• 計畫中文名稱	細胞支架重整在一氧化氮誘導骨母細胞凋零中可能扮演之訊息傳遞角色		
• 計畫英文名稱	Signal-Trtansducing Roles of Cytoskeleton Remodeling in Nitric Oxide-Induced Osteoblast Apoptosis		
• 系統編號	PC9408-0423	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC94-2314-B038-013	• 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	台北醫學院醫學研究所		
• 年度	94 年	• 研究經費	1432 千元
• 研究領域	臨床醫學類		
• 研究人員	陳瑞明		
• 中文關鍵字	一氧化氮; 骨母細胞; 細胞支架; integrin; 細胞型態; Fas ligand; FADD; caspase 活化; gelsolin; PARP; DNA 斷裂; 細胞凋零		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	一氧化氮(nitric oxide；NO)是種由 NO 合成酵素(NO synthase)所生成的自由基分子，它會參與組織內許多的生理和病理反應，包括神經訊息傳導、血管舒張和死亡調控等作用。先前研究發現，NO 能調控骨頭重整(bone remodeling)作用，尤其可當做細胞素(cytokines)調節骨頭再生作用的媒介物。正常骨頭重整作用能維持骨頭正常功能，但當此重整作用發生不平衡現象時，將可能導致骨頭的病變。骨母細胞(osteoblasts)對於骨頭重整扮演重要角色，而 NO 也被報導能調控骨母細胞所媒介的骨頭生成作用。先前研究證實，骨母細胞可在正常或受發炎細胞素刺激下，產生少量或大量的 NO。而本實驗室先前的研究也證實，低濃度 NO 能保護骨母細胞免於氧化壓力所造成的傷害，但在高濃度時則會造成骨母細胞的傷害。研究 NO 於骨母細胞的作用，事關骨質的形成，將有助於瞭解骨科常見病症如骨質疏鬆症和風濕性關節炎可能的成因。細胞凋零(apoptosis)是種細胞耗能性程式死亡(programmed cell death)現象，此種作用能調控多細胞生物的組織平衡(tissue homeostasis)。本實驗室於過去國科會補助計畫中，針對 NO 對骨母細胞可能造成的生理和毒理作用進行系列性研究。於 90 年度研究計劃(NSC90-2314-B-002-196)中，本實驗室率先提出 NO 會造成骨母細胞的凋零作用，且此一機制可能是透過誘導凋零蛋白 Bax 而成，此一研究成果已發表於 Journal of Orthopaedic Reserch 2002; 20 (2): 295-302。而於 91 年度國科會補助計畫 (NSC91-2314-B-038-031)中，本實驗室更進一步證實 NO 會抑制骨母細胞粒線體膜電位(mitochondrial membrane potential)和呼吸傳遞鏈 NADH dehydrogenase 活性，進而導致細胞內 ATP 合成量的降低；同時 NO 亦會抑制細胞內抗凋零蛋白 Bcl-2 的表現，因而造成骨母細胞的凋零，此一研究結果已被 Journal of Orthopaedic Research 雜誌接受，即將於 2005 年初刊登出來。另於 92 年度國科會所補助之研究計畫 (NSC92-2314-B-038-010)中，本實驗室進一步探討 NO 誘導骨母細胞凋零機制發現，NO 會經由誘導骨母細胞粒線體釋放凋零因子(apoptotic factors)如 cytochrome c 和活氧		

	物質至細胞質，經而活化 caspases-3 活性後，而引起骨母細胞的凋零，此部份之研究成果，亦已被 Annals of New York Academy of Sciences 接受正待刊印中。然而，NO 除了會透過粒線體決定路徑(mitochondria-dependent pathway)而造成骨母細胞的凋零外，是否亦會經由其他的機轉進行細胞凋零作用，是本實驗室持續感到興趣和關注的研究課題。細胞支架(cytoskeleton)是維持細胞型態(morphology)的重要胞器，當其受到破壞時即會影響細胞功能。先前有研究報告提出，細胞支架重排(cytoskeleton remodeling)可能誘導細胞的凋零。而本實驗室先期 confocal microscopy 研究發現，NO 於作用骨母細胞 1 小時後，即會抑制細胞支架的聚集 (polymerization)。但在 NO 作用至少 4 和 8 小時後，骨母細胞方分別發生型態改變(morphology alternation) 和凋零現象。所以，於 NO 誘導骨母細胞凋零的作用中，細胞支架重整(remodeling)可能扮演訊息傳遞 (signal transduction)的上游(upstream)角色。由於細胞支架重整將降低細胞與 integrin 間的 mechanical tension，導致細胞型態的改變(morphology alternation)。而細胞支架重整和型態改變已被證實和 Fas ligand-receptor 的活化有關，並會透過 Fas-associated death domain (FADD)的訊息傳遞作用而活化
• 英文摘要	查無英文摘要