

平成21年 5月13日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2006.4-2010.3
課題番号：18590119
研究課題名（和文） 環境化学物質が誘発するヘム代謝異常モデル動物における概日リズム障害の評価
研究課題名（英文） Evaluation of Circadian Rhythm Disturbance in Animal Model with Disrupted Heme Metabolism Induced by Environmental Chemicals.
研究代表者
光本 篤史（MITSUMOTO ATSUSHI）
城西国際大学・薬学部・教授
研究者番号：00276164

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：薬学・環境系薬学
キーワード：環境衛生学

1. 研究計画の概要

- （1）環境化学物質により誘発されるポルフィリン症モデル動物の作出及び病態の評価
- （2）ポルフィリン症モデル動物における概日リズム障害の評価
- （3）ポルフィリン症の発症または予防と治療における概日リズムの関与の解明

2. 研究の進捗状況

（1）環境化学物質により誘発されるポルフィリン症モデル動物の作出のため、グリセオフルビンを継続的に摂餌することにより、ポルフィリン症モデル動物を作成した。その動物を用いて、Ala やポルフィリン体などヘム前駆体の蓄積、代表的ヘムタンパク質である肝 P450 量などから、ヘム代謝異常を評価した。さらに肝障害・皮膚障害などの病態に加え、急性ポルフィリン症で見られる不安やうつなどの神経症状について、行動薬理的に病態解析を行った。得られた成果については、雑誌論文2に掲載された。

さらに同じ動物モデルを用いて、向精神薬に対する薬物作用を検討する中で、病態モデル動物において、ジアゼパムに対する感受性が著しく異なることを見出した。現在、このメカニズムの解明へ向けて検討中である。

（2）ポルフィリン症モデル動物における概日リズムを評価し、行動リズム、体温リズムに異常が見られることを見出した。本研究成果については、本年度に学会発表を行う予定である。

（3）ポルフィリン症モデル動物を用いた薬物感受性の変化並びに概日リズムの変化とヘム代謝との関係を明らかにすべく、治療薬であるヘム投与の効果を検討中である。

3. 現在までの達成度

- ②おおむね順調に進展している。
（理由）

当初想定していた動物モデルの作出については、順調に実施し期待した成果を得ることができた。さらに予想外な薬物感受性の変化がもたらされることを見出し、ポルフィリン症における精神神経症状解明の足掛かりとなるような知見が得られつつある。このことは、計画以上の進展である。

概日リズム異常については、現象としては観察されているものの、その評価に時間がかかること、複数の測定系で評価することも時間がかかることから、成果をまとめるまでに至っておらず、この点については研究の遅れを感じている。

4. 今後の研究の推進方策

今後は、ポルフィリン症治療薬であるヘムの投与による発症抑制効果、症状改善効果などを検討する。また、概日リズムをコントロールすることで、精神神経症状の発現を抑制できないか、検討する。

以上の成果を総合的に判断し、論文作成を行う予定である。

5. 代表的な研究成果

（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4件）

- ① Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Efficacy of urine bile acid as a non-invasive indicator of liver damage in

rats. J Toxicol Sci. (査読有) 34 (2009) 27-38.

② Satoh Y, Iwadate R, Watanabe Y, Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Manifestation of psychiatric behaviors in a mouse model of griseofulvin-induced hepatic porphyria. J Toxicol Sci. (査読有) 33 (2008) 599-608.

③ Satoh Y, Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Temperature rhythm reentrains faster than locomotor rhythm after a light phase shift. Physiol Behav. (査読有) 88 (2006) 404-10.

④ Satoh Y, Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Time-restricted feeding entrains daily rhythms of energy metabolism in mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. (査読有) 290 (2006) R1276-83.

〔学会発表〕(計 9 件)

○渡邊ゆきの、河合洋、光本篤史「肝性ポルフィリン症マウスにおけるジアゼパムに対する感受性の差異」 第 82 回日本薬理学会年会、2009 年 3 月、横浜

○光本篤史、渡辺ゆきの、河合洋「Differential Response of Hepatic Porphyria Mice to Administration of Diazepam」 第 8 回国際ポルフィリン・ヘムシンポジウム、2008 年 10 月、松江

○河合洋、光本篤史「薬物誘発肝障害モデルラットにおける血清マーカーと尿中胆汁酸量の相関の解析」 環境トキシコロジー2008、2008 年 10 月、熊本

○河合洋、光本篤史「薬物誘発肝障害モデルラットにおける尿中胆汁酸量の測定」 第 128 回日本薬学会年会、2008 年 3 月、横浜

○佐藤陽子、河合洋、光本篤史「ポルフィリン症モデルマウスにおける行動異常」 フォーラム 2007: 衛生薬学・環境トキシコロジー、2007 年 11 月、大阪

○光本篤史、佐藤陽子、河合洋「Pathophysiological Characterization in Griseofulvin-induced Porphyria Mice」 8th International ISSX Meeting、2007 年 10 月、仙台

○河合洋、光本篤史「急性肝炎ラットにおける運動機能障害の定量的評価」 第 34 回日本トキシコロジー学会、2007 年 6 月、東京

○光本篤史、佐藤陽子「グリセオフルビン誘発ポルフィリアモデルマウスにおける運動機能障害」 フォーラム 2006: 衛生薬学・環境トキシコロジー、2006 年 10 月、東京

○光本篤史、佐藤陽子、河合洋「ポルフィリン症モデルマウスにおける肝機能変化と運動機能障害」 第 127 回日本薬学会、2007 年 3 月、富山

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕