

平成 22 年 5 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19592156  
 研究課題名（和文）ヒト口腔扁平上皮癌細胞を標的としたオートファジー誘導療法の開発に関する基礎研究  
 研究課題名（英文） Basic research for the development of autophagy-inducing therapy against human oral squamous cell carcinoma cell lines  
 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

## 研究成果の概要（和文）：

ビタミン K<sub>2</sub>、イミダゾール誘導体のヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する腫瘍選択性は低く、ベンズアルデヒド、テトライソキノリン類、新規環状  $\alpha$ 、 $\beta$  不飽和ケトン類は高い腫瘍選択性を示した。これらの化合物はミトコンドリアの傷害を伴うオートファジーを誘導したが、オートファジー阻害剤は、細胞死をほとんど阻害しなかった。細胞傷害活性と脂溶性、あるいは、表面積、体積、幅などの分子サイズを表す記述子との間には高い相関が得られた。

## 研究成果の概要（英文）：

Vitamin K<sub>2</sub> and imidazoles showed weak tumor-specificity against human oral squamous cell carcinoma cell lines, whereas benzaldehyde, tetraisoquinolines and cyclic  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated ketones showed much higher tumor-specificity. These compounds induced autophagic cell death characterized by destruction of mitochondrial structure, but autophagy inhibitors failed to prevent the induced cell death. There was a good correlation between their cytotoxicity and chemical descriptors such as hydrophobicity, surface area, volume and width of the molecules.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300	990,000	4,290,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：口腔扁平上皮癌細胞、細胞死のタイプ、アポトーシス、オートファジー、構造活性相関、環状  $\alpha$ 、 $\beta$  不飽和ケトン、細胞間での感受性の差

## 1. 研究開始当初の背景

細胞死には、少なくとも、アポトーシス、オートファジー、ネクロシスの3種類があることが知られている。アポトーシスは、生体にとり不必要な、あるいは危険な組織や細胞の排除機構であり、細胞死、癌化、老化、ウ

イルス感染、そして様々な疾患の発症に関与している。アポトーシスの特徴は、微絨毛の消失、クロマチンの凝集、カスパーゼ-3の活性化、それに続く DNase の活性化とヌクレオソーム単位の DNA の断片化、アポトーシス関連タンパク質の変動、そしてアポトーシス

小体の出現およびマクロファージの貪食による終息である。オートファジーは、恒常性維持のために不要なタンパク質や古くなった細胞内小器官を順次分解し、リサイクルする重要な細胞内タンパク質分解機構であり、栄養飢餓状態における細胞の生存や細菌感染に対する防御に関与することが知られている。オートファジーでは、カスパーゼが活性化されず、アポトーシス関連タンパク質 (Bcl や Bax) の変動にアンバランスが生じ、細胞質にオートファジー空胞が増加する。ネクローシスは、熱傷や過度な損傷時において認められ、細胞の膨潤、核内構造よりも細胞質の破壊が先行するのが特徴である。この3つのタイプの細胞死の中では、アポトーシスの研究が、最も盛んに行われている。その理由の一つは、抗腫瘍薬により誘発される細胞死の形態変化が、発生の過程で観察されるアポトーシスの形態的な特徴と良く似ているためである。しかし、最近、乳癌、大腸癌、前立腺癌、悪性神経膠腫などの培養細胞において、種々の誘導剤によりオートファジーが誘導されることが明らかになりつつある。また、ヒト前立腺癌細胞の抗腫瘍薬誘発性オートファジーが、オートファジー阻害剤で遮断され、アポトーシスが誘導されることが報告され、この2つの細胞死が互いに密接に係わっていることが示唆された。口腔癌細胞に関しては、抗腫瘍薬によるオートファジー誘導の報告は少ない。我々は、ヒト口腔扁平上皮癌細胞に対して高い腫瘍選択性を示す化合物の多くがアポトーシスを誘導しないことを報告してきた (Sakagami *et al.*, *Phytomedicine* **7**: 39-47, 2000)。しかしながら、この非アポトーシスがオートファジーであるのか否か、また、オートファジーと腫瘍選択性との間に相関関係があるのか否かに関しては、全く不明である。我々は、これまでに、500種類以上の化合物のヒト口腔癌細胞株およびヒト口腔組織由来正常細胞に対する細胞傷害活性の比較検討を行ってきた。その結果、アントラサイクリン系抗腫瘍抗生物質 (腫瘍選択係数 TS=47-250) と環状  $\alpha$ 、 $\beta$  不飽和ケトン類 (TS=147) は、最大級の腫瘍選択的細胞傷害活性を、ノコバクチン類 (TS=44-80) やマイトマイシン (TS>29) は、中等度の腫瘍選択性を、そして、ポリフェノール類 (タンニン類、フラボノイド類) や抗酸化物質は、低レベルの腫瘍選択性 (TS=1-10) を示すことが明らかになった。 $\alpha$ 、 $\beta$  不飽和ケトン類、トリフルオロメチルケトン類は、オートファジーを誘導することを見いだした。これらの予備実験に基づき、口腔扁平上皮癌細胞のオートファジー誘導療法の開発に関する本研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

環状  $\alpha$ 、 $\beta$  不飽和ケトン類、テルペン類の上記ヒト口腔癌細胞とヒト口腔正常細胞に対する細胞傷害活性を、代表的な抗腫瘍薬と比較検討する。腫瘍選択性の高い化合物をリード化合物とし、更に腫瘍選択性の高い物質を合成あるいは分離・構造解析する。これらの物質のオートファジー誘導能を、各種特異マーカーを用いて検証する。オートファジーを促進あるいは抑制する操作を行った場合の、細胞傷害活性への影響を調べる。5種の口腔上皮癌細胞の悪性度 (薬剤感受性)、オートファジー誘導の程度、そして腫瘍選択性の間の相関関係をデータベース化する。

## 3. 研究の方法

- (1) 松山大学の河瀬は有機合成を、東京薬科大学の三巻は、植物成分の分離・構造解析を、明海大学の坂上と橋本は、生物活性を担当し、各グループ間の連携を保ちながら研究を行った。
- (2) 低分子物質の合成：腫瘍選択性の高い物質をリード化合物とし、フッ素、塩素、アルキル基、ベンゼンなどを導入して脂溶性を増加させたり、水酸基、3級アミン、アミノ基、カルボキシル基などを導入して脂溶性を減じて、活性と立体構造を変化させた。ポリフェノール類のフェノール性水酸基のアセチル化あるいはメチル化を行った。
- (3) 低分子物質の単離：サポニン類を主として含有するツバキ科、マメ科、ユキノシタ科、シソ科、アカバナ科、クワ科、バラ科、キク科、カヤツリグサ科、キンポウゲ科、ユリ科などの各種植物・生薬資源をアルコール系有機溶媒による分別抽出し、シリカゲル、ODSカラム、ゲルろ過による粗分画、逆相 HPLC を駆使して単離・精製した。得られた低分子物質について、1次元 NMR および 2次元 NMR を中心としたスペクトル解析ならびに酸化、還元、加水分解等の化学変換により絶対構造を含めた構造解析を行った。
- (4) 腫瘍選択性の高い物質の探索：ヒト口腔扁平上皮癌細胞 (HSC-2, HSC-3, HSC-4, Ca-99, NA) やヒト口腔正常組織由来細胞 (歯肉線維芽細胞、歯髓細胞、歯根膜細胞) を種々の濃度の試料あるいは対照の各種抗腫瘍薬と培養し、50%細胞傷害濃度 (CC<sub>50</sub>) を求めた。正常細胞に対する CC<sub>50</sub> 値の総和を癌細胞に対する CC<sub>50</sub> 値の総和で割り、細胞数を補正して、腫瘍選択係数 TS 値を求めた。
- (5) オートファジー誘導の検証：アポトーシスのマーカーとしては、ヌクレオソーム単位の DNA の断片化、カスパーゼ-3,-8,-9 の活性化、アポトーシス小体の出現と微絨毛の消失、アポトーシス関連タンパク質 (Bcl-2, Bax, Bad, リン酸化した Bad) の発現変動を用いた。オートファジーのマーカーとしては、空胞化及びオートファゴソームの形成、LC3 (Atg8) タン

パク質のオートファゴソームへの集積、LC3の成熟化を用いた。

#### 4. 研究成果

(1) イソプレニル単位(n=1-14)が結合した 14種類のビタミン K<sub>2</sub> 誘導体の中では、n=2 のMK-2、n=3 のMK-3 が最大の細胞傷害活性を示した。n $\geq$ 4 では、CONFLEX/PM3 で求めた最安定化構造が折れ曲がるため、細胞傷害活性が著しく低下した。側鎖部分のプレニルアルコールにおいては、n=4 のグラニルゲラニオール(GGO)が最大の細胞傷害活性を示した。腫瘍選択係数は、MK-2、GGO いずれも 2.0程度であった。GGO は HL-60 細胞にアポトーシスを誘導したが、環状 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン構造を有する MK-2 は、ほとんど誘導しなかった。オートファジーマーカーである酸性オルガネラの形成も誘導されなかったため、オートファジーの誘導の可能性も低かった。MK-2 で誘導される細胞死のタイプは現在までのところ未定であり、更なる検討が必要である。

(2) ベンズアルデヒド誘導体の  $\beta$ -シクロデキストリン-ベンズアルデヒド包接化合物、ベンジリデンアルコールベートは、アポトーシスを誘導せず、オートファジーに特徴的な二次リソソームの形成を誘導した。しかしながら、これらの物質の腫瘍選択性は、親化合物のベンズアルデヒドと比較すると低いため、オートファジー誘導活性と腫瘍選択性の間に必ずしも相関がないことが示唆された。オートファジー阻害剤を添加してもベンズアルデヒドで誘発される細胞死がほとんど阻害されなかった。

(3) 環状 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン類に関しては、3,5-ビス(アリデン)-4-ピペリドン類および N-アセチル化誘導体、3-ベンジリデン-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾピラン-4-オン、1-アリル-2-ジメチルアミノメチル-2-プロペン-1-オン塩酸類に若干の腫瘍選択性が観察された。

(4) 38 種類のテトライソキノリン誘導体の中では、ジメチルベンゾイル基の様なかさ高い置換基を有する 6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル(3,4-ジメトキシフェニル)メタノン(TQ9)が最大の腫瘍選択性を示した(腫瘍選択係数 12.5)。TQ9 は、ヒト前骨髄性白血病細胞には、ヌクレオソーム単位の DNA の断片化とカスパーゼ-3 の活性化を誘導したが、ヒト口腔扁平上皮癌細胞には、DNA の断片化やカスパーゼ-3 の活性化を誘導せず、酸性オルガネラの形成を促進したことから、オートファジーが誘導された可能性が示唆された。半経験的分子軌道法を適用して、細胞傷害活性と分子量、あるいは CONFLEX/PM5 法で計算された 16 種類の化学的記述子との相関を求めた。細胞傷害活性と脂溶性、あるいは、表面積、体積、幅など

の分子サイズを表す記述子との間には高い相関が得られた。

(5) 同様に、表面積、体積は、4-トリフルオロメチルイミダゾールおよびジヒドロイミダゾール誘導体の細胞傷害活性を予測するのに有用であることが判明した。半経験的分子軌道法を用いて、より活性の高い新規化合物を予測し、それを合成して活性を再度検証するプロセスを繰り返すことにより、口腔がん細胞を選択的に傷害する物質の構造が明らかになるものと思われる。

(6) タンニン関連化合物をヒト血清アルブミンとインキュベーションすることにより、正常細胞に対する細胞傷害活性が低下することが判明した。

5. 主な発表論文等(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 45 件)

- ① Das U, Kawase M, Sakagami H, Ideo A, Shimada J, Molnar J, Molnar J, Barath Z, Bata Z and Dimmock JR: 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-oxo-2-propene: A novel pharmacophore displaying potent multidrug resistance reversal and selective cytotoxicity. *Bioorg Med Chem* 15: 3373-3380, 2007. 査読有
- ② 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 査読有
- ③ Okamura M, Kobayashi M, Suzuki F, Shimada J and Sakagami H: Induction of cell death by combination treatment with cisplatin and 5-fluorouracil in a human oral squamous cell carcinoma cell line. *Anticancer Res* 27 (6), 3331-3338, 2007. 査読有
- ④ 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. 査読有
- ⑤ 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. 査読有
- ⑥ Ishihara M and Sakagami H: QSAR of molecular structure and cytotoxic activity of vitamin K<sub>2</sub> derivatives with concept of absolute hardness. *Anticancer Res* 27: 4059-4064, 2007. 査読有

- ⑦ 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. 査読有
- ⑧ 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. 査読有
- ⑨ 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. 査読有
- ⑩ 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  $\beta$ -cyclodextrin benzaldehyde inclusion compound. *Anticancer Res* 28: 229-236, 2008. 査読有
- ⑪ Okamura M, Shimada J and Sakagami H: Comparative analysis of cell death induction by cisplatin and 5-FU in human oral squamous and hepatocellular carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 28: 253-260, 2008 査読有
- ⑫ Ishihara M and Sakagami H: Quantitative structure-cytotoxicity relationship analysis of 3-formylchromone derivatives by semiempirical molecular-orbital method with concept of absolute hardness. *Anticancer Res* 28: 277-282, 2008. 査読有
- ⑬ 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. 査読有
- ⑭ Klionsky D, Sakagami H et al.: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes. *Autophagy* 4 (2): 151-175, 2008. 査読有
- ⑮ 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. 査読有
- ⑯ 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. 査読有
- ⑰ 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. 査読有
- ⑱ 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. 査読有
- ⑲ Hashimoto K and Sakagami H: Induction of apoptosis by epigallocatechin gallate and autophagy inhibitors in a mouse macrophage-like cell line. *Anticancer Res* 28: 1713-1718, 2008. 査読有
- ⑳ 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.
- 21 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. 査読有
- 22 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. 査読有
- 23 Ideo A, Hashimoto K, Shimada J, Kawase M and Sakagami H: Type of cell death induced by  $\alpha$ -trifluoromethyl acyloins in oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 29: 175-182, 2009. 査読有
- 24 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. 査読有
- 25 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. 査読有
- 26 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. 査読有
- 27 Mimaki Y, Watanabe K, Matsuo Y and Sakagami H: Triterpene glycosides from the fibers of *Anemone coronaria*. *Chem Pharm Bull* 57: 724-729, 2009. 査読有
- 28 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. 査読有
- 29 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. 査読有
- 30 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. 査読有
- 31 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. 査読有
- 32 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. 査読有
- 33 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. 査読有
- 34 Takekawa F, Sakagami H and Ishihara M: Estimation of relationship between structure of newly synthesized dihydroimidazoles determined by a semiempirical molecular-orbital method and their cytotoxicity. *Anticancer Res* 29: 5019-5022, 2009. 査読有
- 35 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. 査読有
- 36 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. 査読有
- 37 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.
- 38 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.
- 39 Kuroda M, Uchida S, Sakagami H and Mimaki Y: Amurenosides A-K, 11 new pregnane glycosides from the roots of *Adonis amurensis*. *Steroids*: 75: 83-94, 2010. 査読有
- 40 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. 査読有
- 41 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. 査読有

- 42 Sakagami H: Apoptosis-inducing activity and tumor-specificity of antitumor agents against oral squamous cell carcinoma. *Japanese Dental Science Review* in press. 査読有
- 43 Orabi MAA, Taniguchi S, Yoshimura M, Yoshida T, Kishino K, Sakagami H and Hatano T: Hydrolyzable tannins of tamaricaceous plants III. New Hellinoyl and macrocyclic types ellagitannins from *Tamarix nilotica*. *J Nat Prod* in press. 査読有
- 44 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. *Archiv der Pharmazie*; in press. 査読有

[学会発表] (計 38 件)

- ① 坂上宏、劉宇、岸野香織、小林正樹、橋本研、石原真理子: ベンズアルデヒド類のヒト口腔扁平上皮癌細胞に対する選択毒性、第 49 回歯科基礎医学会、札幌、2007 年 8 月
- ② 坂上宏、橋本研、小林正樹、鈴木史香、竹川文弘、石原真理子、天野修、菊地寛高、中村幸生、河瀬雅美、本橋登、複素環式化合物の腫瘍選択性と誘導される細胞死のタイプ、第 81 回日本薬理学会年会、横浜、2008 年 3 月
- ③ Sakagami H、Hashimoto K、Ishihara M、Nagasaka H、Kawase M and Dimmock J: Induction of non-apoptosis by a,b-unsaturated ketones in OSCC cell lines, IADR, Toronto, 2008 年 7 月
- ④ 黒田民平、内田真吾、三巻祥浩、坂上宏: キンポウゲ科植物の化学成分(17) *Adonis amurensis* の成分について(3)、日本生薬学会第 55 回年会、長崎、2008 年 9 月
- ⑤ 橋本 研、坂上 宏: ヒト口腔癌細胞の細胞死誘導における DNase  $\gamma$  の役割、第 82 回日本薬理学会年会、横浜、2009 年 3 月
- ⑥ 岸野 香織、橋本 研、天野 修、坂上 宏: ベンズアルデヒドによりヒト口腔扁平上皮癌細胞に誘導される細胞死の解析、第 51 回歯科基礎医学会、新潟、2009 年 9 月
- ⑦ 石原真理子、坂上 宏: 半経験的分子軌道法を用いた新規 Trihaloacetylazulene 誘導体の分子構造と細胞傷害活性の相関関

係の予測、第 83 回日本薬理学会年会、大阪、2010 年 3 月

- ⑧ 坂上 宏、岸野香織、橋本研、野崎阿季子、波多野力: タンニン-タンパク質複合体のヒト癌細胞株に対する腫瘍選択性と誘導される細胞死のタイプ、第 83 回日本薬理学会年会、大阪、2010 年 3 月

[図書] (計 4 件)

- ① Motohashi N and Sakagami H: Functionality of Anthocyanins as Alternative Medicine. *Top Heterocycl Chem* (ed., Noboru Motohash) 15: 1-48, 2008, Springer-Verlag Berlin Heiderberg.
- ② 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.
- ③ 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.
- ④ 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.

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

橋本 研 (HASHIMOTO KEN)  
明海大学・歯学部・助教  
研究者番号: 70343457

河瀬 雅美 (KAWASE MASAMI)  
松山大学・薬学部・教授  
研究者番号: 20112641

三巻祥浩 (MIMAKI YOSHIHIRO)  
東京薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 90229790