

長期檳榔子成分的刺激對人類多發性骨髓瘤細胞、人類急性白血病細胞、口腔鱗狀細胞上皮癌細胞及食道鱗狀細胞 上皮癌細胞之影響

許嵐億¹、陳泰琦²、劉永超^{2,3}、林美惠^{1*}

¹嘉南藥理大學，生物科技系

²奇美醫學研究部，口腔腫瘤研究室

³樹德科技大學，

通識教育學院自然科學組

我們過去發現檳榔子萃取液 (areca nut extract, ANE) 與其 30-100 kDa (ANE 30-100K) 的部份具有誘導自體吞噬的活性。儘管 ANE 含有如檳榔素這種誘導凋亡的成分，此活性仍然具有主導的角色。這項特性有可能使檳榔族體內的腫瘤細胞，胞內自體吞噬的活性長期處於活化狀態，而有助於存活下來的腫瘤細胞更能適應環境。為證實這項推論，本研究選用了可能在人體內面臨檳榔成分刺激不同類型的細胞 (包括多發性骨髓瘤細胞 RPMI8226、人類急性白血病細胞株 U937、口腔鱗狀細胞上皮癌細胞 OECM-1 與食道鱗狀細胞上皮癌細胞 CE81T/VGH 等) 做為工具，經長期的 ANE 或 ANE 30-100K 處理之後，觀察它們各種抗壓性的變化以及其與自體吞噬間的關係。初步的結果發現，此四種細胞在經 ANE 或 ANE 30-100K 處理一個月後，對順鉑的抗藥性均有不同程度的增加；經過這兩種處理的 RPMI8226 與 U937 細胞對無血清與低氧的環境亦均具有更高的耐受力，並且在無血清的培養條件下 U937、CE81T/VGH 有較高 LC3-II 表現量，而 U937 與 OECM-1 則有較高的 Beclin 1 表現量；此外，自體吞噬抑制劑 3-methyladenine (3-MA) 與奎寧 (chloroquine, CQ) 會使 RPMI8226 的抗無血清能力減弱。這些結果顯示經 ANE 或 ANE 30-100K 長期刺激後，確實會提升腫瘤細胞自體吞噬的活性與對抗各種壓力的能力，其中對無血清環境所增強的耐受力是因自體吞噬的活性升高所致。因此檳榔族體內的腫瘤有可能普遍表現較高的自體吞噬活性，我們目前正在測試這項可能性；另一方面，若能有效抑制其腫瘤細胞的自體吞噬，可能有助於抑制其腫瘤的抗壓能力而有更好的療效。

另一方面，我們亦試圖探討粒線體的動態在 ANE 30-100K 誘導的自體吞噬中所扮演的角色。粒線體的融合與分裂已知與凋亡/自體吞噬有密切的相關性，我們選定能促使粒線體分裂的 *drp1* 基因，藉由使用慢病毒所媒介的 shRNA 干擾方式抑制 Drp1 的表現，進而觀察對 ANE 30-100K 誘導的自體吞噬與檳榔素誘導的凋亡有何影響，目前的進度是從 OECM-1 中篩選出 Drp1 表現受到抑制的純系細胞株。

關鍵字:檳榔子、檳榔子萃取液 30-100K、自體吞噬、低氧、順鉑、無血清、*drp1* 基因