

【11】證書號數：I363631

【45】公告日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 11 日

【51】Int. Cl. : A61K36/07 (2006.01) A61K31/575 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

發明

全 12 頁

【54】名稱：利用牛樟芝萃取物去氫硫色多孔菌酸 (dehydrosulphurenic acid) 以抑制腫瘤細胞生長之用途

【21】申請案號：097122699 【22】申請日：中華民國 97 (2008) 年 06 月 18 日

【11】公開編號：201000112 【43】公開日期：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

【72】發明人：陳裕仁 (TW)；周正仁 (TW)；張東柱 (TW)

【71】申請人：財團法人台灣基督長老教會馬偕 MACKAY MEMORIAL HOSPITAL
紀念社會事業基金會馬偕紀念醫院
臺北市中山區中山北路 2 段 92 號

【74】代理人：洪堯順

【56】參考文獻：

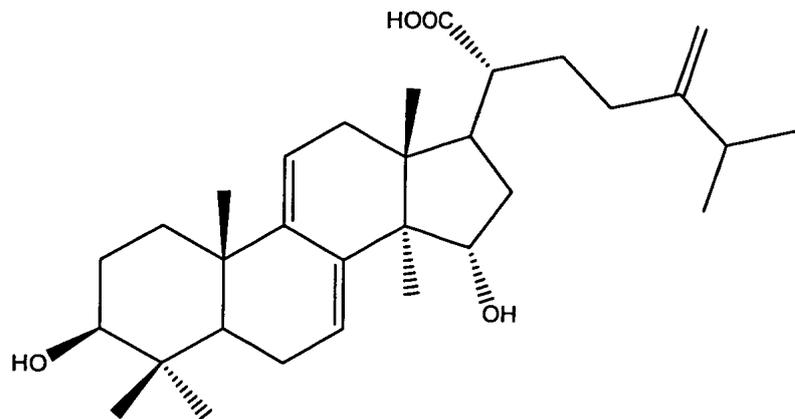
Yang S.W. et al., "Steroids and triterpenoids of Antrodia cinnamomea - A fungus parasitic on Cinnamomum micranthum" *Phytochemistry*, 1996, vol. 41(5), pp. 1389-1392

審查人員：黃文延

[57]申請專利範圍

1. 一種具有下列結構式之化合物用以製備抑制腫瘤細胞生長之藥物之用途，其中該腫瘤細胞

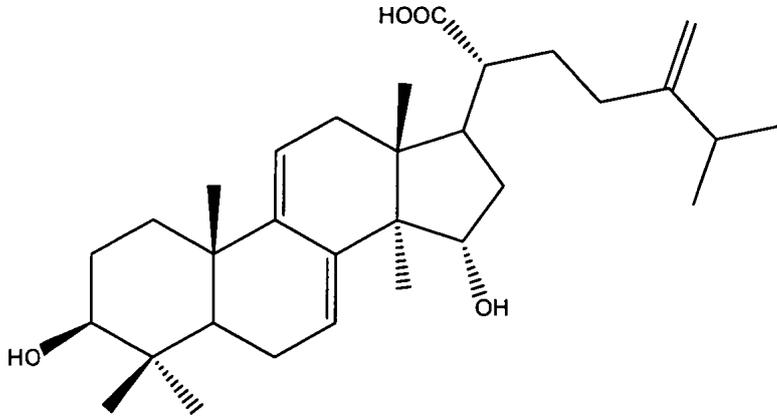
胞係為胰臟癌之腫瘤細胞。



2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該化合物係由牛樟芝萃取物所分離製得。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該化合物係去氫硫色多孔菌酸(dehydrosulphurenic acid)。
4. 如申請專利範圍第 1 或 3 項所述之用途，其中該化合物係藉由細胞凋亡(apoptosis)以抑制胰臟癌腫瘤細胞之生長。
5. 如申請專利範圍第 1 或 3 項所述之用途，其中該胰臟癌腫瘤細胞係 BxPc-3 細胞株。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該化合物係藉由細胞凋亡(apoptosis)以抑制胰臟癌腫瘤細胞之生長。

(2)

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之用途，其中該化合物係藉由使胰臟癌腫瘤細胞之 G0/G1 細胞週期呈現停滯(arrest)，並使 sub-G1 細胞核族群比例增加，以誘發細胞凋亡。
8. 一種抑制腫瘤細胞生長之醫藥組成物，其係包括一有效劑量具有下列結構式之化合物以及一藥學上可接受之載體，其中該腫瘤細胞係為胰臟癌之腫瘤細胞。



9. 如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組成物，其中該化合物係由牛樟芝萃取物所分離製得。
10. 如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組成物，其中該化合物係去氫硫色多孔菌酸(dehydrosulphurenic acid)。
11. 如申請專利範圍第 8 或 10 項所述之醫藥組成物，其中該胰臟癌腫瘤細胞係 BxPc-3 細胞系。
12. 如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組成物，其中該化合物係藉由細胞凋亡(apoptosis)以抑制胰臟癌腫瘤細胞之生長。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組成物，其中該化合物係藉由使胰臟癌腫瘤細胞之 G0/G1 細胞週期呈現停滯(arrest)，並使 sub-G1 細胞核族群比例增加，以誘發細胞凋亡。

圖式簡單說明

第一圖係本發明實施例人類白血病細胞 U937 於含有濃度分別為 1.25、2.5、5 與 10 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物之培養基中培養 24-72 小時後的生長抑制率結果圖。處理。垂直線代表三次獨立試驗之標準偏差值。

第二圖係本發明實施例人類胰臟癌細胞 BxPc-3 於含有濃度分別為 5 與 10 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物之培養基中培養 24-72 小時後的生長抑制率結果圖。垂直線代表三次獨立試驗之標準偏差值。

第三圖係本發明實施例經去氫硫色多孔菌酸化合物處理人類白血病細胞 U937 之細胞週期分析結果。(A)圖係第一至三天未經處理之控制組；(B)圖係經 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理一至三天；(C)圖係經 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理一至三天；(D)圖係經 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理一至三天；(E)圖係經 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理一至三天。

第四圖係本發明實施例經去氫硫色多孔菌酸化合物處理人類胰臟癌細胞 BxPc-3 之細胞週期分析結果。(A)圖係第二至三天未經處理之控制組；(B)圖係經 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理二至三天；(C)圖係經 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理二至三天。

第五圖係本發明實施例經去氫硫色多孔菌酸化合物處理人類白血病細胞 U937 之細胞型態分析結果。(A)圖係未經處理之控制組；(B)圖係經 5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理一天；(C)圖係經 5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理二天；(D)圖係經 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理三天。所有圖示之放大倍率皆相同；橫線表示 20 μm 。

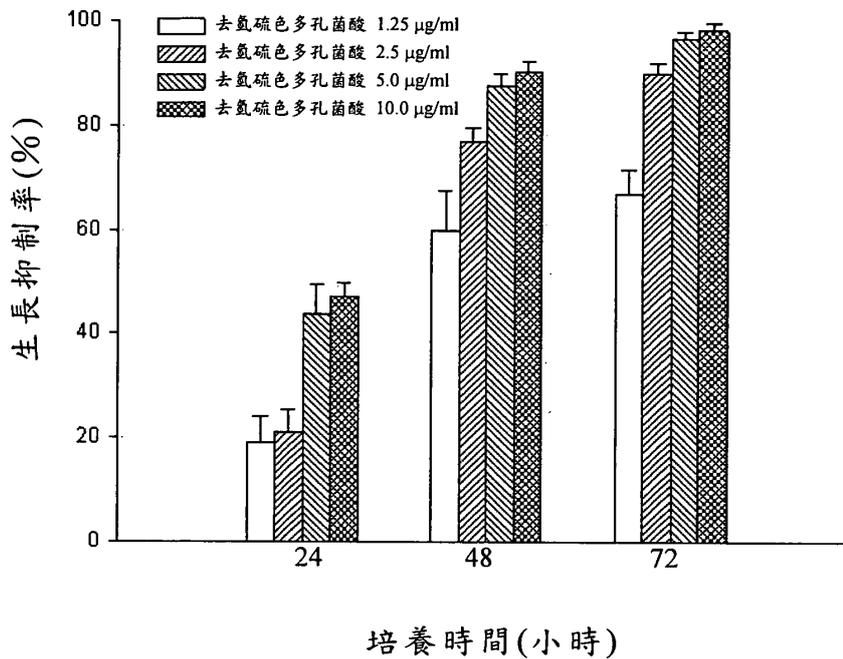
(3)

第六圖係本發明實施例經去氫硫色多孔菌酸化合物處理人類胰臟癌細胞 BxPc-3 之細胞型態分析結果。(A)圖係未經處理之控制組；(B)圖係經 10 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理一天；(C)圖係經 10 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理二天；(D)圖係經 10 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理三天。所有圖示之放大倍率

第七圖係本發明實施例經去氫硫色多孔菌酸化合物處理人類白血病細胞 U937 之 DNA 電泳分析結果。圖中，M：DNA marker；1：抗癌物質 4 μM Camptothecin 處理 24 小時；2：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 24 小時；3：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 48 小時；4：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 72 小時。

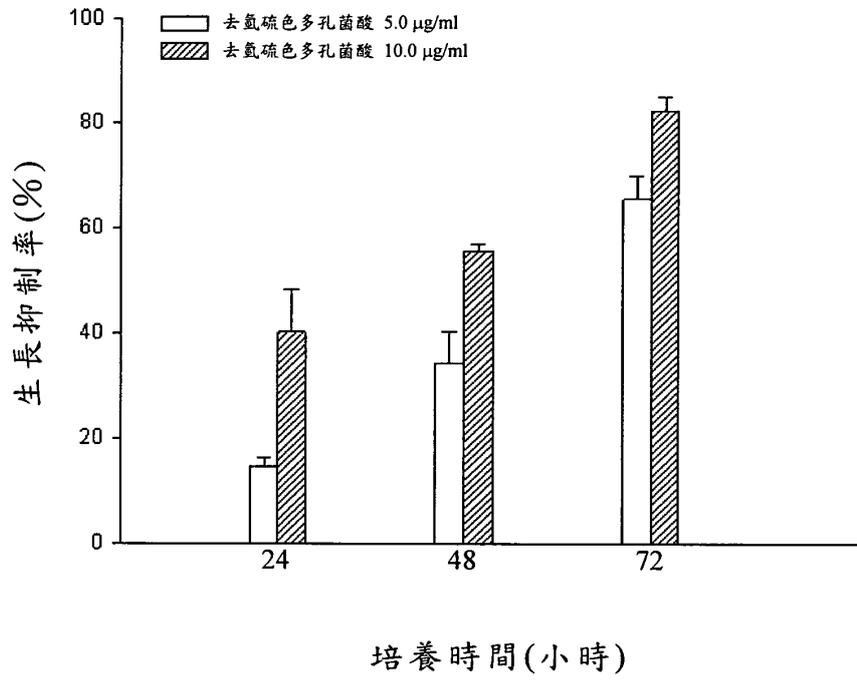
第八圖係本發明實施例經去氫硫色多孔菌酸化合物處理人類白血病細胞 U937 之膜電位分析結果。圖中，灰色條區：未經處理之控制組；實心線：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 16 小時；點狀線：4 μM Camptothecin 處理 16 小時。

第九圖係本發明實施例經去氫硫色多孔菌酸化合物處理人類白血病細胞 U937 後，與細胞死亡相關蛋白質之表現量的分析結果。圖中，第一行：未經處理之控制組；第二行：4 μM Camptothecin 處理 16 小時；第三行：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 0.5 小時；第四行：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 1 小時；第五行：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 2 小時；第六行：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 4 小時；第七行：5 $\mu\text{g/ml}$ 去氫硫色多孔菌酸化合物處理 16 小時。



第一圖

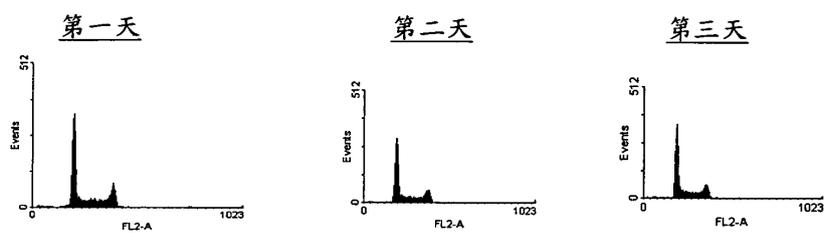
(4)



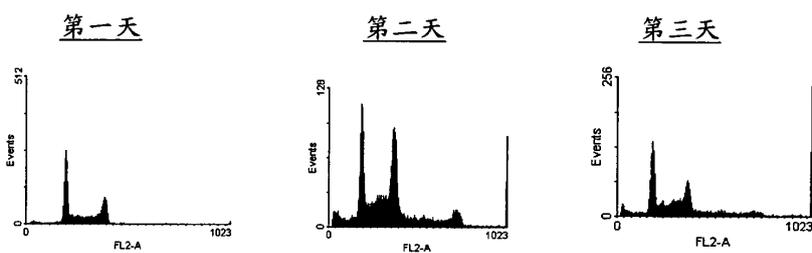
第二圖

(5)

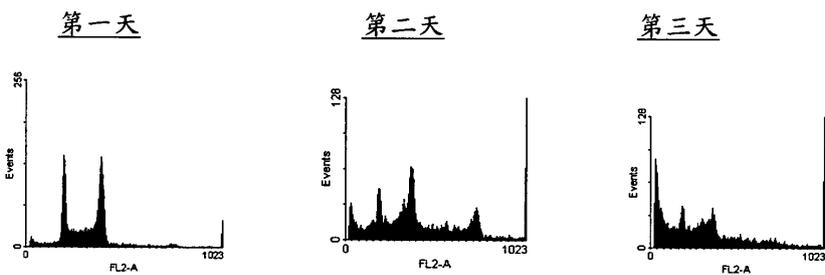
A.



B.



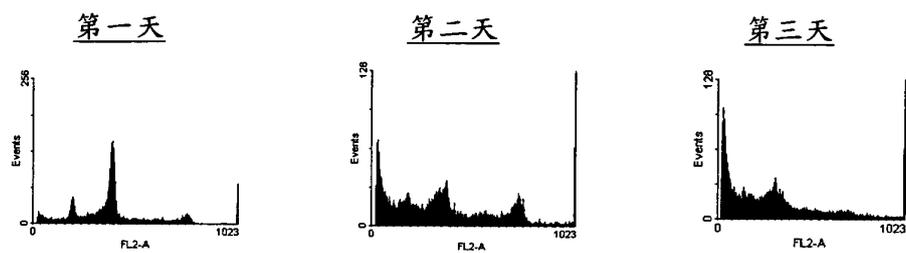
C.



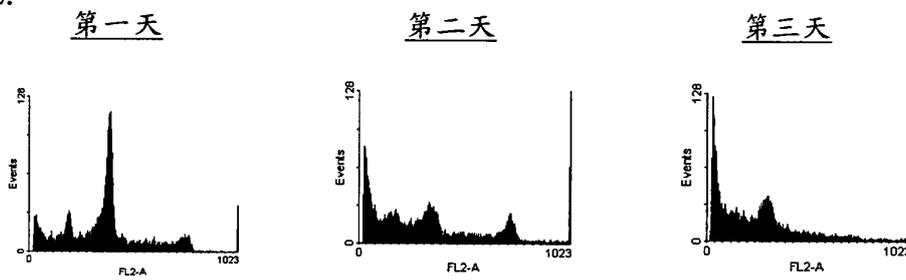
第三圖

(6)

D.

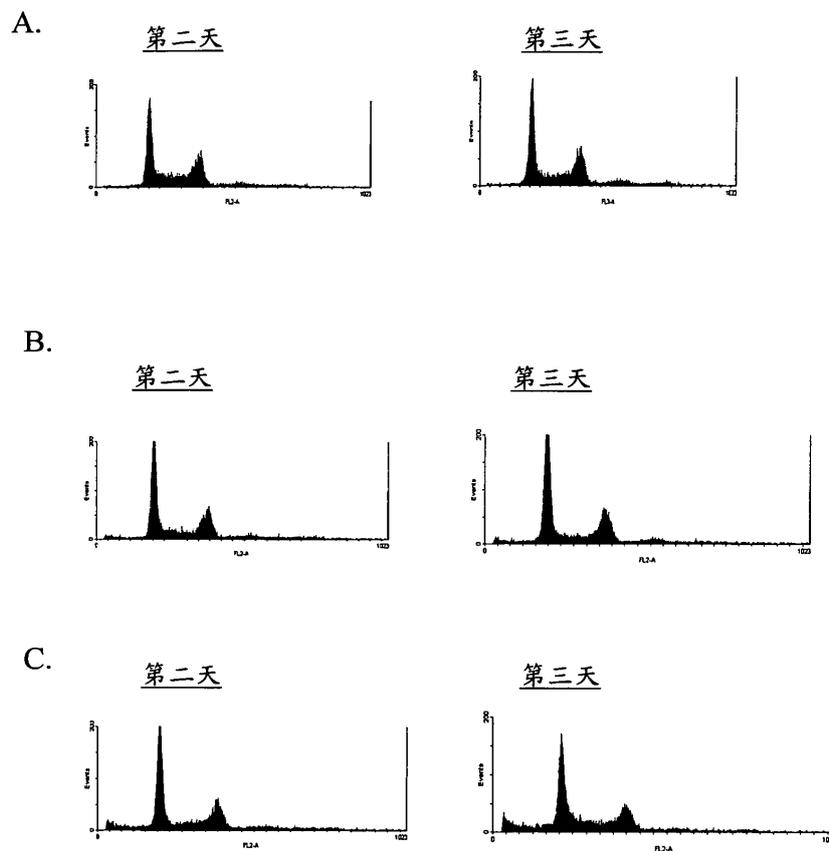


E.



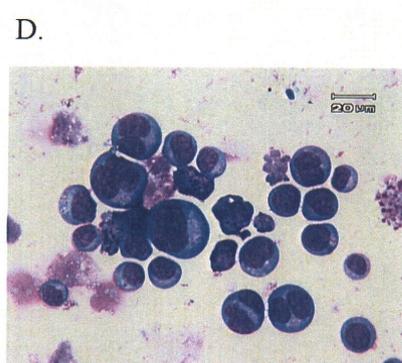
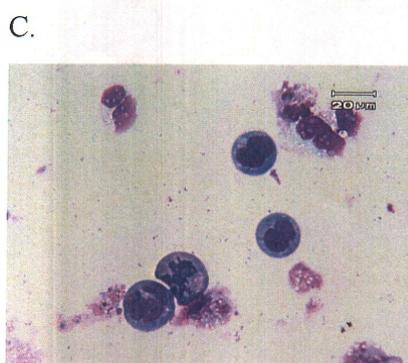
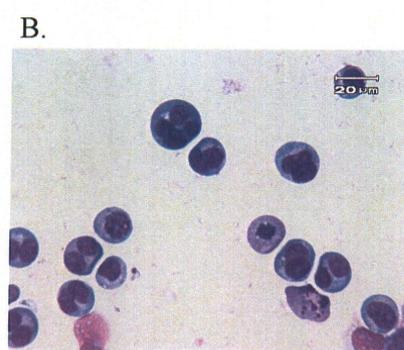
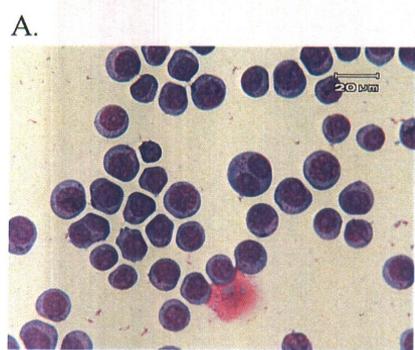
第三圖(接續)

(7)



第四圖

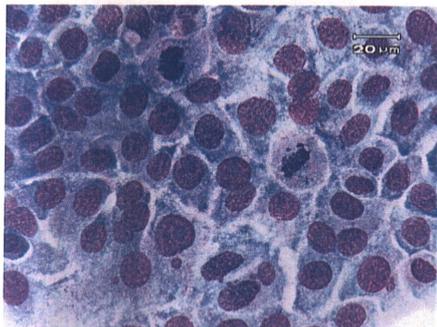
(8)



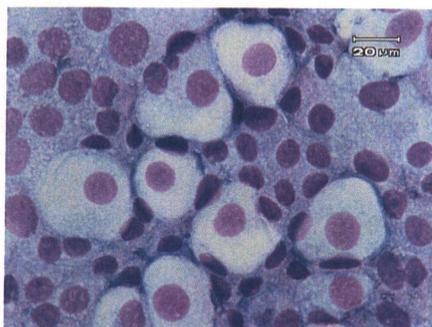
第五圖

(9)

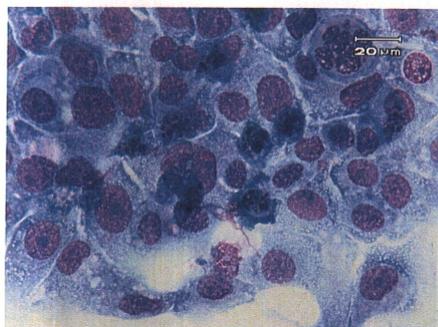
A.



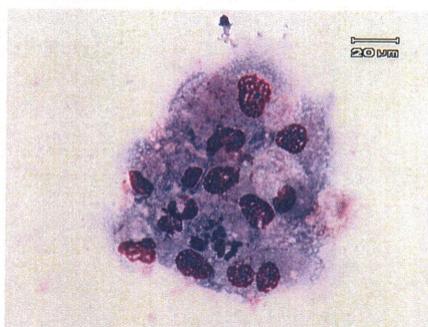
B.



C.

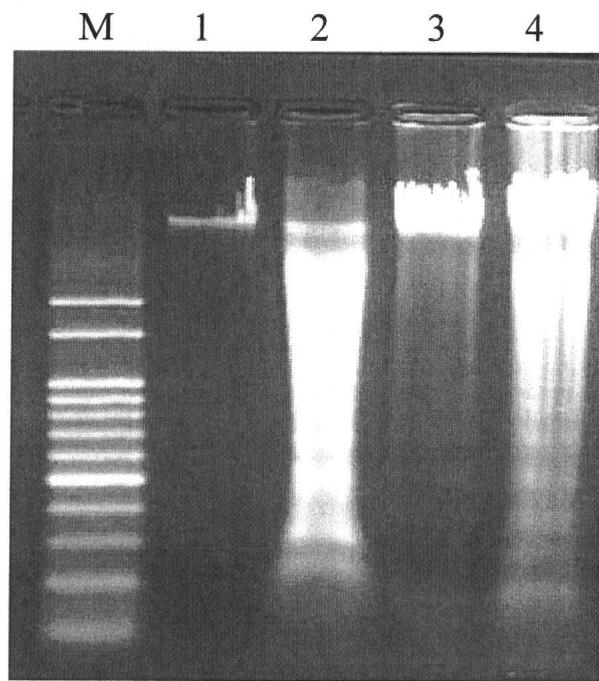


D.



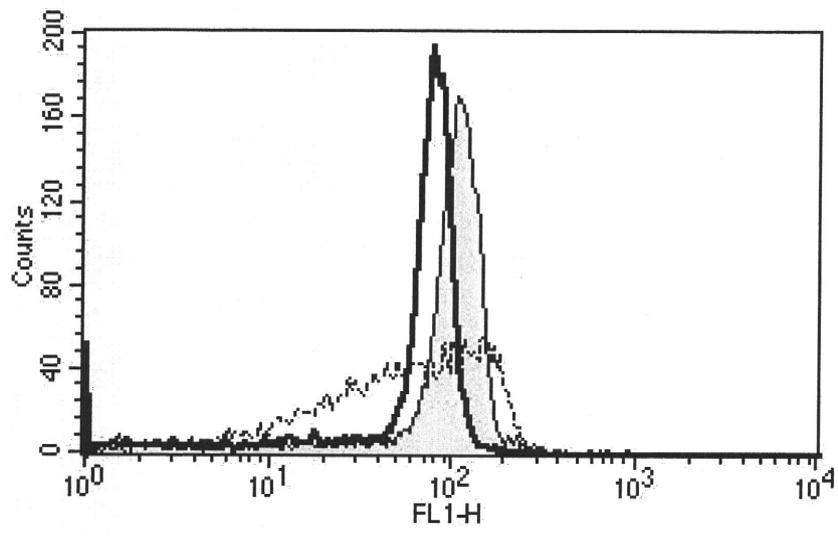
第六圖

(10)



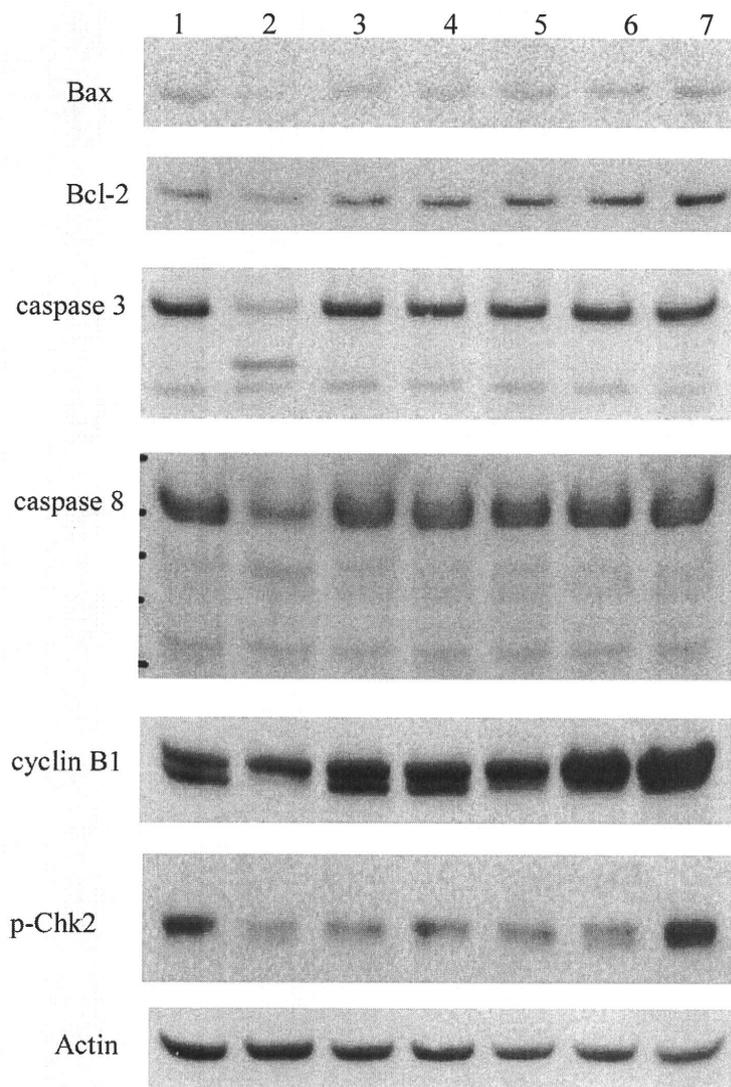
第七圖

(11)



第八圖

(12)



第九圖