

衛生化学

Laboratory of Molecular Nutrition and Toxicology

教員

- 教授 姫野誠一郎 着任年月日：2003年4月1日
最終学歴：1985年3月 東京大学大学院医学系研究科博士課程 単位取得満期退学。保健学博士
前職：北里大学薬学部 助教授
兼任：東京大学医学部講師（1996年4月～）
- 助教授 櫻井照明 着任年月日：2005年4月1日
最終学歴：1994年3月 東京薬科大学大学院博士課程修了。薬学博士
前職：東京薬科大学生命科学部 講師
（2006年9月15日に逝去）
- 助手 宮高透喜 着任年月日：1982年4月1日
最終学歴：1982年3月 徳島文理大学大学院修士課程修了。薬学博士
前職：なし
- 助手 藤代 瞳 着任年月日：2004年4月1日
最終学歴：2004年3月 徳島大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士（薬学）
前職：なし
（2006年12月31日より育児休暇中）

教育の概要

担当科目：

薬学部（4年制）

1. 衛生化学 A（姫野誠一郎、櫻井照明）
2. 衛生化学 B（姫野誠一郎、櫻井照明）
3. 衛生化学実習（姫野誠一郎、櫻井照明）
4. 衛生化学特別実習 A（姫野誠一郎、櫻井照明）
5. 衛生化学特別実習 B（姫野誠一郎、櫻井照明）
6. 衛生化学特別実習 C（姫野誠一郎、櫻井照明）
7. 裁判化学（姫野誠一郎、佐藤政男、藤田義彦）
8. 企業インターンシップ（姫野誠一郎）

薬学部（6年制）

1. 早期体験学習（富田基郎、姫野誠一郎、岡野善郎、福山愛保）
2. 薬学概論 1（富田基郎、姫野誠一郎、松永洋一、岡野善郎、西沢妻夫）

大学院（薬学研究科）

1. 衛生化学特論 II（姫野誠一郎）
2. 衛生化学演習（姫野誠一郎、櫻井照明）

3. 衛生化学特別実習（姫野誠一郎、櫻井照明）

薬学部（4年制）

1. 衛生化学 A（2年前期、必修）

1) 教育達成目標

食品から摂取する栄養素の種類、代謝と生理機能など、栄養化学・食品化学の基本的知識を習得する。また、保健機能食品、食品添加物などの役割と安全性に関する考え方についても習得する。

2) 目的達成状況

衛生化学 A の講義内容は、薬剤師国家試験の「衛生薬学」の分野において出題率も高い重要な範囲である。そのために過去の国家試験問題を適宜配布しながら学生の自覚を高めている。これまでの本学の国家試験の成績を考えると、その目標はまずまず達成できていると評価できる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

毎回の講義の際に、その講義のポイントとなるキーワードを配布し、そのキーワードが理解できたかどうかを学生が自己診断できるようにしている。また、出席カードに自由に質問、要望を書き込めるようにしてあり、それに対する回答を次の講義の際に B4 用紙 1-2 枚にまとめて配布し、講義の冒頭で復習をかねて説明をしている。

4) 教えるために使った時間

講義は 15 回。本年度は姫野、櫻井で半分ずつ分担。

5) その他

衛生化学 A の講義内容は、日本薬学会のコア・カリキュラムの C11 (1) の「栄養と健康」の分野に対応する。6 年制薬学部の新カリキュラムでは「栄養化学」という名称で講義を行う予定である。

2. 衛生化学 B（2年後期、必修）

1) 教育達成目標

食品に含まれる有害な化学物質が生体に及ぼす影響とその機構、化学物質の代謝活性化と解毒の機構、化学物質の安全性評価方法・検出方法・規制に関する基本的知識を習得する。

2) 目的達成状況

衛生化学 B の講義内容は、衛生化学 A と同様、薬剤師国家試験の「衛生薬学」の分野において出題率も高い重要な範囲である。近年の国家試験の傾向として、毒物に関する細かい知識が問われるようになってきた。衛生化学 B の範囲はかなり広範囲なので、時間が十分でないことは否めない。6 年制

薬学部の新カリキュラムでは、衛生化学 B の内容を「食品衛生学」と「毒性学」に分ける予定であり、このことで十分な対応ができるようにしたい。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

衛生化学 A と同様に、毎回の講義の際に、その講義のポイントとなるキーワードを配布し、学生からの質問、要望に対する回答を次の講義の際に B4 用紙 1-2 枚で配布し、講義の冒頭で復習をかねて回答している。衛生化学 B の範囲はかなり広範囲にわたるため、本試験に加えて中間試験を実施することにより、定期試験の際の負担を減らし、詰め込み学習にならないように工夫している。

4) 教えるために使った時間

講義は 15 回。櫻井助教急逝のため、本年度は姫野がすべて担当。

3. 衛生化学実習 (2 年後期、必修)

1) 教育達成目標

実際の食品や生体試料(毛髪)を材料として用い、食品成分、食品添加物、食品汚染物質を食品から抽出する方法、生体成分の処理方法、機器分析を実習で体験する。このことにより、衛生試験法の意義と各測定法の原理・方法を学ぶ。

2) 目的達成状況

衛生化学実習の内容は、講義の衛生化学 A、及び衛生化学 B と重なり合う。したがって、この実習を行うことにより、食品衛生に関する試験法の実技を学ぶだけでなく、なぜこのような試験が必要なのかを考えさせ、衛生化学で学ぶべき内容を全体として理解できるように工夫しており、実際に目標は達成されていると考えられる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

身近な食品を試料として食品衛生試験法を学ばせるよう工夫している。具体的には、市販のジュース類のビタミン C 含量の測定、菓子類の着色料の抽出と同定、ハム製品中の発色剤(亜硝酸)濃度の測定、自宅で使用しているサラダ油の自動酸化の測定などを行っている。また、学生自身の毛髪中の水銀濃度の測定、栄養ドリンク飲用後のタウリンの尿中排泄の NMR による測定、などユニークな測定を体験させている。なお、毛髪、尿サンプルの採取に当たっては、実習前に実験の意図を学生に十分に説明し、サンプル採取時に学生から同意書を得た上で実施している。

4) 教えるために使った時間

事前教育、自主学習、試験等を含めて 12 回の実習日を設けて実施している。なお、食品添加物に関する講義は、本来、衛生化学 A, B で実施すべきものであるが、この実習の中で講義を行うことにより、より実感を持って理解できるように工夫している。

5) その他

本年度の実習で初めて実施した栄養ドリンク剤飲用時の尿中へのタウリン排泄の結果が極めて興味深いものであり、かつ、このような実験研究が他に報告されていなかったため、

その成果を「NMR を用いた栄養ドリンク成分の尿中排泄の解析」として日本薬学会第 127 年会(2007 年 3 月、富山)にて発表し、好評を得た。

4. 衛生化学特別実習 A (3 年前期、選択)

5. 衛生化学特別実習 B (3 年後期、選択)

6. 衛生化学特別実習 C (4 年、選択)

1) 教育達成目標

卒業研究の一環として、衛生化学関連の研究実験・教室セミナー・その他の実習を行うことにより、科学的な分析力、問題解決能力を養う。

2) 目的達成状況

本年度は、下記の卒業発表を行うことができた。

1. メチル 3 価ヒ素化合物による *in vitro* 免疫毒性; 炎症性サイトカインの誘導(松田幸一郎)
2. ヒ素化合物の化学形態別細胞内取り込み機構の解明(迫田知江)
3. ヒ素の毒性発現を抑制するヒト尿中成分に関する研究(川田ちひろ)
4. マウス細胞へのカドミウム輸送における ZIP8 の役割(垣辺真吾)
5. マウスの各組織における亜鉛輸送体ファミリーの発現とマンガン欠乏の影響(藤山達夫)
6. マウス細胞へのカドミウム輸送における DMT1 の役割(窪田圭佑)
7. カドミウム曝露による亜鉛輸送体 ZnT ファミリーの発現変化(田上智穂)
8. Mn, Pd, Ni, Ag 投与によるメタロチオネイン誘導における IL-6 の関与(桑原麻里)
9. カドミウム負荷による腎臓中グルタチオン S-トランスフェラーゼ α の発現上昇(折上浩資)
10. 尿の $^1\text{H-NMR}$ 解析を用いたセレン毒性の新規マーカーの探索(北山健司)
11. セレン耐性ヒト前立腺癌細胞の作製(小比絏子)

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究生については、3 年前期から 4 年生 9 月の卒論発表会にいたるまで、研究室の一員として一貫したテーマで研究に参加し、実験の面白さ、困難さ、研究成果をまとめて発表することの大変さ、終了後の充実感を体験してもらっている。また、実験研究を行わないゼミ生も、3 年の前・後期の衛生化学特別実習 A, B においてゼミ生セミナーに参加してもらっている。週に 1 回の研究室全員セミナーに参加するとともに、別に週 1 回ゼミ生だけで集まり、自分の選んだテーマに関して、調べてレポートを作成し、それをゼミ生と教授の前で発表することを 1 年間にわたって体験させている。

4) 教えるために使った時間

研究室にいる時間のうち、雑務に追われていない時間のほとんどは大学院生と卒業研究生の指導に使っている。

7. 裁判化学（4年前期、選択）

1) 教育達成目標

裁判化学の知識を身につけ、犯罪および司法裁判上の諸問題解決における役割を理解する。裁判化学上で必要な環境物質と生体成分の分析法、および、食品、空気、飲料水や下水などの重要な成分や汚染物質について、試験法の原理や特徴を理解する。

2) 目的達成状況

裁判化学の最前線にいる科学捜査研究所から講師を招くことにより、学生の興味と理解を十分に深めているものと考えられる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

本科目は、裁判化学と衛生試験法の2つの領域からなっている。裁判化学に関しては、徳島県警察本部科学捜査研究所の藤田義彦氏（本学出身）に外来講師として6回の講義を行っていただくことにより、現場での臨場感あふれるデータに基づいて裁判化学で必要となる試験法を学ばせている。また、佐藤、姫野の両名が、薬剤師国家試験での出題頻度が高い衛生試験法に関する講義を行っている。

4) 教えるために使った時間

藤田6回、佐藤3回、姫野3回の講義を行った。

8. 企業インターンシップ（2年、3年、選択実習）

1) 教育達成目標

製薬企業、および薬局を対象とした企業インターンシップを通じて、薬剤師が活躍する業種・職種の内容を理解し、自己の個性や職業適性について考え、自主的な進路選択ができるようになる。また、社会人としてのコミュニケーション能力の向上や、薬剤師としての職業意識の育成など、通常の学生生活ではなかなか体験できない鍛錬の場となることも期待される。

2) 目的達成状況

本年度は、製薬企業としてアストラゼネカに2名、薬局として高知県のブルークロス調剤薬局に6名の3年生が、インターンシップとしてお世話になった。製薬会社では、実際にMRに同行する、という得がたい経験をすることができ、また、薬局においても処方解析などのレベルの高い薬剤師教育に参加することができた。学生からの報告を見ても、卒業後の自分の進路を考える上で十分に役立ったと評価できる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

本実習は、学外での実習となるため、学生が対物保険に加入する際に、インターンシップが「教育の一環である」ことを明確にする必要がある。そのために、最小限の単位として0.5単位を付与する選択実習とした。また、事前に社会人としての振る舞いがきちんとできるよう指導した。

4) 教えるために使った時間

個別の学生に対し、事前教育、および事後報告を聞くための時間を割いた。

薬学部（6年制）

1. 早期体験学習（1年前期、必修）

1) 教育達成目標

医療の担い手の一員である薬学専門家が社会で活躍する現場を見学体験して、卒業後に患者、同僚、地域社会との信頼関係を確立できるようになるために、相手の心理、立場、環境を理解するための基本的知識、技能、態度を修得する。なお、本授業では訪問先への付き添い、少人数討議、スライド作成の指導等で多数の教員が関与する。

2) 目的達成状況

6年制薬学部の新1年生を対象にして、初めての早期体験学習であったので、準備にかなりのエネルギーを費やした。おかげで、コア・カリキュラムで推奨されている病院・薬局・公的機関、製薬企業の4ヶ所すべてを学生が見学するという、早期体験学習としては極めて完全な対応をすることができた。また、学生のレポートを中心に、その成果を報告書（206頁）にまとめ、各方面に配布した。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

担当教員が手分けをして、見学予定の病院、薬局、公的機関、製薬企業すべてを事前訪問し、早期体験学習の意義を伝え、協力を要請した。特に、徳島県には大塚製薬をはじめとする製薬企業が多く存在するため、複数の製薬企業での見学が可能であった。また、公的機関としても、全国で3ヶ所しか存在しない製薬指導所を見学先に含めることができた。姫野は、主に公的機関での見学を交渉し、保健所、製薬指導所、保健環境センターの3ヶ所での見学を実施することができた。また、ほぼすべての病院・薬局を事前に訪問しただけでなく、早期体験学習終了後に、訪問した病院・薬局・企業・公的機関関係者を招いて報告・反省会を行った。

4) 教えるために使った時間

前述のとおり、実際の見学の際の引率以外に、担当教員は2-3月から準備と事前訪問のために相当な時間を費やした。

5) その他

今回の早期体験学習の成果を、日本薬学会をはじめとする複数の学会に共同で報告した。

2. 薬学概論1（1年前期、必修）

1) 教育達成目標

薬学をとりまく学問の歴史と現状を概観し、将来の優秀な薬剤師として医療に貢献するための心得を学び、薬学部として6年間を有意義に過ごす助けとする。

2) 目的達成状況

6年制薬学部の新1年生を対象にして、初めての薬学概論1であるが、4年制薬学部のと看から同様に新入生を対象に薬学概論の講義を行っていたので、大きな内容変更もなく、十分な内容の講義が実施できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

姫野が担当したのは「薬剤師の仕事」である。就職委員長という立場から、薬学部を出た後の進路について具体的な事

例を豊富に紹介しながら解説した。

4) 教えるために使った時間

姫野は全体のうちの1回を担当した。

5) その他

薬学概論1のシラバスには含まれていないが、新入生オリエンテーションの一環として、姫野が「薬学における生物学」という入門講義を行った。

また、新入生オリエンテーションの一環として、下記の特別講演を姫野が企画し、実施した。

5月12日 演者 馬原文彦(阿南市・馬原医院)

「開業医とアカデミズム - 日本紅斑熱の発見と地域医療 - 」

大学院(薬学研究科)

1. 衛生化学特論II

1) 教育達成目標

食品に含まれる微量元素の生理活性とその評価について学ぶことを目的とする。食品に含まれる微量元素は生体にとって必須であるが、実は毒性も強いという2面性を持っている。微量元素として、Se、Cd、Mnなどを取り上げ、その生理活性、所要量の根拠、有害作用などについて概説をする。また、健康食品、サプリメントの必要性和安全性に関する討論を行う。

2) 目的達成状況

本年度は、合計5名の外部の講師の話を聴講してもらうことができた。バイオレメディエーションに関する基礎的な研究から、健康食品・サプリメントをどう考えるか、さらに医薬品の審査が実際にどのように行われているのかについて、それぞれの分野の最先端での研究者の講演を聴くことができたので、学生にとっても有益であったと思われる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

大学院生には、なるべく大学外の最先端の研究者の話を聞いてもらいたいと考え、下記のような講義内容とした。

1. セレンの栄養学と毒性学(姫野誠一郎)
2. Omicsの手法を用いたカドミウム研究(姫野誠一郎)
3. 水銀耐性遺伝子の水銀浄化・検出への利用(芳生秀光、摂南大学薬学部・教授)
4. サプリメントと健康食品に関する研究動向(坪野吉孝、東北大学公共政策大学院・教授)
5. がんの補完代替医療 - 健康食品を利用する前に(住吉義光、四国がんセンター・第一病棟部長)
6. 医薬品と健康食品、飲み合わせ・食べ合わせ(平井みどり、神戸薬科大学・教授)
7. 医薬品承認審査の現場から(浦野勉、医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部審査役)

なお、3、7については大学院特別講義として薬学部の学生・職員全員が聴講できるようにした。また、4、5、6は、日本薬学会「市民フォーラム2006」の一環として行った。

4) 教えるために使った時間

2回の講義は自分の研究成果を話した。それ以外について

は、外来講師に来ていただくアレンジに時間を費やした。

3. 衛生化学演習

1) 教育達成目標

修士論文作成に向けた研究の一環として、分子生物学、生化学、毒性学、栄養学などの衛生化学の研究に必要な専門領域の基本的な考え方を身につけ、これらの領域における最新の研究成果を修得することをめざす。

2) 目的達成状況

本年度は、2名の修士課程2年生、2名の修士課程1年生を指導した。大学院生は、毎週2回(実験データの紹介、及び最新の論文の紹介)のセミナーで順次発表を行った。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

不定期で英語論文の書き方に関する実践的なセミナーを実施した。また、中国から来ているポスドクである Yu Jiaming氏とのコミュニケーションは基本的に英語で行うこととし、実験データを紹介するセミナーでのレポートも、大学院生は必ず英語で作成するようにした。

4) 教えるために使った時間

週2回のセミナー、及び不定期の英語論文作成セミナーを実施した。

3. 衛生化学特別実験

1) 教育達成目標

修士論文作成に向けた研究の一環として、分子生物学的、生化学的手法、機器分析など衛生化学の研究に必要な技法を修得すると共に、論文紹介、研究内容紹介、学会発表などを通して科学的なものの見方、考え方、プレゼンテーションの仕方等を身につける。また、実際の研究実験の過程で問題解決能力を養うと共に、衛生化学の学問の発展に貢献することをめざす。さらに学部学生の指導を通して、将来、研究者、教育者として活躍できることをめざす。

2) 目的達成状況

本年度は、2名の修士課程2年生、2名の修士課程1年生を指導した。修士課程2年生は、下記の修士論文を完成させ、発表し、合格した。

1. カドミウム慢性曝露による腎臓中 glutathione S-transferase の誘導(尾崎俊幸)
2. 塩化コバルトによる肝障害抑制作用に関する研究(中島可南子)

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究室内での実験の指導のみならず、学会に積極的に参加させ、他の大学の大学院生との交流を活発にさせた。学部学生への指導を通じて自分自身を鍛える努力をさせた。

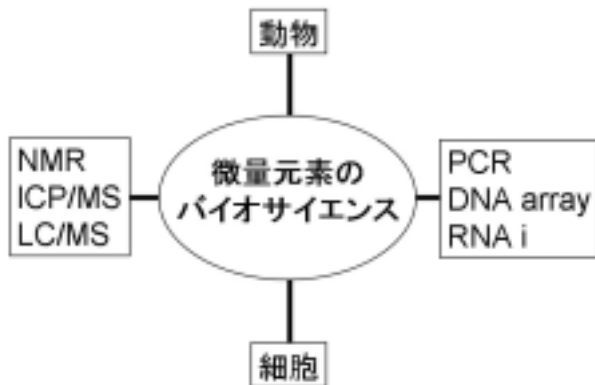
4) 教えるために使った時間

大学院生の教育は、研究室にとって最も重要である。研究室にいる時間のうち、雑務に追われていない時間のほとんどは大学院生と卒業研究生の指導に使っている。

研究の概要

1) 研究の達成目標、その意義・背景

本研究室は、食品から摂取する微量元素の生理作用、薬理作用、毒作用を明らかにすることを研究目的とし、そのために、細胞から動物までの生物試料を活用し、また遺伝子工学的手法から NMR などの化学分析の手法までを駆使する新しいサイエンスとしての「微量元素のバイオサイエンス」を確立することを目指している。



研究の背景

生体を構成する元素のうち、その含量が鉄よりも少ない元素を微量元素という。環境中の微量元素は、主に食品の摂取を介して体内に取り込まれ、様々な作用を示す。生体にとって必須の微量元素を必須微量元素という。WHO は、B, Si, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Mo, I をヒトにとっての必須微量元素であると認めている。一方、Cd, Hg, As, Pb などの元素は微量でも体内に蓄積すると有害な作用を示す。また、Zn, Cu, Se などの元素は、必須であると同時に、過剰に摂取すれば毒性を示すことが知られている。このように、人間の健康にとって、適正な量の微量元素を摂取することは極めて重要である。実際に、重金属の汚染によって水俣病やイタイイタイ病などの疾患が発生し、逆にセレンや亜鉛の欠乏症も人間で報告されている。

多くの生物のゲノムの全容が解明された現代の医学・生物学において、タンパク質、糖、脂質、低分子代謝物などの様々な生体分子を網羅的に解析するプロテオミクス、グライコミクス、リポミクス、メタボロミクスなどの手法が活用され、生命現象の解明が急速に進んでいる。しかし、生体内の様々な機能は、微量元素が存在しなければ動かないにも関わらず、その機構の解明は解析の困難さもあってあまり進んでいない。たとえば、汚染金属として有名な Cd や、必須微量元素である Zn, Mn, Se などがどのようにして細胞に取り込まれ、また排出されるのか、などの基本的なことから、未だによくわかっていない。そこで、本研究室では、これらの微量元素の体内動態、生理作用、薬理作用、毒作用を、分子レベルで解明することを目指している。そのため、生化学的手法、遺伝子工学的手法のみならず、化学分析の手法も活用する。また、トキシコゲノミクス、メタボロミクス、メタロミクスなどのいわゆるオミクスの手法を微量元素研究の分野に活用しよう

と試みている。

具体的な研究テーマ

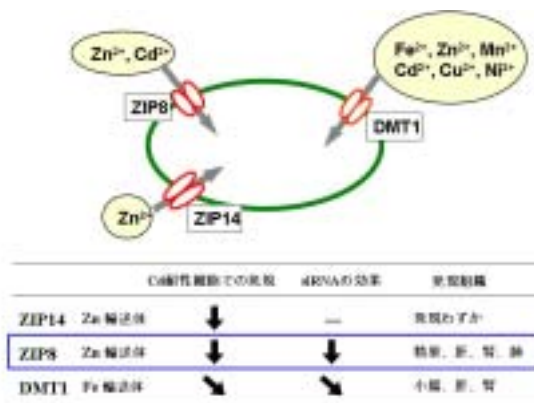
1. カドミウムの細胞輸送システムの解明
2. カドミウムが糖尿病の進展に及ぼす影響の解明
3. コバルトによる肝障害抑制機構の解明
4. 金属によるメタロチオネイン誘導の新たな機構
5. ヒ素化合物の生体内動態と毒性発現機構の解明
6. セレンの生理作用、発癌抑制作用、毒作用の解明
7. NMR を用いたメタボロミクスの手法の確立と活用

1, 2, 6 のテーマについては、藤代助手と大学院生が中心となって行っている。5 のヒ素については、櫻井助教授が中心となって実施してきた。6 の NMR の活用については、宮高助手が中心となって行っている。3 のコバルトに関する実験は、大学院生（博士後期課程に進学予定）の中島可南子が中心となって進めている。4 については、キッセイ薬品の小林氏、および日本学術振興会の博士研究員である Yu Jiaming 氏（中国からのポスドク）とともに実施している。姫野は、全体の統括を行っている。

2) 成果の概要

1. カドミウムの細胞輸送システムの解明

これまでの研究で、メタロチオネイン欠損細胞から Cd 耐性細胞を樹立し、その性状を解析した結果、この細胞には Cd が取り込まれにくいことを明らかにしている。そこで、Cd 感受性の親株細胞と Cd 耐性細胞との間で遺伝子の発現レベルを DNA microarray によって比較した結果、Zn 輸送体 family に属する ZIP14 の発現が Cd 耐性細胞において著しく低いことを発見した (Fujishiro *et al.* 2006)。

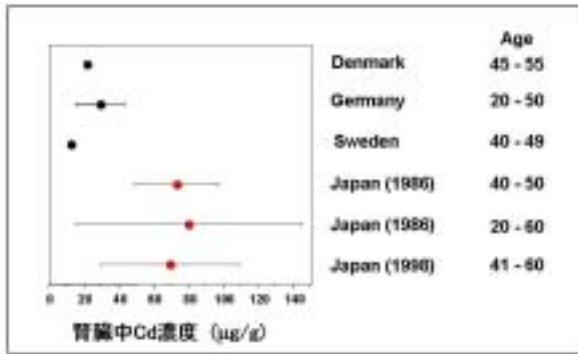


さらにすべての ZIP family 遺伝子の発現を調べた結果、ZIP8 の発現も顕著に低いこと、また、ZIP8 の siRNA を親株細胞に導入すると、Cd の取り込みが減少することも見出した (Fujishiro *et al.* 投稿中)。現在、ZIP8, ZIP14、ならびに、Fe と Cd, Mn, Zn の輸送に関与していることが知られている divalent metal transporter 1 (DMT1) の 3 つの金属輸送体に注目し、これらの輸送体が Cd を含む金属を実際にどのように輸

送しているのか、またその発現がどのように調節されているのかを検討中である。

2 . カドミウムが糖尿病の進展に及ぼす影響の解明

現在、わが国の糖尿病患者、及びその予備軍は 1300 万人以上いると予測されている。糖尿病の合併症である糖尿病性腎症は、新規の腎臓透析患者の 40% 以上を占め、重大な問題となっている。一方、わが国の中老年の腎臓中には欧米諸国に比べて著しく高い濃度の Cd が蓄積していることがわかっている (下図)。Cd は慢性毒性として腎毒性を引き起こす。



日本人の腎臓中には比較的高濃度のCdが蓄積している。

そこで、Cd の長期曝露による慢性的な腎臓への Cd 蓄積が糖尿病の進展に及ぼす影響を解明するため、糖尿病自然発症モデルマウスである Akita マウスに Cd を長期間にわたって摂取させ、糖尿病症状、腎障害、種々の遺伝子の発現がどのように変化するかを検討した。その結果、腎臓において明らかな症状が現れる前に、Glutathione S-transferase (GST) のアイソザイムのうち、特に GST- α の発現が Cd の濃度依存的に増加することを DNA microarray の活用によって見出した。また、糖尿病そのものによっても GST- α の発現が上昇することを見出した。抗体を用いた組織染色により、GST- α が腎臓の近位尿細管で特異的に発現していること、さらに、一部の細胞では、GST- α が核で強く染まるという新しい知見を得ている。

3 . コバルトによる肝障害抑制機構の解明

メタロチオネイン以外の Cd 毒性軽減因子を検索する過程で、 CoCl_2 を CdCl_2 と同時にマウスに投与すると、Cd の急性毒性である肝障害を濃度依存的に抑制することを見出した (Nakashima *et al.* 投稿中)。その際、肝臓中の Cd 濃度は変化せず、またメタロチオネインノックアウトマウスにおいても同様の作用が観察された。さらに、 CoCl_2 の投与により、IL-6 が顕著に誘導されたが、肝臓の炎症時に IL-6 の下流遺伝子として誘導される急性期タンパク質である serum amyloid A の発現は、逆に Co によって強く抑制された。

Cd 以外の肝障害誘発物質に対しても Co が抑制作用を示すかどうかを検討するため、lipopolysaccharide, acetaminophen, concanavarin A などの作用機序の異なる肝障害誘発物質を用い、 CoCl_2 の効果を検討した。その結果、いずれのモデルにおいても、Co が濃度依存的に肝障害を抑制した。この機構を明

らかにすることができれば、Co の新たな薬理作用の発見できる可能性がある。

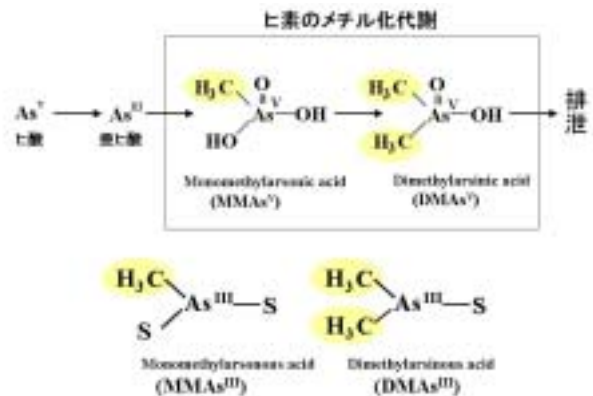
4 . 金属によるメタロチオネイン誘導の新たな機構

Cd や Zn によるメタロチオネイン (MT) の誘導機構に関しては、これまで転写因子 metal responsive transcription factor 1 (MTF-1) を介した機構が詳細に検討されている。しかし、実験動物で比較的弱い MT 誘導能を示す Mn などの金属を細胞に添加した場合には MT を誘導しないことから、これらの金属による MT 誘導には MTF-1 以外の間接的な機構が関与していることが示唆されている。しかし、その詳細は不明であった。我々は、Cd (Kobayashi *et al.* 2005)、V (Kobayashi *et al.* 2006)、Mn (Kobayashi *et al.* in press) の 3 つの金属に注目し、MT 誘導に IL-6 が深く関与していることを見出した。IL-6 は肝臓において亜鉛輸送体の ZIP14 の発現を亢進させ、Zn の流入を促進することも明らかにした。さらに Pd, Ni, Ag などの金属アレルギーを起こす金属による MT 誘導にも IL-6 が関与していることを見出し、現在その詳細を検討している。

一方、中国から来たポスドクの Yu Jiaming 博士を中心として、Pb による MT 誘導の機構を調べた結果、Pb は、腎臓において MT の mRNA レベルを上昇させるにもかかわらず、MT タンパク質の合成がほとんど起こらない、という不思議な現象を発見し、現在、その機構の解明に取り組んでいる。

5 . ヒ素化合物の生体内動態と毒性発現機構の解明

これまで、ヒ素の解毒経路として、無機ヒ素化合物のメチル化が重要であると考えられてきた。しかし、近年、メチル化ヒ素化合物の中で、As が 3 価の状態であるメチル化 As(III) 化合物 (MMAs^{III}、DMAs^{III}) は極めて強い毒性を示すことがわかってきた (下図)。



しかし、実際に生体内でのメチル化 As(III) 化合物の代謝、毒性を調べることは困難であった。櫻井助教を中心とする本研究室のヒ素研究チームは、glutathione あるいは cysteine と、MMAs^{III} あるいは DMAs^{III} との複合体を合成し、分離精製する手法を開発した。さらに、これらの複合体がメチル化 As(III) 化合物の代謝、毒性の研究に利用可能であることを示し、実際にその毒性と細胞への取り込み機構を明らかにした (Sakurai *et al.* 2006; Kojima *et al.* 2006; Murota *et al.* 2006)。さ

らに、ヒト尿中にはメチル化 As(III)の毒性を特異的に抑制する因子が存在することも見出している。

残念極まりないことに、櫻井助教授は、2006年9月15日、学会出張先の倉敷市のホテルで脳内出血のために急逝した。

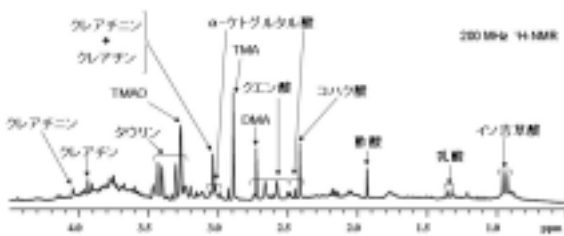
6. セレンの生理作用、発癌抑制作用、毒作用の解明

Se は、glutathione peroxidase や thioredoxin reductase などの様々な活性酸素消去酵素の活性中心を構成することにより、生体にとって必須の元素として機能している。欠乏症として心臓疾患を起こすが、過剰摂取により強い毒性を示すことも知られている。また、米国では、癌の化学予防のために Se を実際に摂取するトライアルが進行している。そのため、Se の慢性毒性の指標の確立、および毒性発現機構の解明が重要な課題となっている。そこで、Se が発癌抑制に有効と考えられている前立腺癌に焦点を当て、ヒト由来前立腺癌細胞である LNCaP, PC3, DU145 の3種類の細胞から Se 耐性細胞を樹立し、その性状を解明することを目指している。

7. NMR を用いたメタボロミクス手法の確立と活用

尿中の低分子化合物、代謝物の存在量と出現パターンを、NMR を用いて一斉分析するメタボロミクス手法が確立されつつある。しかし、ほとんどの研究はラットの尿を用いて行われている。我々は、マウスの尿を用いて NMR 解析する手法を確立した(下図)。

マウスの尿のNMRスペクトル



その過程で、マウスの尿は pH の変化が激しく、また、pH の変化に相関してクエン酸の chemical shift が著しく変動することを見出した (Miyataka *et al.* in press)。

さらに、マウスの尿を NMR で解析することにより、ラットやヒトではほとんど検出されない trimethylamine (TMA) がマウスの尿中に多く排泄されることを見出した。TMA の排泄量はオスで顕著に高いこと、TMA を代謝する酵素である flavin monooxygenase 3 (FMO3) の発現に著しい雌雄差があること、肝臓における FMO3 の活性、mRNA レベルと尿中への TMA 排泄量の間には明らかな逆相関関係があることを見出した (Himeno *et al.* 投稿中)。

3) 目標達成状況と自己評価、今後の課題

現在、本研究室で研究している微量元素は、Cd, Mn, Zn, V,

Ni, Fe, Cu, Zn, Se, As, Pb, Ag, Pd と極めて多岐にわたっている。それぞれの元素について、分子レベルでの作用機構・輸送機構の解明を行っている。研究を進展させるための端緒となる興味深い現象を数多く見出している点は十分に評価できると考えている。しかし、まだ現象論の段階にとどまっているものも多く、その機構の解明作業は発展途上にある。

以下に、各テーマの目標達成度と今後の課題を記す。

1. カドミウムの細胞輸送システムの解明

(達成度 70%)

DNA microarray を駆使し、Cd の取り込みに関与する輸送体として Zn 輸送体 family の一つである ZIP8 を新たに見出したことは Cd の輸送機構の解明のブレークスルーとなる可能性があり、高く評価されてよい。しかし、その発現調節機構、実際の動物体内での役割など、不明の点も多く、今後さらに詳細な検討が必要である。

2. カドミウムが糖尿病の進展に及ぼす影響の解明

(達成度 50%)

当初の目的である Cd 蓄積が糖尿病の進展に及ぼす影響については、まだ不明のままである。しかし、その研究の過程で、腎臓における GST の発現が Cd 蓄積、および糖尿病性腎症の新たな指標になりうることを見出した。今後、腎臓における GST 発現の意義とその調節機構の解明という新しい方向性での研究を展開する予定である。

3. コバルトによる肝障害抑制機構の解明

(達成度 65%)

Co という金属が Cd のみならず、様々な肝障害誘発モデルにおいて、顕著な抑制作用を示すことを見出したという点で、高く評価されてよい。しかし、この現象がどのような機構に基づいているのかは、まだ不明であり、機構の解明が今後の課題である。

4. 金属によるメタロチオネイン誘導の新たな機構

(達成度 85%)

Ce, V, Mn については、金属化合物による MT 誘導における IL-6 の関与という新しい誘導機構を明らかにすることができた。またその成果もすべて論文発表することができた。この研究成果により、共同研究者であるキッセイ薬品工業安全性研究所の小林一男氏が博士(薬学)の学位を北里大学薬学部で取得した。今後、様々な金属化合物がなぜ IL-6 を特異的に誘導するのか、その機構を分子レベルで明らかにしていく必要がある。

5. ヒ素化合物の生体内動態と毒性発現機構の解明

(達成度 85%)

メチル化 As(III)化合物の動態、毒性を研究する基礎となる手法を確立し、そのほとんどの成果を学術論文として発表することができた。今後の課題として、尿中のヒ素毒性軽減因子の同定を行っていく予定である。

6. セレンの生理作用、発癌抑制作用、毒作用の解明

(達成度 20%)

現在、Se 耐性細胞の樹立中であり、この細胞が確立され

ば、様々な興味深い研究を進展させられるものと期待している。

7. NMR を用いたメタボロミクス手法の確立と活用 (達成度 60%)

マウスの尿を利用した NMR 解析の手法は確立し、その問題点も論文として発表することができた。今後、様々な金属を実際にマウスに摂取させ、尿の NMR 解析を活用したメタボロミクス研究を展開していく必要がある。

4) 外部資金導入実績

科学研究費

1. 萌芽研究 平成 18-19 年度「糖尿病の進展に及ぼすカドミウムの影響」代表・姫野誠一郎、200 万円 (平成 18 年度)
2. 基盤研究 C 平成 18 年度「環境汚染化学物質(ヒ素)の曝露による糖尿病発症メカニズムの解析とその予防法の構築」代表・櫻井照明、220 万円 (平成 18 年度)
3. 若手研究 B 平成 17-18 年度「メタロチオネイン欠失細胞を用いたカドミウム輸送系の分子メカニズムの解析」代表・藤代 瞳、130 万円 (平成 18 年度)
4. 特別研究員奨励費 「トキシコゲノミクス手法を応用した環境汚染物質に対する防御因子の検索と機構の解明」代表・姫野誠一郎、分担・Yu Jiaming 平成 18-19 年度、120 万円 (平成 18 年度)

環境省委託研究

「重金属等の健康影響に関する総合研究」平成 16-18 年度 Toxicogenomics アプローチによるカドミウムの毒性発現と輸送のメカニズム解明に関する研究班(代表 佐藤雅彦)分担、姫野誠一郎、「カドミウム耐性、および輸送に関わる因子の同定と性状解析に関する研究」418 万円 (平成 18 年度)

(平成 18 年度外部資金の合計額 1088 万円)

5) 内部・外部との共同研究

学内共同研究

1. ハイテクリサーチセンター整備事業
「有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発と活性評価」(代表 西沢麦夫)
分担 姫野誠一郎 500 万円 (平成 18 年度)
2. 平成 18 年度 学術研究高度化推進経費 - 共同研究経費
「極微量のヒ素による生理作用発現の分子機構の解明; ヒ素のケミカルバイオロジー」
代表 櫻井照明(逝去により途中から姫野誠一郎に交替)
260 万円
3. 平成 18 年度 学術研究高度化推進経費 - 共同研究経費
「カドミウムの輸送における ZIP14(Slc39a14) の役割」
代表 藤代 瞳 150 万円
(平成 18 年度学内共同研究資金の合計額 910 万円)

学外との共同研究

1. 愛知学院大学薬学部(佐藤雅彦教授)との共同研究
環境省委託研究
「重金属等の健康影響に関する総合研究」平成 16-18 年度 Toxicogenomics アプローチによるカドミウムの毒性発現と輸送のメカニズム解明に関する研究班(代表 佐藤雅彦)分担、姫野誠一郎、「カドミウム耐性、および輸送に関わる因子の同定と性状解析に関する研究」
2. 東京薬科大学生命科学部(藤原祺多夫教授)との共同研究
東京薬科大学生命科学部の大学院生である室田知美さんを外部研究生として受入れ、ヒ素の毒性発現機構の解明の研究を行った。

外部誌上発表

* 2001 年以降 2006 年まで

[原著論文]

2006

1. Sakurai, T., Kojima, C., Kobayashi, Y., Hirano, S., Sakurai, M.H., Waalkes, M.P., Himeno, S. (2006) Toxicity of a trivalent organic arsenic compound, dimethylarsinous glutathione in a rat liver cell line (TRL 1215). *Br. J. Pharmacol.* 149(7), 888-897.
2. Kobayashi, K., Himeno, S., Satoh, M., Kuroda, J., Shibata, N., Seko, Y., Hasegawa, T. (2006) Pentavalent vanadium induces hepatic metallothionein through interleukin-6-dependent and -independent mechanisms. *Toxicology.* 228(2-3), 162-170.
3. Kojima, C., Qu, W., Waalkes, M.P., Himeno, S., Sakurai, T. (2006). Chronic exposure to methylated arsenicals stimulates arsenic excretion pathways and induces arsenic tolerance in rat liver cells. *Toxicol. Sci.* 91(1), 70-81.
4. Fujishiro, H., Okugaki, S., Nagao, S., Satoh, M., Himeno, S. (2006) Characterization of gene expression profiles of metallothionein null cadmium-resistant cells. *J. Health Sci.* 52(3), 292-299.
5. Sakurai, T., Kojima, C., Waalkes, M.P., Himeno, S. (2006) Effects of exogenous cysteine on inorganic and organic arsenicals-induced cytotoxicity. *Appl. Organometal. Chem.* 20, 549-556.
6. Murota, S., Himeno, S., Sakurai, T. (2006) Chemical and biological properties of trivalent methylarsenic compounds, monomethylarsonous cysteine and dimethylarsinous cysteine. *Trace Nutr. Res.* 23, 1-9.

2005

1. Sakurai, A., Nishimoto, M., Himeno, S., Imura, N., Tsujimoto, M., Kunimoto, M., Hara, S. (2005). Transcriptional regulation of thioredoxin reductase 1 expression by cadmium in vascular endothelial cells: role of NF-E2-related factor-2. *J. Cell. Physiol.* 203(3) 529-537.
2. Murata, S., Tajima, H., Kusakai, G., Kumazaki, T., Abe, Y., Onozawa, S., Komada, Y., Kondo, Y., Kimata, R., Himeno, S., Satake, M. (2005). Reduction of drug leakage by negative-balance isolated pelvic perfusion: correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 131(9) 575-580.
3. Sakurai, T., Ochiai, M., Kojima, C., Ohta, T., Sakurai, M.H., Takada, N.O., Qu, W., Waalkes, M.P., Himeno, S., Fujiwara, K. (2005). Preventive mechanism of cellular glutathione in monomethylarsonic acid-induced cytotoxicity. *Toxicol. Appl.*

Pharmacol. 206(1) 54-65.

4. Kojima, C., Sakurai, T., Waalkes, M.P., Himeno, S. (2005). Cytolethality of glutathione conjugates with monomethylarsenic or dimethylarsenic compounds. *Biol. Pharm. Bull.* 28(10) 1827-1832.
5. Kobayashi, K., Shida, R., Hasegawa, T., Satoh, M., Seko, Y., Tohyama, C., Kuroda, J., Shibata, N., Imura, N., Himeno, S. (2005). Induction of hepatic metallothionein by trivalent cerium: role of interleukin 6. *Biol. Pharm. Bull.* 28(10) 1859-1863.
6. Sakurai, T., Ochiai, M., Kojima, C., Ohta, T., Fujiwara, K. (2005). Evaluation of *in vivo* acute immunotoxicity of arsenocholine, a trimethyl arsenic compound in seafood. *Appl. Organomet. Chem.* 19 (2), 226 - 230.
7. Sakurai, T., Ohta, T., Fujiwara, K. (2005). Inorganic arsenite alters macrophage generation from human peripheral blood monocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 203 (2), 145 - 153.
8. Qu, W., Liu, J., Fuquay, R., Shimoda, R., Sakurai, T., Saavedra, J.E., Keefer, L.E., Waalkes, M.P. (2005). The nitric oxide prodrug, V-PYPRO/NO, protects against cadmium toxicity and apoptosis at the cellular level. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry.* 12, 114 - 120.
9. Kojima, C., Himeno, S., Sakurai, T. (2005). Chronic methylated arsenic-exposure induces tolerance to the acute cytolethality of inorganic arsenate in rat liver cells. *Trace Nutr. Res.* 22, 59 - 66.
10. Yoshikawa, K., Inoue, M., Matsumoto, Y., Sakakibara, C., Miyataka, H., Matsumoto, H., Arihara, S. (2005). Lanostane triterpenoids and triterpene glycosides from the fruit body of *Fomitopsis pinicola* and their inhibitory activity against COX-1 and COX-2. *J. Nat. Prod.* 68(1), 69-73.

2004

1. Yoshimura, Y., Yamauchi, Y., Shinkwa, T., Taoka, M.; Donai, H., Takahashi, N., Isobe, T., Yamauchi, T. (2004). Molecular constituents of postsynaptic density fraction revealed by proteomic analysis using multidimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Neurochem.* 88, 759-768.
2. Kondo, Y., Himeno, S., Satoh, M., Naganuma, A., Nishimura, T., Imura, N. (2004) Citrate enhances the protective effect of orally administered bismuth subnitrate against the nephrotoxicity of *cis*-diamminedichloroplatinum. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 53, 33-38.
3. Sakurai, T., Kojima, C., Ochiai, M., Ohta, T., Fujiwara, K. (2004). Evaluation of *in vivo* immunotoxicity of a major organic arsenic compound arsenobetaine in seafood. *Int. Immunopharmacol.* 4 (2) 179-184.
4. Sakurai, T., Kojima, C., Ochiai, M., Ohta, T., Sakurai, M. H., Waalkes, M. P., Fujiwara, K. (2004). Cellular glutathione prevents cytolethality of monomethylarsenic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 195 (2) 129-141.
5. Sakurai, T., Ochiai, M., Kojima, C., Ohta, T., Sakurai, M. H., Takada, N. O., Qu, W., Waalkes, M. P., Fujiwara, K. (2004). Role of glutathione in dimethylarsinic acid-induced apoptosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 198 (3) 354-365.
6. Sakurai, T., Ohta, T., Tomita, N., Kojima, C., Hariya, Y., Mizukami, A., Fujiwara, K. (2004). Evaluation of immunotoxic and immunodisruptive effects of inorganic arsenite on human monocytes/macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 4 (13) 1661-1673.
7. Ohta, T., Sakurai, T., Fujiwara, K. (2004). Effects of arsenobetaine, a major organic arsenic compound in seafood, on the maturation and functions of human peripheral blood monocytes, macrophages and dendritic cells. *Appl. Organomet. Chem.* 18 431-437.
8. Sakurai, T., Tomita, N., Ohta, T., Kojima, C., Hariya, Y., Mizukami, Y., Fujiwara, K. (2004). Evaluation of

immunotoxic effects of arsenic and other trace elements on human peripheral blood monocytes. *Biomed. Res. Trace Elements.* 15 (3), 259-261.

9. Kojima, C., Sakurai, T., Fujiwara, K. (2004). Studies on the mechanisms of arsenic tolerance induced in rat liver cells by chronic exposure to methylated arsenicals. *Trace Nutr. Res.* 21 65-72.
10. Sakurai, A., Yuasa, K., Shoji, Y., Himeno, S., Tsujimoto, M., Kunitomo, M., Imura, N.; Hara, S. (2004). Overexpression of Thioredoxin Reductase 1 Regulates NF- κ B Activation. *J. Cell. Physiol.* 198 22-30.
11. Kondoh, M., Tsukada, M., Kuronaga, M., Higashimoto, M., Takiguchi, M., Himeno, S., Watanabe, Y., Sato, M. (2004). Induction of hepatic metallothionein synthesis by endoplasmic reticulum stress in mice. *Toxicol. Lett.* 148 133-139.

2003

1. Donai, H., Sugiura, H., Ara, D., Yoshimura, Y., Yamagata, K., Yamauchi, T. (2003). Interaction of Arc with CaM kinase II and Stimulation of Neurite Extension by Arc in Neuroblastoma Cells Expressing CaM kinase II. *Neurosci. Res.* 47(4), 399-408.
2. Kondo, Y., Yamagata, K., Satoh, M., Himeno, S., Imura, N., Nishimura, T. (2003). Optimal administration schedule of cisplatin for bladder tumor with minimal induction of metallothionein. *J. Urol.* 170 (6) 2467-2470.
3. 櫻井照明, 藤原祺多夫. (2003). 無機ヒ素の胸腺に対する *in vivo* 急性毒性. 微量栄養素研究, 第 20 集. 13-15.
4. Moriyama, H., Iizuka, T., Nagai, M., Miyataka, H., Satoh, T. (2003). Antiinflammatory activity of heat-treated *Cassia alata* leaf extract and its flavonoid glycoside. *YAKUGAKU ZASSHI.* 123(7), 607-611.

2002

1. Mima, K., Donai, H., Yamauchi, T. (2002). Investigation of neuronal cell type-specific gene expression of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *Biol. Proced. Online.* 3, 79-89.
2. Qu, W., Bortner, C. D., Sakurai, T., Hobson, M. J., Waalkes, M. P. (2002). Acquisition of apoptotic resistance in arsenic-induced malignant transformation: Role of the JNK signal transduction pathway. *Carcinogenesis.* 23 (1) 151-159.
3. Kumata, H., Yamada, J., Masuda, K., Takada, H., Sato, Y., Sakurai, T., Fujiwara, K. (2002). Benzothiazolamines as tire-derived molecular markers: Sorptive behavior in street runoff and application to source apportioning. *Environ. Sci. & Technol.* 36 (4) 702-708.
4. Sakurai, T., Qu, W., Sakurai, M. H., Waalkes, M. P. (2002). A major human arsenic metabolite, dimethylarsinic acid, requires reduced glutathione to induce apoptosis. *Chem. Res. Toxicol.* 15 (5) 629-637.
5. Sakurai, T., Ochiai, M., Kojima, C., Kumata, H., Fujiwara, K. (2002). Study of *in vitro* cytotoxicity of arsenocholine, a trimethyl arsenic compound in seafood. *Appl. Organomet. Chem.* 16 (8) 415-420.
6. Kojima, C., Sakurai, T., Ochiai, M., Kumata, H., Qu, W., Waalkes, M. P., Fujiwara, K. (2002). Cytotoxicological aspects of the organic arsenic compound arsenobetaine in marine animals. *Appl. Organomet. Chem.* 16 (8) 421-426.
7. Mita, M., Imura, N., Kumazawa, Y., Himeno, S. (2002). Suppressed proliferative response of spleen T cells from metallothionein null mice. *Microbiol. Immunol.*, 46, 101-107
8. Nakamura, C., Kawasaki, N., Miyataka, H., Jayachandran, E., Kim, I.-H., Kirk, K.L., Taguchi, T., Takeuchi, Y., Hori, H., Satoh, T. (2002). Synthesis and Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 10,

699-706.

9. Miyataka, H. (2002). Application of super critical extract of propolis. *Fragr J.* 30(3), 38-49.
10. Nakayama, M., Yamamoto, A., Shinohara, A., Fujita, Y., Kanbara, K., Miyataka, H. (2002). Analysis of poisonous substances [cymarin] in *Adonis amurensis* Regel et Radde by LC/MS. *Jap. J. Forensic Toxicol.* 20(1), 34-41.

2001

1. Donai, H., Morinaga, H., Yamauchi, T. (2001). Genomic organization and neuronal cell type specific promoter activity of β isoform of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II of rat brain. *Mol. Brain Res.* 94, 35-47.
2. Sakurai, T., Fujiwara, K. (2001). Modulation of cell adhesion and viability of cultured murine bone marrow cells by arsenobetaine, a major organic arsenic compound in marine animals. *Br. J. Pharmacol.* 132 (1) 143-150.
3. 櫻井照明, 貝瀬利一, 藤原祺多夫. (2001). ヒ素化合物の暴露によるマクロファージの機能変化. 微量栄養素研究, 18, 57-61.
4. 貝瀬利一, 櫻井照明, 山田政行, 古庄義明, 藤原祺多夫. (2001). 生体資料中のヒ素化合物の HPLC/ICP-MS によるスペシエーション. 微量栄養素研究, 18, 161-164.
5. Yamabe, Y., Kondo, Y., Endo, W., Sasaya, K., Imura, N., Hasegawa, T., Seko, Y., Himeno, S. (2002). Characterization of *cis*-diamminedichloroplatinum (II)-resistant murine cell lines derived from metallothionein null cells. *J. Health Sci.*, 47, 378-384.
6. Hara, S., Shoji, Y., Sakurai, A., Yuasa, K., Himeno, S., Imura, N. (2001). Effects of selenium deficiency on expression of selenoproteins in bovine arterial endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 24, 754-759.
7. Ikeda, K., Miura, K., Himeno, S., Imura, N., Naganuma, A. (2001). Glutathione content is correlated with the sensitivity of lines of PC12 cells to cisplatin without a corresponding change in the accumulation of platinum. *Mol. Cell. Biochem.*, 219, 51-56.
8. Hirano, T., Kawasaki, N., Miyataka, H., Nishiki, M., Satoh, T. (2001). Antioxidative and 5-Lipoxygenase Inhibiting Activities of Novel Bis(4-hydroxy-2,3,5-trimethylphenoxy) alkyl Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 49(2) 225-229.
9. Hirano, T., Kawasaki, N., Miyataka, H., Satoh, T. (2001). Wistar Strain Rats as the Model for IgE Antibody Experiments. *Biol. Pharm. Bull.*, 24(8) 962-963.
10. Satoh, T., Miyataka, H., Yamamoto, K., Hirano, T. (2001). Synthesis and Physiological Activity of Novel Tocopheryl Glycosides. *Chem. Pharm. Bull.*, 49(8) 948-953.

[英文総説]

1. Fujihiro, H., Sakurai, T., Himeno, S. (2006) Mechanisms of cadmium transport in mammalian cells. *Biomed. Res. Trace Elements* 17(4), 349-354.
2. Sakurai, T. (2006) Chemical and Biological Studies for the Molecular Mechanisms of Human Trivalent Dimethylarsenic Metabolite-induced Cytotoxicity; Chemical Biology of Arsenicals. *Biomed. Res. Trace Elements* 17(3), 300-307. (研究学術賞受賞論文「浜理薬品賞」)
3. Sakurai, T., Himeno, S. (2006) Endocrine disruptive effects of inorganic arsenicals. *Environ. Sci.* 13(2), 101-106.
4. Sakurai, T. (2003) Biomethylation of arsenic is essentially detoxicating Event. *J. Health Sci.* 49(3), 171-178.
5. Himeno, S., Yanagiya, T., Enomoto, S., Kondo, Y., Imura, N. (2002) Cellular cadmium uptake mediated by the transport system for manganese. *Tohoku J. Exp. Med.* 196, 43-50.
6. Himeno, S. (2002) Application of metallothionein null cells to

investigation of cadmium transport. *J. Inorg. Biochem.* 88, 207-212.

7. Sakurai, T. (2002) Biological effects of organic arsenic compounds in seafood. *Appl. Organomet. Chem.* 16(8), 401-405.
8. Sakurai, T. (2002) Molecular mechanisms of dimethylarsinic acid-induced apoptosis. *Biomed. Res. Trace Elements.* 13(3), 167-176.

[著書・訳書]

1. 姫野誠一郎 (2006) 分担執筆, セレン, 「水環境ハンドブック」(社)日本水環境学会(編)朝倉書店, pp. 360-363.
2. 姫野誠一郎, 櫻井照明 (2006) 分担執筆, 「生命元素事典」(桜井弘, 編) オーム社. pp. 102-107, 108-111, 139-142, 173-176, 197-200, 325-328.
3. 姫野誠一郎, 櫻井照明 (2005) 分担執筆, 「環境・健康科学辞典」菊川清見(編) 日本薬学会, 丸善.
4. 姫野誠一郎, (2003) 分担執筆, セレン, 「分子予防環境医学 - 生命科学研究の予防・環境医学への統合」分子予防環境医学研究会(編) 本の泉社, pp. 619 - 628.
5. 姫野誠一郎, (2003) 分担執筆, 「医薬バイオテクノロジー事典」医薬バイオテクノロジー編集委員会(編) 廣川書店.
6. Himeno, S., Imura, N. (2002) Selenium in Nutrition and Toxicology. in "Heavy Metals in the Environment" (Ed. by B. Sarkar), Marcel Dekker, Inc. New York, pp. 587 - 630.
7. Himeno, S., Yanagiya, T., Imura, N. (2001) Cadmium incorporation into mammalian cells is mediated partly by a manganese transport system. in "Environmental Cadmium in the Food Chain: Sources, Pathways, and Risks" (Eds. by J. K. Syers & M. Gochfeld), Scientific Committee on Problems of the Environment (SCOPE), p150-153.

[邦文総説・解説等]

1. 姫野誠一郎. (2006) 毒か薬か栄養か - セレンの安全性をどう評価するか - . ファルマシア. 42(7), 713-717.
2. 姫野誠一郎. (2006) セレンと癌の化学予防 - セレンは前立腺癌の予防に有効か - . 医学のあゆみ. 218(5), 379-385.
3. Fujihiro (Donai), H. (2006). Ca^{2+} /カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II によるシナプス機能調節の生化学的研究, Study on the regulation of synaptic function by Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II. *YAKUGAKU ZASSHI.* 126(5), 337-342. (平成 17 年度日本薬学会中国四国支部奨励賞受賞記念総説).
4. 櫻井照明. (2005) ヒ素のメチル化は善か悪か? - ヒ素のケミカルバイオロジー -, 化学と工業, 58, 1461.
5. 姫野誠一郎. (2004) セレン. 日本臨床. 62 増刊号, 315-318.
6. 姫野誠一郎. (2003) セレン欠乏症. 日本医師会雑誌. 129(5), 655.
7. 櫻井照明, 藤原祺多夫. (2003) ヒ素によるマクロファージの apoptosis 誘導とその意義. *Biomed. Res. Trace Elements.* 14(4), 259-263.
8. 櫻井照明. (2002) 慢性ヒ素中毒における皮膚癌発症の分子機構に関する研究. 薬学研究の進歩. 20, 57-61.
9. 姫野誠一郎. (2002) カドミウムとマンガン - 意外な金属どうしの相互作用. 医学のあゆみ. 202(11), 920.

[教科書・参考書等]

1. 姫野誠一郎, (2006) 分担執筆, 「スタンダード薬学シリーズ 5 健康と環境」日本薬学会(編), 東京化学同人.
2. 姫野誠一郎, (2006) 分担執筆, 「薬学必修講座・衛生薬学 2007 健康/環境」薬学教育センター(編), 評言社.

3. 姫野誠一郎, (2005) 分担執筆, 「必修講座、薬剤師国試対策 - 衛生薬学 2006 年版」薬学教育センター(編) 評言社.
4. 姫野誠一郎, (2004) 分担執筆, 「第 3 版 衛生薬学 - 環境と健康 - 」井村伸正・渡部烈(編), 丸善, pp. 1-138.
5. 姫野誠一郎, (2004) 分担執筆, 「必修講座、薬剤師国試対策 - 衛生薬学 2005 年版」宇田裕(編), 評言社.
6. 姫野誠一郎, (2003) 分担執筆, 「必修講座、薬剤師国試対策 - 衛生薬学 2004 年版」宇田裕(編), 評言社.
7. 姫野誠一郎, (2002) 分担執筆, 「必修講座、薬剤師国試対策 - 衛生薬学 2003 年版」宇田裕(編), 評言社.
8. 姫野誠一郎, (2001) 分担執筆, 「必修講座、薬剤師国試対策 - 衛生薬学 2002 年版」宇田裕、吉田武美(編), 日本コンサルタントグループ.
13. 藤代瞳、藤山達夫、姫野誠一郎. Tissue-specific Expression of Zinc Transporters in mice. 金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 2006 年 6 月, 静岡.
14. 櫻井照明、室田知美、小島力、姫野誠一郎. ヒトにおけるヒ素の中間代謝物、ジメチル 3 価ヒ素の細胞毒性とその発現メカニズム. 第 23 回微量栄養素研究会シンポジウム. 2006 年 6 月, 京都.
15. 櫻井照明、姫野誠一郎. 極微量の亜ヒ酸によるヒト末梢血単球からヒ素誘導性マクロファージへの分化誘導作用. 第 33 回日本トキシコロジー学会. 2006 年 6 月, 名古屋. (優秀研究発表受賞)
16. 櫻井照明. ヒ素による抗白血作用の分子機構の解析; ヒ素のケミカルバイオロジー. 徳島文理大学大学院ハイテクリサーチセンター発表会. 2006 年 7 月, 徳島.
17. 櫻井照明. ヒ素の毒性および薬理作用の分子機構の解明・ヒ素のケミカルバイオロジー. 第 17 回日本微量元素学会. 2006 年 7 月, 静岡.(日本微量元素学会浜理薬品賞受賞講演)
18. 藤代瞳、奥垣里美、窪田圭佑、垣辺真吾、佐藤雅彦、姫野誠一郎. トピックス「微量元素研究 - 若い力 - 」動物細胞におけるカドミウム輸送の分子メカニズム. 第 17 回日本微量元素学会. 2006 年 7 月, 静岡.(招待講演)
19. 櫻井照明. ヒ素の生理作用メカニズムの化学的解析; ヒ素のケミカルバイオロジー. 第 19 回バイオメディカル分析科学シンポジウム. 2006 年 8 月, 福岡.
20. 藤代瞳、奥垣里美、窪田圭佑、姫野誠一郎. カドミウム輸送における Divalent metal transporter 1 の役割. 第 7 回長井長義シンポジウム. 2006 年 9 月, 徳島.
21. 中島可南子、藤代瞳、宮高透喜、佐藤雅彦、姫野誠一郎. 塩化コバルト投与による Concanavalin A 肝障害の抑制. 第 7 回長井長義シンポジウム. 2006 年 9 月, 徳島.
22. 奥垣里美、藤代瞳、姫野誠一郎. メタロチオネン欠損カドミウム耐性細胞における亜鉛輸送体 ZIP8 の発現とその役割. 第 7 回長井長義シンポジウム. 2006 年 9 月, 徳島.
23. 姫野誠一郎. 土壌中セレン濃度と人間の健康 - 欠乏症から過剰症まで -. 平成 18 年度資源・素材学会秋季大会. 2006 年 9 月, 福岡. (招待講演)
24. 櫻井照明、姫野誠一郎. ヒ素誘導性ヒトマクロファージ(As-Mp)の免疫学的特徴の解析. 第 13 回日本免疫毒理学学会学術大会. 2006 年 9 月, 倉敷.
25. Himeno, S., Fujishiro, H. Involvement of zinc transporter, ZIP8, in cellular cadmium uptake. 4th Conference on Molecular Mechanisms of Metal Toxicity and Carcinogenesis, 2006 年 9 月, Morgantown, USA.
26. Sakurai, T., Kojima, C., Himeno, S. Trivalent inorganic arsenite modulates macrophage generation from human peripheral blood monocytes. 4th Conference on Molecular Mechanisms of Metal Toxicity and Carcinogenesis, 2006 年 9 月, Morgantown, USA.
27. Himeno, S. Toxicogenomic approach for elucidation of the cadmium transport system: Application of metallothionein-null mouse cells. The University of Cincinnati College of Medicine, 2006 年 9 月, Cincinnati, U.S.A. (招待講演)
28. 室田知美、櫻井照明、藤原祺多夫、姫野誠一郎. メチル 3 価ヒ素システイン抱合体の化学的特徴と細胞毒性. 第 45 回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会. 2006 年 10 月, 広島.
29. 室田知美、櫻井照明、藤原祺多夫、姫野誠一郎. メチル 3 価ヒ素 システイン複合体による毒性発現の分子機構.

口頭発表・学会発表

*2006 年のみ

1. 姫野誠一郎. Toxicogenomics の手法を活用したカドミウムに対する応答、耐性機構の解明. 第 2 回環境毒の化学動態分析と生物適応機構に関するワークショップ. 2006 年 1 月, つくば.(招待講演)
2. 姫野誠一郎. DNA マイクロアレイ、RNA 干渉法を用いた Cd 輸送機構の解明. 第 76 回日本衛生学会総会 シンポジウム I. 2006 年 3 月, 宇部市、山口.(招待講演)
3. Fujishiro H., Okugaki, S., Nagao, S., Satoh, M., Himeno, S. Gene expression profiles of cadmium-resistant metallothionein null cells. Society of Toxicology (SOT), 2006 年 3 月, San Diego, USA.
4. Sakurai, T., Kojima, C., Himeno, S. Inorganic arsenite alters macrophage generation from human peripheral blood monocytes; arsenic-induced human macrophages (As-Mp). Society of Toxicology (SOT), 2006 年 3 月, San Diego, USA.
5. 櫻井照明. ヒ素の生体内変換に伴う毒性及び薬理作用発現の変化とそのメカニズム. 第 126 回日本薬学会大会. 2006 年 3 月, 仙台.(招待講演)
6. 櫻井照明、室田知美、小島力、姫野誠一郎. ヒ素誘導性ヒトマクロファージ(As-Mp)の特徴と機能; 微生物由来成分による活性化. 第 126 回日本薬学会大会. 2006 年 3 月, 仙台.
7. 藤代瞳、奥垣里美、窪田圭佑、姫野誠一郎. マウスの細胞への Cd 輸送における Divalent metal transporter 1 の役割. 第 126 回日本薬学会大会. 2006 年 3 月, 仙台.
8. 中島可南子、鈴江香織、草刈康平、藤代瞳、宮高透喜、佐藤雅彦、姫野誠一郎. Concanavalin A による肝障害に対する塩化コバルト投与の影響. 第 126 回日本薬学会大会. 2006 年 3 月, 仙台.
9. 姫野誠一郎. Omics の時代の金属トキシコロジー: DNA マイクロアレイから尿の NMR まで. 第 7 回北陸大学学術フロンティア特別講演会. 2006 年 4 月, 金沢(招待講演)
10. 姫野誠一郎、武市加奈子、藤代瞳、宮高透喜. 尿の NMR 解析を用いたセレン毒性評価の試み. 第 1 回セレン研究会. 2006 年 6 月, 東京.(オーガナイザー)
11. Himeno, S. Novel cadmium transport systems found in metallothionein-null cadmium-resistant cells. The 4th International Congress of Asia Society of Toxicology. 2006 年 6 月, 珠海, 中国.(招待講演)
12. 櫻井照明、小島力、室田知美、姫野誠一郎. 無機ヒ素の生体内代謝産物、ジメチル 3 価ヒ素による細胞毒性発現の特徴と分子機構. 第 16 回金属に関する生体関連反応シンポジウム. 2006 年 6 月, 東京.

- フォーラム 2006, 2006 年 10 月, 東京.
30. 藤代瞳, 奥垣里美, 窪田圭佑, 垣辺真吾, 姫野誠一郎. ZIP8 と DMT1 の発現とカドミウム輸送における役割. フォーラム 2006, 2006 年 10 月, 東京.
 31. 尾崎俊幸, 折上浩資, 藤代瞳, 宮高透喜, 姫野誠一郎. カドミウム曝露による腎臓中グルタチオン S-トランスフェラーゼの誘導. フォーラム 2006, 2006 年 10 月, 東京.
 32. 中島可南子, 藤代瞳, 安井ゆみこ, 姫野誠一郎. 塩化コバルトの肝障害抑制作用におけるヘムオキシゲナーゼの関与. フォーラム 2006, 2006 年 10 月, 東京.
 33. Yu, J., Fujishiro, H., Miyataka, H., Hasegawa, T., Seko, Y., Himeno, S. Effects of lead administration on metallothionein gene expression in mice. フォーラム 2006, 2006 年 10 月, 東京.
 34. 姫野誠一郎, 尾崎俊幸, 藤代瞳, 宮高透喜. Akita マウスに対するカドミウム曝露が糖尿病の進展に及ぼす影響. 第 6 回分子予防環境医学研究会. 2006 年 12 月, 京都.

特許

なし

社会貢献

1) 公開講座

日本薬学会 環境・衛生部会「市民フォーラム 2006」
実行委員長・姫野誠一郎

日時：2006 年 11 月 11 日（土）

場所：徳島文理大学・国際会議場

テーマ：健康食品・サプリメントを考える

参加者：約 180 名

2) 学会・学外審議会委員会への貢献

姫野誠一郎

・学会評議員

日本薬学会・金属の関与する生体関連反応シンポジウム・評議員

日本衛生学会・評議員

日本内分泌攪乱化学物質学会・評議員

微量栄養素研究会・評議員

・学術雑誌編集委員

日本薬学会・Journal of Health Science 誌編集委員

日本衛生学会・日本衛生学会誌編集委員

日本トキシコロジー学会・J. Toxicol. Sci. 誌編集委員

Environmental Science 誌・Editorial Board

・学術集会実行委員長

日本薬学会 環境・衛生部会「市民フォーラム 2006」
実行委員長 姫野誠一郎

日時：2006 年 11 月 11 日（土）午後 2 時～5 時

場所：徳島文理大学・国際会議場

宮高透喜

・学術集会実行委員

日本社会薬学会 第 25 年会（年会長 富田基郎）

日時：2006 年 9 月 17-18 日

場所：徳島文理大学・国際会議場

3) 研究会への貢献

1. 第 1 回セレン研究会をオーガナイズした。

代表世話人・姫野誠一郎

日時：2006 年 6 月 3 日（土）

場所：北里大学薬学部

参加者：約 60 名

2. 日本衛生学会・包括的トキシコロジー研究会（代表 渡辺知保・東京大学教授）の世話人として研究会を発足させた。下記のシンポジウムを日本衛生学会にて企画。

日時：2006 年 3 月 26 日（月）

場所：大阪国際交流センター

テーマ：毒性学の知見は社会に役立つのか - 包括的トキシコロジーの展望 -

4) 他大学での講義

1. 姫野誠一郎. Omics の時代の金属トキシコロジー：DNA マイクロアレイから尿の NMR まで. 北陸大学大学院薬学
研究科 特別講義. 2006 年 4 月 28 日.

2. 姫野誠一郎. Omics の時代の金属毒性学. 大阪大学大学院
医学系研究科 特別講義. 2006 年 6 月 7 日.

3. 姫野誠一郎. Toxicogenomic approach for elucidation of the
cadmium transport system: Application of
metallothionein-null mouse cells. The University of Cincinnati
College of Medicine, 2006 年 9 月 29 日, Cincinnati, U.S.A.

4. 姫野誠一郎. 東京大学大学院医学系研究科 大学院講義
「人類生態学特論」. Essentiality and Toxicity of Metals.
(集中講義、10-17 時 in English) 2006 年 12 月 15 日.

5. 姫野誠一郎. 東京大学大学院医学系研究科・疾患生命工学
センター 大学院講義「環境健康科学概論」.

第 1 回 毒か薬か栄養か？ 微量元素セレンの多彩な作用. 2006 年 12 月 12 日、

第 2 回 omics の時代のトキシコロジー：- DNA マイクロアレイから尿の NMR まで -. 2006 年 12 月 19 日.

管理・運営に係ること

姫野誠一郎：

薬学部

就職委員会委員長

病院・薬局訪問委員会委員長

入試プロジェクトチーム委員

動物センター利用委員会委員長

広報委員会・ホームページ担当委員

全学

徳島文理大学公開講座「各界トップと考える世界 - 日本 - 徳島」準備委員

H19 年度入試会場責任者（東京）

その他、新聞報道等

1. 薬学部就職説明会開催の記事掲載
(徳島新聞、毎日新聞、2006 年 4 月 23 日)