

# 國立屏東教育大學化學生物系

## 應用生物醫學研究室近五年研究內容說明

### 研究室主持人：張雯惠 副教授

研究室主持人畢業於台灣大學藥學系、台灣大學生物化學暨分子生物學研究所，求學期間擅長於天然物、中草藥及保健食品之藥理、毒理及功能性等生物活性分析；過去亦透過建立多種流式細胞儀分析技術，針對有潛力之研究主題（包括天然物、中草藥生物活性分析及跨領域研究整合工作等相關細胞生物或分子生物領域）進行快速篩選並進一步探討其在細胞生物及分子生物學的作用機制。

由於近幾年之研究工作嘗試多方向發展，若依發表年份編排恐未能清楚呈現，故依研究主題加以分類，並簡述如下：

研究室主持人任教以來，透過與校內外具有萃取天然植物成分專長的教師合作，以天然物質對人類癌細胞的抗癌機轉為主要研究方向，並探討天然物誘導癌細胞進行細胞凋亡之作用機轉。除了抗癌研究外，有關抗氧化、免疫調節、保肝等功能性評估也是實驗室已建立成功之系統，過去曾研究之物質包括：樟芝、香椿、杜沙藻、黃芩、電解水、菇蕈類等。過去研究中也探討檳榔萃取物與口腔癌的關係。除了天然中草藥抗癌功效及功能性評估外，目前實驗室已有成功利用基因轉殖及蛋白質純化技術，建立表現正常及突變之鳥胺酸去羧化酶(ornithine decarboxylase, ODC)的細胞株，並可透過調控鳥胺酸去羧化酶表現來評估藥物對細胞的影響。

(1) 樟芝 (著作 2, 5, 6)：樟芝是台灣特有之高經濟價值產物，成分含有很多生理活性物質，如多醣體、三帖類化合物、固醇類、SOD、腺苷、維生素、小分子蛋白質、核酸、微量元素、血壓穩定物質等。著作 2 為萃取樟芝子實體或菌絲體中多醣體成分進行抗癌功效評估；研究發現：樟芝多醣體可以調節實驗動物之免疫功能而抑制癌症之進展，不過樟芝多醣體的抗癌作用並非直接對癌細胞抑制或攻擊，而是透過刺激巨噬細胞、T 細胞、B 細胞及自然殺手細胞等，來增強免疫功能而達抗癌功效。著作 5、6 為與中國醫藥大學合作之研究成果，著作 5 為抗發炎功效之作用機制探討，研究發現樟芝可以透過 NF- $\kappa$ B 途徑抑制 iNOS, COX-2 及細胞激素的表現。著作 6 探討樟芝菌絲體發酵液之抗乳癌細胞功效，研究發現樟芝菌絲體發酵液可以抑制人類乳癌細胞株生長並誘導細胞凋亡，與細胞內自由基生成、細胞色素 C 釋放、創蛋白活化及抗凋亡蛋白易位有關。

(2) 香椿 (著作 12, 14)：此為與中國醫藥大學合作之成果，該研究中我們使用不同條件，進行香椿嫩葉有效成分萃取，著作 12 結果指出：香椿葉萃取液可誘導人類血癌細胞株產生凋亡，此現象增加細胞內自由基生成、細胞色素 C 釋放、創蛋白活化及抗凋亡蛋白易位有關。有趣的是：若利用抗氧化劑或抗氧化酵素阻斷自由基生成，則細胞凋亡現象也會消失；研究室主持人於此論文中負責有效成分萃取、流式細胞儀自由基生成分析、抗氧化劑影響及細胞凋亡測定等工作。著作 14 則利用多種抗氧化實驗模式，研究香椿水萃取成分之抗氧化能力，結果顯示：香椿水萃取物於體外氧化系統中均可以有效清除如自由基、超氧陰離子自由基、並具還原力、及金屬螯合力等；利用以抑制低密度脂蛋白過氧化系統評估受試樣品之抗氧化力結果顯示：香椿水萃取物可減少 LDL 過氧化程度，包括防止膽固醇氧化及抑制 LDL electrophoretic mobility、改變減少丙二醛生成量；並對於因 AAPH 自由基誘導人類紅血球之溶血、脂質過氧化及超氧自由基歧化酶活性下降均具有保護效果。

(3) 檳榔萃取物與口腔癌的關係 (著作 1, 9)：此為與台大醫院牙醫部鄭景暉教授合作之成果，鄭教授專長於牙髓牙周病學、口腔藥理及毒理學及口腔化學致癌學之研究，尤其對於本土檳榔使用習慣與口腔癌發生情況及其作用機轉有重要貢獻。研究室主持人於這兩篇論文協助鄭醫師實驗室建立流式細胞儀技術分析平台，項目包括：自由基生成、細胞週期分析、DNA 合成分析、細胞凋亡分

析、細胞抗氧化指標評估、粒線體功能評估等多項藥物功能篩檢。

(4) 調控鳥胺酸去羧化酶表現來評估多種藥物對細胞之影響(著作 3, 4, 7, 8, 11): 此為與中興大學生醫所洪慧芝教授及中山醫大免疫所劉光耀教授合作之研究成果, 鳥胺酸去羧化酶負責生物體內多胺類合成, 是生合成途徑第一個關鍵酵素, 多胺分布在各種物種中, 是細胞成長和分裂所需, 近年也逐漸成為治療癌症或傳染病的選擇目標; 洪教授與劉教授成功利用基因轉殖及蛋白質純化技術, 建立表現正常及突變之鳥胺酸去羧化酶的細胞株, 並透過調控鳥胺酸去羧化酶表現來評估多種藥物(如: 腫瘤壞死因子、PKC 抑制劑、泌乳激素 prolactin、抗癌藥 methotrexate) 對細胞之影響及作用機轉分析, 研究室主持人於這些研究中負責流式細胞儀技術如: 細胞自由基生成、細胞週期分析、細胞凋亡分析、細胞抗氧化指標評估、粒線體功能評估等項目之指導及實驗系統建立。

生物科技是未來最具開發潛力與商機的科技產業, 需結合生命科學、物理、化學、電機、資訊、醫藥及工程等學門, 進行跨領域研究工作之整合。近年來研究室主持人參與由成功大學光電所、交通大學應化系、奈米所及國家奈米元件實驗室組成之研究團隊, 共同執行跨領域計畫, 以下是研究室主持人參與過的實驗主題說明:

#### (一) 生物感測系統的建立

生醫光電是一門將光電技術應用在生物醫學研究的整合科技、進行各種不同形式的電流式、光學式感測頭和生物感測系統的研發。高分子式可彎曲生物分子測定元件是生醫感測器之主流, 因為這類型晶片可以容易攜帶及即時測定, 因此頗受科學家重視, 先進國家雖然對於軟基板之顯示器、有機太陽能電池及有機半導體雷射研究多年, 但是對於可撓曲光電陣列式蛋白質感測器, 則尚未發現有團隊進行研究。相較於以矽晶圓或玻璃式為基板之元件, 以高分子及有機物做為基板及半導體層之元件顯然會具有較為耐用(較不怕摔)、重量較輕、及製作成本較低等諸多的優點, 勢必會在未來佔有一席之地。要進行新式可撓曲「金屬-半導體-金屬」光電陣列式蛋白質感測器之研發, 具有相當的挑戰性。必須整合光電陣列式元件製程技術、生物分子表面固定生化反應、有機高分子材料、抗反射薄膜模擬及製作與電訊號測定等技術, 因此需要整合這些領域的專家一起進行才有成功之可能。關於這個研究題目, 我們通過國科會軟性電子跨領域專案計畫之申請, 研究室主持人擔任軟性半導體與光電關鍵技術整合研究一子計畫二: 新式可撓曲「金屬-半導體-金屬」光電陣列式蛋白質感測器之共同主持人, 目前計畫之執行邀請臨床醫師合作, 期待發展出實用之生物感測系統。

#### (二) 生醫高分子材料的研發及應用

此部份的研究工作包含:(1) 高分子生醫材料的合成、定性及應用, 主要評估高分子與多孔性奈米材料做為生醫材料應用之可行性, 並進行材料與組織作用之化性及生物性質探討。(2) 結合微影蝕刻及薄膜沈積等相關的半導體製程技術, 製造出尺度與細胞組織相似的仿生結構, 並探討微奈米結構基材對細胞生長及基因表現之影響, 以做為未來開發生醫材料之參考(此部分研究已有初步結果, 以壁報論文形式發表於 2006 年及 2008 年舉辦之「國際奈米科學暨技術研討會」)。

#### (三) 其他人才培育、研究團隊建立等事項:

有感於跨領域結合是未來研究及就業市場的必然趨勢, 所以在專題生的指導部份, 除了訓練學生培養研究室主持人擅長的生物化學及分子生物學領域的專門知識技能外, 任教以來每年贊助並鼓勵學生進行跨學門、跨領域的學習, 以吸取課外知識, 培養多元興趣, 過去曾陪同學生參加中興大學舉辦之「動物基因轉殖訓練課程」、國家奈米元件實驗室(NDL)所舉辦的「積體電路製程技術訓練」、「半導體設備見習班」、「半導體材料分析技術與見習」、「工業安全訓練課程」等研習活動, 也規劃同學在大學畢業前通過多項貴重儀器認證及使用申請, 歷年指導之大專生均繼續攻讀碩博士班, 除了選擇就讀生物科技相關研究所(例如: 交通大學生物科技研究所)外, 也有錄取陽明大學生醫光電工程研究所、交通大學奈米科技研究所、成功大學光電科學暨工程研究所等跨領域進修的成績。