

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24406009

研究課題名(和文) 東アジアのヒ素汚染地域住民におけるヒ素毒性修飾因子に関する研究

研究課題名(英文) Studies on modifying factors for arsenic toxicity in arsenic-endemic areas in Asia

## 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：アジアの各地において地下水のヒ素汚染による重篤な健康被害が生じている。本研究では、バングラデシュとカンボジアで飲料水、毛髪、爪、血液、尿などの試料を採取し、人体へのヒ素の蓄積量と健康影響との関係を明らかにした。バングラデシュでは人体へのヒ素蓄積に応じて肝障害、動脈硬化、血圧上昇などの変化が起こっていることを明らかにした。カンボジアでは地下水のみならず、米と魚からのヒ素摂取の実態を明らかにした。培養細胞を用いた研究で、ヒ素の解毒(メチル化)能力の個人差の原因となる新たな遺伝子発現調節機構を発見し、がんや感染に抵抗する免疫細胞であるナチュラルキラー細胞の機能をヒ素が低下させることを見いだした。

研究成果の概要(英文)：Health hazards caused by arsenic pollution of tube-well water are endemic in Asian countries. We have collected the samples of hair, nail, blood, urine, and drinking water from Bangladesh and Cambodian residents to assess the dose-response relationship between the levels of arsenic exposure and health effects. In Bangladesh, we found that elevating levels of arsenic exposure were well correlated with biochemical indicators for hepatotoxicity, atherosclerosis, and hypertension. In Cambodia, the contribution of tube-well water as well as the consumption of fish and rice to arsenic exposure was investigated. Chemical forms of arsenic in freshwater fish in Cambodia were precisely evaluated. In a cell culture system, we found that alternative splicing of the gene for arsenic methylation (detoxifying) enzyme could be a cause for individual difference in sensitivity to arsenic toxicity. Also, we found that arsenic exposure reduces the ability of natural killer cells for killing tumor cells.

研究分野：環境毒性学

キーワード：ヒ素 アジア 地下水汚染 免疫能力 ヒ素解毒能力

## 1. 研究開始当初の背景

### ヒ素による環境汚染の概況

ヒ素は古代から知られる毒であるが、現在、世界各地の地下水のヒ素汚染が大きな問題となっている。特にアジアのバングラデシュ、ラオス、カンボジア、ベトナム、中国、モンゴル、台湾など多くの地域で、ヒ素で汚染された地下水を井戸水として飲用に利用していたために、皮膚の色素沈着、肝臓障害、皮膚、肺、肝臓、膀胱などのがん、糖尿病、神経症状、呼吸障害などの多彩な健康障害が報告されている。最も大きな問題となっているのはバングラデシュで、河川水からの水系感染症の防止のために非常に多くの井戸を掘削して飲料水として利用してきたため、5000万人以上の住民がヒ素で汚染された井戸水を飲んでおりと推測されている。しかし、同じようにヒ素汚染が起こっていても、それぞれの地域の住民における健康影響は一様ではない。カンボジアのメコン川流域の地下水も高濃度のヒ素で汚染されているが、患者の報告は少ない。

### ヒ素毒性に影響を及ぼす修飾要因

地下水のヒ素は無機の亜ヒ酸 (As(III))、あるいはヒ酸 (As(V)) である。摂取された無機ヒ素は、体内でヒ素メチル化酵素によってメチル化されて解毒、排泄される。人の尿中にモノメチルヒ素 (MMA)、ジメチルヒ素 (DMA) が検出される。海産魚介類に含まれるヒ素は主にアルセノベタイン (AsBe) かアルセノシュガーであり、これらはほとんど無毒である。しかし、淡水魚中のヒ素化合物の化学形態と摂取状況はほとんどわかっていない。一方、米に含まれるヒ素の約 80% は無機ヒ素である。また、鉄やセレンなどの共存元素によってもヒ素の生体影響は変化する。したがって、住民の摂取する井戸水の状況、米や魚の摂取頻度、他の金属の摂取状況などの環境側の要因、及び、ヒ素の代謝能力、免疫能などのヒト (host) 側の要因の双方により、ヒ素による健康影響の発現は変化すると考えられる。しかし、その詳細は十分に検討されていない。

これまで、ヒ素に対する個々人の感受性に最も強く影響を与える要因として、ヒ素メチル化酵素の活性の個人差が注目されてきた。多くの疫学研究によってヒ素メチル化酵素の遺伝子について SNP 解析が行われている。しかし、ヒ素メチル化酵素の「酵素活性」を実際に測定したデータはほとんど報告されていない。その理由としてヒ素メチル化酵素の活性測定の困難さが最大の理由として挙げられる。また、ヒ素メチル化酵素の発現を修飾する要因として SNP 以外の因子はほとんど検討されていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、アジアの地下水ヒ素汚染地域のうち、様々な条件が異なるバングラデシュとカンボジアに注目し、それぞれの地域から飲

用水、毛髪、尿、血液などを現地の研究協力者とともに採取し、ヒ素含量、化学形態、共存元素の存在量、及び、個人ごとのヒ素の曝露レベル、尿中ヒ素代謝物、ヒ素メチル化酵素の活性、血液生化学検査値などの諸因子を測定する。これらの指標を地域間、村落間、個人間で比較検討することにより、ヒ素曝露によって起こる生体影響を修飾する環境側の要因、ヒト側の要因の双方の役割を明らかにする。そのために必要なヒ素メチル化酵素活性の測定方法を樹立する。特にヒ素のメチル化代謝能、ヒ素と免疫能との関係に注目し、実験科学的な研究とフィールド研究の双方からのアプローチによる解明を目指す。

## 3. 研究の方法

### ・フィールド研究

バングラデシュ：バングラデシュ東北部の Rajshahi 大学の Hossain 博士、Islamic 大学の Karim 博士の協力を得て、ヒ素汚染地域での飲料水、毛髪、爪、血液のサンプリングを実施する。各試料中ヒ素濃度を ICP-MS で測定する。また、種々の血液生化学的指標を ELISA 法で測定する。

カンボジア：長年カンボジアにおける地下水の調査を行ってきた韓国東亜大学の Suthiannopkao 博士が研究協力者としてカンボジアに同行する。ベトナム国境に近いメコン川流域の 4 つの村落で飲料水、毛髪、爪、尿をサンプリングする。また、カンボジア住民は魚介類、特に淡水魚の摂取量が多いので、魚介類のサンプリング、および、村人を対象とした摂取量調査を行う。

上記に加え、米などの食物試料も収集し、ヒ素、および、多元素の測定を行う。

人体試料の収集について、バングラデシュでは Rajshahi 大学倫理委員会、カンボジアではカンボジア政府倫理審査会の審査・許可を受けて行っている。

### ・実験科学的な研究

ヒ素メチル化能：ヒ素のメチル化酵素の活性測定法を樹立するため、ICP-MS と HPLC を組み合わせた高感度スペシエーションの手法を確立する。このシステムを用いて、まず培養細胞での活性測定を行う。培養細胞にヒ素メチル化酵素の遺伝子を導入し、添加した無機ヒ素が MMA, DMA に変換される効率を測定する。また、ヒ素メチル化酵素の遺伝子発現を制御する新たな因子として、選択的スプライシングに注目し、スプライシング異常で生じた遺伝子産物のヒ素メチル化活性を測定する。

ヒ素による免疫攪乱：ヒ素汚染地域で多臓器がんが発生していることの原因の一つとして、腫瘍免疫が低下している可能性を検討する。そのため、Natural Killer 細胞の殺がん細胞活性とその因子の発現に対するヒ素の影響を調べる。

4. 研究成果  
・フィールド研究

バングラデシュ：

ヒ素による人体汚染の指標として、多くの研究が飲料水、あるいは尿中ヒ素濃度を用いている。しかし、尿中ヒ素濃度は非常に短期間のヒ素摂取のみを反映するとの報告も多い。そこで、バングラデシュでは、採取した飲料水（井戸水）とその飲料水を飲んでいる被験者の毛髪、爪のヒ素濃度を測定し、その相関を調べた。その結果、下記の図にあるように毛髪、爪のヒ素濃度が飲料水中ヒ素濃度と高い正の相関を示した（図1）。そこで、今後の調査では、常に飲料水、毛髪、爪のヒ素濃度を測定し、様々な血液生化学的検査値との関係を調べた。

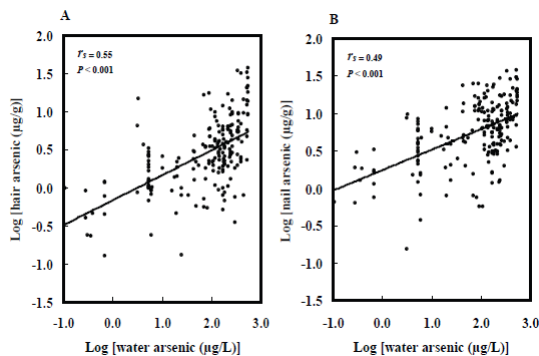


図1 飲料水と毛髪、爪のヒ素濃度の相関

バングラデシュのヒ素汚染地域では、がんのみならず、様々な心臓血管系の疾病による死亡率が高くなっている。しかし、ヒ素曝露と心臓血管系の疾病との関係について人間集団でのデータに基づいて因果関係を調べた研究は非常に限られている。そこで、本研究では、血圧、および、様々な血液生化学的指標とヒ素曝露との関係を調べた。

Endothelin は、血管拡張作用と、それに引き続く持続的な血管収縮作用を有しており、高血圧症との関連が注目されている。endothelin の血中半減期は非常に短い、前駆体である big-endothelin の血中レベルを測定することができる。そこで、ヒ素汚染地域の住民の血液中 endothelin と飲料水中ヒ素濃度との関係を調べたところ、図2の

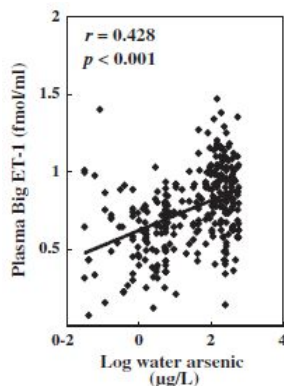
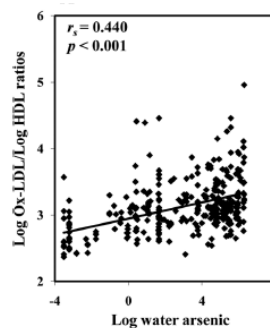


図2 飲料水中ヒ素濃度と血中 big-endothelin の相関

ように高い正の相関を示した。同様に、毛髪中、爪中ヒ素濃度も big-endothelin 濃度と正の相関を示した。血圧もヒ素汚染によって上昇することが示された。<sup>9)</sup>

さらに血管障害とヒ素曝露との関係を明らかにするため、動脈硬化に関連するリポタンパク質、炎症の指標となるタンパク質、血管内皮細胞を活性化するタンパク質など、様々なタンパク質の血中濃度を ELISA 法で測定し、ヒ素汚染地域とヒ素汚染のほとんどない対照地域で比較した。対照群とヒ素汚染群を比べた場合、ヒ素汚染群で酸化 LDL が高く、逆に HDL-コレステロールが低かった。この両者は逆相関を示した。また、炎症の指標である CRP、血管内皮細胞での ICAM-1、VCAM-1 の発現を反映する血中遊離 ICAM-1、VCAM-1 のレベルはいずれもヒ素汚染群で高かった。飲料水、毛髪、爪のヒ素濃度からヒ素汚染群を Low, Medium, High の3群に分けて解析すると、いずれの指標を用いた場合も、ヒ素曝露レベルの濃度依存的に上記の血液生化学的指標が変化した。また、酸化 LDL / HDL の比は飲料水中ヒ素濃度と高い正の



相関を示した。飲料水のみならず、毛髪中爪中ヒ素濃度も同様に酸化 LDL / HDL の比と正の相関を示した（図3）<sup>6)</sup>

図3 飲料水中ヒ素濃度と ox-LDL/HDL 比の相関

酸化 LDL / HDL はヒ素の曝露指標のみならず、CRP、ICAM-1、VCAM-1 とも有意な正の相関を示した。

これまでに、酸化ストレスの亢進、炎症性サイトカイン、酸化 LDL などは、血管内皮細胞における接着因子 ICAM-1、VCAM-1 の発現を促進し、動脈硬化の進展につながる事がわかっている。ヒ素への曝露による CRP の上昇、酸化 LDL の上昇は、体内での酸化ストレスと炎症性変化を示唆しており、その結果として動脈硬化につながる血管内皮細胞の変化が生じているものと考えられる。

すでに同じ地域での調査により、血管内皮細胞での endothelin の発現を反映する血中 big-endothelin レベルがヒ素曝露レベルに応じて上昇することを観察している（図2）。さらに、血液中尿酸濃度、VEGF 濃度もヒ素曝露レベルに相関して上昇することを見いだしている。<sup>2,3)</sup>

これら一連の研究により、ヒ素曝露による酸化ストレス、炎症の亢進により、血管内皮細胞の変化、動脈硬化の進展、血圧の上昇が引き起こされている可能性を、ヒトの集団において初めて示すことができた。

バングラデシュについては、さらに収集した米のヒ素濃度の測定を続行中である。

カンボジア：  
メコン川流域の4つの村落から採取した飲料水、毛髪、爪、尿のヒ素濃度を測定した。

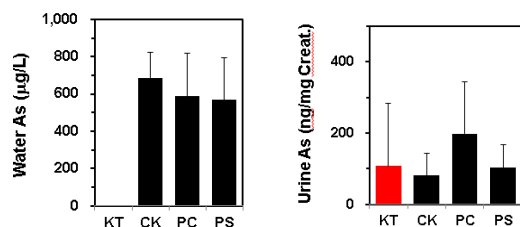


図4 カンボジアの村落ごとの飲料水、尿中ヒ素濃度

その結果、図4に示したように、非汚染地のKT (Kampong Toul) では、飲料水中にほとんどヒ素が検出されなかったが、ヒ素汚染地の3つの村落 (CK, Chang Kaoh; PC, Preak Chrov; PS, Samboul) では、500 ppb を超える濃度のヒ素が検出された。これはWHOのガイドラインである10 ppbを遙かに超える濃度である。しかし、カンボジアでは、メコン川の水、雨水を貯めた甕の水なども利用しており、ヒ素が高濃度に検出された (赤いペンキが塗られている) 井戸の水は洗濯や水浴びのみに使うなどの使用実態がわかった。これは、井戸水以外に水源がないバングラデシュと比べて健康影響が起きにくい要因となっている。

一方、尿中ヒ素について見ると、図4の右側にあるように、ヒ素の汚染のないKT村の尿中ヒ素濃度もヒ素汚染地とほとんど差がないくらいに高かった。また、ヒ素汚染地の中ではPC村の尿中ヒ素濃度が最も高かった。そこで、HPLC-ICP-MSを用いて尿中ヒ素の化学形態別分析 (speciation) を行った。その結果、尿中ヒ素が最も高かったPC村では無機ヒ素の代謝によって生じるDMA濃度がやはり高かった。一方、海産魚介類に由来するAsBe濃度は、ばらつきが大きいものの非汚染地のKT村で最も高かった (図5)。

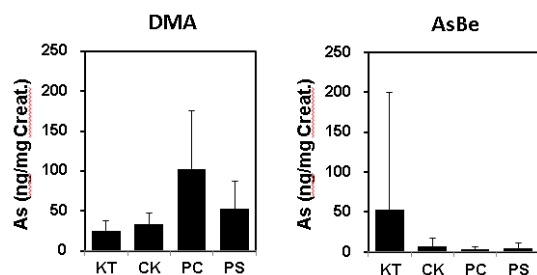


図5 カンボジアの村ごとの尿中DMA, AsBe濃度

サンプリングの際に行ったアンケート調査によると、魚介類の摂取頻度はどの村も週に4-5回程度で差がなかった。しかし、KT村の尿中AsBe濃度が高いことは、この村の海産魚介類の摂取量が多いことを示唆する。そこで、あらためてアンケート調査を行い、魚種ごとの摂取量調査を行った。魚種につい

ては、カンボジア水産局の専門家の協力を得てカンボジア住民が多く摂取していることがわかっている淡水魚40種、海産魚介類20種をサンプリングして写真撮影し、その写真にクメール語の名前を付したものをを用いて村人へのアンケートを実施した。60種類の魚介類のヒ素濃度の測定も行った。

アンケートの結果、全体として淡水魚の摂取量が圧倒的に多かった。その中で、海産魚介類については、KT村での摂取量が最も多かった。このことから、ヒ素の非汚染地であるKT村において海産魚介類に由来するAsBeの摂取があるために、尿中ヒ素濃度が高くなっていることが判明した。このことは、淡水魚と海産魚の両方を摂取しているカンボジアのような地域では、尿中の総ヒ素濃度はヒ素の曝露指標としてまったく適していないことを示している。

一方、井戸水の利用状況 (洗濯、水浴び、飲用、料理) 井戸水以外の水源の利用状況についてもアンケートを実施した結果、PC村では今でも井戸水を飲用、料理用に使用していること、PS村ではヒ素中毒患者が発生したので現在はフィルターでヒ素を除去した水を飲んでいること、CK、PC、PSのいずれの村においても雨水を利用していることが明らかになった。ただし、雨水を貯める甕の水を採取し、ヒ素濃度を測定した結果、PC村では数100 ppbのヒ素が検出される場合があった。以上の結果から、PC村での無機ヒ素摂取量が最も高いことが予想され、尿中DMA濃度がPC村で最も高いことが説明できると考えられる。

現在、カンボジアについても採取した魚と米のヒ素濃度を測定中である。

#### ・実験科学的研究

##### ヒ素メチル化能：

ヒ素メチル化酵素によってAs(III)がMMAを経てDMAにメチル化される。通常の細胞にAs(III)を添加して細胞溶解液を回収し、HPLC-ICP-MSにより測定したが、感度が不足していた。そこで、ヒ素メチル化酵素の遺伝子を導入してからAs(III)を添加したところ、MMA、DMAを検出することが可能となった。この研究の過程で、ヒ素メチル化酵素の遺伝子をクローニングしたところ、サイズの異なる遺伝子産物が検出された。配列を調べたところ選択的スプライシングを受けていることが判明した。また、選択的スプライシングはがん細胞で顕著であることを見いだした。

そこで、ヒ素自身、あるいはヒ素によって誘発される酸化ストレスによってヒ素メチル化酵素の選択的スプライシングの頻度が変化するのではないかと考え、過酸化水素添加によって選択的スプライシングの頻度の異常が起こるか調べた。その結果、新たな異常スプライシングを見いだした。さらにそれらの選択的スプライシングの産物についてHPLC-ICP-MSを用いてヒ素メチル化活性を

調べた。その結果、選択的スプライシングによって活性中心を失った酵素が出現し、全体としてヒ素の解毒能に影響を及ぼすことを見いだした。

ヒ素による免疫攪乱：

腫瘍免疫などの免疫能に対するヒ素の影響については、細胞レベルでの実験で検討した。ヒ素を natural killer (NK) 細胞や T 細胞に作用させると、発現が上昇、あるいは低下するサイトカインが存在することを見いだした。また、NK 細胞を一定時間ヒ素に曝露してから殺がん細胞活性を測定すると、ヒ素によって活性が低下することを見いだした。その要因として、NK 細胞表面のレセプターのうち、殺がん細胞活性を促進するレセプターの発現がヒ素曝露によって低下し、NK 細胞の機能を抑制するレセプターの発現が高くなっていることを見いだした。

今後、これらの細胞レベルでの知見が動物でも観察されるか検討する必要がある。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Sumi, D., Asao, M., Okada, H., Yogi, K., Miyataka, H., Himeno, S. Synergistic augmentation of ATP-induced interleukin-6 production by arsenite in HaCaT cells. **Arch. Toxicol.** (2015) (in press)
2. Huda, N., Hossain, S., Rahman, M., Karim, M. R., Islam, K., Mamun, A. A., Hossain, M. I., Mohanto, N. C., Alam, S., Aktar, S., Arefin, A., Ali, N., Salam, K. A., Aziz, A., Saud, Z. A., Miyataka, H., Himeno, S., Hossain, K. Elevated levels of plasma uric acid and its relation to hypertension in arsenic-endemic human individuals in Bangladesh. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 281, 11-18. (2014)
3. Rahman, M., Al Mamun, A., Karim, R., Islam, K., Al Amin, H., Hossain, S., Hossain, I., Alam Saud, Z., Noman, A. S., Miyataka, H., Himeno, S., Hossain, K. Associations of total arsenic in drinking water, hair and nails with serum vascular endothelial growth factor in arsenic-endemic individuals in Bangladesh. **Chemosphere** 120C: 336-342. (2014)
4. Sumi, D., Tsurumoto, M., Yoshino, Y., Inoue, M., Yokobori, T., Kuwano, H., Himeno, S. High accumulation of arsenic in the esophagus of mice after exposure to arsenite. **Arch. Toxicol.** (2014) (in press)
5. Nanayakkara, S., Senevirathna, S., Abeysekera, T., Chandrajith, R., Ratnatunga, N., Gunarathne, E., Yan, J., Hitomi, T., Muso, E., Komiya, T., Harada, K., Liu, W., Kobayashi, H., Okuda, H., Sawatari, H., Matsuda, F., Yamada, R., Watanabe, T., Miyataka, H., Himeno, S., Koizumi, A. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by

tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. **J. Occup. Health** 56(1), 28-38. (2014)

6. 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.** 135(1), 17-25. (2013)
7. Sumi, D., Abe, K., Himeno, S. Arsenite retards the cardiac differentiation of rat cardiac myoblast H9c2 cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 436(2):175-179. (2013)
8. Sumi, D., Shimizu Y., Himeno S. Involvement of Nrf2 activation in the upregulation of S100A9 by exposure to inorganic arsenite. **Int. J. Mol. Med.** 31(1):259-264. (2013)
9. Hossain E, Islam K, Yeasmin F, Karim MR, Rahman M, Agarwal S, Hossain S, Aziz A, Al Mamun A, Sheikh A, Haque A, Hossain MT, Hossain M, Haris PI, Ikemura N, Inoue K, Miyataka H., Himeno S., Hossain K. Elevated levels of plasma Big endothelin-1 and its relation to hypertension and skin lesions in individuals exposed to arsenic. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 259(2), 187-194. (2012)
10. Sumi, D. and Himeno, S. Role of arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase on arsenic metabolism and toxicity. **Biol. Pharm. Bull.** 35(11), 1870-1875. (2012)

〔学会発表〕(計 23 件)

1. 姫野誠一郎、宮高透喜 . バングラデシュのヒ素汚染地域における血管障害 . 第 20 回ヒ素シンポジウム . 2014 年 12 月 . 千葉 .
2. 角大悟、竹田智瑛里、姫野誠一郎 . 過酸化水素により惹起される新規ヒ素メチル基転移酵素の選択的スプライシング、第 20 回ヒ素シンポジウム . 2014 年 12 月 . 千葉 .
3. 角大悟、小川智子、原田久美、姫野誠一郎 . 亜ヒ酸によるナチュラルキラー細胞の細胞障害性抑制機構の解明 . 第 4 回メタロミクス研究フォーラム . 2014 年 11 月 . 東京 .
4. 角大悟、竹田智瑛里、姫野誠一郎 . 過酸化水素はヒ素メチル基転移酵素の選択的スプライシングを惹起する . フォーラム 2014 衛生薬学・環境トキシコロジー 2014 年 9 月 . 筑波 .
5. 角大悟、原田久美、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 . 第 21 回日本免疫毒性学会学術年会 . 2014 年 9 月 . 徳島 .
6. 角大悟、小川智子、姫野誠一郎 . 亜ヒ酸は NK 細胞の細胞障害性を減弱させる . 第 21 回日本免疫毒性学会学術年会 2014 年 9 月 .

- 徳島 .
7. 角大悟、山近杏奈、姫野誠一郎 . 亜ヒ酸は Jurkat 細胞の IL-8 産生を亢進させる . 第 21 回日本免疫毒性学会学術年会 2014 年 9 月 . 徳島 .
  8. 竹田智瑛里、角大悟、姫野誠一郎 . 過酸化水素はヒ素メチル基転移酵素の選択的スプライシングを惹起する . 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム . 2014 年 6 月 . 京都 .
  9. 姫野誠一郎、藤森千鶴、宮高透喜 . メコン川流域ヒ素汚染地域の魚介類のヒ素濃度と住民の尿中ヒ素濃度 . 第 84 回日本衛生学会学術総会 . 2014 年 5 月 . 岡山 .
  10. 姫野誠一郎 . Assessing Arsenic Exposure by Human Samples in the Residents of Cambodia. NIES Arsenic Workshop 2013. 2013 年 12 月 . 筑波 .
  11. 姫野誠一郎、森田晴絵、藤森千鶴、宮高透喜、Suthipong Sthiannopkao . カンボジアヒ素汚染地域における尿中ヒ素化学形態と魚介類摂取量 . 第 19 回ヒ素シンポジウム . 2013 年 11 月 . 福岡 .
  12. 姫野誠一郎、宮高透喜、森田晴絵、S.Sthiannopkao . Speciation of urinary arsenic metabolites in Cambodian residents living in arsenic-polluted areas. Metallomics 2013. 2013 年 7 月 . スペイン .
  13. 姫野誠一郎、森田晴絵、宮高透喜 . カンボジアのヒ素汚染地域住民のヒ素曝露指標の評価 . 第 83 回日本衛生学会学術総会 . 2013 年 3 月 . 金沢 .
  14. 小川智子、津山博匡、原田久美、角大悟、姫野誠一郎 . ナチュラルキラー細胞の機能に対する亜ヒ酸の影響 . 日本薬学会第 133 年会 . 2013 年 3 月 . 横浜 .
  15. 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 . 2013 年 3 月 . 横浜 .
  16. 李淵博、宮高透喜、姫野誠一郎 . 毛髪部位ごとの金属および硫黄濃度の測定 . 日本薬学会第 133 年会 . 2013 年 3 月 . 横浜 .
  17. 森田晴絵、宮高透喜、Suthipong STHIANNOPKAO、姫野誠一郎 . カンボジアヒ素汚染地域住民の爪、毛髪、尿および井戸水中のヒ素濃度 . 日本薬学会第 133 年会 . 2013 年 3 月 . 横浜 .
  18. 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 . 宮崎 .
  19. 宮高透喜、森田晴絵、姫野誠一郎、Suthipong Sthiannopkao . カンボジアのヒ素汚染地域における住民の毛髪、尿および井戸水中のヒ素濃度 . フォーラム 2012. 2012 年 10 月 . 名古屋 .
  20. 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 . 東京 .

21. 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 . 東京 .
22. 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 . 仙台 .
23. 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 . 金沢 .

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

姫野 誠一郎 (HIMENO SEICHIRO)

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