

國立臺灣大學 108 學年度教授、副教授休假研究報告書

研究題目名稱：(請注意需與原核准申請案一致)

To investigate the roles of EphA2 and YB-1 in sorafenib resistance and metastasis of hepatocellular carcinoma

單位：台大醫學院生化分生所

姓名：周綠蘋

職稱：教授

撰寫日期：109 年 8 月 24 日

系科(或室、中心

、學位學程)主任：

院 長：

或

(簽章)

或

(簽章)

所

長：

一級單位主管：

系科所(或室、中心、學位學程)教評會 年 月 日審查通過

※ 附註：一、研究報告書應於當次休假結束三個月內提出。

二、先送系(科、室、中心、學位學程)所教評會審查通過後，交系(科、室、中心、學位學程)所、院或一級主管核章，另須併附報告撰寫人親自簽章之休假研究報告公開方式聲明書，逕送人事室彙整後提報本校行政會議。

肝癌病患由於缺乏有效的早期診斷方法，大多確診的皆為中後期患者，也因此能採取的治療方法也相當有限。目前唯一現行臨床用標靶藥物蕾莎瓦(sorafenib, Nexavar[®])，卻常常出現抗藥性的問題。考量現行的狀況，若能深入的了解造成癌細胞抗藥性的機制，則對未來發展更有效的治療方法應會有相當大的助益。為了達成此目的，我們利用定量磷酸蛋白體學之方式，來分析抗藥性肝癌細胞株 (HuH-7^R) 與母株 (HuH-7) 間蛋白質磷酸化的差異表現，藉以闡明促進產生抗藥性相關之訊息傳遞變化。在本篇研究中，我們總共鑑定並定量到約 1500 個差異表現磷酸化蛋白，其中有 533 個是在抗藥性細胞株中明顯上升。更進一步，透過生物資訊學工具的協助下，我們針對功能性，訊息路徑，以及交互作用連結，進行不同分類分析。其中，我們發現在抗藥性細胞株中，關於細胞貼附及移動相關功能，細胞生長以及存活相關功能路徑有顯著的異常改變，並於其中發現到一個新的潛在治療標的 EphA2。接下來的細胞實驗中，我們觀察到透過抑制 EphA2 之功能，可以抑制抗藥性細胞之生長，移動等相關功能。更重要的是，也可以破壞抗藥性細胞對於蕾莎瓦之抗性。進一步地探究發現，透過調控抑制 EphA2 之功能可以抑制下游之 Akt 蛋白之活性。另一方面，透過結合分析以及電腦模擬之方式，我們也找到了一個配體類似的前驅化合物及具潛在效力之多肽片段，並且具有減弱 EphA2 無配體活化致癌性功能之活性。最後，在活體模式動物實驗中，也證實了於蕾莎瓦處理時，合併抑制 EphA2 之功能可對抗抗藥性之生物可行性；並且相對於控制組，可以延長帶有抗藥性肝癌細胞腫瘤組織小鼠之整體存活時

間。總結，我們的研究發現了一個新的潛在對抗抗藥性之治療標的 EphA2，並提供了一個可能作為未來治療中後期肝癌病人的新的思考方向。

研究已發表於下列之期刊

Yeh CC, Hsu CH, Shao YY, Ho WC, Tsai MH, Feng WC, **Chow LP**. Integrated Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC) and Isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation (iTRAQ) Quantitative Proteomic Analysis Identifies Galectin-1 as a Potential Biomarker for Predicting Sorafenib Resistance in Liver Cancer. Mol Cell Proteomics. 2015 Jun;14(6):1527-45.