

平成21年 6月26日現在

研究種目：基盤研究 (B) 一般
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390179
 研究課題名 (和文) 感染・炎症関連発がんのリスクを評価する新規バイオマーカーの解析システムの開発
 研究課題名 (英文) Development of the biomarker analysis system for evaluating the risk of carcinogenesis related to infection and inflammation
 研究代表者
 川西 正祐 (KAWANISHI SHOSUKE)
 鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授
 研究者番号：10025637

研究成果の概要：感染・慢性炎症は極めて重要な発がん因子である。炎症条件下では活性種が生成され、DNA を損傷して発がんに関与する。種々の病因による炎症関連発がんにおいて、発がん好発部位で発がんに先駆けて DNA 損傷塩基 8-ニトログアニンが生成すること、さらに発がんリスクとなる病因治療により 8-ニトログアニンが減少することを明らかにし、発がんリスク評価の新規バイオマーカーに 8-ニトログアニンが有効であることを示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2007年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2008年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学 A

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：8-ニトログアニン・8-oxodG・DNA 損傷・炎症・感染・活性酸素種・バイオマーカー・がん予防

1. 研究開始当初の背景

最近の国際がん研究機関 (IARC) の報告では、感染症は全世界の発がん要因の約 18% を占めると推計されている。わが国では依然として悪性新生物が死因の第一位を占め、なお増加傾向にあり、胃癌をもたらすヘリコバクター・ピロリ菌、肝癌をもたらす B 型および C 型肝炎ウイルス、子宮頸癌をもたらすパピローマウイルスなど、感染症による発がんへの寄与が他の先進国に比べ比較的大きい。さらに、感染と直接関係しない慢性炎症性疾患も発がんに関与する。例えば炎症性腸疾患では罹患者の発がんリスクが高い。アスベストなどの物理化学的因子による発がんにも

炎症が関与している。総じて炎症が発がんリスクに寄与する割合は約 25% と推算されている。このように、感染・慢性炎症に起因する発がんは、広汎な要因により惹起されることから、発がんリスクの早期評価法およびその予防法の確立が急務である。また最近 IARC は抗炎症剤アスピリンが炎症に関連する大腸がんの予防に有効であることを示している。したがって、感染・炎症関連発がんは予防可能な疾病である。

炎症条件下では炎症細胞や上皮細胞などから活性酸素種および活性窒素種が生成され、遺伝子の損傷が生じる。炎症部位では、酸化的 DNA 損傷の指標として有名な 8-オキシデオキシグアノシン (8-oxodG) が生成する

ほか、8-ニトログアニンが生成する。8-ニトログアニンは炎症条件下で特異的に産生される活性窒素種により生じる変異誘発性のDNA損傷塩基であり、炎症関連発がんリスクを直接反映すると考えられる。我々は共同研究により、DNAポリメラーゼがニトロ化DNA損傷の修復に関与することを示す結果を得ていた(Cancer Res. 2006)。損傷乗り越え型DNAポリメラーゼによる修復は高頻度に誤った塩基を対合させ、変異を誘発しやすい経路である。したがって、8-ニトログアニンが変異誘発性のDNA損傷塩基として発がん過程に関与するというエビデンスは急速に蓄積しつつあった。

一方、臨床研究では、我々はこれまでに、胃癌をもたらすヘリコバクター・ピロリ感染患者において、胃腺上皮細胞で8-ニトログアニンが顕著に生成されることを明らかにした(BBRC 2004)。この研究は、8-ニトログアニンがヒトにおいて炎症関連発がんに関連して生成されることを世界で初めて明らかにしたという点で非常に意義深い。さらに、C型肝炎患者の肝生検標本では肝細胞で8-ニトログアニンが生成され、インターフェロン治療有効例では8-ニトログアニンの生成がほぼ完全に抑制されることを明らかにした(J. Hepatol. 2005)。また炎症関連発がんモデルとして、胆管癌を起こすタイ肝吸虫に感染させたハムスターにおいて、8-ニトログアニンが肝内胆管上皮で顕著に生成されることを明らかにした(BBRC 2003, Nitric Oxide 2004, Carcinogenesis 2004)。炎症性腸疾患モデルマウスの腸上皮細胞においても8-ニトログアニンの生成を認めた(Cancer Sci. 2005)。これらの研究成果は、感染症および炎症性疾患はその病因に関わらず、8-ニトログアニンが発がん好発部位に蓄積してがんの促進に関与する可能性を示した点で極めて興味深い。さらに我々は、8-ニトログアニン生成が肝内胆管癌の浸潤および患者の予後に関与する可能性を示した(World J. Gastroenterol. 2005)。

したがって、8-ニトログアニンは感染・炎症関連がんの発生および進展のリスクを評価する有用な新規バイオマーカーとなる可能性が期待され、解析法の確立が切望される状況であった。

2. 研究の目的

本課題では、基礎研究と疫学の有機的連携を基盤とする環境疫学の観点から研究を行い、8-ニトログアニンを炎症関連発がんのリスクを評価する新規バイオマーカーとして解析するシステムを開発して、がん予防法の確立を目指す。研究材料としては、炎症関連発がん動物モデルや、感染・炎症性疾患お

よびがん患者などから得た組織標本および血液、尿などの検体を用いる。組織標本におけるDNA損傷については、8-ニトログアニンおよび8-oxodGについて二重免疫組織染色による定性的・半定量的解析を行う。血液については、白血球を単離してDNAおよびRNAを抽出し、HPLC-電気化学検出器(ECD)に最近開発されたプレ電解ユニット(8-ニトログアニンをECDで測定可能な8-アミノグアニンに還元する)を装備したシステムを用いて、極めて高い感度と特異性を有する定量的解析を行う。測定感度は生体内で存在しうる極めて微量な8-ニトログアニンを測定できるフェムトモル(10^{-15} mol)レベルを目標とする。さらに尿中の8-ニトログアニンの簡便な高感度定量法を開発する。併せて8-oxodGの定量を行い、相関を評価する。以上の方法を統合化して、炎症関連発がんリスクを評価するための高感度かつ特異性の高い総合的解析システムを構築し、炎症関連発がんの予防法の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 炎症関連発がんモデル動物の作製

- ① BALB/cマウスの脾臓よりT細胞を取り出し、抗CD45RB抗体で標識し、Th1およびTh2細胞を選別してSCIDマウスの腹腔内に投与し、炎症性腸疾患のモデル動物を作した。
- ② ヘリコバクター・ピロリ菌をスナネズミに感染させ、胃癌モデル動物を作成した。
- ③ B型肝炎ウイルスの遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作成して慢性炎症を誘導し、慢性肝炎・肝がんモデル動物を作製した。

(2) 炎症関連疾患患者からの生体試料採取
同意の得られた炎症関連疾患患者より生検組織および手術標本を採取し、パラフィン切片を作製した。血液および尿を採取した。

- ① B型・C型肝炎に罹患している患者およびインターフェロン治療を受けた患者
- ② ヘリコバクター・ピロリ菌感染による慢性胃炎を有する患者および除菌治療を受けた患者
- ③ 潰瘍性大腸炎、クローン病患者および5-アミノサリチル酸による治療を受けた患者
- ④ ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸癌および子宮頸部異形成を有する患者
- ⑤ EBウイルス感染による上咽頭癌の患者
- ⑥ 食道癌およびBarrett食道の患者
- ⑦ HTLV-1感染による成人T細胞白血病患者

(3) 抗8-ニトログアニン抗体の作製

8-ニトログアニンのリボースを開裂して生成したアルデヒドとウサギ血清アルブミンとの複合体を作成して、ウサギに皮下注射

した。血液を採取し、アフィニティーカラムを用いて高感度かつ特異的な抗 8-ニトログuanin 抗体を精製した。

(4) 8-ニトログuanin の局在の検討

(1) の炎症関連発がんモデル動物および (2) の炎症関連疾患患者より得た組織標本と、(3) の抗体を用いて、二重蛍光免疫組織染色を行った。8-ニトログuanin および酸化 DNA 損傷の指標である 8-oxodG の生成部位を共焦点レーザー顕微鏡で解析し、炎症像との関係を検討した。8-ニトログuanin の相対的生成量を免疫組織染色の所見から定量化し、各疾患の病期および予後(生存期間)との関連について解析した。腫瘍性疾患に関しては、癌部と非癌部における所見を比較した。

(5) 生体試料中の 8-ニトログuanin の定量

① 実験動物および患者より得た組織から DNA を抽出した。DNA 中に生成された 8-ニトログuanin 量を、最近開発されたプレ電解ユニットで還元し、電気化学検出器 (ECD) 付き HPLC (HPLC-ECD) にて測定した。また 8-oxodG 生成量についても HPLC-ECD にて定量した。

② 実験動物および患者から得た血液より白血球を分離し、白血球から DNA を抽出し、HPLC-ECD にて 8-ニトログuanin 量を測定した。さらに組織から抽出した DNA と比較した。実験動物および患者より得た尿についても、同様に解析した。

(6) 実験動物における 8-ニトログuanin 生成抑制効果の解析

① (1) の炎症関連発がんモデル動物に抗酸化剤や誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) 阻害剤などの抗炎症物質を投与した。

②①の動物より組織を得て、8-ニトログuanin 生成抑制について免疫組織化学的に解析した。

③①の動物より得た血液から白血球を分離し、DNA を抽出した。HPLC-ECD にて 8-ニトログuanin および 8-oxodG 生成量を測定し、抗炎症剤による生成抑制効果を解析した。

④①の動物より得た尿について同様に、抗炎症剤による 8-ニトログuanin および 8-oxodG の生成抑制効果を HPLC-ECD にて定量的に解析した。

(7) 炎症関連疾患患者における 8-ニトログuanin 生成抑制効果の解析

① (2) で患者より得た組織を用いて、治療による 8-ニトログuanin 生成の抑制効果について免疫組織化学的に解析した。

② (2) で患者から得た血液より白血球を分離し、DNA を抽出した。炎症性疾患の治療による 8-ニトログuanin および 8-oxodG の生成抑制効果を HPLC-ECD にて解析した。また

尿についても同様に解析した。

(8) 炎症関連分子の発現抑制効果の解析
8-ニトログuanin 生成に関連するタンパク質 (NO 合成酵素およびその発現に関わる転写因子 NF- κ B など) の組織中での発現について、免疫組織染色およびウェスタンブロットティング法で解析した。これらの遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法および FISH 法でも解析した? ? とくに抗炎症剤などの投与により発現が抑制される分子について解析した。

(9) 8-ニトログuanin の新規バイオマーカーとしての炎症関連発がんリスク評価法およびがん予防法の確立

上記の研究により得た結果を総合し、8-ニトログuanin を極めて高感度かつ特異的に解析出来るシステムを検討した。8-ニトログuanin を新規バイオマーカーとして、炎症関連発がんのリスクおよび炎症性疾患の治療効果の評価に活用できるかを評価した。

4. 研究成果

我々はニトロ化ストレスによる DNA 損傷の乗り越え修復が突然変異に関わる可能性を示した (*Cancer Res.* 2006)。また我々は免疫組織学的手法を用いて、種々の臨床検体や動物モデルにおいて 8-ニトログuanin が発がんに関連して生成されることを世界に先駆けて明らかにした (*Biol Chem* 2006, *Antioxid Redox Signal* 2006)。胆管癌を起こすタイ肝吸虫に感染したモデル動物では、肝内胆管上皮で 8-ニトログuanin が生成され、抗寄生虫薬によりほぼ完全に抑制された (*Int J Cancer* 2006)。口腔前癌状態である白血球症患者の生検標本では上皮細胞に 8-ニトログuanin 生成を認め、口腔発がんニトロ化ストレスが関与する可能性を初めて示した (*Nitric Oxide* 2006)。C 型肝炎ウイルス感染患者では肝細胞がんで 8-oxodG が有意に上昇した (*Br J Cancer*, 2008)。以上の結果から、8-ニトログuanin が病因に関わらず発がん好発部位に蓄積することを解明した点は極めて興味深い。

さらに、軟部肉腫患者の腫瘍組織では明瞭な 8-ニトログuanin 生成を認め、その生成が強い群では生存期間が有意に短縮することを明らかにした (*Cancer Sci.* 2007, *Oncol. Rep.* 2007)。中国との共同研究では、EB ウイルス感染患者では 8-ニトログuanin 生成が咽頭炎から上咽頭癌に至る過程で有意に強くなった (*Int. J. Cancer* 2008)。以上の結果から、8-ニトログuanin は病変部位に特異的に生成され、その強さは前癌状態からがんの発生・進展に至る過程を反映するという極めて意義深い知見を得た。したがって、8-ニ

トログアニンは感染・炎症関連がんの発生・進展のリスクおよび患者の予後を評価できる有用な新規バイオマーカーとして応用出来る可能性が期待できる。

タイとの国際共同研究では、胆管癌を起こすタイ肝吸虫の感染者や癌患者で尿中の8-oxodG量が有意に増加すること、抗寄生虫薬投与により8-oxodGが減少することを明らかにした。

非ステロイド性抗炎症薬であるアスピリンは、シクロオキシゲナーゼ阻害により大腸癌リスクを下げると考えられ、がん化学予防薬として期待されている。しかし最近のコホート研究では膵臓がんのリスクを上昇させる可能性が示唆されていることから、発がん性の評価を目的として、アスピリン代謝物のDNA損傷性を検討した。その結果、代謝物の2,3-dihydroxybenzoic acidが、DNA断片化および遺伝子突然変異を起こすことが明らかとなり、培養細胞中では8-oxodG生成量の増加が認められた。アスピリン代謝物が発がんリスク上昇に寄与する可能性が示され、さらに8-oxodGがリスク評価に有効であることが示された。アスピリン服用者の尿・血液を用いた詳細な検討が必要である。

アスベストによる中皮腫は、炎症の関与が考えられる。アスベストを気管内投与したマウスでは、アスベストにより肺組織で慢性炎症が惹起され、活性酸素・窒素種が生成され、8-oxodGや8-ニトログアニンが生成することが明らかとなった。感染以外の物理化学的要因による炎症においても、8-oxodGや8-ニトログアニンが発がんリスク評価の新規バイオマーカーとして応用できる可能性が示された。バイオマーカーとしての8-oxodGの定量解析法は、ほぼ確立することができた。

HPLCを用いた8-ニトログアニンの定量法は、感度や再現性に問題があり、まだ成功していない。8-ニトログアニンの生成量の傾向を、組織サンプルを用いて免疫染色により半定量的に解析することは可能となったが、バイオマーカーとして確立するためには定量的な解析法が必要であり、現在は他の測定機器を用いて解析法を検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 32 件)

1. Hiraku Y, Kawanishi S., Immunohistochemical analysis of 8-nitroguanine, a nitrative DNA lesion, in relation to inflammation-associated carcinogenesis. *Methods Mol Biol.*

- 2009;512:3-13. 査読あり
2. Ma N, Sasaki T, Sakata-Haga H, Ohta K, Gao M, Kawanishi S, Fukui Y., Protective effect of taurine against nitrosative stress in the stomach of rat with water immersion restraint stress. *Adv Exp Med Biol.* 2009;643:273-83. 査読あり
3. Oikawa S, Kobayashi H, Tada-Oikawa S, Isono Y, Kawanishi S. Damage to cellular and isolated DNA induced by a metabolite of aspirin. *Mutat Res.* 2009;661(1-2):93-100. 査読あり
4. Kobayashi H, Oikawa S, Umemura S, Hirose I, Kawanishi S. Mechanism of metal-mediated DNA damage and apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Free Radic Res.* 2008;42(7):651-60. 査読あり
5. Pinlaor S, Prakobwong S, Hiraku Y, Kaewsamut B, Dechakhamphu S, Boonmars T, Sithithaworn P, Pinlaor P, Ma N, Yongvanit P, Kawanishi S. Oxidative and nitrative stress in *Opisthorchis viverrini*-infected hamsters: an indirect effect after praziquantel treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(4):564-73. 査読あり
6. Thanan R, Murata M, Pinlaor S, Sithithaworn P, Khuntikeo N, Tangkanakul W, Hiraku Y, Oikawa S, Yongvanit P, Kawanishi S. Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in patients with parasite infection and effect of antiparasitic drug in relation to cholangiocarcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(3):518-24. 査読あり
7. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat.* 2008;15(7):498-507. 査読あり
8. Ma N, Kawanishi M, Hiraku Y, Murata M, Huang GW, Huang Y, Luo DZ, Mo WG, Fukui Y, Kawanishi S. Reactive nitrogen species-dependent DNA damage in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: the relation to STAT3 activation and EGFR expression. *Int J Cancer.* 2008;122(11):2517-25. 査読あり

9. Tanaka H, Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, Horiike S, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Br J Cancer*. 2008;98(3):580-6. 査読あり
10. Tada-Oikawa S, Kato T, Kuribayashi K, Nishino K, Murata M, Kawanishi S. Critical role of hydrogen peroxide in the differential susceptibility of Th1 and Th2 cells to tributyltin-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(2):552-61. 査読あり
11. Hoki Y, Murata M, Hiraku Y, Ma N, Matsumine A, Uchida A, Kawanishi S. 8-Nitroguanine as a potential biomarker for progression of malignant fibrous histiocytoma, a model of inflammation-related cancer. *Oncol Rep*. 2007;18(5):1165-9. 査読あり
12. Iwamoto T, Hiraku Y, Okuda M, Kawanishi S. Mechanism of UVA-dependent DNA damage induced by an antitumor drug dacarbazine in relation to its photogenotoxicity. *Pharm Res*. 2008;25(3):598-604. 査読あり
13. Furukawa A, Tada-Oikawa S, Kawanishi S, Oikawa S. H₂O₂ accelerates cellular senescence by accumulation of acetylated p53 via decrease in the function of SIRT1 by NAD⁺ depletion. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20(1-4):45-54. 査読あり
14. Hirakawa K, Kawanishi S, Hirano T, Segawa H. Guanine-specific DNA oxidation photosensitized by the tetraphenylporphyrin phosphorus(V) complex via singlet oxygen generation and electron transfer. *J Photochem Photobiol B*. 2007;87(3):209-17. 査読あり
15. Hiraku Y, Tabata T, Ma N, Murata M, Ding X, Kawanishi S. Nitritative and oxidative DNA damage in cervical intraepithelial neoplasia associated with human papilloma virus infection. *Cancer Sci*. 2007;98(7):964-72. 査読あり
16. Ito K, Hiraku Y, Kawanishi S. Photosensitized DNA damage induced by NADH: site specificity and mechanism. *Free Radic Res*. 2007;41(4):461-8. 査読あり
17. Fukuhara K, Oikawa S, Hakoda N, Sakai Y, Hiraku Y, Shoda T, Saito S, Miyata N, Kawanishi S, Okuda H. 9-Nitroanthracene derivative as a precursor of anthraquinone for photodynamic therapy. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(11):3869-73. Epub 2007 Mar 13. 査読あり
18. 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*. 2007;42(3):353-62. 査読あり
19. 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*. 2006;40(11):1173-81. 査読あり
20. Murata M, Kurimoto S, Kawanishi S. Tyrosine-dependent oxidative DNA damage induced by carcinogenic tetranitromethane. *Chem Res Toxicol*. 2006;19(10):1379-85. 査読あり
21. 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*. 2006;40(9):966-73. 査読あり
22. Hiraku Y, Ito K, Hirakawa K, Kawanishi S. Photosensitized DNA damage and its protection via a novel mechanism. *Photochem Photobiol*. 2007;83(1):205-12. 査読あり
23. Oikawa S, Hirosawa 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*. 2006;41(5):748-56. 査読あり
24. Tazawa H, Tatemichi M, Sawa T, Gilibert I, Ma N, Hiraku Y, Donehower LA, Ohgaki H, Kawanishi S, Ohshima H. Oxidative and nitritative stress caused by subcutaneous implantation of a

- foreign body accelerates sarcoma development in Trp53+/- mice. *Carcinogenesis*. 2007;28(1):191-8. 査読あり
25. Murata M, Nishimura T, Chen F, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by hair dye components ortho-phenylenediamines and the enhancement by superoxide dismutase. *Mutat Res*. 2006;607(2):184-91. 査読あり
26. Kawanishi S, Hiraku Y. Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(5-6):1047-58. 査読あり
27. Kobayashi H, Oikawa S, Kawanishi S. Mechanism of DNA damage and apoptosis induced by tetrahydropapaveroline, a metabolite of dopamine. *Neurochem Res*. 2006;31(4):523-32. 査読あり
28. 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*. 2006;387(4):365-72. 査読あり
29. Kato T, Tada-Oikawa S, Takahashi K, Saito K, Wang L, Nishio A, Hakamada-Taguchi R, Kawanishi S, Kuribayashi K. Endocrine disruptors that deplete glutathione levels in APC promote Th2 polarization in mice leading to the exacerbation of airway inflammation. *Eur J Immunol*. 2006;36(5):1199-209. 査読あり
30. Pinlaor S, Hiraku Y, Yongvanit P, Tada-Oikawa S, Ma N, Pinlaor P, Sithithaworn P, Sripan B, Murata M, Oikawa S, Kawanishi S. iNOS-dependent DNA damage via NF-kappaB expression in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* and its suppression by the antihelminthic drug praziquantel. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1067-72. 査読あり
31. Murata M, Tezuka T, Ohnishi S, Takamura-Enya T, Hisamatsu Y, Kawanishi S. Carcinogenic 3-nitrobenzanthrone induces oxidative damage to isolated and cellular DNA. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(7):1242-9. 査読あり
32. Kawanishi S, Murata M. Mechanism of DNA damage induced by bromate differs from general types of oxidative stress. *Toxicology*. 2006;221(2-3):172-8. 査読あり
- [学会発表] (計 2 件)
1. S. Kawanishi: The role of oxidative nitrative in inflammation-related carcinogenesis. The 5th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Bregenz, 2008. 8.
2. Yusuke Hiraku: 8-Nitroguanine as a biomarker for inflammation-related carcinogenesis, The 36th Annual Meeting of the Environmental Mutagen Society, July 2-6, 2006, Prague, Czech
- [図書] (計 2 件)
1. 村田真理子, 及川 (多田) 佐枝子, 川西正祐. 産業技術サービスセンター. 食品機能性の科学「第6節 フラボノイドの酸化促進効果」(第7章フラボノイドの生理活性). 2008. p.173-177.
2. 平工雄介, 川西正祐. 化学同人. 活性酸素・窒素種とDNA損傷. 2007. p. 89-97.
6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 川西 正祐 (KAWANISHI SHOSUKE)
 鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授
 研究者番号: 10025637
- (2) 研究分担者
 村田 真理子 (MURATA MARIKO)
 三重大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号: 10171141
 及川 伸二 (OIKAWA SHINJI)
 三重大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号: 10277006
 平工 雄介 (HIRAKU YUSUKE)
 三重大学・大学院医学系研究科・講師
 研究者番号: 30324510
 大西 志保 (OHNISHI SHIHO)
 鈴鹿医療科学大学・薬学部・助手
 研究者番号: 80511914