



**姓名：許先業**

**學歷：**

國立台灣大學農業化學系 (1971-1975)

康奈爾大學博士 (1980-1984)

**現職及經歷：**

國立陽明大學醫學生物技術研究所教授

國立陽明大學醫學生物技術研究所副教授

康奈爾大學醫學院助理教授

康奈爾大學醫學院博士後研究

麻省理工學院博士後研究



## 著作名稱：

1. Hsien-Yeh Hsu and Yuh-Ching Twu. Tumor necrosis factor-alpha-mediated protein kinases in regulation of scavenger receptor and foam cell formation on macrophage. *Journal of Biological Chemistry*, 275: 41035-41048, 2000.
2. Hsien-Yeh Hsu, Show-Lan Chiu, Meng-Hsuan Wen, Kuo-Yen Chen and Kuo-Feng Hua. Ligands of macrophage scavenger receptor induce cytokine expression via differential modulation of protein kinase signaling pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 276: 28719-28730, 2001.

3. Hsien-Yeh Hsu and Meng-Hsuan Wen. Lipopolysaccharide-mediated reactive oxygen species and signal transduction in the regulation of IL-1 gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 277: 22131-22139, 2002.

## 中文簡介：

我在過去幾年中從事的研究主題之一為巨噬細胞的免疫功能之細胞訊息傳導及生物特性。在這一段時期中，我們有兩個主要而具意義的發現。其一為研究巨噬細胞(macrophage)的清除接受體(macrophage scavenger

ger receptor, MSR)，其中包括人類動脈血管粥狀硬化的病理機制。在血管粥狀硬化的發展過程中，吾人發現來自血液中的單核球細胞(monocyte)分化成巨噬細胞。而後，巨噬細胞因不正常之脂類代謝物的堆集，進而由巨噬細胞蛻變成脂泡細胞(foam cell)。這兩類細胞大量地表達巨噬細胞清除接受體(MSR)，而不正常地結合、內質化(internalize)氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OxLDL)，進而造成脂泡細胞的聚積在血管粥狀硬化的病灶處而造成血管粥狀硬化斑塊。在分析血管粥狀硬化的病灶處(atherosclerotic lesion)的組成份，其中以OxLDL佔大部份，OxLDL被認為在血管硬化的病變上扮演了重要的角色。我們首先建立了巨噬細胞的清除接受體之細胞訊息傳導。我們更進一步展示巨噬細胞清除接受體誘導產生出與發炎相關的細胞激素，例如第一白細胞介素(IL-1)和腫瘤壞死因子(TNF)，這些都和巨噬細胞調控動脈血管粥狀硬化及免疫功能息息相關。

另一研究領域是研究 toll-like receptors，此接受體是內毒素(lipopolysaccharide, LPS, endotoxin)的接受體之一，與巨噬細胞的多種免疫功能相關。初步的我們闡述內毒素引發的腫瘤壞死因子調控與動脈血管粥狀硬化相關的基因之細胞及分子機制。其中我們研究腫瘤壞死因子調控之細胞訊息傳導，例如不同種類的蛋白激化酶(protein kinases)、mitogen-activated protein kinases 等等在控制不同基因的轉錄及轉譯之層面和脂泡細胞的產生。進一步我們研究 toll-like receptors在巨噬細胞中免疫功能及角色，我們分析內毒素與 toll-like receptors 結合時產生的活性氧族群及調控第一白細胞介素的細胞訊息傳導。目前使用由中草藥分離出的

多醣類，我們研究巨噬細胞表面的蛋白作為暫定的接受體，而刺激出與免疫相關的激素：第一白細胞介素、腫瘤壞死因子、第六白細胞介素。

雖然巨噬細胞之生物學已研究多年，但是在與其他B、T免疫細胞相比較之下，我們對巨噬細胞與人類疾病及免疫相關之細胞訊息傳導的細胞及分子機制不甚了解。我們知道巨噬細胞在人類免疫系統的初期擔任了重要的角色及功能。我們將繼續努力研究巨噬細胞相關的接受體所調控人類疾病及不正常的細胞訊息傳導。額外的我們將研究巨噬細胞相關的接受體在與中草藥的分子機制。

## 評審簡評：

許先業博士長期研究 macrophage 的訊息傳遞途徑(signal transduction pathway)。雖然訊息傳遞在 lymphocytes 的研究很多，但在 macrophage 卻不十分清楚。而 macrophage 在 innate immunity 扮演很重要的角色，了解它的訊息傳遞途徑是非常必要的。

許博士尤其對 macrophage scavenger receptor(MSR)在 human atherosclerosis 的病變所扮演的角色有興趣。過去三年，他在此研究主題有非常傑出的成果，包括細菌的 LPS 誘導 TNF 產生，而 TNF 在 macrophage 調控 MSR 表現之訊息傳遞途徑，及 MSR ligand 和細菌的 LPS 誘導 IL-1 產生之訊息傳遞途徑。此研究成果對於 macrophage 因抗菌而引起的 tissue damage 的機轉及治療 atherosclerosis 藥物的開發很有幫助。

綜合言之，其研究成果皆是相當重要、有原創性、有深度而完整的，是年輕一代的傑出研究人員，未來應能在此領域繼續有傑出的貢獻。