

• 計畫中文名稱	在 NRK49F 腎臟間質纖維母細胞中丹參酮 IIA 抑制高濃度葡萄糖所誘導骨橋素表現的機制		
• 計畫英文名稱	The Inhibitory Effect of Tanshinone IIA on Osteopontin Expression in High Glucose-Stimulated NRK49F Cells		
• 系統編號	PC9508-0636	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC95-2314-B038-036	• 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	9508 ~ 9607
• 執行機構	台北醫學院醫學系		
• 年度	95 年	• 研究經費	1040 千元
• 研究領域	臨床醫學類		
• 研究人員	陳作孝		
• 中文關鍵字	骨橋素; 丹參酮 IIA; 訊息傳遞; 糖尿病腎病變		
• 英文關鍵字	--		

• 中文摘要

骨橋素(osteopontin)約十餘年前首先發現於骨骼細胞，與蝕骨活性(osteoclastic activity)有關。後來發現它廣泛存在於很多組織，其功能也非常多樣化，和發炎、細胞黏結、細胞的移動甚至腫瘤生成、保護細胞不受凋亡等作用均有關。骨橋素也存在於腎臟，雖正常腎臟表現的量很低，可是在 IgA nephropathy, DM nephropathy 等多種腎臟病，骨橋素的表現會大幅升高，可能和腎臟纖維化症的病因學有關；剛於本月份舉行的美國腎臟醫學年會中即有多篇針對骨橋素為腎臟纖維化症治療靶標的初步研究報告。Tanshinone IIA 是一種萃取自丹參(Salvia miltiorhiza)的 direrpene。去年的國科會計畫中我們發現丹參酮 IIA 可有效的抑制細菌脂多糖(簡稱 LPS)所誘導的一氧化氮合成及環氧-2(簡稱 COX-2)的表現，其機制為增加細胞反應性含氧物種(簡稱 ROS)，再透過 PI 3-kinase 的路徑誘導鐵血素氧-1(HO-1)的表現。HO-1 可催化一氧化碳的產生而最終抑制 COX-2 的表現。最近我們進一步發現丹參酮 IIA 可以藉著抑制 NF-kB 而抑制 LPS 和 PMA 所誘導的 MMP-9 基因表現及 MMP-9 活性。由於抑制 NF-kB 的藥物 (PDTC)被證實可以壓制腎臟病時骨橋素的表現，很可能丹參酮 IIA 也可以藉著抑制 NF-kB 而抑制糖尿病腎臟纖維化症。我們初步以 NRK49F 腎臟間質纖維母細胞的實驗顯示，高葡萄糖濃度(25mM)可以誘導骨橋素的表現，而此一效應可被丹參酮 IIA 所抑制。我們擬進一步研究其機制，我們研究的重點如下：(1) 探討高葡萄糖濃度(25mM)誘導骨橋素表現的機制：在高葡萄糖濃度下細胞可以進行 polyol pathway，並消耗 NADPH 降低細胞內還原型 glutathione(GSH) 的量、增加 NADH、ROS 及三碳糖和 methylglyoxal 或 deoxyglucosone 等毒性物質的產生。Methylglyoxal(MGO)或 deoxyglucosone 又可和蛋白質反應形成 AGEs 而和糖尿病併發症有關。我們將研究上述代謝中間產

物如 MGO、ROS 等對骨橋素表現的影響，及其細胞內之訊息傳遞機制。(2) 探討丹參酮 IIA 是否能抑制高葡萄糖或 methylglyoxal 所誘導的骨橋素表現，以及血紅素氧合.-1 (HO-1)在此效應中所扮演的角色：我們將繼續使用 NRK49F 腎臟間質纖維母細胞探討丹參酮 IIA 是否能抑制骨橋素的表現。我們也擬進一步探討血紅素氧合.-1(HO-1)在丹參酮 IIA 抑制骨橋素表現所扮演的角色，以及增加或移除一氧化碳(CO)對丹參酮 IIA 抑制高糖所誘導的骨橋素表現有何影響。(3) 研究 NF- B 及其他和炎症反應有關的訊息傳遞路徑所扮演的角色。在丹參酮 IIA 抑制骨橋素表現中所扮演的角色：我們也將探討丹參酮 IIA 抑制骨橋素表現是否經由抑制 NF- B 路徑。我們將探討丹參酮 IIA 是否抑制高糖所引起的 I κ B 的磷酸化、I κ B 的降解、p65 NF-kB 是否轉位至細胞核、以 EMSA 證實 p65 NF-kB 是否與 DNA 粘結，並以 reporter gene 探討丹參酮 IIA 對骨橋素表現的調控，我們也將探討和炎症反應有關的 ERK、JNK、p38MAPK 路徑所扮演的角色。

• 英文摘要

查無英文摘要