

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09885

研究課題名(和文)がん細胞に対するクロモン誘導体の選択毒性機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of selective cytotoxicity against malignant cells by chromone derivatives

研究代表者

坂上 宏 (Sakagami, Hiroshi)

明海大学・歯学部・教授

研究者番号：50138484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：多くの抗がん剤は、口腔粘膜炎、ニューロ毒性、血管外漏出等を引き起こす。3-スチリルクロモン誘導体、7-メトキシ-3-[(1E)-2-フェニルエチニル]-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(化合物A)および3-[(1E)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-7-メトキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(化合物B)は、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株に対して高い抗腫瘍効果を示し、ケラチノサイト・神経細胞傷害性が5-FU、DOX、シスプラチンよりも低かった。Tox21データベースに基づくQSAR予測は、化合物AおよびBがエストロゲン関連受容体のシグナル伝達経路を阻害する可能性があることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの抗がん剤は、口腔粘膜炎、神経毒性、血管外漏出等を引き起こす。今回、広く、自然界から口腔扁平上皮癌細胞を選択する化合物を検索した結果、多くのフラボノイドに分布するクロモン環に3-スチリル基を導入した化合物A、Bが最大級の腫瘍選択毒性を示すこと、そして、口腔癌の治療に使用されている抗がん剤の5-FU、シスプラチン、ドキタキセルと比較して、口腔ケラチノサイトや神経細胞に対する毒性が低いことを明らかにした。また、化合物A、Bは、エストロゲン関連受容体のシグナル伝達経路を阻害する可能性があることを示唆した。化合物A、Bは、口腔癌の治療への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Many anticancer drugs used in clinical practice cause adverse events such as oral mucositis, neurotoxicity, and extravascular leakage. Two 3-styrylchromone derivatives, 7-methoxy-3-[(1E)-2-phenylethenyl]-4H-1-benzopyran-4-one (compound A) and 3-[(1E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]-7-methoxy-4H-1-benzopyran-4-one (compound B) showed higher tumor-specificity against human oral squamous cell carcinoma (OSCC) cell lines and lower keratinocyte and neuronal cell cytotoxicity than 5-FU, DOX and cisplatin. QSAR prediction based on the Tox21 database suggested that compounds A and B may inhibit the signaling pathway of estrogen-related receptors. Mild HT enhanced the accumulation of the subG1 population induced by DTX and compound A, in a synergistic fashion.

研究分野：歯科薬理学

キーワード：クロモン誘導体 口腔扁平上皮がん細胞 ケラチノサイト毒性 神経毒性 QSAR エストロゲン関連受容体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

現行の抗癌剤は、古典的なものであれ、分子標的治療薬であれ、神経傷害などの副作用を示すことが報告されている。抗癌活性の開発には動物実験による安全性や活性の検証が必要とされている。しかし、動物とヒトでは代謝系が異なるため、動物で得られた研究成果をそのまま臨床には応用できない。そこで、天然資源から、副作用の少ない新規抗がん活性を単離する試みが行われてきた。一時期、多くの天然物有機化合物が単離・構造決定され、アポトーシス誘導活性を調べた論文が数多く報告されたが、正常細胞に対する毒性が強く、腫瘍選択係数 (= 安全域、化学療法係数) が小さいため依然として臨床では使用されていない。

そこで、申請者は、シーズとなる新規抗癌剤の創製を目指して、4 種類のヒト口腔扁平上皮癌細胞(Ca9-22, HSC-2, HSC-3, HSC-4)および 3 種類のヒト間葉系正常細胞 (歯肉線維芽細胞 HGF、歯根膜線維芽細胞 HPLF、歯髓細胞 HPC) を用いた *in vitro* で抗癌活性測定法の確立を目指した。腫瘍選択係数 (TS_M) は、ヒト間葉系正常細胞に対する 50% 細胞傷害濃度 (CC_{50}) の平均値を、ヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する CC_{50} の平均値で割って求めた。計 346 種の天然および有機合成化合物の腫瘍選択係数 TSM を網羅的に調べた結果、フラボノイドやタンニンなどのポリフェノール、クルクミン、ビタミン C、サポニン、テルペン、アズレン、トロポロン、 β -不飽和ケトン類の腫瘍選択性は低いことが判明した (TS_M は概ね 10 以下)。これに対して、フラボノイドに含まれるクロモン骨格 (2 環構造) の 3 位にスチリル基を導入した誘導体は、 TS_M 値 69 を与えた。次に、クロモン誘導体 17 シリーズ約 300 種のクロモン誘導体の腫瘍選択性を調べた結果、7-methoxy-3-[(1E)-2-phenylethenyl]-4H-1-benzopyran-4-one (化合物 A) と 3-[(1E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]-7-methoxy-4H-1-benzopyran-4-one (化合物 B) は、口腔扁平上皮癌細胞を細胞周期の G_2/M 期に集積させ、 $subG_1$ 集団を増加させ、抗がん剤に匹敵する腫瘍選択係数を与えた ($TS_M=301.1$ および 182.0)。また、腫瘍選択性の高い化合物は、アポトーシス誘導活性を有しないこと、腫瘍選択性と 3 次元形状との間に高い相関がみられることが示唆された。

2. 研究の目的

新たに合成された 65 種のクロモン誘導体の腫瘍選択性が、化合物 A および化合物 B を上回るか否かを検討した。化合物 A と化合物 B は、Ca9-22 細胞を G_2/M 期に集積させ、 $subG_1$ 集団 (DNA の断片化) を増加させたため、神経毒性を誘発した可能性が生じた。そこで、化合物 A と B の副作用、すなわち、ケラチノサイト毒性と神経毒性を、DOX, 5-FU, シスプラチン、DTX を陽性対照として用いて同時に、比較検討した。最後に、化合物 A と B のシグナル伝達経路を、*in silico* 解析により探索した。

3. 研究の方法

(1) 材料：

化合物 A は、7-methoxy-3-formylchromone と phenylmalonic acid の Knoevenagel 縮合反応により合成。化合物 B は、7-methoxy-3-formylchromone と 4-(methoxymethoxy)benzeneacetic acid の縮合反応と保護基の除去により合成。2-Indolylchromone 誘導体 (9 種) (Series A) は 3-iodochromone 誘導体とそれぞれのアゾールとの縮合反応により合成。Indole-auron 誘導体 (10 種) (series B) は、3-Iodochromone 誘導体 とインドール化合物の縮合反応により合成。Capsaicin 誘導体 (23 種) (Series C) は、種々の脂肪酸塩化物と vanillylamine 誘導体との縮合反応により合成。6,7-Styrylchromone 誘導体 (12 種) (series D) は、ヘック反応を用いて、bromochromones とスチレン誘導体とのカップリングにより合成。3-Benzylidene chromanone (11 種) (Series E) は、4-クロマノンとベンズアルデヒド誘導体と塩基触媒による縮合により合成した。

(2) 細胞毒性：

ヒト口腔扁平上皮癌細胞、ヒト間葉系口腔正常細胞 (学内倫理委員会承認番号 No. A0808)、ラット副腎髄質クロム親和性細胞腫 PC12、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y、ラット悪性シュワン細胞腫由来細胞株 (LY-PPB6)、分化型 PC-12 細胞 (dPC-12) は、10% 非働化した牛胎児血清 (FBS)、抗生物質を含む DMEM で 5% CO_2 インキュベーター内で、37°C で培養した。ヒト上皮系口腔正常細胞 (歯肉上皮前駆細胞 HGEP) (CELLnTEC) は、Cnt-PR medium で培養した。濃度依存性曲線より、50% 細胞傷害濃度 (CC_{50}) を算出した。dPC-12 細胞は、50 ng/mL の NGF を含む無血清 DMEM 培地で、オーバーレー法を用いて 7 日間培養して調製した。

(3) 腫瘍選択係数 (TS) の算出：

正常細胞に対する CC_{50} 値の平均値を、癌細胞に対する CC_{50} 値の平均で割り求めた。間葉系正常細胞 (M) (HGF, HPLF, HPC)、上皮系正常細胞 (E) (HGEP) を使用した場合、それぞれ、 TS_M と TS_E が得られる。すなわち、 $TS_M = \text{mean } CC_{50} (\text{HGF} + \text{HPLF} + \text{HPC}) / \text{mean } CC_{50} (\text{Ca9-22} + \text{HSC-2} + \text{HSC-3} + \text{HSC-4})$ (図 1 の D/B)。Ca9-22 と HGF 細胞を使用した場合は、ともに、歯肉組織由来なので、C/A で計算される。 $TS_E = CC_{50} (\text{HGEP}) / CC_{50} (\text{OSSC})$ 。未分化神経様細胞 (PC-12, SH-SY5Y, LY-PPB6) あるいは分化した PC-12 細胞 (dPC-12) に対する CC_{50} 値と、OSCC に対する CC_{50} 値の比 (それぞれ、 TS_N および TS_{DN}) は、抗腫瘍効果と神経毒性の比率を表し、この値が高いほど、抗腫瘍効果が神経毒性を上回ることを意味する TS_M , TS_E , TS_N , TS_{DN} が高い薬物程ベストである。

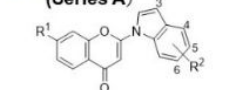
(4) 化学記述子の計算：

59 のシグナル伝達経路に対する活性、核内受容体のアゴニストおよびアンタゴニスト活性、およびストレス応答経路は、化学構造によって計算した。すなわち、すべてのクロモン誘導体は、Tox21 10K 化合物ライブラリでトレーニングされた機械学習モデルに基づく QSAR である毒性予測因子を使用して、各シグナリング経路について 1 以上の Tox21 活性スコアの計算確率に基づいて陽性または陰性に分類した。毒性予測により、SMILES スtring(塩、対イオン、フラグメント除去、プロトン化状態のアドジャストメントおよび標準化を行い、最適な 3D コンフォーマーを決定した。最適化された分子構造は、 MarvinView(ChemAxon Kft., Budapest, Hungary)を用いて確認した。

(5) 統計処理：

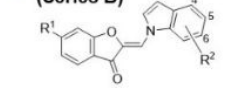
すべての実験は 3 回に分けて行い、平均値平均±標準偏差(SD)として表した。値の有意性は、一元配置分散分析(ANOVA)と適切なボンフェローニ後検定によって調べた。 $p < 0.05$ の場合、統計的に有意な差を示すと考えた。

A 2-Indolylchromones (Series A)



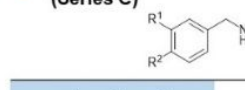
Compd	R1	Indole (R2)	TS	
			(D/B)	(C/A)
1	H	3-Me	35.5	77.8
2	H	5-Me	0.8	0.7
3	H	4-MeO	2.6	3.6
4	H	5-MeO	1.4	7.7
5	H	6-MeO	7.2	10.4
6	MeO	5-Me	11.3	9.6
7	MeO	4-MeO	8.0	43.1
8	MeO	6-MeO	5.7	11.4
A	H	H	23.5	31.2
DXR			>52.3	>28.8
Melphalan			14.5	7.4

B Indole-Aurone hybrid (Series B)



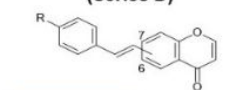
	R1	R2	TS	
			(D/B)	(C/A)
1	H	H	2.6	5.8
2	H	3-Me	<0.9	2.8
3	H	4-Me	<0.6	<0.7
4	H	5-Me	><1.2	>8.3
5	H	4-MeO	><1.8	3.0
6	H	5-MeO	><1.3	3.3
7	H	6-MeO	<1.2	2.9
8	OMe	5-Me	><0.9	><1
9	OMe	4-MeO	><1.1	4.4
10	OMe	6-MeO	>35.3	>18.5
DOX			>14.6	>7.2

C Capsaicin derivatives (Series C)



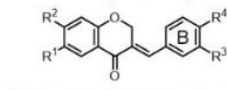
	R1	R2	R3	TS	
				(D/B)	(C/A)
1	OMe	OH	C6	><1	><1
2	OMe	OH	C8	><1	><1
3	OMe	OH	C10	2.0	2.5
4	OMe	OH	C12	>3.7	>3.3
5	OMe	OH	C14	>4.8	>4.2
6	OMe	OH	C16	>22.6	>22.3
7	OMe	OH	C18	>31.5	>27.0
8	OMe	OH	Linoleic	1.5	1.6
9	OMe	OH	Elagic	4.6	5.3
10	OMe	OH	Oleic	2.3	1.9
11	OMe	OH	Capsaicin	2.0	2.0
12	OMe	OMe	C6	><0.7	<0.4
13	OMe	OMe	C8	><0.8	<0.6
14	OMe	OMe	C10	0.7	0.2
15	OMe	OMe	C12	0.4	0.1
16	OMe	OMe	C14	><0.9	0.8
17	OMe	OMe	C16	><0.5	<0.1
18	OMe	OMe	C18	><0.5	<0.3
19	OMe	OMe	Linoleic	0.4	0.1
20	OMe	OMe	Elagic	2.7	0.8
21	OMe	OMe	Oleic	3.0	2.7
22	OMe	OMe	Capsaicin	0.8	0.3
23	OH	OH	C12	8.5	5.9
DXR				>49.6	>31.2
5-FU				>9.0	>13.7
Cisplatin				2.8	2.4
Melphalan				7.7	4.8

D 6,7-Styrylchromones (Series D)

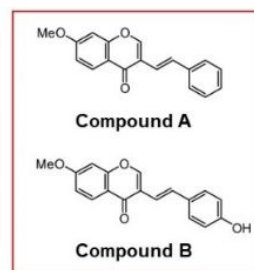


	R	TSM	
		(D/B)	(C/A)
1	6-	H	6.1 6.6
2	6-	Me	2.2 1.0
3	6-	MeO	9.1 1.0
4	6-	F	3.1 1.8
5	6-	Cl	>32 0.8
6	6-	Br	4.9 1.0
7	7-	H	1.5 1.5
8	7-	Me	2.3 2.5
9	7-	MeO	13.0 1.3
10	7-	F	6.8 1.7
11	7-	Cl	7.4 0.9
12	7-	Br	10.8 0.9
DXR			13.3 2.9
5-FU			16.5 32.3
Melphalan			8.5 4.1

E 3-Benzylidene chromanone (Series E)



	R1	R2	R3	R4	TSM	
					(D/B)	(C/A)
1	MeO	H	H	H	3.6	6.0
2	MeO	H	H	HO	>13.1	>35.9
3	MeO	H	HO	HO	>82.6	>141.6
4	MeO	H	H	MeO	3.7	7.5
5	MeO	H	MeO	MeO	24.8	25.2
6	MeO	H	H	(Me)2N	3.2	2.8
7	MeO	H	H	F	>16.6	>24.2
8	MeO	H	H	Cl	>24.1	>66.3
9	H	MeO	MeO	MeO	>53.1	>93.5
10	H	MeO	H	F	3.1	4.0
11	H	MeO	H	Cl	4.5	3.1
DOX					>48.9	>6.7
5-FU					>37.9	>19.4
Cisplatin					7.8	9.2
Melphalan					>9.6	>4.7



4. 研究成果

(1) 5 シリーズ計 65 化合物の腫瘍選択係数 TS_M 値は、化合物 A・B を凌ぐことはできなかった。従って、現時点では、化合物 A/B が最大活性を示すことが確認された(図 1)。

Classification		TS_M (D/B)	TS_M (C/A)
2-Indolylchromones	Series A - 1	33.6	77.8
	Series A - A	23.5	31.2
Indole-Aurone hybrid	Series B - 10	>35.3	>18.5
	Series C - 6	>22.6	>22.3
Capsaicin derivatives	Series C - 7	>31.5	>27.0
	Series D - 5	>32.0	0.8
6,7-Styrylchromones	Series E - 3	>82.6	>141.6
	Compound A	(Ref. 14)	>301.1
3-Benzylidene chromanone	Compound B	(Ref. 14)	182.0
			445.0

図 1 .Tumor-specificity of 65 newly synthesized chromone derivatives. (A) 2-Indolylchromones (series A), (B) Capsaicin derivatives (Series C), (C) 6,7-Styrylchromones (Series D), (D) Indole-Aurone hybrid (Series B) and 3-Benzylidene chromanone (Series E). TS 値は、 Supplementary Table S1 のデータから計算した。

(2) クロモン誘導体は、急速に細胞毒性(cytotoxicity)を誘導するが、インドール・オーロン化合物は、細胞増殖抑制を誘導した(図2)。

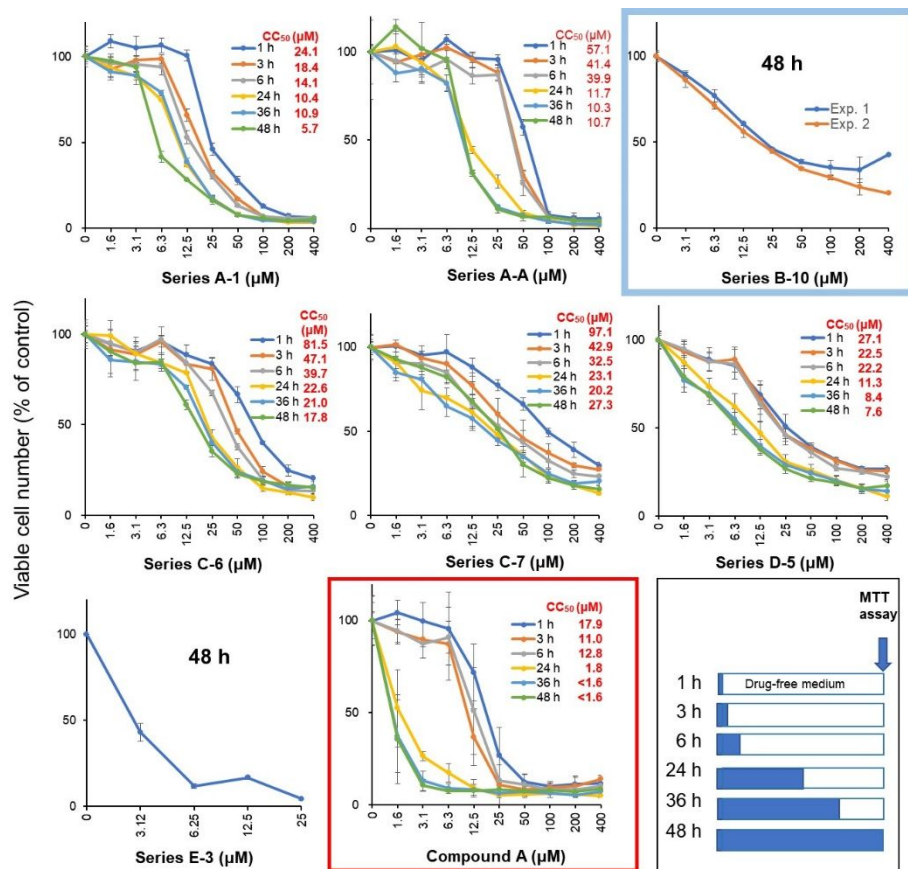


図2. Time course of cytotoxicity induction by chromone derivatives in Ca9-22 cells. Cells were incubated for 1, 3, 6, 24, 36 or 48 h with the indicated concentrations with test samples. After 48 h after adding test samples, cell number was determined by MTT method. Each value represents mean \pm SD of triplicate assays, and expressed as % of control (without sample).

(3) 化合物 A、化合物 B は、代表的な抗がん剤よりも腫瘍選択性が高く、未分化型 (open green) および分化型神経細胞(closed green)に対する毒性は弱かった(図3)。

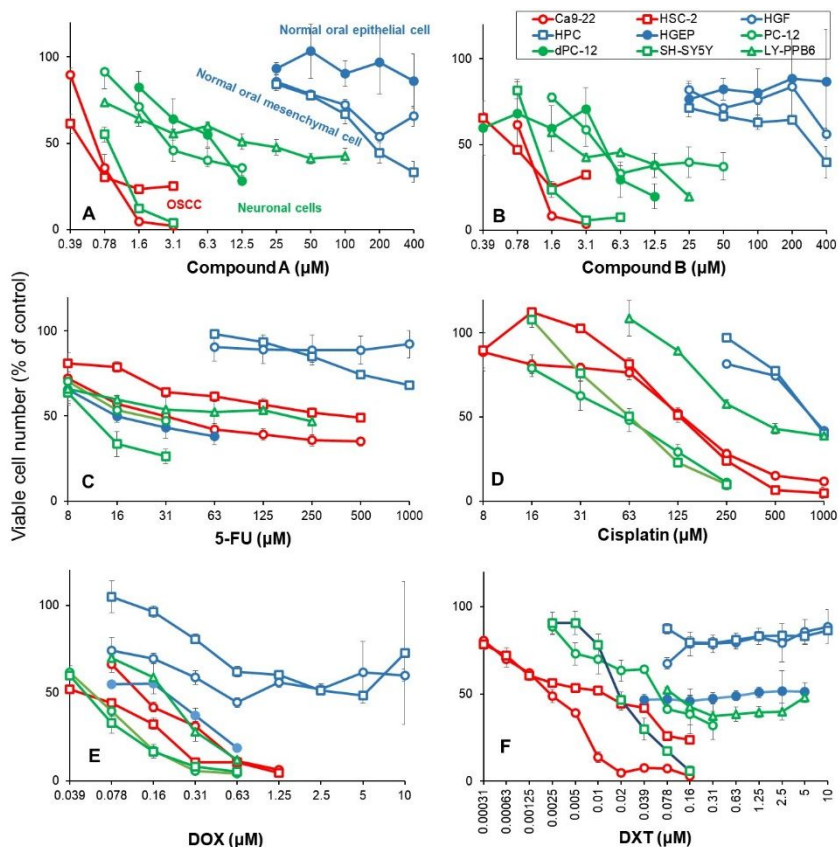


図3. Compounds A/B induced higher cytotoxic activity against OSCC cell lines, and milder neuro-toxicity than 5-FU, cisplatin and doxorubicin. Cells were incubated for 48 h with the indicated concentrations of test samples. After 48 h, cell number was determined by MTT method. Each value represents mean \pm SD of triplicate assays and expressed as % of control (without sample).

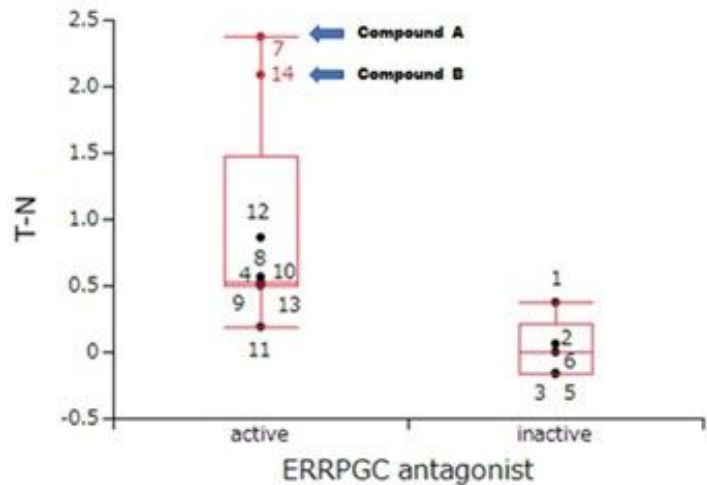
表1. 化合物 A と B は、他の抗がん剤よりも腫瘍選択性が高く、神経毒性が弱い。

		CC ₅₀ (μM)					
		Compound A	Compound B	5-FU	Cisplatin	DOX	DTX
Human oral squamous cell carcinoma cells							
Ca9-22		0.68	0.95	31.0	137.4	0.13	0.002
HSC-2		0.53	0.72	411.3	130.1	0.05	0.013
mean	(A)	0.60	0.83	221.1	133.7	0.09	0.008
Human normal oral mesenchymal cells							
HGF		>400	>400	>1000	876.1	>10	>10
HPC		174.9	317.3	>1000	871.3	3.7	>10
mean	(B)	>287.4	>358.6	>1000	873.7	>6.8	>10
Human normal oral epithelial cells							
HGEP	(C)	>400	>400	15.5	N.D. ¹	0.21	0.039
Undifferentiated neuronal cells							
PC-12		2.9	4.2	24.0	58.2	0.060	0.063
SH-SY5Y		0.9	1.2	11.3	63.7	0.053	0.019
LY-PPB6		16.3	2.4	190.4	381.0	0.21	0.10
mean	(D)	6.7	2.6	75.2	167.6	0.11	0.060
Differentiated PC12 cells							
dPC-12	(E)	7.5	4.7				
Tumor-specificity							
T _{SM}	(B/A)	>475.6	>429.9	>4.5	6.5	>75.9	>1316.9
T _{SE}	(C/A)	>661.8	>479.4	0.070	N.D.	2.3	5.1
T _{SN}	(D/A)	11.1	3.1	0.34	1.3	1.2	7.9
T _{SDN}	(E/A)	12.4	5.6				

(4) 化合物 A と B は、PPAR γ coactivator antagonist activities (ERRPGC_ant) のシグナル伝達経路を阻害する可能性が示唆された。

Compound	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	H	H	H	H	H
2	H	H	H	F	H
3	H	H	H	Cl	H
4	H	H	H	N(CH ₃) ₂	H
5	OCH ₃	H	H	H	H
6	OCH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	H
7	H	OCH ₃	H	H	H
8	H	OCH ₃	H	F	H
9	H	OCH ₃	H	Cl	H
10	H	OCH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H
11	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H
12	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
13	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
14	H	OCH ₃	H	OH	H

Cited from ref. 14



結論：

今回の研究により、化合物 A と化合物 B は、抗がん剤の DOX、5-FU、シスプラチンよりも腫瘍選択性が弱く、神経毒性が弱いことが判明した。また、DTX は、化合物 A や B と比較して腫瘍選択性が高いが、ケラチノサイト毒性が強いことが判明した。化合物 A や化合物 B の口腔癌治療への可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tanuma Sei-ichi, Oyama Takahiro, Okazawa Miwa, Yamazaki Hiroaki, Takao Koichi, Sugita Yoshiaki, Amano Shigeru, Abe Takehiko, Sakagami Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 A Dual Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative 3-Styryl-chromone Derivative Synergistically Enhances the Anti-Cancer Effects of DNA-Damaging Agents on Colon Cancer Cells by Targeting HMGB1-RAGE-ERK1/2 Signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3426 ~ 3426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23073426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Roayapalley Praveen Kumar, Dimmock Jonathan R., Sakagami Hiroshi, Okudaira Noriyuki, Sharma Rajendra K., Das Umashankar	4. 巻 18
2. 論文標題 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenylcarbonyl]-3,5-Bis(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)-4-Piperidone hydrochloride and Related Compounds: Potent Cytotoxins Demonstrating Greater Toxicity to Neoplasms Than Non-Malignant Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1573406418666220322154110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Naitoh Kotone, Orihara Yuta, Sakagami Hiroshi, Miura Takumi, Satoh Keitaro, Amano Shigeru, Bandow Kenjiro, Iijima Yosuke, Kurosaki Kota, Uesawa Yoshihiro, Hashimoto Masashi, Wakabayashi Hidetsugu	4. 巻 23
2. 論文標題 Tumor-Specificity, Neurotoxicity, and Possible Involvement of the Nuclear Receptor Response Pathway of 4,6,8-Trimethyl Azulene Amide Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2601 ~ 2601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23052601	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 MATSUDA REONA, SAKAGAMI HIROSHI, AMANO SHIGERU, IIJIMA YOSUKE, SANO MOTOHIKO, UESAWA YOSHIHIRO, TAMURA NOBUAKI, OISHI YOHEI, TAKESHIMA HIROSHI	4. 巻 42
2. 論文標題 Inhibition of Neurotoxicity/Anticancer Activity of Bortezomib by Caffeic Acid and Chlorogenic Acid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 781 ~ 790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Roayapalley Praveen K., Sakagami Hiroshi, Satoh Keitaro, Amano Shigeru, Bandow Kenjiro, Aguilera Renato J., Hernandez Karla G. Cano, Schiaffino Bustamante Austre Y., Dimmock Stephen G., Sharma Rajendra K., Das Umashankar, Dimmock Jonathan R.	4. 巻 8
2. 論文標題 Cytotoxic Tumour-Selective 1,5-Diaryl-3-Oxo-1,4-Pentadienes Mounted on a Piperidine Ring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicines	6. 最初と最後の頁 78 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines8120078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Roayapalley Praveen K., Dimmock Jonathan R., Contreras Lisett, Balderrama Karol S., Aguilera Renato J., Sakagami Hiroshi, Amano Shigeru, Sharma Rajendra K., Das Umashankar	4. 巻 26
2. 論文標題 Design, Synthesis and Tumour-Selective Toxicity of Novel 1-[3-(3,5-Bis(benzylidene)-4-oxo-1-piperidino)-3-oxopropyl]-4-piperidone Oximes and Related Quaternary Ammonium Salts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 7132 ~ 7132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26237132	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamali Cem, Inci Gul Halise, Ozli Gulsen, Angeli Andrea, Ballar Kirmizibayrak Petek, Erbaykent Tepedelen Burcu, Sakagami Hiroshi, Bua Silvia, Supuran Claudiu T.	4. 巻 115
2. 論文標題 Exploring of tumor-associated carbonic anhydrase isoenzyme IX and XII inhibitory effects and cytotoxicities of the novel N-aryl-1-(4-sulfamoylphenyl)-5-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 105194 ~ 105194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioorg.2021.105194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Orabi Mohamed A.A., Sakagami Hiroshi, Umemura Naoki, Alyami Hamad S., Hatano Tsutomu	4. 巻 153
2. 論文標題 Two new C-glycosidic ellagitannins and accompanying tannins from Lawsonia inermis leaves and their cytotoxic effects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Fitoterapia	6. 最初と最後の頁 104925 ~ 104925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fitote.2021.104925	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okazawa Miwa, Oyama Takahiro, Abe Hideaki, Yamazaki Hiroaki, Yoshimori Atsushi, Tsukimoto Mitsutoshi, Yoshizawa Kazumi, Takao Koichi, Sugita Yoshiaki, Kamiya Takanori, Uchiumi Fumiaki, Sakagami Hiroshi, Abe Takehiko, Tanuma Sei-ichi	4. 巻 566
2. 論文標題 A 3-styrylchromone converted from trimebutine 3D pharmacophore possesses dual suppressive effects on RAGE and TLR4 signaling pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.05.096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 TUGRAK Mehtap, G?L Halise ?nci, SAKAGAM? Hiroshi, KAYA R?ya, G?L??N ?lhami	4. 巻 45
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of new pyrazolebenzene-sulphonamides as potential anticancer agents and hCA I and II inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 TURKISH JOURNAL OF CHEMISTRY	6. 最初と最後の頁 528 ~ 539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3906/kim-2009-37	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamali Cem, Sakagami Hiroshi, Uesawa Yoshihiro, Kurosaki Kota, Satoh Keitaro, Masuda Yoshiko, Yokose Satoshi, Ece Abdulilah, Bua Silvia, Angeli Andrea, Supuran Claudiu T., Gul Halise Inci	4. 巻 217
2. 論文標題 Comprehensive study on potent and selective carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis, bioactivities and molecular modelling studies of 4-(3-(2-arylidenehydrazine-1-carbonyl)-5-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazole-1-yl) benzenesulfonamides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 113351 ~ 113351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2021.113351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugita Yoshiaki, Takao Koichi, Uesawa Yoshihiro, Nagai Junko, Iijima Yosuke, Sano Motohiko, Sakagami Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Development of Newly Synthesized Chromone Derivatives with High Tumor Specificity against Human Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicines	6. 最初と最後の頁 50 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines7090050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuchi Kunihiro, Sakagami Hiroshi, Sugita Yoshiaki, Takao Koichi, Asai Daisuke, Terakubo Shigemi, Takemura Hiromu, Ohno Hirokazu, Horiuchi Misaki, Suguro Madoka, Fujisawa Tomohiro, Toeda Kazuki, Oizumi Hiroshi, Yasui Toshikazu, Oizumi Takaaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Quantification of the Ability of Natural Products to Prevent Herpes Virus Infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicines	6. 最初と最後の頁 64 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines7100064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe Hideaki, Okazawa Miwa, Oyama Takahiro, Yamazaki Hiroaki, Yoshimori Atsushi, Kamiya Takanori, Tsukimoto Mitsutoshi, Takao Koichi, Sugita Yoshiaki, Sakagami Hiroshi, Abe Takehiko, Tanuma Sei-ichi	4. 巻 8
2. 論文標題 A Unique Anti-Cancer 3-Styrylchromone Suppresses Inflammatory Response via HMGB1-RAGE Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicines	6. 最初と最後の頁 17 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines8040017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 坂上宏、杉田義昭、高尾浩一、永井純子、植沢芳広、飯島洋介、佐野元彦	4. 巻 62 (12)
2. 論文標題 腫瘍選択性が高く、副作用が低い新規クロモン誘導体の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 New Food Industry	6. 最初と最後の頁 871-881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 星万乃亜、石井絢子、保泉李香、佐野咲蘭、飯島 洋介、坂上 宏、佐野元彦
2. 発表標題 ビノレルピンのヒト口腔扁平上皮癌細胞および肺癌細胞に対する腫瘍選択性の検討
3. 学会等名 第14回日本がん薬剤学会（JSOPP）KFC Hall & Rooms、東京
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田沼靖一、坂上宏
2. 発表標題 抗炎症作用を有する新規腫瘍選択的3-スチリルクロモン誘導体の作用機序
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会、徳島
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 広貴、黒崎 宏、坂上 宏、植沢 芳広
2. 発表標題 機械学習を用いたQSAR予測モデルに基づく口腔扁平上皮癌由来細胞に対する選択的毒性に関連する化学構造の探索
3. 学会等名 日本薬学会第143年会、札幌
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 工藤未空、伊藤広貴、坂上宏、植沢芳広
2. 発表標題 化学構造情報を用いたヒト口腔扁平上皮癌由来細胞に対する腫瘍選択性に寄与する生化学的要因の解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会、札幌
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉野琴音、朝田瑞穂、坂上宏、植沢芳広
2. 発表標題 クロモン骨格を有する医薬品の副作用軽減効果の網羅的解析 ～ドラッグリポジショニングを志向したデータベース研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会、札幌
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hiroshi Sakagami and Board Members of Medicines	4. 発行年 2022年
2. 出版社 MDPI	5. 総ページ数 466
3. 書名 Research Topics in Medicines and How Our Board Members Are Engaged in Them	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ヒト免疫不全ウイルス不活性化剤	発明者 相見光、進藤大輝、 坂上宏、福地邦彦、 浅井大輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-163295	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 単純ヘルペス不活性化剤	発明者 相見光、進藤大輝、 坂上宏、福地邦彦、 浅井大輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-163294	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>リサーチマップ http://researchmap.jp/read0025533/ Orcid https://orcid.org/0000-0001-8001-2121 明海大学歯科医学総合研究所(M-RIO)のホームページ http://www.meikai.ac.jp/dent/m-r.io.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田沼 靖一 (Tanuma Sei-ichi) (10142449)	東京理科大学・研究推進機構総合研究院・教授 (32660)	2022年4月より明海大学歯学部特任教授
研究分担者	奥平 准之 (Okudaiwa Noriyuki) (10635585)	埼玉医科大学・医学部・実験助手 (32409)	削除：2021年3月8日
研究分担者	杉田 義昭 (Sugita Yoshiaki) (20255029)	城西大学・薬学部・教授 (32403)	
研究分担者	佐藤 聡 (Sato Akira) (40530663)	東京理科大学・薬学部薬学科・講師 (32660)	
研究分担者	坂東 健二郎 (Bandow Kenjiro) (50347093)	明海大学・歯学部・講師 (32404)	
研究分担者	高尾 浩一 (Takao Koichi) (70337484)	城西大学・薬学部・准教授 (32403)	2022年4月より城西大学薬学部教授
研究分担者	天野 滋 (Amano Shigeru) (90167958)	明海大学・歯学部・准教授 (32404)	
研究分担者	植沢 芳広 (Uesawa Yoshihiro) (90322528)	明治薬科大学・薬学部・教授 (32684)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	サスカチュワン大学			
トルコ	アタトゥルク大学			