



#### 【講演、他】

1. 館山市中央公民館「ふるさと講座」2012年7月22日、於：館山市コミュニティセンター、「青木繁の生涯と芸術 《海の幸》を中心に 」
2. 福岡大学オープンキャンパス2012 人文学部文化学科 模擬講義、2012年8月4日、於：福岡大学8号館、「美術を楽しむ 街の中のアート 」
3. 平成24年度やながわ歴史文化講座、2012年9月8日、於：柳川市・三橋公民館「 柳川市総合美術展第25回記念 近代柳川の美術と風土」
4. 福岡大学人文学部文化学科模擬講義、2012年10月18日、於 福岡県立小郡高等学校、「芸術学入門 美術散歩・街の中のアート 」
5. 平成24年度 県民文化大学・特別講座、2012年11月8日 於：アクロス福岡、「青木繁と坂本繁二郎」

#### 浦上雅司研究員

本研究員は、ここ数年、17世紀初頭のローマ絵画が、同時代の知識人たちにどのように捉えられていたのか、同時代の絵画議論に即して解釈することを試み、以下のような成果を挙げた。

#### 【論文、解説】

1. 『『ボローニャ画家列伝』におけるマルヴァジアの中世絵画観とその特質』単著 『福岡大学人文論叢』第42巻第1号 pp. 1-40 2011年
2. 『C・C・マルヴァジア著『ボローニャ画家列伝』における「カラッチ伝」の特質』単著 『福岡大学人文論叢』第43巻第1号 pp. 1-40 2011年
3. 『フィリッポ・バルディヌッチの美術史観と絵画に関する公開書簡』単著 『福岡大学人文論叢』（査読無）第44巻第1号 pp. 1-60 2012年
4. 『ジョヴァンニ・バッティスタ・パッセリ著『美術家列伝』の特質：ドメニキーノ伝を手がかりとして』単著 『福岡大学人文論叢』第44巻第3号 pp. 1-72
5. 『レンブラント『黄金のヘルメットをかぶる男』』『西日本新聞（2012年10月18日）』
6. 『ベラスケス『三人の音楽家』』『西日本新聞（2012年10月19日）』

#### 【講演、他】

1. 『『モナリザはなぜ傑作か』2012年1月19日 於：福岡市美術館
2. 『ベルニーニのフランス旅行』2013年3月4日 於：九州日仏学館



## 市場と政府の研究

市場と政府の研究チーム（課題番号：114001）

研究期間：平成23年4月1日～平成25年3月31日

研究代表者：玉田桂子（平成24年8月1日より研究代表者）  
万 軍民（平成24年7月30日まで研究代表者）

### 【研究業績】

#### 1. 論文

- 1.1) Junmin Wan, "A Prevention against Bubble," 中国国際金融学会、中国銀行と南開大学共催した「世界金融2011-15: 変革と趨勢」フォーラムおよび「国際金融研究」第三回理事年会論文集、pp. 1-12、2011年
- 1.2) 万軍民、「中国の税制改革と税収 くじ付領収書の導入とその効果」、『東アジアへの視点』、vol. 23(1) pp. 12-22、2012年
- 1.3) Iwata, Shinichiro and Keiko Tamada, "The backward-bending commute times of married women with household responsibility," *Transportation*, forthcoming, DOI 10.1007/s11116-013-9458-5.

#### 2. ワーキング・ペーパー等

- 2.1) Wan, Junmin, "Bubbly Saving," *CAES Working Paper Series* WP-2011-010, Center for Advanced Economic Study Fukuoka University, November 11, 2011, pp.1-30.
- 2.2) Wan, Junmin, "Saving Thought, Theory and Evidence," *CAES Working Paper Series* WP-2011-012, Center for Advanced Economic Study Fukuoka University, December 15, 2011, pp.1-51.
- 2.3) Wan, Junmin, "The Lottery Receipt's Effect on Provincial Tax Revenues in China," *CAES Working Paper Series* WP-2011-014, Center for Advanced Economic Study Fukuoka University, December 27, 2011, pp.1-15.
- 2.4) Sasaki, Masaru; Katsuya Takii and Junmin Wan, "Horizontal Transfer and Promotion: New Evidence and an Interpretation from the Perspective of Task-

Specific Human Capital," Issue 6486 of Discussion Papers, Institute for the Study of Labor (IZA), 2012, pp.1-62.

- 2.5) 玉田桂子・森知晴「最低賃金の決定過程と生活保護基準の検証」*RIETI Discussion Paper Series* 13-J-013、独立行政法人経済産業研究所、2013年
- 2.6) 玉田桂子「生活保護基準に対する批判的検討」『格差問題を超えて～格差感・教育・生活保護を考える～』21世紀政策研究所、pp.91-109、2013年

### 【研究成果】

本研究チームは、市場と政府への経済学的アプローチを試みた。具体的には、バブルと税の徴収、社会保障についての分析を行った。バブルは市場の活動から発生する。一方で、政府の役割として、税の徴収や、社会保障制度などのセーフティネットの構築がある。

バブルの分析では、合理的バブルと資産バブルについて分析した。合理的バブルについては、その発生をどのようにすれば回避できるかについて示した。まず、キャピタルゲイン税が投機的需要をもたらさないが、実質的な需要をもたらす、合理的バブルの発生を防ぐ。これは、ファンダメンタルズについての情報が新しくなったとしても、ファンダメンタルズに基づいた資産価格を歪めることがない。次に、取引税（投機を防ぐための Tobin's proposal）は合理的バブルの発生を防ぐが、ファンダメンタルズの価格を歪めることを示した。第三に、配当税は合理的バブルの発生を防ぐことができない。第四に、リベートオプションは課税することなくバブルを防ぐこと

ができる。最後に、期限付の土地使用権は課税とオプションがなかったとしても地価バブルを防ぐことができる。以上を論文で示すことに成功した。

資産バブル発生による後遺症の一つである「投機的貯蓄・消費仮説」を初めて理論モデルで提示し実証を行なった。金融制約の緩い経済、例えば、直近の欧米では資産バブルが発生すると、家計は職も資産もなく、バブル資産を契約して待てば金持ち感が生まれ、それによって過剰消費が発生し国の貯蓄が過少となる。バブル崩壊はこのような家計を破綻させる。一方、金融制約が厳しい経済、例えば今の中国やバブル期の日本では、バブル期では家計は一攫千金を狙い、バブル資産を買うための頭金やローンの利息を払う必要があるため、消費が過少になり、それによって貯蓄が過剰となる。この仮説は一国内の貯蓄消費アンバランスのみならず、国際間の収支不均衡にも新たな説明を与えることができた。

さらに、政府の重要な役割として税金の徴収があるが、政府と納税者の間にある情報の非対称性による課税ベースの過小申告や地下経済等は古くて新しい世界的難題である。本論文は、脱税に関する今日までの要点を整理し、くじ付領収書の経緯を説明しながら、この制度が機能するための理論的条件を示し、中国の実験データから得られた実証結果を踏まえ、日本を含む世界の税制改革に関する応用可能性を探る。理論モデルによれば、くじ付領収書は脱税を解決する一つの有効手段であると同時にパレート改善を伴う優れた制度である。実証では、北京と天津の区レベルのパネル・データ、中国省別パネル・データと、北京、上海、広州、武漢、成都、瀋陽の家計調査個票の擬似パネル・データから、くじ付領収書制度が税申告に有意で正な効果が確認された。また、くじ付領収書を日本や世界に適用できる制度設計等が提案された。

次に社会保障についての分析結果について述べる。社会保障制度の中でも生活保護基準については、生活保護受給世帯の増加、2013年度8月からの生活保護基準の切り下げなど、最近制度改革に関する動きが活発である。そこで、生活保護基準の検証を行い、その検証結果と厚生労働省が行った検証結果の検討を行った。いずれの検証結果でも、年齢や世帯人員、居住地域によって生活扶助基準が消費実態を上回る

ケースがあることが示された。しかし、恒常所得仮説に基づくと、長期の経済厚生は一時的な所得より消費に反映されるため、年収第1・十分位に属する世帯の消費実態を用いた分析は不十分である可能性がある。今後は、消費の分布にも留意して生活扶助基準の検証を行う必要がある。

また、日本の公的扶助基準（生活扶助基準＋住宅扶助）を該当するOECD諸国の制度の基準と比較すると、日本の公的扶助基準が国際的に低いとは言えないことが示された。

生活保護基準と最低賃金との比較については、稼働可能であることが暗黙の内に前提となっているため、10代よりも稼働可能な年齢層をより多く含む年齢層の生活保護基準（現行の10代を基準した額を下回る）で比較するべきである。また、現行通り生活保護基準を基準として最低賃金の水準を検討することが望ましいが、生活保護基準の改定が5年ごととされているのに対し、最低賃金は毎年改定されているため、最低賃金の引き上げすぎを防ぐためにも、改定のタイミングを合わせる必要があるだろう。さらに、2013年度予算案では、2013年の検証及び物価の下落により生活扶助基準を段階的に引き下げられることが取り決められた。これまでの検証でも特に多人数世帯で生活扶助基準と消費実態との乖離が存在することが指摘されており、2013年度予算案でこの乖離が解消に向かうことは評価できる。

さらに、最低賃金の分析も行った。最低賃金は賃金の下限を定めるものであり、最低賃金法では、最低賃金は労働者の生活を支えるものとされている。賃金は企業が支払うものであるが、労働者の生活を支えるという点でセーフティネットの側面を持っている。最低賃金の水準を定めるのは審議会であるため、政府が関わりを持つことになる。

分析では、最低賃金制度の歴史の概観、最低賃金の目安額および引き上げ額の決定要因についての分析を行い、さらに生活保護制度における生活扶助基準が消費実態をどの程度反映しているのかについての分析を行った。日本の最低賃金制度は審議会方式をとっており、中央最低賃金審議会が各都道府県の地方最低賃金審議会に対し、地域別最低賃金額の改定についての目安を提示することになっている。この目安制度では、47都道府県をAランク、Bランク、

Cランク、Dランクの4つのランクに分けて目安額を提示し、地方最低賃金審議会が目安額を参考にしながら最低賃金の水準を決定する。目安額は目安額決定の際の参考資料とされている『賃金改定状況調査』に示された賃金上昇率や経済状況を示す有効求人倍率などを考慮して決定されていると考えられるが、推定の結果、目安額は有効求人倍率の影響を受けていることが示された。賃金上昇率などは目安額に影響を与えていなかった。

地方最低賃金審議会は、中央最低賃金審議会が示した目安額を受けて前年から何円引き上げるかを決定するが、その引き上げ額は、目安額におおむね従っていることが明らかになった。中央最低賃金審議会が示す目安額は参考資料であり、地方最低賃金審議会に対して強制力を持っていないが、目安額が大きな役割を果たしていることが分かった。また、消費支出額、賃金上昇率、通常の事業の支払い能力に関する変数は引き上げ額に影響を与えないが、1998年以降の分析では、失業率は引き上げ額に負の影響を与えることが示された。

上記の分析結果より、地域別最低賃金は地方最低賃金審議会が決定することになっているが、地域別最低賃金はほぼ目安額通りに決められていることが明らかになった。目安額通りに引上げ額を決めるのであれば、地方最低賃金審議会の役割が問われることになるが、地方最低賃金審議会は中央最低賃金審議会よりそれぞれの地方の経済状況についての情報を把握しているため、地方最低賃金審議会は目安額を参考としつつも、これまでより地方の状況を反映した引き上げ額を決定すべきであろう。



## 数理モデルの構造解析に関する研究

社会数理研究チーム（課題番号：105002）

研究期間：平成22年4月1日～平成25年3月31日

研究代表者：杉万郁夫 研究員：白石修二、松浦 望

### 【研究概要】

自然現象を表現・分析するために、数理科学諸分野では多様な数理モデルが提案されてきた。そして、近年、それらは社会科学でも現象を表すモデルとして応用され、大きな成果をあげている。社会科学で扱われる問題は、自然科学のそれと比べると不確実性が強く、また、現象に影響を与える要因も不明瞭で観測するのが難しいことが多い。そのため、自然科学で用いられるモデルを、より自由度の高いものに拡張する必要がある。また、社会という大規模の離散構造を扱う新しいモデルも求められている。

本研究では、この数理モデルの構造を解析する分野に3つの方向からアプローチを行った。どの研究も、大規模な離散構造の分析であり、この分野の個性を強く反映した内容といえる。

まず、社会の本質的要素の一つである意思決定の相互関係の分析に用いられる数理モデルの解析についての研究である。従来の数理モデルと近年研究の進んでいる神経系の数理モデルや社会の数理モデルとして代表的な大規模ネットワークの融合によって得られるモデル構築を研究の対象とした。

次に、離散モデルの基礎となるグラフ理論において著名な最大マッチング問題の解析法についての研究を行った。最大マッチングは社会ネットワークの稠密度を保証する概念であり、さまざまなモデル分析を扱うとき、その解法の一部を構成する要素になる重要な問題である。理論研究よりも効率的な解法計算が求められており、そのための新しいアプローチを研究のテーマとした。

もう一つ、自然科学では多くの数理モデルが微分方程式を用いて表現される。一方、社会科学では、個の累積としての社会のモデル表現や観測情報の量的観点から離散構造が欠かせない。そのため、現象

も離散的な差分方程式で表す必要がある。ここでは、「離散の問題こそが現実的かつ本質的であり、連続はその近似に過ぎない。」という立場で離散の世界を重要視する。差分方程式の解は一般に複雑な挙動を示すので、性質のよいものだけを考える。いかにして性質のよい差分方程式を導きだし、その構造をどのような方法で調べるのかを研究テーマとした。

### 【研究成果】

#### 1. 数理モデルの離散構造の分析

これまでの大規模ネットワークを用いた社会の数理モデルの多くは表現を意図したもので、ネットワークの特性を生かした解析を伴っていない。この研究では、情報ネットワーク分析のさまざまな解析方法を基礎とした構造解析手法の構築を試みた。

ネットワークモデルを解析するにはそのネットワークの基幹構造を抽出することが欠かせない。そのため新たな方法として、ネットワーク全体の均一な密度を捉え、相対的に疎な構造を抽出することで、基幹構造に直接アプローチする方法を試みた。社会科学に現れるネットワークには、基礎的な構造とその発展部分で形成されているものも多く、このような場合には、密な部分に注目する従来の方法よりも適したアプローチと考えられる。

意思決定の相互関係の社会的分析に用いられる数理モデルの解析については、代表的な大規模ネットワークの理論にネットワーク構造の変化を表す概念を導入し、その変化の有効性について進化ゲーム的視点から分析した。

また、社会ネットワークをその基礎となる人間関係のネットワークに重ねて分析する方法も試みた。この解析は、社会心理学のモデルを基礎とした合意形成の理論研究の過程で提唱されたものである。し

かし、異質な多重のネットワークの分析というアプローチは、多くの分野で必要なものと思われる。

## 2. グラフの最大マッチングの解析

自著論文 A remark on maximum matching of line graphs, Discrete Mathematics, 179, (1998) 289-291 を応用して、次の一連の結果を得た。

- (1) 任意次数のライングラフ  $L(G)$  (line graph) に対する完全マッチング (perfect matching) の個数を表す式について、ライングラフの次数が 3 以下のときは closed formula を得た。しかし、効率の良い具体的な最大マッチングの構成方法については未解決である。ただし、次数を限定することで、手続きの計算量 (Complexity)、時間計算量、空間計算量の評価並びに自明でない並列計算モデルでのアルゴリズム設計を行っている。
- (2) 1 ランク落としたライングラフの極大マッチングの種々のプロパティあるいは特徴について。
- (3) 最大マッチングあるいは極大マッチングを一般のグラフ  $G$  へ引き戻したときの応用について。
- (4)  $G$  のパスでの被覆問題 (2-edge maximum covering, 3-edge maximum covering 等) の応用について。
- (5) 一般のグラフ  $G$  の最大マッチングの個数とライングラフ  $L(G)$  の最大マッチングの個数あるいはプロパティの関連性について。

現在上記(1)で得られた結果について論文 ("On the number of perfect matchings of line graphs", in preparation.) を準備中である。

## 3. 数理モデルとしての差分方程式の解析

幾何学的な観点から 2 変数の差分方程式の研究を行った。ロジスティック方程式に代表されるように、可積分な微分方程式であっても、安易に離散化すると解がカオスの振る舞いを示す場合がある。したがって連続系の解の挙動や特徴を再現するように離散化することが重要であるが、そのような可積分な差分方程式の導出および厳密解の構成は、離散可積分系理論や差分幾何における中心的課題の一つとなっている。本研究では以下の成果を得た。

- (1) 離散空間曲線の連続的変形のうち、半離散 modified KdV 方程式によって統制されるもの (等周変形) を定式化し、さらに半離散 modified KdV

方程式の多重ソリトン解を用いて、その等周変形を明示的に書き下す公式を得た。この明示公式は、差分や和分を用いずに等周変形を記述するもので、離散可積分系理論におけるタウ関数を用いてダイレクトに (陽的に) 離散空間曲線の位置ベクトルを書き下している。これにより半離散ソリトン方程式の厳密解を用いて、離散空間曲線の等周変形が解析できるようになる。この等周変形モデルを拡張すると空間内を運動する弾性体の離散モデルが構成できるが、特にループや螺旋などの特別な場合には、離散ソリトン方程式の厳密解を利用した大変形解析が可能となることが予想される。

- (2) 離散平面曲線の離散的変形のうち、離散 modified KdV 方程式によって統制されるもの (等周等距離変形) を定式化し、さらに離散 modified KdV 方程式の多重ソリトン解を用いて、その等周等距離変形の位置ベクトルを明示的に書き下す公式を得た。また、平面の幾何構造を変えてユークリッド幾何から等積中心アフィン幾何へ移行すると、離散平面曲線の等積変形が離散 KdV 方程式によって記述され、離散 modified KdV 方程式と離散 KdV 方程式をむすぶミウラ変換が離散平面曲線の離散的変形のレベルで定式化できることも分かった。

## 【研究業績】

- [ 1 ] 松浦望、曲線と曲面の差分幾何、日本応用数学会論文誌第23巻第1号 (2013) pp.55-107.
- [ 2 ] Jun-ichi Inoguchi, Kenji Kajiwara, Nozomu Matsuura, Yasuhiro Ohta, Motion and Backlund transformations of discrete plane curves, Kyushu Journal of Mathematics 66 (2012) pp. 303-324.
- [ 3 ] 松浦望、曲線の差分幾何、数理解析研究所講究録別冊 B 30 (2012) pp. 53-75.
- [ 4 ] Nozomu Matsuura, Discrete KdV and discrete modified KdV equations arising from motions of planar discrete curves, International Mathematics Research Notices 2012 (2012), No.8, pp. 1681-1698.
- [ 5 ] Jun-ichi Inoguchi, Kenji Kajiwara, Nozomu Matsuura, Yasuhiro Ohta, Explicit solutions to semi-discrete modified KdV equation and motion of discrete plane curves, Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical 45 (2012)

## 機能性ナノ分子研究

機能性ナノ分子研究チーム（課題番号：105006）

研究期間：平成22年4月1日～平成25年3月31日

研究代表者：林田 修 研究員：松原公紀（平成23年3月31日まで）、安東勢津子、古賀裕二（平成24年3月31日まで）

### 【研究概要】

ゲストに対する捕捉力が飛躍的に向上するクラスター効果の概念をホストの分子設計に取り入れて、複数個のシクロファンを集積した新規ホストを開発し、細胞への薬物送達のための効果的なキャリアーとしての可能性を探索した。クリック反応を採用することにより、複数個のシクロファンを集積した新規ホストを高収率で合成することに成功した。さらに、ペプチド合成法を利用してシクロファン2量体から5量体までのホストも合成した。これら多量体ホストのゲストに対する捕捉能は単環性ホストと比較して飛躍的に向上した。また、ジスルフィド結合で連結したシクロファン2量体も合成し、外部刺激によって単量体へ解裂し、包接ゲストを放出することがわかった。一方、ピレン基を導入したシクロファン4量体がヒト肝がん細胞へ取り込まれることも示した。さらに、細胞内へ送達したゲストを放出することも示唆された。

### 【研究成果】

シクロファン多量体の分子設計と合成

リシンやリシンペプチドを基盤としてシクロファンを集積した新規ホスト2～5量体（ $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ ）を分子設計した。これら新規ホストの合成は、シクロファンのモノカルボン酸体から誘導されるシクロファンのスクシミジル活性化エステル体を鍵化合物として用い、リシンやリシンペプチドとのアミノリシスにより目的とするシクロファン多量体を簡便かつ高収率で合成することに成功した。この活性エステル法を用いれば、より複雑なリシンペプチドや数多くの末端アミノ基をもつデンドリマーやデンドロンとの反応によって、さらに高次のシクロファン多量体の開発も可能であると考えられる。一方、

別のアプローチとしてクリック反応として知られるアルキン類と有機アジド化合物の[3+2]付加環化反応の利用を検討したところ、シクロファン5量体を総収率80%で合成することにも成功した。

シクロファン多量体のゲスト捕捉能

シクロファン多量体 $C_2$ ～ $C_5$ の分子力場計算および分子動力学シミュレーション（MacroModel）から推定される分子モデルによれば、シクロファン多量体のそれぞれの疎水性分子内空洞は互いにナノサイズの距離を保って離れていることがわかった。水中においては疎水性分子内空洞のホスト機能が期待できることから、これらシクロファン多量体のゲスト捕捉能を環境応答性の蛍光プローブ（TNS）を用いて評価した。ホスト濃度がゲスト濃度に対して大過剰の実験条件においてTNSに対するホスト・ゲスト複合体の結合定数（ $K$ ）を算出したところ、シクロファン部位の集積によりゲスト結合能が向上することが確かめられた。例えば、シクロファン2量体 $C_2$ の場合には、単環性シクロファン $C_1$ に比べて2倍の濃度効果のはずであるが、実際に得られた $K$ （ $5.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ）には約10倍の増大が認められた。その他にも、シクロファン5量体 $C_5$ の場合には5倍の濃度効果しかないにも関わらず、 $K$ （ $4.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ）には実に約92倍の増大が認められた。シクロファン骨格の数が増えるにつれてゲストに対する結合能が飛躍的に向上するクラスター効果を人工ホストによって再現することができ、かつ定量的に評価することができた。さらに、ホスト・ゲスト複合体の形成に伴う自由エネルギー変化（ $-G$ ）とシクロファン部位の個数の関係を評価したところ、明確な相関が認められた。すなわち、シクロファン部位の個数が増えるにつれて、 $-G$ が一定の関係をもって増大し



た。この相関を用いると、例えば未開発のシクロファン6量体に対して、どれ程のゲスト捕捉能を示すかを予め推定することも可能である。

#### 還元応答性シクロファン2量体によるゲスト放出

動的共有結合として知られるある種の結合では、酸化還元や熱などの外部刺激によってその結合の解離・付加を可逆的に制御することができる。そこで、動的共有結合の概念を新たに取り入れたシクロファン多量体を開発することができれば、外部刺激に応じてシクロファン多量体をシクロファン単量体へ解裂させることができる。つまり、クラスター効果の解消に伴った包接ゲストの放出も可能になるかもしれないと考えた。動的共有結合であるジスルフィド結合で2つのシクロファン誘導体を連結したシクロファン2量体( $S_2$ )を分子設計し、合成した。還元雰囲気下では、 $S_2$ はシクロファン単量体に $S_1$ に解裂することで、包接ゲストの放出を期待した。まず、 $S_2$ のゲスト捕捉におけるクラスター効果を蛍光プローブ法から評価したところ、 $S_2$ のTNSに対する $K$ ( $7.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ )は $S_1$ が示す値と比較して8倍の向上があり、クラスター効果を発現することが確かめられた。次に、 $S_2$ とTNSからなるホスト・ゲスト複合体を含むHEPES緩衝液に還元剤であるジチオトレイトール(DTT)を添加したところ、包接されたTNSに由来する蛍光強度が徐々に減少していき、最終的にはおよそ90%のゲストがバルク水中に放出された。この結果から、還元剤による刺激によってシクロファン2量体がシクロファン単量体へ解裂し、クラスター効果の解消を伴った包接ゲストの放出が実現できたものとする。

#### がん細胞内への薬物送達

ピレン基を有する新規ホストを用いてヒト肝がん由来のHepG2細胞への取り込みを評価したところ、エンドサイトーシスによりがん細胞に取り込まれることがわかった。また、蛍光性シクロファンを用いて元来は細胞内に取り込まれにくいANSをホスト・ゲスト複合体の形成を介して効率良くヒト肝がん由来のHepG2細胞へ送達できることも見出した。細胞内は細胞外と比較して、グルタチオンが高濃度に保たれていることがわかっている。それゆえ、ジスル

フィド結合で連結した $S_2$ を薬物キャリアーとして細胞内へ送達することによって、細胞内の還元雰囲気においてシクロファン単量体へ解裂され、シクロファンのクラスター効果の解消に伴った包接薬物の放出システムとして利用できるであろう。

#### 【研究業績】

1. Synthesis, guest-binding, and reduction-responsive degradation properties of water-soluble cyclophanes having disulfide moieties, O. Hayashida, K. Ichimura, D. Sato, T. Yasunaga, *J. Org. Chem.*, in press.
2. Synthesis and enhanced guest-binding affinities of dendrimer-based cyclophane tetramer and octamer, O. Hayashida, Y. Nakamura, Y. Kaku, *Adv. Chem. Eng. Sci.*, in press.
3. Synthesis of water-soluble cyclophane pentamers using click chemistry as a multivalent host for daunorubicin and doxorubicin, O. Hayashida, Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2013**, 86(2), 223-229.
4. Synthesis and characterization of reduction-responsive cyclophane dimer based on disulfide linkage, O. Hayashida, K. Ichimura, *Chem. Lett.*, **2012**, 41(12), 1650-1651.
5. Synthesis of peptide-based cyclophane oligomers having multivalently enhanced guest-binding affinity, O. Hayashida, T. Nakashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2012**, 85(6), 715-723.
6. Synthesis and properties of alendronic acid containing dipeptide, Y. Kubo, M. Yukawa, H. Ikeda, H. Aki, T. Ueda, S. Ando, *Peptide Science 2011*, **2012**, 241-244.
7. Synthesis of cyclophane dimer using cyclophane-tethered fmoc-amino acid derivatives as a multivalent host, O. Hayashida, T. Nakashima, *Chem. Lett.*, **2011**, 40(2), 134-135.

## 植物由来抗腫瘍活性成分の造血器腫瘍治療への 導入を目指した探索的研究

生薬の抗腫瘍活性成分探索チーム（課題番号：106004）

研究期間：平成22年4月1日～平成25年3月31日

研究代表者：石塚賢治 研究員：中野大輔、大川雅史、金城順英

### 【背景と目的】

様々ながん腫に有効で現在広く臨床応用されているピンカアルカロイド、エトポシド、イリノテカン、パクリタキセルはいずれも植物由来の抗悪性腫瘍薬である。しかしながら多くの植物由来成分の抗腫瘍活性は十分な検討がされないままの状況にある。その中には科学的な解明がないまま、“民間療法薬”あるいは補充医療の位置づけで使用されて逸話的な有効性が報告されているものもある。

本プロジェクトは、植物由来成分から造血器腫瘍に対し有効な抗腫瘍活性成分を発掘しその単離を行い、さらに作用機序を解明することによって、難治性の造血器腫瘍治療に有効な新規抗悪性腫瘍薬の開発につながり可能性を探る探索的な研究である。

### 【方 法】

1. 薬学部生薬学教室の所有する植物由来抽出物および成分の多数のライブラリーから造血器腫瘍（成人T細胞白血病/リンパ腫）由来の細胞株に対する細胞増殖抑制効果や殺細胞効果のスクリーニングを行う。
2. 第1段階で選定された有望な抽出物の候補について、正常細胞（健常人末梢血単核球）に与える毒性を調べ、腫瘍細胞への選択性を調べる。
3. 第2段階の結果を踏まえ、さらに絞られた有望な候補について、抗腫瘍活性成分の単離を行う。
4. 単離された抗腫瘍活性成分と既知の化合物との異同を明らかにし、活性が期待される類似化合物を選択する。
5. 第4段階で決定された成分の細胞増殖抑制効果や殺細胞効果を細胞株や患者由来新鮮腫瘍細胞

で確認し、作用機序を調べる。

### 【結果・考察】

537種の植物エキスをスクリーニングした結果、シヨクヨウホオズキ (*Physalis pruinosa*)、バンレイシ (*Annona squamosa*)、ギユウシンリ (*Annona reticulata*)、ヘンルーダ (*Ruta graveolens*)、ツルモウリンカ (*Tylophora tanakae*) などいくつかの植物エキスが有効と判断された。

#### ナス科植物について

シヨクヨウホオズキ地上部より5種の化合物の単離を行い、活性を測定した。それらの中で、最も活性が強かった4-hydroxywithanolide EはMT-1、MT-2に対するEC<sub>50</sub>はそれぞれ199nM、199nMであった。一方、健常人単核球に対するEC<sub>50</sub>は1.6μMであり、約10倍の腫瘍細胞選択的作用があった。さらに我々が既に他の植物から単離していた類似化合物30種の活性を検討した。その結果、24,25-dihydroxywithanolide Dが最も強い活性を示した( EC<sub>50</sub> MT-1:20nM, MT-2 : 51nM )。一方、健常人単核球に対するEC<sub>50</sub>は1.1μMであり、約20倍の腫瘍細胞選択性がみられた。さらに24,25-dihydroxywithanolide Dが、MT-1, MT-2のほか、患者新鮮ATL細胞にもアポトーシスを誘導することを確認した。

#### バンレイシ科植物（バンレイシ、ギユウシンリ）について

バンレイシ・ギユウシンリ地上部より、3種の化合物を単離した。それらの化合物の中で最も強い活性を示したものは Lanuginosine であり ( EC<sub>50</sub> MT-1:

1.3 $\mu$ M, MT-2:4.5 $\mu$ M) MT-1, MT-2に対してアポトーシスを誘導していた。

#### ミカン科植物について

ヘンルーダ地下部より15種の化合物を単離した。これら化合物の中で活性の一番強かったもののEC<sub>50</sub>はMT-1、MT-2それぞれに対して36.3 $\mu$ M, 32.6 $\mu$ Mであった。これらの化合物の作用機序等については現在検討中である。

#### ガガイモ科植物について

ツルモウリンカ地上部より3種の化合物を単離した。これらの化合物の中で活性の強いものは3-Demethyl-14-hydroxyisotylocrebrineであった(EC<sub>50</sub> MT-1: 8.3nM, MT-2:7.1nM)。また、わずかではあるが健常人単核球との間に選択性が確認された。

#### 【ま と め】

植物由来抗腫瘍活性成分の造血器腫瘍治療への導入を目指した探索的研究として、5種の植物について、活性成分の単離・精製を行った。そして、nMオーダーの化合物を含め構造の異なるいくつかの活性本体を見出した。これら化合物がシード化合物となり、有効な新規抗悪性腫瘍薬の開発につながり、臨床応用できることを期待している。

#### 【研究業績】

- 1 . Screening of promising chemotherapeutic candidates against human adult T-cell leukemia/lymphoma from plants: active principles from *Physalis pruinosa* and structure-activity relationships with withanolides D. Nakano, K. Ishitsuka, T. Hatsuse, R. Tsuchihashi, M. Okawa, H. Okabe, K. Tamura, J. Kinjo. *J Nat Med.* 2011 Jul; 65( 3-4 ) 559-67.
- 2 . Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma ( II ): apoptosis of antiproliferative principle ( 24,25-dihydrowithanolide D ) against ATL cell lines and structure-activity relationships with withanolides isolated from solanaceous plants D Nakano, K. Ishitsuka, H. Katsuya, N. Kunami, R. Nogami, Y. Yoshimura, M. Matsuda, M. Kamikawa,

R. Tsuchihashi, M. Okawa, T. Ikeda, T. Nohara, K. Tamura, J. Kinjo. *J Nat Med.* 2011 Jul; 65( 3-4 ) 559-67

- 3 . Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma ( III ) D Nakano, K. Ishitsuka, M. Kamikawa, M. Matsuda, R. Tsuchihashi, M. Okawa, H. Okabe, K. Tamura, J. Kinjo. *J Nat Med.* 2013 Feb 10. [ Epub ahead of print ]

