



Arsenic Letter No. 25

令和 2 年 8 月

日本ヒ素研究会

目次	頁
山中健三先生 追悼	2
コメのヒ素集積を制御する分子メカニズムと新たなヒ素代謝化合物の発見 石川 覚 (農業・食品産業技術総合研究機構)	7
第 25 回ヒ素シンポジウム報告 第 25 回ヒ素シンポジウム 大会長 吉永 淳	12
第 25 回ヒ素シンポジウム奨励賞受賞報告 佐々木 翔斗 (名城大学大学院)、水野 佑紀 (東京大学大学院)	14
第 26 回ヒ素シンポジウム延期のお知らせ 第 26 回ヒ素シンポジウム 大会長 中島 常憲	17
令和 2 年度 日本ヒ素研究会 役員名簿	18
会費納入のお願い	19
編集後記	20

山中健三先生のご功績とお人柄

中央労働災害防止協会大阪労働衛生総合センター 圓藤 吟史

7月29日、日本大学の加藤先生から山中健三先生が昨日ご逝去されたとの知らせを受け呆然としました。15年ほど前に山中先生が病魔に冒され、以来何度か入院治療と退院を繰り返されていたことは承知しておりましたが、「検査データに少し悪いところがあるので入院治療を受けて来る。じき戻るよ。」とおっしゃるだけで、詳しい病態をお話にならないのですが、退院後は笑顔で出席してくださいましたので、安心しておりました。病に対し溜息ひとつなく、ひとり対処されておられたご様子で、並大抵の精神力ではないと敬服いたしておりました。

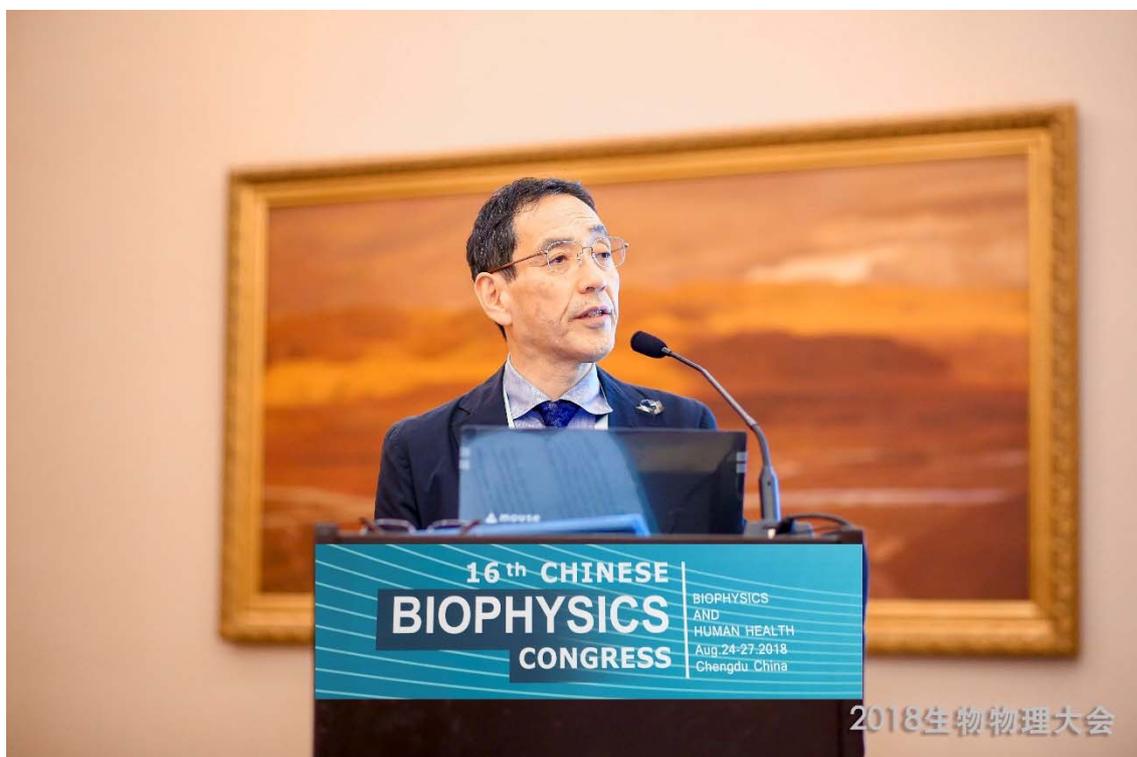
山中先生にはじめてお会いしたのは1988年に岡山で開かれた日本衛生学会ワークショップ「微量元素」の折、私どもが10種類のヒ素化合物についてエームステスト、レクアッセイ、SCEを網羅的に調べて発表したときでした。山中先生はすでに亜ヒ酸およびヒ酸で変異原性を調べておられ、ヒ素の生体内動態と作用について教えて戴きました。その後、私どもがジメチルアルシン酸(DMA)曝露により細胞周期の阻害作用や4倍体形成などの染色体異常を誘起することを示し、山中先生らがDMA曝露によりDNA鎖切断、DNA-たんぱくクロスリンクが誘発されることを示されたことから、親しく交流するようになりました。2003年にジフェニルアルシン酸中毒事件が発生し、以来、共同研究をはじめようになりました。山中先生はさらにDMAの還元代謝過程の中でジメチルヒ素フリーラジカル、ジメチルヒ素過酸化体などのジメチルヒ素活性種が生じ、これらがヒ素発癌の究極活性体となり得る可能性を動物試験ならびに*in vitro*実験より示されました。

国際がん研究機関(IARC)は1979年に無機ヒ素をヒトに対する発癌物質(グループ1)としたものの、疫学的証拠のみ十分であり、動物での証拠は不十分、機序については不明、発がん物質を特定できないとしていましたが、2010年評価で、山中先生らの業績を加えて、無機ヒ素の代謝物であるメチルアルソン酸(MMA)およびDMAをヒトに対して発癌の可能性がある物質(グループ2B)としました。次回改定では、山中先生の業績を追加して、「ヒ素発がんはメチル化代謝、加硫化代謝が重要であり、それらの中間代謝過程において大変活性の高い代謝物が生ずると、身体のレドックスバランス(恒常性の維持)が崩れることに起因する。」(日本大学研究者紹介)ことが明記され、ヒ素の発がん評価は改訂されるでしょう。

山中先生とは国際学会にもご一緒し、楽しく過ごさせていただきました。日本ヒ素研究会では、1996年から理事、2010年から副会長、2014年第20回ヒ素シンポジウム大会長、2015年から会長を務められ、2019年11月23、24日に開かれました第25回ヒ素シンポジウムでの総会で会長退任を申し出られ2020年から監事に就任されました。私は総会后、車で送っていただいたのが最後となりました。最後まで山中先生のお人柄

と好意に甘えてきました。偉大な研究を完成され、会長の任を全うされ、死期が近いことを悟っておられたのかもしれませんが。でも鬼籍に入るにはあまりにも早すぎですよ。

合掌



ジメチルヒ素を愛してやまない研究者・山中 健三先生

日本大学薬学部環境衛生学研究室 加藤 孝一

7月28日(火)、数か月の闘病生活の末に山中先生がご逝去されました。先生の奥様からの訃報に接した時には全く信じられない話に「え～」という言葉しか出ませんでした。気が動転して電話の対応を覚えていない程です。生前の会話から先生ご自身も無事な生還を信じ治療に専念し、我々スタッフも大学の後期開始には職場復帰とっていました。亡くなる1ヵ月半前に電話を受けた時は元気だったのに青天の霹靂です。お電話では家族葬を執り行うとのことでした。新型コロナの蔓延がその理由の1つとは思いますが、入院中の面会を頑なに拒んでいたことは壮絶な闘病生活を関係者に知られたくないという故人の気持ちを反映していると感じました。私自身も先生と最後の対面を考え

ましたが、故人を尊重して葬儀には参列しませんでした。ここに謹んでお悔やみを申し上げます。

7月11日(土)、闘病中の先生に代わって大学院講義を実施しました。先生から事前に準備頂いた4コマ約6時間、約190枚のパワーポイントを用いました。その時はこのような事態になるとは想像していなかったのですが、今思うと山中先生からの研究に対するメッセージだったのかもしれない。そのほとんどがジメチルヒ素研究に関するものでした。ジメチルヒ素を愛してやまない研究者の熱情が伝わる内容で、本来であればこれからも多くの研究の成果がここに刻まれたと思うと残念でなりません。講義の内容はジメチルヒ素化合物(チオヒ素・アルゼノシュガーなど)の合成、分析(フォトケミストリー、HPLC-TOFMS、ICP-MSなど)、バイオアッセイ、発がん試験など多岐にわたる長年の成果と先生の見識の広さ、そして共同研究に携わった先生方との綿密なコミュニケーションを窺い知ることのできる人生を懸けたレビューでした。2012年、IARCの発がん性リスク分類でジメチルアルシン酸が「ヒトに対して発がん性の可能性がある(Group 2B)」に評価される端緒となる研究を多く残されていることを再認識いたしました。

私の山中先生との出会いは日本大学薬学部衛生化学研究室の卒業研究から始まり、今年で35年になります。家族よりも長い時間を山中先生と共にしてきました。研究以外でも上下関係の域を超えたご指導を頂き、時には厳しく、直球の物言いに唖然とした記憶もあります。身近で一番に可愛がって頂いたことを思うとそれも懐かしい思い出です。しかしながら、人に対する気遣いを忘れない性格で誰とでもストレートにコミュニケーション出来る姿勢は敬服するばかりでした。また、かつて、「共同研究は相手をお願いするばかりではなく、研究の主導権は何時でも自分側になければならない」や「研究における考え方・理論の構築は日常生活でも通用する普遍的なもの」と言われたことを思い出すと、やはり先生は研究を中心とした人生を生きてこられたと痛切に感じます。最近では、先生は、ヒ素研究のみならず大学で就職担当、次長を歴任されましたが、いずれの職務においても斬新なアイデアをもって臨まれていました。特に、就職担当の時には大学専用の就職アプリを構築され、また、千葉県内の薬学就活生を集めた「医療人としての薬剤師が2025年問題をどうとらえるか」をテーマとしたシンポジウムを開催され、大学は人材の養成機関であり、研究者の教育が第一の責務だと言うお考えの下、研究のみならず薬剤師の将来を見据えた教育にも信念を持たれていました。

8月4日(火)大学の出校インジケータから先生の名前がなくなりました。「なんだか寂しいね」と研究室のスタッフと話し、あらためてその存在感の大きさを思いました。ご命日から1週間が経ちましたので奥様に電話をしました。先生はこれまで家庭では仕事のことを殆ど話さなかったようです。ところが最近は大学のことを話すようになったと伺いました。大学でもご家族のことを話したがいなかったのですが、やはり最近では、スマホの待ち受け画面のお孫さんの写真を私に見せてにこやかに笑っている姿が偲べれます。年齢を重ねられたことで、何がしか思うところがおありになったのでしょうか。この半年間ほとんど話をしないまま先立たれてしまいました。歳を重ねられた先生からもっと色々な話を聞きたかった。インジケータからは名前は消えましたが、我々の心から先生は一生消えません。本当にありがとうございました。

山中健三先生との旅の思い出

岡山理科大学獣医学部人獣共通感染症講座 畑 明寿

山中健三先生ご逝去の報に接し、言葉を失いました。今も現実を受け入れられずにいます。山中先生と懇意にさせて頂き 10 年ほどになります。前職地が千葉県内でしたので、山中先生の研究室に顔を出してよく研究の相談をさせて頂きました。また、各地の学会へもお供させて頂き、楽しかった思い出があります。国際学会では、移動中や食事の際に沢山のお話を伺いました。研究の話は勿論のこと、お孫さんの話、趣味の話、食材や料理へのこだわりなど、大学での打ち合わせでは話題にのぼらない話を伺えたことが印象に残っています。2013 年スイスのバーゼルで開催された 25th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology に参加した際は、「スイスに来たら時計を買わない」という先生の後押しもあり、私は思い切って時計を購入しました。山中先生には店まで付き添って頂き、一緒に選んでもらいました。その時計は大切な仕事の日に着けています。今でも時計を見ると山中先生の笑顔が浮かび、「こんな買い物できるのは独身のうちだけだぞ」という声が聞こえます。2017 年イタリアのナポリで開催された 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health の際、私は先生よりも 1 日早く現地入りしていました。我々の宿は市街地から離れた落ち着いた雰囲気のホテルでした。深夜到着になる山中先生を待っていた私の携帯に先生から着信がありました。「今ホテルに着いたよ。豪華で立派なホテルだね」。山中先生はタクシー運転手の間違いで、繁華街にあるホテルに案内されていました。当日、街ではイベントが開催され、市街地のタクシーは全て出払っており私がタクシーを手配し迎えに行くことにしました。フロントでタクシーを待っていると、大変焦った様子の米国人の老紳士が「私もそのホテルに行きたい、相乗りさせてくれ」と申し出てきました。車中で彼は「成田からローマに向かう機内でプロフェッサー山中という大学の先生と隣になって仲良くなったんだ。嬉しいことにナポリ便まで一緒だったんだよ。空港でタクシーが少なかったから、相乗りすることにしたんだ。そうしたら、タクシーの運転手がお互いのホテルを取り違え、私はどうやらプロフェッサー山中のホテルに届けられたようだ。」と話してくれました。目的のホテルに到着すると、山中先生は驚きながらも笑顔で彼と「また会えましたね！」と握手されていました。山中先生の気さくなお人柄を感じることができました。数年に一度、1 週間ほど海外で同じ時間を過ごさせていただくことで、研究者としての尊敬とは別に、親戚のおじさんに感じるような、とても親しい気持ちを山中先生に抱くようになっていました。成田空港ターミナルに旅慣れた出で立ちで現れ「よおっ！今回もよろしくね、美味しい飯食ってさ、のんびり研究の話をしようや。」というのが旅の始まりの恒例で、この先も旅をご一緒できるものと信じておりました。山中健三先生、生前に頂戴した数々の御恩に報いることができずお別れとなったことが無念でなりません。先生から頂いた言葉と思い出を胸に刻み教育・研究に精進いたします。心から尊敬と感謝を捧げ、謹んで先生の御冥福をお祈り申し上げます。



コメのヒ素集積を制御する分子メカニズムと 新たなヒ素代謝化合物の発見

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構
農業環境変動研究センター 有害化学物質研究領域 作物リスク低減ユニット
石川 覚

1. はじめに

ヒ素は環境中に広く分布する元素であるが、発がん性物質を示す有害な化学物質である。農耕地土壌にも天然由来のヒ素が含まれており、そこで生産された作物は微量なヒ素を含んでいる。作物の中で水稲は毒性の高い無機ヒ素を吸収しやすいため、コメ中の無機ヒ素濃度は他の作物に比べて高い。それゆえ、コメを主食とする地域はコメが無機ヒ素の主要な摂取源である。

水稲が他の作物に比べて無機ヒ素の高い吸収性を示す理由は主に2つある。一つは水田におけるヒ素の存在形態が大きく関与する。水田土壌のように嫌気的な状態では、土壌固層に吸着したヒ酸 (As(V)) が亜ヒ酸 (As(III)) に還元されて土壌溶液中に溶出し、水稲に吸収されやすくなる¹⁾。二つ目は水稲はケイ酸と化学的性質が類似する As(III) を吸収する輸送タンパク質 (トランスポーター) を持つため、他の作物よりも根からヒ素を取り込みやすい²⁾。このような知見をもとに、 As(III) を不溶化する酸化的な水管理 (灌漑水を制限し土壌を乾燥させる管理)³⁾ や As(III) を吸着させる鉄資材の施用⁴⁾、もしくはケイ酸資材を添加し根の吸収部位での競合⁵⁾、などによる無機ヒ素の吸収抑制に関する研究成果は数多く報告されている。それと平行するように、水稲を中心とした作物のヒ素集積に関連する遺伝子の特定や分子メカニズムの解明も進展してきた。本稿は後者の水稲のヒ素集積メカニズムに関する話題を中心に、当研究ユニットがこれまで明らかにした成果を紹介する。さらに水稲根圏におけるヒ素のメチル化作用の研究から、新たなヒ素化合物を見つけることに成功した。それが海外の著名な研究者の目に止まり、思いもよらぬ方向に研究が発展したことも合わせて紹介したい。

2. 水稲によるヒ素集積メカニズム

As(V) と As(III) では分子形態が異なるため、その吸収に関連する膜輸送トランスポーターも異なる。 As(V) はリン酸と構造上類似するため、リン酸トランスポーターを経由して植物根に吸収される⁶⁾。一方、水田土壌では As(III) が主要な形態であるため、水稲の高いヒ素吸収能はリン酸トランスポーターに依存しない。 As(III) は、酸解離定数 ($\text{pKa}=9.2$) や分子サイズがケイ酸と類似している。水稲のケイ酸は、アクアポリンの一つである OsNIP2;1 (OsLsi1) によって吸収される⁷⁾。 OsLsi1 の機能欠損株は、ケイ酸

だけでなく As(III)の吸収も抑制される²⁾。加えて、吸収されたケイ酸を中心柱側に排出するトランスポーター (OsLsi2) も特定され⁸⁾、この破壊株は、茎葉部と玄米のヒ素濃度が著しく低下した³⁾。このように、As(III)はケイ酸と同じトランスポーターを經由して根から吸収され、茎葉部に運搬されることがわかった。一方、玄米へのヒ素移行はケイ酸輸送とは異なる分子メカニズムによって制御されている。ATP カセット結合輸送体の一つである OsABCC1 は、液胞に As(III)を隔離するトランスポーターである^{9), 10)}。このトランスポーターは As(III)とファイトケラチンの複合体[As(III)-PC]を液胞に輸送して隔離する。OsABCC1 の機能欠損株は、野生型株に比べて、上位節のヒ素濃度が低くなり、玄米ヒ素濃度が著しく高くなる。イネの上位節におけるヒ素の局在性を高分解能二次イオン質量分析法 (Nano-SIMS) でイメージング解析した結果、分散維管束の節部伴細胞の液胞に多く集積していた¹¹⁾。OsABCC1 遺伝子の発現はこの部位で高いため、液胞に As(III)-PC を隔離し、玄米へのヒ素移行を制御していることがわかった^{9), 10)}。イネにはファイトケラチン合成酵素 (PCS) に関わる遺伝子 (OsPCS1 と OsPCS2) は2つ存在する。我々は OsPCS1 の機能欠損株は OsABCC1 の欠損株同様、節でのヒ素隔離能が低下し、玄米のヒ素濃度が著しく高まることを見出した¹⁰⁾。さらに OsPCS1 過剰発現体は、野生株に比べて節のヒ素濃度が高まり、玄米のヒ素濃度が著しく低下した。このことから、イネは OsPCS1 と OsABCC1 が協調し節の液胞にヒ素を隔離することで、玄米へのヒ素移行を制御していることが分かった (図 1)。

OsPCS1 と OsPCS2 の組換えタンパク質を調製し、ヒ素やカドミウム等金属元素に対する応答性の違いを *in vitro* 系で調査したところ、OsPCS1 は無機ヒ素に対して特異性をもち、OsPCS2 はカドミウムや銅、亜鉛などの重金属に対して高い応答性を示すことが分かった^{10), 12)}。金属に対する応答性の違いが触媒作用を示す N 末端領域と活性制御部位である C 末端領域のどちらに起因するのか調べるため、2つの酵素のドメインスワッピングを行い、酵素活性の変化を調べた。その結果、PCS1 の C 末端領域を持つ PCS2 は As(III)に対する特異性が向上することから、C 末端領域が金属の認識部位であることがわかった¹²⁾。C 末端領域にあるシステイン残基はヒ素やカドミウムが結合しやすい SH 基を持つため、酵素活性に関与するアミノ酸と思われたが、システイン残基を変化させても活性には影響がなかった。今後、金属の応答性に関わるアミノ酸を特定することで、PCS1 のヒ素に対する反応性を高めたり、PCS2 を PCS1 型に改良するなど、ゲノム編集技術等を駆使しながら、コメへのヒ素移行低減を目指した水稻品種の育成が可能になるかもしれない。

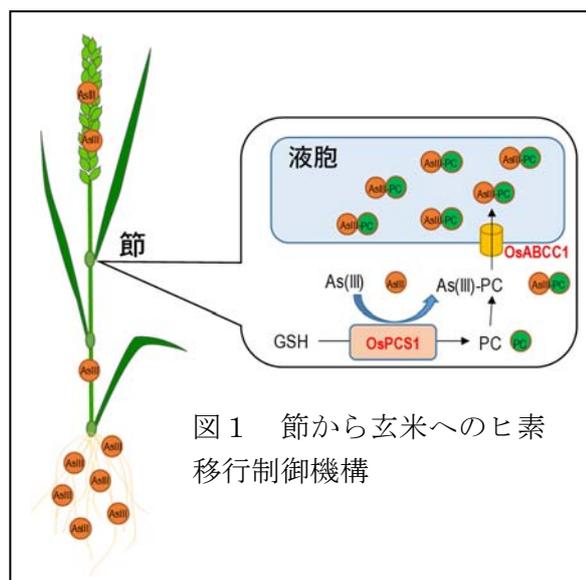


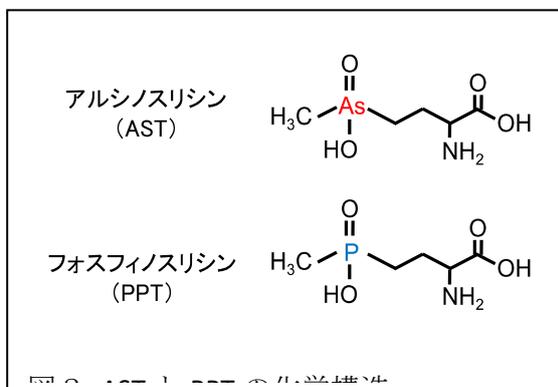
図 1 節から玄米へのヒ素移行制御機構

3. 新規の有機ヒ素化合物「アルシノスリシン」の発見と抗生物質としての作用

コメ中のヒ素形態はその大部分が無機ヒ素であるが、微量ながらメチル化された有機ヒ素 (DMA: ジメチルアルシン酸) も含まれる。その DMA の起源をめぐっては、土壤微生物によるヒ素代謝物が直接吸収された説とイネ体内でのヒ素代謝説とで以前論争があった。我々は鉱山周辺の高ヒ素土壌で栽培された水稻根圏から、DMA 合成に関わる新規の放線菌 (*Streptomyces* 属、GSRB54 株) を単離した¹³⁾。この株は新規の *arsM* 遺伝子を保有し、その遺伝子をヒ素感受性大腸菌で過剰発現させたところ、As(III) を DMA やメチル基を 3 つ持つトリメチルアルシンオキドに変換することで、As(III) の高い毒性を軽減した。また、無菌栽培したイネに GSRB54 株を接種し As(III) 処理したところ、イネ体内に DMA が検出されたが、接種しないイネでは DMA が検出されなかった。この結果は、GSRB54 株が培地中の As(III) を DMA に変換し、それをイネが吸収した直接的な証拠となり、前者の説が正しいことを証明した¹³⁾。なお、これまでヒ素のメチル化転移酵素に関わる遺伝子は植物で見つかっていない。

DMA 合成菌である GSRB54 株は、平板希釈法によって分離した菌に As(III) を接種し、培地中のヒ素形態の変化を HPLC-ICP-MS でモニタリングしながら単離したが、この過程の中で明らかに DMA とは異なるピークを示すヒ素化合物を生産する微生物があった。この微生物は 16S rRNA の解析結果、*Burkholderia gladioli* (GSRB05 株) に属した。未知のヒ素化合物の同定に向けて、GSRB05 株を大量培養し、その化合物を単離・精製した後、高分解能 LC/MS/MS による分子式の決定と NMR による構造式の決定を行った。その結果、モノメチルヒ素の部分構造を持つアミノ酸誘導体であることが分かった。本化合物の構造は、除草剤であるピアラフォスの構成成分であるホスフィノスリシン (PPT) と非常に類似する構造であったことから、アルシノスリシン (AST) と命名した (図 2)¹⁴⁾。物質の特定には至ったが、我々の研究グループのミッションとは少しかけ離れた方向に進んでしまったため、論文を投稿してこの研究は終わりにするはずだった。この AST 論文が *Environmental Chemistry* に掲載されるやいなや、フロリダ国際大学 (FIU) の Barry Rosen 教授と吉永雅史博士から連絡を頂

いた。彼らはバクテリアのヒ素耐性オペロン上に *ArsN* (N-アセチル転移酵素) の存在を見出していたが、ターゲットとなる有機ヒ素化合物を探していて、すでに AST のようなアミノ酸を含む有機ヒ素化合物をイメージしていたようであった。早速、こちらから AST を送り、広範な細菌に対する AST の毒性試験と *ArsN* 遺伝子を発現する細菌の酵素活性を FIU で調べた。その結果、AST は広範な細菌に対して毒性を示す一方、*ArsN* 遺伝子を持つ細菌の生育には影響しなかった。さらに、AST の存在は *ArsN* の酵素活性を高めた。このことから細菌の *ArsN* は AST のアセチル転移酵素であることが分かった¹⁵⁾。加えて、AST は弱毒性ウシ結核菌 (BCG ワクチン菌株) やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌に対しても抗菌作用を示した¹⁵⁾。これは AST がグルタミン酸と似た化学構造を持ち、細菌のグルタミン合成酵素を特異的に阻害したためと考えられた。AST はこ



れまでの抗生物質とは作用機序が異なる新しいクラスの抗生物質になり得る可能性がある。現時点では、液体培地での抗菌作用が確認された段階で、抗生物質となるにはさらに多くのハードルがあるが、よもや農業環境研究から抗生物質に研究が発展するとは夢にも思っていなかった。この場を借りて FIU の Rosen 教授と吉永博士に感謝申し上げます。

4. おわりに

本原稿はコロナ禍の最中、在宅勤務しながら仕上げている。通常 4 月下旬は水稻の種まき準備や苗床作り等で多忙な時期となる。それが例年のようにできないことに焦りを感じつつも、今は自分の行動を自粛し、早くコロナ禍が収束（終息）することを願うばかりである。医療従事関係者やエッセンシャルワーカーの方々が感染リスクを抱えつつ、連日一生懸命働いている姿を見ると、本当に感謝しかない。「食の安全を通して人の健康を守る」ことが私の使命である。感染（コロナ）と汚染（ヒ素などの有害物質）という違いはあるが、人の健康（命）を守るという点では共通しており、この原稿を書きながら自分の研究の意義を再認識したところである。加えて、連日スーパーマーケットの様子が放映されるのを見ると、生命の根源はやはり「食」であり、食を守ることが人を守ることになることをあらためて感じた。

参考文献

1. Takahashi Y, Minamikawa R, Hattori KH, Kurishima K, Kihou N, Yuita K (2004) Arsenic behavior in paddy fields during the cycle of flooded and non-flooded periods. *Environ Sci Technol*, 38: 1038-1044.
2. Ma JF, Yamaji N, Mitani N, Xu XY, Su YH, McGrath SP, Zhao FJ (2008) Transporters of arsenite in rice and their role in arsenic accumulation in rice grain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105: 9931-9935.
3. Honma T, Ohba H, Kaneko-Kadokura A, Makino T, Nakamura K, Katou H (2016) Optimal soil Eh, pH, and water management for simultaneously minimizing arsenic and cadmium concentrations in rice grains. *Environ Sci Technol*, 50: 4178-4185.
4. Makino T, Nakamura K, Katou H, Ishikawa S, Ito M, Honma T, Miyazaki N, Takehisa K, Sano S, Matsumoto S, Suda A, Baba K, Kawasaki A, Yamaguchi N, Akahane I, Tomizawa M, Arao T (2016) Simultaneous decrease of arsenic and cadmium in rice (*Oryza sativa* L.) plants cultivated under submerged field conditions by the application of iron-bearing materials. *Soil Sci Plant Nutr* 62:340-348.
5. Li RY, Stroud JL, Ma JF, McGrath SP, Zhao FJ (2009) Mitigation of Arsenic Accumulation in Rice with Water Management and Silicon Fertilization. *Environ Sci Technol*, 43: 3778-3783
6. Cao Y, Sun D, Ai H, Mei HY, Liu X, Sun SB, Xu GH, Liu YG, Chen YS, Ma LNQ (2017) Knocking Out OsPT4 Gene Decreases Arsenate Uptake by Rice Plants and Inorganic Arsenic Accumulation in Rice Grains. *Environ Sci Technol*, 51: 12131-12138

7. Ma JF, Tamai K, Yamaji N, Mitani N, Konishi S, Katsuhara M, Ishiguro M, Murata Y, Yano M (2006) A silicon transporter in rice. *Nature*, 440, 688-691.
8. Ma JF, Yamaji N, Mitani N, Tamai K, Konishi S, Fujiwara T, Katsuhara M, Yano M (2007) An efflux transporter of silicon in rice. *Nature*, 448, 209-212.
9. Song WY, Yamaki T, Yamaji N, Ko D, Jung KH, Fujii-Kashino M, An G, Martinoia E, Lee Y, Ma JF (2014) A rice ABC transporter, OsABCC1, reduces arsenic accumulation in the grain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111, 15699-15704.
10. Hayashi S, Kuramata M, Abe T, Takagi H, Ozawa K, Ishikawa S (2017) Phytochelatin synthase OsPCS1 plays a crucial role in reducing arsenic levels in rice grains. *Plant J*, 91: 840-848.
11. Moore KL, Chen, Y, van de Meene AML, Hughes L, Liu WJ, Geraki T, Mosselmans F, McGrath SP, Grovenor C, Zhao FJ (2014) Combined NanoSIMS and synchrotron X-ray fluorescence reveal distinct cellular and subcellular distribution patterns of trace elements in rice tissues. *New Phytol*, 201, 104-115.
12. Hayashi S, Tanikawa H, Kuramata K, Abe T, and Ishikawa S (2020) Domain exchange between *Oryza sativa* phytochelatin synthases reveals a region that determines responsiveness to arsenic and heavy metals. *Biochem Biophys Res Commun*, 523, 548-553
13. Kuramata M, Sakakibara F, Kataoka R, Abe T, Asano M, Baba K, Takagi K, Ishikawa S (2015) Arsenic biotransformation by *Streptomyces* sp isolated from rice rhizosphere. *Environ Microbiol*, 17, 1897-1909.
14. Kuramata M, Sakakibara F, Kataoka R, Yamazaki K, Baba K, Ishizaka M, Hiradate S, Kamo T, Ishikawa S (2016) Arsinothricin, a novel organoarsenic species produced by a rice rhizosphere bacterium. *Environ Chem*, 13, 723-731.
15. Nadar, V. S., Chen, J., Dheeman, D. S., Galvan, A. E., Yoshinaga-Sakurai, K., Kandavelu, P., Sankaran, B., Kuramata, M., Ishikawa, S., Rosen, B. P., Yoshinaga, M. (2019) Arsinothricin, an arsenic-containing non-proteinogenic amino acid analog of glutamate, is a broad-spectrum antibiotic. *Commun Biol*, 2:131.

第 25 回ヒ素シンポジウムの報告

第 25 回ヒ素シンポジウム 大会長 吉永 淳

第 25 回ヒ素シンポジウムは、2019 年 11 月 23 日（土）から 24 日（日）の 2 日間にわたり、東洋大学板倉キャンパスにおいて開催いたしました。シンポジウムでは、特別講演 1 題、ミニシンポジウム 3 題、一般演題 19 演題について、総数約 60 名の参加者をお迎えし、熱心な発表と討論が行われました。ご参加いただいた皆様のご支援、ご協力に深く感謝申し上げます。

今回、特別講演といたしまして、内閣府食品安全委員会の佐藤洋委員長に、「食品安全委員会における上金属類のリスク評価」との演題で、ヒ素等微量金属類のリスク評価に関する最新の情報についてご講演いただきました。

ミニシンポジウムでは、「ジフェニルアルシン酸問題のその後」をテーマに、平田健正先生（放送大学和歌山学習センター・演題名「ジフェニルアルシン酸による土壌地下水汚染と対策」）、鰐淵英機先生（大阪市立大学大学院医学研究科・演題名「ジフェニルアルシン酸の長期毒性及びその発現機序—動物試験から得られた知見—」）、石井一弘先生（筑波大学医学医療系神経内科学・演題「ジフェニルアルシン酸による健康被害を振り返る」）に、茨城県神栖地区における有機ヒ素化合物（ジフェニルアルシン酸）による健康被害についてご講演いただきました。一般演題においても、活発な議論が行われ、実り多いシンポジウムになったと思います。

今回の奨励賞は、審査員の厳正な審査により、優れた研究発表と今後の研究に期待できる点などから、佐々木翔斗さん（名城大学大学院薬学研究科・演題名「ジフェニルアルシン酸のばく露時間に伴うヒトおよびラット小脳由来アストロサイトの異常活性化：抵抗性における種差」と水野佑紀さん（東京大学大学院医学研究科・演題名「ラオス北部山岳民の尿中ヒ素濃度と属性・生活習慣および血圧との関連」）のお二方に授与されました。将来を担う若手のお二人の発表が評価をされ、本研究会の一層の活性化が期待しています。

懇親会は大学の食堂で行われ、多くの皆様にご参加いただき楽しい時間となりましたことに感謝いたします。

今後とも、ヒ素研究会の更なる発展のためにご支援、ご協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。



奨励賞受賞報告

名城大学大学院薬学研究科 生理学研究室
佐々木 翔斗

第 25 回ヒ素シンポジウムにおきまして、我々の「ジフェニルアルシン酸のばく露時間に伴うヒトおよびラット小脳由来アストロサイトの異常活性化：抵抗性における種差」という演題が奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。大会長の吉永 淳先生をはじめヒ素研究会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

本研究は 5 価の有機ヒ素化合物であるジフェニルアルシン酸 (Diphenylarsinic acid: DPAA) のヒトにおけるリスク評価に有用な情報を提供するために実施しました。DPAA は 2003 年に茨城県神栖市において発生した地下水ヒ素汚染事故の主要な原因物質で、この地下水を生活用水としていた住民が小脳症状を主徴とする神経症状を発症しました。DPAA が小脳症状を引き起こすメカニズムについての知見は未だ乏しいところですが、我々はこれまでに、ラット小脳における DPAA の遺伝子発現に対する影響を網羅的に評価したところ、*in vitro*、*in vivo* どちらにおいても神経細胞というよりは、その神経細胞を栄養・機能的に支持するアストロサイトにおいて酸化ストレス応答因子や脳内サイトカインの発現が亢進していることを明らかにしました。さらに、正常ラット小脳由来培養アストロサイト (NRA) において、10 μ M DPAA 96 時間ばく露により一過性の細胞増殖に続く濃度・時間依存的な細胞死、MAP キナーゼ (ERK1/2、p38MAPK、SAPK/JNK) のリン酸化、転写因子 (CREB、c-Jun、c-Fos) のリン酸化又は発現誘導、および酸化ストレス応答因子 (HO-1、Nrf2、Hsp70) の発現誘導といった細胞生物学的異常活性化を引き起こすことを明らかにしました。また、ヒトにおける DPAA のリスク評価を念頭に、正常ヒト小脳由来培養アストロサイト (NHA) における DPAA の濃度依存的影響を評価したところ、NRA において異常活性化がみられる 10 μ M DPAA 96 時間ばく露では NHA において異常活性化はみられなかったものの、50 μ M DPAA 96 時間ばく露により NRA とほぼ同様の異常活性化を引き起こすことを報告しました。

今回の発表では引き続き、ヒトにおける DPAA のリスク評価に有用な情報を提供するために、NHA における低濃度 (10 μ M) DPAA を長時間 (96、144、192、240、または 288 時間) ばく露した際の影響の時間依存性を、NRA においてみられる異常活性化を指標として評価し、報告しました。

その結果、NRA においては以前に報告した通り、10 μ M DPAA 96 時間ばく露により MAP キナーゼのリン酸化亢進、転写因子のリン酸化亢進または発現誘導、および酸化ストレス応答因子の発現誘導といった異常活性化を示しました。一方で、NHA においては 10 μ M DPAA 96 時間ばく露では全く影響がみられなかったものの、240 時間以上の 10 μ M DPAA ばく露により NRA とほぼ同様の異常活性化がみられました。

本研究から、NHA および NRA はどちらも 10 μ M DPAA ばく露により異常活性化がみられることが分かりましたが、異常活性化がみられるまでに要する DPAA のばく露時間は NRA に比べて NHA では非常に長いことが示唆されました。この理由としては DPAA による異常活性化の誘導に際して、iAs^v がモノメチルアルソン酸に代謝される際と同様にグルタチオン抱合などの代謝過程が関与している可能性があり、この代謝の程度が NHA と NRA では異なっている可能性が考えられます。そのため、これらの代謝系に注目して、この抵抗性の違いの原因を探索することが今後の重要な課題であると考えておりますので、ご指導ご鞭撻のほど何卒宜しくお願い申し上げます。最後に、本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました共同研究者の先生方に心から感謝を申し上げます。

奨励賞受賞報告

東京大学大学院 医学系研究科
国際保健学専攻 人類生態学教室
水野佑紀

この度は、第25回ヒ素シンポジウムにおきまして、我々の「ラオス北部山岳民の尿中ヒ素濃度と属性・生活習慣および血圧との関連」が奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。大会長の吉永淳先生（東洋大学）をはじめとするヒ素研究会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

ラオスでは、南部のメコン川流域の地下水のヒ素汚染が報告されている一方で、北部の山岳地域での住民のヒ素曝露の実態は不明です。そこで本研究では、ラオス北部の山岳地域の複数の村落を対象に、住民の尿中ヒ素濃度から曝露レベルを推定し、村落間の差や対象者の属性との関連を検討しました。また、既往研究においてヒ素への曝露と血圧の上昇との関連が報告されていることから、本研究対象者の尿中ヒ素濃度と血圧との関連も検討しました。

サンプリングは、ラオス北部に位置するウドムサイ県ナモー郡・サイ郡の3村落（ナーレー（近代的な生活環境）、ナムヨン（伝統的な生活環境）、ナーサワン（両者の中間））に居住する男女420人を対象としました。2018年8月と2019年3月に、属性（性別・年齢）や生活習慣（喫煙・飲酒習慣の有無）を質問紙で調査し、血圧（収縮期・拡張期）、身長、体重を測定しました。また対象者のスポット尿を採取し、尿中総ヒ素濃度をICP-MSで測定しました。対象者の尿中総ヒ素濃度（比重補正濃度（対数変換値））と属性（性別・年齢・BMI）との関連、および、対象者の脈圧（収縮期血圧と拡張期血圧の差）と尿中総ヒ素濃度との関連（属性・生活習慣を共変量として考慮）を、村をランダム効果としたマルチレベル分析で解析しました。

データ欠損のない412名（男性159名、女性253名）を統計解析に用いました。対象者の年齢とBMIの中央値（四分位範囲）はそれぞれ、39（30–49）歳、22.6（20.5–25.0） kg/m^2 で、喫煙者は100名（24%）、飲酒習慣のある対象者は194名（47%）でした。尿中総ヒ素濃度の中央値（四分位範囲）は43.7（24.1–71.6） ng/mL で、非汚染地域での既往研究の報告値と比較すると、本研究対象者は比較的高い尿中総ヒ素濃度を示しました。この結果より、対象地域の住民の海産物摂取量は非常に少ないので、比較的高レベルの無機ヒ素に曝露している可能性があると考えられました。村ごとの尿中総ヒ素濃度（中央値）は、ナーサワン（71.5 ng/mL ）、ナーレー（37.5 ng/mL ）、ナムヨン（19.1 ng/mL ）の順に高い傾向を示しました。

マルチレベル分析の結果、対象者の尿中総ヒ素濃度は年齢（ $\text{Coef.} = 0.0090, p = 0.001$ ）やBMI（ $\text{Coef.} = 0.021, p = 0.02$ ）と正の関連を示しました。また、年齢の四分位で対象者を4群に分けて解析した結果、年齢の高い群（49–72歳）で対象者の脈圧と尿中総ヒ素濃度が

有意な正の関連を示しました (Coef. = 4.1, p = 0.01)。この結果から、無機ヒ素曝露が脈圧の上昇に寄与していることが示唆され、特に年齢の高い対象者がヒ素の毒性を強く受けている可能性があります。これは無機ヒ素曝露による酸化ストレスの上昇を介して、動脈硬化とその帰結としての血圧の上昇を引き起こしている可能性が考えられました。

現在は、対象者の個人の酸化ストレスレベルを評価する分析を進めています。また、対象地域のヒ素への曝露源を明らかにするために、飲料水や主食であるコメ中のヒ素濃度を評価する計画を進めています。今後、ラオス北部の住民のヒ素曝露とその健康影響について、より詳細な検討を実施していきたいと考えています。

最後に、本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました共同研究者の先生方に心から感謝を申し上げます。

第 26 回ヒ素シンポジウム延期のお知らせ

第 26 回ヒ素シンポジウムは、以下の要領で鹿児島にて開催を計画しておりましたが、新型コロナウイルス感染遷延のため 2021 年度に順延することになりました。延期時期は、2021 年秋（11 月ごろ）を予定しており、当初予定通り鹿児島にて大会を計画しております。

今後の状況次第では、会場内での密を避けながら、これまでと異なる形式のシンポジウムになるかもしれません。来年度多くの会員の皆様に、鹿児島に来ていただけますよう、準備したいと思っております。どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

開催日： 2021 年 11 月 第 3 または第 4 週の土日 2 日間（予定）

会場： 鹿児島大学郡元キャンパス（理工学研究科内を予定）

大会長： 中島常憲（鹿児島大学大学院理工学研究科）

問合せ先： 第 26 回ヒ素シンポジウム事務局 中島常憲

Tel: 099-285-8337, e-mail: tsune@cb.kagoshima-u.ac.jp

令和2年度 日本ヒ素研究会 役員名簿

役 職	2020、2021 年度役員
会 長	吉田貴彦（旭川医科大学）
副会長	黒岩貴芳（産業技術総合研究所） 平野靖史郎（国立環境研究所環境リスク研究センター） 鰐淵英機（大阪市立大学大学院医学研究科）
理 事	阿草哲郎（熊本県立大学） 石川 覚（農研機構・農業環境変動研究センター） 熊谷嘉人（筑波大学大学院人間総合科学研究科） 塩盛弘一郎（宮崎大学工学部） 角 大悟（徳島文理大学薬学部） 田中昭代（九州大学医学研究院） 千葉啓子（岩手県立大学研究・地域連携本部） 中島常憲（鹿児島大学工学部） 畑 明寿（岡山理科大学獣医学部） 山内 博（聖マリアンナ医科大学） 吉永 淳（東洋大学生命科学部）
監 事	山中健三（日本大学薬学部）
顧 問	圓藤吟史（中央労働災害防止協会大阪労働衛生総合センター） 塩見一雄（東京海洋大学海洋科学部） 神 和夫（北海道立衛生研究所） 高橋 章（東海大学短期大学部） 花岡研一（水産大学校） 久永 明（福岡県立大学人間社会学部） 眞柄泰基（北海道大学環境ナノ・バイオ工学研究センター、トキワ松学園理事長）
名誉会員	A. A. Benson (University of California) John S. Edmonds (University of Graz) Peter J. Craig (De Monfort University) 石黒三郎（元古河機械金属株式会社顧問） 井上尚英（九州大学名誉教授） 岡田昌二（静岡県立大学名誉教授） 田川昭治（水産大学校名誉教授） 戸田昭三（東京大学名誉教授） 前田 滋（鹿児島大学名誉教授、前鹿児島工業高等専門学校長） 松任茂樹（元東海大学短期大学部学長）

会費納入のお願い

先に、「文章での総会」を行い、会員の皆様には総会資料を郵送させていただきましたが、第26回ヒ素シンポジウムが来年度に順延になったことにもない、2020年度の会費は徴収しないこととなりました。

また、総会資料をお送りした際に、「年会費納入状況の御案内」も致しております。過去年度分につき納入していただけるようでしたら、宜しくお願い致します。なお、既に2020年度分を納入された方につきましては、次年度分とさせていただきます。

銀行口座 旭川信用金庫（1020） 緑が丘支店（026） 普通 0459807
日本ヒ素研究会 会長 吉田貴彦（ニッポンヒソケンキュウカイ カイヨウ ヲシダタカヒコ）

年会費 一般会員 3,000円 学生会員 2,000円 団体会員 20,000円

編集後記

Arsenic Letter No.25 をお届けいたします。

第25回ヒ素シンポジウムは、栃木・群馬・埼玉の三県境にあります群馬県板倉町の東洋大学板倉キャンパスで実施いたしました。多くの皆様にご参加いただき、改めて心より感謝申し上げます。また、多くの学部生の皆さんにもご参加いただき、最先端の研究や議論に触れる機会となったことと存じます。

第25回シンポジウム開催時（2019年11月）には誰も予想していなかった新型コロナウイルス問題で、今年度鹿児島で開催予定であった第26回ヒ素シンポジウムは延期されることとなりました。たいへん残念ではありますが、安全を最優先された大会長の中島先生をはじめ、関係者の皆様のご英断だったと思います。2021年には鹿児島の地で皆様とお目にかかれることを切に願っております。

Arsenic Letter No. 25 発行直前の7月末になって、山中健三先生ご逝去の知らせが、本当に突然参りました。先生のヒ素研究への長年のご貢献とヒ素研究会へのご尽力に、深甚なる敬意と感謝を表するとともに、謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

