

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究（B）（一般）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390127

研究課題名（和文）重金属類による免疫応答攪乱作用に関する研究

研究課題名（英文） Effects of heavy metals on immunological functions

研究代表者

姫野 誠一郎（HIMENO SEIICHIRO）

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：20181117

研究成果の概要（和文）： 重金属によって免疫応答がどのように変化するか、逆に免疫反応は重金属毒性にどのような影響を及ぼすか検討した。ヒ素曝露によって肥満細胞からのヒスタミン遊離の低下、マクロファージの NO 産生の抑制、腫瘍免疫の抑制が起こることを見出した。一方、脳病変に伴って上昇する IL-6 などの炎症性サイトカインは、金属輸送体の発現を上昇させ、神経毒性を持つマンガンの神経細胞への蓄積を促進することが明らかになった。

研究成果の概要（英文）： We studied the effects of heavy metals on immunological functions as well as the effects of cytokines on toxicity of metals. Exposure to arsenic caused the decreases of histamine release from mast cells, NO production from macrophages, and tumoricidal activities of natural killer cells. On the other hand, inflammatory cytokines such as IL-6 enhanced the expression of metal transporters, resulting in the increased accumulation of neurotoxic metals such as manganese.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2011年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2012年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：重金属、毒性、免疫毒性、ヒ素、サイトカイン、マンガン

### 1. 研究開始当初の背景

一般に、生体外から侵入する異物、特に化学物質に対する防御系は、下記のように分類することができる。

- (1) 異物を速やかに細胞から排除する。
- (2) 排除できなかった異物を細胞内で無毒化する。
- (3) 異物によって惹起される生体反応を抑制する。
- (4) 生じた障害を速やかに修復する。
- (5) 修復できない障害を起こした細胞をアポトーシスによって消去する。

重金属類に対する生体防御系の研究にお

いて、(3)のステップにおいて重要な役割を果たすメタロチオネインの研究や、(5)のアポトーシスの機構などは詳細に検討されてきた。本申請者らは、これまで(1)の機構に関与する金属トランスポーターの役割を検討してきた。しかし、重金属類に対する生体防御系を総合的に理解し、金属中毒の予防に貢献するためには、免疫応答を含む生体反応の調整機構（ステップ(3)、(4)）が重金属曝露によってどのように変化するか、また、免疫応答の変化が重金属類による健康障害をどのように修飾するかを明らかにする必要がある。

免疫応答は、生体外からの異物、特に微生物

物に対する生体防御システムとして進化してきた。免疫応答においては、しばしば防御反応が過剰に起こり、炎症反応として逆に様々な健康障害を引き起こす。近年、微生物のみならず、老化したタンパク質、高血糖や酸化によって修飾されたタンパク質やリポ蛋白質も異物と見なされて免疫系が過剰に反応し、動脈硬化など様々な生活習慣病の発症や進展に関わっていることが明らかになっている。しかし、重金属類による健康障害の発症、進展に、免疫系の過剰反応、あるいは免疫応答の抑制がどのように関わっているのかについて、系統的に検討した研究はほとんどない。一方、大気汚染が花粉症などのアレルギー反応に及ぼす影響は詳細に検討されているが、重金属類による環境汚染が感染免疫や腫瘍免疫に及ぼす影響については、これまでほとんど検討されていない。

本申請者は、これまで重金属類が免疫応答に及ぼす影響を予備的に検討してきた。その過程で、様々な重金属を実験動物に投与した際、いずれの金属を投与した際にもサイトカインのうちの interleukin-6 (IL-6) が特異的に誘導されることを見出している。しかし、その機構や、重金属による中毒症状発現における役割は未解明である。また、細菌やウイルス感染に対する自然免疫として重要な役割を果たすマクロファージの活性化を指標に、重金属類の影響を検討してきたが、lipopolysaccharide (LPS)によるマクロファージの活性化が、ヒ素の同時添加によって顕著に抑制されることを見出している。しかし、その機構や、感染応答における意義もまだよくわかっていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、様々な重金属類によって免疫応答が過剰に活性化、あるいは抑制される機構を検討することにより、重金属類による健康障害の発症、進展に免疫応答の変化・攪乱がどのように関与しているのかについて検討する。さらに重金属類による環境汚染によって、アレルギーの増加のみならず、感染等に対する免疫抵抗性が抑制されている可能性についても検討する。

免疫応答は複雑なネットワークを構成しており、重金属類による免疫システム全体への影響を短期間に解明するのは困難である。本研究では、下記の3点に集中して重金属類が免疫応答に及ぼす影響を検討する。

- (1) 金属によるサイトカイン、特に IL-6 の誘導の機構を明らかにし、金属毒性発現における IL-6 誘導の意義を明らかにする。
- (2) 細菌やウイルス感染に対するマクロファージの応答性が重金属類への曝露によってどのように変化するか、その機構を解明し、感染防御機構に及ぼす重金属汚染の相互作用

用を明らかにする。

- (3) マスト細胞の持つ多機能性に注目し、重金属類がマスト細胞に及ぼす影響、および、マスト細胞の機能変化が重金属類による健康障害の発症・進展に果たす役割を検討する。
- (4) 腫瘍免疫において、T細胞とナチュラルキラー (NK) 細胞が重要な役割を果たす。ヒ素が腫瘍免疫を抑制するのではないかと、との仮説に基づき、NK細胞とT細胞の機能に対するヒ素の影響を明らかにする。
- (5) ヒ素汚染地域住民から採取した血液試料を用い、炎症のマーカーとなる指標に変化が生じているかどうかを検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 金属による IL-6 誘導と金属毒性

様々な金属をマウスに投与した時に、どの臓器が IL-6 を産生しているのかを確認するため、各組織から RNA を抽出し、IL-6 等のサイトカインの mRNA レベルの経時変化を比較検討する。さらに、神経細胞における Mn 蓄積とサイトカインとの関係を明らかにするため、SH-SY5Y 細胞における Mn 輸送機構を明らかにするとともに、IL-6 などのサイトカインによって Mn 蓄積がどのように変化するかを検討する。

(2) マクロファージの機能に対する攪乱作用  
マウス腹腔マクロファージや Raw264.7 細胞を用い、TLR4、TLR3 のアゴニストの作用が重金属類の同時添加によってどのような影響を受けるかを検討する。TLR4 アゴニストである LPS と金属の相互作用の原因を追及するため、iNOS の転写効率、および、その転写因子である NF- $\kappa$ B、STAT3 の活性化、さらには STAT3 の上流にある interferon- $\alpha/\beta$  (IFN- $\alpha/\beta$ ) の活性化を調べる。マクロファージの活性化能として、NO 産生のみならず、種々のサイトカイン産生能に及ぼす影響についても同様に検討する。また、TLR3 のアゴニストである Poly(I:C)を用いて、同様の検討を行う。

### (3) マスト細胞に対する重金属類の影響

マスト細胞のモデルとなる RBL-2H3 細胞を様々な重金属類に曝露した後、抗原・抗体、Ca イオノフォア、thapsigargin などで刺激して脱顆粒を誘発し、ヒスタミン放出、SOCE (store-operated Ca entry) による Ca 流入の変化など、脱顆粒に関わるシグナル伝達系に対する影響を検討する。また、DNA microarray を援用して遺伝子発現の網羅的な解析を行う。RBL-2H3 細胞の Cd と Mn に対する感受性、蓄積性を検討する。

### (4) 腫瘍免疫に対する重金属の影響

ヒト NK92 細胞に垂ヒ素を作用させた際の granzymeB、perforin、各種レセプターの発現を調べるとともに、標的細胞に対する殺細胞活性がヒ素曝露によって変化するかどうかを

検討する。また、T細胞をヒ素に曝露した際のサイトカイン産生能を網羅的に検討する。(5) バングラデシュなどアジアでのヒ素汚染地域から得た血清サンプルにおけるCRPなど炎症のマーカーを測定し、毛髪中ヒ素濃度などのヒ素の曝露レベルの指標との関係を明らかにする。

#### 4. 研究成果

(1) マウスにMnCl<sub>2</sub>を投与すると、肝障害を起こすことなく血中IL-6濃度が顕著に上昇することをすでに見出している。様々な細胞株にMnを作用させたところ、ヒト表皮角化HaCaT細胞の培地に、MnCl<sub>2</sub>を添加した際にIL-6 mRNAレベルが顕著に上昇し、培地中へのIL-6タンパク質遊離量も上昇した。したがって、MnによるIL-6誘導は細胞レベルでも起こることが確認できた。

Mn中毒によってパーキンソン病様症状が惹起されることが知られているが、神経細胞へのMn取り込み機構はよくわかっていない。ドパミン産生細胞であるヒト由来SH-SY5Y細胞におけるMn取り込み機構を検討した結果、2価鉄輸送体のDMT1に加えて、亜鉛輸送体のZIP14が関与していることを見出した。

パーキンソン病などの脳病変においてIL-6などの炎症性サイトカインが重要な役割を果たすことが知られている。そこで、SH-SY5Y細胞にIL-6を作用させたところ、ZIP8、ZIP14などの亜鉛輸送体の発現が上昇し、Mnの蓄積が上昇した。IL-6とMnが神経毒性の増強に相乗的な作用を示す可能性が示唆された。さらに、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ でも同様の発現誘導が起こることを確認した。

神経細胞以外の細胞においても同様の現象が観察されるか検討したところ、消化管や肝臓、腎臓由来細胞においてもサイトカインによるZIP8、ZIP14の発現誘導が認められた。したがって、炎症反応によって金属の体内動態が変化する際、金属輸送体の発現変化が関与している可能性が示唆された。

(2) マウスのマクロファージ由来のRaw254.7細胞を用いて、LPSによるマクロファージ活性化に対する亜ヒ酸同時添加の影響を調べたところ、NO産生量が亜ヒ酸濃度依存的に抑制された。NO産生酵素であるiNOSの発現も抑制されたので、転写因子であるNF- $\kappa$ B、STAT3の転写活性化を調べたところ、STAT3の活性化が抑制されていた。STAT3活性化に関与するIFN- $\alpha/\beta$ の発現も減少していた。また、ウイルス感染のモデルとなるPoly(I:C)の添加時にも同様の現象を見出したことから、亜ヒ酸が細菌やウイルスに感染した際の免疫応答を攪乱する可能性が示唆された。

(3) マスト細胞のモデルとなるRBL-2H3細胞に対する亜ヒ酸曝露の影響を検討した結果、

低濃度の亜ヒ酸を培地に2~4週間添加し続けると、脱顆粒が抑制され、同時にS100A8/A9とGranzyme Bの発現が上昇することを見出した。また、S100A9の発現上昇にはストレス応答性転写因子Nrf2が関与していることを見出した。

1  $\mu$ M前後の低濃度の亜ヒ酸に4週間曝露したRBL-2H3細胞では、ヒスタミン遊離が低下する。その機構として、抗原抗体刺激後の細胞内Ca濃度の上昇が亜ヒ酸曝露によって抑制されていること、Caイオノフォアによるヒスタミン遊離は亜ヒ酸の影響を受けないことを見出した。マスト細胞へのCa流入に関与するstore operated Ca entryを調べたところ、亜ヒ酸処理によって細胞外からのCa流入が抑制されていた。細胞外からのCa流入はOrailというCaチャンネルが関与するがその発現に変化はなかった。一方、TRPCファミリーのうち、TRPC5の発現が亜ヒ酸処理によって低下していた。このことが亜ヒ酸によるヒスタミン遊離の抑制の原因となっている可能性が示唆された。

また、RBL-2H3細胞は、他のラット由来細胞に比べて著しくMnとCdに対する感受性が高いことを見出した。その原因を探ったところ、MnとCdの蓄積性が非常に高いことがわかった。また、これらの金属の排泄に差はないが取り込み効率が高かったことから、金属の取り込みに関わる輸送体遺伝子の発現を調べたところ、CdとMnに親和性を持つZIP8の発現が高かった。さらにRBL-2H3細胞からCd耐性細胞、Mn耐性細胞をそれぞれ樹立し、性質を調べたところ、両細胞株はともにCdとMnに交叉耐性を示し、両金属の蓄積量が減少していた。そこで、金属輸送体の発現を調べたところ、ZIP8の発現が共通して低下していることがわかった。

(4) ヒ素は皮膚、肝臓、膀胱、肺などの多臓器に癌を起こすので、腫瘍免疫を低下させている可能性がある。そこで、腫瘍免疫に重要な役割を果たすNK細胞の機能に対する亜ヒ酸の影響を検討した。ヒトNK92細胞をIL-2で刺激すると、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ などのサイトカイン産生、標的となる癌細胞やウイルス感染細胞を認識する受容体(NKp46)の発現、標的細胞を殺すためのperforin、granzyme Bの発現が上昇したが、亜ヒ酸への曝露によっていずれも抑制された。ヒ素はNK細胞の機能を抑制することにより、腫瘍免疫や感染抵抗性を低下させる可能性が示唆された。さらに、標的細胞に対する殺細胞活性を比較したところ、ヒ素への曝露によってNK細胞の殺細胞活性は明らかに低下した。

一方、ヒトT細胞のJurkat細胞にヒ素を作用させるとIL-8の発現が上昇することをmRNAレベル、タンパク質レベルで明らかにした。また、この作用機序として、p38MAPK

のリン酸化がヒ素によって活性化されている可能性を見出した。IL-8 はがん細胞の増殖や血管新生を促進することが知られており、ヒ素と IL-8 との関係をさらに検討する必要がある。

(5) バングラデシュのヒ素汚染地域住民の毛髪、爪、尿中の As 濃度の相互の相関性を調べた結果、毛髪のみならず、爪の As 濃度がヒ素汚染の指標として有用である可能性を見出した。バングラデシュに加えてカンボジアのヒ素汚染地域での人体試料収集が可能になったので、尿、毛髪、爪などの試料を収集した。

バングラデシュのヒ素汚染地域で採取した血液試料中の炎症性タンパク質 (CRP, S100A8/A9) とヒ素の曝露レベルとの相関を調べた結果、ヒ素の曝露レベルと CRP に有意な相関が認められた。今後、サイトカインレベルについて検討する必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Karim, M. R., Rahman, M., Islam, K., Mamun, A. A., Hossain, H., Hossain, E., Aziz, A., Yeasmin, F., Agarwal, S., Saud, Z. A., Nikkon, F., Hossain, M., Mandal, A., Jenkins, R. O., Haris, P. I., Miyataka, H., Himeno, S., and Hossain, K. Increases in oxidized low density lipoprotein and other inflammatory and adhesion molecules with a concomitant decrease in high density lipoprotein in the individuals exposed to arsenic in Bangladesh. *Toxicol. Sci.* 査読有、2013、(in press)
- ② Sumi, D., Abe, K., Himeno, S. Arsenite retards the cardiac differentiation of rat cardiac myoblast H9c2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、2013、(in press)  
DOI : 10.1016/j.bbrc.2013.05.069
- ③ Fujishiro, H., Ohashi, T., Takuma, M., Himeno, S. Suppression of ZIP8 expression is a common feature of cadmium-resistant and manganese-resistant RBL-2H3 cells. *Metallomics* 査読有、5、2013、437-444.  
DOI: 10.1039/C3MT00003F
- ④ Sumi, D., Shimizu Y., Himeno S. Involvement of Nrf2 activation in the upregulation of S100A9 by exposure to inorganic arsenite. *Int. J. Mol. Med.* 査読有、31(1)、2013、259-264  
DOI : 10.3892/ijmm.2012.1185
- ⑤ Mita, M., Satoh, M., Shimada, A., Azuma, S., Himeno, S., Hara, S. Metallothionein deficiency exacerbates chronic inflammation associated with carcinogenesis in stomach of mice infected with *Helicobacter pylori*. *J. Toxicol. Sci.* 査読有、37(6)、2012、1261-1265.  
DOI : 10.2131/jts.37.1261
- ⑥ Fujishiro, H., Yano, Y., Takada, Y., Tanihara, M., Himeno, S. Roles of ZIP8, ZIP14, and DMT1 in transport of cadmium and manganese in mouse kidney proximal tubule cells. *Metallomics* 査読有、4(7)、2012、700-708.  
DOI : 10.1039/C2MT20024D
- ⑦ Sumi, D., Sasaki, T., Miyataka, H., Himeno, S. (2011) Rat H9c2 cardiac myocytes are sensitive to arsenite due to a modest activation of transcription factor Nrf2. *Arch. Toxicol.* 査読有、2011、85(12):1509-1516.  
DOI : 10.1007/s00204-011-0700-7
- ⑧ Sumi, D., Fukushima, K., Miyataka, H., Himeno, S. (2011) Alternative splicing variants of human arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、2011、415(1), 48-53.  
DOI : 10.1016/j.bbrc.2011.10.008
- ⑨ Islam, K., Haque, A., Karim, M. R., Fajol, A., Hossain, E., Salam, K. A., Ali, N., Saud, Z. A., Rahman, M., Rahman, M., Sultana, P., Hossain, M., Akhand, A.A., Mandal, A., Miyataka, H., Himeno, S., Hossain, K. (2011) Dose-response relationship between arsenic exposure and the serum enzymes for liver function tests in the individuals exposed to arsenic: a cross sectional study in Bangladesh. *Environ. Health* 査読有、2011、10(1), 64, 1-11.  
DOI : 10.1186/1476-069X-10-64
- ⑩ Fujishiro, H., Doi, M., Enomoto, S., Himeno, S. High sensitivity of RBL-2H3 cells to cadmium and manganese: an implication of the role of ZIP8. *Metallomics* 査読有、2011、3(7), 710-718.  
DOI : 10.1039/c1mt00020a
- ⑪ Fujishiro, H., Kubota, K., Inoue, D., Inoue, A., Yanagiya, T., Enomoto, S., Himeno, S. Cross-resistance of cadmium-resistant cells to manganese is associated with reduced accumulation of both cadmium and

- manganese. *Toxicology* 査読有、280(3)、2011、118-125.  
DOI : 10.1016/j.tox.2010.12.002
- ⑫ Shimizu, Y., Fujishiro, H., Matsumoto, K., Sumi, D., Satoh, M., Himeno, S. Chronic exposure to arsenite induces S100A8 and S100A9 expression in rat RBL-2H3 mast cells. *J. Toxicol. Sci.* 査読有、36(1)、2011、135-139.  
DOI : 10.2131/jts.36.135
- ⑬ Karim, M. R., Salam, K. A., Hossain, E., Islam, K., Ali, N., Haque, A., Saud, Z. A., Yeasmin, T., Hossain, M., Miyataka, H., Himeno, S., Hossain, K. Interaction between chronic arsenic exposure via drinking water and plasma lactate dehydrogenase activity. *Sci. Total Environ.* 査読有、409(2)、2010、278-283.  
DOI : 10.1016/j.scitotenv.2010.10.001.
- ⑭ Matsumoto, K., Fujishiro, H., Satoh, M., Himeno, S. DNA microarray analysis of the liver of mice treated with cobalt chloride. *J. Toxicol. Sci.* 査読有、35(6)、2010、935-939.  
DOI : 10.2131/jts.35.935
- ⑮ Ali, N., Hoque, M. A., Haque, A., Salam, K. A., Karim, M. R., Rahman, A., Islam, K., Saud, Z. A., Khalek, M. A., Akhand, A. A., Hossain, M., Mandal, A., Karim, M. R., Miyataka, H., Himeno, S., Hossain, K. Association between arsenic exposure and plasma cholinesterase activity: a population based study in Bangladesh. *Environ. Health*, 査読有、9(1)、2010、36、1-9.  
DOI : 10.1186/1476-069X-9-36.
- [学会発表] (計 32 件)
- ① ○姫野誠一郎, 土肥美和子, 藤代瞳. 肥満細胞が示すカドミウム、マンガン高感受性の機構. 第 80 回日本衛生学会学術総会. 2010 年 5 月 9 日~11 日. 仙台.
- ② ○姫野誠一郎, 川田ちひろ, 宮高透喜, Khaled Hossain. Human urinary factors affecting the toxicity of trivalent methylated arsenicals. The Third International Congress on Arsenic in the Environment. 2010 年 5 月 18 日. 台湾.
- ③ ○藤代瞳, 土肥美和子, 姫野誠一郎. Establishment and characterization of manganese- and cadmium-resistant RBL-2H3 cells. 第 20 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 2010 年 6 月 25 日~26 日. 徳島.
- ④ ○藤代瞳, 土肥美和子, 姫野誠一郎. RBL-2H3 細胞におけるカドミウム、マンガン感受性と輸送機構. 第 21 回日本微量元素学会学術集会. 2010 年 7 月 3 日~4 日. 京都.
- ⑤ ○姫野誠一郎, 土肥美和子, 藤代瞳. Interaction of cadmium and manganese in cellular uptake and toxicity. VII International Congress of Toxicology. 2010 年 7 月 19 日~23 日. バルセロナ.
- ⑥ ○角大悟, 清水由里, 藤代瞳, 佐藤雅彦, 姫野誠一郎. 亜ヒ酸曝露に応答する Ca<sup>2+</sup>結合タンパク質 S100A9 の発現上昇メカニズム. フォーラム 2010 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2010 年 9 月 9 日~10 日. 東京.
- ⑦ ○浅尾将史, 角大悟, 姫野誠一郎. マンガンによるインターロイキン 6 産生機序の解析. 第 17 回日本免疫毒性学会学術大会. 2010 年 9 月 9 日~10 日. 東京.
- ⑧ ○姫野誠一郎. The role of zinc transporters in cellular cadmium incorporation. Interaction of Cd and Mn via ZIP8. 第 60 回藤原セミナー 亜鉛シグナルと細胞機能. 2010 年 10 月 29 日~31 日. 大阪.
- ⑨ ○浅尾将史, 角大悟, 姫野誠一郎. インターロイキン 6 産生におけるマンガンとヒ素の相互作用. 第 2 回メタロミクス研究フォーラム. 2010 年 11 月 2 日~3 日. 京都.
- ⑩ ○大橋俊直, 藤代瞳, 姫野誠一郎. RBL-2H3 細胞由来マンガン耐性細胞の性状解析. 第 22 回日本微量元素学会. 2011 年 7 月 1 日~2 日. 京都.
- ⑪ ○中野佑香, 藤代瞳, 姫野誠一郎. 神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞におけるマンガン輸送機構の検討. 第 22 回日本微量元素学会. 2011 年 7 月 1 日~2 日. 京都.
- ⑫ ○池村憲明, 井上 潔, 宮高透喜, 姫野誠一郎. バングラデシュ ヒ素汚染地域住民の毛髪、爪、尿、および飲用水のヒ素濃度の分析. 第 22 回日本微量元素学会. 2011 年 7 月 1 日~2 日. 京都.
- ⑬ ○津山博匡, 角大悟, 小川智子, 姫野誠一郎. ヒト NK 細胞における亜ヒ酸の影響とその因子の探索. 第 18 回日本免疫毒性学会学術大会. 2011 年 9 月 8 日~9 日. 千葉.
- ⑭ ○姫野誠一郎, 藤代瞳. Interactions of Zn, Mn, and Cd via ZIP8 in RBL-2H3 cells. 5th International Conference on Metals and Genetics. 2011 年 9 月. 4 日~8 日. 神戸.
- ⑮ ○藤代瞳, 中野佑香, 姫野誠一郎. 神経細胞へのマンガン輸送における亜鉛輸送体の役割. フォーラム 2011 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2011 年 10 月 27 日~28 日. 金沢.
- ⑯ ○藤代瞳, 中野佑香, 吉田真梨, 角大悟, 姫野誠一郎. 神経細胞におけるマン

- ガン取り込みに関与する輸送体の探索. メタロチオネインおよびメタロバイオサイエンス研究会 2011. 2011年12月8日～9日. 名古屋.
- ⑰ ○吉田真梨、中野佑香、藤代瞳、姫野誠一郎. 神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞における亜鉛輸送体 ZIP14 の役割. 日本薬学会 132 年会. 2012 年 3 月 28 日～31 日. 北海道.
- ⑱ ○小川智子、原田久美、角大悟、津山博匡、姫野誠一郎. IL-2 による NK 細胞活性化に対する亜ヒ酸の影響. 日本薬学会 132 年会. 2012 年 3 月 28 日～31 日. 北海道.
- ⑲ ○姫野誠一郎. Relationship between biochemical indicators and arsenic exposure among people drinking tube-well water in Bangladesh. 第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 2012 年 5 月 31 日～6 月 1 日. 金沢.
- ⑳ ○藤代瞳. 哺乳類動物におけるカドミウムおよびマンガン輸送機構. 第 7 回トランスポーター研究会年会 (招待講演). 2012 年 6 月 9 日～10 日. 京都.
- 21 ○姫野誠一郎、藤代瞳. 古くて新しい謎: カドミウムはどのようにして細胞に取り込まれるのか? 第 23 回日本微量元素学会 (招待講演). 2012 年 7 月 5 日～6 日. 東京.
- 22 ○角大悟、清水由里、姫野誠一郎. Reduction of the degranulation in rat RBL-2H3 mast cells by chronic exposure to arsenite via impairment of store-operated  $Ca^{2+}$  entry. The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology. 2012 年 7 月 17 日～20 日. 仙台.
- 23 ○藤代瞳、姫野誠一郎. カドミウムとマンガンの毒性標的器官における金属輸送体の役割. 第 39 回日本毒性学会学術年会 (招待講演). 2012 年 7 月 17 日～19 日. 仙台.
- 24 ○角大悟、原田久美、小川智子、津山博匡、姫野誠一郎. 亜ヒ酸の NK 細胞活性化に対する免疫毒性作用. 第 39 回日本毒性学会学術年会. 2012 年 7 月 17 日～19 日. 仙台.
- 25 ○原田久美、小川智子、角大悟、姫野誠一郎. 亜ヒ酸曝露による NK 細胞活性化に対する影響. 第 3 回メタロミクス研究フォーラム. 2012 年 8 月 30 日～31 日. 東京.
- 26 ○山近杏奈、角大悟、姫野誠一郎. Jurkat 細胞が分泌するサイトカインに対する亜ヒ酸の影響. 第 3 回メタロミクス研究フォーラム. 2012 年 8 月 30 日～31 日. 東京.
- 27 ○角大悟、岡田秀太、與儀邦子、宮高透喜、姫野誠一郎. ATP シグナル伝達に対する亜ヒ酸の影響. 第 19 回日本免疫毒性学会学術大会. 2012 年 9 月 15 日～16 日. 東京.
- 28 ○藤代瞳. カドミウム輸送の分子機構に関する研究. フォーラム 2012 (招待講演). 2012 年 10 月 25 日～26 日. 名古屋.
- 29 ○藤代瞳、田中里奈、姫野誠一郎. 消化管由来 Caco-2 細胞でのカドミウム輸送における DMT 1 と ZIP14 の役割. フォーラム 2012. 2012 年 10 月 25 日～26 日. 名古屋.
- 30 ○姫野誠一郎、清水由里、角大悟. 亜ヒ酸がマスト細胞の応答性と遺伝子発現に及ぼす影響. 第 18 回ヒ素シンポジウム. 2012 年 11 月 24 日～25 日. 宮崎.
- 31 ○角大悟、津山博匡、原田久美、山近杏奈、小川智子、姫野誠一郎. ヒ素化合物による免疫担当細胞の機能障害. 日本薬学会第 133 年会 (招待講演). 2013 年 3 月 27 日～30 日. 横浜.
- 32 ○藤代瞳、姫野誠一郎. カドミウムおよびマンガン輸送における亜鉛輸送体の役割. 日本薬学会第 133 年会 (招待講演). 2013 年 3 月 27 日～30 日. 横浜.

〔図書〕 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

姫野 誠一郎 (HIMENO SEIICHIRO)  
徳島文理大学・薬学部・教授  
研究者番号: 20181117

### (2) 研究分担者

角 大悟 (SUMI DAIGO)  
徳島文理大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 30400683

宮高 透喜 (MIYATAKA HIDEKI)  
徳島文理大学・薬学部・助教  
研究者番号: 50157658

藤代 瞳 (FUJISHIRO HITOMI)  
徳島文理大学・薬学部・助教  
研究者番号: 10389182

### (3) 研究協力者

徳島文理大学薬学部  
博士研究員: 李 淵博  
大学院生: 清水由里、井上敦仁、浅尾将史  
学部学生: 津山博匡、矢野悠、池村憲明、井上 潔、福島佳代、大橋俊直、中野佑香、吉田真梨、山近杏奈、原田久美、小川智子