• 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,爲目前已知具有強力 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,已知內皮素基因啓動區上存在著活化 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(如胞外訊號調節激脢路徑),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，並評估施打白蘆黎 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