特別講演

脂質低下療法と心血管イベント予防効果と脂質低下療法の展望

○高山 忠輝
日本大学医学部内科学系総合診療学分野

虚血性心疾患患者に対するスタチンを用いた低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C） 値低下療法の心血管事故抑制効果は我が国をはじめ報告されてきた。また、大規模試験で の報告も多い。検討されてきた。我々も、LDL-C 低下療法によるプラークへの影響につい て血管内イメージングを用いたメカニズムについて研究されている。

我々のグループでは、積極的な脂質低下療法の意義について研究を続け、ストロングス タチンの低用量、高容量による効果について比較検討しALTAIR 試験として報告した。虚 血性心疾患患者に対してロスバスタチン2.5 ㎎または20 ㎎の2 群において冠動脈プラーク を血管内超音波法および血管内視鏡で冠動脈プラークの観察を行い投与48 週で比較検討 し、脂質プロファイルは、低用量群、高容量群で130.9±28.51、130.3±25.5 ㎎/dl、48 週で は、89.7±29.0、61.7±16.5 ㎎/dl と高容量群では低用量群に比して有意にLDL-C の低下を認 めた。血管内イメージングの観察結果では、低用量群および高容量群で血管内視鏡の黄色 度はそれぞれ、2.0±0.7→1.6 ± 1.0(P=0.0011)、2.0 ± 0.7 → 1.5 ± 0.9(p=0.0002)であり両群 でBaseline に比して有意な改善があったが、2 群間に有意差はなかった（p=0.76）。しかし ながら、血管内超音波による観察では、高容量群でプラーク量の減少（-5.1 ± 12.2%）、低 用量群ではプラーク量の増加(3.8 ± 12.8%)が認められ、2 群間に有意差(P=0.005)が認めら れ、高容量群で有意にプラークの減少が確認された。低容量群では血管内視鏡による黄色 度の有意な改善は認めたが、プラーク容量は増加し動脈硬化の進展が確認された。

これまでの研究成果から、スタチン投与を中心とした脂質低下療法は虚血性心疾患の冠 動脈プラークの安定化、退縮することが示された。プラークの安定化・退縮が心血管イベ ントの抑制つながっていることを示唆している。さらに、高容量と低用量のロスバスタチ ンによる脂質低下療法の効果の差異についてALTAIR 試験で比較検討し、高容量スタチン 投与がよりプラーク退縮に効果があることを報告し、The Lower The Better を示す結果と なった。このことは、今後のスタチン以外の薬物を併用し、脂質低下療法を行うことによ るプラークの安定化が期待されることも暗示している。今後のPCSK-9 阻害薬を用いた超 積極的LDL-C 低下療法の有用性について期待されており、しかしながら一方では、脂質低 下療法の残余リスクが問題となっており、創薬を含めた今後の対応が求められている。

教育講演

薬物動態モデルと人工知能の融合を新機軸とした個別化投与設計の試み

○辻 泰弘
日本大学薬学部薬剤師教育センター

はじめに、ファーマコキネティクス（pharmacokinetics:PK-薬物動態学）、ファーマコダイナミクス（pharmacodynamics:PD-薬動力学）の関係性について整理したい。薬物速度論モデルは、生化学的および生理学的な患者の情報（投与量、薬物血中濃度、年齢、性別および血液検査値等）を定量的に組み込み、薬物の吸収、代謝、分布および排泄を予測・説明するものである。生体内における薬物の動態を表現するために、主要な組織をコンパートメントに分け、コンパートメント間を薬剤が移行するモデルが基礎となる。生体内の生理学的および薬理学的な現象を表現するために、常微分方程式を用いて、PK、PDおよび病気の進行度を定量的に評価する概念である。　　近年、データに対しパターンを学習させ、未知のデータを予測分析する機械学習が注目されている。また、ニューラルネットワーク（ANN）および深層学習（DL）を患者の薬物治療に応用することで、これまでは発見できなかったデータの特徴を見つけ出し、薬物血中濃度および治療効果（効果・副作用）の予測精度を向上させることが可能であると期待される。一方で、機械学習モデルを患者に対する薬物治療に応用する上で二つの大きな欠点を抱えている。一つ目は、入力から出力までの過程がブラックボックス化されてしまうため、モデルの生命科学的な解釈可能性が著しく低下してしまうことである。医学・薬学的に妥当なモデルとなっているかの判断が難しく、実際の医薬品開発や医療現場で活用するには問題がある。二つ目は、時系列データの取り扱いが難しいことである。疾患の治療では、ある医療行為を行ったあと瞬時に「効果ある/副作用が発現する」ことはほとんどなく、通常は治療行為の判定には時間を要する。このように薬物治療では、経時的な薬の動きから治療効果を予測することが重要である。ANNおよびDLで時系列データを取り扱う技術も存在するが、モデルはより複雑になり、医療現場での解釈可能性はさらに低下してしまう。　　本講演では、現在急速に拡大している数理情報空間に目を向け、計算機科学、人工知能、臨床薬物動態解析を折衷・調和させた研究成果を概説し、個別化投与設計に資する内容としたい。　【本講演で紹介する研究の一部は、薬物血中濃度予測装置、薬物血中濃度予測プログラム及び薬物血中濃度予測方法特願2020-030858として申請中である。】

S1-1

心筋弛緩の薬理学的研究：弛緩を促進する天然由来化合物の探索

○田中 光[1]、行方 衣由紀[1]、濵口 正悟[1]、金江 春奈[2]、野口 和雄[2]

[1]東邦大学薬学部薬物学教室、[2]武庫川女子大学 薬学部 健康生命薬科学科 食品機能科学研究室

近年心臓の拡張不全、すなわち心筋の弛緩機能が障害されることによる心臓のポンプ機能の低下が注目されている。拡張不全を改善する薬物の開発も試みられているが、臨床で用いられるには至っていない。そこで私達は主にマウス摘出心室筋標本を用いて、心筋の弛緩に寄与するトランスポーター達の働きについて薬理学的に検討するとともに、弛緩促進作用を有する天然由来化合物の探索を行った。心室筋標本を定頻度電気刺激により駆動した状態でアドレナリンα受容体を刺激すると、細胞膜のNa^+-Ca^{2+}交換機構による細胞外へのCa^{2+}排出が増大し、心筋収縮に関与するCa^{2+}が減少して収縮力が低下したが、弛緩機能には影響は無かった。アドレナリンβ受容体を刺激すると、筋小胞体のCa^{2+}ポンプによるCa^{2+}取込みが加速され、心筋弛緩が促進された。すなわち、心筋弛緩を促進するには筋小胞体Ca^{2+}ポンプ活性化が有効であることが示された。ただし、β受容体刺激では細胞膜の電位依存性Ca^{2+}チャネルからのCa^{2+}流入が増大するため、収縮力の著明な増大もみられた。これらの知見に基づき、筋小胞体Ca^{2+}ポンプ機能を促進する作用を有する化合物の評価系を作製した。すなわち、単離心室筋細胞に電気刺激を加えないことで電位依存性Ca^{2+}チャネルや筋小胞体Ca^{2+}放出チャネルの影響を排除した状態で細胞質基質内のCa^{2+}濃度を観測し、細胞膜のNa^+-Ca^{2+}交換機構の阻害下でアドレナリンβ受容体刺激を加えると細胞質Ca^{2+}濃度の低下が見られた。この低下は筋小胞体Ca^{2+}ポンプの阻害薬で完全に抑制された。この評価系を用いて天然物由来化合物の探索を行ったところ、エラグ酸、ジンゲロール、ケルセチンに筋小胞体Ca^{2+}ポンプの働きを増大させる作用があることが判明した。これらの化合物は心筋収縮力に対する作用は少なく、心筋弛緩を選択的に促進した。ストレプトゾトシンを投与して高血糖状態にしたマウス由来の心筋は弛緩速度が低下していたが、エラグ酸、ジンゲロール、ケルセチンにより弛緩速度の回復が見られた。天然由来化合物の中に筋小胞体Ca^{2+}ポンプの働きを増大させることで心筋弛緩を促進する作用を有するものがあり、心臓拡張不全の治療薬を開発する上での有用性が期待される。

S1-2

ポストコロナにおけるデキストラン硫酸誘起炎症後過敏性腸症候群マウスモデルにおける下部消化管痛覚過敏症状と病態生理の解析

○堀江 俊治、植松 若那、斉藤 栄樹、道宗 優也、川島 孝浩、田嶋 公人
城西国際大学薬学部薬理学研究室

【目的】急性胃腸炎感染後に過敏性腸症候群(IBS)を発症しやすいことが明らかにされ「感染後IBS（post－infectious IBS：PI－IBS）」と名付けられたが、病態生理のメカニズムは未解明のままである。一方、潰瘍性大腸炎の寛解期におけるIBS様症状が頻発することも報告されている。これらの疾患に共通する病因のひとつとして、結腸粘膜組織における微細炎症の存在が想定される。本検討ではデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘起下部消化管粘膜炎症が治癒した際のIBS症状マウスモデル（post-inflammatory IBS：炎症後IBS）を確立し、このモデルの結腸組織における病態生理を検討したので報告する。 【方法】炎症性腸疾患は、C57BL/6J 雄性マウスにDSSを3日間自由飲水させて飼育することで惹起した。その後、自由飲水の溶液を水道水に切り替え(day 0)、最長14日間自然治癒させた。実験動物の内臓痛様行動計測は精製水、冷感物質WS-12を直腸内投与して計測した。炎症後病態モデル動物から結腸を摘出・凍結切片を作製し、TRPV1チャネルおよびカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）および免疫細胞の局在について免疫組織化学的手法を用いて検討した。 【結果】炎症後IBSモデル動物の下部消化管の長さはday 4で短縮、体重変化においてはday 2において有意に減少した。そのマウスをday 14まで飼育すると腸管の長さ、体重および組織学的損傷はともに回復し正常群とほぼ同等であった。一方、内臓痛様行動はday 4で痛覚過敏が観察され、その後もday 14でも痛覚過敏は持続していた。免疫組織化学的検討では、TRPV1発現神経線維はday 0からday 14にかけ経日的に増加し、day 14ではCGRP発現神経線維と肥満細胞トリプターゼが近接している像が観察された。 【考察】本法によって下部消化管に器質的損傷は認められないが、痛覚過敏症状がみられる炎症後IBSモデル動物を確立した。Day 14ではTRPV1発現神経線維の増加がみられ、それに近接して肥満細胞が観察された。したがって、結腸粘膜TRPV1発現神経からCGRPの放出により肥満細胞が脱顆粒し、そのメディエーターが一次知覚神経を刺激することで内臓知覚過敏が惹起されたと推察した。

S1-3

ラットの脳内のacetylcholine放出を指標としたδおよびμ受容体サブタイプの機能の解析

○三枝 禎

日本大学松戸歯学部薬理学講座

精神依存を起こす薬物は中脳辺縁系dopamine（DA）神経活動を促進する。中脳辺縁系DA神経が投射する側坐核には，麻薬性鎮痛薬のmorphineをはじめとするopioidの作用点であるopioid受容体のδおよびμ受容体が分布している。これらの受容体はコードする遺伝子がいずれも1種類とされているものの，δ_1とδ_2，μ_1とμ_2の2種類のサブタイプがそれぞれ存在すると想定されている。これまで私達は側坐核のδ_1，δ_2，μ_1受容体の選択的刺激で同部位のDA放出が増加することと，このDA放出の促進には発現するδおよびμ受容体のサブタイプが異なるGABA神経の脱抑制が関わる可能性を指摘してきた（Saigusa et al., Pharmacol Rep, 2021）。一方，δおよびμ受容体は側坐核のacetylcholine（ACh）介在神経にも発現することが示唆されている。本講演では，無麻酔非拘束ラットを用いた*in vivo*脳微小透析法による神経化学実験で検出した側坐核の細胞外ACh放出に対するδおよびμ受容体のligandの効果を指標として，これらの受容体のサブタイプが脳内のACh神経活動制御において果たす役割について考察する。

S1-4

腫瘍型発現を示す細胞膜トランスポーターを標的とした創薬の可能性

○安西 尚彦[1,2]

[1]千葉大学大学院医学研究院薬理学、[2]獨協医科大学医学部薬理学講座

トランスポーターは、細胞膜にあって物質の透過を担う輸送タンパク質である。当初トランスポーターは、薬物輸送との関連に注目がなされ、薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）の寄与因子である薬物トランスポーターが医薬品の開発へ利用される一例となった。加えて最近では、例えば腎臓のNa^+依存性グルコーストランスポーターSGLT2阻害薬が新規抗糖尿病薬として開発・導入されなど、トランスポーターと病態との関連が徐々に明らかになり、創薬の分子標的としての役割が注目を集めている。　本講演では演者の主要な研究テーマの１つである抗悪性腫瘍薬開発と腫瘍型発現を示すL型アミノ酸トランスポーターLAT1に関し、最近取り組んでいるトランスポーター科学に基づくホウ素中性子捕捉療法BNCT用新規増感化合物開発を例に、トランスポーター分子標的創薬について紹介をしたい。　ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy: BNCT）は原子炉等から発生する中性子とそれに増感効果のあるホウ素との反応を利用して、正常細胞は損傷せずに腫瘍細胞のみを選択的に破壊する治療法である。BNCTの抗腫瘍効果は、細胞へのホウ素の蓄積に依存するが、現在利用されている増感薬BPA(p-Boronophenylalanine)ではがん細胞への蓄積は十分ではない。BPAは腫瘍型アミノ酸トランスポーターLAT1により細胞内に入るため、LAT1を介してさらに蓄積性の高い化合物を見出す事は、BNCTの抗腫瘍効果改善につながる。本講演では近年我が国に導入されつつある院内型中性子加速器によるBNCT治療への応用におけるトランスポーター研究の可能性について触れたい。

S2-1

パクチーの魅力

○渡邉 泰雄[1 2]、古川 恵[3]、川野 公子[2]、飯塚 徹[2 4]、出雲 信夫[2 5]

[1]横浜薬科大学総合健康メディカルセンター、[2]一社パクチーアカデミー協会、[3]横浜薬科大学薬学教育センター、[4]横浜薬科大学生薬学、[5]横浜学薬科大学薬物治療学

パクチーとコリアンダーは、学名がCoriandrum sativum L.であり、同一である事を御存じであろうか？日本では特に近年のエスニックブームで登場した「パクチー」が、あたかも一般名称と成っているが、世界各地での呼称は異なっている。例えば、東南アジアでは、「パクチー」、中国系ではシャンツアイ（香菜）、地中海世界ではコエンドロ、英語圏ではコリアンダーと謂われている。このパクチーが「外来野菜」として、我が国に到来した時期は平安時代との記録があり、古くから「胡荽（こすい，こずい）」、「コエンドロ」の名前で機能性生薬として用いられてきた。この様に、「パクチー」は決して最近の外来野菜では無く、カレーなどの香辛料として使用されている「コリアンダー」は「パクチー」の果実が用いられている。この様な背景の下で、パクチーの機能性を科学的に証明し健康食材として発展させる事を目的として、（一社）パクチーアカデミー協会は、平成27年(2015)1月12日に発足した。協会が発足する5-6年前、日本では、若い女性が「デトックス」として食した事がブームを呼んだ一つの理由とされている。「デトックス」とは「解毒」の意味であるが、一般女性には「美肌作用」、「免疫低下抑制作用」などの拡大解釈として信じられている事がブームの一因である。確かに、文献上においても「各種重金属（鉛、ヒ素、セシウム等）の排泄機能」が実証され、調理においてもパクチーが有する独特の香りと解毒を考慮した煮料理やスープなどがエスニック料理で人気を得ている。さらに、「免疫低下抑制効果」として、我々の研究のみならず多くの論文でも実証されている「抗酸化作用」が挙げられる。その他、パクチーの機能性に関しては、古代エジプトの医学書に、静穏作用や抗炎症効果が記述され、ヨーロッパやエジプトやアジア・中国では料理の食材のみならず伝統医療にも使用されていた。実際に、論文検索を行うと、感染症の予防や治療、飲用だけではなく食油として皮膚に塗布する抗炎症効果、さらには、抗痙攣作用などの中枢作用も報告されている。しかも、葉や果実での効能の違いも報告されている。このように、幅広い効能が示唆されたパクチーを「機能性食材」として、「健康長寿」を目指す我が国で広める事は医療費削減にも繋がる。一方、パクチーの独特の匂いに関しては、「好き嫌い」を分ける分岐点であるが、最近の我々の研究から「匂いと機能性との関連性は低い」事が実証されている。今後、「パクチーの魅力」を嗜好性からも考慮して発展させていきたい。

S2-2

薬草としてパクチーの抗認知障害について

○楊 素卿、蕭 蒨

School of Nutrition and Health Sciences, College of Nutrition, Taipei Medical University, Taiwan

Up to now, there is no effective therapy for aged-related dementia. Well-balanced dietary pattern and nutrition is one of the beneficial factors for preventing cognitive impairment. On the other hand, Coriandrum sativum (C. sativum) , commonly known as coriander belonging to the family Apiaceae (Umbelliferae) contains bioactive phytochemicals that are accounted for a wide range of biological activities including antioxidant, anticancer, neuroprotective, anxiolytic, anticonvulsant, analgesic, migraine-relieving, hypolipidemic, hypoglycemic, hypotensive, anti-microbial, and anti-inflammatory activities. Antioxidant activity of C. sativum serves as a key mechanism for protection against neuronal oxidative damages. Anti-inflammatory property also plays roles in migraine-relieving effect as well as in prevention of brain chronic inflammation. There are several studies demonstrated that the extract of C. sativum leaves and seeds improved memory and learning abilities in Wistar rats and accelerated aging model (SAMP8, senescence accelerated mouse-prone 8). Therefore, C. sativum may be a potential functional food or a medicinal herb for preventing cognitive impairment.

S2-3

パーキンソン病の新たな発症機構とパクチーによるその防御

○武田 厚司、玉野 春南
静岡県立大学薬学部

パーキンソン病の原因は明らかでなく、根治治療法がないのが現状である。パーキンソン病のリスクファクターに加齢があり、加齢に伴う脳細胞外Zn^{2+}動態の変化がこのリスクファクターと関連すると仮定し、研究を展開してきた。定常時の神経細胞内Zn^{2+}濃度は約100　pMであるのに対して、細胞外Zn^{2+}濃度は約10　　nMと高く、加齢に伴い増加する。加齢に伴う細胞外Zn^{2+}恒常性の変化と関係するZn^{2+}流入が神経細胞内Zn^{2+}恒常性を破綻させ、選択的に黒質神経細胞死を惹起すると仮定した。パーキンソン病モデル作製に用いられる6-hydroxydopamineや除草剤パラコートをラット黒質に投与すると、これらのドパミン神経毒はドパミントランスポーターを介して細胞内に取り込まれ、活性酸素を産生する。そのなかで過酸化水素は逆行性に輸送され、ドパミン作動性神経に投射するグルタミン酸作動性神経終末を興奮させる。その結果、細胞外Zn^{2+}はZn^{2+}透過性GluR2欠損 AMPA受容体を介して速やかにドパミン作動性神経細胞に流入し、Zn^{2+}恒常性を破綻させて黒質ドパミン神経細胞死を惹起する発症機構を明らかにした。神経細胞内Zn^{2+}恒常性維持はパーキンソン病の新たな予防戦略につながる。一方、コリアンダー（coriander、学名: Coriandrum sativum L.）はセリ科の一年草であり、パクチーとも呼ばれている。新鮮なパクチーの葉はアジアの国々で様々な料理に用いられている。これまでに、マウスにパクチーエキスを摂取させることにより、腎臓では鉄などの重金属濃度が低下し、活性酸素の産生を著しく低下させることを明らかにしてきた。本シンポジウムでは、パクチーエキスが活性酸素によるZn^{2+}恒常性破綻を改善し、黒質ドパミン神経細胞死を阻止することを紹介する。

S2-4

パクチー（*Coriandrum sativum* L.）より得られた心血管作用について

○飯塚 徹[1,2]、尾形 莉菜[1]、喩 静[3]、出雲 信夫[2,4]、渡邉 泰雄[2,5]

[1]横浜薬科大学・生薬学、[2]（一社）パクチーアカデミー協会、[3]横浜薬科大学・漢方薬物学、[4]横浜薬科大学・薬物治療学、[5]横浜薬科大学・総合健康メディカルセンター

【目的】パクチー（*Coriandrum sativum* L.） はセリ科 Umbelliferae の一年草で，中央および西部ヨーロッパ，インドから中国に至るアジア諸地域に幅広く分布している．その全草または種子は，食用あるいは伝統医療の生薬として用いられている．インドでは伝統医学であるアユルヴェーダにおいて，パクチーの種子または果実を消化不良，呼吸器や泌尿器疾患などの治療に用いており，食用としては葉や種子を用いている．中国医学においても全草または種子を用いて，はしかの発疹治療や解毒，食物の消化不良を改善にあてている．そのほか鎮静や抗痙攣，抗菌，血尿，血圧降下などの作用が報告されているが，これらの作用の多くは種子・果実，精油に関わるものであり，最近新たな食材として認知されている地上部（葉･茎）に関するもの，水溶性分画に関する検討は十分とは言えない．そこで今回我々はパクチー地上部の血管および心機能に対する作用に注目し，若干の知見を得たので報告する． 【方法】新鮮なパクチーの地上部（葉･茎）より，酢酸エチルおよび熱水抽出エキスを得た．得られたエキスの作用は，ラットの摘出血管によるマグヌス法，およびランゲンドルフ灌流心にて評価した。 【結果と考察】パクチーの酢酸エチルは，ノルエピネフリン（NE）で収縮した血管に対し，内皮依存・非依存性の二相性の血管弛緩作用を示した．内皮依存性の弛緩作用はLNMMAの前投与により抑制されたことから，内皮からのNO産生によるものと考えられた．一方，熱水エキスは内皮非依存性の血管弛緩作用のみを示した。熱水エキスの前投与はNEによる血管収縮を抑制しなかったことから，アドレナリン受容体に拮抗しないと考えられた．また，高濃度K^+ (60mM) による収縮を抑制し，ニカルジピン存在下のNEによる収縮も抑制したことから，電位依存性Caチャネル (VDC) および受容体作動性Caチャネル (ROC) の抑制が関与するものと考えられた．なお両者では，ROCの抑制作用の方が顕著に観察された．さらに心臓に対しては両エキスともに心拍出力の抑制を示し，アトロピン前投与による影響は部分的であった．これらのエキスをGCMS分析したところ精油類は検出されず，その作用は芳香性の成分（パクチーの持つ特異臭）には依存しないと考えられた．パクチー（葉･茎）は，血管拡張および心抑制を介して降圧作用を示すと示唆されたが，その作用は水溶性分画に多くを負っていると考えられた．

S3-1

薬物性torsade de pointes検出モデルに関する基礎知識

○杉山 篤、後藤 愛、神林 隆一
東邦大学医学部薬理学講座

薬物が心電図上のQT間隔を延長し、torsade de pointes（TdP）といわれる致死性心室不整脈を誘発する病態を「薬物性QT延長症候群」という。このような有害事象を回避するために、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）は、2005年5月に薬物性QT延長症候群の発生を回避するためのガイドライン（S7BおよびE14）をステップ4として調印し、非臨床試験・臨床試験の内容・役割を明確に規定した。日本国内では2009年10月に厚生労働省医薬食品局からステップ5として通知され、2010年より運用が開始された。　　S7B/E14発効後、国内外においてTdP誘発リスクを有する新薬が市場に出ることは激減したが、催不整脈作用を有しないにもかかわらず、S7BまたはE14で陽性と判定され開発中止に追い込まれた候補化合物は少なくない。そのような課題を解決するため、2013年7月に薬物性不整脈のリスク評価の新しいパラダイムを検討するシンクタンク会議がCSRC/HESI/FDA主導で開催され、突破口として「包括的in vitro催不整脈アッセイ（CiPA）」および「曝露反応モデル化（ERM）」が提案された。その具体的運用案が2020年8月にICHより「QT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価に関するQ&A」（E14/S7B Q&A）として発表された。　　薬物がK^+電流の中でも特にI_{Kr}を抑制することがTdPの発生原因である。しかし、I_{Kr}を抑制してもQT間隔の延長やTdPが発生するのは素因のあるごく一部の患者に過ぎない。過去20年以上にわたり、日米欧において薬物性QT延長症候群を発症した患者の心臓内に存在すると想定される一連の病態を模倣するTdPモデルの開発が進められ、現時点ではin silicoからin vitroおよびin vivoにわたるいくつかの評価系がS7Bにおけるフォローアップ試験に位置付けられている。本講演では、まずE14/S7B Q&Aを概説し、次に各薬物性TdP検出モデルの理解に必要な薬物動態、再分極予備力、早期および後期再分極時間に関する最近の知見を紹介する。

S3-2

ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた医薬品の催不整脈リスク評価

○諫田 泰成
国立医薬品食品衛生研究所

ヒトiPS細胞技術は、医薬品開発における有効性・安全性評価での利用が期待され、産官学による検証が進んだ。特に、医薬品による心電図のQT間隔延長ならびに致死性不整脈の発生リスクに関しては、ICH（医薬品規制調和国際会議）においてヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたフォローアップ試験の議論が進行中である。　これまで我々はヒトiPS細胞由来心筋細胞の電気活動を多点電極アレイシステムにより記録する方法を確立し、致死性不整脈を高精度に予測できることを国内検証試験により明らかにした。また、米国FDA（食品医薬品局）による国際コンソーシアムCiPA（Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay）が実施した致死性不整脈に関する多施設検証試験においても実験データセットを提出し、試験法の再現性や信頼性を明らかにすることに成功した。これらの大規模な多施設検証試験の比較検討を行い、ヒトiPS細胞由来心筋細胞が予測性の高い安全性評価法として社会実装するうえで必要なベストプラクティスを取りまとめて公表した。　そこで本シンポジウムでは、ヒトiPS細胞由来心筋細胞による新たな試験法の開発と今後に向けた課題について議論したい。

S3-3

摘出心臓組織標本およびウサギin vivoモデルを用いた薬物誘発性torsade de pointes不整脈の検出法

○高原 章、川上 聡士、相本 恵美、永澤 悦伸
東邦大学薬学部薬物治療学研究室

薬物により心電図QT間隔が延長し、torsade de pointes（TdP）といわれる致死性心室不整脈が誘発される病態は薬物性QT延長症候群と呼ばれている。このような不整脈の検出法として確立されている摘出心臓組織標本とin vivoウサギモデルを概説する。摘出心臓組織標本には、ランゲンドルフ灌流心モデル、動脈灌流ウエッジ標本および血液灌流心室筋標本がある。ランゲンドルフ灌流心モデルは心臓全体の電気的・物理的特性を保持した状態で薬物による催不整脈作用を評価でき、小動物の中で電気生理学的特性がヒトに近いウサギ心臓が実験に用いられてきた。動脈灌流ウエッジ標本は摘出したイヌ左室筋を左冠動脈前下降枝から生理的栄養液を灌流したものであり、血液灌流心室筋標本は摘出したイヌ心室中隔を前中隔動脈を介してハロセン麻酔犬の動脈血で交叉灌流するモデルである。動脈灌流ウエッジ標本と血液灌流心室筋標本は感度、特異度のいずれも優れるが、技術的に難易度が高いため実施施設は限られる。一方、in vivoウサギモデルとしてカールソンモデル、急性房室ブロックウサギモデルおよび遺伝子改変ウサギモデルが知られている。カールソンモデルはα_1受容体刺激薬methoxamineの持続投与下で薬物の催不整脈作用を評価するモデルである。α_1受容体刺激薬の心筋に対する直接作用が不整脈誘発に関与すると推定されていたが、近年の研究でα_1受容体刺激薬による昇圧の反射で生じた迷走神経性徐脈が薬物誘発不整脈の出現に強く関与することが示されている。急性房室ブロックウサギモデルは閉胸下で完全房室ブロックを作製し、60回/分で心室を電気駆動した条件下で薬物の催不整脈作用の有無を判定する。TdPの検出感度はカールソンモデルより高く、α_1受容体遮断作用を有する統合失調症治療薬の催不整脈作用に関する評価実績もある。遺伝子改変ウサギを用いた心臓電気生理学の検討では、LQT1ウサギでは致死性不整脈の徴候を認めないが、LQT2ウサギでは自発的なTdPに起因する突然死が観察され、1年間の生存率は約50%と報告されている。LQT5ウサギはQT時間が健常動物と同等であるもののdofetilideに対する感受性が高いことが示され、再分極予備力が低下したsilent LQTモデルに位置付けられている。新薬候補化合物の安全性評価を行うにはLQT1またはLQT5モデルが推奨され、LQT2モデルは心臓突然死のメカニズム研究としての応用が期待される。

S3-4

中型動物を用いたin vivo薬物性TdP不整脈検出モデル

○後藤 愛、神林 隆一、杉山 篤
東邦大学医学部薬理学講座

中型動物を用いた慢性房室ブロックモデルは、薬物性TdPに対する検出感度・特異度のいずれも高く、新薬開発における催不整脈作用評価試験に活用されている。薬物動態や心臓に対する自律神経制御を含めた薬物の総合的評価ができるが、種によっては薬物代謝経路がヒトと異なる。　「イヌ」モデル：ビーグル犬を全身麻酔し、カテーテル焼灼術により房室結節を破壊することで、安定した心室補充調律を有する完全房室ブロックを作製する。このイヌでは、徐脈性心不全を代償するため、種々の神経体液性因子が分泌され、心筋リモデリングが進行する。その結果生じる再分極予備力の減少が薬物性QT延長症候群の発生基盤になる。「イヌ」モデルの場合、完全房室ブロック作製後4週間以上経過すると薬物性TdP誘発作用を検出できるようになる。1日臨床用量の3倍以下でこのモデルにTdPを誘発する薬物を「高リスク」、臨床用量の3倍以下ではTdPを誘発しないが、3倍を超える用量でTdPを誘発する薬物を「中リスク」、いずれの用量でもTdPを誘発しない薬物を「低リスク」と、薬物のTdP誘発リスクを3段階に分類することが可能である。このモデルは麻酔下、無麻酔下いずれにおいても薬物のTdP誘発リスクを評価することができる。「イヌ」モデルでは、ほとんどの個体でTdPが心室細動に移行するので、同一個体を用いた陽性対照薬と新薬候補化合物の比較や用量反応性の評価は困難である。　「サル」モデル：カニクイザルに「イヌ」モデルと同様の手技を用いて慢性房室ブロック「サル」モデルを作成することができる。「イヌ」モデルと同様に麻酔下、無麻酔下いずれにおいても薬物のTdP誘発リスクを評価することができる。「サル」モデルは、「イヌ」モデルと同程度のTdP検出感度を有しているが、「イヌ」モデルとは異なり、発生したTdPの大部分は自然停止するので、同一個体を用いた多剤比較や用量反応性の評価が可能である。　「ブタ」モデル：世界最小サイズの超小型実験用ミニブタ（登録名：マイクロミニピッグ）にイヌやサルと同様の手技を用いて房室ブロックを誘発する。術後2ヶ月以降にI_{Kr}抑制薬を投与すると、イヌやサルよりもQT間隔が大きく延長するが、TdPは誘発されない。他の動物モデルと異なり「ブタ」モデルでは、I_{Kr}抑制薬により早期再分極時間が延長しにくいことがその原因とされている。

P1

炎症性疼痛がラットの側坐核のOX_2受容体遮断を介したdopamine放出促進に及ぼす影響

○川島 央暉、青野 悠里、三枝 禎
日本大学松戸歯学部薬理学

【目的】　中脳辺縁系dopamine（DA）神経が投射する側坐核のDA放出のorexin受容体（-R）のOX_1，OX_2-Rの非選択的遮断による促進は，起炎物質のcarrageenanの誘発した炎症性疼痛下のラットで低下する。しかし，OX_2-Rの選択的遮断によるDA放出へcarrageenan処置が及ぼす影響は明らかでない。そこでOX_2-RのagonistのorexinーBとantagonistのEMPAが側坐核の細胞外DA量に及ぼす効果について，carrageenanを投与した無麻酔非拘束ラットを用いて脳微小透析法で検討した。 【方法】 実験にはS-D系雄性ラットを用いた。2% carrageenanまたは溶媒のsalineを皮下投与した後肢足底をvon Frey filamentで24時間ごとに2日間刺激して回避行動の亢進を確認した。側坐核に留置した透析プローブへ改良リンゲル液を灌流して回収した細胞外液中のDAは，HPLC-ECD法で定量した。薬物は逆透析で側坐核に灌流投与した。 【結果】　対照群のDA量はorexin-Bの投与では変化がなかったが，EMPAの投与で約50%増加した。このEMPAによるDAの増大をorexin-Bの併用は抑制した。Carrageenan処置群のDA量もorexin-Bによる影響はなかったが，EMPAの投与では約25%しか増加しなかった。 【考察】　OX_2-Rの遮断による側坐核のDA放出促進作用は，炎症性疼痛下では減弱することが示唆された。

P2

畳み込みニューラルネットワークを用いた異常細胞識別に関する検討

草川 森士[1]、松坂 恭成[2]、植沢 芳広[2]、佐藤 陽治[1]、〇佐藤 光利[3]

[1]国衛研再生細胞医療製品部、[2]明治薬大薬医療分子解析学研究室、[3]明治薬大薬医薬品安全性学

【目的】細胞加工製品は、異常細胞の混入・発生のリスクがあるため、高精度な異常細胞検出法の開発が求められる。本研究では、がん細胞を添加した正常細胞試料について、畳み込みニューラルネットワークを用いた細胞画像のパターン認識を適用することで、異常細胞の検出に関する検討を。
【方法】ポリマーLA717を含む培地中に正常細胞(MRC-5, 1x104cells/well）およびがん細胞（HeLa-GFP, 1x102cells/well）を共培養し、4日後に撮像を行なった。明視野像およびエッジ処理画像をランダム調整し、がん細胞とその他の細胞との画像識別を行なった。予測精度は外部検証におけるROC曲線下面積(ROC_AUC)および感度と特異度の平均値(BAC)により評価した。　【結果】エッジ処理を行なった画像を用いた結果、バッチサイズ（45）、学習率(0.014)において最良の予測性能を認めた（ROC_AUC = 0.884, BAC = 0.801）。一方、明視野像画像ではバッチサイズ（2）、学習率(0.001)において最良の予測性能が観察された（ROC_AUC = 0.564, BAC = 0.628）。これらの結果は、エッジ処理が有効であることを示している。　【考察】本研究で使用した条件では、インプットデータ数や画像の色調、サイズ、描写角度などが予測精度に影響を与える可能性があり、細胞画像の調整による予測精度の改善が期待される。

P3

桑白皮から得られた気管拡張作用について

○佐藤 恭輔[1]、喩 静[2]、寺林 進[3]、深井　俊夫[3]、飯塚　徹[3 4]

[1]横浜薬科大学・実務教育センター、[2]横浜薬科大学・漢方薬物学、[3]横浜薬科大学・生薬・薬用資源学、[4]横浜薬科大学・生薬学

【背景】桑白皮はマグワ*Morus alba* L（Moraceae）の根皮を用いる生薬で，漢方では消炎・利尿・鎮咳薬として用いられる．桑白皮は降圧作用や脂質代謝の亢進，血糖降下や抗酸化作用が知られているが，鎮咳作用に関連する報告は少ない．そこで今回我々は，桑白皮の気管拡張作用について検討した．　【方法】桑白皮の熱水抽出エキスおよび関連主成分を試料とし，ラット摘出気管を用いマグヌス法にて評価した．　【結果と考察】桑白皮の熱水抽出エキスは，アセチルコリン（ACh）誘起の収縮気管に対して穏やかな弛緩作用を示したが，単離した主成分のmurberroside Aからは作用が得られなかった．一般に配糖体は腸内で加水分解を受け，そのアグリコンが体内に吸収されることから，murberroside　Aのアグリコンであるoxyresveratrolを用いて検討を行った．OxyresveratrolはAChおよび高濃度カリウム（K　+，64　mM）誘起の気管収縮に対し，用量依存的に弛緩作用を示した．したがって桑白皮の気管拡張作用は，主成分のmurberroside　A　が代謝を受け，生成したアグリコンのoxyresveratrolが作用すると考えられた．

P4

センノシドA誘発慢性結腸通過遅延マウスモデルにおける結腸運動に対する大建中湯の改善作用

○趙 春暁[1 2]、田嶋 公人[1]、並木 隆雄[2]、堀江 俊治[1]

[1]城西国際大学薬学部薬理学研究室、[2]千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座

【目的】刺激性下剤センナの長期間連用では下部消化管運動低下に至ることが臨床上問題となっている。そこで、本検討ではマウスに刺激性下剤成分センノシドAを連続投与することで慢性結腸通過遅延マウスモデルを作製し、大建中湯の作用を検討した。　【方法】5週齢のddYマウスにセンノシドAを28日間継続投与し、ビーズ法で結腸運動を測定した。遠位直腸組織の凍結切片における免疫組織化学的検討を行い、TRPV1、サブスタンスP、小胞アセチルコリントランスポーター （VAChT)の免疫活性を解析した。 【結果】センノシドA誘発結腸通過遅延モデルにおいてビーズ排出時間は正常マウスと比較して約4倍遅延した。また、TRPV1、サブスタンスP、VAChT発現神経は顕著に減少した。この慢性結腸通過遅延モデルにおいて、大建中湯を14日間連続投与すると結腸運動の遅延はほぼ完全に回復し、神経線維数の減少も中程度に回復した。 【考察】センノシドA投与を長期投与することで慢性結腸通過遅延マウスモデルの作製を確立した。その結腸組織ではコリン作動性神経系および一次求心性神経系が減少していることが明らかとなった。この疾患における下部消化管運動低下には大建中湯が有用であることを見出した。

P5

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）モデルマウスの肝炎症に対するラクトフェリンの効果

○古川 恵[1]、石戸 健太郎[2]、野崎 翔太郎[2]、青木 亮憲[2]、東方 優大[2]、日塔 武彰[2]、渡邉 泰雄[3]、出雲 信夫[2]

[1]横浜薬大・教育センター、[2]横浜薬大・薬物治療、[3]横浜薬大・総合健康メディカルセンター

【目的】ラクトフェリン（LF）は、母乳に多く含まれるタンパク質であり、抗炎症作用を有することが報告されている（Drug Chem Toxicol. 44, 286-293）。そこで今研究では、NASHモデルマウスの肝炎症に対するLFの効果を検討した。　【方法】NASHモデルは、雄性C57Black6マウスにCDAHD60を摂取させ作製した（Int J Exp Pathol, 94, 93-103）。1群には普通食、2群にはCDAHD60食、3群と4群にはCDAHD60食および水に溶解したLF（2.4g/kg or 4.8g/kg）を自由摂取させた。摂取15日後に血漿のGOT、GPTを測定した。その後、肝臓を摘出し、RT-qPCR法を用い炎症マーカーであるIL-6、IL-1b、TNF-αの遺伝子発現レベルを測定した。　【結果・結論】CDAHD60の摂取10日目にはGOT、GPTの上昇が認められ、15日目において、普通食と比較し有意な上昇が認められた。LFの投与はその上昇を有意に抑制した。また、RT-qPCR法の結果より、CDAHD60摂取による炎症マーカーの上昇をLFが有意に抑制した。以上の結果より、LFはNASHによる肝炎症に対して効果を示すことが明らかとなった。

P6

Effects of synbiotics on muscle protein synthesis and degradation in chronic alcohol-fed rats

○陳 怡秀[1]、蕭 蒨[1]、陳 雅琳[1]、白川 仁[2]、楊 素卿[1]

[1]School of Nutrition and Health Sciences, College of Nutrition, Taipei Medical University, Taiwan、[2]School of Agricultural Science, Tohoku University, Japan

Chronic alcohol consumption might lead to the dysregulation of muscle protein metabolism through gut-muscle axis and liver-muscle axis. Moreover, synbiotics supplementation was considered to improve intestinal health and restore gut microbiota. The purpose of this study was to investigate the effects of synbiotics supplementation on the amelioration of muscle loss by improving intestinal health in rats with chronic alcohol feeding. Thirty 8 week-old male Wistar rats were divided into two groups, control group and synbiotics group. Control group (n=12) was given control liquid diet and distilled water and synbiotics group (n=18) was given control liquid diet and synbiotics solution (synbiotics group, 1.5g/kg BW/day) for 2 weeks respectively. At the 3rd week, control group was divided into C group (control liquid diet) and E group (ethanol liquid diet) and were given distilled water. The synbiotics group was divided into SC group (control liquid diet + synbiotics), ASE group (ethanol liquid diet + synbiotics) and PSE group (ethanol liquid diet + distilled water). All groups were isoenergetic pair-feeding during the experiment and the rats were sacrificed at the 8th week. E group showed liver damage, including increased ALT activity, plasma ammonia level, fatty change and higher CYP2E1 protein expression. Intestinal occludin and claudin-1 mRNA expression were significantly decreased and serum endotoxin level was significantly higher in E group. Muscle beclin-1 protein expression was significantly increased in E group. When compared to E group, the synbiotics supplementation groups, PSE and ASE, had lower ALT activity, fatty change and CYP2E1 protein expression in liver, higher occludin and claudin-1 mRNA expression in ileum and had lower beclin-1 protein expression in muscle when compared to E group. In conclusion, synbiotics supplementation might ameliorate the muscle protein degradation through lowering beclin-1 expression in chronic alcohol-fed rats by improving intestinal tight junction and reducing liver damage. Keywords: Alcoholic liver disease, Synbiotics, Gut-muscle axis, Liver- muscle axis

P7

Effects of water extract of fermented rice bran on liver damage in aged rats with high-fat diet feeding

○陳 亭妤[1]、陳 雅琳[2]、邱 琬淳[2]、葉 秋莉[2]、童 鈺棠[3]、白 川仁[4]、楊 素卿[1 2]

[1]Graduate Institute of Metabolism and Obesity Sciences, College of Nutrition, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan、[2]School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan、[3]Graduate Institute of Biotechnology, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan、[4]Laboratory of Nutrition, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University, Sendai, Japan

Background: Taiwan has entered an aged society, and the incidence of chronic diseases such as obesity and metabolic syndrome has greatly increased with aging. Rice bran, which contributes about 10% of whole grain weight, is a by-product of the rice milling process. In Taiwan, there are 110,000-140,000 tons rice bran can be produced because of milling process, however, most of rice bran is used as the animal feeding or discarded as the agricultural waste. The utilization of agricultural byproducts or waste including rice bran is the recent trend for reducing the environmental burden and save resources. Previous studies indicated that the water extract of fermented rice bran (FRB-WE) effectively enhanced the nutritional values such as total phenolic contents. However, the ameliorated effect of FRB-WE on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was still controversial. The reasons may include the differences of fermentation processes, bacteria species and animal models. Therefore, the purpose of this study was to investigate the protective effects of FRB-WE on liver damage in old rats fed with high fat (HF) diet. Materials and methods: Rice bran (YuanShun Ltd., Yunlin County, Taiwan) was fermented with *Aspergillus kawachii* and FRB-WE was produced based on the previous study (Shirakawa et al., 2016). Forty-four week-old male Sprague–Dawley rats were randomly divided into four groups (7 rats/group), including normal control (NC) group (normal diet), HF group (HF diet; 60% of total calories from fat), HF+1% FRB group (HF diet+1% FRB-WE wt/wt) and HF+5% FRB group (HF diet+5% FRB-WE wt/wt). Body weights, liver function (AST and ALT activities), plasma leptin level, liver cytokine levels and liver histopathological changes were analyzed after 8 weeks-feeding. Results: The antioxidant ability of FRB-WE was 6.4 times of water extract made from non-fermented rice bran (Table 1). Body weight of HF group was significantly higher than that of NC group. However, body weights of FRB treatment groups were lower than HF group (Fig. 1). There were no significant differences among all groups in plasma AST and ALT activities (Fig. 2). Compared to NC group, plasma leptin level was significantly increased in HF group. However, FRB treatment groups showed the decreasing trend of plasma leptin level when compared to HF group (Fig. 3). On the other hand, hepatic IL-1β level of HF group was higher than that of NC group, whereas hepatic IL-1β level of HF+5% FRB group were significantly lower than that of HF group (Table 2). Furthermore, HF group showed the significantly higher NAFLD score when compared to NC group. In addition, NAFLD score was significantly reduced in HF+5% FRB group when compared to HF group (Fig. 4). Conclusion: It was found that rice bran had the higher anti-oxidative ability because of fermenting by *Aspergillus kawachii*. Furthermore, FRB-WE showed potential for preventing the liver damage induced by high fat diet which was represented as the lower NAFLD score. However, the pathological mechanism has to be explored in the further study. Keywords: water extract of fermented rice bran, non-alcoholic fatty liver disease, high fat diet, aged rats

P8

Effects of matcha on lipid metabolism, oxidation stress and inflammation in Cafeteria diet induced NAFLD rat model

○莊 皓程[1]、楊 素卿[1]、渡邊 泰雄[2]、山田 靜雄[3]、大橋 一輝[4]、陳 雅琳[1]

[1]School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan、[2]Yokohama College of Pharmacy, Visiting Professor of Taipei Medical University Kazuteru Ohashi、[3]School of Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmaceutical Science, University of Shizuoka、[4]President and CEO of KAWANE MATCHA CO., LTD

Background: Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a multifactorial liver chronic disease, has increased yearly. The major factors of NAFLD including obesity, lack of exercise and unhealthy dietary habits were also arising frequently in the Taiwan. Matcha, a type of processed green tea, was a common drink and food additive in Asia and it is an essential traditional culture in Japan. The total production of matcha in 2018 was around 4000 tons and it keeps increasing, which shows that matcha was already exposed in the world. Previous studies indicated that matcha enhanced the total phenolic contents, caffeine and catechin compared with green tea. Cafeteria diet was used to study NAFLD over the past decades. It was a method that combining high fat, high-sodium and low fibres human snacks with rats control diet. Studies of using Cafeteria diet on NAFLD shows that It could induce much more serious symptoms in obesity, non-alcoholic steatohepatitis and glucose intolerance. The protective effects of matcha on NAFLD was still controversial. Therefore, this study aims to investigate the protective effects of matcha in lipid metabolism, oxidation stress, and inflammation damage on NAFLD. Materials and methods: Matcha powder was kindly provided from Kawane Matcha Company Ltd., Shizuoka, Japan. Cafeteria diet were using cheese sandwich crackers, potato chips, milk puffs, sausages to combine with rats normal diet. Forty-eight of 7 weeks-old male Wistar rats were randomly divided into six groups (n=8), including control group (C) (normal diet, Labdiet 5001, Richmond, USA), C+0.2% Matcha group (C+0.2%)(normal diet+0.2% Matcha wt/wt), C+1% Matcha group (C+1%) (normal diet+1% Matcha wt/wt), Cafeteria group (Caf) (Cafeteria diet), Cafeteria+0.2% Matcha group (Caf+0.2%) (Cafeteria diet +0.2% Matcha wt/wt) and Cafeteria+1% Matcha group (Caf+1%) (Cafeteria diet+1% Matcha wt/wt). Body weights, food intake was recorded daily in 12 weeks-feeding. Blood sugar, plasma total cholesterol (TC), triglycerides (TG), High-density lipoprotein-Cholesterol (HDL-C), Low-density lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) were analyzed in the 6th and 12th weeks. Results: Body weight of Caf, Caf+0.2%, Caf+1% group was significantly higher than C, C+0.2% and C+1% group since the 4th week. At the 6th week of the study, blood sugar of Caf group was significantly higher than that of C group, however, there were no significant difference among Caf, Caf+0.2%, Caf+1% group. There were no significant differences among all groups in plasma TC at the 6th week. Plasma TG of Caf group was increased than that of control group, on the other hand, plasma TG of Caf+1% group showed lower than that of Caf group, although it didn't reach significantly difference at the 6th week. The T-CHO/HDL ratio in Caf group was higher than C group, however it didn't show significantly difference at the 6th week. Conclusion: These results suggested that Cafeteria diet significantly induced high blood sugar and increased body weight at the 6th week of our experiment, and further study requires to clarify the antioxidation and anti-inflammation effect of matcha.

P9

Effects of epidermal growth factor on muscle wasting in rats with chronic alcohol-feeding

○Xiao Qian、Chen Yi-Hsiu、Chien Yu-Shan、Chen Ya-Ling、Yang Suh-Ching

School of Nutrition and Health Sciences, College of Nutrition, Taipei Medical University

Sarcopenia, the major component of malnutrition in liver disease, is the most frequent complication in patients with alcoholic liver disease (ALD). Nearly 60% of patients with ALD suffer from varying degrees of muscle loss. However, there are no effective approaches to reverse sarcopenia in patients with ALD. This study aims to investigate whether the health-improvement factors, epidermal growth factor (EGF), can prevent endotoxiema, further directly ameliorate alcoholic sarcopenia (intestine-muscle axis), and/or alleviate alcohol-induced liver injury, then indirectly relieve alcoholic sarcopenia (liver-muscle axis) by maintaining intestinal integrity and microbiota diversity in rats. 6 week-old Wistar rats were divided into five groups (n=10) after one week acclimatization. Two were given control liquid diet and three were given EGF containing liquid diet for two weeks. Afterwards, control diet groups were divided into continually fed control diet (C) or ethanol liquid diet (E) for 6 more weeks. Similarly, one of EGF containing liquid diet groups was continually given the same (AEGF-C), another was changed to ethanol liquid diet without EGF (PEGF-E), and the other was changed to ethanol liquid diet with EGF (AEGF-E). Results showed that rats in group E have higher plasma alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activities, plasmatic endotoxin and ammonia ($p<0.05$). H&E stain also indicated more hepatic fatty change and inflammatory cells. PEGF-E showed lower trend of AST and ALT activities. Furthermore, plasma TBARS and inflammatory cells accumulation are significantly decreased in PEGF-E ($p<0.05$). Decline of cross sectional area of muscle was found in group E. mRNA expressions of autopahgic and degradation markers increased, while PEGF-E and AEGF-E reversed them. According to 16s rRNA sequencing outcomes, there were no significant differences in alpha diversity. Interestingly, principal co-ordinates analysis (PCoA) showed that gut microbiota were distinct between alcohol consumption groups (E, PEGF-E and AEGF-E) and those without alcohol (C and AEGF-C). In addition, PEGF-E showed the less differing with C group. In summary, alcohol consumption lead to significant liver injury, muscle degradation and gut microbiota changes. PEGF-E showed improvement on liver injury, trend to reverse muscle loss and balancing microbiota. Yet further researches are required for clarifying the role of EGF on muscle loss in alcohol consumption.

P10

Comparison the differences between dietary food component and nutrient intake in patients with cognitive impairment

○Nien Shih-Wei

[1] Hsiu-Chuan Wu、[2]Su-Chin Yang

Purpose: Aging populations is rising by years in Taiwan. Cognitive function impairment (CI) has become the important health issue. Current knowledge of the etiology of cognitive decline is incomplete, the potential modifiable factors, such as diet may delay the deterioration of disease. This study is aimed to comprise the differences between dietary food component and nutrients intake in patients with cognitive impairment. Design and methods: A total of 32 subjects were recruited in this cross-sectional study from July, 2019 to September, 2020. According to clinical dementia rating (CDR) and mini-mental state examination (MMSE), subjects are divided into healthy group (CDR = 0 and MMSE ≧ 24) and CI group (CDR ≧ 0.5 or MMSE < 24). Dietary data were obtained by 3-day dietary records and nutrients intake were calculated by trained dietitian. Statistical analyses were performed using statistical SAS software version 9.4 and Student's t-test was used to analyze. Data were expressed as mean ± standard deviation. Results: The average age, body mass index, percentage of body fat were 73.2 ± 8.2 years old, 24.9 ± 2.7 kg/m2, 29.4 ± 9.0%, respectively. A total of 13 subjects (5 subjects for male and 8 subjects for female) were in health group and 19 subjects (9 subjects for male and 10 subjects for female) were in CI group. The intake of low-fat meat and mono-unsaturated fatty acids were significant higher in healthy group (2.80 ± 1.2 exchange and 29.1 ± 9.4 g) than in CI group (1.6 ± 1.1 exchange and 22.6 ± 12.8 g). Conclusion: Low-fat meat of food component and mono-unsaturated fatty acids of nutrient intake may be the protective factors of cognitive impairment. Further randomized control studies should be warranted.