

|          |  |        |             |
|----------|--|--------|-------------|
| • 計畫中文名稱 | p66shc 聯接蛋白於人類神經母細胞癌對氧化壓力與壽命之調控  |        |             |
| • 計畫英文名稱 | The p66shc Adaptor Protein Controls Oxidative Stress Response and Life Span in Human Neuroblastoma Cells   |        |             |
| • 系統編號   | PC9408-1246  | • 研究性質 | 基礎研究        |
| • 計畫編號   | NSC94-2320-B038-046  | • 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 | 9408 ~ 9507 |
| • 執行機構   | 台北醫學院藥學系   |        |             |
| • 年度     | 94 年   | • 研究經費 | 1170 千元     |
| • 研究領域   | 基礎醫學類  |        |             |
| • 研究人員   | 闕壯卿, 稅皓靄   |        |             |
| • 中文關鍵字  | --   |        |             |
| • 英文關鍵字  | --   |        |             |
| • 中文摘要   | <p>生物終其一生都會受到活性氧自由基所引起的累積性氧化傷害。基於這種 老化理論，抗氧化蛋白基因可能延長無脊椎動物的壽命。並可降低哺乳類動物個 體內核酸與蛋白質的氧化傷害程度。另外，氧化壓力也會導致人類的因年老而發 生的神經細胞退化疾病。最近有學者提出 p66shc 蛋白會提高細胞內的活性氧物 質濃度，進而加速細胞內核酸與蛋白質的氧化傷害與增加細胞老化及凋亡。 p66shc 基因剔除小鼠，不但能減輕細胞內氧化壓力，而且能延長小鼠壽命。Andoh, Lee, and Chiueh (2000) 最近報告以 SH-SY5Y 人類神經原母細胞為模式，用去血 清之細胞培養液培養 24 小時後會大量產生氫氧自由基(.OH)與有毒性之氧化脂肪 酸(malondialdehyde, 4-hydro-2-nonenal)，活化 caspases 進而引起 apoptosis 的發 生。然而，在 12 小時前，預先施予 2 小時-非致死性 preconditioning stress，細胞 則能加強抗氧化壓力並避免細胞 apoptosis。在臨床上器官移植手術中 preconditioning procedures 已成功的用來保護與維持移植器官的功能。 這種 preconditioning 誘發的細胞保護力是透過.NO/cGMP/PKG 之訊息傳遞路 徑，誘導 redox proteins (thioredoxin) 與粒腺體抗凋亡蛋白(Bcl-2)和抗氧化蛋白 (MnSOD)表現量的增加。但是，adaptor protein p66shc 量卻在 preconditioning 過 程中大量減少(Andoh, Chock, and Chiueh, 2002; Andoh, Chiueh, and Chock, 2003)。至於，p66shc adaptor protein 量減少的現象是否與 preconditioning 誘發的 細胞保護力有關？細胞內p66shc adaptor protein 之調控機制為何？shc adaptor protein subtypes (shcA, shcB, and shcC)之功能又為何？都是我們在本計劃中要探 討的問題。我們也計畫用 Two-Dimensional Gel Electrophoresis and MALDI-TOF Mass Spectrometry 去找尋 preconditioning 誘發的 survival proteins。最後，本計 畫找出的新的細胞保護機制，可供將來研發腦神經或其他細胞保護用途之新藥。</p> |        |             |

