

106 年度生醫系專題研究競賽報名表

年級:大四 學號:0317095 姓名:石政弘 指導教授:王淑紅

題目(中文): 探討高良薑素減緩順鉑誘導小鼠腎損傷的分子機制

(英文): To investigate the molecular mechanisms of Galangin attenuating Cisplatin-induced renal injury in mice

摘要:

順鉑(Cisplatin)是廣泛用於治療固態腫瘤,如膀胱癌、肺癌的化療藥劑,然而有 30% 病人在使用順鉑後會因氧化壓力、發炎反應、P53、MAPK 途徑而造成腎臟損傷,這也就是臨床上限制使用的原因。高良薑素(Galangin)是一種天然黃酮醇,細胞與活體研究證明具有抗氧化和抗發炎的功能。從過去實驗室的動物實驗結果發現,高良薑素對順鉑誘導的腎損傷具有保護作用,高良薑素可以藉由降低脂質及蛋白過氧化及細胞凋亡,進而減少腎組織細胞的壞死,所以本研究將會以高良薑素降低順鉑誘導的腎損傷,並利用腎臟組織全蛋白萃取、腎臟組織蛋白核質分離、western blot 來探討高良薑素透過哪些分子機制來減緩順鉑誘導的腎損傷。從 western blot 的結果發現:1. 在抗氧化方面,當單純注射順鉑會上調 Nrf2 這個轉錄因子進入細胞核內並且使其下游負責抗氧化的蛋白 HO-1, GCLC 表現上升。然而當我們合併給予高良薑素時,會下調 Nrf2 進入細胞核並且使 HO-1, GCLC 表現下降,這顯示高良薑素減少了順鉑誘導所造成的氧化壓力進而使抗氧化蛋白表現減少。2. 在發炎反應方面,當單純注射順鉑會促使 $I\kappa B\alpha$ 磷酸化使其釋放磷酸化的 NF- κB 進入細胞核內來促進促發炎因子 TNF- α 的分泌。然而當我們合併給予高良薑素時,會減少 $I\kappa B\alpha$ 和 NF- κB 的磷酸化,減少 NF- κB 進入核內並抑制順鉑誘導的促發炎因子 TNF- α 的分泌。3. 我們也探討了 MAPK pathway, 當單純注射順鉑會促使 MAPK 家族中的 ERK、JNK、p38 磷酸化,進而造成細胞凋亡和發炎反應。我們發現合併給予高良薑素時,會抑制了順鉑誘導的 ERK 和 p38 的磷酸化,使細胞凋亡及發炎反應減少。4. 最近研究也表明順鉑會誘導造成程序性壞死(necroptosis),所以我們也探討了 RIP1 / RIP3 necroptosis pathway。當單純注射順鉑會促使 RIP1 和 RIP3 的表現上升,而造成程序性壞死,然而合併給予高良薑素時,降低了 RIP1 和 RIP3 的表現,這顯示高良薑素能抑制順鉑誘導的 RIP1 / RIP3 程序性壞死。5. 最後我們探討了 OCT2(organic cation transporters 2)的表現,因為最新研究表示順鉑除了被動擴散也會藉由 OCT2 進入細胞。結果發現雖然順鉑會藉由 OCT2 進入細胞但是並不會改變 OCT2 的表現,合併給予順鉑與高良薑素也不會影響 OCT2 的表現。總結以上研究結果,我們推測高良薑素主要透過抑制 ERK 和 NF- κB 信號通路來抑制順鉑引起的氧化壓力,發炎反應,細胞凋亡及程序性壞死,進而減少細胞壞死,降低順鉑誘導的腎損傷。因此,高良薑素將可能成為臨床上使用順鉑治療時的潛在佐劑。