

內質網壓力與第二型糖尿病

謝旻晃¹ 莊立民²

¹中國醫藥大學附設醫院 內科部 代謝內分泌科

²國立臺灣大學醫學院附設醫院 內科部 代謝內分泌科

摘 要

內質網是細胞內修飾、折疊分泌性蛋白質和膜蛋白的一個重要胞器，在細胞面對壓力時也扮演了一個關鍵的反應角色，來處理分解一些折疊不良的蛋白質。但是當過多的內質網壓力存在時，就會引發細胞死亡。目前認為第二型糖尿病形成的原因也和內質網壓力有關。同時，因為貝它細胞中胰島類澱粉多胜肽失去原有的三級結構而堆積聚合造成貝它細胞喪失或功能失調，所以它也被視為一種構形疾病。

關鍵詞：內質網壓力 (Endoplasmic reticulum stress, ER stress)
未折疊蛋白質反應 (Unfolded protein response, UPR)
伴隨蛋白 (Chaperone)
凋亡 (Apoptosis)
構形疾病 (Conformational disease)
胰島類澱粉多胜肽 (Islet amyloid polypeptide, IAPP)

引言

內質網 (endoplasmic reticulum, ER) 是細胞內的一個重要的胞器，它的腔室體積佔整個細胞體積的十分之一以上；內質網提供了一種特殊的氧化環境和一些蛋白質雙硫鍵同合酶 (isomerase)，負責合成，修飾和折疊這些分泌性蛋白和膜蛋白；這些被處理過後的蛋白質則再被運送至高基氏體 (Golgi apparatus)。在蛋白質形成的過程中，原始多胜肽 (polypeptide) 從轉譯後必須達成適當的三級構型以及被運送至其正確的位置才能發揮它正常的功能。當細胞壓力存在時，這樣

的蛋白質構形常常會被改變，而此時內質網在細胞壓力反應上扮演了一個關鍵的角色。

內質網壓力 (ER stress)

而在正常蛋白質形成的過程中，蛋白質錯誤折疊 (misfolding) 或未折疊 (unfolding) 難免發生，於是細胞內進化出一種調節的機制去除這些不正常的蛋白質或多胜肽。不過一旦過多錯誤折疊或未折疊的蛋白質累積在內質網中，改變了內質網的恆定性 (homeostasis)，就會造成內質網壓力 (ER stress) 的產生^{1,2}。

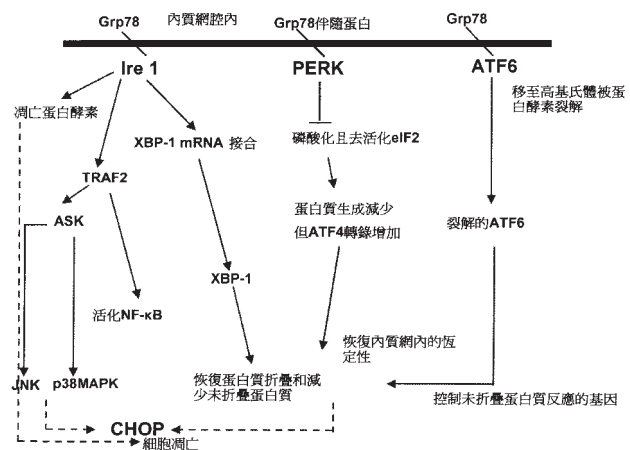
細胞壓力會造成蛋白質的變性 (denature)，

讓蛋白質失去原有的功能性構形而且變得不可溶解。當細胞面臨壓力時，壓力基因被活化，處理壓力反應的蛋白質會增加轉錄、轉譯和生合成。伴隨蛋白 (chaperone) 是細胞內的一種反應蛋白質，它會協助被破壞的分子回復原來的功能性構形並到達其所應該發揮正常功能的地方。內質網在細胞壓力的反應上也扮演一個關鍵的角色。在一些病理性壓力的情況下，例如糖分降低或營養的缺乏、病毒感染、肥胖、過氧化自由基生成、體內酸鹼/電解質平衡的改變或藥物等都可能造成內質網恆定性的改變，而在內質網中累積過多錯誤或未折疊的蛋白質。為了克服處理這樣的壓力，細胞有所謂的品質控制系統 (quality control system)，來活化一種連結內質網和細胞質以及細胞核的訊息傳遞系統，稱之為未折疊蛋白質反應 (unfolded protein response)，以減少內質網中累積過多未折疊或錯誤折疊的蛋白質^{3,4}。

這些未折疊蛋白質反應包括了：第一個反應是轉錄上 (transcriptional) 的調控-向上調節 (up-regulation) 基因負責增加抗氧化物 (antioxidants) 和內質網伴隨蛋白 (如 KAR2, BiP/GRP78 和 GRP94) 的生成來提升蛋白質折疊能力並減少蛋白質聚合；第二個反應包括轉譯的 (translational) 減弱以減少新生蛋白質合成所造成的負擔並避免進一步錯誤或未折疊蛋白質的堆積；第三個反應則是分解這些在內質網中的錯誤折疊蛋白質 (ER-associated degradation)。這些錯誤折疊蛋白質會被運送至富含含有26S 蛋白分解酶體 (proteasomes) 和溶小體 (lysosome) 的細胞質中，再被分解處理。一旦存在持續的細胞壓力和過度負擔以致超過蛋白質處理的能力時，就會造成過多的內質網壓力和功能改變，甚至引起細胞凋亡 (apoptosis)^{4,5}。目前認為和內質網壓力相關的疾病包括缺血/再灌注傷害、庫賈氏病 (Creutzfeld – Jakob disease)、神經退化性疾病如老人癡呆症 (Alzheimer's disease) 和巴金森氏症 (Parkinson's disease)⁶等。

對內質網壓力的適應：回復恆定性的機制

當未折疊的蛋白質在內質網內堆積時，在內質網中的伴隨蛋白會被佔據，釋放出會誘發未折



圖一：細胞對內質網壓力的反應

疊蛋白質反應的膜蛋白。這些膜蛋白平時以其 N 端在內質網腔室內以及 C 端和細胞質中橫跨在細胞膜上來連結兩處隔間，而 N 端被伴隨蛋白 GRP78 (BiP) 所約束。但是當錯誤折疊蛋白質堆積時，GRP78 被釋放出來，讓這些橫跨膜的訊息蛋白質聚合而引發未折疊蛋白質反應。在這些訊息膜蛋白中，重要的包括 PERK, Ire1 和 ATF6^{3,4,7}。當面臨內質網壓力時，這三個膜蛋白分別在轉錄和轉譯方面做了以下的調控 (如圖一)：

1. PERK 路徑

PERK (PKR-like ER kinase) 是一個 Ser/Thr 蛋白質磷酸酶。當 GRP78 移除時，PERK 會在內質網膜上寡合 (oligomerizes)，使本身自我磷酸化 (autophosphorylation) 並活化其磷酸酶的區域。PERK 接著會將真核起始因子 eIF2 α (eukaryotic initiation factor 2 α) 在 Ser51 磷酸化，阻斷 GTP 交換因子，使 eIF2 α 去活化，因此造成 mRNA 轉錄的停止，減少蛋白質生合成，以降低在內質網中的蛋白質負擔。不過，有某些 mRNA 在這個情況下具有轉譯上的優勢，ATF4 就是一個這樣的轉錄因子 (它屬於 bZIP 家族)，它調節數個涉及非折疊蛋白質反應的促進器 (promoter) 的基因。所以當其他蛋白質因為 eIF2 α 被 PERK 去活化而減少生成時，ATF4 反而更有效的被轉譯。過去的一些實驗中可以發現 perk^{-/-} 和 eIF2 α S51A 基因置入 (knock-in) 的細胞會對內質網壓力特別敏感。

2. Ire1/XBP1 路徑

Ire1 同樣地也是在 GRP78 釋放後會在內質網

膜上寡合，它是一個越膜蛋白質，包含有內核糖核分解酶 (endoribonuclease) 和 Ser/Thr 磷酸酶的區域，其中內核糖核酶的活性可以處理 X box protein-1 (XBP-1) 的內含子 (intron) 部分，使這個接合 (splicing) 後的轉錄因子能和 NF- κ B 蛋白異合雙體化 (heterodimerize) 並結合到一些基因促進者如內質網壓力加強者 (ER stress enhancer) 和非折疊蛋白質反應元素 (UPR element) 上誘發基因表現製造 XBP-1，讓蛋白質回復折疊或分解掉非折疊蛋白質⁸。

3. ATF6 路徑

ATF6 是一個內質網第二型越膜蛋白，它的細胞質內的 N 端部分包含有 bZIP 和 DNA 轉錄活化區域，內質網內的 C 端部分則負責感受內質網壓力；它和 PERK 與 Ire1 不同，當 GRP78 從 ATF6 的 N 端釋放後，ATF6 會轉移至高基氏體；高基氏體上有 site 1 和 site 2 兩種蛋白分解酶可以使 ATF6 的轉錄因子部分裂解 (cleavage) 並釋放至細胞質中再遷移至細胞核內調節基因表現，同樣地也是增加細胞回復內質網恆定的能力。另外，ATF6 還有一個協同 Ire1 的功能，它可以增加 XBP-1 mRNA 的轉錄和接合⁸。

內質網壓力與自然因子 (NF- κ B) 活化的機制

內質網壓力和原始免疫也有相關。這個路徑藉由活化一個和宿主防禦機轉有關的轉錄因子-自然因子 κ B (NF- κ B, nature factor κ B)，來傳達警示的訊息。Ire1 和許多 TNF 接受器家族一樣具有和適應蛋白 TRAF2 (TNF receptor-associated factor 2) 結合的能力；它可以活化、招募和發炎與免疫相關的蛋白質磷酸酶如 Ask1，然後再激活下游的 JNK, c-Jun, p38 MAPK 以及 NF- κ B 活化的磷酸酶，讓一些和宿主防禦相關的基因能夠表現。NF- κ B 還具有抗凋亡的性質，能保護細胞避免死亡³。

內質網壓力與細胞凋亡

雖然以上的適應機轉對於內質網中累積錯誤折疊蛋白質提供了避免細胞死亡的保護作用，但是當錯誤折疊的蛋白質持續或過度累積，內質網

壓力就會引起細胞死亡，典型來說就是細胞凋亡。

目前認為和內質網壓力與細胞死亡有關聯的機制，包括了蛋白分解酶、磷酸酶、轉錄因子的直接活化，以及 Bcl-2 家族蛋白質和其調節器 (modulators) 等³。

細胞凋亡需要蛋白分解酶中的凋亡蛋白酵素 (caspase)。在老鼠的動物模式中，前凋亡蛋白酵素 12 (pro-caspase-12) 會因為內質網壓力而活化，其在從 TRAF2 釋放出自我處理後，連同與鈣離子相關的鈣蛋白酶 m-calpain，活化凋亡蛋白酵素 9 和凋亡蛋白酵素 3，進而造成細胞凋亡；但和內質網壓力相關的凋亡蛋白酵素 12 所引發的凋亡在人類身上目前並沒有被發現⁹。所以凋亡蛋白酵素和人類細胞凋亡相關的真正關聯還有待了解。

在面對內質網壓力的過程中，Ire1 複合體結合了 TRAF2 並活化了 Ask1，進而造成 JNK 的活化以及由 JNK 傳達的磷酸化過程，這磷酸化的作用會使得前凋亡 (proapoptotic) 蛋白質 Bim 被活化，而活化的 Bim 蛋白會抑制抗凋亡 (antiapoptotic) 蛋白 Bcl-2，因此造成細胞凋亡³。JNK 也會抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-x 造成細胞凋亡。總而言之，Ire1 在內質網對未折疊蛋白質的反應中扮演了幾個角色 (適應，警報和凋亡)，透過它在 XBP-1 上的作用 (適應)，TRAF2 (警報 [NF- κ B]) 和凋亡受動器-凋亡蛋白酵素，以及 Ask1；只是目前對於這三個功能如何結合在一起的機轉還不清楚^{3,10,11}。

轉錄因子 CHOP (C/EBP homologous protein, GADD153) 是 bZIP 轉錄因子 C/EBP 家族的成員之一，當內質網壓力產生時就會誘發出 CHOP 的表現而且會累積在細胞核中。在 chop 的基因促進器上有幾個重要的非折疊蛋白質反應誘導物的結合位置，包括轉錄因子 XBP-1, ATF4 和 ATF6，而這些轉錄因子則扮演了誘導 chop 基因轉錄的角色。除此之外，因為 Ask1 會活化 JNK 和 p38 MAPK，而 p38 MAPK 會磷酸化 CHOP 蛋白使其增加轉錄和凋亡的能力，所以 Ire1/TRAF2/Ask1 這個路徑也會加強 CHOP 的活性¹²。CHOP 蛋白的過度表現會透過 Bcl-2 抑制

機制誘發凋亡。Chop $-/-$ 的老鼠可以抵抗以內質網壓力誘導物 tunicamycin 所造成的腎臟傷害和由大腦動脈梗塞所造成的腦神經元損傷^{13,14}；CHOP 的表現在 perk $-/-$ 和 eIF2 α S51A 基因置入的細胞中幾乎完全被阻斷，證明了 CHOP 在內質網壓力所引起的細胞破壞的相關性。不過，CHOP 誘發凋亡的真正原因並不清楚，它可能有一些目前尚未明確的非轉錄作用。

鈣離子和內質網壓力引發的細胞凋亡

內質網上鈣離子的釋放和細胞訊息的傳遞有關。正常狀態下，內質網中的游離鈣離子大約是細胞質中的 10^3 至 10^4 倍。在內質網膜上有 inositol triphosphate (IP₃) 接受器和 ryanodine 接受器，調控鈣離子從膜內進入到細胞質中；SERCA2 (sarcoplasmic ER Ca²⁺-ATPase2) 蛋白則相反地將鈣離子推送至內質網膜內，以此來維持這樣的濃度梯度。在內質網中，鈣離子依賴性伴隨蛋白如 BiP 和鈣網蛋白 (calreticulin) 的完整活化需要正常的鈣離子濃度，一旦鈣離子濃度不足，伴隨蛋白的活性就會降低^{2,15}。

目前認為內質網壓力會造成鈣離子從內質網中釋出並增加反應性氧化中間產物 (reactive oxygen intermediates) 生成；一些刺激例如缺氧、氧化物、一氧化氮、藥物等都會促進內質網壓力生成，降低內質網內鈣離子濃度而造成細胞死亡。

至於和鈣離子變化所引起的細胞死亡相關的原因很多，包括了改變粒線體通透性讓過多的鈣離子進入到粒線體的基質、局部活化內質網附近的鈣蛋白酶 (calpain)、和影響前凋亡蛋白與抗凋亡蛋白等等¹⁶。

內質網壓力與糖尿病

胰島的貝它細胞 (β -cell) 因為必須分泌大量胰島素和多種醣化蛋白來應付身體的需要，所以具備了高度發展的內質網系統。PERK 和 Ire1 α 在胰島的貝它細胞上都有高度表現。貝它細胞對生理血糖的波動非常敏感；細胞外的血糖值直接影響到 ATP 的製造和蛋白質的生成。當血糖降低時，PERK/eIF2 α 路徑會活化以減少蛋白質合

成，限制了前胰島素 (proinsulin) 的轉譯；而當血糖值上升時，ATP/ADP 的比值會升高，讓 PERK 訊息傳遞路徑去活化，增加了前胰島素的轉譯。當高血糖持續存在時，長期地活化貝它細胞的品質控制系統讓未折疊蛋白質反應傾向細胞凋亡的路徑^{17,18}。胰島的貝它細胞凋亡與內質網壓力之間的關係，也如圖一。

在動物模式中，隨著年齡的增長，缺乏 PERK 和 eIF2 α 的老鼠會逐漸表現出貝它細胞過度負擔、凋亡和高血糖，也比較容易罹患糖尿病；更進一步的發現，PERK 基因突變和人類一種自體隱性遺傳的疾患 Wolcott-Rallison 症候群有關。這種病人在嬰孩時期即會有糖尿病和生長遲緩的表現，在死後的解剖中亦可以發現類似 perk $-/-$ 的老鼠一樣，有大量貝它細胞的喪失^{3,19}。同樣地，eIF2 α 基因置入的老鼠有更嚴重的表現，其在母體子宮內就開始有貝它細胞的喪失³。

在第一型糖尿病中，目前認為和細胞激素 (cytokines) 以及自由基在貝它細胞中透過一氧化氮 (Nitric oxide) 的生成，引發的貝它細胞凋亡有關。最近的研究顯示，其中的機轉涉及了細胞激素引發內質網內鈣離子減少和一氧化氮誘發 CHOP 的作用。而一氧化氮作用在第二型糖尿病的角色，目前仍在研究中。貝它細胞對一氧化氮的感受性高；已知由一氧化氮媒介所引起的貝它細胞死亡的機制之一是依賴 CHOP 的作用，告訴我們內質網壓力和貝它細胞的死亡可能有關係；事實上，近幾年來了解到一氧化氮的確會降低內質網中鈣離子濃度，使非折疊蛋白質增加，誘發 CHOP 和 JNK 活化，造成細胞凋亡¹⁷。一氧化氮的作用還包括它會破壞 DNA，透過 PARP [poly (ADP-ribose) polymerase] 和 p53 途徑，造成細胞壞死或凋亡¹²。而其他實驗中也發現，JNK 的活化同時也會抑制胰島素的生合成和干擾胰島素的作用。在糖尿病老鼠中抑制 JNK 路徑可以改善胰島素抗性和葡萄糖耐受度²⁰。

Ozcan 等人在用高脂肪飲食餵食的老鼠和肥胖老鼠的肝臟和脂肪組織發現內質網壓力的表徵和 c-Jun, JNK 的活化以及其和胰島素接受器訊息傳遞壓制的關係²¹；純種 (homozygous) 刪除 chop 基因 (chop $-/-$) 的老鼠會延緩糖尿病的發生

²²；從 chop 基因移除 (knockout) 的老鼠身上取出的胰島細胞會表現出抵抗一氧化氮的作用；xbp-1 +/- 的老鼠也被發現對肥胖和高脂肪食物導致的糖尿病發生更為敏感，其中的機制被認為和 XBP-1 可以抑制 JNK 的活化，進而增加 IRS-1 上的酰胺基酸 (tyrosine) 磷酸化有關²¹。所以目前認為肥胖與第二型糖尿病的關係，除了透過活化發炎的路徑引起胰島素抗性外，也和相關的代謝性壓力 (如高血糖、高胰島素血症、氧化壓力等) 引起的貝它細胞過度負荷和內質網壓力影響胰島素接受器下游的訊息傳遞相關²⁰。更進一步來看，長期高血糖所引起的大小血管併發症也和內質網壓力生成有關²³。

最近的一些研究也發現到一種罕見的疾病—Wolfram 症候群，表現為孩童性糖尿病、尿崩症，耳聾和視神經萎縮，Mwfs1 基因突變，WFS1 蛋白去活化後造成胰島貝他細胞慢性內質網壓力和功能失調有關²⁴。

Ozawa 等人更進一步利用老鼠 (Akita mouse * 註 1) 的動物實驗，發現全身性的過度表現 ORP150 (150-kDa oxygen-regulated protein)，一種內質網伴隨蛋白，可以改善第二型糖尿病中的胰島素抗性；而如果干擾破壞 ORP150 的基因則會導致胰島素抗性和糖尿病的進行²⁵。

另外，目前已知胰島素和其他生長因子能藉著活化 PI3K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) 來促進細胞生存。PI3K 的下游標的之一就是 Akt 和蛋白質磷酸酶 B。Hyoda 等人在最近的實驗中發現內質網壓力所引發的 Akt 去活化會藉由增加 CHOP 的表現來造成細胞死亡，而且直接抑制 PI3K-Akt 路徑也會誘發 CHOP 的表現²⁶，讓我們對糖尿病和內質網壓力的相關性又多了一層了解。

第二型糖尿病與構形疾病 (conformational disease)

構形疾病的發生是由於當內生性的蛋白質經過形狀上的改變而造成這些蛋白質的自我結合 (self-association) 和組織沉積。第二型糖尿病可以視為一種構形疾病，因為構成貝它細胞的蛋白質—胰島類澱粉多勝肽 (Islet amyloid polypeptide) 經過三級結構的改變後自我結合並在組織沉積^{27,28}。

胰島類澱粉沉積在絕大多數臨床上表現明顯的第二型糖尿病病患身上可以發現，所以被認為是第二型糖尿病的典型病理特徵；在死後解剖的病理檢查中，超過百分之九十的第二型糖尿病病患都可以發現胰島類澱粉沉積，但是在沒有糖分代謝異常的人身上卻絕少發現^{27,29}。

胰島類澱粉多勝肽的寡合物 (oligomers) 比胰島類澱粉對胰島貝它細胞更具毒性。胰島類澱粉多勝肽是由第 12 對染色體轉錄、轉譯而來，轉譯後的修飾包括了雙硫鍵和醯胺的形成等。在沒有明顯內質網壓力存在下，伴隨蛋白能適當地折疊胰島類澱粉多勝肽，而且正常的胰島素和胰島類澱粉多勝肽會以胰島素分泌性顆粒的型式一起被儲存、分泌出來^{18,30}。當胰島貝它細胞存在過多的內質網壓力 (如慢性高血糖、脂質代謝異常等) 時，由於雙硫鍵的不穩定性，未折疊或錯誤折疊的胰島類澱粉多勝肽會暴露出其厭水性的區域，寡合成交錯形貝它褶片 (crossed β -sheets)，這些不穩定的中間產物會改變三級結構形成沒有功能的構形而且聚合成穩定的原纖維 (protofibrils)；逐漸累積的胰島類澱粉多勝肽寡合物會佔據胰臟的胰島區域而且對貝它細胞造成毒性並引發細胞凋亡²⁷。在胰島素存在的情況下，胰島類澱粉多勝肽不會自發性形成貝它褶片或纖維，反而是與胰島素形成異分子複合物；改變胰島素分泌性顆粒內的胰島類澱粉多勝肽和胰島素的比例將影響其穩定性。第二型糖尿病中，未處理前胰島素 (unprocessed proinsulin) 比例的增加可能是使胰島類澱粉多勝肽變得不穩定的一個主要因素³¹。

另一方面，伴隨糖尿病出現的一些代謝性異常會產生反應氧物種 (reactive oxygen species) 和氧化還原壓力 (redox stress)，也會加速胰島類澱粉的累積和貝它細胞的喪失。隨著胰島類澱粉的累積，逐漸會出現葡萄糖耐受性的異常；當貝它細胞有超過 75% 的類澱粉堆積而且造成 50% 細胞功能喪失時，糖尿病就會明顯地表現出來²⁷。因此，第二型糖尿病也被視為一種構形疾病。

第二型糖尿病與高同半胱胺酸血症 (hyperhomocysteinemia)

在同半胱胺酸的幾個代謝途徑中，需要維他

命B12、葉酸、維他命B6等來轉換成甲硫胺酸(methionine)和半胱胺酸(cysteine)，以避免同半胱胺酸過度累積。一旦缺乏這些因子之一，就會造成高同半胱胺酸血症。糖尿病患者有比較的機會罹患心血管疾病，而目前已知高同半胱胺酸血症是影響動脈粥狀硬化、缺血性中風和心血管疾病的一個重要因子。當高同半胱胺酸存在時，會引發前發炎反應(包括NF- κ B, IL-1, IL-6等)、氧化壓力(過氧化物和一氧化氮生成)、肝臟脂肪堆積(內質網壓力也會造成脂質調節蛋白SREBP活化調節失控)和脂質過氧化等、誘發未摺疊蛋白質反應和內質網壓力導致細胞凋亡、以及造成DNA破壞等，間接地也和內質網壓力、胰島素抗性與第二型糖尿病的致病機轉以及併發症相關^{23, 32}。之前有學者發現在第一型糖尿病的孩童，血中同半胱胺酸濃度比較高；而近來也有人提到高同半胱胺酸是先前曾有妊娠糖尿病婦女未來發展成糖尿病的一個危險因子³³。至於高同半胱胺酸血症是否會直接影響胰島的貝他細胞或胰島素抗性而導致第二型糖尿病還需要進一步的研究來證明。最近有研究發現用維他命B群來治療並不能降低心肌梗塞後再發生心血管疾病的機會³⁴，所以未來研究如何降低高同半胱胺酸來減少內質網壓力和糖尿病相關的大小血管併發症也許也是一個思考的方向。

新的治療性藥理學發展

由於了解到非折疊蛋白質反應對保護細胞面臨壓力狀態的重要性，過去的研究也一直在搜尋非折疊蛋白質反應相關的分子調節器，希望能夠用來治療人類的疾病。

當eIF2 α 被PERK磷酸化並去活化時，細胞內也會誘發出另外一種去磷酸的酵素PP1-GADD³⁴，來減少非折疊蛋白質反應。Salubrinal是一個選擇性eIF2 α 去磷酸化的抑制劑，透過直接結合在PP1-GADD³⁴複合體上或某些還不清楚的機制，能夠使eIF2 α 維持在磷酸化的狀態，提供了一個保護細胞對抗內質網壓力所引發凋亡的效果，而且不會影響到Ire1和ATF6活化後向上調節XBP-1轉錄因子和伴隨蛋白的作用³⁵。

目前認為在治療第二型糖尿病時，salubri-

nal可以用來維持eIF2 α 處於去活化的磷酸化狀態，讓已經過度負荷生成胰島素的貝他細胞的內質網壓力能得到平衡，以期避免貝他細胞的提早凋亡。但是目前仍不清楚，eIF2 α 的去活化狀態程度和持續時間，對於細胞而言才是有利益的。另一方面，全面性的eIF2 α 去活化是否會影響其他不相關的細胞或組織中調節蛋白的作用，而有非預期的效果，也是一種使用上的考量³⁶。

至於其他例如發展抑制Ask1和CHOP的分子結構、p38 MAPK的磷酸酶拮抗劑、凋亡蛋白分解酶的抑制劑、一氧化氮合成酶的抑制劑、前凋亡家族蛋白的抑制劑等來減少內質網壓力所引發的細胞死亡，都是未來研究的方向³。

結論

對於未折疊蛋白質和內質網壓力的產生、處理、細胞凋亡和糖尿病致病機轉的相關性多一層了解，未來對於糖尿病病患的處理，我們可以朝著減少內質網壓力和未折疊蛋白質累積的方向來做思考和發展。

* 註1：Akita mouse(秋田鼠)，帶有Insulin 2基因的錯誤訊息突變(Cys96Tyr)，會表現出高血糖卻不會肥胖；在發展成糖尿病的過程中，胰臟中的轉錄因子CHOP和內質網伴隨蛋白GRP78都會被誘發出來。

參考文獻

1. Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev* 1999; 13: 1211-33.
2. Berridge MJ. The endoplasmic reticulum: a multifunctional signaling organelle. *Cell Calcium* 2002; 32: 235-49.
3. Xu C, Maitre BB, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 2005; 115: 2656-64.
4. Shen X, Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response—a stress signaling pathway of the endoplasmic reticulum. *J Chem Neuroanat* 2004; 28: 79-92.
5. Mori K. Tripartite management of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell* 2000; 101: 451-4.
6. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, et al. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell* 2001; 105: 891-902.
7. Schroder M, and Kaufman RJ. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res* 2005; S69: 29-63.

8. Kaufman RJ, Scheuner D, Schroder M, et al. The unfolded protein response in nutrient sensing and differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 411-21.
9. Szegedi E, Fitzgerald U, Samali A. Caspase-12 and ER stress-mediated apoptosis: the story so far. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010: 186-94.
10. Nishitoh H, et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev* 2002; 16: 1345-55.
11. Lei K, and Davis RJ. JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 2432-7.
12. Oyadomari S, Mori M. Role of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ* 2004; 11: 381-9.
13. Zinszner H, et al. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 1998; 12: 982-95.
14. Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M, et al. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic beta-cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10845-50.
15. Cardozo AK, Ortis F, Stirling J, et al. Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca^{2+} ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca^{2+} , leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic β -cells. *Diabetes* 2005; 54: 452-61.
16. Brekenridge DG, Germain M, Mathai JP, et al. Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene* 2003; 22: 8608-18.
17. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic β -cells and diabetes. *Exp Biol Med* 2003; 228: 1213-7.
18. Oyadomari S, Araki E, Mori M. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells. *Apoptosis* 2002; 7: 335-45.
19. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Endoplasmic reticulum stress and diabetes mellitus. *Intern Med* 2003; 42: 7-14.
20. Kaneto H, Matsuoka T, Nakatani Y, et al. Oxidative stress, ER stress, and the JNK pathway in type 2 diabetes. *J Mol Med* 2005; 83: 429-39.
21. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2005; 306: 457-61.
22. Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, et al. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109: 525-32.
23. Werstuck GW, Khan MI, Femia G, et al. Glucosamine-induced endoplasmic reticulum dysfunction is associated with accelerated atherosclerosis in a hyperglycemic mouse model. *Diabetes* 2006; 55: 93-101.
24. Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, et al. WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic β -cells. *J Bio Chem* 2005; 280: 39609-15.
25. Ozawa K, Miyazaki M, Matsuhisa M, et al. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 657-63.
26. Hyoda K, Hosoi T, Horie N, et al. PI3K-Akt inactivation induced CHOP expression in endoplasmic reticulum-stressed cells. *Bioch Biophys Res Commun* 2006; 340: 286-90.
27. Hayden MR, Tyagi SC, Kerklo MM, et al. Type 2 diabetes mellitus as a conformational disease. *J Pancreas* 2005; 6: 287-302.
28. Carrell RW, Lomas DA. Conformational disease. *Lancet* 1997; 350: 134-8.
29. Kahn SE, Andrikopoulos S, Verchere CB. Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 241-53.
30. Goldberg AL. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature* 2003; 426: 895-9.
31. Jaikaran ET, Nilsson MR, Clark A. Pancreatic beta-cell granule peptides form heteromolecular complexes which inhibit islet amyloid polypeptide fibril formation. *Biochem J* 2004; 377: 709-16.
32. Lawrence de Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Bioch* 2003; 36: 431-41.
33. Cho NH, Lim S, Jang HC, et al. Elevated homocysteine as a risk factor for the development of diabetes in women with a previous history of gestational diabetes mellitus: a 4-year prospective study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2750-5.
34. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1629-32.
35. Boyce M, Bryant KF, Jousse C, et al. A selective inhibitor of eIF2 α dephosphorylation protects cells from ER stress. *Science* 2005; 307: 935-9.
36. Wiseman RL, Balch WE. A new pharmacology-drugging stressed folding pathways. *Trends Mol Med* 2005; 11: 347-50.

Endoplasmic Reticulum Stress and Type 2 Diabetes Mellitus

Min-Huang Hsieh¹, and Lee-Ming Chuang²

¹*Department of Internal Medicine, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan*

²*Department of Internal Medicine, National Taiwan University
Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan*

Endoplasmic reticulum (ER) is an important intracellular organelle responsible for modifying and folding newly synthesized secretory and membrane proteins. Perturbations of ER homeostasis affect protein folding and cause ER stress. A key player in the cellular stress response is in the ER. The ER provides quality control system to refold and/or degrade misfolded proteins. The unfolded protein response, however, can trigger cell death if ER dysfunction is severe or prolonged. It is thought that the ER stress is associated with the pathogenesis of type 2 diabetes. Because the islet amyloid polypeptide in beta cells undergoes a change in tertiary structure followed by self-association and tissue deposition, which eventually causes beta cell dysfunction, type 2 diabetes is also defined as a conformational disease. (J Intern Med Taiwan 2006; 17: 204-211)