

• 計畫中文名稱	鎘對腎間質細胞之毒性研究---粒線體、內質網及 DAP 激酵素之探討		
• 計畫英文名稱	--		
• 系統編號	PC9408-2015	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC94-2320-B038-054	• 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	台北醫學院生物化學科		
• 年度	94 年	• 研究經費	850 千元
• 研究領域	基礎醫學類		
• 研究人員	施純明		
• 中文關鍵字	鎘; 鈣; 粒線體; 內質網; DAP 激.; 細胞凋亡		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	<p>鈣離子是人體中最豐富的陽離子，細胞質中鈣離子濃度(約 100 nM)會藉由數個胞器 的調控來維持平衡，當其濃度過高時，會造成粒線體傷害，繼而釋放細胞凋亡因子，最後導致細胞死亡。內質網是細胞中蛋白質成熟過程的重要胞器，同時也是細胞內鈣離子 的主要屯積處，已有文獻証實鈣離子的失衡會導致內質網壓力，進而活化 caspase 或 calpain，最終導致細胞凋亡，而內質網在重金屬鎘所導致的細胞毒性機制中所扮演的角色仍有待確立。粒線體是細胞能量中心，但在生成 ATP 的同時也伴隨著活性氧分子(ROS) 的產生，文獻探討指出，粒線體中鈣離子過量累積會藉由活化 TCA cycle，增加電子傳遞鏈作用，產生過多的 ROS，進而導致粒線體傷害，使細胞凋亡，本研究室已証實重金屬鎘會產生粒線體傷害，增加 ROS 表現，最後導致細胞死亡，但是粒線體中鈣離子濃度變化對重金屬鎘毒性的重要性仍不清楚。鎘是環境污染物，其進入人體後會累積於腎臟，並導致蛋白尿、腎絲球過濾失常、腎結石的現象，DAPK(death-associated protein kinase) 為 calcium/calmodulin-dependent serine/threonine kinase，動物模式研究証實其表現量與腎病變程度成正比。因此本計劃擬以腎間質細胞(measngial cells)為模式，探討鎘腎毒性中鈣離子所扮演的角色，以瞭解胞內鈣離子的濃度變化與內質網和粒線體間的關聯性。本計劃將檢測鎘對腎間質細胞的毒性及其所造成的細胞死亡型式，並以選擇性的鈣離子染料 Fluo-3 AM，以 flow cytometry 偵測細胞內鈣離子濃度變化，輔以 confocal microscopy 來偵測粒線體和內質網中的鈣離子變化，並且利用內質網和粒線體上鈣離子通道的阻斷劑，以釐清內質網和粒線體之間鈣離子通路在鎘毒性上扮演角色。此外，以 gene knock down 及 mutational analysis 說明 DAPK 之重要性。本計畫之執行有助於瞭解鈣離子在重金屬鎘所導致的腎細胞毒性中所扮演的角色和調控機制。</p>		
• 英文摘要	查無英文摘要		

