

| | | |
|----------|---|----------------------------|
| • 系統編號 | RC8804-0053 | |
| • 計畫中文名稱 | 抗氧化物質作用於人類癌細胞死亡的分子機制研究 | |
| • 計畫英文名稱 | Studies on the Molecular Mechanisms of Antioxidant-Protected Apoptosis in Human Cancer Cells | |
| • 主管機關 | 行政院國家科學委員會 | • 計畫編號 NSC87-2314-B038-048 |
| • 執行機構 | 台北醫學院醫事技術系 | |
| • 本期期間 | 8608 ~ 8707 | |
| • 報告頁數 | 0 頁 | • 使用語言 英文 |
| • 研究人員 | 何元順 Ho, Yuan-Soon | |
| • 中文關鍵字 | 細胞凋亡；抗氧化劑；p53 基因；Bax 基因；Bcl-2 蛋白 | |
| • 英文關鍵字 | Apoptosis；Antioxidant；p53 gene；Bax gene；Bcl-2 protein | |
| • 中文摘要 | <p>人類癌症最先被認為是細胞的生長調節失控所造成的疾病,因此過去幾十年來,人們研究癌症的方向都關注於某些與細胞生長調控相關的基因表現,如致癌與抑癌基因。直到近幾年來,人們才逐漸注意到細胞死亡其實可以決定生物體的細胞數目,更直接影響腫瘤組織的大小與數目。這些受特定的基因調控而死亡的細胞都有一些共同的型態存在。這些特質包括:細胞的體積變小,細胞漿膜產生空泡,細胞核染色質濃染,細胞 DNA 在洋菜膠片電泳時會出現許多長度約為 200bp 倍數的 DNA 斷片(Ladder)。許多影響細胞死亡的因素包括細胞內脂質的過氧化,許多癌症治療藥物,乃至我們最近的研究亦發現氮氧自由基(NO),都可以在不同的人類癌細胞株造成這種特殊的計畫性細胞死亡(Programmed Cell Death 以下簡稱 PCD 或亦稱 Apoptosis)。Apoptosis 是一種自發性的細胞自殺行動,通常在細胞生存條件不佳時發生。利用細胞培養技術已經可以經由許多實驗模式來造成細胞的 Apoptosis。這些導致細胞死亡的因子包括許多氧化劑,癌症治療藥物,自由基等等。本實驗室最近的研究更證實氮氧(Nitric oxide,NO)自由基可以造成許多人類癌細胞發生 Apoptosis。另一方面,我們的研究結果亦顯示抗氧化劑如(L-N-acetyl-cysteine, LNAC)可以有效抑制自由基(NO)造成細胞 Apoptosis。究竟是那一些因子參與細胞 Apoptosis 的發生為現今科學家們所亟欲探討的課題。目前的研究重點主要在幾方面;一為可能造成 Apoptosis 的因素及其預防之道,其次為研究造成 Apoptosis 的細胞內基因變化情形。這些基因包括許多會促使 Apoptosis 發生的基因如 Bax,ICE,Bad 等,或是一些保護細胞免於死亡的基因如 Bcl-2,Bcl-xL,Bcl-w 等。最近許多研究報告更證實 Apoptosis 的發生與許多細胞週期的基因調控有密切的相關性,(如 Cyclin D1,D2,D3,Rb 等),我們最近研究結果更證實了 p21/WAF1/CIP1,P53 與 NO 所造成的 Apoptosis 有關。本計畫分為幾個大方向進行,希望能夠對這一重要又有趣的主題做進一步深入的研究與探討。以下就是我們的研究成果:我們最近的研究利用多種作用於細胞內 DNA 但機轉完全不一樣的市售抗癌藥物都證實會誘發人類癌細胞 Bax 基因的表現增加。利用免疫螢光抗體染色法證實這些被誘發的 Bax 蛋白主要都集中於細胞的核膜</p> | |

區域。隨著作用時間和使用的藥物劑量增加此種現象愈加明顯,且可以明顯的看見 DNA 斷片(Ladder)發生於後。細胞內部有許多內生性的抗氧化物質如 Glutathione,或是一些具有抗氧化活性的蛋白質如 Thioredoxin,Bcl-2 等。我們證實當細胞內部這些因子被剝奪時細胞便會走向 Apoptosis 的路徑。另一方面,許多 Glutathione 合成的抑制劑(如 Buthionine,Sulfoximine)或是某些可以使 Glutathione 大幅下降的藥物如 Diethylmaleate 均用來證實我們的假說。我們先前的研究證明抗氧化劑如 L-N-acetyl-Cysteine(LNAC)會保護細胞免於受到自由基(NO)傷害而造成 Apoptosis。同時證明 LNAC 主要是藉由促使細胞內的 Glutathione,Bcl-2 蛋白量大幅提昇達到保護的效果。可見內生性抗氧化物質(如 Glutathione)在保護細胞免於受到過氧化傷害(Oxidative Stress)的確扮演相當重要的角色。

In this study, subcellular fractionation analysis was performed to investigate the intracellular localization of Bax protein. We demonstrated that Bax protein is localized primarily in the nuclear and heavy membrane fractions. The expression of Bax protein in the nuclear membrane was induced in wild-type P53 human cancer cells (COLO 205 and Hep G2) by a wide variety of cancer chemotherapeutic agents. In order to further scrutinize the biological function of the Bax protein in the nuclear membrane. We found that Lamin A and PARP protein degradation coincided when the Bax protein level was elevated in the nuclear membrane of cells affected by drug stimuli. By using anti-sense oligodeoxynucleotides specific to human Bax mRNA, we further demonstrated that inhibition of Bax expression could specifically block Lamin A but not PARP cleavage in apoptotic cancer cells.

- 英文摘要