



2017-Vol. 4 No. 6

バック

2017-Vol. 4

原著

[ビタミンKの一般毒性、ラットにおける2,3-エポキシド還元酵素 \(VKOR\) 阻害剤、3-アセチル-5-methyltetronic酸、](#)

Vol.4, No.6, p.285-293

内田正志、坂口優香、宮本陽平  
リリース：2017年12月26日

[概要](#)
[全文PDF \[597K\]](#)

我々は以前3-アセチル-5- methyltetronic酸 (AMT) は、ラットの腎臓のビタミンKの阻害効果を持っていたことを報告した。2,3-エポキシドレダクターゼ (VKOR) 、ならびにラットのThy-1糸球体腎炎およびシスプラチン誘発性腎線維症に対する抗線維化効果。本研究では、単回または2週間の経口投与後の雄Crl : CD (SD) ラットにおけるAMTの一般的な毒性を調査しました。1,500 mg / kgまでの単回経口投与後、どの動物でも死亡または出血傾向は観察されませんでした。2週間の反復毒性試験では、臨床観察、体重測定、尿検査、血液学、血液化学、肉眼的剖検、臓器重量測定、および組織病理学を実施しました。得られた結果は、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、および尿中カルシウムの有意な減少を示しました。しかし、最高用量の400 mg / kgでも、出血傾向は観察されませんでした。また、薬物動態試験でAMTの経口バイオアベイラビリティが56.7%であり、ラットの2週間経口毒性試験で400 mg / kgの血中濃度 (AUC) が腎線維化よりも著しく大きいことを確認しました。30mg / kgのモデルラットを静脈内投与。我々は、AMTが抗線維化効果を示した用量レベルでは、AMTはラットに全身性出血を引き起こさないと結論付けた。

[ページトップ](#)

原著

[肝臓のグルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチドの発現は、肥満の糖尿病ラットに高用量のチアミンを補給することによって変更されます](#)

Vol.4, No.6, p.279-284

河田優香、前北明恵、田中隆雄、松村仁  
リリース：2017年12月21日

[概要](#)
[全文PDF \[1M\]](#)

ブドウ糖毒性と脂肪毒性は、肥満と糖尿病の重要な状態です。以前、チアミンの補給により、肥満関連糖尿病のラットの体重と内臓脂肪量が減少することを報告しました。グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド (GIP) は、膵臓のβ細胞に作用してインスリン分泌を促進します。確立された理論によれば、GIPは胃腸管に由来します。我々は以前、高用量のチアミンを投与されている糖尿病の肥満ラットの肝臓でGIP遺伝子の発現が増加していることを発見しました。肝臓用のマイクロアレイを使用した遺伝子発現解析の以前のデータセットを参照し、それが本研究の新しいアイデアにつながりました。「肝臓由来GIP」に焦点を当て、肝臓でのGIPタンパク質の発現を示し、肝臓でのGIPの局在を視覚的に示しました。4週齢のオスの大塚ロングエバンズ徳島脂肪 (OLETF) ラットをランダムに2つのグループに分けました：非補充対照グループと2gのチアミン/Lを飲料水中で51週間投与したチアミン補充グループ。55週齢のOLETFラットの肝臓におけるGIPタンパク質発現は、ウエスタンブロットリングおよび免疫組織化学的分析によって決定されました。肝臓でのGIPタンパク質の発現は、コントロールと比較してチアミンを補給したラットで増加し、肥満関連の糖尿病合併症の予防と制御に関与していることを示唆しています。GIPが肝臓で発現しているというこの研究の新しい発見は、肥満の糖尿病状態のGIP修飾に関する話に追加される可能性があります。補充されていない対照群と、飲料水中の2gのチアミン/Lを51週間投与されたチアミン補充群。55週齢のOLETFラットの肝臓におけるGIPタンパク質発現は、ウエスタンブロットリングおよび免疫組織化学的分析によって決定されました。肝

臓でのGIPタンパク質の発現は、コントロールと比較してチアミンを補給したラットで増加し、肥満関連の糖尿病合併症の予防と制御に関与していることを示唆しています。GIPが肝臓で発現しているというこの研究の新しい発見は、肥満の糖尿病状態のGIP修飾に関する話に追加される可能性があります。補充されていない対照群と、飲料水中の2gのチアミン/Lを51週間投与されたチアミン補充群。55週齢のOLETFラットの肝臓におけるGIPタンパク質発現は、ウエスタンブロットングおよび免疫組織化学的分析によって決定されました。肝臓でのGIPタンパク質の発現は、コントロールと比較してチアミンを補給したラットで増加し、肥満関連の糖尿病合併症の予防と制御に関与していることを示唆しています。GIPが肝臓で発現しているというこの研究の新しい発見は、肥満の糖尿病状態のGIP修飾に関する話に追加される可能性があります。肝臓でのGIPタンパク質の発現は、コントロールと比較してチアミンを補給したラットで増加し、肥満関連の糖尿病合併症の予防と制御に関与していることを示唆しています。GIPが肝臓で発現しているというこの研究の新しい発見は、肥満の糖尿病状態のGIP修飾に関する話に追加される可能性があります。

[ページトップ](#)

文字

[マウスの腎臓と肝臓におけるBircファミリーの遺伝子発現に対する慢性カドミウム曝露の影響](#)

Vol.4, No.6, p.275-278

金庸、徳本真希、ファン・ギウク、佐藤允彦  
リリース：2017年12月21日

[概要](#)

[全文PDF \[1M\]](#)

カドミウム (Cd) は、腎近位尿細管の損傷を引き起こす可能性のある有毒金属です。私たちの以前の研究は、Cd がヒト近位尿細管細胞 (HK-2細胞) で*BIRC3*遺伝子発現を抑制することによってアポトーシスを誘導することを示しました。BIRCファミリーのメンバーであるBIRC3は、カスパーゼ活性を抑制することによりアポトーシスを阻害します。Cdは、HK-2細胞における*BIRC3*発現の抑制を通じてカスパーゼ-3の活性化を誘導することが示されています。この研究では、Cdに67週間曝露したマウスの腎臓と肝臓におけるBircファミリーの遺伝子発現を調べました。Cd曝露は、腎臓での*Birc3*の発現を減少させましたが、マウスの肝臓での*Birc3*の発現を増加させました。私たちの以前の*invitro*研究では、Cdは*BIRC3*を減少させました主に近位尿細管細胞での発現。現在の発見は、*BIRC3*遺伝子発現の減少が近位尿細管におけるCdによるアポトーシスの誘導に関係していることを強く示しています。

[ページトップ](#)

原著

[マウスのエタノール誘発肝毒性に対するメタロチオネインの効果](#)

Vol.4, No.6, p.269-273

徳本真希、渋谷清、金庸、遠山千春、佐藤允彦  
リリース：2017年12月15日

[概要](#)

[全文PDF \[1M\]](#)

メタロチオネイン (MT) は、フリーラジカルのスカベンジャーとして機能することができる小さな金属結合タンパク質です。MTが酸化ストレスを介して発生することが知られているエタノール誘発肝毒性に関与しているかどうかを判断するために、*MT-I*および*MT-II*で遺伝的に削除されたMTヌルマウスでエタノールによって引き起こされる肝毒性に対する感受性を研究しました。MTヌルマウスおよび野生型マウスにエタノール (99.5%、2.0g / kg) を腹腔内投与した。MTヌルマウスの血清中のGPT、GOT、およびLDH活性の増加は、エタノール処理の24時間後の野生型マウスよりも有意に高かった。エタノール処理したMTヌルマウスの肝臓の組織病理学的検査は、液胞変性を示した。対照的に、組織病理学的変化は、エタノール処理した野生型マウスの肝臓ではそれほど顕著ではありませんでした。さらに、エタノールは、MTヌルマウスの肝臓でのみ脂質過酸化レベルを増加させました。これらの結果は、MTの削除が酸化ストレスを介してエタノール誘発性の重度の肝毒性と関連していることを示しています。

[ページトップ](#)

原著

Vol.4, No.6, p.261-268

## マウスの脂肪分化の調節を介して高脂肪食によって誘発される肥満に対するSasaveitchii抽出物の抑制効果

吉岡博樹、森美穂子、吉川正恵、藤井裕久、長津明人、野垣恒正  
リリース：2017年12月13日

[概要](#)[全文PDF \[1M\]](#)

肥満は、2型糖尿病やその他の慢性疾患のリスク増加に関連する、世界中の主要な健康問題です。イネ科に属するSasaveitchiiには、抗肥満作用などさまざまな作用があります。ただし、抗肥満の詳細なメカニズムは報告されていません。この研究は、高血糖、インスリン抵抗性、炎症反応などの高脂肪食 (HFD) によって誘発される肥満特性に対するSasaveitchii葉抽出物 (SE) の治療効果を調査することを目的としています。4週齢のオスのddYマウスに、HFDまたは通常の食餌 (対照) を12週間自由に与えました。実験的な12週間の間に、生理食塩水またはSE、0.2 mLを1日2回強制経口投与して治療を行い、体重を毎週測定しました。実験の終わりに、16時間の絶食期間後にマウスを安楽死させ、血漿を採取した。肝臓および精巣上体脂肪組織サンプルを収集し、秤量した。さらに、10週間の給餌後、経口ブドウ糖負荷試験を実施しました。SEによる治療は、HFD群と比較して、体重、脂肪組織重量、血漿グルコース、インスリン、レプチン、および炎症誘発性サイトカインを有意に減少させ、肥満マウスの耐糖能障害を著しく減少させました。さらに、HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。そしてそれらの血漿が集められた。肝臓および精巣上体脂肪組織サンプルを収集し、秤量した。さらに、10週間の給餌後、経口ブドウ糖負荷試験を実施しました。SEによる治療は、HFD群と比較して、体重、脂肪組織重量、血漿グルコース、インスリン、レプチン、および炎症誘発性サイトカインを有意に減少させ、肥満マウスの耐糖能障害を著しく減少させました。さらに、HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。そしてそれらの血漿が集められた。肝臓および精巣上体脂肪組織サンプルを収集し、秤量した。さらに、10週間の給餌後、経口ブドウ糖負荷試験を実施しました。SEによる治療は、HFD群と比較して、体重、脂肪組織重量、血漿グルコース、インスリン、レプチン、および炎症誘発性サイトカインを有意に減少させ、肥満マウスの耐糖能障害を著しく減少させました。さらに、HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。肝臓および精巣上体脂肪組織サンプルを収集し、秤量した。さらに、10週間の給餌後、経口ブドウ糖負荷試験を実施しました。SEによる治療は、HFD群と比較して、体重、脂肪組織重量、血漿グルコース、インスリン、レプチン、および炎症誘発性サイトカインを有意に減少させ、肥満マウスの耐糖能障害を著しく減少させました。さらに、HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。肝臓および精巣上体脂肪組織サンプルを収集し、秤量した。さらに、10週間の給餌後、経口ブドウ糖負荷試験を実施しました。SEによる治療は、HFD群と比較して、体重、脂肪組織重量、血漿グルコース、インスリン、レプチン、および炎症誘発性サイトカインを有意に減少させ、肥満マウスの耐糖能障害を著しく減少させました。さらに、HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。SEによる治療は、HFD群と比較して、体重、脂肪組織重量、血漿グルコース、インスリン、レプチン、および炎症誘発性サイトカインを有意に減少させ、肥満マウスの耐糖能障害を著しく減少させました。さらに、HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。SEによる治療は、HFD群と比較して、体重、脂肪組織重量、血漿グルコース、インスリン、レプチン、および炎症誘発性サイトカインを有意に減少させ、肥満マウスの耐糖能障害を著しく減少させました。さらに、HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。HFD誘発脂肪細胞肥大はSEによる治療によって改善されました。さらに、増殖因子活性化受容体 $\gamma$ などの脂肪細胞分化マーカーは、SE処理によって活性化された。我々の発見は、おそらく増殖因子活性化受容体 $\gamma$ の誘導によって、SEが肥満誘発性のグルコースおよびインスリン耐性を低下させる可能性があることを示している。

[ページトップ](#)

原著



田辺志堀、小林勝美、松本真理子、芹沢秀樹、五十嵐敏、山田隆、広瀬明彦  
リリース：2017年11月7日

[概要](#)[全文PDF \[219K\]](#)

アセナフチレンの毒性を評価するために、Sprague-Dawleyラットに化学物質を繰り返し投与しました。0、4、20、または100 mg / kg / 日の1日量で28日間強制経口投与した後、14日間の回復期間。100 mg / kg / day群の雄と雌で、体重、摂餌量、体重増加の減少が観察された。さらに、このグループの男性と女性の両方で、水分消費量と尿量の増加、および浸透圧の低下が観察されました。さらに、この最高用量は、男性と女性の網状赤血球の割合の減少と血小板数の増加に関連しており、女性はさらにヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度、および活性化部分トロンボプラスチン時間の増加を示しました。一方、総コレステロールとリン脂質のレベルは、100mg / kg / 日のアセナフチレンで治療された男性と女性で上昇しました。男性はさらに総タンパク質とアルブミンレベルの増加を示しています。20または100mg / kg / dayのアセナフチレンで投与された雄および雌で、相対肝臓重量の増加および肝臓組織病理学の変化が観察された。さらに、臓器重量および/または組織病理学の変化が、胸腺、心臓、骨髄、膀胱、腎臓、脾臓、および副腎を含む胸腺、心臓、男性の胃、および子宮で観察された。100mg / kg / 日群の女性の卵巣および腸間膜リンパ節。いくつかの変化は、回復期間に可塑性を示しました。これらの結果に基づくと、28日間の反復経口投与後のアセナフチレンの無毒性量は4mg / kg / 日でした。20または100mg / kg / dayのアセナフチレンで投与された雄および雌で、相対肝臓重量の増加および肝臓組織病理学の変化が観察された。さらに、臓器重量および/または組織病理学の変化が、胸腺、心臓、骨髄、膀胱、腎臓、脾臓、および副腎を含む胸腺、心臓、男性の胃、および子宮で観察された。100mg / kg / 日群の女性の卵巣および腸間膜リンパ節。いくつかの変化は、回復期間に可塑性を示しました。これらの結果に基づくと、28日間の反復経口投与後のアセナフチレンの無毒性量は4mg / kg / 日でした。20または100mg / kg / dayのアセナフチレンで投与された雄および雌で、相対肝臓重量の増加および肝臓組織病理学の変化が観察された。さらに、臓器重量および/または組織病理学の変化が、胸腺、心臓、骨髄、膀胱、腎臓、脾臓、および副腎を含む胸腺、心臓、男性の胃、および子宮で観察された。100mg / kg / 日群の女性の卵巣および腸間膜リンパ節。いくつかの変化は、回復期間に可塑性を示しました。これらの結果に基づくと、28日間の反復経口投与後のアセナフチレンの無毒性量は4mg / kg / 日でした。100 mg / kg / dayグループの雌雄の骨髄、膀胱、腎臓、脾臓、副腎、男性の胃、女性の子宮、卵巣、腸間膜リンパ節を含む大腿骨と胸骨。いくつかの変化は、回復期間に可塑性を示しました。これらの結果に基づくと、28日間の反復経口投与後のアセナフチレンの無毒性量は4mg / kg / 日でした。100 mg / kg / dayグループの雌雄の骨髄、膀胱、腎臓、脾臓、副腎、男性の胃、女性の子宮、卵巣、腸間膜リンパ節を含む大腿骨と胸骨。いくつかの変化は、回復期間に可塑性を示しました。これらの結果に基づくと、28日間の反復経口投与後のアセナフチレンの無毒性量は4mg / kg / 日でした。

[ページトップ](#)[バック](#)