



2024 - Vol. 11 No. 5

[Back](#)

2024 - Vol. 11

Original Article

[Relationship between the dose of intravenous self-administration and the minimum effective dose for gross behavioral effects in rhesus monkeys: opiates vs CNS depressants](#)

Vol.11, No.5, p.259-266

Kenshi Nakagawa , Atsushi Fujiwara , Masahiko Iino , Mikio Sasaki , Takahiro Ootsuka , Shin-ich Sato , Takayuki Anzai , Takaaki Matsuyama
Released: October 29, 2024

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

中枢神経系（CNS）に作用する薬物の開発においては、その薬物に依存性があるかどうかを判断し、依存性がある場合には依存性が発現しない範囲での有効量を設定することが重要である。薬物依存性を評価する方法としては、実験動物を用いた自己投与試験があり、最小有効量（MED）の評価には肉眼的な行動観察が必要である。本研究では、薬物強化効果の評価における用量範囲の選択を最適化するために、異なる種類の中枢神経抑制薬において、最も頻りに自己投与される用量（ピーク自己投与量、PSAD）とMEDの関係を検討することを目的とした。PSADはアカゲザルの静脈内自己投与により、固定比率5スケジュールで毎日2時間のセッションを実施し、各投与後に1分間のタイムアウトを設けた。MEDは、累積投与後の肉眼的行動観察により検討した。オピエートの場合、PSADはモルヒネで0.016mg/kg/輸液、コデインで0.06mg/kg/輸液、ブトルファノールで0.25mg/kg/輸液、ペンタゾシンで0.063mg/kg/輸液であった。麻酔薬と鎮静薬の場合、PSADはペントバルビタールが0.5mg/kg/輸液、チオペンタールが0.25mg/kg/輸液、ケタミンが0.06mg/kg/輸液、ミダゾラムが0.063mg/kg/輸液であった。PSAD/MED比はオピエートで1/63-1/32、麻酔薬と催眠薬で1/8-1/2であった。Fujiwaraら（2016）の先行研究では、薬物強化効果の評価における静脈内自己投与では、粗大な行動効果を示すMEDよりも低い用量範囲を用いるべきであると示唆されていたが、本研究はさらに、薬物の種類によって最適な用量範囲が異なる可能性を示している。

[Page Top](#)

Data Report

[Estimation of daily cadmium intake in the United States through food analysis in 1980](#)

Vol.11, No.5, p.251-257

Katsue Suzuki-Inoue , Seiichiro Himeno , Shosuke Suzuki
Released: October 23, 2024

[Abstract](#)[Full Text PDF\[781K\]](#)

カドミウムはヒトの腎臓に蓄積する環境汚染物質である。米国では、米以外の穀物、野菜、ジャガイモがカドミウムの主な供給源である。しかし、米国で実施された研究で報告された1日当たりのカドミウム摂取量は、4.63～51.3μg/日/人と幅が広い。米国での研究のほとんどは、採取した食品中の実際のカドミウム濃度を測定しておらず、米国農務省（USDA）が提供する平均カドミウム濃度のデータベースを利用している。本研究では、1979年から1980年にかけて米国で広く食品と飲料を収集し、実際のカドミウム濃度を測定した。個々の食品摂取データは、米国農務省が1980年に実施した総食事調査から得た。以前の報告と同様、野菜、穀物、ジャガイモが食事からのカドミウム摂取の主な原因であった。推定総カドミウム摂取量は約15μg/日/人であった。また、ニンジンのカドミウム濃度は産地間で17倍の差があり、これは日本のニンジンで報告されているばらつきよりも大きかった。ニンジンを含む野菜のカドミウム濃度のばらつきに影響する要因を明らかにする必要がある。

日本では米の消費量が減少しているため、カドミウム摂取源としての野菜の相対的重要性が高まっており、日本における野菜中のカドミウム濃度の変動にもっと注意を払うべきである。

[Page Top](#)

Original Article

[Puberulic acid displays remarkable cytotoxicity and strong inhibitory effect on the all-trans retinoic acid-induced superoxide-generating ability in U937 cells](#)

Vol.11, No.5, p.243-249

Hidehiko Kikuchi , Kaori Harata , Takefumi Sagara , Harishkumar Madhyastha , Hitomi Mimuro , Futoshi Kuribayashi
Released: October 18, 2024

[Abstract](#)[Full Text PDF\[1007K\]](#)

2024年3月、紅麹を原料とするサプリメントの摂取により腎障害を伴う健康被害が発生し、大きな健康問題として取り上げられている。この紅麹による健康被害の原因物質として、汚染されたペニシリウム属が産生するトロポノイド化合物プベルリン酸 (PA) が注目されている。毒性については、PAがヒト胎児肺線維芽細胞様MRC-5細胞に対して弱い細胞毒性を示し、そのIC50値は約289μMであることが報告されている (Iwatsuki et al.) しかし、ヒトの組織や細胞に対するPAの生理学的効果については、まだ理解が乏しく、十分に研究されていない。そこで本研究では、ヒト白血病U937細胞の生存率および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⁻) 生成能に対するPAの影響を調べた。PAはアポトーシスを伴う強い細胞毒性を示し、ATRAによってその作用が増強された。さらに、PAはATRA誘導性のO₂生成活性を用量依存的に劇的に低下させた。定量的RT-PCRとイムノブロット解析から、PAは、白血球のO₂生成活性に必須な因子であるgp91-phoxの遺伝子発現レベルのダウンレギュレーションを介して、ATRA誘発のO₂生成活性を有意に低下させることが示された。これらの結果から、PAは強いATRA増強性細胞毒性作用を有するだけでなく、gp91-phox遺伝子の転写をダウンレギュレートすることにより、ATRA誘導O₂生成活性を劇的に低下させることが明らかになった。これらの知見は、紅麹による大規模な健康被害の解決に貢献するものと期待される。

[Page Top](#)

Letter

[Hinokitiol and pyrrolidone carboxylate zinc or corn oligosaccharides: A Synergistic approach to combating scalp microorganisms in seborrheic dermatitis](#)

Vol.11, No.5, p.233-241

Akihiro Michihara , Hiroshi Matsuoka , Junichi Fujii , Chiharu Furukawa , Xianting Lin , Jianzhong Yang
Released: September 19, 2024

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

脂漏性皮膚炎 (SD) は、フケ、かゆみ、不快感をもたらす疾患であり、一般人口の約3~10%が罹患している。頭皮に生息する微生物マラセチア属の増殖が一因と考えられている。マラセチア属が減少しても、アトピー性皮膚炎 (AD) やSDに関連する黄色ブドウ球菌の増加や、グリセロール (保湿剤) を産生し黄色ブドウ球菌の増殖を抑制する表皮ブドウ球菌の減少により、SDを含む他の疾患が発症することがある。そこで、抗菌試薬 (ピロリドンカルボン酸亜鉛 [PCA-Zn]、ヒノキチオール) と麦芽オリゴ糖 (MT: マルトテトラオースを主成分とするトウモロコシ由来のオリゴ糖) の濃度が、3種類の頭皮微生物の増殖を抑制または促進するかを検討した。

0.50-1.00 mMのPCA-Znまたは0.05-0.20 mMのヒノキチオールは、それぞれ単独でMalassezia furfurに対して顕著な増殖抑制効果を示したが、S. epidermidisの減少やS. aureusの増加は認められなかった。逆に、0.02%MTは単独でS. epidermidisに増殖効果を示したが、M. furfurには作用しなかった。次に、頭皮常在微生物に対する上記の試薬の混合物の影響を調べた。その結果、0.10mMまたは0.20mMのヒノキチオールと0.02%のMTの組み合わせは、他の試薬の単独または組み合わせの効果と比較して、M. furfurの増殖を著しく阻害し、S. epidermidisの増加またはS. aureusの減少に最も効果的であることが示された。全体として、本研究は、SDを予防・治療するためのシャンプータイプの化粧品や医薬部外品に使用する混合物中のヒノキチオールとオリゴ糖濃度に関する貴重な情報を提供するものである。

[Page Top](#)

Original Article

[Safety evaluation of exomaltotetraohydrolase from *Pseudomonas stutzeri*](#)

Vol.11, No.5, p.215-231

Shuji Matsumoto , Alan B. Richards

Released: September 10, 2024

[Abstract](#)[Full Text PDF\[853K\]](#)

エクソマルトテトラオヒドロラーゼ（G4アーゼ）は、アミル質多糖の(1->4)- α -D-グルコシド結合を非還元末端から加水分解し、マルトテトラオース残基を連続的に除去する触媒である。非遺伝子組換え*Pseudomonas stutzeri*株、MO-19によって生産されたG4アーゼの安全性評価が実施された。雌性ラットを用いた2つの標準化急性経口毒性試験が、最初の試験ではTOSが決定されず、2番目の試験では7.13%のTOSを有するG4アーゼに対して実施された。G4aseの50%致死量(LD50)は2000mg/kg以上と決定され、143mg-TOS/kg以上に相当した。ラットを用いた1000mg/kg/日（最高用量；TOSは未定）の2週間経口反復毒性試験では、治療に関連した毒性は認められず、90日間試験の適切な用量を特定するために用いられた。ラットを用いたG4ase（7.13%-TOS）の標準化された90日間経口反復毒性試験（経口）の結果、G4aseの無観察副作用レベル（NOAEL）は1000mg/kg/日（最高用量）であり、71.3mg-TOS/kgに相当することが示された。G4aseについて、細菌逆変異、染色体異常、in vivoおよびin vitro小核試験の4つの標準化遺伝毒性試験が実施された（それぞれ5.19、5.19、7.13および6.65%-TOS）。G4aseはサルモネラ菌および大腸菌において遺伝子変異を誘発せず、哺乳類培養細胞において染色体異常を誘発せず、ラット骨髓細胞およびヒト脾臓細胞株リンパ芽細胞において小核赤血球を誘発しないと結論づけられた。これらのデータを総合すると、*P. stutzeri* MO-19株由来のG4アーゼは、ヒトが消費する食品を製造する際の加工助剤として使用しても安全であることが示された。

[Page Top](#)[Back](#)