• 計畫中文名稱	樣澱粉誘導腦內皮細胞 ASK1 活化的分子機轉探討---p75NTR 所扮演的角色		
• 計畫英文名稱	Molecular Mechanism of Amyloid Beta Peptide-Induced ASK1 Activation in Cerebral Endothelial Cells---The Role of p75NTR		
• 系統編號	PC9609-3900	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC96-2320-B038-026-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	9608 ~ 9707
• 執行機構	臺北醫學大學醫學研究所		
• 年度	96 年	• 研究經費	1420 千元
• 研究領域	基礎醫學類		
• 研究人員	許銘仁,林建煌		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	腦部樣澱粉(amyloid peptide β, Aβ)被認爲是導致阿茲海.式症(Alzheimer』s disease, AD)的主要成因。樣澱粉在腦部血管的大量堆積會導致腦部樣澱粉病變(cerebral amyloid angiopathy, CAA)的發生，腦部樣澱粉病變是一種年齡依賴性腦部血管退化性疾病，嚴重時會進一步導致老年人發生出血性或阻塞性中風疾病。樣澱粉的分子致病機轉目前仍不清楚。研究證實樣澱粉會誘導腦部內皮細胞(cerebral endothelial cell)的凋亡。我們最近的研究發現樣澱粉誘導腦部內皮細胞死亡主要是經由活化 ASK1 並進一步誘導其下游 MKK3/6-p38MAPK 訊息路徑的活化而來，然而樣澱粉誘導 ASK1 活化的分子作用機轉仍需進一步研究，其可能是透過樣澱粉和細胞膜上的特定受體結合所致，在許多被認爲可能是樣澱粉的受體當中，p75 神經滋養因子受體(P75 neurotrophin receptor, p75NTR)被指出是最可能媒介樣澱粉誘導腦部內皮細胞死亡的主要受體，p75NTR 主要表現於中樞早期發育時期，在成年人的腦部，只有在特定病理狀態下如中風疾病或是阿茲海.式症才會見到 p75NTR 的表現。Rabizadeh 等人的研究發現大量表現 p75NTR 的 PC12 細胞會增強樣澱粉的細胞毒性。p75NTR 也被報導會媒介樣澱粉活化神經瘤細胞 JNK 或 p38MAPK 訊息路徑並誘導細胞死亡，然而 p75NTR 是否也會媒介樣澱粉誘導非神經性細胞(non-neuronal cell)凋亡作用仍未有相關研究，我們初步實驗發現，加入 p75NTR 的拮抗性抗體會抑制樣澱粉誘導腦部內皮細胞的死亡。然而媒介樣澱粉細胞死亡作用的 p75NTR 的特定區段(domain)或特定的附著蛋白(adaptor protein)仍不清楚。因此本計畫將進一步探討 p75NTR 在樣澱粉誘導活化腦部內皮細胞 ASK1 及其下游 MKK3/6-p38MAPK 的細胞凋亡訊息路徑的詳細分子作用機轉。透過本計畫的執行將可有助於瞭解樣澱粉誘導細胞死亡的詳細分子機轉並可發展延緩腦血管年齡依賴性的血管退化作用和減低老年人中風疾病的發生率的新治療策略。本計畫的中心假說爲樣澱粉會結合至腦部內皮細胞 p75NTR 並活化下游 ASK1-MKK3/6-p38MAPK 訊息路徑，最終導致細胞死亡。		

• 英文摘要	查無英文摘要