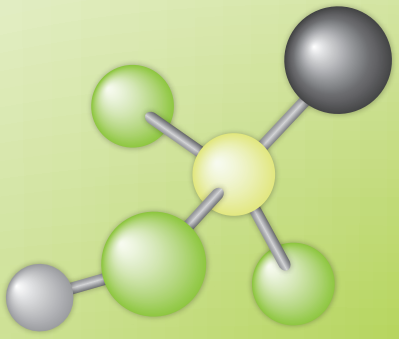
YAMAKIN

匠から科学へ、そして医学への融合



オーラルサイエンスレポート

Vol.2

活性酸素 ―その生成, 消去および作用―

生体科学安全研究室

目　次

1. はじめに ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

2. 活性酸素と活性酸素種 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

3. 活性酸素の産生部位と生成機序 ・・・・・・・・・・・・・・ 3

4. 活性酸素消去酵素および抗酸化物質 ・・・・・・・・・・・・ 4

5. 活性酸素産生系と消去系の異常と疾患 ・・・・・・・・・・ 6

6. 活性酸素と口腔癌 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8

活性酸素 －その生成，消去および作用－

高知大学医学部歯科口腔外科学講座　教授　山本　哲也

1．はじめに

地球上の好気的生物のほとんどは酸素なしでは生きることはできず，肺から取り込んだ酸素を赤血球中のヘモグロビンにより全身の細胞に運び，細胞中のミトコンドリアでのエネルギー産生に利用し，生命を維持している．細胞内に取り込まれた酸素はその反応過程で活性酸素という非常に反応活性の強い酸素分子種に変換されるが，この活性酸素は好中球による殺菌や細胞内のシグナル伝達といった重要な生命現象に関与するとともに，一方では，細胞や組織に傷害を与えることにより様々な疾患を引き起こすことが知られている．そのため，生物は進化の過程でさまざまな活性酸素消去酵素や抗酸化物質などによる活性酸素を無毒化する機構を獲得してきた．

このように，活性酸素は感染防御，細胞内のシグナル伝達に重要な働きをはたしていると同時に，老化・発癌，各種疾患と密にかかわっており，生体にとってプラスとマイナスの両面を持つ両刃の分子である．本レポートにおいては，活性酸素の定義と種類，活性酸素の産生機序，活性酸素の消去システム，活性酸素による全身疾患および口腔癌との関係などについて解説することとした．

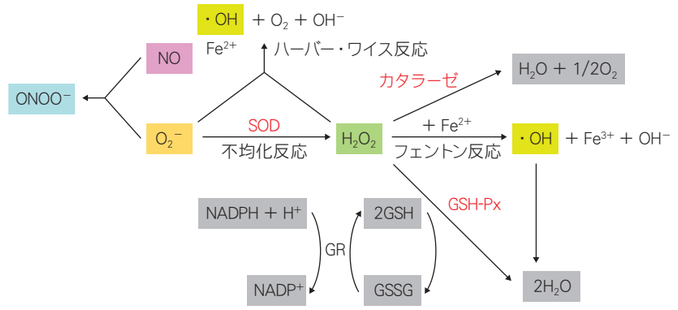
2．活性酸素と活性酸素種

活性酸素とは，「反応性に富み，生体内の様々な酸化反応に関与する酸素種」として定義される[1]．通常の基底状態の酸素原子（$^3O_2$）が１電子還元されたスーパーオキシド（O_2^-），２電子還元された過酸化水素（H_2O_2），電子励起状態の酸素分子である1重項酸素（$^1O_2$），H_2O_2より生じるヒドロキシラジカル（・OH）などが活性酸素の主たるものである（表１）．しかし，広義の意味では，上述の活性酸素と不飽和脂肪酸（LH）との反応により生じる脂質過酸化物（LOOH，LOO・，LO・，L・），ミエロペルオキシダーゼによりCl^-とH_2O_2から生じる次亜塩素酸（HOCl），スーパーオキシドと一酸化窒素（NO）との反応によって生じるペルオキシナイトライト（$ONOO^-$）なども活性酸素種に含まれる．

活性酸素種は一般的に反応性に富み，過酸化水素を除き寿命はきわめて短い[2]．そのきわめて短い寿命の間に，蛋白質やDNAなどの標的分子と反応したり，消去系を介して消失する．図１は活性酸素のかかわる代表的な反応式である．これらの中で，スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）によるO_2^-の不均化，カタラーゼによるH_2O_2の分解，フェントン反応，ハーバー・ワイス反応，およびO_2^-とNOによって$ONOO^-$が生じる反応は重要である．

表1　代表的な活性酸素種

スーパーオキシド	O_2^-
過酸化水素	H_2O_2
一重項酸素	$^1O_2$
ヒドロキシラジカル	・OH
不飽和脂肪酸ヒドロペルオキシド	LOOH
不飽和脂肪酸ペルオキシラジカル	LOO・
不飽和脂肪酸アルコキシラジカル	LO・
不飽和脂肪酸ラジカル	L・
次亜塩素酸	HOCl
ペルオキシナイトライト	$ONOO^-$



SOD：スーパーオキシドジスムターゼ，GSH-Px：グルタチオンペルオキシダーゼ
GSH：還元型グルタチオン，GSSG：酸化型グルタチオン，GR：グルタチオンレダクターゼ

図1　重要な活性酸素の生成ならびに消去反応

3．活性酸素の産生部位と生成機序

活性酸素は正常な細胞代謝において産生されるだけではなく，外来刺激によってもその産生は誘導される．細胞内における主たる活性酸素の産生部位は，ミトコンドリア，小胞体，ペルオキシソームおよび細胞質である．

ミトコンドリア内膜には複合体I～Vからなる電子伝達系が存在し，酸素呼吸を行っている（図２）[3-5]．それらの中で，NADH-ユビキノンオキシドレダクターゼである複合体Iとユビキノールcオキシダーゼである複合体IIIがミトコンドリアにおける主たる活性酸素産生部位で，O_2^-が産生される．小胞体は分泌あるいは膜タンパク質などを分子シャペロンなどにより正しく折りたたむ機能を有しているが，酸化ストレス，虚血，低酸素，感染，飢餓などに陥ると小胞体に正しく折りたたまれない変性タンパク質が小胞体に蓄積し（小胞体ストレスという），小胞体内で活性酸素が産生される[6]．ペルオキシソームはH_2O_2を生成する酸化酵素群とH_2O_2を分解するカタラーゼを含む細胞内小器官で，内腔に含まれているオキシダーゼによって長鎖脂肪酸のベータ酸化や，コレステロールや胆汁酸の合成，アミノ酸やプリンの代謝などが行われており，その際，H_2O_2が産生される[7]．好中球などの食細胞から産生されるO_2^-は，細胞膜内側に存在するNADPHオキシダーゼによって産生

される（図３）[8-12]．NADPHオキシダーゼはgp91^{phox}およびp22^{phox}の２分子からなるシトクロームb558と呼ばれる構成成分と，p47^{phox}，p67^{phox}，p40^{phox}およびRac２の４分子からなり，前者は常に細胞膜の内側に位置しており，後者４分子は細胞質内に存在している．活性酸素産生刺激が加わると，p47^{phox}，p67^{phox}，Rac２はリン酸化を受け活性化し，細胞膜に移行してシトクロームb558と会合することによりNADPHオキシダーゼ分子が完成し，NADPHからO_2に電子が１個与えられ，O_2^-が産生される．

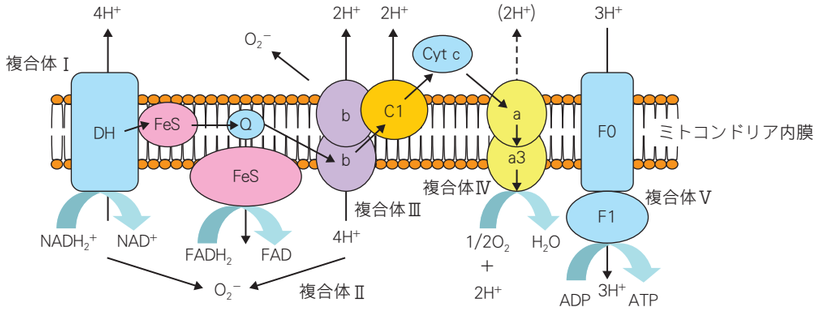


図2　ミトコンドリア電子伝達系における活性酸素産生

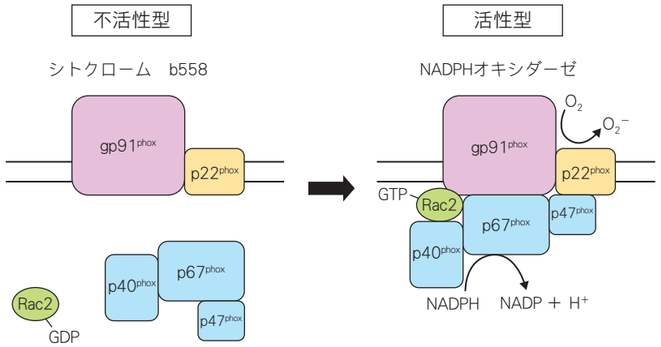


図3　NADPHオキシダーゼにおけるO_2^-産生

４．活性酸素消去酵素および抗酸化物質

活性酸素は後述するごとく細胞傷害作用を有するために，各細胞は活性酸素を分解・不活化する系を持たなくてはならない[13, 14]．特に，酸素消費量の高い組織を構成している細胞は活性酸素から身を守る消去酵素を持つことが必須で，食細胞，赤血球，血管内皮細胞，心筋・肝・腎・脳細胞は高い活性酸素消去能を有する．

活性酸素消去酵素（表２）としては，O_2^-をH_2Oと反応させH_2O_2を生成する不均化反応をつかさどるSODが挙げられる．SODは，その生物活性中心に存在する金属元素により銅/亜鉛SOD（Cu/Zn-SOD）とマンガンSOD（Mn-SOD），鉄SOD（Fe-SOD）に分類される．これらの中で，Cu/Zn-SODは各種の細胞において恒常的に発現されており，１型SOD（SOD1）とも呼ばれる．Mn-SODは何かの誘導刺激によって発現するものであり，２型SOD（SOD2）と呼ばれ，ミトコンドリア内に恒常的に発現している．Fe-SODは他の２者に比べ発現量が少なく，生体での働きは重要視されていない．カタラーゼは主にペルオキシソームに局在し，その基質はH_2O_2に限定されるものの，細胞の恒常性を保つ上で重要な働きをしている．グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）はH_2O_2をH_2Oに還元する酵素で，細胞質やミトコンドリアに加え血漿中にも存在し，脂質過酸化物をも分解する．ペルオキシレドキシン（Prx）はチオール基特異的に抗酸化力を発揮する酵素として発見されたが，その後，チオレドキシン（TRX）依存性のペルオキシダーゼ活性を有することが分かってきた（図４）．そのため，チオレドキシンペルオキシダーゼと呼ばれることもある[15]．

活性酸素の消去は，酵素のみならず抗酸化物質によっても行われる．活性酸素消去作用を有する抗酸化物質は原則的に還元作用を有し，各種活性酸素を還元し，不活化する．抗酸化物質としてはビタミンA（レチノイン酸），C（アスコルビン酸），E（トコフェロール），葉酸，グルタチオン，カロチノイド，フラボノイド，尿酸，N-アセチルシステイン（NAC），ブドウや緑茶に多く含まれるカテキン類（エピガロカテキン）を主としたポリフェノール，松果体より分泌されるホルモンであるメラトニン等が挙げられる[16-21]（表２）．

表2　活性酸素消去酵素および抗酸化物質

活性酸素消去酵素	銅／亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ（Cu/Zn-SOD）
	マンガンスーパーオキシドジスムターゼ（Mn-SOD）
	鉄スーパーオキシドジスムターゼ（Fe-SOD）
	カタラーゼ
	グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）
	ペルオキシレドキシン（Prx）
抗酸化物質	ビタミン A, C, E
	葉酸
	グルタチオン（GSH）
	カロチノイド
	フラボノイド
	尿酸
	セルロプラスミン（CP）
	N-アセチルシステイン（NAC）
	ポリフェノール
	メラトニン

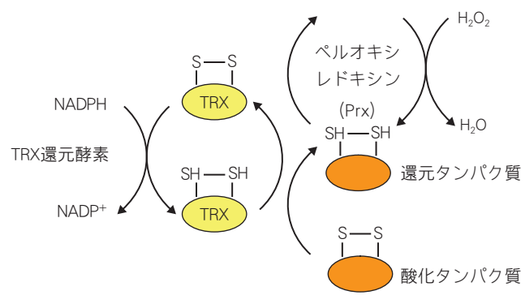


図4　ペルオキシレドキシンの作用

5．活性酸素産生系と消去系の異常と疾患

活性酸素が細胞や組織に影響を及ぼすか否かは，産生量と消去能とのバランスによって決定される．活性酸素消去能が正常であっても産生量が過剰となると活性酸素の影響が現れ，逆に，活性酸素産生量が一定でも消去能が低下するとやはり活性酸素の影響が現れる．つまり，活性酸素の産生系と消去系のいずれかに異常が生じれば，過剰な活性酸素が産生されることとなり，産生された活性酸素は生体内においてDNA，蛋白質，脂質，酵素などと反応し，その結果，DNA変異，蛋白質の変性，脂質過酸化，酵素の失活などをもたらし，さまざまな病態・疾患を生じることとなる（図５）．

活性酸素の産生異常による疾患の代表は慢性肉芽腫症である[22]．本症はNADPHオキシダーゼの構成成分の異常のために（最も頻度の高いのはgp91^{phox}の欠失で，次いで多いのはp47^{phox}の欠失である）好中球における活性酸素産生が障害され，そのために好中球による殺菌が充分にできず，乳幼児期より重症の細菌および真菌感染症を繰り返し，諸臓器における肉芽腫形成を特徴とする原発性免疫不全症候群の一疾患である．予後不良で青年期までに大半が死亡するとされていたが，近年，抗菌療法の発達やインターフェロンγの導入，日常生活管理指針の策定などにより予後は改善している．

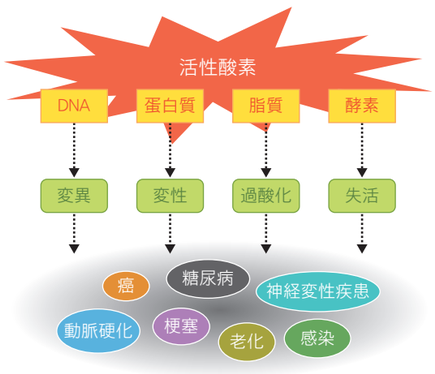


図5　活性酸素の作用と疾患

一方，活性酸素消去系の異常に基づく疾患も多数報告されている．その代表がペルオキシソーム病で，本疾患はペルオキシソームに局在する酵素の単独酵素欠損症とペルオキシソームそのものが形態学的に認められない疾患群（ペルオキシソーム形成異常症）の総称である（表３）[23]．前者の１つが無カタラーゼ症（高原氏病）で，本疾患は常染色体性劣性遺伝病の１つで，カタラーゼを先天的に欠損しているためH_2O_2の消去ができず，急性の歯周囲組織の進行性壊疽性病変を特徴とする[24]．後者の１つがZellweger症候群で，出生直後よりの筋緊張低下，前額突出，大泉門開大，鼻根部扁平，両眼解離などの異常顔貌に，白内障，網膜色素変性などの眼科的異常，肝腫大，腎皮質小嚢胞，関節の異常石灰化，哺乳障害，重度精神運動発達遅滞，けいれんを呈し，肝機能障害が進行して生後数ヶ月で死亡する．さらに，家族性進行性側索硬化症の20%にCu/Zn-SODの欠失が認められることより，Cu/Zn-SODの欠失によりO_2^-の産生が亢進し，そのために神経障害が引き起こされるのではないかと考えられている[25-27]．

上述のような遺伝性の活性酸素産生系および消去系の異常がなくても生体内および細胞内において

活性酸素は種々の刺激により常に産生されている．そのために，活性酸素は数多くの疾患，発育さらには老化とかかわっている（表４）[28-40]．活性酸素のかかわる疾患は，必然的に，酸素とかかわりの深い臓器・組織において生じ，脳，心・血管系，肝・腎，胎盤がその中心である．脳の変性・退行性疾患の中で，アルツハイマー病，パーキンソン病，認知症は活性酸素との関連が深いとされ，活性酸素による脳細胞の壊死，アポトーシスが実証されている[28-32]．たとえば，アルツハイマー病の病因の一つである変性アミロイドAの形成は，活性酸素により促進されることが報告されている[32]．さらに，代謝性疾患の１つであるアミロイドーシスにおいてもその発症には活性酸素が関与していることが報告されている．胎盤における活性酸素は受精のみならず胎児の発育にも関与していることが知られている[34]．加齢に伴い活性酸素消去能は低下するが，一方では微小循環障害による虚血再還流が発生し，その結果，活性酸素産生が亢進し，生体組織の細胞に変性・壊死・アポトーシスが生じ，ひいては機能低下・機能障害が引き起こされる．活性酸素はDNAに損傷を与え，蛋白を変性・不活化する．血管内皮細胞のMn-SOD活性を抑制ないし消去すると，DNAを構成する塩基の一つであるデオキシグアノシン（dG）の８位がヒドロキシル化された構造を持つ８-ヒドロキシデオキシグアノシン（８-OHdG）の生成が亢進するとともに，蛋白リン酸化酵素のニトロ化，グリコシル化が生じることが認められている[35]．酸化などの修飾を受けた塩基は種々の酵素により修復・排除されるが，活性酸素によりこれらの酵素が不活化された場合には修復･排除はなされず，変異が生じ，これが発癌・老化に繋がることとなる．

表3　ペルオキシソーム病の分類

1．ペルオキシソーム形成異常症
（１）Zellweger 症候群 (ZS)
（２）新生児型副腎白質ジストロフィー
（３）乳児型 Refsum 病 (IRD)
（４）Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1
2．単独酵素欠損症
（１）副腎白質ジストロフィー (ALD)
（２）β-酸化系酵素欠損症
Acyl-CoA oxidase 欠損症
D-二頭酵素欠損症
Sterol carrier protein X 欠損症
（３）原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型 (AGT 欠損症)
（４）無カタラーゼ血症
（５）プラスマローゲン合成系酵素欠損症
RCDP type 2
RCDP type 3
（６）Refsum 病
（７）2-Methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損症
3．隣接遺伝子症候群
（１）Contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome (CADDS)

表4　活性酸素の関与が指摘されている疾患・病態

老化
神経変性疾患（アルツハイマー病，パーキンソン病，認知症）
発癌
糖尿病
貧血
慢性閉塞性肺疾患
慢性腎臓病
虚血臓器障害（心筋梗塞，脳梗塞，ショック，臓器移植）
炎症
動脈硬化

６．活性酸素と口腔癌

活性酸素によるアポトーシス誘導は正常脳細胞，精子，心筋細胞，血管内皮細胞，唾液腺細胞など多数の細胞で認められており，その機序も徐々に明らかにされてきた[36-40]．癌細胞のアポトーシス誘導は正常細胞におけるものとほぼ同様であるが，多少異なる点も認められる．われわれは口腔癌に対する化学・放射線治療の基本は分化・アポトーシス誘導にあり，その誘導因子として活性酸素が最も考えられるとして，活性酸素による扁平上皮癌細胞のアポトーシス誘導を検討してきた．その中で，扁平上皮癌細胞の活性酸素消去能は正常細胞より高いこと，特にMn-SOD活性が高いことを見出し，細胞内活性酸素と抗癌剤あるいは放射線によるアポトーシス誘導との関係を調べてみた．その結果，Mn-SODアンチセンスを組み込むことにより扁平上皮癌細胞のMn-SOD活性を抑制すると，扁平上皮癌細胞の抗癌剤および放射線に対する感受性が増強することを明らかにした．

口腔扁平上皮癌などの固形癌はその異常な増殖のために血液・酸素供給が不十分となり腫瘍内に低酸素領域が生じているが，この低酸素環境は癌細胞の増殖・浸潤・転移能を増強するとともに抗癌剤や放射線に対する抵抗性を増強することが知られている．そして，この悪性度の増強には低酸素応答のマスター遺伝子である低酸素誘導因子（HIF-1α）が関与していることが明らかとなってきている．われわれは，HIF-1αが口腔扁平上皮癌の生存およびアポトーシスシグナルにどのような影響を及ぼすかを検討し，1）口腔扁平上皮癌組織においてHIF-1αは高発現しており，このHIF-1αはPI-3K，Akt，MAPKといった生存シグナル系を活性化するとともに，低酸素によるアポトーシスを抑制すること，2）口腔扁平上皮癌細胞の抗癌剤・放射線に対する抵抗性はHIF-1αの発現と正の相関があり，HIF-1αをノックダウンすると抗癌剤や放射線に対する感受性が増強すること，3）口腔扁平上皮癌細胞における活性酸素を介するHIF-1αの誘導は，分解系の抑制に加え，ERK，PI-3K/Akt，mTORシグナルの活性化，さらにはThioredoxin-1を介するHIF-1αの転写・翻訳の亢進によることなどを明らかにしてきた（図６）．

口腔扁平上皮癌に対する抗癌剤や放射線の効果を増強するためには，これらに対する治療抵抗性に関与しているHIF-1αや活性酸素を標的とした治療法の開発が望まれるが，活性酸素はまた抗癌剤や放射線の抗腫瘍効果においても非常に重要な分子である．したがって，今後は，抗癌剤や放射線の効果と，活性酸素およびHIF-1αとの関係をより詳細に解明し，それをもとに新たな抗癌剤および放射線による治療戦略を再構築する必要があると思われる．

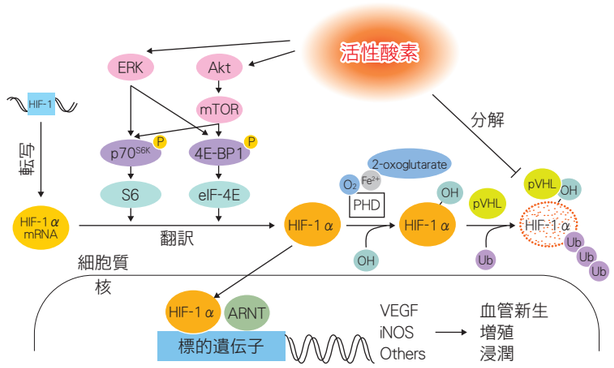


図6　低酸素誘導因子（HIF-1α）の活性化における活性酸素のかかわり

《参考文献》

1）二木鋭雄：活性酸素とはなにか．活性酸素（二木鋭雄，島崎弘幸編）1版，医歯薬出版，東京，1988，1-32．

2）小林一雄：活性酸素の寿命とその生理的意義．活性酸素－生物での生成・消去・作用の分子機構（中野稔，浅田浩二，大柳善彦編）1版，共立出版，東京，1990，26-31．

3）Schagger H.: Respiratory chain supercomplexes of mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1555:154-159, 2002.

4）Nohl H., Gille L., Kozlov A., *et al.*: Are mitochondria a spontaneous and permanent source of reactive oxygen species? *Redox Rep*, 8:135-141, 2003.

5）Smith R.A., Kelso G.F., Blaikie F.H., *et al.*: Using mitochondria-targeted molecules to study mitochondrial radical production and its consequences. *Biochem Soc Trans*, 31:1295-1299, 2003.

6）井原義人：ER と酸化ストレス．実験医学　増刊，Vol. 27　No. 15（増刊）：2009，92-96.

7）植田充美，大隅正子，田中渥夫：ペルオキシソーム．活性酸素　生物での生成・消去・作用の分子機構（中野稔，浅田浩二，大柳善彦編）　新装版２刷，共立出版，東京，1990，78-84.

8）Yamamori T., Inanami O., Nagahata H., *et al.*: Roles of p38 MAPK, PKC and PI3-K in the signaling pathways of NADPH oxidase activation and phagocytosis in bovine polymorphonuclear leukocytes. *FEBS Lett*, 467:253-258, 2000.

9）Chen Q., Vazquez E.J., Moghaddas S., *et al.*: Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *J Biol Chem*, 278:36027-36031, 2003.

10）Kitada M., Koya D., Sugimoto T., *et al.*: Translocation of glomerular p47phox and p67phox by protein kinase C-beta activation is required for oxidative stress in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 52:2603-2614, 2003.

11）El Bekay R., Alvarez M., Monteseirin J., *et al.*: Oxidative stress is a critical mediator of the angiotensin II signal in human neutrophils: involvement of mitogen-activated protein kinase, calcineurin, and the transcription factor NF-kappaB. *Blood*, 102:662-671, 2003.

12）Babior B.M.: NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol*, 16:42-47, 2004.

13）Kinnula V.L., Crapo J.D.: Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radic Biol Med*, 36:718-744, 2004.

14）Kamatani T., Yamamoto T., *et al.*: Polymorphic mutations of the Mn-SOD gene in intact human lymphocytes and oral squamous cell carcinoma cell lines. *Biochem Cell Biol*, 81:43-50, 2003.

15）Wood Z.A., Schroder E., Robin Harris J., *et al.*: Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. *Trends Biochem Sci*, 28:32-40, 2003.

16）Abudu N., Miller J.J., Attaelmannan M., *et al.*: Vitamins in human arteriosclerosis with emphasis on vitamin C and vitamin E. *Clin Chim Acta*, 339:11-25, 2004.

17）Nakagawa T., Yokozawa T., Sano M., *et al.*: Activity of (-)-Epigallocatechin 3-O-Gallate against Oxidative Stress in Rats with Adenine-Induced Renal Failure. *J Agric Food Chem*, 52:2103-2107, 2004.

18）Manda K., Bhatia A.L.: Prophylactic action of melatonin against cyclophosphamide-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol*, 19:367-372, 2003.

19）Cuzzocrea S., Mazzon E., Dugo L., *et al.*: Protective effects of a new stable, highly active SOD mimetic, M40401 in splanchnic artery occlusion and reperfusion. *Br J Pharmacol*, 132:19-29, 2001.

20) Borek C.: Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr*, 131:1010S-1015S, 2001.

21) Zhang J.G., Nicholls-Grzemski F.A., Tirmenstein M.A., *et al.*: Vitamin E succinate protects hepatocytes against the toxic effect of reactive oxygen species generated at mitochondrial complexes I and III by alkylating agents. *Chem Biol Interact*, 138:267-284, 2001.

22) Goldblatt D., Thrasher A.J.: Chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol*, 122:1-9, 2000.

23) 折居忠夫，鈴木康之，下澤伸行，山口清次：ペルオキシソーム病の病態．蛋白質　核酸　酵素，Vol. 35　No. 8：1990，43-50.

24) Takahara S.: Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasaemia); report of nine cases. *Lancet*, 2:1101-1104, 1952.

25) Deng H.X., Hentati A., Tainer J.A., *et al.*: Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science*, 261:1047-1051, 1993.

26) Rosen D.R., Siddique T., Patterson, D., *et al.*: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362:59-62, 1993.

27) Beretta S., Sala G., Mattavelli L., *et al.*: Mitochondrial dysfunction due to mutant copper/zinc superoxide dismutase associated with amyotrophic lateral sclerosis is reversed by N-acetylcysteine. *Neurobiol Dis*, 13:213-221, 2003.

28) Rego A.C., Oliveira C.R.: Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res*, 28:1563-1574, 2003.

29) Peng Q., Buz′Zard A.R., Lau B.H.: Neuroprotective effect of garlic compounds in amyloid-β peptide-induced apoptosis in vitro. *Med Sci Monit*, 8:BR328-337, 2002.

30) Celsi F., Ferri A., Casciati A.: Overexpression of superoxide dismutase 1 protects against beta-amyloid peptide toxicity: effect of estrogen and copper chelators. *Neurochem Int*, 44:25-33, 2004.

31) Markesbery W.R.: Oxidative stress hypothesis in Alzheimer′s disease. *Free Radic Biol Med*, 23:134-147, 1997.

32) Aksenov M.Y., Tucker H.M., Nair P., *et al.*: The expression of key oxidative stress-handling genes in different brain regions in Alzheimer′s disease. *J Mol Neurosci*, 11:151-164, 1998.

33) Kamalvand G., Ali-Khan Z.: Immunolocalization of lipid peroxidation/advanced glycation end products in amyloid A amyloidosis. *Free Radic Biol Med*, 36:657-664, 2004.

34) Khullar S., Greenwood S.L., McCord N., *et al.*: Nitric oxide and superoxide impair human placental amino acid uptake and increase Na+ permeability: implications for fetal growth. *Free Radic Biol Med*, 36:271-277, 2004.

35) Stevnsner T., Thorslund T., de Souza-Pinto N.C., *et al.*: Mitochondrial repair of 8-oxoguanine and changes with aging. *Exp Gerontol*, 37:1189-1196, 2002.

36) Galindo M.F., Jordan J., Gonzalez-Garcia C., *et al.*: Reactive oxygen species induce swelling and cytochrome c release but not transmembrane depolarization in isolated rat brain mitochondria. *Br J Pharmacol*, 139:797-804, 2003.

37) Kannan K., Jain, S.K.: Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology*, 7:153-163, 2000.

38) Emerit J., Edeas M., Bricaire F.: Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomed Pharmacother*, 58:39-46, 2004.

39) Sylte M.J., Inzana T.J., Czuprynski C.J.: Reactive oxygen and nitrogen intermediates contribute to Haemophilus somnus lipooligosaccharide-mediated apoptosis of bovine endothelial cells. *Vet Immunol Immunopathol* 97:207-217, 2004.

40) Ko C.H., Shen S.C., Chen Y.C.: Hydroxylation at c4′ or c6 is essential for apoptosis-inducing activity of flavanone through activation of the caspase-3 cascade and production of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 36:897-910, 2004.

《オーラルサイエンスレポート　既刊》

Vol.1　歯科口腔外科とビスフォスフォネート製剤（2010年8月）
Vol.2　活性酸素 ―その生成，消去および作用―（2011年4月）

編集者　安楽 照男
発行者　山本 隆彦
印刷所　株式会社 ウラノ 大阪
発行年月日　2011年4月5日

YAMAKIN株式会社

本　　社：〒543-0015　大阪市天王寺区真田山町3番7号　TEL.(06)6761-4739(代)　FAX.(06)6761-4743
生体科学安全研究室：〒783-8505　高知県南国市岡豊町小蓮　高知大学医学部　歯科口腔外科学講座研究室内
東京・大阪・名古屋・福岡・仙台・高知・生体科学安全研究室
http://www.yamakin-gold.co.jp

ISO 9001/13485　ISO 14001　認証取得
認証範囲
本社及び高知工場
QAIC/JP/0455
認証範囲：高知工場

営本20110405
20170707W