• 計畫中文名稱	戴奧辛引發人類滋養層細胞缺氧及細胞功能缺損之分子機制		
• 計畫英文名稱	Molecular Identification of the Induced Hypoxia and Cellular Dysfunction in TCDD-Treated Trophoblastic Cells		
• 系統編號	PC9408-1228	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC94-2320-B038-028	• 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	台北醫學院生物醫學技術研究所		
• 年度	94 年	• 研究經費	577 千元
• 研究領域	醫學技術, 基礎醫學類		
• 研究人員	高淑慧,曾啓瑞		
• 中文關鍵字	TCDD; 胚胎滋養層細胞; 缺氧因子; 氧化性自由基; 細胞凋亡		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	戴奧辛(dioxin)爲環境污染物因具高毒性及廣泛性，已經被許多國家列爲人類確定致 癌物。由戴奧辛所引發的人類生殖系統的相關疾病有日漸增加的趨勢，如子宮內膜異位 症及著床前後的受精卵流失被認爲與戴奧辛的傷害有關。戴奧辛其結構和荷爾蒙相似， 可嚴重影響人體的新陳代謝， 干擾荷爾蒙的平衡等稱爲荷爾蒙干擾物(hormone disruptor)。在懷孕婦女，常發現戴奧辛會增加胚胎流產及胎兒過小的機率。本計畫以人 類胚胎滋養層細胞爲細胞模式，研究 TCDD 對胎盤細胞調控的影響及其可能對胚胎所引 發的傷害。由初期研究結果顯示，經 TCDD 處理人類胚胎滋養層細胞會引發細胞產生缺 氧(hypoxia)，同時細胞內有大量 reactive oxygen species (ROS)產生及胚胎滋養層細胞凋 亡。細胞中的氧化性傷害隨 TCDD 的劑量增加。如 DNA 氧化損傷的分子標記-8-羥基去 氧鳥糞嘌呤(8-hydroxy-2』-deoxyguanosine) 及脂質過氧化物(lipid peroxide)皆呈現增加的 情形。此外，在戴奧辛 48 小時刺激下，人類胚胎滋養層細胞粒線體 DNA 7599bp 斷損 突變(deletion)增加及粒線體 DNA 拷貝數(copy number)的減少爲 38%。此外，在戴奧辛 處理細胞凋亡率增加,但卻增加處理後存活細胞 invasion 的能力。我們進一步分析基因表 現的變化，戴奧辛刺激可誘發人類滋養層細胞產生缺氧誘發因子-1(HIF-1α)大量表現。 綜合上述結果，我們初步證實 TCDD 可經由引發細胞缺氧及氧化性傷害並造成粒線體功 能缺損而促使人類胚胎滋養層細胞凋亡。本研究計畫擬進一步探討戴奧辛引發細胞缺氧 及氧化性傷害其分子訊息機制，並且分析當人類胚胎滋養層細胞若長期缺氧對胎盤發育 及胎兒-母體血液供應並胚胎細胞生長的影響，並分析影響胎兒存活及發育的主要因子 如氧氣的供應、醣類的使用及運輸，以及 human chorionic gonadotropin 的分泌。我們計 畫以 Wortamnin, Ly294002 抑制劑此來研究 PI 3-K/PDK-1/ Akt 訊息傳遞路徑對 HIF1- 基因之表現關聯性。或以 PD98059 及環境荷爾蒙來分析 MEK signaling pathway 是否參 與 HIF1- 基因表現之		

	調控。此外並且探討其是否促使細胞變爲 tumor-like 或與 gestational trophoblastic disease 的相關性。企望藉由對釐清細胞傷害其分子機制及訊息傳遞路徑的 釐清，有助於尋找減緩傷害的治療方法，增加胎兒正常的存活率。
• 英文摘要	查無英文摘要