• 計畫中文名稱	酒精誘發肝纖維化機制探討及類黃酮之抑制角色		
• 計畫英文名稱	Study on the Mechanisms of Alcohol-Induced Liver Fibrosis---Inhibitory Role of Flavanones		
• 系統編號	PC9408-0452	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC94-2314-B038-060	• 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	9408 ~ 9507
• 執行機構	台北醫學院內科		
• 年度	94 年	• 研究經費	705 千元
• 研究領域	臨床醫學類		
• 研究人員	林時宜,何元順		
• 中文關鍵字	肝臟纖維化; tissue transglutaminase; 酒精; 類黃酮; NF-κB		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	癌症是台灣十大死因的第一位，其中肝癌所造成的死亡人數高居第一位，而重度肝纖維化(肝硬化)又是造成肝癌的重要因素，因此探討肝纖維化的機制進而達到預防肝癌發生則成爲相當重要的課題。肝臟纖維化的發生和細胞外基質分子的合成與分解失去平衡有關，其中 tissue transglutaminase (tTG)扮演一個非常重要的角色。(tTG)是一個 Ca2+-dependent 的酵素，藉由催化 protein-protein 間 cross-linking，增加它對 proteolytic degradation 的抗性，但過量的 cross-linking 則使組織自我修復的功能喪失，導致細胞外基質不可逆堆積而使肝臟發生嚴重的纖維化。酒精已被認爲是導致肝纖維化的重要原因，所以在第一年的研究中我們想利用這個模式去研究酒精在人類肝癌細胞株中是否調控 tTG 的表現而造成肝纖維化及探討其機制。我們初步發現在酒精刺激下只有 Hep3B 細胞被誘發 tTG mRNA 的表現。我們也進一步發現，酒精誘發 tTG 的表現是透過 ERK 及 NF-κB 的訊息傳遞路徑來調控。接下來我們想找尋阻斷酒精誘發 tTG 表現的物質。由於酒精造成纖維化的發生部分可能和氧化壓力大而產生自由基有關，我們已知由台灣蜂膠所純化之類黃酮，具有抗氧化、抗癌、抗發炎等功效，所以我們進一步探討類黃酮是否可以抑制由酒精所誘導的 tTG 表現及活性，並抑制 NF-κB p65 subunit 轉位到核裡的能力。另外，也探討類黃酮是否可以抑制酒精所誘發之 ERK 的磷酸化現象。在第二年的研究中希望以老鼠實驗觀察類黃酮是否可抑制由 Thioacetamide 或由 CCL4 及酒精共同作用下所誘導的肝臟纖維化及肝臟細胞 tTG activity 表現。由所得到之結果，希望能有助於瞭解肝臟纖維之機轉而進一步能達到預防肝臟纖維化及肝癌的目標。		
• 英文摘要	查無英文摘要		