



2020-Vol. 7 No. 1

バック

2020-Vol. 7

原著

[自然発症糖尿病Torii-間のシンバスタチン治療後の肝の所見の比較Lepr^{FA} \(SDT脂肪酸\) ラット
およびSprague-Dawleyラット](#)

Vol.7, No.1, p.41-54

高橋忠和、鈴木雄介、山田直人、豊田薫、合田圭介、涼家勝典、松浦千鶴、小林明夫、菅井正一郎、下位香代子
リリース：2020年1月28日

[概要](#)[全文PDF \[3M\]](#)

薬物性肝障害 (DILI) の危険因子の1つは、糖尿病状態です。アリルアルコールおよびカルバマゼピンの反復経口投与により自然発症糖尿病Torii-に増強された後に我々の以前の調査はその肝障害を示したLepr^{FA} (SDT脂肪) ラットはSprague-Dawley (SD) ラットよりも。これは、肝臓のグルタチオン合成が枯渇したことによる肝臓の解毒作用の低下が原因でした。これは、糖尿病患者に頻繁に使用されるシンバスタチンが、GSH付加物がシンバスタチンの主要な代謝経路ではないと考えられているにもかかわらず、invitroでのGSH付加物アッセイで陽性の高い反応を示すためです。したがって、本研究では、糖尿病状態におけるDILIの潜在的なリスクを推定するための追加情報を得るために、肝臓に対するシンバスタチン治療の効果をSprague-Dawley (SD) ラットとSDT脂肪ラットの間で比較しました。シンバスタチンの13週間の経口投与後、SDまたはSDT脂肪ラットの肝臓に対するシンバスタチンの影響はありませんでした。

[ページトップ](#)

原著

[トリフェニルスズはGA結合タンパク質αの核移行を阻害します](#)

Vol.7, No.1, p.33-40

木戸口直弘、石田圭司、佐野誠吾、宮原正嗣、小竹弥一郎
リリース：2020年1月23日

[概要](#)[全文PDF \[2M\]](#)

一般的な環境汚染物質であるトリフェニルスズ (TPT) などの有機スズ化合物は、船底の防汚剤として広く使用されてきました。レチノイドX受容体 (RXR) やペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) γ などの核内受容体を介した有機スズの毒性作用は十分に実証されていますが、有機スズ誘発毒性の根底にある他のメカニズムはほとんど報告されていません。本研究では、TPT毒性の新規標的として、さまざまなハウスキーピング遺伝子の発現を調節する転写因子GA結合タンパク質 (GABP) に焦点を当てました。TPTによるGABP α サブユニットタンパク質発現の変化を調べました。100~500 nMのTPT濃度は、GABP α の総タンパク質発現に影響を与えることはありませんでしたが、TPTは、ヒト胎児腎臓 (HEK) 293T細胞におけるGABP α の核移行を有意に減少させました。さらに、TPTは細胞内活性酸素種 (ROS) レベルを増加させました。GABP α 核移行の阻害とROSレベルの増加の両方が、メナジオン (ROSインデューサー) で処理されたHEK293T細胞で観察されました。我々の結果は、TPTがGABP α 核転座の阻害を引き起こし、それがROS産生によって引き起こされる可能性があることを示しています。これは細胞生理学に深刻な影響を及ぼし、それによって細胞の生存に影響を与える可能性があります。我々の結果は、TPTがGABP α 核転座の阻害を引き起こし、それがROS産生によって引き起こされる可能性があることを示しています。これは細胞生理学に深刻な影響を及ぼし、それによって細胞の生存に影響を与える可能性があります。我々の結果は、TPTがGABP α 核転座の阻害を引き起こし、それがROS産生によって引き起こされる可能性があることを示しています。これは細胞生理学に深刻な影響を及ぼし、それによって細胞の生存に影響を与える可能性があります。

原著

[LDLコレステロール値が高い被験者におけるD-アルロースの48週間の長期摂取の安全性と有効性](#)

Vol.7, No.1, p.15-31

田中美鈴、金崎茜、林典子、飯田哲夫、村尾浩二
リリース：2020年1月17日

概要

全文PDF [894K]

D-アルロースは、カロリーがほとんどなく、いくつかの健康上の利点がある希少糖の1つです。以前の研究では、正常、太りすぎ/肥満、および糖尿病のヒトにおけるD-アルロースの安全性が報告されています。しかし、ある研究では、12週間のD-アルロース摂取後にT-CholとLDL-Cの有意な増加が報告されました。このレポートはランダム化比較試験ではなく、これらの変化は季節変動によるものと考えられました。したがって、コレステロール代謝と有効性に対する長期のD-アルロース消費の影響を明らかにするために、LDL-Cレベルが高い90人の被験者を対象にランダム化二重盲検プラセボ対照試験を48週間実施しました。被験者はランダムに3つのグループに分けられました：高用量D-アルロース（15gD-アルロース/日）、低用量D-アルロース（5gD-アルロース/日）、およびプラセボグループ（0gD-アルロース/日）。日；各被験者は48週間毎日テスト飲料を消費しました。臨床検査は、最初の摂取から52週まで、8週間ごとに実施されました。テストグループ間でT-CholとLDL-Cの有意な増加は観察されず、48週間のD-アルロース摂取はアテローム性動脈硬化性心血管疾患の危険因子を変化させませんでした。さらに、他のパラメーターについては臨床上的問題は認められなかった。さらに、長期のD-アルロース摂取後の肝酵素活性、脂肪肝スコア、およびグルコース代謝の有意な改善が観察されました。私たちの研究の結果は、1) D-アルロースの摂取は1年までの長期摂取に対して安全であると考えられており、2) D-アルロースは肝機能と糖代謝の改善に有効である可能性があることを明らかにしました。臨床検査は、最初の摂取から52週まで、8週間ごとに実施されました。テストグループ間でT-CholとLDL-Cの有意な増加は観察されず、48週間のD-アルロース摂取はアテローム性動脈硬化性心血管疾患の危険因子を変化させませんでした。さらに、他のパラメーターについては臨床上的問題は認められなかった。さらに、長期のD-アルロース摂取後の肝酵素活性、脂肪肝スコア、およびグルコース代謝の有意な改善が観察されました。私たちの研究の結果は、1) D-アルロースの摂取は1年までの長期摂取に対して安全であると考えられており、2) D-アルロースは肝機能と糖代謝の改善に有効である可能性があることを明らかにしました。臨床検査は、最初の摂取から52週まで、8週間ごとに実施されました。テストグループ間でT-CholとLDL-Cの有意な増加は観察されず、48週間のD-アルロース摂取はアテローム性動脈硬化症の危険因子を変化させませんでした。さらに、他のパラメーターについては臨床上的問題は認められなかった。さらに、長期のD-アルロース摂取後の肝酵素活性、脂肪肝スコア、およびグルコース代謝の有意な改善が観察されました。私たちの研究の結果は、1) D-アルロースの摂取は1年までの長期摂取に対して安全であると考えられており、2) D-アルロースは肝機能と糖代謝の改善に有効である可能性があることを明らかにしました。さらに、長期のD-アルロース摂取後の肝酵素活性、脂肪肝スコア、およびグルコース代謝の有意な改善が観察されました。私たちの研究の結果は、1) D-アルロースの摂取は1年までの長期摂取に対して安全であると考えられており、2) D-アルロースは肝機能と糖代謝の改善に有効である可能性があることを明らかにしました。さらに、長期のD-アルロース摂取後の肝酵素活性、脂肪肝スコア、およびグルコース代謝の有意な改善が観察されました。私たちの研究の結果は、1) D-アルロースの摂取は1年までの長期摂取に対して安全であると考えられており、2) D-アルロースは肝機能と糖代謝の改善に有効である可能性があることを明らかにしました。

ページトップ

文字

[シトクロムP450誘導の評価のためのHepaRG細胞におけるmRNA測定の有用性と限界](#)

Vol.7, No.1, p.9-14

溝井健太、深井優希、松本英子、小山聡、石田誠一、児島肇、荻原拓夫
リリース：2020年1月15日

概要

全文PDF [1M]

シトクロムP450 (CYP) はさまざまな薬物の代謝に関与しており、薬物誘発性肝障害 (DILI) を引き起こす毒性代謝物または中間体を生成する可能性があります。その結果、CYPの誘導物質はDILIを促進する可能性があります。ドラフトテストガイドラインでは、経済協力開発機構 (OECD) は、CYP誘導活性を評価するための指標としてCYPの代謝活性の測定を推奨しています。ただし、mRNAレベルの変化は、CYP誘導を評価するための単純なパラメーターとしても使用されています。したがって、この研究では、確立された細胞であるHepaRG細胞において、オメプラゾール、フェノバルビタール、およびリファンピシン (RIF) によるCYP1A2、CYP2B6、およびCYP3A4の誘導を評価するためのmRNA発現測定の有用性と限界を検討しました。ヒト肝細胞癌に由来する系統。mRNA測定の結果は、既知の肝毒性を反映して、10 μ M RIFの存在下でアルブミンおよび尿素分泌の有意な減少が観察されたにもかかわらず、すべての誘導物質の低濃度範囲での代謝活性測定の結果とよく相関しました。我々の結果は、HepaRG細胞におけるmRNA測定と代謝活性測定が一般的にCYPの倍数誘導について同等の結果を与えることを示しています。

[ページトップ](#)

原著

[細胞毒性以下の濃度のアゾキシストロピンは細胞内亜鉛ホメオスタシスを破壊する：ラット胸腺リンパ球と蛍光プローブを用いたフローサイトメトリー分析](#)

Vol.7, No.1, p.1-7

庄司舞、浅田正樹、松本晃彦、西野晴樹、青義翔、溝渕美月、金松直樹、三浦肇、亀村典夫
リリース：2020年1月10日

[概要](#)

[全文PDF \[3M\]](#)

アゾキシストロピンは、幅広い用途を持つ広域スペクトルの殺菌剤です。ただし、人間のアゾキシストロピンの毒性効果は報告されていません。日本では、さまざまな食品に使用されているオーストラリアの大麦の出荷で、アゾキシストロピンが通常の上限 (2.5 mg / kg) の5倍の濃度で検出されました。したがって、食品を介してヒトにアゾキシストロピンが曝露される可能性があるため、この化合物の毒性作用を研究することが不可欠です。この研究では、アゾキシストロピンの毒性作用を評価して、ヒトへの悪影響を予測しました。3~30 μ M (約1.2~12.1 mg / L) のアゾキシストロピンは、ラット胸腺リンパ球の細胞内Zn²⁺濃度を上昇させました。この増加は、細胞外Zn²⁺流入と細胞内Zn²⁺放出によるものでした。。アゾキシストロピンは、温度依存性のZn²⁺流入を部分的に阻害し、細胞のZn²⁺ホメオスタシスを危険にさらしました。Zn²⁺はリンパ球の重要な細胞内メッセンジャーであるため、アゾキシストロピンの血中濃度がヒトで3 μ M以上に達すると、この変化したZn²⁺ホメオスタシスが悪影響をもたらす可能性があります。しかし、ラットのアゾキシストロピンの薬物動態データをヒトに外挿することにより、このような高血圧はヒトでは起こりそうにないかもしれないと予測することができます。

[ページトップ](#)

[バック](#)