

Original Article

[Bisphenol A stabilizes Nrf2 via Ca²⁺ influx by direct activation of the IP₃ receptor](#)

Ami Oguro, Atsushi Sugitani, Yukino Kobayashi, Rika Sakuma, Susumu Ima ...

2021 年 46 卷 1 号 p. 1-10

Original	Google translation
<p>Bisphenol A (BPA) is an endocrine-disrupting chemical used in polycarbonate and epoxy resins. Previously, we found that BPA stabilized the protein levels of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) by inducing Ca²⁺ efflux into the cytosol, followed by nitric oxide synthase activation, resulting in the enhanced nitrosylation of Keap1, which is a negative regulator of Nrf2. However, the mechanisms behind the stimulation of Ca²⁺ efflux by BPA remain unknown. In the present study, we found that BPA stimulated Ca²⁺ efflux into the cytosol from the ER, but not from outside of cells through the plasma membrane in Hep3B cells. Ca²⁺ efflux and Nrf2 stabilization by BPA were inhibited by an inhibitor of the inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) receptor, 2-aminoethoxydiphenylborane, in the endoplasmic reticulum. IP₃ is produced by activation of phospholipase C (PLC) from a membrane lipid, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂). The induction of Nrf2 by BPA was not inhibited by a PLC inhibitor, U-</p>	<p>ビスフェノール A (BPA) は、ポリカーボネートおよびエポキシ樹脂に使用される内分泌かく乱化学物質です。以前、BPA が細胞質ゾルへの Ca²⁺ 流出を誘導し、続いて一酸化窒素シンターゼを活性化することにより、核因子赤芽球 2 関連因子 2 (Nrf2) のタンパク質レベルを安定化し、負の調節因子である Keap1 のニトロシル化を増強することを発見しました。Nrf2 の。ただし、BPA による Ca²⁺ 流出の刺激の背後にあるメカニズムは不明であります。本研究では、BPA が ER からサイトゾルへの Ca²⁺ 流出を刺激したが、Hep3B 細胞の原形質膜を介した細胞外からは刺激しなかったことを発見した。BPA による Ca²⁺ 流出と Nrf2 安定化は、小胞体のイノシトール 1,4,5-三リン酸 (IP₃) 受容体の阻害剤である 2-アミノエトキシジフェニルボランによって阻害されました。IP₃ は、膜脂質であるホスファチジルイノシトール 4,5-ビスホスフェート (PIP₂) からホスホリパーゼ C (PLC) を活性化することによって生成されます。BPA による Nrf2 の誘導は、PLC 阻害剤である U-73122 によって阻害されませんでした。これは、BPA が PLC の活性化を介して IP₃ の生成を誘導しないことを示唆しています。BPA は IP₃ 受容体の IP₃ 結合コア</p>

Google translation/ AETC trial

<p>73122, suggesting that BPA does not induce the production of IP₃ via PLC activation. We found that BPA bound directly to the IP₃ binding core domain of the IP₃ receptor, and BPA competed with IP₃ on this site. In addition, overexpression of this domain of the IP₃ receptor in Hep3B cells inhibited the stabilization of Nrf2 by BPA. These results clarified that the IP₃ receptor is a new target of BPA, and that BPA induces Ca²⁺ efflux from the endoplasmic reticulum via activation of the IP₃ receptor.</p>	<p>ドメインに直接結合し、BPAはこのサイトでIP₃と競合することがわかりました。さらに、Hep3B細胞におけるIP₃受容体のこのドメインの過剰発現は、BPAによるNrf2の安定化を阻害しました。これらの結果は、IP₃受容体がBPAの新しい標的であり、BPAがIP₃受容体の活性化を介して小胞体からのCa²⁺流出を誘導することを明らかにしました。</p>
--	---

Original Article

[Effects of fenofibrate and its combination with lovastatin on the expression of genes involved in skeletal muscle atrophy, including FoxO1 and its targets](#)

Haruka Ajima, Yuko Kai, Junya Fujimaki, Shiori Akashi, Akihito Morita, ...

2021年46巻1号 p.11-24

Original	Google translation
<p>Fibrates and statins have been widely used to reduce triglyceride and cholesterol levels, respectively. Besides its lipid-lowering effect, the side effect of muscle atrophy after fibrate administration to humans has been demonstrated in some studies. Combination therapy with fibrates and statins also increases the risk of rhabdomyolysis. FoxO1, a member of the FoxO forkhead type transcription factor family, is markedly upregulated in skeletal muscle in energy-deprived states and induces muscle atrophy via</p>	<p>フィブレートとスタチンは、それぞれトリグリセリドとコレステロールのレベルを下げるために広く使用されています。その脂質低下効果に加えて、ヒトへのフィブレート投与後の筋萎縮の副作用がいくつかの研究で実証されています。フィブレートとスタチンの併用療法も横紋筋融解症のリスクを高めます。FoxOフォークヘッド型転写因子ファミリーのメンバーであるFoxO1は、エネルギー不足状態の骨格筋で著しくアップレギュレートされ、E3-ユビキチンリガーゼの発現を介して筋萎縮を誘発します。この研究では、フェノフィブレート治療によるマウス骨格筋のFoxO1とその標</p>

Google translation/ AEC trial

<p>the expression of E3-ubiquitin ligases. In this study, we investigated the changes in FoxO1 and its targets in murine skeletal muscle with fenofibrate treatment. High doses of fenofibrate (greater than 0.5% (wt/wt)) over one week increased the expression of FoxO1 and its targets in the skeletal muscles of mice and decreased skeletal muscle weight. These fenofibrate-induced changes were diminished in the PPARα knockout mice. When the effect of combination treatment with fenofibrate and lovastatin was investigated, a significant increase in FoxO1 protein levels was observed despite the lack of deterioration of muscle atrophy. Collectively, our findings suggest that a high dose of fenofibrate over one week causes skeletal muscle atrophy via enhancement of FoxO1, and combination treatment with fenofibrate and lovastatin may further increase FoxO1 protein level.</p>	<p>的的变化を調査しました。1週間にわたる高用量のフェノフィブラート (0.5% (wt / wt) 以上) は、マウスの骨格筋における FoxO1 とその標的の発現を増加させ、骨格筋の重量を減少させました。これらのフェノフィブラート誘発性の変化は、PPARα ノックアウトマウスでは減少しました。フェノフィブラートとロバスタチンの併用療法の効果を調べたところ、筋萎縮の悪化が見られなかったにもかかわらず、FoxO1 タンパク質レベルの有意な増加が観察されました。まとめると、我々の発見は、1週間にわたる高用量のフェノフィブラートが FoxO1 の増強を介して骨格筋萎縮を引き起こし、フェノフィブラートとロバスタチンの併用療法が FoxO1 タンパク質レベルをさらに増加させる可能性があることを示唆しています。</p>
--	--

Letter

[Polycyclic aromatic hydrocarbons induce CYP3A5 gene expression via aryl hydrocarbon receptor in HepG2 cells](#)

Naoya Yamashita, Yuichiro Kanno, Minami Yoshikawa, Moeno Ozawa, Noriko ...

2021 年 46 卷 1 号 p. 25-29

Original	Google translation
<p>The aryl hydrocarbon receptor (AhR) regulates expression of genes encoding drug/xenobiotic metabolizing enzymes. Cytochrome P450 (CYP) 3A5 is involved</p>	<p>アリアル炭化水素受容体 (AhR) は、薬物/生体異物代謝酵素をコードする遺伝子の発現を調節します。シトクロム P450 (CYP) 3A5 は薬物代謝に関与しています。ただし、</p>

Google translation/ AETC trial

<p>in drug metabolism. However, regulation of <i>CYP3A5</i> gene expression is not yet well understood. In this study, we aimed to investigate the effect of the ligands of AhR on <i>CYP3A5</i> gene expression. <i>CYP3A5</i> mRNA expression was induced by the polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) such as 3-methylcholanthrene (3MC) and benzo[<i>a</i>]pyrene in HepG2 cells. To determine whether the PAHs induced <i>CYP3A5</i> gene expression via AhR, we generated AhR knockout (AhR KO) HepG2 cells. <i>CYP3A5</i> mRNA expression was not induced by 3MC treatment in AhR KO cells. In addition, we generated AhR rescue cells from AhR KO cells and evaluated <i>CYP3A5</i> mRNA expression. We found that <i>CYP3A5</i> mRNA expression was induced by 3MC treatment in AhR rescue cells. Taken together, these results demonstrated that <i>CYP3A5</i> mRNA expression was induced by PAHs via AhR in HepG2 cells. Our findings suggest that ligand-activated AhR affects CYP3A5-mediated drug metabolism.</p>	<p>CYP3A5 遺伝子発現の調節はまだよく理解されていません。この研究では、CYP3A5 遺伝子発現に対する AhR のリガンドの影響を調査することを目的としました。CYP3A5 mRNA の発現は、HepG2 細胞で 3-メチルコラントレン (3MC) やベンゾ[<i>a</i>]ピレンなどの多環芳香族炭化水素 (PAH) によって誘導されました。PAH が AhR を介して CYP3A5 遺伝子発現を誘導したかどうかを判断するために、AhR ノックアウト (AhR KO) HepG2 細胞を生成しました。CYP3A5 mRNA の発現は、AhRKO 細胞での 3MC 処理によっては誘導されませんでした。さらに、AhR KO 細胞から AhR レスキュー細胞を生成し、CYP3A5mRNA の発現を評価しました。我々は、CYP3A5mRNA の発現が AhR レスキュー細胞における 3MC 処理によって誘導されることを発見した。まとめると、これらの結果は、CYP3A5mRNA 発現が HepG2 細胞において AhR を介して PAH によって誘導されたことを示した。我々の発見は、リガンド活性化 AhR が CYP3A5 を介した薬物代謝に影響を与えることを示唆している。</p>
--	--

Original Article

[Reduction of fatty liver in rats by nicotinamide via the regeneration of the methionine cycle and the inhibition of aldehyde oxidase](#)

Chie Yokouchi, Yukari Nishimura, Hirohiko Goto, Makoto Sato, Yuya Hido ...

2021 年 46 卷 1 号 p. 31-42

Original	Google translation
Nonalcoholic fatty liver disease, which has been rapidly increasing in the world	近年世界で急速に増加している非アルコール性脂肪性肝疾患は、非アルコール性脂肪

Google translation/ AEC trial

in recent years, is roughly classified into nonalcoholic fatty liver (NAFL) and nonalcoholic steatohepatitis. This study was based on our previous reports that stated that the combination treatment of *N*-methylnicotinamide (MNA) and hydralazine (HYD) improves fatty liver in NAFL model rats. This finding was attributed to the MNA metabolism inhibition by HYD, which is a strong inhibitor of aldehyde oxidase (AO); this results in an increase in hepatic MNA and improved fatty liver. We hypothesized that orally administered nicotinamide (NAM), which is the precursor of MNA and is a form of niacin, would be efficiently metabolized by nicotinamide *N*-methyltransferase in the presence of exogenous *S*-adenosylmethionine (SAM) in NAFL rats. To address this issue, NAFL model rats were orally administered with NAM, SAM, and/or HYD. As a result, liver triglyceride (TG) and lipid droplet levels were barely altered by the administration of NAM, SAM, NAM+SAM, or NAM+HYD. By contrast, the triple combination of NAM+SAM+HYD significantly reduced hepatic TG and lipid droplet levels and significantly increased hepatic MNA levels. These findings indicated that the combination of exogenous SAM with AO inhibitors, such as HYD, has beneficial effects for improving fatty liver with NAM.

性肝 (NAFL) と非アルコール性脂肪性肝炎に大別されます。この研究は、*N*-メチルニコチンアミド (MNA) とヒドララジン (HYD) の併用治療が NAFL モデルラットの脂肪肝を改善すると述べた以前の報告に基づいていました。この発見は、アルデヒドオキシダーゼ (AO) の強力な阻害剤である HYD による MNA 代謝阻害に起因していました。これにより、肝臓の MNA が増加し、脂肪肝が改善されます。MNA の前駆体であり、ナイアシンの一種である経口投与ニコチンアミド (NAM) は、NAFL ラットにおいて外因性 *S*-アデノシルメチオニン (SAM) の存在下でニコチンアミド *N*-メチルトランスフェラーゼによって効率的に代謝されると仮定しました。この問題に対処するために、NAFL モデルラットに NAM、SAM、およびまたは HYD を経口投与しました。その結果、肝臓トリグリセリド (TG) と脂肪滴のレベルは、NAM、SAM、NAM + SAM、または NAM + HYD の投与によってほとんど変化しませんでした。対照的に、NAM + SAM + HYD の三重の組み合わせは、肝臓の TG および脂肪滴のレベルを大幅に低下させ、肝臓の MNA レベルを大幅に増加させました。これらの発見は、外因性 SAM と HYD などの AO 阻害剤の組み合わせが、NAM で脂肪肝を改善するのに有益な効果があることを示しています。

Google translation/ AEC trial

Original Article

[Graphene oxide aggravated dextran sulfate sodium-induced colitis through intestinal epithelial cells autophagy dysfunction](#)

Yanfei Gao, Angao Xu, Qiong Shen, Yue Xie, Siliang Liu, Xinying Wang

2021 年 46 卷 1 号 p. 43-55

Original	Google translation
<p>Graphene oxide (GO) is one of the most promising nanomaterials used in biomedicine. However, studies about its adverse effects on the intestine in state of inflammation remain limited. This study aimed to explore the underlying effects of GO on intestinal epithelial cells (IECs) <i>in vitro</i> and colitis <i>in vivo</i>. We found that GO could exert toxic effects on NCM460 cells in a dose- and time-dependent manner and promote inflammation. Furthermore, GO caused lysosomal dysfunction and then blockaded autophagy flux. Moreover, pharmacological autophagy inhibitor 3-Methyladenine could reverse GO-induced LC3B and p62 expression levels, reduce expression levels of IL-6, IL-8, TLR4, and CXCL2, and increase the level of IL-10. <i>In vivo</i>, C57BL/6 mice were treated with 2.5% dextran sulfate sodium (DSS) in drinking water for five consecutive days to induce colitis. Then, GO at 60 mg/kg dose was administered through the oral route every two days from day 2 to day 8. These results showed that GO aggravated DSS-induced colitis, characterized by shortening of the colon and severe</p>	<p>酸化グラフェン (GO) は、生物医学で使われる最も有望なナノ材料の 1 つです。しかし、炎症状態の腸への悪影響に関する研究は限られたままです。この研究は、<i>invitro</i> での腸上皮細胞 (IEC) および <i>invivo</i> での大腸炎に対する GO の根本的な影響を調査することを目的とした。我々は、GO が用量および時間依存的に NCM460 細胞に毒性作用を及ぼし、炎症を促進する可能性があることを発見しました。さらに、GO はリソソーム機能障害を引き起こし、オートファジーフラックスを遮断しました。さらに、薬理的オートファジー阻害剤 3-メチルアデニン は、GO によって誘発される LC3B および p62 の発現レベルを逆転させ、IL-6、IL-8、TLR4、および CXCL2 の発現レベルを低下させ、IL-10 のレベルを上昇させる可能性があります。インビボでは、C57BL/6 マウスを飲料水中の 2.5% デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) で 5 日間連続して治療し、大腸炎を誘発しました。その後、2 日目から 8 日目まで 2 日ごとに 60mg / kg の GO を経口投与した。これらの結果は、GO が結腸の短縮と重度の病理学的変化を特徴とする DSS 誘発性大腸炎を悪化させ、オートファジーを誘発したことを示した。結論として、GO は IEC で異常なオートファジーを引き起こし、マウスで DSS 誘発性大腸炎を悪化させました。私たちの研究は、</p>

Google translation/ AEC trial

<p>pathological changes, and induced autophagy. In conclusion, GO caused the abnormal autophagy in IECs and exacerbated DSS-induced colitis in mice. Our research indicated that GO may contribute to the development of intestinal inflammation by inducing IECs autophagy dysfunction.</p>	<p>GO が IEC オートファジー機能障害を誘発することによって腸の炎症の発症に寄与する可能性があることを示しました。</p>
--	---