

# 円背姿勢が高齢者の方向転換の運動学と運動力学におよぼす影響

山崎 航

大学院 医療科学研究科 医療科学専攻

(指導教員：畠中 泰彦 教授)

## はじめに

円背姿勢は高齢者の転倒を惹起する。特に高齢者が転倒しやすい動作として方向転換が挙げられ、その中でも軸足と同方向に方向転換を行う spin turn において転倒が生じやすい。しかし、円背姿勢の高齢者がどのような動作戦略を用いることで、転倒せずに spin turn を行っているかは明確になっていない。そのため、円背姿勢の高齢者と円背姿勢を有さない高齢者の spin turn を、運動学と運動力学に基づいて比較した。本研究の成果は、円背姿勢の高齢者が、転倒なく spin turn を行なうための動作指導や動作練習への一助となることが期待される。

## 目的

本研究の目的は、円背姿勢の高齢者が転倒せずに spin turn を行うために必要となった動作戦略を運動学と運動力学に基づいて明らかにすることである。

## 方法

65 歳以上の円背を有さない高齢者 20 名 (対照群)、円背を有する高齢者 20 名 (円背指数 13 以上：円背群) を対象とした。なお、本研究は鈴鹿医療科学大学および関西医療大学臨床研究倫理審査委員会より承認を得た。

動作の課題は、4m の歩行の後に行なう快適な速度で実施する spin turn とした。Spin turn は埋設された 3 枚の床反力計を右足、左足、右足の順番で踏み分けて、180° 方向転換をして開始地点まで戻る動作とした (Fig.1)。そ

の際には、身体各部位に赤外線反射マーカを貼付した状態で 10 台の CCD カメラで構成された光学式標点座標計測装置と、計測ソフトウェアを用いて、動作時のマーカ座標を計測した。計測されたマーカ座標と床反力から身体重心の移動距離、進行方向への重心速度、身体重心に生じる遠心力、床反力の力積から求めた制動力と推進力、関節角度、関節モーメントを算出した。

各パラメータの正規分布と等分散を確認した後に、有意水準を 5% 未満とし、2 標本 t 検定を用いて円背群と対照群を比較した。

## 結果

Rt2 における前方向と右方向への身体重心の移動距離は、円背群において低値を示した ( $p < 0.05$ )。円背群に

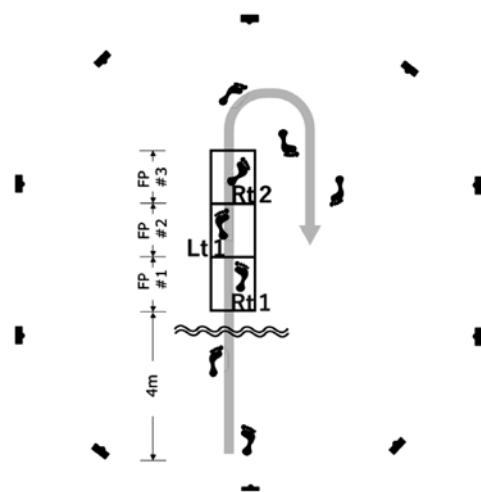


Fig.1 Measurement layout

おける進行方向への身体重心の移動速度は、Rt2において高値を示し、Lt1において低値を示した ( $p<0.05$ )。Rt2における制動力および Lt1 における推進力は円背群にて低値を示し、Rt2 における推進力は円背群にて高値を示した ( $p<0.05$ ) (Table.1)。なお、身体重心に作用する遠心力に差は認められなかった。

円背群の Rt2 における関節角度は、股関節最大伸展、股関節最大内転、母指 MP 関節最大伸展、および骨盤右回旋角度が低値を示し、膝関節最大屈曲、膝関節最大外旋、足関節最大背屈角度が高値を示した ( $p<0.05$ )。関節モーメントは、円背群において股関節最大伸展モーメントが低値を示し、膝関節最大伸展、足関節最大底屈、足関節最大回内モーメントが高値を示した ( $p<0.05$ ) (Table.1)。

## 考 察

円背群は、spin turn を小回りかつ低速に行っていた。これは、円背姿勢に伴う spin turn 中の遠心力を減少させる戦略であったと考えた。円背群は小回りな spin turn を行うため、軸足の初期接地の段階で膝関節外旋させ足尖を外側に向け、立脚期中に膝関節内旋を過剰に生じさせていた。また、低速な spin turn を行うために、軸足の一步前の立脚期において蹴り出しに伴う推進力を減少させ、より減速して軸足の立脚期を迎えていた。

## 結 論

円背姿勢の高齢者は、軸足の膝関節を外旋位で接地し、また、軸足の初期接地までに減速することで、小回りかつ低速な spin turn を行っていた。これらの動作戦略によって、遠心力を対照群と同程度まで減少させた spin turn が可能となった。

Yamazaki W, Hatanaka Y. The influence of kyphosis on kinematics and kinetics during turning in the elderly. *Adv Ortho and Sprts Med* 2021;1, DOI:10.37722/AOASM.2021101. <https://kosmospublishers.com/issue-01-advances-in-orthopedics-and-sports-medicine-issn-2641-6859/> (cited 2021-05-12)

**Table.1 Comparison of each trajectory distance of center of mass, walking velocity, centrifugal force, braking and propulsive impulse, joint angle and joint moment during a spin turn between the two groups**

	control (n=20) Mean ± SD	kyphosis (n=20) Mean ± SD
<b>Trajectory distance of center of mass(mm)</b>		
Forward displacement (variation from Rt1 to Rt2)	-287.17 ± 91.26	-374.30 ± 74.91*
Inside displacement (variation from Rt1 to Rt2)	367.13 ± 78.92	264.67 ± 67.30*
Upward displacement (variation from Rt1 to Rt2)	3.27 ± 1.65	4.8 ± 2.98
<b>Walking velocity(m/sec)</b>		
Variation from Rt1 to Rt2	-0.51 ± 0.15	-0.34 ± 0.12*
Variation from Rt1 to Lt1	-0.29 ± 0.10	-0.55 ± 0.12*
<b>Centrifugal force(N)</b>		
	824.81 ± 219.17	858.12 ± 294.33
<b>Impulse(N · s/kg)</b>		
Braking impulse (variation from Rt1 to Lt1)	-0.23 ± 0.14	-0.29 ± 0.19
Braking impulse (variation from Rt1 to Rt2)	2.23 ± 0.62	0.99 ± 0.27*
Propulsive impulse (variation from Rt1 to Lt1)	-1.13 ± 0.31	-1.96 ± 0.41*
Propulsive impulse (variation from Rt1 to Rt2)	-1.43 ± 0.57	-0.94 ± 0.28*
<b>Joint Angle(degree)</b>		
Hip joint		
Extension	11.10 ± 4.83	6.10 ± 2.21*
Flexion	26.21 ± 5.82	27.18 ± 4.21
Adduction	12.41 ± 3.91	5.21 ± 2.69*
Abduction	2.52 ± 1.41	5.85 ± 3.01
External rotation	16.23 ± 7.54	19.87 ± 12.06
Internal rotation	6.04 ± 2.32	5.66 ± 3.48
Knee joint		
Flexion	14.63 ± 6.59	22.61 ± 8.75*
External rotation	16.73 ± 7.43	25.39 ± 8.56*
Internal rotation	8.06 ± 2.48	7.63 ± 2.76
Ankle joint		
Plantar flexion	19.51 ± 3.27	14.76 ± 6.27
Dorsiflexion	12.93 ± 4.71	18.62 ± 6.21*
Eversion	3.84 ± 2.91	4.22 ± 1.37
Inversion	4.74 ± 3.41	2.99 ± 2.61
Pelvis		
Internal rotation	57.26 ± 15.90	47.05 ± 12.42*
First metatarsophalangeal joint extension	38.51 ± 6.42	22.11 ± 8.23*
<b>Joint moment(Nm/kg)</b>		
Hip joint		
Extension	0.59 ± 0.25	0.32 ± 0.18*
Flexion	0.48 ± 0.28	0.45 ± 0.31
Adduction	0.82 ± 0.28	0.80 ± 0.37
External rotation	0.14 ± 0.09	0.11 ± 0.05
Internal rotation	0.15 ± 0.10	0.13 ± 0.08
Knee joint		
Extension	0.44 ± 0.21	0.54 ± 0.29*
Flexion	0.56 ± 0.24	0.42 ± 0.22
External rotation	0.22 ± 0.19	0.13 ± 0.11
Internal rotation	0.21 ± 0.15	0.17 ± 0.12
Ankle joint		
Plantar flexion	0.98 ± 0.27	1.18 ± 0.31*
Dorsiflexion	0.15 ± 0.08	0.10 ± 0.09
Eversion	0.16 ± 0.10	0.22 ± 0.11*
Inversion	0.19 ± 0.11	0.18 ± 0.09

# Effects of negativity bias on amygdala and anterior cingulate cortex activity in short and long emotional stimulation paradigms

吉田 宜清

大学院 医療科学研究科 医療科学専攻

(指導教員：岡田 幸法 客員准教授)

## はじめに

大うつ病性障害 (major depression disorder: MDD) は、世界的に最も多い精神疾患の一つである。最近の functional MRI (fMRI) 研究では扁桃体と前帯状皮質 (anterior cingulate cortex: ACC) の機能障害が MDD の再現性のある優れたバイオマーカーであることが報告されている。扁桃体や ACC の活動量の変化を MDD のバイオマーカーとして用いる場合において、fMRI 検査での刺激パラダイムが短時間で単純なものであれば検査中の患者の不安や体動を軽減することができる。しかし、短く単純な刺激パラダイムを採用する場合、扁桃体や ACC の活性化がどのように影響するか考慮する必要がある。特に留意しなければならない点として、否定性バイアスがある。否定的バイアスは否定的な (不快な) 刺激と同じように極端で刺激的な肯定的な (快い) 刺激よりもより顕著な反応を引き起こす現象である。しかし、刺激パラダイムの長さや扁桃体や ACC の活性化との関係性について否定性バイアスの観点から検討した研究は現時点では存在していない。否定性バイアスはうつ病の脆弱性に関連する潜在的な認知特性である可能性があるため、短い刺激パラダイムにおける扁桃体の活性化に対する否定性バイアスの影響を調査することは非常に重要であると考えられる。

## 目的

感情と覚醒度の値が付けられている国際標準の情動写

真集 (international affective picture system: IAPS) を視覚刺激として用い fMRI の刺激パラダイム条件を変化させることにより、MDD の脆弱性に関連するといわれる否定性バイアスの観点より扁桃体と ACC の感情関連脳領域に及ぼす影響を検討することである。

## 方法

**1. 被検者について** 本研究は、東京大学医科学研究所にて倫理委員会で承認を受けた研究である (承認番号 29-51-A1120)。説明を行い、同意を受けた 27 名 (男性 20 名、女性 7 名、平均年齢 22.4 ± 2.48 歳、右利き) の被験者にて研究を行った。被検者についてはあらかじめ問診を行った。体内金属、心疾患、外傷、精神疾患歴を有する症例は認めなかった。被検者の体動が 1 voxel (3.8 mm) 以上ないことを確認した。

**2. タスクと手順** 視覚刺激は申請を行いフロリダ大学から使用許可を得た IAPS から取得した写真を使用した。画像は快画像、不快画像、中立画像より構成した。1 枚あたり提示時間は 2 秒間とした。選択した IAPS の快、不快、中立の画像の平均 valence/arousal score は、快画像 7.1/7.3、中立画像 5.1/5.0、不快画像 3.0/2.9 であった。視覚刺激は E-Prime ソフトウェアを用いてプログラムした。本研究では、short-simple task (ST 条件) と longcomplex task (LT 条件) の 2 つのタスクを 1 セッションとした。ST 条件は、5 つのブロックを中立画像 30 秒、不快画像 20 秒、快画像 20 秒に設定した。LT 条件は、快画像、不

快画像をそれぞれ 30 秒提示しその前後に中立画像をそれぞれ 30 秒提示した。また、参加者に映像が変わるごとに右手人差し指でボタンを押すよう求め、画像を知覚している（眠っていない）ことを確認した。快画像と不快画像の順序は被検者の半数ごとに変更した。

**3. 使用機器** MRI 装置は、診療用 3T の装置を用いて撮像を行った（Siemens 社製、skyra、ドイツ）。画像収集用のヘッドネックコイル 20ch を用い、尾側ヘスクリーンを配置し鏡を用いてスクリーンを視認できるようにした。EPI（echo planar imaging）シーケンスおよび 3D T1 強調グラディエントエコー法による解剖画像は、全脳を含めた撮像を行った。

**4. 画像解析** 撮像した MRI データの画像処理は SPM12 を用いて、一般的な VBM（voxel based morphometry）解析を行った。本研究では、中立画像を提示したときに収集されたデータをマスク画像と考え、快および不快画像データをマスク画像より差分して表示する 4 つのコントラスト画像を作成した。

**5. Regions of interest (ROI) 解析** ROI 解析は、SPM（statistical parametric mapping）の toolbox である MarsBar-0.44 を使用した。解剖学的 ROI として両側扁桃体と ACC を使用し、それぞれのタスクおよび全タスクにおける快画像と不快画像から活動量の指標となる  $\beta$  値を抽出した。否定性バイアスの影響を検討するため感情画像による活動量を統計学的な解析（paired t-test）を行い、その効果量（Cohen's  $d$ ）を算出した。統計解析ソフトは EZR を用いて有意水準は Bonferroni で補正しそれぞれのタスクでは、 $P < 0.025$ 、全タスクでは  $P < 0.0125$  として検定を行った。

## 結果

分析は、FDR（false discovery rate）corrected  $p < 0.01$  を用いて 6 個以上の連続 voxel が賦活したものをを用いた。不快画像を提示した場合、ST 条件および LT 条件の両条件で扁桃体が活性化された。快画像の提示では、LT 条件のみ扁桃体が活性化された。また、快・不快画像提示時の ST 条件および LT 条件で、ACC の不活性化が観察された（表 1）。ACC は背側と腹側に区分され、背側 ACC では不快画像提示時の ST 条件および LT 条件にて不活性化が認められたが、腹側 ACC では、快画像を提示した ST 条件では、不活性化が認めなかった。扁桃体の抽出  $\beta$  値は、ST 条件では不快画像と快画像を提示した時に有意な差を認め、その効果量は大きかった。その一方で LT 条件では有意な差を認めたが、その効果量は小さかった。ACC は、ST 条件で不快画像と快画像を提示した際の  $\beta$  値の差を認めず、LT 条件のみで差を認めたが、効果量は小さかった（表 2）。

## 考察

画像解析の結果より、ST 条件では、不快画像が快画像よりも速く処理されることにより不快画像と快画像に対する扁桃体の活性化の違いを認めたと考えられる。ROI 解析の結果、ST 条件では 1 回目、2 回目、複合セッションでの扁桃体の抽出  $\beta$  値は、不快画像の方が快画像よりも有意に大きいことが示された。特に、効果量は大きく、ST 条件で最大値（ $d = 0.98$ ）を示した。これらの結果から、ST 条件は第 1 セッションから第 2 セッションにかけて否定性バイアスの影響を受けていることが示唆された。

表 1 画像解析による解剖学的な活性化

		扁桃体	ACC
不快画像	ST	活性化を確認できる	抑制化を確認できる
	LT	活性化を確認できる	抑制化を確認できる
快画像	ST	活性化を確認できない	抑制化を確認できる
	LT	活性化を確認できる	抑制化を確認できる

表 2 解剖学的影響度の違い

	扁桃体	ACC
ST	影響が大きい	影響がない
LT	影響が少ない	影響が少ない

そのため不快画像では快適画像を提示した時に比べ扁桃体や ACC の活動が速かに処理された結果、ST 条件で不快画像の扁桃体の活性化が快適画像よりも大きかったと考えられる。一方、LT 条件での ROI 解析の結果、1 回目と 2 回目のセッションでは、不快画像と快画像の間で扁桃体の活動に差は見られなかった。複合セッションの  $\beta$  値は、不快画像と快画像間で扁桃体活動に有意な差を示したが、LT 条件の効果量 ( $d = 0.28$ ) は ST 条件 ( $d = 0.98$ ) の場合よりも小さかった。これらの結果は、LT 条件では否定性バイアスの影響が小さくなっていることを意味していると考えられる。

ACC は ST 条件、LT 条件に関係なく不活性化を認めた。視覚刺激を用いた他の研究では ACC の活性化と不活性化の報告がある。これらの矛盾した報告は、ACC のサブ領域に起因している可能性がある。腹側 ACC は扁桃体との接続性が強いと報告されている。本研究では、扁桃体が活性化されていない場合には腹側 ACC の不活性化を認めなかった。その一方で、扁桃体が活性化しているときは腹側 ACC の不活性化を認めた。したがって、本研究で観察された腹側 ACC の不活性化は、扁桃体の過剰な活性化を防ぐためのコントローラーとして働く可能性があると考えられる。これらの結果から、扁桃体に比

べ ACC の活動量を比較した効果量が小さいことから、否定性バイアスの影響は小さいことが示唆された。

## 結 論

健常者に不快画像を提示すると、刺激条件にかかわらず扁桃体の活性化と ACC の不活性化が観察された。しかし、快画像が提示された ST 条件では、扁桃体の活性化と腹側 ACC の不活性化は観察されなかった。

これらの結果から、快画像を提示する短時間の単純な刺激パラダイムでは、扁桃体と腹側 ACC に対する否定性バイアスの影響が顕著になる可能性が示唆された。扁桃体や背側・腹側 ACC などの解剖学的な神経領域の活動が否定性バイアスの影響を受け、それが刺激パラダイムの長さにも影響される。そのため、単純・複雑なパラダイムなどの視覚刺激パラダイムを設計する際には、課題の長さを適切に考慮する必要があると考えられる。

Yoshida N, Kotani Y, Ohgami Y, Kunimatsu A, Inoue Y, Kiryu S, Okada Y. Effects of negativity bias on amygdala and anterior cingulate cortex activity in short and long emotional stimulation paradigms. *Neuroreport*. 2021 Apr 7;32(6):531-539.

# がん治療における組織内活性酸素種に対する ビタミン C の効果に関する研究

中西 賢太郎

大学院 薬学研究科 医療薬学専攻

(指導教員：大井 一弥 教授)

## 緒 論

がん化学療法は、がんの病期に応じた新規治療法が数多く展開されている中で、我々は生体機構成分に重要なビタミン C (VC) に着目した。

VC は、活性酸素種 (ROS) を除去する抗酸化作用を示し、また、2 価鉄などの存在下で ROS を発生させプロオキシダントとして作用することも知られている [1]。がん治療における VC は、血漿中に高濃度を必要とすることが示唆されている [2]。さらに、VC における抗腫瘍効果は、ROS の関与が示唆されている [1,3]。先行研究においても、抗がん薬と高用量 VC の併用により抗腫瘍効果を示した際に ROS や好中球の関与が示唆された [4]。しかし、各組織やがん細胞の増殖における ROS に対する VC のメカニズムについては明らかではない。さらに、抗がん薬と高用量 VC の併用により、薬物有害事象軽減効果を示すか否かは不明である。そこで本研究では、がん治療における高用量 VC の抗腫瘍効果と薬物有害事象軽減効果について確認し、そのメカニズムを検討することを目的とした。

## 第 1 章：メラノーマ誘発マウスにおける高用量ビタミン C の効果—臓器特異的効果と活性酸素種の関与—

本章では、各臓器 (肺, 肝臓, 小腸, 卵巣) におけるメラノーマ (MM) に対する高用量 VC の抗腫瘍効果について検討した。さらに高用量 VC の効果に ROS や好

中球が関与するかについても検討した。

雌性のマウス (C57BL/6J; 7 週齢) を使用し、MM の発現を確認するために、ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA) 陽性細胞、glycoprotein100 (gp100) を測定した。VC の効果における好中球の変化を調べるため、好中球およびマクロファージ炎症性タンパク質 -2 (MIP-2) を測定した。好中球に変化が見られた際は、組織の VC 量および組織の好中球における VC 量を測定し、組織内の鉄量、過酸化水素 ( $H_2O_2$ )、および TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) 陽性細胞も調べた。さらに、好中球の効果を検証するために、gp91<sup>phox</sup> ノックアウトマウスを使用した。その結果、卵巣における DOPA 陽性細胞、gp100 陽性 MM 細胞の数は、高用量 VC 併用群 (VC 併用群) で減少した。さらに、卵巣における好中球の数と MIP-2 レベルは、VC 併用群で高い値を示した。肺、肝臓、小腸では、有意差がなかったため、卵巣に焦点をあてた。卵巣内および好中球の VC 濃度は、MM 群の方が高用量 VC の単独投与群よりも低下したが、VC 併用群では高い値を示した。卵巣内の  $H_2O_2$ 、鉄の濃度、TUNEL 陽性細胞の数は、VC 併用群で増加した。一方で、gp91<sup>phox</sup> ノックアウトマウスの卵巣における DOPA 陽性細胞、gp100 陽性 MM 細胞の数、好中球の数は、MM 群と VC 併用群で増加したが、これらの群間で有意差がなかった。これらの結果から、高用量 VC は臓器特異的効果を示し、卵巣における MM の浸潤と増殖を抑制させた。高用量 VC は、卵巣の好中球数を増加させることに

より、がん細胞のアポトーシスを促進させた。さらに、好中球の gp91<sup>phox</sup> は、がん細胞の抑制に重要な役割を果たしていることが考えられた。

## 第2章：結腸がん誘発マウスにおける血管新生に対する高用量ビタミンCの効果

本章では、結腸がんのマウス細胞株 (Colon 26) を異種移植したマウスを使用して、血管新生に対する高用量 VC の効果について検討した。

雄性のマウス (BALB/c; 5 週齢) を使用し、Colon 26 を異種移植した。その後、マウスの腫瘍組織の p53 およびエンドスタチンについて測定した。エンドスタチンは血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を抑制することが報告されているため [5]、VEGF、VEGF の転写因子である低酸素誘導因子 -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) および ROS への影響についても調べた。その結果、高用量 VC 投与における腫瘍体積は、Colon 26 群と比較して抑制された。p53 およびエンドスタチンは、Colon 26 群よりも VC 併用群で増加が見られた。VEGF のサブタイプである VEGFA、VEGFD の腫瘍組織の発現レベルは、VC 併用群では、Colon 26 群と比較して有意に減少した。さらに、HIF-1 $\alpha$  および ROS も、同様の結果が得られた。このことから、高用量 VC は、VEGF の作用を阻害するエンドスタチンを増加させることにより、血管新生の抑制に関与することが示された。さらに、HIF-1 $\alpha$  および ROS は、高用量 VC により減少した。高用量 VC により ROS が減少することで、HIF-1 $\alpha$  の安定化をもたらす、血管新生の抑制に繋がったと考えられる。

## 第3章：イリノテカン塩酸塩水和物による乾燥皮膚発現に対する高用量ビタミンCの有効性

本章では、イリノテカン塩酸塩水和物 (CPT-11) が乾燥皮膚を誘発するメカニズムおよび高用量 VC の投与が乾燥皮膚の発現抑制に如何に有効であるか検討した。

雄性のヘアレスマウス (HR-1; 7 週齢) を使用し、CPT-11 投与における乾燥皮膚を評価するために、経表皮水分喪失量 (Transepidermal water loss: TEWL)、皮膚の厚さおよび I 型コラーゲンの発現を測定した。さらに、カスパーゼ、線維芽細胞、TUNEL 陽性細胞および ROS を

測定した。その結果、CPT-11 の投与により TEWL の上昇、皮膚の厚さの減少、I 型コラーゲンの発現の減少が認められ、乾燥皮膚が誘発された。さらに CPT-11 の投与により、ROS、カスパーゼ 3、カスパーゼ 9、TUNEL 陽性細胞が増加し、線維芽細胞の数が減少されアポトーシスの誘導が観察された。一方、高用量 VC 投与は、これらのパラメーターを改善させた。抗がん薬による細胞死のシグナルによってミトコンドリアがカスパーゼを活性化させ、アポトーシスを誘導する。さらに誘導過程において ROS が生成される。CPT-11 による乾燥皮膚は、ミトコンドリアへの損傷と ROS の生成によって、線維芽細胞のアポトーシスによる細胞破壊が原因であることが示唆された。さらに高用量 VC は、CPT-11 によって生じるアポトーシスの誘導および ROS 生成を減少させることにより、乾燥皮膚を軽減させることができた。

以上より、高用量 VC は、卵巣における MM の浸潤と増殖を抑制させた。さらに、高用量 VC により好中球の gp91<sup>phox</sup> で生成された ROS は、がん細胞に直接作用しアポトーシスを誘導することが示された。結腸がんにおける高用量 VC では、ROS の減少と共に血管新生も抑制し、抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。さらに、抗がん薬における乾燥皮膚では、高用量 VC が ROS の減少効果を示すことで、CPT-11 投与後の乾燥皮膚発現を抑制した。

これらの成果は、今後高用量 VC 療法を展開していく上で、新たな可能性を拓く重要な知見であると考えられる。

## 引用文献

- [1] Chen Q, Espey MG, Sun AY, Pooput C, Kirk KL, Krishna MC, Khosh DB, Drisko J, Levine M. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 105, 11105-11109 (2008).
- [2] Wilson MK, Baguley BC, Wall C, Jameson MB, Findlay MP. Review of high-dose intravenous vitamin C as an anticancer agent. Asia. Pac. J. Clin. Oncol., 10, 22-37 (2014).
- [3] Cho S, Chae JS, Shin H, Shin Y, Song H, Kim Y, Yoo BC, Roh K, Cho S, Kil EJ, Byun HS, Cho SH, Park S,

Lee S, Yeom CH. Hormetic dose response to L-ascorbic acid as an anti-cancer drug in colorectal cancer cell lines according to SVCT-2 expression. *Sci. Rep.*, 8, 11372 (2018).

[4] Kondo K, Sano R, Goto K, Hiramoto K, Ooi K. Administration of High-Dose Vitamin C and Irinotecan Ameliorates Colorectal Cancer Induced by Azoxymethane and Dextran Sodium Sulfate in Mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 41, 1797-1803 (2018).

[5] Sasaki T, Larsson H, Tisi D, Claesson-Welsh L, Hohenester E, Timpl R. Endostatins derived from collagens XV and XVIII differ in structural and binding properties, tissue distribution and anti-angiogenic activity. *J. Mol. Biol.*, 301, 1179-1190 (2000).

## 公示の方法・時期

第1章 High-Dose Vitamin C Administration Inhibits the Invasion and Proliferation of Melanoma Cells in Mice Ovary.

Kentaro Nakanishi, Keiichi Hiramoto, Eisuke F

Sato, and Kazuya Ooi

2021年1月発行

刊行物名 *Biological and Pharmaceutical Bulletin*  
第44巻 第1号 75頁～81頁に掲載

第2章 High-Dose Vitamin C Exerts Its Anti-cancer Effects in a Xenograft Model of Colon Cancer by Suppressing Angiogenesis.

Kentaro Nakanishi, Keiichi Hiramoto, and Kazuya Ooi

2021年6月発行

刊行物名 *Biological and Pharmaceutical Bulletin*  
第44巻 第6号 884頁～887頁に掲載

第3章 Irinotecan-Induced Skin Dryness Is Ameliorated By Orally Administered High-Dose Vitamin C In Mice.

Kentaro Nakanishi, Kenji Goto, Kanako Kondo, Keiichi Hiramoto, Kazuya Ooi

2019年10月発行

刊行物名 *Journal of Experimental Pharmacology*  
2019年 第11号 109頁～114頁に掲載