

• 系統編號	RC9103-0008	
• 計畫中文名稱	糖尿病併發症的細胞及分子基礎	
• 計畫英文名稱	Molecular and Cellular Basis of Diabetic Complicatoinis	
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 計畫編號 NSC89-2314-B038-041
• 執行機構	台北醫學院醫事技術系	
• 本期期間	8908 ~ 9007	
• 報告頁數	5 頁	• 使用語言 英文
• 研究人員	李宏謨 Lee, Horng-Mo	
• 中文關鍵字	高度糖化終產物；第二型環氧酶；酪胺酸激酶；分裂原活化蛋白質激酶；訊息傳遞；小鼠	
• 英文關鍵字	Advanced glycation endproduct；Cyclooxygenase-2；Tyrosine kinase；Mitogen-activated protein kinase (MAPK)；Signal transduction；Mouse	
• 中文摘要	<p>還原糖和蛋白質的氨基(Amino group)會發生一種非酵素的 Maillard 反應而產生一系列的螢光產物，稱為"過度糖化最終產物"(Advanced glycosylation end products)，簡稱為 AGEs。這些構造非常多樣化的螢光化合物，已被證實能改變組織蛋白的結構和功能。因此糖類雖然是營養物質，但若因組織蛋白過度糖化，卻是糖尿病併發症的主要病因。爲了進一步了解 AGEs 的致病機制，我們以 BSA-AGEs 處理 C6-glioma 細胞，結果發現 BSA-AGEs 加入後誘導型一氧化氮合成酶(Inducible-nitric oxide synthase，簡稱 iNOS)的表現明顯增加，其訊息傳遞機制和酪氨酸的磷酸化、Ras 和 p38MAPK 的活化有關，而與 MEK 及 ERK-1/-2 等無關。此一發現已發表於 Life Science (69): 2503-2515, 2001。我們也發現 Raw264.7 巨噬細胞中 AGEs 可以誘導 Cyclooxygenase-2(簡稱 COX-2)基因表現，此一發現已被 European Journal of Pharmacology 所接受(In press)，我們也探討 AGEs 所刺激產生的 iNOS 表現和 Cox-2 表現中 PI-PLC, PC-PLC、PI-3 Kinase、PKC 亞型、NFkB 等訊息傳遞物可能扮演的角色。其中有關 PI-PLC, PC-PLC、PKC 亞型的研究，已投稿 Biochemical Pharmacology；PI-3 Kinase、NFkB 的研究結果則也已投稿 British Journal of Pharmacology。除此之外，我們也將過去研發出來的血中 AGEs 自動分析法投稿到 Journal of Clinical Biochemistry。所以今年我們以投稿五篇文章再 SCI 期刊，其中二篇已接受，另三篇正在進行，近期會有消息。本報告僅摘錄其中一篇 PLL-AGEs 誘導 COX-2 基因表現的機轉，(將發表於 European Journal of Pharmacology)：我們發現在 RAW 264.7 巨噬細胞中 AGEs 可以誘導 COX-2 的表現。此一效應可以被蛋白質 Tyrosine 磷酸化的抑制物，Genistein 及 p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK)的抑制物 SB 203580 所抑制而 Ras inhibitor, FPT inhibitor II，及 MEK inhibitor, PD</p>	

98059 並無作用，顯示 AGEs 誘導 COX-2 的表現是經過 Tyrosine kinase 及 p38MAP kinase 的路徑。因為 AGEs 被證實可以活化 p38MAPK 的活性，而此一活化作用可被 Genistein 及 SB 203580 所抑制；所以期訊息傳遞的機制是經過 Tyrosine kinase 及 p38MAP kinase 的路徑。

In the present study, murine RAW 264.7 macrophages were incubated with poly-L-lysine derived - advanced glycosylation end products (PLL-AGEs) to examine cyclooxygenase-2 protein expression. Treatment of RAW 264.7 cells with PLL-AGEs caused a dose-dependent cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 expression and an increase in COX activity. Increased cyclooxygenase-2 expression was seen at 6 h and reached a maximum at 24 h. The tyrosine kinase inhibitor, genistein, and the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) inhibitor, SB 203580, inhibited PLL-AGEs-induced cyclooxygenase-2 expression, while the Ras inhibitor, FPT inhibitor II, and the MEK inhibitor, PD 98059, had no effect on PLL-AGEs-induced cyclooxygenase-2 expression. Incubation of RAW 264.7 cells with PLL-AGEs resulted in activation of p38 MAPK, and this activation was suppressed by genistein and SB 203580. Taken together, our results suggest that activation of protein tyrosine kinase and p38 MAPK is involved in AGEs-induced cyclooxygenase-2 expression in RAW 264.7 macrophages.

- 英文摘要