

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～）
- 准教授 角大悟 着任年月日：2009年4月1日
最終学歴：2002年3月名古屋大学大学院医学研究科博士
課程 健康社会医専攻老年科学修了。博士（医学）
前職：筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授
- 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

担当科目

薬学部（6年制）

1. 薬学概論1（姫野誠一郎）
2. 栄養化学（姫野誠一郎）
3. 食品衛生学（姫野誠一郎・角 大悟）
4. 毒性学（角 大悟）
5. 衛生化学実習（姫野誠一郎・角 大悟・宮高透喜・藤代 瞳）
6. 基礎薬学演習1（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（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理解し、将来の優秀な薬剤師として医療に貢献するための知識を修得する。

2) 目的達成状況

姫野が担当したのは「薬剤師の仕事」である。前就職委員

長としての経験を元に十分具体的な講義ができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

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15回のうちの1回を担当した。

2. 栄養化学（3年前期、必修）

1) 教育達成目標

1. エネルギー代謝に影響を及ぼす因子を列挙して説明できる。2. 主要栄養素の種類と役割、消化・吸収の過程を説明できる。3. ビタミンの種類を列挙し、その生理作用と欠乏症・過剰症を説明できる。4. ミネラルの種類を列挙し、その生理作用と欠乏症を説明できる。5. トクホや遺伝子組み換え食品の例を挙げてその意義と問題点を議論できる。

2) 目的達成状況

試験の成績を見ると、目標を達成できている学生が多いと判断できる。

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。講義の準備のみならず、毎回の学生からの質問事項に答えるB4の資料作成に多くの時間を使う。

3. 食品衛生（3年後期、必修）

1) 教育達成目標

1. 食品の変成の種類と機構について説明できる。2. 食品添加物の種類と機能、および法的規制について説明できる。3. 食中毒の主な原因を列挙して、その特徴を説明できる。4. 食品に含まれる自然毒の種類を列挙し、その生体影響を説明できる。5. 食品に含まれる有害性有機物質、無機物質の種類を列挙し、その生体影響を説明できる。

2) 目的達成状況

試験の成績を見ると、目標を達成できている学生が多いと判断できる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

「栄養化学」と同様。

4) 教えるために使った時間

講義は15回。講義の準備のみならず、毎回の学生からの質問事項に答えるB4の試料作成に多くの時間を使う。

4. 毒性学 (4年前期、必修)

1) 教育達成目標

1. 薬物(異物)の代謝反応を説明できる。2. 化学物質による発ガン作用における代謝活性化の意義を説明できる。3. 変異原性試験の原理を説明することができる。4. 有害化学物質の生体影響と作用機構を説明することができる。

2) 目的達成状況

定期試験の結果から、多くの学部生が本講義内容を熟知し習得していると思われる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義毎に提出を義務づけている出席カードに、その授業を聞いて理解できる問題5題程度を用意した。またコメントを記入する欄を用意し、理解しづらい点があった場合には、次の講義の最初にもう一度説明を行った。

4) 教えるために使った時間

講義は15回行った。講義の準備として、講義毎に講義内容の理解を助ける資料を用意するとともに、講義を理解すれば、解答が可能な問題5題程度を用意した。

5. 衛生化学実習 (3年後期、必修)

1) 教育達成目標

1. 食品中の成分、添加物、汚染物質を抽出できる。2. 毛髪などの生体成分中の金属を抽出できる。3. 機器を用いて食品成分や生体成分の測定ができる。4. 食品成分、生体成分の測定原理を説明できる。

2) 目的達成状況

試験の成績を見ると、目標を達成できている学生が多いと判断できる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

自宅の古いサラダ油、食品添加物の入った食品、自分の毛髪などを試料として実験することにより、実験の意義について身近なものとして興味を持ち、理解できるようにした。

4) 教えるために使った時間

当日の実験のみならず、準備と片付けに多くの時間を費やした。PA, TAの大学院生にサポートしてもらった。

6. 薬学基礎演習1 (2年後期、必修)

1) 教育達成目標

常に社会に目を向け、生涯にわたって医療を通して社会に貢献できるようになるために、医療の担い手としての心構えを身につける。

2) 目的達成状況

目標を達成できている学生が多いと判断できる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

姫野が担当するのは「研究活動に求められる心構え」である。「論文捏造」をテーマにして、NHKの「史上最大の論文捏造」のビデオを見せるなどの工夫をした。

4) 教えるために使った時間

姫野が担当するのは1回の講義である。

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、5名の博士前期課程2年生、2名の博士前期課程1年生を指導した(1名の博士後期課程3年生は出産のため休学中)。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、外国人講師を含む5回の大学院特別講義を実施した。

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。

2. 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、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

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. カドミウムによる腎臓中近位尿細管 glutathione S-transferase の誘導とその意義(小山知博)
2. 亜ヒ酸による心毒性に関与する因子の研究(佐々木貴彦)
3. 肥満細胞の機能に及ぼす亜ヒ酸曝露の影響とその作用機構に関する研究(清水由里)
4. RBL-2H3細胞におけるカドミウムとマンガンの輸送機構に関する研究(土肥美和子)
5. カドミウムの細胞への取込み機構に関与する因子の解析(三好亜依)

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究室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。

2009 年度の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 GST α 遺伝子誘導機構の解明
3. ヒ素化合物の生体内動態と毒性発現機構の解明

2) 成果の概要

1. カドミウムの細胞輸送システムの解明

本研究室ではこれまでにメタロチオネイン欠損マウス由来カドミウム (Cd) 耐性細胞を樹立し、その性状を OMICS の手法を活用して解析することで Cd 輸送に関与する遺伝子として SLC39a8 を同定した。この遺伝子は Zn 輸送体ファミリーである ZIP (Zrt, Irt-related Protein) のうちの ZIP8 をコードしている。本研究室では、この数年間にわたって ZIP8 が Cd の細胞への取込みに果たす役割を検討してきた。本年度の研究により、下記のことを明らかにした。

① ラットの様々な細胞株のうち、好塩基球由来の RBL-2H3 は Cd に対して強い感受性を示すが、この原因として Cd の取込み効率が高いことを見出した。そこで、ZIP8 の発現を調べたところ、mRNA レベルが他の細胞株よりやや高いことを見出した。しかし、この差が本当に RBL-2H3 細胞への Cd 取込みに関与しているかどうか不明だったので、ZIP8 遺伝子の発現を siRNA を用いて抑制したところ、明らかに Cd の取込み効率が抑制された。このことから、RBL-2H3 細胞における効率的な Cd 取込みに ZIP8 が関与していることが証明された。

② RBL-2H3 細胞は Cd のみならず Mn に対しても強い感受性を示すことから Mn の蓄積、取込み効率を調べたところ、Cd と同様に RBL-2H3 細胞では Mn の取込み効率が高いことを見出した。Cd と Mn は相互に取込みを阻害を示したことから ZIP8 が共通の輸送体となっていることが推測された。

③ Cd と Mn の取込みにおける共存アニオン化合物の影響を検討した結果、重炭酸イオン (HCO_3^-) の存在下で Cd, Mn の取込みが促進されること、重炭酸イオンの取込み阻害剤である DIDS によって Cd の取込みが阻害されることがわかった。また、ZIP8 siRNA を導入した細胞では重炭酸イオン依存的な Cd, Mn の取込みが抑制されていたが、重炭酸イオンに依存しない Cd, Mn の取込みに変化は認められなかった。

以上の結果から、RBL-2H3 細胞は ZIP8 を介した Cd, Mn の取込みを研究する上で優れたモデル細胞であること、また、ZIP8 を介した Cd, Mn の取込みには重炭酸イオンが関与していることを明らかにすることができた。

(藤代瞳、姫野誠一郎)

2. カドミウムによる GST α 遺伝子誘導機構の解明

これまで本研究室において、マウスに長期間 Cd を摂取させ、Cd の標的器官である腎臓において発現が変化している遺伝子を DNA microarray で検索したところ、メタロチオネインのみならず、glutathione S-transferase α (GSTA1) の発現が顕著に増加していることを見出している。そこで、このような変化が細胞レベルでも再現されるのか検討した。細胞として、マウスの腎臓近位尿細管を不死化した PT3 細胞を用いた。この細胞に Cd を作用させると、GSTA1 の発現が確かに上昇すること、それに先だって転写因子 Nrf2 が活性化されること、GSTA1 のみならず、Nrf2 の下流にある他の遺伝子も活性化されていることが明らかになった。しかし、Cd による GSTA1 の誘導が細胞毒性の変化にどのような影響を及ぼすのかについては今後の検討課題として残った。

(藤代瞳、角 大悟、姫野誠一郎)

3. ヒ素化合物の生体内動態と毒性発現機構の解明

無機ヒ素である亜ヒ酸はアジア各地で環境汚染物質として問題となっているが、一方で、急性前骨髄性白血病の治療薬 (トリセノックス) としても使用されている。臨床でのトリセノックス使用時に起こる重大な副作用として心臓の機能障害がある。そこで、心臓由来細胞と肝臓由来細胞を用いて亜ヒ酸の作用、代謝を詳細に検討した。また、免疫担当細胞の一つであるマスト細胞を亜ヒ酸に長期曝露した際、マスト細胞の脱顆粒能が低下することを見出している。その機構についても詳細に検討した。

①心臓細胞における亜ヒ酸毒性

肝臓由来の TRL1215 細胞に比べて、心臓由来の H9c2 細胞は亜ヒ酸に強い感受性を示すことがわかっている。そこで、亜ヒ酸添加後の細胞へのヒ素の蓄積量を調べたところ、心臓由来細胞の方が高濃度のヒ素を蓄積することがわかった。そこで、ヒ素の取込みと排泄に関与する輸送体の発現、および、ヒ素の代謝に深く関与する glutathione の発現を制御する因子について心臓と肝臓を比較した。その結果、ヒ素の取込みに関与する aquaporin のうち、肝臓細胞では aquaporin 9 が、心臓細胞では aquaporin 7 が発現していることを明らかにした。一方、ヒ素の排泄に関わる MRP1/2 の発現は、心臓細胞の方が低かった。また、ヒ素化合物の抱合反応と酸化ストレスの抑制に関与する glutathione 濃度も心臓細胞の方が低かった。glutathione の合成と MRP1/2 の誘導に関与する転写因子である Nrf2 に注目してみると、心臓細胞では Nrf2 の活性化が起こりにくいことが明らかになった。したがって、心臓細胞が亜ヒ酸に強い感受性を示す原因として、心臓では Nrf2 が活性化されにくいことが関与していると考えられる。

②マスト細胞に対する亜ヒ酸の作用

すでに、これまでの検討でマスト細胞に長期間亜ヒ酸を作用させると抗原抗体刺激による脱顆粒が抑制されることを見出している。その機構を詳細に検討した。その結果、亜ヒ酸曝露細胞では、脱顆粒に必要な Ca 濃度の上昇が抑制されていることがわかった。Ca 濃度の上昇には、小胞体からの Ca の放出とそれに伴う細胞外からの Ca 流入が必要である。この機

構に対する亜ヒ酸の影響を調べるため、小胞体からのCa放出を促す thapsigargin による脱顆粒に対する亜ヒ酸の影響を検討した。その結果、thapsigargin による脱顆粒も亜ヒ酸が抑制した。その際、小胞体からのCa放出ではなく、細胞外からのCa流入が抑制されていた。このCa流入に関与する Orai1, STIM1, TRPC5 の発現を調べたところ、TRPC5 の発現が亜ヒ酸曝露によって抑制されていた。以上の結果から、亜ヒ酸は TRPC5 の発現を抑制することにより、細胞へのCa流入を抑制していることが明らかになった。

(角 大悟、宮高透喜、姫野誠一郎)

3) 目標達成状況と自己評価

Cd の細胞輸送機構については、ZIP8 の役割を検討する上で有用なモデル細胞となる RBL-2H3 を見出し、多くのデータを出すことができた。また、亜ヒ酸の作用についても、心臓細胞、マスト細胞を用いて新しい知見を得ることができた。

4) 今後の課題

Cd の標的臓器である腎臓の近位尿細管細胞は、管腔側と血管側の二つの面を持つ極性細胞である。このような極性細胞におけるCdの挙動をさらに詳細に検討する必要がある。また、マスト細胞におけるヒ素の作用について、さらに詳細な機構を検討する必要がある。

5) 外部資金導入実績

科研費

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 300 万円 (平成 21 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ンネルのクロストーク」代表・藤代 瞳、130 万円 (平成 21 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 21 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 21 年度)

(平成 21 年度外部資金の合計額 970 万円)

6) 内部・外部との共同研究

学内共同研究

1. 文科省戦略的研究基盤形成支援事業
「有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発」(代表 西沢麦夫)
分担 姫野誠一郎 400 万円 (平成 21 年度)
(平成 21 年度学内共同研究資金の合計額 400 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
3. 筑波大学大学院人間科学総合研究科環境医学研究室 (熊谷嘉人教授) との共同研究 (角 大悟)
メチル水銀やヒ素化合物のような環境中に普遍的に存在する親電子性物質の生体内に対する影響について積極的に意見交換し、研究を進めている。
4. 北陸大学薬学部 (鍛冶利幸教授)、理化学研究所 (内山真伸博士) との共同研究 (藤代 瞳)
バイオオルガノメタリクス研究グループの一員として、様々な有機金属・金属錯体を合成する有機化学者との共同研究を行っている。

外部誌上発表

* 2005 年 1 月～2009 年 12 月

[原著論文]

2009

1. Kojima, C., Ramirez, D.C., Tokar, E.J., Himeno, S., Drobná, Z., Stýblo, M., Mason, R.P., Waalkes, M.P. Arsenic biomethylation is obligatory for oxidative DNA damage. *J. Nat. Cancer Inst.* 101(24), 1670-81.
2. Fujishiro, H., Okugaki, S., Yasumitsu, S., Enomoto, S., Himeno, S. Involvement of DNA hypermethylation in down-regulation of the zinc transporter ZIP8 in cadmium-resistant metallothionein-null cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 241, 195-201.
3. Fujishiro, H., Okugaki, S., Kubota, K., Fujiyama, T., Miyataka, H., Himeno, S. The role of ZIP8 down-regulation in cadmium-resistant metallothionein-null cells. *J. Appl. Toxicol.* 29(5), 367-73.
4. Sumi, D., Numasawa, Y., Endo, A., Iwamoto, N., Kumagai, Y. Catechol estrogens mediated activation of Nrf2 through covalent modification of its quinone metabolite to Keap1. *J. Toxicol. Sci.* 34:627-635.
5. Shinkai, Y., Sumi, D., Toyama, T., Kaji, T., Kumagai, Y. Role of aquaporin 9 in cellular accumulation of arsenic and its cytotoxicity in primary mouse hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 237:232-236.
6. Yu, J., Fujishiro, H., Miyataka, H., Oyama, M.T., Hasegawa, T., Seko, Y., Miura, N., Himeno, S. Dichotomous effects of lead

acetate on the expression of metallothionein in the liver and kidney of mice. *Biol. Pharm. Bull.* 32(6), 1037-42.

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.
2. Himeno, S. and Fujishiro, H. (2008). Role of zinc transporters in cadmium transport in mammalian cells. *Cell Biol. Toxicol.* 24 (Supple 1), S63-S64.
3. 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

1. 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.
2. 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.
3. Miyataka, H., Ozaki, T., Himeno, S. (2007). Effect of pH on ¹H-NMR spectroscopy of mouse urine. *Biol. Pharm. Bull.* 30(4), 667-670.
4. 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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 cytolethality. *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. Products*, 68(1), 69-73.

[英文総説]

1. Himeno, S., Yanagiya, T., Fujishiro, H. (2009) The role of zinc transporters in cadmium and manganese transport in mammalian cells. *Biochimie*. 91(10), 1218-22.
2. Sakurai, T., Himeno, S. (2006) Endocrine disruptive effects of inorganic arsenicals. *Environ. Sci.* 13(2), 101-106.
3. Fujishiro, H., Sakurai, T., Himeno, S. (2006) Mechanisms of cadmium transport in mammalian cells. *Biomed. Res. Trace Elements*. 17(4), 349-354.
4. 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」)

[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. 藤代瞳, 姫野誠一郎. (2009) 微量元素とトランスポーター. *臨床検査*. 53(2), 155-160.
2. 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.
3. 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.
4. 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. *薬学雑誌*, 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).

[教科書・参考書等]

1. 姫野誠一郎, (2008) 分担執筆, 「第 4 版 衛生薬学—環境と健康—」井村伸正・渡部烈(編), 丸善, pp. 1-140.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

口頭発表・学会発表

*2009年1月~2009年12月

1. 姫野誠一郎. NMR による尿中代謝物の一斉分析(メタボロミクス解析)の毒性学への応用. 第2回高度医療都市を創出する未来技術国際シンポジウム 創薬パイプライン: 抗がん剤、抗感染症薬の合成と評価. 2009年2月, 岡山. (招待講演)
2. 中島可南子, 姫野誠一郎. 塩化コバルトによる肝障害抑

制機構. 大学院生企画シンポジウム, 日本薬学会第129春期年会. 2009年3月, 京都.

3. 藤代瞳, 姫野誠一郎. カドミウムの細胞輸送における亜鉛輸送体の役割と発現調節. シンポジウム「若手が切り開く Molecular Toxicology4—有害金属類の毒性発現と防御を担う分子標的と生体応答システム—」日本薬学会第129春期年会. 2009年3月, 京都.
4. 外山喬士, 角大悟, 安武章, 熊谷嘉人. 一酸化炭素によるメチル水銀の毒性防御機構. 日本薬学会第129春期年会. 2009年3月, 京都.
5. 姫野誠一郎, 川田ちひろ, 宮高透喜. バングラデシュのヒ素汚染地域住民の尿によるメチル3価ヒ素毒性抑制効果の比較. 第79回日本衛生学会学術総会. 2009年3月, 東京.
6. 姫野誠一郎, 藤代瞳. 金属化合物の毒性発現とエピジェネティックな遺伝子発現変化. シンポジウム「衛生学におけるエピジェネティクス研究」第79回日本衛生学会学術総会. 2009年3月, 東京.
7. 藤代瞳, 奥垣里美, 安光沙織, 姫野誠一郎. 亜鉛輸送体 ZIP8 の DNA メチル化による発現低下とカドミウム耐性. 第3回日本エピジェネティクス研究会年会. 2009年5月, 東京.
8. 土肥美和子, 藤代瞳, 姫野誠一郎. Comparison of cytotoxicity and transport and cadmium among rat cell lines. 第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 2009年6月, 大阪.
9. 角大悟, 新開康弘, 外山喬士, 鍛冶利章, 熊谷嘉人. Role of aquaporin 9 in cellular accumulation of arsenic and its cytotoxicity in primary mouse hepatocytes. 第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 2009年6月, 大阪.
10. 藤代瞳, 津山博匡, 松田幸一郎, 姫野誠一郎. Effect of arsenite on the production of interferon- β in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. 第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 2009年6月, 大阪.
11. 宮高透喜, 川田ちひろ, 曾我朋義, 姫野誠一郎. Investigation of human urinary component modulating the cytotoxicity of trivalent methylated arsenicals. 第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 2009年6月, 大阪.
12. 姫野誠一郎. カドミウム輸送における多様な金属輸送システムの関与. 第20回日本微量元素学会. 2009年7月, 東京.
13. 姫野誠一郎, 藤山達夫. カドミウム投与メタロチオネイン欠損マウスにおける glutathione S-transferase の誘導. 第20回日本微量元素学会. 2009年7月, 東京.
14. 藤代瞳, 窪田圭佑, 三好亜依, 榎本秀一, 姫野誠一郎. カドミウム耐性細胞におけるマンガン交叉耐性とその機構. 第20回日本微量元素学会. 2009年7月, 東京.
15. 藤代瞳. カドミウムの細胞輸送における亜鉛輸送体の役割と発現調節. 第2回戦略研究発表会. 2009年7月, 徳島.
16. 宮高透喜, 川田ちひろ, 曾我朋義, 姫野誠一郎. Investigation of effective urinary ingredient that can change chemical form of methylated arsenicals. 7th International Symposium on Speciation of Elements in Biological, Environmental and Toxicological Sciences. 2009年8月, ハンガリー.
17. 姫野誠一郎, 松田幸一郎, 津山博匡, 藤代瞳. Lipopolysaccharide によるマクロファージ活性化に対する亜ヒ酸の影響とその機構. 第16回日本免疫毒性学会学術大会. 2009年8月, 旭川.

18. 清水由里、姫野誠一郎. 低濃度のヒ素曝露が肥満細胞の機能に及ぼす影響 (2). 第 16 回日本免疫毒性学会学術大会. 2009 年 8 月, 旭川.
19. 姫野誠一郎. Kidney-specific induction of glutathione S-transferase alpha by cadmium. The 5th International Congress of Asian Society of Toxicology. 2009 年 9 月, 台北. (招待講演)
20. 小山知博、藤代瞳、角大悟、姫野誠一郎. メタロチオネイン欠損近位尿細管不死化細胞におけるカドミウムによる Nrf2 活性化の亢進. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2009. 2009 年 10 月, 東京.
21. 三好亜依、藤代瞳、姫野誠一郎. マウス腎臓の近位尿細管由来不死化細胞におけるカドミウムの輸送機構. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2009. 2009 年 10 月, 東京.
22. 土肥美和子、藤代瞳、角大悟、姫野誠一郎. さまざまな組織由来のラット細胞株におけるカドミウムとマンガンの毒性・輸送機構の比較. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2009. 2009 年 10 月, 東京.
23. 土肥美和子、藤代瞳、角大悟、姫野誠一郎. ラットの細胞におけるマンガン毒性に対する感受性の差とその機構. 第 82 回日本生化学会大会. 2009 年 10 月, 神戸.
24. 津山博匡、藤代瞳、姫野誠一郎. マクロファージ活性化に及ぼす亜ヒ酸の抑制作用とその機序. フォーラム 2009 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2009 年 11 月, 沖縄.
25. 佐々木貴彦、角大悟、藤代瞳、宮高透喜、姫野誠一郎. ラット心臓細胞における亜ヒ酸感受性に係る因子の解析. フォーラム 2009 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2009 年 11 月, 沖縄.
26. 清水由里、角大悟、姫野誠一郎. 亜ヒ酸は Ca 流入の抑制によりラット肥満細胞の脱顆粒を低下させる. フォーラム 2009 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2009 年 11 月, 沖縄.
27. 角大悟、佐々木貴彦、藤代瞳、宮高透喜、姫野誠一郎. 亜ヒ酸の心毒性に係る因子の解析. 第 15 回ヒ素シンポジウム. 2009 年 11 月, 大阪.
28. 角大悟、姫野誠一郎. 白血病治療における亜ヒ酸製剤とレチノイン酸の併用療法の可能性. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.
29. 藤代瞳、奥垣里美、姫野誠一郎. カドミウム耐性細胞における亜鉛輸送体 ZIP8 の発現抑制に対する DNA メチル化の関与. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.
30. 井上敦仁、土肥美和子、藤代瞳、姫野誠一郎. 高濃度カドミウム耐性細胞 A⁺70, B⁺70 の性状解析. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.
31. 土肥美和子、藤代瞳、角大悟、姫野誠一郎. ラット好塩基球性白血病細胞 (RBL-2H3) におけるカドミウム、マンガンの取り込みに関わる因子の解析. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.
32. 三好亜依、藤代瞳、姫野誠一郎. マウス腎臓近位尿細管由来不死化細胞におけるカドミウム輸送機構. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.
33. 小山知博、藤代瞳、角大悟、姫野誠一郎. 近位尿細管不死化細胞におけるカドミウムによる Nrf2 活性化の亢進. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.
34. 佐々木貴彦、角大悟、藤代瞳、宮高透喜、姫野誠一郎. ラット肝臓・心臓由来細胞に対する亜ヒ酸毒性の比較 (2). 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.

35. 津山博匡、藤代瞳、角大悟、姫野誠一郎. 亜ヒ酸によるマクロファージ活性化抑制作用とその機序. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.
36. 清水由里、角大悟、姫野誠一郎. 亜ヒ酸曝露による RBL-2H3 細胞の脱顆粒率低下における store-operated Ca entry (SOCE) の関与. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.
37. 宮高透喜、川田ちひろ、姫野誠一郎、曾我朋義. メチル 3 価ヒ素化合物の細胞毒性を抑制するヒト尿中成分の検索. 戦略的研究基盤形成支援事業第 3 回発表会. 2009 年 12 月, 徳島.

特許

なし

社会貢献

- 1) 「ひらめき☆ときめきサイエンス KAKENHI」 体の中のメタルを探せー髪の毛、爪の中から金属を検出してみよう (7 月 26 日) 高校生 28 名を対象に科研費の研究成果を紹介し、大学の研究内容を体験してもらった。
- 2) 日本薬学会 環境・衛生部会 常任世話人 (姫野誠一郎)
- 3) 日本薬学会 環境・衛生部会 関係法規情報委員会委員長 (姫野誠一郎)
- 4) 日本薬学会 物理系薬学部会 金属の関与する生体関連反応シンポジウム 評議員 (姫野誠一郎)
- 5) 日本衛生学会 評議員 (姫野誠一郎)
- 6) 日本トキシコロジー学会 編集委員、評議員 (姫野誠一郎)
- 7) 日本内分泌攪乱化学物質学会 評議員 (姫野誠一郎)
- 8) 日本微量栄養素学会 評議員 (姫野誠一郎)
- 9) Bangladesh, Rajshahi 大学, Hossain 博士を本学へ 1 ヶ月間招聘し、共同研究を推進した (姫野誠一郎)
- 10) 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 II」(姫野誠一郎)
- 11) 愛知学院大学薬学部 大学院講義「金属の細胞輸送機構ーカドミウムを中心にー」(姫野誠一郎)
- 12) 第 47 回日本生物物理学会年会 (徳島) 実行委員 (姫野誠一郎)
- 13) 日本薬学会 環境・衛生部会 若手研究者交流促進委員会・委員 (角大悟)

管理・運営に係ること

- 姫野誠一郎： 薬学部・入試委員長
 姫野誠一郎： 薬学部・就職副委員長
 姫野誠一郎： 全学・入試制度検討委員会・委員
 姫野誠一郎： 徳島文理大学公開連続講座・企画委員
 角大悟： 薬学部・教務委員 (1 月～)
 宮高透喜： 薬学部・施設委員
 宮高透喜： 薬学部・共用試験 OSCE 委員、OSCE SP 養成委員
 宮高透喜、藤代瞳： 薬学部・入試処理委員

その他、新聞報道等

なし