

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

Resistin 於第二型糖尿病致病機轉中所扮演的角色 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 95-2320-B-040-015-
執行期間：95年08月01日至96年07月31日
執行單位：中山醫學大學醫學檢驗暨生物技術學系

計畫主持人：張懿欣

計畫參與人員：講師級-兼任助理：徐翊庭

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中華民國 96 年 10 月 19 日

行政院國家科學委員會專題研究計劃成果報告

Resistin 於第二型糖尿病致病機轉中所扮演的角色

Role of resistin in type 2 diabetic pathogenesis

計劃編號：NSC95-2320-B-040-015

執行期限：95 年 8 月 1 日至 96 年 7 月 31 日

主持人：張懿欣 中山醫學大學醫學檢驗暨生物技術學系

一、中文摘要

糖尿病 (DM) 是常見的內分泌疾病，其致病機轉仍然未知。許多因素可能會導致 DM，其中以和遺傳與環境因子相關的研究最多。本研究計畫主要是從臨床檢體到細胞模式循序漸進深入探討糖尿病患 resistin 的表現、高血糖對 resistin 主要分泌細胞巨噬細胞的影響與調控以及糖尿病致病過程中 resistin 與免疫系統間之交互作用，了解 resistin 與免疫系統在胰島素阻抗性形成與糖尿病發病過程中的角色。目前本實驗室於 95 年度國科會計畫期間已完成病患之 resistin *RETN* C-420G 基因多型性分析與患者臨床檢驗數據和 resistin *RETN* C-420G 基因型的關聯性，鑑定 T2DM 患者的易感性或抵抗性基因。實驗結果顯示健康受試者健康受試者與 DM 患者之 *RETN* C-420G 基因型 ($p=0.044$) 與對偶基因 ($p=0.02$) 比例分布皆具統計顯著差異。此外，*RETN* C-420G 基因型與腎功能指數也有統計顯著差異 ($p=0.04$)。以上的觀察均顯示 resistin 基因型參與第二型糖尿病有顯著相關性。本研究不但可以幫助我們更了解 T2DM 的致病機轉，也提供了未來發展新糖尿病療法的嶄新線索。

關鍵詞：Resistin、第二型糖尿病

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a common endocrine disease with unknown etiology. Many factors can lead to the onset of DM, however, host genetic factors and environmental factors are the focus of discussion. We design to study the role and involvement of resistin in type 2 diabetic development in the genetic, animal and cellular study sequentially. So far, a significant association between resistin gene *RETN* C-420G genotypes ($p=0.044$) and T2DM as well as its alleles and T2DM ($p=0.02$) was identified. In addition, a significant association between *RETN* C-420G genotypes and renal function index was identified ($p=0.04$). We believe the completion of this genetic and cellular studies sequentially can lead to not only significant further understanding of the involvement of resistin in the development of T2DM but also provide a putative clue for future designing of type 2 diabetic treatment.

二、緣由與目的

糖尿病(diabetes mellitus)是指胰

島素分泌不足或功能作用減低，而引起高血糖的一種慢性的新陳代謝異常疾病¹，發病原因主要是受遺傳基因和環境因素的影響。肥胖、情緒壓力、懷孕、藥物、營養失調、感染或內分泌等因素都會促使糖尿病發病。糖尿病主要分為人體不能自行分泌胰島素的第一型糖尿病和細胞對胰島素反應不佳的第二型糖尿病。第二型糖尿病是一個多因子的疾病，患者的胰臟通常能製造出足夠量或過量的胰島素，但其組織細胞卻抵抗胰島素的作用而不能有效地利用葡萄糖作為能量的來源。

第二型糖尿病與許多的發炎前期的細胞激素皆有密切的關聯，因此本研究室著手進行IL-4、IL-6及IL-10等發炎前期的細胞激素之研究。本實驗室先前的研究結果(國科會92-94年度補助計畫)顯示，與健康個體比較，第二型糖尿病(T2DM)患者帶有轉錄活性較高之第四型介白素(interleukin-4, IL-4)啟動子基因型，而且週邊血液單核細胞分泌IL-4的能力也比健康個體之單核細胞高；利用streptozotocin誘導動物產生T2DM的研究模式中也發現，分泌高量IL-4之老鼠的確比分泌低量IL-4之老鼠T2DM發病率較高，發病病程較快，葡萄糖耐受性也較差。上述研究結果顯示IL-4參與T2DM病程。

許多文獻發現T2DM患者resistin的表現量較高，患有併發症之長期T2DM患者resistin的表現量也較高。但是有關resistin的研究多半以動物實驗為主，偵測糖尿病患血液循環中resistin的相關研究並不多，而大多數人體相關研究又以白種族群為主要研究對象；至於台灣糖尿病患者resistin表現情

況則尚未有文獻報導。此外，目前尚無糖尿病致病過程中resistin與免疫系統間之交互作用的研究，有關高血糖對resistin表現的影響以及調控的數據也付之闕如。所以本研究計畫主要是從臨床檢體到細胞模式循序漸進深入探討糖尿病患resistin的表現、高血糖對resistin主要分泌細胞巨噬細胞的影響與調控以及糖尿病致病過程中resistin與免疫系統間之交互作用，了解resistin與免疫系統在胰島素阻抗性形成與糖尿病發病過程中的角色。目前本實驗室於95年度國科會計畫期間已完成病患之resistin *RETN* C-420G基因多型性與患者臨床檢驗數據和resistin *RETN* C-420G基因型的關聯性分析，鑑定T2DM患者的易感性或抵抗性基因。

三、結果與討論

目前本實驗室已完成 275 位健康受試者與 322 位病患之檢體收集與基因體備置和resistin *RETN* C-420G基因多型性分析。275位健康受試者中帶有CC、CG與GG基因型之比例分別為30.6% (84位)、54.5% (150位)與14.9% (41位)；322位DM病患中帶有CC、CG與GG基因型之比例分別為40.4% (130位)、46.9% (151位)與12.7% (41位)。健康受試者與DM患者之*RETN* C-420G對基因型分布具有統計顯著差異($p=0.044$)。健康受試者中C對偶基因與G對偶基因與之比例分別為57.8% (318位)與42.2% (232位)；DM病患中C對偶基因與G對偶基因與之比例分別為63.8% (411位)與36.2% (233位)。健康受試者與DM患者之*RETN* C-420G對偶基因比例分布也具

有統計顯著差異($p=0.02$)。此外，C-420G 基因型與腎功能指數有統計顯著差異($p=0.04$)。以上的觀察均顯示 resistin 基因型參與第二型糖尿病有顯著相關性。

4. 結論

基於以上實驗結果，因為第二型糖尿病患與健康對照組之 resistin 啟動子基因型與對偶基因均有顯著差異，再加上 C-420G 基因型與腎功能指數也有統計顯著差異，所以 resistin 基因型參與第二型糖尿病有顯著相關性。綜合上述數據，我們推測帶有較高 resistin 分泌能力基因型而 resistin 分泌量較高之個體可能是糖尿病的高危險群。

四、計劃成果自評

目前研究進度符合計劃中所規劃的研究目的，證實 resistin 的基因多型性與第二型糖尿病有顯著相關。本年度(第二年，96 年度)研究期間計畫以人體主要分泌 resistin 的 U937 巨噬細胞為模式，探討高血糖與 IL-4 對 resistin 的調控，了解免疫作用、發炎反應與 resistin 之交互作用在糖尿病致病過程中扮演的角色。我們將以參與葡萄糖與脂肪代謝的主要關鍵酵素為研究對象，了解在糖尿病致病時免疫作用、發炎反應與 resistin 系統之交互作用在胰島素阻抗性形成過程中扮演的角色。我們相信本計畫的執行除了有助於進一步釐清糖尿病致病過程中 resistin 的角色之外，也可提供有關免疫作用、發炎反應與 resistin 系統之間

相互調控的資訊；因此本研究不但可以幫助我們更了解 T2DM 的致病機轉，也提供了未來發展新糖尿病療法的嶄新線索。進一步證實 IL-4 在第二型糖尿病中所參與的角色。

五、參考文獻

1. Schuster DP, Duvuuri V. *Clin Podiatr Med Surg* 2002; **19**:79-107.
2. Pickup JC, Crook MA. *Diabetologia* 1998; **41**:1241-1248.
3. Crook MA, Tutt P, Pickup JC. *Diabetes Care* 1993; **16**:57-60.
4. Rosenwasser LJ, Klemm DJ, Dresback JK. *Clin Exp Allergy* 1995; **25**:74.
5. Song Z, Casolaro V, Chen R, Georas SN, Monos D, Ono SJ. *J Immunol* 1996; **156**:424-429.
6. Takabayashi A, Ihara K, Sasaki Y, Kusuhara K, Nishima S, Hara T. *J Hum Genet* 1999; **44**:352-353.

出席國際學術會議心得報告

計畫編號	NSC95-2320-B-040-015
計畫名稱	Resistin 於第二型糖尿病致病機轉中所扮演的角色
出國人員姓名 服務機關及職稱	張懿欣 中山醫學大學醫學檢驗暨生物技術學系 教授
會議時間地點	2006/09/14~2006/09/17 瑞典麥爾梅市
會議名稱	歐洲糖尿病研究學會第 42 屆年會
發表論文題目	Increased circulatory metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 levels and activities in patients with type 1 diabetes mellitus

一、 參加會議經過

本人於九月十三日抵達瑞典麥爾梅市，首先至會場辦理報到手續，領取會議相關書面資料之後，到住宿飯店辦理 check in，隨後稍作休息。隔日上午逕入會場聽取演講。接下來之議程中，除了聽講之外，也參加海報展覽。整個會議結束之後，搭乘飛機返台。

二、 與會心得

本次大會是歐洲糖尿病研究學會每年舉辦之糖尿病國際會議，具有指標性之意義。會議內容包括各種糖尿病的診斷篩檢與治療、偵測與預後因子的研發、糖尿病與免疫系統的關係、糖尿病與自體抗體等。每一場演講的內容多是由多個實驗室共同合作的研究成果。在整個與會過程中，可以了解糖尿病與免疫研究之最新進展、資訊與技術。參加此種大型國際會議可以說是一場腦力激盪，除可獲得最新進展資訊之外，也沉浸於西方興盛之科學學術風氣。而值得一提的是在海報展覽過程中有許多科學家針對論文內容提出問題與建議，這些問題與建議也提供新的思考方向。總而言之，在四天的議程中獲益匪淺。

建議國科會應多多補助研究人員參與國際會議。除了可以幫助研究人員了解國際上研究之最新相關資訊之外，也可藉機認識國際友人與學者並提升學校知名度，不但拓展自身視野也可使台灣本土之學者立身於國際學術領域，增進學術交流，提升學校的學術地位。