• 計畫中文名稱	樣澱粉腦血管病變---樣澱粉誘發基質金屬蛋白酵素-9 表現之轉錄機制		
• 計畫英文名稱	Transcription Mechanism of Amyloid Peptide-Induced MMP-9 Production		
• 系統編號	PC9506-0111	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC95-2314-B038-015-MY2	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9508 ~ 9607
• 執行機構	台北醫學院醫學系		
• 年度	95 年	• 研究經費	1200 千元
• 研究領域	臨床醫學類		
• 研究人員	許重義		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	樣澱粉 (A)誘導腦部內皮細胞凋亡(cerebral endothelial cell, CEC)通常伴隨粒 線體功能喪失，粒線體依賴性細胞凋亡路徑主要受到 Bcl-2 家族所調控。我們之前的 研究發現 bcl-2 家族蛋白中，促進細胞凋亡蛋白 BH-3 only 次家族成員 Bim 蛋白會參 與在樣澱粉 (A)誘導腦部血管內皮細胞凋亡訊息路徑中。A 誘導增加 bim 蛋白的表 現的機轉可能是透過活化特定轉錄因子，在 bim 基因起始區段(promoter region)上已知 具有多個轉錄因子的結合區域，這些轉錄因子包括 AP-1、SP1 以及 FKHRL1。我們 最近的研究推測 A 會透過轉錄因子 FKHRL1 轉錄活化 bim 的表現，然而 A 是透過 何種訊息傳遞路徑誘導 FKHRL1 的活化，目前仍不清楚，其機轉可能相當複雜且有其 他轉錄因子的參與，我們初步實驗發現 FKHRL1 會和 IkappaB kinase (IKK)形成複合物 而 IKK 可以磷酸化 FKHRL1 並抑制其活性。由此結果推測 IKK 可能負向調控 FKHRL1 的活性。此外，我們也發現 A 會誘導 IKK 以及 FKHRL1 的去磷酸化，並造成 FKHRL1 的活化，本計畫的主要假說爲樣澱粉 誘導 去活化使得轉譯因子 FKHRL1 去磷酸 化和活化，進而增加 bim 表現並導致細胞凋亡。藉由此計畫的執行，將可進一步瞭解 樣澱粉 . 轉譯增加 bim 的表現及造成腦內皮細胞凋亡的詳細作用機轉，並且發展出治 療樣澱粉 . 誘發腦血管疾病的治療方針。 主題 1：探討 IKK 的去活化及 FKHRL1 轉譯活性的增加在樣澱粉 . 誘導增加腦部血 管內皮細胞(CEC)及星狀細胞(C6)bim 表現作用中所扮演的角色 假說 1：樣澱粉 可以經由減低 IKK 活性使得 FKHRL1 活化而誘導增加 bim 的表現 主題 2: 探討轉譯因子 FKHRL1 及 SP1 參與樣澱粉 . 誘導增加 bim 表現的轉譯調控機 轉 假說 2: 樣澱粉透過不同機轉活化 FKHRL1 及 SP1 轉譯因子使得 bim 表現增加 主題 3: 利用樣澱粉前驅蛋白(amyloid peptide precursor		

	protein)過度表現轉殖鼠 (APPsw)建立之腦部樣澱粉病變動物模式探討 bim 表現增加在樣澱粉 . 誘導血腦障壁 損傷以及出血性中風疾病中所扮演的角色 假說 3: 在腦部樣澱粉病變動物模式中可發現腦部血管 bim 表現的增加會誘導出血性 中風的發生
• 英文摘要	查無英文摘要