• 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爲腎臟 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，其機制爲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 及三碳醣和 methylglyoxal 或 deoxyglucasone 等毒性 物質的產生。Methylglyoxal(MGO)或 deoxyglucasone 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 IkB 的磷酸化、IkB 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