

抗藥性大腸癌細胞株及其小鼠腫瘤動物模式之建立

¹ 林慶齡 郭馥華 ² 廖美秀 ² 許維倫 ² 沈立漢 *¹ 詹東榮

¹ 國立臺灣大學獸醫學系暨研究所 台北市

² 行政院原子能委員會核能研究所同位素應用組 桃園縣

(收稿日期：96年9月5日。接受日期：96年10月9日)

摘要 腫瘤細胞過度表現多重藥物抗藥性 (multidrug resistance; mdr) 基因為癌症化學治療失敗的主要原因之一，mdr1 基因產物為細胞膜上之轉運蛋白 P-glycoprotein (P-gp)，此蛋白將藥物從細胞中排出而呈現抗藥性。本論文的研究目的為建立具有多重藥物抗藥性的腫瘤細胞株及其小鼠腫瘤動物模式，以應用於腫瘤抗藥性之研究。小鼠大腸癌 CT-26 細胞 (CT-26/WT) 培養於加入 doxorubicin (DOX) 的培養基中，DOX 濃度以漸進式由低至高濃度 (1 nM-1 μ M)，所得的抗藥性細胞稱為 CT-26/DOX1。結果顯示 CT-26/DOX1 細胞對於 DOX 的抵抗倍率 (resistant index; RI) 相較於 CT-26/WT 為 90 倍，P-gp 基質之化療藥物 vincristine 和 etoposide 的 RI 也高於 CT-26/WT，而非 P-gp 基質之化療藥物 5-FU 和 methotrexate，其 RI 則與 CT-26/WT 相似。在 P-gp 蛋白表現和功能方面，CT-26/DOX1 細胞顯著高於 CT-26/WT。將細胞皮下接種於小鼠，於 CT-26/WT 和 CT-26/DOX1 活體腫瘤大小約 75-250 mm³ 時，每週靜脈注射 DOX 1 劑，劑量為 10 mg/kg，共投與三劑，發現 CT-26/DOX1 腫瘤大小極顯著高於 CT-26/WT。綜合上述結果顯示本研究已建立抗藥性 CT-26/DOX1 細胞模式以及 CT-26/DOX1 的實驗動物模式。[林慶齡、郭馥華、廖美秀、許維倫、沈立漢、*詹東榮。抗藥性大腸癌細胞株及其小鼠腫瘤動物模式之建立。台灣獸醫誌 33 (3&4): 194-202, 2007。*聯絡人 TEL: (02)33661287, FAX: (02) 33663257, E-mail: tonyjan@ntu.edu.tw]

關鍵詞：CT-26 大腸癌，多重藥物抗藥性，動物模式，小鼠

緒 言

導致腫瘤多重藥物抗藥性 (multidrug resistance; MDR) 的主要機制之一為腫瘤細胞膜上大量表現轉運蛋白 (transmembrane transporter proteins)，包括醣蛋白 permeability glycoprotein (P-glycoprotein; P-gp)、multidrug-related protein 1 (MRP1) 和 breast cancer resistance protein (BCRP) 等，其中最早也最被廣泛研究的抗藥性轉運蛋白為 P-gp，其分子量為 170 kDa，由抗藥性基因 mdr1 產生，可將許多不同種類的化療藥物排出腫瘤細胞外，而使藥物在細胞內的濃度降低，無法達到毒殺腫瘤細胞的藥理作用。臨床報告指出，罹患癌症的病人，腫瘤有 P-gp 表現的病人比沒有

表現的病人對化療的反應較差 [16]，至於其它抗藥性轉運蛋白如 MRP1、BCRP，近幾年也開始有一些研究報告，但在臨床癌症方面的重要性，則尚未有確切的定論 [13]。

有鑑於 P-gp 是造成腫瘤抗藥性的主因之一，開發能抑制或干擾其功能的 P-gp 調節藥物 (P-gp modulator) 受到相當的重視，為了探討、開發 P-gp 調節藥物及更深入研究 MDR 腫瘤的特性，不同種類之 P-gp 過度表現之抗藥性腫瘤細胞株紛紛建立，如人類之乳癌細胞株、表皮樣癌 (epidermoid carcinoma)、骨髓癌 (myeloma)、小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma)、肝癌 (hepatocarcinoma) 腫瘤細胞等 [5,15,17,21,24]。小鼠的 MDR 腫瘤細胞亦大量表現 P-gp，由相似於人類