

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 96-2320-B-040-006-
執行期間：96年08月01日至97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(所)

計畫主持人：張懿欣

計畫參與人員：講師級-兼任助理人員：徐翊庭
博士班研究生-兼任助理人員：何國鼎

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 97年10月02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：NSC96-2320-B-040-006

執行期限：96 年 8 月 1 日至 97 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。但是大多數相關研究以白種族群為主要研究對象；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探討糖尿病與 resistin 的關係，了解 resistin 與免疫系統在糖尿病發病過程中的角色。本實驗結果顯示健康受試者與 DM 患者之 *RETN* C-420G 不論是基因型分布 ($p=0.044$) 或對偶基因比例分布 ($p=0.02$) 都具有顯著差異。此外，C-420G 基因型與患者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。另外，雖然巨噬細胞在含有高葡萄糖濃度之培養基中可以正常分化，但其 resistin 之分泌量可因而提高。在含有正常葡萄糖濃度之培養基中加入 IL-4 可提高巨噬細胞 resistin 的分泌量，但 insulin 之訊息則可拮抗 IL-4 誘導 resistin 的能力。本計

畫的執行除了有助於釐清糖尿病致病過程中 resistin 的角色，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，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，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¹。第二型糖尿病是多重因子疾病，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發炎前期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等細胞激素之研究。本實驗室先前的研究結果顯示，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。

已知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，而大多數相關研究又以白種族群為主要研究對象；台灣糖尿病患者resistin表現情況則尚未有文獻報導。而且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。所以本年度之研究計畫主要是探討細胞激素對resistin表現量的影響與調控，了解糖尿病致病過程中resistin與免疫系統間之交互作用。本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。目前本實驗室於已完成巨噬細胞之resistin基因多型性與患者臨床檢驗數據關聯性分析；與高血糖與胰島素對巨噬細胞分化的影響。

三、結果與討論

本實驗室已完成健康受試者與322位病患之resistin基因多型性分析，結果顯示健康受試者與DM患者之*RETN* C-420G不論是基因型分布($p=0.044$)或對偶基因比例分布($p=0.02$)都具有顯著差異。此外，C-420G基因型與患者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。

巨噬細胞是人體主要分泌resistin的細胞。本實驗室利用巨噬細胞為實驗模式並以含有高葡萄糖濃度之培養液模擬糖尿病患之高血糖環境，探討高血糖對巨噬細胞之分化與resistin分

泌之影響。實驗結果顯示雖然巨噬細胞在含有高葡萄糖濃度之培養基中可以正常分化，但其 resistin 之分泌量可因而提高。在含有正常葡萄糖濃度之培養基中加入 IL-4 可提高巨噬細胞 resistin 的分泌量，但 insulin 之訊息則可拮抗 IL-4 誘導 resistin 的能力。

四、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。而細胞實驗結果顯示高血糖與細胞激素 IL-4 可誘發巨噬細胞之 resistin 分泌量，但 insulin 則可阻斷上述之刺激，使 resistin 之分泌回復正常。

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。另外，透過高血糖與細胞激素 IL-4 可誘發巨噬細胞 resistin 分泌量的實驗結果，我們也推測在糖尿病患者體內的高血糖與 IL-4 會間接透過調控 resistin 的分泌量，在糖尿病的發病與病程發展過程中扮演重要角色。

五、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。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。

六、參考文獻

1. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;**24**:S5-S20.
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	NSC96-2320-B-040-006
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	2008/03/25~2008/03/28 埃及開羅
會議名稱	12 th Pan Arab Conference on Diabetes
發表論文題目	Homocysteine Levels and MTHFR Genetic Polymorphisms in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

一、 參加會議經過

本人於三月二十五日抵達埃及開羅，首先到住宿飯店辦理 check in，稍作休息之後至會場辦理報到手續，領取會議相關書面資料。隨後逕入會場聽取演講。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

本次大會是由埃及主辦，每年舉辦之泛太平洋地區糖尿病國際會議，主題為討論糖尿病之共同臨床與基礎知識背景與研究新知之外，也針對中東地區之地域性糖尿病特性有深入探討。本次會議並邀請美國糖尿病學會、加拿大糖尿病學會、國際糖尿病聯盟組織等單位之代表人物與會。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，除可獲得最新進展資訊之外，也進一步了解到對糖尿病研究較不熟悉之中東地區的挑戰與問題。

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。