

[Back](#)

[Differential expression of Cytochrome P450 1A2 in simple fatty liver and steatohepatitis](#)

Vol.10, No.6, p.265-277

Azusa Kawashima , Naoto Uramaru , Toshiyasu Mikuma , Makoto Osabe , Toshiyuki Higuchi

Released: November 22, 2023

[Abstract](#)

[Full Text PDF\[2M\]](#)

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）におけるチトクロームP450（CYP）の変化を明らかにすることは、薬物療法を最適化するために重要である。本研究では、非アルコール性脂肪肝（NAFL）と非アルコール性脂肪肝炎（NASH）のモデルラットにおけるCYPアイソフォームの発現を比較した。高脂肪食（HFD）を4週間という比較的短期間ラットに与えることで、組織損傷や炎症を伴わないNAFLモデルを確立した。メチオニン-コリン欠乏食（MCD）を4週間ラットに与えると、脂肪肝炎様のNASHが生じた。ここでは、NAFLおよびNASHモデルにおけるいくつかのCYP酵素のmRNAおよび蛋白発現レベルを、対照食（CD）を与えたラットと比較した。CYP1A2の発現および活性は、NAFLモデルでは上昇し、NASHモデルでは低下しており、NAFLとNASHの間でCYP1A2の発現が逆転していることが示唆された。NAFLモデルとNASHモデルにおけるCYP1A2の発現の差は、初代ラット肝細胞で観察された。これらの結果は、CYP1A2の発現/活性がNAFLの初期段階からNASHまで変化すること、NAFLおよびNASHのヒトにおいてCYP1A2代謝薬の薬物動態をモニタリングする必要があることを示唆している。

[Page Top](#)

[Titanium dioxide and silica nanoparticles inhibit the efflux of adriamycin in multi-drug resistant L1210/ADM cells](#)

Vol.10, No.6, p.259-264

Daisaku Miura , Teppei Koreeda , Naohiko Anzai , Ken-ichi Kiyomiya

Released: October 26, 2023

[Abstract](#)

[Full Text PDF\[1M\]](#)

[Supplemental Data](#)

様々なナノ材料が食品添加物、医薬品、化粧品として使用されているが、その生物学的影響は完全には解明されていない。細胞膜はナノ物質と細胞の最初の接触点であるため、我々はアモルファスシリカ粒子と二酸化チタンナノ粒子（nTiO₂）が細胞膜に存在するトランスポーターと相互作用するかどうかを調べた。本研究では、マウスリンパ球性白血病細胞株L1210のアドリアマイシン（ADM）耐性変異体（L1210/ADM）を調製した。我々のL1210/ADM細胞はP-糖タンパク質（P-gp）依存的にADMを排泄することが確認されたので、ナノサイズおよびマイクロサイズのアモルファスシリカ粒子（nSPおよびMSP）とnTiO₂がL1210/ADM細胞からのADM排泄を阻害するかどうかを調べた。nSPとnTiO₂はともに用量依存的にADMの排泄を抑制したが、MSPは最高用量（0.25 mg/mL）でもADMの排泄を抑制しなかった。これらの結果は、nSPとnTiO₂がADMの輸送に関与するP-gpを阻害することを示唆しており、L1210/ADM細胞はナノ物質の安全性スクリーニング試験に適している。

Letter

[Survey of toxicity study packages and designs of intravitreal drugs approved in Japan](#)

Vol.10, No.6, p.249-258

Kotaro Yamada , Yoshinori Yamagiwa , Yu Haranosono

Released: October 26, 2023

[Abstract](#)[Full Text PDF\[747K\]](#)

標準的な全身投与薬とは対照的に、眼科用薬の毒性試験はユニークなデザインとパッケージの特徴がある。本調査は、眼内投与（IVT）薬の毒性試験パッケージを要約し、毒性所見と臨床副作用を比較することにより、非臨床毒性戦略の特徴を明らかにすることを目的とした。ペガブタニブナトリウム、ラニビズマブ、アフリベルセプト、プロルシズマブ、ファリシマブ、トリアムシノロンアセトニド、ラニビズマブバイオシミラーの7つのIVT薬の安全性薬理試験、毒性試験、臨床副作用を調査した。IVT薬の毒性試験パッケージはICHガイドラインに従って作成されたが、モダリティ、適用カテゴリー、薬剤によっていくつかの相違点があった。毒性試験パッケージの特徴として、安全性薬理的評価項目と急性毒性評価項目の多くは、全身曝露量が少ないため、個別の試験として実施する必要がないことが挙げられる。また、局所毒性（特に眼内炎症）については、比較的侵襲的な投与方法を必要とするため注意が必要であり、IVT試験では主にサルが動物種として使用された。注目すべきは、免疫反応に起因すると思われる網膜血管病変という重篤な副作用を示す薬剤があることである。重要なことは、これらの免疫反応に関連した副作用は、これらの非臨床毒性試験では検出されなかったことである。従って、毒性試験、免疫原性、宿主不純物を用いたリスク評価は、副作用の予測と制御のために重要である。本調査は、IVT医薬品開発における毒性試験デザイン構築のための貴重な情報を提供するものである。

Letter

[Effects of expression of the 10-formyltetrahydrofolate metabolizing enzyme ALDH1L1 on pyrimidine nucleotide synthesis and the salvage pathway](#)

Vol.10, No.6, p.241-247

Masato Sasaki , Fumie Itoh , Nobuyuki Shibata

Released: October 26, 2023

[Abstract](#)[Full Text PDF\[4M\]](#)

腫瘍細胞などの増殖細胞は、DNA複製のためにヌクレオチドを必要とする。哺乳類細胞は、de novoプリンおよびピリミジンヌクレオチド合成経路と、プリン塩基を再利用するサルベージ経路を備え、ヌクレオチドを供給している。細胞内ヌクレオチド濃度の不均衡を避けるため、de novoヌクレオチド合成経路は、ヌクレオチド生成物による合成酵素阻害などのフィードバック機構によって制御されている。最近、我々は、アルデヒド脱水素酵素1ファミリーメンバーL1（ALDH1L1）が、プリンヌクレオチド合成の過程で、デノボプリンヌクレオチド合成に利用される10-ホルミルテトラヒドロ葉酸（10-fTHF）を消費し、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボヌクレオチド（ZMP）を蓄積させることを報告した。ZMPがピリミジンヌクレオチド合成を阻害することから、本研究では、ジヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤であるプレキナールを用いてZMPの影響を調べた。ALDH1L1を介したZMPの蓄積はプレキナールによって影響を受けず、プレキナールとZMPのヌクレオチドである5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボシド（AICAR）を併用しても影響は認められなかった。さらに、de novoプリンヌクレオチド合成の減弱には、サルベージ経路からのプリンヌクレオチドの供給が必要かもしれないので、サルベージ経路への関与も調べた。

サルベージ経路への依存性の評価には、グアニンアナログである6-チオグアニンと2'-デオキシチジンアナログであるシタラピンを用いた。その結果、ALDH1L1が介在するZMPの蓄積も、AICArの存在も、サルベージ経路には影響を及ぼさなかった。これらの結果を総合すると、これらのプリンおよびピリミジンアナログは、ALDH1L1の発現にかかわらず、腫瘍細胞の治療に有用であることが示唆される。

[Page Top](#)

Original Article

[Coffee diterpenes, cafestol and kahweol, display cytotoxicity and all-trans retinoic acid-induced superoxide generating activity-enhancing ability in U937 cells](#)

Vol.10, No.6, p.233-240

Hidehiko Kikuchi , Kaori Harata , Sumiko Akiyoshi , Takefumi Sagara , Harishkumar Madhyastha , Hitomi Mimuro , Futoshi Kuribayashi

Released: October 26, 2023

[Abstract](#)

[Full Text PDF\[1M\]](#)

最もポピュラーな飲料の一つであるCoffeeは、抗がん作用、抗酸化作用、細胞保護作用など魅力的な薬理作用があるため、非常に注目されている。ジテルペン類に属するCoffea arabicaの代謝産物であるカフェストール (cafestol) やカーウェオール (kahweol) は、重病を予防して健康を維持するための生物治療薬として期待されている。しかし、これら2つのジテルペンのヒト白血病細胞に対する作用については、まだ十分な理解が得られていない。本研究では、これら2つのジテルペンがヒト白血病細胞の生存率に及ぼす影響を調べた。ジテルペンが、ヒト白血病U937細胞の生存能とオールトランス型レチノイン酸 (ATRA) 誘発スーパーオキシドアニオン (O₂⁻) 生成能に及ぼす影響を調べた。カフェストールとカフェオールは50μMの濃度で細胞生存率を低下させた。さらに、1μMのATRAは、カフェストールでは48時間で、カフェオールでは24時間で、それぞれ生存率を有意に低下させた。一方、20μMのこれら2つのジテルペンは、ATRA誘発O₂生成能の中程度のアップレギュレーションをもたらした。定量的RT-PCRとイムノブロットングにより、これら2つのジテルペンはATRA誘導性O₂生成能を有意にアップレギュレートすることが明らかになった。gp91-phoxの遺伝子発現レベルを高めることにより、ATRA誘導O₂生成能を有意にアップレギュレートすることが明らかになった。gp91-phoxは白血球のO₂生成能力に不可欠な因子である。これらの結果から、カフェストールとは、ATRAによる細胞毒性増強作用だけでなく、gp91-phox遺伝子の発現上昇を介してATRAによるO₂生成能を促進する作用も示した。

[Page Top](#)

[Back](#)