

大気中ナノ粒子に含有され酸化ストレスを惹起する キノン化合物の生体影響評価

著者	熊谷 嘉人
発行年	2006-04
URL	http://hdl.handle.net/2241/00148482

491.59
K433
49

研 究 成 果 報 告 書

大気中ナノ粒子に含有され酸化ストレスを惹起する
キノン化合物の生体影響評価

15390184

平成 15 年度～平成 17 年度科学研究費補助金
(基盤研究 (B) (一般)) 研究成果報告書

平成 18 年 4 月

研究代表者 熊 谷 嘉 人

筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

寄贈
熊谷嘉人氏

06003680

<はしがき>

産業の発達 は人間社会に豊かな生活を与えている反面、年々増加する自動車等から排出される揮発性ガス状成分や大気中微小粒子 (PM2.5) は我々の健康に様々な影響 (アレルギー、喘息様症状、循環器疾患等) を与えている。化石燃料等の燃焼により産生する多環芳香族炭化水素類のうち、ベンゼン環 4 個以下の物質は主に揮発性画分に、それ以上のものは主に大気中微小粒子に吸着された形で排出され、生体内に侵入する。これまでの疫学調査、動物実験や培養細胞を使用した研究よりディーゼル排出微粒子 (DEP) 成分による細胞毒性や個体レベルでの有害作用には酸化ストレスが関係することが明らかにされてきた。最近の統一的理解の 1 つとして、DEP や PM2.5 成分中に存在する多環芳香族炭化水素キノン類が酸化ストレスの原因物質としてあげられる。

9,10-フェナントラキノン (9,10-PQ) および 1,2-ナフトキノン (1,2-NQ) は酸化ストレスや呼吸器系のタンパク質に共有結合する DEP および PM2.5 成分である。1,2-NQ や 9,10-PQ は、大気中の光酸化等で化学的に産生される以外に、生体内で代謝されて生成する。我々は DEP や PM2.5 中に存在するキノン系化合物を同時定量する方法を確立した。その結果、大気中ナノ粒子成分として 1,2-ナフトキノン (1,2-NQ) のようなタンパク質のシステイン残基と共有結合する成分が存在することを示した。また、1,2-NQ はヒトと近い性質を示すモルモット気管を収縮することを見出し、その収縮作用には 1,2-NQ の気管中タンパク質への共有結合が原因であることを明らかにした。そこで、結合タンパク質を同定するために 1,2-NQ を認識する特異的抗体を作製した。抗体の作製では、ヘモシアニンのシステイン残基に 1,2-NQ を結合させたハプテンを合成し、これをウサギに感作させて得た抗血清を、1,2-NQ をスペーサーに結合させたゲルで抗体を精製した。本抗体は 1,2-NQ やその 1,4 異性体を特異的に認識した。これを用いて 1,2-NQ と共有結合しているモルモット気管中タンパク質を調べた結果、モルモット気管収縮を示すような条件下において、多くのタンパク質に 1,2-NQ が選択的に結合することが明らかとなった。さらなる検討より、そのひとつは、プロテインチロシンフォスファターゼ 1B であることも示唆された。

動物実験や培養細胞を用いた実験より、PM2.5 成分は種々の有害作用を生じ、その主因は酸化ストレスであることが示唆されている。PM2.5 中成分であるキノン系化合物はその化学的特性から、酸化ストレスの誘発剤であることが示唆されてきたが、その実態は明らかにされていなかった。そこで本研究では、9,10-PQ と 1,2-NQ をモデル化合物として用いたインビボおよびインビトロでの検討を行った。その結果、酸化ストレスを生じるキノン系化合物は大気中ナノ粒子中に局在することが明らかとなった。9,10-PQ に関しては、1) マウスに単回気管内投与すると、肺中 IL-5 および eotaxin の

増加が見られ、肺胞外に好酸球や好中球の浸潤が観察された。2) マウスへの複数回気管内投与時では、LPSによって誘発される急性肺傷害を増悪させ、OVA 特異的 IgG と IgE 産生を増加した。3) ヒト肺上皮由来 A549 細胞に曝露すると、細胞内タンパク質の顕著な酸化修飾とアポトーシスが生じた。4) 9,10-PQ は C32 と C35 のジチオール基とのレドックスサイクルを介して、アポトーシスを誘発する ASK1 を負に制御しているチオレドキシソキシソ活性を不可逆的に阻害し、マウス肺中タンパク質性チオール基の酸化が生じることを見出した。一方、1,2-NQ に関しては、1) 1,2-NQ によって生じるモルモット気管リングの収縮作用には上皮成長因子レセプター (EGFR) を含む複数のプロテインチロシンキナーゼの自己リン酸化が関与すること、2) EGFR のリン酸化にはそれを負に制御しているプロテインチロシンフォスファターゼ活性の低下が関係していること、3) 1,2-NQ は NO 依存性血管圧調節を攪乱すること等が明らかとなった。

研究組織

- 研究代表者：熊谷 嘉人 (筑波大学大学院人間総合科学研究科教授)
 研究分担者：高野 裕久 (国立環境研究所・環境ホルモン・ダイオキシン研究プロジェクト 総合研究官)
 研究分担者：市瀬 孝道 (大分県立看護科学大学教授)
 研究分担者：角 大悟 (筑波大学大学院人間総合科学研究科講師)
 研究分担者：石井 哲郎 (筑波大学大学院人間総合科学研究科教授)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 15 年度	6,400	0	6,400
平成 16 年度	5,400	0	5,400
平成 17 年度	3,300	0	3,300
総計	15,100	0	15,100

研究発表

- (1) 学会誌等
- (2) 口頭発表
- (3) 出版物

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

学術原著論文

1. Miyauchi T, Maeda S, Iemitsu M, Kobayashi T, Kumagai Y, Yamaguchi I, Matsuda M. Exercise causes a tissue-specific change of NO production in the kidney and lung. *Journal of Applied Physiology* 2003; 94: 60-68.
2. Maruyama A, Kumagai Y, Morikawa K, Taguchi K, Hayashi H, Ohta T. Oxidative stress-inducible qorA encodes an NADPH-dependent quinone oxidoreductase catalysing a one-electron reduction in *Staphylococcus Aureus*. *Microbiology* 2003; 149: 389-398.
3. Pi JB, Horiguchi S, Sun Y, Nikaido M, Shimojo N, Hayashi T, Yamauchi H, Sun GF, Itoh K, Yamamoto M, Waalkes MP, Kumagai Y. A potential mechanism for the impairment of nitric oxide formation caused by prolonged oral exposure to arsenate in rabbits. *Free Radical Biology & Medicine* 2003; 35: 102-113.
4. Aono J, Yanagawa T, Itoh K, Li BJ, Yoshida H, Kumagai Y, Yamamoto M, Ishii T. Activation of Nrf2 and accumulation of ubiquitinated A170 by arsenic in osteoblasts. *Biochemical Biophysical Research Communications* 2003; 305: 271-277.
5. Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Ichinose T, Sadakane K, Yoshino S, Yamaki K, Kumagai Y, Uchiyama K, Yoshikawa T, Morita M: Enhancement of acute lung injury related to bacterial endotoxin by components of diesel exhaust particles. *Thorax* 2003; 58: 605-612.
6. Nikaido M, Pi JB, Kumagai Y, Yamauchi H, Taguchi K, Horiguchi S, Sun Y, Sun GF, and Shimojo N: Decreased enzyme activities of hepatic thioredoxin reductase and glutathione reductase in rabbits by prolonged exposure to inorganic arsenate. *Environmental Toxicology* 2003; 18: 306-311.
7. Pi JB, Qu W, Reece JM, Kumagai Y, and Waalkes MP. Transcription factor Nrf2 activation by inorganic arsenic in cultured keratinocytes: involvement of

hydrogen peroxide. *Experimental Cell Research* 2003; 290: 234-245.

8. Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Morita M, Ichinose T, Sadakane K, Yoshino S, Yamaki K, Kumagai Y, Uchiyama K, Yoshikawa T. Effect of 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *European Journal of Pharmacology* 2003; 481: 261-269.
9. Hirayama S, Miyasaka M, Amano H, Kumagai Y, Shimojo N, Yanagita T, Okami Y. Functional Sulfur Amino Acid Production and Seawater Remediation System by Sterile *Ulva* sp. (Chlorophyta). *Applied Biochemistry and Biotechnology* 2004; 112: 101-110.
10. Cui RZ, Iso H, Pi JB, Kumagai Y, Yamagishi K, Tanigawa T, Shimojo N, and Shimamoto T. Urinary cyclic GMP excretion and blood pressure levels in a general population. *Atherosclerosis* 2004; 172: 161-166.
11. Cho AK, Schmitz DA, Ying Y, Rodriguez CE, DiStefano EW, Kumagai Y, Miguel A, Eiguren A, Kobayashi T, Avol E, Froines JR. Determination of four quinones in diesel exhaust particles, SRM1649a and, atmospheric PM2.5. *Aerosol Science and Technology* 2004; 38: 68-81.
12. Kumagai Y, Kikushima M, Nakai Y, Shimojo N, and Kunimoto M. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) catalyzes one-electron reduction of 2,4,6-trinitrotoluene, resulting in decreased nitric oxide production and increased nNOS gene expression: Implication for oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine* 2004; 37: 350-357.
13. Iida K, Itoh K, Kumagai Y, Oyasu R, Hattori K, Kawai K, Shimazui T, Akaza H, and Yamamoto M. Nrf2 is essential for the chemopreventive efficacy of oltipraz against urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Research* 2004; 64: 6424-6431.
14. Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Ichinose T, Sadakane K, Yoshida S, Takeda

- K, Yoshino S, Yamaki K, Kumagai Y, Yoshikawa T. Complementary DNA microarray analysis in acute lung injury induced by lipopolysaccharide and diesel exhaust particles. *Experimental Biology and Medicine* 2004; 229: 1081-1087.
15. Hiraku Y, Sekine A, Nabeshi H, Midorikawa K, Murata M, Kumagai Y, Kawanishi S. Mechanism of carcinogenesis induced by a veterinary antimicrobial drug, nitrofurazone, via oxidative DNA damage and cell proliferation. *Cancer Letters* 2004; 215: 141-150.
 16. Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, Shin K, Matsui A, Endo G, Kumagai Y, Ishii T, Shoji S, Ogata T, Ishizaki M, Doi M, Shimojo N. Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Annals of Neurology* 2004; 56: 741-745.
 17. Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Morita M, Ichinose T, Sadakane K, Yoshino S, Yamaki K, Kumagai Y, Uchiyama K, Yoshikawa T. Effects of 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 on the cyclooxygenase-2 expression in the murine lung in the presence of lipopolysaccharide. *Arzneimittelforschung* 2004; 54: 711-714.
 18. Sugimoto R, Kumagai Y, Nakai Y, Ishii T. 9,10-Phenanthraquinone in diesel exhaust particles downregulates Cu,Zn-SOD and HO-1 in human pulmonary epithelial cells: intracellular iron scavenger 1,10-phenanthroline affords protection against apoptosis. *Free Radical Biology & Medicine* 2005; 38: 388-395.
 19. Hiyoshi K, Takano H, Inoue K, Ichinose T, Yanagisawa R, Tomura S, Cho AK, Froines JR, and Kumagai Y. Effects of single intratracheal administration of phenanthraquinone on murine lung. *Journal of Applied Toxicology* 2005; 25: 47-51.
 20. Cui RZ, Iso H, Pi JB, Kumagai Y, Yamagishi K, Tanigawa T, and Shimamoto T.

Relationship between urinary cGMP excretion and serum total cholesterol levels in a general population. *Atherosclerosis* 2005; 179: 379-386.

21. Pi JB, Yamauchi H, Sun GF, Yoshida T, Aikawa H, Fujimoto W, Iso H, Cui RZ, Waalkes MP, Kumagai Y. Vascular dysfunction in patients with chronic arsenosis can be reversed by reduction of arsenic exposure. *Environmental Health Perspective* 2005; 113: 339-341.
22. Hiyoshi K, Takano H, Inoue K, Ichinose T, Yanagisawa R, Tomura S, Kumagai Y. Effects of phenanthraquinone on allergic airway inflammation in mice. *Clinical and Experimental Allergy* 2005; 35: 1243-1248.
23. Hiyoshi K, Ichinose T, Sadakane K, Takano H, Nishikawa M, Mori I, Yanagisawa R, Yoshida S, Kumagai Y, Tomura S, Shibamoto T. Asian Sand dust enhances ovalbumin-induced eosinophil recruitment in the alveoli and airway of mice. *Environmental Research* 2005; 99: 361-368.
24. Sun Y, Iemitsu M, Shimojo N, Miyauchi T, Amamiya M, Sumi D, Hayashi T, Sun GF, Shimojo N, Kumagai Y. 2,4,6-Trinitrotoluene inhibits endothelial nitric oxide synthase activity and elevates blood pressure. *Archives of Toxicology* 2005; 79: 705-710.
25. Cho AK, Sioutas C, Miguel AH, Kumagai Y, Schmitz DA, Singh M, Eiguren-Fernandez A, Froines JR. Redox activity of airborne particulate matter at different sites in the Los Angeles Basin. *Environmental Research* 2005; 99: 40-47.
26. Sumi D, Taguchi K, Sun Y, Shinkai Y, Kumagai Y. Monomethylarsonous acid inhibits endothelial nitric oxide synthase activity. *Journal of Health Science* 2005; 51: 728-730.
27. Sun Y, Taguchi K, Sumi D, Yamano S, Kumagai Y. Inhibition of Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity and Suppression of Endothelium-Dependent

Vasorelaxation by 1,2-Naphthoquinone, a Component of Diesel Exhaust Particles. *Archives of Toxicology* 2005; 25: 1-6.

28. Kikuno S, Taguchi K, Iwamoto N, Yamano S, Cho AK, Froines JR, Kumagai Y. 1,2-Naphthoquinone activates vanilloid receptor 1 through increased protein tyrosine phosphorylation, leading to contraction of guinea pig trachea. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2006; 210: 47-54.
29. Sun Y, Sumi D, Kumagai Y. Serine 1179 phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase caused by 2,4,6-trinitrotoluene through PI3K/Akt signaling in endothelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2006; in press.
30. Cui RZ, Iso H, Pi JB, Kumagai Y, Yamagishi K, Tanigawa T, Shimamoto T. Metabolic syndrome and urinary cGMP excretion in general population. *Atherosclerosis* 2006; in press.
31. Shinkai Y, Sumi D, Fukami I, Ishii T, Kumagai Y. Sulforaphane, an activator of Nrf2, suppresses cellular accumulation of arsenic and its cytotoxicity in primary mouse hepatocytes. *FEBS Letters* 2006; in press.

総説

1. Kumagai Y, Pi JB. Molecular basis for arsenic-mediated alteration in nitric oxide production and oxidative stress: implication of endothelial dysfunction. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004; 198: 450-457.

学会発表（国内）

1. 杉本里香, 熊谷嘉人, 石井哲郎: ディーゼル排出微粒子成分フェナントラキノン
のヒト肺上皮細胞に対する酸化ストレス障害. 第73回日本衛生学会, 2003.
2. 青野淳子, 柳川徹, 吉田廣, 熊谷嘉人, 石井哲郎: ヒ素化合物による細胞のスト
レス応答. 第73回日本衛生学会, 2003.
3. 熊谷嘉人, 皮静波, 孫洋, 山内博, 吉田貴彦, 孫貴範, 石井哲郎, 下條信弘: 中

国における介入研究：飲料水改善により慢性ヒ素曝露住民の cGMP 濃度は上昇する。第 73 回日本衛生学会，2003。

4. 日吉孝子，高野裕久，柳澤利枝，市瀬孝道，下條信弘，熊谷嘉人：大気中微小粒子成分 9,10-フェナントラキノンの経気道曝露による催炎症作用。第 73 回日本衛生学会，2003。
5. 菊野庄太，田口恵子，下條信弘，熊谷嘉人：大気中微小粒子成分 1,2-ナフトキノンは気管収縮を引き起こす。第 73 回日本衛生学会，2003。
6. 田口恵子，孫洋，下條信弘，熊谷嘉人：大気中微小粒子成分 9,10-フェナントラキノンはスーパーオキサイド依存性の血管収縮を引き起こす。第 73 回日本衛生学会，2003。
7. Sugimoto R., Kumagai Y., Ishii T. Phenanthroline protects human pulmonary epithelial cells from oxidative damages caused by phenanthraquinone. 日本生化学大会，2003。
8. Aono J., Kumagai Y., Yanagawa T., Yoshida H., Ishii T. Accumulation of ubiquitylated cellular proteins by arsenic compounds in cultured cells. 日本生化学大会，2003。
9. 孫洋，田口恵子，Jingbo Pi，石井哲郎，熊谷嘉人：5 価無機ヒ素の活性代謝物モノメチル 3 価ヒ素による血管内皮型 NOS の活性低下と cGMP 産生系の変動。衛生薬学・環境トキシコロジー，2003。
10. 田口恵子，Chester E. Roderiques，熊谷嘉人，John R. Froines，Arthur. K. Cho：大気中微小粒子成分である 9,10-フェナントラキノンは Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase の相互作用。衛生薬学・環境トキシコロジー，2003。
11. 久森美和，中村肇，淀井淳司，石井哲郎，熊谷嘉人：大気中微小粒子成分 9,10-フェナントラキノンはチオレドキシシン Cys32,35 の隣接チオール基とレドックスサイクルを形成し機能障害を惹起する。衛生薬学・環境トキシコロジー，2003。

12. 日吉孝子, 高野裕久, 柳澤利枝, 市瀬孝道, 熊谷嘉人: OVA 感作アレルギーに対する大気中微小粒子成分 9,10-フェナントラキノンの修飾効果. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2003.
13. 菊野庄太, 田口恵子, 石井哲郎, 熊谷嘉人: 1,2-ナフトキノン は VR1 を介してモルモット気管収縮を生じる大気中微小粒子成分である. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2003.
14. 稲葉貴子, 菊野庄太, 田口恵子, 石井哲郎, 熊谷嘉人: 大気中微小粒子成分 1,2-ナフトキノンと共有結合する呼吸器系タンパク質の検索. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2003.
15. 西原勇也, 新開泰弘, 若山利彦, 下條信弘, 石井哲郎, 熊谷嘉人: NADPH-cytochrome c reductase は土壤汚染物質 TNT の脱ニトロ化反応を触媒する: hydride-Meisenheimer complex を介さない新たな反応機構. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2003.
16. 田口恵子, 菊野庄太, 熊谷嘉人: 大気中微小粒子成分 1,2-ナフトキノンによる EGFR 自己リン酸化/VR1 を介した気管収縮. 第 3 回分子予防環境医学研究会, 2003
17. 新開泰弘, 西原勇也, 若山利彦, 下條信弘, 石井哲郎, 熊谷嘉人: NADPH-cytochrome c reductase による土壤汚染物質 TNT の新規分解経路を経た脱ニトロ化反応. 第 74 回日本衛生学会, 2004.
18. 杉本里香, 熊谷嘉人, 石井哲郎: ディーゼル排出微小粒子成分フェナントラキノンのヒト肺上皮細胞に対する酸化ストレス障害. 第 74 回日本衛生学会, 2004.
19. 青野淳子, 柳川徹, 吉田廣, 熊谷嘉人, 石井哲郎: ヒ素化合物による細胞のストレス応答. 第 74 回日本衛生学会, 2004.
20. 田口恵子, 久森美和, 日吉孝子, 中村肇, 淀井淳司, 石井哲郎, 熊谷嘉人: 大気中微小粒子成分 9,10-フェナントラキノンの酸化ストレスとチオレドキシシン機

能障害. 第 74 回日本衛生学会, 2004.

21. 日吉孝子, 熊谷嘉人, 戸村成男, 市瀬孝道, 柳澤利枝, 井上健一郎: 大気中微小粒子に含まれる 9,10-フェナントラキノンが卵白アルブミン誘発マウス喘息モデルに及ぼす影響. 第 74 回日本衛生学会, 2004.
22. 日吉孝子, 熊谷嘉人, 戸村成男, 市瀬孝道, 柳澤利枝, 井上健一郎: 大気中微小粒子に含まれる 1,2-ナフトキノンが卵白アルブミン誘発マウス喘息モデルに及ぼす影響. 第 74 回日本衛生学会, 2004.
23. 小池英子, 熊谷嘉人, 小林隆弘: カーボンナノ粒子の酸化ストレス作用に関する検討. 大気環境学会, 2004.
24. 李冰, 孫洋, 田口恵子, 熊谷嘉人: 血管内皮細胞における無機ヒ素の活性代謝物モノメチル 3 価ヒ素の eNOS 活性低下と eNOS リン酸化. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2004.
25. 藤井佐弥子, 田口恵子, 杉本里香, 石井哲郎, 山野茂, 熊谷嘉人: 大気中微小粒子成分の酸化ストレスの細胞外排泄に係る反応系. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2004.
26. 岩本典子, 菊野庄太, 田口恵子, 山野茂, 熊谷嘉人: 大気中微小粒子成分のシグナル伝達攪乱を介した気道収縮. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2004.
27. 田口恵子, 中村肇, 淀井淳司, 山野茂, 熊谷嘉人: チオレドキシシン高発現は大気中微小粒子成分によって生じる酸化ストレスとアポトーシスを抑制する. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2004.
28. 孫洋, 熊谷嘉人: 血管内皮細胞における芳香族二トロ化合物の eNOS 機能低下と PI3K/Akt シグナルの活性化を介した eNOS リン酸化. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2004.
29. 田口恵子, 喜多秀樹, 中村肇, 淀井淳司, 山野茂, 熊谷嘉人: 大気中微小粒子成

分によるタンパク質の酸化障害およびアポトーシス誘導におけるチオレドキシンの役割. 第4回分子予防環境医学研究会, 2004.

30. 新開泰弘, 深見郁夫, 石井哲郎, 熊谷嘉人: ブロッコリー含有成分スルフォラファンは細胞内ヒ素蓄積の低下を介して無機ヒ素の毒性を軽減する. 第4回分子予防環境医学研究会, 2004
31. 熊谷嘉人, 新開泰弘, 深見郁夫, 石井哲郎: 無機ヒ素の毒性に対するブロッコリー含有成分スルフォラファンの防御効果. 第75回日本衛生学会, 2005.
32. 田口恵子, 喜多秀樹, 中村肇, 淀井淳司, 山野茂, 熊谷嘉人: 大気中微小粒子成分によるタンパク質酸化修飾およびアポトーシスにおけるチオレドキシンの役割. 第125年会 日本薬学会, 2005.
33. 新開泰弘, 深見郁夫, 石井哲郎, 熊谷嘉人: ブロッコリー含有成分スルフォラファンによるヒ素解毒酵素の活性化とそれに伴う無機ヒ素の毒性低下. 第125年会 日本薬学会, 2005.
34. 萬治愛子, 新開泰弘, 角 大悟, 熊谷嘉人: 有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸の細胞毒性におけるグルタチオンS-転移酵素の役割. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2005.
35. 萬治愛子, 新開泰弘, 角 大悟, 熊谷嘉人: 有機ヒ素化合物による肝細胞毒性とグルタミルシステイン合成酵素の発現低下. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2005.
36. 嶋田恩美, 田口恵子, 深見郁夫, 角大悟, 西山貴仁, 平塚明, 山野茂, 熊谷嘉人: 酸化ストレスを生じる大気中微小粒子成分は UGT により無毒化されて細胞外に排泄される. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2005.
37. 深見郁夫, 遠藤亜希子, 新開泰弘, 角大悟, 石井哲郎, 伊東健, 山本雅之, 熊谷嘉人: 土壌中環境化学物質 2,4,6-Trinitrotoluene (TNT) の毒性防御機構における転写因子 Nrf2 の役割. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2005.

38. 岩本典子, 角大悟, 山野茂, 熊谷嘉人: 大気中微小粒子成分による受容体型チロシンキナーゼのリン酸化. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2005
39. 新開泰弘, 深見郁夫, 角大悟, 熊谷嘉人: スルフォラファンによる Nrf2 活性化を介した無機ヒ素の細胞外解毒排泄促進. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2005.
40. 張壁伊, 岩本典子, 田口恵子, 角大悟, 山野茂, 熊谷嘉人: 酸化ストレスを生じる大気中微小粒子成分の ERK リン酸化. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2005
41. 田口 恵子、嶋田 恩美、山野 茂、西山 貴仁、平塚 明、角 大悟、熊谷 嘉人: 酸化ストレスを誘発する 9,10-フェナントラキノンの解毒排泄機構. 第 126 年会日本薬学会, 2006
42. 田口恵子、熊谷嘉人: 酸化ストレスを生じる大気中微小粒子成分. 第 126 年会日本薬学会 (大学院生シンポジウム), 2006
43. 岩本典子: 1,2-ナフトキノンによるシグナル伝達経路の活性化機構. 第126年会日本薬学会, 2006

学会発表 (国際)

1. Sun Y, Amamiya M, Kumagai Y. Hypertension and subsequent increase in systemic NO production during exposure to an environmental pollutant. The 3rd International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (奈良), 2004.
2. Sun Y, Amamiya M, Kumagai Y. 2,4,6-Trinitrotoluene causes reduction of eNOS activity but phosphorylates eNOS through activation of PI3K/Akt signaling in endothelial cells. Society of Toxicology 44th Annual Meeting (New Orleans, USA), 2005, March 6-10.
3. Taguchi K, Fujii S, Yamano S, Cho AK, and Kumagai Y. Two-electron reduction of 9,10-phenanthraquinone associating with redox cycling-dependent

oxidative stress. JST-ERATO Yamamoto Environmental Response Project International Symposium 「Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen」 (Tsukuba, Japan), 2005.

4. Iwamoto N, Taguchi K, Cho AK, Yamano S, and Kumagai Y. 1,2-Naphthoquinone selectively binds to human PTP1B through Cys32, leading to a conformational change associating with its activity loss. JST-ERATO Yamamoto Environmental Response Project International Symposium 「Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen」 (Tsukuba, Japan), 2005.
5. Sun Y, Kumagai Y. 2,4,6-Trinitrotoluene phosphorylates eNOS through ROS generation, leading to activation of PI3K/Akt signaling in endothelial cells. JST-ERATO Yamamoto Environmental Response Project International Symposium 「Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen」 (Tsukuba, Japan), 2005.
6. Li B, Sun Y, Taguchi K, and Kumagai Y. An electrophilic metabolite of arsenic monomethylarsonous acid (MMAIII) phosphorylates eNOS through hydrogen peroxide generation in endothelial cells. JST-ERATO Yamamoto Environmental Response Project International Symposium 「Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen」 (Tsukuba, Japan), 2005.
7. Kumagai Y. A strategy for the treatment of arsenic poisoning through Nrf2 activation. JST-ERATO Yamamoto Environmental Response Project International Symposium 「Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen」 (Tsukuba, Japan), 2005.
8. Kumagai Y. Nrf2 as a transcription factor for reduction of oxidative stress and facilitation of arsenic excretion into extracellular space during exposure to arsenic. International Symposium 「Risk Assessment of Arsenic in Environment」 (ソウル), 2005.

9. Taguchi K, Kumagai Y. Two-electron reduction of 9,10-phenanthraquinone associated with redox cycling-dependent oxidative stress. International Redox Network (京都), 2005.
10. Taguchi K, Kumagai Y. Glucuronidation as a metabolic pathway terminating redox cycling of 9,10-phenanthraquinone associated with oxidative stress. Society of Toxicology (サンディエゴ), 2006.

著書

1. 熊谷嘉人. 酸化ストレスの原因となるディーゼル排出微粒子成分. 淀井淳司・松尾禎之編. 別冊・医学のあゆみ レドックス-ストレス防御の医学. 東京: 医歯薬出版 2005; 200-205.
2. 石井哲郎, 伊東健, 熊谷嘉人. Nrf2 による酸化ストレス感知と分子応答. 末松誠編. Molecular Medicine. 東京: 中山書店, 2003; 40: 152-157.