

平成17年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

ふりがな(ローマ字)		SHIMIZU MAKOTO					
①研究代表者氏名		清水 誠		②所属研究機関・部局・職 東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授			
③研究課題名	和文	解毒・排出器官としての消化管－食品因子によるその制御機構の分子基盤解析					
	英文	Intestinal tract as an organ for detoxification and excretion – Molecular analyses of its regulation by food factors					
④研究経費		平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	総合計
17年度以降は内約額 金額単位：千円		20,400	17,400	16,900	14,900	14,600	84,200
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者）							
氏名		所属研究機関・部局・職		現在の専門		役割分担（研究実施計画に対する分担事項）	
清水 誠		東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授		食品機能学		消化管の異物排出機構を制御する食品因子の探索と解析、および全体の統括	
佐藤 隆一郎		東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授		食品生化学		消化管の異物排出活性の調節機構の分子基盤的解析	
大澤 俊彦		名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授		食品有機化学		消化管の解毒代謝機構を制御する食品因子の探索と解析	
内田 浩二		名古屋大学・大学院生命農学研究科・助教授		食品生化学		消化管の解毒代謝機構・炎症抑制機構の分子基盤的解析	
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>食品が生体調節作用を発揮する際に重要な役割を担う消化管の機能としては吸収機能が注目されてきたが、有害物質に应答し、その侵入を抑制するバリアー機能の重要性も忘れてはならない。腸管免疫も一種のバリアー機能であるが、消化管にはそれ以外にも(a)タイトジャクソンによる物理的障壁(b)侵入した有害物質の化学修飾による無毒（弱毒）化(c)侵入した有害物質のトランスポーターによる排出などのバリアー機能がある。本研究では、特に(b)(c)の異物代謝・排出機能に着目し、それが様々な食品起源の機能性因子によってどのように調節されているのかを分子レベルで解析することを目的とする。具体的な目標は以下の通りである。</p> <p>(1) 腸管における異物排出機能の調節機構を解明する：疎水性生体異物の排出に関わる P-糖タンパク質(MDR1)や MRP を始めとする ABC トランスポーター類に焦点を合わせ、これらの活性を遺伝子レベルで調節する作用を持つ食品因子を培養細胞系を用いて探索する。さらに、この調節に関わる転写因子の役割・意義についても検討し、食品因子の認識から排出機能調節に至る細胞内の一連の流れを明確にする。一方、トランスポータータンパク質に対する直接的作用を介した活性抑制・活性上昇を引き起こす食品因子の探索を進め、これら食品因子の構造/機能相関解析などを行う予定である。</p> <p>(2) 腸管における解毒機能の調節機構を解明する：異物や発癌物質などの不活性化に関与する解毒酵素群を誘導する因子の探索を腸管上皮あるいは肝細胞の実験系を用いて行うとともに、解毒酵素誘導機構について情報伝達あるいは遺伝子発現制御など分子生物学的視点からの解析を行う。一方、解毒調節に影響する炎症関連分子であることを示すプロスタグランジンやシクロオキシゲナーゼが食品因子によってどのような調節作用を受けるのかなどについても明らかにする。</p> <p>(3) 動物体内での解毒・排出機能を明らかにする：分子機構解析とともに、動物体内での検討は不可欠である。食品因子の作用場を特定するとともに、肝臓を含む消化管での解毒・排出機能に及ぼす影響を明らかにする。</p>							

⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

本研究は、消化管における異物排出と解毒代謝の分子機構を、両者の相関をも考慮しつつ分子レベルで明らかにするとともに、これらの細胞機能と食品成分の関わりを解明しようとするもので、東大グループは排出トランスポーターを介した〔排出機能〕、名大グループは解毒酵素を介した〔解毒機能〕を中心に研究を進めている。両機能は密接に関わっていると考えられることから、両グループも密接に連携し、数度の打ち合わせ会議に加えて、両研究グループによる合同セミナー（2004年6月11日＝東大農学部、2005年4月13日＝名大農学部）を実施し、スタッフや課題担当の院生による発表を通して、研究の進捗状況に関する詳細な情報交換を行っている。共同での学会発表もすでに行われている。

（1）排出トランスポーター（TP）の食品因子による直接的制御に関する研究の経過

異物排出に関わる主要な TP である MDR-1(P-糖タンパク質)に着目し、ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞を用いてその活性を制御する食品因子を探索・検討した。様々な野菜類から制御因子を探索した結果、ニガウリに強い阻害活性を見出した（論文 3）。その中の活性因子の一つとしてモノグリセリド（MG）が検出され、MG のような脂質成分が疎水性異物の腸管における吸収・排出に関わる可能性が示唆された（論文 2）。MG の上記作用と界面活性の関連について検討するために、食品乳化剤が MDR-1 の活性に及ぼす影響を調べたところ、一部の乳化剤が同様の活性を示すことが見出された。食品物性の改良を目標とした素材にこのような生物活性があることがどのような意味を持つのかについて、そのメカニズムを含め、今後検討していく予定である。

（2）排出トランスポーター（TP）の発現調節作用を示す食品因子に関する研究の経過

食品中への混入が危惧される環境汚染物質トリブチルスズに暴露された Caco-2 細胞では、細胞の損傷に呼応して MDR-1 の転写レベルでの発現上昇が誘導されることが見出された（論文 6）。疎水性物質に応答して変動する細胞内機能性分子の発現調節には様々な転写因子に関わることが明らかになってきたことから（論文 4、5）、MDR-1 調節に関わる転写因子等の関与を検討した結果、核内受容体 PXR の関与が示唆された。このことは、PXR を活性化あるいは抑制する食品因子によって、腸管上皮細胞の異物排出機能をコントロールできる可能性を示している。そこで腸管上皮細胞 Caco-2、LS-180 を用いて、PXR の転写調節活性を評価するレポーターアッセイ系を構築し、いくつかの食品成分を検討したところ、数種のフラボノイドに PXR を介した転写を促進または抑制する活性を見出した。さらにそれらの一部は実際に MDR-1 遺伝子の mRNA 発現を促進すること、第 2 相解毒酵素である UGT1A1 mRNA の発現も促進することを見出した。このように、本実験系は、PXR を介して腸管上皮における異物応答を調節する食品因子の一次スクリーニング系として有用と考えられる。

一方、ダイオキシン類の侵入に対しては AhR のような受容体を介して細胞が応答し、CYP1A1 等の第 1 相解毒酵素の発現を亢進する。この機構を利用してダイオキシン感受性細胞を作成し、腸管上皮細胞と組み合わせることによって、ダイオキシンの腸管吸収・代謝を評価する実験系を構築することに成功した（論文 1、7）。このように、腸管上皮における異物排出の分子メカニズムの解明を基盤に、それを利用した各種実験系の構築が順調に進んでおり、腸管上皮の異物排出に関わる食品因子の発見と作用機構解明への道筋が整ってきている。

（3）解毒代謝に関わる酵素群の活性調節と食品因子の作用に関する研究の経過

Caco-2 細胞における第 2 相解毒酵素（GSTA1 及び GSTP1）発現誘導をタンパク質及び mRNA レベルで検討し、両者の分化依存性を明らかにした。一方、解毒酵素誘導に関わる転写因子 Nrf2（論文 10）、及びその制御タンパク質である Keap1 の発現や動態を分化の諸過程で調べた結果、GSTA1 及び P1 の発現誘導は、従来言われている Nrf2-Keap1 経路とは別の経路により制御されているものと考えられた。Caco-2 細胞に Keap1 遺伝子を導入した結果、分化に伴う GSTA1 発現量増加は細胞形態の変化と、GSTP1 発現量増加は細胞分化と相関することが明らかになり、腸管の GSTA1 及び GSTP1 は異なる経路でその発現が制御されていることが明らかになった。

ワサビ由来イソチオシアネートである 6-methylsulfinylhexyl isothiocyanate (6-HITC) による第 2 相解毒酵素誘導に関する分子機構解析を行った結果、6-HITC 処理により 20S 及び 26S プロテアソーム活性が低下すること、このようなプロテアソーム阻害が GSTP1 プロモーターの活性化を引き起こすことを明らかにした。また、アンチセンス法や、 $\beta 5$ 、Rpt2、Rpn2 の siRNA 導入による抑制でプロテアソーム活性を低下させると、それに相関して GSTP1 の発現量が mRNA、タンパク質レベルで増加する傾向が見られた。Keap1 過剰発現系・Nrf2 発現抑制系においても、プロテアソーム阻害剤による GSTP1 の発現誘導が認められた。こうした結果から、プロテアソーム活性・発現の抑制により GSTP1 が誘導され、その発現誘導は Nrf2 非依存的であることが示唆された。

一方、抗酸化食品因子は解毒代謝と密接な関係にあることから（論文 13）、その吸収・代謝にも注目し、代表的なゴマリグナンであるセサミノール配糖体について検討を行った。セサミノール配糖体は、腸内細菌の β -グルコシダーゼにより加水分解され、その後、セサミノールは第 1 相解毒酵素 P450 によりカテコール構造を有する化合物へ変化することを明らかにした。これらの化合物は、第 2 相薬物代謝を受けて抱合体となり高水溶性化合物に変換された後、TP により細胞外へ排出されると考えられ、このプロセス解明が今後の課題である。

⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

異物排出トランスポーターの活性に影響する新しい食品因子の発見

様々な食品因子の検索の結果、ニガウリ抽出物に MDR1 の抑制活性が見出された。本抽出物には複数の抑制因子が存在すると考えられたが、単離構造決定に成功した因子は、意外にも 1-モノパルミチンというきわめて単純かつ一般的な成分であった。さまざまな構造のモノグリセリド (MG) の活性を調べることにより、2-MG にも活性があること、構成脂肪酸が C8 以下では活性が低いことなどが見出され、さらに photoaffinity labelling 実験の結果、MG を作用させた場合には MDR-1 の ATPase 活性の阻害が起こっていることが見出された。MG のような一般的な成分にこのような機能があるという報告はこれまでになく、その生理的意義には関心が持たれる。また、MG の活性発現にはその界面活性が何らかの役割を果たしていると考えられ、界面活性物質による細胞膜トランスポーターの活性調節という新しい課題が生まれた。なお、この研究の進行中に、ある種の界面活性剤により MDR 活性が影響を受けるとの報告が出された (Bogman et al., J. Pharm.Sci.,92, 1250, 2003)。しかし、その作用機構は未だ十分に解析されていない。消化管内には、MG をはじめ各種の食用乳化剤が存在する可能性があり、これらの食用界面活性剤の影響を今後詳細に解明することは、食品・栄養科学の立場から見ても重要と考えられる。

異物排出トランスポーターの活性調節機構を利用した食品機能評価系の構築

腸管上皮細胞の MDR1 発現調節に関わる因子を探索する過程で、核内受容体 PXR の関与が明らかになった。これを利用して、MDR1 の活性を調節する機能をもった食品因子を簡単にスクリーニングするためのレポーターアッセイ系を構築した。本実験系によってすでにいくつかの食品因子が見出されているが、それらの成分について、実際に PXR との直接的相互作用があるか、細胞の異物排出活性調節機能があるかなどの解析を進め、本実験系の意義を明確にしていきたいと考えている。

また、上記実験法で見出された異物排出活性調節成分の中には、UGT-1 のような第 2 相解毒酵素の発現調節機能も有するものが見出され、腸管における排出機能と異物代謝機能の間には転写調節因子を介した複雑な協調関係があることが示唆された。このことは、排出トランスポーターと解毒酵素の発現調節機構についてさらに広範な研究の展開が必要なことを示している。

プロテアソームを介した新規な解毒酵素誘導機構の発見

従来、GSTA1 及び GSTP1 などの第 2 相解毒酵素の誘導は、Nrf2-Keap1 経路を介したものと理解されてきた。しかし、本研究課題により、少なくとも GSTP1 に関しては Nrf2-Keap1 経路とは別の経路により制御されていることが明らかになった。腸管上皮細胞 Caco-2 を用いた実験から、細胞の分化にともなう GSTA1 発現量の増加は、細胞分化とは相関せず、ドーム形成による細胞形態の変化と相関すること、また GSTP1 の発現量の亢進は、細胞形態ではなく細胞分化と相関することを明らかにした。さらに、こうした GSTA1 および GSTP1 における発現誘導機構の相違は、肝細胞 RL34 を用いた研究において一層明確になった。特に、3 種のプロテアソーム阻害剤が全て GSTP1 を共通して誘導するという事実から、タンパク質代謝に関わるプロテアソーム機能の解毒酵素誘導における役割が示唆され、さらに siRNA などの分子生物学的手法により、プロテアソームの機能低下と GSTP1 誘導の間に密接な関連性があることが明らかになった。GST の中でも GSTP1 だけはこれまで動物発癌モデルにおけるマーカーとして知られてきたが、今回の成果から、“発癌物質の標的がプロテアソームに及んだ結果として GSTP1 の過剰発現に至る”、という新たな発癌プロセスを提唱できるものと期待される。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

関連する原著論文(清水、佐藤)

1. Y. Natsume, H. Satsu, K. Kitamura, N. Okamoto and M. Shimizu, Establishment of an assessment system for dioxin absorption in the small intestine and prevention of its absorption by food factors. *Cytotechnology*, in press (2005)
- 2. Konishi, T., Satsu, H., Hatsugai, Y., Aizawa, K., Inakuma, T., Nagata, S., Sakuda, S., Nagasawa, H. and Shimizu, M., Inhibitory effect of a bitter melon extract on the P-glycoprotein activity in human intestinal Caco-2 cells: Monoglyceride as an active compound. *Br. J. Pharmacol.*, 143, 379-387 (2004)=別刷添付
3. Konishi, T., Satsu, H., Hatsugai, Y., Aizawa, K., Inakuma, T., Nagata, S., Sakuda, S., Nagasawa, H. and Shimizu, M. Effect of bitter melon extract on the P-glycoprotein activity in human intestinal Caco-2 cells. *BioFactors*, 22, 71-74 (2004)
4. Arimura, N., Horiba, T., Imagawa, M., Shimizu, M. and Sato, R., The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ regulates expression of the perilipin gene in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 279(11), 10070-10076 (2004)
5. Hirokane, H., Nakahara, M., Tachibana, S., Shimizu, M. and Sato, R., Bile acid reduces the secretion of very low density lipoprotein by repressing microsomal triglyceride transfer protein gene expression mediated by hepatic nuclear factor-4. *J. Biol. Chem.*, 279, 10070-10076 (2004)
- 6. Tsukazaki, M., Satsu, H., Konishi, Y. and Shimizu, M., Effects of tributyltin on barrier functions in human intestinal Caco-2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 315(4), 991-997 (2004) =別刷添付
- 7. Natsume, Y., Satsu, H., Hatsugai, A., Watanabe, H., Sato, R., Ashida, H., Tukey, R. H. and Shimizu, M., Evaluation of intestinal dioxin permeability by using human intestinal Caco-2 cell monolayers. *Food Sci. Technol. Res.*, 9(4), 364-366 (2003). =別刷添付
8. Konishi, Y., Kobayashi, S. and Shimizu, M., Transepithelial transport of p-coumaric Acid and gallic acid in Caco-2 cell monolayers. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 67(11), 2014-2017 (2003).

関連する総説・著書など(清水、佐藤)

清水 誠、薩 秀夫、小腸粘膜上皮における物質輸送機能と細胞間相互作用の解析。 *ビタミン誌*: 78(11) 555-563 (2004)

清水 誠、食品成分の腸管吸収機構。「食品成分のはたらき」(山田耕路編)、朝倉書店、2004, pp 1-12.

清水 誠、消化管由来培養細胞を用いた食品成分の腸管吸収性評価。 *栄食誌*, 56(4): 251-255 (2003)

関連する国際会議・学会発表(清水、佐藤)

<国際会議>

Shimizu, M. and Satsu, H., Responses of intestinal epithelial cells to toxic substances in food.. Workshop "Food and food additives", Toxicogenomics International Forum 2003: 2003.10.9-10 (招待講演)

Natsume, Y., Satsu, H., and Shimizu, M., In vitro system for assessing dioxin absorption by intestinal epithelial cells. 17th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology, 2004.11.15-18

<シンポジウム等>

清水 誠、細胞レベルの研究とヒト試験との相関性 -細胞株を用いた消化/吸収系の研究法の現状と課題-、食品の効能評価学術研究会・第2回学術集会 2003.7.30 (招待講演)

清水 誠、腸管上皮細胞を用いた無機元素の腸管透過性評価、プラズマ分光分析研究会第60回講演会、2004.3.19 (招待講演)

清水 誠、生体による食シグナル物質の受容と伝達 -食品機能の本質を探る-、第1回ケムバイオシンポジウム 2004.10.22 (招待講演)

<国内学会>

- 塚崎 匡、薩 秀夫、夏目やよい、小西良子、清水 誠、トリブチルスズがヒト腸管上皮細胞のバリア機能に与える影響、日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月 28 日-30 日
- 玄 子實、薩 秀夫、清水 誠、カドミウムの腸管上皮吸収機構の解析及びその吸収を抑制する食品成分の探索、日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月 28 日-30 日
- 濱田美影、夏目やよい、薩 秀夫、西海信、福田伊津子、芦田 均、清水 誠、ダイオキシンの毒性発現を抑制するフラボノイド類の探索及び解析、日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月 28 日-30 日
- 高石直樹、薩 秀夫、望月啓一、清水 誠、腸管上皮細胞Caco-2 におけるP糖タンパク質活性に与える界面活性剤の影響、日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月 28 日-30 日
- 石本容子、望月鉄之祐、薩 秀夫、清水 誠、複合培養系を用いたマクロファージ様細胞による小腸上皮細胞の毒性発現誘導機構の解析、日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月 28 日-30 日
- 望月啓一、薩 秀夫、小西知子、永田 紅、植田和光、上島 智、山本 昌、相澤宏一、稲熊隆博、清水 誠 腸管におけるP糖タンパク質の異物排出活性を阻害するモノアシルグリセロールの解析 第9回日本フードファクター学会 2004 年 12 月 6 日-7 日 0-7
- 橘 静子、平野真希、清水 誠、佐藤隆一郎 小腸上皮細胞におけるコレステロール排出機構および食品由来ペプチドの影響 日本栄養・食糧学会 2004 年度大会 2004 年 5 月 21 日-5 月 23 日 3B-16p
- 夏目やよい、薩 秀夫、北村一茂、岡本尚人、清水 誠 ダイオキシン腸管吸収消化系の構築と食品因子の影響 日本農芸化学会 2004 年度大会 2004 年 3 月 28 日-3 月 31 日 2A13p22
- 堀場太郎、有村直人、三澤幸一、平野祐子、清水 誠、佐藤隆一郎 核内受容体HNF4 α による転写因子SREBP2 の活性調節 日本農芸化学会 2004 年度大会 2004 年 3 月 28 日-3 月 31 日 3A13p03
- 小西知子、薩 秀夫、初谷泰夫、永田晋治、作田庄平、長澤寛道、相澤宏一、稲熊隆博、清水 誠 腸管上皮細胞Caco-2 におけるP糖タンパク質活性に与えるニガウリ抽出物の効果 日本農芸化学会 2004 年度大会 2004 年 3 月 28 日-3 月 31 日 3A16a06
- 塚崎 匡、薩 秀夫、川上 浩、小西良子、清水 誠 トリブチルスズの腸管上皮Caco-2 細胞層透過を調節する乳由来成分の解析 日本農芸化学会 2004 年度大会 2004 年 3 月 28 日-3 月 31 日 3A16a09
- 草野由理、宇佐美博子、山田貴亮、大澤俊彦、人見英里、森光康次郎、薩 秀夫、清水 誠、内田浩二 ワサビイソチオシアネートがCaco-2 細胞のphase α 酵素及び抗酸化酵素発現に与える影響 日本農芸化学会 2004 年度大会 2004 年 3 月 28 日-3 月 31 日 3A16p19
- Hisako Hirokane, Mayuko Nakahara, Makoto Shimizu and Ryuichiro Sato, Regulation of MTP gene expression by chenodeoxycholic acid. 第76回日本生化学会大会 2003 年 10 月 15 日-18 日 3P-095
- 夏目やよい、薩 秀夫、清水 誠 培養細胞を用いたダイオキシンの腸管吸収評価系の構築 第16回日本動物細胞工学会大会 2003 年 6 月 26 日-27 日 p-05

関連する原著論文 (大澤、内田)

9. Miyoshi, N., Uchida, K. Osawa, T., and Nakamura, Y. (2004) A link between benzyl isothiocyanate-induced cell cycle arrest and apoptosis: Involvement of mitogen-activated protein kinases in the Bcl-2 phosphorylation. *Cancer Res.* 64, 2134-42
10. Itoh, K., Mochizuki, M., Ishii, Y., Ishii, T., Shibata, T., Kawamoto, Y., Kelly, V., Sekizawa, K., Uchida, K., and Yamamoto, M. (2004) Transcription Factor Nrf2 regulates inflammation by mediating the effect of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂. *Mol. Cell. Biol.* 24, 36-45. =別刷添付
11. Ishii, T. and Uchida, K. (2004) Induction of reversible cysteine-targeted protein oxidation by an endogenous electrophile 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂. *Chem. Res. Toxicol.* 17, 1313-1322.
12. Kumagai, T., Matsukawa, N., Kaneko, Y., Kusumi, Y., Mitsumata, M., and Uchida, K. (2004) A lipid peroxidation-derived inflammatory mediator: Identification of 4-hydroxy-2-nonenal as a potential inducer of cyclooxygenase-2 in macrophages. *J. Biol. Chem.* 279, 48389-48396.
13. Nakamura Y, Kumagai T, Yoshida C, Naito Y, Miyamoto M, Ohigashi H, Osawa T, Uchida K.(2003) Pivotal role of electrophilicity in glutathione S-transferase induction by tert-butylhydroquinone. *Biochemistry.* 42, 4300-9. =別刷添付
14. Feng Q, Kumagai T, Nakamura Y, Uchida K, Osawa T. (2003) Correlation of antimutagenic activity and suppression of CYP1A with the lipophilicity of alkyl gallates and other phenolic compounds. *Mutat Res.* 537, 101-8.

関連する総説・著書など（大澤、内田）

大澤俊彦 (2005) 酸化ストレス制御因子含有植物素材の探索と評価システム 日本食品科学工学会誌 52(1), 7-8.

柴田貴広、内田浩二 (2005) プロスタグランジン J2 の化学と生物. 「化学と生物」 43, 20-27.

内田浩二、森光康次郎 (2003) 解毒酵素誘導によるがん予防. 「食の科学ライブラリー 3 食品成分のはたらき」(山田耕路 編著) 朝倉書店.

関連する国際会議・学会発表（大澤、内田）

<国際会議>

Uchida, K.: Chemical biology of phase 2 response. JST-ERATO Environmental Response Project International Symposium "Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen". 2005.3. (招待講演)

Osawa, T.: Control of Oxidative Stress in the Biological System. 9th Shizuoka Forum on Health and Longevity 2004.10. (招待講演)

<シンポジウム等>

大澤俊彦：抗酸化食品因子の機能と化学。第4回 AOB 研究会特別講演（東京）2004年6月

大澤俊彦：食品中の抗酸化因子研究の新展開。過酸化脂質・フリーラジカル学会シンポジウム（名古屋）2004年10月

<国内学会>

草野由理、宇佐美博子、大澤俊彦、人見英里、森光康次郎、薩 秀夫、清水 誠、内田浩二 Caco-2 細胞における解毒酵素・抗酸化酵素発現機構の解析 日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月

近藤 初、河合慶親、森永 寛、内田浩二、大澤俊彦：次亜塩素酸による DNA ハロゲン化機構の解析。日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月

土江愛和、河合慶親、中村宣督、大澤俊彦：ゴマリグナン類による機能性発現機構の解明。日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月

中村宣督、渡辺悦子、三好規之、内田浩二、大澤俊彦：イソチオシアネートの細胞死誘導に関与する内因性因子。日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月

宇佐美博子、熊谷 剛、大澤俊彦、長田茂宏、伊藤 健、山本雅之、内田浩二。プロテアソーム阻害剤によるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ P1 の選択的誘導。日本農芸化学会 2005 年度大会 2005 年 3 月

草野由理、宇佐美博子、山田貴亮、大澤俊彦、人見英里、森光康次郎、薩 秀夫、清水 誠、内田浩二 ワサビイソチオシアネートがCaco-2 細胞のphase α 酵素及び抗酸化酵素発現に与える影響。日本農芸化学会 2004 年度大会 2004 年 3 月

宇佐美博子、草野由理、熊谷 剛、山田貴亮、大澤俊彦、森光康二郎、伊藤 健、山本雅之、内田浩二。ワサビイソチオシアネートによる解毒酵素誘導機構。日本農芸化学会 2004 年度大会 2004 年 3 月