• 計畫中文名稱	MAPKs 及轉錄因子在 Thrombin 誘導肺部巨噬細胞 MMP-12 及 COX-2 基因表現之訊息傳遞探討		
• 計畫英文名稱	Investigation of the Signal Transduction of MAPKs and Transcription Factors in Thrombin Induces MMP-12 and COX-2 Gene Expression in Alveolar Macrophages		
• 系統編號	PC9308-1846	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC93-2320-B038-045	• 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	9308 ~ 9407
• 執行機構	臺北醫學大學呼吸治療學系		
• 年度	93 年	• 研究經費	850 千元
• 研究領域	基礎醫學類		
• 研究人員	陳炳常,林建煌		
• 中文關鍵字	肺部巨噬細胞； thrombin；protease-activated receptors (PARs)；發炎；matrix metalloproteinase-12 (MMP-12)；環氧化酵素-2 (cyclooxygenase-2; COX-2)； mitogen-activated protein kinases (MAPKs)；轉錄因子；訊息傳遞		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	本計劃我們將探討在肺部巨噬細胞中，MAPKs 及轉錄因子在 thrombin 誘導環氧化酵素-2 (cyclooxygenase-2; COX-2)及 matrix metalloproteinase-12 (MMP-12)基因的表現。在氣喘、肺部纖維化和肺部支氣管發育異常的疾病中，呼吸道的發炎反應扮演著相當重要的病理角色。當吸入外來的物質時，肺部巨噬細胞爲第一道的防線，可借由吞噬的作用將外來的物質清除或直接將病原菌殺死來維持肺部的衡定。此外，肺部的巨噬細胞也會分泌許多的前發炎的物質，其中包括增加 MMP-12 及 COX-2 的基因表現而釋放出活化態 MMP-12 及 PGE2，最後導致呼吸道的纖維化及發炎反應。最近越來越多的證據顯示，在急性或是慢性間質性的肺部疾病，會伴隨發炎反應及血管受到傷害的現象，且在病人的支氣管肺部灌洗液中發現 thrombin 的活性有增加的現象。然而，在呼吸道的發炎反應中，thrombin、MMP-12 及 COX-2 它們三者之間的關係目前還不清楚，是一個值得探討的課題。Thrombin 是一個 serine-protease 的物質，可經由活化 G 蛋白偶合的受體 protease-activated receptors (PARs)其中包括 PAR1、PAR3 及 PAR4 而產生細胞反應。當 thrombin 與 PAR 結合的時候，會將 PAR 的 N 端序列切除，此時，PAR 爲活化態，可產生許多細胞的反應，例如：增加血小板的凝集、誘導平滑肌和纖維細胞的增生。此外，thrombin 也是一個非常強的前發炎物質，它可導致巨噬細胞、單核球、及嗜中性白血球的趨化作用及誘導許多前發炎物質及細胞激素的釋放。最近更有研究報告指出，在老鼠腹部巨噬細胞及呼吸道平滑肌上皮細胞中，thrombin 可以誘導 MMP-12 及 COX-2 基因的表現，顯示 thrombin 在發炎的過程中，佔有著舉足輕重的角色。而在我們的初步結果顯示，在 NR8383 肺部巨噬細胞中，thrombin 可以誘導 MMP-12 mRNA 及 COX-2 蛋白表現及增加 ERK1/2、p38 MAPK 及 JNK 的活性。但是在肺部巨噬細胞中 thrombin 誘導 MMP-12 及 COX-2 基因的表現及經由何種訊息傳遞目前還不清楚。因此在本計劃中，我們想要探討 MAPKs 及轉錄因子在 thrombin 誘導肺部巨噬細胞 MMP-12 及 COX-2 基因表現所扮演的角色。第一年，我們將探討 PARs、ERK1/2 及轉錄因子 NF-κB 在 thrombin 誘導 COX-2 或 MMP-12 基因表現所扮演的角色。第二年，我們將探討 p38 MAPK/MSK1/轉錄因子 CREB 在 thrombin 誘導 COX-2 或 MMP-12 表現所扮演的角色。第三年，探討 ERK1/2/ELK1 和 JNK 路徑所活化轉錄因子 AP-1 在 thrombin 誘導肺部巨噬細胞 COX-2 或 MMP-12 基因表現所扮演的角色。希望借此研究除了能.清楚瞭解 thrombin 經由何種訊息傳遞路徑來誘導巨噬細胞 MMP-12 及 COX-2 的表現，更		

	能.促進發展治療呼吸道發炎的新方法。
• 英文摘要	查無英文摘要