

中文題目: TGF- β 誘發的 Stat3 磷酸化反應 調控肺癌細胞的生長

英文題目: TGF- β -induced Stat3 Phosphorylation Mediated Growth Regulation in Lung Cancer

作者: 曾思文 林憲志 施能耀

服務單位: 國家衛生研究院 癌症研究組

前言:

對許多源自上皮組織之腫瘤細胞，TGF- β (Transforming growth factor- β) 具有抑制腫瘤細胞生長之功效。然而，在細胞癌化過程中，腫瘤細胞常會逐漸喪失其對 TGF- β 所引發生長抑制之反應。在進行化學治療過程中，腫瘤細胞亦經常會對抗癌藥物與對其具細胞毒性之細胞激素產生抗藥性或抗性。近期研究結果顯示，腫瘤細胞對於 Adriamycin 與 TGF- β 具有交叉抗性 (cross-resistance)，但其抗性機轉仍屬未知。因此，本研究嘗試對腫瘤細胞在產生抗藥性後，能逃避 TGF- β 所引發生長抑制的可能機轉進行分析。

材料與方法:

本研究以肺腺癌細胞株 NCI-H23 母株細胞 (H23P) 與其 Adriamycin 抗藥株 (H23ADR) 進行試驗。TGF- β 對此二細胞株作用所引發的生物功能差異性，則分別以細胞增生分析 (cell proliferation assay)、流式細胞分析 (flow cytometric assay)、轉錄報告分析 (transcription reporter assay) 與西方墨漬法 (Western blotting) 等進行研究。

結果：

本研究結果顯示，經 TGF- β 1 處理後，H23ADR 抗藥株細胞較其母株細胞 (H23P) 對於 TGF- β 1 所引發之生長抑制具有較高之抗性。兩細胞株對 TGF- β 抗性之差異並非起因於其 TGF- β 接受器 (TGF- β receptors) 表現之差異，或是 TGF- β 所引發的細胞週期停滯或細胞死亡 (apoptosis) 所致。在分析與 TGF- β 有關的許多訊息傳遞分子之後，本研究首次證明 TGF- β 1 可增強 H23P 細胞內生性 (endogenous) Stat3 之磷酸化活性，而在 H23ADR 細胞則無此現象。在沒有添加 TGF- β 1 的情況下，將會持續表現活性之 Stat3 (constitutively activated Stat3) 送入 H23ADR 細胞，亦會抑制 H23ADR 細胞之生長。反之，以顯性抑制方法 (dominant-negative Stat3) 抑制 H23P 細胞之 Stat3 活性，則可顯著地提高 H23P 細胞對 TGF- β 1 所引發生長抑制之抗性。

結論：

本研究結果顯示，當腫瘤細胞產生 Adriamycin 抗藥性後，Stat3 之活性在 TGF- β 1 調控細胞生長中扮演決定性之角色。本研究並首次證明在癌細胞中，由 TGF- β 1 誘發之 Stat3 磷酸化反應參與抑制腫瘤細胞生長的機轉。