• 計畫中文名稱	Propofol 調控肝臟細胞細胞支架聚合和 P450 2B6 基因表現之研究(I)		
• 計畫英文名稱	Regulatory Effects of Propofol on Hepatocyte Cytoskeleton Polymerization and P450 2B1 Gene Expression (I)		
• 系統編號	PC9408-0426	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC94-2314-B038-019	• 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	台北醫學院醫學系麻醉科		
• 年度	94 年	• 研究經費	857 千元
• 研究領域	臨床醫學類, 生物技術		
• 研究人員	陳大樑		
• 中文關鍵字	Propofol；肝臟細胞；細胞支架；共軛焦顯微鏡；細胞色素 P450 表現		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	麻醉藥物的代謝主要是靠肝臟細胞色素 P450 單氧酵素系統(Cytochrome P450 monooxygenase system) 的多種同型酵素(Isozymes) 對於受質(Substrates) 之特異性 (Specificity) 結合關係， 進行各種化學分解反應， 以達到活化(Activation) 或去活化 (Inactivation) 的酵素功能。Propofol (此爲學名；結構名爲 2,6-雙異丙烷酚；商品名爲 Diprivan) 爲一油溶性製劑之靜脈麻醉劑，目前廣泛使用於麻醉誘導，以及持續性維持麻醉之用。其藥 物動力學有諸多優點，包括高脂溶性，廣泛再分佈於各組織，及其可預期之作用和藥效時間， 使得它普遍地被使用於各種手術，並可配合不同長短時間的需求。Propofol 主要的代謝產物， 是形成去活化之葡萄糖.酸(glucuronide) 結合物，及其相對之對苯三醇化物(quinol) (2,6- 雙異丙烷酚-1.4-對苯三醇)，而所依賴之代謝酵素，即是細胞色素 P450 單氧酵素系統。如有 其他需要靠此酵素群代謝之臨床藥物或外來物，同時給予病患時，則理論上無可避免地將會 與 Propofol 產生藥物動力學上之干擾。過去數年來，本研究室持續對於細胞色素 P450 的代謝功能及麻醉藥物 propofol 的交互 作用，進行動物及人類肝、腎細胞之研究，使用酵素學(Enzymology) 及生化的方法探討藥 理學的領域。在人類肝臟中，細胞色素 P450 2B6 已被證實是主要代謝 propofol 成 4-OH-propofol 的同型酵素。而本實驗室亦進一步證實在大鼠(rat)肝臟中，細胞色素 P450 2B1/2 是主要參與代謝 propofol 成 4-OH-propofol 的同型酵素。細胞色素 P450 酵素群對於外 來物及麻醉藥物的代謝，主要是在細胞質的內質網(Endoplasmic reticulum, ER) 進行，然而 外來物與藥物是藉由何種路徑及方式，由細胞膜傳送至內質網中的酵素進行代謝，以及與其 他胞器，如高基氏體(Golgi apparatus) 甚至與細胞核膜之間，細胞支架(Cytoskeleton) 的運 送和扮演的角色，尚不清楚。近來一些研究發現，當細胞支架受到調控後，會影響特定基因 包括細胞色素 P450 的表現，且此一調控機轉和 glucocorticoid receptor (GR)、constitutive androstane receptor (CAR)		

	或 pregnane X receptor (PXR)的活化有關。本實驗室先期的研究結果 亦發現，propofol 能調控肝臟細胞的 F-actin polymerization 。所以，propofol 可能經由調控細 胞支架而去影響 P450 基因的表現。 近幾年由於共軛焦及雙光子雷射掃瞄顯微鏡(Confocal and/or two-photon laser scanning microscopy) 的發展，對活細胞的觀察拓展了嶄新的視野。本研究計劃嘗試以此開創性的研究 方法，探討在肝細胞培養系統中，1)細胞支架於細胞色素 P450 代謝 propofol 過程中可能扮 演之角色；2) propofol 對於肝臟細胞細胞支架可能造成的調控作用；3)細胞支架受到調控後，對於細胞色素 P450 基因表現的影響。藉此研究以釐清在肝臟細胞中，propofol 與細胞支架及 細胞色素 P450 間可能產生的交互作用。 本計畫爲三年期之連續研究計畫，以人類肝臟細胞株和初代培養(primary culture)的小鼠 肝臟細胞爲研究模式，第一年將在各種干擾細胞支架運送的藥理模式下，以共軛焦顯微鏡觀 察肝細胞 P450 酵素進行 in situ metabolism 產生之螢光產物的動態變化，用以評估細胞支架 的運送功能，對細胞色素 P450 代謝 propofol 可能扮演的角色。第二年則是以共軛焦顯微鏡 法探討 propofol 對細胞支架組成分子 F-actin 和 microtubule 聚合(polymerization)作用的影響， 並以分子生物分析技術研究其可能的作用機轉，包括 α-, β-actin 和 tubulin 的基因表現探討。 第三年則是研究細胞支架受到調控後，是否會經由活化 glucocorticoid receptor (GR)路徑，而 進一步活化轉錄因子 constitutive androstane receptor (CAR)或 pregnane X receptor (PXR)，以誘 導細胞色素 P450 2B6 基因的表現。
• 英文摘要	查無英文摘要