# 結締組織生長因子刺激人類單核球提升 **CXCL8** 之分泌

# Investigation of components of vaccinia viral protein complex involved in virus entry


## 中文摘要

本篇論文主要的研究重點在於探討 Connective Tissue Growth Factor (CCN2/CTGF)和 Interleukin-8 (CXCL8/IL-8)兩者之間的關係，也就是希望可以定義出 CTGF 經由哪一條訊息傳遞路徑來引發 IL-8 proinflammatory chemokine 的產生進而造成先天免疫反應或是發炎反應。我們利用了酵素結合免疫吸附法(Enzyme-linked immunosobent assay；ELISA) 證實 CTGF 刺激會引發某些特定細胞 IL-8 分泌的提升。而此刺激可能作用於 mRNA level，而造成 IL-8 分泌的提升。利用 Real-Time qPCR，發現 IL-8 mRNA 表現量在細胞受到 CTGF 刺激後表現量會有所上升。利用三種 MAPK inhibitor，包括 SP600125 (JNK 抑制劑)、SB203580 (p38 抑制劑)、PD98059 (ERK 抑制劑)，發現在 SB203580 或是 SP600125 作用下對於 CTGF 造成的影響，不論是在 IL-8 protein level 或是 IL-8 mRNA level 都有一定程度的抑制效果，而 PD98059 則是效果不顯著，我們也就認爲 CTGF 很可能經由活化 p38 或是 JNK 來引發 IL-8 的表現提升，抑或是兩者都有參與其中。進一步利用 Western blot analysis 來實際觀察三種 MAPK，JNK、p38、ERK 的活化情形，發現 phospho-p38 的表現在 CTGF 刺激 60 分鐘達到最高而 phospho-JNK 則是在 CTGF 刺激 30 分鐘達到最高，而 phospho-ERK 則是未見其表現，證實了 CTGF 經由活化 JNK 及 p38 MAPK 而刺激人類 CD14+單核球細胞分泌 IL-8。利用 Chromatin Immunoprecipitation 證實轉錄因子 AP-1 及 NF-κB 會參與 CTGF 所引發 IL-8 分泌的提升。因此我們確定 CTGF 會經由活化 p38 及 JNK MAPK 進而使得轉錄因子 AP-1 及 NF-κB 結合至 IL-8 gene promoter 而引發 IL-8 分泌的提升。

## 英文摘要

Connective tissue growth factor (CTGF), a secreted protein that modulates the fibrosis, cell adhesion, cell migration, differentiation, proliferation, angiogenesis behavior of certain cells. However, the effect of CTGF on cytokine secretion in human CD14+ monocytes is mostly unknown. Here we found that CTGF increased the secretion and expression of IL-8 (Interleukin-8) in human CD14+ monocytes. Transcriptional inhibitor (Actinomycin D) inhibited the CTGF-induced secretion of IL-8 of human CD14+ monocytes. JNK MAPK kinase inhibitors (SP600125) and p38 MAPK kinase inhibitors (SB203580) both inhibited the CTGF-induced secretion of IL-8 in human CD14+ monocytes. CTGF stimulation increased the phosphorylation of JNK and p38. In addition, we used Chromatin Immunoprecipitation to observe transcription factors AP-1 and NF-κB both binds to IL-8 gene promoter. Taken together, our results

indicated that CTGF enhances the secretion of IL-8 of human CD14+ monocytes through the JNK, p38, AP-1, and NF-κB signal transduction pathway.