

# 環境エストロゲンによる生殖器系発がんの 機構解明とリスク評価

(課題番号：17590511)

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金（基盤研究(C)）

研究成果報告書

平成 19 年 3 月

研究代表者 村 田 真理子

(三重大学大学院医学系研究科 教授)

平成17年度～平成18年度  
科学研究費補助金（基盤研究（C））研究成果報告書

研究課題番号

17590511

研究課題

環境エストロゲンによる生殖器系発がんの機構解明とリスク評価

研究組織

研究代表者 村田 真理子 （三重大学・大学院医学系研究科・教授）

研究分担者 川西 正祐 （鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・教授）

研究経費

平成17年度	1,800千円
平成18年度	1,700千円
計	3,500千円

## 研究成果

近年急増している乳癌、子宮体癌等の女性生殖器系のがんに環境化学物質が関与する可能性が指摘され、緊急かつ重大な社会問題となっている。発がんの多段階モデルでは、化学物質は腫瘍のイニシエーター（誘発物質）、プロモーター（発育補助物質）、あるいは、その両方として作用すると考えられている。女性ホルモンが乳癌を誘発することはよく知られている。これまで、女性ホルモンがそのエストロゲン活性により乳腺細胞の増殖を促進し、プロモーターとして作用すると考えられてきた。我々は、環境エストロゲンの一種である大豆由来ゲニステインおよびダイゼインも同様の機構で女性生殖器がんを生じる可能性があることを示し、大量摂取への注意を喚起した(Biochemistry, 2004)。本研究では、種々の環境化学物質がイニシエーター／プロモーターとなり得るか、また、その作用の強さと機序を解析した。

(1)プロシアニジン B2 (PCN B2) は、ココア豆、ブドウの種子、リンゴの皮、松皮に含まれ、その抗酸化作用からがんや循環器疾患の予防への期待が持たれている。我々は PCN B2 がイニシエーターとなりえるかを検討した。ヒト培養細胞において glucose oxidase から持続的に生成する  $H_2O_2$  による 8-oxodG の生成を PCN B2 は抑制し、抗酸化作用が示された。一方、高濃度の PCN B2 で長時間処理すると、8-oxodG の有意な上昇が認められた。また、単離 DNA を用いた実験で、金属イオンおよび  $H_2O_2$  存在下での 8-oxodG 生成量を検討したところ、Fe(II)および  $H_2O_2$  存在下で生成する 8-oxodG は、PCN B2 の濃度依存的に抑制された。一方、Cu(II)存在下では 8-oxodG 生成は上昇し、 $H_2O_2$  の添加により著しく 8-oxodG 生成が増強した。また、電子スピン共鳴装置を用いてスピントラップ剤により  $H_2O_2$  と金属イオンから生成する  $\cdot OH$  をトラップし、PCN B2 によるラジカル生成への影響を検討した。Fe(II)および  $H_2O_2$  存在下で生じる  $\cdot OH$  のシグナル強度は PCN B2 を加えることにより減少した。これに対して Cu(II)および  $H_2O_2$  存在下で生じる  $\cdot OH$  のシグナル強度は PCN B2 を加えることにより増強した。PCN B2 は B 環に 2 カ所の水酸基および C 環 3 位に水酸基を持つ。B 環の *o*-ジヒドロキシ構造 (カテコール構造) は金属キレート作用に重要であり、抗酸化作用は鉄イオンの PCN B2 によるキレートが関与すると考えられた。一方、Cu(II)では PCN B2 との酸化還元反応を介してラジカルが生成し、DNA 損傷に寄与したと推定された (Free Radic. Biol. Med. 39, 1041-1049, 2005)。

(2)排気ガスに含まれる大気汚染物質 3-nitrobenzanthrone(NBA)は非常に強い変異原性を示し、発癌性の報告がある。本研究では 3-nitrobenzanthrone の *N*-hydroxy 体代謝物である 3-hydroxy-aminobenzanthrone を用いて DNA 損傷性とその機構を検討した。5'末端を  $^{32}\text{P}$  でラベルしたがん関連遺伝子の単離DNA断片をリン酸緩衝液中で Cu(II)、NADH を加えて 37°C で反応させ、電気泳動した。また、酸化的 DNA 損傷の指標である 8-oxodG の測定を行った。*N*-hydroxy 体代謝物は Cu(II)存在下で DNA 損傷性を示した。また、NADH を加えることにより低濃度(0.2 $\mu\text{M}$ )でも DNA を損傷し、8-oxodG を生成した。この DNA 損傷はカタラーゼで抑制されたため、過酸化水素の関与が示唆された。以上の結果から、*N*-hydroxy 体代謝物が NADH により還元されて出来る中間体がレドックスサイクルを形成し、低濃度でも強い DNA 損傷を引き起こすと考えられた。NBA の発がん性は DNA 付加体形成により説明されてきたが、3-nitrobenzanthrone の *N*-hydroxy 体代謝物による酸化的 DNA 損傷も同物質の発がん機構に関与しているものと考えられる (Free Radic. Biol. Med. 40, 1242-1249, 2006)。

(3)ヘアドレッサーや理髪従事者において発がんリスクが高いことが報告されている。また、最近の疫学調査により、毛髪染料の使用による発がん性が懸念されている。毛髪染料である *ortho*-phenylenediamine (o-PD) と 4-chloro-*ortho*-phenylenediamine (Cl-PD) は、動物実験において肝臓癌あるいは膀胱癌の発生が報告されている。一方、4-nitro-*ortho*-phenylenediamine (NO<sub>2</sub>-PD) に関しては、動物実験において発がん性は報告されていない。これらの o-PD およびその誘導体に関して、DNA 損傷およびその機構を検討した。その結果、o-PD と Cl-PD は Cu(II)の存在下で濃度依存的に酸化的 DNA 損傷をもたらした。一方、NO<sub>2</sub>-PD は Cu(II)存在下でも DNA 損傷をもたらさなかった。DNA 損傷性は Cl-PD より o-PD の方が強かった。DNA 損傷はピペリジン処理によって増強されたため、DNA 鎖切断のみならず、塩基損傷も起こることが明らかになった。DNA 損傷はカタラーゼおよびバソキュプロインによって抑制され、過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)と Cu(I)の関与が示唆された。一方、SOD の添加により DNA 損傷は増強された。ピペリジン処理により T あるいは C、Fpg 処理により G の損傷が観察された。両者を併せると、G とその前後の C あるいは T が損傷され、2塩基連続損傷が推察された。*p53* 遺伝子においては、変異の hotspot として知られるコドン 273 の相補対での切断が観察された。o-PD のみでは吸光スペクトルはほとんど変化せず、Cu(II)の添加により 420nm 付近の吸光スペクトルの変化が観察され、Cu(II)により o-PD の自動酸化が促進したと推定された。さらに SOD を添加することにより、自動酸化が著しく促進された。Cl-PD においても変化は小さいものの、同様の変化が認められた。最も DNA 損傷性の強かった o-PD で HL-60 細胞を処理したところ、control に比べ、8-oxodG の生成量が有意に高かった。本

研究により、発がん性を有する *o*-PD と Cl-PD は活性酸素を生成し、DNA 損傷をもたらすことが明らかになった。一方、発がん性のない NO<sub>2</sub>-PD においては DNA 損傷が認められなかった。DNA 損傷機構として、Cu(II)の存在下で *o*-PD や Cl-PD が自動酸化し、その際にスーパーオキシドが生じ、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> と Cu(I)より活性種が生成すると推定される。抗酸化酵素である SOD は、これらの phenylenediamine の自動酸化を促進するため、DNA 損傷の増強がみられたと考えられる。毛髪染料による発がん機構の一つとして *ortho*-phenylenediamine 類による酸化的 DNA 損傷が関与する可能性が示唆された(Mutat. Res. 607, 184-191, 2006)。

(4)近年、アルコール摂取が食道癌、肝癌のみならず、乳癌のリスクを増大させることが明らかになってきた。我々は、乳癌の発症機構としてエストラジオール代謝物による DNA 損傷とエストラジオール自体の乳腺細胞増殖作用が発がんのイニシエーションとプロモーションとなることを提唱した(Int. J. Cancer, 92,333-337,2001)。本研究では、アルコールの摂取により生体内に生成することが知られている salsolinol (Sal)に注目し、その DNA 損傷性と乳腺細胞増殖活性について検討した。<sup>32</sup>P でラベルしたがん関連遺伝子の単離 DNA 断片と Sal、金属イオンを 37°Cで反応し、DNA 損傷性を解析した。Sal は Cu(II)あるいは Fe(III)EDTA 存在下で濃度依存的に DNA を損傷した。酸化的 DNA 損傷の指標である 8-oxodG は牛胸腺 DNA を用いて反応し、HPLC-ECD で定量した。その結果、Sal は Cu(II)あるいは Fe(III)EDTA 存在下で 8-oxodG を生成した。ヒト正常乳腺由来培養細胞 MCF-10A およびヒト乳癌由来細胞 MCF-7 細胞を用いて細胞増殖活性を検討した。その結果、エストロゲン受容体を有する MCF-7 での細胞増殖活性が認められ、また、エストロゲンアンタゴニストの共存下では増殖が抑制されたことから、Sal のエストロゲン活性が明らかになった。さらに、Sal はヒト正常乳腺上皮細胞 MCF-10A でも細胞増殖作用を示し、抗酸化物質 N-アセチルシステインによって増殖活性の低下が認められたことから、活性酸素を介する細胞増殖の経路があることが示された。アルコール関連物質である Sal は、酸化的 DNA 損傷性と乳腺細胞増殖活性を併せ持つことが明らかになった。したがって、Sal がアルコールの乳癌発症における発がんのイニシエーションとプロモーションに関与する可能性が示唆された (投稿中)。

以上のように、これらの環境化学物質は生体内物質による活性化でヒト遺伝子を損傷する可能性が示された。また、活性酸素が DNA 損傷のみならず、細胞増殖活性にも関わる経路が見いだされ、多段階発がん過程のイニシエーションとプロモーションに関与し、生殖器系がんを含む発がんに重要な役割を果たすことが示された。

## 研究発表

### (1) 出版物

1. 及川伸二、川西正祐  
酸化修飾 DNA  
酸化ストレスマーカー (二木鋭雄 他編) 学会出版センター 108-113  
(2005)
2. 川西正祐  
DNA 損傷  
予防医学事典 (松島綱治 他編) 朝倉書店 178-180 (2005)
3. 川西正祐  
重金属  
予防医学事典 (松島綱治 他編) 朝倉書店 300-302 (2005)

### (2) 学会誌等

1. 平工雄介、川西正祐  
金属化合物およびアスベストによる酸化・ニトロ化 DNA 損傷 (特集胸膜  
中皮種の診断と治療)  
*THE LUNG perspectives* 14: 316-321. (2006).
2. 川西正祐、平工雄介  
特集 肝と酸化ストレス 酸化ストレスの基礎(3)酸化・ニトロ化ストレス  
と DNA 傷害  
臨床消化器内科 **20**(4):421-429 (2005)
3. 川西正祐、村田真理子  
DNA 障害マーカー  
臨床検査 **49**(2):153-161 (2005) pp. 15-23
4. Hiraku, Y, Ito, K., Hirakawa, K., Kawanishi, S.  
Photosensitized DNA Damage and its Protection via A Novel Mechanism.  
*Photochem Photobiol* (in press)
5. Hoki, Y., Hiraku, Y., Ma, N., Murata, M., Matsumine, A., Nagahama, M., Shintani,  
K., Uchida, A., Kawanishi, S.  
iNOS-dependent DNA damage in patients with malignant fibrous histiocytoma in  
relation to prognosis.  
*Cancer Sci.*98: 163-168 (2007). pp. 24-29
6. Tazawa, H., Tatemichi, M., Sawa, T., Gilibert, I., Ma, N., Hiraku, Y., Donehower,  
LA., Ohgaki, H., Kawanishi, S., Ohshima, H.  
Oxidative and nitrate stress caused by subcutaneous implantation of a foreign  
body accelerates sarcoma development in Trp53<sup>±</sup> mice.  
*Carcinogenesis.* 28: 191-198 (2007).

7. Murata, M., Kurimoto, S., Kawanishi, S. pp. 30-36  
Tyrosine-dependent oxidative DNA damage induced by carcinogenic tetranitromethane.  
*Chem Res Toxicol.* 19: 1379-1385 (2006).
8. Murata, M., Tezuka, T., Ohnishi, S., Takamura-Enya, T., Hisamatsu, Y.,  
Kawanishi, S. pp. 37-44  
Carcinogenic 3-nitrobenzanthrone induces oxidative damage to isolated and cellular DNA.  
*Free Radic Biol Med.* 40: 1242-1249. (2006).
9. Hiraku, Y., Murata, M., Kawanishi, S. pp. 45-58  
Role of oxidative DNA damage in dietary carcinogenesis.  
*Genes Environ.* 28: 127-140 (2006).
10. Murata, M., Nishimura, T., Chen, F., Kawanishi, S. pp. 59-66  
Oxidative DNA damage induced by hair dye components ortho-phenylenediamines and the enhancement by superoxide dismutase.  
*Mutat Res.* 607: 184-191 (2006).
11. Ma, N., Tagawa, T., Hiraku, Y., Murata, M., Ding, X., Kawanishi, S., pp. 67-73  
8-Nitroguanine formation in oral leukoplakia, a premalignant lesion.  
*Nitric Oxide.* 14: 137-143 (2006).
12. Fujita, N., Horiike, S., Sugimoto, R., Tanaka, H., Iwasa, M., Kobayashi, Y., Hasegawa K., Ma, N., Kawanishi, S., Adachi, Y., Kaito, M.  
Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients.  
*Free Radic Biol Med.* 42:353-362 (2006).
13. Nabeshi, H., Oikawa, S., Inoue, S., Nishino, K., Kawanishi, S.  
Proteomic analysis for protein carbonyl as an indicator of oxidative damage in senescence-accelerated mice.  
*Free Radic Res.* 40: 1173-1181 (2006).
14. Oikawa, S., Nagao, E., Sakano, K., Kawanishi, S.  
Mechanism of oxidative DNA damage induced by capsaicin, a principal ingredient of hot chili pepper.  
*Free Radic Res.* 40: 966-973 (2006).
15. Oikawa, S., Hirokawa, I., Tada-Oikawa, S., Furukawa, A., Nishiura, K., Kawanishi, S.  
Mechanism for manganese enhancement of dopamine-induced oxidative DNA damage and neuronal cell death.  
*Free Radic Biol Med.* 41: 748-756 (2006).
16. Kobayashi, H., Oikawa, S., Kawanishi, S.  
Mechanism of DNA damage and apoptosis induced by tetrahydropapaveroline, a metabolite of dopamine.  
*Neurochem Res.* 31: 523-532 (2006).
17. Pinlaor, S., Hiraku, Y., Yongvanit, P., Tada-Oikawa, S., Ma, N., Pinlaor, P., Sithithaworn, P., Sripan, B., Murata, M., Oikawa, S., Kawanishi, S. pp. 74-79  
iNOS-dependent DNA damage via NF- $\kappa$ B expression in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* and its suppression by the antihelminthic drug praziquantel.

*Int. J. Cancer* 119: 1067-1072 (2006).

18. Kawanishi, S., Hiraku, Y.  
Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation.  
*Antioxid. Redox Signal.* 8: 1047-1058 (2006).
19. Kawanishi, S., Murata, M. pp. 80-86  
Mechanism of DNA damage induced by bromate differs from general types of oxidative stress.  
*Toxicology* 221: 172-178 (2006).
20. Kawanishi, S., Hiraku, Y., Pinlaor, S., Ma, N.  
Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis.  
*Biol. Chem.* 387: 365-372 (2006).
21. Wu, X., Takenaka, K., Sonoda, E., Hochegger, H., Kawanishi, S., Kawamoto, T., Takeda, S., Yamazoe, M.  
Critical roles for polymerase  $\zeta$  in cellular tolerance to nitric oxide-induced DNA damage.  
*Cancer Res.* 66: 748-754 (2006).
22. Oikawa, S., Ito, T., Iwayama, M., Kawanishi, S.  
Radical production and DNA damage induced by carcinogenic 4-hydrazinobenzoic acid, an ingredient of mushroom *Agaricus bisporus*.  
*Free Radic. Res.* 40: 31-39 (2006).
23. Ichihara, S., Noda, A., Nagata, K., Obata, K., Xu, J., Ichihara, G., Oikawa, S., Kawanishi, S., Yamada, Y., Yokota, M.  
Pravastatin increases survival and suppresses an increase in myocardial matrix metalloproteinase activity in a rat model of heart failure.  
*Cardiovasc. Res.* 69: 726-735 (2006).
24. Hirakawa, K., Kawanishi, S., Matsumoto, J., Shiragami, T., Yasuda, M.  
Guanine-specific DNA damage photosensitized by the dihydroxo (tetraphenylporphyrinato) antimony(V) complex.  
*J. Photochem. Photobiol. B* 82: 37-44 (2006).
25. Hirakawa, K., Kawanishi, S., Hiranō, T.  
The mechanism of guanine specific photooxidation in the presence of berberine and palmatine: Activation of photosensitized singlet oxygen generation through DNA-binding interaction.  
*Chem Res Toxicol.* 18: 1545-1552 (2005).
26. Sakano, K., Mizutani, M., Murata, M., Oikawa, S., Hiraku, Y., Kawanishi, S. pp. 87-95  
Procyanidin B2 has anti- and pro-oxidant effects on metal-mediated DNA damage.  
*Free Radic. Biol. Med.* 39: 1041-1049 (2005).
27. Pinlaor, S., Tada-Oikawa, S., Hiraku, Y., Pinlaor, P., Ma, N., Sithithaworn, P., Kawanishi, S.  
*Opisthorchis viverrini* antigen induces the expression of Toll-like receptor 2 in macrophage RAW cell line.  
*Int. J. Parasitol.* 35: 591-596 (2005).



28. Pinlaor, S., Sripa, B., Ma, N., Hiraku, Y., Yongvanit, P., Wongkham, S., Pairojkul, C., Bhudhisawasdi, V., Oikawa, S., Murata, M., Semba, R., Kawanishi, S. pp. 96-101  
Nitrate and oxidative DNA damage in intrahepatic cholangiocarcinoma patients in relation to tumor invasion.  
*World J. Gastroenterol.* **11**: 4644-4649 (2005).
29. Piao, F., Ma, N., Hiraku, Y., Murata, M., Oikawa, S., Cheng, F., Zhong, L., Yamauchi, T., Kawanishi, S., Yokoyama, K. pp. 102-106  
Oxidative DNA damage in relation to neurotoxicity in the brain of mice exposed to arsenic at environmentally relevant levels.  
*J. Occup. Health* **47**: 445-449 (2005).
30. Mizutani, H., Tada-Oikawa, S., Hiraku, Y., Kojima, M., Kawanishi, S.  
Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide.  
*Life Sci.* **76**: 1439-1453 (2005).
31. Midorikawa, K., Murata, M., Kawanishi, S. pp. 107-111  
Histone peptide AKRHRK enhances H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage and alters its site specificity.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **333**: 1073-1077 (2005).
32. Kawanishi, S., Oikawa, S., Murata, M. pp. 112-123  
Evaluation for safety of antioxidant chemopreventive agents.  
*Antioxid. Redox Signal.* **7**: 1728-1739 (2005).
33. Iwamoto, T., Hiraku, Y., Kojima, M., Kawanishi, S.  
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).
34. Ito, K., Inoue, S., Hiraku, Y., Kawanishi, S.  
Mechanism of site-specific DNA damage induced by ozone.  
*Mutat. Res.* **585**: 60-70 (2005).
35. Horiike, S., Kawanishi, S., Kaito, M., Ma, N., Tanaka, H., Fujita, N., Iwasa, M., Kobayashi, Y., Hiraku, Y., Oikawa, S., Murata, M., Wang, J., Semba, R., Watanabe, S., Adachi, Y. pp. 124-131  
Accumulation of 8-nitroguanine in the liver of patients with chronic hepatitis C.  
*J. Hepatol.* **43**: 403-410 (2005).
36. Hirakawa, K., Yoshida, M., Nagatsu, A., Mizukami, H., Rana, V., Rawat, M.S., Oikawa, S., Kawanishi, S.  
Chemopreventive action of xanthone derivatives on photosensitized DNA damage.  
*Photochem. Photobiol.* **81**: 314-319 (2005).
37. Furukawa, A., Hiraku, Y., Oikawa, S., Luxford, C., Davies, M.J., Kawanishi, S.  
Guanine-specific DNA damage induced by  $\gamma$ -irradiated histone.  
*Biochem. J.* **388**: 813-818 (2005).
38. Ding, X., Hiraku, Y., Ma, N., Kato, T., Saito, K., Nagahama, M., Semba, R., Kuribayashi, K., Kawanishi, S.  
Inducible nitric oxide synthase-dependent DNA damage in mouse model of inflammatory bowel disease.

*Cancer Sci.* **96**: 157-163 (2005).

39. Chaiyarit, P., Ma, N., Hiraku, Y., Pinlaor, S., Yongvanit, P., Jintakanon, D., Murata, M., Oikawa, S., Kawanishi, S.  
Nitritative and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis.  
*Cancer Sci.* **96**: 553-559 (2005).

pp. 132-138

(3) 口頭発表(招待講演、特別講演、シンポジウム等)

1. 及川伸二、佐々木航、川西正祐  
UVA 照射下クロルプロマジンによる DNA 損傷機構  
第 28 回日本光医学・光生物学会、2006 年 7 月 7 日、徳島
2. 平工雄介、川西正祐  
シンポジウム「NO による発癌と感染の制御メカニズム」感染・炎症関連発がんにおける iNOS 依存性 DNA 損傷の役割  
第 6 回日本 NO 学会学術集会、2006 年 5 月 25-26 日、東京都
3. 村田真理子、  
シンポジウム「抗酸化物質の有効性と安全性」DNA 損傷性を指標とした抗酸化物質の安全性評価  
第 28 回日本フリーラジカル学会学術集会、2006 年 5 月 13-14 日、津市
4. 川西正祐、村田真理子  
抗酸化物質フラボノイド類の有効性と安全性の評価  
第 42 回植物化学シンポジウム、2005 年 12 月 2 日、名古屋市
5. 川西正祐  
予防環境医学領域における活性酸素・活性窒素の研究の現状と展望  
第 5 回分子予防環境医学研究会 特別講演、2005 年 11 月 25-26 日、東京
6. 川西正祐  
発癌過程における活性酸素・活性窒素の役割の解明と癌予防薬開発への応用  
「環境重視型創薬研究プロジェクト」特別講演会、2005 年 9 月 26 日、名古屋市
7. 川西正祐、平工雄介、伊藤貴美子、平川和貴  
光増感反応による DNA 損傷と新規光防御作用  
第 27 回日本光医学・光生物学会・第 12 回日本光生物学協会年会 合同シンポジウム「光と生命の関わり-新しい研究の展開を求めて」、2005 年 8 月 6-7 日、京都市
8. Yusuke Hiraku, Shosuke Kawanishi  
8-Nitroguanine as a biomarker for inflammation-related carcinogenesis  
The 36th Annual Meeting of the Environmental Mutagen Society, July 2-6, 2006, Prague, Czech
9. Ayako Furukawa, Shinji Oikawa, Shosuke Kawanishi,  
The distinct effect of iron and copper ion on catechin-dependent DNA damage.

第 15 回 金属の関与する生体関連反応シンポジウム、2005 年 6 月 9-10 日、  
大阪市

10. Yusuke Hiraku, Ning Ma, Somchai Pinlaor, Noriyuki Horiki, Ichiro Imoto, Yukihiko Adachi, Shosuke Kawanishi  
iNOS-dependent DNA damage mediated by infection with *Helicobacter pylori* and *Opisthorchis viverrini*,  
ISCaP Symposium in Kyoto, May 20-21, 2005, Kyoto
11. Hatasu Kobayashi, Shinji Oikawa, Shosuke Kawanishi  
Mechanism of oxidative damage to cellular and isolated DNA by gallic acid, a metabolite of antioxidant propyl gallate,  
ISCaP Symposium in Kyoto, May 20-21, 2005, Kyoto
12. Yusuke Hiraku, Ning Ma and Shosuke Kawanishi  
iNOS-dependent DNA damage in inflammation-related carcinogenesis.  
The 3rd Takeo Wada Cancer Research Symposium, February 24-25, 2005, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand
13. Shosuke Kawanishi and Mariko Murata  
Evidence that mechanism of DNA damage induced by bromate differs from general types of oxidative stress.  
Bromate Health Research Meeting, February 7, 2005, Ohio, USA

(4) 学会発表(一般講演)

1. 水谷秀樹、平工雄介、及川(多田)佐枝子、岩本卓也、村田真理子、奥田真弘、川西正祐  
トポイソメラーゼ I 阻害薬イリノテカンによる活性酸素生成を介したアポトーシス誘導機構  
日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月 28-30 日、富山
2. 村田真理子、沼田遥、川西正祐  
天然抗酸化物質クロロゲン酸による DNA 損傷機構  
第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月 25-28 日、大阪市
3. 平工雄介、田畑務、馬寧、村田真理子、川西正祐  
ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸部異形成における 8-ニトログアニン生成および発がんにおける役割  
第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月 25-28 日、大阪市
4. 及川(多田)佐枝子、加藤琢磨、栗林景容、西野幸典、川西正祐  
トリブチルスズによる過酸化水素生成を介したアポトーシス -免疫毒性との関連性-  
第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月 25-28 日、大阪市
5. 古川絢子、原田夏菜子、及川伸二、川西正祐  
発がん物質アミトロールの代謝物による DNA 損傷機構  
第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月 25-28 日、大阪

6. 及川 (多田) 佐枝子、加藤琢磨、栗林景容、川西正祐  
トリプチルスズによるアポトーシスを介した免疫毒性発現機構の解析  
日本分子生物学会 2006 フォーラム、2006 年 12 月 6 日、名古屋市
7. 古川絢子、及川 (多田) 佐枝子、川西正祐、及川伸二  
過酸化水素による Sirt1 を介した細胞老化促進機構の解明  
日本分子生物学会 2006 フォーラム、2006 年 12 月 6-8 日、名古屋市
8. 平工雄介、田畑務、馬寧、村田真理子、川西正祐  
ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸部異形成におけるニトロ化 DNA 損傷、  
第 6 回分子予防環境医学研究会、2006 年 12 月 1-2 日、京都市
9. 平工雄介、田畑務、馬寧、村田真理子、川西正祐  
ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸部異形成における変異誘発性 DNA 損傷  
塩基 8-ニトログアニンの生成  
日本環境変異原学会第 35 回大会、2006 年 11 月 20-21 日、堺市
10. 沼田遥、村田真理子、川西正祐  
食品因子クロロゲン酸の DNA 損傷性を指標とした安全性評価  
第 65 回日本癌学会総会、2006 年 9 月 28-30 日、横浜市
11. 平工雄介、村田真理子、川西正祐  
口腔発がんにおける iNOS 依存性 DNA 損傷の役割  
第 65 回日本癌学会総会、2006 年 9 月 28-30 日、横浜市
12. 小林果、平工雄介、及川伸二、村田真理子、吉田利通、川西正祐  
ビルハルツ住血吸虫感染患者における NO を介した DNA 損傷：膀胱癌発症との関  
連性  
第 65 回日本癌学会総会、2006 年 9 月 28-30 日、横浜市
13. 及川伸二、川西正祐  
ポルフィリン類 TMPyP の光増感反応による一重項酸素の生成と DNA 損傷：  
光線力学的療法への応用の可能性  
第 65 回日本癌学会学術総会、2006 年 09 月 30 日、横浜
14. 古川絢子、及川伸二、島田厚良、箱田奈南、細川昌則、川西正祐  
SAMP8 の脳内タンパク質発現量変化と酸化傷害タンパク質のプロテオミクス解析  
第 21 回老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会、2006 年 7 月 27-28 日、名古屋市
15. 古川絢子、島田厚良、箱田奈南、細川昌則、川西正祐、及川伸二  
老化促進モデルマウスを用いた海馬タンパク質発現量変化と酸化傷害タンパク質  
のプロテオミクス解析  
日本ヒトプロテオーム機構第 4 回大会、2006 年 7 月 18-19 日、東京
16. 平工雄介、田畑務、馬寧、川西正祐  
ヒトパピローマウイルス感染によるニトロ化 DNA 損傷の子宮頸癌における役割  
第 28 回日本フリーラジカル学会学術集会、2006 年 5 月 13-14 日、津市
17. 沼田遥、村田真理子、川西正祐  
天然抗酸化物質クロロゲン酸による酸化的 DNA 損傷  
第 28 回日本フリーラジカル学会学術集会、2006 年 5 月 13-14 日、津市

18. 小林果、平工雄介、馬寧、及川伸二、村田真理子  
EL-Karef Amro、吉田利通、川西正祐、  
ビルハルツ住血吸虫感染による iNOS 依存性 DNA 損傷の膀胱癌における役割  
第 28 回日本フリーラジカル学会学術集会、2006 年 5 月 13-14 日、津市
19. 古川絢子、及川伸二、島田厚良、箱田奈南、細川昌則、川西正祐  
老化促進モデルマウスを用いた機能プロテオミクス解析による酸化損傷タンパク  
質の検出  
第 28 回日本フリーラジカル学会学術集会、2006 年 5 月 13-14 日、津市
20. 水谷秀樹、平工雄介、及川（多田）佐枝子、村田真理子、岩本卓也、  
奥田真弘、川西正祐  
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 FK228 によるアポトーシス誘導におけ  
る過酸化水素生成機構  
日本薬学会第 126 年会、2006 年 3 月 28-30 日、仙台市
21. 及川伸二、廣澤巖夫、及川（多田）佐枝子、古川絢子、川西正祐  
マンガンによるドーパミン依存性 DNA 損傷の増強機構と神経細胞死  
第 76 回日本衛生学会総会、2006 年 3 月 25-28 日、宇部市
22. 村田真理子、渡辺奈々、川西正祐  
がんの化学予防の安全性評価 (その 11)フラボノイド類ケンフェロールに  
よる酸化的 DNA 損傷と AhR リガンド活性  
第 76 回日本衛生学会総会、2006 年 3 月 25-28 日、宇部市
23. 平工雄介、高田礼子、戸谷忠雄、馬 寧、神山宣彦、川西正祐、  
アスベスト曝露ラット肺における NO を介した DNA 損傷  
第 76 回日本衛生学会総会、2006 年 3 月 25-28 日、宇部市
24. 小林 果、及川伸二、川西正祐、  
L-DOPA の代謝産物 tetrahydropapaveroline による酸化的 DNA 損傷機構  
第 28 回日本分子生物学会年会、2005 年 12 月 7-10 日、福岡市
25. 及川伸二、古川絢子、川西正祐  
Site-specific DNA damage induced by purpurin, a natural pigment, with reference  
to carcinogenesis  
日本環境変異原学会第 34 回大会、2005 年 11 月 16-18 日、東京都
26. 平工雄介、野手英明、川西正祐  
Oxidative DNA damage induced by carcinogenic aromatic amines, *o*-anisidine  
and *o*-dianisidine  
日本環境変異原学会第 34 回大会、2005 年 11 月 16-18 日、東京
27. 小林 果、平工雄介、馬 寧、及川伸二、村田真理子、川西正祐  
Role of nitrate and oxidative DNA damage in urinary bladder carcinogenesis  
induced by infection with *Schistosoma haematobium*  
日本環境変異原学会第 34 回大会、2005 年 11 月 16-18 日、東京
28. 栗本紗織、村田真理子、川西正祐  
発がん性 tetranitromethane による tyrosine 依存性 DNA 損傷

第 64 回日本癌学会総会、2005 年 9 月 14-16 日、札幌市

29. 及川伸二、川西正祐  
マッシュルームに含まれる発がん性 4-hydrazinobenzoic acid によるラジカル生成と DNA 損傷機構  
第 64 回日本癌学会総会、2005 年 9 月 14-16 日、札幌市
30. 平工雄介、田畑 務、川西正祐  
ヒトパピローマウイルス感染による 8-ニトログアニン生成の子宮頸癌における役割  
第 64 回日本癌学会総会、2005 年 9 月 14-16 日、札幌市
31. 箱田奈南、福原 潔、及川伸二、及川(多田)佐枝子、平工雄介、奥田晴宏、宮田直樹、川西正祐  
紫外線照射下におけるアントラセン誘導体による DNA 損傷  
第 64 回日本癌学会総会、2005 年 9 月 14-16 日、札幌市
32. 及川伸二、平山淳也、平川和貴、川西正祐  
ポルフィリン類 TMPyP による DNA 損傷機構：光線力学的療法への応用の可能性  
第 27 回日本光医学・光生物学会、2005 年 8 月 6-7 日、京都市
33. 及川伸二、磯野功明、川西正祐  
アスピリン代謝物 2,3-ジヒドロキシ安息香酸による DNA 損傷機構  
第 12 回日本がん予防研究会・第 28 回日本がん疫学研究会、  
2005 年 7 月 14-15 日、岐阜市
34. 及川伸二、古川絢子、川西正祐  
過酸化水素による Sir2 を介したアセチル化 p53 の増加による細胞老化促進機構  
第 28 回日本基礎老化学会大会、2005 年 6 月 15-17 日、東京
35. 村田真理子、翠川 薫、川西正祐  
アルコール関連物質サルソリノールによるラジカル生成を介した酸化的 DNA 損傷  
第 27 回日本フリーラジカル学会学術集会、2005 年 6 月 4-5 日、岡山市
36. 平工雄介、馬 寧、Somchai Pinlaor、井本一郎、垣内雅彦、足立幸彦、川西正祐  
感染・炎症関連発がんにおける 8-ニトログアニンの役割  
第 27 回日本フリーラジカル学会学術集会、2005 年 6 月 4-5 日、岡山市
37. 古川絢子、及川伸二、川西正祐  
炭素中心ラジカルと窒素中心ラジカルによる塩基配列特異的 DNA 損傷  
第 27 回日本フリーラジカル学会学術集会、2005 年 6 月 4-5 日、岡山市
38. 平工雄介、丁 曉慧、馬 寧、加藤琢磨、斉藤加奈子、長浜真人、栗林景容、川西正祐  
炎症性腸疾患モデルマウスにおけるニトロ化 DNA 損傷  
第 5 回日本 NO 学会学術集会、2005 年 4 月 27-28 日、札幌市

39. 及川伸二、廣澤巖夫、川西正祐  
ドーパミン依存性 DNA 損傷とマンガンによる増強効果：パーキンソニズムとの関連  
第 78 回日本産業衛生学会、2005 年 4 月 23 日、東京
40. 水谷秀樹、平工雄介、及川（多田）佐枝子、村田真理子、岩本卓也、賀川義之、奥田真弘、川西正祐  
新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 FK228 による過酸化水素生成を介したアポトーシス誘導機構  
日本薬学会第 125 年会、2005 年 3 月 29-31 日、東京
41. 村田真理子、翠川 薫、川西正祐  
アルコール由来物質サルソリノールによる酸化的 DNA 損傷と乳腺細胞増殖活性  
第 75 回日本衛生学会総会、2005 年 3 月 28-30 日、新潟市
42. 平工雄介、Somchai Pinlaor、村田真理子、及川伸二、川西正祐  
炎症関連発がんモデルとしてのタイ肝吸虫感染動物における NO を介した DNA 損傷の解析  
第 75 回日本衛生学会総会、2005 年 3 月 28-30 日、新潟市
43. 及川伸二、古川絢子、及川（多田）佐枝子、箱田奈南、川西正祐  
プロテオミクスによるビスフェノール A の毒性発現の解析  
第 75 回日本衛生学会総会、2005 年 3 月 28-30 日、新潟市
44. Saeko T. Oikawa, Somchai Pinlaor, Puangrat Yongvanit, Yusuke Hiraku, Ning Ma, Mariko Murata, Shinji Oikawa, Shosuke Kawanishi,  
Mechanism of iNOS-dependent DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*: a model of inflammation-related carcinogenesis.  
20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress. 2006年6月18-23日、京都市
45. Ayako Furukawa, Shinji Oikawa, Saeko Tada-Oikawa and Shosuke Kawanishi.  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> accelerates cellular senescence by acetylation of p53 via decrease of NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylase activity of SIRT1.  
20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress. 2006 年 6 月 18-23 日、京都市
46. Shosuke Kawanishi and Yusuke Hiraku  
Oxidative and nitrative DNA damage in animal models of inflammation-related carcinogenesis  
COSCANCER (Chronic oxidative stress and cancer): Mechanisms, biomarkers and prevention, October 23-26, 2005, Heidelberg, Germany
47. Shosuke Kawanishi, Yusuke Hiraku, Ning Ma  
Oxidative and nitrative DNA damage in inflammation-associated carcinogenesis  
A Joint Meeting of the Oxygen Club California and University of Tulin, September 7-10, 2005, Alba, Italy