

• 計畫中文名稱	瘦體素誘發鼠心臟重塑的分子機制		
• 計畫英文名稱	Molecular Mechanism(s) of Leptin-Induced Cardiac Remodeling		
• 系統編號	PC9508-0628	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC95-2314-B038-024-MY3	• 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	934 千元
• 研究領域	臨床醫學類		
• 研究人員	鄭志鴻		
• 中文關鍵字	瘦體素; 內皮素; 心臟細胞肥大; 心臟纖維化; 訊息傳遞;		
• 英文關鍵字	--		

• 中文摘要

瘦體素 (leptin) 是一種由 169 個胺基酸所組成的蛋白質，由脂肪組織合成，主要作用在下視丘以抑制食慾，並可增加能量消耗，藉此維持身體脂肪含量。除了能量的攝取與消耗的調節外，瘦體素亦參與心血管系統之調控，細胞培養的實驗結果進一步發現瘦體素有誘發鼠心臟細胞肥大的作用，然而其作用的相關細胞分子機轉，目前尚不是很清楚。內皮素，為目前已知具有強力促進血管收縮作用的內生性物質，它除了與高血壓及冠狀動脈硬化的形成有關之外，還會造成心臟細胞的肥大作用，然而有關瘦體素與內皮素兩者之間，在心臟細胞作用的交互關聯性，就目前已知尚不是很清楚。經由報告基因轉染入細胞的研究方法，已知內皮素基因啟動區上存在著活化蛋白-1 (activator protein-1; AP-1)轉錄因子的結合部位，而瘦體素經由活化細胞內訊息傳遞的機轉(如胞外訊號調節激酶路徑)，具有影響細胞內 AP-1 的生成及結合親和力的作用，是以瘦體素經由增加細胞內 AP-1 的生成，再輾轉於基因轉錄的層面上，可能可以進一步活化內皮素的基因表現。最近的研究報告：於培養的心臟細胞的研究觀察，發現瘦體素確實會誘發內皮素的生合成；此外瘦體素造成心臟細胞肥大的作用，亦與內生性的內皮素有關。由以上的研究報告可推論：於心臟細胞，瘦體素經由增加細胞內 AP-1 的生成，再輾轉於基因轉錄的層面上，可能可以進一步活化內皮素基因表現的假設是可以成立的，然而目前在心臟細胞，有關瘦體素對內皮素基因表現的直接作用，及其作用的細胞內訊息傳遞的機轉，亦或導致心臟的重塑，目前都不是很清楚。在本計劃中，我們欲瞭解在心臟細胞及心臟纖維細胞，內皮素接受器的拮抗劑，是否可對抗瘦體素的造成心臟細胞肥大及心臟纖維細胞增生，另瘦體素是否會直接活化內皮素基因的表現，及其作用的細胞內訊息傳遞的機轉。應用培養之鼠心臟細胞及心臟纖維細胞在瘦體素作用下探討：(1) 經由報告基因轉染入細胞的研

究方法,確定內皮素接受器的拮抗劑,是否可對抗瘦體素的活化心臟 細胞肥大相關基因-蛋白質重鍊基因的表現以及細胞內蛋白質的合成; (2) 經由酵素連結免疫吸 附分析法、北方氏點墨法及報告基因轉染入細胞的研究方法,確定瘦體素是否會直接活化內皮素 基因的表現; (3) 探索瘦體素活化內皮素基因表現其細胞內的訊息傳遞的機轉; (4) 決定瘦體素 誘發內皮素基因表現,於基因啓動區上的正向活化之序列。並使用老鼠動物模式,以慢性(2 禮 拜)皮下注射瘦體素,觀察是否引發活體心臟肥大或心室血管周圍纖維化,並評估施打白蘆藜 醇等抗氧化物是否可以抑制瘦體素所引發心臟的重塑。

• 英文摘要

查無英文摘要