

• 計畫中文名稱	Cerebral Amyloid Angiopathy (樣澱粉腦血管病變)---樣澱粉誘發基質金屬蛋白酶-9 表現之轉錄機制		
• 計畫英文名稱	Transcription Mechanism of Amyloid Peptide-Induced MMP-9 Production		
• 系統編號	PC9708-0028	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC95-2314-B038-015-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	臺北醫學大學醫學科學研究所		
• 年度	96 年	• 研究經費	1201 千元
• 研究領域	臨床醫學類		
• 研究人員	林建煌		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	<p>樣澱粉 (Aβ)誘導腦部內皮細胞凋亡(cerebral endothelial cell, CEC)通常伴隨粒線體功能喪失，粒線體依賴性細胞凋亡路徑主要受到 Bcl-2 家族所調控。我們之前的研究發現 bcl-2 家族蛋白中，促進細胞凋亡蛋白 BH-3 only 次家族成員 Bim 蛋白會參與在樣澱粉 (Aβ)誘導腦部血管內皮細胞凋亡訊息路徑中。Aβ 誘導增加 bim 蛋白的表現的機轉可能是透過活化特定轉錄因子，在 bim 基因起始區段(promoter region)上已知具有多個轉錄因子的結合區域，這些轉錄因子包括 AP-1、SP1 以及 FKHRL1。我們最近的研究推測 Aβ 會透過轉錄因子 FKHRL1 轉錄活化 bim 的表現，然而 Aβ 是透過何種訊息傳遞路徑誘導 FKHRL1 的活化，目前仍不清楚，其機轉可能相當複雜且有其他轉錄因子的參與，我們初步實驗發現 FKHRL1 會和 IkappaB kinase (IKK)形成複合物而 IKK 可以磷酸化 FKHRL1 並抑制其活性。由此結果推測 IKK 可能負向調控 FKHRL1 的活性。此外，我們也發現 Aβ 會誘導 IKK 以及 FKHRL1 的去磷酸化，並造成 FKHRL1 的活化，本計畫的主要假說為樣澱粉 誘導 去活化使得轉譯因子 FKHRL1 去磷酸化和活化，進而增加 bim 表現並導致細胞凋亡。藉由此計畫的執行，將可進一步瞭解樣澱粉 轉譯增加 bim 的表現及造成腦內皮細胞凋亡的詳細作用機轉，並且發展出治療樣澱粉 誘發腦血管疾病的治療方針。主題 1：探討 IKK 的去活化及 FKHRL1 轉譯活性的增加在樣澱粉 誘導增加腦部血管內皮細胞(CEC)及星狀細胞(C6)bim 表現作用中所扮演的角色假說 1:樣澱粉 可以經由減低 IKK 活性使得 FKHRL1 活化而誘導增加 bim 的表現主題 2: 探討轉譯因子 FKHRL1 及 SP1 參與樣澱粉 誘導增加 bim 表現的轉譯調控機轉假說 2: 樣澱粉 透過不同機轉活化 FKHRL1 及 SP1 轉譯因子使得 bim 表現增加主題 3: 利用樣澱粉前驅蛋白(amyloid peptide precursor protein)過度表現轉殖鼠 (APPsw)建立之腦部樣澱粉病變動物模式探討 bim 表現增加在樣澱粉 誘導血腦障壁損傷以及出血性中風疾病中所扮演的角色假說 3: 在腦部樣澱粉病變動物模式中可發現腦部血管 bim 表現的增加會誘導出血性中風的發生</p>		
• 英文摘要	查無英文摘要		