• 計畫中文名稱	前列環素降低動脈平滑肌生長之機轉研究以及此機轉對於治療粥狀動物硬化的可能意義		
• 計畫英文名稱	Molecular Mechanisms of Antiproliferative Effects of Prostacyclin on Rat Vascular Smooth Muscle Cells and Its Possible Implication for the Treatment of Atherosclerosis		
• 系統編號	PC9508-1666	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC95-2320-B038-018-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	台北醫學院生理科		
• 年度	95 年	• 研究經費	1050 千元
• 研究領域	基礎醫學類		
• 研究人員	阮淑慧,林恆		
• 中文關鍵字	前列環素；過氧化物.體增殖激活受體；誘導型一氧化氮合成酵素；粥狀動物硬化；訊息傳遞；轉錄調控；動脈平滑肌細胞		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	有報告指出，在動物及人類體內，維持穩定的內生性前列環素(Prostacyclin; PGI2) 來源，有易於血管硬化的預防。在心肌梗塞的動物實驗中，PGI2 與一氧化氮均具有心肌保護作用，而且兩者有加成作用，並會影響彼此的合成。PGI2 不僅與一氧化氮有密切的相關，而且證據顯示， PGI2 是經由過氧化物.體增殖激活受體(PPAR) 發揮其作用。PPAR . 已被證實與脂肪代謝調節有關，且可使血管硬化病灶穩定，不惡化。除此之外，PPAR 與一氧化氮均已被證實與某些細胞生理有關，包括細胞週期的休眠與細胞自殺機制。基於以上的認知及我們實驗室初步的結果，PGI2 對於 PPAR . 與誘導型一氧化氮合成酵素(iNOS) 有正向調節作用，我們企圖找出此現象的分子機轉，以及 PGI2 對於血管保護及預防粥狀動脈硬化所扮演的角色。爲了探討上述的血管保護機轉，我們的實驗對像包括 1.實驗室培養的大鼠主動脈平滑肌細胞(RASMC) 及 2.利用氣球擴張術，造成血管內皮傷害，以模擬動脈硬化的動物模型。我們的實驗方法包括 1. 從基因方面著手：利用帶有環氧化.(COX-1) 及前列腺素合成.(PGI2 Synthase; PGIS) 基因的腺病毒作基因轉植。2 從藥理方面著手：使用類似 PGI2 的物質 Beraprost。我們[3H]thymidine incorporation 實驗的初步結果顯示，被帶有 COX-1 及 PGIS 基因的腺病毒感染而過度表現出 PGI2 的細胞，及利用 Beraprost 處理過的細胞，兩者均可以逆轉 12-o-tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA)所引起的細胞繁殖。我們發現，利用 PPAR 與 iNOS 的拮抗劑，可以阻斷 PGI2 的抗細胞繁殖作用。所以可以推論 PGI2 對 PPAR 與 iNOS 的誘發，與 PGI2 的抗細胞繁殖作用有關。我們提出假說，認爲 PGI2 爲 PPAR 的結合子，結合後將訊號傳入細胞核中，活化其下游的基因，包括 iNOS，進而引發抑制細胞繁殖的作用。另外，我們也將於細胞實驗中深入研究， PPAR 與 iNOS 如何調節細胞週期的休眠與大		

	鼠主動脈平滑肌細胞的細胞自殺作用，以及 PPAR　如何調節 iNOS 的表現。本研究計畫的第一年目標在於探討 PGI2 對於大鼠主動脈平滑肌細胞特性的影響，尤其是細胞繁殖與細胞存活兩方面。第二年的目標在於深入瞭解 PGI2 對大鼠主動脈平滑肌細胞的 PPAR　與 iNOS 誘發的因果關係，並探討這些因子在 PGI2 的血管保護作用中所扮演的角色。第三年則是著重於 PGI2 與 PPAR　對於粥狀動脈硬化的治療效果與其抑製作用之分子機轉作探討。本研究目的將由實驗室中細胞研究與動物實驗兩方面著手完成，最終目的則爲清楚的揭露 PGI2 對 PPAR　及 iNOS 之誘發及其中相互關係，所導致的血管保護作用之分子機轉。並進一步藉由以氣球擴張術造成頸動脈內皮細胞傷害的大鼠動物實驗模型，以奠定其在血管保護方面的治療地位。
• 英文摘要	查無英文摘要