• 系統編號	RN9604-4033
• 計畫中文名稱	革蘭氏陽性菌細胞壁成分 Peptidoglycan 刺激巨噬細胞前發炎物質釋放之訊息傳遞探討(III)
• 計畫英文名稱	Studies on the Proinflammatory Mediators Release Induced by Peptidoglycan from Gram-Positive Organis (III)
• 主管機關	行政院國家科學委員會 • 計畫編號 NSC94-2320-B038-033
• 執行機構	臺北醫學大學醫事技術學系
• 本期期間	9408 ~ 9507
• 報告頁數	26 頁 • 使用語言 中文
• 研究人員	林建煌; 陳炳常 Lin, Chien-Huang; Chen, Bing-Chang
• 中文關鍵字	發炎;轉錄因子;細胞激素巨;脂質媒介物質;單核球/噬細胞
• 英文關鍵字	Inflammation, Transcription Factors, Cytokines, Lipid Mediators,Monocytes/Macrophage
• 中文摘要	在本研究中，我們將探討革蘭氏陽性菌細胞壁成分 peptidoglycan (PGN)誘導 RAW264.7 巨噬細胞 IL-6 產生之訊息傳遞路徑。PGN 依劑量及時間相關曲線增加 IL-6、PGE2 及 cAMP 的產生。PGN 媒介 IL-6 產生可被非選擇性 COX 抑制劑(indomethacin)、選擇性 COX 抑制劑(NS398)、PGE2 (EP2)拮抗劑(AH6809)、EP4 拮抗劑(AH23848)及 proteinkinase A 抑制劑(KT5720) 所抑劑，但不受非選擇性 NO synthase 抑制劑(NG-nitro-arginine methyl ester)所抑制。更進一步 PGE2、EP2 作用劑(butaprost)、EP2/PGE3 (EP3)/EP4 作用劑(mioprostol)及具有 AH6809 與 mioprostol 共同存在下皆可誘導 IL-6 產生，然而 EP1/EP3 作用劑(sulprostone)則不會。PGN 可以依照時間曲線活化 IκB kinase α/β (IKKα/β)及 p65 之 Ser276 之磷酸化，這些作用可被 NS398 及 KT5720 所抑制。PGE2 及 8-bromo-cAMP 二者也可以誘導 IKKα/β 之磷酸化。PGN 可以依二項增加 NF-κB-特異 DNA-蛋白複合物的形成，第一項 NF-κB 的活化發生在 10-60 分，而第二項則發生在 2-12 小時。PGN 增加 κB-luciferase 的活性可被 NS398、AH6809、AH23848、KT5720、protein kinase C 抑制劑(Ro31-8220)及 p38 MAPK 抑制劑(SB203580)所抑制。經由以上的結果發現 PGN 誘導 IL-6 的產生其中包含 COX-2 產生 PGE2、活化 EP2/EP4 受體、cAMP 形成、活化 PKA、PKC、p38 MAPK、IKKα/β、p65 磷酸化及 NF-κB。然而 PGN 誘導 NO 釋放並不參與在 PGN 誘導 IL-6 的產生。
• 英文摘要	Inflammation, Transcription factor, Cytokines, Lipid mediators, Monocytes/Macrophage In this study, we investigated the signaling pathway involved in interleukin-6 (IL-6)production caused by peptidoglycan (PGN), a cell wall component of the gram-positivebacterium, Staphylococcus aureus, in RAW 264.7 macrophages. PGN causedconcentration- and time-dependent

increases in IL-6, PGE2 and cAMP production.PGN-mediated IL-6 production was inhibited by a non-selective cyclooxygenase (COX)inhibitor (indomethacin), a selective COX-2 inhibitor (NS398), an EP2 antagonist(AH6809), an EP4 antagonist (AH23848), and a protein kinase A (PKA) inhibitor(KT5720), but not by a non-selective nitric oxide synthase inhibitor (NG-nitro-argininemethyl ester). Furthermore, PGE2, an EP2 agonist (butaprost), an EP2/EP3/EP4 agonist(misoprostol), and misoprostol in the presence of AH6809 all induced IL-6 production,whereas an EP1/EP3 agonist (sulprostone) did not. PGN caused time-dependentactivations of IkappaB kinase alpha/beta and p65 phosphorylation at Ser276, and these effects wereinhibited by NS398 and KT5720. Both PGE2 and 8-bromo-cAMP, also caused IKKalpha/betaphosphorylation. PGN resulted in two waves of the formation of NF-kappaB-specificDNA-protein complexes. The first wave of NF-kappaB activation occurred at 10~60 min oftreatment, while the later wave occurred at 2~12 h of treatment. The PGN-inducedincrease in kappaB-luciferase activity was inhibited by NS398, AH6809, AH23848, KT5720, aPKC inhibitor (Ro31-8220), and a p38 MAPK inhibitor (SB203580). These resultssuggest that PGN-induced IL-6 production involves COX-2-generated PGE2, activation ofthe EP2 and EP4 receptors, cAMP formation, and the activation of PKA, PKC, p38MAPK, IKKalpha/beta, p65 phosphorylation, and NF-kappaB. However, PGN-induced nitric oxiderelease is not involved in the signaling pathway of PGN-induced IL-6 production.