• 計畫中文名稱	利用聚合載體對角膜上皮細胞受傷進行間質抗凋亡基因與蛋白之傳遞		
• 計畫英文名稱	Anti-Apoptoic Gene and Protein Delivery on Stroma after Cornea Epithelium Debridement by Polymeric Micelles		
• 系統編號	PC9607-0581	• 研究性質	應用研究
• 計畫編號	NSC96-2320-B038-012	• 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	9608 ~ 9707
• 執行機構	臺北醫學大學藥學系(所)		
• 年度	96 年	• 研究經費	1017 千元
• 研究領域	藥學, 生物技術		
• 研究人員	廖嘉鴻		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	一般眼角膜創面受損(cornea epithelial debridement, CED)，常發生在利用 雷射或光子矯正眼角膜切除，來治療病人的近視、遠視或散光。同時，在 外界環境下如: 外傷、強酸鹼、缺氧、酒精、紫外光、或乾眼症狀況下，亦 常發現會造成眼角膜上皮細胞受損而引起間質細胞凋亡(keratocyte apoptosis)；進而影響細胞膜不完整性而產生壞死而死亡現象。同時，不正 當調節凋亡細胞，往往會造成眼角膜病態修補，而影響到過多疤痕(scar) 產生而失去眼角膜透明度。因此，確認關鍵的調節因子與目標治療基因， 成爲抗眼角膜間質細胞凋亡與不正當修補主要課題。而在發展治療眼角膜 創面受損調節因子與基因治療中，首先需以簡單、非侵入性之治療爲第一 選擇。因此，發展一個利用眼藥水專一靶項間質細胞之基因或調節因子方 式治療，應可符合治療眼角膜創面受損之病症。而在初步數據中發現，利 用聚合微載體(polymeric micelles, PM)與間質專一啓動子(specific-stroma promoter, Ktch)，並結合一個半乳糖之報告基因(LacZ)(pKtch-LacZ, 10.9 kb)，進行眼角膜創面受損之靶項基因眼藥水投與，發現經過 2 天後，在眼 角膜間質細胞中可以有半乳糖.的基因表現。同時也發現此一劑型可以延 緩質體被酵素代謝與增加其安定性。因此，本計畫主要是利用適合聚合微 載體進行眼角膜創面受損之專一靶項基因及調節因子蛋白質治療。第一選 擇的質體(plasmid)，是利用靶項間質專一啓動子(Ktch)與抗凋亡調控基因(Bcl-xL)結合成爲 pKtch-Bcl-xL-eGFP 質體。同時，另一方式爲抑制眼角膜間 質細胞凋亡，選擇利用聚合微載體與干擾核糖核酸質體(pshRNA)、抗凋亡 調節因子 Bcl-xL 蛋白質劑型，進行抑制相關產生凋亡 Caspase- and matrix metalloproteinase (MMP) 途徑之細胞間質蛋白 desmoglein-1 (Dsg-1) (pshRNA-Dsg-1)。並利用物體化學方式之體外與體內安定性評估，配合這 二種抗凋亡基因質體(pKtch-Bcl-xL-eGFP 與 pshRNA-Dsg-1)、抗凋亡調節因 子 Bcl-xL 蛋白質投與，在體內藥物動力學與藥效學之觀察，找出最佳化的聚		

	合微載體。第一主要目標爲，建構三種質體(pCMV-LacZ、pKtch-Bcl-xL-eGFP 與 pshRNA-Dsg-1)與抗凋亡調節因子 Bcl-xL 蛋白質之高安定性與低酵素代謝 之聚合載體(PM)，並配合螢光化的聚合載體合成(PM-FITC)，以利第二目標 可以觀察質體與聚合微載體在眼角膜創面與間質之動力學之觀察，並評估 其穿透能力改變。而最後，則測試利用最適合聚合微載體，進行體內眼角 膜創面受損之靶項基因眼藥水投與，以多功能顯像系統、共軛焦顯微鏡、 電子顯微鏡、西方轉漬法、免疫組織切片、與片段去氧核糖核酸 (TUNEL) 方式，評估其基因表現與功能。同時，瞭解這三種抗凋亡基因治療與抗凋 亡調節因子 Bcl-xL 蛋白質下，造成其他抗凋亡轉錄因子(Bcl-2, Bcl-xL, etc)與 凋亡因子(Bad, Bax, Fas, FasL, Capase-3, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)) 之影響表現，進而評估修復眼角膜創面受損之功能性與型態上之比較。
• 英文摘要	查無英文摘要