

國立臺灣大學技術行銷表

臺大案號: 10A-110310

產學合作中心聯絡人: 駱瑋蓁

電話: 02-33669948

e-mail: weichenlou@ntu.edu.tw

技術名稱	苯並咪唑 (Benzimidazole) 衍生物以及其抗癌活性
發明人/單位	張誌祥、郭盛助、劉如芳、張凱惟 / 中國醫藥大學 顧記華、鄧哲明、潘秀玲 / 臺大醫學院
技術內容	<p>I) 苯並咪唑衍生物經由抑制微小管及引發內生性細胞凋亡路徑之作用，於體內與體外實驗中皆具有抗腫瘤之活性。</p> <p>II) 苯並咪唑衍生物能抑制多種不同細胞株生長，包括攝護腺癌細胞 (PC-3, DU-145 與 LANCAP)、肝癌細胞 (Hep3B 與 HepG2)、非小細胞肺癌 (A549) 及高度表現 P-glycoprotein (P-gp) 之腫瘤細胞 (NCI/ADR-RES)</p> <p>III) 苯並咪唑衍生物誘使細胞週期滯留在 G2/M 時期，並接著引發細胞凋亡。</p> <p>IV) 苯並咪唑衍生物造成細胞內的 cyclin B1 蛋白表現增加、Cdk1 蛋白之 Thr¹⁶¹ 磷酸化、Cdc25C 蛋白磷酸化、以及 MPM-2 磷酸化蛋白增加，顯示細胞被停留在有絲分裂時期。</p> <p>V) 苯並咪唑衍生物引發了與粒線體相關之細胞凋亡路徑，其現象包括 Mcl-1 與 Bad 蛋白斷裂、Bcl-2 與 Bcl-xL 蛋白高度磷酸化、caspase-9 與 caspase-3 蛋白活化以及 poly(ADP-ribose) polymerase 斷裂。</p> <p>VI) 苯並咪唑衍生物活化 JNK 蛋白並導致細胞走向凋亡。</p> <p>VII) 動物體內實驗證實苯並咪唑衍生物具體內抗癌活性。</p> <p>綜合以上的結果，實驗數據顯示苯並咪唑衍生物為有效的腫瘤抑制劑。其抑制不同種癌細胞生長，與促使包含干擾微小管聚合及使細胞滯留於有絲分裂時期等，細胞凋亡的作用機轉，結果導致了 JNK 蛋白活化並且引發了與粒線體相關之細胞凋亡路徑。</p>
技術成熟度	<input type="checkbox"/> 量產 <input type="checkbox"/> 試量產 <input type="checkbox"/> 雛型 <input checked="" type="checkbox"/> 實驗階段 <input type="checkbox"/> 概念 <input type="checkbox"/> 其他
應用方式及 預期產品說明	癌症藥物之研發
技術創新度/優點	目前具抗微管作用的抗癌藥物大多為天然物，除有不易合成的缺點外，且其多是 P-glycoprotein 的受質，易有抗藥性發生。而本發明內容所揭露之 81 種苯並咪唑衍生物，經研究證實其具有抑制微管形成及抗癌活性，更可藉由合成方式取得，則沒有上述缺點。
智慧財產權	專利申請中

Marketing Abstract of NTU's Invention Disclosure

NTU's docket no: 10A-110310

CIAC contact : Weichen Lou Tel : +886-2-33669948 e-mail : weichenlou@ntu.edu.tw

Title	Benzimidazole derivatives and their anticancer activities
Inventor (s)	Chang Chih-Shiang, Kuo Shen-Chu, Liu Ju-Fang, Chang Kai-Wei Guh Jih-Hwa, Teng Che-Ming, Shiow-Lin Pan,
Brief Description	<p>I) The benzimidazole derivatives display <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> anti-tumor activity through anti-tubulin and intrinsic apoptosis pathway.</p> <p>II) The benzimidazole derivatives inhibit cell growth in various cancer cell lines, including prostate cancer PC-3, DU-145 and LNCaP, hepatocellular carcinoma Hep3B and HepG2, non-small cell lung cancer A549, and P-glycoprotein (P-gp)-rich NCI/ADR-RES cells.</p> <p>III) The benzimidazole derivatives induces G2/M-phase arrest of the cell-cycle and the subsequent apoptosis.</p> <p>IV) The benzimidazole derivatives activates an up-regulation of cyclin B1 expression, Cdk1 phosphorylation at Thr¹⁶¹ and Cdc25C phosphorylation associated with the elevation of MPM-2 levels, indicating the occurrence of mitotic arrest.</p> <p>V) The benzimidazole derivatives induce the mitochondria-involved apoptosis pathways including cleavage of Mcl-1 and Bad, hyper phosphorylation of Bcl-2 and Bcl-xL, activation of caspase-9 and -3, and cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase.</p> <p>VI) The benzimidazole derivatives induce JNK activation, leading to cell apoptosis.</p> <p>VII) Xenograft <i>in vivo</i> models demonstrate that benzimidazole derivatives are <i>in vivo</i> effective anti-tumor agents.</p> <p>In summary, the data suggest that the benzimidazole derivatives are effective anticancer agents that induces anti-proliferative and apoptotic effect through the disturbance of tubulin polymerization and the induction of mitotic arrest, leading to the activation of JNK and mitochondria-mediated apoptotic cell death in numerous types of cancer cells.</p>
Development Stage	<input type="checkbox"/> Production <input type="checkbox"/> Trial production <input type="checkbox"/> Prototype <input checked="" type="checkbox"/> Lab scale <input type="checkbox"/> Idea <input type="checkbox"/> Others:
Fields of Application	Anticancer agents development
IP Right(s)	Patent Pending