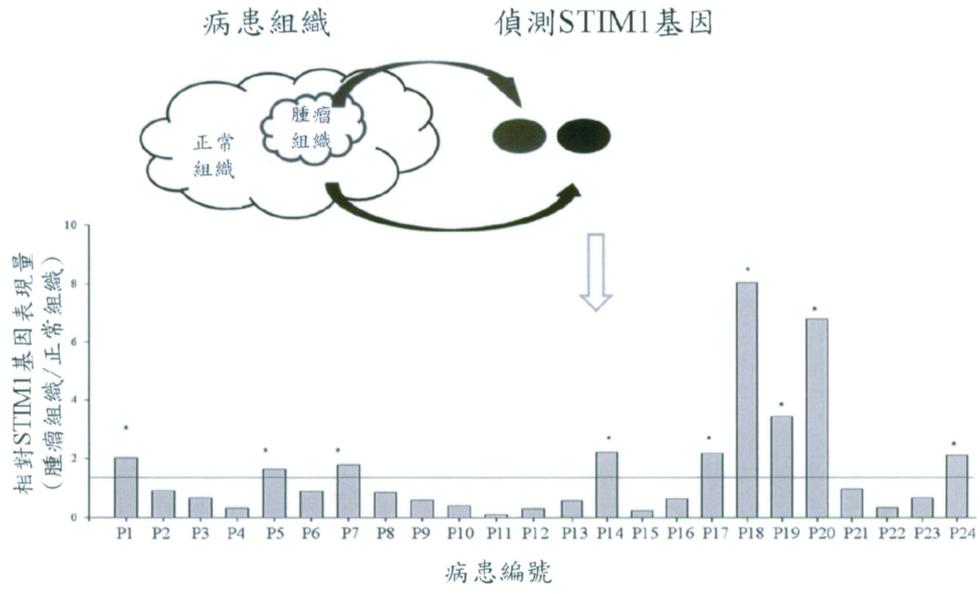
圖九係為 SOC 阻斷劑 2-APB 的結構式。

圖十係為以 HT29 癌細胞株轉殖 STIM1 基因，給予 EGF 刺激，並使用 2-APB 處理的實驗結果：十 A 顯示實驗 24 小時後，濃度 100 微莫耳的 2-APB 可以有效抑制 EGF 造成的細胞增生；十 B 顯示實驗 48 小時後，濃度 20 微莫耳及 100 微莫耳的 2-APB 皆可以有效抑制 EGF 造成的細胞增生。

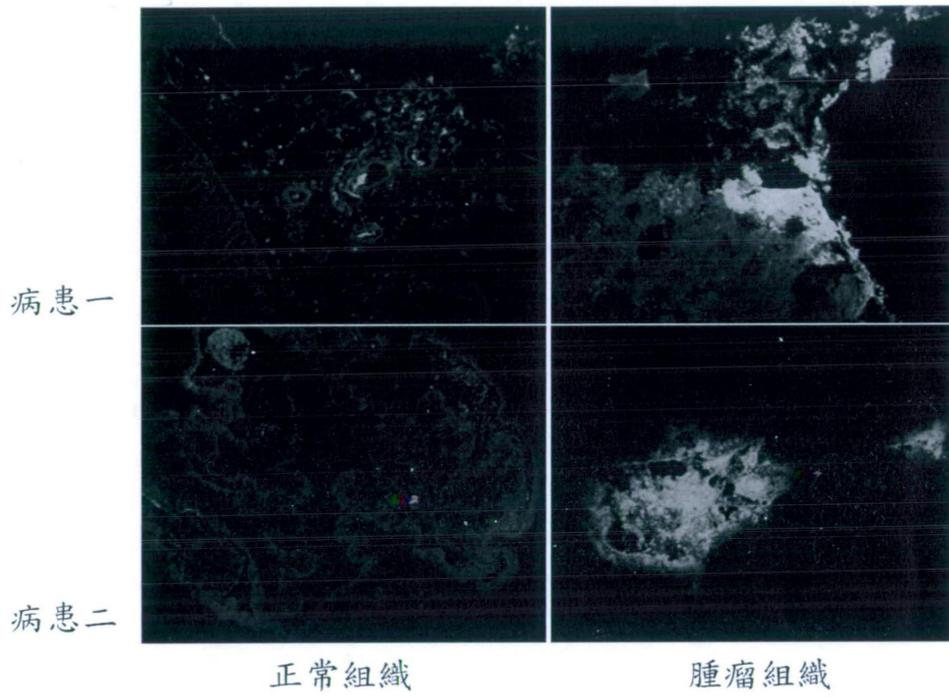
圖十一係為以 A431 癌細胞株轉殖 STIM1 基因，給予 EGF 刺激，並使用 2-APB 處理的實驗結果：十一 A 顯示 2-APB 的處理可以有效減緩 EGF 所導致的細胞轉移狀況；十一 B 顯示實驗 48 小時後，濃度 20 微莫耳及 100 微莫耳的 2-APB 皆可以有效抑制 EGF 造成的細胞增生；十一 C 顯示實驗 48 小時後，濃度 20 微莫耳及 100 微莫耳的 2-APB 皆可以有效抑制 EGF 所導致的細胞轉移能力提升。

圖十二係為本發明作用機制之模式圖：十二 A 顯示在正常細胞內，正常表現量之 STIM1 可維持正常之胞內鈣離子濃度，使得細胞正常增殖；十二 B 顯示癌細胞之 STIM1 過度表現，造成胞內鈣離子濃度過高，促使細胞不正常增生並發生轉移，而使用 siSTIM1 抑制 STIM1 的表現，或是使用 SOC 阻斷劑 2-APB 阻斷 SOC，皆可以抑制細胞的不正常增生及轉移。

(3)

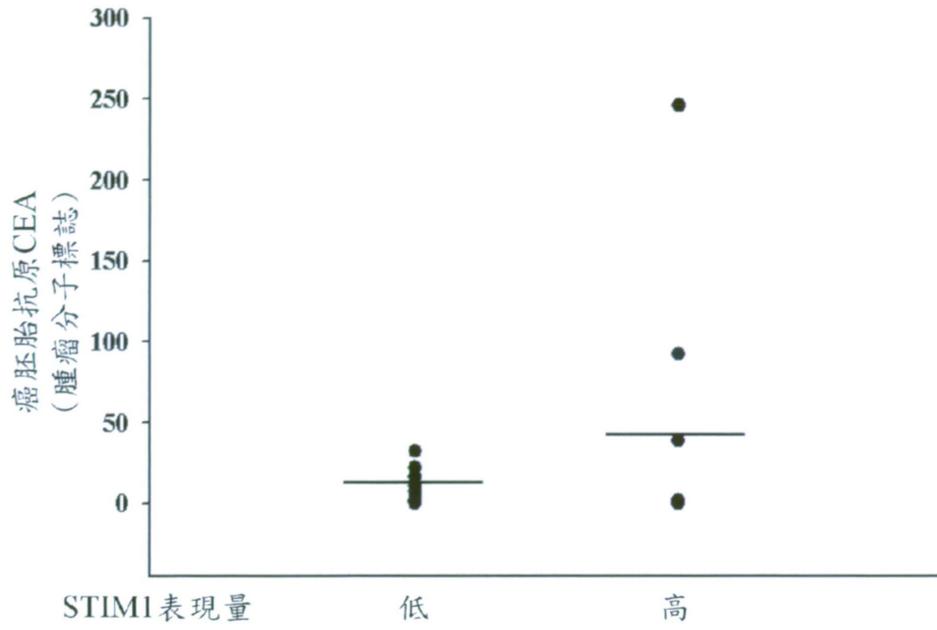


圖一



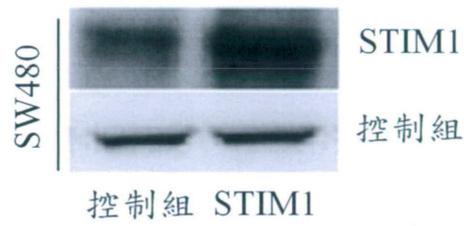
圖二

(4)

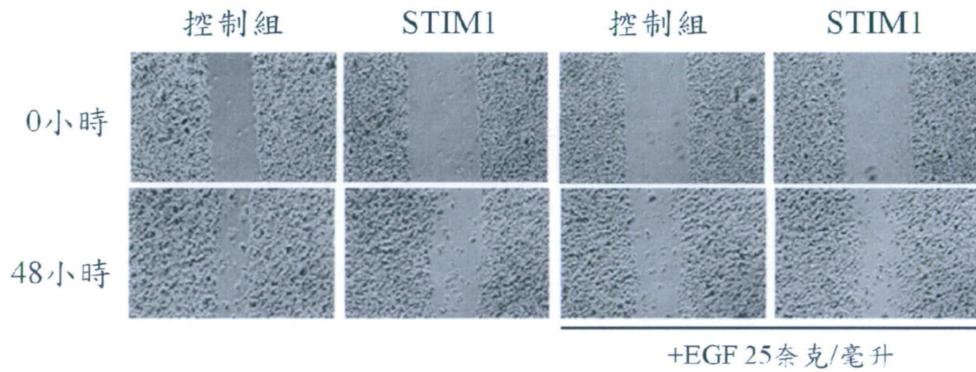


圖三

四 A



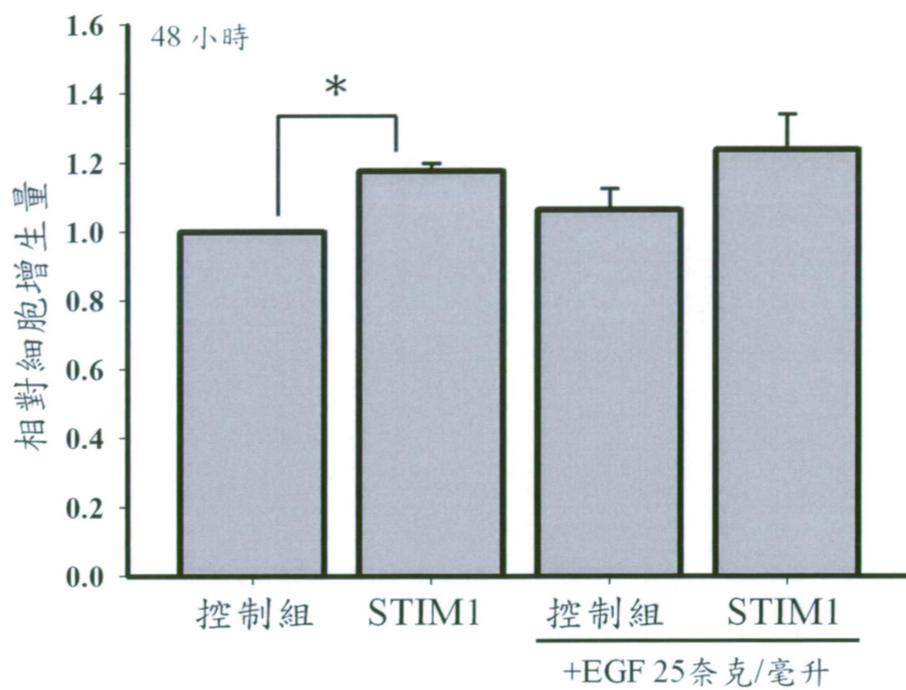
四 B



圖四

(5)

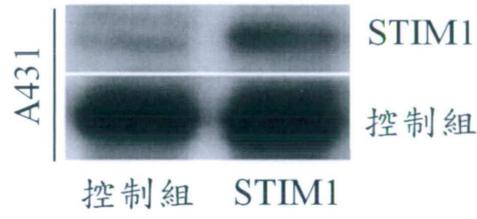
四 C



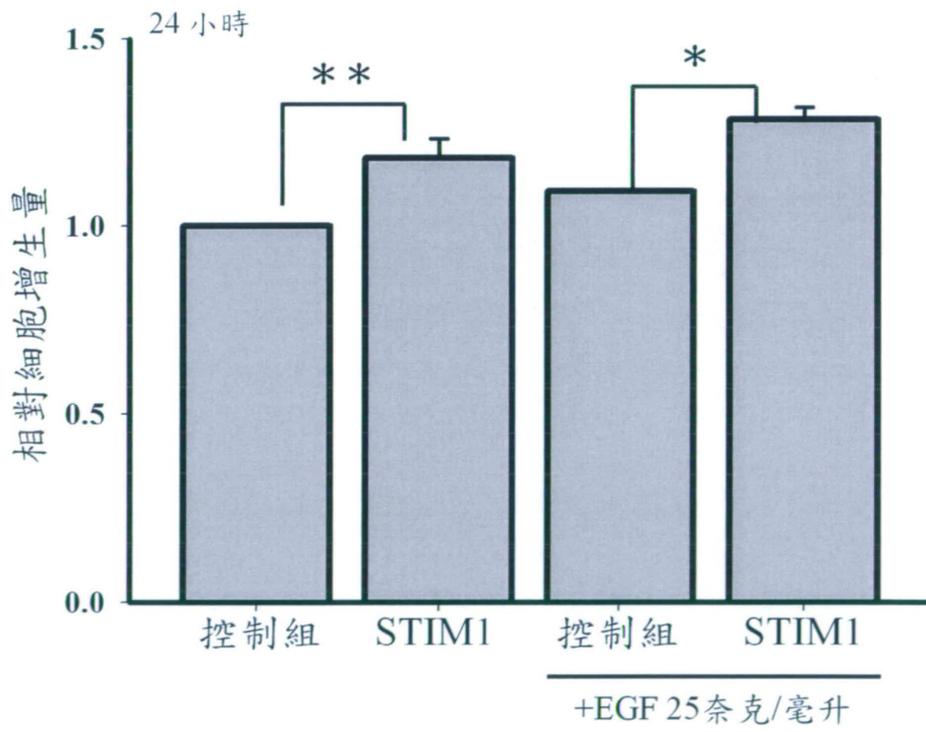
圖四

(6)

五 A



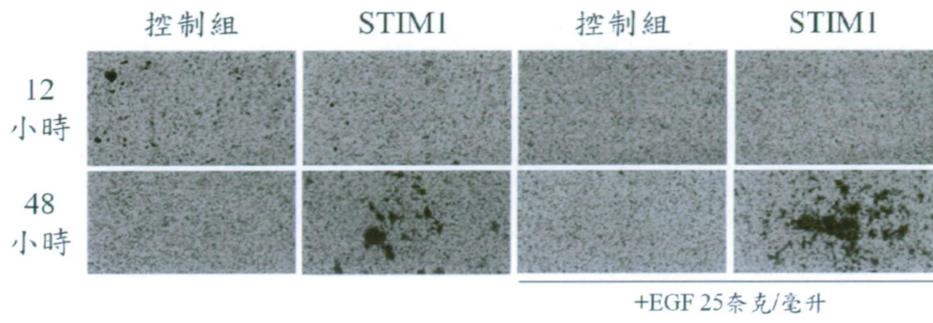
五 B



圖五

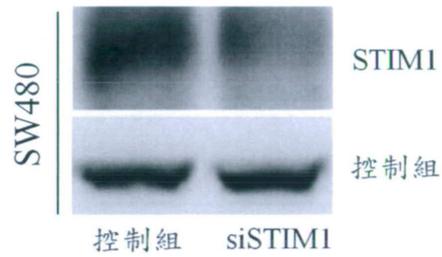
(7)

五 C

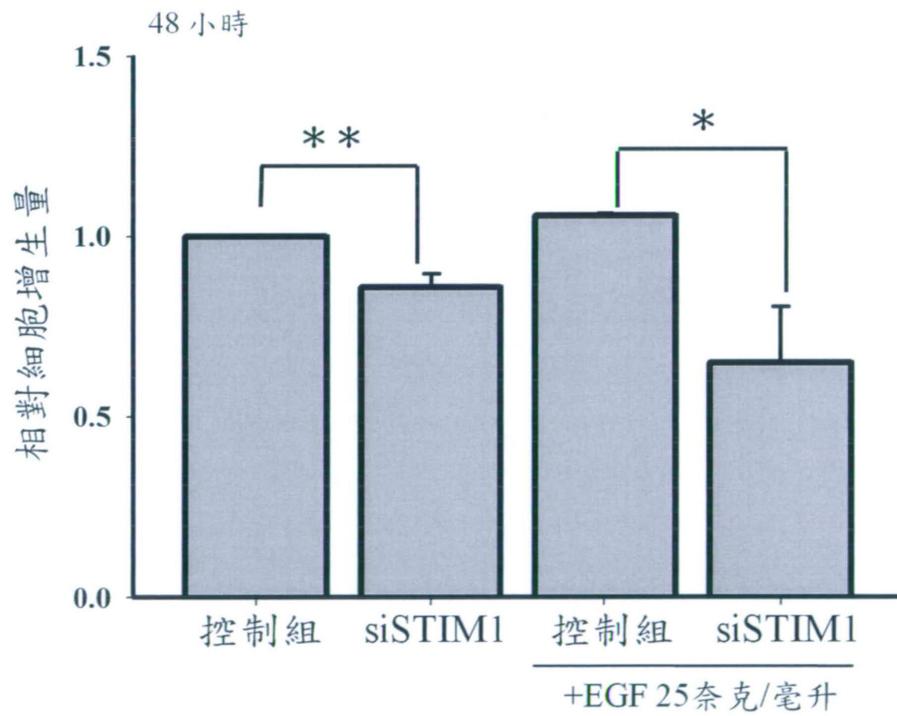


圖五

六 A



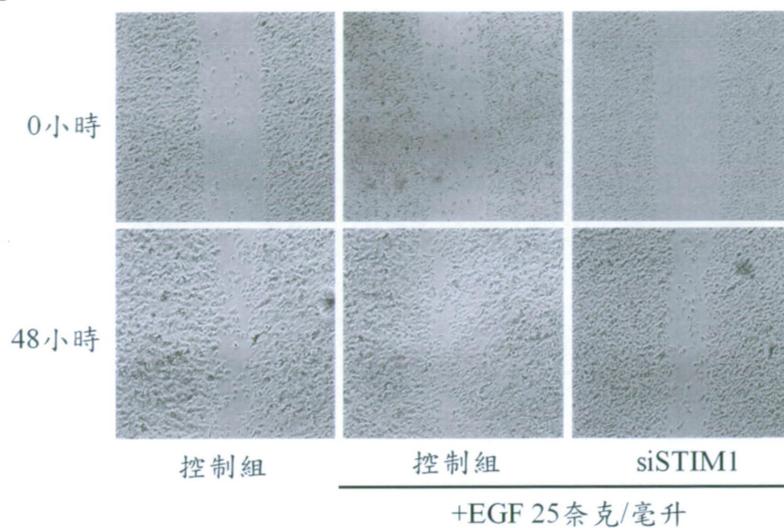
六 B



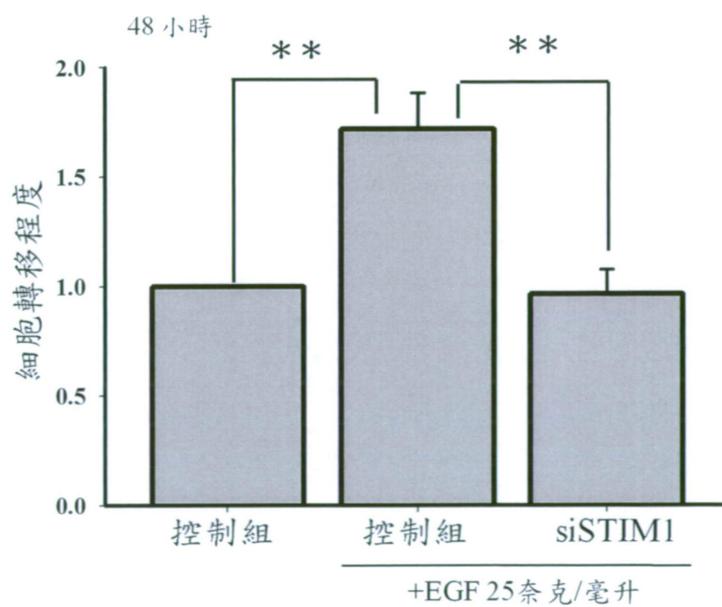
圖六

(8)

六 C

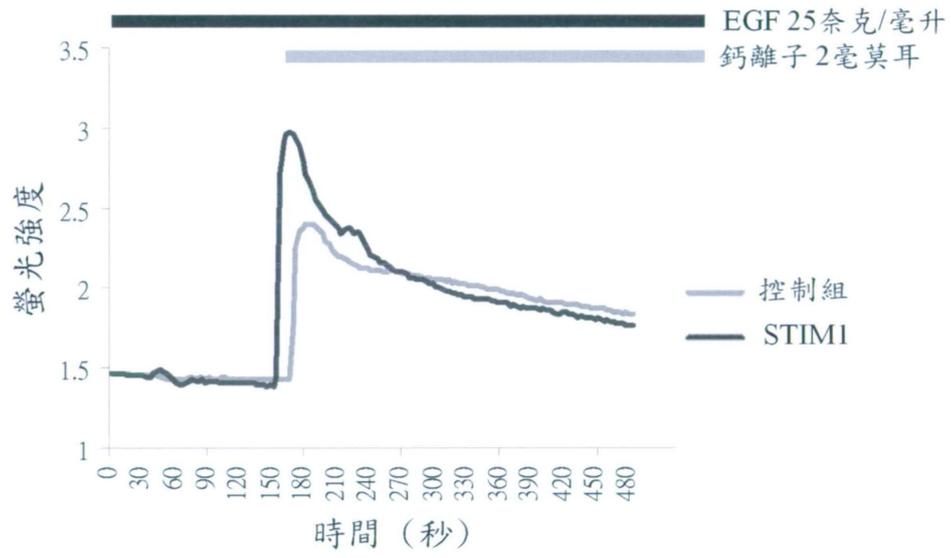


六 D



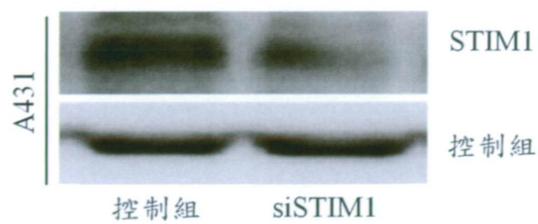
圖六

(9)

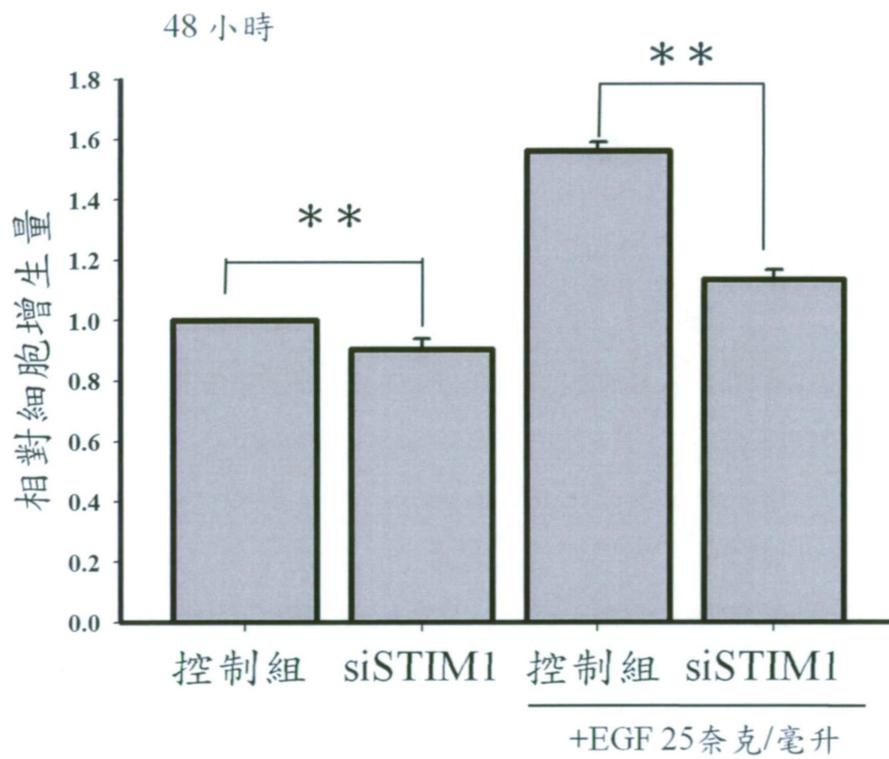


圖七

八 A



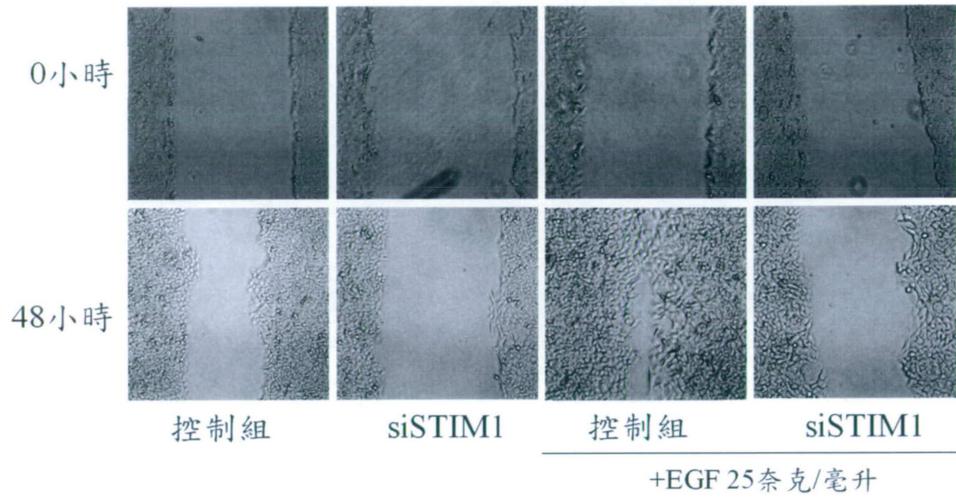
八 B



圖八

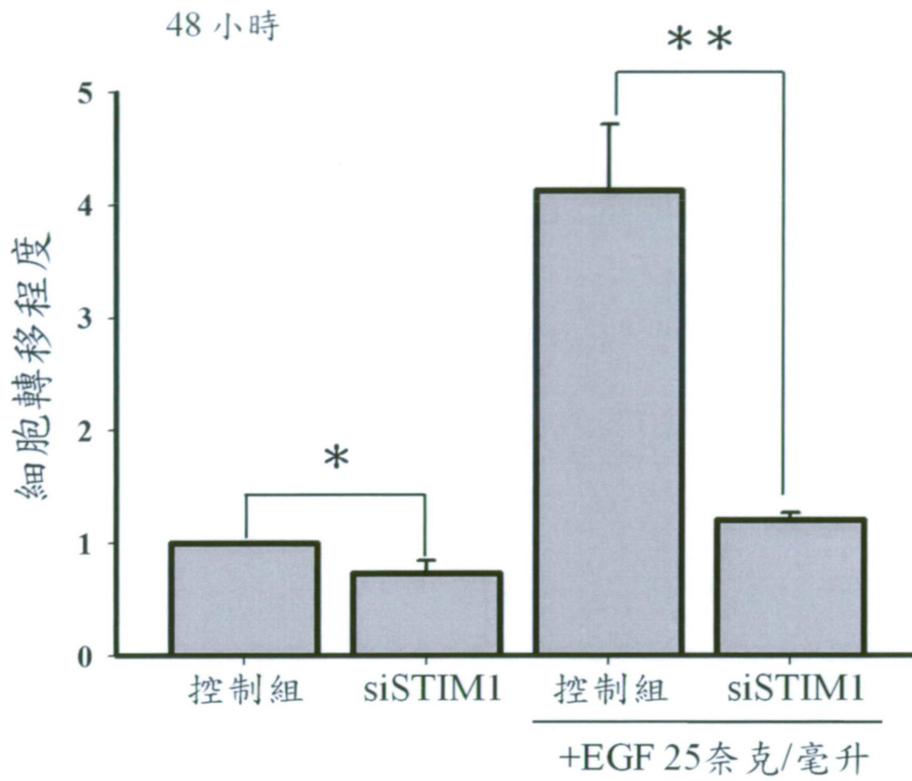
(11)

八 C



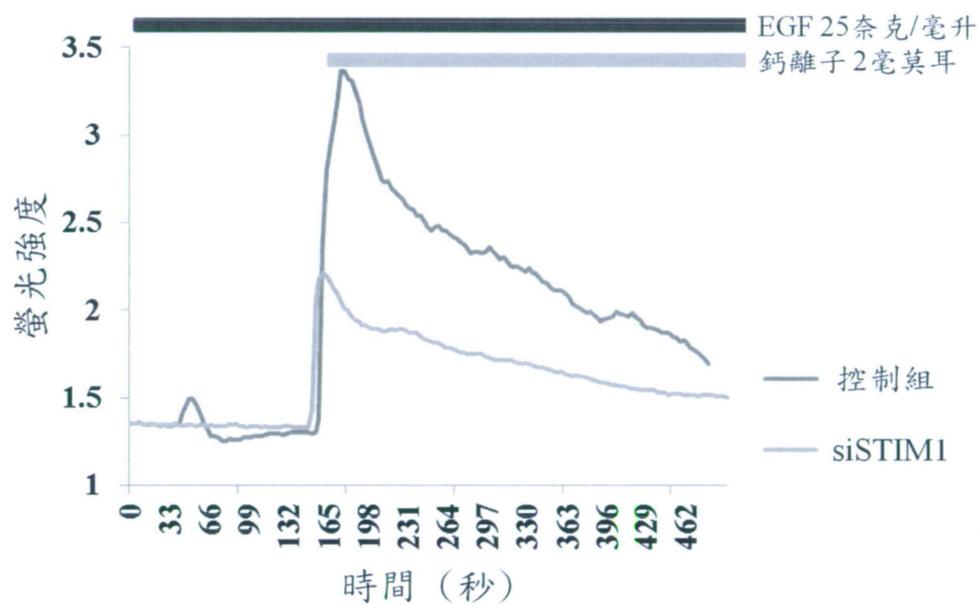
圖八

八 D

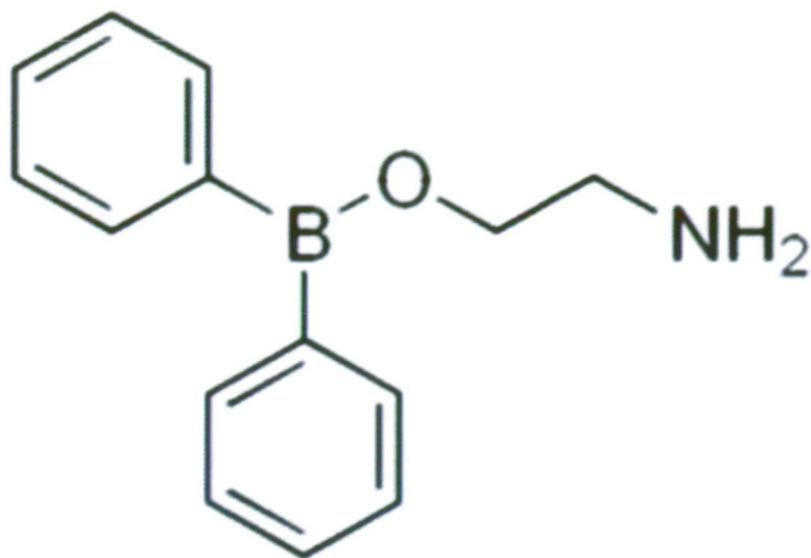


圖八

八 E



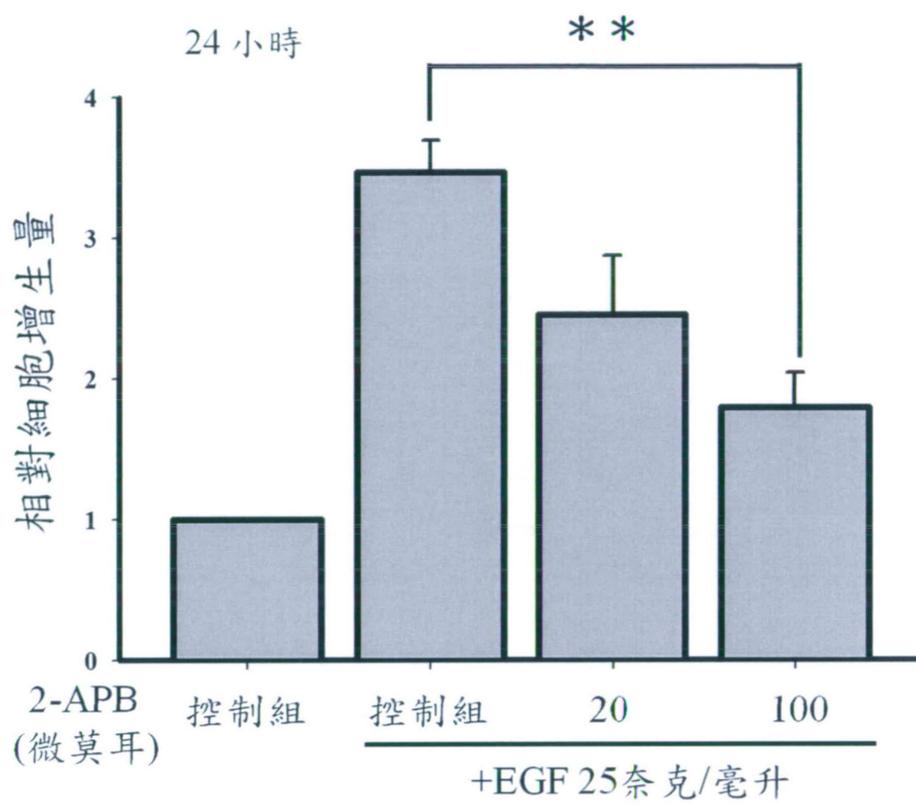
圖八



2-APB 結構式

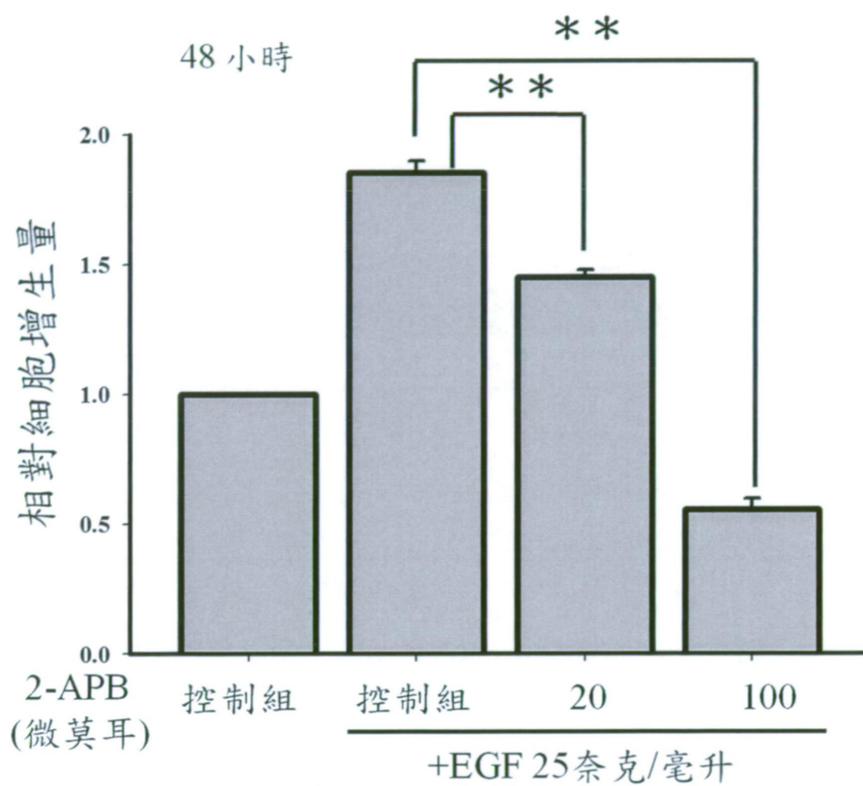
圖九

十 A



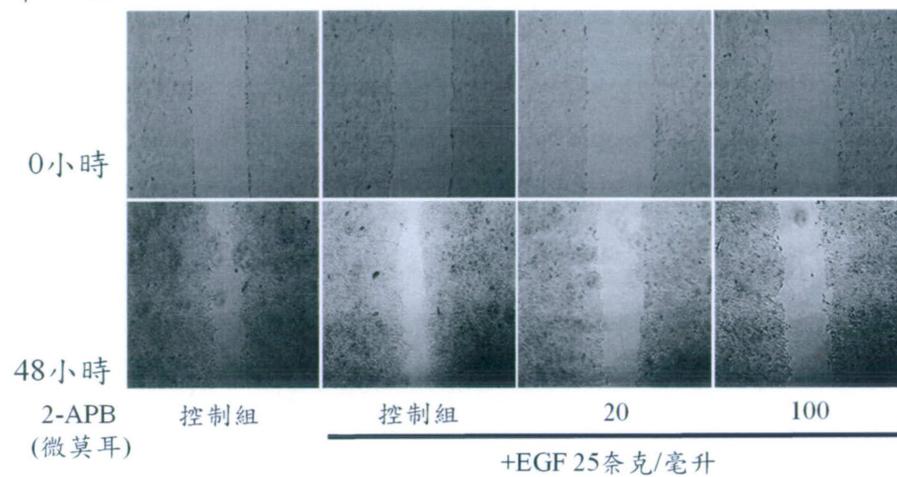
圖十

十 B

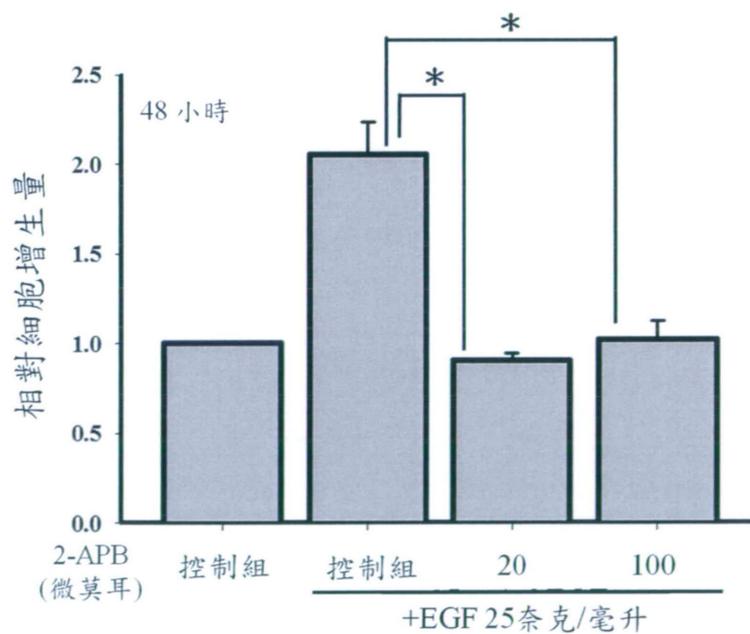


圖十

十一 A

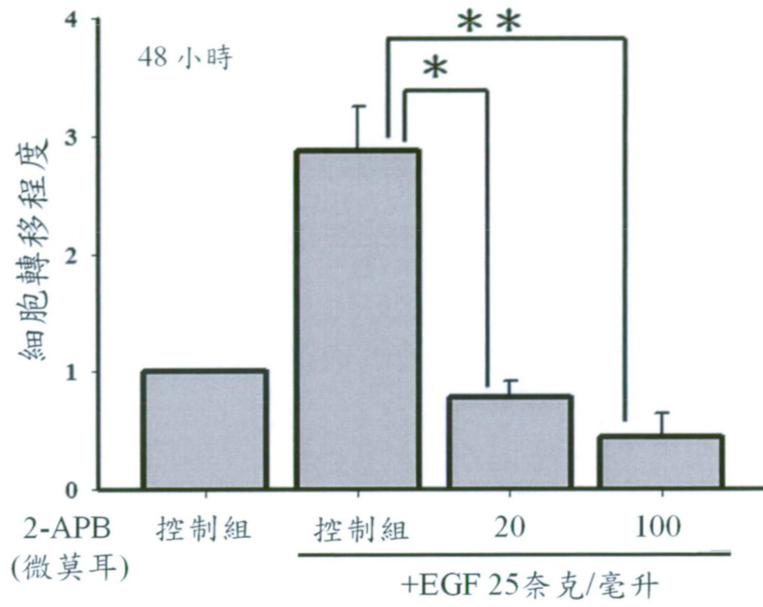


十一 B

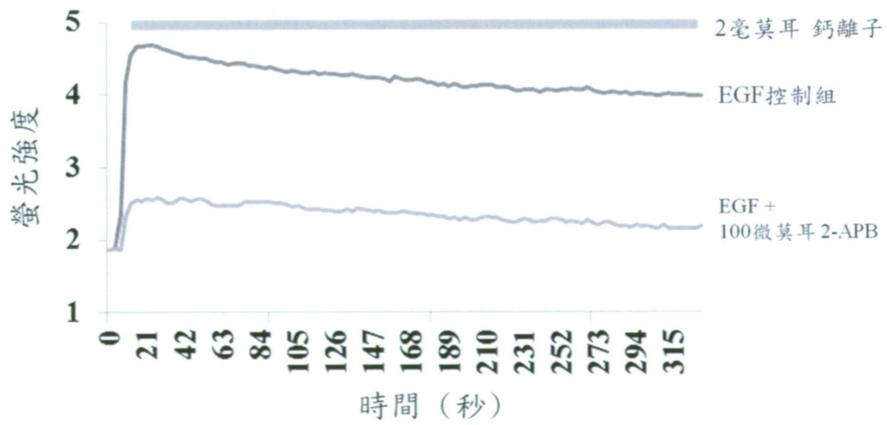


圖十一

十一 C

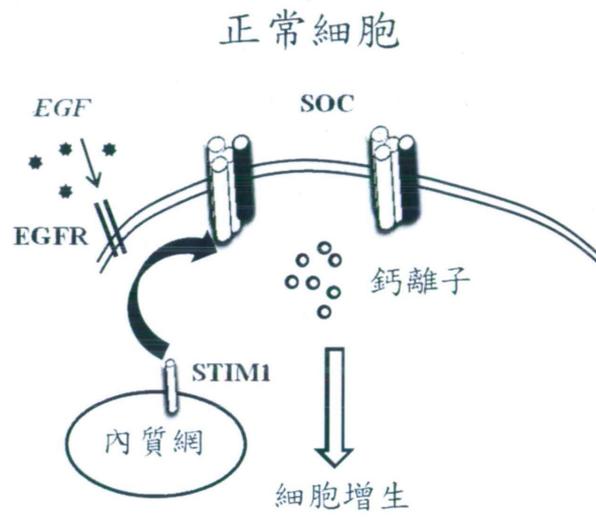


十一 D

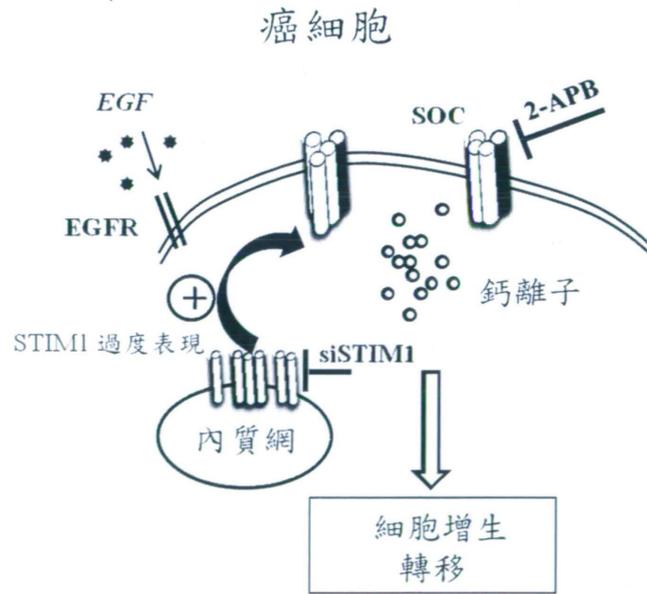


圖十一

十二 A



十二 B



圖十二