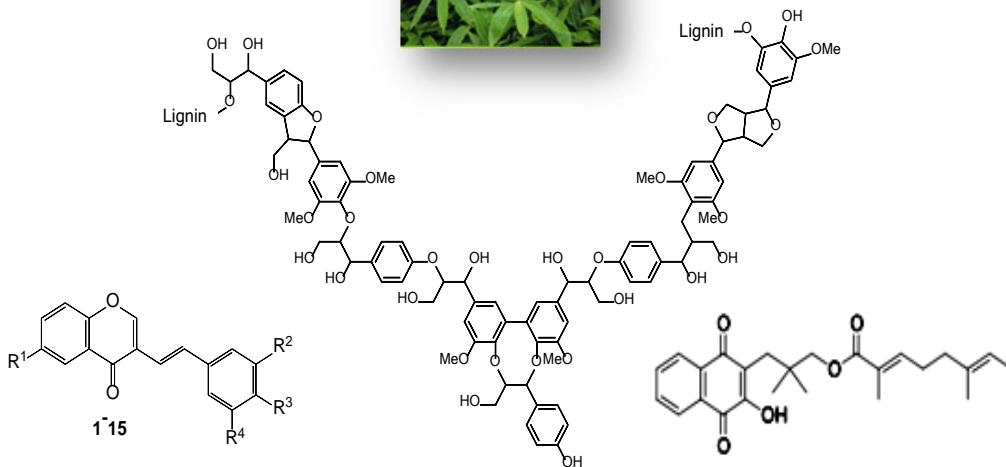


MPL創立18年記念誌

天然薬物（生薬）や化学合成した化合物から
人類の健康に役立つ物質の探索を目指して

研究室長 坂上 宏



2017年1月

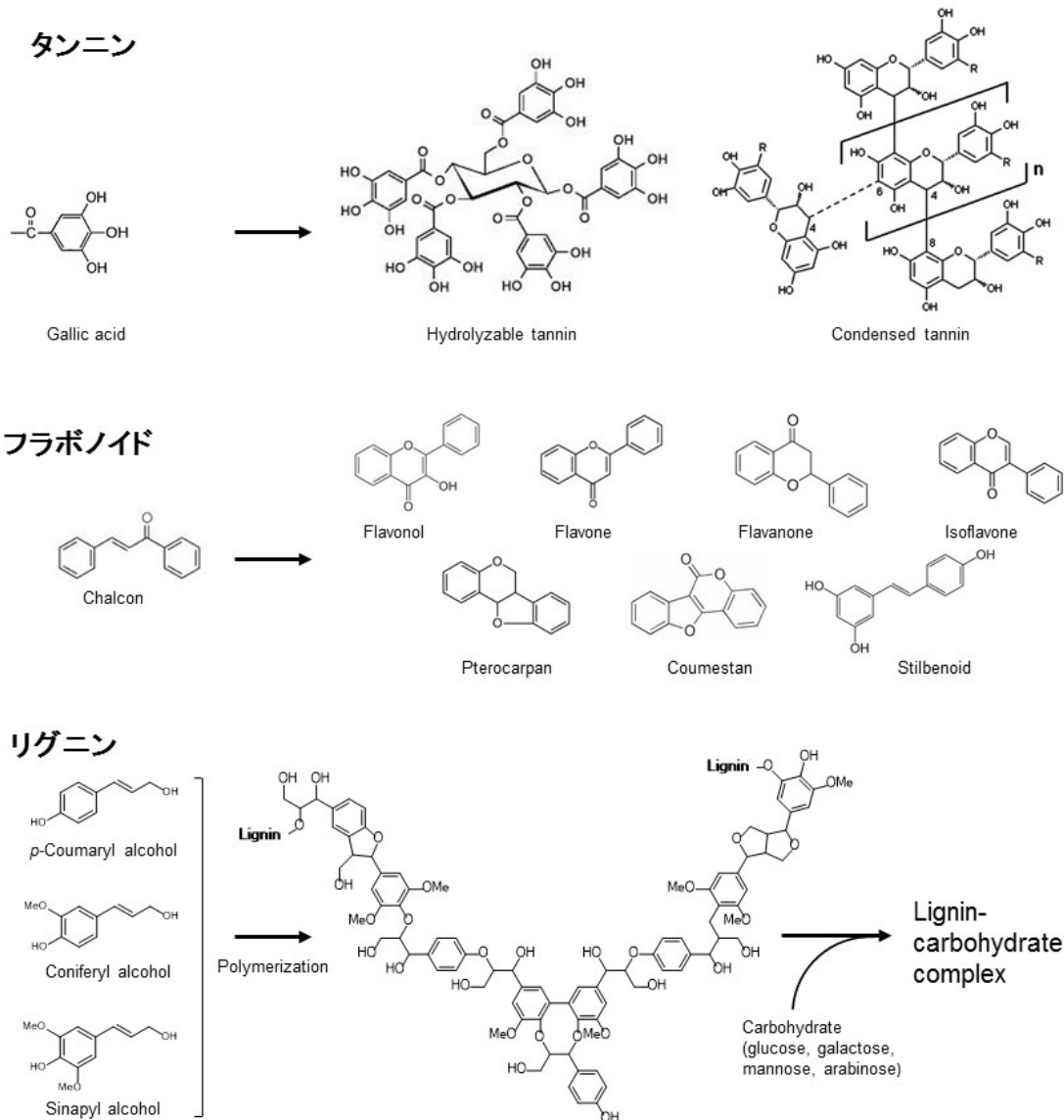
目次

1. MPL 設立の経緯
2. MPL の変遷
3. 産学連携による研究成果
 - 3.1 TPI(株)、(株)日本生薬研究所
 - 3.2 日本三晶製薬(株)
 - 3.3 丸善製薬(株)
 - 3.4 医療法人 一条会
 - 3.5 エーザイ(株)
 - 3.6 (株)中村カイロ協会
 - 3.7 (株)ロッテ 中央研究所
 - 3.8 (株)大和生物研究所
 - 3.9 (株)ヒューマラボ
 - 3.10 ポーラ化成工業(株)、(株)佐藤園
 - 3.11 (株)アピカ・コーポレーション
 - 3.12 (株)カスケード資源研究所
4. 国内研究機関との連携
 - 4.1 城西大学
 - 4.2 岡山大学
 - 4.3 東京薬科大学
 - 4.4 東邦大学
 - 4.5 慶應義塾大学 先端生命科学研究所
 - 4.6 東京理科大学
 - 4.7 聖マリアンナ医科大学
 - 4.8 昭和大学
 - 4.9 明治薬科大学
5. 国外研究機関との連携
 - 5.1 サスカチュワン大学
 - 5.2 アルトゥルク大学
 - 5.3 KLE 大学
 - 5.4 明海大学姉妹校
6. 異分野との連携
7. 学内での支援活動
 - 7.1 SCRIP 参加学生の研究指導
 - 7.2 城西大学卒研究生の研究指導
8. 書籍
9. 将来展望とセンター構想
10. 謝辞

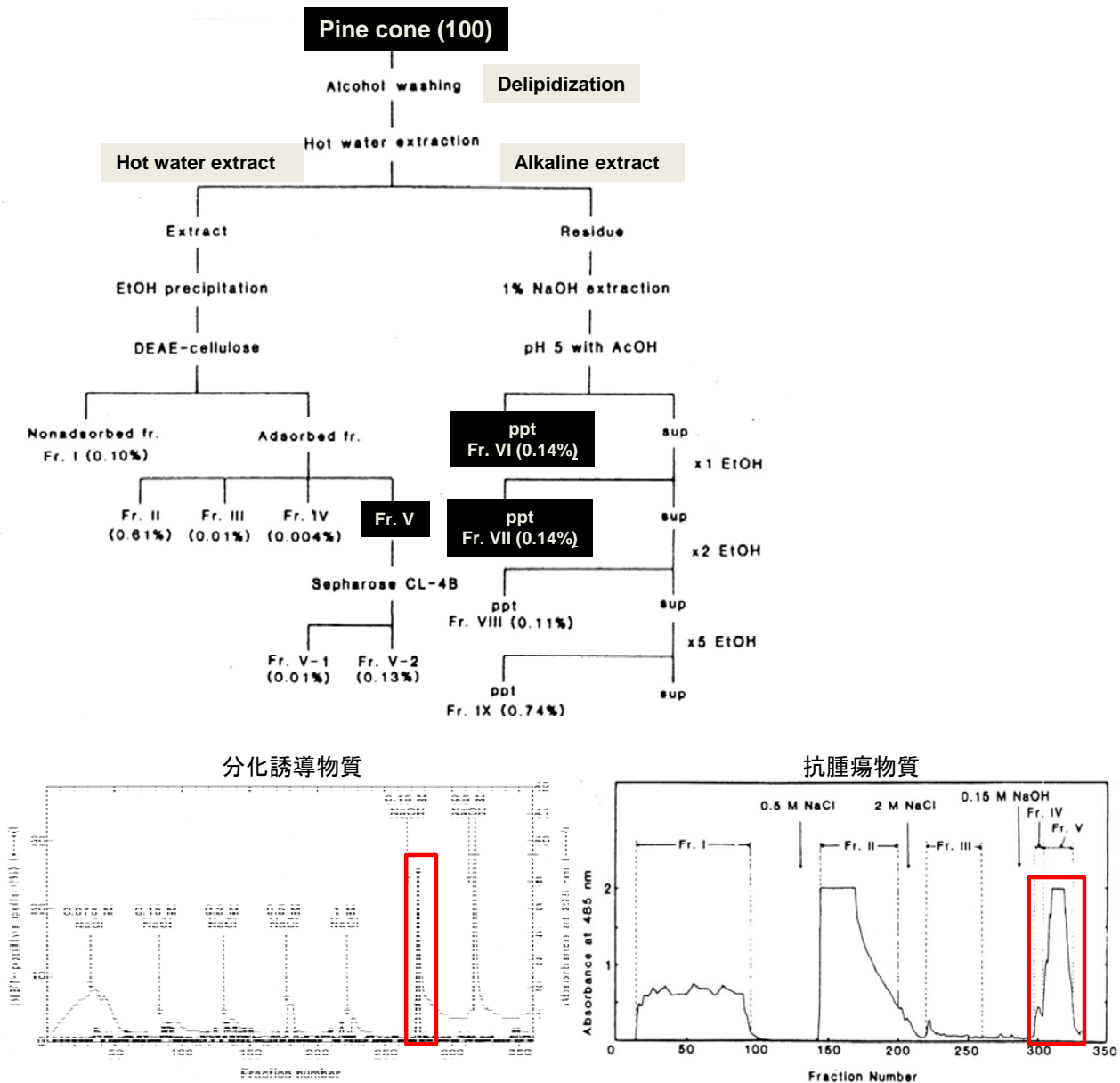
1. MPL 設立の経緯

リグニンとの出会い：

自然界には、タンニン、フラボノイド、リグニン配糖体などで代表されるポリフェノールが無尽蔵に存在している。タンニンは、没食子酸、ヘキサヒドロキシジフェノイル基、バロネオイル基などとグルコースなどの糖がエステル結合した加水分解性タンニンと、カテキンが重合した縮合型タンニン（プロシアニジン）に大別される。フラボノイドは、カルコンから生合成される植物二次代謝産物の総称であり、フラバノン、フラボン、フラボノール、イソフラボン、プテロカルパン、クメスタンなどに大別される。近年、抗加齢効果が報告されているレスベラトロールは、スチルベノイドという別のグループに分類される。リグニンは、フェニルプロペノイド経路の代謝中間体が脱水素重合されて形成され、木質化植物細胞壁において多糖と結合し、リグニン配糖体を形成する。また、フェニルプロペノイド部分と多糖部分の比率に応じて、分子量、酸性度、溶解性などが微妙に異なる。完全な構造決定が困難なためか、リグニン配糖体の薬理活性に関する報告は、タンニンやフラボノイド類と比較してはるかに少ない。



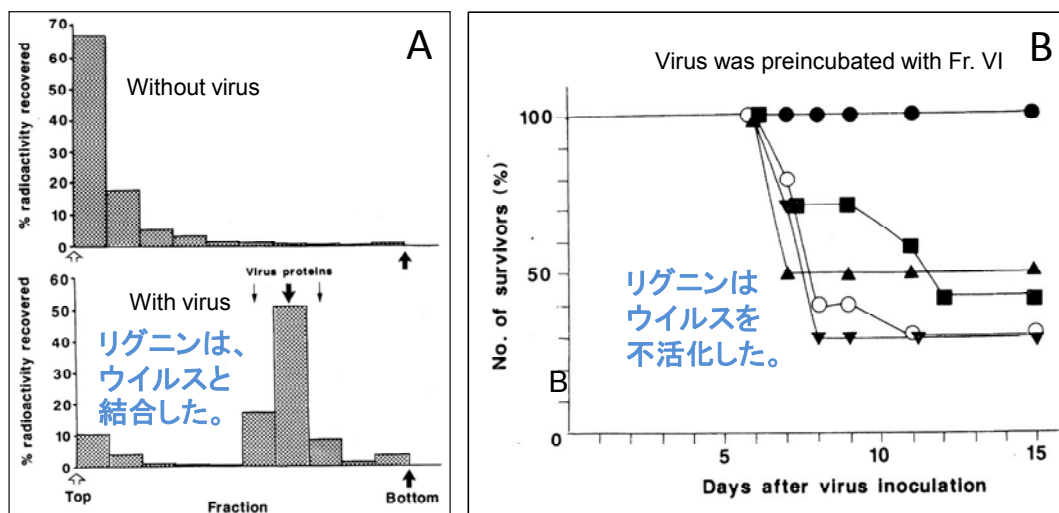
昭和大学医学部生化学教室に在職中(1980~1997年)、家内の母親が、五葉松の松かさの煎じ液を飲んでいて、松かさからマウス骨髄性白血病細胞をマクロファージに分化誘導する物質(下図左)および担癌マウスを延命する抗腫瘍物質(下図右)の精製に取り組んだ。これらの物質は、いずれも DEAE セルロースに強く結合する酸性物質であり、0.15 M NaOH で溶出された。



- 1 **Sakagami H.** Takeda K, Makino Y and Konno K: Partial purification of novel differentiation-inducing substance(s) from hot water extract of Japanese pine cone. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 77: 59-64, 1986.
- 2 **Sakagami H.** Ikeda M, Unten S, Takeda K, Murayama J, Hamada A, Kimura K, Komatsu N and Konno K: Antitumor activity of polysaccharide fractions from pine cone extract of *Pinus parviflora* Sieb. et Zucc. *Anticancer Res* 7: 1153-1160, 1987.
- 3 **Sakagami H.** Oh-hara T, Kaiya T, Kawazoe Y, Nonoyama M and Konno K: Molecular species of the antitumor and antiviral fraction from pine cone extract. *Anticancer Res* 9: 1593-1598, 1989.

シヨ糖密度勾配遠心法を用いた実験により、放射性同位元素で標識したリグニン配糖体は、インフルエンザウイルスと強く結合することが判明した(下図 A)。リグニン配糖体は、インフルエンザウイルスによるプラーク形成や RNA ポリメラーゼ活性を阻害し、マ

ウス鼻腔内に接種したインフルエンザウイルスの致死性を減少させた(下図 B)。抗ウイルス活性の発現には、リグニン部分 (フェニルプロペノイド重合体) が重要であった。

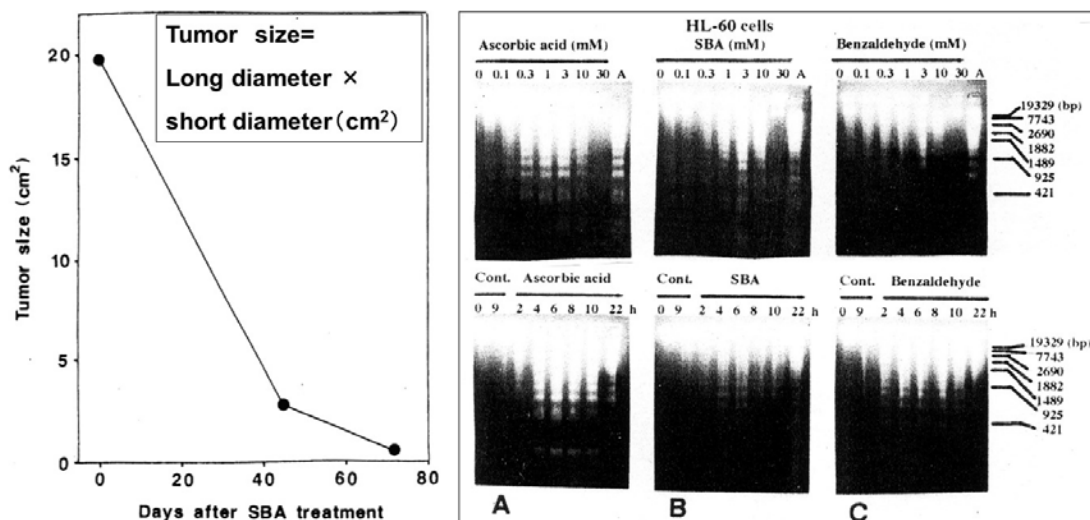


(A) ^{125}I で標識された松かさリグニン配糖体 Fr. VI のインフルエンザウイルスへの結合 (ショ糖密度勾配遠心)、(B) C3H/He マウス (6-7 mice/group) に 0 (○), 0.02 (▼), 0.2 (▲), 2 (■) mg/kg Fr. VI を含む飲料水と-8 から指示された日まで飲ませた。0 日にインフルエンザウイルス (10^5 PFU) を鼻腔内に播種した。直接インフルエンザウイルスを Fr. VI と接触させると全例生存した (●)。

- 4 **Sakagami H**, Takeda M, Kawazoe Y, Nagata K, Ishihama A, Ueda M and Yamazaki S: Anti-influenza virus activity of a lignin fraction from cone of *Pinus parviflora* Sieb. et Zucc. In Vivo 6: 491-496, 1992.
- 5 **Sakagami H**, Nagata K, Ishihama A, Oh-hara T and Kawazoe Y: Anti-influenza virus activity of synthetically polymerized phenylpropenoids. Biochem Biophys Res Commun 172: 1267-1272, 1990.
- 6 Nakashima H, Murakami T, Yamamoto N, Naoe T, Kawazoe Y, Konno K and **Sakagami H**: Lignified materials as medicinal resources. V. Anti-HIV (human immunodeficiency virus) activity of some synthetic lignins. Chem Pharm Bull 40: 2102-2105, 1992.
- 7 Lai PK, Oh-hara T, Tamura Y, Kawazoe Y, Konno K, **Sakagami H**, Tanaka A and Nonoyama M: Polymeric phenylpropenoids are the active components in the pine cone extract that inhibit the replication of type-1 human immunodeficiency virus in vitro. J Gen Appl Microbiol 38: 303-323, 1992.

ビタミンCとの出会い

末期肺癌患者であった父は、sodium-5,6-benzylidene-L-ascorbate (SBA) の点滴投与により、腫瘍の大幅な退縮を経験した (下図左)。

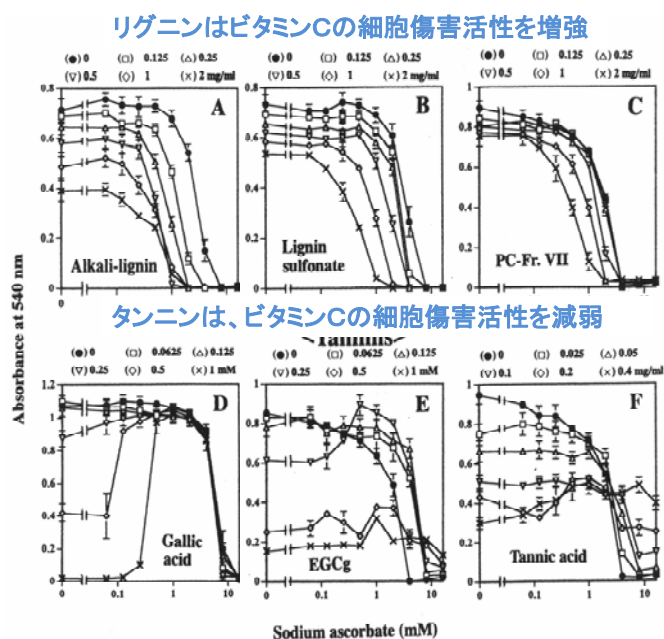
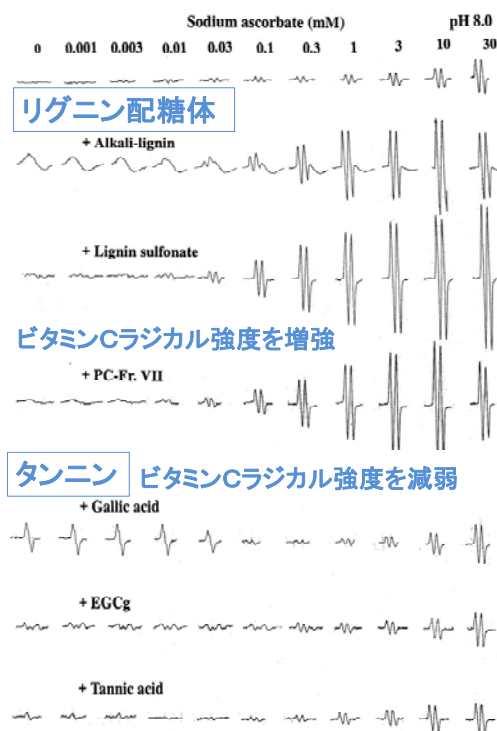


SBA の定量法を確立し、その安定性を調べたところ、SBA は、酸性条件下では、ビタミン C とベンズアルデヒドに分解することが判明した。この中で、ビタミン C が最も細胞傷害活性が高いことが判明し（上図右）、ビタミン C の研究を始めることになった。

- 8 **Sakagami H**, Asano K, Fukuchi K, Gomi K, Ota H, Kazama K, Tanuma S and Kochi M: Induction of tumor degeneration by sodium benzylideneascorbate. *Anticancer Res* 11: 1533-1538, 1991.
- 9 **Sakagami H**, Sakagami T, Takeda M, Iwaki K and Takeda M: Determination of sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate and related compounds by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 653: 37-43, 1993.
- 10 **Sakagami H**, Sakagami T, Yamamura M, Takahashi H, Shibuya I and Takeda M: Stability of sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate. *Anticancer Res* 15: 1269-1274, 1995.
- 11 **Sakagami H**, Kuribayashi N, Iida M, Hagiwara T, Takahashi H, Yoshida H, Shiota F, Ohata H, Momose K and Takeda M: The requirement for and mobilization of calcium during induction by sodium ascorbate and by hydrogen peroxide of cell death. *Life Sciences* 58: 1131-1138, 1996.

リグニンとビタミン C の相乗作用の発見

松かさリグニン配糖体は、ビタミン C のラジカル強度を増強し、ビタミン C の癌細胞傷害効果を相乗的に促進した。これに対して、タンニン類は、ビタミン C のラジカル強度を減弱させ、ビタミン C の細胞死誘導活性を抑制した。



Sakagami et al., *Phytochemistry* 66: 2107-2119, 2005

- 12 Satoh K, Ida Y, Ishihara M and **Sakagami H**: Interaction between sodium ascorbate and polyphenols. *Anticancer Res* 19: 4177-4186, 1999.
- 13 **Sakagami H**, Satoh K, Fukuchi K, Gomi K and Takeda M: Effect of an iron-chelator on ascorbate-induced cytotoxicity. *Free Radic Biol Med* 23: 260-270, 1997.
- 14 **Sakagami H**, Satoh K, Ida Y, Hosaka M, Arakawa H and Maeda M: Interaction between sodium ascorbate and dopamine. *Free Radic Biol Med* 25: 1013-1020, 1998.

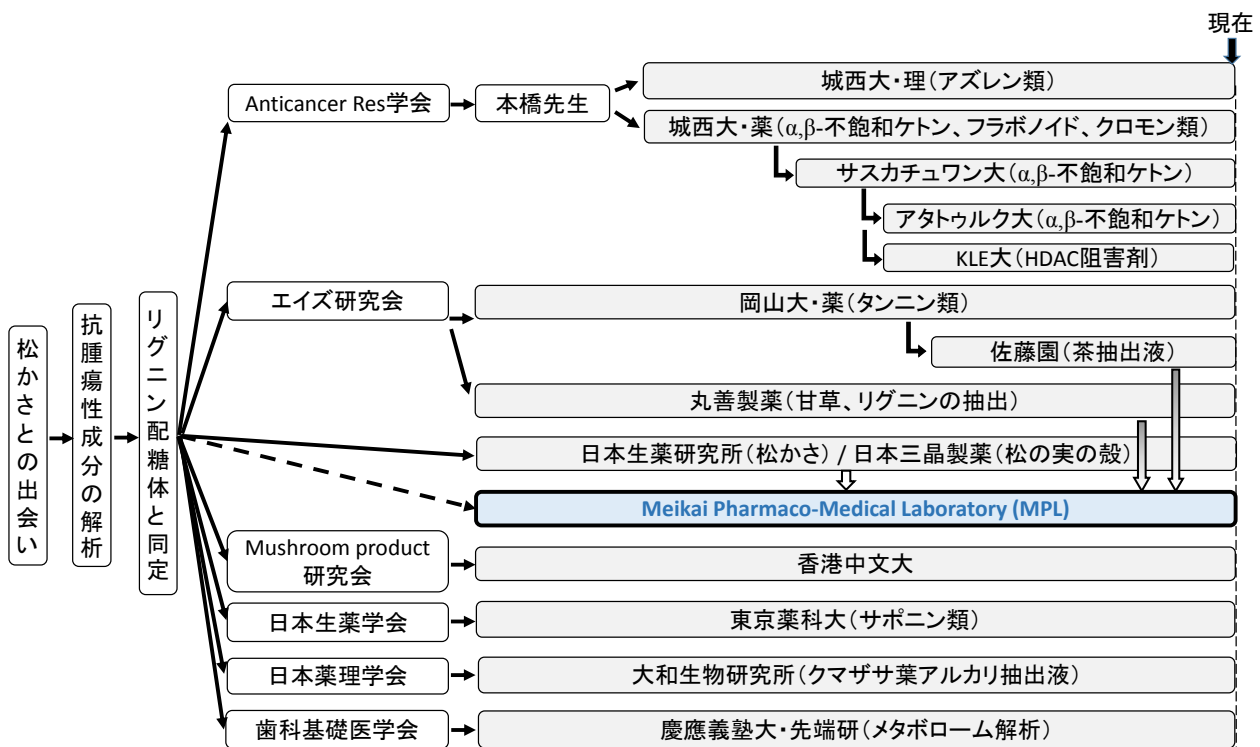
吉原氏そして丸善製薬との出会い :

リグニン配糖体の記事が東京新聞に載ったことにより、広島市におられた「松の実の殻割り機」の特許所有者であり、「松の種子技術開発研究会」会長をされていた吉原将純氏と

出会うことになった。松かさの松の実の殻のリグニン配糖体の研究を同時に進めることになった。その時、松の実の殻の抽出液を調製していたのが同じ広島県福山市にある丸善製薬株式会社研究所の山本正次先生であった。

城西大学を軸とした人脈形成

1990年、ギリシャのマラソンで開催された第3回 Anticancer Research 会議におけるシンポジウムに招待された。ランチタイムに本橋登先生御一家と同席することができた。明海大学に赴任してからも、隣り合わせの城西大学の薬学部と理学部に本橋先生の共同研究者（栗原先生、河瀬先生、白瀧先生、若林先生）がおられたため、その先生方とも現在に至るまで共同研究を継続している。河瀬先生のお知り合いのジモック名誉教授がサスカチュワン大学におられ、ジモック教授のお知り合いのガル教授がアルトゥルク大学に、カルキ教授がインドバンガロール市にある KLE 大学におられることから、両先生とも共同研究を続けている。また、白瀧研究室に短期留学をされたリグニンの研究をされているセンメルヴェイス大学（ブタベスト）の Dr. Solyomváry とも2国間共同研究グラントを申請中である。



荒津氏との出会い

1997年、明海大学に赴任後まもなく、日本生薬研究所の荒津千明氏から松かさリグニンの商品化の話をしていただいた。非常勤講師をされていた高山史年先生から産学連携研究施設の設立のノウハウを教わった。1999年、宮田侑前理事長（現相談役）の格別なご配慮により、明海大学歯学部内に産学共同研究施設 Meikai Pharmaco-Medical Laboratory (MPL) の設置に至った。食品産業への実業化を目指した「歯科領域におけるポリフェノールの臨床的意義と応用に関する研究」からスタートした。

2. MPL の変遷

研究員は、理系大学院修士課程以上の修了者であり、明海大学教員資格委員会、教授会、理事会の審査を受け正式に採用されてきた。これまで、延べ 17 名の研究員が勤務している。①廣井美紀(1999), ②姜宜(‘01), ③橋本研(‘01~’02), ④中村千佳(‘02), ⑤Morshed SRM(‘03~’04), ⑥Chowdhury SA(‘04~’06), ⑦小林正樹(‘06~’07), ⑧不老美也子(‘07~’08), ⑨周麗(‘08~’09), ⑩河野みち代(‘09~’10), ⑪May Maw Thet(‘09~’10), ⑫友村美根子(‘09~現在), ⑬松田友彦(‘10~’12), ⑭岩本祥子(‘11~’12), ⑮大越絵実加(‘13~’15), ⑯生宏(‘15~’16), ⑰増田宜子(‘16~現在)

企業から提供された研究費の全ては、学内の経理課で管理され、毎年、成果報告書を理事長宛に提出してきた。獲得した研究費の内訳：奨学寄附金と委託研究費の総計は、71,770,000 円である。

受入年度	寄附先、委託研究申請者	金額							
1998	医療法人 一条会	3,000,000							
1999	ティーピーアイ(株)	7,200,000							
2000	エーザイ(株)	1,500,000							(株)日本生薬研究所は下記年度にまたがり総額200万円の入金
2001	医療法人 一条会	3,000,000		2002年度	600,000				
2002	波多野 一	2,400,000		2003年度	900,000				
	(株)日本生薬研究所	3,600,000	※	2004年度	200,000				
	エーザイ(株)	1,000,000		2005年度	300,000				
2003	中野 健介	360,000		計	2,000,000				
	安本 英司	360,000							
	竹川 文弘	360,000							
	中谷地 徹	360,000							
2004	医療法人 一条会	3,000,000							
2005	(株)グリーンクロス・コア	1,500,000							
	(株)中村カイロ協会	700,000							
	(株)中村カイロ協会	3,000,000							
	エーザイ(株)	1,000,000							
2006	(株)ロッテ 中央研究所	1,100,000	委託研究						
2007	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	医療法人 一条会	2,000,000							
2008	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	ポーラ化成工業(株)	500,000							
	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	医療法人 一条会	1,000,000							
	(株)ロッテ 中央研究所	1,980,000	委託研究						
2009	(株)ヒューマラボ	2,000,000							
	(株)ヒューマラボ	1,000,000	委託研究						
2010	医療法人 一条会	1,000,000							
	ポーラ化成工業(株)	450,000							
	(株)ヒューマラボ	2,000,000							
	(株)ヒューマラボ	1,000,000	委託研究						
2011	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	医療法人 一条会	1,000,000							
2012	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	丸善製薬(株)	2,000,000							
	(株)佐藤園	500,000							
2013	日本三晶製薬(株)	1,100,000							
	丸善製薬(株)	2,000,000							
	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	(株)佐藤園	500,000							
2014	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	丸善製薬(株)	2,000,000							
	(株)佐藤園	500,000							
2015	(株)アピカ・コーポレーション	300,000							
	(株)大和生物研究所	1,500,000							
	丸善製薬(株)	2,000,000							
	計	71,770,000							

3. 産学連携による研究成果

3.1 TPI(株)から(株)日本生薬研究所へ (研究代表: 荒津千明)

- リグニン配糖体の卓越した抗 HIV 作用:

リグニン配糖体は、ポリフェノールの中では、最大の抗HIV活性を示す。

	Anti-HIV activity (SI)		Anti-HIV activity (SI)
Lignin-carbohydrate complex		Flavonoids (MW: 84-648)(n=92)	1.5±1.9
Pine cone of <i>Pinus parviflora</i> Sieb. et Zucc	14	Epigallocatechin gallate	<1
Pine cone of <i>Pinus elliottii</i> var. <i>elliottii</i>	28	Gallic acid	<1
Pine seed shell of <i>Pinus parviflora</i> Sieb. et Zucc	12	Luteolin 6-C-β-D-glucoside	>2
Bark of <i>Erythroxylum catuaba</i> Arr. Cam.	43	Luteolin 7-O-β-D-glucoside	7
Husk of cacao beans of <i>Theobroma</i>	311	Luteolin 6-C-α-D-glucoside	>7
Mass of cacao beans of <i>Theobroma</i>	46	Tricin	24
<i>Lentinus edodes</i> mycelia extract (L·E·M)	94	Chlorophyllin	5
Precipitating fiber fraction of mulberry juice	7	Synthetic compounds	
Alkaline extract of leaves of <i>Sasa senanensis</i> Rehder	86	(E)-3-(4-Hydroxystyryl)-6-methoxy-4H-chromen-4-one	<1
Dehydrogenation polymers of phenylpropanoids (n=23)	105	(E)-3-(4-Chlorostyryl)-7-methoxy-2H-chromene	<1
Nano-ligno (LCC treated with Fe ²⁺)	49-150	Alkaline extract vs hot-water extract	
Chemically modified glucans		Green tea leaves Hot water extraction	<0.022
Neutral polysaccharides of pine cone of <i>P. parviflora</i> Sieb. et Zucc	1	Alkaline extraction	3
Uronic acid-containing polysaccharides of pine cone	1	Oolong tea leaves Hot waer extraction	<0.033
<i>N,N</i> -Dimethylaminoethyl paramylon (substituion ratio: 5%)	<1	Alkaline extraction	13
<i>N,N</i> -Diethylaminoethyl paramylon (substitution ratio: 10%)	<1	Orange flower Hot water extraction	<0.5
2-Hydroxy-3-trimethylammonioethyl paramylon chloride	<1	Alkaline extraction	>15
Sodium paramylon sulfate (substitution ratio: 4%)	>274	Licorice root Hot water extraction	4
Dimethylaminoethyl curdian (substitution ratio: 5%)	<1	Alkaline extraction	42
PSK (protein-bound polysaccharide)	1	Kampo medicines (n=10)	1.0±0.0
Lower molecular weight polyphenols		Constituent plant extracts of Kampo medicines(n=25)	1.3±0.8
Hydrolyzable tannins (monomer)(MW: 484-1255)(n=21)	1.8±2.8	Positive Controls	
Hydrolyzable tannins (dimer)(MW: 1571-2282)(n=39)	2.3±3.2	Dextran sulfate (molecular mass, 5 kDa)	2956
Hydrolyzable tannins (trimer)(MW: 2354-2658)(n=4)	3.4±3.7	Curdlan sulfate (molecular mass, 79 kDa)	11718
Hydrolyzable tannins (tetramer)(MW: 3138-3745)(n=3)	7.3±6.5	Azidothymidine	23261
Condensed tannins (MW: 290-1764)(n=8)	1.1±0.4	2',3'-Dideoxycytidine (ddC)	2974

しかし、リグニン配糖体、タンニン、フラボノイドの抗腫瘍活性は低い。

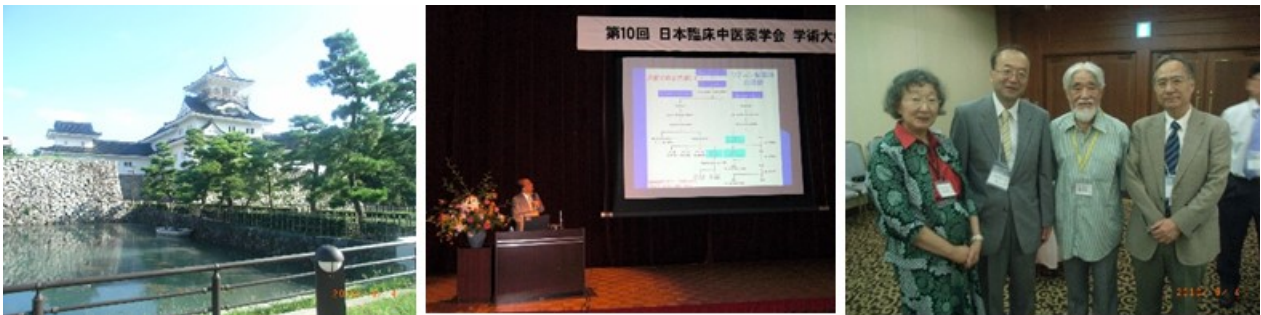
Compounds (n: number of compounds)	Tumor-specificity (TS)	Compounds (n: number of compounds)	Tumor-specificity (TS)
Lignin-carbohydrate complexes		Other compounds	
derived from pine cones (n=4)	2.7±1.1 (1.7-4.1)	Curcumin	1.7
Flavonoids		Chlorogenic acid	1.7
Flavones, flavonols (n=36)	1.2±0.6 (0.3-3.2)	Vitamin C	2.5
Flavonoids (n=31)	3.2±4.0 (0.8-31.7)	Vitamin K-derivatives (n=3)	1.9±0.2 (1.7-2.0)
Isoprenylflavonoids (n=22)	2.1±0.4 (1.6-3.0)	Prenyl alcohols (n=5)	1.3±0.3 (1.0-1.8)
2-Arylbenzofurans (n=6)	1.2±0.2 (1.0-1.5)	Coumarins (n=21)	1.8±0.9 (1.0-4.1)
Benzophenones (n=5)	1.7±0.4 (1.2-2.3)	Hydroxylated coumarins (n=23)	2.4±3.0 (1.0-11.0)
Xanthones (n=9)	1.2±0.3 (1-1.7)	Azulenes (n=27)	1.7±1.0 (0.8-5.7)
Anthraquinones (n=13)	3.8±4.9 (1.0-18.6)	Trihaloazulenes (n=26)	6.5±10.7 (1.3-44.1)
Phenylbutanone glycosides (n=2)	2.4 (1.5-3.3)	Trihaloazulenes (n=20)	1.7±0.6 (1.0-3.5)
Stilbene glucosides (n=9)	2.4±0.8 (1.0-4.7)	Water-soluble azulenes (n=8)	2.3±0.6 (1.4-3.5)
Naphthalene glucosides (n=2)	1.3 (1.1-1.4)	Tropolones (n=27)	2.6±1.8 (1.0-9.9)
Luteolin glucosides (n=3)	1	Benzobicyclohept[e]1,4]oxazine and 2-aminotropones (n=20)	2.3±1.0 (1.2-4.4)
Tricin, morin, quercetin, kaempferol	1.5±0.6 (1-2.2)	Benzocycloheptoxazines (n=26)	3.6±3.1 (0.8-12.5)
Isoliquiritigenin, datsicetin, galangin	2.0±1.7 (1-4)	1,4-Dehydropyridine derivatives (n=41)	1.6±0.8
Resveratrol, daidzein, genistein	2.1±0.9 (1.1-2.9)	3,5-Dibenzoyl-1,4-dihydropyridines (n=2)	>43.0 (>33->53)
Tannin-related compounds		2-Aminomethylene-3(2H)-benzofuranone	2.1±1.7 (0.9-9.1)
Gallic acid, catechin	1.0-1.1	Benzothiepins (n=11)	2.4±1.6 (0.6-5.4)
Epigallocatechin gallate (EGCG)	4.1	5-Benzoylimidazoles (n=4)	2.4±1.1 (0.9-3.5)
Procyanidins (n=6)	4.8±2.3 (1.0-7.4)	4-Trifluoromethylimidazoles (n=14)	1.7±1.0 (1.0-4.3)
Hydrolyzable tannins (monomer) (n=7)	1.5±0.5 (1.0-2.5)	3-Formylchromones (n=16)	2.5±1.3 (1.0-5.9)
Hydrolyzable tannins (oligomers)(n=3)	1.4±0.2 (1.2-1.5)	Phenoxazines (n=24)	1.7±1.1 (1.0-4.8)
Large circular ellagitannins (n=4)	4.4±2.7 (2.3-8.2)	Berberines (n=2)	3.8 (3.6-4.0)
Terpenoids and saponins		Sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate (SBA)	2
Triterpenes (n=18)	1.2±0.7 (0.7-2.1)	Benzaldehyde	8.8
Triterpene glycosides (n=31)	1.2±0.5 (1.0-1.8)	Naphthal[2,3-b]furan-4,9-diones (n=36)	3.5±6.7 (0.3-36.9)
Cycloartane glycosides (n=7)	1.1±0.2 (0.9-1.4)	2-Styrylchromones (n=6)	7.3±6.1 (1.1-17.4)
Furostaol glycosides (n=17)	2.5±4.1 (0.4-17.0)	3-Styrylchromones (n=15)	14.9±18.8 (1.6-69.0)
Ketones		Local anesthetics (n=7)	1.4±0.42 (1.1-2.2)
α,β-Unsaturated ketones (n=26)	1.2±0.3 (0.6-1.9)	Nocobactins (bacterial products) (n=2)	62.0 (43.9-80.0)
α,β-Unsaturated ketones with ring structure (n=4)	>229.0	Anticancer drugs	
α-Hydroxyketones (n=8)	5.7±6.0 (1.0-17.6)	Anthracyclines (n=4)	181±100 (47-259)
β-Diketones (n=22)	1.8±1.4 (0.3-6.3)	Mitomycin C	>29
Trifluoromethylketones (n=6)	2.6±1.6 (1-4.5)	Bleomycin, peplomycin	>3.8±0.2
Azulenequinones (n=27)	2.6±2.3 (1.0-10.2)	5-FU	>66
		Melphalan	11.1
		Docetaxel	>128
		Camptothecin	2961
		<i>Camptotheca acuminata</i> leaf extract	88.3
		Poly-herbal formula	839

- リグニン配糖体とビタミンCを含む錠剤の抗ヘルペスウイルス活性：姉妹校メキシコ州立自治大学の Dr. López BSG の研究室にて遂行された。五葉松松かさ由来リグニン配糖体とビタミンCを含む錠剤を、症状が現れる 48 以内に投与すると HSV-1 に特徴的な病変は観察されなかった。投与時期を遅らせ場合には、短期間の病変が観察されたが、症状は改善された。

Hiroshi Sakagami, Unique biological activities of high molecular-weight polyphenols: possible application for oral health. INSA Platinum Jubilee International Symposium, Pune, India. November, 2009



坂上 宏「リグニン配糖体の機能：植物分布、抗ウイルス作用、免疫担当細胞に対する作用」第 10 回日本臨床中医薬学会学術大会（於：高志会館）シンポジウム 2 September 2010



- 1 **Sakagami H**, Takeda K, Makino Y and Konno K: Partial purification of novel differentiation-inducing substance(s) from hot water extract of Japanese pine cone. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 77: 59-64, 1986.
- 2 **Sakagami H**, Ikeda M, Unten S, Takeda K, Murayama J, Hamada A, Kimura K, Komatsu N and Konno K: Antitumor activity of polysaccharide fractions from pine cone extract of *Pinus parviflora* Sieb. et Zucc. *Anticancer Res* 7: 1153-1160, 1987.
- 3 Satoh K, Ida Y, Ishihara M and **Sakagami H**: Interaction between sodium ascorbate and polyphenols. *Anticancer Res* 19: 4177-4186, 1999.
- 4 Kobayashi N, Unten S, Kakuta H, Komatsu N, Fujimaki M, Satoh K, **Aratsu C**, Nakashima H, Kikuchi H, Ochiai K and **Sakagami H**: Diverse biological activities of healthy foods. *In Vivo* 15: 17-24, 2001.
- 5 Jiang Y, Satoh K, **Aratsu C**, Komatsu N, Fujimaki M, Nakashima H, Kanamoto T and Sakagami H: Diverse biological activity of polycaphenol. *In Vivo* 15: 145-150, 2001.
- 6 Jiang Y, satoh K, **Aratsu C**, Kobayashi N, Unten S, Kakuta H, Kikuchi H, Nishikawa H, Ochiai K and **Sakagami H**: Combination effect of lignin F and natural products. *Anticancer Res* 21: 965-970, 2001.
- 7 坂上宏：松かさリグニンの薬理作用、*New Food Industry* 46(9): 43-53, 2004.
- 8 **Sakagami H**, Chowdhury SA, Suzuki F, Hashimoto K, Hatano H, Takekawa H, Ishihara M, Kikuchi H, Nishikawa H, Taniguchi S, Ito H, Hatano T, Yoshida T, Fukai T, Shirataki Y, Kawase M, Watanabe K, Mimaki Y, Itoh K, Horiuchi A, Chai W, Horiuchi A and Motohashi N: Tumor-specific cytotoxic activity of polyphenols, terpenoids, ketones and other synthetic compounds. *Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action*, ed., Motohashi, Research Signpost, Lerala, India, pp133-176, May, 2005.
- 9 **Sakagami H**, Hashimoto K, Suzuki S, Ogiwara T, Satoh K, Ito H, Hatano T, Yoshida T and Fujisawa S: Molecular requirement of lignin for expression of unique biological activity. *Phytochemistry* 66 (17): 2107-2119, 2005.
- 10 坂上宏：松かさリグニンの安全性、*New Food Industry* 47 (3): 55-62, 2005

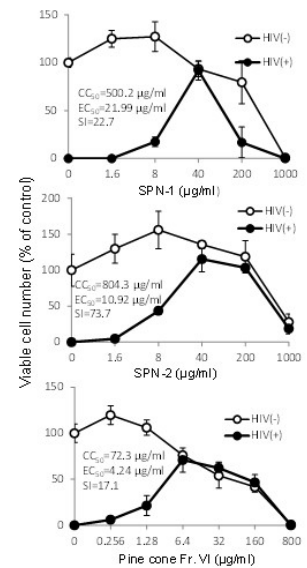
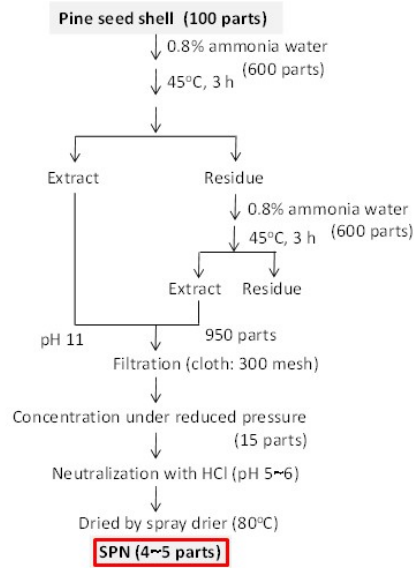
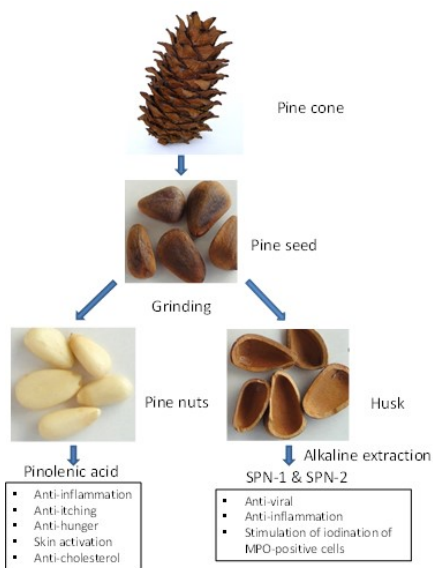
- 11 坂上宏：松かさエキス、食品機能素材 III、シーエムシー出版、pp224-227, 2005.
- 12 坂上宏：腫瘍選択性の高い物質の探索：アポトーシス誘導活性との相関、日薬理誌 127: 322-328, 2006
- 13 坂上宏：替医療としての松かさリグニン配糖体の機能性、New Food Industry 48 (8), 23-32, 2006.
- 14 López BSG, Yamamoto M, Utsumi K, **Aratsu C** and **Sakagami H**: Clinical pilot study of lignin-ascorbic acid combination treatment of herpes simplex virus. *In Vivo* 23: 1011-1016, 2009
- 15 **Sakagami H**, Kushida T, Oizumi T, Nakashima H and Makino T: Distribution of lignin carbohydrate complex in plant kingdom and its functionality as alternative medicine. *Pharmacology & Therapeutics* 128: 91-105, 2010.
- 16 Kushida T, Makino T, Tomomura M, Tomomura A and **Sakagami H**: Enhancement of dectin-2 gene expression by lignin-carbohydrate complex from *Lendinus edodes* extract (LEM) in mouse macrophage-like cell line. *Anticancer Res* 31: 1241-1248, 2011.
- 17 坂上宏：代替医療としてのリグニン配糖体の機能性－漢方における分子的会合の意義、日本歯科東洋医学会誌 30:32-39, 2011.
- 18 López BSG, Yamamoto M and **Sakagami H**: Chapter 9. Treatment of herpes simplex virus with lignin-carbohydrate complex tablet, an alternative therapeutic formula. In: *Antiviral Drugs – Aspects of Clinical Use and Recent Advances*, edited by Patrick Arbuthnot, ISBN 978-953-51-0256-4, pp171-194, 2012 March.
- 19 **Sakagami H**, Kushida T, Makino T, Hatano T, Shirataki Y, Matsuta T, Matsuo Y and Mimaki Y: Chapter 13. Functional analysis of natural polyphenols and saponins as alternative medicines. In: *A Compendium of Essays on Alternative Therapy*, edited by Arup Bhattacharya ISBN 978-953-307-863-2, pp269-302, InTech, January, 2012
- 20 坂上宏、第 8 章ポリフェノール類の抗腫瘍作用－in vitro 評価法を用いた網羅的検証、ポリフェノール：機能性成分研究開発の最新動向（監修：波多野力、下田博司）、シーエムシー出版、pp73-81, 2016
- 21 **Sakagami H**, Sheng H, Yasui T, Fukuchi K, Oizumi T, Ohno H, Yamamoto M, Fukuda T, Kotohda K, Yoshida H, Kanamoto Terakubo S and Nakashima H: Therapeutic potential of solubilized nanolignin against oral diseases, submitted for the publication in *THERAPEUTIC MEDICINE Volume 1: Nanostructures for Oral Medicicne* (published by Elsevier)(March, in press, 2017).

3.2 日本三晶製薬(株) (研究代表：吉原将純、吉原正晶)

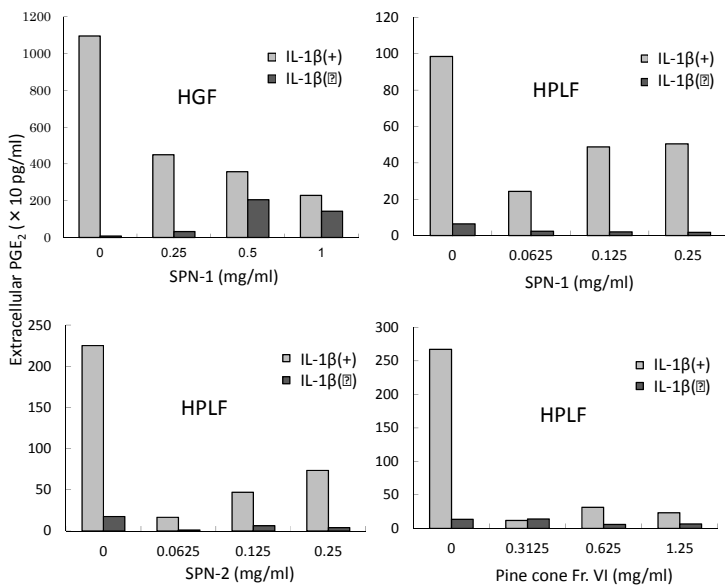
<松の実の殻>

「五葉松」は、モンゴル、ロシア、中国および韓国北部に広がる標高が高く、極寒の地に自生している生命力の強い植物である。1cm ほどの種子は 20～30m にも成長し約 15 年で松ぼっくりをつける。20～30cm にもなる大きな松ぼっくり 1 つに、約 150 個の種子がつく。三晶製薬株式会社では、取れたての新鮮な種子をそのままを輸入し、日本国内で加工している。五葉松の種子は、硬い殻と白い実に分けられ、殻からはエキスを、実からはオイルを抽出している。

- 種子の殻のアルカリ抽出液 (SPN-1 及び SPN-2) (スパン) SPN-1、SPN-2 の薬理作用：SPN 移植マウスにおける抗腫瘍及び抗菌作用、試験管内における抗ウイルス、抗炎症、ミエロペルオキシダーゼ陽性細胞のヨード化の促進作用を示した。しかし、ラジカル消去や紫外線細胞防護効果は弱く、CYP3A4 阻害活性は比較的強かった。これらの SPN の特徴は、口腔内ウイルス性疾患の治療、歯科用薬剤との作用増強などへの応用の可能性を示唆する。
- SPN-1、SPN-2 の卓越した抗 HIV 活性：SPN-1 および SPN-2 の抗 HIV 活性(SI=23, 74) は、他の植物由来のリグニン配糖体画分 (SI=7~311)とほぼ同等であり、ルテオリン配糖体(SI=2~7)、トリシン(SI=24)、置換基導入グルカン(SI<1)、タンニン類(SI=1-11)、フラボノイド類(SI<1)、没食子酸(SI<1)、(-)-epigallocatechin 3-O-gallate (EGCG)(SI<1)、クルクミン(SI<1)、クロロフィリン(SI=5)、漢方製剤(SI<1)およびその構成植物抽出液 (SI=1.3)よりも高かった。アルカリ抽出は、効率良く抗 HIV 物質を抽出できるものである。



- **SPN-1、SPN-2 の抗炎症作用**：SPN-1 および SPN-2 は、炎症を起こした歯肉線維芽細胞および歯根膜線維芽細胞が産生する PGE₂ の産生を強く抑制した。また、ミエロペルオキシダーゼ陽性細胞におけるヨード化を促進するので、抗菌活性も期待できる。これらの結果を総合して考えると、SPN-1 および PSN-2 は、口内炎や扁平苔癬などのウイルスあるいは細菌性の疾患に有効である可能性が考えられる。



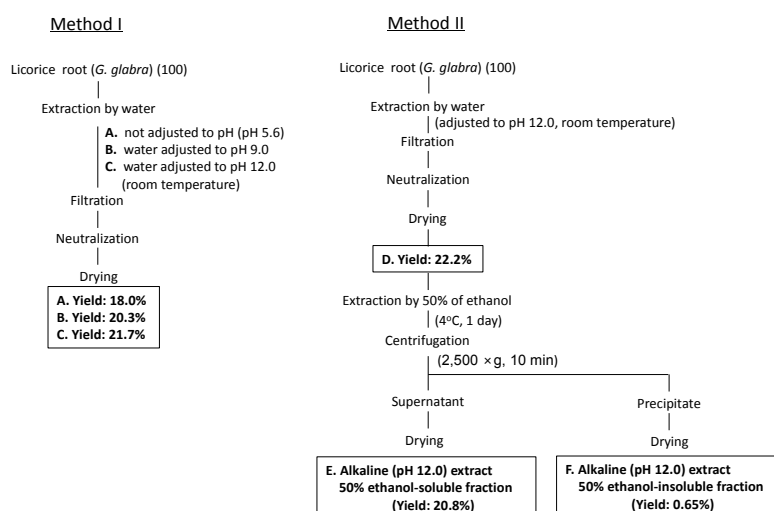
- 1 Mukoyama A, Ushijima H, Unten S, Nishimura S, **Yoshihara M** and **Sakagami H**: Effect of pine seed shell extract on rotavirus and enterovirus infections. *Lett Appl Microbiol* 13: 109-111, 1991.
- 2 **Sakagami H**, **Yoshihara M**, Fujimaki M, Wada C, Komatsu N, Nakashima H, Murakami T and Yamamoto N: Effect of pine seed shell extract on microbial and viral infection. *In Vivo* 6: 13-16, 1992.
- 3 **Sakagami H**, Kashimata M, Toguchi M, Satoh K, Odanaka Y, Ida Y, Premanathan M, Arakaki R, Kathiresan K, Nakashima H, Komatsu N, Fujimaki M and **Yoshihara M**: Radical modulation activity of lignins from a mangrove plant, *Ceriops decandra* (Griff.) Ding Hou. *In Vivo* 12: 327-332, 1998.
- 4 坂上 宏、佐藤和恵、加藤崇雄、下山哲夫、金本大成、寺久保繁美、中島秀喜、須永克佳、津田 整、牧 純、**吉原正晶**：松の実殻アルカリ抽出液(SPN)の生物活性と今後の展望、*New Food Industry* 57 (1), 19-26, 2015

3.3 丸善製薬(株) (研究代表：山本正次)

<各種植物からのリグニン配糖体の調製、甘草フラボノイド>

- 甘草由来フラボノイドの腫瘍選択性：甘草由来の5種のフラボノン誘導体と5種のカルコン誘導体のヒト口腔扁平上皮癌細胞(OSCC)およびヒト口腔正常細胞(歯肉線維芽細胞、歯髓細胞、歯根膜線維芽細胞)に対する傷害性、そして、腫瘍選択性と構造との相関をQSARを用いて検討した。その結果、細胞障害性とlog Pあるいはhydrophobic volumeとの間に良い相関を見出した。また、腫瘍選択性とsolvation energy, dipole momentとの間に良い相関を見出した。
- 甘草アルカリ抽出液の卓越した抗HIV活性：甘草根の熱水抽出液とアルカリ抽出液の種々の薬理活性を検討した。アルカリ抽出液の方が、熱水抽出液よりも高い収率を与えた。アルカリ抽出液の方が、高い抗HIV活性と抗菌活性を示した。抗HIV活性は、アルカリ抽出液の約3%を占める高分子画分に濃縮されたが、抗菌活性はグリチルリチン酸、フラバノン、カルコンに富む低分子画分から回収された。CYP3A4阻害活性とラジカル消去活性については、アルカリ抽出、熱水抽出で差はなかった。

アルカリ抽出は、熱水抽出よりも効率よく抗HIV物質を回収できる。

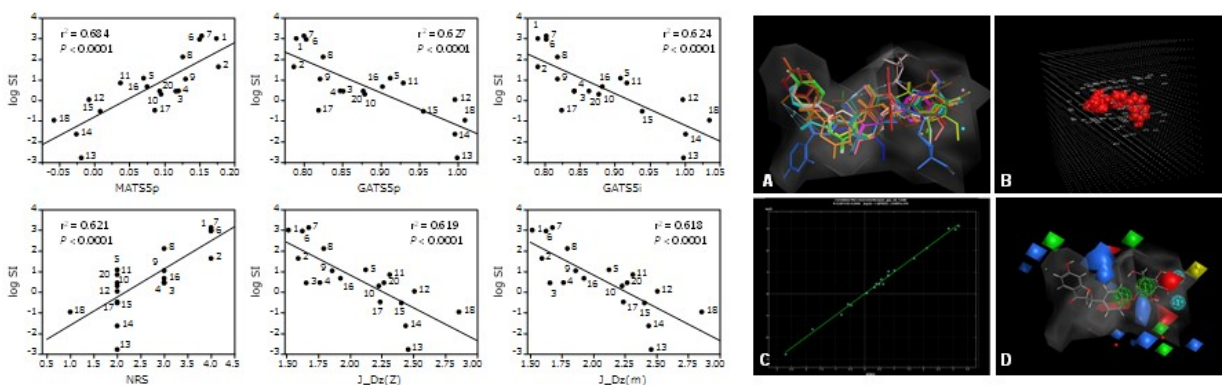


	Anti-HIV activity		
	CC ₅₀ (µg/ml)	EC ₅₀ (µg/ml)	SI
Exp. I			
Water extraction	749	195	4
Alkaline (pH 9.0) extraction	>1000	73	>14
Alkaline (pH 12.0) extraction	>1000	63	>16
Dextran sulfate	>1000	0.09	>10668
Curdlan sulfate	>1000	0.12	>8235
Azidothymidine (µM)	229	0.012	19778
2',3'-Dideoxycytidine µM	1886	0.55	3431
Exp. II			
Alkaline (pH 12.0) extraction	977	23.4	42
50% ethanol-soluble fraction	>1000	65.3	>15
50% ethanol-insoluble fraction	571	5.01	114
Dextran sulfate	812	0.4	2048
Curdlan sulfate	>1000	0.14	7318
Azidothymidine (µM)	230	0.012	18920
2',3'-Dideoxycytidine µM	1975	0.62	3174

- 甘草フラボノイドの腫瘍選択性の構造活性相関：10種の甘草フラボノイドの細胞傷害活性、腫瘍選択性と種々の化学構造との相関を解析した。Licurazidとisoliquiritigeninは、腫瘍細胞に対して最大の障害性を示し、liquiritin, isoliquiritinとlicurazidは最大の腫瘍選択性を示した。Chalcone類は、flavanone類よりも細胞傷害性と腫瘍選択性が高かった。分子中の糖の数は、細胞傷害活性と幾分負の相関を示したが、腫瘍選択性とは示さなかった。3次元構造、分子の体積、フェノール性水酸基の数は、細胞傷害活性と有意な相関を示したが、腫瘍選択性とは示さなかった。これに対して溶媒和エネルギーは、細胞傷害活性よりは腫瘍選択性と高い相関を示した。
- 甘草フラボノイドの抗HSV活性の構造活性相関：他の被検化合物と比較して、甘草含有成分には極めて高いSI値を示す化合物を認めた。特に、liquiritin apioside, isoliquiritin apioside, およびlicurazidはSI値が400以上を示す優れた抗ヘルペスウイルス活性を示した。QSAR解析の結果、甘草含有成分を含む19種類のフラボノイドの

抗 HSV 活性 (SI 値) は、分子の極性、イオン化ポテンシャル、分子サイズおよび環構造数に関連する記述子[MATS5p, GATS5p, GATS5i, NRS, J_Dz(Z), J_Dz(m)]と良好な相関を示すことが判明した ($r^2 > 0.6$, $P < 0.0001$)。この結果は、これらの化合物の抗ヘルペスウイルス活性が構造的なカテゴリーを超越した構造的・物理化学的特徴に依存することを示唆している。

各化合物につき一重結合を回転させ、活性発現に重要な構造的特徴 (ファーマコフォア) が重複するように重ね合わせ(A)、全ての化合物につき同様な解析を行い炭素原子を模した格子点を空間上に多数配置した直方体の中に挿入し(B)、多変量解析により予測モデルを構築した(C)。3D-QSAR 解析の結果得られた、ファーマコフォアおよび各種相互作用形式を描画する (D)。緑色は芳香環などによるファンデルワールス相互作用がタンパク質ポケット内における化合物の安定化に寄与していると考えられる部分を示している。一方、青および赤色部分では、各々正および負の正電荷が好まれる。これらの特徴を考慮し、適切な官能基を導入することにより、対象とする生理活性により大きな影響を及ぼす分子の構築が可能であると考えられる。もしかしたら、フラボノイド類の標的は一種類ではないだろうか？



左図 : 19 種類のフラボノイド類の化学記述子と抗 HSV 活性(log SI)との相関。1, Liquiritin apioside; 2, liquiritin 7-aposylglucose; 3, liquiritin; 4, neoliquiritin; 5, liquiritigenin; 6, isoliquiritin apioside; 7, lucurzid; 8, isoliquiritin; 9, neoisoliquiritin; 10, isoliquiritigenin; 11, tricetin; 12, 3,3',4',5,6,7,8-heptamethoxyflavone; 13, nobiletin; 14, tangeretin; 15, sudachitin; 16, epigallocatechin gallate; 17, chlorogenic acid; 18, coumaric acid; 20, resveratrol. 右図 : 3D-QSAR 解析による SI 値予測モデルの構築と相互作用形式

1. **Sakagami H.** Satoh K, Fukamachi H, Ikarashi T, Shimizu A, Yano K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Hasegawa H, Nomura A, Utsumi K, **Yamamoto M**, Maeda Y and Osawa K: Anti-HIV and vitamin C-synergized radical scavenging activity of cacao husk lignin fractions. *In Vivo* 22: 327-332, 2008.
2. 坂上 宏、植木淳一、島田亜希、小野真那巳、菅藤歌織、若林英嗣、南部俊之、嶋田 淳、牧 純、山本正次、北嶋まどか、大泉浩史、大泉高明、牧野 徹: 抗酸化剤および植物抽出液の紫外線に対する細胞保護作用、*New Food Industry* 53: 11-19, 2011
3. López BSG, **Yamamoto M**, **Utsumi K**, Aratsu C and **Sakagami H**: Clinical pilot study of lignin-ascorbic acid combination treatment of herpes simplex virus. *In Vivo* 23: 1011-1016, 2009
4. López BSG, **Yamamoto M** and **Sakagami H**: Chapter 9. Treatment of herpes simplex virus with lignin-carbohydrate complex tablet, an alternative therapeutic formula. In: *Antiviral Drugs – Aspects of Clinical Use and Recent Advances*, edited by Patrick Arbuthnot, ISBN 978-953-51-0256-4, pp171-194, 2012 March.
5. Nanbu T, Shimada J, Kobayashi M, Hirano K, Koh T, Machino M, Ohno H, **Yamamoto M** and **Sakagami H**: Anti-UV activity of lignin-carbohydrate complex and related compounds. *In Vivo* 27, 133-140, 2013.
6. **Ohno H**, **Araho D**, Uesawa Y, Kagaya H, Ishihara M, **Sakagami H** and **Yamamoto M**: Evaluation of cytotoxicity and tumor-specificity of licorice flavonoids based on chemical structures. *Anticancer Res* 33: 3061-3068, 2013.
7. **Ohno H**, **Miyoshi S**, **Araho D**, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Tsuda T, Sunaga K, Amano S,

Ohkoshi E, **Sakagami H**, Satoh K and **Yamamoto M**: Efficient utilization of licorice root by alkaline extraction. *In Vivo* 28, 785-794, 2014.

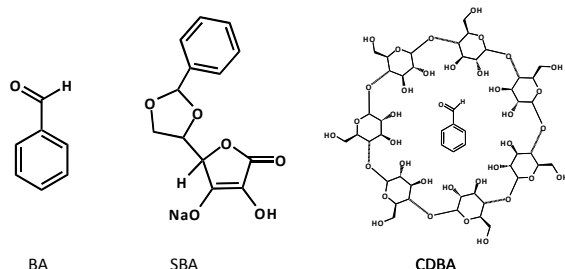
8. Fukuchi K, Okudaira N, Adachi K, Odai-Ide R, Watanabe S, **Ohno H**, **Yamamoto M**, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Uesawa Y, Kagaya H and **Sakagami H**: Antiviral and antitumor activity of licorice root extracts. *In Vivo* 30(6):777-785, 2016. PMID: 27815461
9. **Sakagami H**, Kato T, Fukuchi K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, **Ohno H** and **Yamamoto M**: Applicability of licorice extracts for treatment of oral diseases, evaluated by simplified in vitro assay systems with oral cells. "Research of Licorice in the Past, present and Future - Preparation of Various Bioactive Extracts as Alternative Medicines" (Ed. Sakagami, Intech, , ISBN 978-953-51-5195-1. In press (February, 2017)
10. 植沢芳広、福地邦彦、**大野裕和**、**山本正次**、加賀谷肇、坂上宏：甘草フラボノイドの抗ヘルペスウイルス活性は、構造的・物理化学的特徴に依存する（解説書）、*New Food Industry* 59 (3), in press, 2017.

3.4 医療法人 一条会（研究代表：東風睦之院長）：

ベンズアルデヒド誘導体

東風は、旧約聖書に記載されているイチジクの癌に対する効能に着目し、イチジクの揮発性画分より抗腫瘍成分のベンズアルデヒドを単離した。ベンズアルデヒドは脂溶性であり、臨床応用を目指して、 β -cyclodextrin benzaldehyde inclusion compound (CDBA)、5,6-benzylidene-L-ascorbate (SBA)、4, 6-O-benzilidene-D-glucopyranose (BG)などの水溶性誘導体が開発された。

- **SBA の抗腫瘍活性**：SBA は、肺がん患者への点滴投与により、顕著な腫瘍退縮効果を、ラット誘発肝癌においては、顕著な抗腫瘍活性を示した。ヒト口腔正常細胞（歯肉線維芽細胞、歯髓細胞、歯根膜線維芽細胞）に比較し、ヒト口腔扁平上皮癌細胞を、より選択的に傷害した。これらの細胞には、アポトーシスよりも、壊死様の細胞死が誘導された。今回、口腔癌の治療に用いられている 5-FU は、SBA の細胞傷害活性を相乗的に増強したが、ドキソルビシン、シスプラチン、SN-38（イリノテカンの代謝産物）は増強効果を示さなかった。
- **SBA 関連化合物の腫瘍選択性**：ベンズアルデヒド(腫瘍選択係数 TS=8-20)は、sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate (SBA)(TS=2)や、そのシクロデキステリン包接化合物(CDBA)(TS=2)に比した高い腫瘍選択的細胞傷害活性を示した。SBA や包接化合物は、ヌクレオソーム単位の DNA の断片化やカスパーゼの活性を誘導せず、破壊されたオルガネラの貪食が観察される二次リソソームの形成を促進したのでオートファジーの誘導の可能性が示唆された。



BAは、SBAやCDBAよりも高い腫瘍選択性を示した。

	CC ₅₀ (mM)			
	SBA (48 h)	CDBA (48 h)	BA (48 h)	BA (24 h)
Human normal oral cells				
HGF	3.9 ± 1.4 (n=4)	2.3 ± 0.91 (n=5)	18.8 ± 0.1 (n=3)	28.4 ± 0.7 (n=4)
HPC	4.6 ± 1.5 (n=5)	2.5 ± 0.60 (n=5)	16.5 ± 2.6 (n=3)	19.3 ± 2.2 (n=4)
HPLF	5.9 ± 2.4 (n=5)	1.6 ± 0.52 (n=5)	20.3 ± 5.9 (n=3)	19.7 ± 5.6 (n=3)
	Mean = 4.8	Mean = 2.1	Mean = 19	Mean = 23
Human oral squamous cell carcinoma				
HSC-2	2.1 ± 0.8 (n=5)	0.67 ± 0.35 (n=5)	0.54 ± 0.16 (n=3)	1.8 ± 0.6 (n=4)
HSC-3	3.1 ± 2.1 (n=4)	1.1 ± 0.41 (n=4)	4.5 ± 3.8 (n=3)	0.9 ± 0.2 (n=3)
HSC-4	1.8 ± 1.8 (n=5)	0.83 ± 0.35 (n=5)	1.2 ± 0.7 (n=3)	7.6 ± 2.4 (n=4)
	Mean = 2.3	Mean = 0.87	Mean = 2.1	Mean = 3.4
Human glioblastoma				
T98G	5.5 ± 2.1 (n=3)	1.1 ± 0.38 (n=3)	1.4 ± 1.4 (n=3)	2.1 ± 1.3 (n=3)
	3.0 ± 2.8 (n=3)	2.0 ± 0.91 (n=3)	11.3 ± 11.3 (n=3)	13.5 ± 4.3 (n=3)
	Mean = 4.3	Mean = 1.6	Mean = 6.4	Mean = 7.8
Human myelogenous leukemia				
HL-60	2.0 ± 1.0 (n=5)	1.0 ± 0.35 (n=5)	0.53 ± 0.13 (n=3)	7.9 ± 1.8 (n=3)
ML-1	1.1 ± 0.43 (n=3)	0.52 ± 0.17 (n=3)	0.39 ± 0.17 (n=3)	11.5 ± 0.2 (n=3)
KG-1	1.0 ± 1.2 (n=3)	0.44 ± 0.24 (n=3)	0.52 ± 0.14 (n=3)	5.8 ± 0.3 (n=3)
	Mean = 1.4	Mean = 0.65	Mean = 0.43	Mean = 8.4
TS (Oral)	2.1	2.4	8.8	6.6
TS (Total)	1.9	2.2	7.4	3.5
	Ref. 14	Ref. 13		

Each value represents mean ± S.D. from 3-5 independent experiments.



米国イリノイ州サイオンの Cancer Treatment Centers of America で開催された”Creating the Future of Vitamin C in Cancer Therapy”(Organizer: Dr. Chrstopher M. Stephenson)に出席して、 June, 2005

- 1 **Sakagami H**, Asano K, Fukuchi K, Gomi K, Ota H, Kazama K, Tanuma S and **Kochi M**: Induction of tumor degeneration by sodium benzylideneascorbate. *Anticancer Res* 11: 1533-1538, 1991.
- 2 **Sakagami H**, Takeda M, Utsumi A, Fujinaga S, Tsunoda A, Yasuda N, Shibusawa M, Koike T, Ota H, Kazama K, Shiokawa D, Tanuma S and **Kochi M**: Effect of sodium benzylideneascorbate on chemically-induced tumors in rats. *Anticancer Res* 13: 65-72, 1993.
- 3 Tanuma S, Shiokawa D, Tanimoto Y, Igarashi A, Ikekita M, **Sakagami H**, Takeda M, Fukuda S and **Kochi M**: Benzylideneascorbate induces apoptosis in L929 tumor cells. *Biochem Biophys Res commun* 194: 29-35, 1993.
- 4 Satoh K, Ida Y, **Kochi M**, Tajima M, Kashimata M and **Sakagami H**: Effects of metals and antagonists on the radical intensity and cytotoxicity of ascorbates. *Anticancer Res* 17: 3355-3360, 1997.
- 5 Satoh K, Ida Y, Kimura S, Taguchi K, Numaguchi M, Gomi K, **Kochi M** and **Sakagami H**: Chelating effect of human serum proteins on metal-catalyzed ascorbate radical generation. *Anticancer Res* 17: 4377-4380, 1997.
- 6 **Sakagami H**, Satoh K and **Kochi M**: Comparative study of the antitumor action between sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate and sodium ascorbate (Minireview). *Anticancer Res* 17: 4451-4452, 1997.
- 7 Satoh K, Ida Y, Asano K, Hisamitsu T, Inagaki M, Sho S, **Kochi M**, Tanaka T and **Sakagami H**: Effect of physiological fluids on radical intensity of sodium ascorbate and sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate. *Anticancer Res* 17: 4457-4462, 1997.
- 8 Satoh K, **Sakagami H**, Yokoe I, **Kochi M** and Fujijsawa S: Interaction between eugenol-related compounds and radicals. *Anticancer Res* 18: 425-428, 1998.
- 9 Tajima M, Toguchi M, Kanda S, Kunii S, Hosaka M, Arakawa H, Maeda M, Satoh K, Asano K, **Kochi M** and **Sakagami H**: Role of hydrogen peroxide for cell death induction by sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate. *Anticancer Res* 18: 1697-1702, 1998.
- 10 **Sakagami H**, Hosaka M, Arakawa H, Maeda M, Satoh K, Ida Y, Asano K, Hisamitsu T, Takimoto M, Ota H, Inagaki M, Sasuga K, Sho S, Tanaka T, Utsumi N, Oi T and **Kochi M**: Role of hydrogen peroxide in antitumor activity induction by sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate. *Anticancer Res* 18: 2519-2524, 1998.

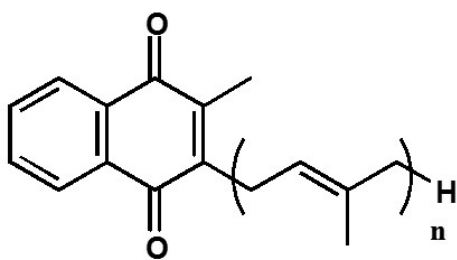
- 11 Satoh K, Ida Y, Kochi M and **Sakagami H**: Interaction between sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate and dopamine. *Anticancer Res* 18: 3565-3569, 1998.
- 12 **Sakagami H**, Satoh M, Yokote Y, Takano H, Takahama M, **Kochi M** and Akahane K: Amino acid utilization during cell growth and apoptosis. *Anticancer Res* 18: 4303-4306, 1998.
- 13 Iwasaka K, Koyama N, Nogaki A, Maruyama S, Tamura A, Takano H, Takahama M, **Kochi M**, Satoh K and **Sakagami H**: Role of hydrogen peroxide in cytotoxicity induction by ascorbates and other redox compounds. *Anticancer Res* 18: 4333-4337, 1998.
- 14 Asano K, Satoh K, Hosaka M, Arakawa H, Inagaki M, Hisamitsu T, Maeda M, **Kochi M** and **Sakagami H**: Production of hydrogen peroxide in cancerous tissue by intravenous administration of sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate. *Anticancer Res* 19: 229-236, 1999.
- 15 **Sakagami H**, Yokote Y, **Kochi M**, Hara E and Akahane K: Amino acid utilization during apoptosis in HL-60 cells. *Anticancer Res* 19: 329-332, 1999.
- 16 Koyama N, Satoh K, Ida Y, Hiroi M, Oi T, **Kochi M**, Yamamoto Y and **Sakagami H**: Interaction between sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate and gallic acid. *Anticancer Res* 19: 1159-1164, 1999.
- 17 **Sakagami H**, Kusama K, Toguchi M and **Kochi M**: Induction of non-apoptotic cell death by sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate in a human salivary gland tumor cell line. *Anticancer Res* 19: 4045-4048, 1999.
- 18 **Sakagami H**, Fujiwara E, Yokote Y, Akahane K, Asano K, **Kochi M**, Hara E and Shirahata A: Changes in intracellular concentration of amino acids and polyamine during apoptosis of HL-60 cells. *Anticancer Res* 20: 265-270, 2000.
- 19 Sakagami T, Satoh K, Ishihara M, **Sakagami H**, Takeda F, **Kochi M** and Takeda M: Effect of cobalt ion on radical intensity and cytotoxic activity of antioxidants. *Anticancer Res* 20: 3143-3150, 2000.
- 20 Asano K, Satoh K, **Kochi M**, Kusama K and **Sakagami H**: Tumor-specific action of sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate in *N*-nitrosodiethylamine-administered mouse model. *Anticancer Res* 21: 281-284, 2001.
- 21 Fujii H, Amano O, **Kochi M** and **Sakagami H**: Mitochondrial control of cell death induction by sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate. *Anticancer Res* 23: 1353-1356, 2003.
- 22 Liu Y, **Sakagami H**, Hashimoto K, Kikuchi H, Amano O, Ishihara M, Kanda Y, Kunii S, **Kochi M**, Zhang W and Yu G: Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by β -cyclodextrin benzaldehyde inclusion compound. *Anticancer Res* 28: 229-236, 2008.
- 23 Kishino K, Hashimoto K, Amano O, **Kochi M** and **Sakagami H**: Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate. *Anticancer Res* 28: 2577-2584, 2008.
- 24 Cheung FWK, Che CT, **Sakagami H**, **Kochi M** and Liu WK: Sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate induces oxidative stress, autophagy and growth arrest in human colon cancer HT-29 cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 111: 412-424, 2010.
- 25 Ariyoshi-Kishino K, Hashimoto, K, Amano O, **Kochi M** and **Sakagami H**: Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by benzaldehyde. *Anticancer Res* 30: 5069-5076, 2010.
- 26 坂上 宏、石原真理子、齋藤潤、東風幹子、東風睦之：イチジクの揮発性画分より単離されたベンズアルデヒドとその抗腫瘍活性と誘導体の開発、*New Food Industry* 52 (10): 27-43, 2011

3.5 エーザイ(株) (担当：飯沼典雄)

<ビタミン K₂ 誘導体及びプレニルアルコール類>

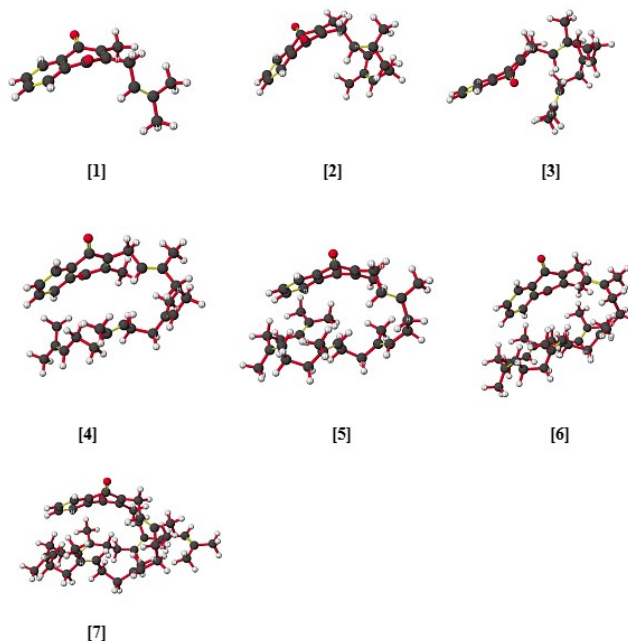
ビタミン K₂ 誘導体の細胞傷害活性：ビタミン K₂ の細胞傷害活性は、側鎖のプレニルアルコールの重合度が 2 前後で最大になった。それ以上側鎖の大きさが増加すると細胞傷害活性も低下した。プレニルアルコールに関しては、側鎖が 3~4 で最大に達し、それ以上では低下した。プレニルアルコールは HL-60 細胞にアポトーシスを誘導したが、ビタミン K₂ は誘導しなかった。これは、ビタミン K₂ が、 α,β -不飽和ケトン構造を内接しているためであると思われた。

- 構造活性相関：ビタミン K₂ 誘導体の細胞傷害活性と、分子記述子との相関を求めた。ビタミン K₂ の構造の曲折が、活性の消失と相関があることが判明した。



Vitamin K₂

- [1] n=1 [2] n=2 [3] n=3
 [4] n=4 [5] n=5 [6] n=6
 [7] n=7



1. **Sakagami H**, Satoh K, Hakeda Y and Kumegawa M: Apoptosis-inducing activity of vitamin C and vitamin K. *Cell Mol Biol* 46: 129-143, 2000.
2. Ishihara M, Takayama F, Toguchi M, Nakano K, Yasumoto E, Nakayachi T, Satoh K and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of polyprenylalcohols and vitamin K₂ derivatives. *Anticancer Res* 20: 4307-4314, 2000.
3. Okayasu H, Ishihara M, Satoh K and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of vitamin K₁, K₂ and K₃ against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 21: 2387-2392, 2001.
4. Zhang W, Negoro T, Satoh K, Jiang Y, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, Miyata T, Yamamoto Y, Nakano K, Yasumoto E, Nakayachi T, Mineno K, Satoh T and **Sakagami H**: Synergistic cytotoxic action of vitamin C and vitamin K₃. *Anticancer Res* 21: 3439-3444, 2001.
5. Ishihara M and **Sakagami H**: QSAR of molecular structure and cytotoxic activity of vitamin K₂ derivatives with concept of absolute hardness. *Anticancer Res* 27: 4059-4064, 2007.
6. **Sakagami H**, Hashimoto K, Suzuki F, Ishihara M, Kikuchi H, Katayama T and Satoh K: Tumor-specificity and type of cell death induced by vitamin K₂ derivatives and prenylalcohols. *Anticancer Res* 28: 151-158, 2008

3.6 (株)中村カイロ協会 (研究代表：中村渡)

桑の実のジュースとマスティック

- 桑の実ジュースの抗ストレス効果：桑の実には眼精疲労に役立つとされるアントシアニンが、ブルーベリーの約3倍含まれている。鉄分は、ホウレンソウ、乾燥プルーン の 20 倍も含まれているため、貧血にも有効と考えられている。しかし、これらの成分が生体にとり有益であるか否かについては不明であった。我々は、桑の実ジュースをマウスに経口で摂取させた時、マウス水浸漬ストレスモデルにおいて血漿中の過酸化脂質の増大を減少させた。その原因として、桑の実ジュースの抗酸化活性（スーパーラジカル、ヒドロキシラジカルの消去能）が関与していることが示唆された。しかし、桑の実ジュースの単回摂取は、遠方視力、近方視力、屈折検査、眼圧、フリッカー、夜間視力、血圧に影響を与えなかった。ストレス時、あるいは、疲労時における効果、そして、連続摂取時の効果などが今後の検討課題である。
- 桑の実ジュースの抗 HIV 活性：桑の実ジュースは、ブルーベリージュースよりも高い抗 HIV 活性を示した。抗 HIV 活性を示す成分は、リグニン画分に濃縮された。この

画分は、ビタミンCのスーパーオキシドや、ヒドロキシラジカルの消去活性を相乗的に促進した。

- マスティックの抗炎症作用：マスティック（ギリシャのヒオス島でのみ産出される樹液）は、LPSで活性化されたマウスマクロファージ様細胞RAW264.7によるNOおよびPGE₂産生を若干抑制した(選択係数=1.1-3.5)。そのメカニズムとして、iNOS、COX-2タンパク質およびmRNAの発現の低下、そしてOH消去活性が関与することが明らかになった。マスティックの抗炎症活性は、細胞傷害活性と密接に関連していた。
- マスティックの腫瘍選択性：マスティックの抗歯周病菌作用を確認した。マスティックは、腫瘍選択傷害活性は、それほど高くないが（腫瘍選択係数=2）、ヒト白血病細胞に対してアポトーシスを誘導して高い傷害活性を示した。ヒドロキシラジカル消去活性も示された。

細胞を播種した時の細胞の密度:	50%細胞傷害濃度(CC ₅₀)			
	固形マスティック(μg/mL)		液状マスティック(%)	
	高密度	低密度	高密度	低密度
ヒト白血病細胞				
HL-60(前骨髄性白血病細胞)	36	19	0.036	0.010
ML-1(骨髄性白血病細胞)	33	25	0.066	0.031
KG-1(骨髄性白血病細胞)	38	27	0.18	0.048
K-562(赤芽球性白血病細胞)	77	30	0.18	0.11
ヒト口腔扁平上皮癌細胞				
HSC-2	126	81	0.26	0.24
HSC-3	110	89	>2.0	1.9
HSC-4	112	90	1.2	0.40
ヒト神経膠芽腫細胞				
T98G	158	127	>2.0	>2.0
U87MG	143	138	>2.0	>2.0
ヒト肝癌細胞				
HepG2	144	48	>2.0	>2.0
ヒト口腔正常細胞				
HGF(歯肉線維芽細胞)	166	155	>2.0	>2.0
HPC(歯髄細胞)	154	93	>2.0	>2.0
HPLF(歯根膜線維芽細胞)	136	94	>2.0	>2.0



IADR 会議に出席の途上、ヒオス島にあるマスティック協会を訪問した(September, 2007)。

- 1 **Sakagami H**, Asano K, Satoh K, Takahashi K, Terakubo S, Shoji Y, Nakashima H and **Nakamura W**: Anti-stress activity of mulberry juice in mice. *In Vivo* 20: 499-504, 2006
- 2 坂上宏、小林正樹、古賀紀子、高橋仁美、立川理恵子、田代忠正、長谷川彰彦、佐藤和恵、栗原華絵子、五十嵐武、金本大成、寺久保繁美、中島秀喜、**中村渡**：代替医療としての桑の実ジュースの機能性 *New Food Industry* 48(11): 31-39, 2006.
- 3 高橋慶壮、坂上宏、小林正樹、橋本 研、鈴木史香、五十嵐武、栗原華絵子、中島秀喜、清水貴壽、武田 健、佐藤和恵、渡辺秀司、**中村 渡**：多機能食品としてのマスティックの生物学的作用、*New Food Industry* 49 (4), 1-8, 2007
- 4 **Sakagami H**, Asano K, Satoh K, Takahashi K, Kobayashi M, Koga N, Takahashi H, Tachikawa R, Tashiro T, Hasegawa A, Kurihara K, Ikarashi T, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Watanabe S and **Nakamura W**: Anti-stress, anti-HIV and vitamin C-synergized radical scavenging activity of mulberry juice fractions. *In Vivo* 21: 499-506, 2007.
- 5 **Sakagami H**, Kishino K, Kobayashi M, Hashimoto K, Shimetani A, Nakamura Y, Takahashi K, Ikarashi T, Fukamachi H, Satoh K, Nakashima H, Shimizu T, Takeda K, Watanabe S and **Nakamura W**: Selective anti-bacterial and apoptosis modulating activities of mastic. *In Vivo* 23: 215-224, 2009.

- 6 Zhou L, Satoh K, Takahashi K, Watanabe S, **Nakamura W**, Maki J, Hatano H, Takekawa F, Shimada C and **Sakagami H**: Re-evaluation of anti-inflammatory activity of mastic using activated macrophages. In Vivo 23: 583-590, 2009
- 7 坂上宏、周麗、佐藤和恵：マスティックの機能性の追及、New Food Industry 51 (3): 9-20, 2009
- 8 渡邊悟、星野浩子、篠原尚子、**中村渡**、**坂上宏**：桑の実ジュースの成分と飲料開発、東京聖栄大学紀要 第3号、13-18, 2011
- 9 **Sakagami H** and Watanabe S: Beneficial effects of mulberry on human health (in “Phytochemicals and Human Health: Pharmacological and Molecular Aspects - A Tribute to Late Professor Bimal Kumar Bachhawat”), pp257-273, Nova Publishers, December 2012.

3.7 (株)ロッテ中央研究所 (担当：前田裕一)

<カカオハスク、カカオマス>

カカオの木はカカオポッドと呼ばれる約20センチのラグビーボール状の実をつけ(下図A)、その中にパルプ状の果肉とともに30~40粒のカカオ豆が入っている(B)。カカオ豆は機械によって胚乳と外皮(カカオハスク)に分けられ、胚乳のみがさらに加工されてカカオマスとなり、チョコレートやココアの原料として使用される。カカオハスク(C)は大部分廃棄処理されており、現在、その有効利用が望まれる(D)。



- カカオハスクリグニン配糖体の抗 HIV 活性とラジカル消去活性: カカオハスクのリグニン配糖体画分と多糖画分を、アルカリ抽出液より酸沈殿、エタノール沈殿により調製した。これらは、MT-4 細胞の HIV 感染死を抑制した。カカオハスク由来リグニン配糖体は、カカオマスリグニン配糖体よりも、硫酸化多糖に匹敵する非常に高い抗 HIV 活性 (選択係数=100-10000)を示した。このリグニン配糖体は、ビタミンCのスーパーオキシド、ヒドロキシルラジカル消去活性を相乗的に増大させた。
- カカオマスリグニン配糖体の抗 HIV 活性とマクロファージの活性化作用: カカオマスリグニン配糖体の抽出法、可溶化法、滅菌法を改良した。その結果、カカオマスリグニン配糖体は、カカオハスクリグニン配糖体よりも高い抗 HIV 活性を示すことが明らかになった。また、LPS とは異なるメカニズムでマウスマクロファージ様細胞を活性化する可能性が示唆された。

- 1 **Sakagami H.** Satoh K, Fukamachi H, Ikarashi T, Shimizu A, Yano K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Hasegawa H, Nomura A, Utsumi K, Yamamoto M, **Maeda Y** and **Osawa K**: Anti-HIV and vitamin C-synergized radical scavenging activity of cacao husk lignin fractions. *In Vivo* 22: 327-332, 2008.
- 2 坂上宏、前田裕一、大澤謙二: カカオハスクの多様な生物作用と代替医療における機能性、*New Food Industry* 50 (4): 1-9, 2008
- 3 坂上宏、前田裕一、桜井孝治: カカオマスリグニン配糖体の新しい機能性を求めて、*New Food Industry* 53: 1-10, 2011.
- 4 **Sakagami H.**, Kawano M, May Maw Thet, Hashimoto K, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Haishima Y, **Maeda Y** and Sakurai K: Anti-HIV and immunomodulation activities of cacao mass lignin carbohydrate complex. *In Vivo* 25: 229-236, 2011
- 5 **Sakagami H** and Matsuta T: Biological activity of cacao husk and mass lignin carbohydrate complexes. *In: Chocolate in Health and Nutrition* (ed: Watson RR, Preedy VR and Zibadi A, Springer) pp247-262, ISBN 978-1-61779-802-3

3.8 (株)大和生物研究所 (研究代表: 大泉高明)

<クマザサ葉アルカリ抽出液 (ササヘルス) >

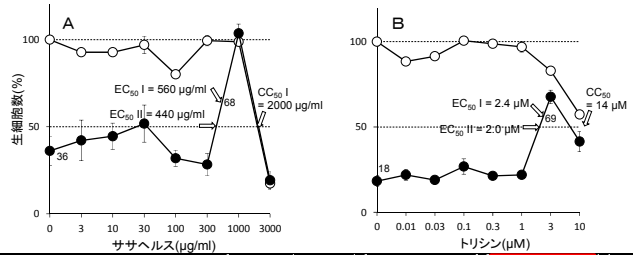
株式会社大和生物研究所は昭和 43 年の創業以来、クマ笹葉アルカリ抽出液の葉を原料とした一般用医薬品「ササヘルス」(第 3 類医薬品)の製造・販売を一貫して行っている。平成 25 年 10 月には、ササヘルス配合歯磨剤(販売名:「ササヘルスの歯みがき A」)を上市した。クマザサのアルカリ抽出液(ササヘルス: SE)は、イネ科の植物であるクマザサ属クマイザサ(学名 *Sasa Senanensis* Rehder)又はその他近縁植物のクマザサ属(*Sasa albino-marginata* Makino et Shibata)の葉より、樹脂分を除去した後、希水酸化ナトリウム溶液にて加熱加水分解した液を、中和して得られた抽出液である(Ref. 7)。

- 分子的性状 (クロロフィリンとの結合の可能性): SE に含まれるクロロフィリンは、有機溶媒分別抽出により、ヘキササンやエーテル層から回収されず、ほとんどが水層から回収され、リグニン配糖体との結合の可能性が示唆された。
- 卓越した抗ウイルス活性: SE の抗 HIV 活性(選択係数=40)は、タンニンやフラボノイド、漢方製剤よりも 1 桁~2 桁高かった。SE のリグニン配糖体画分は、SE よりも強い抗 HIV 活性(SI=60)を示した。薬局で販売されている 3 種のクマ笹葉抽出物(製品 A, 製品 B, 製品 C)の薬効を比較検討したところ、リグニン含量が最も多く、鉄(II)クロロフィリンを含む製品 A が最大の抗 HIV 活性と紫外線防護効果を示し、CYP3A4 阻害効果が最低であった(Ref. 15)。SE は自然界では最大の抗 HSV 活性を示した(Ref. 28, 29)。

SEの卓越した抗HIV活性

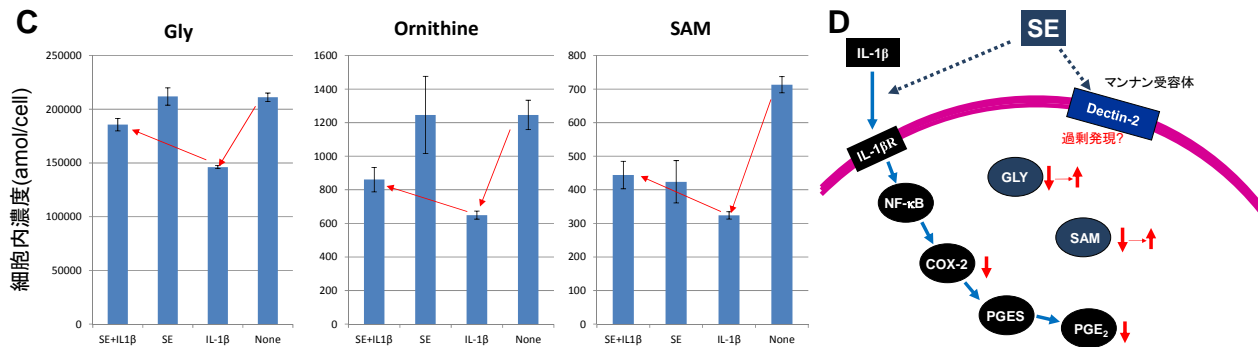
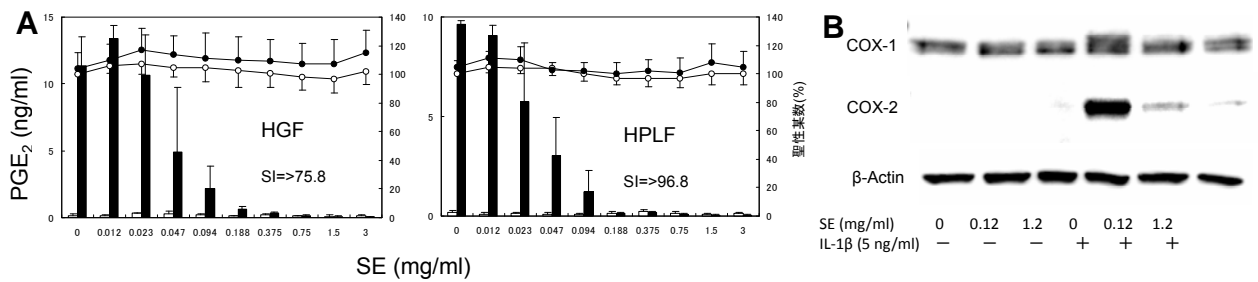
	SI (=CC ₅₀ /EC ₅₀)
ササヘルス	36
ササヘルスのリグニン配糖体画分	37-62
ササヘルスのルテオリン配糖体(n=3)	2-7
フラボノイド類	
ポリメトキシフラボノイド類	
トリシチン	<1
3,3',4',5,6,7,8-ヘプタメトキシフラボン	<1
ノビレチン	<1
タンゲレチン	<1
スタチチン	<1
甘草根フラボノイド(10種)	<1
フラボノイド類(160種)	<1
タンニン類	
加水分解型タンニン単量体(21種) 二量体(39種)	<1
加水分解型タンニン三量体(4種)	3
加水分解型タンニン四量体(3種)	11
縮合型タンニン(8種類)	<1
没食子酸	<1
エピガロカテキンガレート	<1
フェニルプロパノイド単量体	
p-クマル酸	<1
カルボキシル基/ジエチルアミノ基導入パラミロン	
漢方製剤(10種)及び構成植物抽出物(25種)	1~1.3
陽性対照	
AZT	8558
ddC	905

SEの卓越した抗HSV活性

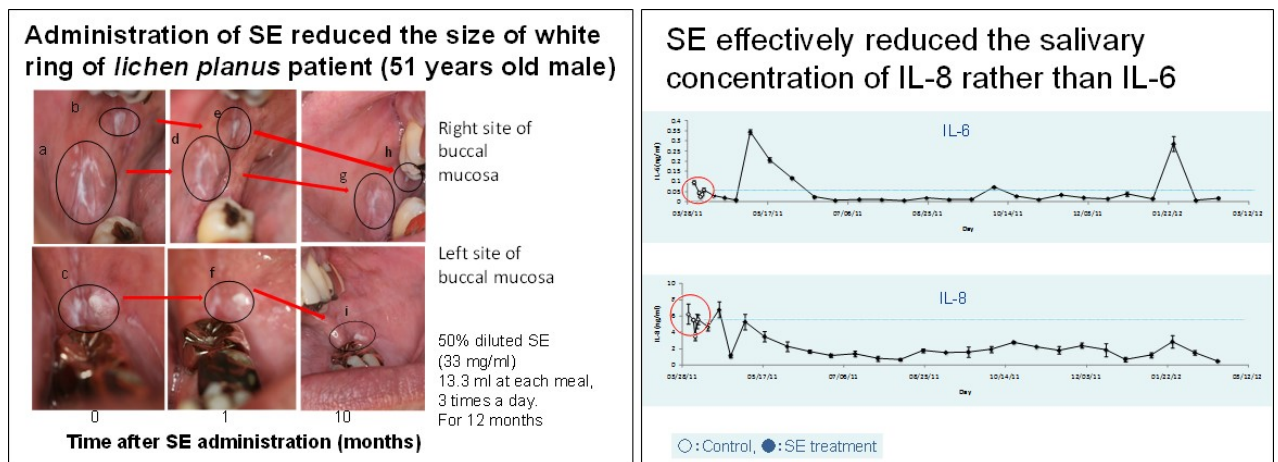


	感染後 生存率 (%)	CC ₅₀ 非感染 細胞	EC ₅₀ HSV感染細胞		SI		生存率 の回復 (%)
			方法1	方法2	方法1	方法2	
ササヘルス (%)	38	0.25	0.054	0.033	4.6	7.6	93
ササヘルス (%)	25.2	0.45	0.052	0.044	8.7	10.2	100
ササヘルス (%)	36.1	0.2	0.056	0.044	3.6	4.5	100
ササヘルス (%)	50	0.3	0.076	0.048	3.9	6.3	89
ササヘルス (%)	28.9	0.5	0.054	0.044	9.3	11.4	100
ポリメトキシフラボノイド類							
トリシチン (µM)	18.3	14	2.4	2	5.8	7.0	67
3,3',4',5,6,7,8-ヘプタメトキシフラボン (µM)	28.2	110	1000	100	<1	1.1	50
ノビレチン (µM)	21.6	10	>3000	>3000	<1	<1	42
タンゲレチン (µM)	32.9	140	>3000	>3000	<1	<1	45
スタチチン (µM)	36.3	18	>30	>30	<1	<1	42
ポリフェノール							
エピガロカテキンガレート (µM)	29.3	70	>300	15	<1	4.7	62
クロロゲン酸 (µM)	33.3	2000	>3000	>3000	<1	<1	49
p-クマル酸 (µM)	41.5	660	>3000	>3000	<1	<1	69
クルクミン (µM)	51.1	19	10	ND	1.9	ND	75
レスベラトロール (µM)	47.1	21	>3000	7.4	<1	2.8	55

- 相乗的抗ウイルス活性: SEの抗HIV活性(SI=80)は、AZT(SI=22893)、ddT(SI=11898)、curdian sulfate(SI=10204)、dextran sulfate(SI=47619)よりも、二桁低かった。しかし、SEは、これらの抗HIV薬と相乗効果を示し、抗ウイルス薬の添加量を1/5~1/25まで減少させることができた。SEはacyclovirと相乗的に抗HSV-1活性を発揮した(Ref. 28)。
- 抗炎症作用(活性化マウスマクロファージモデル): 活性化マウスマクロファージ様細胞RAW264.7によるNO、PGE₂の産生、iNOS、COX-2の発現を抑制した(SI=5~10)(ref. 4)。
- 抗炎症作用(ヒト歯肉炎モデル): SEは、IL-1βで誘導されるPGE₂の産生(SI=80~100)(A)およびCOX-2タンパク質の発現(B)を強く抑制した。炎症で増大するグリシン、オルニチン、S-adenosyl methionine(SAM)も、SE投与で低下した(C)。IL-1β受容体へのIL-1βの結合の抑制と、SE中に含まれるリグニン配糖体の受容体へのSEの結合による抗炎症効果が誘導された可能性がある(D)(論文作成中)。

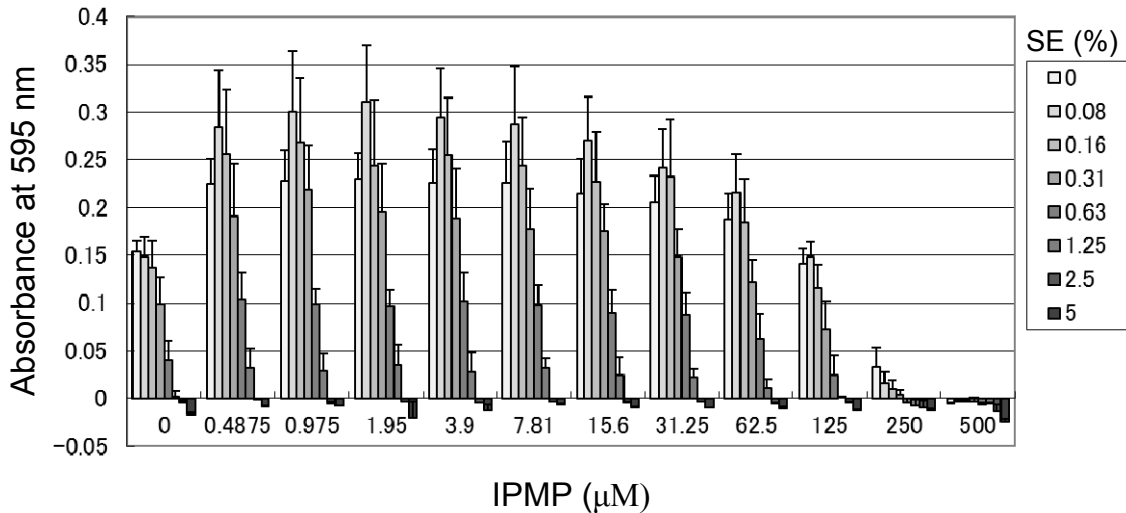


- **抗菌活性**: SE の経口摂取により、舌、唾液中、プラークにおける細菌 DNA 量(real-time PCR を用いて定量)は、投与後早期に若干減少した(ref. 7,8)。
- **口腔疾患に対する治療効果**: SE の連続投与により口腔粘膜のレース状白斑の縮小、唾液中の IL-6, IL-8 の低下が観察された。SE は破骨細胞成熟分化を抑制した(ref. 17)。



- 「ササヘルスの歯みがき A」の製造するための予備試験: 50%の SE あるいは 0.31 mM のイソプロピルメチルフェノール(IPMP)と 10 分間 接触しても、ヒト口腔線維芽細胞にほとんどダメージを与えなかった。IPMP は、SE の抗 UV 活性を阻害しなかった。高濃度の SE と IPMP は、相乗的に細菌の増殖を阻害した。IPMP あるいは笹炭は、SE のスーパーオキシド消去活性にほとんど影響しなかった。SE の抗菌活性を増強させるためには、約 1/20 程度の IPMP の添加が推奨された(ref. 20)。

Porphyromonas gingivalis 381



歯磨剤の基材としては、SE とヒドロキシアパタイト、抗菌剤としては、IPMP を添加することに決定した。

ササヘルスの成分

*66.1 mg乾燥重量/mlとして補正。

	mg/100 ml	mg/100 g*		mg/100 ml	mg/100 g*
水	93800	-	アラニン	105	1590
タンパク質	1500	22700	グリシン	99	1500
脂質	200	3030	プロリン	84	1270
灰分	900	13600	グルタミン酸	186	2800
糖質	1200	18200	セリン	21	320
グルコース	90	1360	スレオニン	13	200
アラビノース	380	5700	アスパラギン酸	159	2400
キシロース	1060	16000	トリプトファン	28	420
ガラクトース	180	2700			
食物繊維	2100	31800	葉酸	0.008	0.12
水溶性	1400	21200	ルチン	0.3	4.5
水不溶性	700	10600			
			ナトリウム	395	5980
アルギニン	19	290	鉄	1.02	15
リシン	59	890	カルシウム	1.0	15
ヒスチジン	23	350	カリウム	4.9	74
フェニルアラニン	86	1300	マグネシウム	0.5	8
チロシン	63	950	亜鉛	0.08	1.2
ロイシン	135	2040			
イソロイシン	53	800	ビタミンA	0.003	0.05
メチオニン	32	480	β-カロテン	0.032	0.5
バリン	95	1440	ビタミンK1	0.006	0.09

歯磨剤の組成

	成分	SE	プラセボ
基剤	クマザサ葉抽出物(ササヘルス)26.2%	○	
清掃剤	炭酸Ca	○	○
清掃剤	水	○	○
保湿剤	グリセリン	○	○
矯味剤	キシリトール	○	○
基剤	ヒドロキシアパタイト	○	○
清掃剤	シリカ	○	○
安定剤	パルミチン酸スクロース	○	○
粘結剤	セルロースガム	○	○
洗浄剤	ラウリル硫酸Na	○	○
保湿剤	プロピレングリコール	○	○
矯味剤	メントール	○	○
その他	イソプロピルメチルフェノール	○	○
甘味剤	サッカリンNa	○	○
安定剤	銅クロロフィリンNa	○	○

- 「ササヘルスの歯みがき A」の口臭低下作用：学内倫理委員会（承認番号 A1219）、および治験委員会のガイドラインに従い、7名の被験者にササヘルス配合歯磨剤、プラセボ歯磨剤を使用していただき、1日1回、11:00に口臭（揮発性硫化物）および舌表面の細菌数を、それぞれブレストロンおよび細菌カウンタを用いて測定した。特に口臭が強い被験者が含まれている場合は、口臭と細菌数の2つのファクターの間に、高い相関係数を示した。通常のフッ素配合歯磨剤と比較して、ササヘルス配合歯磨剤は、投与が長期になるほど、特に口臭を抑制する傾向を示した。口臭がそれほど強くない被験者のみを対象にした臨床実験（1~4週間）では、細菌数と口臭の間には、有意な相関は見られず、ササヘルス配合歯磨剤の効果も不鮮明であった。ササヘルス歯磨剤は、プラセボ歯磨剤と比較し、有意に口臭を低下させること(p<0.05)、しかしながら、細菌数に対しては、影響しないことを再確認した(ref. 24, 26)。



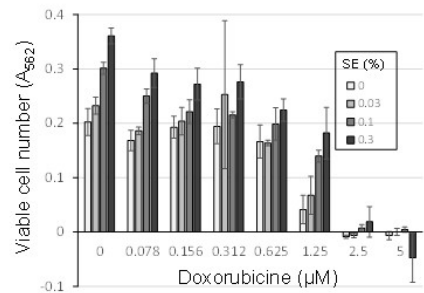
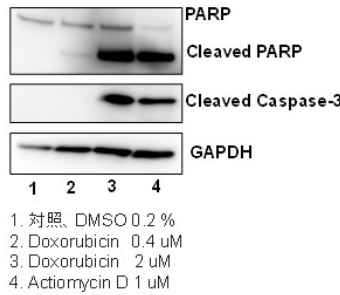
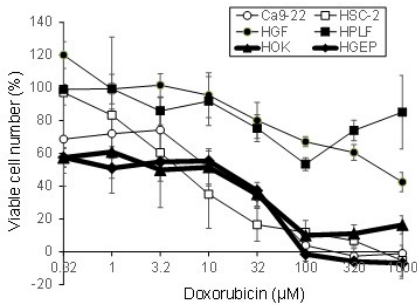
患者No.	プラセボ群 ササヘルス群		患者No.	プラセボ群 ササヘルス群	
	細菌数 (x10 ⁶)	細菌数 (x10 ⁶)		口臭 (ppb)	口臭 (ppb)
1	8.31	6.86	1	75.2	51.5
2	36.53	27.21	2	211.6	87
3	9.37	14.54	3	153.5	147.9
4	5.24	5.32	4	54.9	55.2
5	7.88	5.8	5	80.8	45.1
6	7.56	7.65	6	134.2	104.3

有意差なし
P=0.600

有意差あり
P=0.046

- ササヘルスを含む顆粒状健康食品 SE-10 の生物活性：SE-10 は、SE よりも高い抗 HIV 活性、紫外線保護効果を示すこと、CYP3A4 阻害活性が低いことから、併用薬による副作用が相対的に低いことが示唆された(ref. 16)。
- 細胞毒性：ササヘルスは、ヒト前骨髄性白血病細胞に対する選択毒性を示した(ref. 1,2)。
- 抗癌剤の副作用緩和作用：トポイソメラーゼ I 阻害薬(CPT、SN-38)(TS>1853,>979)、トポイソメラーゼ II 阻害薬(DXR, DNR)(TS=70, 55)、微小管阻害薬(DOC)(TS>2708)は、チロシンキナーゼ阻害薬(Gefitinib)(TS=4)よりもヒト口腔扁平上皮癌細胞（歯肉由来 Ca9-22, 舌由来 HSC-2, HSC-3, HSC-4）に対する強い腫瘍選択性を示したが、ヒト口腔間葉系細胞（歯肉線維芽細胞, 歯根膜線維芽細胞, 歯髓細胞）と比較して、正常ヒト口腔上皮系細胞(HOK、HGEP)に対する毒性が、それぞれ 57、81、40、38、1140 倍強かった。DXR 傷害により剥離した上皮系細胞傷害は、アポトーシスを示した。ササヘルスは、DXR 処理上皮系細胞の生存率を 10~20%増加させた。DXRに限らず多くの抗癌剤が上皮系細胞に対して強い傷害活性を示すことが明らかになった(ref. 31)。

ドキシソルビシンは、口腔ケラチノサイト毒性を誘導する。 SEは、それを緩和する。



	CC ₅₀ (μM)												TS	
	Human oral squamous cell carcinoma					Human oral normal cells							Mes. nor vs OSCC (B/A)	Epi. Nor vs OSCC (C/A)
	Ca9-22	HSC-2	HSC-3	HSC-4	mean (A)	Mesenchymal cells				Epithelial cells				
						HGF	HPLF	HPC	mean (B)	HOK	HGEP	mean (C)		
CPT	<0.064	<0.064	<0.064	<0.064	<0.064	200.0	9.8	146.0	118.6	0.25	3.93	2.09	>1853	>33
SN-38	<0.064	<0.064	<0.064	<0.064	<0.064	143.0	29.3	15.7	62.7	<0.075	1.47	<0.77	>979	<12
DXR	0.13	0.06	0.09	0.06	0.09	7.3	1.3	9.3	6.0	0.13	0.17	0.15	70	1.7
DNR	0.27	0.07	0.13	0.09	0.14	4.9	10.0	8.2	7.7	<0.0039	0.41	<0.21	55	<1.5
ETP	11.27	3.00	2.67	2.47	4.85	351.3	500.0	500.0	450.4	1.80	3.17	2.48	93	0.5
MMC	3.97	0.36	0.14	0.78	1.31	22.0	65.0	34.3	40.4	0.10	0.28	0.19	31	0.1
MTX	8.97	0.19	<0.13	<0.13	<2.35	>400	>400	>400	>400	>1000	<0.13	>500	>170	>212
5-FU	15.27	100.33	186.33	92.67	98.65	>1000	>1000	>1000	>1000	12	14	13	>10	0.1
DOC	<0.032	<0.032	<0.032	<0.032	<0.032	69.7	99.7	169.7	86.7	0.12	0.032	0.076	>2708	>2.4
Melphalan	114.00	29.00	18.33	19.00	45.08	153.3	197.3	169.7	173.4	13.47	18.67	16.07	4	0.4
Gefitinib	18.00	22.33	15.67	13.67	17.42	57.7	68.3	83.0	69.7	3.47	4.10	3.78	4	0.2

- 紫外線防護作用：SE の抗 UV 活性 (SI=42.0) は、抗酸化剤の gallic acid や EGCG の抗 UV 活性を上回った。SE の抗 UV 活性は、ビタミン C の添加で相乗的に増強され

た。SE の紫外線防御成分は ¹H-NMR より、1,4-置換ベンゼンのシグナルと *trans* のオレフィンのシグナルを示し、*trans-p*-クマル酸に類似している構造を有することが推察された。SE は、ビタミン C と相乗作用を示した(ref. 12, 14, 19, 27, 30)。

- 1 **Sakagami H**, Amano S, Kikuchi H, Nakamura Y, Kuroshita R, Watanabe S, Satoh K, Hasegawa H, Nomura A, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Taniguchi S and Oizumi T: Antiviral, Antibacterial and Vitamin C-synergized Radical Scavenging Activity of *Sasa senanensis* Rehder extract. In Vivo 22(4): 471-476, 2008.
- 2 坂上 宏、渡辺悟、横手よし子、谷口純子、大泉高明：クマザサ抽出液（ササヘルス）の多様な生物作用と代替医療における機能性、New Food Industry 50 (5), 17-24, 2008
- 3 Sakagami H, Kishino K, Amano O, Kanda Y, Kunii S, Yokote Y, **Oizumi H and Oizumi T**: Cell death induced by nutritional starvation in mouse macrophage-like RAW264.7 cells. Anticancer Res 29: 343-348, 2009.
- 4 **Zhou L, Hashimoto K**, Satoh K, Yokote Y, **Kitajima M, Oizumi T, Oizumi H** and **Sakagami H**: Effect of *Sasa senanensis* Rehder extract on NO and PGE₂ Production by activated mouse macrophage-like RAW264.7 cells. In vivo 23: 773-778, 2009
- 5 坂上 宏*、周 麗、儲 慶、王 勤濤、北嶋まどか、大泉 浩史、大泉 高明：クマザサ抽出液（ササヘルス）の抗炎症作用、New Food Industry 51(No. 1): 27-34, 2009
- 6 Sakagami H, Kushida T, Oizumi T, Nakashima H and Makino T: Distribution of lignin carbohydrate complex in plant kingdom and its functionality as alternative medicine. *Pharmacology & Therapeutics* 128: 91-105, 2010.
- 7 **Sakagami H, Zhou Li, Kawano M, Thet MM**, Takana S, Machino M, Amano S, Kuroshita R, Watanabe S, Chu Q, Wang QT, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Sekine K, Shirataki Y, Hao ZC, Uesawa Y, Mohri K, **Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Multiple Biological Complex of Alkaline Extract of the Leaves of *Sasa senanensis* Rehder. In Vivo 24: 735-744, 2010.
- 8 坂上 宏、周 麗、河野みち代、メイ・モウ・テツ、長谷川秀夫、田中庄二、町野守、天野滋、黒下礼奈、渡部茂、金本大成、寺久保繁美、中島秀喜、関根圭輔、白瀧義明、植沢芳広、毛利公則、儲 慶、王 勤濤、北嶋まどか、大泉 浩史、大泉 高明：クマザサ抽出液（ササヘルス）の抗炎症作用に基づく口腔環境改善効果の可能性、New Food Industry 52 (2) 1-10, 2010..
- 9 **Matsuta T, Sakagami H, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Anti-UV Activity of Alkaline Extracts of the Leaves of *Sasa senanensis* Rehder. In Vivo 25 (5): 751-755, 2011.
- 10 **Matsuta T, Sakagami H**, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, **Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Biological activity of luteolin glycosides and tricrin from *Sasa senanensis* Rehder. In Vivo 25 (5): 757-762, 2011.
- 11 Ono M, Kantoh K, Ueki J, Shimada A, Wakabayashi H, **Matsuta T, Sakagami H**, Kumada H, Hamada N, **Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Quest for anti-inflammatory substances using IL-1 β -stimulated gingival fibroblasts. In Vivo 25(5): 763-768, 2011
- 12 坂上 宏、植木淳一、島田亜希、小野真那巳、菅藤歌織、若林英嗣、南部俊之、嶋田 淳、牧 純、山本正次、北嶋まどか、大泉浩史、大泉高明、牧野 徹：抗酸化剤および植物抽出液の紫外線に対する細胞保護作用、New Food Industry 53: 11-19, 2011
- 13 坂上 宏、岩本祥子、松田友彦、北嶋まどか、大泉浩史、大泉高明：クマザサ抽出液（ササヘルス）の口内炎治療効果の可能性：培養ヒト歯肉線維芽細胞による炎症性サイトカイン産生の抑制 New Food Industry 53 (7): 11-18, 2011
- 14 松田友彦、北嶋まどか、大泉浩史、大泉高明、坂上宏：クマザサ抽出液（ササヘルス）及び luteolin 配糖体の紫外線に対する細胞保護効果、New Food Industry 53 (7): 19-25, 2011
- 15 **Sakagami H, Iwamoto S, Matsuta T**, Satoh K, Shimada C, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Morita Y, Ohkubo A, Tsuda T, Sunaga K, **Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Comparative study of biological activity of three commercial products of bamboo leaf extract. In Vivo 26: 259-264, 2012.
- 16 **Sakagami H, Matsuta T**, Satoh K, Ohtsuki S, Shimada C, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Morita Y, Ohkubo A, Tsuda T, Sunaga K, Maki J, Sugiura T, **Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Biological Activity of SE-10, a granulated powder of *Sasa senanensis* Rehder leaf extract. In Vivo 26: 411-418, 2012.
- 17 **Matsuta T, Sakagami H**, Tanaka S, Machino M, **Tomomura M**, Tomomura A, Yasui T, Itoh K, **Sugiura T, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Pilot clinical study of *Sasa senanensis* Rehder leaf extract treatment on lichenoid dysplasia. In Vivo 26 (6): 957-962, 2012.
- 18 坂上 宏、松田友彦、田中庄二、町野 守、安井利一、伊藤一芳、北嶋まどか、杉浦智子、大泉浩史、大泉高明：クマ笹葉エキス由来製品の開発、機能性評価及び口腔疾患への適応 New Food Industry: 54: (6): 11-26, 2012.
- 19 **Matsuta T, Sakagami H, Sugiura T, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Structural characterization of anti-UV components from *Sasa senanensis* Rehder extract. In Vivo 27: 77-84, 2013.

- 20 Sakagami H, Amano S, Yasui T, Satoh K, Shioda S, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Watanabe K, **Sugiura T, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Biological interaction between *Sasa senanensis* Rehder leaf extract and toothpaste ingredients. In Vivo 27: 275-284, 2013
- 21 坂上 宏、大越絵実可、松田友彦、田中庄二、松本勝、安井利一、渡邊康一、**北嶋まどか、堀内美咲、賈俊業、大泉浩史、大泉高明**: 第3編企業の開発動向、第5章、抗ウイルス素材、1. クマザサ葉抽出液「ササヘルス」配合歯磨剤 pp217-243 (オーラルヘルスケア機能性食品の開発と応用—アンチエイジングを目指した口腔ケアを中心に—監修: 坂上 宏 教授/明海大学) pp217-243、シーエムシー出版、2013年12月3日
- 22 **Sakagami H, Sheng H, Ono K, Komine Y, Miyadai T, Terada Y, Nakada D, Tanaka S, Matsumoto M, Yasui T, Watanabe K, Junye J, Natori T, Suguro-Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Anti-halitosis effect of toothpaste supplemented with alkaline extract of the leaves of *Sasa senanensis* Rehder. In Vivo. 2016 30(2):107-111, 2016.
- 23 **Sakagami H, Amano S, Yasui T, Satoh K, Shioda S, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Watanabe K, Sugiura T, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Biological interaction between *Sasa senanensis* Rehder leaf extract and toothpaste ingredients. In Vivo 27: 275-284, 2013
- 24 坂上 宏、新井友理、久野貴史、久保英範、染川正多、高野頌子、津島浩憲、三次義人、秋田紗世子、健石雄、大越絵実加、田中庄二、松本勝、安井利一、伊藤一芳、牧純、渡邊康一、**北嶋まどか、堀内美咲、賈俊業、大泉浩史、大泉高明**: ササヘルス配合歯磨剤の口腔環境改善効果: 口臭と舌細菌数の相関、New Food Industry 56(6): 27-35, 2014
- 25 **北嶋まどか、賈俊業、名取威徳、大泉浩史、大泉高明、渡邊康一、安井利一、坂上 宏**: 対談、広がるクマ笹の可能性—最新研究から見る未来の可能性—New Food Industry 57 (9) 73-86, 2015.
- 26 **Sakagami H, Sheng H, Ono K, Komine Y, Miyadai T, Terada Y, Nakada D, Tanaka S, Matsumoto M, Yasui T, Watanabe K, Junye J, Natori T, Suguro-Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T**: Anti-halitosis effect of toothpaste supplemented with alkaline extract of the leaves of *Sasa senanensis* Rehder. In Vivo 30(2):107-111, 2016.
- 27 **Sakagami H, Sheng H, Okudaira N, Yasui T, Wakabayashi H, Jia J, Natori T, Suguro-Kitajima M, Oizumi H, Oizumi T**: Prominent Anti-UV Activity and Possible Cosmetic Potential of Lignin-carbohydrate Complex. Review. In Vivo 30(4): 331-339, 2016.
- 28 **Sakagami H, Fukuchi K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Natori T, Suguro-Kitajima M, Oizumi H, Yasui T, Oizumi T**: Synergism of Alkaline Extract of the Leaves of *Sasa senanensis* Rehder and Antiviral Agents. In Vivo 30(4): 421-426, 2016.
- 29 福地邦彦、坂上 宏、安井利一、金本大成、寺久保繁美、中島秀喜、**勝呂まどか、名取威徳、大泉浩史、大泉高明**: ササヘルスの卓越した抗ウイルス活性、New Food Industry 58 (12) 23-32, 2016
- 30 坂上 宏、**勝呂まどか、名取威徳、大泉浩史、大泉高明**: クマザサ葉アルカリ抽出液 (ササヘルス®) の卓越した紫外線防護効果、New Food Industry 59(1): 55-62, 2017.
- 31 **Sakaga H, OKudaira N, Masuda Y, Amano O, Yokose S, Kanda Y, Suguro M, Natori T, Oizumi H and Oizumi T**: Induction of apoptosis in human oral keratinocyte by doxorubicin. Submitted to Anticancer Res

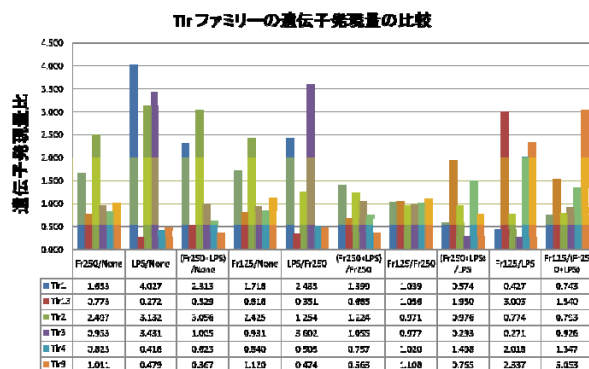
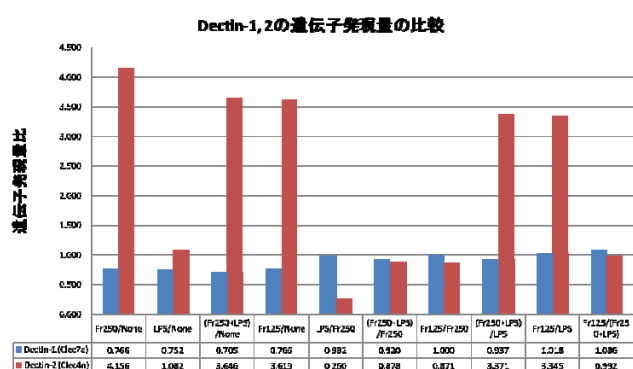
3.9 (株)ヒューマラボ (研究代表 ; 牧野徹)

<シイタケ菌糸体培養抽出物(LEM)>

- シイタケ菌糸体培養抽出物(LEM)の水抽出物より、段階的エタノール沈澱により Fr. I, II, III を得た。1% NaOH 抽出より酸沈殿する Fr. IV、段階的エタノール沈澱により、Fr. V, VI, VII を回収して、水に対して透析後凍結乾燥標品を得た。これら全ての画分は、もとの LEM よりも高い抗 HIV 活性、活性化マクロファージによる NO 産生を抑制したが、特に、Fr. IV が最大の活性を示した。これに対して、ラジカル消去活性は、全ての画分ではほぼ同等の活性が観察された。
- 1 Kawano M, **Sakagami H**, Satoh K, Shioda S, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H and **Makino T**: Lignin-like activity of *Lentinus edodes* mycelia extract (LEM). In Vivo 24: 543-552, 2010.
 - 2 Kawano M, Thet MM, **Makino T**, Kushida T and **Sakagami H**: DNA microarray analysis of signaling pathway in macrophages stimulated by lignin-carbohydrate complexes from *Lentinus edodes* mycelia extract (LEM). Anticancer Res 30: 2567-2576, 2010.
 - 3 Nanbu T, Matsuta T, **Sakagami H**, Shimada J, Maki J and **Makino T**: Anti-UV Activity of *Lentinus edodes* Mycelia Extract (LEM). In Vivo 25 (5): 733-740, 2011

4 **Kushida T, Makino T, Tomomura M, Tomomura A and Sakagami H:** Enhancement of dectin-2 gene expression by lignin-carbohydrate complex from Lentinus edodes extract (LEM) in mouse macrophage-like cell line. *Anticancer Res* 31: 1241-1248, 2011.

- リグニン受容体の標的部位は？: シイタケ菌糸体培養抽出物(LEM)由来リグニン配糖体 Fr.4 のマウスマクロファージ株化細胞 J774.1 における各種受容体発現について、DNA アレイを用いて検討した。Fr4 は、dectin-2 および TLR-2 の発現を、4.2-、2.5-倍促進したが、dectin-1、complement receptor 3, TLR1, 3, 4, 9, 13, Sykb, Zap70, Jak2, Nfκ b1, NFκ b2, Rela, Relb, Nfκ bia, Nfκ bib, Nfκ bie, Nfκ bi12 Nfκ biz の発現にはほとんど影響を与えなかった。他方、LPS は、炎症性サイトカイン遺伝子の発現を強く促進するが、dectin-2 および TLR-2 の発現には影響を与えなかった。リグニン配糖体は、マクロファージの dectin-2 を介するシグナル伝達経路を活性化する可能性が示唆された。



Sakagami H, Kushida T, Makino T, Tomomura M and Tomomura A: Enhanced Dectin-2 gene expression by lignin-carbohydrate complex in macrophages. 45th Meeting of the Continental European Division (CED) of IADR2011, Budapest, August-September 2011



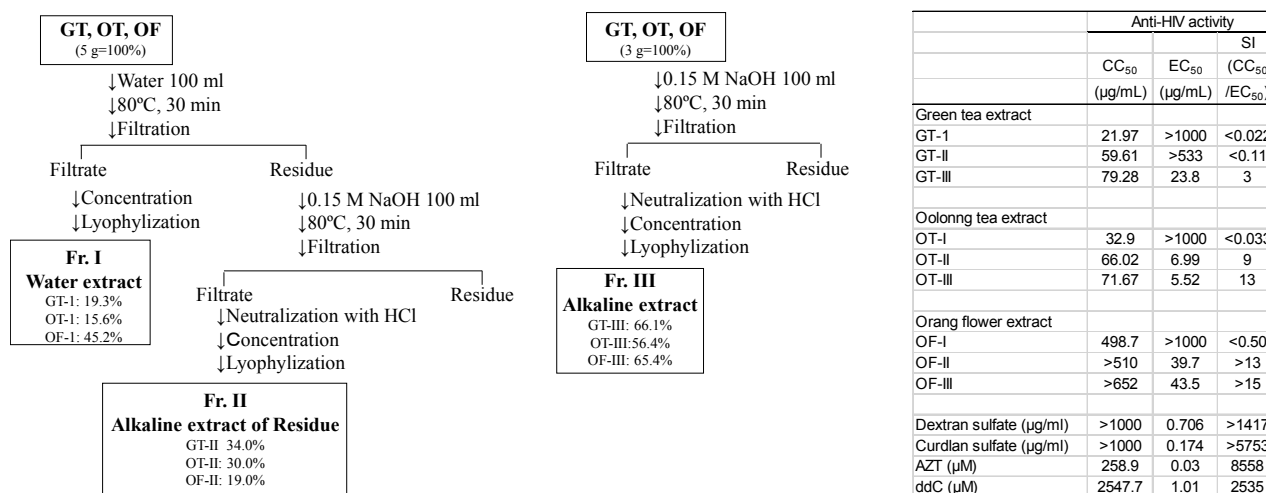
3.10 ポーラ化成工業(株)、(株)佐藤園 (担当：福田寿之)

<緑茶、ウーロン茶、オレンジフラワー>

- アルカリ抽出の効能：従来の研究では、植物から有効成分抽出する場合、熱水抽出で行うことが多く、アルカリ抽出液を用いることは少なかった。緑茶葉、ウーロン茶葉、オレンジフラワーをアルカリ水で抽出すると、熱水抽出の場合に比べて約2倍の重量の物質を抽出することができた。熱水抽出物は、アルカリ抽出物に比べて、抗菌活性、CYP3A4 阻害活性、スーパーオキシド消去活性が高かった。一方、アルカリ抽出は、

抗 HIV 活性とヒドロキシルラジカル消去活性が、熱水抽出物よりも高かった。両者ともほぼ同等の紫外線防護活性を示した。アルカリ抽出は、天然資源の効率的な利用に有用である。

アルカリ抽出は、熱水抽出よりも効率よく抗HIV物質を回収できる。



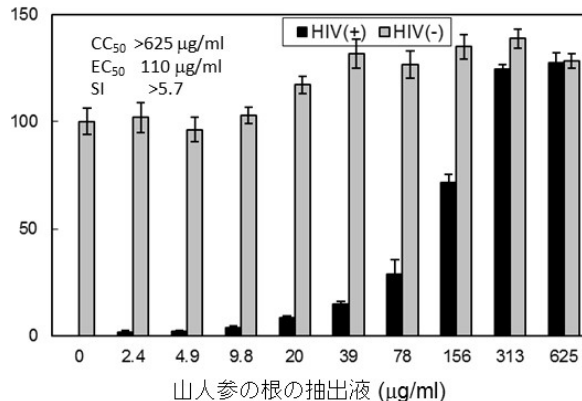
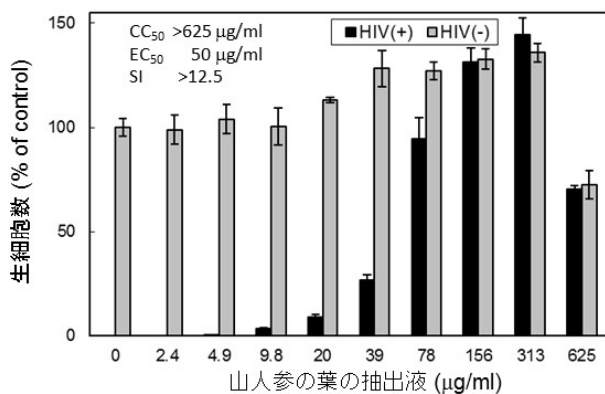
1. **Sakagami H, Ohkoshi E, Amano S, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Sunaga K, Otsuki T, Ikeda H and Fukuda T:** Efficient utilization of plant resources by alkaline extraction. *Altern Integr Med* 2, 2013 ISSN:2327-5162, 2013
2. **Sakagami H, Sheng H, Yasui T, Fukuchi K, Oizumi T, Ohno H, Yamamoto M, Fukuda T, Kotohda K, Yoshida H, Kanamoto Terakubo S and Nakashima H:** Therapeutic potential of solubilized nanolignin against oral diseases, submitted for the publication in *THERAPEUTIC MEDICINE* Volume 1: Nanostructures for Oral Medicicne (Elsevier)(March, in press, 2017).

3.11 (株)アピカ・コーポレーション (研究代表：斎田圭子)：

山人参 (イヌトウキ)

日本山人参は、セリ科に属する多年生植物であり、イヌトウキ (学名 *Angelica shikokiana* Makino) とヒュウガトウキ (学名 *Angelica Furcijuga* Kitagawa) の2種が知られている。ヒュウガトウキの葉、茎、花からは、イプテリキシシン(isopteryxin)やイソエポキシプテリキシシン(isoepoxypteryxin, YN-1)などのクマリン類が存在することが既に報告されており、この物質の多少がイヌトウキとヒュウガトウキの分類に使われてきた。しかし、過去の文献を精査したところ、これらはほぼ同量のイソエポキシプテリキシシンを含むことが判明し、この物質は、2種の山人参の区別に有効ではない可能性が生じた。我々は、イヌトウキの新しい生物活性を求めて研究を開始した。

- **抗ウイルス活性とラジカル消去活性：**イヌトウキは、リグニン配糖体と同程度の抗 HIV 活性を示し、NO ラジカル以外にも、スーパーオキシドアニオンおよびヒドロキシルラジカルを消去した。



1. 坂上 宏、佐藤和恵、金本大成、寺久保繁美、中島秀喜、牧純、白瀧義明、三間修、斎田圭子：イヌトウキの生物活性と今後の展望、New Food Industry 57 (5): 35-39, 2015.

3.12 (株)カスケード資源研究所（研究代表、古藤田香代子、吉田英信）：

<月桃、稲わら><鉄イオンで低分子化したリグニン>

- ラジカル消去能：可溶性リグニン「ナノリグノ」は、ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ反応で生成したスーパーオキシドアニオンを濃度依存的に消去する。50%有効濃度は、0.098%であった。この活性がリグニン配糖体によるものか、あるいは他の成分や添加物によるものは不明である。
- 腫瘍選択性：ヒト口腔扁平上皮癌細胞(Ca9-22, HSC-2, HSC-3, HSC-4)およびヒト口腔正常細胞（歯肉線維芽細胞 HGF、歯根膜線維芽細胞 HPLF、歯髓細胞 HPC）に対する傷害活性を検討した。ナノリグノは、口腔扁平上皮癌細胞を、正常口腔細胞よりも強く傷害し、腫瘍選択係数 4.0 を与えた。
- 抗 HIV 活性：松かさリグニンに鉄を 0.0003~0.003 mg/ml を室温で添加することにより、抗 HIV 活性が、SI=82 から、119 まで上昇した。

1. **Sakagami H, Sheng H, Yasui T, Fukuchi K, Oizumi T, Ohno H, Yamamoto M, Fukuda T, Kotohda K, Yoshida H, Kanamoto Terakubo S and Nakashima H:** Therapeutic potential of solubilized nanolignin against oral diseases, submitted for the publication in THERAPEUTIC MEDICINE Volume 1: Nanostructures for Oral Medicin (Elsevier)(March, in press, 2017).

4. 国内研究機関との連携 (重複がある場合は、研究が行われた機関に記載)

4.1. 城西大学

横江一朗研究室 (薬学部) < 歯科用有機合成化合物 >

城西大学薬学部から明海大学への学生の研修を開始することになった。

- 1 Atsumi T, Fujisawa S, Satoh K, **Sakagami H**, Iwakura I, Ueha T, **Sugita Y** and **Yokoe I**: Cytotoxicity and radical intensity of eugenol, isoeugenol or related dimmers. *Anticancer Res* 20: 2519-2524, 2000.
- 2 Okada N, Satoh K, Atsumi T, Tajima M, Ishihara M, **Sugita Y**, **Yokoe I**, **Sakagami H** and Fujisawa S: Radical modulating activity and cytotoxic activity of synthesized eugenol-related compounds, *Anticancer Res* 20: 2955-2960, 2000.
- 3 Terasawa K, Hosoya H, **Sugita Y**, **Yokoe I** and **Sakagami H**: Effects of anticancer drugs, metals and antioxidants on cytotoxic activity of benzothiepins/benzoxepins. *Anticancer Res* 20: 2951-2954, 2000.
- 4 Fujisawa S, Atsumi T, Satoh K, Kadoma Y, Ishihara M, Okada N, Kashiwagi Y, **Yokoe I** and **Sakagami H**: Radical generation, radical-scavenging activity and cytotoxicity of eugenol-related compounds. *In Vitro & Mol Toxicol* 13: 269-279, 2000.
- 5 Terasawa K, **Sugita Y**, **Yokoe I**, Fujisawa S and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of 5-benzoylimidazole and related compounds against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 21: 1081-1086, 2001.
- 6 Saito M, Atsumi T, Satoh K, Ishihara M, Iwakura I, **Sakagami H**, **Yokoe I** and Fujisawa S: Radical production and cytotoxic activity of *tert*-butyl-substituted phenols. *In Vitro & Mol Toxicol* 14: 53-63, 2001.
- 7 **Sugita Y**, Hosoya H, Terasawa K, **Yokoe I**, Fujisawa S and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of benzothiepins against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 21: 2629-2632, 2001.
- 8 Terasawa K, **Sugita Y**, **Yokoe I**, Fujisawa S and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of 2-aminomethylene-3(2*H*)-benzofuranone against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 21: 3371-3376, 2001.
- 9 Momoi K, **Sugita Y**, Ishihara M, Satoh K, Kikuchi H, Hashimoto K, **Yokoe I**, Nishikawa H, Fujisawa S and **Sakagami H**: Cytotoxic activity styrylchromones against human tumor cell lines. *In Vivo* 19: 157-164, 2005,
- 10 Inoue K, Kulsum I, **Chowdhury SA**, Fujisawa S, Ishihara M, **Yokoe I** and **Sakagami H**: Tumor-specific cytotoxicity and apoptosis-inducing activity of berberines. *Anticancer Res* 25: 4053-4060, 2005.

白幡晶研究室 (薬学部) (現城西大学学長) < ポリアミン >

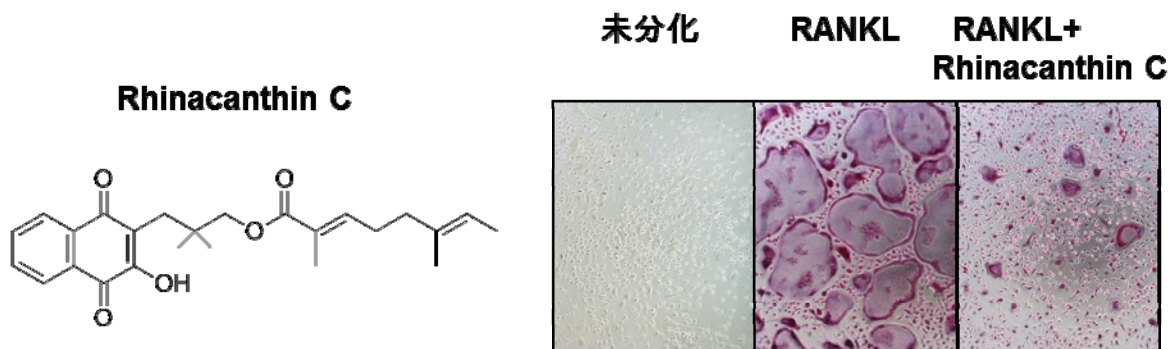
- 1 **Sakagami H**, Fujiwara E, Yokote Y, Akahane K, Asano K, Kochi M, Hara E and **Shirahata A**: Changes in intracellular concentration of amino acids and polyamine during apoptosis of HL-60 cells. *Anticancer Res* 20: 265-270, 2000.
- 2 Nakamura C, Yasumoto E, Nakano K, Nakayachi T, Hashimoto K, Kusama K, Fukuda M, Sakashita H, **Shirahata A** and **Sakagami H**: Changes in intracellular concentrations of polyamines during apoptosis of HL-60 cells. *Anticancer Res* 23: 4797-4804, 2003.

河瀬雅美研究室 (薬学部) (現松山大学大学院研究科長) < 創薬化学 >

- 1 Shah A, **Motohashi N**, **Kurihara T**, **Kawase M**, Satoh K, **Sakagami H** and **Molnar J**: Biological activity of 6,12-dihydro-1-benzothiazin-6-ones. *Anticancer Res* 18: 61-64, 1998.
- 2 **Kawase M**, **Motohashi N**, Chakrabarty AN, Dastidar SG, Kurihara T, Inagaki M, **Sakagami H**, Satoh K, Saito S and **Molnar J**: Chapter 22. Cytotoxic activity and radical intensity of 3-benzazepine derivatives. pp262-271. *Non Antibiotics eds*, by AN Chakrabarty, J Molnar, SG Dastidar and N Motohashi @ 1998, NISCOM, New Delhi, India.
- 3 **Kawase M**, **Sakagami H**, Kusama K, Motohashi N and Saito S: α -Trifluoromethylated acylolins induce apoptosis and caspase 3-like protease activity. *Bioorg Med Chem Lett* 9: 3113-3118, 1999.
- 4 Shah A, Gaveriya H, **Motohashi N**, **Kawase M**, Saito S, **Sakagami H**, Satoh K, Tada Y, Solymosi A, Walfard K and **Molnar J**: 3,5-diacetyl-1,4-dihydropyridines: synthesis and MDR reversal in tumor cells. *Anticancer Res* 20: 373-378, 2000.

- 5 **Kawase M, Motohashi N, Sakagami H**, Kanamoto T, Nakashima H, Ferenczy L, Wolfard K, Miskolci C and **Molnar J**: Antimicrobial activity of trifluoromethyl ketones and their synergism with promethazine. *IJAA* 18: 161-165, 2001.
- 6 **Kawase M, Sakagami H**, Furuya K, Kikuchi H, Nishikawa H, **Motohashi N**, Morimoto Y, Varga A and **Molnar J**: Cell death-inducing activity of opiates in human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 22: 211-214, 2001.
- 7 **Kawase M**, Shah A, Gaveriya H, **Motohashi N, Sakagami H**, Varga A and **Molnar J**: 3,5-dibenzoyl-1,4-dihydropyridines: Synthesis and MDR reversal in tumor cells. *Bioorg Med Chem* 10: 1051-1055, 2002.
- 8 **Kawase M, Motohashi N**, Satoh K, Sakagami H, Nakashima H, Tani S, **Shirataki Y, Kurihara T**, Wolfard K and **Molnar J**: Biological activity of persimmon (*Diospyros Kaki*) peel extracts. *Phytotherapy Res* 17: 495-500, 2003.
- 9 Hitosugi N, Hatsukari I, Ohno R, Hashimoto K, Mihara S, Mizukami S, Nakamura S, **Sakagami H**, Nagasaka H, Matsumoto I and **Kawase M**: Comparative analysis of apoptosis-inducing activity of codeine and codeinone. *Anesthesiology* 98: 643-650, 2003.
- 10 Hitosugi N, **Sakagami H**, Nagasaka H, Matsumoto I and **Kawase M**: Analysis of apoptosis signaling pathway in human cancer cell lines by codeinone, a synthetic derivative of codeine. *Anticancer Res* 23: 2569-2576, 2003.
- 11 **Kawase M, Sakagami H**, Hashimoto K, Tani S, Hauer H and Chatterjee SS: Structure-cytotoxic activity relationships of simple hydroxylated coumarins. *Anticancer Res* 23: 3243-3246, 2003.
- 12 **Kawase M**, Tanaka T, Sohara Y, Tani S, **Sakagami H**, Hauer H and Chatterjee SS: Structural requirements of hydroxylated coumarins for *in vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity. *In Vivo* 17: 509-512, 2003.
- 13 Nakayachi T, Yasumoto E, Nakano K, Morshed SRM, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, **Kawase M** and **Sakagami H**: Structure-activity relationships of α,β -unsaturated ketones as assessed by their cytotoxicity against oral tumor cells. *Anticancer Res* 24: 737-742, 2004.
- 14 Nakano K, Nakayachi T, Yasumoto E, Morshed SRM, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, Sugiyama K, Amano O, **Kawase M** and **Sakagami H**: Induction of apoptosis by β -diketones in human tumor cells. *Anticancer Res* 24: 711-718, 2004.
- 15 Yasumoto E, Nakano K, Nakayachi T, Morshed SRM, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, **Kawase M** and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of deferiprone, maltol and related hydroxyketones against human tumor cell lines. *Anticancer Res* 24: 755-762, 2004.
- 16 **Sakagami H**, Hatano H, Takekawa H, Satoh K, Kanno M, **Kawase M** and **Motohashi N**: Antitumor potential of polyphenols: possible application to oral cancer therapy. *Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action*, ed., Motohashi, Research Signpost, Lerala, India, pp 63-82, 2005
- 17 **Kawase M, Motohashi N** and **Sakagami H**: Structure-cytotoxicity relationship of selected dietary phenols and the related compounds in tumor cells. *Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action*, ed., Motohashi, Research Signpost, Lerala, India, pp 83-109, 2005
- 18 **Sakagami H, Chowdhury SA**, Suzuki F, **Hashimoto K**, Hatano H, Takekawa H, Ishihara M, Kikuchi H, Nishikawa H, **Taniguchi S, Ito H, Hatano T, Yoshida T, Fukai T, Shirataki Y, Kawase M**, Watanabe K, **Mimaki Y**, Itoh K, Horiuchi A, Chai W, Horiuchi A and **Motohashi N**: Tumor-specific cytotoxic activity of polyphenols, terpenoids, ketones and other synthetic compounds. *Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action*, ed., Motohashi, Research Signpost, Lerala, India, pp133-176, May, 2005.
- 19 **Morshed SRM, Hashimoto K**, Murotani Y, **Kawase M**, Shah A, Satoh K, Kikuchi H, Nishikawa H, Maki J and **Sakagami H**: Tumor-specific cytotoxicity of 3,5-dibenzoyl-1,4-dihydropyridines. *Anticancer Res* 25 (3): 2033-2038, 2005
- 20 **Kawase M, Sakagami H, Motohashi N**, Hauer H, Chatterjee SS, Spengler G, Vigyikanne AV, Molnar A and **Molnar J**: Coumarin derivatives with tumor-specific cytotoxicity and multidrug resistance reversal activity. *In vivo* 19 (4): 705-712, 2005.
- 21 Molnar P, Satoh K, **Kawase M**, Sohara Y, Tanaka T, Tani S, **Sakagami H**, Nakashima H, **Motohashi N** and **Molnar J**: Biological activity of carotenoids in red paprika, Valencia orange and golden delicious apple. *Phytotherapy Res* 19: 700-707, 2005
- 22 Takeuchi R, Hoshijima H, Onuki N, Nagasaka H, **Chowdhury SA, Kawase M** and **Sakagami H**: Effect of anticancer agents on codeinon-induced apoptosis in human cancer cell lines. *Anticancer Res* 25: 4037-4042, 2005.
- 23 Takeuchi R, Hoshijima H, Nagasaka H, **Chowdhury SA**, Kikuchi H, Kanda Y, Kunii S, **Kawase M** and **Sakagami H**: Induction of non-apoptotic cell death by morphinone in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Anticancer Research* 26 (5): 3343-3348, 2006
- 24 Engi H, **Sakagami H, Kawase M**, Parecha A, Manvar D, Kothari H, Adlakha P, Shah A, **Motohashi N**, Ocsovszki I and **Molnar J**: Tumor-specific cytotoxicity and MDR-reversal activity of dihydropyridines. *In Vivo* 20: 637-644, 2006

- 25 Ideo A, Sasaki M, Nakamura C, Mori K, Shimada J, Kanda Y, Kunii S, **Kawase M** and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of selected trifluoromethyl ketones against oral tumor cells. *Anticancer Res* 26: 4335-4342, 2006.
- 26 **Sakagami H**, **Kobayashi M**, Chien C-H, Kanegae H and **Kawase M**: Selective toxicity and type of cell death induced by various natural and synthetic compounds in oral squamous cell carcinoma. *In Vivo* 21: 311-320, 2007.
- 27 **Kawase M**, Tanaka T, Kan H, Tani S, Nakashima H and **Sakagami H**: Biological activity of 3-formylchromones and related compounds. *In Vivo* 21: 829-834, 2007
- 28 Ishihara M, **Kawase M** and **Sakagami H**: Quantitative structure-activity relationship analysis of 4-trifluoromethylimidazole derivatives with the concept of absolute hardness. *Anticancer Res* 27: 4047-4052, 2007.
- 29 Ishihara M, **Kawase M**, Westman G, Samuelson K, **Motohashi N** and **Sakagami H**: Quantitative Structure-cytotoxicity relationship analysis of phenoxazine derivatives by semiempirical molecular-orbital method. *Anticancer Res* 27: 4053-4058, 2007.
- 30 Takekawa F, Nagumo T, Shintani S, **Hashimoto K**, Kikuchi H, Katayama T, Ishihara M, Amano O, **Kawase M** and **Sakagami H**: Tumor-specific cytotoxic activity and type of cell death induced by 4-trifluoromethylimidazoles in human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 27: 4065-4070, 2007.
- 31 Suzuki F, Hashimoto K, Ishihara M, Westman G, Samuelsson K, **Kawase M**, **Motohashi N** and **Sakagami H**: Tumor-specificity and type of cell death induced by phenoxazines. *Anticancer Res* 27: 4233-4238, 2007.
- 32 Ishihara M, **Kawase M** and **Sakagami H**: Quantitative structure-cytotoxicity relationship analysis of 5-trifluoromethyloxazole derivatives by semiempirical molecular-orbital method with concept of absolute hardness. *Anticancer Res* 28: 997-1004, 2008.
- 33 **Molnar J**, Engi H, Gyemant N, Schelz Z, Spengler G, Ocsovszki I, Szucs M, Hohmann J, Szabo M, Tanacs L, Molnar P, Deli J, Krenn L, **Kawase M**, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, Shirataki Y, **Sakagami H**, **Motohashi N** and Didiziapetris R: Multidrug resistance reversal of cancer cells by selected carotenoids, flavonoids and anthocyanins. *Top Heterocycl Chem* (ed., Noboru Motohash) 15: 133-159, 2008, Springer of Germany.
- 34 **Kobayashi M**, **Sakagami H**, **Kawase M** and **Motohashi N**: Changes in polyamine levels during cell death induced by heterocycles. *Topics in Heterocyclic Chemistry* (ed., Noboru Motohash) 15: 161-171, Springer of Germany. Springer of Germany (2008)
- 35 **Sakagami H**, **Kobayashi M**, Ishihara M, Kikuchi H, Nakamura Y, **Kawase M** and **Motohashi N**: Tumor-specificity and type of cell death induced by heterocycles. *Topics in Heterocyclic Chemistry* (ed., Noboru Motohash), Springer of Germany 15: 173-199, 2008 Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 36 Ideo A, **Hashimoto K**, Shimada J, **Kawase M** and **Sakagami H**: Type of cell death induced by α -trifluoromethyl acyloins in oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 29: 175-182, 2009.
- 37 **Kawase M**, **Sakagami H** and **Motohashi N**: The chemistry of bioactive mesoionic heterocycles. *Top Heterocycl Chem* (2009)16: 135-152, (ed., Noboru Motohash), Springer-Verlag Berlin Heiderberg.
- 38 Ishihara M, **Sakagami H**, **Kawase M** and **Motohashi N**: Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of bioactive heterocycles by semi-empirical molecular orbital method with concept of absolute hardness. *Top Heterocycl Chem* (2009)16: 93-133, (ed., Noboru Motohash), Springer-Verlag Berlin Heiderberg.
- 39 Ishihara M, Hatano H, **Kawase M** and **Sakagami H**: Estimation of relationship between the structure of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin derivatives determined by a semiempirical molecular-orbital method and their cytotoxicity. *Anticancer Res* 29: 2265-2272, 2009.
- 40 Hatano H, Takekawa H, **Hashimoto K**, Ishihara M, **Kawase M**, Chu Q, Wang QT and **Sakagami H**: Tumor-specific cytotoxic activity of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives against human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 29: 3079-3086, 2009
- 41 Ishihara M, Hatano H, Takekawa F, **Kawase M** and **Sakagami H**: Estimation of relationship between descriptors and cytotoxicity of newly synthesized 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. *Anticancer Res* 29: 4077-4082, 2009.
- 42 **Uesawa Y**, Mohri K, **Kawase M**, Ishihara M and **Sakagami H**: Quantitative structure-activity relationship (QASR) analysis of tumor-specificity of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. *Anticancer Res* 31: 4231-4238, 2011.
- 43 Horváth G, Molnár P, Radó-Turcsi E, Deli J, **Kawase M**, Satoh K, Tanaka T, Tani S, **Sakagami H**, Gyémánt N and **Molnár J**: Carotenoid composition and in vitro pharmacological activity of rose hips. *Acta Biochimica Polonica* 59, 129-132, 2012.
- 44 Saijo R, Sekiya H, Tamai E, Kurihara K, Maki J, **Sakagami H** and **Kawase M**: A novel methodology for synthesis of 1,5,6-trisubstituted 2(1*H*)-pyrazinones of biological interest. *Acceptable after minor revision in Chem Pharm Bull*



Rhinacanthin Cは破骨細胞の分化を抑制する

破骨細胞分化抑制作用の発見(Tomomua M et al., PLoS One. 2015 Jun 17;10(6):e0130174. doi: 10.1371/journal.pone.0130174. eCollection 2015)

- 1 **Motohashi N**, Kawase M, Kurihara T, **Shirataki Y**, Kamata K, Nakashima H, Premanathan M, Arakaki R, Kanbara K, Ramanan S, Satoh K, **Sakagami H**, Saito S and Nakamura T: Relationship between radical intensity and biological activity of cacao husk extracts. *Anticancer Res* 19: 1125-1130, 1999.
- 2 **Shirataki Y**, Kawase M, Saito S, **Kurihara T**, Tanaka W, Satoh K, **Sakagami H** and **Motohashi N**: Selective cytotoxic activity of grape peel and seed extracts against oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 20: 423-426, 2000.
- 3 **Motohashi N**, **Kawase M**, **Shirataki Y**, Tani S, Saito S, **Sakagami H**, **Kurihara T**, Nakashima H, Wolfard K, Mucsi I, Varga A and **Molnar J**: Biological activity of Feijoa Peel Extracts. *Anticancer Res* 20: 4323-4330, 2000.
- 4 **Motohashi N**, **Shirataki Y**, **Kawase M**, Tani S, **Sakagami H**, Satoh K, **Kurihara T**, Saito S, Nakashima H, Wolfard K, Miskolci C and **Molnar J**: Biological activity of Kiwifruit peel extracts. *Phytotherapy Res* 15: 337-343, 2001.
- 5 **Shirataki Y**, **Motohashi N**, Tani S, **Sakagami H**, Satoh K, Nakashima H, Mahapatra SK, Ganguly K, Dastidar SG and Chakrabarty AN: In vitro biological activity of prenylflavone. *Anticancer Res* 21: 275-280, 2001.
- 6 **Shirataki Y**, Tani S, **Sakagami H**, Satoh K, Nakashima H, Gotoh K and **Motohashi N**: Relationship between cytotoxic activity and radical intensity of isoflavones from Sophora Species. *Anticancer Res* 21: 2643-2648, 2001
- 7 **Shirataki Y**, **Motohashi N**, Tani S, Sunaga K, **Sakagami H**, Satoh K, Nakashima H, Kanamoto T, Wolfard K and **Molnar J**: Antioxidative activity of a folklore plant *Allium victorialis* L. *Anticancer Res* 21: 3331-3340, 2001.
- 8 Tashiro M, Suzuki F, **Shirataki Y**, Yokote Y, Akahane K, **Motohashi N**, Ishihara M, **Jiang Y** and **Sakagami H**: Effects of prenylflavones from Sophora species on growth and activation of mouse macrophage-like cell lines. *Anticancer Res* 22: 53-58, 2002.
- 9 **Motohashi N**, **Shirataki Y**, **Kawase M**, Tani S, **Sakagami H**, Satoh K, **Kurihara T**, Nakashima H, Musci Ilona, Varga A and **Molnar J**: Cancer prevention and therapy with Kiwifruit in Chinese folklore medicine: a study of kiwifruit extracts. *J Ethnopharmacol* 81: 357-364, 2002.
- 10 Tashiro M, Suzuki F, **Shirataki Y**, Yokote Y, Akahane K, **Motohashi N**, Ishihara M, Satoh K and **Sakagami H**: Effects of isoflavones from *Sophora* species on growth and activation of mouse macrophage-like cell line. *Anticancer Res* 22 (4): 2185-2192, 2002.
- 11 **Kawase M**, **Motohashi N**, Satoh K, **Sakagami H**, Nakashima H, Tani S, **Shirataki Y**, **Kurihara T**, Wolfard K and **Molnar J**: Biological activity of persimmon (*Diospyros Kaki*) peel extracts. *Phytotherapy Res* 17: 495-500, 2003.
- 12 **Shirataki Y**, Wakae M, Yamamoto Y, **Hashimoto K**, Satoh K, Ishihara M, Kikuchi H, Nishikawa H, Minagawa K, **Motohashi N** and **Sakagami H**: Cytotoxicity and radical modulating activity of isoflavones and isoflavanones from *Sophora* species. *Anticancer Res* 24: 1481-1488, 2004.

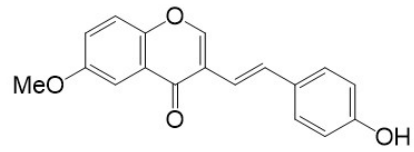
- 13 **Shirataki Y, Kawase M, Sakagami H, Nakashima H, Tani S, Tanaka T, Sohara Y, Schelz Z, Molnar J and Motohashi N:** Bioactivities of Anastasia black of functional sweet pepper. *Anticancer Res* 25: 1991-2000, 2005.
- 14 **Chowdhury SA, Kishino K, Satoh R, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, Shirataki Y and Sakagami H:** Tumor-specificity and apoptosis-inducing activity of stilbenes and flavonoids. *Anticancer Res* 25 (3): 2055-2064, 2005.
- 15 Horii H, Ueda J, Tamura M, **Sakagami H, Tomomura M, Tomomura A and Shirataki Y:** Search for new biological activity of *Rhinacanthus nasutus* extracts. *In Vivo* 25: 367-374, 2011.
- 16 Masuda Y, Ueda J, Tamura M, **Sakagami H, Tomomura M, Tomomura A and Shirataki Y:** Diverse biological activity of *Odontioda Marie Noel* 'Velano' extracts. *In Vivo* 25: 375-380, 2011.
- 17 Masuda Y, Ueda J, Tamura M, **Sakagami H, Tomomura M, Tomomura A and Shirataki Y:** Diverse biological activity of *Odontoglossum Harvengtens* 'Tutu' bulb extracts, *In Vivo* 25: 381-386, 2011.
- 18 Masuda Y, **Suzuki R, Sakagami H, Umemura N, Ueda J and Shirataki Y:** Induction of non-apoptotic cell death by *Odontioda Marie Noel* 'Velano' extracts in human oral squamous cell carcinoma cell line. *In Vivo* 26: 265-270, 2012.
- 19 Horii H, **Suzuki R, Sakagami H, Umemura N, Ueda J and Shirataki Y:** Induction of non-apoptotic cell death by *Rhinacanthus nasutus* extract in human oral squamous cell carcinoma cell line. *In Vivo* 26: 305-310, 2012.
- 20 Masuda Y, **Suzuki R, Sakagami H, Umemura N and Shirataki Y:** Novel cytotoxic phenanthrenequinones from *Odontioda Marie Noel* 'Velano'. *Chem Pharm Bull* 60 (9): 1216-1219, 2012.
- 21 **Suzuki R, Tanaka T, Yamamoto M, Sakagami H, Tomomura M, Tomomura A and Shirataki Y:** In search of new biological activities of isolates from *Odontoglossum Harvengtense* 'Tutu'. *In Vivo* 26 (6): 993-999, 2012.
- 22 Horii H, **Suzuki R, Sakagami H, Tomomura M, Tomomura A and Shirataki Y:** New biological activities of rhinacanthins from the root of *Rhinacanthus nasutus*. *Anticancer Res* 33: 453-460, 2013
- 23 **Suzuki R, Matsuo S, Sakagami H, Okada Y and Shirataki Y:** Search of new cytotoxic crude materials against human oral squamous cell carcinoma using NMR metabolomics *Anticancer Res* 34 (8) 4117-4120, 2014 August
- 24 Watanabe M, **Suzuki R, Tomomura M, Sakagami H, Tomomura A and Shirataki Y:** Constituents of the leaves of *Odontioda Marie Noel* 'Verano' with inhibitory activity on RANKL-induced osteoclast differentiation. *Shoyakugaku Zasshi* 69(1) 20-21, 2015.
- 25 **Suzuki R, Sakagami H and Shirataki Y:** New anti-oxidative compounds from *Rhinacanthus Nasutus*. *Heterocycles* 91(5): 1036-1041, 2015. April
- 26 **Tomomura M, Suzuki R, Shirataki Y, Sakagami H and Tomomura A:** Rhinacanthin C inhibits RANK ligand-induced osteoclast differentiation by preventing TRAF6-TAK1 formation and MAPK/NF-kappaB/NFATc1 pathways. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0130174. doi: 10.1371/journal.pone.0130174. eCollection 2015
- 27 **Suzuki R, Matsushima Y, Okudaira N, Sakagami H and Shirataki Y:** Cytotoxic components against human oral squamous cell carcinoma isolated from *Andrographis paniculata*. *Anticancer Res* 36 (11) 5931-5935, 2016

杉田義昭研究室 (薬学部)

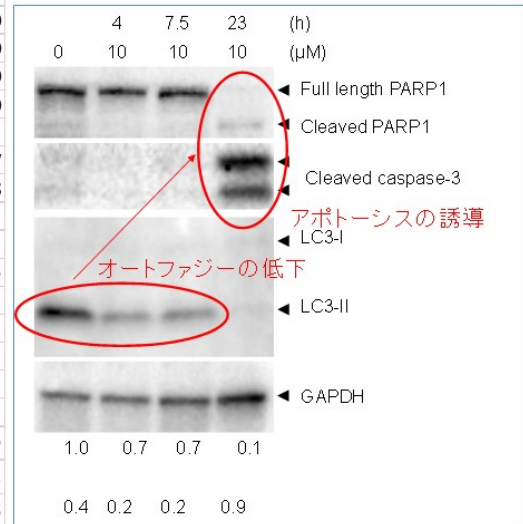
<天然素材をモチーフにした有機合成化合物>

(*E*)-3-(4-hydroxystyryl)-6-methoxy-4*H*-chromen-4-one [11]は、ドキソルビシンと 5-FU に匹敵する腫瘍選択性(TS 値、PSE 値)を与えるとともに、口腔ケラチノサイト毒性は軽微であった。そのメカニズムは、オートファジー(LC3-II の発現)の低下に伴うアポトーシス (PARP) および caspase-3 の切断) の誘導であった。

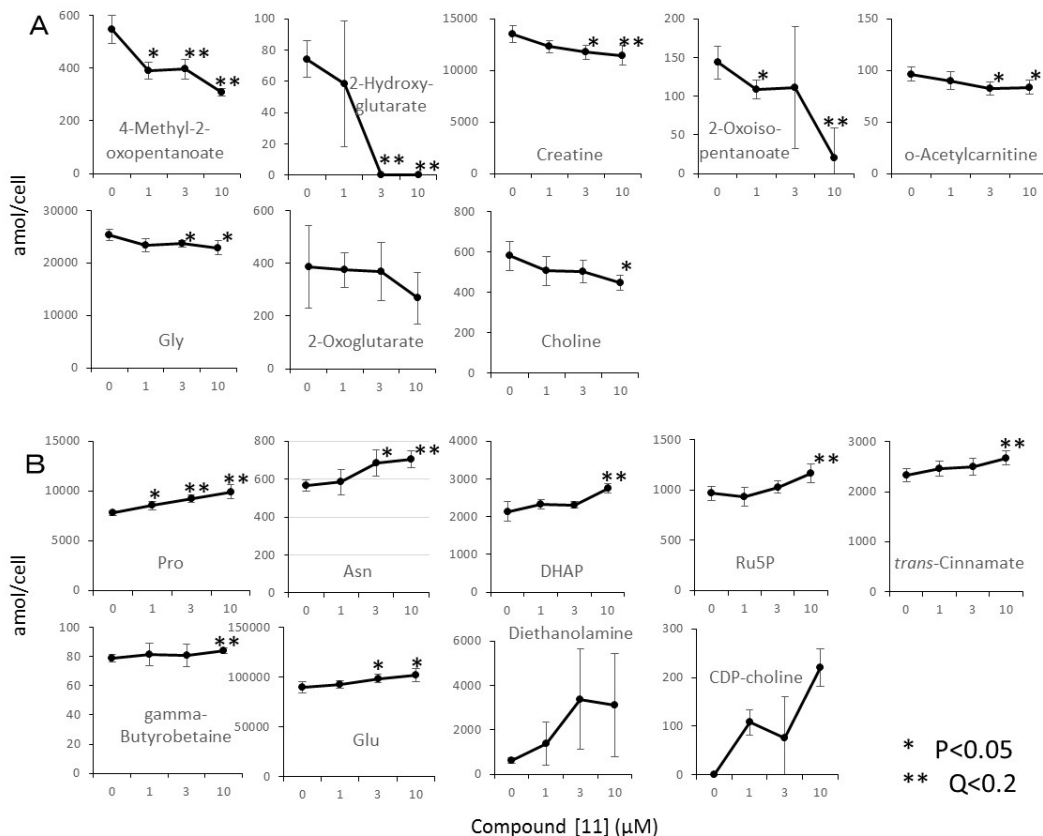
Target cells	[11]	Positive controls		
		Doxorubicin	5-FU	
<i>CC₅₀ (μM)</i>				
Human oral squamous cell carcinoma				
derived from gingiva (Ca9-22)	A	2.1	0.26	29
derived from tongue (HSC-2)		1.0	0.12	13
derived from tongue (HSC-3)		3.6	0.11	16
derived from tongue (HSC-4)		1.2	0.094	13
Σ Average (mean±S.D.)	B	2.0±1.2	0.15±0.077	18±7.6
Human norml oral cells				
gingival fibroblast (HGF) (C)	C	67	0.87	>1000
periodonal ligament fibroblast (HPLF)		74	0.87	>1000
pupl cell (HPC)		272	>10	>1000
Σ Average (mean)	D	138±116	>3.9±5.3	>1000
oral keratinocyte (HOK)	E	19	1.31	24.7
primary gingival epithelial cell (HGEP)	F	>800	0.027	18.8
<i>Tumor-specificity index (TS)</i>				
	D/B	69.0	>26.0	>55.6
	C/A	31.9	3.3	>34.5
	E/B	9.5	8.7	1.4
	F/B	>400	0.2	1.0
<i>PSE = TS × (1/B) × 100</i>				
	D/B ²	3450	>17333	>309
	E/B ²	475	5800	7.8
	F/B ²	>20000	133	5.6



(E)-3-(4-Hydroxystyryl)-6-methoxy-4H-chromen-4-one [11]



メタボローム解析により、細胞内代謝物の中では、4-methyl-2-oxopentanoate, 2-oxoisopentanoate, diethanolamine、CDP-コリンの上昇、コリンの低下が観察され、コリン代謝の異常の可能性が示唆された (Sakagami et al., *Toxicol Rep* 2: 1281-1290, 2015)



- 1 Shimada C, **Uesawa Y**, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, **Takao K**, **Saito T**, **Sugita Y** and **Sakagami H**: Quantitative structure-cytotoxicity relationship of phenylpropanoid amide. *Anticancer Res* 34(7): 3543-3548, 2014.
- 2 Shimada C, **Uesawa Y**, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, **Takao K**, **Miyashiro T**, **Sugita Y** and **Sakagami H**: Quantitative structure-cytotoxicity relationship of piperic acid amides. *Anticancer Res* 34 (9), 4877-4884, 2014.
- 3 Shimada C, **Uesawa Y**, Ishii-Nozawa R, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, **Takao K**, **Sugita Y** and **Sakagami H**: Quantitative structure-cytotoxicity relationship of 3-styrylchromones. *Anticancer Res* 34: 5405-5412, 2014 (October)
- 4 **Uesawa Y**, **Sakagami H**, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, **Yahagi H**, **Takao K** and **Sugita Y**. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of 3-styryl-2H-chromenes. *Sakagami H, Uesawa Y, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Takao K and Sugita Y. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of oleoylamides. Anticancer Res* 35: 5341-5355, 2015.
- 5 **Sakagami H**, Shimada C, Kanda Y, Amano O, Sugimoto M, Ota S, Soga T, Tomita M, Sato A, Tanuma S, **Takao K** and **Sugita Y**: Effects of 3-styrylchromones on metabolic profiles and cell death in oral squamous cell carcinoma cells. *Toxicol Rep* 2: 1281-1290, 2015
- 6 **Uesawa Y**, **Sakagami H**, Kagaya H, Yamashita M, **Takao K** and **Sugita Y**: Quantitative structure-cytotoxicity relationship of 3-benzylidenechromanones. *Anticancer Res* 36 (11) 5803-5812, 2016

須永克佳研究室 (薬学部) <薬物代謝>

- 1 Suzuki F, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, Matsumoto H, Shimada J, Kawase M, **Sunaga K**, Tsuda T, Satoh K and **Sakagami H**: Induction of tumor-specific cytotoxicity and apoptosis by doxorubicin. *Anticancer Res* 25: 887-894, 2005
- 2 **Sakagami H**, Iwamoto S, Matsuta T, Satoh K, Shimada C, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Morita Y, Ohkubo A, Tsuda T, **Sunaga K**, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Comparative study of biological activity of three commercial products of bamboo leaf extract. *In Vivo* 26: 259-264, 2012.
- 3 **Sakagami H**, Matsuta T, Satoh K, Ohtsuki S, Shimada C, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Morita Y, Ohkubo A, Tsuda T, **Sunaga K**, Maki J, Sugiura T, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Biological Activity of SE-10, a granulated powder of *Sasa senanensis* Rehder leaf extract. *In Vivo* 26: 411-418, 2012.
- 4 **Sakagami H**, Ohkoshi E, Amano S, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, **Sunaga K**, Otsuki T, Ikeda H and Fukuda T: Efficient utilization of plant resources by alkaline extraction. *Altern Integr Med* 2, 2013 ISSN:2327-5162, 2013
- 5 Ohno H, Miyoshi S, Araho D, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Tsuda T, **Sunaga K**, Amano S, Ohkoshi E, **Sakagami H**, Satoh K and Yamamoto M: Efficient utilization of licorice root by alkaline extraction. *In Viv* 28, 785-794, 2014.

栗原照夫・若林英嗣研究室 (理学部) <アズレン>

- 1 **Motohashi N**, **Kurihara T**, **Wakabayashi H**, Yaji M, Wolfard K, Molnar J, Maruyama S, **Sakagami H**, Nakashima H, Tani S, **Shirataki Y** and **Kawase M**: Biological activity of a fruit vegetable, “Anastasia green”, a series of sweet pepper. *In Vivo* 15: 437-442, 2001.
- 2 **Motohashi N**, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, Takada Y, Maruyama S, Sakagami H, Nakashima H, Tani S, **Shirataki Y**, **Kawase M**, Wolfard K and **Molnar J**: Cytotoxic and multidrug resistance reversal activity of a vegetable, ‘Anastasia red’, a variety of sweet pepper. *Phytother Res* 17, 348-352, 2003.
- 3 **Wakabayashi H**, Fukushima H, Yamada T, **Kawase M**, **Shirataki Y**, Satoh K, Tobe T, **Hashimoto K**, **Kurihara T**, Motohashi N and **Sakagami H**: Inhibition of LPS-stimulated NO production in mouse macrophage-like cells by Barbados cherry, a fruit of *Malpighia emarginata* DC. *Anticancer Res* 23: 3237-3242, 2003.
- 4 **Wakabayashi H**, Yokoyama K, Hashiba K, **Hashimoto K**, Kikuchi H, Nishikawa H, **Kurihara T**, Satoh K, Shioda S, Muto S, Terakubo S, Nakashima H, **Motohashi N** and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of tropolones against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 23: 4757-4764, 2003.
- 5 **Wakabayashi H**, Hashiba K, Yokoyama K, **Hashimoto K**, Kikuchi H, Nishikawa H, **Kurihara T**, Satoh K, Shioda S, Saito S, Kusano S, Nakashima H, **Motohashi N** and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of azulenes against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 23: 4747-4756, 2003.
- 6 **Motohashi N**, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, Fukushima H, Yamada T, Kawase M, Sohara Y, Tani S, **Shirataki Y**, **Sakagami H**, Satoh K, Nakashima H, Molnar A, Spengler G, Gyemant N, Ugocsai K and

- Molnar J:** Functional activity of Barbados cherry (*Acerola* fruits, fruit of *Malpighia emarginata* DC.) extracts and fractions. *Phytother Res* 18: 212-223, 2004.
- 7 Hashiba K, Yokoyama K, **Wakabayashi H**, Hashimoto K, Satoh K, **Kurihara T**, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Inhibition of LPS-stimulated NO production in mouse macrophage-like cells by azulenes. *Anticancer Res* 24 (6): 3939-3944, 2004.
 - 8 Yokoyama K, Hashiba K, **Wakabayashi H**, Hashimoto K, Satoh K, **Kurihara T**, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Inhibition of LPS-stimulated NO production in mouse macrophage-like cells by tropolones. *Anticancer Res* 24 (6): 3917-3922, 2004.
 - 9 **Wakabayashi H**, Nishishiro M, Arikawa S, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, **Kurihara T**, Terakubo S, Shoji Y, Nakashima H, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Cytotoxic activity of azulenequinones against human oral tumor cell line. *Anticancer Res* 25: 305-312, 2005..
 - 10 Nishishiro M, Arikawa S, **Wakabayashi H**, Hashimoto K, Satoh K, Yokoyama K, Unten S, Kakuta H, **Kurihara T**, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Inhibition of LPS-stimulated NO production in mouse macrophage-like cells by azulenequinones. *Anticancer Res* 25, 4157-4164, 2005.
 - 11 Akatsu Y, Ohshima N, Yamagishi Y, Nishishiro M, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, Kikuchi H, Katayama T, **Motohashi N**, Shoji Y, Nakashima H and **Sakagami H:** Apoptosis-inducing activity of trihaloacetylazulenes against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 26: 1917-1924, 2006
 - 12 **Kurihara T**, Noguchi M, Noguchi T, **Wakabayashi H**, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Relationship between electronic structure and cytotoxic activity of azulenes. *In Vivo* 20: 385-390, 2006.
 - 13 **Kurihara T**, Mine H, Satoh Y, **Wakabayashi H**, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Relationship between electronic structure and cytotoxic activity of tropolones. *In Vivo* 20: 391-396, 2006.
 - 14 Ohshima N, Akatsu Y, Yamagishi Y, Nishishiro M, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, Satoh K, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Inhibition of NO production in LPS-stimulated mouse macrophage-like cells by trihaloacetylazulenes. *Anticancer Res* 26: 2921-2928, 2006.
 - 15 Sekine T, Takahashi J, Nishishiro M, Arai A, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, **Kobayashi M**, Hashimoto K, Kikuchi H, Katayama T, Kanda Y, Kunii S, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Tumor-specificity and type of cell death induced by trihaloacetylazulenes in human tumor cell lines. *Anticancer Res* 27: 133-144, 2007.
 - 16 **Kurihara T**, Satoh R, Miyagawa T, **Wakabayashi H**, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Relationship between electronic structure and cytotoxic activity of azulenequinones and trihaloacetylazulenes. *In vivo* 21: 715-720, 2007
 - 17 **Sakagami H**, Kawase M, **Wakabayashi H** and **Kurihara T:** Factors that affect the type of cell death induced by chemicals. *Autophagy* 3: 493-495, 2007
 - 18 Takahashi J, Sekine T, Nishishiro M, Arai A, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, Hashimoto K, Satoh K, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Inhibition of NO production in LPS-stimulated mouse macrophage-like cells by trihaloacetylazulene derivatives. *Anticancer Res* 28: 171-178, 2008
 - 19 Murayama H, Miyahara K, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, Hashimoto K, Amano O, Kikuchi H, Nakamura Y, Kanda Y, Kunii S, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by benzocycloheptoxazines in human tumor cell lines. *Anticancer Res* 28: 1069-1078, 2008
 - 20 **Kurihara T**, Shinohara K, Inabe M, **Wakabayashi H**, **Motohashi N**, **Sakagami H** and **Molnar J:** Theoretical studies on phenothiazines, benzo[a]phenothiazines, and benz[c]acridines. *Topics in Heterocyclic Chemistry* (ed., Noboru Motohash), Springer of Germany 15: 253-279, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
 - 21 Miyahara K, Murayama H, **Wakabayashi H**, **Kurihara T**, Hashimoto K, Satoh K, **Motohashi N** and **Sakagami H:** Inhibition of LPS-stimulated NO production in mouse macrophage-like cells by benzocycloheptoxazines. *Anticancer Res* 28: 2657-2662, 2008
 - 22 Nishishiro M, **Kurihara T**, **Wakabayashi H** and **Sakagami H:** Effect of tropolone, azulene and azulenequinone derivatives on prostaglandin E₂ production by activated macrophage-like cells. *Anticancer Res* 29: 379-384, 2009.
 - 23 Takano A, Hashimoto K, Ogawa M, Koyanagi J, **Kurihara T**, **Wakabayashi H**, Kikuchi H, Nakamura Y, **Motohashi N**, **Sakagami H**, Yamamoto K and Tanaka A: Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by naphtha[2,3-*b*]furan-4,9-diones and related compounds in human tumor cell lines: relationship to electronic structure. *Anticancer Res* 29: 455-464, 2009.
 - 24 Narita T, Suga A, Kobayashi M, Hashimoto K, **Sakagami H**, **Motohashi N**, **Kurihara T** and **Wakabayashi H:** Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by benzo[*b*]cyclohept[*e*][1,4]oxazine and 2-aminotropone derivatives. *Anticancer Res* 29: 1123-1130, 2009
 - 25 Suga A, Narita T, Zhou L, **Sakagami H**, Satoh K and **Wakabayashi H:** Inhibition of NO production in LPS-stimulated mouse macrophage-like cells by benzo[*b*]cyclohept[*e*][1,4]oxazine and 2-aminotropone derivatives. *In Vivo* 23: 691-698, 2009

- 26 **Wakabayashi H**, Narita T, Suga A and **Sakagami H**: Hormetic response of cultured normal and tumor cells to 2-aminotropone derivatives. *In Vivo* 24: 39-44, 2010.
- 27 Ishihara M, **Wakabayashi H**, **Motohashi N** and **Sakagami H**: Quantitative Structure–cytotoxicity Relationship of newly synthesized tropolones determined by a semiempirical molecular-orbital method (PM5) *Anticancer Res* 30: 129-133, 2010.
- 28 Ishihara M, **Wakabayashi H**, **Motohashi N** and **Sakagami H**: Estimation of relationship between the structure of trihaloacetylazulene derivatives determined by a semiempirical molecular-orbital method (PM5) and their cytotoxicity. *Anticancer Res* 30: 837-842, 2010.
- 29 Kantoh K, Ono M, Nakamura Y, Nakamura Y, **Hashimoto K**, **Sakagami H** and **Wakabayashi H**: Hormetic and anti-radiation effects of tropolone-related compounds. *In Vivo* 24: 843-852, 2010.
- 30 Ishihara M, **Wakabayashi H**, **Motohashi N** and **Sakagami H**: Quantitative Structure–Cytotoxicity Relationship of Newly Synthesized Trihaloacetylazulenes Determined by a Semiempirical Molecular-Orbital Method (PM5). *Anticancer Res* 31: 515-520, 2011.
- 31 Ueki J, Shimada A, **Sakagami H** and **Wakabayashi H**: Hormetic and UV-protective effects of azulene-related compounds. *In Vivo* 25: 41-48, 2011.
- 32 Ono M, Kantoh K, Ueki J, Shimada A, **Wakabayashi H**, Matsuta T, **Sakagami H**, Kumada H, Hamada N, Kitajima M, Oizumi H and Oizumi T: Quest for anti-inflammatory substances using IL-1 β -stimulated gingival fibroblasts. *In Vivo* 25(5): 763-768, 2011
- 33 Ueki J, **Sakagami H** and **Wakabayashi H**: Anti-UV activity of newly synthesized water-soluble azulenes. *In Vivo* 27: 119-126, 2013.
- 34 Ohno M, Ueki J, **Sakagami H** and **Wakabayashi H**: Cytotoxic activity of Benzo[*b*]cyclohept[*e*][1,4]oxazines. *In Vivo* 27: 507-512, 2013
- 35 Sekine S, Shimodaira C, Uesawa Y, Kagaya H, Kanda Y, Ishihara M, Asamo O, **Sakagami H** and **Wakabayashi H**: Quantitative structure–activity relationship (QSAR) analysis of cytotoxicity and anti-UV activity of 2-aminotropones. *Anticancer Res* 34: 1743-1750, 2014 April
- 36 Tomikoshi Y, Nomura M, Okudaira N, **Sakagami H**, **Wakabayashi H**: Enhancement of Cytotoxicity of Three Apoptosis-inducing agents against human oral squamous cell carcinoma cell line by benzoxazinotropone. *In Vivo* 30(5): 645-650, 2016

4.2. 岡山大学薬学部 奥田拓男・吉田隆志・波多野力研究室

<多量体タンニン類の構造解析>

- 1 Fukuchi K, **Sakagami H**, **Okuda T**, **Hatano T**, Tanuma S, Kitajima K, Inoue Y, Inoue S, Ichikawa S, Nonoyama M and Konno K: Inhibition of herpes simplex virus infection by tannins and related compounds. *Antiviral Res* 11: 285-298, 1989.
- 2 **Sakagami H**, **Hatano T**, **Yoshida T**, Tanuma S, Hata N, Misawa Y, Ishii N, Tsutsumi T and **Okuda T**: Stimulation of granulocytic cell iodination by tannins and related compounds. *Anticancer Res* 10: 1523-1532, 1990.
- 3 Tsai Y-J, Abe H, Maruta H, **Hatano T**, Nishina H, **Sakagami H**, **Okuda T** and Tanuma S: Effect of chemically defined tannins on poly(ADP-ribose) glycohydrolase activity. *Biochem Int* 24: 889-897, 1991.
- 4 **Sakagami H**, Nakashima H, Murakami T, Yamamoto N, **Hatano T**, **Yoshida T** and **Okuda T**: Structures and activities of tannins in crude drugs (4). –Effect on phagocytes and viruses-. *J Pharmacobio-Dyn* 15: s-5, 1992.
- 5 Nakashima H, Murakami T, Yamamoto N, **Sakagami H**, Tanuma S, **Hatano T**, **Yoshida T** and **Okuda T**: Inhibition of human immunodeficiency viral replication by tannins and related compounds. *Antiviral Res* 18: 91-103, 1992.
- 6 **Sakagami H**, Asano K, Tanuma S, **Hatano T**, **Yoshida T** and **Okuda T**: Stimulation of monocyte iodination and IL-1 production by tannins and related compounds. *Anticancer Res* 12: 377-388, 1992.
- 7 Tsai Y-J, Aoki T, Maruta H, Abe H, **Sakagami H**, **Hatano T**, **Okuda T** and Tanuma S: Mouse mammary tumor virus gene expression is suppressed by oligomeric ellagitannins, novel inhibitors of poly(ADP-ribose) glycohydrolase. *J Biol Chem* 267: 14436-14442, 1992.
- 8 Aoki K, Nishimura K, Abe H, Maruta H, **Sakagami H**, **Hatano T**, **Okuda T**, **Yoshida T**, Tsai Y-J, Uchiumi F and Tanuma S: Novel inhibitors of poly(ADP-ribose) glycohydrolase. *Biochim Biophys Acta* 1158: 251-256, 1993.
- 9 **Sakagami H**, Kuribayashi N, Iida M, Sakagami T, Takeda M, Fukuchi K, Gomi K, Ohata H, Momose K, Kawazoe Y, **Hatano T**, **Yoshida T** and **Okuda T**: Induction of DNA fragmentation by tannin- and lignin-related substances. *Anticancer Res* 15: 2121-2128, 1995.

- 10 **Sakagami H**, Satoh K, **Hatano T**, **Yoshida T** and **Okuda T**: Possible role of radical intensity and oxidation potential for gallic acid-induced apoptosis. *Anticancer Res* 17: 377-380, 1997.
- 11 **Sakagami H**, Satoh K, Premanathan M, Arakaki R, Nakashima H, **Hatano T**, **Okuda T** and **Yoshida T**: Induction of apoptosis and anti-HIV activity by tannin and lignin-related substances. Third Tannin Conference, Bend, Oregon (USA), July 20-25, 1998, pp175-176.
- 12 **Sakagami H**, Satoh K, Ida Y, Koyama N, Premanathan M, Arakaki R, Nakashima H, **Hatano T**, **Okuda T** and **Yoshida T**: Induction of apoptosis and anti-HIV activity by tannin- and lignin-related substances. *Plant polyphenols 2. Chemistry, biology, pharmacology, ecology* (edited by GG Gross, RW Hemingway and T Yoshida) Prenum Press. pp595-611, 1999.
- 13 **Sakagami H**, **Jiang Y**, Kusama K, Atsumi T, Ueha T, Toguchi M, Iwakura I, Satoh K, Ito H, **Hatano T** and **Yoshida T**: Cytotoxic activity of hydrolysable tannins against human oral tumor cell lines – A possible mechanism. *Phytomedicine* 7: 39-47, 2000.
- 14 Ito H, Kobayashi E, Takamatsu Y, Li S-H, **Hatano T**, **Sakagami H**, Kusama K, Satoh K, Sugita D, Shimura S, Itoh Y and **Yoshida T**: Polyphenols from *Eriobotrya japonica*, and their cytotoxicity against human oral tumor cell lines. *Chem Pharm Bull* 48: 687-693, 2000.
- 15 Taniguchi S, Imayoshi Y, Kobayashi E, Takamatsu Y, Ito H, **Hatano T**, **Sakagami H**, Tokuda H, Nishino H, Sugita D, Shimura S and **Yoshida T**: Production of bioactive triterpenes by *Eriobotrya Japonica* calli. *Phytochemistry* 59: 315-323, 2002.
- 16 Orabi MA, Taniguchi S, Yoshimura M, **Yoshida T**, Kishino K, **Sakagami H** and **Hatano T**: Hydrolyzable tannins of tamaricaceous plants III. New Hellinoyl- and macrocyclic-type ellagitannins from *Tamarix nilotica*. *J Nat Prod* 73: 870-879, 2010.
- 17 Orabi MAA, Taniguchi S, **Sakagami H**, Yoshimura M, **Yoshida T** and **Hatano T**: Hydrolyzable tannins of tamaricaceous plants. V. Structures of monomeric-trimeric tannins and cytotoxicity of macrocyclic type tannins isolated from *Tamarix nilotica*. *J Nat Prod* 76(5): 947-956, 2013.
- 18 Orabi MA, Taniguchi S, **Sakagami H**, Yoshimura M, Amakura Y and **Hatano T**: Hydrolyzable tannins of tamaricaceous plants. 7.1 Structures and cytotoxic properties of oligomeric ellagitannins from leaves of *Tamarix nilotica* and cultured Tissues of *Tamarix tetrandra*. *J Nat Prod*. 2016 Apr 22;79(4):984-995. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01065. Epub 2016 Mar 3.

4.3. 東京薬科大学 三巻祥浩研究室 <サポニン、テルペン>

- 1 Furuya S, Takayama F, **Mimaki Y**, Sashida Y, Satoh K and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of steroidal saponins against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 20: 4189-4194, 2000.
- 2 **Mimaki Y**, Sashida Y, Furuya S and **Sakagami H**: Polymethoxylated flavonoids from the peels of *Citrus depressa*. *Natural Medicine Notes* 54: 351, 2000.
- 3 **Mimaki Y**, Watanabe K, Ando Y, Sakuma C, Sashida Y, Furuya S and **Sakagami H**: Flavonol glycosides and steroidal saponins from the leaves of *Cestrum nocturnum* and their cytotoxic activity. *J Natural Product* 64: 17-22, 2001.
- 4 Furuya S, Takayama F, **Mimaki Y**, Sashida Y, Satoh K and **Sakagami H**: Cytotoxic activity of saponins from *Camassia leichtlinii* against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* 21: 959-964, 2001.
- 5 **Mimaki Y**, Fukushima M, Yokosuka A, Sashida Y, Furuya S and **Sakagami H**: Triterpene glycosides from the roots of *Sanguisorba officinalis*. *Phytochemistry* 57: 773-779, 2001.
- 6 **Kuroda M**, **Mimaki Y**, Hasegawa F, Yokosuka A, Sashida Y and **Sakagami H**: Steroidal glycosides from the bulbs of *Camssia leichtlinii* and their cytotoxic activities. *Chem Pharm Bull* 492: 726-731, 2001.
- 7 **Kuroda M**, **Mimaki Y**, Harada H, **Sakagami H** and Sashida Y: Five new triterpene glycosides from *Centella asiatica*. *Natural Medicine* 55: 134-138, 2001.
- 8 Watanabe K, **Mimaki Y**, **Sakagami H** and Sashida Y: Cycloartane glycosides from the Rhizomes of *Cimjicifuga racemosa* and their cytotoxic activities. *Chem Pharm Bull* 50: 121-125, 2002
- 9 Yokosuka A, **Mimaki Y**, **Sakagami H** and Sashida Y: New diarylheptanoids and diaryheptanoid glucosides from Rhizomes of *Tacca chantrieri* and their cytotoxic activity. *J Nat Prod* 65: 283-289, 2002.
- 10 **Kuroda M**, **Mimaki Y**, Ori K, Koshino H, Nukada T, **Sakagami H** and Sashida Y: Lucilianosides A and B, two novel tetranor-lanostane hexaglycosides from the bulbs of *Chionodoxa luciliae*. *Tetrahedron* 58: 6735-6740, 2002.
- 11 **Mimaki Y**, Yokosuka A, Sakuma C, **Sakagami H** and Sashida Y: Spirostanol pentaglycosides from the underground parts of *Polianthes tuberosa*. *J Nat Prod* 65: 1424-1428, 2002.
- 12 **Mimaki Y**, Watanabe K, **Sakagami H** and Sashida Y: Steroidal glycosides from the leaves of *Cestrum nocturnum*. *J Nat Prod* 65: 1863-1868, 2002.
- 13 Ori K, **Kuroda M**, **Mimaki Y**, **Sakagami H** and Sashida Y: Norlanostane and lanostane glycosides from the bulbs of *Chionodoxa luciliae* and their cytotoxic activity. *Chem Pharm Bull* 51: 92-95, 2003.

- 14 Watanabe K, **Mimaki Y**, **Sakagami H** and Sashida Y: Bufadienolide and Spirostanol glycosides from the Rhizomes of *Helleborus orientalis*. J. Nat. Prod. 66: 236-241, 2003.
- 15 **Mimaki Y**, Watanabe K, Sakuma C, **Sakagami H** and Sashida Y: Novel polygenated glycosides from the Rhizomes of *Helleborus orientalis*. Hel. Chim. Acta. 86: 398-407, 2003.
- 16 Osorio JN, Martinez OMM, Navarro YMC, **Mimaki Y**, **Sakagami H** and Sashida Y: Diospolysaponin A, a new polyoxygenated, spirostanol saponin from the tubers of *Dioscorea Polygonoides*. Heterocycles 60: 1709-1715, 2003.
- 17 **Kuroda M**, **Mimaki Y**, **Sakagami H** and Sashida Y: Bulbinelonesides A-E, phenylanthraquinone glycosides from the roots of *Bulbinella floribunda*. J Nat Product 66: 894-897. 2003.
- 18 Ori K, **Kuroda M**, **Mimaki Y**, **Sakagami H** and Sashida Y: Lanosterol and tetralanosterol glycosides from the bulbs of *Muscari Paradoxum*. Phytochemistry 64: 1351-1359, 2003.
- 19 Kuroda M, **Mimaki Y**, Ori K, **Sakagami H** and Sashida Y: Steroidal glycosides from the bulbs of *ornithogalum thyrsoides*. J Nat Prod 67 (10): 1690-1696, 2004.
- 20 Kuroda M, **Mimaki Y**, Ori K, **Sakagami H** and Sashida Y: 27-Norlanostane glycosides from the Bulbs of *Muscari paradoxum*. J Nat Prod 67 (12): 2099-2103, 2004.
- 21 Watanabe K, Sakagami H and **Mimaki Y**: Four new steroidal saponins from the Rhizomes of *Helleborus Orientalis*. Heterocycles 65 (4) 775-785, 2005
- 22 Osorio JN, Martinez OMM, Navarro YMC, Watanabe K, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Polyhydroxylated spirostanol saponins from the tubers of *Dioscorea polygonoides*. J Nat Prod 68: 1116-1120, 2005.
- 23 **Kuroda M**, Aoshima T, Haraguchi M, Yound MCM, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: New oleanane glycosides from the roots of *Gomphrena macrocephala*. Nat Prod Commun 1: 431-439, 2006
- 24 **Kuroda M**, Aoshima T, Haraguchi M, Young MCM, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Oleanane and taraxerane glycosides from the roots of *Gomphrena macrocephala*. J Nat Prod 69: 1606-1610, 2006.
- 25 Higano T, **Kuroda M**, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Convallasaponin A, a new 5 β -spirostanol triglycoside from the rhizomes of *Convallaria majalis*. Chem Pharm Bull 55: 337-339, 2007.
- 26 **Mimaki Y**, Watanabe K, Matsuo Y and **Sakagami H**: Triterpene glycosides from the tubers of *Anemone coronaria*. Chem Pharm Bull 57: 724-729, 2009.
- 27 Yokosuka A, Sano T, Hashimoto K, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Steroidal glycosides from *Furcraea foetida* and their cytotoxic activity. Chem Pharm Bull 57: 1161-1166, 2009.
- 28 Jitsuno M, Yokosuka A, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Chemical constituents of the Bulbs of *Habranthus brachyandrus* and their cytotoxic activities. Chem Pharm Bull 57: 1153-1157, 2009.
- 29 Yokosuka A, Sano T, **Hashimoto K**, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Triterpene glycosides from the whole plant of *Anemone hupehensis* var. *japonica* and their cytotoxic activity. Chem Pharm Bull 57: 1425-1430, 2009
- 30 **Kuroda M**, Uchida S, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Amurensiosides A-K, 11 new pregnane glycosides from the roots of *Adonis amurensis*. Steroids: 75: 83-94, 2010
- 31 **Mimaki Y**, Matsuo Y, Watanabe K and **Sakagami H**: Furostanol glycosides from the rhizomes of *Helleborus orientalis*. J Nat Med 64(4):452-459, 2010.
- 32 Jitsuno M, Yokosuka A, Hashimoto K, Amano O, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Chemical constituents of *Lycoris albiflora* and their cytotoxic activities. Natural Product Communications 6, 187-192, 2011
- 33 Kubo S, **Kuroda M**, Matsuo Y, Masatani D, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: New cardenolides from the seeds of *Adonis aestivalis*. Chem Pharm Bull 60 (10): 1275-1282, 2012.
- 34 Matsuo Y, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: A rare type of sesquiterpene and β -santalol derivatives from *Santalum album* and their cytotoxic activities. Chem Pharm Bull (Tokyo) 62(12):1192-1199, 2014
- 35 **Kuroda M**, Ori K, Takayama H, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Karataviosides G-K, five new bisdesmosidic steroidal glycosides from the bulbs of *Allium karataviense*. Steroids 93: 96-104, 2015.
- 36 Kubo S, **Kuroda M**, Yokosuka A, **Sakagami H** and **Mimaki Y**: Amurensiosides L-P, five new cardenolide glycosides from the roots of *Adonis amurensis*. Natural Product Communications 10: (1): 27-32, 2015.

4.4. 東邦大学薬学部 深井研究室<フラボノイド>

- 1 **Sakagami H**, **Jiang Y**, Kusama K, Atsumi T, Ueha T, Toguchi M, Iwakura I, Satoh K, **Fukai T** and Nomura T: Induction of apoptosis by flavones, flavonols (3-hydroxyflavones) and isoprenoid-substituted flavonoids in human oral tumor cell lines. Anticancer Res 20: 271-278, 2000.
- 2 **Fukai T**, **Sakagami H**, Toguchi M, Takayama F, Iwakura I, Atsumi T, Ueha T, Nakashima H and Nomura T: Cytotoxic activity of low molecular weight polyphenols against human oral tumor cell lines. Anticancer Res 20: 2525-2536, 2000.

- 3 Hou A-J, **Fukai T**, Shimazaki M, **Sakagami H**, Sun H-D and Nomura T: Benzophenones and xanthenes with isoprenoid groups from *Cudrania cochinchinensis*. *J Natural Products* 64: 65-70, 2001.
- 4 Shi Y-Q, **Fukai T**, **Sakagami H**, Chang W-J, Yang P-Q, Wang F-P and Nomura T: Cytotoxic flavonoids with isoprenoid groups from *Morus mongolica*. *J Natural Products* 64: 181-188, 2001.
- 5 Shi Y-Q, **Fukai T**, **Sakagami H**, Kuroda J, Miyaoka R, Tamura M, Yoshida N and Nomura T: Cytotoxic and DNA damage-inducing activities of low molecular weight phenols from rhubarb. *Anticancer Res* 21: 2847-2854, 2001.
- 6 **Fukai T**, Satoh K, Nomura T and **Sakagami H**: Preliminary evaluation of antinephritis and radical scavenging activities of glabridin from *Glycyrrhiza glabra*. *Fitoterapia* 74: 624-629, 2003.
- 7 **Fukai T**, Satoh K, Nomura T and **Sakagami H**: Anti-nephritis and radical scavenging activity of prenylflavonoids. *Fitoterapia* 74: 720-724, 2003.
- 8 **Sakagami H**, Ishihara M, Hoshino Y, Ishikawa J, Mikami Y and **Fukai T**: Cytotoxicity of nocobactins NA-a, NA-b and their ferric complexes assessed by semiempirical molecular orbital methods. *In vivo* 19: 277-282, 2005.

4.5. 慶應義塾大学 先端生命科学研究所 (メタボローム解析)

1. **Sugimoto M**, **Sakagami H**, Yokote Y, Onuma H, Kaneko M, Mori M, Sakaguchi Y, **Soga T and Tomita M**: Non-targeted metabolite profiling in activated macrophage secretion. *Metabolomics* 8 (4): 624-633, 2012
2. Tanaka S, Taga H, Maehara K, Kaneshima A, Machino M, Onuma H, Kaneko M, **Sakagami H**, **Sugimoto M**, **Soga T and Tomita M**: Pilot study of changes in salivary metabolic profiles induced by template therapy. *In Vivo* 26(6): 1015-1020, 2012.
3. Koh T, Murakami Y, Tanaka S, Machino M, Onuma H, Kaneko M, **Sugimoto M**, **Soga T**, **Tomita M** and **Sakagami H**: Changes of metabolic profiles in an oral squamous cell carcinoma cell line induced by eugenol. *In Vivo* 27: 233-244, 2013
4. 坂上宏、田中庄二、杉本昌弘：老化マーカーとしての唾液中グリシンおよびプロリンの動態、検査診断学への展望—臨床検査指針：測定とデータ判読のポイント— pp696-699, 2013, 南江堂
5. **Sakagami H**, **Sugimoto M**, Tanaka S, Onuma H, Ota S, Kaneko M, **Soga T and Tomita M**: Metabolomic profiling of sodium fluoride-induced cytotoxicity in an oral squamous cell carcinoma cell line. *Metabolomics* ISSN 1573-3882 DOI 10.1007/s11306-013-0576-z, August, 2013 (*Metabolomics* 10, 270-279, 2014)
6. Garcia-Contreras¹ R, **Sugimoto M**, Umemura N, Kaneko M, Hatakeyama Y, **Soga T**, **Tomita M**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Nakajima H and Sakagami H: Alteration of metabolomic profiles by titanium dioxide nanoparticles in human gingivitis model. *Biomaterials* 57: 33-40, 2015. Apr
7. **Sakagami H**, Shimada C, Kanda Y, Amano O, Sugimoto M, Ota S, **Soga T**, **Tomita M**, Sato A, Tanuma S, Takao K and Sugita Y: Effects of 3-styrylchromones on metabolic profiles and cell death in oral squamous cell carcinoma cells. *Toxicol Rep* 2: 1281-1290, 2015
8. Garcia-Contreras R, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, **Sugimoto M**, Nakajima H and **Sakagami H**: Chapter 3. Effect of titanium dioxide nanoparticle on proliferation, drug-sensitivity, inflammation and metabolomic profiling of human oral cells. Volume XI: NanoBioMaterials in Dentistry. Applications of Nanobiomaterials Volume 11. Edited by Grumezescu AM, Elsevier pp49-77, 2016 July (Total 497 pages) ISBN: 978-0-323-42867-5

4.6. 東京理科大学薬学部・田沼靖一研究室 (アポトーシス活性)

4.7. 聖マリアンナ大学・中島秀喜研究室 (抗 HIV 活性)

4.8. 昭和大学・福地邦彦研究室 (抗 HSV 活性)、浅野和仁研究室

(抗ストレス試験)、佐藤和恵研究室 (ESR 測定)

4.9 明治薬科大学・植沢研究 (QSAR 解析)

5. 国外研究機関との連携 (重複がある場合は、研究が行われた機関に記載)

5.1. サスカチュワン大学 Dr. Dimmock (α,β-不飽和ケトン類)

- 1 Pati HN, Das U, Quail JW, **Kawase M, Sakagami H** and **Dimmock JR**: Cytotoxic 3,5-bis(arylidene)-4-piperidones and N-acetylanalogs displaying selective toxicity for malignant cells. Eur J Med Chem: 43: 1-7, 2008
- 2 Perjesi P, De Clercq E, Balzarini J, **Kawase M, Sakagami H**, Stables JP, Lorand T, Rozmer Z and **Dimmock JR**: Design, synthesis and antiproliferative activity of some 3-benzylidene-2,3-dihydro-1-benzopyran-4-ones which display selective toxicity for malignant cells. Eup J Med Chem 43: 839-845, 2008
- 3 Pati HN, Das U, **Kawase M, Sakagami H**, Balzarini J, De Clercq E and **Dimmock JR**: 1-Aryl-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-one hydrochlorides and related adducts: a quest for selective cytotoxicity for malignant cells. Bioorg Med Chem 16: 5747-5753, 2008
- 4 Pati HN, Das U, Bandy B, Das S, De Clercq E, Balzarini J, **Kawase M, Sakagami H**, Quail JW, Stables JP and **Dimmock JR**: The cytotoxic properties and preferential toxicity to tumour cells displayed by some 2,4-bis(benzylidene)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ones and 3,5-bis(benzylidene)-1-methyl-4-piperidones. Eur J Med Chem 44: 54-62, 2009.
- 5 Das U, Pati HN, Panda AK, De Clercq E, Balzarini J, **Molnár J**, Baráth Z, Ocsovszki I, **Kawase M, Zhou L, Sakagami H** and **Dimmock JR**: 2-(3-Aryl-2-propenoyl)-3-methylquinoxaline-1,4-dioxides: A novel cluster of tumor-specific cytotoxins which reverse multidrug resistance. Bioorg Med Chem 17: 3909-3915, 2009
- 6 Das U, **Sakagami H**, Chu Q, Wang Q, Kawase M, Selvakumar P, Sharma RK and **Dimmock JR**: 3,5-bis(Benzylidene)-1-[4-2-(morpholin-4-yl)ethoxyphenylcarbonyl]-4-piperidone hydrochloride: A lead tumour-specific cytotoxin which induces apoptosis and autophagy. Medicinal Chemistry Letters 20: 912-917, 2010.
- 7 Das U, Doroudi A, Gul HI, Pati HN, **Kawase M, Sakagami H**, Chu Q, Stables JP and **Dimmock JR**: Cytotoxic 2-benzylidene-6-(nitrobenzylidene)cyclohexanones which display substantially greater toxicity for neoplasms than non-malignant cells. Bioorg Med Chem 18: 2219-2224, 2010
- 8 Pati HN, Das U, **Sakagami H, Kawase M**, Chu Q, Wang Q, Stables JP and **Dimmock JR**: 1,3-Diaryl-2-propenones and 2-benzylidene-1,3-indandiones: A quest for compounds displaying greater toxicity to neoplasms than normal cells. Arch Pharm Chem Life Sci 9:535-541, 2010.
- 9 Das S, Das U, **Sakagami H, Hashimoto K, Kawase M**, Gorecki DK and **Dimmock JR**: Sequential cytotoxicity: a theory examined using a series of 3,5-bis(benzylidene)-1-diethylphosphono-4-oxopiperidines and related phosphonic acids. Bioorg Med Chem Lett 20:6464-6468, 2010.
- 10 Das U, Pati H, Sakagami H, Hashimoto K, Kawase M, Balzarini J, De Clercq E, Stables J and **Dimmock JR**: 3,5-bis(Benzylidene)-1-[3-(2-hydroxyethylthio)propanoyl]-piperidin-4-ones: A novel cluster of potent tumour-selective cytotoxins. J Med Chem 54: 3445-3449, 2011.
- 11 Das S, Das U, **Sakagami H**, Umemura N, Iwamoto S, Matsuta T, **Kawase M, Molnár**, Gorecki DKJ and **Dimmock JR**: Dimeric 3,5-bis(benzylidene)-4-piperidones: A novel cluster of tumour-selective cytotoxins possessing multidrug-resistant properties. European Journal of Medicinal Chemistry 51: 193-199, 2012.
- 12 Bilginer S, **Gul HI**, Mete E, Das U, **Sakagami H**, Umemura N and **Dimmock JR**: 1-(3-Aminomethyl-4-hydroxyphenyl)-3-pyridinyl-2-propen-1-ones: A novel group of tumour-selective cytotoxins (GENZ-2012-0153) Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry, Jul 18, 2012 (Epub ahead of print).
- 13 Bilginer S, **Gul HI**, Mete E, Mete E, Das U, **Sakagami H**, Umemura N and **Dimmock JR**: 1-(3-Aminomethyl-4-hydroxyphenyl)-3-pyridinyl-2-propen-1-ones: A novel group of tumour-selective cytotoxins. J Enz Inhib Med Chem 28: 974-980, 2013.
- 14 Panda AK, Das U, Roayapalley PK, **Sakagami H**, Kawase M, Balzarini J, De Clercq E and **Dimmock JR**: Niacin esters of chalcones with tumor-selective properties. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016 Jun 2:1-6. [Epub ahead of print]

5.2. アルトウルク大学 Prof. Gul (炭酸脱水素酵素阻害剤)

- 1 **Gul HI**, Mete E, Eren SE, **Sakagami H**, Yamali C and Supuran CT. Designing, synthesis and bioactivities of 4-[3-(4-hydroxyphenyl)-5-aryl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016 Oct 23:1-7. [Epub ahead of print]

- 2 Yamali C, **Gul HI**, **Sakagami H** and Supuran CT: Synthesis and bioactivities of halogen bearing phenolic chalcones and their corresponding bis Mannich bases. *J Enzyme Inhib Med Chem* 31(sup4):125-131, 2016.
- 3 Kucukoglu K, Oral F, Aydin T, Yamali C, Algul O, **Sakagami H**, Gulcin I, Supuran CT, and **Gul HI**: Synthesis, cytotoxicity and carbonic anhydrase inhibitory activities of new pyrazolines. *J Enzyme Inhib Med Chem* 31(sup4):20-24, 2016.
- 4 Unluer E, **Gul HI**, Demirtas A, **Sakagami H**, Umemura N, Tanc M, Kazaz C and Supuran CT.: Synthesis and bioactivity studies of 1-aryl-3-(2-hydroxyethylthio)-1-propanones. *J Enzyme Inhib Med Chem* 31(sup3):105-109, 2016
- 5 **Gul HI**, Tugrak M, **Sakagami H**, Taslimi P, Gulcin I and Supuran CT: Synthesis and bioactivity studies on new 4-(3-(4-Substitutedphenyl)-3a,4-dihydro-3H-indeno[1,2-c]pyrazol-2-yl) benzenesulfonamides. *J Enzyme Inhib Med Chem* 31(6):1619-1624, 2016.
- 6 **Tugrak M**, **Yamali C**, **Sakagami H** and **Gul HI**: Synthesis of mono Mannich bases of 2-(4-hydroxybenzylidene)-2,3-dihydroinden-1-one and evaluation of their cytotoxicities. *J Enzyme Inhib Med Chem* 31(5):818-823, 2016.
- 7 **Gul HI**, Tugrak M and **Sakagami H**: Synthesis of some acrylophenones with N-methylpiperazine and evaluation of their cytotoxicities. *J Enzyme Inhib Med Chem* 31(1):147-151, 2016
- 8 Yerdelen KO, **Gul HI**, **Sakagami H**, Umemura N: Synthesis and biological evaluation of 1,5-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one and its aminomethyl derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem* 30(3):383-388, 2015

5.3. KLE 大学 Prof. Karki (ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤)

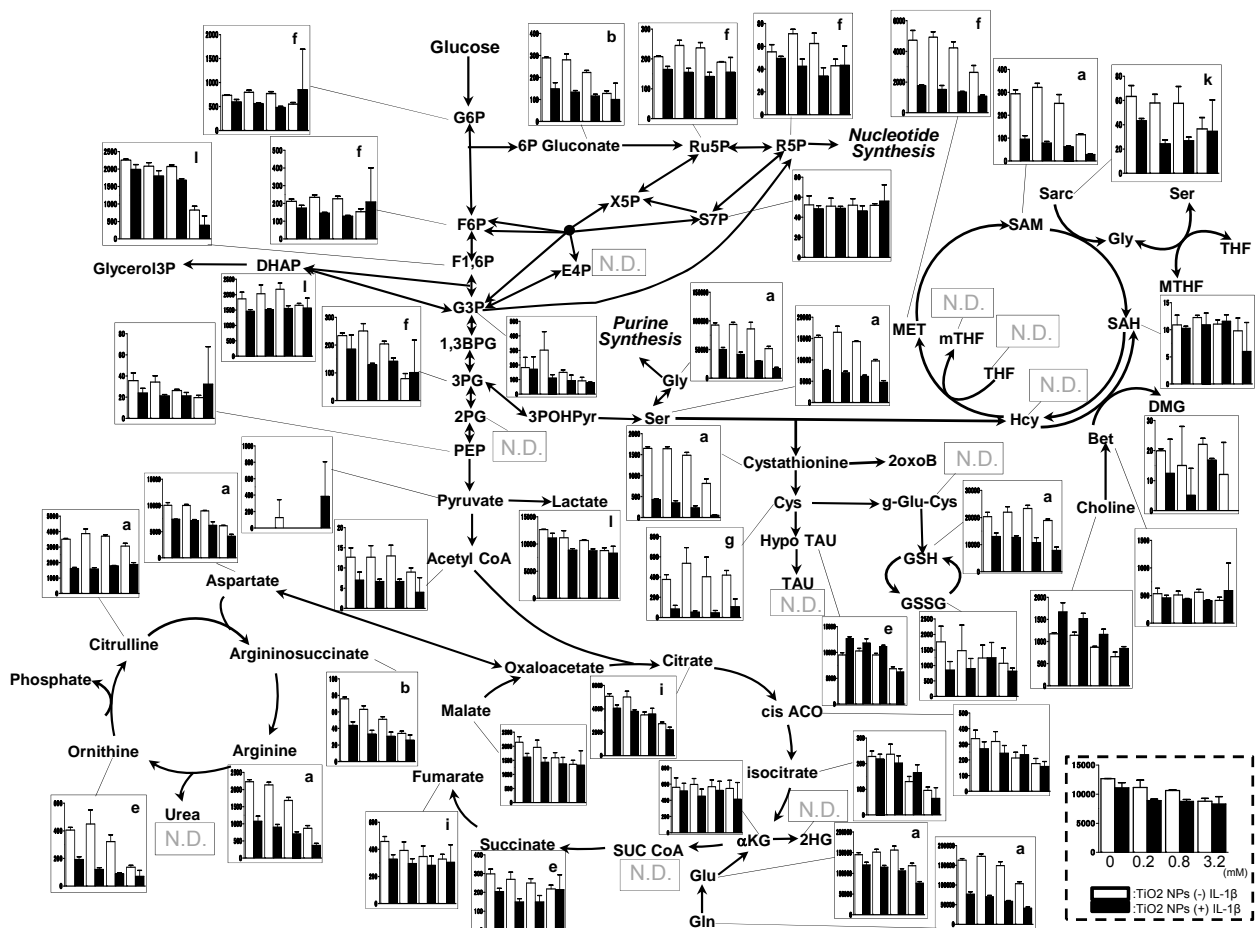
- 1 **Karki S**, Das U, Umemura N, **Sakagami H**, Iwamoto S, **Kawase M**, Balzarini J, De Clercq E, Dimmock S, **Dimmock J**: 3,5-Bis(3-alkylaminomethyl-4-hydroxybenzylidene)-4-piperidones: A novel class of potent tumor-selective cytotoxins. *J Med Chem* 59 (2): 763-769, 2016

5.4. 明海大学姉妹校

- 1 **Zhang W**, Negoro T, Satoh K, **Jiang Y**, **Hashimoto K**, Kikuchi H, Nishikawa H, Miyata T, Yamamoto Y, Nakano K, Yasumoto E, Nakayachi T, Mineno K, Satoh T and **Sakagami H**: Synergistic cytotoxic action of vitamin C and vitamin K₃ Anticancer Res 21: 3439-3444, 2001.
- 2 **Zhang W**, **Hashimoto K**, Yu G-Y and **Sakagami H**: Decline of superoxide dismutase activity during antioxidant-induced apoptosis in HL-60 cells. *Anticancer Res* 22: 219-224, 2002.
- 3 **Liu Y**, **Sakagami H**, **Hashimoto K**, Kikuchi H, Amano O, Ishihara M, Kanda Y, Kunii S, Kochi M, **Zhang W** and Yu G: Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by β -cyclodextrin benzaldehyde inclusion compound. *Anticancer Res* 28: 229-236, 2008.
- 4 **Liu Y**, **Sakagami H**, Amano O, Kikuchi H, Nakamura Y, Ishihara M, Kanda Y, Kunii S, **Zhang W** and Yu G: Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by peplomycin in oral squamous cell carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 28: 2197-2204, 2008.
- 5 **López BSG**, Yamamoto M, Utsumi K, Aratsu C and **Sakagami H**: Clinical pilot study of lignin-ascorbic acid combination treatment of herpes simplex virus. *In Vivo* 23: 1011-1016, 2009
- 6 **López BSG**, Yamamoto M and **Sakagami H**: Chapter 9. Treatment of herpes simplex virus with lignin-carbohydrate complex tablet, an alternative therapeutic formula. In: *Antiviral Drugs – Aspects of Clinical Use and Recent Advances*, edited by Patrick Arbuthnot, ISBN 978-953-51-0256-4, pp171-194, 2012 March.
- 7 **Chu Q**, Hashimoto K, Satoh K, **Wang Q** and **Sakagami H**: Effect of three herbal extracts on NO and PGE2 production by activated mouse macrophage-like cells. *In Vivo* 23: 537-544, 2009.
- 8 **Chu Q**, Kobayashi M, Hashimoto K, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, **Wang Q** and **Sakagami H**: Antitumor potential of three herbal extracts against human oral squamous cell lines. *Anticancer Res* 29: 3211-3219, 2009.
- 9 **Chu Q**, Amano O, Kanda Y, Kunii S, **Wang Q** and **Sakagami H**: Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by gefitinib in oral squamous cell carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 29: 5023-5031, 2009.
- 10 **Mena AA**, **Sakagami H**, **Matsuta T**, Adachi K, Otsuki S, Nakajima H, Koh T, Machino M, Ogihara T, Watanabe K, Watanabe S, Salgado AV and Montiel NM: Effect of three fluoride compounds on the growth of oral normal and tumor cells. *In Vivo* 26: 657-664, 2012.

- 11 **Mena AA, Sakagami H, Matsuta T**, Adachi K, Otsuki S, Nakajima H, Satoh K, Kananoto T, Terakubo S, Nakashima H, Salgado AV and Montiel NM: Cytoprotective effects of *Opuntia Ficus-Indica* extract. *New Food Industry* 56 (9): 59-69, 2014
- 12 **Garcia-Contreras R**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, **Sakagami H**, Baeza-Robledo JS, Flores-Chávez RI and Nakajima H: Impacto citotóxico de la plata y flúor diamino de plata en un cultivo de seis células orales. Cytotoxic impact of silver and silver diamine fluoride in six oral cells culture. *Revista ADM* 70 (3): 134-139, 2013
- 13 **Garcia-Contreras R**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Ando Y, Kanda Y, Hibino Y, Nakajima H and **Sakagami H**: Effects of TiO₂ nanoparticles on cytotoxic action of chemotherapeutic drugs against human oral squamous cell carcinoma cell lines. *In Vivo* 28: 209-216, 2014
- 14 **Garcia-Contreras R**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Kanda Y, Nakajima H and **Sakagami H**: Induction of prostaglandin E₂ production by TiO₂ nanoparticles in human gingival fibroblast. *In Vivo* 28: 217-222, 2014
- 15 **Garcia-Contreras R**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Kanda Y, Nakajima H and **Sakagami H**: Cytotoxicity and pro-inflammatory action of chemo-mechanical caries removal agents against oral cells. *In Vivo* 28: 549-556, 2014
- 16 **Garcia-Contreras R**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Kanda Y, Nakajima H and **Sakagami H**: Effects of TiO₂ nano glass ionomer cements against normal and cancer oral cells. *In Vivo* 28: 895-907, 2014
- 17 **Garcia-Contreras R**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, **Sakagami H**, Morales-Lukie RA and Nakajima H: A comparative in vitro efficacy of conventional rotatory and chemo-mechanical caries removal: influence on cariogenic flora, microhardness and residual composition. *J Conserv Dent* 17: 536-540, 2014.
- 18 **Jimenez-Bueno I**, Kobayashi K, Nakamura Y, Kotani Y, **Sakagami H** and Nakajima H: Comparative study of the marginal adaptation of three retro-filling materials. *Rev Endod Actua*; 9(3): 4-11, 2015 (in Spanish)
- 19 **Garcia-Contreras R, Sugimoto M**, Umemura N, Kaneko M, Hatakeyama Y, Soga T, Tomita M, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Nakajima H and **Sakagami H**: Alteration of metabolomic profiles by titanium dioxide nanoparticles in human gingivitis model. *Biomaterials* 57: 33-40, 2015.
- 20 **Garcia-Contreras R**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, **Sakagami H**, Mora RA and Nakajima H: Mechanical, antibacterial and bond strength properties of nano-titanium-enriched glass ionomer cement. *J Appl Oral Sci* 23(3):321-328, 2015.
- 21 **Garcia-Contreras R**, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, **Sugimoto M**, Nakajima H and **Sakagami H**: Chapter 3. Effect of titanium dioxide nanoparticle on proliferation, drug-sensitivity, inflammation and metabolomic profiling of human oral cells. Volume XI: NanoBioMaterials in Dentistry. Applications of Nanobiomaterials Volume 11. Edited by Grumezescu AM, Elsevier pp49-77, 2016 July (Total 497 pages) ISBN: 978-0-323-42867-5

酸化チタンのナノ粒子は、炎症 (IL-1 β で刺激したヒト歯肉線維芽細胞によるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の産生および COX-2 タンパク質の発現) を増悪した。更にメタボローム解析を駆使して、IL-1 β および酸化チタンのナノ粒子の両者を併用投与すると、オルニチン、S-adenosylmethionine (SAM、メチル基供与体)、還元型グルタチオンが相乗的に低下することをはじめて明らかにした。酸化チタンのナノ粒子は、先ず、エンドサイトーシスにより細胞の空胞に取り込まれ、1) オルニチンの低下→プロレシンの低下、2) SAM の低下→炎症性サイトカインの遺伝子発現の上昇、3) 還元型 GSH の低下の、3 つの経路が協調して、炎症を増悪するという作業仮説を立案した (上記文献 19)。



炎症を惹起したヒト歯肉線維芽細胞における解糖系、TCA サイクル、尿素サイクル、グルタチオン・S-メチルアデノシン合成経路などの1次代謝経路における代謝物の濃度変化（メタボローム解析）。数値は平均値±S.D. (n=3)。縦軸は、細胞1個当たりのamol (or 10^{-18} mol)で示した。白は、IL-1 β (-)、黒は、IL-1 β (+)を示す。左から右に、0, 0.2, 0.8, 3.2 mM TiO₂ NPs。N.D. ピークが検出されない(Rene et al., . Biomaterials 57: 33-40, 2015)。

6. 異分野との連携

国際的コミュニケーション能力の重要性（明海大学経済学部、外国語学部中国語学科、日本歯科大学、北京外国語大学日本語学科、第四軍医大学歯周病学科、）

- 1 坂上 宏、生宏、大石隆介、国際的コミュニケーション能力の重要性(1) 一語学力は強力な武器になる— New Food Industry 58 (7): 81-94, 2016
- 2 大石隆介、坂上 宏： 国際的コミュニケーション能力の重要性(2) 一外向き志向への切り替え— New Food Industry 58(8): 72-79, 2016
- 3 坂上宏、儲慶、戴秋娟、大石隆介、神崎龍志:国際的コミュニケーション能力の重要性(3)一日中関係の改善を目指して—Importance of international communication capability (3)- how to improve the Japan-China relation. 跨文化交流能力の重要性 (3) --旨在改善日中关系, New Food Industry 58(11): 59-74, 2016
- 4 坂上宏、肖黎、戴秋娟、大石隆介、神崎龍志：国際的コミュニケーション能力の重要性(4)一「中華料理」に見られる日本と中国における嗜好の相違一、New Food Industry へ投稿

7. 学内での支援活動

7-1 学部学生の研究指導

スチューデント・クリニシャン・リサーチ・プログラム(SCRIP)大会 (於：歯科医師会館)

- 1999 岩坂憲助 (6年生)：アスコルビン酸関連化合物等の酸化還元剤による細胞死誘導における過酸化水素の関与 (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)
- 2001 鈴木史香 (4年生)：マクロファージ活性化剤による NO 産生とアルギニンの消費に及ぼす効果 (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)
- 2002 岡安晴生 (4年生) (共同研究者：鈴木史香、5年生)：お茶抽出液や漢方成分は、細菌内毒素による NO 産生促進を阻害する (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)
- 2003 阿藤久泰 (2年生) (共同研究者：岡安晴生、5年生) / 鈴木史香、6年生)：レーザー照射によるヒト歯肉細胞の増殖と細胞死の誘導 (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)
- 2004 岸野香織 (5年生) (共同研究者：佐藤理絵、5年生)：培養口腔正常細胞の加齢に伴うフッ素感受性の変化 (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)
- 2006 坂東康彦 (4年生)：Methotrexate による口腔細胞傷害性の誘導と細胞死のタイプ (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)
- 2007 大城健 (4年生) (共同研究者：丸山永修、3年生) 3Mix のヒト口腔細胞に対する傷害性の検討 (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)
- 2009 中村勇貴 (2年生) (共同研究者：小玉治樹、2年生 / 佐藤朋佑、2年生)：学生生活における唾液アミノ酸濃度の日内変動 (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)
- 2010 西山明良 (2年生)：マクロファージの活性化におけるアミノ酸代謝 (ファカルティール・アドバイザー：坂上宏)

日本歯科医学会総会

- 2009 大城健 (5年生)、岸野香織、坂上宏：メルファランのヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する選択毒性と誘導される細胞死のタイプの同定 (於：横浜パシフィコ)、
丸山永修、岸野香織、坂上宏：2-メトキシエストラジオールのヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する選択毒性と誘導される細胞死のタイプの同定 (於：横浜パシフィコ)
- 2012 西山明良 (4年生)、松田友彦、日野峻輔、堀江憲夫、下山哲夫、坂上宏：加齢に伴う唾液グリシン濃度の上昇の生理学的意義：グリシン産生細胞の探索と機能に及ぼす影響 (於：大阪国際会議場)

大学院生：鈴木史香、岸野香織

7-2 城西大学卒研生および大学院生の研究指導

(a) 薬学部

田代美由樹、寺澤邦子、桃井 K、井上 K、宮本まどか、堀井春香、増田裕子、松島玄明

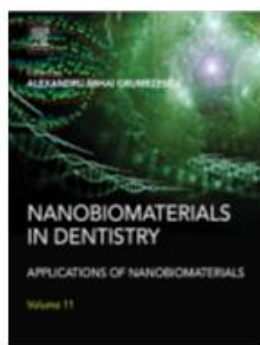
(b) 理学部

- | | | |
|------|--------|--------------------|
| 2002 | 福島 英剛 | 山田 智子 |
| 2003 | 横山 恵子 | 橋場 香菜 |
| 2004 | 有川 聡美 | 西代 正志 (大学院生として3年間) |
| 2005 | 大島 伸晴 | 赤津 孔明 西代 正志 |
| 2006 | 関根 孝 | 高橋 樹里 西代 正志 |
| 2007 | 宮原 香織 | 村山 ひろみ |
| 2008 | 須賀 昭那 | 成田 太一 |
| 2009 | 小野 真那巳 | 菅藤 歌織 |
| 2010 | 島田 亜希 | 植木 淳一 (大学院生として3年間) |
| 2011 | 大野 雅紀 | 植木 淳一 |
| 2012 | 植木 淳一 | |
| 2013 | 下平 千恵 | 関根 章太 |
| 2014 | 高橋 拓也 | |
| 2015 | 富越 由希子 | 野村 麻紀 |
| 2016 | 上原 真莉 | 峰村 向日葵 (計26名) |

8. 書籍関連



2015



2016



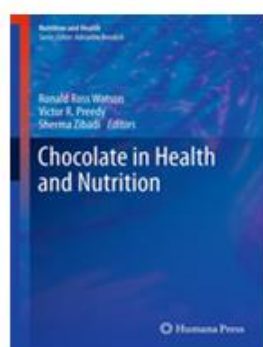
2016



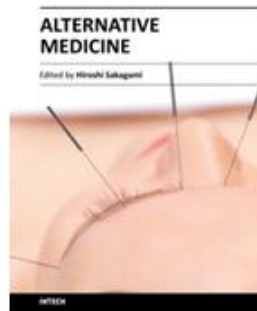
2013



2013



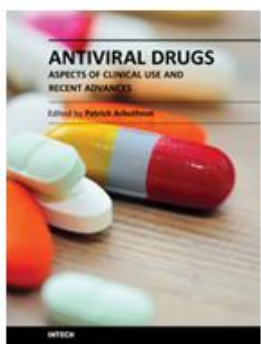
2013



2012



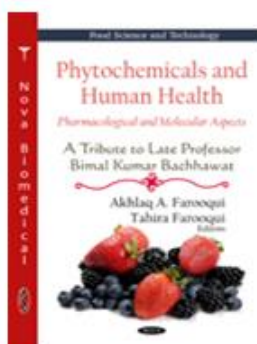
2012



2012



2012



2011



2009



2010



2008



2005



2005

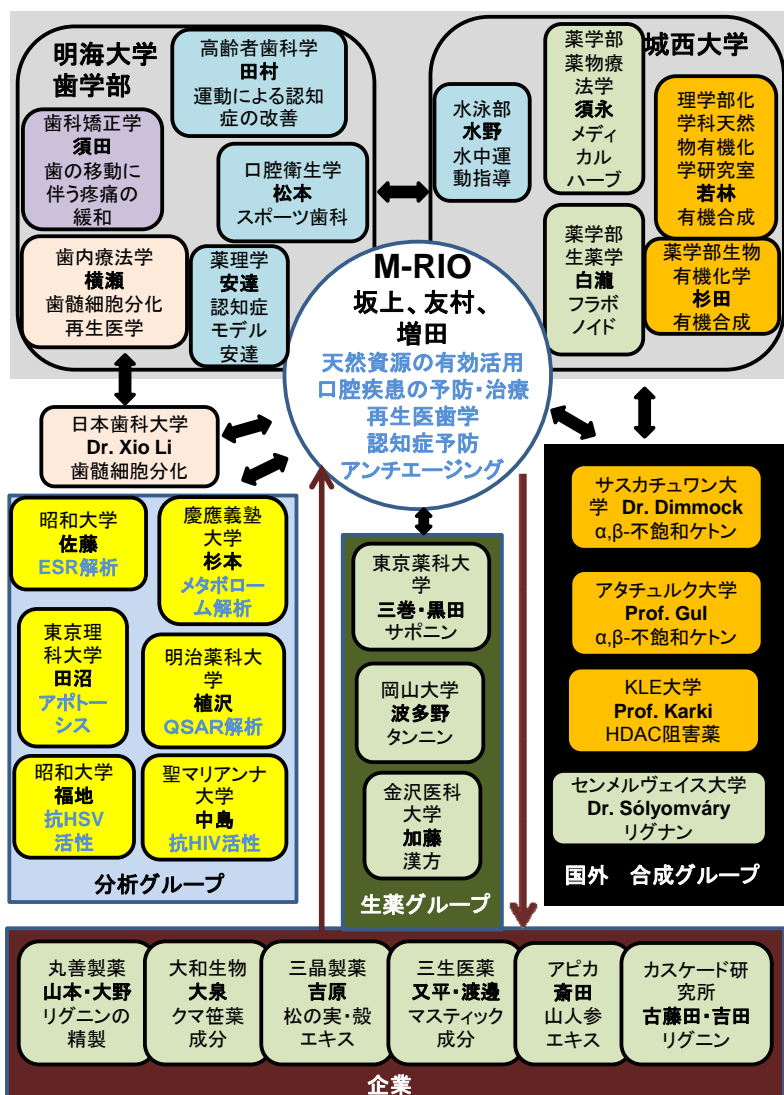
9. 将来展望とセンター構想

幅広い分野との交流を推進するため、MPL の名称を、明海大学歯科医学総合研究所 Meikai Research Institute of Odontology (M-RIO) ”M-リオ”と変更する。

長期間採用できるように、また、ポスドクの非常勤研究員（週 1~3 日）、周辺地域からのアルバイトも採用できるようにするために、時給制やフレックス制を導入する。

有能な人材を確保するための規約の改正を行う。企業からの研究員の受け入れ態勢も検討する。研究資金は、企業から、委託研究費もしくは寄附金の形で調達する。下記の「研究テーマを次のステップで考えている。

- 1 天然資源の有効な利用法の開発：天然資源としては、国内外の植物に限らず、海産物からも新規物質を探索し、口腔疾患（口腔癌、口内炎、扁平苔癬異形成症など）、神経疾患（認知症など）に対する予防薬・治療薬を開発する。
- 2 抗癌剤の副作用を軽減する物質を探索する。
- 3 治療効果を簡便に測定できる診断キットを開発する。
- 4 歯髄の生理機能を明らかにし、歯髄を用いた再生療法を確立する。SE は、歯肉上皮前駆細胞の増殖を促進することが明らかになり、幹細胞系列の増殖促進とリグニン配糖体の受容体である **dectin-2** の発現への影響についても検討する。
- 5 他機関から委託された各種生物試験を行う。
- 6 ベンチャー企業設立の可能性について検討する。



10. 謝辞

MPL の学内での設立および運営につきご教示、ご支援いただきました宮田淳理事長、宮田侑相談役、安井利一学長、大友克之朝日大学学長、中畠裕学部長には深くお礼申し上げます。本研究に対してご協力いただきました下記の諸先生方に対して御礼申し上げます。

明海大学歯学部：廣井美紀、姜宜、橋本研、中村千佳、Morshed SRM、Chowdhury SA、不老美也子、周麗、河野みち代、May Maw Thet、神田由未子、松田友彦、岩本祥子、友村美根子、大越絵実加、生宏、増田宜子、石原真理子、安達一典、田島雅道、奥平准之、田中庄二、松本勝、田村暢章、中村裕子、片山直、菊地寛高、横瀬敏志、須田直人、天野滋、天野修、友村明人、草間薫、中畠裕、安井利一、大石隆介、神崎龍史、中野健介、安本英司、竹川文弘、中谷地徹、久米川正好

朝日大学：柏俣正典、梅村直己

名古屋市立大学：川添豊

城西大学：横江一朗、白幡晶、白瀧義明、鈴木龍一郎、杉田義昭、高尾浩一、須永克佳、栗原照夫、若林英嗣、小林正樹、横手よし子

岡山大学薬学部：奥田拓男・吉田隆志・波多野力、伊東秀之、谷口抄子、下津祐樹

東京薬科大学：三卷祥浩、黒田民平、横須賀人、松尾侑希子、實野真希、指田豊

横浜薬科大学：深井俊夫

明治薬科大学：本橋登、植沢芳広、加賀谷肇

東京理科大学：武田健、田沼靖一、佐藤聡

松山大学：牧純、河瀬雅美

金沢医科大学：加藤崇雄

埼玉医科大学：堀江 憲夫、下山哲夫

日本大学：金子忠良

食医同源之会：渡邊悟

昭和大学：紺野邦夫、野々山明範、牧野義明、竹田稔、福地邦彦、原田浩史、佐藤和恵、浅野和仁、吉田武美、荒川秀俊、村山純一郎、大幡久之、百瀬和享

神奈川歯科大学：熊田秀文、浜田信城

国立医薬品食品衛生研究所：靛島由二

筑波大学：永田恭介

慶応義塾大学先端研究所：杉本昌弘、曾我朋義、富田勝

聖マリアンナ医科大学：金本大成、寺久保繁美、中島秀喜

サスカチュワン大学：Dimmock, Pati HN, Das U

アルトゥルク大学：Gul HI, Yerdelen KO, Yamali C

KLE 大学: Karki S

北京大学口腔医学院：Zhang W, Yu G-Y, Liu Y

北京外国語大学：戴秋娟

第四軍医大学口腔医学院：儲 慶、王 勤濤

香港中文大学：Liu WK, Cheung FWK

メキシコ州立自治大学：Garcia-Contreras R, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, López BSG, Mena AA, Salgado AV, Montiel NM, Jimenez-Bueno I

ティーピーアイ(株)、(株)日本生薬研究所：荒津千明

日本三晶製薬(株)：吉原将純、吉原正晶

(株)グリーンクロス コア：鈴木孝之

丸善製薬(株)：大野裕和、三好省三、新穂大介、山本正次

医療法人 一条会：東風睦之、斎藤潤、東風幹子

エーザイ(株)：飯沼典雄

(株)中村カイロ協会：中村渡

(株)ロッセ 中央研究所：前田裕一、大澤謙二、桜井孝治

(株)大和生物研究所：北嶋まどか、谷口純子、杉浦智子、賈 俊業、名取 威徳、大泉浩史、大泉高明

ポーラ化成工業(株)：福田寿之

(株)佐藤園：福田寿之

三宝製薬(株)：渡邊康一

(株)アピカ コーポレーション：斎田圭子

(株)カスケード資源研究所：古藤田香代子、吉田英信

(株)三生医薬：又平 芳春