

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 25 日現在

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590010

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームの予防・改善薬開発を目指した新規トリテルペン誘導体の創製

研究課題名(英文)Development of novel triterpenoids as a drug candidate that prevent and/or cure for metabolic syndrome related disease.

研究代表者

池田 剛 (Ikeda, Tsuyoshi)

崇城大学・薬学部・准教授

研究者番号：80295138

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：Ursolic acid関連物質として、リンゴ搾汁残渣より得られたcorosolic acidとハダカハウズキ由来の tubocapside 類に脂肪細胞のTG蓄積抑制活性を観測することができた。また、トマト地上部より得た tomatidine とナツメ由来の pomolic acid にマクロファージの泡沫化抑制作用を確認することが出来た。さらに、ursolic acid の 3位水酸基、28位カルボキシル基の誘導体を調製し作用を比較したところ、28位のカルボキシル基が抗泡沫化作用に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。一方、鹿角霊芝より抗泡沫化作用の有効成分の検索を行い16種の主要化合物を得た。

研究成果の概要(英文)：It was observed that corosolic acid from residue of apple juice and tubocapsides from the fruit of *Tubocapsicum anomalum* inhibited the accumulation of triglyceride in adipocyte cell. Tomatidine, which is an aglycone part of tomatine obtained from areal part of *Solanum lycopersicum*, and pomolic acid isolated from the fruit of *Ziziphus jujube* suppressed the macrophage foam cell formation. To compare bioactivity, 3-hydroxyl group and 28-carboxylic acid group of ursolic acid was modified. This experiment showed that 28-carboxylic acid group was crucial part to inhibit the macrophage foam cell formation. On the other hands, six triterpenoids having carboxylic acid group were isolated from antler-shaped fruiting body of *Ganoderma lucidum*. Now these compounds are prepared to examine on foam cell formation in vitro.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：メタボリックシンドローム トリテルペン マクロファージ 泡沫化抑制 ursolic acid

## 1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪の蓄積がベースとなつて、耐糖能異常、高脂血症、高血圧が発症しやすい状態となり、動脈硬化性病変が加速的に進行する病態をメタボリックシンドロームという。近年、我が国においてもメタボリックシンドロームが社会問題となり、その根本を成す肥満の克服は大きな課題の一つとなっている。最近の研究で、脂肪が蓄積する脂肪組織は単なるエネルギーの貯蔵器官だけではなくアディポサイトカインと呼ばれる内分泌タンパクを分泌する内分泌臓器であることが明らかになった。このアディポサイトカインは何れも何らかの生理的作用を有し、恒常性の維持に関わるが、肥満時、つまり内臓脂肪蓄積時においては、その産生・分泌が過剰あるいは過小となり、このバランスの破綻がメタボリックシンドロームの発症・進展に深く関わることが明らかとなつてきている。この内臓脂肪蓄積時には、脂肪細胞は肥大化した状態であり、メタボリックシンドロームの原因となる肥満はもっぱら脂肪細胞の肥大と増殖によって生ずると考えられている。よつて、脂肪細胞の脂肪 (Triglyceride) 蓄積を抑える化合物、adiponectin の作用を亢進する化合物はメタボリックシンドロームの予防・改善に有用である。

メタボリックシンドロームに関連して、脂質異常症やそれが元となつて発症する、アテローム性動脈硬化症を呈する人々が増加している。アテローム性動脈硬化症は脳梗塞や虚血性心疾患といった致死性の疾患の因子であるため、我が国においてもこの疾患に対する予防・改善法の開発が期待されている。アテローム性動脈硬化症の初期病変では、血液中の単球を起源とした泡沫化マクロファージの血管壁への集積が認められている。即ち、泡沫化マクロファージが血管壁に集積し、動脈を圧迫することでアテローム性動脈硬化が成立するため、マクロファージの泡沫化を阻害する化合物は、アテローム性動脈硬化症の予防・改善に有用である。

著者らはこれまでに当研究室で所有している代表的化合物を用いて 3T3-L1 脂肪細胞における脂肪蓄積抑制効果を検討した。そして、効果を示した化合物について adiponectin の分泌に対する影響を検討した。その結果、ursan 型トリテルペンの ursolic acid が小型脂肪細胞ならびに肥大脂肪細胞において、adiponectin の分泌を亢進させた。これまでに試験したサンプルの中で ursolic acid が adiponectin の分泌増加作用が最も強いことから、肥満発症型 2 型糖尿病モデルマウスの KK-Ay マウスに 40 日間経口投与し、経時的な体重、血糖値の変化、および血中 adiponectin 濃度について検証した。その結果、ursolic acid は血中 adiponectin 濃度を増加させることにより、耐糖能異常およびインスリン抵抗性を改善することが示唆された。これまでの研究で、マウス 3T3-L1 細胞を用いたスクリーニング

系で有効な ursolic acid の発見とその動物実験での有効性を得ることが出来たことから、更に効果の高い化合物の創製を行うために ursolic acid をリード化合物とした詳細な構造活性相関に関する研究が必要である。

一方、当研究室で所有している天然物由来化合物と生薬エキスについて、マクロファージ泡沫化抑制作用を調べたところ、トマトより得られたステロイドアルカロイド (esculeoside A) や ursan 型トリテルペン (ursolic acid) などに強い抑制効果が認められた。活性の認められたステロイドアルカロイドとトリテルペンについて作用機序の検討を行ったところ、フリーコレステロールをコレステロールエステルに変換する酵素である ACAT の阻害活性が明らかとなった。さらに、esculeoside A は高脂血症モデルマウスである apoE 欠損マウスにおいて動脈硬化を予防することがわかつた (Fujiwara Y., Ikeda T. *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio.*, **27**, 2400–2406 (2007))。マクロファージ泡沫化試験で同等の活性の認められた ursan 型トリテルペン (ursolic acid 類) にも動物実験で同様の活性が期待される。

## 2. 研究の目的

上記の背景及びこれまでの研究成果をもとに、本研究では典型的なトリテルペンである ursolic acid をリード化合物として、メタボリックシンドロームを予防・改善する新規誘導体の創製を目指して研究を行った。

(1) トリテルペン誘導体の調製・・・ハダカホウズキ、リンゴ搾汁残渣、ナツメ (果実：大棗、種子：酸棗仁)、トマト地上部、鹿角霊芝からトリテルペン誘導体を精製し、各種スペクトルデータより化学構造を決定し各種活性試験に用いる。

(2) 脂肪細胞の肥大化を抑制する作用物質の探索を行う。

脂肪細胞における脂肪蓄積抑制作用の検討・・・得られたトリテルペン関連化合物について、3T3-L1 脂肪細胞内の triglyceride (TG) 蓄積を有意に抑制する効果の高い化合物を探索する。

脂肪蓄積抑制作用が認められた誘導体のアディポサイトカインの分泌・発現に対する影響の検討・・・Day 8 の脂肪細胞に、で効果のみられたトリテルペン関連化合物を添加し 24 時間培養し、培地中に分泌される adiponectin の量をウェスタンブロット法にて評価する。

(3) アテローム性動脈硬化を予防・改善する (マクロファージ泡沫化抑制) 作用物質の探索を行う。

アセチル LDL によるマクロファージの泡沫化阻害試験・・・調製した各種トリテルペン関連化合物について、CE 蓄積抑制効果の高い化合物を探索する。

マクロファージの泡沫化抑制作用認められた誘導体の ACAT 阻害作用の検討・・・CE

蓄積抑制が顕著な化合物について、CE 生合成において ACAT 活性を阻害するか検討する。

### 3. 研究の方法

(1) トリテルペン関連化合物の調製・・・リンゴ搾汁残渣、ナツメ(果実:大棗、種子:酸棗仁)、ハダカホウズキ、鹿角霊芝を有機溶媒(メタノールまたはクロロホルム)で抽出し、得られたエキスについて、ポリスチレンゲル、Sephadex LH-20、ODS、シリカゲルなどの担体を用いたカラムクロマトグラフィーを行い、各種トリテルペノイドを単離精製した。得られた化合物は NMR を中心とした機器分析データより化学構造を決定した。さらに、活性の顕著な化合物については、構造活性相関の検討のため、ジアゾメタンによりカルボン酸のメチルエステル化を行った。また、メチルエステル体を還元して対応するアルコール体に変換した。

(2) TG 蓄積抑制作用を有する天然物由来化合物及び天然物抽出エキススクリーニング・・・本実験では、白色脂肪細胞の代表的な株化細胞として汎用されているマウス 3T3-L1 細胞(マウス胎児由来の線維芽細胞)を用いた。この細胞は、10% FBS、DMEM・high glucose(基本培地)で培養した後、“分化誘導培地”(基本培地 + dexamethasone、xanthine 誘導体、insulin)で 2 日間培養することにより、脂肪細胞へ分化することが知られている。さらに、“成熟基本培地”(基本培地 + insulin)で培養すると、顕著な脂肪滴の蓄積が観察されるようになる。

#### 脂肪細胞の TG 蓄積抑制作用の検討

図 1 に示すように、day 8 に、天然物由来化合物(50  $\mu$ M)および天然物抽出エキス(50  $\mu$ g/ml)を添加し、day 11 における細胞中の TG 量を測定することで、TG 蓄積に対する阻害効果を検討した。また、この実験系における対照薬として、チアゾリジン(TZD)系薬剤である pioglitazone(10  $\mu$ M)を用いた。

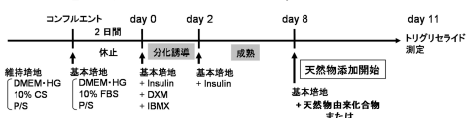


図 1 脂肪細胞の TG 蓄積抑制試験

#### 脂肪蓄積抑制作用が認められた誘導体の adiponectin 分泌亢進作用の検討

図 2 に示すように、day 8 の脂肪細胞に、TG 蓄積を抑制した天然物由来化合物を添加し、24 時間培養後の培地中に分泌されたアディポネクチンの量をウェスタンブロット法により検討した。本実験系においても対照薬として、TZD である pioglitazone(10  $\mu$ M)を用いた。

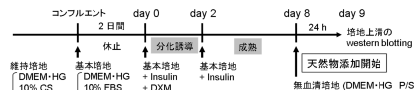


図 2 脂肪細胞の adiponectin 分泌亢進試験  
(3) マクロファージ泡沫化抑制作用物質の

探索・・・アテローム性動脈硬化症の予防・改善に有用なトリテルペン関連化合物を探索する評価系としてマクロファージの泡沫化抑制作用と ACAT 阻害活性を検討する。

#### マクロファージの泡沫化抑制作用

ヒト単球由来マクロファージに、コレステロールの供給源である、acetyl-LDL と、脂肪酸の供給源である [ $^3$ H] oleate を添加する。 $^3$ H 標識されたコレステロールエステルが細胞内に蓄積する条件下に、ursolic acid 誘導体を添加し、24 時間培養後の細胞内の  $^3$ H 標識コレステロールエステル量を線の放射量より求め、活性を評価する。

#### マクロファージの泡沫化抑制作用認められた誘導体の ACAT 阻害作用の検討

泡沫化を抑制した ursolic acid 誘導体がコレステロールエステル生合成において ACAT 活性を阻害するかをリポソーム再構成法により検討する。操作は、ヒト単球由来マクロファージのセルライゼートを調製し、タウロコール酸、コレステロール、フォスファチジルコリンを添加することでミセルを形成させる。そこに活性の認められた誘導体および [ $^{14}$ C] oleoyl-CoA を添加し、生成する [ $^{14}$ C] CE の放射活性を測定することで ACAT の酵素活性の指標とする。そして、これらの誘導体が ACAT の酵素活性を阻害することにより抗泡沫化作用を示すか検討する。

### 4. 研究成果

(1) TG 蓄積抑制作用を有する天然物由来化合物・・・下図に示す化合物に全体的に TG 蓄積を抑制する傾向が認められた。その中でも、特に不飽和ラクトン環を有する cistol A および isotubocaposigenin は顕著な抑制効果を示した(図 3)。

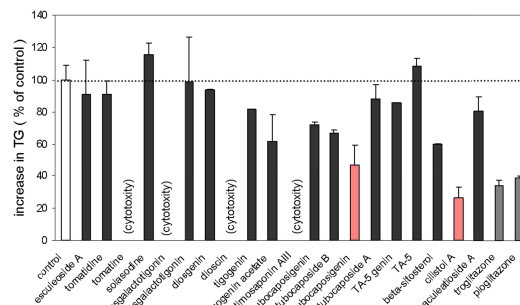
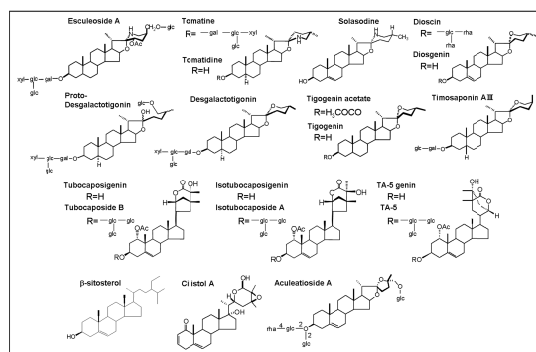


図 3 ステロイド化合物の TG 蓄積抑制作用  
また、トリテルペノイド骨格を有する化合物

も全体的に抑制傾向を示し、その中でもリンゴ搾汁残渣より得られた corosolic acid が強い抑制効果を示した (図 4)。

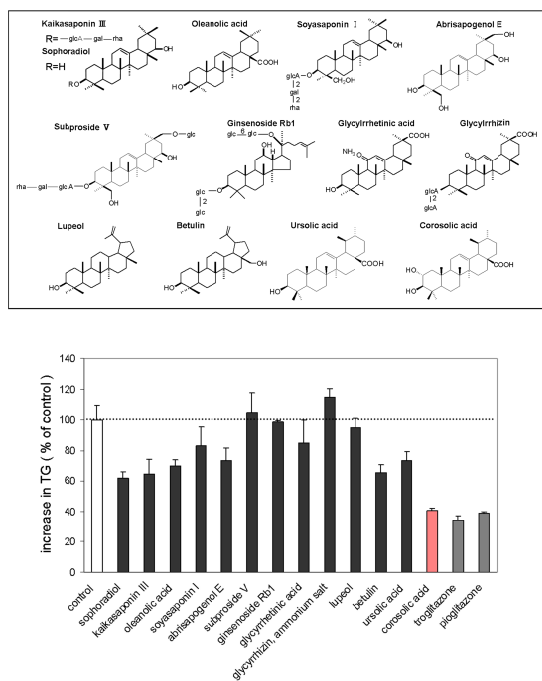


図 4 トリテルペン化合物の TG 蓄積抑制作用

ナツメ (果実) 由来の化合物の脂肪細胞における TG 蓄積抑制作用を評価したところ、oleanonic acid, pomonic acid, aliphitic acid および betulonic acid といったトリテルペノイド化合物に pioglitazone と同等の阻害作用がみられた。また、これらトリテルペノイド化合物の構造を比較したところ、28 位にカルボン酸をもつという共通構造を有していたため、その 28 位のカルボン酸の TG 蓄積抑制作用に対する重要性を検討した。その結果、28 位のカルボン酸がハイドロキシメチル基、メチル基などに変換したトリテルペノイド化合物では、抑制作用が減弱した。また、トリテルペノイド骨格の違いによる TG 蓄積抑制作用への影響を検討したところ、ursolic acid (ursane 型) および oleanolic acid (oleanane 型) に、betulinic acid (lupane 型) よりも強い抑制作用がみられたため、トリテルペノイド化合物の中でも ursane 型および oleanane 型骨格のトリテルペノイド化合物がより強い抑制作用を有することが明らかとなった。ここで、ursolic acid, oleanolic acid および betulinic acid の立体構造をみると、ursolic acid および oleanolic acid では D, E 環の結合が *cis* 型であることから、28 位カルボン酸周辺は空いているのに対し、betulinic acid では D, E 環の結合は *trans* 型であり、C-29, 30 の末端二重結合も E 環から出ていることから、28 位カルボン酸周辺は ursane 型および oleanane 型に比べると立体的に混み合っていることがわかる。このことから、TG 蓄積抑制作用は、28 位カルボン酸付近における立体障害が影響している可能性が考えられる。さらに、28 位のカルボン酸以外の他の置換基の影響を検討したところ、3 位の水酸基をアセチル基、カルボニル基に変換しても抑制作用に変化みられなかったが、様々な部位に水酸基が結合した化合物では、結合した水酸基の数に比例して抑制作用が減弱したことから、3 位の水酸基の有無は作用発現に影響を与えないが、水酸基の数は作用発現に影響を与えることが示唆された。これは、水酸基の数が化合物の脂溶性に影響を及ぼし、細胞内への移行に差が生じる可能性や、水酸基の影響で、水素結合等の分子間相互作用に変化が現れ、細胞内における標的部位への結合に差が生じる可能性を示唆しているのかもしれない。本研究により、活性発現には、トリテルペノイドの 28 位のカルボン酸が重要であること、さらには、28 位カルボン酸以外の置換基の重要性についても多くの知見が得られたことは、非常に興味深いことである。今後、これら得られた知見をもとに、pomolic acid のような TG 蓄積抑制化合物をリード化合物として、より高活性な誘導体の発見が期待できる。

ルボン酸以外の他の置換基の影響を検討したところ、3 位の水酸基をアセチル基、カルボニル基に変換しても抑制作用に変化みられなかったが、様々な部位に水酸基が結合した化合物では、結合した水酸基の数に比例して抑制作用が減弱したことから、3 位の水酸基の有無は作用発現に影響を与えないが、水酸基の数は作用発現に影響を与えることが示唆された。これは、水酸基の数が化合物の脂溶性に影響を及ぼし、細胞内への移行に差が生じる可能性や、水酸基の影響で、水素結合等の分子間相互作用に変化が現れ、細胞内における標的部位への結合に差が生じる可能性を示唆しているのかもしれない。本研究により、活性発現には、トリテルペノイドの 28 位のカルボン酸が重要であること、さらには、28 位カルボン酸以外の置換基の重要性についても多くの知見が得られたことは、非常に興味深いことである。今後、これら得られた知見をもとに、pomolic acid のような TG 蓄積抑制化合物をリード化合物として、より高活性な誘導体の発見が期待できる。

(2) アディポサイトカインの分泌に対する影響・・・TG の蓄積を抑制した天然物由来化合物群のうち、ハダカホウズキの果実から単離した tubocaposide B (TA-5, 図 3) とリンゴ搾汁残渣より得られた corosolic acid がアディポネクチンの分泌促進作用を示した (図 5)。これらの化合物は、アディポネクチンの分泌を増加することで TG の蓄積を抑制し、脂肪細胞の肥大化を抑制する可能性、もしくは TG の蓄積を抑制し、脂肪細胞の肥大化を抑制することでアディポネクチンの分泌を増加する可能性が考えられた。また、tubocaposigenin, isotubocaposigenin, cilistol A, betulin, kaikasaponin III のように TG の蓄積は抑制したにも関わらずアディポネクチンの分泌は抑制した化合物も認められた。

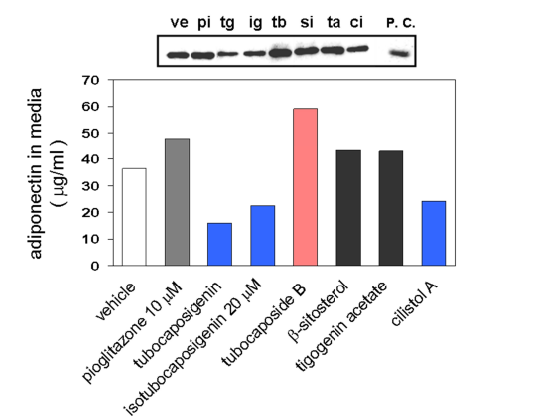


図 5 トリテルペン関連化合物の脂肪細胞におけるアディポネクチン分泌への影響

(3) マクロファージ泡沫化抑制作用物質の探索・・・ナツメ (果実: 大棗、種子: 酸棗仁) 由来トリテルペノイドを用いて抗泡沫化作用を検討した (図 6)。その結果、全トリテルペノイドに抗泡沫化作用が認められた。その中でも ursane 型の pomolic acid, pomonic

acid 及び、oleanane 型の oleanonic acid に強い抗泡沫化作用が認められた。これらの強い抗泡沫化作用を示すトリテルペノイドの共通構造として 28 位の carboxylic acid が認められ、更に、pomolic acid の 28 位の carboxylic acid が methyl ester に変化した pomolic acid methyl ester では、抗泡沫化作用が顕著に低下した。さらに、ursolic acid 誘導体を調製し試験したところ (図 7)、メチルエステル体、ヒドロキシメチル体、メチル体には活性が認められなかった。故に、トリテルペノイドの 28 位の carboxylic acid が、抗泡沫化作用に与与する可能性が示唆された。

| 脂溶性 (%)                     | Ursane type               |  | Oleanane type              |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
|-----------------------------|---------------------------|--|----------------------------|-------------|--|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|----------------|-------------|-----------------------------|-----------|-------------------|-------------|---------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|------------|--------------------------------|----------------------------|
| 75                          |                           |  |                            |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
| 高活性成分                       | Pomolic acid              | Pomonic acid   | Oleanonic                  |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
| 75                          |                           | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Lupane type</th> <th>Ceanothane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R<sub>1</sub></td> <td>R<sub>2</sub></td> <td>R<sub>1</sub></td> <td>R<sub>2</sub></td> </tr> <tr> <td>Betulinic acid</td> <td>OH H COOH</td> <td>Ceanothic acid</td> <td>β-COOH COOH</td> </tr> <tr> <td>Betulinic acid methyl ester</td> <td>=O H COOH</td> <td>Epiceanothic acid</td> <td>α-COOH COOH</td> </tr> <tr> <td>Betulin</td> <td>OH H CH<sub>2</sub>OH</td> <td>Ceanothic acid 2-methyl ester</td> <td>β-COOCH<sub>3</sub>COOH</td> </tr> <tr> <td>Alphitolic acid</td> <td>OH OH COOH</td> <td>Ceanothic acid 28-methyl ester</td> <td>β-COOHβ-COOCH<sub>3</sub></td> </tr> </tbody> </table> |                            | Lupane type |  | Ceanothane | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | Betulinic acid | OH H COOH | Ceanothic acid | β-COOH COOH | Betulinic acid methyl ester | =O H COOH | Epiceanothic acid | α-COOH COOH | Betulin | OH H CH <sub>2</sub> OH | Ceanothic acid 2-methyl ester | β-COOCH <sub>3</sub> COOH | Alphitolic acid | OH OH COOH | Ceanothic acid 28-methyl ester | β-COOHβ-COOCH <sub>3</sub> |
| Lupane type                 |                           | Ceanothane   |                            |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
| R <sub>1</sub>              | R <sub>2</sub>            | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>             |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
| Betulinic acid              | OH H COOH                 | Ceanothic acid   | β-COOH COOH                |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
| Betulinic acid methyl ester | =O H COOH                 | Epiceanothic acid  | α-COOH COOH                |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
| Betulin                     | OH H CH <sub>2</sub> OH   | Ceanothic acid 2-methyl ester  | β-COOCH <sub>3</sub> COOH  |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
| Alphitolic acid             | OH OH COOH                | Ceanothic acid 28-methyl ester   | β-COOHβ-COOCH <sub>3</sub> |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |
|                             | Pomolic acid methyl ester |  |                            |             |  |            |                |                |                |                |                |           |                |             |                             |           |                   |             |         |                         |                               |                           |                 |            |                                |                            |

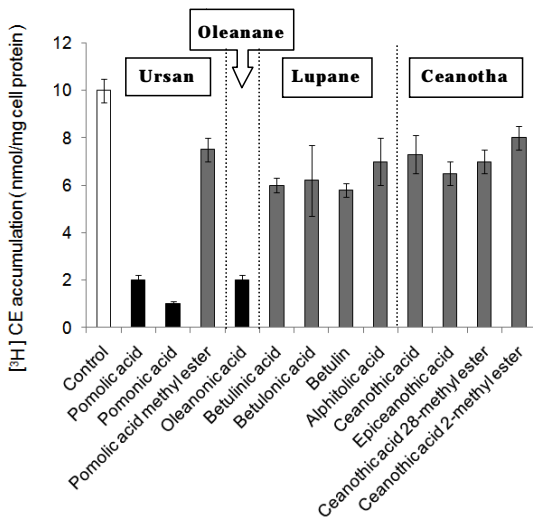


図 6 トリテルペン関連化合物のマクロファージ泡沫化抑制活性試験

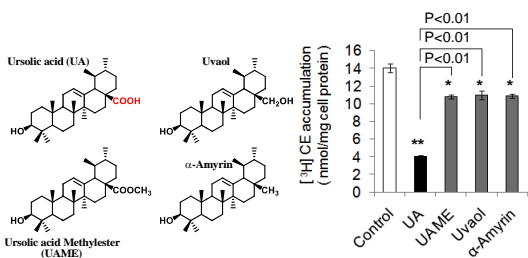


図 7 Ursolic acid 誘導体のマクロファージ泡沫化抑制活性試験  
次に、トマト地上部に大量に含まれる

tomatine とそのアグリコンの tomatidine について泡沫化抑制試験を行った。トマト成熟果実の主成分である esculeoside A とそのアグリコンの esculeogenin A と活性を比較すると、tomatidine は esculeogenin A と同程度の抑制活性が見られた (図 8)。

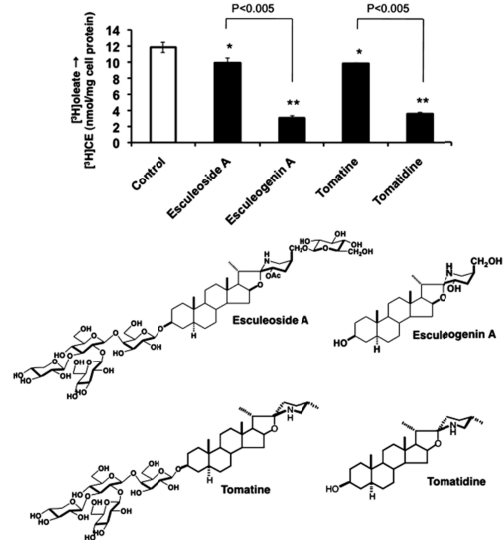


図 8 トマト関連化合物のマクロファージ泡沫化抑制活性試験

(4) 泡沫化抑制活性の作用機序の検討・・・活性の認められた化合物について、泡沫化抑制メカニズムについて検討したところ、スカベンジャーレセプター-SR-A 及びフリーコレステロールをコレステロールエステルに変換する酵素 ACAT-1 の mRNA 発現阻害によるものではないことが示唆された。一方、ACAT の活性を阻害する事が判明した (図 9)。

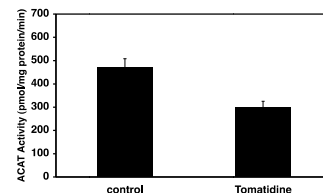


図 9 Tomatidine の ACAT 阻害活性

(5) 鹿角霊芝に含まれるマクロファージ泡沫化抑制トリテルペン関連化合物の探索・・・これまでのナツメ (果実: 大棗、種子: 酸棗仁) の研究により、28 位カルボキシル基を有するトリテルペンに強い抗泡沫化作用が観測されていること、鹿角霊芝の酸性トリテルペン画分に泡沫化抑制活性が観測されていることから、有効成分の同定を目的に分離精製を行った。現在までに 6 種の既知成分 (lucidenic acid A, B, D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F, Q) の同定と 3 種の未知成分の単離が出来た (図 10)。今後、得られた単一成分について、マクロファージ泡沫化抑制試験を行い、構造活性相関についての知見を蓄積していく計画である。

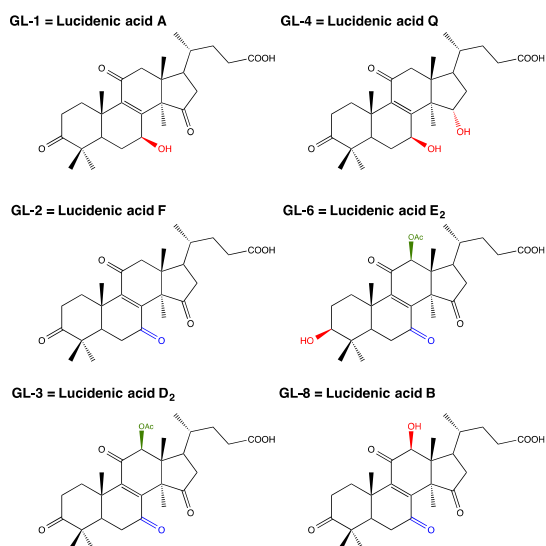


図 10 鹿角霊芝より得られたトリテルペン  
関連化合物

## 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 18 件)

Fujiwara Yukio, Takaiishi Kiyomi, Nakao Junko, Ikeda Tsuyoshi, Katabuchi Hidetaka, Takeya Motohiro, Komohara Yoshihiro, Corosolic acid enhances the antitumor effects of chemotherapy on epithelial ovarian cancer by inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 signaling, *Oncology Letters*, 査読有, **6** (6), 2013, 1619-1623

DOI: 10.3892/ol.2013.1591

Horlad Hasita, Fujiwara Yukio, Takemura Kenichi, Ohnishi Koji, Ikeda Tsuyoshi, Tsukamoto Hirotake, Mizuta Hiroshi, Nishimura Yasuharu, Takeya Motohiro, Komohara Yoshihiro, Corosolic acid impairs tumor development and lung metastasis by inhibiting the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells, *Mol. Nutri. Food Res.*, 査読有, **57** (6), 2013, 1-9  
DOI:10.1002/mnfr.201200610

Yamashita Yasuhiro, Ikeda Tsuyoshi, Matsuda Minoru, Maji Daisuke, Hoshino Tatsuya, Mizushima Tohru, Purification and characterization of HSP-inducers from *Eupatorium lindleyanum*, *Biochem. Pharmacol.*, 査読有, **83** (7), 2012, 909-922  
DOI:10.1016/j.bcp.2011.12.040

Fujiwara Yukio, Kiyota Naoko, Tsurushima Keiichiro, Yoshitomi Makiko, Horlad Hasita, Ikeda Tsuyoshi, Nohara Toshihiro, Takeya Motohiro, Nagai Ryoji, Tomatidine, a Tomato Sapogenol, Ameliorates Hyperlipidemia and Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice by Inhibiting Acyl-CoA: cholesterol Acyl-transferase (ACAT), *J. Agri. Food Chem.*, 査

読有, **60** (10), 2012, 2472-2479

DOI:10.1021/jf204197r

Fujiwara Yukio, Hayashida Akinori, Tsurushima Kei-Ichiro, Nagai Ryoji, Yoshitomi Makiko; Daiguji Norika, Sakashita Naomi, Takeya Motohiro, Tsukamoto Sachiko, Ikeda Tsuyoshi, Triterpenoids Isolated from *Zizyphus jujuba* Inhibit Foam Cell Formation in Macrophages, *J. Agri. Food Chem.*, 査読有, **59** (9), 2011, 4544-4552

DOI:10.1021/jf200193r

Watanabe Kenji, Shuto Tsuyoshi, Sato Miki, Onuki Kouhei, Mizunoe Shota, Suzuki Shingo, Sato Takashi, Koga Tomoaki, Suico Mary Ann, Kai Hirofumi, Ikeda Tsuyoshi, Lucidenic acids-rich extract from antlered form of *Ganoderma lucidum* enhances TNF $\alpha$  induction in THP-1 monocytic cells possibly via its modulation of MAP kinases p38 and JNK, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 査読有, **408** (1), 2011, 18-24

DOI:10.1016/j.bbrc.2011.03.108

[学会発表](計 8 件)

池田 剛 他、生薬イカリソウの AGEs 生成阻害物質の探索研究：プレニルフラボノイドの立体化学の検討、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 29 日、熊本市立体育館  
池田 剛 他、イカリソウの AGEs 生成阻害成分の探索研究、日本生薬学会第 60 回年会、2013 年 9 月 8 日、北海道医療大学  
池田 剛 他、AGEs 生成阻害物質の探索研究：イカリソウの CMA 阻害活性について、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜

池田 剛 他、AGEs 生成阻害物質の探索研究：シャクヤクの CMA 阻害活性成分について、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日、北海道大学

[図書](計 2 件)

Tetsuya Hirata, Tsuyoshi Ikeda, Takahiko Fujikawa, Sansei Nishibe, Elsevier 社, Study in Natural Product Chemistry, 2013, 518 (225-260)

池田 剛、シーエムシー出版、機能性配糖体の合成と応用、2013、212 (147-158)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

池田 剛 (IKEDA TSUYOSHI)

崇城大学・薬学部・准教授

研究者番号：80295138