• 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 Complicatoins		
• 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；第二型環氧脢；酪胺酸激脢；分裂原活化蛋白質激脢；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	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，稱爲"過度糖化最終產物"(Advanced glycosylation end products)，簡稱爲 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脢(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		

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。因爲 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。

- 英文摘要