

# なぜ食餌のリコピンは有益であるのか

**T. George Truscott**

医薬品化学研究教授

化学&物理学部

Lennard-Jones Laboratories

Keele University

Staffordshire, ST5 5BG, UK

Japan, October 2007



**K E E L E**  
UNIVERSITY

# カロテノイド

- リコピン はカロテノイドと呼ばれる自然に存在する色素のグループの一つである。
- 600以上のカロテノイドがあるが、そのうちの少数だけが食餌のカロテノイドとして重要である。
- 食餌のリコピン の主要な供給源はトマトであるが、ピンクグレープフルーツやスイカにも含まれている。

トマト、グレープフルーツ、スイカは  
リコピンの供給源である



Photo ©2004 LycoRed

# 赤色/オレンジ色のカロテノイドはどこに生じるのか？

- トマト、グレープフルーツ、スイカ - **リコピン**
- ニンジンと卵の黄身 -  **$\beta$  - カロテン**
- 緑葉 -  **$\beta$  - カロテン** - **クロロフィル**に隠れている
- 卵の黄身、ホウレン草とケール - **ゼアキササンチン**と**ルテイン**
- サケとロブスター - **アスタキササンチン**
- フラミンゴ とマッシュルーム - **カンタキササンチン**
- オレンジ - **ルテイン**,  **$\alpha$  - カロテン** など
- 食物 - **バター**, **マーガリン**, **卵**, **チーズ**, **ソフトドリンク** など











## リコピントマトの中の赤いカロテノイド

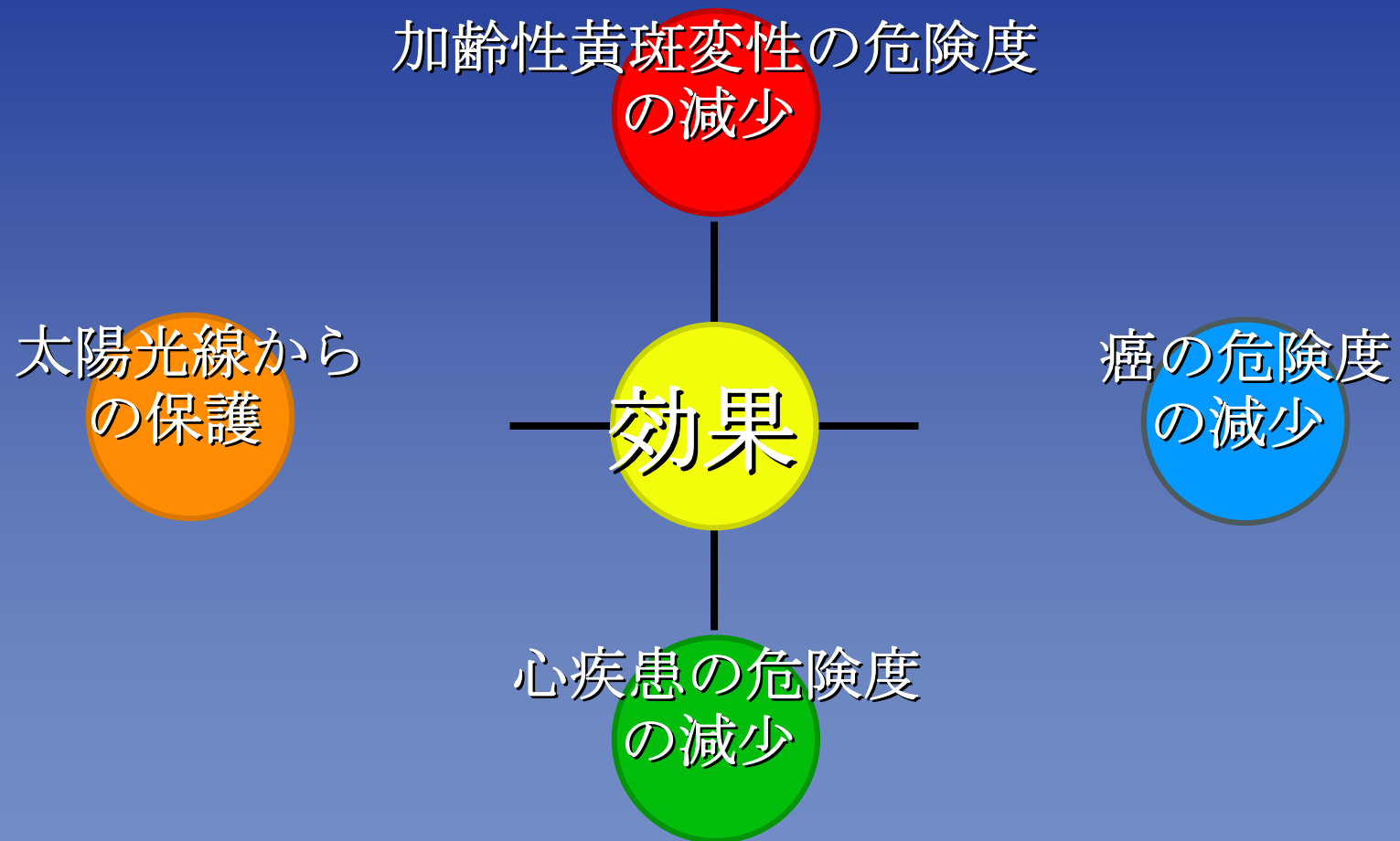
‘リコピンは前立腺癌のような癌に対して、又皮膚の老化、心疾患や他の慢性的な病気に対して有益である’

典型的な、疫学的な最近の小規模の介入試験についての要約

先に **生化学的(DNA)研究**を報告し、最後に **カロテノイド**の効果と潜在的な問題を説明するために分子メカニズムに関する私の研究を報告する。

[遊離基反応と抗酸化過程、酸化促進過程に基づいている]

# カロテノイドの有益な価値について



参照：H. Gerster, ヒトの健康に対するリコピンの潜在的役割  
J. Amer. College  
Nutrition, 16, 109-126, 1997

# 疫学的/介入の報告

- 1. **Giovannucci** – トマトリコピンの摂取と前立腺癌の危険度の減少の間の関係を示す最初の大規模の試験
- 2. **Kucuk and Barber** – 重大な結果が得られた2つの小さい試験(他の試験はChenとMatlagaによる)
- 3. 皮膚 – やってみる価値のある日々の保護
- 4. 心臓と乳房の結果

# Giovannucci教授

1995の最初の詳しい報告 –

**J. Natl. Cancer Inst., 87, 1767-1776, 1995.**

2002年に最新の内容に改訂された

**J. Natl. Cancer Inst., 94, 391-398, 2002.**

疫学的文献のレビュー

**J. Natl. Cancer Inst.,91, 317–31, 1999.**

彼はトマトの摂取(血中のリコピンレベル)と前立腺癌の危険度の間の逆相関を示した。

## Kucuk教授 - 前立腺癌

■ Omer Kucuk教授 [Karmanos癌研究所、デトロイト] は限局性前立腺癌にかかっている男性を研究した。半数はリコピンを投与されるように無作為に割り当てられた(サプリメントとしてLYC-O-MATOカプセル、2x, 各カプセル15mgのリコピン、1日につき)

リコピンで処理されたグループでは、65%以上がリコピンを摂取しなかった人々の半分より少ない人々に比べて前立腺に限られた癌を持っていた。又リコピンを摂取した人々の腫瘍は摂取しなかった人々より体積が小さかった。

結果は、LYC-O-MATOを摂取した患者の腫瘍は退行の徴候を示し、悪性度を減少させたことを示唆している。

**Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 10, 861-866, 2001.  
And review in Tomatoes , Lycopene and Human Health, 127-140, 2006.**

## ロンドンにおける最近の前立腺試験 ( N Barber教授)

Kings College, ロンドン, 1日につきLyc-O-Matoの **Lyco-Plusカプセル 2 x** - 10mgのリコピンと100mgのビタミンCを前立腺癌の40人の男性を使って、試験の間と終わりに特異抗原計数を測定した。

全部の結果が9ヶ月前に発表された。 -

N. Barberと共同研究者達—試験管内で、リコピンは一次前立腺上皮細胞におけるDNA合成を阻害する、そしてリコピンの投与は第二相臨床研究において前立腺特異抗原速度の減少と関連している *Prostate Cancer and Prostatic Disease (前立腺癌と前立腺疾患) 1-7, 2006.*

# Barber教授の結果(要約)

- (限局性)前立腺癌にかかっている41人の患者の研究{平均年齢 73歳、PSA 23ng/ml}
- 70%の患者で退行勾配が減少した—21%の患者ではPSAが実際に低くなった
- PSAが2倍になる時間の大きい増加
- その時他の形の治療を受けていない男性の確立した前立腺癌に及ぼす効果

# 乳癌と心疾患

- スウェーデンのHuttenとイスラエルのLevy博士からの報告は、高齢で閉経後の女性におけるリコピンの増加を乳癌の危険度の減少に結びつけた。いくつかの抗酸化物質に関するスイスの試験は、トマトリコピンとビタミンCのみが女性の乳癌の発生率を減少させることを示した。
- ハーバード医学校のSesso博士とGaziano博士は、最初心疾患のなかった39,876人の女性について研究した。データは年齢、喫煙、コレステロール値について同じであった。血液サンプルに最も高いリコピンを持っていた女性は、最も低いリコピンレベルを持った女性の心疾患の危険度のたった2分の1であった。

# 太陽光線損傷

- メラノーマ皮膚癌の率は過去50年の間上昇している
- 英国における毎年10,000人の新しい皮膚癌の患者
- コラーゲン線維を破壊するコラゲナーゼ産生による皮膚の早老、しわ、弾力性の低下
- これは主として日々の、休暇でない時の紫外線被爆が原因である

# 皮膚の保護 – 短期と長期の損傷

- 長期の紫外線損傷はかなり低いレベルの紫外線(例えば、ロンドンの曇った日)によって引き起こされる。
- 長期の損傷は、コラーゲン線維の破壊の原因となるコラゲナーゼの形成によって皮膚の老化、しわ、弾力性の低下を引き起こす。トマトリコピンはこの過程を遅らせることが出来る

# 皮膚

- 日光による皮膚損傷に対する栄養による保護
- 日焼け、紫外線損傷、非ーメラノーマ皮膚癌のような皮膚疾患の主要な原因である紫外線(UV)照射に皮膚はたえずさらされている。
- 日焼け止めクリームを塗っていない時には、休暇でない時の状態で紅斑の1年間の紫外線線量の大半にさらされたことになる。
- 食餌の成分はUVを吸収するものになりえる、それらは又抗酸化物質にもなりえるし、紫外線被爆によって引き起こされる信号経路を調節することが出来る。
- トマトリコピン、トコフェロール、アスコルビン酸塩、フラボノイド類によって供給される食餌による保護は、終生の保護の一部として維持耐性に貢献する。
- H Sies and W Stahl    Annual Rev. Nutr., 24, 173–200, 2004.

科学的アプローチ：リコピンは有益であるか？  
我々は改良できるか？ 有害な影響があるだろうか？

抗酸化作用

遊離基を  
捕捉する

一重項酸素を  
クレンジングする

酸化促進行動

カロチノイド遊離基は  
酸素と  
反応するか？

カロチノイド遊離基は  
酸化しているか？

# 科学

- 一重項酸素によって引き起こされる目と皮膚の損傷
- DNAや他の標的への 遊離基 [一重項酸素] 損傷によって起こる癌のような病気

ヒトの体はこれを防ぐために 抗酸化物質 を持っている。この抗酸化物質が損傷された時、DNAは損傷されて、癌のような慢性疾患が起こりえる。

多くの抗酸化サプリメントがそのような‘損傷’の危険を減少させるために使われる、たとえば、リコピン、 $\beta$ -カロチン、セレン、ビタミンA, C, E、ブドウの種の抽出物、Ginkgo biloba (イチョウ葉エキス) など

リコピン は最も良い抗酸化物質である。

# 一重項酸素 (S0)

- 一重項酸素とは何か？—それはタンパク質とDNAを含む大の生物学的物質を損傷する活性のある(光エネルギー)形の酸素である。
- 光線が組織(発色団)によって吸収され、この光のエネルギーが(正常な)酸素に渡され、それを一重項酸素(S0)に変える時形成される。
- リコピンについて、主な関心は皮膚の保護である。リコピンは又、加齢性黄斑変性(AMD)を避けるのに役立つという主張がある—リコピンは目の黄斑には蓄積しないので予期されないことである。

## メカニズム (注意)

一重項酸素：

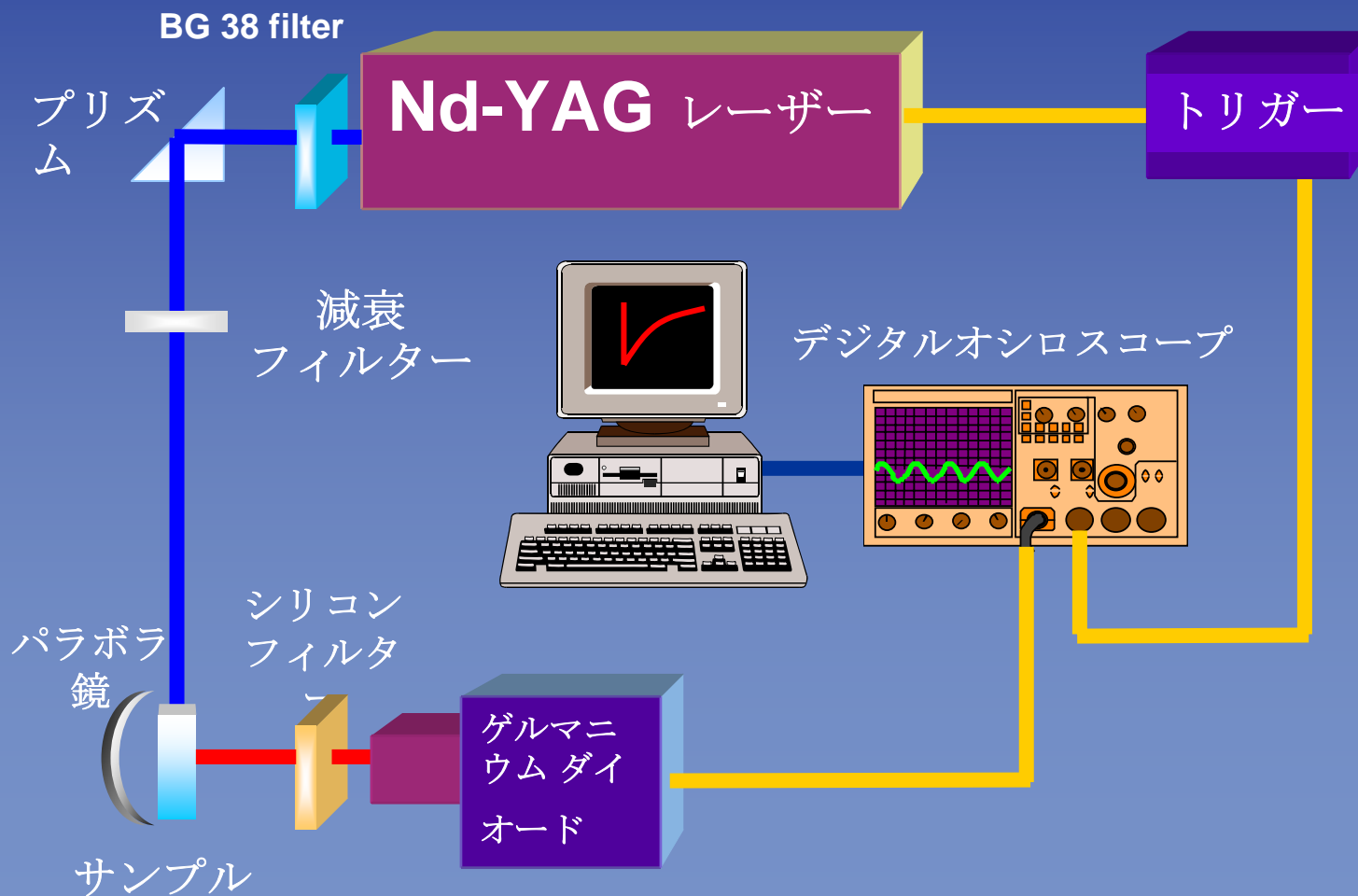
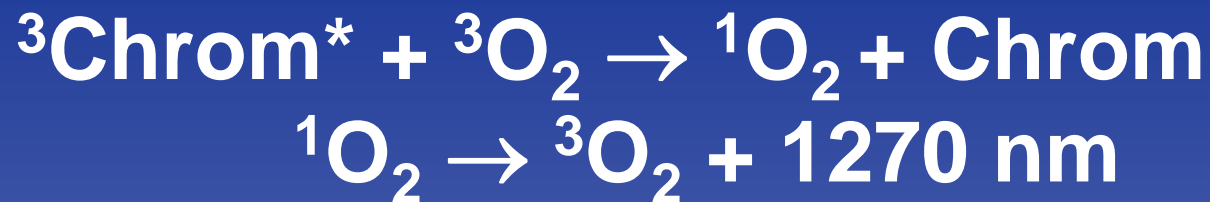
カロテノイド (Car) とリコピンによる一重項酸素のクレンチング—主として皮膚の損傷に関連し、おそらく加齢性黄斑変性 (老年期の失明) の減少に関連する。

遊離基：

- 生化学的研究—たとえば、リコピンに関するDNA研究 (たとえば、M Porrini 教授の研究)
- 遊離基の化学的研究 (私の研究)

この科学的アプローチは、何故リコピンのようなカロチノイドは有益であるのか、何か有害な影響あるだろうか、我々はトマトを改良することが出来るか、といった問題を説明することを目的としている

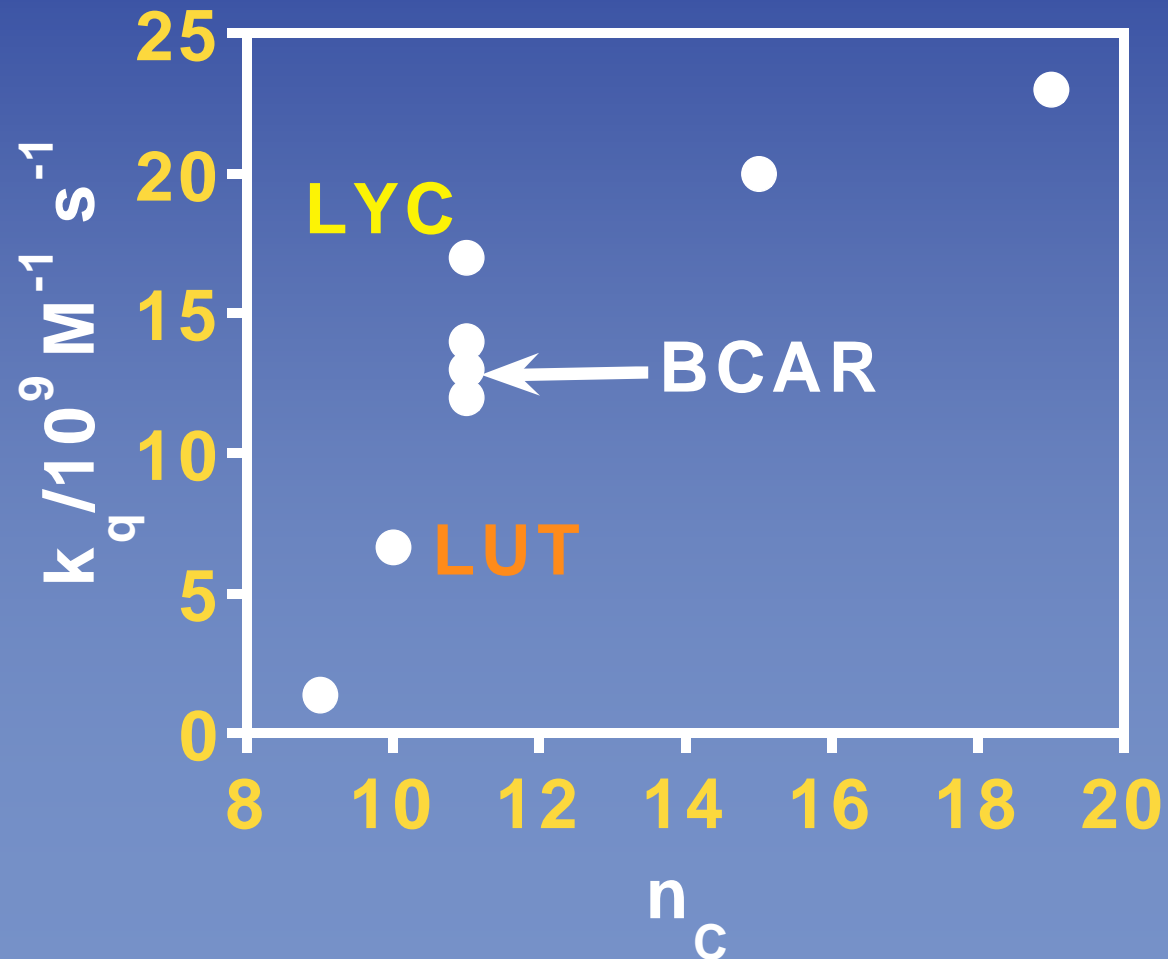
# 一重項酸素の検出





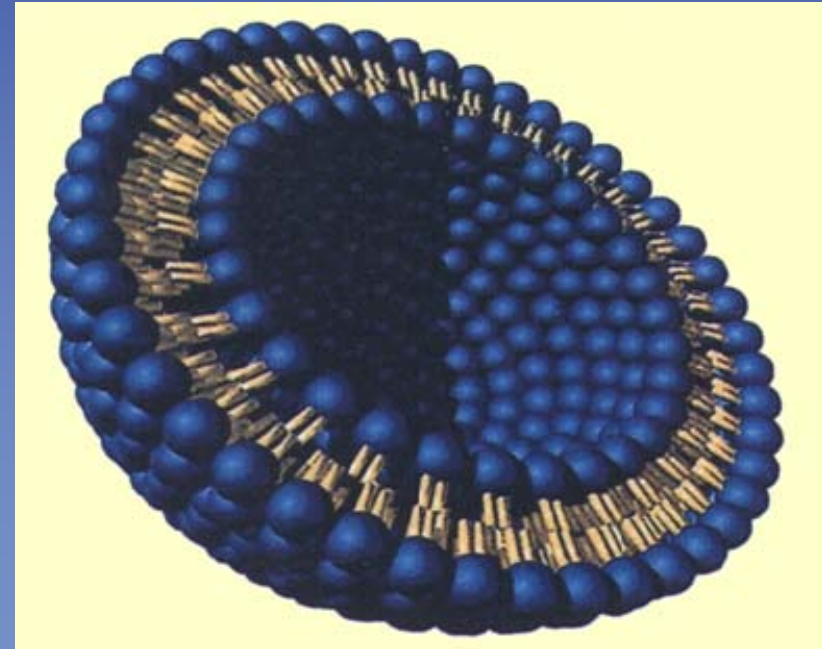
# ベンゼンにおける一重項酸素の クレンジング

- すべての食餌カロチノイドに対する $k_q \sim 10^{10} \text{M}^{-1} \text{S}^{-1}$

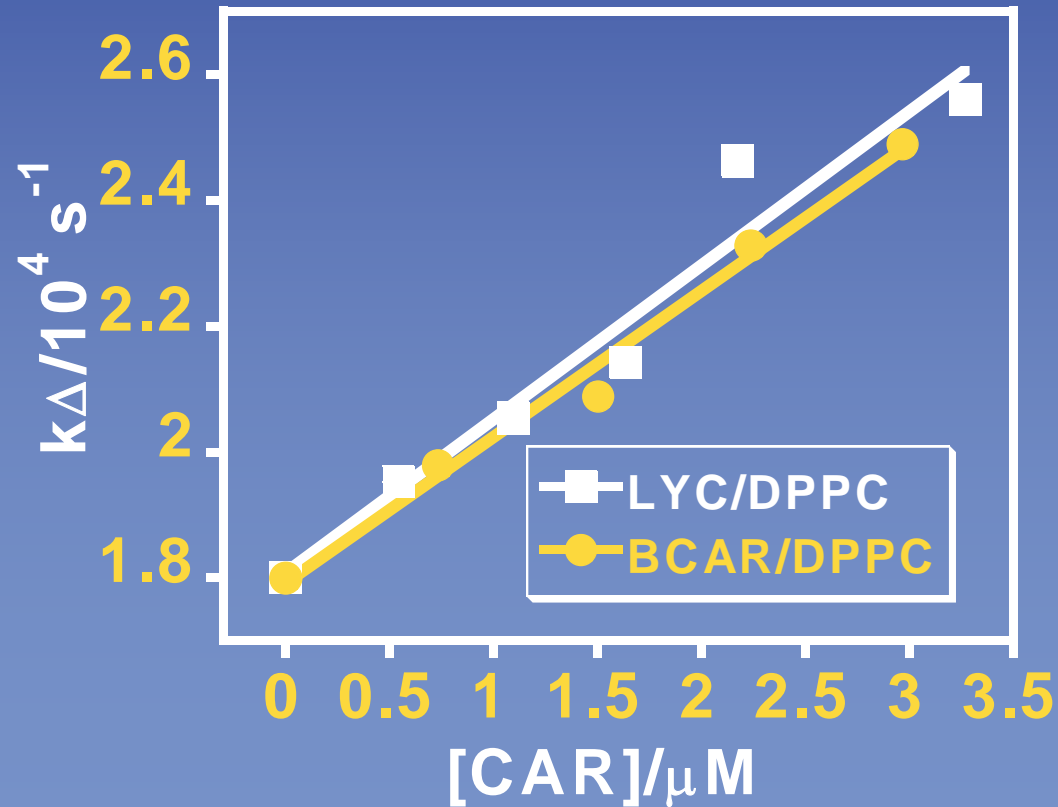
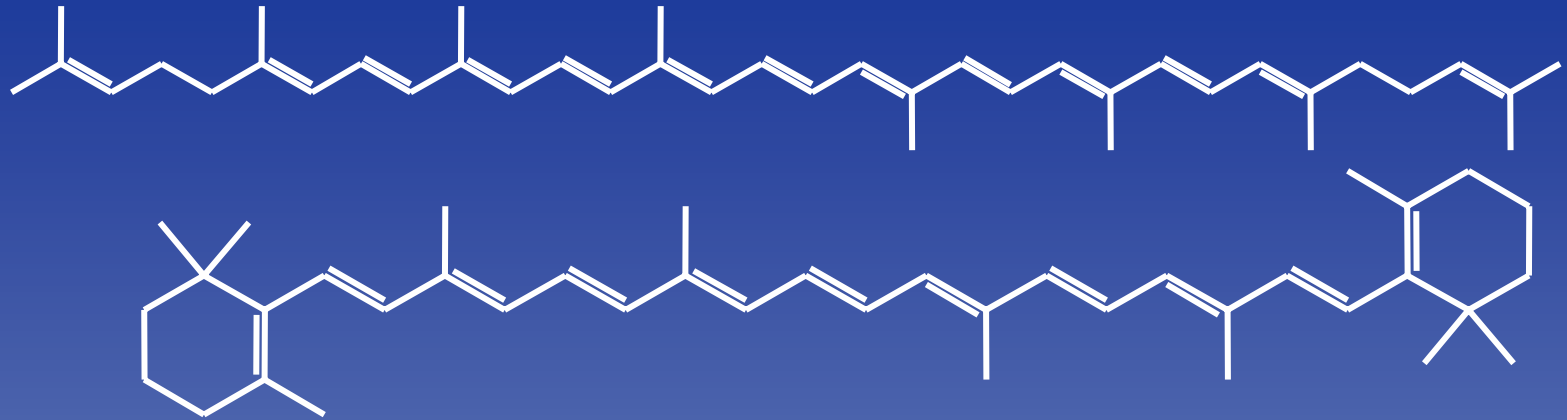


# ベシクル (SUV's と呼ばれる) は より良い細胞膜モデルである

- Bilayer, リコピンは  
膜の無極部位にあるだろう



# ベシクルにおけるリコピンとβ-カロテン



リコピンとβ-カロテンは同じ割合で一重項酸素を抑制する  
- 両方とも非常に効率的である



# 一重項酸素クレンチング研究の要約

- 有機組織とミセル組織では、カロテノイドの一重項酸素クレンチングは非常に似ている
- しかしベシクルではクレンチングはCAR集合体の大きさ/型によるかも知れない
- ベシクルではリコピンの一重項酸素抑制は、 $\beta$ -カロテンに似ている—両方とも非常に効率的で、SO<sub>2</sub>による損傷に対して保護することが予期される、たとえば、太陽光線損傷から皮膚を守る
- 科学的アプローチからの推測! ゼアキサンチンとルテインが多過ぎると有害かもしれない—一重項酸素のクレンチングが全くない!

# 遊離基， 抗酸化物質と酸化促進物質

- それらは何か
- どのように作用するのか

## リコピンの役割

- DNAの研究
- 遊離基反応と更にいくつかの推測！

# 定義

- **遊離基**は‘半端の’電子をもった種である。通常電子は二つ一組になって存在する。遊離基が化学変化を起こす(損傷を与える)のは、すべての電子が‘一対になる’ために、それが別の種から(に)電子を得ようとする(或は失う)からである。
- たとえば、二酸化窒素は $\text{NO}_2^\bullet$  [排気ガス、巻きタバコの中] である。我々は端数の電子を示すために点●を使う。
- $\text{NO}_2^\bullet + \text{DNA} \rightarrow \text{損傷された DNA}^\bullet \rightarrow \text{癌}$

# 抗酸化物質

簡単な定義(しかし完全な説明ではない!)

抗酸化物質は損傷を与える酸素遊離基或は一重項酸素 (S0) と反応して、体からそれを取り除く〔すなわち、遊離基或は一重項酸素 (S0) を中和する〕、そしてこのために体を病気から守るのである。

# DNA の研究

ミラノ大学 M. Porrini 教授の研究から

最初に、Porrini 教授はLyc-O-Matoベースの飲み物からのリコピン(そして他のトマト成分)の摂取量を示した。

それから **DNA 酸化集団** が癌や他の慢性疾患の発生病理に関わっているので、彼女はDNA損傷を、リコピンが細胞保護に及ぼす効果のバイオマーカーとして解析した。リコピンからの保護を理解する有益な方法である。

レビューのためには、**‘リコピンでDNA損傷を防ぐ’**を参照せよ *Porrini and Riso ‘トマト、リコピンそしてヒトの健康’*, Ed A Rao, Caledonian Scientific Press 2006, ページ91-108. **91-108.**

## 血漿のカロチノイド濃度 (μmol/L)

	プラセボの前		プラセボの後		Lyc-0-Matoの前		Lyc-0-Matoの後	
	平均		平均		平均		平均	
リコピン	<b>0.34</b>		<b>0.32</b>		<b>0.31</b>		<b>0.52</b>	
フィトフルエン	<b>0.23</b>		<b>0.22</b>		<b>0.23</b>		<b>0.37</b>	
フィトエン	<b>0.13</b>		<b>0.14</b>		<b>0.12</b>		<b>0.23</b>	
β - カロチン	<b>0.60</b>		<b>0.56</b>		<b>0.54</b>		<b>0.69</b>	

## リンパ球のカロチノイド濃度 (μmol/10<sup>12</sup> cells)

	プラセボの前		プラセボの後		Lyc-0-Matoの前		Lyc-0-Matoの後	
	平均		平均		平均		平均	
リコピン	<b>1.20</b>		<b>1.33</b>		<b>1.30</b>		<b>2.66</b>	
フィトフルエン	<b>1.20</b>		<b>1.22</b>		<b>1.34</b>		<b>2.47</b>	
フィトエン	<b>0.32</b>		<b>0.40</b>		<b>0.34</b>		<b>0.88</b>	
β - カロチン	<b>1.28</b>		<b>1.31</b>		<b>1.43</b>		<b>2.16</b>	

## バイオマーカーの適用

DNA損傷の測定は重要な栄養の疑問に答えるために使われる。

例えば、細胞の保護に関わっている食物や食物の成分を確認するために

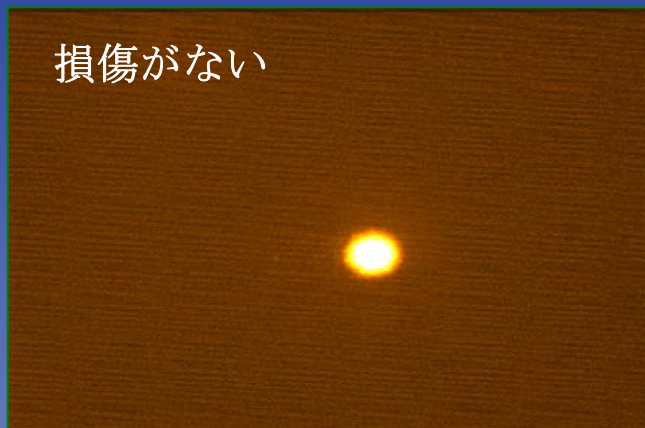
# DNA損傷はどのように測定 されるべきか？

2つの主な方法：

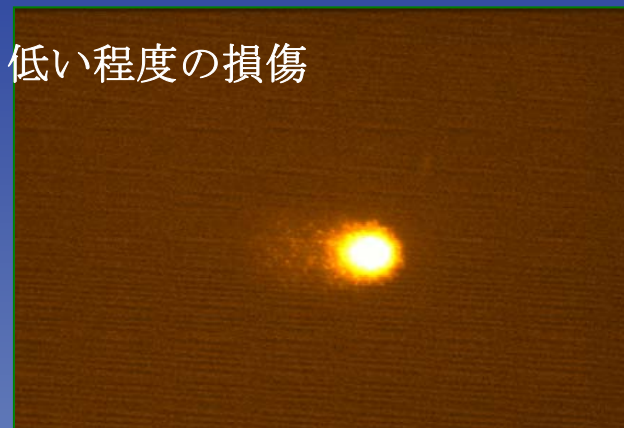
1. クロマトグラフ技術による酸化されたDNAの塩基の決定
2. コメット解析を使って一本鎖の切断の測定

DNA損傷を算定するための電気泳動に基づいた方法がコメット解析である - 異なった程度のDNA損傷をもったコメット

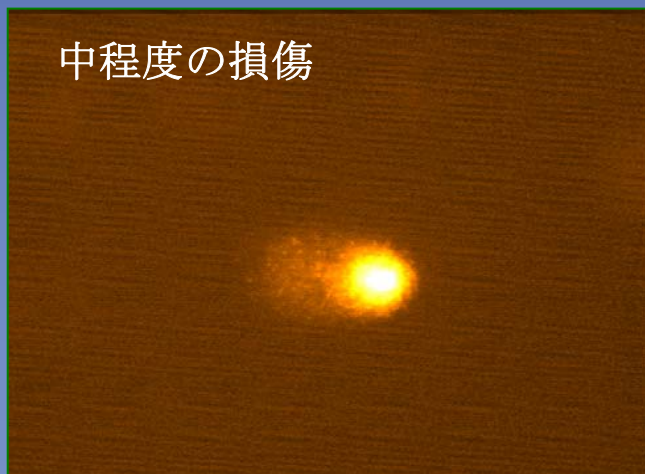
損傷がない



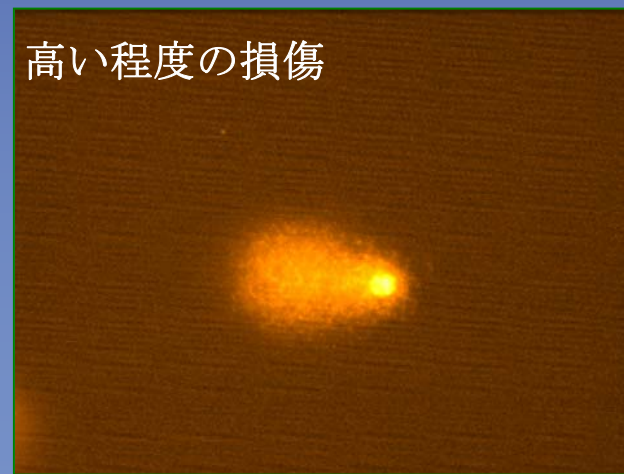
低い程度の損傷

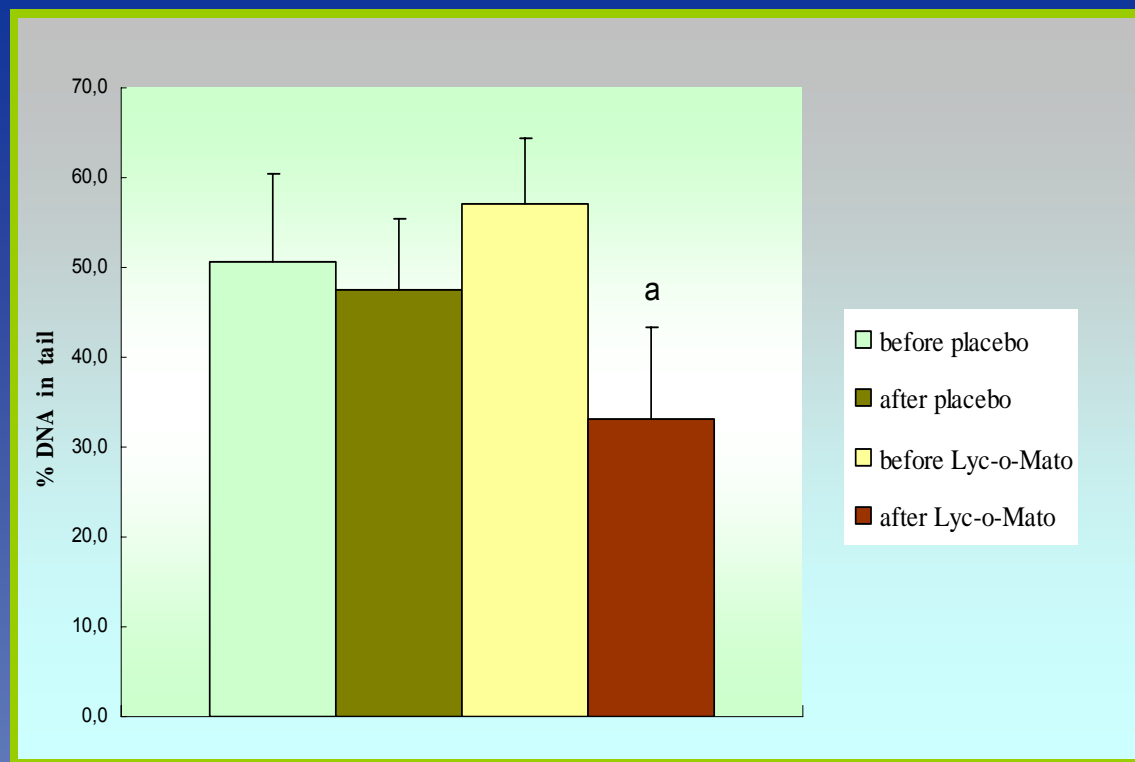


中程度の損傷



高い程度の損傷





H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>からのリンパ球のDNA保護

*ex* 生体外処置

リコピンの摂取はLyc-o-Matoベースの製剤化された飲み物であり、従ってリコピンばかりでなく他の抗酸化物質も含んでいた

## DNA研究の結論

- トマトやトマト製品〔たとえば、リコピンの飲み物から〕の消費は血漿や細胞の抗酸化濃度を上昇させる
- 介入研究は、トマト製品の消費はDNA酸化損傷に対する細胞の耐性を改善することを示唆している：
- 保護の増加はリコピン **ばかりでなく** トマト製品の中にある他の化合物によっても与えられるようである - **他の研究者も** 同じ結論を持っていて、リコピンと他のトマト成分が病気を減少させる効果を示している、たとえば、Bowen など、BBA., 1740, 202-205, 2005

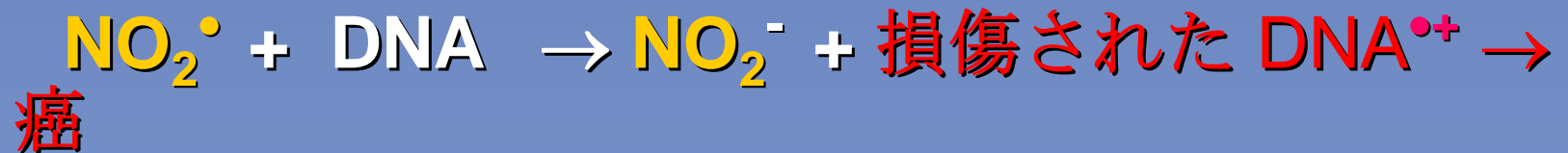
# メカニズム

- 勿論、この種のDNA研究は、リコピンや他の食餌成分はDNA損傷の減少によって細胞を守ることが出来る和我々に知らせる。が、**どのようにリコピンが守るか**を知らせてくれない。
- ‘どのように’が、特定の酸化遊離基(例えば $H_2O_2$ とメタルから作られるような混合物ではない)の研究に基づいた講演の最後の部分のトピックである。

# 注意

- 遊離基 は‘半端の’電子をもった種である。通常電子は二つ一組になって存在する。遊離基は‘一対’になろうとするので化学変化を起こす(損傷を与える)。

- たとえば、二酸化窒素は $\text{NO}_2^\bullet$ である [排気ガス、巻きたばこの中] 我々は端数の電子を示すために点 $\bullet$ を使う、そこで：



# 抗酸化物質はどのように作用するか？

- 最初に注意と一重項酸素との比較： 一重項酸素がカロテノイド（リコピンやβ-カロテンなど）によって取り除かれた時、酸素のエネルギーは熱になるだけである—完全に無害である

しかし遊離基がカロテノイドによって取り除かれた時、カロテノイド自身は遊離基に変えられる、これは重要である。たとえば：

- $\text{NO}_2^\bullet + \text{lyc} \rightarrow \text{NO}_2^- (\text{無害}) + \text{lyc}^{\bullet+}$
- $\text{NO}_2^\bullet + \beta\text{-car} \rightarrow \text{NO}_2^- (\text{無害}) + \beta\text{-car}^{\bullet+}$
- $\text{lycopene}^{\bullet+}$  と  $\beta\text{-carotene}^{\bullet+}$  についてはどうか？

## 抗酸化物質の利点と欠点！

- 利益 - 抗酸化物質として



有益である、なぜならCARはROO<sup>●</sup>のような有害な遊離基を取り除くからである

- 起こりうる問題

CAR<sup>●+</sup>に何が起こるか、有害な酸化促進物質になりえるだろうか？

***β - カロチン(高い服用量)は喫煙者に有害な影響を引き起こす。***

# Carotenoids<sup>●+</sup>の反応

三つの反応が研究された：



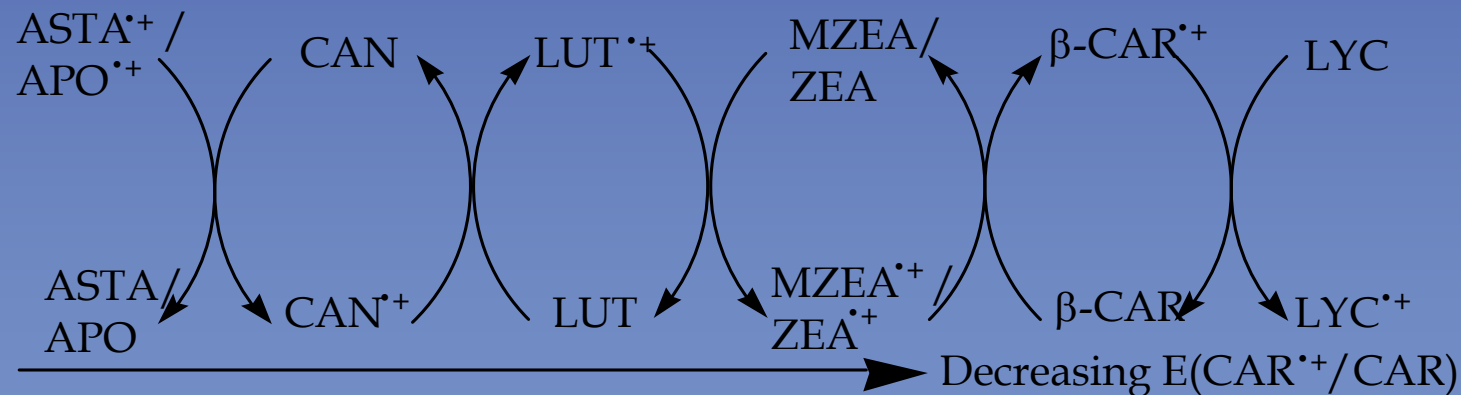
## これらの実験をどのようにするか？

- 我々は特定の遊離基を発生させるために電子のパルスビームを使い、生存期間を測定し、この遊離基が生体基質とどのように反応するか研究する。
- 遊離基のDNA或はタンパク質との反応は、生化学的変化(この最初の非常に速い反応から起きる)がずっと長くかかるのに比べると、本当に非常に速い。
- この技術はパルス放射線分解と呼ばれる

## 反応 1



- 我々是一对になっているカロテノイドを研究し、反応の方向を観察する。
- 多くのそのような‘対’の結果：



# 反応1についての討議



- リコピンは最も容易に酸化される
- すべてのCAR<sup>●+</sup> はリコピンによってCarに変えられる
- 目にはリコピンが少しもないけれども、加齢性黄斑変性(失明)は低い血清リコピンに結びつけられる
- 黄斑のカロテノイドは：  
ゼアキサンチン(Zea)とルテイン(Lut)である

## 推測 2

- 食餌からのゼアキサンチン(Zea) とルテイン(Lut)は目を守る

もし遊離基 $ROO^\bullet$  によって酸化されると :



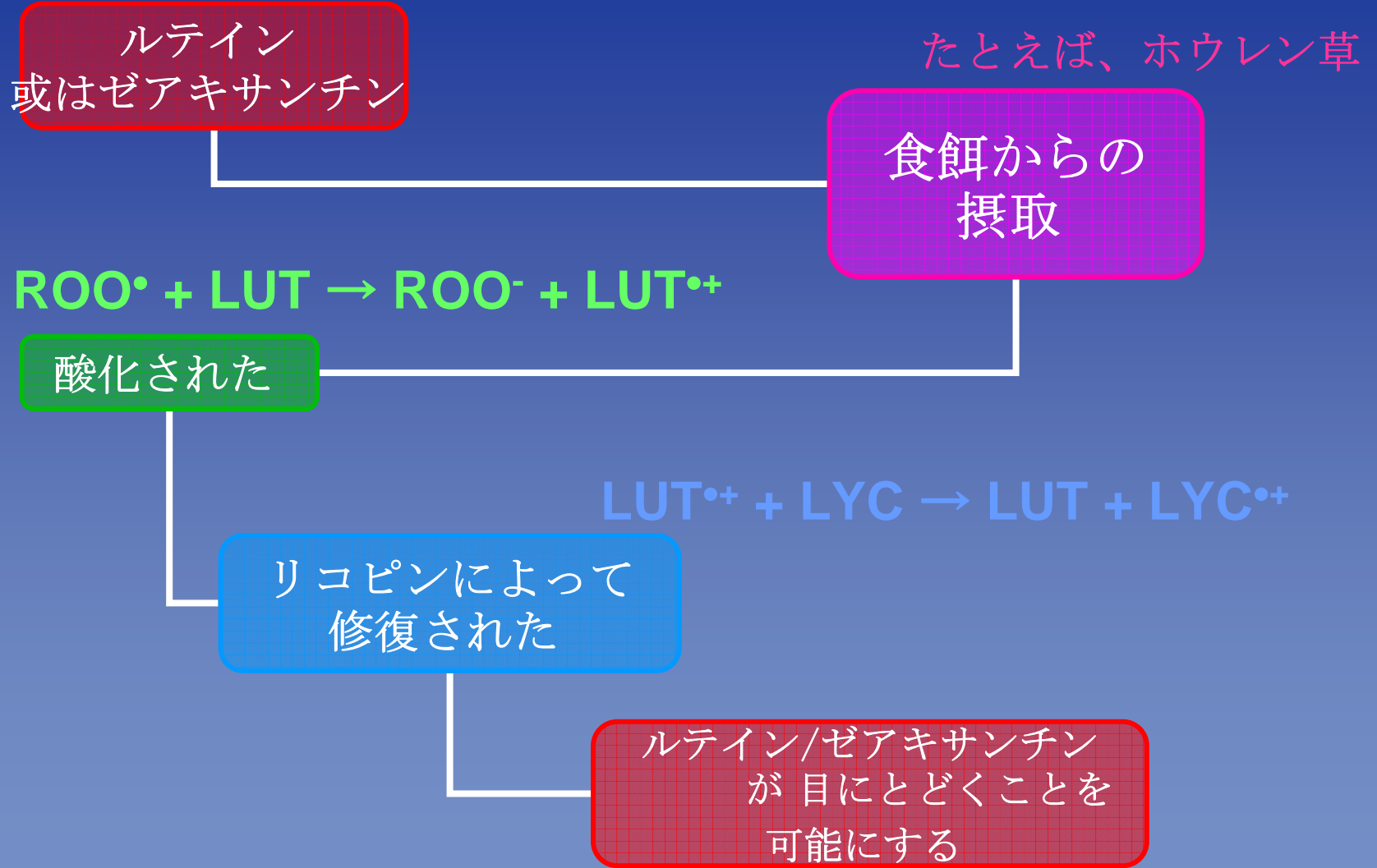
しかしそれらはリコピンによって'修復される'かもしれない、たとえば



そこでルテインとゼアキサンチンは目にとどくことが出来る

すなわち、リコピンは犠牲になってゼアキサンチンとルテインを守り、それらが目にとどいて黄斑を守ることを可能にするのである

## 推測 2



LUT<sup>●+</sup>とZEA<sup>●+</sup> (遊離基) は目を守ることに役に立たない

# CAR<sup>●+</sup>の反応

■ 三つの反応が観察された、今  
反応 2 :



# 反応 2

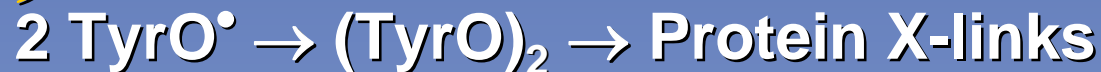


**悪いニュース!** 研究されたすべてのCar(リコピンを含む)についてCar<sup>●+</sup>自身は強い酸化体である(酸化還元電位+1ボルト)

- そこで、すべてのCar<sup>●+</sup>は、いくつかのアミノ酸、たとえば、チロシン(Tyr)のような他の多くの生体分子を酸化するに十分なほどの反応性をもっている。



そしてこれはタンパク質損傷に至ることになるだろう!



## 遊離基の生存期間

Car<sup>●+</sup>は基質と反応するに十分なほど長く生き残るか?  
はい、後で見てください!

# カロテノイドによる損傷の証拠

- 1. 高い濃度のβ-カロテンを使った食餌による補足の試験〔たとえば, New Engl. J. Med., 1996, 334, 1150-55〕は、ヘビースモーカーの肺癌の発生率の増加を示した。

- 推測 3

カロテノイド遊離基 [Car<sup>●+</sup>] によるタンパク質或はDNAの損傷(酸化)が原因であろうか？

- 2. Burton and Ingold [Science 1984, 224, 1155] は、[O<sub>2</sub>]が増加した時、β-カロテンは抗酸化物質から酸化促進物質に変わること示した、いくらかのカロテノイドの遊離基は酸素と反応する、そこで多分：



我々はCarOO<sup>●</sup> が形成されているのを見ることが出来る

# Carotenoid<sup>●+</sup>の反応

■ 三つの反応が観察された、今  
反応3：



## 反応 3 :



のような反応はタンパク質とDNAの損傷を引き起こすかも知れないので、 $\text{Car}_2^{\bullet+}$  を効率的に取り除くことが重要である。たとえば



そして我々はリコピン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -カロチンを含むすべてのカロチノイドについてそのような反応を観察する

**喫煙者は血清のビタミンCレベルが低い！**

## 推測 4

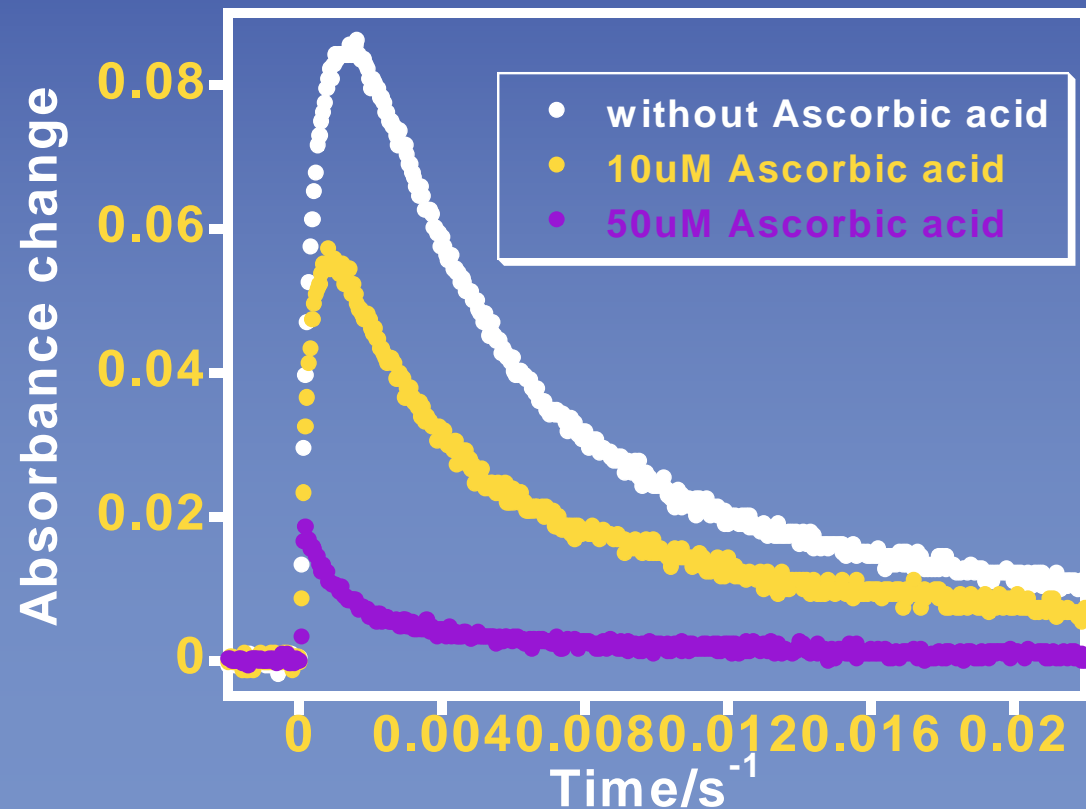
(多量の)  $\beta$ -カロテンの補給による肺癌の増加は、 $\beta$ - $\text{Car}_2^{\bullet+}$ が原因であった、もし十分なビタミンCも補足の中に含まれていたなら防ぐことが出来たかも知れない！

# Car<sub>2</sub><sup>●+</sup> のビタミンCとの相互作用

ビタミンCによるCar<sup>●+</sup>の抑制は、モデル細胞膜を含むすべての環境で効率的である。

又Car<sup>●+</sup>の長い生存期間にも注目せよ。

$k/10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$   
 $\beta\text{-CAR, Lyc} = 11$   
 $\text{ZEA} = 9.7$   
 $\text{LUT} = 5.2$

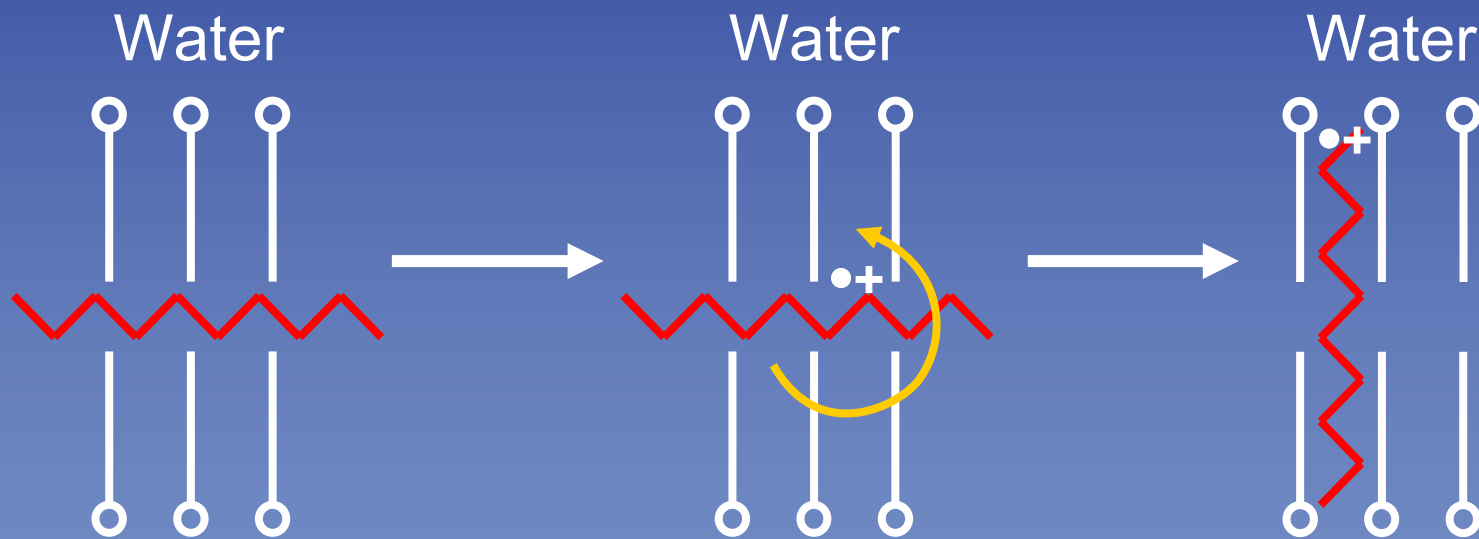


## 反応 3



- どのように作用できるのか？
- **リコピン**(そして食餌のすべてのカロテノイド)は非水溶性で、細胞膜の**脂肪親和性の環境**にあるが、**アスコルビン酸**は水溶性で水溶性の環境にあるのだろう！

カロテノイド遊離基陽イオン -カロテノイド  
自体と違って正荷電している！ それは水の  
界面にもっと近くなるように新しい方向づけ  
をするのだろう



# いくつかの簡単な細胞の結果

- リコピンとビタミンCの組み合わせの効果についての仮説を確認しようとして、巻きたばこの煙の中に発生する特定の酸素遊離基、 $\text{NO}_2$ 、にヒトの白血球をさらした。
- 被験者(非喫煙者)は、実験の前に14日間前もって煮たトマトのジュースを1日当たり500mL消費した。

## トマトのリコピンによる細胞膜の保護

- エオシンによる細胞の着色が、細胞の死に至る細胞膜の破壊を示すために使われた

反応種	%着色された細胞	生体内透過性因子
$\text{NO}_2^\bullet$	3.5 (61.5 w/o)	17.6
一重項酸素	8.7 (55.1 w/o)	6.3

## ペルオキシ硝酸塩からのリコピンの保護

- $\text{NO}_2^\bullet$  はDNAを損傷することが出来る唯一の有害な活性窒素種 (RNS) ではない、もう一つはNOと過酸化遊離基からのペルオキシ硝酸塩である：



- Muzanduら (北海道大学) はリコピンと  $\beta$  - カロチンは両方とも活性窒素種 (RNS) によるDNA鎖の切断を強力に阻害することを示した (リコピンの生理的濃度を使ったコメント解析)。

**Toxicol. Appl. Pharmacol., 215, 330-340, 2006**

## 要約

- 幅広いいろいろな技術は、リコピンが遊離基を取り除くことが出来、遊離基によって起きる病気（たとえば癌）の発生率を減少させることが出来る。
- **Lycopene<sup>•+</sup>**はすべてのカロテノイドの中で最も低い酸化還元電位をもっている。リコピンは目の中にはない。しかし、目における効果は一般のすぐれた抗酸化物質による。
- **一重項酸素** は皮膚と目の損傷の原因である。それはリコピンによって取り除かれる。いくつかのカロチノイド(ゼアキサンチン)に関しては、量が多すぎると目の保護を失う結果になるだろう。

# 要約の続き

- すべてのカロテノイド遊離基(リコピンを含む)は、アミノ酸/タンパク質といくつかのDNAの塩基の酸化を引き起こすだろう
- すべてのカロテノイド遊離基はビタミンCによって抑制される。結果、損傷の可能性を避けることができる。(喫煙者はビタミンCのレベルが低いかも知れない)

カロテノイドは単独ではなく他の生体分子と‘組み合わせで’作用する

# 謝辞

私は下記の共同研究者と財政援助に対して感謝します。

**Professors Ted Land and Fritz Boehm and  
Drs Al-Agamey, Burke, Cantrell, Edge, McGarvey, Mulroy and  
Navaratnam for their collaboration**

リコピンについての私の最初の論文：1969年に発表：

リコピンの三重項状態。

**A. Sykes and T. G. Truscott.**

***J.Chem.Soc., Chem. Communications, 1969, 274-276***

そして最後に2つのことを証明します：

私は年取っていること  
リコピンは私にとって良いこと!!!