

• 計畫中文名稱	高醣終產物-羧甲基離氨基酸引發胰臟 Beta 細胞粒線體功能損傷及細胞死亡		
• 計畫英文名稱	Induced Mitochondrial Dysfunction and Cell Death of Pancreatic Beta Cells by Nε-(Carboxymethyl) Lysine		
• 系統編號	PC9508-1673	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC95-2320-B038-026	• 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	台北醫學院醫事技術系		
• 年度	95 年	• 研究經費	874 千元
• 研究領域	醫學技術, 基礎醫學類		
• 研究人員	高淑慧		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		

• 中文摘要

在 Type I 及 Type II 糖尿病皆發現 細胞有持續漸進性的破壞。尤其在 Type II 糖 尿 病 的 發 展 可 以 發 現 與 細 胞 mass loss 有 關 ， 細 胞 的 凋 亡 被 證 實 與 cell mass 的 減 少 為 最 主 要 的 因 素 。 而 造 成 細 胞 凋 亡 的 訊 息 分 子 機 制 仍 未 確 認 ， 粒 線 體 的 功 能 缺 損 (mitochondrial dysfunction) 被 認 為 是 細 胞 凋 亡 的 主 要 因 素 ， 當 細 胞 ATP 含 量 不 足 造 成 細 胞 所 製 造 及 分 泌 的 胰 島 素 不 足 。 當 細 胞 所 分 泌 的 胰 島 素 在 絕 對 量 或 相 對 量 不 足 ， 而 使 得 體 內 血 糖 濃 度 居 高 不 下 。 糖 尿 病 患 長 期 處 於 高 血 糖 的 環 境 下 ， 容 易 引 發 葡 萄 糖 自 動 氧 化 (autoxidation) 與 蛋 白 質 醣 化 (glycation) 。 在 糖 尿 病 及 老 化 的 過 程 中 ， 高 度 醣 化 終 產 物 被 證 實 其 扮 演 了 抑 制 細 胞 生 長 、 分 化 及 機 能 的 角 色 。 高 醣 終 產 物 (Advanced glycation end products, AGEs) 是 蛋 白 質 或 脂 質 經 過 非 酵 素 參 與 之 醣 化 作 用 (non-enzymatic glycosylation) 及 氧 化 作 用 ， 所 形 成 的 最 終 物 質 。 在 生 物 體 內 以 羧 甲 基 離 氨 基 酸 Nε-(carboxymethyl) lysine (CML) 及 carboxyethyl lysine (CEL) 為 主 要 的 形 式 。 由 先 前 的 文 獻 指 出 ， 葡 萄 糖 自 動 氧 化 與 蛋 白 質 醣 化 的 過 程 中 ， 使 得 CML 長 期 累 積 在 組 織 中 ， 並 與 慢 性 及 退 化 性 疾 病 有 關 。 CML 被 認 為 是 導 致 糖 尿 病 一 些 併 發 症 的 形 成 有 關 ， 如 動 脈 硬 化 (atherosclerosis) 、 腎 臟 病 變 、 慢 性 發 炎 。 本 研 究 主 要 假 設 為 CML 會 引 發 粒 線 體 功 能 缺 損 進 而 促 使 β 細 胞 細 胞 凋 亡 。 我 們 選 用 insulin-secreting RINm5F 作 為 細 胞 模 式 ， 並 以 0.3 M 至 30 MCML 不 同 劑 量 處 理 。 我 們 將 針 對 三 個 主 題 探 討 CML 對 β 細 胞 的 影 響 。 首 先 ， CML 是 否 會 引 發 粒 線 體 的 功 能 缺 損 ? 我 們 將 探 討 CML 對 粒 線 體 能 量 生 成 及 mtDNA 基 因 恆 定 及 完 整 性 (mtDNA stability and integrity) 及 β 細 胞 胰 島 素 的 製 作 及 分 泌 的 功 能 的 影 響 。 其 次 探 討 CML 是 否 β 細 胞 細 胞 凋 亡 ? 我 們 擬 分 析 細 胞 死 亡 模 式 及 其 分 子 調 控 路 徑 。 而 後 我 們 將 探 討 CML 引 發 細 胞 內 所 引 發 oxidative stress 及 carbonyl

stress 是否對 β 細胞粒線體功能內的細胞分子產生修飾(modification)? 此修飾作用是否成爲造成 β 細胞內的引發粒線體功能缺損進而促使 β 細胞細胞凋亡的 主要因素?由初步結果顯示當 細胞經 CML 3 M 處理後,發現造成 ATP 含量減少到對 照組的 $61.2 \pm 8.11\%$, 細胞存活率明顯下降到 $75 \pm 6.31\%$ 。 細胞經 CML 處理後,ROS 的產量比對照組增加 $39.9 \pm 4.7\%$, 表示會產生氧化傷害,並影響粒線體 ATP 的生合 成,顯示粒線體功能會受高醣環境影響造成缺損。在未來的實驗中,希望能進一步 確認粒線體功能受到高醣的損害,希望更進而檢測粒線體的呼吸速率,膜電位改變, 粒線體基因是否因此產生拷貝數的變化及發生突變。並探討其所引發的傷害及細胞 死亡其可能的分子調控機制。

• 英文摘要

查無英文摘要