• 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 的減少爲 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)被認爲是 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)爲主要的形 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 被認爲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。本研究主要假設爲 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 作爲細胞模式，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 ± 8.11%，細胞存活率明顯下降到 75 ± 6.31%。 細胞經 CML 處理後，ROS 的產量比對照組增加 39.9 ± 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