

人類臍帶間質幹細胞中 Hsc70 相互作用蛋白 (CHIP) C 端的 E3 連接酶活性可增進幹細胞對於高糖環境的耐受性並促進對糖尿病心臟損傷的預防作用

E3 ligase activity of Carboxyl terminus of Hsc70 interacting protein (CHIP) in Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells improves their persistence under hyperglycemic stress and promotes the prophylactic effects against diabetic cardiac damages

Ayaz Ali (花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心), Wei-Wen Kuo, Chia-Hua Kuo, Jeng-Fan Lo, Michael Y. C. Chen (花蓮慈濟醫院心臟科), Jayasimha R. Daddam (花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心), Tsung-Jung Ho (何宗融, 花蓮慈濟醫院中醫科), Vijaya Padma Viswanadha, Marthandam Asokan Shibu (花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心), Chih-Yang Huang (黃志揚, 花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心)

【背景】：高血糖可引發氧化壓力的產生從而誘導心臟細胞發生凋亡導致糖尿病性心肌併發症。而增加糖尿病患者出現心力衰竭的風險。近年研究表明，臍帶幹細胞對多種疾病具有細胞保護作用。然而使用幹細胞的一個關鍵限制是幹細胞在壓力條件下（例如糖尿病）的生存能力會降低。如何提高幹細胞在高糖環境下的生存力是很重要的，Hsc70 相互作用蛋白 (CHIP) 對於誘導心肌損傷的氧化壓力和細胞凋亡具有保護作用。然而對於 CHIP 是否可以在糖尿病下對高血糖誘導的氧化壓力和心肌細胞凋亡是否有保護作用仍是未知。

【結果】：我們的研究顯示，高血糖可誘發 PTEN/FOXO3a/Bim 訊息途徑進而造成人類臍帶間質幹細胞的凋亡。而 CHIP 在人類臍帶間質幹細胞的表達可以增強幹細胞本身的存活途徑來減少因高血糖而活化的 PTEN 途徑。之後將 CHIP 過表達的人類臍帶間質幹細胞與心臟細胞在高糖狀態下共培養發現可有效改善高糖誘導的氧化壓力和細胞凋亡。同時在糖尿病大鼠的研究中，亦顯示 CHIP 過表達的人類臍帶間質幹細胞可減少高血糖引起的心臟損傷。在本研究中，我們確定了 CHIP 在人類臍帶間質幹細胞中表達可有助於降解高血糖誘發 PTEN 引發的細胞凋亡，以改善人類臍帶間質幹細胞的功能並提供糖尿病條件下高血糖誘導的心臟損傷保護作用以維持糖尿病條件下的心臟組織的穩態。

【未來影響與應用】：

糖尿病會增加罹患心血管疾病的風險。有證據表明，高血糖會誘發心肌病。結合更新的治療策略可能為解決與糖尿病相關的破壞性並發症提供希望，如本文所述，CHIP 過表達的人類臍帶間質幹細胞可以提高在高血糖狀態下的耐受性同時對於高血糖產生的新機損害產生有效的救援作用。事實上，對基於幹細胞的再生醫學的興趣已經引起了研究界的極大興趣。基因工程方法的實施能夠進一步增強幹細胞的治療潛力。因此，我們的 CHIP 過表達人類臍帶間質幹細胞是工程幹細胞研究的有效候選者，未來可用於治療糖尿病誘導的心臟或是其他器官的損傷。

