

令和 6 年 9 月 11 日現在

機関番号：36102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05770

研究課題名（和文）細胞内生命金属動態で理解する腎臓の生理機能制御

研究課題名（英文）Regulation of physiological renal functions via dynamic cellular transports of biometals

研究代表者

藤代 瞳 (Fujishiro, Hitomi)

徳島文理大学・薬学部・准教授

研究者番号：10389182

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 48,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、近位尿細管における有害金属の輸送と毒性発現機構、生命金属の輸送調節機構を明らかにすることを目指した。in vitroでは近位尿細管領域特異的な培養細胞を用いて、CdやMnの輸送、金属含有薬物であるシスプラチンやCdによる近位尿細管障害の機構について明らかにした。一方、in vivoでは、元素イメージングを活用し、投与した生命金属が腎臓の各部位にどのように分布するかについて、CdおよびMnを中心に検討した。Mn輸送体としてのZIP8に注目し、ZIP8変異によるMn代謝異常症の発症機構について検討した結果、様々な疾患を誘発する変異によってどのように金属輸送に影響を与えるか明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有害金属の引き起こす腎障害機構を解明するために腎臓細胞のtrans-well培養を用いて金属輸送と障害マーカーの誘導を解析し、実験動物を用いて金属の集積部位および障害を解析した結果より、腎臓という複雑な輸送システムを持つ臓器における有害金属の輸送と毒性発現との関係を明らかにできるシステムを構築できた。有害金属のための輸送体は存在せず、有害金属は必須生命金属のための輸送系を介して細胞に取り込まれ、排出される。したがって、有害金属の動態と毒性解明により、必須金属の輸送システムの調節機構と攪乱の機構の解明へと繋がる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the mechanisms of transport and toxicity of toxic metals in the proximal tubules, as well as the mechanisms of regulation of transport of bio-metals.

In vitro, we used proximal tubule region-specific cultured cells to clarify the transport of Cd and Mn and the mechanism of proximal tubular damage caused by cisplatin and Cd. On the other hand, in vivo, we utilized elemental imaging to examine how administered bio-metals are distributed in various regions of the kidney, focusing on Cd and Mn. We clarified how metal transport is affected by mutations that induce various diseases.

研究分野：金属毒性学

キーワード：腎臓 生命金属 有害金属 近位尿細管 輸送 分布 イメージング シスプラチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カドミウム (Cd) は腎臓に蓄積し、近位尿細管障害を引き起こすことで、カルシウムやリンの代謝障害を起こし、イタイタイ病などの骨障害を起こす。しかし、どのようにして細胞に Cd が取り込まれ、また排泄されるのか、という基本的なことに關して未解明の部分が多く残されていた。申請者は、Cd の細胞内取り込みに、生命金属である亜鉛 (Zn) の輸送体である ZIP8 や ZIP14 が関与することを見出した。また、ZIP8 や ZIP14 は 2 価のマンガン (Mn) の細胞内取り込みに関与することも見出した。In vivo での検討により、マウスの腎臓において ZIP8 は皮質と髄質の境界領域の S3 領域の近位尿細管に発現が高いことを見出した。近位尿細管は糸球体直下から S1, S2, S3 という 3 つの領域に分かれており、各領域で物質輸送や性質が異なる。そこで、マウスの腎臓近位尿細管の各領域由来の不活化細胞である S1, S2, S3 細胞を用いて、近位尿細管の領域ごとの輸送や機能を細胞レベルで測定できる系を立ち上げた。さらに、trans-well を用いることにより、これらの極性を持った尿細管由来の細胞を用いて、管腔から細胞へ、細胞から管腔へ、血管から細胞へ、細胞から血管へという 4 方向の輸送系をそれぞれ測定可能にした。

また申請者は、近位尿細管由来の培養細胞を用いて、ZIP8 が管腔側からの Mn の取り込みに関与していることを見出した。このことは、S3 領域の ZIP8 が Mn の再吸収に関与し、生命金属である Mn の生体濃度の恒常性維持に一定の役割を果たしている可能性を示している。Mn などの生命金属の体内量の調節には、近位尿細管における再吸収や排泄量の調節が重要である。この再吸収や排泄量を制御しているのが金属輸送体である。近年、ヒトの ZIP8 の変異により、血中 Mn 濃度が低下すること、Mn 代謝異常や様々な疾患と関与することが報告され、生命金属輸送体と疾患との関係が示唆されていた。

2. 研究の目的

腎臓は生命金属の排泄と再吸収を調節する器官であり、全身での生命金属のホメオスタシス調節に重要な役割を果たしている。また、腎臓は Cd やシスプラチンといった有害金属の毒性が強く表れる標的器官である。腎臓の近位尿細管では管腔側、および、血管側のそれぞれで、部位特異的に再吸収と分泌が行われていることから、腎臓内での生命金属の動的な輸送システムの全容を明らかにしない限り、有害金属の毒性発現機構を理解することはできない。そこで本研究では、近位尿細管の原尿側、および、血管側での方向性を持った培養細胞系や in vivo 元素イメージングによって、有害金属の輸送と毒性発現との関係を明らかにし、生命金属の動態とホメオスタシス調節機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

有害金属 (Cd) や金属 (Pt) 含有薬物が引き起こす腎障害機構を解明するために、腎臓の様々な培養細胞を用いた金属輸送と障害マーカーの in vitro 解析を行う。また、実験動物を用いた元素イメージングの手法を活用することで、Cd や Pt などの集積部位を特定し、腎障害マーカーの発現部位との比較を in vivo で行う。有害金属が生命金属 (Mn, Fe, Zn など) の動態・機能にどのような影響を及ぼすのか、逆に、生命金属の過不足に伴う生命金属輸送体の発現変動が有害金属の動態・毒性をどのように変化させるのかを解析する。

Cd や Pt 以外の有害金属 (例えば、Hg, Pb, U) についても検討を行う。また、近位尿細管のみならず、メサングウム細胞といった部位由来細胞においても、有害金属の輸送と毒性発現機構を検討する。さらに、有害金属に関する元素イメージングについては、安定同位体の活用などを検討することで、高感度化を目指す様々な生命金属の輸送体について変異体を作製し、各種の培養細胞に発現させることで、細胞内外における有害・生命金属の動態に及ぼす影響を検討する。さらに、各々の生命金属輸送体が有害金属による毒性発現において果たす役割を解明する。

4. 研究成果

(1) 腎臓近位尿細管由来不活化細胞を用いたカドミウムによる近位尿細管再吸収障害の評価

私達は、腎臓における Cd の動態、より鋭敏な指標を用いた腎機能変化、これらの用量 - 反応関係について、*in vitro* と *in vivo* の双方からのアプローチを行い、腎臓における Cd の蓄積と毒性発現、および、その相互関係を総合的に明らかにすることを目指した。 β_2 -microglobulin (β_2 MG) などの低分子量タンパク質は主に近位尿細管上皮細胞の管腔側の膜に存在する megalin/cubilin 依存的なエンドサイトーシスで再吸収される。しかし、Cd によるこれらのタンパク質の再吸収障害の詳細なメカニズムはよくわかっておらず、尿細管上皮細胞での再吸収障害機構について培養細胞を用いてタンパク質ごとに検討した例はほとんどない。そこで私たちは、*in vitro* で尿細管再吸収障害を評価する系を立ち上げ、近位尿細管で再吸収される Albumin (Alb), transferrin (Tf), β_2 MG, metallothionein (MT) のエンドサイトーシスに対する Cd の影響を評価した。

1. Albumin, transferrin のエンドサイトーシス効率に対する Cd の影響

マウスの近位尿細管の S1, S2 部位由来の不死化細胞を用いて、エンドサイトーシスによるタンパク質の細胞内取り込みを計測する系を樹立した。S1 細胞を細胞死が起こらない濃度 Cd に 1, 3, 6 日間曝露し、蛍光標識した Alb および Tf のエンドサイトーシス効率の変化を調べた結果、Alb, Tf の取り込み効率は Cd 曝露により変化しなかった。

2. β_2 MG, MT のエンドサイトーシス効率に対する Cd の影響

β_2 MG と MT については、recombinant タンパク質を精製し、FITC 標識して取り込み効率の測定に使用した。S1, S2 細胞を Cd に 1, 3, 6 日間曝露したのち、FITC- β_2 MG と FITC-MT の取り込み効率を比較した。その結果、FITC- β_2 MG と FITC-MT のいずれについても、S2 細胞への取り込み効率が 30 ~ 50% にまで低下した (図 1)。S1 細胞は、S2 細胞ほどの低下は認められなかったが、3, 6 日曝露では、やはり取り込み効率が低下していた。S1 細胞よりも取り込み効率が低い S2 細胞において、Cd の影響をより鋭敏に検出できた可能性がある。

一方、ヒト由来 hRPTEC において、Cd への 3 日間曝露により、 β_2 MG および MT の取り込み効率が低下することが分かった (図 2)。以上の実験より、マウスおよびヒトの近位尿細管由来の細胞において、細胞死が起こらない濃度の Cd の曝露により、 β_2 MG と MT のエンドサイトーシス効率が低下することが分かった。

3. Cd によるエンドサイトーシス効率低下の機構の解析

Cd の曝露により、 β_2 MG と MT のエンドサイトーシス効率が低下する原因として、近位尿細管の管腔側でのエンドサイトーシスに参与している megalin, cubilin のタンパク質発現レベルに対する Cd 曝露の影響を調べた。1 日曝露群の 15 μ M (S1 細胞) 3 日曝露群の 3 μ M (S1, S2 細胞) の Cd 添加により、megalin の発現がわずかに低下し、S2 細胞を 3 μ M Cd に 3 日間曝露した群では、megalin と cubilin の両方が低下していた。しかし、他の濃度や曝露期間では、このような関係を見出せなかった。

(2) ヒト ZIP8 変異による Mn 代謝異常

1. ドイツ型低 Mn 血症の患者の ZIP8 変異の影響

亜鉛 (Zn) 輸送体の ZIP8 は、Zn のみならず、Cd や Mn を細胞内に輸送する。ドイツにおいて低 Mn 血症の患者において ZIP8 の遺伝子変異が報告され、Mn 欠乏により糖鎖付加に重要な Mn 酵素ガラクトシルトランスフェラーゼの活性が低下し、糖鎖形成不全による全身症状を呈し

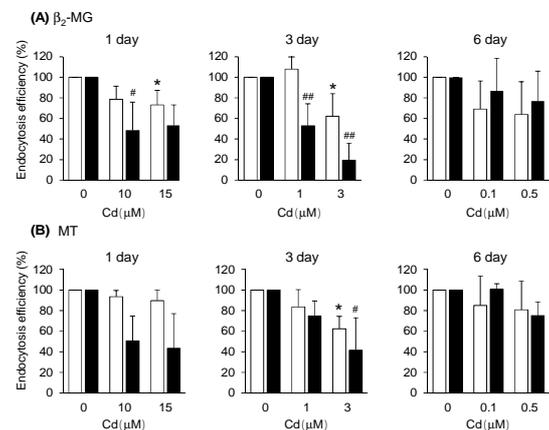


図1. Cd曝露によるS1, S2細胞におけるFITC- β_2 MG, FITC-MTの取込みの変化 (Fujishiro et al., Toxics (in revision))

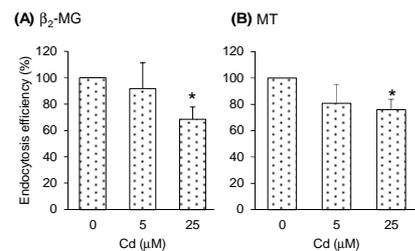


図2. Cd曝露によるhRPTEC細胞におけるFITC- β_2 MG, FITC-MTの取込みの変化 (3日) (Fujishiro et al., Toxics (in revision))

た。Mn に親和性を示す輸送体は他にもあるにもかかわらず、ZIP8 に変異があると非常に重篤な Mn 代謝異常症が起こることから、Mn 輸送体としての ZIP8 の重要性が明らかになった。この症状を示す患者では、Val33Met と Ser335Thr、Gly38Arg と Ile340Asn の二重変異が見られた。そこでこの 4 つのアミノ酸それぞれの単一変異 ZIP8 を発現する細胞を作製し、Mn 及び Cd の輸送への影響を検討した。

DT40 細胞 (ニワトリ B 細胞由来細胞) の ZIP8 を欠損した ZIP8 DT40 細胞にヒト ZIP8 の野生型および患者と同じ単一 hZIP8 変異遺伝子導入し安定に発現している細胞を作製した。

ZIP8 DT40 細胞に hZIP8 WT 及び 4 種類の変異体: (Val33Met), (Gly38Arg), (Ser335Thr), (Ile340Asn) を安定的に高発現した細胞株の樹立し、Mn の細胞内取込み効率を検討したところ、野生株 hZIP8 WT 発現細胞では ZIP8 細胞より Mn の取り込みが著しく増加した。しかし、(Ser335Thr), (Ile340Asn) 発現細胞における Mn の取込みは ZIP8 細胞と同じレベルであった (図 3)。一方、(Val33Met), (Gly38Arg) 発現細胞は ZIP8 WT 発現細胞より高い Mn 取り込み効率を示した。このモデルにおける Val33 および Gly38 は N 末端細胞外ドメインに、Ser335 および Ile340 は TMD5 に位置することが予測された。ZIP8 の TMD5 に位置することが予測される場所の変異 (Ser335, Ile340) が Mn の輸送能に重要な役割を果たすことが示唆された。

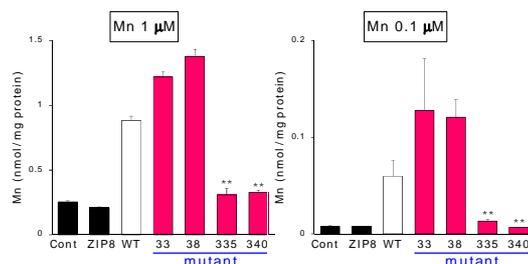


図3. ZIP8変異体を安定発現したZIP8DT40細胞におけるMn取り込み効率

2. ゲノムワイド関連解析 GWAS による疾患と ZIP8 の関係

臨床報告に加えて近年、GWAS プロジェクトにより、統合失調症、高血圧、肥満、HDL コレステロールレベルなどの疾患や症状と ZIP8 の一塩基多型 (SNP) との関連が報告されている。これらの疾患や症状と関連する *SLC39A8* 遺伝子の SNP (rs13107325) はミスセンス変異 (Ala391Thr) であり、血中 Mn レベルの低下にも関与していることが報告されている。そこで、ZIP8 を欠損した ZIP8 DT40 細胞に、ヒト ZIP8 (hZIP8) の野生型および A391T 変異体を導入し、安定発現細胞を作製し、Mn、Cd 輸送活性を解析した。(A391T) 発現細胞における Mn、Cd の取込みは野生型 hZIP8 発現細胞と比べて、著しい Mn 取り込み効率の低下は示さなかった。A391 は TMD7 の近傍に位置すると予測される (図 4)。この SNP を持つヒトの血中 Mn 濃度は、10~20% しか低下しないことが報告されており、A391T 変異がなぜ多様な疾患に関与するのか、今後の検討が必要である。また、私たちは、Zn しか輸送しない多くの ZIP は、Zn 結合サイトとして TMD5 に HHXPHE モチーフを有するが、Zn 以外に Mn、Cd も輸送可能な ZIP8、ZIP14 は HEXPHE となっている (図 4) ことに着目し、H-H ペアが Zn のみ、E-H ペアが Zn だけでなく Mn、Cd にも親和性を示すのではないかと予測した。そこで、ZIP8 DT40 細胞を用いて野生型 (E343)、変異型 (E343H) (E343A) 発現細胞を作成し、Mn、Cd 取り込み効率を比較した結果、E343A 変異だけでなく、H-H ペアを生じる E343H 変異によっても Mn、Cd の取込みが著しく低下した。この結果は、ZIP8 の TMD5 の E-H ペアが Mn、Cd の輸送活性を与えている可能性を示唆している。この理由を明らかにするためには ZIP8 の立体構造を明らかにする必要がある。ZIP8 の立体構造は解明されていないため、疾患と関わる ZIP8 の変異や Mn 輸送に重要であるアミノ酸 E343 が H になることでどのような構造変化を起こすか不明である。これらの構造予測の検討を開始した。

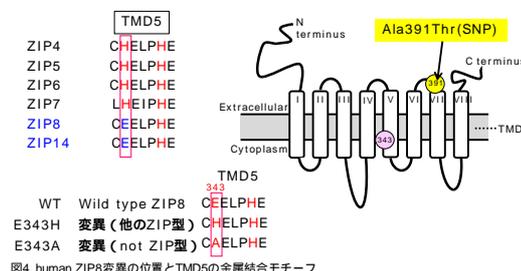


図4. human ZIP8変異の位置とTMD5の金属結合モチーフ

(3) In vivo イメージングを活用したマウス腎臓におけるカドミウムおよびシスプラチン毒性発現機構の解明

有害金属 (Cd) や金属 (Pt) 含有薬物の引き起こす腎障害機構を解明するために、実験動物を用いて、元素イメージングの手法を活用し Cd や Pt などの集積部位を特定し腎障害マーカーの

発現部位との比較を行い、様々な腎障害誘発金属および薬物の腎障害発現機構の解明を目指している。Cd および Pt 含有薬物であるシスプラチンを投与したマウスを用いて、Laser Ablation-ICP-MS (LA-ICP-MS)を用いて元素イメージングを行い、同じ組織切片を用いて腎障害マーカーや腎臓部位マーカーによる免疫染色を行い、これらの分布を重ね合わせることで、毒性の発現と金属局在関係を詳細に明らかにする。

1. CdCl₂ 飲水投与によるマウス腎臓における金属分布

C57Bl/6 マウスに 0, 20, 50 ppm の Cd を 4 ヶ月間摂取させ、Cd 濃度と分布の測定、及び、腎障害マーカーの免疫染色を行った。その結果、腎臓中 Cd 濃度は Cd 飲水 50 ppm 曝露群における腎臓中 Cd 濃度は 50-70 ppm であり、腎障害発症の臨界濃度とされる 200 ppm の約 1/4 で、腎臓の HE 染色により明確な腎細胞死は認められなかった。また、LA-ICP-MS による元素イメージングにより、Cd の分布を調べた結果、Cd は腎髄質側ではなく、腎皮質への分布を示した。また、Fe,

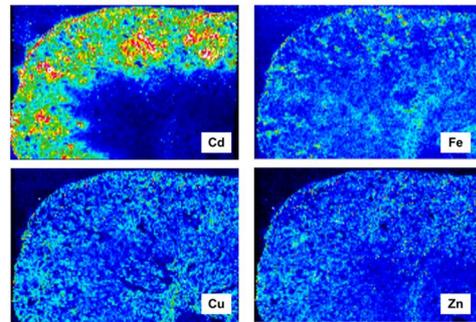


図5. C57Bl/6系マウスにCdを4ヶ月間摂取させた後の腎臓中 Cd, Fe, Cu, Znのイメージング (分布)

Cu, Zn の必須金属の元素イメージングも行ったが、分布についての可視化は可能となったが(図5) これらの3元素の定量化はまだ十分ではなく、今後の課題として残った。また、元素イメージングに使用する機器として LA-ICP-MS を用いた検討を開始しているが、生命金属によっては良好なデータが得られない場合、放射線医学総合研究所の microPIXE や理化学研究所の SPring8 を用いたイメージングも考えている。予備検討として SPring8 を用いて Cd を投与したマウスの腎臓の凍結切片を用いて Cd 分布については検討し、良好な結果を得ている。

Cd-metallothionein(Cd-MT)複合体を直接動物に投与して短期間で腎障害を起こすモデルを用いて、新たな腎障害マーカーやCdの局在性を解析し、元素イメージングによるCdの分布、および腎障害に関する指標の経時変化を解析した。ICR 雌マウスに Cd-MT (0.6 mgCd/kg) を皮下投与し、腎臓における Cd 分布を LA-ICP-MS により調べた。Cd-MT 投与後 3~8 時間では、Cd は皮質の辺縁部から皮質

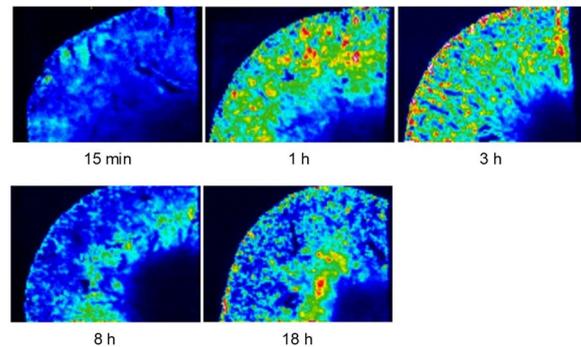


図6. Cd-MT投与後の腎臓中Cd分布の経過時間の変化(LA-ICP-MS)、皮下投与

全体に分布していたが、18 時間から 3 日後では髄質に近い S3 領域が豊富な領域にも分布していた(図6)。今後この実験モデルを用いて Cd による腎障害の特徴であるファンコニー症候群発現メカニズムを解析するため、リン、Ca 再吸収障害発症機構を明らかにしていきたい。

(4) シスプラチンの近位尿細管 S3 領域特異的障害機構の解析

シスプラチン(CDDP)は近位尿細管のS3領域を強く障害することが報告されているが、その機構についてはよくわかっていない。CDDP に対する S3 領域の高感受性の原因を明らかにするために、マウス近位尿細管 S1, S2, S3 領域由来不死化細胞(S1, S2, S3 細胞)を使用した。これまでの検討により、S3 細胞は CDDP に対して高い感受性を示すこと、その原因として CDDP 曝露により S3 細胞では活性酸素種(ROS)量が顕著に増加すること、フェロトーシスが関与する可能性を報告した。今年度はさらに S3 細胞の CDDP に対する脆弱性に関わる機序を検討した。その結果、細胞内遊離 Fe²⁺量は、S3 細胞で高い値を示し、CDDP 添加によって Fe²⁺量は S3 細胞において顕著に増加した。また、CDDP 曝露後の過酸化脂質量は、S3 細胞において著しく高いことが明らかとなった。また、過酸化脂質を還元するグルタチオンペルオキシダーゼ 4(GPX4)の発現量は、CDDP 曝露により S3 細胞においてのみ減少した。フェロトーシス阻害剤 Ferrostatin-1 によって CDDP による細胞死が抑制されたことから、鉄依存的な脂質酸化反応を伴う細胞死であるフェロトーシスが、S3 細胞の CDDP 高感受性に一部関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 H. Fujishiro, M. Sumino, D. Sumi, H. Umemoto, K. Tsuneyama, T. Matsukawa, K. Yokoyama, S. Himeno	4. 巻 47(12)
2. 論文標題 Spatial localization of cadmium and metallothionein in the kidneys of mice at the early phase of cadmium accumulation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Toxicol. Sci.	6. 最初と最後の頁 507-517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.47.507.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 H. Fujishiro, S. Miyamoto, D. Sumi, T. Kambe, S. Himeno	4. 巻 616
2. 論文標題 Effects of individual amino acid mutations of zinc transporter ZIP8 on manganese- and cadmium-transporting activity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 6-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.05.068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujishiro Hitomi, Taguchi Hiroki, Hamao Satoko, Sumi Daigo, Himeno Seiichiro	4. 巻 75
2. 論文標題 Comparisons of segment-specific toxicity of platinum-based agents and cadmium using S1, S2, and S3 cells derived from mouse kidney proximal tubules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology in Vitro	6. 最初と最後の頁 105179 ~ 105179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tiv.2021.105179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Homma-Takeda Shino, Fujishiro Hitomi, Tanaka Izumi, Yakumaru Haruko, Ayama Kyoko, Uehara Akihiro, Oikawa Masakazu, Himeno Seiichiro, Ishihara Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Single-Cell Imaging for Studies of Renal Uranium Transport and Intracellular Behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Minerals	6. 最初と最後の頁 191 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/min11020191	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujishiro Hitomi, Kambe Taiho	4. 巻 148
2. 論文標題 Manganese transport in mammals by zinc transporter family proteins, ZNT and ZIP	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 125 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.10.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 姫野 誠一郎, 藤代 瞳	4. 巻 141(5)
2. 論文標題 マンガン, カドミウムの必須性・毒性を左右する亜鉛輸送体の役割	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 695-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujishiro Hitomi, Yamamoto Hazuki, Otera Nobuki, Oka Nanae, Jinno Mei, Himeno Seiichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 In Vitro Evaluation of the Effects of Cadmium on Endocytic Uptakes of Proteins into Cultured Proximal Tubule Epithelial Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxics	6. 最初と最後の頁 24 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxics8020024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Homma-Takeda Shino, Fujishiro Hitomi, Tanaka Izumi, Yakumar Haruko, Ayama Kyoko, Uehara Akihiro, Oikawa Masakazu, Himeno Seiichiro, Ishihara Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Single-Cell Imaging for Studies of Renal Uranium Transport and Intracellular Behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Minerals	6. 最初と最後の頁 191 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/min11020191	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujishiro Hitomi、Hamao Satoko、Isawa Misaki、Himeno Seiichiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Segment-specific and direction-dependent transport of cadmium and manganese in immortalized S1, S2, and S3 cells derived from mouse kidney proximal tubules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 611 ~ 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.44.611	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujishiro Hitomi、Himeno Seiichiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Gene expression profiles of immortalized S1, S2, and S3 cells derived from each segment of mouse kidney proximal tubules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 117 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/fts.6.117	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Himeno Seiichiro、Sumi Daigo、Fujishiro Hitomi	4. 巻 35
2. 論文標題 Toxicometallomics of Cadmium, Manganese and Arsenic with Special Reference to the Roles of Metal Transporters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicological Research	6. 最初と最後の頁 311 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5487/TR.2019.35.4.311	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujishiro Hitomi、Himeno Seiichiro	4. 巻 42
2. 論文標題 New Insights into the Roles of ZIP8, a Cadmium and Manganese Transporter, and Its Relation to Human Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00637	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計36件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 ○Hitomi Fujihiro, Seiichiro Himeno.
2. 発表標題 Alterations in renal cadmium distribution and phosphate reabsorption by the administration of cadmium-metallothionein in mice.
3. 学会等名 The 8th International Symposium on Metallomics (ISM-8) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○藤代瞳
2. 発表標題 腎臓の部位特異的な微量元素輸送機構の解明.
3. 学会等名 第33回日本微量元素学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○藤代瞳
2. 発表標題 亜鉛トランスポーターZIP8のアミノ酸変異がマンガンおよびカドミウム輸送活性に与える影響
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○Hitomi Fujishiro.
2. 発表標題 A new and old question, how does cadmium cause kidney injuries.
3. 学会等名 10th Asian Biological Inorganic Chemistry (AsBIC10) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○Hitomi Fujishiro
2. 発表標題 Roles of cadmium distribution and metallothionein in cadmium-induced renal injury.
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤代瞳, 松本可南子, 竹内久美子, 姫野誠一郎, 角大悟
2. 発表標題 カドミウム腎障害によるリン、カルシウム再吸収障害モデルの構築
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○Shino Homma-Takeda, Hitomi Fujishiro, Izumi Tanaka, Haruko Yakumaru, Kyoko Ayama, Akihiro Uehara, Masakazu Oikawa, Oki Sekizawa, Kiyofumi Nitta, Seiichiro Himeno, and Hiroshi Ishihara
2. 発表標題 腎尿管領域由来S3細胞における細胞内ウラン分布解析
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○田口央基、藤代瞳、姫野誠一郎、角大悟
2. 発表標題 シスプラチンに対する近位尿管S3領域の高感受性に関与する抗酸化システム
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口 央基、藤代瞳、姫野誠一郎、角大悟.
2. 発表標題 近位尿細管S3領域由来細胞に対するシスプラチン、パラコート、Erastinの細胞毒性発現機構の比較
3. 学会等名 フォーラム2022衛生薬学・環境衛生
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○石崎友香、藤代瞳、松本可南子、竹内久美子、姫野誠一郎、角大悟.
2. 発表標題 カドミウム-メタロチオネイン複合体投与腎障害モデルマウスにおけるCa, Pi再吸収障害
3. 学会等名 日本薬学会第123年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ○仲松美咲、藤代瞳、松本可南子、川上隆茂、姫野誠一郎、角大悟.
2. 発表標題 メタロチオネイン欠損マウスへの塩化カドミウム投与時の尿中リン、カルシウム排泄の亢進
3. 学会等名 日本薬学会第123年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田口央基、藤代瞳、冨塚祐希、桑田浩、原俊太郎、姫野誠一郎、角大悟、
2. 発表標題 近位尿細管領域由来細胞を用いたシスプラチンによる細胞傷害メカニズムの解明
3. 学会等名 日本薬学会第123年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 日裏晃大、佐藤友理、田口央基、竹内久美子、藤代瞳、角大悟
2. 発表標題 GSH分解酵素CHAC1による亜ヒ酸毒性の増強作用の解析
3. 学会等名 日本薬学会第123年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤代瞳
2. 発表標題 シスプラチンの近位尿管領域特異的毒性発現とその機序の検討
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口央基、藤代瞳、姫野誠一郎、角大悟
2. 発表標題 シスプラチン曝露による近位尿管S3領域の不可逆毒性発現機構の検討
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高岡理奈、藤代瞳、松本可南子、久保田章乃、松川岳久、横山和仁、竹内久美子、姫野誠一郎、角大悟
2. 発表標題 腎臓におけるカドミウム動態解析とその毒性発現機構
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口央基, 藤代瞳, 姫野誠一郎, 角大悟
2. 発表標題 シスプラチン曝露による近位尿細管S3領域の毒性発現機構の検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口央基, 藤代瞳, 姫野誠一郎, 角大悟
2. 発表標題 近位尿細管S3領域のシスプラチンによる不可逆毒性発現機構の解析
3. 学会等名 フォーラム2021: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤代瞳, 田口央基, 神戸大朋, 姫野誠一郎, 角大悟
2. 発表標題 亜鉛輸送体ZIP8の金属結合モチーフがMn輸送に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第32回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口央基, 藤代瞳, 姫野誠一郎, 角大悟
2. 発表標題 近位尿細管S3領域のシスプラチンによる毒性発現機構の解析
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石崎友香, 藤代瞳, 松川岳久, 横山和仁, 姫野 誠一郎, 角 大悟
2. 発表標題 カドミウム-メタロチオネイン複合体投与腎障害モデルの検討
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村はるか, 藤代瞳, 松川岳久, 横山和仁, 姫野誠一郎, 角大悟
2. 発表標題 長期カドミウム曝露によるカドミウムの分布と腎機能の経時的変化
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤川真美, 増富由姫, 藤代瞳, 姫野誠一郎, 角大悟
2. 発表標題 ヒト腎臓近位尿管由来不死化細胞を用いた再吸収障害機構の検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. FUJISHIRO
2. 発表標題 Dysfunction of manganese metabolism due to mutations of zinc transporter ZIP8.
3. 学会等名 The Pharmaceutical Society of Korea 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤代瞳、神戸大朋
2. 発表標題 亜鉛輸送体ZIP8の変異による全身性マンガン恒常性調節異常
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤代瞳、宮本幸来、神戸大朋、姫野 誠一郎
2. 発表標題 ヒトZIP8の様々な疾患と関連するSNPのMn輸送への影響と金属特異的輸送モチーフの解析
3. 学会等名 生命金属に関する合同年会2020 (ConMetal2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口央基、仲宗根浩気、藤代瞳、角大悟、姫野誠一郎
2. 発表標題 白金錯化合物の近位尿細管部位特異的毒性の比較
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤代瞳、姫野誠郎
2. 発表標題 亜鉛輸送体ZIP8の変異によるマンガン代謝異常
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口央基、藤代瞳、姫野誠一郎、角大悟
2. 発表標題 白金製剤の近位尿細管S3領域特異的脆弱性の検討
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤代瞳、松本可南子、竹森千紗、松川岳久、姫野誠一郎
2. 発表標題 カドミウム - メタロチオネイン投与による腎障害モデルの再検討
3. 学会等名 第31回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤代瞳、角野心晴、松川岳久、横山和仁、姫野誠一郎
2. 発表標題 LA-ICP-MSを用いた腎臓中カドミウム集積部位の解析とKim-1発現部位の比較
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増富由姫、大寺信輝、岡奈々恵、神野芽衣、藤代瞳、姫野誠一郎
2. 発表標題 低濃度のカドミウム曝露に鋭敏に応答する近位尿細管細胞バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitomi Fujishiro and Seiichiro Himeno
2. 発表標題 Analysis of various renal injury biomarkers using in vitro evaluation system
3. 学会等名 ICT2019 (第15回国際毒性学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩佐由貴美、藤代瞳、姫野誠一郎
2. 発表標題 近位尿細管由来培養細胞のカドミウム感受性の種差とその要因
3. 学会等名 フォーラム2019：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitomi Fujishiro, Taiho Kambe, Seiichiro Himeno
2. 発表標題 The effects of single mutations in human ZIP8 on the transport abilities for manganese and cadmium
3. 学会等名 6th Meeting of International Society for Zinc Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤代瞳、宮崎寿和、姫野誠一郎、神戸大朋
2. 発表標題 DT40細胞を用いた亜鉛輸送体ZIP8の単一変異によるマンガン輸送への影響
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 S. Himeno, H. Fujishiro, D. Sumi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Elsevier (Eds. Nordberg, G. and Costa, M.)	5. 総ページ数 1011
3. 書名 Chapter 6: Bismuth. in “Handbook on the Toxicology of Metals, Volume II. Fifth Edition”	

1. 著者名 S. Himeno, H. Fujishiro, D. Sumi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 1011
3. 書名 Handbook on the Toxicology of Metals, Volume II. Fifth Edition	

1. 著者名 藤代瞳、姫野誠一郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス出版	5. 総ページ数 564
3. 書名 生命金属ダイナミクス：生体内における金属の挙動と制御	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>徳島文理大学薬学部薬物治療学研究室HP http://p.bunri-u.ac.jp/lab10/index.html 生命金属科学 (IBmS) https://bio-metal.org/ 徳島文理大学薬学部衛生化学講座HP http://p.bunri-u.ac.jp/lab10/index.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	姫野 誠一郎 (Himeno Seiichiro) (20181117)	昭和大学・薬学部・客員教授 (32622)	
研究協力者	松川 岳久 (Matsukawa Takehisa) (60453586)	順天堂大学・薬学部・教授 (32620)	
研究協力者	角 大悟 (Sumi Daigo) (30400683)	徳島文理大学・薬学部・教授 (36102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関