

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 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：
- 助教 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：

教育の概要

薬学部（4年制）

1. 衛生化学特別実習 C（姫野誠一郎）
2. 裁判化学（佐藤政男、姫野誠一郎、藤田義彦）
3. 企業インターンシップ（姫野誠一郎）

薬学部（6年制）

1. 薬学概論 1（富田基郎、姫野誠一郎、松永洋一、岡野善郎、西沢麦夫）
2. 栄養化学（姫野誠一郎）

大学院（薬学研究科）

1. 衛生化学演習（姫野誠一郎）
2. 衛生化学特別実習（姫野誠一郎）

薬学部（4年制）

1. 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. Kupffer 細胞失活マウスに金属化合物を投与した際の IL-6 とメタロチオネインの誘導（浅尾将史）
 2. セレン欠乏がマウスの心臓に及ぼす影響（井上敦仁）

3. カドミウム耐性細胞におけるマンガンに対する交叉耐性とその機構（井上大輔）
4. カドミウムによる卵巣出血と金属輸送体発現のマウス系統差（川久保明奈）
5. 新たに樹立したカドミウム耐性細胞における耐性機構の検討（西岡正人）
6. 塩化コバルトの肝障害抑制作用における kupffer 細胞の関与（平岡大資）
7. 様々なヒト癌細胞におけるセレンの蓄積性と毒性の比較（湯浅扶美）

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。

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。

2. 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。

3. 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 3 名、香川労災病院に 1 名の学生が、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. 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 年間で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。

2. 栄養化学 (3 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

栄養化学の講義内容は、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。

5) その他

栄養化学の講義内容は、4 年制薬学部では、衛生化学 A として講義していた内容である。日本薬学会のコア・カリキュラムの C11 (I) の「栄養と健康」の分野に対応する。

大学院 (薬学研究科)

1. 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、4 名の修士課程 2 年生、5 名の修士課程 1 年生、1 名の博士課程 2 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。

また、下記の 2 回の大学院特別講義を実施した。

・2008 年 6 月 10 日 金井好克 教授 (大阪大学大学院医学系研究科・生体システム薬理学) アミノ酸トランスポーターの分子機構と病態

・2009 年 1 月 23 日 角 大悟 准教授 (筑波大学大学院・人間総合科学研究科・生命システム医学専攻) 親電子性環境化学物質の分子標的と生体応答

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

大学院生が実験データを紹介するセミナーでのレポートは、必ず英語で作成させるようにした。

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、1名の博士後期課程2年生、4名の博士前期課程2年生、5名の博士前期課程1年生を指導した。博士前期課程2年生は、下記の修士論文を完成させ、発表し、合格した。

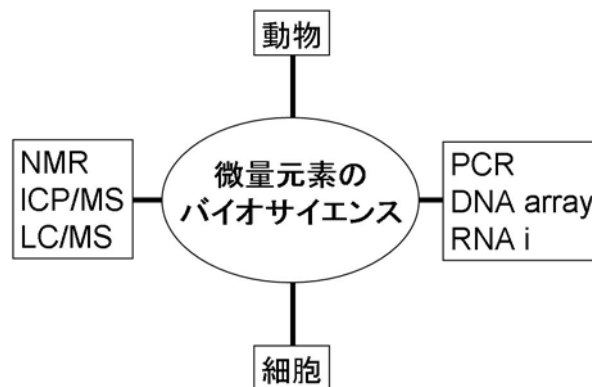
1. ヒト尿中成分によるメチル3価ヒ素化合物の細胞毒性の抑制 (川田ちひろ)
2. 高濃度カドミウム耐性細胞の樹立とその性状解析—様々な金属輸送体の発現変化— (窪田圭佑)
3. カドミウムによる腎臓中 glutathione S-transferase の誘導と発現調節に関する研究 (藤山達夫)
4. Lipopolysaccharide によるマクロファージ活性化に及ぼすニッケル及び亜硫酸の影響 (松田幸一郎)

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、リポドミクス、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. カドミウムによるGSTα遺伝子誘導機構の解明
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

研究の概要

1) 研究の達成目標、その意義・背景

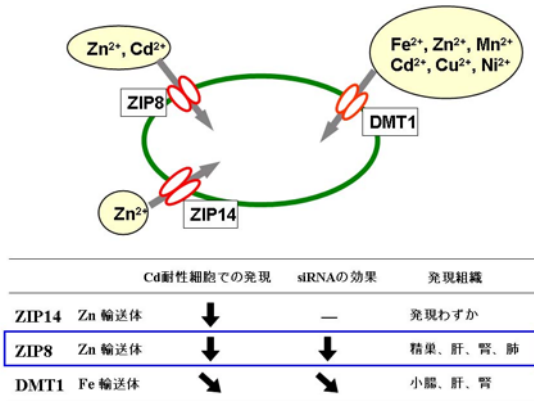
本研究室は、食品から摂取する微量元素の生理作用、薬理作用、毒作用を明らかにすることを研究目的とし、そのために、細胞から動物までの生物試料を活用し、また遺伝子工学的手法からNMRなどの化学分析の手法までを駆使する新しいサイエンスとしての「微量元素のバイオサイエンス」を確立することを目指している。

6. メタロミクスの手法の毒性学への応用

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 の発現も著しく低いこと、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.* in press)。また、ZIP8 の mRNA レベルが Cd 耐性細胞で低下している原因として、ZIP8 遺伝子のメチル化が亢進している可能性を見いだした。

さらに、今年度は、メタロチオネイン欠損細胞のみならず、メタロチオネインが発現している野生型マウスの胎仔不死化細胞からも同様の手法で Cd 耐性細胞 (A⁺70, B⁺70 細胞) を樹立し、その性状を解析した。その結果、A⁺70, B⁺70 細胞はメタロチオネインが誘導されるために 70 μM という高濃度の Cd に耐性を示した。さらに、これらの Cd 耐性細胞は ZIP8 のみならず、DMT1、複数の Ca チャネルの発現も著しく抑制されていること、また、Mn に交叉耐性を示すこと、Mn の取り込みも抑制されていることを見出した。

2. カドミウムによる GSTα 遺伝子発現機構の解明

昨年度までに、マウスに Cd を長期間 (4 ヶ月) にわたって摂取させ、Cd の標的器官である腎における遺伝子の発現がどのように変化するかを DNA microarray を用いて検討した。その結果、腎臓において明らかな障害が現れる前に、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見出した。しかし、Cd を 1 週間程度連続投与しても、GSTα の発現はそれほど顕著に上昇しなかった。

そこで、本年度は通常のマウスではなく、Cd の毒性が起こ

りやすいメタロチオネイン欠損マウスに Cd を投与したときの影響を検討した。その結果、メタロチオネイン欠損マウスでは、Cd を 3 日間投与するのみで顕著に腎臓における GSTα の発現が上昇することを見出した。さらに、GSTα 以外にも、heme oxygenase-1 や NQO-1 などの遺伝子発現も上昇することを見出した。これらの遺伝子発現を調節するストレス応答性転写因子として Nrf2 がある。そこで、Nrf2 の核内移行を指標に活性化を調べたところ、メタロチオネイン欠損マウスでは野生型マウスに比べて Nrf2 の活性化が顕著に起こることが明らかになった。

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、Co を Cd 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ている。CoCl₂ の投与により、IL-6 が顕著に誘導されたが、TNFα、IL-1β などのサイトカインは、Co 東予によっても誘導されないことを見出した。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。

一方、heme oxygenase-1 (HO-1) が肝障害抑制に重要な役割を示すこと、Co が HO-1 を誘導することが知られている。Co の作用が HO-1 によるのか、それ以外の因子が関与しているのかを明らかにするため、HO-1 高発現細胞、および、変異 HO-1 高発現細胞における Cd の細胞毒性を調べた。その結果、HO-1 高発現細胞において Cd の細胞毒性が抑制されたが、変異 HO-1 高発現細胞では、Cd 毒性は抑制されなかった。したがって、少なくとも Co による細胞毒性抑制作用には HO-1 が関与する可能性を見いだした。

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、Ce (Kobayashi *et al.* 2005), V (Kobayashi *et al.* 2006), Mn (Kobayashi *et al.* 2007) 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。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た。

昨年度までポスドクとして本研究室にいた Yu Jiaming 博士は、Pb による MT 誘導にも IL-6 が関与すること、また、腎臓において Pb は 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ことを見出し、報告した。(Yu *et al.* in press)

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ヒ素化合物（モノメチルヒ素：MMAs(III)、ジメチルヒ素：DMAs(III)）は極めて強い毒性を示すことがわかってきた。

MMAs (III) あるいは DMAs (III) と、glutathione あるいは cysteine との複合体を用いた検討により、メチル化 As(III)の毒性を抑制する因子がヒト尿中に存在することを見出した。この因子を特定するために、MMAs(III)の毒性を抑制する作用が強い尿と弱い尿の性質を比較した。その結果、尿中に存在する耐熱性で低分子量の何らかの物質が MMAs(III)を MMAs(V)に変換していることを見出した。

一方、無機ヒ素化合物と lipopolysaccharide (LPS) をマウスのマクロファージに同時に作用させると、LPS による iNOS の誘導とそれに伴う NO 産生を As(III)が抑制することを見出した。しかし、LPS による TNF α や IL-1 β の産生に対しては As(III)は影響を及ぼさなかった。iNOS の転写因子のうち、NF- κ B ではなく、STAT1 の活性化に対して As(III)が抑制的に作用すること、さらに、STAT1 の活性化に関与する IFN- β の発現を As(III)が抑制することを見出した。

6. メタボロミクスの手法の毒性学への応用

5. で述べたように、尿中の何らかの低分子化合物がメチル化ヒ素の毒性を抑制する可能性を見出している。そこで、尿の NMR を用いて、メチル化ヒ素の毒性を抑制する作用の強い尿と弱い尿の代謝物の存在量と出現パターンを比較した。しかし、NMR 解析からは顕著な差を見出すことができなかった。

そこで、慶応大学先端生命科学研究所の曾我朋義教授との共同研究を行い、尿の成分の比較に CE-TOFMS を用いた。CE-TOFMS は capillary electrophoresis-time of flight mass spectrometry の略で、ごく微量の尿を用いて 1000 種類以上の化合物の存在比を調べることが可能である。その結果、7 種類の候補化合物を見出すことができた。

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。今後は、これまで見いだした興味深い生物現象の機構を解明するための研究を中心に行っていく予定である。

4) 外部資金導入実績

科学研究費

徳島文理大学 薬学部 年報

1. 基盤研究 B 平成 19-21 年度「OMICS の手法を活用した金属毒性と輸送機構の解析」代表・姫野誠一郎、分担・藤代瞳、宮高透喜 410 万円（平成 20 年度）
2. 若手研究 B 平成 20-21 年度「カドミウムの細胞輸送における亜鉛輸送体とカルシウムチャネルのクロストーク」代表・藤代瞳、210 万円（平成 20 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 19-21 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」、400 万円（平成 20 年度）

住友財団・2008 年度環境研究助成

平成 20-21 年度「ヒ素化合物に対する感受性を決定するヒト尿中因子の検索」代表・姫野誠一郎 140 万円（平成 20 年度）

（平成 20 年度外部資金の合計額 1160 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 20 年度）
（平成 20 年度学内共同研究資金の合計額 500 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 19-21 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. University of Rajshahi, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Bangladesh (K. Hossain 准教授) との共同研究
住友財団・環境研究助成
平成 20-21 年度「ヒ素化合物に対する感受性を決定するヒト尿中因子の検索」代表・姫野誠一郎

外部誌上发表

* 2004 年以降 2008 年まで

[原著論文]

2008

1. Takeuchi, Y., Fujiwara, T., Shimone, Y., Miyataka, H., Satoh, T., Kirk, K.L., Hori, H. (2008). Possible involvement of radical intermediates in the inhibition of cysteine proteases by allenyl

- esters and amides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 6202-6205.
- Himeno, S. and Fujishiro, H. (2008). Role of zinc transporters in cadmium transport in mammalian cells. *Cell Biol. Toxicol.* 24 (Supple 1), S63-S64.
 - Mita, M., Satoh, M., Shimada, A., Okajima, M., Azuma, S., Suzuki, J., Kou, S., Hara, S., Himeno, S. (2008). Metallothionein is a crucial protective factor against *Helicobacter Pylori*-induced gastric erosive lesions in a mouse model. *Am. J. Physiol. GI & Liver Physiol.* 294, G877-G884.
- 2007**
- Suzuki, T., Ohata, S., Togawa, T., Himeno, S., Tanabe, S., (2007). Arsenic accumulation was decreased in metallothionein null cisplatin resistant cell lines. *J. Toxicol. Sci.* 32(3), 321-328.
 - Horii, K., Suzuki, Y., Kondo, Y., Akimoto, M., Nishimura, T., Yamabe, Y., Sakaue, M., Sano, T., Kitagawa, T., Himeno, S., Imura, N., Hara, S. (2007). Androgen-dependent gene expression of prostate-specific antigen is enhanced synergistically by hypoxia in human prostate cancer cells. *Mol. Cancer Res.* 5(4), 383-391.
 - Miyataka, H., Ozaki, T., Himeno, S. (2007). Effect of pH on ¹H-NMR spectroscopy of mouse urine. *Biol. Pharm. Bull.* 30(4), 667-670.
 - Kobayashi, K., Kuroda, J., Shibata, N., Hasegawa, T., Seko, Y., Satoh, M., Tohyama, C., Takano, H., Imura, N., Sakabe, K., Fujishiro, H., Himeno, S. (2007). Induction of metallothionein by manganese is completely dependent on interleukin-6 production. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 320(2), 721-727.
- 2006**
- Qu, W., Fuquay, R., Sakurai, T., Waalkes, M.P. (2006). Acquisition of apoptotic resistance in cadmium-induced malignant transformation: specific perturbation of JNK signal transduction pathway and associated metallothionein overexpression. *Mol. Carcinog.*, 45(8), 561-571.
 - Ota, E., Nagashima, Y., Shiomi, K., Sakurai, T., Kojima, C., Waalkes, M.P., Himeno, S. (2006). Caspase-independent apoptosis induced in rat liver cells by plancitoxin I, the major lethal factor from the crown-of-thorns starfish *Acanthaster planci* venom. *Toxicon*, 48(8), 1002-1010.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Sakurai, T., Kojima, C., Waalkes, M.P., Himeno, S. (2006). Effects of exogenous cysteine on inorganic and organic arsenicals-induced cytolethality. *Appl. Organometal. Chem.* 20, 549-556.
 - Murota, S., Himeno, S., Sakurai, T. (2006) Chemical and biological properties of trivalent methylarsenic compounds, monomethylarsinous cysteine and dimethylarsinous cysteine. *Trace Nutr. Res.* 23, 1-9.
- 2005**
- 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.
 - 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.
 - 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 monomethylarsenic acid-induced cytolethality. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 206(1) 54-65.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Sakurai, T., Ohta, T., Fujiwara, K. (2005). Inorganic arsenite alters macrophage generation from human peripheral blood monocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 203 (2), 145 - 153.
 - 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.
 - 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.
 - 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. *Journal of Natural Products*, 68(1), 69-73.
- 2004**
- Yoshimua, 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.
 - 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 monomethylarsonic 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., Kunimoto, 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.

[英文総説]

1. Sakurai, T., (2006) Chemical and Biological Studies for the Molecular Mechanisms of Human Trivalent Dimethylarsenic Metabolite-induced Cytolethality; 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」)
2. Sakurai, T., Himeno, S. (2006) Endocrine disruptive effects of inorganic arsenicals. *Environ. Sci.* 13(2), 101-106.

[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.

[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. Fujishiro (Donai), H. (2006). Ca²⁺/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 Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *YAKUGAKUZASSHI*. 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. *日本臨牀*. 62 増刊号, 315-318.

[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.

口頭発表・学会発表

*2008 年 1 月~12 月

1. Himeno, S., Nakashima, K., Fujishiro, H. Co-administration of cobalt chloride protects against induced by cadmium chloride in mice. The 48th Annual Meeting of Society of Toxicology(SOT). 2008 年 3 月, Seattle, U.S.A.
2. 姫野誠一郎. メタロミクス研究とその意義. 日本薬学会第 128 年会. シンポジウム, 金属の関与する生命科学メタロミクス研究の新時代. 2008 年 3 月, 横浜.(招待講演)
3. 姫野誠一郎、大北篤志、川久保明奈、宮高透喜. カドミウム投与による卵巣出血のマウス系統差. 日本薬学会第 128 年会. 2008 年 3 月, 横浜.
4. 姫野誠一郎、藤山達夫. カドミウム投与による組織特異的グルタチオン S-トランスフェラーゼアイソザイムの発現とその意義. 第 78 回日本衛生学会総会. 2008 年 3 月, 熊本.
5. Himeno, S. Toxicogenomic Approach on Toxicity and Transport of Cadmium. Proceedings of the spring international convention. 2008 年 4 月, 韓国.
6. 奥垣里美、藤代瞳、姫野誠一郎. カドミウム耐性細胞における亜鉛輸送体 ZIP8 の発現低下と DNA メチル化. 日本エピジェネティクス研究会第 2 回年会. 2008 年 5 月, 三島.
7. 姫野誠一郎、星崎寛子、折原奈保子、松田幸一郎、藤代瞳. ニッケル、コバルトと LPS の相互作用によるマクロファージの活性化. 第 18 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 2008 年 6 月, 名古屋.
8. 藤代瞳、奥垣里美、姫野誠一郎. カドミウム輸送における亜鉛輸送体 ZIP8 の役割. 第 3 回トランスポーター研究会年会. 2008 年 6 月, 京都.
9. 中島可南子、姫野誠一郎. カドミウム、及びヒ素化合物の細胞毒性に対するヘムオキシゲナーゼ-1 の関与. 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会. 2008 年 6 月, 東京.
10. 藤代瞳、奥垣里美、姫野誠一郎. 亜鉛輸送体 ZIP8 の発現調節における DNA メチル化の関与. 第 19 回日本微量元素学会. 2008 年 7 月, 東京.

11. Himeno, S. Cellular uptake of Cd via Zn transporters in mammalian cells. 4th International Conference on Metals and Genetics. 2008年7月, Paris.
12. 清水由里, 西井ゆみこ, 福石信之, 赤木正明, 姫野誠一郎. 低濃度の亜ヒ酸曝露が肥満細胞の脱顆粒に及ぼす影響. 第15回日本免疫毒性学会学術大会. 2008年9月, 東京.
13. 藤山達夫, 浅尾将史, 姫野誠一郎. カドミウム投与による腎臓中グルタチオンS-トランスフェラーゼA1の特異的誘導. フォーラム2008 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2008年10月, 熊本.
14. 川田ちひろ, 宮高透喜, 姫野誠一郎. ヒト尿中成分によるメチル3価ヒ素化合物の細胞毒性の抑制. フォーラム2008 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2008年10月, 熊本.
15. 佐々木貴彦, 藤代瞳, 宮高透喜, 姫野誠一郎. ラットの肝臓および心臓細胞に対する亜ヒ酸毒性の比較. フォーラム2008 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2008年10月, 熊本.
16. 松本可南子, 淵上美由紀, 藤代瞳, 姫野誠一郎. Serum amyloid Aの発現に対するカドミウムとコバルトの影響. 第1回メタロミクス研究フォーラム. 2008年11月, 東京.
17. 姫野誠一郎, 藤代瞳, 榎本秀一. カドミウムの毒性と動態におけるさまざまな金属輸送体の役割. 第1回メタロミクス研究フォーラム. 2008年11月, 東京.
18. 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 西尾和人, 姫野誠一郎. 櫻庭均耐性細胞を用いたシスプラチン耐性因子の探索. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会. 2008年12月, 神戸.
19. 中島可南子, 川田ちひろ, 本田晶子, 藤代瞳, 佐藤雅彦, 姫野誠一郎. 変異型ヘムオキシゲナーゼ-1高発現細胞における金属毒性の変化. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会. 2008年12月, 神戸.

特許

なし

社会貢献

1) 学会・学外審議会委員会への貢献

姫野誠一郎

- ・学会評議員、及び、委員
 - 日本薬学会・環境衛生部会・常任世話人
 - 日本薬学会・環境衛生部会・関連法規情報委員会委員長
 - 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
 - 日本微量栄養素研究会・評議員
- ・学術雑誌編集委員
 - 日本トキシコロジー学会・J. Toxicol. Sci.誌編集委員

2) 他大学での講義

徳島文理大学 薬学部 年報

1. 姫野誠一郎. Bioindicators of POPs -- Monitoring in Developing Countries. 東京大学大学院医学系研究科(渡辺知保 教授)大学院講義・人類生態学特論 II(集中講義), 2008年11月14日.
 2. 姫野誠一郎. Toxicogenomic approach for the elucidation of cadmium transport and toxicity. University of Rajshahi, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Bangladesh (K. Hossain 准教授)特別講義. 2009年1月15日.
- 3) 高校出張講義
1. 姫野誠一郎. 微量でもだいじなミネラル、あぶないミネラル. 山口県立防府高校. 2008年12月8日.
- 4) 高大連携活動
1. 姫野誠一郎. H20 サイエンス・パートナーシップ・プロジェクト(SPP)体の中のメタルを探せー毛髪・尿にある微量の金属を調べよう. 徳島県立城東高校(80名参加). 2008年6月23日、25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

全学

徳島文理大学公開講座「各界トップと考える世界ー日本ー徳島」準備委員

その他、新聞報道等