

• 計畫中文名稱	氧化膽固醇於血管內皮細胞誘發 COX-2 蛋白表現---氧化膽固醇與癌症形成的關係		
• 計畫英文名稱	Oxysterols Induce Cyclooxygenase-2 Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells---Implications for Carcinogenesis		
• 系統編號	PC9508-1677	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC95-2320-B038-030-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	台北醫學院藥學系		
• 年度	95 年	• 研究經費	1076 千元
• 研究領域	藥學		
• 研究人員	鄭幼文		
• 中文關鍵字	基因突變；氧化膽固醇；血管新生；粥狀動脈硬化；內皮細胞		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	<p>氧化膽固醇與致基因突變與致癌的相關性至今仍不明瞭，也沒有經過審慎且周全的研究。我們已初步發現某些氧化性膽固醇 cholesterol-3β,5α,6β-triol (α-Triol)會誘導基因突變的生成(mutagenesis)，且此作用可被代謝酵素或抗氧化劑所抑制，亦證實了自由基參與在其中。氧化膽固醇混合物在 1982 年即被證實可於沙門氏菌 TA1537、TA1535 以及 TA98 誘導突變的生成。純的氧化膽固醇，例如：7α-hydroperoxide cholesterol and 5α-hydroperoxide cholesterol 亦被證實可於 TA1537 誘導突變作用，而此生成亦與 ROS 有關。Yoon 等人於 2004 年也發現了 22-hydroxycholesterol (22-OH) 於膽囊細胞 (cholangiocytes) 可能透過誘發 COX-2 而導致癌化的形成。而我們在血管內皮細胞的研究結果亦顯示了 α-Triol 也可在誘發 COX-2 的表現。因此結合相關的文獻與以上的發現，在這次的研究計劃中，希望能尋找尚未發現且具致基因突變能力的氧化膽固醇，並探討其可能致癌的分子作用機制。其中與 COX-2 相關的致癌機轉是我們計劃研究的重點。許多的證據支持了 COX-2 與癌化的相關性，多種惡性腫瘤細胞比正常細胞分泌過多的 prostaglandin (PGs)，而此 PGs 的增加則來自於 COX-2 的過度表現。PGs 則已被證實在癌症的進展中扮演著很重要的角色，因為其調控了包括細胞增生、血管新生、免疫監控與細胞凋零等作用。一些 COX-2 抑制劑包括 NSAIDs 等，成功的抑制了幾種不同癌細胞腫瘤的發生。強烈的證實了 PGs 與癌症的關係。而這些發現亦證實了 COX-2 表現與癌症形成的相關論點。COX-2 過度表現的原因有兩種：(一)是增加 transcription 轉錄的能力與(二)加強 mRNA 的穩定性。腫瘤促進劑、生長因子、致癌基因以及 cytokines 皆會刺激經由 PKC 以及 Ras-mediated 路徑之 COX-2 的表現。在不特定動物種類之下，COX-2 的 promotor 區包含一個標準的 TATA-box 和多種特定的轉錄調節因子，如 NF-kB、NF-IL6/C/EBP、PEA3、NFAT、CRE、AP-2 and SP-1，在不同的細胞經不同的刺激而調節 COX-2 的表現。因為不適當或不正常的 COX-2 表現，與人類</p>		

各種不同癌症的發生有關。因此這個可被誘發出來的酵素可能可以被利用來預測癌症的發生。當然，也可利用其抑制劑來治療腫瘤的生成，如 NSAIDs 等。 Carcinogenesis 是一個很複雜的生理過程，這過程包括血管新生、內皮細胞增殖、遷移和分化。因此利用瞭解氧化膽固醇何誘發 COX-2 調控之分子機制將有助於治療其他因氧化膽固醇導致的疾病包括心血管及腫瘤疾病等。我們將分成兩年來證實氧化膽固醇與致基因突變與致癌的關係，以及其作用機制與尋求預防之方法。

• 英文摘要

查無英文摘要