

• 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 劑 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		

