

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月5日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]

日本大学・薬学部

[職・氏名]

教授・加藤 孝一

[課題番号]

JPJSBP 120187424

1. 事業名 相手国: 中華人民共和国 (振興会対応機関: NSFC) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) ジメチルヒ酸曝露により形質転換したヒト角化細胞の Nrf2 に対するヒ素代謝物の影響

(英文) Investigating the Effect of Dimethylated Arsenic Species on Nrf2 in Arsenic-induced Human

Keratinocytes Transformation

3. 共同研究全実施期間 2018年4月1日 ~ 2022年3月31日 (4年0ヶ月)

4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)

Department of Toxicology, School of Public Health, Medical College of
Soochow University Prof. AN Yan

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,519,017 円
内訳	1年度目執行経費	1,413,160 円
	2年度目執行経費	1,118,328 円
	3年度目執行経費	987,529 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	4名
相手国側参加者等	13名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	5	-	4(4)
2年度目	2	-	3(3)
3年度目	0	-	0(0)

4年度目	0	-	0(0)
------	---	---	------

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

本研究交流は、疫学的に発がん性が示されている無機ヒ素の発がん研究を進展させるために、無機ヒ素のメチル化代謝を視野に入れた新たな発がんメカニズムの解明を目的とした。目的達成のために、日本側のヒ素化合物の合成技術・代謝分析研究と中国側の分子毒性学研究という両国の得意分野を融合することで国際交流に基づく共同研究を進展させることが出来た。1, 2 年目は日本および中国での相互派遣により緊密な研究ができ、同時に若手研究者の養成に貢献できた。その一方で 3 年目以降は covid19 の感染拡大により対面での交流の中止を余儀なくされた。しかしながら、スカイプ等を通じてのオンライン交流は逐次実施した。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

無機ヒ素は非遺伝発がん物質として知られているがその発がんメカニズムは不明な点が多く残されている。現在注目されているヒ素発がん・毒性メカニズム説の中でも、ヒ素のメチル化代謝と酸化ストレスの関与が注視されている。本研究では無機ヒ素ばく露による悪性形質転換には酸化ストレスによる keap1/Nrf2 抗酸化・レドックス制御機構の破綻によるオートファジーの低下とアポトーシスの抑制がヒト表皮角化(HaCat)細胞あるいはヒト気管支上皮(HBE)細胞において寄与していることを明らかにし、無機ヒ素ばく露による非遺伝的発がんの新たなメカニズムの一端を見いだした。この成果を含め日本・中国の共著学術論文 6 編を国際専門誌に発表した。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

無機ヒ素のメチル化代謝過程では、多様なジメチルヒ素化合物が生成することが明らかになっている。その中で特に毒性の強いジメチル亜ヒ酸(DMAIII)とジメチルモノチオアルシン酸(DMMTA)はヒ素発がんの原因物質の 1 つとも考えられている。今回、ジメチルヒ素のさらなる代謝過程で生成するジメチルジチオアルシン酸(DMDTA)が DMMTA と反応して活性硫酸分子種を生成することを明らかにし、この活性硫黄分子が生体内の主な抗酸化・レドックスシグナル制御因子である Nrf2 の制御に寄与する可能性を示唆した。このことは無機ヒ素の代謝物であるジメチルヒ素が悪性形質転換能を有する可能性を示すもので、本研究交流の目的である無機ヒ素のメチル化代謝を視野に入れた新たな発がんメカニズム研究の一助となる成果である。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

日本および中国をはじめとする東アジア諸国では欧米諸国と比較して多くのヒ素を食事から摂取している。特にジメチルアルシン酸ならびにその類縁メチルヒ素化合物の含有量が高い海産食品を多量に摂取する食生活を持つ我々にとってこれらの健康リスク評価の必要性はさらに高まると思われる。今回の研究はリスク評価の基礎に資するものである。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

計画初期の 2 年間で若手研究者の交流を延べで 8 回実施することができた。両国の技術・知識の習得のみならず異文化での生活を通じて次世代を担うグローバルな研究者を育成する機会となった。

(6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本研究交流事業で構築した研究協力体制を継続するとともに、今後、日中の複数の研究機関が関与する共

同研究に発展する可能性がある。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など