

紫外線照射によって引き起こされる様々なラジカル毒性に対して優れた予防効果が期待される。

#### F. 論文発表

- 1) A. Matsuoka, C. Lundin, F. Johansson, M. Sahlin, K. Fukuhara, B-M Sjoberg, D. Jenssen, A. Onfelt, Correlation of sister chromatid exchange formation through homologous recombination with ribonucleotide reductase inhibition, *Mutat. Res.* 547, 101-107(2004).
- 2) I. Nakanishi, K. Ohkubo, K. Miyazaki, W. Hakamata, S. Urano, T. Ozawa, H. Okuda, S. Fukuzumi, N. Ikota, and K. Fukuhara, A Planar Catechin Analogue Having a More Negative Oxidation Potential than (+)-Catechin as an Electron-Transfer Antioxidant against a Peroxyl Radical, *Chem. Res. Toxicol.*, 17, 26-31(2004).
- 3) I. Nakanishi, K. Miyazaki, T. Shimada, K. Inami, M. Mochizuki, S. Urano, H. Okuda, T. Ozawa, S. Fukuzumi, N. Ikota, and K. Fukuhara, Kinetic Study on the Electron-Transfer Oxidation of the Phenolate Anion of a Vitamin E Model by Molecular Oxygen Generating Superoxide Anion in an Aprotic Medium, *Org. Biomol. Chem.*, 1, 4085-4088 (2003).
- 4) H. Tokiwa, N. Sera, M., K. Fukuhara, H. Utsumi, S. Sasaki and N. Miyata, Structural activity relationship between Salmonella-mutagenicity and nitro-orientation of nitroazaphenanthrenes,

*Chem. Biochem. Interactions* 146, 19-25 (2003).

- 5) I. Nakanishi, Y. Uto, K. Ohkubo, K. Miyazaki, H. Yakumaru, S. Urano, H. Okuda, J. Ueda, T. Ozawa, K. Fukuhara, S. Fukuzumi, H. Nagasawa, H. Hori, N. Ikota, Efficient radical scavenging ability of artemillin C, a major component of Brazilian propolis, and the mechanism, *Org. Biomol. Chem.*, 1, 1452-1454(2003).
- 6) K. Saeki, T. Matsuda, T. Kato, K. Yamada, T. Mizutani, S. Matsui, K. Fukuhara, and N. Miyata, Activation of the Human Ah Receptor by Aza-Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Halogenated Derivatives, *Biol. & Pharm. Bull.*, 26, 448-452 (2003)
- 7) K. Fukuhara, I. Nakanishi, T. Shimada, K. Miyazaki, W. Hakamata, S. Urano, N. Ikota, T. Ozawa, H. Okuda, N. Miyata, and S. Fukuzumi, A Planar Catechin Analogue as a Promising Antioxidant with Reduced Prooxidant Activity, *Chem. Res. Toxicol.*, 16, 81-86(2003).

#### F. 紹介記事

日経産業新聞 先端科学欄 2003年5月13日

# 分担研究報告書

## 紫外線による老化と遺伝毒性の解析

分担研究者 川西 正祐 三重大学 医学部 衛生学講座 教授

**研究要旨** 本研究事業では、分子遺伝学的手法、細胞工学的的手法および物理化学的手法を駆使することによって、紫外線照射における健康影響の評価を行っている。平成 15 年度は、紫外線照射により、光発がんや光アレルギー性疾患、光毒性等に関連すると思われる環境化学物質（化粧品や食品添加物等に使用されている酸化チタン、医薬品として用いられているベルベリン、色素分子のローダミン類）が生体内高分子（DNA 等）を酸化的に損傷する機構を明らかにした。さらに、キサントン誘導体が光増感反応による DNA 損傷に対して、全く新しいメカニズムで化学防護効果能を示すことが本研究において明らかになった。この結果は、キサントン誘導体が太陽紫外線による発がんや光過敏症に対して有効な化学予防剤となる可能性があることを示唆している。

### A. 研究目的

近年の急速な環境破壊、特にオゾン層の破壊によって生じる過剰な紫外線の被曝により、発がんや光過敏症などの疾病の増加が懸念される。太陽紫外線による皮膚がんの発症には、DNA が吸収する UVB (280~320 nm) のみならず DNA に直接吸収されない UVA (320~400 nm) の寄与も報告されている。UVA による発がんには、細胞内に多数存在する色素分子の光増感作用を介した DNA 損傷が関与していると考えられる。光増感剤として働く物質には、内因性の物質の他、食物や医薬品等として摂取される外因性の物質も考えられる。DNA 損傷のメカニズムには、光誘起電子移動反応を介する機構 (Type I) および活性酸素 (主に一重項酸素) 生成を介する機構 (Type II) が良く知られている。これまで我々は、様々な光増感剤を用いた実験から、Type I

では、連続した G (5'-GG の下線の G) が特異的に損傷され、Type II の一重項酸素生成では全ての G が損傷されることを明らかにしてきた (図 1)。平成 14 年度では、薬草などに存在するキサントン類およびビタミン類の葉酸、医薬品として用いられているメトトレキサートの光分解生成物は、光誘起電子移動によるラジカル生成反応を介して、DNA をはじめとする生体高分子を損傷することを明らかにした。本年度は、化粧品や食品添加物、抗菌剤として使用されている酸化チタン、医薬品として用いられているベルベリン、色素分子のローダミン類による DNA 損傷性とその機構について解明を行った。さらに、紫外線による健康への悪影響の予防を目的とし、光増感反応による DNA 損傷に対するキサントン誘導体の防護効果を検討した。

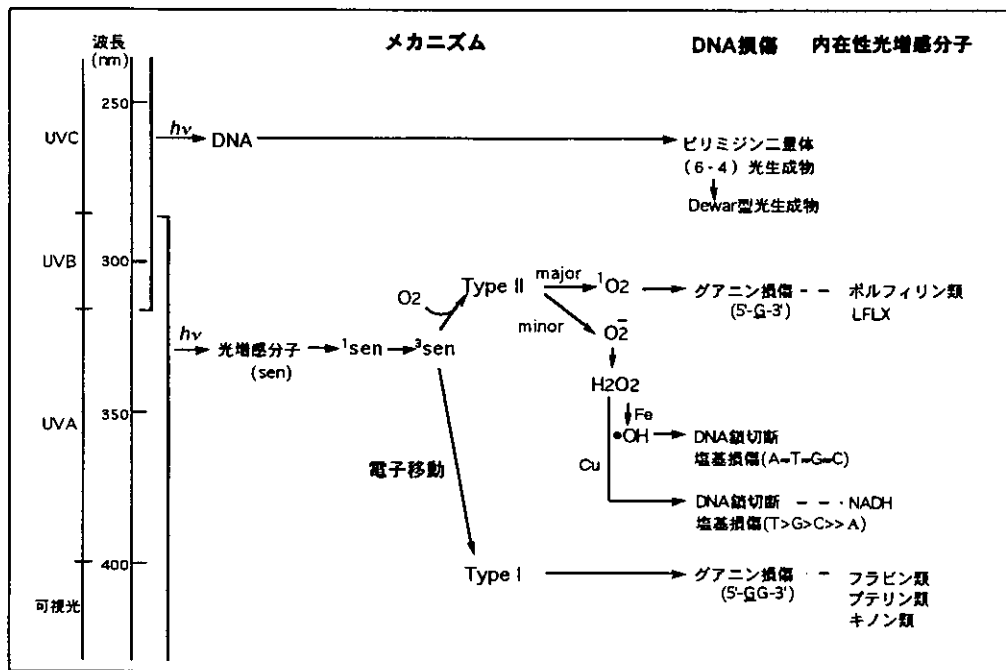


図1 太陽紫外線によるDNA損傷のメカニズム

## B. 研究方法

DNA 損傷機構や損傷の塩基特異性の解析は、ヒトがん原遺伝子 *c-Ha-ras-1* 及びがん抑制遺伝子 *p53* や *p16* から変異のホットスポットを含む 100~400 bp の断片をサブクロニングすることにより行った。これらのヒトがん関連遺伝子の DNA 断片の 5'末端を  $^{32}\text{P}$  で標識し、各種光増感物質とともにリン酸緩衝液 (pH 7.8) 中で UVA ( $\lambda_{\text{max}}=365 \text{ nm}$ ) を照射した後に電気泳動を行ない、DNA 損傷性を検討した。DNA 損傷の塩基配列特異性の解析には Maxam-Gilbert 法を応用し、オートラジオグラムをレーザーデンシトメーターで定量化し解析した。さらに、酸化的 DNA 損傷のひとつである 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) の定量は電気化学検出器付 HPLC (HPLC-ECD) を用いて行った。

## C. 研究結果と考察

### 1) 紫外線照射による各種光増感物質を介した DNA 損傷

#### 1-1) 酸化チタン光触媒による塩基配列特異的 DNA 損傷

二酸化チタンは、ホルムアルデヒドなどシックハウス症候群の原因物質の除去目的や白色顔料、食品添加物として近年大量に利用されるようになった。酸化チタン光触媒は活性酸素生成等を介し、微生物に対して光毒性を示す場合があり、酸化チタンの光毒性を利用した抗菌剤がすでに実用化されている。さらに、がん治療への応用も研究されている。酸化チタン粒子はがん細胞に取り込まれ、光照射下で毒性を示す。この細胞毒性は主に細胞膜の損傷によると考えられているが、DNA 損傷の関与も報告されている。本研究では、酸化チタンの光触媒作用による DNA 損傷性とその分子機構をヒトがん関連遺伝子 DNA を用いた実験で検討した。

方法は、ヒトがん関連遺伝子 (*p53* お

よび c-Ha-ras-1) の DNA 断片の 5'-末端を  $^{32}\text{P}$  で標識し、実験に用いた。 $^{32}\text{P}$ -DNA、20  $\mu\text{M}$  calf thymus DNA、20  $\mu\text{M}$   $\text{CuCl}_2$  と 4~80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  酸化チタン (アナターゼ、ルチル) を 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.8) 中で混合し、光照射 (365 nm, 10  $\text{J}/\text{cm}^2$ ) した。その後、DNA を ピペリジンまたは塩基除去修復酵素の一種である Fpg で処理し、ポリアクリルアミドゲル電気泳動で DNA 損傷性を解析した。また、Maxam-Gilbert 法の併用で DNA 損傷の塩基配列特異性を解析した。さらに、calf thymus DNA を用いて、2'-デオキシグアノシンの酸化生成物の 1 つである 8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシン (8-oxodGuo) を電気化学検出器付 HPLC で定量した。

その結果、アナターゼ、ルチル共に、Cu(II) が共存すると光照射下で濃度依存的に DNA を損傷した。DNA 損傷の程度はルチルよりもアナターゼの方が大きかった。DNA 損傷は、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、バソクプロイン (Cu(I) イオンのキレート剤) により抑制されたことから、過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、スーパーオキシド ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ )、Cu(I) の関与が考えられた。一方、ヒドロキシルラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) の消去剤 (エタノール、マンニトール、ギ酸ナトリウム) は抑制効果を示さなかった。酸化チタン、Cu(II)、バソクプロインを含むリン酸緩衝液に光照射すると Cu(I)-バソクプロイン錯体が生成したが、SOD により抑制された。また、ルチルよりもアナターゼの方が  $\text{O}_2^{\cdot-}$  を多く生成した。従って、光触媒作用によって生成した  $\text{O}_2^{\cdot-}$  により

Cu(II) が Cu(I) に還元され、DNA 損傷の活性種生成に関与することが考えられる。一方、高濃度のアナターゼは Cu(II) が存在しない場合にも DNA をわずかに損傷した。 $\cdot\text{OH}$  の消去剤が DNA 損傷を抑制したことから、光触媒作用による水の酸化で生成する  $\cdot\text{OH}$  の関与が考えられる。

酸化チタンと共に光照射した DNA を 8-oxodGuo を主に認識する除去修復酵素である Fpg で処理すると、G の部位が特に高い頻度で切断され、グアニンの酸化による 8-oxodGuo の生成が示唆された。また、シトシンの損傷も認められた。8-oxodGuo の生成は電気化学検出器付 HPLC により確認された。ピペリジン処理を行った場合には、T の部位 (特に 8-oxodGuo 生成部位の隣の T) が高い頻度で切断され、GT の二塩基損傷が示唆された。このような DNA 損傷の塩基配列特異性は  $\text{H}_2\text{O}_2$  と Cu(I) から生成される活性種による場合に特徴的である。酸化チタン価電子帯からのホール移動による DNA 損傷の場合には、グアニンの連続した部位が選択的に酸化されると予想されるため、この結果も活性酸素生成を介した機構を支持している。一方、高濃度のアナターゼを用いた場合には全ての塩基が損傷され、 $\cdot\text{OH}$  の関与が支持された。

以上をまとめると、アナターゼ、ルチル共に光触媒作用で DNA のグアニン、シトシン、チミンを高い頻度で損傷した。DNA 損傷の機構は、図 2 に示したように光触媒反応による活性酸素種の生成と考えられる。DNA 損傷を引き起す活性種は主に  $\text{H}_2\text{O}_2$  と Cu(I) から生成すると考えられる。アナターゼでは  $\cdot\text{OH}$

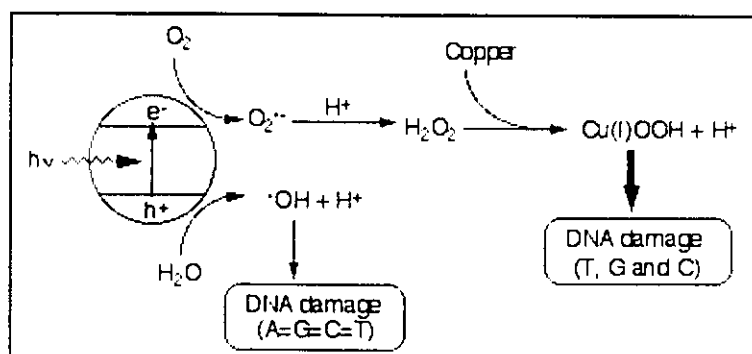


図2 酸化チタンによる DNA 損傷機構

の関与もわずかに認められた。酸化チタン粒子が細胞の核内で直接 DNA を損傷することは難しいが、 $H_2O_2$  生成を介した DNA の酸化は生体内でも起こり得ると考えられる。このような分子機構による DNA 損傷が酸化チタンの光毒性に関与していることが示唆された。

### 1-2) ベルベリンの光増感反応による DNA 損傷機構

光毒性は、光照射で励起状態となった光増感剤により、DNA や細胞膜等が損傷することで発現すると考えられている。光増感剤による DNA 損傷の多くは、Type I 機構（電子移動反応）、Type II 機構（一重項酸素生成）で説明されている（図1）。本研究では、眼や皮膚の薬に使われているアルカロイドの一種で、最近光毒性が報告されたベルベリン（図3）の光増感反応による DNA 損傷機構を検討した。

ヒト遺伝子 DNA 断片の 5'-末端を  $^{32}P$  で標識し、実験に用いた  $^{32}P$ -DNA とベルベリンを混合し、光照射 (365 nm, 6 J/cm<sup>2</sup>) した。続いて、DNA を塩基除去修復酵素の1つである Fpg で処理し、電気泳動で DNA 損傷の塩基配列特異

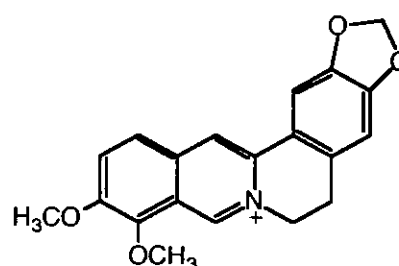


図3 医薬品として用いられているベルベリンの構造式

性を解析した。

光照射されたベルベリンは、濃度依存的に DNA を損傷した。全てのグアニンが高い頻度で酸化され、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンが生成したことが示唆された。窒素下の実験および一重項酸素の消去剤であるメチオナルの添加で、それぞれ DNA 損傷が抑制された。以上の結果から、ベルベリンの光増感反応による DNA 損傷は、一重項酸素生成を介した Type II の機構による考えられた。また、吸収・蛍光スペクトル変化から、ベルベリンは、DNA との親和性が高く容易に複合体を形成することが示された。以上の結果をまとめるとベルベリンの光毒性には、一重項酸素生成が関与すると考えられ、

特に DNA が標的分子となる可能性が示唆された。

### 1-3) ローダミン類の光増感反応によるグアニン特異的 DNA 損傷

ローダミン (RH) は色素分子としてよく知られているが、その誘導体 (RH-123 等) には光毒性が報告されている。光毒性のメカニズムとして、光増感反応を介したミトコンドリアの損傷がよく知られている。光増感剤としての性質は、置換基に大きく依存するため、RH 類の中には光増感反応を介して DNA を損傷し、光遺伝毒性を引き起す誘導体が存在する可能性も考えられる。本研究では RH 類の光増感反応による DNA 損傷性とその塩基配列特異性を検討した。

実験方法は、 $^{32}\text{P}$  で標識したヒト遺伝子 DNA 断片を、RH 類 (RH-110, RH-123, RH-6G (図 4)) 存在下で照射 (365 nm, 8 J/cm $^2$ ) した。DNA をピペリジンまたは塩基除去修復酵素の 1 つである Fpg で処理し、電気泳動で DNA 損傷の塩基配列特異性を解析した。

その結果、照射された RH-110 と RH-123 は、ほとんど DNA 損傷を引き起さなかったが、RH-6G は濃度依存的に DNA を損傷した。DNA 損傷は窒素下でも空気下と同程度に起こることから、DNA 損傷の過程に酸素は関与していないものと考えられる。ピペリジンおよび Fpg 処理を行った場合共に、全てのグアニンが高い頻度で損傷された。しかし、グアニンの酸化生成物として知られている 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンはほとんど検出されなかった。このことから RH-6G の光増感反

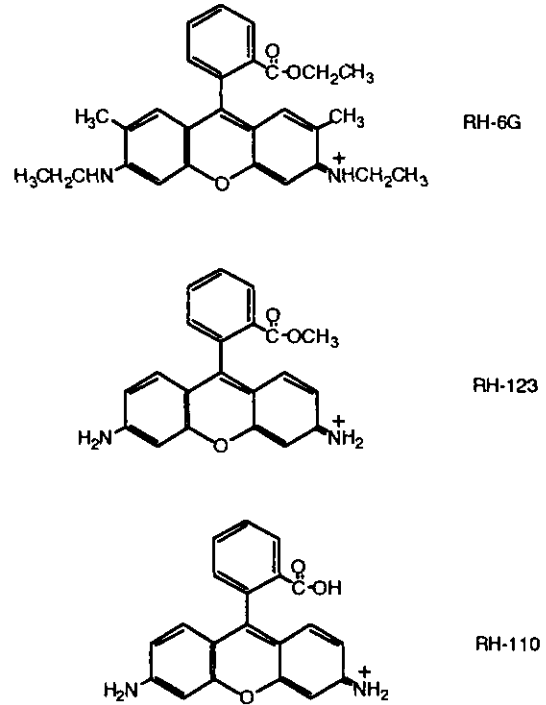


図 4 色素分子のローダミン類

応による DNA 損傷は、光増感剤の DNA 損傷機構としてよく知られている Type II (一重項酸素) (図 1) 以外の機構を介して起こると考えられる。本実験条件下では、一重項酸素生成を介した光毒性が報告されている RH-123 よりも RH-6G の DNA 損傷性は著しく強く、3 種類の RH 誘導体の中で RH-6G は、光遺伝毒性を示す可能性が最も高いと考えられる。

### 2) 光増感反応による DNA 損傷に対するキサントン誘導体の化学防護効果

太陽紫外線、特に UVA による皮膚がんや、光過敏症には、光増感剤として働く物質の関与が考えられている。励起状態の光増感剤は、電子移動反応や活性酸素生成を介して DNA やタンパク

質等の生体高分子を損傷する。従って、光発がん性や光毒性に対する化学予防には、光を散乱または吸収するサンスクリーン剤やカロテノイドのような抗酸化剤の利用が考えられている。本研究では、植物から抽出されているキサントン誘導体に着目し、光増感反応による DNA 損傷に対する防護効果を検討した。

実験方法は、キサントン誘導体 (1: Gentiacaulein, 2: Norswertianin, 3: Bellidifolin, 4: Swerchirin) (図 5) を抽出し、リボフラビンの光増感作用により引き起される DNA 損傷に対する抑制効果を検討した。DNA 損傷は、<sup>32</sup>P で標識したヒト遺伝子 DNA 断片の電気泳動、および DNA の酸化で生成する 8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの HPLC を用いた定量で評価した。

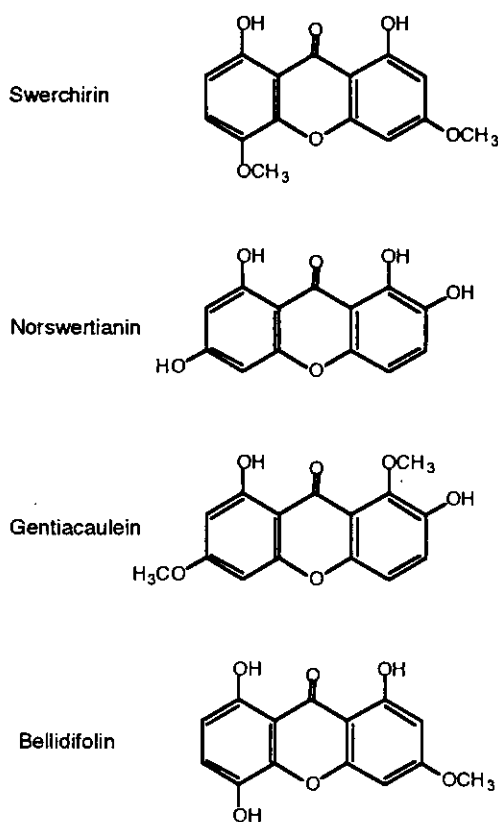


図 5 キサントン誘導体

キサントン誘導体自身は UVA (365 nm) 照射下でも DNA を損傷しなかった。Gentiacaulein と Norswertianin は UVA 照射下のリボフラビンによる DNA 損傷に対して濃度依存的な抑制効果を示し、5-10  $\mu$ M で、50  $\mu$ M のリボフラビンによる DNA 損傷をほぼ完全に抑制した。低濃度のキサントン誘導体にはサンスクリーンの働きはなく、消光作用により DNA 損傷を抑制していると考えられた。さらに、キサントン誘導体は、リボフラビンの蛍光を消光しなかったため、リボフラビンの励起一重項状態ではなく、励起三重項状態を失活させていると考えられる。分子軌道計算では、Gentiacaulein および Norswertianin から励起状態リボフラビンへの分子間電子移動と逆電子移動を介した失活機構が可能であることが示された。

本研究は、キサントン誘導体がりボフラビンの光増感作用による DNA 損傷を濃度依存的に抑制することを明らかにした。抑制のメカニズムには、キサントン誘導体の消光剤としての働きが考えられ、太陽紫外線発がんや光過敏症に対する化学予防剤への応用の可能性が示された。

#### D. 結論

以上の結果から、酸化チタンやベルベリン、ローダミン類は、紫外線照射により DNA をはじめとする生体高分子を損傷することが明らかとなった。従って、がんやアレルギーなどの重篤な健康影響は、地球環境の悪化による紫外線量の増加が生活関

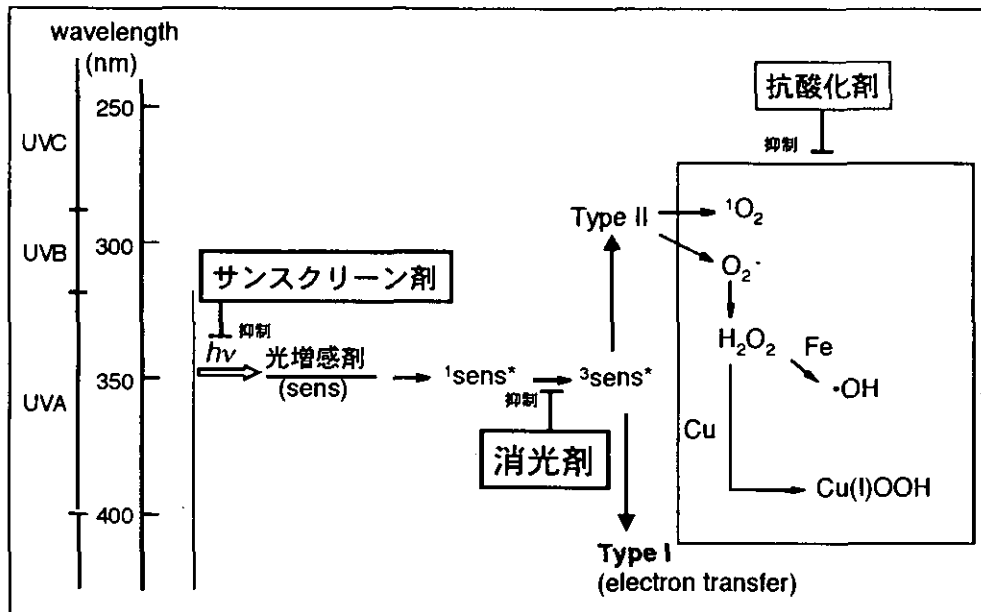


図6 太陽紫外線によるラジカル生成に対する各種予防剤の作用機構

連化学物質を活性化させて発症することが予測された。他方、本研究では、キサントン誘導体が、今まで知られているサンスクリーン剤や抗酸化剤による防護機構とは全く異なり、消光作用により DNA 損傷を抑制するという新しい機構が明らかとなった (図6)。

来年度は、本年度に引き続き生活関連化学物質 (ポストハーベストとして用いられているメルカプトベンゾチアゾール等) および生体成分の光毒性について詳細な解析をするとともに、プロテオミクスを用いて紫外線による細胞の老化促進機構を明らかにして、生活環境の変化が原因となる紫外線の健康影響の総合評価を行う。

#### E. 論文発表

1. K. Hirakawa, M. Mori, M. Yoshida, S. Oikawa, and S. Kawanishi, Photo-irradiated titanium dioxide

catalyzes site specific DNA damage via generation of hydrogen peroxide, *Free Radical Research* (in press)

2. H. Kobayashi, S. Oikawa, K. Hirakawa, S. Kawanishi, Metal-mediated oxidative damage to cellular and isolated DNA by gallic acid, a metabolite of antioxidant propyl gallate, *Mutat. Res.* 558, 111-120 (2004)
3. M. Murata, S. Kawanishi, Oxidative DNA damage induced by nitrotyrosine, a biomarker of inflammation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316, 123-128 (2004)
4. M. Murata, K. Midorikawa, M. Koh, K. Umezawa, S. Kawanishi, Genistein and daidzein induce cell proliferation and their metabolites cause oxidative DNA damage in relation to isoflavone-induced cancer of estrogen-sensitive organs, *Biochemistry.* 43, 2569-2577 (2004)



5. S. Nakashima, Y. Hiraku, S. Tada-Oikawa, T. Hishita, EC. Gabazza, S. Tamaki, I. Imoto, Y. Adachi and S. Kawanishi, Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase inhibitor induces apoptosis via lysosomal dysfunction in the human gastric cancer cell line MKN-1, *J. Biochem. (Tokyo)*. 134, 359-364 (2003)
6. M. Murata, M Mizutani, S. Oikawa, Y. Hiraku and S. Kawanishi, Oxidative DNA damage by hyperglycemia-related aldehydes and its marked enhancement by hydrogen peroxide, *FEBS Lett.* 554, 138-42 (2003)
7. K. Seike, M. Murata, S. Oikawa, Y. Hiraku, K. Hirakawa and S. Kawanishi. Oxidative DNA damage induced by benz[*a*]anthracene metabolites via redox cycles of quinone and unique non-quinone, *Chem. Res. Toxicol.* 16, 1470-1476 (2003)
8. S. Tada-Oikawa, Y. Hiraku, M. Kawanishi and S Kawanishi, Mechanism for generation of hydrogen peroxide and change of mitochondrial membrane potential during rotenone-induced apoptosis, *Life Sci.* 73, 3277-3288 (2003)
9. A. Furukawa, S. Oikawa, M. Murata, Y. Hiraku and S. Kawanishi, (-)-Epigallocatechin gallate causes oxidative damage to isolated and cellular DNA, *Biochem. Pharmacol.* 66, 1769-1778 (2003)
10. S. Pinlaor, P. Yongvanit, Y. Hiraku, N. Ma, R. Semba, S. Oikawa, M. Murata, B. Sripa, P. Sithithaworn and S. Kawanishi, 8-nitroguanine formation in the liver of hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 309, 567-571 (2003)
11. K. Ogawa, Y. Hiraku, S. Oikawa, M. Murata, Y. Sugimura, J. Kawamura and S. Kawanishi, Molecular mechanisms of DNA damage induced by procarbazine in the presence of Cu(II), *Mutat. Res.* 539, 145-155 (2003)
12. H. Mizutani, S. Oikawa, Y. Hiraku, M. Murata M. Kojima and S. Kawanishi, Distinct mechanisms of site-specific oxidative DNA damage by doxorubicin in the presence of copper(II) and NADPH-cytochrome P450 reductase, *Cancer Sci.* 94, 686-691 (2003)
13. T. Iwamoto, Y. Hiraku, S. Oikawa, H. Mizutani, M. Kojima and S. Kawanishi, Oxidative DNA damage induced by photodegradation products of 3'-azido-3'-deoxythymidine, *Arch. Biochem. Biophys.* 416, 155-163 (2003)
14. S. Oikawa, A. Furukawa, H. Asada, K. Hirakawa and S. Kawanishi, Catechins induce oxidative damage to cellular and isolated DNA through the generation of reactive oxygen species, *Free Radic. Res.* 37, 881-890 (2003)
15. S. Oikawa, K. Murakami and S. Kawanishi, Oxidative damage to

- cellular and isolated DNA by homocysteine: implications for carcinogenesis, *Oncogene* 22, 3530-3538 (2003)
16. C. Toda, T. Uchida, K. Midorikawa, M. Murata, Y. Hiraku, Y. Okamoto, K. Ueda, N. Kojima and S. Kawanishi. DNA damage by ethylbenzenehydroperoxide formed from carcinogenic ethylbenzene by sunlight irradiation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 304, 638-642 (2003)
  17. K. Hirakawa, K. Midorikawa, S. Oikawa and S. Kawanishi, Carcinogenic semicarbazide induces sequence-specific DNA damage through the generation of reactive oxygen species and the derived organic radicals, *Mutat. Res.* 536, 91-101 (2003)
  18. K. Hirakawa, M. Yoshida, S. Oikawa and S. Kawanishi, Base oxidation at 5' site of GG sequence in double-stranded DNA induced by UVA in the presence of xanthone analogues: Relationship between the DNA-damaging abilities of photosensitizers and their HOMO energies, *Photochem. Photobiol.* 77, 349-355 (2003)
  19. K. Hirakawa, H. Suzuki, S. Oikawa and S. Kawanishi, Sequence-specific DNA damage induced by ultraviolet A-irradiated folic acid via its photolysis product, *Arch. Biochem. Biophys.* 410, 261-268 (2003)
  20. N. Nakai, M. Murata, M. Nagahama, T. Hirase, M. Tanaka, T. Fujikawa, N. Nakao, K. Nakashima, and S. Kawanishi. Oxidative DNA damage induced by toluene is involved in its male reproductive toxicity, *Free Radic. Res.* 37, 69-76 (2003)

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
A. Matsuoka, C. Lundin, F. Johansson, M. Sahlin, <u>K. Fukuhara</u> , B-M Sjoberg, D. Jensen, A. Onfelt	Correlation of sister chromatid exchange formation through homologous recombination with ribonucleotide reductase inhibition	Mutat. Res.	547	101 - 107	2004
I. Nakanishi, K. Ohkubo, K. Miyazaki, W. Hakamata, S. Urano, T. Ozawa, H. Okuda, S. Fukuzumi, N. Ikota, and <u>K. Fukuhara</u>	A Planar Catechin Analogue Having a More Negative Oxidation Potential than (+)-Catechin as an Electron-Transfer Antioxidant against a Peroxyl Radical	Chem. Res. Toxicol.,	17	26 - 31	2004
I. Nakanishi, K. Miyazaki, T. Shimada, K. Inami, M. Mochizuki, S. Urano, H. Okuda, T. Ozawa, S. Fukuzumi, N. Ikota, and <u>K. Fukuhara</u>	Kinetic Study on the Electron-Transfer Oxidation of the Phenolate Anion of a Vitamin E Model by Molecular Oxygen Generating Superoxide Anion in an Aprotic Medium	Org. Biomol. Chem.,	1	4085 - 4088	2003
H. Tokiwa, N. Sera, M., <u>K. Fukuhara</u> , H. Utsumi, S. Sasaki and N. Miyata	Structural activity relationship between Salmonella-mutagenicity and nitro-orientation of nitroazaphenanthrenes	Chem. Biochem. Interactions	146	19 - 25	2003
I. Nakanishi, Y. Uto, K. Ohkubo, K. Miyazaki, H. Yakumaru, S. Urano, H. Okuda, J. Ueda, T. Ozawa, <u>K. Fukuhara</u> , S. Fukuzumi, H. Nagasawa, H. Horii, N. Ikota	Efficient radical scavenging ability of artemisinin C, a major component of Brazilian propolis, and the mechanism	Org. Biomol. Chem.	1	1452 - 1454	2003
K. Saeki, T. Matsuda, T. Kato, K. Yamada, T. Mizutani, S. Matsui, <u>K. Fukuhara</u> , and N. Miyata	Activation of the Human Ah Receptor by Aza-Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Halogenated Derivatives	Biol. & Pharm. Bull.	26	448 - 452	2003
<u>K. Fukuhara</u> , I. Nakanishi, T. Shimada, K. Miyazaki, W. Hakamata, S. Urano, N. Ikota, T. Ozawa, H. Okuda, N. Miyata, and S. Fukuzumi	A Planar Catechin Analogue as a Promising Antioxidant with Reduced Prooxidant Activity	Chem. Res. Toxicol.,	16	81 - 86	2003
K. Hirakawa, M. Mori, M. Yoshida, S. Oikawa, and <u>S. Kawanishi</u>	Photo-irradiated titanium dioxide catalyzes site specific DNA damage via generation of hydrogen peroxide	Free Radical Research			in press
H. Kobayashi, S. Oikawa, K. Hirakawa, <u>S. Kawanishi</u>	Metal-mediated oxidative damage to cellular and isolated DNA by gallic acid, a metabolite of antioxidant propyl gallate	Mutat. Res.	558	111 - 120	2004
M. Murata, <u>S. Kawanishi</u>	Oxidative DNA damage induced by nitrotyrosine, a biomarker of inflammation,	Biochem. Biophys. Res. Commun.	316	123 - 128	2004

M. Murata, K. Midorikawa, M. Koh, K. Umezawa, S. Kawanishi	Genistein and daidzein induce cell proliferation and their metabolites cause oxidative DNA damage in relation to isoflavone-induced cancer of estrogen-sensitive organs,	<i>Biochemist ry</i>	43	2569 - 2577	2004
S. Nakashima, Y. Hiraku, S. Tada-Oikawa, T. Hishita, EC. Gabazza, S. Tamaki, I. Imoto, Y. Adachi and S. Kawanishi	Vacuolar H <sup>+</sup> -ATPase inhibitor induces apoptosis via lysosomal dysfunction in the human gastric cancer cell line MKN-1,	<i>J. Biochem. (Tokyo).</i>	134	359 - 364	2003
M. Murata, M Mizutani, S. Oikawa, Y. Hiraku and S. Kawanishi	Oxidative DNA damage by hyper-glycemia-related aldehydes and its marked enhancement by hydrogen peroxide	<i>FEBS Lett.</i>	554	138 - 142	2003
K. Seike, M. Murata, S. Oikawa, Y. Hiraku, K. Hirakawa and S. Kawanishi	Oxidative DNA damage induced by benz[a]anthracene metabolites via redox cycles of quinone and unique non-quinone,	<i>Chem. Res. Toxicol.</i>	16	1470 - 1476	2003
S. Tada-Oikawa, Y. Hiraku, M. Kawanishi and S. Kawanishi	Mechanism for generation of hydrogen peroxide and change of mitochondrial membrane potential during rotenone-induced apoptosis,	<i>Life Sci.</i>	73	3277 - 3288	2003
A. Furukawa, S. Oikawa, M. Murata, Y. Hiraku and S. Kawanishi	(-)-Epigallocatechin gallate causes oxidative damage to isolated and cellular DNA,	<i>Biochem. Pharmacol.</i>	66	1769 - 1778	2003
S. Pinlaor, P. Yongvanit, Y. Hiraku, N. Ma, R. Semba, S. Oikawa, M. Murata, B. Sripa, P. Sithithaworn and S. Kawanishi	8-nitroguanine formation in the liver of hamsters infected with <i>Opisthorchis viverrini</i>	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	309	567 - 571	2003
K. Ogawa, Y. Hiraku, S. Oikawa, M. Murata, Y. Sugimura, J. Kawamura and S. Kawanishi	Molecular mechanisms of DNA damage induced by procarbazine in the presence of Cu(II)	<i>Mutat. Res.</i>	539	145 - 155	2003
H. Mizutani, S. Oikawa, Y. Hiraku, M. Murata M. Kojima and S. Kawanishi	Distinct mechanisms of site-specific oxidative DNA damage by doxorubicin in the presence of copper(II) and NADPH-cytochrome P450 reductase	<i>Cancer Sci.</i>	94	686 - 691	2003
T. Iwamoto, Y. Hiraku, S. Oikawa, H. Mizutani, M. Kojima and S. Kawanishi	Oxidative DNA damage induced by photodegradation products of 3'-azido-3'-deoxythymidine	<i>Arch. Biochem. Biophys.</i>	416	155 - 163	2003
S. Oikawa, A. Furukawa, H. Asada, K. Hirakawa and S. Kawanishi	Catechins induce oxidative damage to cellular and isolated DNA through the generation of reactive oxygen species	<i>Free Radic. Res.</i>	37	881 - 890	2003
S. Oikawa, K. Murakami and S. Kawanishi	Oxidative damage to cellular and isolated DNA by homo-cysteine: implications for carcinogenesis	<i>Oncogene</i>	22	3530 - 3588	2003
C. Toda, T. Uchida, K. Midorikawa, M. Murata, Y. Hiraku, Y.	DNA damage by ethylbenzenehydroperoxide formed from carcinogenic ethylbenzene by sun-	<i>Biochem. Biophys. Res.</i>	304	638 - 642	2003

Okamoto, K. Ueda, N. Kojima and S. Kawanishi	light irradiation	<i>Commun.</i>			
K. Hirakawa, K. Midorikawa, S. Oikawa and S. Kawanishi	Carcino-genic semicarbazide induces sequ-ence-specific DNA damage through the generation of reactive oxygen species and the derived organic radicals	<i>Mutat. Res.</i>	536	91 - 101	2003
K. Hirakawa, M. Yoshida, S. Oikawa and S. Kawanishi	Base oxidation at 5' site of GG sequence in double-stranded DNA induced by UVA in the presence of xanthone analogues: Relationship between the DNA-damaging abilities of photosensi-tizers and their HOMO energies	<i>Photochem . Photobiol.</i>	77	349 - 355	2003
K. Hirakawa, H. Suzuki , S. Oikawa and S. Kawanishi	Sequence-specific DNA damage induced by ultraviolet A-irradiated folic acid via its photo-lysis product	<i>Arch. Biochem. Biophys.</i>	410	261 - 268	2003
N. Nakai, M. Murata, M. Nagahama, T. Hirase, M. Tanaka, T. Fujikawa, N. Nakao, K. Nakashima, and S. Kawanishi	Oxidative DNA damage induced by toluene is involved in its male reproductive toxicity	<i>Free Radic. Res.</i>	37	69 - 76	2003





20031360

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。