

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460903

研究課題名(和文) 防己黄耆湯はPXRを活性化することによって実験的胆汁うっ滞型肝疾患を改善するか？

研究課題名(英文) Role of pregnane X receptor in the preventive effect of Boiogito against experimentally induced cholestatic liver injury

研究代表者

渡辺 志朗 (Watanabe, Shiro)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号：00222406

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：マウスにリトコール酸(LCA)を投与することによって誘導される実験的胆汁うっ滞性肝傷害が、漢方薬である防己黄耆湯(BOT)を投与することによって軽減されることがわかった。このとき肝臓において、LCAの毒性を弱める酵素である水酸化酵素(cyp2b10)や硫酸抱合化酵素(sult2a1)の発現量が、BOTの投与によって増加していることもわかった。これらのことから、BOTはpregnane X受容体(PXR)をはじめとして、constitutive androstane受容体やvitamin D受容体などの核内受容体の活性化を介して、上記の胆汁酸分解系酵素の発現誘導する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Lithocholic acid (LCA) was orally given to mice to induce cholestatic liver injury. The co-administration of Boiogito (BOT) with LCA was shown to ameliorate LCA-induced liver injury and cholestasis. These effects were associated with the attenuation of the elevation in hepatic content of LCA. BOT administration could increase the expression levels of mRNA as well as proteins of cytochrome P450 2b10 (Cyp2b10) and sulfotransferase 2a1 (sult2a1) in liver. These results suggest that BOT can prevent cholestasis through the acceleration of the degradation of LCA in liver. The induction of the above bile acid metabolizing enzymes is known to be mediated by the activation of a set of several nuclear receptors such as pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR) as well as vitamin D receptor (VDR). Further studies are necessary to explore the role of these receptors in the preventive effect of BOT on LCA-induced cholestatic liver injury.

研究分野：脂質生化学

キーワード：胆汁酸 トランスポーター 水酸化 硫酸抱合化 CAR VDR

1. 研究開始当初の背景

胆汁の分泌が滞ると胆汁成分が肝臓内に蓄積し、胆汁うっ滞性肝疾患が生じる。胆汁うっ滞によって肝臓内に蓄積した胆汁酸は、炎症性サイトカインやケモカインなどの産生を誘導することによって、肝炎症状を誘導する (Allen et al., Am. J. Pathol., 2011, O'Brien et al., Am. J. Pathol., 2013)。一方、pregnane X 受容体(PXR)は、胆汁酸の核内受容体として発見されたが、その後様々な化合物によって活性化されることがわかった (Hylemon et al., J. Lipid Res. 2009)。さらに PXR の活性化は、胆汁酸の排泄や分解を促進し、かつ胆汁酸の取り込みや合成を抑制することによって、胆汁酸自身の肝臓内濃度を低下させることも知られている (Cui et al., Toxicol Sci., 2009, Fiorucci and Baldelli F., Curr Opin Gastroenterol., 2009)。PXR の選択的作動薬が、肝臓内の胆汁酸濃度上昇を抑制し、胆汁うっ滞性肝疾患を軽減することも確認されている (Guo et al., J. Biol. Chem. 2003, Teng and Piquette-Miller, Br. J. Pharmacol. 2007)。

一方 PXR の活性化は、胆汁うっ滞性肝疾患において脂肪酸合成を促進することによって、胆汁うっ滞における肝臓のトリグリセリドおよびリン脂質含量を増加させ、低下したこれらの脂質濃度を正常化する (Nakamura et al., J. Biol. Chem., 2007, Miyata et al., Eur. J. Pharmacol., 2010, Wallace et al., J. Steroids Biochem. Mol. Biol. 2010)。従って、PXR の活性化は胆汁うっ滞性肝疾患における胆汁酸蓄積に起因する肝障害と、脂質代謝異常の両方を改善するといえる。

これまで応募者は、科学研究費基盤研究 (C) (リポミクス解析による漢方薬の新しい脂質代謝制御活性の検出、平成 23-25 年度) において、胆汁酸 (コール酸) 負荷による肝障害が、防己黄耆湯 (BOT) の経口投与によって軽減されること、さらにこれに伴って、肝臓中のトリグリセリドならびにリン脂質含量の低下が軽減されることを見出した。このように、防己黄耆湯は胆汁うっ滞におよぶ肝障害と、脂質代謝異常の両方に対して改善効果を示した。これらの効果は、PXR の活性化による効果と一致する。そこで応募者は、防己黄耆湯は PXR を活性化することによって、胆汁うっ滞性肝疾患を改善するのではないかと考えるに至った。

2. 研究の目的

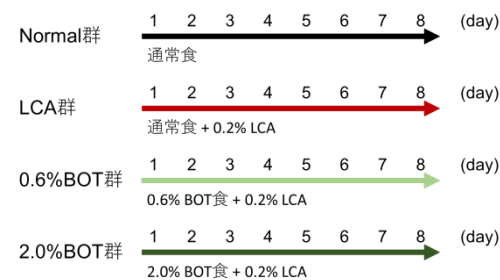
リトコール酸(LCA)ならびに α -ナフチルイソチオシアネート (ANIT) によって誘導される胆汁うっ滞性肝障害モデルに対して、BOT を投与し、これらの肝障害、肝臓内胆汁酸濃度および肝臓内脂質プロファイルの変動に対する影響を定量的に評価する。さらにこれらの影響について、PXR が関与する脂質代謝系ならびに胆汁酸代謝系に関連する分子の発現量を定量的に評価することによって、PXR の関

与の有無を明らかにすることを目指して研究を行った。

3. 研究の方法

実験 (1) リトコール酸誘発胆汁うっ滞性肝障害モデルに及ぼす防己黄耆湯(BOT)の影響の評価

実験のスケジュールを下図に示した。6 週齢の雄性 C57BL/6 マウスに LCA を 0.2% となるように添加した飼料中を 8 日間にわたって、胆汁うっ滞モデルを作成した。BOT は LCA 添加飼料に 0.6 ならびに 2.0% となるように加えて与えて、マウスに与えた。Normal 群には無添加飼料を与えた。この飼育期間の翌日に、マウスより血清、肝臓を採取し、肝傷



害ならびに胆汁うっ滞の評価を行った。さらにリポミクス解析による脂質成分プロファイルを調べた。

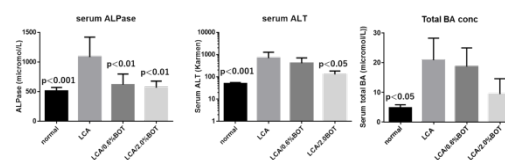
実験 (2) α -ナフチルイソチオシアネート (ANIT) による胆汁うっ滞モデルに対する防己黄耆湯の影響の評価

無添加飼料を雄性 C57BL/6 に 7 日間に渡って与え、この飼育期間の 5 および 6 日目において ANIT をオリーブ油に懸濁し、75mg/kg となるように経口投与した。BOT は飼料中に 0.6 ならびに 2.0% となるように添加し、マウスに 7 日間に渡って与えた。Normal 群には無添加飼料を 7 日間に渡って与えて、この飼育期間の 5 および 6 日目においてオリーブ油のみを経口投与した。飼育期間の翌日に、マウスより血清、肝臓を採取し、実験 1) と同様の評価を行った。

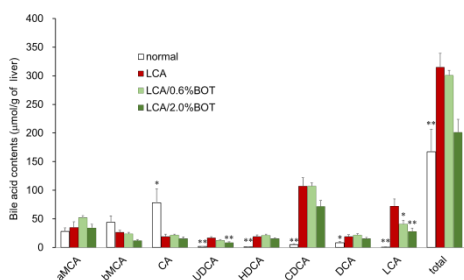
4. 研究成果

(1) リトコール酸誘発胆汁うっ滞性肝障害モデルに及ぼす防己黄耆湯(BOT)の影響の評価

リトコール酸をマウスに経口投与することによって、血清中のトランスアミナーゼならびにアルカリホスファターゼの活性が上昇していたが、BOT の投与によってその投与依存的にこれらの上昇が抑制された。また LCA の投与によって血清中の総胆汁酸濃度の上昇が



見られたが、それについても BOT の投与が抑制する傾向が見られた。さらに肝臓内の胆汁酸濃度を液体クロマトグラフィー質量分析計 (LCMS) によって、肝臓中の各種胆汁酸の含量を定量した (下図)。その結果、LCA を投与することによって、複数の胆汁酸分子種の含量が増加していた。特に LCA の増加が、BOT の投与によって有意に抑制されていることがわかった。そのほかの胆汁酸分子種の肝内濃度の上昇は、BOT の投与によって抑制傾向を示すに留まった。

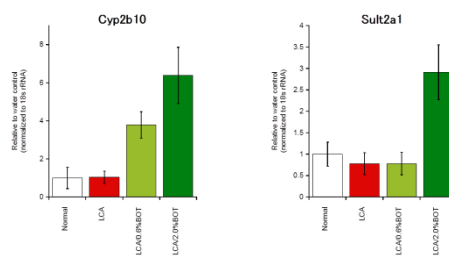


以前、コール酸によって誘導される胆汁うっ滞型肝傷害モデルにおいて、肝臓のトリグリセリド含量の低下がみられた。またそれが BOT の投与によって軽減されていた。LCA によって誘発される本モデルでも、肝臓中のトリグリセリド含量の減少が見られたが、それは BOT の投与によっても回復しなかった。また肝臓中総リン脂質中脂肪酸含量も、LCA 投与によって低下していたが、これについても BOT の投与は影響しなかった (データは示していない)。

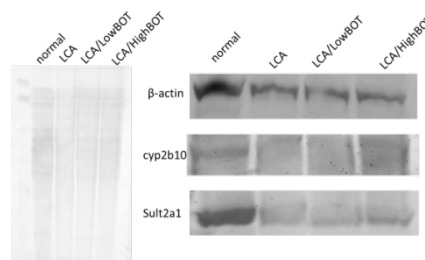
以上の結果から、BOT が LCA によって誘導される胆汁うっ滞性肝傷害を軽減することには、肝臓内脂質含量の低下は無関係であるといえる。この観点からは BOT の効果が PXR の活性化が関与すると考えることはできないが、一方で明らかになった BOT の肝臓中胆汁酸濃度の上昇軽減効果の観点からは、PXR の関与の可能性が考えられた。すなわち PXR の活性化は、胆汁うっ滞時の肝臓中胆汁酸濃度の上昇を抑えるように、胆汁酸のトランスポーターや代謝酵素の発現を変化させることが知られている。そこで肝臓に発現する胆汁酸のトランスポーターならびに LCA を代謝しうる酵素群の mRNA 発現量に対する BOT の影響をリアルタイム PCR によって評価した。

主な胆汁酸トランスポーターとして、BSEP, MRP2, MRP3, OATP1, OATP2, OATP4, NTCP、さらに代謝酵素として Cyp3a11, Sult2a1, Cyp2b10 の mRNA の肝臓における発現量を評価した。このなかで LCA を水酸化する Cyp2b10、ならびに LCA を硫酸抱合化する sult2a1 の肝臓中の mRNA 発現量は、LCA を投与することによって変化しなかったが、BOT を投与することによって、その投与量依存的に上昇することが判明した (右上図)。

その他の胆汁酸トランスポーターの mRNA 発現量は、BOT 投与によって増加するものは



なかった。そこで実際に cyp2b10 と sult2a1 のタンパク量が、BOT の投与によって増加するか否かを、ウエスタンブロット解析によって評価した。下図左には、各群 6 匹の肝臓より作成したタンパク質抽出物をプールし、SDS-PAGE 後ニトロセルロース膜に転写し、転写されたタンパク質をアミドブラックにて染色した画像を示した。



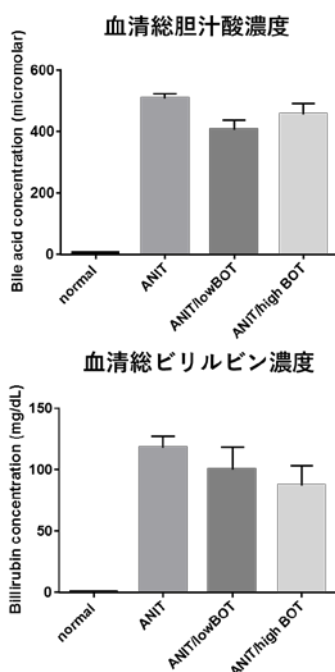
これにより、LCA 投与群の肝臓中のタンパク質が激しく分解されていることがわかった。抗 β -actin 抗体でウエスタンブロット解析を行うと、normal 群に比べて、LCA 群でその発現量が著しく少なくなっていたことから、LCA の投与によってタンパク質分解が起こっていることがわかる。ただし LCA 投与群と 2 群の BOT 投与群の間では、 β -actin の発現量はほぼ同じであった。一方、抗 cyp2b10 抗体ならびに抗 sult2a1 抗体によるウエスタンブロット解析では、normal 群に比べて LCA 群でこれらの抗原の発現量が低くなっていることがわかった。しかしながら BOT を投与することによって、その投与依存的に cyp2a10 と sult2a1 の発現量が増加していた。これらの結果から、BOT による cyp2a10 と sult2a1 発現上昇は、BOT が肝臓内の LCA を細胞傷害性の低い形への変化を促進することによって、肝臓内の LCA 濃度の上昇を抑制し、かつ肝傷害を軽減していると推測できる。

これらの胆汁酸代謝酵素は PXR によって発現誘導されることはよく知られている (Wager et al., Hepatol. 2005)。しかしながら PXR によって誘導されることがよく知られている Cyp3a11 や MRP2, MRP3 などの発現誘導は BOT によってみられなかったことから、単なる PXR の活性化だけではないものと考えられた。実際にこれらの酵素遺伝子は、farnesoid X 受容体 (FXR), constitutive androstane receptor (CAR) や vitamin D receptor (VDR) によっても発現誘導されることも知られている。以上のことから、BOT の胆汁うっ滞性肝傷害に対する軽減効果は、本研究の当初に想定

したよりも広範囲な核内受容体の関与にも目を向ける必要があると考えられた。

(2) α -ナフチルイソチオシアネート (ANIT) による胆汁うっ滞モデルに対する防己黄耆湯の影響の評価

ANITの投与によって生じる肝傷害マーカーである血清中のトランスアミナーゼ、アルカリ性ホスファターゼの活性は、BOTの投与によって有意に抑えられることはなかった。しかしながら血清中総胆汁酸ならびに総ビリルビン濃度の上昇については、BOTの投与が抑制する傾向が示された(下図)。このANIT誘



発性胆汁うっ滞性肝傷害モデルでは、BOTの有効な軽減効果が十分にみられていないことから、これ以降の解析は行わなかった。ただしANITの投与量をより少なくして、肝傷害の程度をより緩和にすることによって、BOTの軽減効果がより顕著に現れる可能性があると考えられる。今後はこの点について再検討が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- 1) Fujita K., Iguchi Y., Une M., Watanabe S., Ursodeoxycholic acid suppresses lipogenesis in mouse liver: possible role of the decrease in β -muricholic acid, a farnesoid X receptor antagonist. *Lipids*, 52:335-344, 2017.
- 2) Morita M., Honda A., Kobayashi A., Watanabe Y., Watanabe S., Kawaguchi K., Takashima S., Shimozawa N., Imanaka T. Effect of Lorenzo's oil on

hepatic gene expression and the serum fatty acid level in abcd1-deficient mice. *JIMD Rep.* doi: 10.1007/8904_2017_32, 2017.

- 3) Li F., Tanaka K., Watanabe S., Tezuka Y.: Dipasperoside B, a new trisiridoid glucoside from *Dipsacus asper*. *Nat. Prod. Commun.*, 11:891-894, 2016.
- 4) Morita M., Matsumoto S., Okazaki A., Tomita K., Watanabe S., Kawaguchi K., Minato D., Matsuya Y., Shimozawa N., Imanaka T.: A novel method for determining peroxisomal fatty acid β -oxidation. *J Inherit. Metab. Dis.*, 39:725-73, 2016.
- 5) Watanabe S., Fujita K., Tsuneyama K., Nose M.: Changes in liver lipidomics associated with sodium cholate-induced liver injury and its prevention by Boiogito, a Japanese herbal medicine, in mice. *Trad Kampo Med.* 3: 3-8, 2016.
- 6) Niu Y., Li F., Inada C., Tanaka K., Watanabe S., Fujiwara H., Sasaki-Hamada S., Oka J., Matsumoto K.: Chemical profiling with HPLC-FTMS of exogenous and endogenous chemicals susceptible to the administration of chotosan in an animal model of type 2 diabetes-induced dementia. *J Pharm Biomed Anal.* 104:21-30, 2015.
- 7) Morita M., Kawamichi M., Shimura Y., Kawaguchi K., Watanabe S., Imanaka T.: Brain microsomal fatty acid elongation is increased in abcd1-deficient mouse during active myelination phase. *Metab Brain Dis.* 30:1359-1367, 2015.
- 8) Yamawaki H., Mihara H., Suzuki N., Nishizono H., Uchida K., Watanabe S., Tominaga M., Sugiyama T.: Role of transient receptor potential vanilloid 4 activation in indomethacin-induced intestinal damage. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 307:G33-40, 2014.
- 9) Watanabe S., Fujita K.: Dietary hyodeoxycholic acid exerts hypolipidemic effects by reducing farnesoid X receptor antagonist bile acids in mouse enterohepatic tissues. *Lipids* 49, 963-973, 2014.

[学会発表] (計39件)

- 1) 螺澤太郎、大山拓郎、富田勇、松本隼、守田雅志、渡辺志朗、渡邊康春、長井良憲、高津聖志、山本誠士、石井陽子、笹原聖清、今中常雄。副腎白質ジストロフィー:骨髄移植による神経変性発症抑制機構。日本

- 生化学会北陸支部. 第 35 回大会, 2017, 6, 3, 金沢.
- 2) 道志勝、渡辺志朗、藤田恭輔、富岡直子、細山田真、赤江豊. α -リノレン酸の給餌が脳リン脂質中エイコサノイド前駆体脂肪酸含量に及ぼす影響 日本薬学会第 137 年会, 2017, 3, 24-27, 仙台.
 - 3) 藤田恭輔、渡辺志朗. 防己黄耆湯のリトコール酸誘導胆汁うっ滞モデルマウスに対する改善効果. 日本薬学会第 137 年会, 2017, 3, 24-27, 仙台.
 - 4) 渡辺志朗、藤田恭輔、西田建志、井村譲二、常山幸一. ヒオデオキシコール酸の投与は TSOD マウスの肝臓における炎症・線維化を促進する. TSOD マウス研究会情報交換会, 2017, 1, 28, つくば市.
 - 5) Sheuli Afroz, MD. Motiur Rahman, Kentaro Kogure, Shiro Watanabe, Kimio Takeda and Tamotsu Tanaka. Ameliorative effect of phosphatidic acid and lysophosphatidic acid in herbs against NSAIDs-induced stomach ulcer. 日本農芸化学会中四国支部第 47 回公演会, 2017, 1, 28, 松江市.
 - 6) 大山拓郎、富田勇、螺澤太郎、松本隼、守田雅志、渡辺志朗、渡邊康春、長井良憲、高津聖志、山本誠士、石井陽子、笹原聖清、今中常雄. 骨髄移植による副腎白質ジストロフィー発症抑制機構の解明: レシピエントマウスの生化学的解析. 日本薬学会北陸支部. 第 128 回例会, 2016., 11, 27, 金沢.
 - 7) 藤田恭輔, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, 渡辺志朗. エゴマ葉における抗メタボリックシンドローム作用の解析. 第 21 回日本フードファクター学会, 2016, 11, 19-20, 富山.
 - 8) 守田 雅志、大山 拓郎、富田 勇、螺澤 太郎、渡邊 康春、長井 良憲、渡辺 志朗、小林 博司、大橋 十也、高津 聖志、今中 常雄. Effect of bone marrow transplantation in abcd1-deficient mouse abcd1 欠損マウスへの骨髄移植: レシピエントマウス各組織の生化学的解析. 第 58 回日本先天代謝異常学, 2016, 10, 26-27, 東京.
 - 9) 藤田恭輔、杉山和恵、西川将司、上田浩、渡辺志朗. ヒオデオキシコール酸のデキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎に対する改善効果. 第 89 回日本生化学会大会, 2016, 9, 25-27, 仙台.
 - 10) 道志勝、渡辺志朗、藤田恭輔、富岡直子、細山田真、赤江豊. 脳虚血モデルマウスにみられる摂食障害に対する ω 3 系脂肪酸の軽減効果 日本脂質栄養学会, 2016, 9, 16-17, 秋田市.
 - 11) Shiro Watanabe, Kyosuke Fujita. Ursodeoxycholic acid suppresses lipogenesis and reduces lipid contents in mouse liver possibly by reducing β -muricholic acid, a farnesoid X receptor antagonist. The first international symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical network, 2016, 9, 12-13, Toyama.
 - 12) 渡辺志朗、辻哲也、藤田恭輔. リトコール酸誘導胆汁うっ滞モデルマウスにおける肝傷害ならびに胆汁酸蓄積に対する防己黄耆湯の軽減効果. 第 33 回和漢医薬学会学術大会, 2016 8, 27-28, 東京.
 - 13) 島木智世、酒徳昭宏、田中大裕、渡辺志朗、中村省吾. 富山湾沿岸域の海水より単離した油産生微細藻類 *Tetraselmis* sp. 717-3 株のキャラクタリゼーション 第 18 回マリンバイオテクノロジー学会大会 2016, 5, 28-29, 函館.
 - 14) 松川奈緒、酒徳昭宏、田中大裕、渡辺志朗、中村省吾. 富山湾沿岸域の海水より単離した油産生微細藻類 *Clamydomonas* G3-3 株のキャラクタリゼーション 第 18 回マリンバイオテクノロジー学会大会 2016, 5, 28-29, 函館.
 - 15) 富田海斗、岡崎愛梨、松本隼、守田雅志、渡辺志朗、湊大志郎、松谷裕二、下澤伸行、今中常雄. 新規ペルオキシソーム脂肪酸 β 酸化活性の測定系の構築と副腎白質ジストロフィー治療候補化合物の探索. 日本生化学会北陸支部第 34 回大会, 2016 5, 28, 金沢.
 - 16) 道志勝、渡辺志朗、藤田恭輔、富岡直子、細山田真. 脳虚血モデルマウスにみられる摂食障害に対する ω 3 系脂肪酸の軽減効果. 日本薬学会第 136 年会, 2016 3, 26-29, 横浜.
 - 17) 渡辺志朗、辻哲也、藤田恭輔. リン脂質中エイコサノイド前駆体脂肪酸含量の変動における α -リノレン酸とエイコサペンタエン酸の効力差. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 26-29, 横浜.
 - 18) 守田雅志、岡崎愛理、富田海斗、渡辺志朗、湊大志郎、松谷裕二、下澤伸行、今中常雄. 副腎白質ジストロフィー治療薬候補化合物スクリーニング系の構築—ピレン修飾脂肪酸を用いたペルオキシソーム脂肪酸 β 酸化活性の測定法— 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 26-29, 横浜.
 - 19) 藤田恭輔、上田浩、渡辺志朗. デキストラン硫酸ナトリウム誘発腸炎モデルに対するヒオデオキシコール酸の腸炎抑制効果 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 26-29, 横浜.
 - 20) Sheuli Afroz, Teru Ikoma, Ayano Yagi, Shiro Watanabe, Akira Tokumura and Tamotsu Tanaka. Effect of phosphatidic acid on NSAIDs-induced stomach ulcer and its content in cereals. 日本農芸化学会中四国支部第 44 回公演会, 2016, 1, 1,

- 23, 総社市.
- 21) 守田雅志, 富田海斗, 岡崎愛理, 渡辺志朗, 下澤伸之, 今中常雄. ペルオキシゾーム脂肪酸β酸化系を標的とした副腎白質ジストロフィー治療薬候補化合物スクリーニング系の構築 第57回日本先天代謝異常学会分子生物学会, 2015, 12, 11-14, 大阪.
- 22) 富田海斗, 岡崎愛理, 守田雅志, 渡辺志朗, 下澤伸之, 今中常雄. ピレン修飾脂肪酸を用いた副腎白質ジストロフィー治療薬候補化合物スクリーニング系の構築 第38回日本分子生物学会年回 第88回日本生化学大会合同大会, 2015, 12, 1-4, 神戸.
- 23) 川口甲介, Austina Rina, 木村このみ, 渡辺志朗, 守田雅志, 今中常雄. Acyl-CoA thioesterase 活性をもつABCタンパク質ABCD1の基質輸送機構の解析. 第38回日本分子生物学会年回 第88回日本生化学大会合同大会, 2015, 12, 1-4, 神戸.
- 24) 岡崎愛理, 富田海斗, 守田雅志, 渡辺志朗, 下澤伸之, 今中常雄. ピレン修飾脂肪酸を基質としたペルオキシゾーム脂肪酸酸化測定法の開発: 副腎白質ジストロフィー治療薬候補化合物の探索 日本薬学会北陸支部第127回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- 25) 藤田恭輔, 常山幸一, 渡辺志朗. TSODマウスの肝炎に及ぼすヒオデオキシコール酸の効果 日本薬学会北陸支部第127回例会, 2015, 11, 15, 富山.
- 26) 藤田恭輔, 常山幸一, 渡辺志朗. ヒオデオキシコール酸はTSODマウスにおける肝炎反応を促進する 第38回胆汁酸研究会, 2015, 11, 7, 横浜.
- 27) 小西明伸, 荒 哲也, 山崎寛生, 渡辺志朗, 藤田恭輔. 大柴胡湯の抗肥満作用に関する研究 -漢方エキスの濃度依存性- 第36回日本肥満学会, 2015, 10, 2-3, 名古屋.
- 28) 渡辺志朗, 藤田恭輔. 胆汁酸負荷による肝障害に対する防己黄耆湯の軽減効果 第14回日本臨床中医薬学会学術大会, 2015, 9, 29, 富山.
- 29) 藤田恭輔, 常山幸一, 辻 哲也, 渡辺志朗. 豚胆主要成分ヒオデオキシコール酸が肥満モデルマウスに与える影響. 第32回和漢医薬学会学術大会, 2015, 8, 22-23, 富山.
- 30) 藤田恭輔, 渡辺志朗. ヒオデオキシコール酸の脂質低下作用. 日本薬学会第135年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 31) 道志 勝, 渡辺志朗. n-3系脂肪酸摂取によるアラキドン酸の減少がマウスの虚血性脳障害の発生に及ぼす影響. 日本薬学会第135年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 32) 川口甲介, Austina Rina, 木村このみ, 渡辺志朗, 山田純司, 守田雅志, 今中常雄. ペルオキシゾーム膜 ABC タンパク質 ABCD1 の基質輸送メカニズムの解明.

- 日本薬学会第135年会, 2015, 3, 25-28, 神戸.
- 33) 松本欣三, 牛一民, 稲田千香子, 藤原博典, 李峰, 田中謙, 渡辺志朗, 浜田幸恵, 岡淳一郎: 鈞藤散投与により脳内に出現する生薬由来分子と生体内分子: 2型糖尿病モデルマウスでの ex vivo ケミカルプロファイリング解析. 第13回日本臨床中医薬学会学術大会, 2014, 12, 6, 大阪.
- 34) 渡辺志朗, 藤田恭輔: マウスにおけるヒオデオキシコール酸とウルソデオキシコール酸の脂質低下作用の比較. 第36回胆汁酸研究会, 2014, 11, 29, 東京.
- 35) 藤田恭輔, 松川征也, 井上俊, 渡辺志朗: ヒオデオキシコール酸およびウルソデオキシコール酸の肝臓中トリグリセリド含量低下作用. 第87回日本生化学会大会, 2014, 10, 15-18, 京都.
- 36) 林忠紘, 荒哲也, 和田篤敬, 藤田恭輔, 渡辺志朗: 大柴胡湯の抗肥満作用の検討. 日本薬学会第61年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.
- 37) 渡辺志朗, 藤田恭輔: 脂肪酸構成の網羅的分析によるコール酸誘発性肝障害とその防己黄耆湯による軽減の機構解析. 第31回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 38) Niu Yimin, Li Feng, Hironori Fujiwara, Ken Tanaka, Shiro Watanabe, Sachie Sasak-Hamada, Jun-Ichiro Oka, Kinzo Matsumoto.: Chemical profiling of endogenous and exogenous markers of chitosan in an animal model of diabetes. 第31回和漢医薬学会学術大会, 2014, 8, 30-31, 千葉.
- 39) 李峰, 田中謙, 渡辺志朗, 手塚康弘: Monoterpenoid Glucoindole Alkaloids from the Roots of *Dipsacus asper*. 日本薬学会第134年会, 2014, 3, 27-30, 熊本.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 志朗 (WATANABE, Shiro)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号: 00222406

(2) 研究分担者

藤田 恭輔 (FUJITA, Kyosuke)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・助教

研究者番号: 70707538