

• 計畫中文名稱	c-Src 依賴下游訊息路徑在 Thrombin 誘導肺部上皮細胞趨化激素表現之探討		
• 計畫英文名稱	Investigation of c-Src-Dependent Downstream Signal Pathway in Thrombin Induced Chemokine Expression in Lung Epithelial Cells		
• 系統編號	PC9609-3893	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC96-2320-B038-019-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	臺北醫學大學呼吸治療學系		
• 年度	96 年	• 研究經費	1270 千元
• 研究領域	基礎醫學類		
• 研究人員	陳炳常		
• 中文關鍵字	肺部發炎; 肺部上皮細胞; thrombin; c-Src; Shc; Raf-1; PI3K/Akt; IKK α / β ; chemokine; IL-8/CXCL8; 訊息傳遞		
• 英文關鍵字	lung inflammation; lung epithelial cells; thrombin; c-Src; Shc; Raf-1; PI3K/Akt; IKK/ α / β ; chemokine; IL-8/CXCL8; signal transduction		
• 中文摘要	<p>在本計劃我們將探討經由 c-Src 依賴下游訊息路徑在 thrombin 誘導肺部上皮細胞趨化激素表現所扮演的角色。目前認為人類支氣管的上皮細胞不單單只是圍繞在氣管上的細胞，它也可以分泌許多的發炎物質，當作一個生物調控者。氣喘和肺部纖維化的疾病中，呼吸道的發炎反應扮演著重要的病理角色。在肺部纖維化的疾病中，thrombin 會從肺部受到傷害的血管及發炎的地方釋放出來。一般所知，所釋放出來的 thrombin 在形成血栓及維持血液平衡扮演著中心的角色外，它也會誘導許多趨化激素的釋放其中包括 IL-8/CXCL8，在肺部發炎反應扮演著重要的角色。但是 thrombin 導致肺部發炎反應的作用機轉至今並不十分清楚。在我們先前的研究顯示，thrombin 在人類肺部上皮細胞中，可經由 PKCα、c-Src 及 IKKα/β 的路徑來誘導 IL-8/CXCL8 的表現。然而經由 c-Src 媒介下游分子參與 thrombin 誘導 IL-8/CXCL8 的表現目前還不清楚。於是在本計劃中我們將進一步探討 c-Src 依賴下游的分子參與在 thrombin 誘導 IL-8/CXCL8 表現所扮演的角色。c-Src 為一個酪胺酸激，在誘導趨化激素轉錄的過程中扮演著重要的角色。再者，c-Src 也可以經由許多細胞訊息傳遞路徑包括 Shc/Raf-1/ERK 及 PI3K 來調控基因的表現，但何者貢獻在 thrombin 誘導 IL-8/CXCL8 表現並不清楚。我們的結果顯示，使用主要突變的 c-Src 載體(c-Src DN)抑制 thrombin 誘導 thrombin 誘導肺部上皮細胞 IKKα/β、NF-κB 及 IL-8/CXCL8 的活性。再者，thrombin 可依時間依賴方式增加 c-Src 在 Tyr416 位置磷酸化及其活性。希望能藉此計劃找出 thrombin 誘導 IL-8/CXCL8 表現的作用機轉，且能提供治療呼吸道疾病新的方向。以下為三年的主題及假說：主題 1 (第一年)：探討 c-Src 及 Raf-1 媒介 thrombin 誘導上皮細胞 IL-8/CXCL8 所扮演的角色假說 1：Thrombin 誘導肺部上皮細胞 IL-8/CXCL8 經由 c-Src 依賴 Raf-1 活化而來 1.1 測定 Raf-1 DN 在 c-Src 媒介 thrombin 誘導肺部上皮細胞 IL-8/CXCL8 的作用 1.2 利用 thrombin 誘導 Raf-1 磷酸化及活性是經由 c-Src 依賴的路徑而來 1.3 探討 c-Src DN 及 Raf-1 DN 在 thrombin 誘導 IKKα/β 活性及 NF-κB 活性的作用主題 2 (第二年)：PI3K/Akt 參與 c-Src 媒介 thrombin 誘導肺部上皮細胞 IL-8/CXCL8 表現假說 2：c-Src 依賴 PI3K/Akt 活化媒介 thrombin 誘導 IL-8/CXCL8 表現 2.1 探討是否 c-Src 媒介 thrombin 誘導 IL-8/CXCL8 表現經由 PI3K/Akt 活化而來 2.2 探討 thrombin 誘導 PI3K 及 Akt 活性是否經由 c-Src 的作用而來 2.3 釐清 c-Src 媒介 thrombin 誘導 IKKα/β 及 NF-κB 活性是否經由 PI3K/Akt 活化而來主題 3 (第三年)：Shc 媒介 c-Src 依賴下游訊息路徑在 thrombin 誘導肺部上皮細胞 IL-8/CXCL8 表現假說 3：Shc 貢獻在 c-Src 媒介 thrombin 誘導肺部上皮細胞 IL-8/CXCL8 表現 3.1 c-Src 依賴 thrombin 刺激 IL-8/CXCL8 表現是藉由 Shc 活化而來 3.2 探討</p>		

是否 c-Src 誘導 Raf-1 及 PI3K/Akt 活化是經由 Shc 活化而來 3.3 釐清 c-Src 媒介 thrombin 誘導 IKK α / β 及 NF- κ B 活性經由 Shc 活化而來。

• 英文摘要

查無英文摘要