

2004013/6B

厚生労働科学研究費補助金
健康科学総合研究事業

紫外線照射による健康影響とその予防に関する研究

平成 14 年度～平成 16 年度 総合研究報告書

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 福原 潔

分担研究者 三重大学医学部 川西 正祐

平成 17 (2005) 年 4 月 1 日

別添 1

厚生労働科学研究費補助金
健康科学総合研究事業

紫外線照射による健康影響とその予防に関する研究

平成 14 年度～平成 16 年度 総合研究報告書

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 福原 潔

分担研究者 三重大学医学部 川西 正祐

平成 17 (2005) 年 4 月 1 日

目 次

I. 総合研究報告書

紫外線照射による健康影響とその予防に関する研究 1
福原 潔

資料：報道発表 (Science News3/1, 2003, 日経産業新聞 5/13, 2003、
科学新聞 3/14, 2005)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 25

III. 研究成果の刊行物・別刷 33

別添 3

I. 厚生労働科学研究費補助金

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
総合研究報告書

紫外線による健康影響とその予防に関する研究

主任研究者 福原 潔
国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 室長

研究要旨

本研究事業ではオゾンホール拡大等、地球環境の悪化によって今後さらに人への重篤な健康被害が予測される紫外線影響を取り上げ、紫外線によって引き起こされるラジカル毒性の的確な評価およびその予防法について検討を行った。

具体的には、

- (1) 光発がんや光アレルギー性疾患に関連すると思われる食品成分や医薬品（芳香剤として利用されているニトロムスク、化粧品や食品添加物等に使用されている二酸化チタン、医薬品として用いられているベルベリン）が光照射下、DNAを酸化的に損傷して遺伝毒性を発現する機構を明らかにした。
- (2) 環境化学物質（大気中の主な汚染物質である6-ニトロベンツピレンや農薬に用いられているメルカプトベンゾチアゾール）や医薬品類（葉酸の代謝拮抗剤のメトトレキサートや目や色素分子のローダミン）が光照射によって毒性を発現する機構を明らかにした。
- (3) 紫外線によるラジカル毒性の予防に利用が可能な化学物質の開発を行い、緑茶成分の天然カテキンの立体構造を固定した平面型カテキン誘導体、葡萄果皮に含まれているレスベラトロールのメチル誘導体が強力なラジカル消去作用を有することがわかった。また、植物成分のキサントン誘導体が皮膚癌や光過敏症に対する化学予防物質として有効であることを明らかにした。

以上、三年間の本研究事業により、地球環境の悪化によって紫外線照射量が増加すると生活関連化学物質等が活性化されてラジカル毒性を引き起こし人の健康に重大な影響を与えることが科学的に証明された。また、その予防的化学物質投与において優れた新規抗酸化剤が開発できたことは、本研究結果が厚生労働行政上、科学的根拠に基づいた政策の一環として国民の健康維持に貢献することが期待される。

主任研究者

福原 潔

国立医薬品食品衛生研究所

有機化学部 室長

分担研究者

川西正祐

三重大学医学部

衛生学講座 教授

協力研究者

及川伸二

三重大学医学部

衛生学講座 講師

A. 研究目的

近年、癌や心臓病などの生活習慣病の発症および老化の促進など様々な健康影響の原因としてラジカルによる生体機能障害が大きく関係していることが話題となっている。ラジカルは生体では様々な化学物質や金属が関与して発生するが、皮膚癌発症の主な原因である紫外線は非常に強力なラジカル発生能を有しており、生活習慣病の発症や老化促進の主要原因として大きく関わってくることが予測される。すなわち、遺伝子やタンパク質などは、紫外線照射によって発生したラジカルによって傷害を受けると正常な機能が維持できなくなり様々な疾病の原因となる。また、紫外線は化学物質や生体金属からのラジカル生成能を飛躍的に増強させ、発生したラジカルは細胞に対して致命的な損傷を与える。一方、近年、問題となっているオゾン層の破壊を伴う生活環境の変化は、人への紫外線照

射量を著しく増加させている。従って、今後は生活習慣病や老化の主たる原因として紫外線の影響を無視することは出来ない状況となっており、紫外線照射によるラジカルの生成と生体影響を解明し、生活環境の変化によって増加するラジカル毒性を的確に把握することは急務の課題である。また、予防医学の観点からは生活習慣病の予防と健康増進には、紫外線が引き金となって生成する活性酸素等のラジカルを消去する抗酸化剤の積極的な利用を検討することが急務の課題である。

本研究では紫外線照射が原因となる生活関連化学物質からのフリーラジカルの生成を有機化学的および速度論的手法によって解析すした。また、分子遺伝学的手法、細胞工学的手法および物理化学的手法を駆使することによって生活習慣病の発症におけるラジカルの影響を明らかにして、紫外線による生体機能障害が原因となる健康影響を評価した。さらに、紫外線が原因となる疾病の予防と健康増進を目的としたラジカル消去化合物の合成と予防物質としての有効性の評価を行った。

B. 研究方法と結果

1. 紫外線照射における生活関連化学物質の毒性発現機構の解析

1-1. ムスクキシレンの光毒性の解析

代表的なニトロムスク (Musk xylene, Musk ketone, Musk ambrette) について、NADH 存在下、pBR322DNA を用いて DNA 鎖切断反応について検討した。その結果、いずれの化合物も可視光非照射下では DNA 切断反応が進行しないのに対して、可視光照射下では強力な

DNA 鎖の切断がみられた。切断活性は Musk Ambrette が最も強かった。また、ESR によるスピントラップ法で活性酸素の生成を検討した。スピントラップ剤として DMPO を用いて、NADH 存在下、可視光照射すると、ヒドロキシルラジカル付加体 (DMPO-OH) が検出された。スーパーオキシド消去剤 (SOD)、過酸化水素消去剤 (Catalase) およびヒドロキシルラジカル消去剤 (Ethyl alcohol) 存在下、同様の実験を行ったところ DMPO-OH のピークが減少したことから、本反応ではスーパーオキシドアニオン ($O_2^{\cdot -}$) が生成し、それが不均化等を経てヒドロキシルラジカルを生成していることが示唆された。また、ニトロムスクは、NADH 存在下、光照射を嫌氣的条件で行うと、ニトロムスクの一電子還元体の生成が ESR で確認された。以上の結果より、ニトロムスクは光励起されると NADH により一電子還元されてラジカルアニオンが生成した後、酸素に電子を渡して $O_2^{\cdot -}$ を発生していることが明らかとなった。なお、 $O_2^{\cdot -}$ の生成量は Musk ambrette が最も多かった。

1-2. 二酸化チタンの光触媒による塩基特異的 DNA 損傷

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二酸化チタン (アナターゼ及びルチル) 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。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 (H_2O_2)、スーパーオキシド ($O_2^{\cdot -}$)、Cu(I) の関与が考えられた。一方、ヒドロキシルラジカル ($\cdot OH$) 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 $O_2^{\cdot -}$ を多く生成した。従って、光触媒作用によって生成した $O_2^{\cdot -}$ 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た。さらに DNA の酸化損傷を詳細に解析した結果、グアニンの酸化による 8-oxodGuo の生成とシトシンの損傷が認められた。また、ペペリジン処理を行うとチミンの部位で高頻度の切断がみられ、GT の二塩基損傷が示唆された。以上、二酸化チタンは光触媒反応によって活性酸素 ($H_2O_2/Cu(I)$) を生成し、グアニン、シトシン、チミンを損傷することが明らかとなった。

1-3. ベルベリンの光増感反応による DNA 損傷機構

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の光増感反応による DNA 損傷機構を検討した。その結果、

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、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 の機構によると考えられた。

2. 紫外線照射における生活関連化学物質の毒性発現機構の解析

2-1. 光照射下における芳香族ニトロ化合物からの一酸化窒素 (NO) の生成

NO 検出試薬として MGD-Fe²⁺を用いて、光照射下、1-、3-、および 6-ニトロベンツピレンからの NO の発生を ESR により観測した。その結果、1- および 3-ニトロベンツピレンからは ESR シグナルが観測されないのに対して、6-ニトロベンツピレン存在下では、NO-Fe²⁺-MGD 由来のシグナルが観測された。また 6-ニトロベンツピレンは carboxyPTIO から carboxyPTI への ESR スペクトルの変化も確認された。これらの結果は、6-ニトロベンツピレンは光分解反応によって NO を生成することを示している。また、6-ニトロベンツピレンは NO の生成に伴ってベンツピレンの 6-オキシラジカルを生成することを ESR により確認した。次に、光照射下における pBR322DNA に対する影響を検討した。その結果、6-ニトロベンツピレンは強力に DNA を切断するのに対して、1-、および 3-ニトロベンツピレンの DNA 切断活性は非常に弱

いことが明らかとなった。

2-2. 紫外線照射によるメルカプトベンゾチアゾールからの DNA 損傷機構

メルカプトベンゾチアゾールはポストハーベストとして用いられている。また、ゴムの加硫過程の促進剤としても使用されている。National Toxicology Program は、動物実験においてメルカプトベンゾチアゾールがラットやマウスに腫瘍を引き起こすことを報告している。しかし、その発がん機構は未だ不明である。本研究では、太陽紫外線に注目し、特に UVA 照射におけるメルカプトベンゾチアゾールによる塩基配列特異的 DNA 損傷とその機構を検討した。その結果、UVA 照射下においてメルカプトベンゾチアゾールは、一本鎖 DNA において、濃度依存的に DNA を損傷した。この損傷はピペリジン処理により増強されたことから、DNA 鎖の切断とともに塩基の損傷も起こることが明らかになった。さらに、UVA 照射下メルカプトベンゾチアゾールによる損傷は Dabco などにより一部抑制されたことから活性種として一重項酸素が関わっている事が示唆された。DNA 損傷の塩基特異性は、グアニンとアデニンが損傷された。飛行時間型質量分析計 (MALDI TOF-mass) を用いて解析した結果、メルカプトベンゾチアゾールとアデニンの付加体が検出された。これらの結果から、グアニンは一重項酸素により、また、アデニンは付加体形成により損傷されることが示唆された。

3. 紫外線照射における医薬品関連物質

の毒性発現機構の解析

3-1. 葉酸による DNA 損傷機構

ビタミン B の一種である葉酸の細胞内光増刊剤としての性質に着目し、その化学反応性と DNA 損傷性を検討した。葉酸は容易に光分解し、プテリン-6-カルボン酸 (PCA) を生成した。葉酸および PCA は UVA ($\lambda_{\max}=365 \text{ nm}$) を照射すると、濃度依存的に DNA 損傷が引き起された。DNA 損傷の塩基配列特異性を解析したところ、葉酸および PCA は、それぞれ UVA 照射により、5'-GG, 5'-GGG 配列の下線部の G を選択的に損傷し、8-oxodG を生成することが明らかになった。また、8-oxodG 生成速度の解析から、光増感作用で DNA 損傷を引き起すのは、葉酸自身ではなく、光分解生成物の PCA であることが明らかになった。

3-2. メトトレキサートによる DNA 損傷機構

メトトレキサート (MTX) は、葉酸の代謝拮抗剤としてがん治療に用いられているが、投与後の太陽紫外線暴露等による皮膚の炎症等の副作用が報告されている。そこで本研究では、MTX の光毒性の分子機構を標的分子に DNA を用いて検討した。その結果、葉酸と同様に、2本鎖 DNA の G の連続配列 (5'-GG および 5'-GGG) において下線部分の G が特異的に損傷されることが明らかになった。8-oxodG の生成量は、1本鎖 DNA よりも2本鎖 DNA において著しく増加した。2本鎖 DNA 中の 5'-GG および 5'-GGG において下線部分の G が電子移動により特異的に酸化されやすい

ことから、UVA 照射された MTX により、光誘起電子移動を介した G の酸化が考えられる。一方、MTX は UVA を照射すると蛍光性の 2,4-ジアミノ-6-ヒドロキシメチルプテリジン (DHP) が生成した。DHP の DNA 損傷の程度は MTX よりも著しく大きいことから、MTX 自身は、DNA を損傷しないが、生成した DHP が UVA を吸収し、DNA 損傷を引き起こすことが明らかになった。

4. 紫外線によるラジカル毒性の予防物質の開発

4-1. 平面型カテキンの合成と抗酸化能

天然型カテキンを化学修飾して分子全体の立体構造を平面に固定した平面型カテキンを新規に合成した。本化合物は X 線構造解析の結果、分子全体が平面に固定化されていることがわかった。平面型カテキンのラジカル消去能を酸素ラジカル種として galvinoxyl radical を用いて解析した結果、平面型カテキンの galvinoxyl radical への水素移動反応速度は天然型カテキンと比べて飛躍的に増加し、強力なラジカル消去能を有するケルセチンよりも速いことが明らかとなった。また、天然型カテキンはアルカリ条件下、分子状酸素を一電子還元してスーパーオキシドを発生するが、同様の条件下、平面型カテキンからのスーパーオキシドの生成速度は天然型カテキンの 1/2 であることがわかった。さらに、ヒドロキシルラジカル (Fenton 反応) による酸化的 DNA 切断反応に対する影響を検討した結果、天然型カテキンや

ケルセチンは切断能の増強が見られるのに対して (prooxidant 効果)、平面型カテキンは濃度依存的に DNA 切断を抑制した。

次に平面型カテキンにアルキル鎖を導入して脂溶性の増加させた平面型カテキン誘導体を 8 種類合成した。抗酸化能をルミノール法を用いて AAPH 由来のペルオキシラジカルに対する消去能から解析した結果、平面型カテキンの抗酸化能はアルキル基の側鎖が長くなるにつれて (C1-C3) 増強された。一方、さらに側鎖が長くなると抗酸化能の低下がみられた。

4-2. レスベラトロール誘導体の合成と抗酸化能

レスベラトロールは葡萄果皮に含まれているポリフェノールであり、近年、がん予防物質として注目されている。そこでレスベラトロールにメチル基を導入してより強力な抗酸化能と安全性が高い誘導体の合成を行った。レスベラトロール (3, 5, 4'-トリヒドロキシ-trans-スチルベン) はスチルベン誘導体であるため、スチルベン骨格のオレフィン部分で構造を A 環 (3, 5-ジヒドロキシ誘導体) と B 環 (4-ヒドロキシ誘導体) の二つに分け、A 環をリン酸エステル体、B 環をアルデヒド体にそれぞれを合成した後、Wittig-Honer 反応によって縮合させてスチルベン骨格を合成した。本合成法を用いることによりレスベラトロールの 3'-メチル体、3',5'-ジメチル体、4-メチル体、4,3'-ジメチル体、4,3',5'-トリメチル体化合物を総収率 20 ~ 50 % で得ることができた。なお、これらは全て新規化

合物である。合成したレスベラトロールのメチル誘導体およびレスベラトロールの活性酸素に対するラジカル消去能の速度論的解析を活性酸素のモデル化合物として比較的安定な Galvinoxyl radical ($G\bullet$) を用いて紫外可視分光光度法で行った。その結果、レスベラトロールから $G\bullet$ への水素移動反応速度定数 (k_{HT}) は $4.1 M^{-1}s^{-1}$ であるのに対して 4' 位の水酸基のオルト位 (3' 位) にメチル基を導入した 3'-メチルレスベラトロールの k_{HT} は $5.7 \times 10^1 M^{-1}s^{-1}$ 、両方のオルト位 (3' および 5' 位) にメチル基を導入した 3',5'-ジメチルレスベラトロールの k_{HT} は $1.5 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$ となり、メチル基の導入でラジカル消去能が顕著に増強されることがわかった。また、4-メチルレスベラトロールの k_{HT} は $2.4 \times 10^1 M^{-1}s^{-1}$ 、であることからレスベラトロールの 3 位と 5 位の水酸基の間のメチル基も抗酸化活性を増強させることがわかった。4,3'-ジメチルレスベラトロールの k_{HT} は $1.6 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$ 、4,3',5'-トリメチルレスベラトロールの k_{HT} は $2.0 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$ となり、水酸基のオルト位へのメチル基の数が増える程、抗酸化活性が増強することがわかった。

4-3. 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る。本研究では植物から抽出されるキサントン誘導体 1:

Gentiacaulein, 2: Norswertianin, 3: Bellidifolin, 4: Swerchirin) に着目し、光増感反応による DNA 損傷性に対する防護効果を検討した。その結果、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 μM で、50 μM 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。

C. 考察

地球環境の悪化に伴う紫外線照射量の増加は今後重篤な人への健康影響が懸念される。本研究では紫外線照射によって引き起こされる毒性発現機構についてラジカル毒性とその予防法に焦点をあてて検討した。光増感作用を有する化学物質は生活環境中のみならず、ポルフィリンや葉酸など生体内の必須成分として多く存在する。そこで内因性光増感剤として葉酸、また紫外線暴露による副作用が報告されている抗癌剤メトトレキサートについて UVA を照射して DNA に対する影響を調べた。その結果、これらの化合物は一

重項酸素を発生して強力に DNA を切断した。本研究結果は光増感剤が DNA 損傷能力を有していることを理論的に明らかにした最初の報告であり、光増感剤が遺伝子傷害を伴う様々な毒性発現を引き起こす可能性とともに紫外線による皮膚癌の発症を促進することが示唆された。特に内因性光増感剤である葉酸が DNA 損傷を誘発したことは、オゾンホール拡大等、地球環境の悪化による紫外線照射量の増大が人の健康に致命的な影響を与えることを警告している。一方、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二酸化チタンが光毒性を示したことは厚生行政としては早急に適正な使用法について十分検討することが必要である。本研究では芳香族ニトロ化合物についての人への影響の検討も行った結果、香料として代表的な Musk Ambrette は、1985 年、IFRA (International Fragrance Association) が神経毒性、光アレルギーの問題で、使用禁止または量規制を勧告しているが、今回の研究によって、Musk Ambrette の光毒性がラジカルによって引き起こされている事が初めて証明された。また、環境汚染物質として大気中に高濃度に存在している芳香族ニトロ化合物は紫外線照射によって一酸化窒素を発生して DNA 障害を誘発することも明らかとなった。以上の結果は、地球環境の悪化による紫外線照射量の増加が人の健康に致命的な影響を与えることの科学的根拠となり、紫外線影響の的確な評価と予防について積極的な行政的取り組み

みが早急に必要である。

本研究ではさらに紫外線による健康影響の予防目的として強力なラジカル消去活性と副作用の少ない化学予防物質の開発を目的として緑茶成分のカテキンおよび葡萄の果皮に含まれているレスベラトロールの誘導化を行った。ここ数年カテキンは脂肪代謝の促進作用から高濃度カテキン飲料が話題となっているが、我々は既にカテキンの遺伝毒性について明らかにしており、予防物質として積極的に利用するためにはより安全性が高く、また、吸収効率の高いカテキン誘導体を開発することが必要である。我々が本研究事業で開発した平面型カテキンは天然型カテキンと比べてラジカル消去活性が飛躍的に増加し、また、抗酸化剤の毒性に係わるプロオキシダント効果は弱いこと、さらに平面型カテキンにアルキル鎖を導入した脂溶性平面型カテキン誘導体は、体内への吸収効率が向上していることから、非常に優れた抗酸化剤として、紫外線照射によるラジカル毒性が関係している疾病の発病予防と治療目的への利用の可能性が示唆された。

レスベラトロールはがんの予防や細胞寿命の延長効果が報告されている一方、我々はレスベラトロールが小胞体の形成や姉妹染色分体の誘発等の遺伝毒性を示すことを明らかにしてきた。今回開発したメチルレスベラトロールは遺伝毒性の発現に関係している水酸基の両隣にメチル基を導入することによってDNAに対する反応性を軽減させるとともに、メチル基の電子効果によって水酸基のラジカル消去能を増強させる働きがある。実際、本化合物のラジカ

ル消去活性は飛躍的に増加していることがわかった。今後、これらの化合物の安全性を動物レベルで明らかにできれば、紫外線毒性の予防薬としての利用が期待される。本研究事業ではさらに、紫外線によるラジカル毒性の有効利用として、癌の治療法として近年注目されている光線力学療法 (PDT) への光増感物質の利用を検討した。PDT は静脈注射された活性酸素生成などを介した光毒性でがん細胞を死滅させる治療法である。そこで、PDT に有用な光増感物質の探索を行った結果、TMPyP、ベルベリン、パルマチンはUVA照射時に一重項酸素を発生してDNA障害を起こすことからPDTへの応に有効であることがわかった。

D. 結論

光増感剤等の化学物質は紫外線照射によって活性化されて活性酸素などのフリーラジカルを発生し、それが人の健康に重篤な影響を与えることが予測される。本研究事業では紫外線によって毒性に関連すると思われる生活関連化学物質や環境化学物質、または生体関連化学物質について紫外線照射下での遺伝毒性を明らかにするとともに、その毒性発現機構について詳細な検討を行った。さらに、紫外線によるラジカル毒性の予防目的に資する新規抗酸化剤について検討を行った。

具体的には、

- (1) 発がんや光アレルギー性疾患に関連すると思われる食品成分や医薬品（芳香剤として利用されているニトロムスク、化粧品や食品添加物等に使用されている二酸化チタン、医薬品とし

て用いられているベルベリン)が照射下、DNAを酸化的に損傷して遺伝毒性を発現する機構を明らかにした。

(2) 環境化学物質(大気中の主な汚染物質である6-ニトロベンツピレンや農薬に用いられているメルカプトベンゾチアゾール)や医薬品類(葉酸の代謝拮抗剤のメトトレキサートや目や色素分子のローダミン)が光照射によって毒性を発現する機構を明らかにした。

(3) 紫外線によるラジカル毒性の予防に利用が可能な化学物質の開発を行い、緑茶成分の天然カテキンの立体構造を固定した平面型カテキン誘導体、葡萄果皮に含まれているレスベラトロールのメチル誘導体が強力なラジカル消去作用を有することがわかった。また、植物成分のキサントン誘導体が皮膚癌や光過敏症に対する化学予防物質として有効であることを明らかにした。

以上、三年間の本研究事業により、地球環境の悪化によって紫外線照射量が増加すると生活関連化学物質等が活性化されてラジカル毒性を引き起こし人の健康に重大な影響を与えることが科学的に証明された。また、その予防的化学物质投与において優れた新規抗酸化剤が開発できたことは、本研究結果が厚生労働行政上、科学的根拠に基づいた政策の一環として国民の健康維持に貢献することが期待される。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

論文発表

1. I. Nakanishi, T. Kawashima, K. Ohkubo, H.

Kanazawa, K. Inami, M. Mochizuki, K. Fukuhara, H. Okuda, T. Ozawa, S. Itoh, S. Fukuzumi, and N. Ikota, Electron-Transfer Mechanism in Radical-Scavenging Reactions by a Vitamin E Model in a Protic Medium, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 626 – 629 (2005).

2. I. Nakanishi, T. Kawashima, K. Fukuhara, H. Kanazawa, H. Okuda, S. Fukuzumi, T. Ozawa, and N. Ikota, Water-accelerated radical-scavenging reaction of (+)-catechin in an aprotic medium, *ITE Lett. Batt. New Tech. Med.*, **5**, 585 - 588 (2004).

3. M. Murata, S. Ohnishi, K. Seike, K. Fukuhara, N. Miyata and S. Kawanishi, Oxidative DNA damage induced by carcinogenic dinitropyrenes in the presence of P450 reductase, *Chem. Res. Toxicol.*, **17**, 1750 – 1756 (2004).

4. N. Sera, H. Tokiwa, H. Utsumi, S. Sasaki, K. Fukuhara, N. Miyata, Association between Chemical properties and oxidative damage due to nitrophenanthrenes and their related compounds in primary rat hepatocytes, *Polycycl. Aromat. Comp.* **24**, 487 – 500 (2004).

5. I. Nakanishi, S. Matsumoto, K. Ohkubo, K. Fukuhara, H. Okuda, K. Inami, M. Mochizuki, T. Ozawa, S. Itoh, S. Fukuzumi, N. Ikota, EPR study on stable magnesium complexes of phenoxyl radicals derived from a vitamin E model and its deuterated derivatives, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 1741-1744(2004).

6. 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 peroxy radical, *Chem. Res. Toxicol.*, **17**, 26-31(2004).
7. 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).
 8. 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 Peroxy Radical, *Chem. Res. Toxicol.*, **17**, 26-31(2004).
 9. 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).
 10. 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).
 11. 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 artepillin C, a major component of Brazilian propolis, and the mechanism, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1452-1454(2003).
 12. 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).
 13. 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).
 14. A. Matsuoka, K. Takeshita, A. Furuta, M. Ozaki, K. Fukuhara and Naoki Miyata, The 4' hydroxy group is responsible for the in vitro cytogenetic activity of resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-*trans*-stilbene), *Mutation Res.*, **521**, 29-35 (2002).
 15. I. Nakanishi, K. Miyazaki, T. Shimada, K. Ohkubo, S. Urano, N. Ikota, T. Ozawa, S. Fukuzumi, K. Fukuhara, Effects of metal ions distinguishing between one-step hydrogen- and electron-transfer mechanisms for the radical-scavenging reaction of (+)-catechin, *J. Phys. Chem. A*, **106**(46), 11123-11126 (2002).
 16. K. Fukuhara, Y. Naito, Y. Sato, I. Nakanishi, N. Miyata, Generation of oxygen radicals and DNA-cleaving ability in quinone/NADH system, *Magnetic Resonance in Medicine*, **13**, 139-142 (2002).
 17. I. Nakanishi, K. Fukuhara, T. Shimada, K. Ohkubo, Y. Iizuka, K. Inami, M. Mochizuki,

- S. Urano, S. Itoh, N. Miyata, and S. Fukuzumi, Effects of magnesium ion on kinetic stability and spin distribution of phenoxyl radical derived from a vitamin E analogues: mechanistic insight into antioxidative hydrogen transfer reaction of vitamin E, *J. Chem. Soc. Perkin 2* 1520-1524 (2002).
18. K. Fukuhara, I. Nakanishi, H. Kansui, E. Sugiyama, M. Kimura, T. Shimada, S. Urano, K. Yamaguchi, and N. Miyata, Enhanced radical-scavenging activity of a planar catechin analogue, *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (21), 5952-5953 (2002).
19. K. Hirakawa, M. Yoshida, A. Nagatsu, H. Mizukami, V. Rana, M. Rawat, S. Oikawa, and S. Kawanishi. Chemopreventive Action of Xanthone Derivatives on Photosensitized DNA Damage. *Photochem. Photobiol.* 2005 (in press).
20. A. Furukawa, Y. Hiraku, S. Oikawa, C. Luxford, M.J. Davies, and S. Kawanishi. Guanine-specific DNA damage induced by gamma-irradiated histone. *Biochem. J.* 2005 (in press).
21. H. Mizutani, S. Tada-Oikawa, Y. Hiraku, M. Kojima, and S. Kawanishi. Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide. *Life Sci.* 76, 1439-1453 (2005).
22. X. Ding, Y. Hiraku, N. Ma, T. Kato, K. Saito, M. Nagahama, R. Semba, K. Kuribayashi, and S. Kawanishi. Inducible nitric oxide synthase-dependent DNA damage in mouse model of inflammatory bowel disease. *Cancer Sci.* 96, 157-163 (2005).
23. T. Iwamoto, Y. Hiraku, M. Kojima, and S. Kawanishi. Amplification of C1027-induced DNA cleavage and apoptosis by a quinacrine-netropsin hybrid molecule in tumor cell lines. *Arch Biochem. Biophys.* 434, 232-240 (2005).
24. M. Murata, S. Ohnishi, K. Seike, K. Fukuhara, N. Miyata, and S. Kawanishi. Oxidative DNA damage induced by carcinogenic dinitropyrenes in the presence of P450 reductase. *Chem. Res. Toxicol.* 17, 1750-1756 (2004).
25. K. Sakano, Y. Inagaki, S. Oikawa, Y. Hiraku, and S. Kawanishi. Copper-mediated oxidative DNA damage induced by eugenol: possible involvement of O-demethylation. *Mutat. Res.* 565, 35-44 (2004).
26. K. Midorikawa, T. Uchida, Y. Okamoto, C. Toda, Y. Sakai, K. Ueda, Y. Hiraku, M. Murata, S. Kawanishi, and N. Kojima. Metabolic activation of carcinogenic ethylbenzene leads to oxidative DNA damage. *Chem. Biol. Interact.* 150, 271-281 (2004).
27. K. Seike, M. Murata, K. Hirakawa, Y. Deyashiki, and S. Kawanishi. Oxidative DNA damage induced by benz[a]anthracene dihydrodiols in the presence of dihydrodiol dehydrogenase. *Chem. Res. Toxicol.* 17, 1445-1451 (2004).
28. S. Pinlaor, Y. Hiraku, N. Ma, P. Yongvanit, R. Semba, S. Oikawa, M. Murata, B. Sripa, P. Sithithaworn, and S. Kawanishi. Mechanism of NO-mediated oxidative and nitrative DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*: a model of inflammation-mediated carcinogenesis. *Nitric Oxide.* 11, 175-183 (2004).
29. Y. Hiraku, A. Sekine, H. Nabeshi, K.

- Midorikawa, M. Murata, Y. Kumagai, and S. Kawanishi. Mechanism of carcinogenesis induced by a veterinary antimicrobial drug, nitrofurazone, via oxidative DNA damage and cell proliferation. *Cancer Lett.* 215, 141-150 (2004).
30. K. Sakano, S. Oikawa, Y. Hiraku, and S. Kawanishi. Oxidative DNA damage induced by a melatonin metabolite, 6-hydroxymelatonin, via a unique non-o-quinone type of redox cycle. *Biochem. Pharmacol.* 68, 1869-1878 (2004).
31. S. Kawanishi, and Y. Hiraku. Amplification of anticancer drug-induced DNA damage and apoptosis by DNA-binding compounds. *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents.* 4, 415-419 (2004). Review.
32. K. Sakano, S. Oikawa, Y. Hiraku, and S. Kawanishi. Mechanism of metal-mediated DNA damage induced by a metabolite of carcinogenic acetamide. *Chem. Biol. Interact.* 149, 52-59 (2004).
33. M. Murata, T. Suzuki, K. Midorikawa, S. Oikawa, and S. Kawanishi. Oxidative DNA damage induced by a hydroperoxide derivative of cyclophosphamide. *Free Radic. Biol. Med.* 37, 793-802 (2004).
34. 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 Radic. Res.* 38, 439-447 (2004).
35. S. Kawanishi, and S. Oikawa. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1019, 278-284 (2004).
36. N. Ma, Y. Adachi, Y. Hiraku, N. Horiki, S. Horiike, I. Imoto, S. Pinlaor, M. Murata, R. Semba, and S. Kawanishi. Accumulation of 8-nitroguanine in human gastric epithelium induced by Helicobacter pylori infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 319, 506-510 (2004).
37. T. Iwamoto, Y. Hiraku, S. Oikawa, H. Mizutani, M. Kojima, and S. Kawanishi. DNA intrastrand cross-link at the 5'-GA-3' sequence formed by busulfan and its role in the cytotoxic effect. *Cancer Sci.* 95, 454-458 (2004).
38. T. Kato, R. Uchikawa, M. Yamada, N. Arizono, S. Oikawa, S. Kawanishi, A. Nishio, H. Nakase, K. Kuribayashi. Environmental pollutant tributyltin promotes Th2 polarization and exacerbates airway inflammation. *Eur J Immunol.* 34, 1312-1321 (2004).
39. S. Pinlaor, N. Ma, Y. Hiraku, P. Yongvanit, R. Semba, S. Oikawa, M. Murata, B. Sripa, P. Sithithaworn, and S. Kawanishi. Repeated infection with *Opisthorchis viverrini* induces accumulation of 8-nitroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanine in the bile duct of hamsters via inducible nitric oxide synthase. *Carcinogenesis.* 25, 1535-1542 (2004).
40. H. Kobayashi, S. Oikawa, K. Hirakawa, and 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).
41. M. Murata, and S. Kawanishi. Oxidative DNA damage induced by nitrotyrosine, a biomarker of inflammation. *Biochem Biophys Res Commun.* 316, 123-128 (2004).
42. M. Murata, K. Midorikawa, M. Koh, K. Umezawa, and 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).
43. S. Nakashima, Y. Hiraku, S. Tada-Oikawa, T. Hishita, EC. Gabazza, S. Tamaki, I. Imoto, Y. Adachi and S. Kawanishi. Vacuolar H⁺-ATPase inhibitor induces apoptosis via lysosomal dysfunction in the human gastric cancer cell line MKN-1. *J. Biochem.* (Tokyo). 134, 359-364 (2003).
44. 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. *FEBS Lett.* 554, 138-42 (2003).
45. 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).
46. 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).
47. 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).
48. S. Pinlaor, P. Yongvanit, Y. Hiraku, N. Ma, R. Semba, S. Oikawa, M. Murata, B. Sripan, 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).
49. 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).
50. 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).
51. 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).
52. 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).
53. S. Oikawa, K. Murakami and S. Kawanishi. Oxidative damage to cellular and isolated DNA by homocysteine: implications for carcinogenesis. *Oncogene* 22, 3530-3538 (2003).
54. 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 sun-light irradiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 304, 638-642 (2003).

55. 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, *Mutat. Res.* 536. 91-101 (2003).
56. 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, *Photochem. Photobiol.* 77, 349-355 (2003).
57. 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, *Arch. Biochem. Biophys.* 410, 261-268 (2003).
58. 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).
59. K. Sakano, S. Oikawa, Y. Hiraku, S. Kawanishi. Metabolism of carcinogenic urethane to nitric oxide is involved in oxidative DNA damage., *Free Radic. Biol. Med.* 33, 703-714 (2002).
60. S. Ohnishi, M. Murata, S. Kawanishi. DNA damage induced by hypochlorite and hypobromite with reference to inflammation-associated carcinogenesis, *Cancer Lett.* 178, 37-42 (2002).
61. Y. Hiraku, M. Murata, S. Kawanishi. Determination of intracellular glutathione and thiols by high performance liquid chromatography with a gold electrode at the femtomole level: comparison with a spectroscopic assay, *Biochim. Biophys. Acta.* 1570, 47-52 (2002).
62. S. Kawanishi, Y. Hiraku, M. Murata, S. Oikawa. The role of metals in site-specific DNA damage with reference to carcinogenesis, *Free Radic. Biol. Med.* 32, 822-832 (2002). Review.
63. M. Murata, S. Kawanishi. Oxidation of 5'-site guanine at GG and GGG sequences induced by a metabolite of carcinogenic heterocyclic amine PhIP in the presence of Cu(II) and NADH, *Carcinogenesis* 23, 855-860 (2002).
64. H. Mizutani, S. Tada-Oikawa, Y. Hiraku, S. Oikawa, M. Kojima, S. Kawanishi. Mechanism of apoptosis induced by a new topoisomerase inhibitor through the generation of hydrogen peroxide, *J. Biol. Chem.* 277, 30684-30689 (2002).
65. S. Ohnishi, M. Murata, S. Kawanishi. Oxidative DNA Damage Induced by a Metabolite of 2-Naphthylamine, a Smoking-related Bladder Carcinogen, *Jpn. J. Cancer Res.* 93, 736-743 (2002).
66. S. Homma-Takeda, Y. Hiraku, Y. Ohkuma, S. Oikawa, M. Murata, K. Ogawa, T. Iwamuro, S. Li, GF. Sun, Y. Kumagai, N. Shimojo, S. Kawanishi, 2,4,6-trinitrotoluene-induced reproductive toxicity via oxidative DNA damage by its metabolite, *Free Radic. Res.* 36, 555-566 (2002).
67. K. Midorikawa, K. Hirakawa, S. Kawanishi. Hydroxylation of deoxyguanosine at 5' site of GG and GGG sequences in double-stranded DNA induced by carbamoyl radicals,

- Free Radic. Res.* 36, 667-675 (2002).
68. S. Oikawa, Y. Hiraku, T. Fujiwara, I. Saito, S. Kawanishi, Site-specific hydroxylation at polyguanosine in double-stranded DNA by nickel(II) in the presence of SH compounds: comparison with singlet oxygen-induced DNA damage, *Chem. Res. Toxicol.* 15, 1017-1022 (2002).
69. K. Sakano, S. Kawanishi, Metal-mediated DNA damage induced by curcumin in the presence of human cytochrome P450 isozymes, *Arch. Biochem. Biophys.* 405, 223-230 (2002).
70. M. Kawanishi, S. Tada-Oikawa, S. Kawanishi, Epstein-Barr virus BHRF1 functions downstream of Bid cleavage and upstream of mitochondrial dysfunction to inhibit TRAIL-induced apoptosis in BJAB cells, *Biochem Biophys Res Commun.* 297, 682-687 (2002).
71. M. Murata, Y. Yoshiki, M. Tada, S. Kawanishi, Oxidative DNA damage by a common metabolite of carcinogenic nitrofluorene and N-acetylaminofluorene, *Int J Cancer* 102, 311-317 (2002).
72. S. Kawanishi, S. Oikawa, S. Inoue, K. Nishino, Distinct mechanisms of oxidative DNA damage induced by carcinogenic nickel subsulfide and nickel oxides, *Environ Health Perspect.* 110, 789S-791S (2002).
73. K. Hirakawa, M. Aoshima, Y. Hiraku, S. Kawanishi, Photohydrolysis of methotrexate produces pteridine, which induces poly-G-specific DNA damage through photoinduced electron transfer, *Photochem Photobiol.* 76, 467-472 (2002).
74. S. Ohnishi and S. Kawanishi, Double Base Lesions of DNA by a Metabolite of Carcinogenic Benzo[a]pyrene, *Biochem Biophys Res Commun.* 290, 778-82 (2002).
75. K. Hirakawa, S. Oikawa, Y. Hiraku, I. Hirosawa and S. Kawanishi, Catechol and Hydroquinone Have Different Redox Properties Responsible for Their Differential DNA-damaging Ability, *Chem Res Toxicol.* 15, 76-82 (2002).
76. Y. Hiraku, S. Oikawa, S. Kawanishi, Distamycin A, a minor groove binder, changes endiyeinduced DNA cleavage sites and enhances apoptosis, *Nucleic Acids Reseach Spplment No.2* 95-96 (2002)
2. 学会発表
- 1) 福原 潔, 中西郁夫, 今井耕平, 川島知憲, 袴田 航, 増田 雄, 奥 忠武, 金澤秀子, 浦野四郎, 小澤俊彦, 宮田直樹, 伊古田暢夫, 奥田晴宏, 天然フラボノイドの立体構造固定による抗酸化作用の増強、日本薬学会第 125 年会, 東京臨海副都心(2005, 3)
- 2) 川村義彦、石井明子、川崎ナナ、浦野四郎、川西 徹、奥田晴宏、福原 潔、平面型カテキンの細胞増殖阻害作用、日本薬学会第 125 年会, 東京臨海副都心 (2005, 3)
- 3) 中西郁夫, 川島知憲, 薬丸晴子, 福原 潔, 金澤秀子, 奥田晴宏, 小澤俊彦, 福住俊一, 伊古田暢夫、カテキンによるラジカル消去反応は水によって加速される、日本薬学会第 125 年会, 東京臨海副都心 (2005, 3)
- 4) 中西郁夫, 川島知憲, 大久保 敬, 福原 潔, 金澤秀子, 奥田晴宏, 小澤俊彦, 福住俊一, 伊古田暢夫、塩基存在下におけるビタミンE類縁体のラジカル消去反応、日本薬学会第 125 年会, 東京臨海副

- 都心(2005, 3)
- 5) 中西郁夫, 粟丸晴子, 川島知憲, 大久保 敬, 金澤秀子, 福原 潔, 奥田晴宏, 小澤俊彦, 福住俊一, 伊古田暢夫、分子内にピリジン骨格を有するビタミンE誘導体の合成とラジカル消去活性、日本化学会第 85 春季年会, 神奈川大学(2005, 3)
 - 6) 中西郁夫, 川島知憲, 金澤秀子, 福原 潔, 奥田晴宏, 小澤俊彦, 福住俊一, 伊古田暢夫、ビタミンE類縁体によるラジカル消去反応に対する塩基触媒作用、第 16 回ビタミンE研究会, 山口(2005, 1)
 - 7) 福原 潔, 中西郁夫, 今井耕平, 川村義彦, 小原美紀, 松村友博, 川島知憲, 金澤秀子, 斎藤慎一, 浦野四郎, 小澤俊彦, 伊古田暢夫, 奥田晴宏、生活習慣病の予防および治療物質としての平面型カテキン誘導体の可能性、第 19 回日本フリーラジカル学会関東支部会, 共立女子大(2004, 12)
 - 8) 中西郁夫, 川島知憲, 大久保 敬, 福原 潔, 金澤秀子, 奥田晴宏, 小澤俊彦, 福住俊一, 伊古田暢夫、抗酸化剤のラジカル消去反応における塩基触媒作用、第 19 回日本フリーラジカル学会関東支部会, 共立女子大(2004, 12)
 - 9) I. Nakanishi, S. Matsumoto, K. Ohkubo, K. Fukuhara, H. Okuda, K. Inami, M. Mochizuki, S. Itoh, S. Fukuzumi, N. Ikota, and T. Ozawa, ESR Study on Stable Magnesium Complexes of the Phenoxy Radicals Derived from a Vitamin E Model and Its Deuterated Derivatives, 11th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM), St. Thomas, US Virgin Islands, Novemer 17-21 (2004)
 - 10) I. Nakanishi, T. Kawashima, K. Ohkubo, H. Kanazawa, H. Okuda, T. Ozawa, S. Fukuzumi, K. Fukuhara, and N. Ikota, Solvent Effect on the Mechanism of Radical-Scavenging Reactions of a Vitamin E Analogue, 11th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM), St. Thomas, US Virgin Islands, Novemer 17-21 (2004)
 - 11) I. Nakanishi, N. Ikota, T. Kawashima, H. Yakumaru, H. Kanazawa, H. Okuda, Kazunori A., T. Ozawa, and K. Fukuhara, Radical-Scavenging Activities of Lipophilic Planar Catechin Derivatives, 11th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine (SFRBM), St. Thomas, US Virgin Islands, Novemer 17-21 (2004)
 - 12) 福原 潔, 中西郁夫, 大久保 敬, 飯塚優子, 稲見圭子, 望月正隆, 福住俊一, 小澤俊彦, 伊古田暢夫, 奥田晴宏、フェノール性抗酸化剤のラジカル消去機構、第 33 回日本環境変異原学会、第 18 回日本動物実験代替法学会合同大会, 長崎(2004, 11)
 - 13) 福原 潔, 中西郁夫, 小澤俊彦, 伊古田暢夫, 奥田晴宏, Sidney M. Hecht, N-オキシド化合物からの活性酸素生成機構の解析、第 37 回酸化反応討論会, 大阪(2004.11)
 - 14) 中西郁夫, 川島知憲, 大久保 敬, 粟丸晴子, 金澤秀子, 福原 潔, 奥田晴宏, 小澤俊彦, 福住俊一, 伊古田暢夫、フェノール性抗酸化剤の酸化反応に対する溶媒効果、第 37 回酸化反応討論会, 大阪(2004.11)
 - 15) 福原 潔, 中西郁夫, 川島知憲, 金澤秀子, 小澤俊彦, 伊古田暢夫, 奥田晴宏、平面型カテキン誘導体の抗酸化能の解析、第 43 回電子スピンサイエンス学会年会,