

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

### 第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

### 第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

### 第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

### 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

### 第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

### 第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

# 目 次

## 第1分野

### 課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

## 第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析;癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤 由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法法の確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（平成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

## 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究



## 天然抗酸化剤を利用した創薬化学

所 属 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部  
研究者 福原 潔

**研究要旨** 天然抗酸化物質の生活習慣病に対する予防効果に着目して、今年度はカテキンの機能性を高める天然成分の探索および、昨年度開発した平面型カテキンのがん細胞に対する増殖抑制効果について検討を行った。

分担研究者

持田製薬新規事業グループ 鈴木 聡

### A. 研究目的

死亡原因の上位を占める生活習慣病のリスクに対応するためには、早期発見、早期治療とともに一次予防を充実させて疾病の発症を抑制または遅延させることが必要である。ビタミンCやE、またカテキンなどの天然抗酸化剤などは代表的な一次予防物質として知られている。しかしながらラジカル消去能や体内への吸収効率に問題があるために十分な効果は認められていない。また、健康食品ブームの中でよく使用されている「抗酸化」という機能性コンセプトについても本当に生活習慣病の予防に貢献し得るのか、あるいはそれらの過剰摂取による危険性はないのか、などの疑問に対する科学的な実証例はすくない。本研究は、天然抗酸化物質の生活習慣病に対する予防効果に着目して、広く国民に信頼される有効性・安全性をもった特定保健用食品、あるいは生活習慣病の予防または治療に有効な医薬品の開発に資する研究を行う。具体的には可食植物からの抗酸化成分の探索とその評価方法ならびに品質評価方の明確化を行う

とともに、抗酸化成分の有効性、安全性の評価手法を開発する。また、本手法を用いることによって可食成分からの新規抗酸化成分の探索、および安定供給が可能な天然資源としての抗酸化物質を利用して疾病の治療および予防目的に応じた誘導化をおこない、医療への利用が可能な新しい予防物質を開発する。今年度は、カテキンの機能性を高める成分の探索と、昨年度開発した平面型カテキンのがん細胞に対する増殖抑制効果について検討を行った。

### B. 研究方法

1) 可食植物からの抗酸化成分の探索と有効性、安全性の評価

可食植物を市販品購入または資源所有者から入手した。また、カテキンの機能性を高める食品成分について、その作用点を中心に薬理スクリーニングを行った。有効な新規成分が探索された場合は安全性面での検討も行った。

2) カテキンをシーズとした新型抗酸化剤の開発

二種類のがん細胞 (HL-60 および U937) に

対する平面型カテキンの細胞増殖阻害効果を測定した。増殖阻害がみられる細胞については、DNA を取り出して電気泳動を行った。また、カスパーゼ-3 の活性も測定した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は確立した細胞を用いるため、倫理上の問題はない。また、各研究機関の安全管理規定および実験室廃棄物処理要領に則って実験を行った。

### C. 研究結果

#### 1) 可食植物からの抗酸化成分の探索と有効性、安全性の評価

カテキンとの相乗効果が期待される成分として、メタボリック症候群の原因となる内蔵脂肪を減らす働きのある成分を見いだすのが有望であると考え、内蔵脂肪の抑制ならびにポリフェノールの安定性を同時に高める天然の可食成分の探索に着手した。まず天然物ライブラリ約1900種からポリフェノールオキシダーゼ(チロシナーゼ)阻害効果を指標として約20種の母核が異なる化合物を選択した。次に選別した化合物について脂肪燃焼性に係る核内受容体である PPAR- $\gamma$  に対する結合性を [3H]rosiglitazone の結合阻害を指標として評価した。この結果、変形トリテルペンを母核に持つ化合物に強い結合性を見いだすことができた。

#### 2) カテキンをシーズとした新型抗酸化剤の開発

我々が開発したカテキンの立体構造を平面に固定化した平面型カテキンは強力な抗酸化作用を示す。今回はがん細胞 (HL60 および U937) に対する平面型カテキンの細胞増殖阻害作用について検討した。その結果、天然カテキンは HL60 および U937 に殆ど影響を与え

ないのに対して、平面型カテキンは濃度依存的に細胞増殖阻害作用を示した。その作用はポリフェノールでがん細胞増殖阻害効果が報告されているレスベラトロールよりも強いことがわかった。レスベラトロールの細胞増殖阻害効果はアポトーシスの誘導が関係していることが報告されている。そこで強力な細胞増殖阻害効果を示した平面型カテキンについてもアポトーシス誘導能について検討を行った。アポトーシスに特徴的な生化学的指標としてクロマチン DNA のヌクレオソーム単位の切断がある。そこで HL60 および U937 から DNA を抽出し、アガロース電気泳動で解析した。その結果、細胞増殖阻害効果のみられないカテキンでは DNA の断片化は確認されないのに対して、平面型カテキンは DNA のヌクレオソーム単位への断片化がみられた。アポトーシスを実行するシグナル伝達系の下流に位置するカスパーゼ-3 の活性を測定した結果、平面型カテキンはレスベラトロールと同様にカスパーゼ-3 が活性化していることもわかった。

### D. 考察

本研究では、天然植物抽出物から生活習慣病や老化の予防に有効な化学物質の探索と天然抗酸化物をシーズとした予防化学物資の開発、および抗酸化成分を医薬品およびそれを含む機能性食品を利用する為の有効性と安全性の的確な評価手法の開発を目的としている。今年度はポリフェノールを生活習慣病の予防目的として利用する際に同時に処方、接種してポリフェノールの機能性を高める天然植物成分について探索を行った。まず、論文調査によってカテキンとの相乗効果が明らかになっている成分を調査したところ、ビタミン C、他のポリフェノール、糖アルコール、食物繊維等がカテキンの抗酸化、抗がんまたは抗菌作用に対して相乗効果を示すことが報告され

ている。生活習慣病予防については抗酸化作用とともに体脂肪減少対策が有望視されている。そこでカテキンと構造を異にする非ポリフェノールよりメタボリック症候群の原因となる内蔵脂肪を減らす働きのある成分について検討を行った結果、変形トリテルペンを母核に持つ化合物に強い PPAR- $\gamma$  結合性を示すことが明らかとなった。現在、得られた変形トリテルペン系化合物の由来と分布を調査しているが、これを含有する植物の栽培方法や資源化、抽出法について検討を行っている。次年度はこの化合物の製造方法を策定し、薬理、安全性プロファイリングを進めたい。

本研究ではさらに抗酸化力の向上を目的として設計・合成した平面型カテキンについてがん細胞(HL60 及び U937)に対する増殖抑制効果とその作用機構について検討を行った。その結果、平面型カテキンは HL60 及び U937 に対して濃度依存的に細胞増殖抑制作用を示すことがわかった。同条件下では天然カテキンは殆ど細胞増殖に影響を与えないことから、平面型カテキンのがん細胞増殖抑制作用はカテキン構造の平面固定化が原因と考えられる。レスベラトロールによるがん細胞増殖抑制効果は、がん細胞に対するアポトーシスの誘導が原因であることが報告されている。そこで次にアポトーシスの特徴である核の断片化について検討したところ、平面型カテキンは HL60 および U937 の両細胞株の DNA に対してヌクレオソーム単位の断片化を引き起こしていることが明らかとなり、アポトーシスによる細胞死が進行していることがわかった。実際、平面型カテキンを添加した HL60 と U937 は核の凝集とアポトーシス小胞の形成も確認された。さらに、アポトーシスを実行するシグナル伝達の下流に位置する代表的なカスパーゼ-3 の活性を測定した。その結果、U937 では平面型カテキンはカスパーゼ-3 を強力に

活性化し、レスベラトロールや代表的なアポトーシス誘導物質である TNF $\alpha$  よりも強力に活性化した。一方、HL60 ではカスパーゼ-3 活性は非常に弱いこともわかった。以上、天然カテキンは構造を平面に固定化することによって、HL60 および U937 に対してアポトーシスを誘導して強力な細胞増殖阻害作用を示すことが明らかとなった。これらの結果は平面型カテキンのがん細胞に対してエピガロカテキンガレートやレスベラトロールと同様の増殖阻害効果を発現することを示しており、新しいがん予防物質としての平面型カテキンの有効性が明らかとなった。なお我々は平面型カテキンは強力な  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有することも既に明らかにしており、その強さ (IC50) は天然カテキンが 500 $\mu$ M 以上であるのに対して、平面型カテキンは 1 $\mu$ M 以下であり、非常に活性が高い。その為、平面型カテキンは蛋白質の翻訳後修飾に必要なグルコシダーゼを阻害して小胞体ストレスを引き起こし、その結果としてアポトーシスが誘導されることが予測される。今後は糖タンパク質の解析等による詳細なアポトーシス誘導機構の解明を行う予定である。また、がん予防物質としての有効性と安全性について評価する為に、さらに様々な生物活性についても検討を予定している。

平面型カテキンの合成は天然カテキンにアセトンと反応させる 1 ステップ反応であり、アセトンに代わって様々なケトンを導入して生物活性および薬物動態が制御された平面固定型カテキン誘導体が合成できれば、様々な疾患の予防および治療薬としての利用が可能である。すなわち、1) カテキン構造の平面固定化によるラジカル消去能の増強とがん細胞増殖抑制作用等、生物活性の制御、2) 水溶性または脂溶性側鎖を有したケトンの導入による膜透過性・薬物動態の制御、3) 標的

部位に高親和性な置換基を有したケトンを導入することによる分子標的剤としての誘導化等、を行うことによって対照とする疾病に対して特異的に作用する薬物を開発することができる。我々は昨年度、アセトンに代わって長さの異なるアルキル側鎖有するケトンを導入した脂溶性平面型カテキン誘導体の合成に成功しており、これらの化合物はPCよりも膜透過性が向上することによってさらに強力ながん細胞増殖抑制効果が期待される。今後は様々な平面型カテキン誘導体を合成してがん細胞増殖阻害効果と構造活性相関、がん細胞に対する特異性について明らかにすることによって、がん予防物質として有効な薬物の開発を目指したい。

## E. 結論

天然抗酸化物質の生活習慣病に対する予防効果に着目して、広く国民に信頼される有効性・安全性をもった特定保健用食品、あるいは生活習慣病の予防または治療に有効な医薬品の開発に資する研究を行い、今年度は以下の成果が得られた。

- 1) ポリフェノールと同時に摂取することによってポリフェノールの有効性や安全性を高める可能性のある食品成分のスクリーニングを計画した。方法としてはポリフェノールオキシダーゼに対して阻害作用を持つビタミンC、コウジ酸に共通な構造を持つ化合物をスクリーニング候補化合物として選別した。スクリーニング系としては脂肪の貯蔵や動態をコントロールする核内転写因子 PPAR- $\gamma$ への結合能を指標としてこれらの化合物の活性を調べた。その結果、変形トリテルペノイドを母核に持つ化合物に活性を見出すことができた。
- 2) 天然抗酸化物質として代表的な緑茶に含まれているエピガロカテキンガレートや葡萄の果皮に含まれているレスベラトロールはがん

細胞に対して増殖阻害効果を示し、その作用ががん予防に有効であることが明らかとなっている。そこで抗酸化活性の増強を目的として天然カテキンの立体構造を平面に固定化した平面型カテキンについても、がん細胞(HL60, U937)に対する増殖阻害効果を検討した。その結果、平面型カテキンは両がん細胞に対して強力な増殖阻害効果を示した。また、増殖阻害効果がみられる細胞からは DNA のヌクレオソーム単位の断片化とカスパーゼ-3 の活性化が確認され、アポトーシスが誘導されていることがわかった。以上の結果より、平面型カテキンはがん細胞に対してアポトーシスを誘導して増殖阻害効果を示すことが明らかとなった。この結果は平面型カテキンが強力な抗酸化活性とがん細胞に対する増殖阻害効果を有する優れたがん予防物質であることを示唆している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) K. Fukuhara, M. Nagakawa, I. Nakanishi, K. Ohkubo, K. Imai, S. Urano, S. Fukuzumi, T. Ozawa, N. Ikota, M. Mochizuki, N. Miyata, H. Okuda, Structural Basis for DNA Cleaving-Activity of Resveratrol on the Presence of Cu(II), *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 1437 – 1443 (2006).
- 2) I. Nakanishi, T. Kawashima, K. Ohkubo, H. Kanazawa, K. Inami, M. Mochizuki, K. Fukuhara, H. Okuda, T. Ozawa, S. Itoh, S. Fukuzumi, and N. Ikota, Electron-Transfer Mechanism in Radical-Scavenging Reactions by a Vitamin E Model in a Protic Medium, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 626 – 629 (2005).

### 2. 学会発表

- 1) I. Nakanishi, T. Kawashima, A. Tada, H.

Yakumaru, K. Ohkubo, H. Kanazawa, S. Urano, H. Okuda, N. Miyata, K. Anzai, T. Ozawa, S. Fukuzumi, N. Ikota, and K. Fukuhara, Synthesis and Radical-Scavenging Activity of Planar Catechin Derivatives Having Alkyl Side Chains XXth Annual Meeting of the Oxygen Club of California, Santa Barbara, California, USA, March 15-18, 2006.

2) K. Fukuhara, I. Nakanishi, T. Kawashima, H. Yakumaru, H. Kanazawa, H. Okuda, K. Ohkubo, T. Ozawa, S. Fukuzumi, N. Ikota, Enhanced radical-scavenging activities of planar catechin derivatives having alkyl side chains Pacificchem 2005, Honolulu, Hawaii, USA, (2005, 12)

3) 福原 潔、新しい合成抗酸化剤を目指して、第20回日本フリーラジカル学会関東支部会、東京(2005, 12)

4) 福原 潔、中西郁夫、浦野四郎、小澤俊彦、伊古田暢夫、宮田直樹、奥田晴宏、カテキンをテンプレートとした新規化学予防物質の開発、第24回メディシナルケミストリーシンポジウム、大阪 (2005, 11)

5) 福原 潔、Planar Catechin Analogue: a New Type of Synthetic Antimutagen Derived from Natural Antioxidant、第34回日本環境変異原学会、東京 (2005, 11)

6) 福原 潔、中西郁夫、川村義彦、川島知憲、金澤秀子、浦野四郎、小澤俊彦、伊古田暢夫、石井明子、川崎ナナ、川西徹、宮田直樹、奥田晴宏、Enhanced radical-scavenging activities and cell growth inhibitions of planar catechin analogues having alkyl side chains、第34回日本環境変異原学会、東京 (2005, 11)

7) 福原 潔、中西郁夫、石井明子、川崎ナナ、川西 徹、浦野四郎、小澤俊彦、宮田直樹、伊古田暢夫、奥田晴宏、カテキンの立体構造

固定による抗酸化効果の増強と生物作用、第20回生体機能関連化学シンポジウム、名古屋、(2005, 9)

8) 福原 潔、石井明子、川崎ナナ、川西 徹、宮田直樹、奥田晴宏、脂溶性平面型カテキンの抗酸化作用とがん細胞増殖阻害効果、第64回日本癌学会学術総会、札幌、(2005, 9)

9) 福原 潔、奥田晴宏  
がん予防を目的とした天然カテキンの誘導化、第11回日本がん予防研究会、岐阜(2005, 7)

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

登録および登録予定共になし。

---

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究  
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル（小伝馬町駅前）4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社