

抗菌胜肽於動物腫瘤治療上之研發應用

撰文/ 潘婕玉 · 陳志毅

動物癌症發展趨勢

近年來，人類最重要之生活伴侶——寵物，其生活品質及疾病照顧日益受到重視。根據統計，美國動物用藥市場預估 2015 年將成長達近百億美元規模，而根據全國獸醫師市場調查報告顯示，寵物新一代抗癌藥物發展商機非常的大，粗估全球寵物癌症藥物市場也將超過 10 億美元。

寵物市場趨勢看漲，是由於近年來人們對於飼養寵物的觀念提升，寵物已經如家人一般的伴侶動物，但是，目前針對寵物的治療卻只停留在除體內體外蟲與胃部疾病疾病，針對癌症治療卻是微乎其微。

美國獸醫學會統計，老年犬貓的致命原因來自惡性腫瘤為多，也就是俗稱的癌症。而狗罹癌的機率又比貓多一倍其中，犬隻癌症部分，相關研究指出，在狗五歲時，癌症佔其死亡數的 20%，到了十歲以上時，癌症死亡率增加到超過 40%，其中又以黃金獵犬 (*Golden retrievers*)、杜賓狗 (*Doberman pinscher*) 與米格魯 (*Beagles*) 為好發品種，無性別特异性，老年犬隻較為好發，平均發生年齡為 8.5 歲 (*Gross et al., 2005*)。

而根據幾年前台北市動物保護處首推「家犬十大死因調查」，從統計案例中得知，第一名卻是癌症，第二名則是心血管疾病，第三名是腎衰竭，而學者專家關心的傳染病死亡則排在最後。但癌症為導致寵物主要死因之一，傳統治療方法以手術切除為

主，但無法達到完全清除的效果，再次復發的機率高達 60%。因此，發展一種新的治療策略是相當迫切的。

魚類抗菌胜肽 (Antimicrobial peptides, AMPs)

抗菌胜肽分布於許多物種當中，從無脊椎到脊椎，從動物到植物均廣泛地存在，例如：昆蟲的淋巴液、唾液及呼吸道黏膜表面等，可以對抗細菌、真菌和病毒所造成的感染 (*Zaslloff 2002, Mookherjee et al., 2006*)。抗菌胜肽的一般定義大約是由 10-80 個不等的胺基酸所組成 (*王亦大等, 2008*)，有些胜肽包含 2-9 個不等的帶正電胺基酸，且超過 50% 的疏水性胺基酸 (*Brown and Hancock, 2006*)。其結構是由胺基酸殘基組成的陽性胜肽，帶有正電荷的殘基像是 Lys 和 Arg，而乳鐵蛋白則是富含 Trp 和 Arg 殘基 (*Hoskin and Ramamoorthy, 2008*)。目前抗菌胜肽的結構可分為三種：(i) 雙極性的 α -helical (ii) 含有 2-4 個雙硫鍵的 β -sheet (iii) 富含 proline 胜肽 (*Huang, 2002*)，其中以 α -helical (LL-37, magainins, cecropin) 及 β -sheet (defensin) 的結構最普遍 (*Peschel and Sahl, 2006*)。先前文獻記載是由昆蟲、兩棲類和哺乳類的吞噬細胞中所發現，證實抗菌胜肽對許多微生物有直接抗菌的活性 (*Hancock and Diamond, 2000; Yang et al., 2002; Zaslloff, 2002; Yang et al., 2004*)。

科學家們一直以來認為抗菌胜肽是一種只存在於哺乳類，但其實不然，魚類抗菌胜肽也陸續被發現，當然魚類抗菌胜肽儘管胺基酸序列短，卻有 3-D 結構之形成。常見的有 β -sheet 和 α -helix，而 β -sheet 且含有 2-4 個雙硫鍵穩定胜肽結構，並在非結構區域摺疊成雙極性的 α -helix 可與膜接觸。第二類其胜肽大多由 1-2 個顯著的胺基酸所組成，如：proline, tryptophan 或 histidine，並會由雙硫鍵將此胜肽形成一個 Loop 結構 (Hancock and Lehrer, 1998)。由於這些結構特性與抗菌作用都是具有重要的關聯性。根據資料庫查詢結果，目前已有超過 1000 種以上抗菌胜肽，其中魚類就有 79 種。

魚類可透過唾腺、黏液和病原菌入侵的高危險區域分泌大量的抗菌胜肽 (表一)，做為防禦病原菌 (細菌、病毒、寄生蟲和真菌) 入侵的第一道防線，在先天性免疫系統上扮演著重要的角色 (Rajanbabu and Chen, 2011; Noga *et al.*, 2011; Subramanian *et al.*, 2008)。其中，許多魚類的抗菌胜肽，都有直接的抗菌功能，大部分的胜肽可直接對抗數種革蘭氏陽性菌或陰性菌；在有些報告也指出其有抗病毒能力。這些胜肽所帶的正電荷可以和病原菌膜上的負電荷物質做結合，使膜型成孔洞並降解。

表一 魚類抗菌胜肽列表

AMP Source (organism) Amino acid sequence

apoA-1 Teleost fish (<i>Cyprinus carpio</i>) AQEFRQSVKSGELRKKMNELGRRR (24)
AsCath-1 Atlantic salmon (<i>Salmo salar</i>) RRGKPSGGSRGSKMGSKDSKGGWRGRPGSGSRPGFGSSI (39)
AsCath-2 Atlantic salmon (<i>S. salar</i>) RRSQARKCSRNGGGKIGSIRCRGGGTRLG (29)
Cathelicidin Arctic char (<i>Salvelinus alpinus</i>) RRSRSRGRSGKGRGGSRGSSGSRGSKGSPSGSRGSSGSRGSKGSRGGRSG RG ST IAGNGNRNNGGTRTA (68)
Cathelicidin Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>) SRSGRGSKGGRGGSRGSSGSRGSKGSPSGSRGSSGSRGSKGSRGGRSGRG ST IAGNGNRNNGGTRTA (67)
Cathelicidin Brown trout (<i>Salmo truttafario</i>) RRSQARKCSRNGGGGIRCPGGGIRL (26)
Cathelicidin Grayling (<i>Thymallus thymallus</i>) RRSKSSNNGRKGSKGGSKG (20)
Chrysopsin-1 Red sea bream (<i>Chrysophrys major</i>) FFGWLIKGAIHAGKAIHGLIHRRRH (25)
Chrysopsin-2 Red sea bream (<i>C. major</i>) FFGWLIRGAIHAGKAIHGLIHRRRH (25)
Chrysopsin-3 Red sea bream (<i>C. major</i>) FIGLLISAGKAIHDLIRRRH (20)
Dicentracin European bass (<i>Dicentrarchus labrax</i>) FFHHIFRGIVHVGKSIHKLVTG (22)
Epinecidin-1 Grouper (<i>Epinephelus coioides</i>) GFIFHIIKGLFHAGKMIHGLV (21)
fuBD1 Fugu (<i>Takifugu rubripes</i>) ASFPWTLPSLSGVCRKVCLPTEFFGPLGCGKGFQCCVSHFL (42)
Gramminstin Gs1 Golden-striped grouper (<i>Grammistes sexlineatus</i>) LFGFLIKLIPSLFGALSNIQRNRNQ (25)
Gramminstin Pp1 Soapfish (<i>Pogonoperca punctata</i>) FIGGIISFFKRLFG (14)
H2B Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>) Sequence not available (13 kDa)
H2B Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) VSEGTHAVTKYTSSK (15)
H3 Hagfish (<i>Myxine glutinosa</i>) Sequence not available (1 kDa)
Hb_P-1 Channel catfish (<i>Ictalurus punctatus</i>) AANFGPSVFTPEVHETWQKFLNVVVAALGKQYH (33)
Hb_P-2 Channel catfish (<i>Ictalurus punctatus</i>) ETWQKFLNVVVAALGKQYH (19)

(待續)

表一 魚類抗菌肽列表

AMP Source (organism) Amino acid sequence

Hb_P-3 Channel catfish (<i>Ictalurus punctatus</i>)	VHWTD AERHIIADLWGKINHDEIGGQALAR (30)
Hepcidin Turbot (<i>Scophthalmus maximus</i>)	QSHISLCRWCCNCKANKGCGFCKF (26)
Hepcidin Red sea bream (<i>Chrysophrys major</i>)	RCRFCCRCCPRMRGCGLCCQRR (22)
Hepcidin Zebrafish (<i>Danio rerio</i>)	LCRFCKCCRNKGCGYCKF (20)
Hepcidin Striped bass (<i>Morone saxatilis</i> × <i>M. chrysops</i>)	HSSPGGCRFCCNCCPNMSGCGVCCPF (26)
Hepcidin Medaka (<i>Oryzias latipes</i>)	QSHISMCTMCCNCKWYKCGFCCRF (26)
Hepcidin Trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	SHLSLCRWCCNCCHNKGFCCKF (23)
HFIAP-1 Hagfish (<i>Myxine glutinosa</i>)	GFFKAWRKVKHAGRRVLD TAKGVGRHYVNNWLNRYRG (38)
HFIAP-3 Hagfish (<i>M. glutinosa</i>)	GWFKAWRKVKNAGRRLWGVGIHYGVGLIG (30)
Hipposin Atlantic halibut (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>)	SGRGKTGGKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHLLRKGNYAHRV GAGAPVYL (51)
HLP1 Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	PDPAKTAPKKGSKKACG (17)
JF-1 Japanese flounder (<i>Paralichthys olivaceus</i>)	DVKCGFCKDGGCGVCCNF (19)
JF-2 Japanese flounder (<i>P. olivaceus</i>)	HISHISMCRWCCNCKAKGCGPCKF (26)
JFL4 Japanese flounder (<i>P. olivaceus</i>)	HISHISMCRWCCNCKAKGCGXCKF (26)
JFL6 Japanese flounder (<i>P. olivaceus</i>)	DVKCGFCKDGGCGVCCNF (19)
LEAP2 Grass carp (<i>Ctenopharyngodon idella</i>)	MTPLWFIMGTKPHGAYCQNNHYECSTGICRKGHCSSYSQPINS (41)
LEAP2 Winter flounder (<i>P. americanus</i>)	MTPLWFIMSSKPFAYCQNNYECSTGLCRAGYCSTSHRASEPVNY (45)
LEAP2 Medaka (<i>Oryzias latipes</i>)	MTPLWFIMSSKPSGAFQNNFECSTGFCRAGHCATNQRSEAVKY (44)
LEAP2 Atlantic salmon (<i>Salmo salar</i>)	MTPLWFTMGTKPYGAYCLHNYECSTGICRGHCMFSQPIKS (40)
LEAP-2 Channel catfish (<i>Ictalurus punctatus</i>)	MTPLWRIMGTKPHGAYCQNNYECSTGICRKGHCSSFSQPIIS (41)
LEAP-2A Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	MTPLWRTMGTKPYGAYCLNNYECSTGICRGGHCMFSQPIKS (41)
LEAP-2A Carp (<i>Cyprinus carpio</i>)	MTPLWFIMGTKPHGAYCQNNYECSTGICRKGHCSSYSQQPIHS (42)
LEAP-2A Zebra fish (<i>Danio rerio</i>)	MTPLWFTVGTKPHGAYCQNNYECSTGICRMGHCSYQPVNS (40)
LEAP-2B Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	MTPLWRTMGTKPYGAYCRDHFECSTQICRRGHICALSGAVHS (41)
LEAP-2B Carp (<i>C. carpio</i>)	MSPLWFIMGFKPYGAYCHDNIECITGLCRNGGHCSFNPEVHS (42)
LEAP-2B Zebra fish (<i>Danio rerio</i>)	MSPLWFTMGYKPYGAHCHDNIECNTCFRNCQCSFNEAVHS (41)
MAPP Mudfish (<i>M. anguillicaudatus</i>)	Sequence not available (94)
MgCATH29 Atlantic hagfish (<i>Myxine glutinosa</i>)	GWFKAWRKVKNAGRVLKGVGIHYGVGLIG (30)
MgCATH37 Atlantic hagfish (<i>Myxine glutinosa</i>)	GWFKAWRKVKHAGRRVLD TAKGVGRHYLNNWLNRYRG (38)
Misgurin Mudfish (<i>Misgurnus anguillicaudatus</i>)	RQRVEELSKFSKKGAAARRR (21)
NK-lysin Channel catfish (<i>Ictalurus punctatus</i>)	PGACNACQWAMKKVKKQLGNNPTVDIIKAQLKKVCNSIGFLRGLC KKMINKYLDLVEELSTDDPTTICGNLG (74)
ogBD1 Orange spotted grouper (<i>Epinephelus coioides</i>)	NDPEMQYWTGCGYRGLCRRFCHAQEYIVGHHGCPRRYRCCA VRS(43)

(待 續)

表一 魚類抗菌胜肽列表

AMP Source (organism) Amino acid sequence

omBD1 Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	ASFPFSCPTLSGVCRKLCLETEMFFGPLGCGKGFLLCCVSHF (40)
Oncorhyncin II Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	KAVAAKSPKKAKKPATPKKAAKSPKKVKKPAAAAKAAKSPKK ATKAAKPKAAKPKAAKAKKAAPKKK (69)
Oncorhyncin III Rainbow trout (<i>O. mykiss</i>)	Sequence not available (66)
Parasin-1 Catfish (<i>Parasilurus asotus</i>)	KGRGKQGGKVRAKAKTRSS (19)
Pardaxins Red sea moose (<i>Pardachirus marmoratus</i>)	GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSSGGQE (33)
Piscidin-1 Striped bass (<i>Morone saxatilis</i>)	FFHHIFRGIVHVGKTIHRLVTG (22)
Piscidin-1(<i>Moronocidin</i>) Striped bass (<i>Morone saxatilis</i> × <i>M. chrysops</i>)	FFHHIFRGIVHVGKTIH(K/R)LVTGT (22)
Piscidin-2 Striped bass (<i>Morone saxatilis</i>)	FFHHIFRGIVHVGKTIHKLVTG (22)
Piscidin-3 Striped bass (<i>Morone saxatilis</i>)	FIHHIFRGIVHAGRSIGRFLTG (22)
Piscidin-4 Striped bass (<i>Morone saxatilis</i>)	FFRHLFRGAKAIFRGARQGXRAHKVVSRYRNRDVPETDNNQEEP (44)
Pleurocidin Winter flounder (<i>Pleuronectes americanus</i>)	GWGSFFKAAHVGKHKVGAALHYL (25)
rtCath-1 Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	RRSKVRCISRGKNCVSRPGVGSIIIGRPGGSLIGRP (36)
rtCath-2 Rainbow trout (<i>O. mykiss</i>)	RRGKDSGGPKMGRKNSKGGWRGRPGSGSRPGFGSGI (36)
Sal-1 Atlantic salmon (<i>Salmo salar</i>)	QIHLSLCGLCCNCCNIGCGFCKF (25)
Sal-2 Atlantic salmon (<i>S. salar</i>)	QSHLSLCRWCCNCCNKGCGFCKF (25)
SAMP H1 Atlantic salmon (<i>Salmo salar</i>)	AEVAPAPAAAAPAKAPKKKAAKPKKAGPS (30)
TH1-5 Tilapia (<i>Oreochromis mossambicus</i>)	GIKCRFCCGCGCTPGICGVCCRF (22)
TH2-2 Tilapia (<i>O. mossambicus</i>)	GIKCCFCCGCCNSGVCELCCRF (22)
TH2-3 Tilapia (<i>O. mossambicus</i>)	QSHLSLCRWCCNCCRSNKGC (20)
tnBD1 Pufferfish (<i>Tetraodon nigroviridis</i>)	ASFPWACPSLNGVCRKVCLPTELEFFGPLGCGKGFLLCCVSHFL (42)
tnBD2 Pufferfish (<i>T. nigroviridis</i>)	EDSDSEMQYWTCGYRGLCRRFCYAEYTVGHHGCPRRYRCCATRP (45)
WF1 Winter flounder (<i>Pseudopleuronectes americanus</i>)	HISHLSLCRWCCNCCCKANKGCGFCKF (27)
WF2 Winter flounder (<i>P. americanus</i>)	SADCWPCCNQNGCGTCCKV (19)
WF3A Winter flounder (<i>P. americanus</i>)	SFKCKFCCGCCRAGVCGLCCKF (22)
WF3B Winter flounder (<i>P. americanus</i>)	GFKCKFCCGCCRAGVCGLCCKF (22)
WF4 Winter flounder (<i>P. americanus</i>)	GFKCKFCCGCCGAGVCGMCCCKF (22)
ZFDB1 Zebrafish (<i>Danio rerio</i>)	ASFPWSCASLSGVCRQGVCLPSELYFGPLGCGKGFLLCCVSHFL (43)
ZFDB2 Zebrafish (<i>D. rerio</i>)	AEVQIQNWTCGYGGLCRRFCFDQEYIVAHHGCPRRYRCCAVRF (43)
ZFDB3 Zebrafish (<i>D. rerio</i>)	NDTDVQRWTCGYRGLCRKHCYAREYMIGYRGCPRRYRCCALRF (43)

資料來源：陳志毅老師實驗室。

如合成的魚類抗菌胜肽 TH2-3 和石斑魚抗菌胜肽 epinecidin-1 可以以外部處理方式用來對抗纖維肉瘤 (fibrosarcoma) 細胞 HT1080，可以使腫瘤細

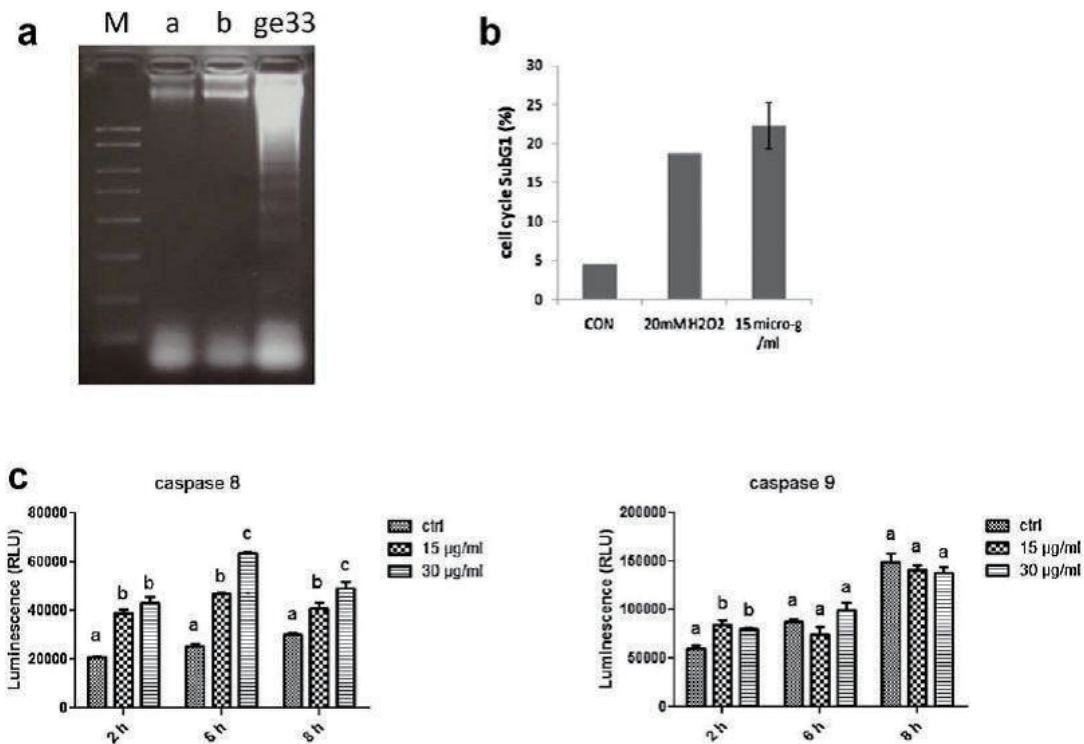
胞分解、抑制細胞增生和下降其遷移的能力，且在一定濃度範圍下對正常的細胞並不會產生毒性。以 epinecidin-1 來說，透過調控 caspase-3、caspase-8

與 caspase-9 來引起腫瘤細胞的凋亡，同時用來對抗人類血癌 U937 細胞亦有很大的成效。

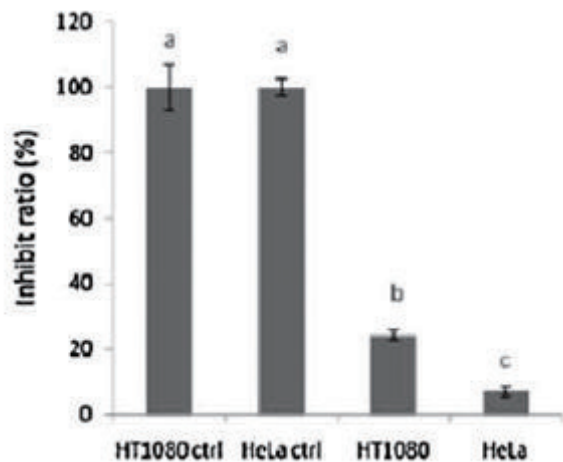
此外，魚類抗菌胜肽 Pardaxin 是由 *Pardachirus marmoratus* 身上分離出的 33 個胺基酸的毒素胜肽，且有 helix-hinge-helix 的結構，研究發現其具有相當高的抗菌活性，可以有效的對抗革蘭氏陰性菌和陽性菌，但是毒性較蜂毒明顯的低許多 (Lazarovici *et al.*, 1986; Oren and Shai, 1996)。此外，研究中指出移除 Pardaxin 的 C 端 domain，會下降其毒性；且進行胺化 (aminated) 後，會顯著增加對抗細菌的能力 (Oren and Shai, 1996)。而短暫刺激 Pardaxin 可以活化有絲分裂活化蛋白質激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、細胞外訊息調節激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERKs)、c-Jun N 端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38。高濃度的 Pardaxin 會使得 JNK and p38 活化的速率

相當快速，顯著增加活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 的產生。

而 Pardaxin 除了可抗菌外，根據其他體外 (in vitro) 實驗結果，亦可發現 Pardaxin 可以有效抑制 HT1080 細胞株的增生和誘導 HeLa 細胞株進行細胞計畫性死亡等 (圖一)。而本實驗利用癌症細胞遷移能力、細胞凋亡、自體吞噬和電子顯微鏡的觀察等體外實驗，知道了 Pardaxin 抑制纖維肉瘤 (fibrosarcoma) 的機制 (圖二) (Hsu *et al.*, 2011)。而在動物實驗中，我們藉由使用魚類抗菌胜肽 Pardaxin 來觀察實驗組別的腫瘤大小、血管新生情況和組織切片，根據其實驗結果來判斷，我們得知 Pardaxin 可有效抑制老鼠的纖維肉瘤生長；同時配合收集老鼠的血清，分析生長激素 (Cytokines)、趨化因子 (Chemokines) 和脾臟中的免疫細胞，了解 Pardaxin 具有調節宿主免疫細胞來毒



圖一 Pardaxin透過apoptosis路徑抑制癌細胞生長



圖二 Paradaxin抑制人類纖維肉瘤和子宮頸癌細胞生長

殺 fibrosarcoma 的功能，這些結果都顯示 Pardaxin 具有抗癌的潛力 (圖三和圖四) (Wu *et al.*, 2012)。

魚類抗菌肽Pardaxin應用於寵物惡性纖維肉瘤

癌症發生可能因為遺傳、接觸致癌物質、免疫缺陷或病毒感染等因素，產生基因突變，使細胞生

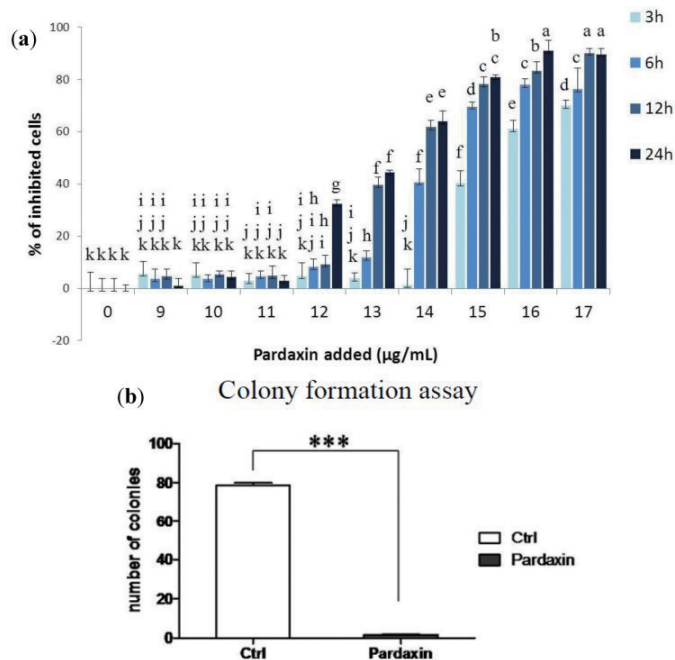
長和分化出問題，造成異常增生，形成腫瘤 (tumor)。腫瘤又可分為良性及惡性，良性腫瘤不會轉移及擴散，對人體傷害也較小，但惡性腫瘤會轉移到其他組織及器官 (Foulds, 1954 ; Soengas, 2008)。

同時，許多研究報告指出，當癌症細胞處理抗癌藥物時，癌症細胞會同時產生細胞凋亡和自體吞噬 (Qian *et al.*, 2007; Yokoyama *et al.*, 2008; Hsu *et al.*, 2009)。最近的研究報告指出，細胞凋亡和其他細胞計畫性死亡機制是相當緊密連接的 (Sun and Peng, 2009)。也就是說當處理癌症細胞時，細胞凋亡和自體吞噬可能都會影響癌症細胞 (Chiu *et al.*, 2010)。

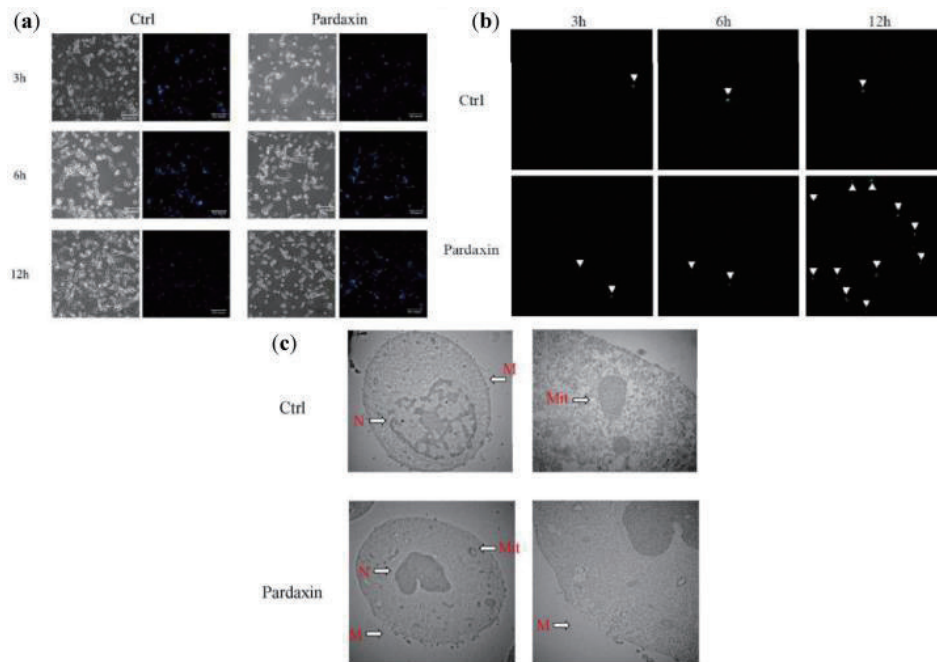
而在寵物癌症治療方法上，不論是傳統的手術切除或是以抗癌藥物進行處理，若無法達到完全清除或轉移到其他組織及器官時，再次復發的機率是相當的高，其在治療上的難度更是大幅提升。因此，發展一種新的治療策略是相當迫切的。

國際大藥廠禮來、輝瑞等，都已陸續推出寵物專用抗暈車藥、減肥藥，甚至狗的抗憂鬱藥物；而寵物抗癌藥物研發近十幾年來，發現開發藥廠極少願意投資，目前上市的产品僅有 Merial 公司所推出的犬黑色素瘤疫苗，抗惡性纖維肉瘤的相關產品，更是完全沒有。

而本實驗室於 100 年時獲得農委會農業生物技術產業化發展方案的產學合作研究計畫補助，開始進行抗菌肽 Pardaxin(GE33) 於狗惡性腫瘤之研發應用。起初因為動物福利法，農委會不給予實驗犬米格魯進行單一癌症腫瘤接種在給予抗菌肽治療，先與屏東科技大學動物醫院合作強力徵求患有各種腫瘤之犬隻，以狗當作寵物目標模式，先尋找患有腫瘤的犬隻，詢問病史並徵求其主人同意後，做為本計劃之試驗動物，來進行抗菌肽 Pardaxin(GE33) 之治療，根據臨床實驗顯示，18 個罹患癌症的腫瘤犬中，給藥一周，10 個腫瘤消除將近 3 分之 1，將全部的樣品數彙總，發現明顯的抑制腫瘤之現象，發現有下降將近 40% 的抑制率。尤其



圖三 pardaxin治療老鼠纖維肉瘤(MN-11)細胞影響



- (a) 以Pardaxin處理MN-11細胞會促使Caspase 3/7活化。MN-11細胞在Pardaxin加藥處理後，誘使MN-11死亡，是因為Pardaxin誘使MN-11發生細胞凋亡所致，而且隨著時間的增加，發生凋亡的細胞數量也越多。
- (b) MN-11細胞經過Pardaxin處理後對細胞膜與粒線體造成破壞。在沒有Pardaxin加藥處理的控制組(Ctrl)可以清楚看到，MN-11細胞的細胞膜與粒線體的內、外膜 (inner membrane and outer membrane)都是完整無破損的、細胞核與細胞質的比例大致是1:1，細胞質的物質分布均勻，沒有空泡出現；反之，以Pardaxin加藥處理12小時後的MN-11細胞，其細胞膜受到破壞，失去完整性、細胞核染色體發生濃縮、細胞質出現空泡、細胞質中的胞器呈現空洞，這些現象都說明了Pardaxin處理的MN-11細胞發生凋亡。
- (c) Pardaxin誘導MN-11細胞發生染色體濃縮(condensation)。MN-11細胞在Pardaxin加藥處理後，隨著時間的增加，細胞中細胞核濃縮的數量與比例也隨之增加。因此，表示Pardaxin可以誘導細胞進行凋亡，以達到抑制MN-11細胞的生長。

圖四 利用Pardaxin抗菌胜肽誘導老鼠纖維肉瘤細胞MN-11產生細胞凋亡

針對狗的惡性鱗狀上皮細胞瘤、組織細胞瘤及圍肛腺瘤等癌症治療效果良好，且無化療副作用。未來將可依照動物用藥品新藥試驗辦法（中華民國100年3月29日行政院農業委員會農防字第1001472654號令）進行測試。若測試合格，並經主管機關許可後，則可進行銷售。本實驗室認為，若此產品能成功研發上市，則對於國內產業之影響非常巨大，從peptide合成的公司、peptide包裝與行銷公司、動物醫院至國外市場，都具有龐大商機，並能扶持國內產業發展與升級。

結語

雖然抗菌胜肽的胺基酸序列並非很長，但其功能所包括的範圍極為廣泛。其可能的原因為抗菌

胜肽是在演化的歷史中一種非常原始的物質，使得早期尚未建立完整免疫系統的生物能夠同時防禦多種致病原。其中本實驗室所發現的魚類抗菌胜肽Pardaxin，除了具有直接抗菌的功能外，對癌症亦有一定的抗癌活性，然而，其抗癌特性、機制和訊息傳遞路徑目前尚未明瞭。未來除了進一步藉由寵物動物模式得知免疫訊息傳遞路徑，另一方面也希望能藉由此治療模式取代外科手術，藉以有效治癒惡性纖維肉瘤並廣泛使用於寵物藥物市場。

AgBIO

潘婕玉 國立高雄海洋科技大學 水產養殖系暨研究所 助理教授

陳志毅 中央研究院 細胞與個體生物學研究所臨海研究站 副研究員

參考文獻

1. 王亦大、許祖法、陳志毅(2008)。魚類抗菌肽於水產養殖之應用潛力。農業生技產業季刊，NO15。
2. Brown KL and Hancock RE. *Cationic host defense (antimicrobial) peptides*. 2006. *Curr Opin Immunol*. 18:24-30. Review.
3. Chen Y and Klionsky DJ. *The regulation of autophagy - unanswered questions*. 2011. *J Cell Sci*. 124:161-170.
4. Chiu HW, Lin JH, Chen YA, Ho SY and Wang YJ. *Combination treatment with arsenic trioxide and irradiation enhances cell-killing effects in human fibrosarcoma cells in vitro and in vivo through induction of both autophagy and apoptosis*. 2010. *Autophagy*. 3:353-365.
5. Eisenberg-Lerner A, Bialik S, Simon HU and Kimchi A. *Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them*. 2009. *Cell Death Differ*. 16:966-975.
6. Foulds L. *The experimental study of tumor progression: a review*. 1954. *Cancer Res*. 5:327-339. Review.
7. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. *In: Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis*. 2nd ed. Blackwell Science Ltd., Iowa, 716-727; 762-765; 778-785; 789-796, 2005.
8. Hancock RE and Diamond G. *The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences*. 2000. *Trends Microbiol*. 8:402-410. Review.
9. Hancock RE and Lehrer R. *Cationic peptides: a new source of antibiotics*. 1998. *Trends Biotechnol*. 16:82-88. Review.
10. Hsu JC, Lin LC, Tzen JT and Chen JY. *Pardaxin-induced apoptosis enhances antitumor activity in HeLa cells*. 2011. *Peptides*. 32:1110-1116.
11. Hsu KF, Wu CL, Huang SC, Wu CM, Hsiao JR, Yo YT, Chen YH, Shiau AL and Chou CY. *Cathepsin L mediates resveratrol-induced autophagy and apoptotic cell death in cervical cancer cells*. 2009. *Autophagy*. 5:451-460.
12. Hoskin DW and Ramamoorthy A. *Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides*. 2008. *Biochim Biophys Acta*. 2:357-375.
13. Huang GT, Zhang HB, Kim D, Liu L, Ganz T. *A model for antimicrobial gene therapy: demonstration of human beta-defensin 2 antimicrobial activities in vivo*. 2002. *HumGene Ther*. 17:2017-2025.
14. Lazarovici P, Primor N and Loew LM. *Purification and pore-forming activity of two hydrophobic polypeptides from the secretion of the Red Sea Moses sole (Pardachirus marmoratus)*. 1986. *J Biol Chem*. 261:16704-16713.
15. Noga EJ, Ullal AJ, Corrales J and Fernandes JM. *Application of antimicrobial polypeptide host defenses to aquaculture: exploitation of downregulation and upregulation responses*. 2011. *Comp Biochem Physiol D: Genom Proteom*. 6:44-54.
16. Mookherjee N, Brown KL, Bowdish DM, Doria S, Falsafi R, Hokamp K, Roche FM, Mu R, Doho GH, Pistolic J, Powers JP, Bryan J, Brinkman FS and Hancock RE. *Modulation of the TLR-mediated inflammatory response by the endogenous human host defense peptide LL-37*. 2006. *J Immunol*. 4:2455-2464.
17. Oren Z and Shai Y. *A class of highly potent antibacterial peptides derived from pardaxin, a pore-forming peptide isolated from Moses sole fish Pardachirus marmoratus*. 1996. *Eur J Biochem*. 237:303-310.
18. Peschel A and Sahl HG. *The co-evolution of host cationic antimicrobial peptides and microbial resistance*. 2006. *Nat Rev Microbiol*. 7:529-536.
19. Qian W, Liu J, Jin J, Ni W and Xu W. *Arsenic trioxide induces not only apoptosis but also autophagic cell death in leukemia cell lines via upregulation of Beclin-1*. 2007. *Leuk Res*. 31:329-339.
20. Rajanbabu V and Chen JY. *Applications of antimicrobial peptides from fish and perspectives for the future*. 2011. *Peptides*. 32:415-420. Review.
21. Smith VJ, Desbois AP and Dyrinda EA. *Conventional and unconventional antimicrobials from fish, marine invertebrates and micro-algae*. 2010. *Mar Drugs*. 8:1213-1262.
22. Soengas MS. *Cancer: ins and outs of tumour control*. 2008. *Nature*. 7204:586-587.
23. Somboonwiwat, K., Marcos, M., Tassanakajon, A., Klinbunga, S., Aumelas, A., Romestand, B., Gueguen, Y., Boze, H., Moulin, G. and Bachère, E., *Recombinant expression and anti-microbial activity of anti-lipopolysaccharide factor (ALF) from the black tiger*

參考文獻

- shrimp Penaeus monodon*, Dev Comp Immunol, vol. 29:841-851, 2005.
24. Sun Y and Peng ZL. *Programmed cell death and cancer*. 2009. Postgrad Med. 85:134-140.
 25. Subramanian S, Ross NW and Mackinnon SL. *Comparison of the biochemical composition of normal epidermal mucus and extruded slime of hagfish (Myxine glutinosa L.)*. 2008. Fish Shellfish Immunol 25: 625–632.
 26. Wu SP , Huang TC2, Lin CC, Hui CF, Lin CHI and Chen JY. *Pardaxin, a Fish Antimicrobial Peptide, Exhibits Antitumor Activity toward Murine Fibrosarcoma in Vitro and in Vivo*.2012. Mar. Drugs. 10(8), 1852-1872
 27. Wang YD, Kung CW and Chen JY. *Antiviral activity by fish antimicrobial peptides of epinecidin-1 and hepcidin 1–5 against nervous necrosis virus in medaka*. 2010. Peptides. 31:1026–1033.
 28. Yang D, Biragyn A, Hoover DM, Lubkowski J and Oppenheim JJ. *Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins and eosinophil-derived neurotoxin in host defense*.2004. Annu Rev Immunol. 22:181-215.
 29. Yang D, Biragyn A, Kwak LW and Oppenheim JJ. *Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal*. 2002. Trends Immunol. 23:291-296. Review.
 30. Yokoyama T, Miyazawa K, Naito M, Toyotake J, Tauchi T, Itoh M, Yuo A, Hayashi Y, Georgescu MM, Kondo Y, Kondo S and Ohyashiki K. *Vitamin K2 induces autophagy and apoptosis simultaneously in leukemia cells*. 2008. Autophagy. 4:629-40.
 31. Zasloff M. *Antimicrobial peptides of multicellular organisms*. 2002. Nature. 415:389-395.