

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07441

研究課題名(和文) 腸管内胆汁酸を介する漢方薬の新しいメタボリックシンドローム改善作用の実証

研究課題名(英文) Experimental assessment of preventive effects of kampo medicines against metabolic syndromes through the modification of intestinal bile acid metabolism

研究代表者

渡辺 志朗 (Watanabe, Shiro)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授

研究者番号：00222406

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：マウスに五苓散を投与すると、糞便中の2次胆汁酸の濃度が高くなった。しかしながら盲腸内DNAの解析のみでは、五苓散が腸内細菌による胆汁酸の2次代謝を亢進したことを明確に証明できなかった。五苓散の投与は、大腸における胆汁酸受容体制御性遺伝子の発現には有意な影響を及ぼさなかった。防己黄耆湯をマウスに投与すると、糞便中のデオキシコール酸の濃度の低下と、ムリコール酸の濃度の上昇が生じた。これらの変化によって腸管内胆汁酸の疎水性が低下し、かつ腸管におけるFXR活性化が低下することで、防己黄耆湯による糞便中コレステロール濃度の上昇と、肝臓の脂質レベルの低下が生じたと推測した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

漢方薬が腸管内胆汁酸の疎水性を低くすることや、腸管におけるFXR活性を低下させることが、腸管でのコレステロールの吸収を抑制したり、肝臓の脂質代謝を改善したりする可能性を、動物実験において示すことができた。これによって腸管内胆汁酸を介する漢方薬の有効性の科学的根拠を明示することができ、漢方薬理学の進展に寄与できたと考える。また本研究の結果によって、漢方薬の臨床的利用がすすみ、高額医薬品の使用が抑えられ、医療費負担軽減につながると期待できる。

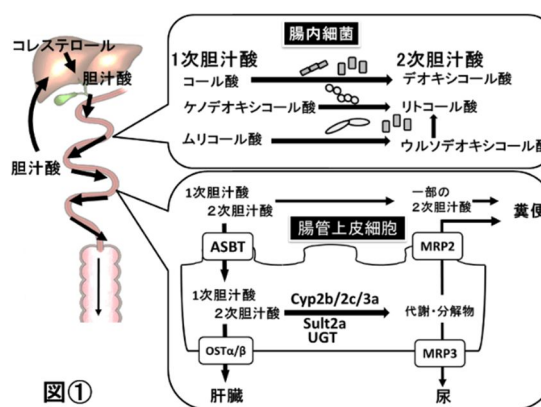
研究成果の概要(英文)：The administration of Goreisan elevated the levels of secondary bile acids in the feces of mice. However, the assessments for the intestinal bacteria and their gene analysis were not successful to confirm the activation of bacterial synthesis of secondary bile acids by Goreisan. The changes in fecal bile acids by Goreisan were not associated with the changes in the levels of gene transcripts regulated by bile acid receptor activation in the colon. The administration of Boiogito increased the levels of deoxycholic acid but decreased those of alpha-muricholic acids in the feces of mice, suggesting that Boiogito decreased bile acid hydrophobicity in the intestinal lumen and attenuated farnesoid X receptor (FXR)-mediated responses in the intestine. Boiogito elevated the fecal levels of cholesterol and reduced the levels of hepatic lipids, which were supposed to be due to the attenuations of cholesterol solubilization in the intestinal lumen and FXR activation in the intestine.

研究分野：脂質生化学

キーワード：疎水性 farnesoid X receptor デオキシコール酸 ムリコール酸 腸内細菌 2次胆汁酸

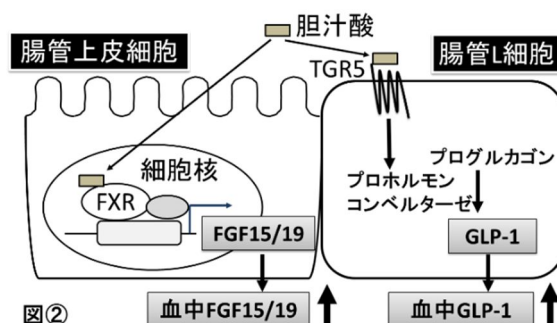
1. 研究開始当初の背景

胆汁酸は肝臓でコレステロールから1次胆汁酸として合成されて、小腸へ分泌される(図)。腸管内の1次胆汁酸の一部は、腸内細菌によって2次胆汁酸に変換される。腸管内の1次胆汁酸と2次胆汁酸は、腸管上皮細胞上のトランスポーター(ASBT)によって取り込まれ、細胞内を輸送されて、そのほとんどが肝臓へリサイクルされる。しかしながら一部の2次胆汁酸は糞便中へ排泄される。また胆汁酸は、核内のファルネソイドX受容体(FXR)と細胞表面に発現するタケダG-タンパク受容体-5(TGR5)に結合することによって、いろいろな生理作用を示す。ただし胆汁酸の中でも、1次胆汁酸であるケノデオキシコール酸と2次胆汁酸であるデオキシコール酸やリトコール酸は、FXRとTGR5を強く活性化する(1)。またマウスやラットに特有な1次胆汁酸であるムリコール酸(MCA)は、FXRに対してアンタゴニストとしてはたらく(1)。



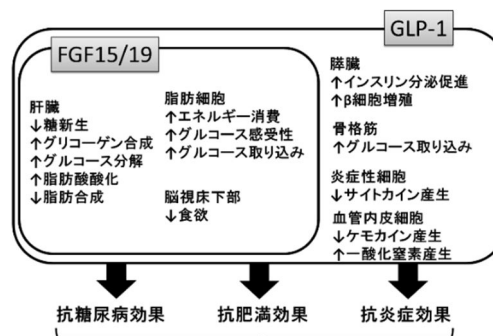
図①

腸管上皮細胞のFXRが腸管内の胆汁酸により活性化されると、線維芽細胞増殖因子(FGF)15(マウス)/19(ヒト)が産生され血中に増加する(2)(図)。一方、腸管の内分泌細胞であるL細胞のTGR5が胆汁酸によって活性化されると、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)が産生され、これも血中に放出される(3)。血中のFGF15/19とGLP-1は腸管外の様々な臓器に作用し、図に示した作用を示す(4、5)。両ペプチドホルモンは類似して、糖尿病や肥満ならびに炎症を抑える。以上のことから、腸管内でFXRやTGR5を刺激する胆汁酸を増やすことが、メタボリックシンドロームの治療戦略となりうる。



図②

漢方薬には、複数の生薬に由来する極めて多くの成分が含まれる。これらの中には、フラボノイド配糖体のように腸管上皮で吸収されにくいものや、いったん吸収されても排出トランスポーターにより、腸管内へ押し戻されるものが多く含まれている。このような成分は腸管内で高濃度となり、腸内細菌叢の構成やその胆汁酸代謝活性を変化させる。これらのことが起こると、腸管内の1次胆汁酸と2次胆汁酸の濃度や構成割合が変化する。



図③ メタボリックシンドローム改善効果

2. 研究の目的

漢方薬が腸管上皮細胞の胆汁酸受容体を活性化する2次胆汁酸の腸管内濃度を上昇させることがあれば、FGF15ならびにGLP-1の腸管での産生を増加させ、メタボリックシンドロームの要因の一つとなっている肝臓での脂質代謝と炎症を抑える可能性がある。そこで本研究では、五苓

散ならびに防己黄耆湯に着目して、それらをマウスに投与したときの腸管内胆汁酸構成と肝臓の脂質濃度に及ぼす影響を評価した。またこれらの腸管内胆汁酸の構成の変動における腸内細菌の役割を知るために、漢方薬が腸管内の腸内細菌叢の構成ならびに腸内細菌の胆汁酸代謝を担う遺伝子の発現量に及ぼす影響についても評価した。

3. 研究の方法

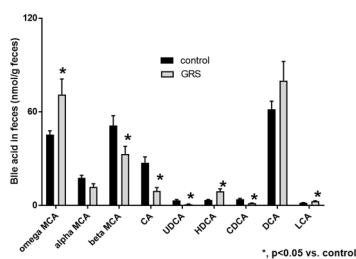
(1) 五苓散がマウスの糞便中胆汁酸構成、肝臓脂質構成、大腸組織遺伝子発現量ならびに腸内細菌叢に及ぼす影響

13週齢の雌性 C57BL/6 マウスに control 食 (Quickfat, 日本クレア) ならびにこれに五苓散水エキス乾燥粉末 (アルプス薬品) を 2.0% (重量) となるように添加した飼料を、4週間に渡って自由摂取させた。最終日にマウスを個別飼育し、その間に排泄された糞便を採取した。その後マウスより肝臓と盲腸を採取し、これらを凍結保存した。糞便中の胆汁酸は液体クロマトグラフィー質量分析計によって定量した。肝臓より総脂質を Bligh and Dyer 法によって抽出し、それを薄層クロマトグラフィーによってトリグリセリドとコレステロールと総リン脂質を精製し、それに含まれる脂肪酸をガスクロマトグラフィーによって定量した。大腸組織の胆汁酸応答性 mRNA の発現量は、RT-リアルタイム PCR 法にて定量した。盲腸内容物より抽出した DNA を用いて、16s rRNA 遺伝子のシーケンス情報に基づいた腸内細菌叢の構成比を、LEfSe (Linear discriminant analysis effect size) 法によって算出した。また同 DNA サンプルを用いて、胆汁酸の 2 次代謝酵素をコードする *BaiCD* 遺伝子を増幅できる縮重プライマー (6) を用いて、その 16s rRNA 遺伝子量に対する相対値を、リアルタイム PCR 法において計測した。

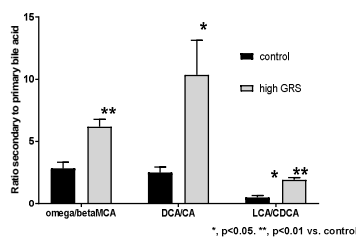
(2) 防己黄耆湯がマウスの胆汁酸構成、肝臓ならびに糞便中の脂質構成に及ぼす影響

5週齢の雌性 C57BL/6 マウスに control 食、ならびにこれに防己黄耆湯水エキス乾燥粉末 (アルプス薬品) を 2.0% (重量) となるように添加した飼料を 4週間に渡って自由摂取させた。最終日にマウスを個別飼育し、その間に排泄された糞便を採取した。その後マウスより肝臓を採取し凍結保存した。糞便中の胆汁酸ならびに糞便中と肝臓中の脂質濃度は、前出の方法と同様に定量した。

4. 研究成果



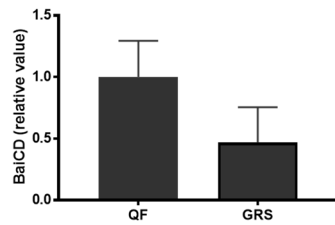
図④



図⑤

(1) 五苓散がマウスの糞便中胆汁酸構成、肝臓脂質構成、大腸組織遺伝子発現量ならびに腸内細菌叢に及ぼす影響

五苓散の投与は糞便中の複数の胆汁酸の濃度に対して有意な影響を及ぼした(図 左)。これらの変化は、コール酸 (CA) からデオキシコール酸 (DCA)、ケノデオキシコール酸 (CDCA) からリトコール酸 (LCA)、さらには MCA から MCA やヒオデオキシコール酸 (HDCA) の産生増加を示唆していた(図 右)。そこで盲腸内容物より得た DNA を用いて、五苓散の投与によって変動する菌種を判定した(図)。 *Ruminococcaceae* や *Lachnospiraceae* に属する多様な菌種が、DCA 産



図⑥

生活性があると報告されている(7)。しかしながら五苓散の投与がこれらに相当するものを増加させただけでなく、逆に減少させることもわかった。一方、MCAやHDCAの産生には未だ同定されていない菌種が関与すると報告されている(8)。一方、胆汁酸の2次代謝系酵素群をコードする遺伝子は、*Bai* オペロンとして存在することが知られている(9)。そのなかで *BaiCD* の 16s rRNA 遺伝子に対する相対比は、コントロール

群に比べて五苓散投与群でむしろ低い傾向にあることがわかった(図)。以上のことから、本研究での腸内細菌種の同定や、胆汁酸の2次代謝酵素の遺伝子解析のみでは、五苓散が糞便中胆汁酸構成を変動させる要因を推定するには至らなかった。次に、糞便中胆汁酸の構成の変化が胆汁酸の核内受容体活性の変動を引き起こすことで、腸管の胆汁酸代謝に関連する遺伝子の発現量に影響を及ぼす可能性について検討した。しかしながらマウス大腸における ASBT、FABP6、FGF15 の mRNA 発現量を評価したが、いずれの分子に対して五苓散の有意な影響は見出せなかった (data not shown)。また TGR5 は cAMP の産生増加を介して、サイトカイン産生の産生を抑制することで、抗炎症作用を示すことが知られている。そこで大腸組織中の IL-6、TNF、IL-1 の mRNA 発現量を調べたが、五苓散の有意な影響は見出せなかった (data not shown)。五苓散の投与はマウスの肝臓中のトリグリセリド、コレステロールエステルおよび総リン脂質の濃度のいずれに対しても影響しなかった (data not shown)。

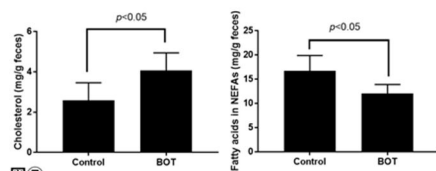
(2) 防己黄耆湯がマウスの肝臓ならびに糞便中の胆汁酸ならびに脂質濃度に及ぼす影響

次に防己黄耆湯の肝臓ならびに腸管内の胆汁酸の構成に及ぼす影響を、マウスを用いて評価した。防己黄耆湯をマウスに5週間に渡って投与しても、肝臓中の胆汁酸構成には有意な影響を及ぼさなかった (data not shown)。しかしながら糞便中の胆汁酸構成を調べたところ、MCAの増加とUDCA、HDCAならびにDCAの低下が観察された(表)。

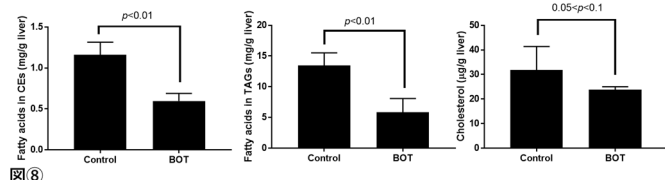
表①

	Control	BOT	t-test
ωMCA	236 ± 17.1	183 ± 19.8	NS
αMCA	70.0 ± 6.53	114 ± 11.4	p<0.01
βMCA	207 ± 26.2	291 ± 55.7	NS
CA	55.2 ± 6.68	69.8 ± 21.7	NS
UDCA	18.8 ± 1.99	8.37 ± 0.82	p<0.01
HDCA	96.0 ± 12.3	62.3 ± 6.40	p<0.01
CDCA	13.8 ± 1.45	12.5 ± 3.51	NS
DCA	740 ± 73.2	485 ± 34.0	p<0.05
LCA	29.1 ± 8.48	18.1 ± 1.22	NS
Sum	1465 ± 108	1244 ± 127	NS

DCAは腸管内に最も多く存在する疎水性の高い2次胆汁酸であること、またそれがFXRを強力に活性化することが知られている。またMCAは逆に疎水性が極めて低く、かつFXRアンタゴニストであることが知られている。すなわち防己黄耆湯によって生じた糞便中のこれらの胆汁酸濃度の変動は、腸管内胆汁酸の疎水性の低下と、FXR活性の低下を招いていると推測できた。これらの変化は、腸管内脂質の代謝や、腸管依存的な肝臓での脂質代謝に影響を及ぼしているのではないかと考えた。糞便中のコレステロール濃度は、防己黄耆湯を投与したマウスで有意に高くなっていた(図左)。また糞便中の遊離脂肪酸(NEFA)の濃度は、防己黄耆湯を投与したマウスで有意に低くなっていた(図右)が、糞便中のトリグリセリド濃度に対しては、防己黄耆湯は影響を及ぼさなかった (data not shown)。一方防己黄耆湯の投与は、肝臓中のトリグリセリドならびにコレステロールエステルの濃度を有意に低くすることがわかった(図)。肝臓中のコレステロール濃度は、防己黄耆湯の投与で低くなる傾向が示された。防己黄耆湯の投与によって低下した肝臓中のトリ



図⑦



図⑧

グリセリドとコレステロールエステル中の脂肪酸構成割合をみると、ステアリン酸(18:0)の増加とオレイン酸(18:1 9)の低下を伴っていた。これらのことは、肝臓においてから18:1 9を合成する Stearoyl-CoA desaturase の活性の上昇が生じている可能性が示された。

(3) 本研究で得られた成果に関する考察

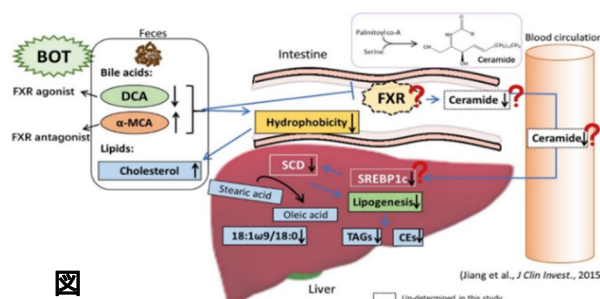
五苓散の腸管内の2次胆汁酸の増加の原因を遺伝子シーケンスに基づく腸内細菌叢の解析や、2次胆汁酸の合成を担う酵素遺伝子の検出方法では説明することは困難であることがわかった。今現在でも胆汁酸の2次胆汁酸の合成を担う腸内細菌が完全に解明されていないこと(8)から、本研究で行われた方法の解析は不十分であったと思われる。ゲノムDNAの解析による腸内細菌種の構成比だけではなく、これらの機能性分子の遺伝子転写産物(mRNA)や、それ自身のタンパク発現、さらにはその活性に対して五苓散がどのような影響を及ぼしているかについても、検討する必要があるのかもしれない。また五苓散で生じていた2次胆汁酸の増加の程度は、大腸の胆汁酸受容体活性に制御される遺伝子発現に有意な影響を及ぼしたり、肝臓での脂質代謝活性に変化を及ぼしたりするほどではなかったと推定できる。ただし本研究で検討した以外の腸管での胆汁酸依存的な分子発現応答や、代謝制御機能に対して、五苓散は何らかの影響を及ぼしている可能性はある。今度これらの点に着目して検討する必要がある。一方防己黄耆湯に投与で推測できた腸管内胆汁酸の疎水性の低下は、腸管でのコレステロールのミセル溶解を抑制することで、肝臓のコレステロール濃度の低下の要因になっていると考える(図)。また防己黄耆湯による腸管でのFXR活性の低下は、腸管でのceramide合成の低下を介した肝臓での脂質合成の抑制(10)を誘導した可能性もある。ただしこれらの点については、実際に腸管でのFXR活性の変動や、肝臓での脂肪合成系の活性の変化を確認する必要がある。

本研究期間内において、五苓散と防己黄耆湯の2種類の漢方薬が、糞便中の胆汁酸構成に対して、相反する影響を及ぼすことを見いだした。当初の本研究の計画においては、腸管内の胆汁酸受容体の活性化がメタボリックシンドロームの原因となる代謝異常を改善する方向に働くものと仮説を立てた。

しかしながら防己黄耆湯の作用にみられたように、腸管内胆汁酸の疎水性を低くすることや、FXR活性をむしろ低下させることのほうが、メタボリックシンドロームに対しては有益であるのではないかと推測する。また腸管内胆汁酸の構成を調べることで、メタボリックシンドロームに対して有効な新たな漢方薬を見つけることができる可能性がある。

<引用文献>

1. Li T., Chiang JYL., Pharm Rev, 66, 948, 2014.
2. Kliewer S.A., Mangelsdorf DJ., Dig Dis, 33, 327, 2015.
3. Thomas C et al., Cell Metab, 10, 167, 2009.
4. Degirolamo C et al., Nature Rev Drug Discovery, 15, 51, 2016
5. Fiorucci S., Distrutti E., Trends Mol Med, 21, 702, 2015.
6. Wells JE. et al., Clin Chim Acta, 331,127, 2003.
7. Vital M et al., Comput Struct Biotechnol J, 17, 1016, 2019.
8. Eyssen H et al., Appl. Environ. Microbiol, 45, 141, 1983.
9. Funabashi M et al., Nature, 582, 566, 2020.
10. Jiang C et al., Nat Commun, 6,10166, 2015.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Watanabe Shiro, Chen Zhuoer, Fujita Kyosuke	4. 巻 6
2. 論文標題 Boiogito prevents dietary lithocholic acid (LCA) induced cholestatic liver injury through the suppression of intestinal LCA absorption	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 71 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe Shiro, Fujita Kyosuke, Nishida Takeshi, Imura Johji	4. 巻 5
2. 論文標題 Ameliorative effect of animal bile preparations on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 67 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Alexander Benjamin E., Sun Sijia, Palframan Matthew J., Kociok Kohn Gabriele, Dibwe Dya Fita, Watanabe Shiro, Caggiano Lorenzo, Awale Suresh, Lewis Simon E.	4. 巻 15
2. 論文標題 Sidechain Diversification of Grandifloracin Allows Identification of Analogues with Enhanced Anti Austerity Activity against Human PANC 1 Pancreatic Cancer Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 125 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201900549	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujisaka Shiho, Usui Isao, Nawaz Allah, Igarashi Yoshiko, Okabe Keisuke, Furusawa Yukihiro, Watanabe Shiro, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo, Watanabe Yoshiyuki, Nagai Yoshinori, Yagi Kunimasa, Nakagawa Takashi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Bofutsushosan improves gut barrier function with a bloom of Akkermansia muciniphila and improves glucose metabolism in mice with diet-induced obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62506-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Morita Masashi, Toida Ai, Horiuchi Yuki, Watanabe Shiro, Sasahara Masakiyo, Kawaguchi Kosuke, So Takanori, Imanaka Tsuneeo	4. 巻 7
2. 論文標題 Generation of an immortalized astrocytic cell line from Abcd1-deficient H-2KbtsA58 mice to facilitate the study of the role of astrocytes in X-linked adrenoleukodystrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e06228 ~ e06228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2021.e06228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawaguchi Kosuke, Mukai Emi, Watanabe Shiro, Yamashita Atsushi, Morita Masashi, So Takanori, Imanaka Tsuneeo	4. 巻 11
2. 論文標題 Acyl-CoA thioesterase activity of peroxisomal ABC protein ABCD1 is required for the transport of very long-chain acyl-CoA into peroxisomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81949-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chen Zhuoer, Watanabe Shiro, Nishidono Yuto, Tanaka Ken	4. 巻 7
2. 論文標題 Boiogito extract alters fecal bile acid profile in mice: Possible roles in changes in fecal and liver lipid levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 138 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Masashi, Kaizawa Taro, Yoda Taiki, Oyama Takuro, Asakura Reina, Matsumoto Shun, Nagai Yoshinori, Watanabe Yasuharu, Watanabe Shiro, Kobayashi Hiroshi, Kawaguchi Kosuke, Yamamoto Seiji, Shimozawa Nobuyuki, So Takanori, Imanaka Tsuneeo	4. 巻 44
2. 論文標題 Bone marrow transplantation into Abcd1 deficient mice: Distribution of donor derived cells and biological characterization of the brain of the recipient mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Inherited Metabolic Disease	6. 最初と最後の頁 718 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jimd.12346	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li Feng, Nishidono Yuto, Tanaka Ken, Watanabe Shiro, Tezuka Yasuhiro	4. 巻 15
2. 論文標題 A New Monoterpenoid Glucoindole Alkaloid From <i>Dipsacus asper</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Natural Product Communications	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1934578X20917292	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 渡辺 志朗	4. 巻 92
2. 論文標題 胆汁酸による脂肪合成系の制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 680~687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920680	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 陳 卓爾、加賀谷元太、渡辺志朗
2. 発表標題 Biogito modifies bile acid profiles in feces but not liver and cecum in mice.
3. 学会等名 和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田恭輔、濱田和花、茶谷大輝、渡辺志朗
2. 発表標題 エゴマ (<i>Perilla frutescence</i>) の葉の摂取ががん悪液質モデルに与える効果
3. 学会等名 和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺 志朗、馬 青苗、陳 卓爾
2. 発表標題 マウスにおける糞便中への脂質排泄に及ぼす五苓散と猪苓湯の影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田 恭輔、茶谷 大輝、濱田 和花、渡辺 志朗
2. 発表標題 がん悪液質モデルマウスに対するオレアノール酸の効果
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道志 勝、渡辺 志朗、名取 雄人、細山田 真、赤江 豊
2. 発表標題 甲状腺ホルモンがマウス脳虚血再灌流後の神経細胞死の発生に及ぼす影響
3. 学会等名 本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉住志萌、清水貴浩、藤田恭輔、藤井拓人、渡辺志朗、酒井秀紀
2. 発表標題 アラキドン酸による容積感受性外向き整流性Cl ⁻ チャネルの制御
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部 第131例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺志朗、陳 卓爾、加賀谷元太、藤田恭輔 .
2. 発表標題 リトコール酸誘発性胆汁うっ滞モデルにおける肝傷害と肝臓内胆汁蓄積に対する防己黄耆湯の防御効果 .
3. 学会等名 和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陳 卓爾、渡辺 志朗、 藤田 恭輔 .
2. 発表標題 防己黄耆湯はリトコール酸 (LCA) の腸管での吸収を抑制することによって胆汁うっ滞性肝傷害を軽減する .
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺志朗, 陳 卓爾 .
2. 発表標題 ヒオデオキシコール酸がマウスにおける糞便中への脂質排泄に及ぼす影響 .
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道志 勝, 渡辺 志朗, 名取 雄人, 細山田 真, 赤江 豊 .
2. 発表標題 マウス脳虚血再灌流後の神経細胞死の発生に対するトリヨードチロニンの悪化作用 .
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺志朗, 陳 卓爾, 藤田恭輔
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウムによって誘導される大腸炎症状に及ぼすヒオデオキシコール酸の防御効果.
3. 学会等名 第38回日本生化学会北陸支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺志朗, 馬 青苗, 陳 卓爾.
2. 発表標題 五苓散がマウスの糞便中脂質プロファイルに及ぼす影響.
3. 学会等名 和漢医薬学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関