

• 計畫中文名稱	氧化性膽固醇促進血管新生及其作用機制之探討		
• 計畫英文名稱	Mechanisms of Oxysterols Induced Angiogenesis in vitro and in vivo		
• 系統編號	PC9408-1227	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC94-2320-B038-027	• 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	9408 ~ 9507
• 執行機構	台北醫學院藥學系		
• 年度	94 年	• 研究經費	989 千元
• 研究領域	藥學		
• 研究人員	鄭幼文		
• 中文關鍵字	心血管疾病; 氧化膽固醇; 血管新生; 粥狀動脈硬化; 內皮細胞		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	我們已初步發現某些氧化性膽固醇會誘導正常內皮細胞促進管柱形成 (tube formation), 以及增加金屬基質蛋白 MMP-2 酵素活性。此外我們亦發現這些氧化膽固醇皆可增加一些促細胞生長之調節蛋白, 例如 MAPK signaling 中之 ERK 的磷酸化, 內皮細胞一氧化氮合成酶之磷酸化 (p-1177) 以及 nitric oxide 之生成等。 Angiogenesis 是一個很複雜的生理過程, 這過程包括內皮細胞增殖、遷移和分化。整個 Angiogenesis 是由 Angiogenic 誘發劑和抑制劑兩者之間劑量來抗衡: 當 Angiogenic 誘發劑劑量上升、抑制劑劑量下降或是兩者同時發生時, 會引起 Angiogenesis 的發生。因此利用瞭解 Angiogenesis 調控之分子機制將有助於治療其他因 Angiogenesis 失控的疾病包括腫瘤。我們將分成三年來證實氧化膽固醇與血管新生的關係, 以及其作用機制與尋求預防之方法。 第一年, 我們將證實 oxysterols 在 basement membrane breakdown 上所導致的影響。一些 proteolytic enzymes 將會被評估, 如 PA system (plasminogen activators system) 以及 MMP family 等。除了 MMPs 外, 我們也將證實 oxysterols 在 endothelial cells migration 與 proliferation 上所導致的影響: 以 MTT assay, 3H-thymidine incorporation assay 來評估 oxysterols 在 HUVECs and ECV304 cells proliferation 上的影響。同時細胞內訊息傳遞有許多平行且相互影響的途徑, 因此 以下的 angiogenic mediators 皆會列入評估之項目, 其中包括 VEGF, PDGF, TNF-α, TNF-β, IL8, COX-2, Angiogenin, E-selectin, Nitric oxide, Ang-1 等。 第二年, 將著重在細胞粘附因子, 以及生理現象的探討。細胞侵略、轉移與增生的過程除了血管新生酵素以及他們的接受器之外, 另還有一系列的黏附因子參與在其中。此外, 於血管新生的後期, 包括血管環 (capilly loop) 的建構以及內皮細胞極性 (polaring) 的決定都需要 lumen 的形成。細胞的黏附因子(adhension molecules) 可分成四個家族。分別是(1) Selectins family (2) immunoglobulin supergene (3) Cadherins (4) integrins。此外, VCAM-1 (vascular		

	cell adhesion molecules-1) 已證實可誘發細胞走向血管新生。因此這些黏附因子皆會被評估其是否參與了氧化膽固醇誘發之血管新生作用。此外,血管新生的生理特性:如管柱的形成 (tube formation)、遷移 (migration)與傷害再生 (wound healing)，以及血管新生的病理現象，最終的 tumour 的形成都將列入第二年的研究重點。 第三年，當氧化膽固醇與血管新生之關係確立後。針對其作用機制來找尋抑制劑，以達到預防或治療的方法將是對此新病因最迫切需要的研究。在血管新生的每一個步驟皆已有特異的抑制劑發展來介入其生成，進而達到治療固態腫瘤的目的。我們也將利用不同作用的抑制劑來探討其對氧化膽固醇所誘發之血管新生在 (HUVECs) 以及癌性細胞株 (ECV304) 上的影響。並探討其中所牽涉的藥理作用機轉。並藉以評估將來在粥狀動脈硬化或癌症等相關疾病引起血管新生的治療可能性。
• 英文摘要	查無英文摘要