

植物資源から新しい生物活性化合物の探索研究
—新しい化合物の構造と生物活性評価—

古川 宏

Search of Novel Bioactive Natural Products from Plant Sources
—Novel Structures and Biological Activities—

Hiroshi FURUKAWA

Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

(Received May 21, 2009)

Over 30 years, our laboratory has been involved in the search of bioactive natural products from plant sources of several plant families, Rutaceae, Guttiferae, Avicenniaceae, and so on. In this review, novel structures of acridone alkaloids, carbazole alkaloids, coumarins, depsidones, and so on isolated in our laboratory will be showed. In addition, some results of assay of biological activities of the isolated compounds also will be described.

Key words—alkaloid; Rutaceae; bioactivity; coumarin; depsidone; xanthone

1. はじめに

植物由来の化合物、あるいはそれらをリード化合物として開発された医薬品は、今日までに数多く知られている。

有用な抗がん剤として臨床の場で使用されている二量体インドール・アルカロイド「ビンクリスチン」, 「ビンブラスチン」, 「ビンデシン」を始め, 「パクリタキセル (タキソール)」, 天然物を修飾した構造を持つ「エトポシド」, 「イリノテカン」もその例である。

われわれの研究グループでは、遺伝資源の豊富な、また、多様な骨格構造の成分を含むミカン科植物を中心として、本邦及び東南アジアを中心とした熱帯、亜熱帯の入手可能な植物について、その含有成分を検索し、新化合物を単離・構造決定するとともに、構造既知化合物も含め、いくつかの種類の生物活性評価を実施し、抗がん剤を始めとする新薬の開発に寄与することを目的として研究を実施してきた。ここにその一部を紹介する。

2. ミカン科植物から新しいアクリドン・アルカロイドの単離

アクリドン・アルカロイドは、1948年、オーストラリアに自生するミカン科 *Acronychia* 属植物から単離された *acronycine* (1) が最初である。¹⁾ その後、1966年イーライ・リリー社の Svoboda によって、この化合物が幅広い抗がん活性スペクトルを持つことが報告され、²⁾ 以来、アクリドン・アルカロイドの単離・構造研究・生物活性評価など創薬に向けての研究が盛んに行われている。³⁾

われわれの研究グループでは、1981年以降、ミカン科 *Severinia*, *Glycosmis*, *Citrus* 属植物から多数の新しい単量体及び二量体アクリドン・アルカロイドを単離し、その構造を明らかにしてきた。

2-1. 新しい単量体アクリドン・アルカロイド⁴⁻³³⁾ 台湾の固有種であるミカン科植物 *Glycosmis citrifolia* (WILLD.) LINDL. の根皮から十数種の新しい単量体アクリドン・アルカロイドを単離し構

名城大学薬学部 (〒468-8503 名古屋市天白区八事山150番地)

e-mail: fhiro@quartz.ocn.ne.jp; hfuruka@ccalumni.meijo-u.ac.jp

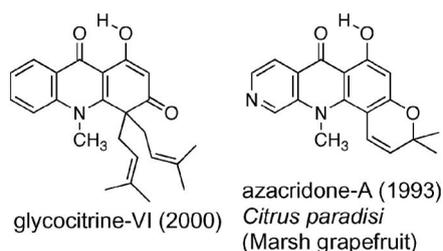
本総説は、平成20年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述したものである。





造を明らかにした。^{5-7,13,29,33} Glycofoline^{5,13} は炭素 10 個のテルペノイド側鎖がピラン環を形成しているもので CD スペクトル解析により絶対構造を含め構造を決定した。Furofoline-I^{7,13} はフラン環を有するアクリドン・アルカロイドの最初の例である。

Citrus depressa HAYATA¹⁰ からを始めとして、各種のミカン属 *Citrus* 植物の根皮にアクリドン・アルカロイドの存在を初めて証明し、40 数種の新しい化合物の構造を決定した。Glycocitrine-VI³³ は変形アクリドン骨格を持ち、また、azacidone-A²⁶ はアントラニル酸由来の芳香環に窒素を含む唯一の例である。



2-2. 新しい二量体アクリドン・アルカロイド³⁴⁻⁴² Glycobismine-A^{34,35} は構造決定された二量体アクリドンとしては最初の例であり、*Glycosmis citrifolia* から単離した。2 個のアクリドン骨格の結合様式としては、プレニル基がピラン環

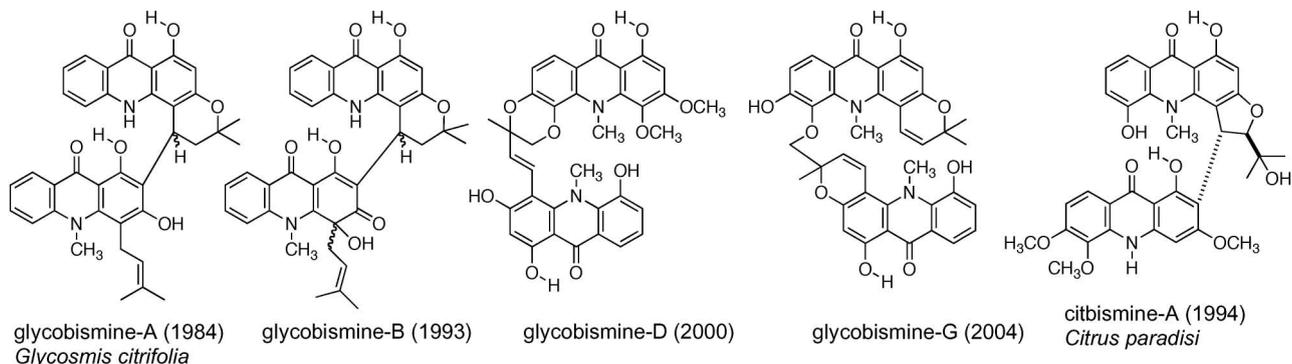
を形成して結合した glycobismine-A, -B, -C,^{34,35} 1,4-dioxino 型で結合した glycobismine-D, -E, -F,^{41,42} dimethylpyran 環のメチル基とエーテル結合した glycobismine-G⁴² がある。

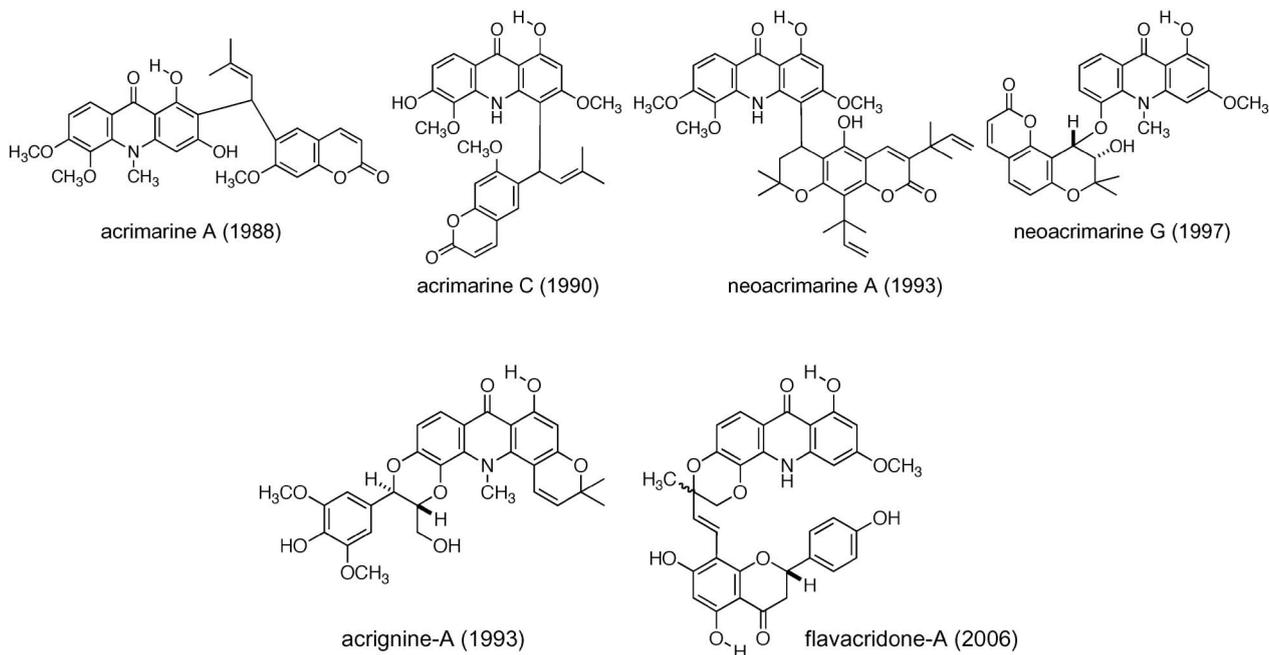
一方、*Citrus* 属植物に含まれる二量体アクリドン citbismine-A~E³⁶⁻⁴⁰ は、いずれも炭素 5 個のテルペノイド側鎖がフラン環を形成して結合しており、*Glycosmis* 属植物に含まれる二量体アクリドンの結合様式とは明らかに異なっていることは興味深い。

2-3. アクリドン・クマリン二量体 Acrimarine⁴³⁻⁴⁸ 及び Neoacrimarine⁴⁹⁻⁵¹ アクリドン骨格とクマリンの 1 つ suberosin がプレニル基を介して結合した化合物をアクリマリン acrimarine, その他のクマリンとの二量体をネオアクリマリン neoacrimarine と命名した。

Acrimarine A~N⁴³⁻⁴⁸ は、いずれも *Citrus funadoko* Hort. ex Y. TANAKA を始め *Citrus* 属植物に含まれており、1,3-位に酸素官能基を持つ acetate 由来のアクリドン骨格の芳香環の 2 位又は 4 位とクマリン suberosin のプレニル基側鎖のベンジル位との結合で生成している。アントラニル酸由来の芳香環に suberosin が結合している化合物の例がないのは生合成的に興味深い。

一方、neoacrimarine A~K⁴⁹⁻⁵¹ の構造に含まれるクマリン部分は様々な構造を有し、結合様式、結合位置とも多彩であるが、アントラニル酸由来の芳





香環との結合はすべてエーテル結合である。

その他、アクリドン・リグナン二量体 (acridonolignoid) acrignine-A,⁵²⁾ 及びアクリドン・フラバノン二量体 flavacridone-A⁵³⁾ はいずれも最初の例であり、特異な 1,4-dioxino 結合で二量体を形成している。

2-4. ホモアクリドン・アルカロイド Citropone⁵⁴⁻⁵⁶⁾

台湾産 *Citrus grandis* OSBECK f. buntan HAYATA 及び本邦産ナツダイダイ *C. natsudaidai* HAYATA の根皮より、ホモアクリドン・アルカロイドとも呼び得る特異な構造を持つ化合物を単離し、citropone-A⁵⁴⁾ と命名、X-線結晶構造解析によりその構造を明らかにした。Citropone-A, -B, -C⁵⁴⁻⁵⁶⁾ はアクリドン骨格のアントラニル酸由来の芳香環が七員環のトロポロン環に変形したものである。生合成経路についてはいまだ明らかにされていない。

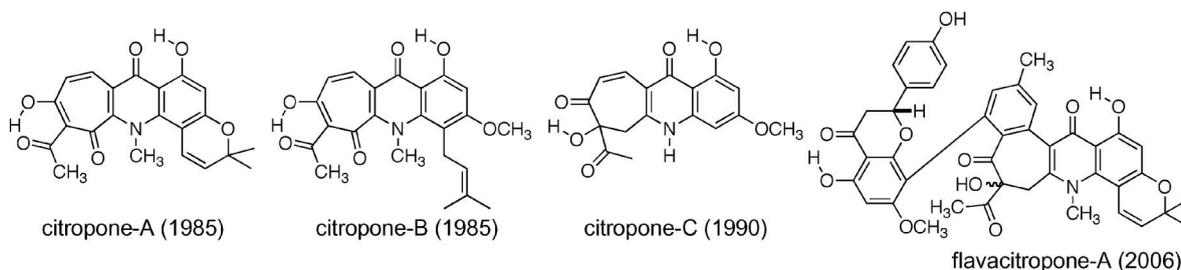
なお、最近、フラバノンのプレニル基側鎖とシトロポン環が [2+4] cycloaddition したと考えられる

構造を持つ flavacitropone-A⁵³⁾ を *Citrus jabara* Hort. ex Y. TANAKA から単離した。

ミカン属 *Citrus* 植物は、形態学的に大きく 4 種 Citrons, Lemons (Limes), Mandarins (Mikans), Pummelos (Buntans) に分類されている。アクリドン・アルカロイドを含むものはこれらのうち、Pummelos (Buntans) に属する植物のみであり、交配種においても親植物の 1 つとしてこれが含まれる植物にのみアクリドンの存在がみられるようである。

3. ミカン科植物からの新しいカルバゾール・アルカロイドの単離

3-1. 新しい単量体カルバゾール及びカルバゾールキノン・アルカロイド⁵⁷⁻⁷⁵⁾ 最初のカルバゾール・アルカロイドは、1964 年、インドの Chakraborty らによって *Murraya koenigii* (L.) SPRENG. から単離された murrayanine (2) 及び girinimbine (3) である。⁷⁶⁾ その後、インドの研究グループなどによって多数のカルバゾール・アルカロイドの単離・構造決





定が報告されている。⁷⁷⁾

われわれの研究グループでは、1985年以來、台湾の固有種である *Murraya euchrestifolia* HAYATA の根皮から 30 種を超える数の新しいカルバゾール・アルカロイドを単離し報告した。⁵⁷⁻⁶⁷⁾ これらのうち、フラン環を有するもの、⁶²⁾ あるいは *N*-methoxy 基を有するもの⁶⁶⁾などは、今までにはみられなかった新しい構造の例である。

また、*Clausena excavata* BURM. f. を始め 3 種の *Clausena* 属植物からも 20 種を超える新しい構造のカルバゾール・アルカロイドを単離し構造を証明した。⁶⁸⁻⁷¹⁾ これらのうち、*Clausena anisata* (WILLD.) Hook. f. ex BENTH. からは、4 位にプレニル基など炭素 5 個の置換基を持ち、さらに 3 位の炭素官能基とラクトン環を形成しているものもあり、^{70,71)} *Mur-*

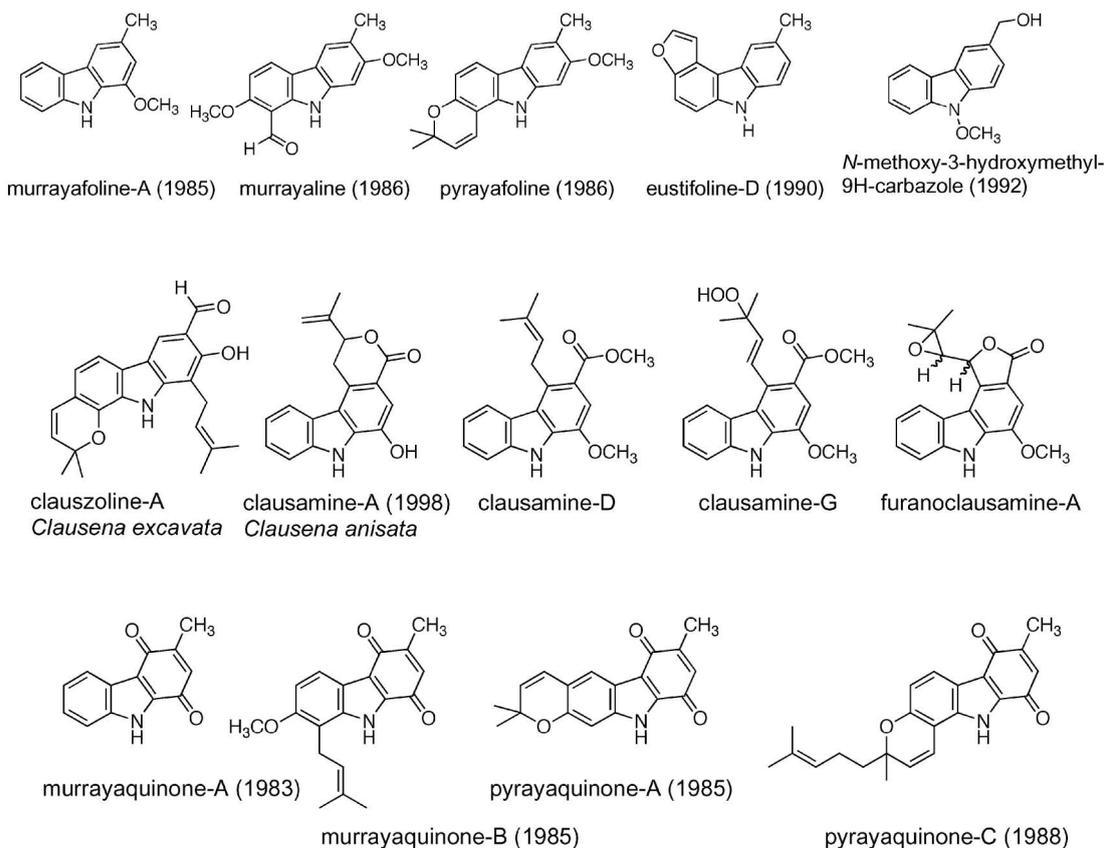
raya 属植物成分としてはみられなかった構造である。

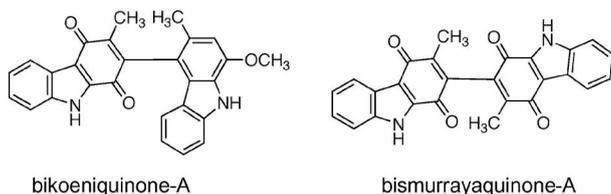
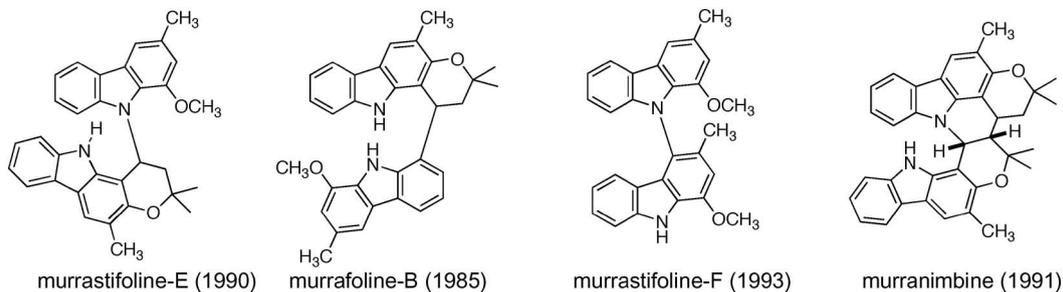
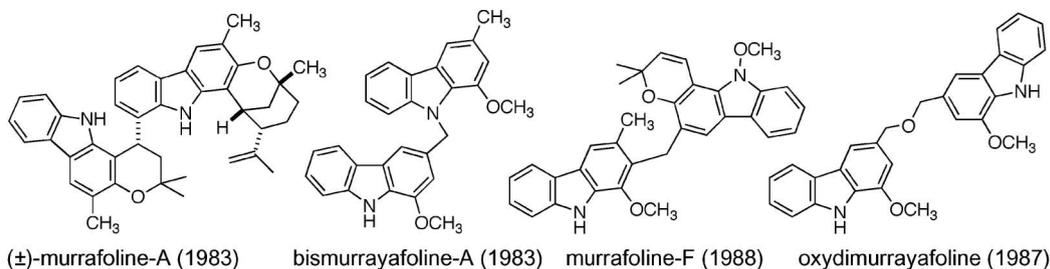
さらに、*Murraya euchrestifolia* HAYATA からは、天然からは最初の例となるカルバゾールキノン骨格を持つ化合物 murrayaquinone-A~D,^{58,68,75)} pyrayaquinone-A~C⁷³⁻⁷⁵⁾ も得た。

3-2. 新しい二量体カルバゾール、カルバゾールキノン・アルカロイド⁷⁸⁻⁸⁷⁾ われわれは、1983 年、*Murraya euchrestifolia* HAYATA の根皮から二量体カルバゾール・アルカロイドとして最初の例である murrayafoline-A⁷⁸⁾ を単離し、X-線結晶構造解析によりその構造を明らかにした。この二量体は、既に存在が知られている単量体カルバゾール girinimbine (3) のピラン環のベンジル位と cyclomahanimbine のフェニル基が結合したものであった。

その後、様々な結合様式を持つ二量体カルバゾール・アルカロイド 30 種、及びカルバゾールキノン二量体 2 種を単離した。⁷⁸⁻⁸⁷⁾

これらのうち、特異な *N*-アリアル結合を持つ murrayafoline-F⁸⁶⁾ について、2001 年、Bringmann ら⁸⁸⁾ は、キラルカラム Chiralcel OD-H を用いた





HPLC-CD 分析を行い、アトロープ異性体の存在を証明するとともに、全合成した化合物についてアトロープ異性体の光学分割を行い絶対構造を決定した。また、同時に、2002年、ピアリール二量体、カルバゾール・キノン二量体についてもアトロープ異性体の存在を報告した。⁸⁹⁾

なお、ピアリール二量体は6種単離したが、^{79,82,84,85)}いずれも平面对称構造を持ち、2個のカルバゾール骨格間の結合は、アントラニル酸由来のアリール基(A環)間、あるいはアセテート由来のメチル・アリール基(C環)間のカップリング生成体のみであり、A環とC環がカップリングした生成物はみつ

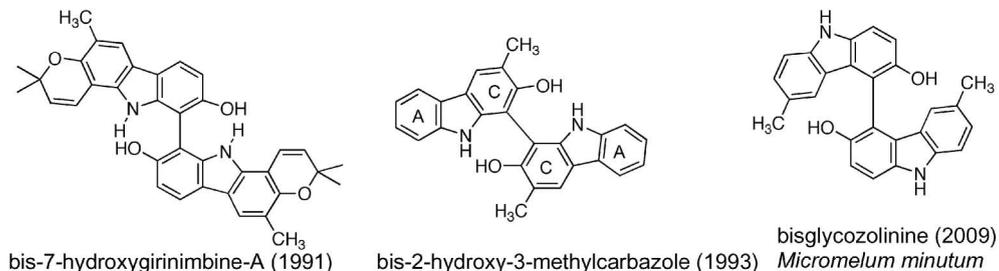
かっていない。

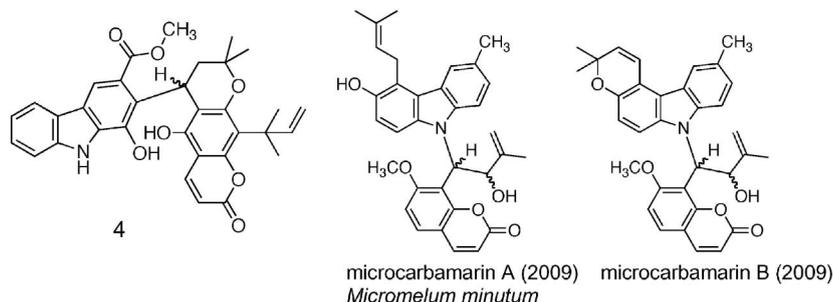
3-3. 新しいカルバゾール・クマリン二量体⁹⁰⁾

カルバゾール・クマリン二量体は、1996年、Wuらが *Clausena excavata* BURM. f. から単離した carbazomarin-A (4) が最初である。⁹¹⁾ 最近、われわれの研究グループでは、タイで採集した *Micromelum minutum* WIGHT et ARN. の根部より新しい結合様式を持つカルバゾール・クマリン二量体 microcarbamarin A 及び B を単離し構造を証明した。⁹⁰⁾ これらは、クマリンのプレニル側鎖のベンジル位とカルバゾールの窒素原子が結合したものの最初の例である。

4. ミカン科植物からの新しいクマリンの単離

4-1. 新しい単量体クマリン クマリンは植物成分として広く分布し、特にセリ科 (Umbelliferae/Apiaceae) あるいはミカン科 (Rutaceae) に多く存在する2次代謝産物である。われわれの研究グループは、ミカン科植物のうち、*Citrus* 属、*Murraya* 属、





Clausena 属, *Micromelum* 属植物などから 90 種に及ぶ新しい単量体クマリンを単離し構造を証明した。

4-1-1. ミカン属 *Citrus* 植物からの新しいクマリン^{45,92-101} ミカン属 *Citrus* 植物からは 30 種近くの新しいクマリンを単離構造決定したが, これらのクマリン類の側鎖は多様な構造を有し, さらに酸素官能基の位置 (5 位及び/又は 7 位) についても, 前述のミカン属植物含有アクリドン・アルカロイドの場合のように, 種の違いによる特徴はみることができなかった。

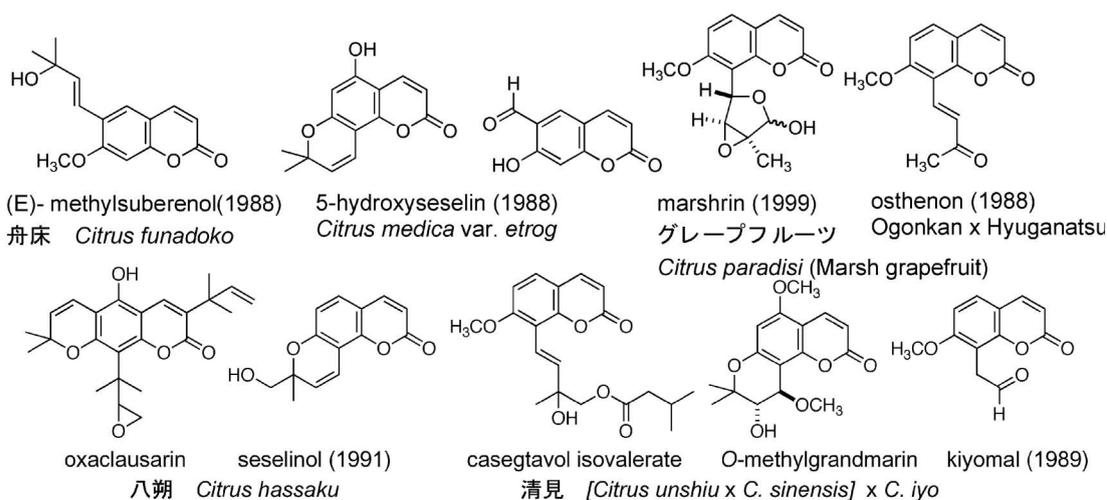
4-1-2. ワンピ属 *Clausena* 植物からの新しい単量体クマリン¹⁰²⁻¹⁰⁶ *Clausena* 属植物は東南アジアを中心に自生し, 特に, *Clausena excavata* BURM. f. 及び *C. anisata* (WILLD.) HOOK. f. ex BENTH. は最も広く分布している種である。

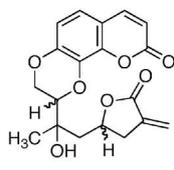
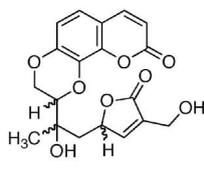
Clausena excavata の葉部から, クマリン骨格の 7 位にエーテル結合した炭素 10 個のテルペノイド側鎖の先端が γ -ラクトン構造を取った 17 種のクマリン clauslactone-A~Q^{104,105} を単離した。これらは,

furanone-coumarin と呼び得るもので植物成分として最初の例である。

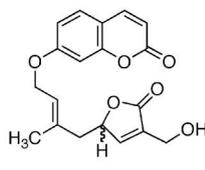
また, *Clausena lansium* (LOUR.) SKEELS からは, 8 位にエーテル結合した炭素 10 個のテルペノイド側鎖を持つ 3 環性フロクマリン lansiumarin-A, -B, -C¹⁰² が, *C. dentata* (WILLD.) M. ROEM. からは, dimethylallyl 基を持つクマリン claudentamarin A, B, C¹⁰⁶ が単離され, 種の違いによる顕著な構造の違いがみられた。なお, *Clausena anisata* の含有成分は, 先に述べたようにカルバゾール・アルカロイドである。^{70,71}

4-1-3. ゲッキツ属 *Murraya* 植物からの新しい単量体クマリン¹⁰⁷⁻¹¹² *Murraya* 属植物は, *Bergera* 亜属及び *Murraya* 亜属に分類されており, *Bergera* 亜属には, 先に述べた *Murraya koenigii* 及び *Murraya euchrestifolia* が属し, これらの含有成分はカルバゾール・アルカロイドである。一方の *Murraya* 亜属植物には代表的なものとして *Murraya exotica* L., *Murraya paniculata* (L.) JACK があり, これらの含有成分はクマリンであり, カルバゾール・

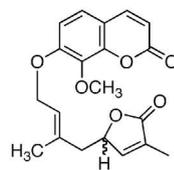


clauslactone-A (2000)
Clausena excavata

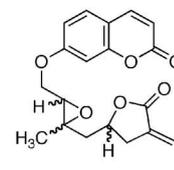
clauslactone-D



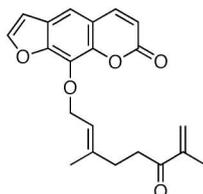
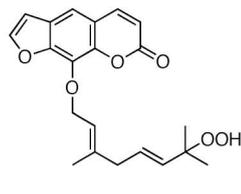
clauslactone-Q



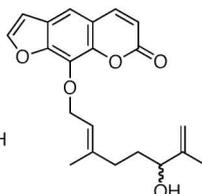
clauslactone-K (1998)



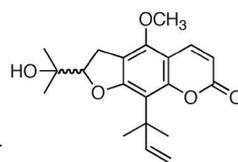
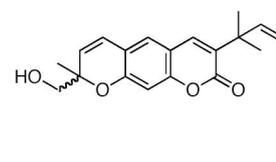
clauslactone-F (2000)

lansiumarin-A
Clausena lansium

lansiumarin-B



lansiumarin-C

claudentamarin A (2009)
Clausena dentata

claudentamarin B (2009)

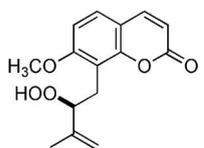
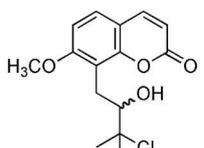
アルカロイドは含まれていない。このように、これら両亜属の植物は形態学的にも成分的にも明らかに異なっている。

4-1-4. *Micromelum* 属植物からの新しい単量体クマリン^{106,113)} *Micromelum* 属植物の葉部は、近縁の *Clausena* 属あるいは *Murraya* 属植物と類似しているが、花、子房、種子の違いによって見分けることができる。 *Micromelum minutum* WIGHT et ARN. のみが仏領ポリネシアからオーストラリア、フィリピンにかけて分布している。タイで採集した *Micromelum minutum* の樹皮から得た新しいクマリンは、いずれも7位に酸素官能基を持つクマリン骨格の8位に、クマリン環に直接結合した炭素5個

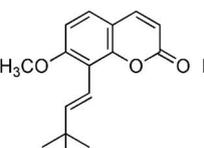
のテルペノイド側鎖を持つのが特徴である。 *Murraya* 属植物 *M. exotica* L. から、下に示したように7-oxy-8-(C5)置換型のクマリンを多数単離しており、化学成分の上からも *Micromelum* 属植物と *Murraya* 属植物の近縁関係を示すものである。

4-2. 新しい二量体クマリン **Bicoumarin**¹¹⁴⁻¹³¹⁾

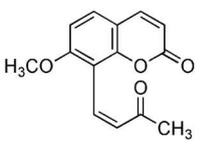
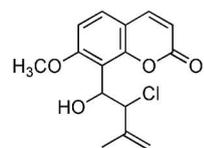
二量体クマリンは既にいくつか単離され、それらの構造が報告されていたが、1989年、われわれのグループはミカン科植物「舟床」 *Citrus funadoko* Hort. ex Y. TANAKA の根部から今までにみられない構造の二量体クマリンを単離し、bisosthenonと命名。^{114,116)} Duke 大学 McPhail らによる X-線結晶構造解析によりその構造を明らかにした。 Bisosthe-

peroxyauraptanol (1987)
Murraya exotica

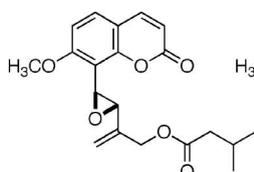
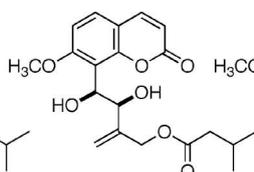
chlitolcol



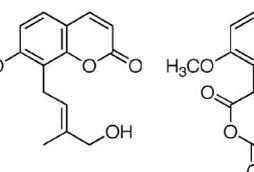
murraol

cis-osthenon (1987)
Murraya paniculata

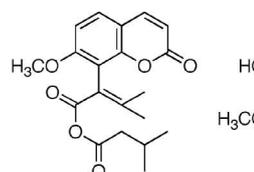
chlocolol (1990)

micromarin-A (2000)
Micromelum minutum

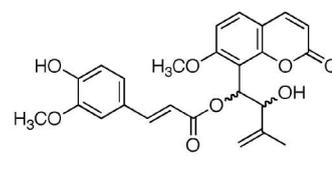
micromarin-B



micromarin-F



minumarin A (2009)



minumarin C (2009)

non は、1988年に黄金柑×日向夏から単離し構造を証明した osthenon⁹⁶⁾ の [2+2] cycloaddition により生成したと考えられる構造を持ち、osthenon をイソプロパノール溶媒中、高压 Hg ランプを用いた光二量化反応によって合成できることを報告した。¹¹⁶⁾ その後、cycloaddition で生成したと考えられる二量体クマリンとして、hassmarin,¹¹⁹⁾ bisparasin,¹²⁰⁾ bergapten dimer,¹²⁸⁾ 及び bisosthenon の立体異性体 bisosthenon-B¹¹⁶⁾ などを単離した。

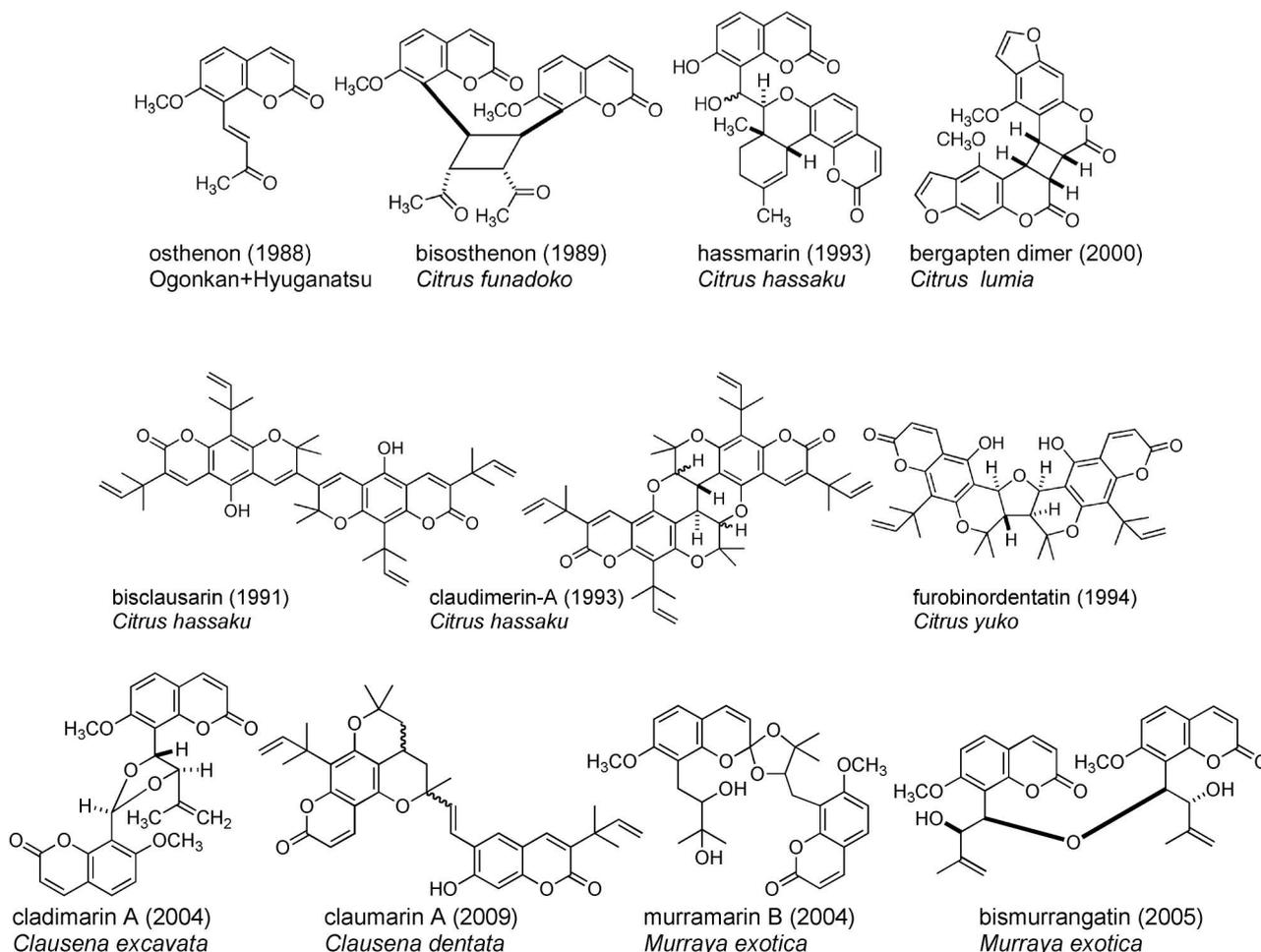
その他、*Citrus*, *Clausena* 及び *Murraya* 属植物から 30 種ほどの新しい二量体クマリンを単離したが、2 個のクマリン骨格の結合様式は多彩である。それらのうちのいくつかを下に示す。

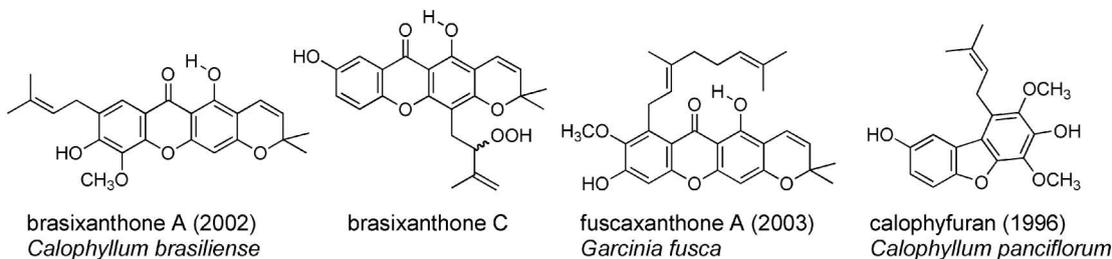
5. オトギリソウ科 *Garcinia* 属植物から新しいキサントンの単離¹³²⁻¹³⁷⁾

キサントン骨格を持つ化合物は、植物界では主にオトギリソウ科 Guttiferae 及びリンドウ科 Gentianaceae 植物から単離されている。^{138,139)} 中でも、

プレニル基を持つキサントン類は主にオトギリソウ科植物のテリハボク属 *Calophyllum* 及びフクギ属 *Garcinia* 植物成分として存在している。

われわれの研究グループでは、*Calophyllum paniciflorum* A. C. SMITH (Papua New Guinea),¹³²⁾ *C. brasiliense* CAMB. (Brazil),^{133,134)} *Garcinia atroviridis* GRIFF. (Thailand),¹³⁵⁾ *G. fusca* PIERRE (Thailand),¹³⁶⁾ *G. assugu* LAUTERB., *G. dulcis* (ROXB.) KURZ, *G. latissima* MIQ. (いずれも Papua New Guinea)¹³⁶⁾ 及び *Montrouzieria sphaeroidea* PANCHER ex PLANCHON et TRIANA (New Caledonia)¹³⁷⁾ から 17 種の新しいキサントン化合物を単離、構造を証明した。これらはいずれもプレニル基あるいはプレニル基由来の置換基を有し、*G. fusca* 及び *Montrouzieria sphaeroidea* からのものはゲラニル基を有している。また、*Calophyllum paniciflorum* からは同時に新しいベンゾフラン誘導体 calophyfuran¹³²⁾ も単離証明した。





6. 高等植物からデプシドン型化合物の最初の単離^{140,141)}

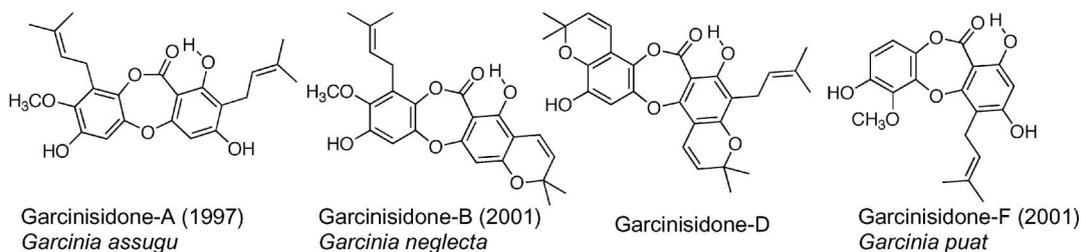
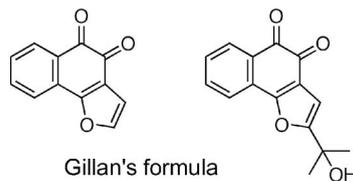
パプアニューギニア地域に自生するオトギリソウ科植物 *Garcinia assugu* LAUTERB. の樹皮から高等植物に含まれる例としては最初のデプシドン骨格を持つ化合物を単離し, *garcinisidone-A* と命名した.¹⁴⁰⁾ さらに, ニューカレドニア地域で採集した *Garcinia puat* GUILLAUMIN 及び *Garcinia neglecta* VIEILL. の葉部からも新たに5種のデプシドン化合物 *garcinisidone-B~F* を単離, 構造を決定した.¹⁴¹⁾

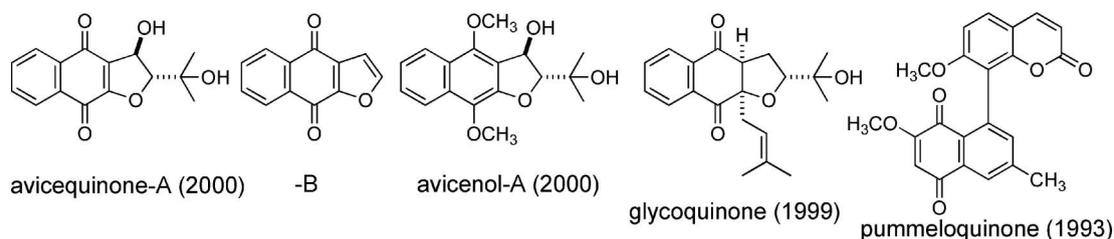
デプシドン骨格を持つ化合物は, 地衣類からは多数単離されており, 一般に「地衣デプシドン Lichen Depsidones」と呼ばれ, これらは1位にメチル基, 4,6あるいは9位に炭素1個の置換基を持ち, ポリケタイド経路を経て生合成されることが知られている. 高等植物から得た「高等植物デプシドン Higher Plant Depsidones」は, 1位に水酸基, 3位に酸素官能基を持つのが特徴であり, さらに, 炭素5個のプレニル基, 及び/あるいはプレニル基が閉環したジメチルピラン環を持っている. 同じ植物に, キサントンあるいはベンゾフェノン化合物が共存することから, 高等植物デプシドンはシキミ酸から生成したサリチル酸にマロニル CoA が縮合したキサントン *xanthone* を前駆物質として生合成されていると予想される.

7. 新しいナフトキノンの単離^{142,143)} ... *Phytophthora* 属のカビに対するフィトアレキシンの構造を確定

Gillan らは, 1985年, マングローブ植物 *Avicennia marina* VIERH. から, *Phytophthora* 属のカビに対するフィトアレキシンを単離し, その構造が1,2-ナフトキノンであることを報告した.¹⁴⁴⁾ われわれの研究グループは同属植物 *Avicennia alba* BL. の成分検索中に得た新しい1,4-ナフトキノンである *avicequinone-B, -C* の¹H-NMR スペクトル・データが Gillan らのそれらと酷似していることに注目し, 1,2-naphthoquinone 体を合成するなど比較, 検討した結果, Gillan らの単離したフィトアレキシンは, われわれが *Avicennia alba* から単離した新しい1,4-naphthoquinone 型化合物 *avicequinone-B, -C* であることを証明した.¹⁴²⁾

従来, 1,2-naphthoquinone 構造と1,4-naphthoquinone 構造の区別は, UV スペクトルあるいはMS スペクトルによる方法が用いられていたが, 今回は, HMBC スペクトルにおいて, 1,4-naphtho-





quinone の 2 個のカルボニル炭素とそれぞれのペリ位の水素との間に 3 結合 C-H 相関がみられたことにより、その構造を確定することができた。

なお、同植物から avicenol-A など naphthol 型の新しい化合物 3 種も単離、証明した¹⁴²⁾。

これらとは別に、*Glycosmis pentaphylla* RETZ. からは、核間にプレニル基を持つナフトキノンを単離し glycoquinone と命名した。¹⁴³⁾ また、ミカン属植物の交配種 May pummelo × Marsh grapefruit からは、クマリン骨格に置換したプレニル基とベンゾフェノン誘導体が [2+4] cycloaddition してナフトキノンを生成したと考えられる新しい化合物を単離し pummeloquinone と命名した。¹⁴⁵⁾ なお、類似の二量体は、既に Rosa ら¹⁴⁶⁾ 及び石井、石川ら¹⁴⁷⁾ によっても単離されており pummeloquinone は 3 番目の例である。

8. シキミ葉から新しいキノ誘導体 Phytoquinoid の単離¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾

モクレン科 Magnoliaceae のシキミ *Illicium anisatum* L. の果実の有毒成分は anisatin であることはよく知られている。われわれはヤエヤマシキミ *Illicium tashiroi* MAXIM. の葉部から新しい構造のキノ誘導体 illicinone-A~D^{148,150,151)} 及び illifunone-A, -B¹⁵⁰⁾ を単離し、絶対構造も含め構造を決定し、これらをフィトキノイド phytoquinoid と呼ぶこととした。

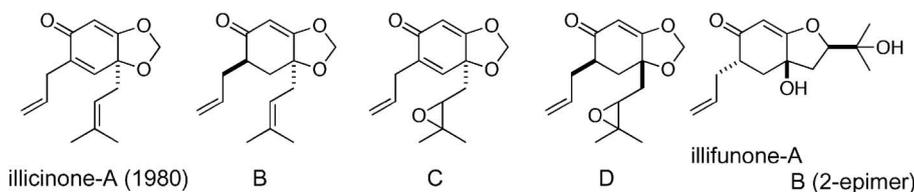
9. 植物成分の生物活性評価

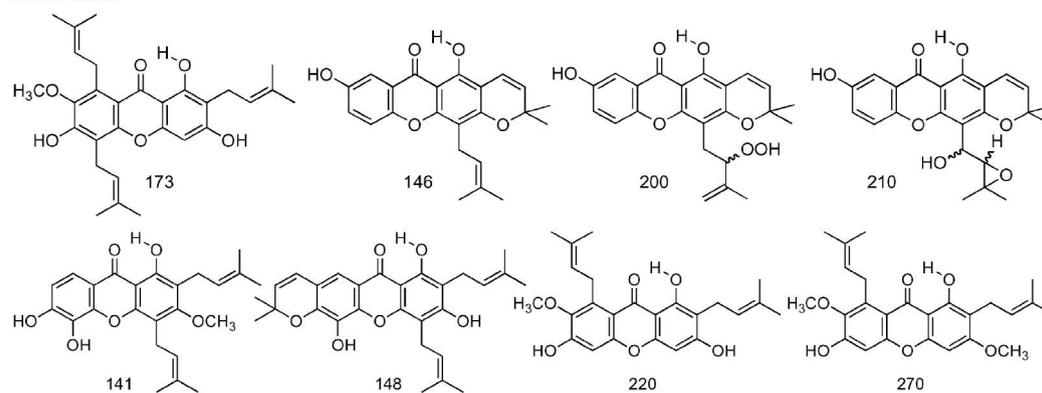
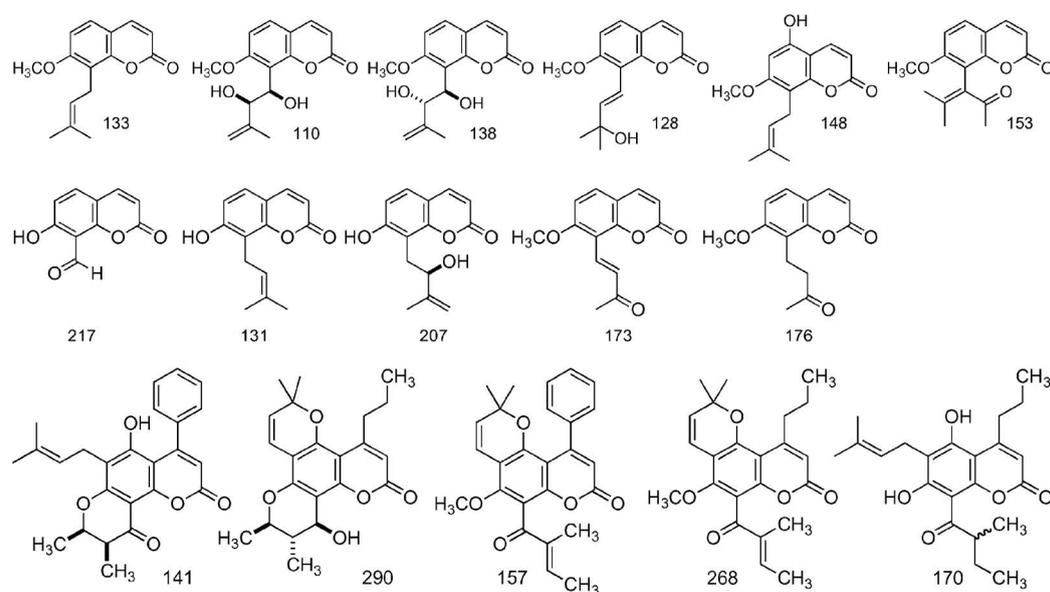
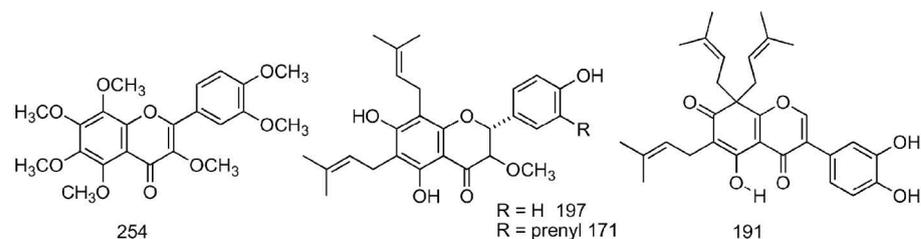
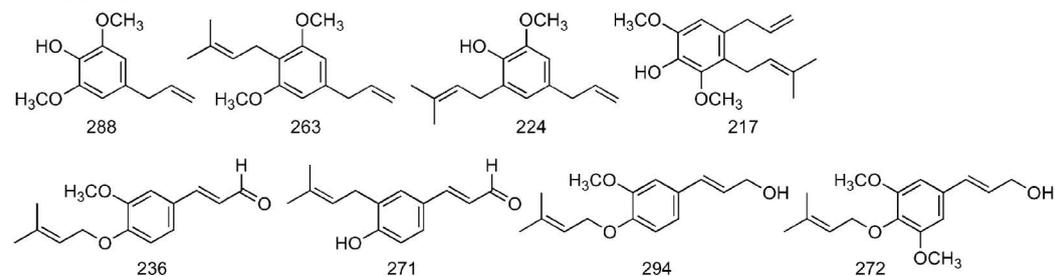
9-1. 発がんプロモーション抑制活性試験 1941 年 Berenblum¹⁵²⁾ による発がん多段階説の提唱以

来、化学物質により発生するがんは、イニシエーション→プロモーション→プログレッションの過程で発生・進行するものと考えられている。この 2 段階目のプロモーション過程に作用する化合物は、便宜的に「発がんプロモーター」と呼ばれている。また、1985 年 Wattenberg¹⁵³⁾ は、このプロモーション過程を抑制する化合物によるがんの化学予防 chemoprevention の考えを発表した。われわれの研究では、発がんプロモーターとしてクロトン油に含まれている 12-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) を用い、この化合物によって誘起されるがんを抑制する化合物を植物成分の中から探索し、がん予防薬の開発の一助とすることを目的とした。

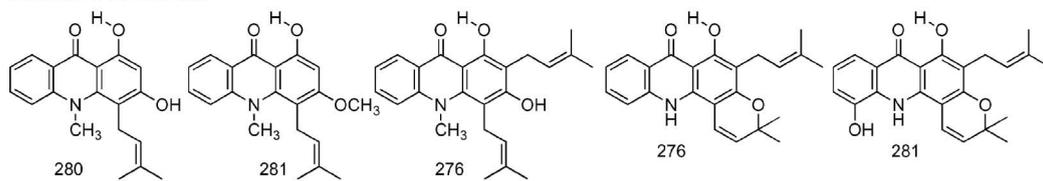
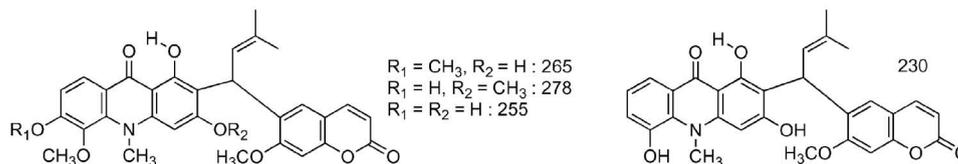
スクリーニング法^{154,155)} としては、Epstein-Barr virus (EBV) 潜在感染ヒトリンパ芽球様細胞株 Raji 細胞を用い、TPA によって誘発される EBV 早期抗原 (EA) を上咽頭がん患者血清を用いた間接蛍光抗体法で測定・評価した。

われわれの研究室で植物から単離、構造決定した新規化合物及び既知化合物についてその発がんプロモーション抑制活性を評価した。その結果、古くから発がんプロモーション抑制化合物として知られている β -carotene (IC_{50} 400)¹⁵⁶⁾ あるいは curcumin (IC_{50} 351)¹⁵⁷⁾ を超える強い活性化合物を多数見出した。構造活性相関の詳細はここでは触れないが、いずれの骨格構造の化合物においても炭素 5 個のプレニル基の存在が活性を強める効果があるように思われる。ここでは活性化合物のいくつかの構造を Scheme 1 にそれらの IC_{50} 値とともに挙げる。



Xanthenes¹⁵⁸⁾Coumarins^{157,159,160)}Flavonoids¹⁶¹⁻¹⁶⁸⁾Phenylpropanoids^{169, 170)}

Scheme 1. Structures of Potent Inhibitory Active Compounds on TPA-induced EBV-EA Activation
Values are IC₅₀ (mol ratio/32 pmol TPA).

Acridone Alkaloids^{171, 172)}Acridone-Coumarin Dimers (Acrimarines)¹⁷²⁾

Scheme 1 (Continued)

その他、われわれの研究室で単離した *depsidones*,¹⁷³⁾ *lignans*,¹⁷⁴⁾ *isoquinolines*,¹⁷⁵⁾ *naphthoquinones*,¹⁷⁶⁾ *benzophenones*,¹⁷⁷⁾ *cinnamylphenols*,¹⁷⁸⁾ *rotenoids*,¹⁷⁹⁾ 及び合成 *cinnamylphenols*¹⁸⁰⁾ についてもこの試験を実施し報告しているが、結果の詳細については省略する。

9-2. マウス皮膚 2 段階発がんプロモーション抑制活性試験 上に記した *in vitro* での発がんプロ

モーション抑制活性試験において、活性が認められたいくつかの化合物について、Fig. 1 に示した実験系でマウス皮膚 2 段階発がんプロモーション抑制活性試験を実施した。

その結果、Scheme 2 の化合物などが腫瘍の発生を顕著に抑えることが明らかとなった。^{159,160,162-165,167,169,171)}

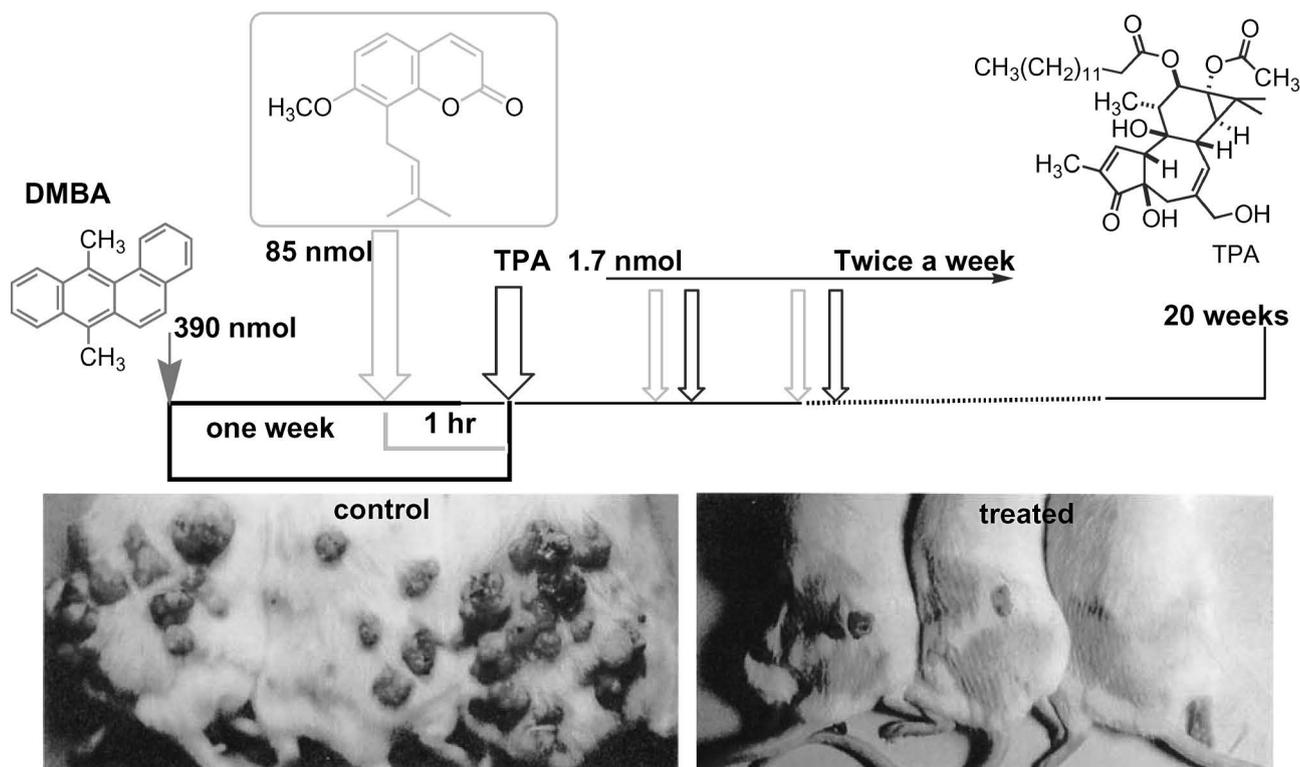
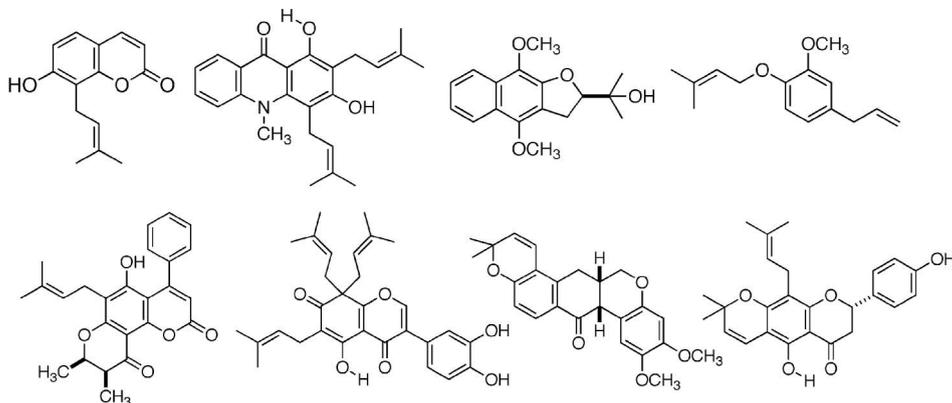


Fig. 1. Experimental Design for Inhibitory Test on Two-Stage Mouse Skin Carcinogenesis

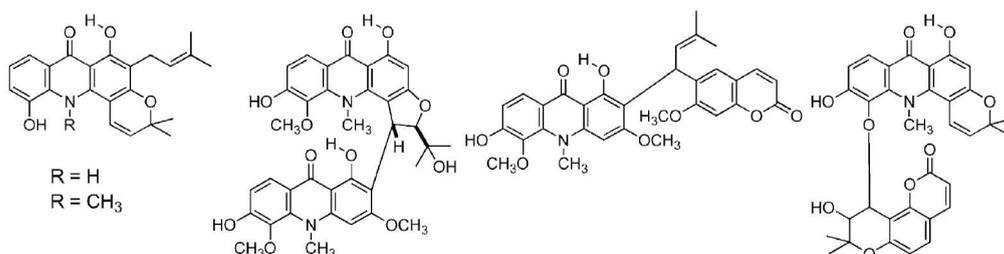


Scheme 2. Structures of Potent Inhibitory Active Natural Products on *in Vivo* Two-Stage Mouse Skin Carcinogenesis Test

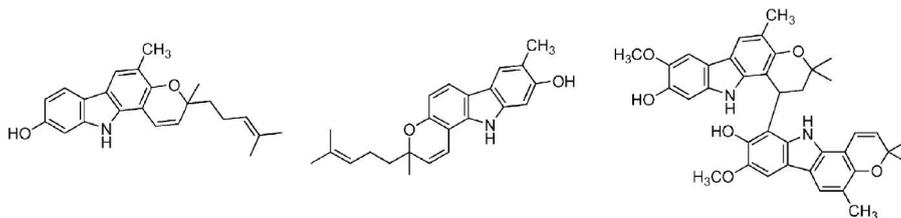
9-3. ヒト前骨髄性白血病由来細胞株 HL-60 に対するアポトーシス誘導活性 われわれの研究室において、植物資源から単離した各種の天然有機化合物について、ヒト前骨髄性白血病由来細胞株 HL-60 に対する成長阻害活性試験を実施した。Scheme 3 に挙げる化合物は、細胞生存率を MTS 法で測定 (30 μ M, 24 h) した結果、いずれも生存率 50% 以下の強い細胞毒性を示した化合物である。また、毒性効果は処理時間に依存することが認

められ、Hoechst 33342 を用いた核染色による観察では、核の断片を有するアポトーシス細胞の割合が時間依存的に増加することを認めた。さらに、これらの化合物で処理した細胞においては、比較的早期にミトコンドリア膜電位が低下し、caspase-9、caspase-3 が経時的に活性化されることが認められたことから、これらの化合物は、ミトコンドリアを介して、caspase-9/caspase-3 系を活性化し、アポトーシスを誘導するものと考えられた。

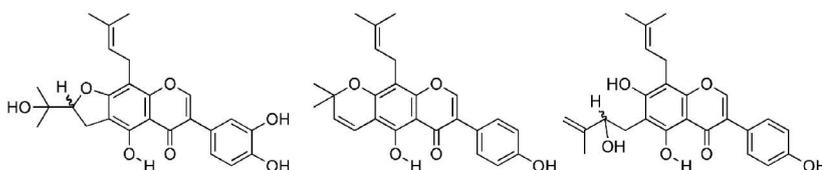
Acridone Alkaloids^{181, 182)}



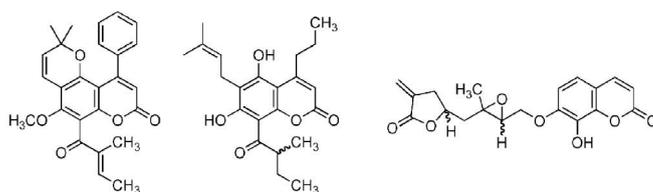
Carbazole Alkaloids^{183, 184)}



Isoflavonoids¹⁸⁵⁾



Scheme 3. Structures of Natural Products Induced Apoptosis in HL-60 Cells

Coumarins^{186, 187)}

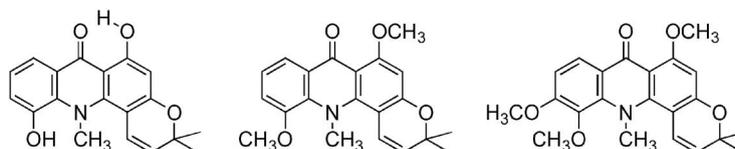
Scheme 3 (Continued)

9-4. NO 産生抑制活性 マクロファージからの過剰な一酸化窒素 (NO) の産生が炎症の増悪因子として注目されており、誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) を介して産生される過剰な NO は、各種臓器障害やショック症状を引き起こすことが知られている。また、NO は発がん性を有するニトロソ化合物を生成することから、発がんへの関与も示唆されている。

以上のことから iNOS の誘導または活性を抑制するような化合物は、エンドトキシンショック、敗血症、リウマチなどの急性あるいは慢性炎症の治療薬として、あるいは、がん予防薬として期待されている。

ミカン科植物コクサギ *Orixa japonica* THUNB. の枝部より単離した新規キノロンアルカロイド orixalone A¹⁸⁸⁾ について NO 産生抑制活性試験を行った結果、orixalone A は、細胞生存率 90% 以上の条件下、10 μ M, 50 μ M の各濃度において NO 産生をそ

れぞれ 47%, 55% 抑制した。¹⁸⁸⁾ また、ミカン科 *Citrus* 属及び *Glycosmis* 属植物から単離したアクリドン・アルカロイド 33 種、及びその誘導体 6 種について、マクロファージ様細胞株 RAW264.7 に対する NO 産生抑制効果について検討した結果、5 種のアクリドンに強い抑制効果を認めた。それらのうち、Scheme 4 に示した 3 種については、NO 産生抑制発現のメカニズムに係わるヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) の酵素量の増加が認められ、HO-1 の誘導を介して NO 産生を抑制しているものと考えられた。



Scheme 4. Structures of Potent Inhibitory Active Acridone Alkaloids on Nitric Oxide Production in RAW 264.7 Cells

10. おわりに

以上述べてきた内容は、名城大学薬学部薬化学研究室において、ほぼ 30 年にわたり行ってきた研究成果の概要である。

本研究は、1981 年、台湾から来日した研究員呉天賞氏が持参した台湾産ミカン科植物の成分研究が発端となった。また、1983 年頃、当時の農林水産省果樹試験場興津支場に場長として赴任された梶浦一郎博士のご協力で、多数の柑橘類を栽培・供給し

て頂いたことが、研究の一層の発展につながったことを記しておきたい。

結局、本研究において、450 種余りの新規化合物の構造を明らかにし報告することができた。これらの中には、興味ある生物活性を示すものも多く、今後なんらかの形で生かされることを期待したい。

謝辞 本研究の遂行に当たり多大のご協力を頂いた呉天賞教授 (台湾国立成功大学化学系)、十一

元晴教授（武庫川女子大学薬学部），K.-H. Lee 教授（ノースカロライナ大学，USA），薬師神健一博士（当時：名城大学薬学部助手），井藤千裕准教授（名城大学薬学部），X-線結晶構造解析をして頂いた McPhail 教授（Duke 大学，USA），及び植物資源を採集，鑑定，供給頂いた故村田弘之博士（植物分類学者，指宿市），梶浦一郎博士（当時：農林水産省果樹試験場興津支場長），大村三男博士（当時：農林水産省果樹試験場興津支場）に厚くお礼申し上げます。

また，生物活性試験のうち，発がんプロモーター抑制活性試験，及びマウス皮膚2段階発がんプロモーション抑制活性試験を実施して頂いた西野輔翼教授，徳田春邦助手（京都府立医科大学），ヒト前骨髄性白血病由来細胞株 HL-60 に対するアポトーシス誘導活性試験及び NO 産生抑制試験についてご指導頂いた金田典雄教授，村田富保准教授（名城大学薬学部），糸魚川政孝教授（東海学園大学）に対し感謝申し上げます。

さらに，直接種々の実験に係わって頂いた名城大学薬学部薬化学研究室及び武庫川女子大学薬学部薬化学Ⅱ研究室所属の教員，大学院生，配属学生諸君に対して心からお礼申し上げます。

REFERENCES

- Hughes G. K., Lahey F. N., Price J. R., Webb L. J., *Nature* (London), **162**, 223–224 (1948).
- Svoboda G. H., *Lloydia*, **29**, 206–224 (1966).
- Tillequin F., Michel S., Skaltsounis A.-L., “Alkaloids: Chemical & Biological Perspectives” vol. 12, ed. by Pelletier S. W., Pergamon, New York, 1998, pp. 1–102, and references cited therein.
- Wu T.-S., Furukawa H., *Heterocycles*, **19**, 273–277 (1982).
- Wu T.-S., Furukawa H., *Heterocycles*, **19**, 825–827 (1982).
- Wu T.-S., Furukawa H., Kuoh C.-S., *Heterocycles*, **19**, 1047–1051 (1982).
- Wu T.-S., Furukawa H., Hsu K.-S., *Heterocycles*, **19**, 1227–1231 (1982).
- Wu T.-S., Kuoh C.-S., Furukawa H., *Phytochemistry*, **21**, 1771–1773 (1982).
- Wu T.-S., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **45**, 718–720 (1982).
- Wu T.-S., Kuoh C.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 895–900 (1983).
- Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 901–906 (1983).
- Wu T.-S., Kuoh C.-S., Furukawa H., *Phytochemistry*, **22**, 1493–1497 (1983).
- Wu T.-S., Furukawa H., Kuoh C.-S., Hsu K.-S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1681–1688 (1983).
- Furukawa H., Yogo M., Wu T.-S., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3084–3090 (1983).
- Ju-ichi M., Inoue M., Fujitani Y., Furukawa H., *Heterocycles*, **23**, 1131–1134 (1985).
- Wu T.-S., Huang S.-C., Jong T.-T., Lai J.-S., Furukawa H., *Heterocycles*, **24**, 41–43 (1986).
- Ju-ichi M., Inoue M., Aoki K., Furukawa H., *Heterocycles*, **24**, 1595–1597 (1986).
- Wu T.-S., Cheng R.-J., Huang S.-C., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **49**, 1154–1155 (1986).
- Ju-ichi M., Inoue M., Ito C., Matsuoka M., Furukawa H., Kajiura I., *Heterocycles*, **26**, 1873–1876 (1987).
- Ju-ichi M., Inoue M., Sakiyama K., Yoneda M., Furukawa H., *Heterocycles*, **26**, 2077–2079 (1987).
- Ju-ichi M., Kaga H., Muraguchi M., Inoue M., Kajiura I., Omura M., Furukawa H., *Heterocycles*, **27**, 2197–2200 (1988).
- Ju-ichi M., Takemura Y., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **32**, 1781–1784 (1991).
- Takemura Y., Uchida H., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Nakagawa K., Ono T., Furukawa H., *Heterocycles*, **34**, 2123–2130 (1992).
- Ito C., Ono T., Hatano K., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 383–385 (1993).
- Maier W., Baumert A., Schumann B., Furukawa H., Groger D., *Phytochemistry*, **32**, 691–698 (1993).
- Takemura Y., Isono Y., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 789–790 (1993).
- Ju-ichi M., Omura M., Kajiura I., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **39**, 315–318 (1994).
- Takemura Y., Matsushita Y., Onishi S., Atarashi T., Kunitomo J., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **41**, 187–190 (1995).
- Ono T., Ito C., Furukawa H., Wu T.-S.,

- Kuoh C.-S., Hsu K.-S., *J. Nat. Prod.*, **58**, 1629–1631 (1995).
- 30) Takemura Y., Kawaguchi H., Maki S., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 804–809 (1996).
- 31) Takemura Y., Takaya J., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **43**, 2483–2486 (1996).
- 32) Ito C., Kondo Y., Rao K. S., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1579–1581 (1999).
- 33) Ito C., Kondo Y., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 65–70 (2000).
- 34) Furukawa H., Wu T.-S., Kuoh C.-S., Sato T., Nagai Y., Kagei K., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1647–1649 (1984).
- 35) Furukawa H., Ito C., Wu T.-S., Kuoh C.-S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 471–475 (1993).
- 36) Takemura Y., Ju-ichi M., Hashimoto T., Kan Y., Takaoka S., Asakawa Y., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1548–1549 (1994).
- 37) Takemura Y., Matsushita Y., Nagareya N., Abe M., Takaya J., Ju-ichi M., Hashimoto T., Kan Y., Takaoka S., Asakawa Y., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1340–1345 (1995).
- 38) Ju-ichi M., Takemura Y., Nagareya N., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **42**, 237–240 (1996).
- 39) Takemura Y., Wada M., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 693–696 (1998).
- 40) Takemura Y., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **51**, 851–855 (1999).
- 41) Ito C., Kondo Y., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 65–70 (2000).
- 42) Negi N., Jinguji Y., Ushijima K., Ikeda S., Takemura Y., Ju-ichi M., Wu T.-S., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 362–364 (2004).
- 43) Ju-ichi M., Inoue M., Kajiura I., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3202–3205 (1988).
- 44) Furukawa H., Ito C., Mizuno T., Ju-ichi M., Inoue M., Kajiura I., Omura M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1593–1599 (1990).
- 45) Ito C., Tanahashi S., Tani Y., Ju-ichi M., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2586–2588 (1990).
- 46) Takemura Y., Inoue M., Kawaguchi H., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., Omura M., *Heterocycles*, **34**, 2363–2372 (1992).
- 47) Takemura Y., Ju-ichi M., Omura M., Haruna M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **38**, 1937–1942 (1994).
- 48) Takemura Y., Takeya J., Okamura Y., Atarashi T., Nagareya N., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1518–1521 (1998).
- 49) Takemura Y., Maki S., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **36**, 675–680 (1993).
- 50) Takemura Y., Kurozumi T., Ju-ichi M., Okano M., Fukamiya N., Ito C., Ono T., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1757–1759 (1993).
- 51) Takemura Y., Kuwahara J., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **45**, 1411–1414 (1997).
- 52) Takemura Y., Abe M., Ju-ichi M., Ito C., Hatano K., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 406–407 (1993).
- 53) Furukawa H., Ito C., Aoki K., Ju-ichi M., Matsubara R., Yamada H., Abstracts of papers, the 4th International Conference on Natural Products—Natural Products: a chance for the future of mankind, Leysin, Switzerland, May 28–30, 2006, p. 37.
- 54) McPhail A. T., Ju-ichi M., Fujitani Y., Inoue M., Wu T.-S., Furukawa H., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3271–3272 (1985).
- 55) Ito C., Tanahashi S., Fujiwara K., Nakagawa M., Ju-ichi M., Fujitani Y., Inoue M., McPhail A. T., Wu T.-S., Kajiura I., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1881–1885 (1990).
- 56) Furukawa H., *Rev. Latinoamer. Quim.*, **22**, 67–73 (1991).
- 57) Furukawa H., Wu T.-S., Kuoh C.-S., *Heterocycles*, **23**, 1391–1393 (1985).
- 58) Furukawa H., Wu T.-S., Ohta T., Kuoh C.-S., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4132–4138 (1985).
- 59) Furukawa H., Ito C., Yogo M., Wu T.-S., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2672–2675 (1986).

- 60) Ito C., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 450–452 (1987).
- 61) Ito C., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2377–2380 (1988).
- 62) Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1548–1550 (1990).
- 63) Ito C., Nakagawa M., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1668–1671 (1991).
- 64) Ito C., Nakagawa M., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2525–2528 (1991).
- 65) Ito C., Kanbara H., Wu T.-S., Furukawa H., *Phytochemistry*, **31**, 1083–1084 (1991).
- 66) Ito C., Okahana N., Wu T.-S., Wang M.-L., Lai J.-S., Kuoh C.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 230–232 (1992).
- 67) Wu T.-S., Wu M.-L., Ito C., Furukawa H., *Phytochemistry*, **41**, 1433–1435 (1996).
- 68) Ito C., Ohta H., Tan H. T.-W., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 2231–2235 (1996).
- 69) Ito C., Katsuno S., Ohta H., Omura M., Kajiura I., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 48–52 (1997).
- 70) Ito C., Katsuno S., Ruangrunsi N., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 344–346 (1998).
- 71) Ito C., Katsuno S., Itoigawa M., Ruangrunsi N., Mukainaka T., Okuda M., Kitagawa Y., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **63**, 125–128 (2000).
- 72) Ito C., Itoigawa M., Sato A., Hasan C. M., Rashid M. A., Tokuda H., Mukainaka T., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **67**, 1488–1491 (2004).
- 73) Wu T.-S., Ohta T., Furukawa H., Kuoh H.-S., *Heterocycles*, **20**, 1267–1269 (1983).
- 74) Furukawa H., Yogo M., Ito C., Wu T.-S., Kuoh C.-S., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1320–1322 (1985).
- 75) Furukawa H., *J. Indian Chem. Soc.*, **71**, 303–308 (1994).
- 76) Chakraborty D. P., Barman B. K., Bose P. K., *Science and Culture*, **30**, 445 (1964).
- 77) Chakraborty D. P., “Progress on the Chemistry of Organic Natural Products,” vol. 34, eds. by Hertz W., Griesebach H., Kirby G. W., Springer-Verlag, New York, 1977, pp. 299–371; Battacharyya P., Chakraborty D. P., Springer-Verlag vol. 52, 1987, pp. 159–209; Chakraborty D. P., Roy S., Springer-Verlag vol. 57, 1991, pp. 71–152; Chakraborty D. P., Roy S., Springer vol. 85, 2003, pp. 126–230, and references cited therein.
- 78) McPhail A. T., Wu T.-S., Ohta T., Furukawa H., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5377–5380 (1983).
- 79) Furukawa H., Wu T.-S., Ohta T., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4202–4205 (1983).
- 80) Furukawa H., Wu T.-S., Kuoh C.-S., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2611–2613 (1985).
- 81) Ito C., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1143–1146 (1990).
- 82) Wu T.-S., Wang M.-L., Lai J.-S., Ito C., Furukawa H., *Phytochemistry*, **30**, 1052–1054 (1991).
- 83) Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1355–1357 (1991).
- 84) Ito C., Nakagawa M., Wu T.-S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2525–2528 (1991).
- 85) Furukawa H., Ito C., Wu T.-S., McPhail A. T., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1249–1254 (1993).
- 86) Ito C., Thoyama Y., Omura M., Kajiura I., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 2096–2100 (1993).
- 87) Furukawa H., *Trends in Heterocyclic Chemistry*, **3**, 185–197 (1993).
- 88) Bringmann G., Tasler S., Endress H., Kraus J., Messer K., Wohlfarth M., Lobin W., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2703–2711 (2001).
- 89) Tasler S., Bringmann G., *Chemical Record*, **2**, 114–126 (2002).
- 90) Furukawa H., Yoshida K., Kawasaki S., Ito C., Ruangrunsi N., Abstracts of papers, the 5th International Conference on Aromatic and Medicinal Plants (CIPAM), Noumea, New Caledonia, Nov. 3–6, 2008, p. 122.
- 91) Wu T.-S., Huang S.-C., Wu P.-L., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7819–7822 (1996).
- 92) Ju-ichi M., Inoue M., Tsuda R., Shibukawa N., Furukawa H., *Heterocycles*, **24**, 2777–2779 (1986).
- 93) Furukawa H., Ju-ichi M., Kajiura I., Hirai M., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3922–3924 (1986).
- 94) Ju-ichi M., Inoue M., Ikegami M., Kajiura I., Omura M., Furukawa H., *Heterocycles*, **27**,

- 1451–1454 (1988).
- 95) Ito C., Matsuoka M., Mizuno T., Sato K., Kimura Y., Ju-ichi M., Inoue M., Kajiura I., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3805–3810 (1988).
- 96) Ju-ichi M., Kaga H., Inoue M., Kajiura I., Omura M., Furukawa H., *Heterocycles*, **27**, 2197–2200 (1988).
- 97) Ito C., Tanahashi S., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2217–2218 (1989).
- 98) Ito C., Fujiwara K., Kajita M., Ju-ichi M., Takemura Y., Suzuki Y., Tanaka K., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2509–2513 (1991).
- 99) Ju-ichi M., Takemura Y., Azuma M., Tanaka K., Okano M., Fukamiya N., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2252–2255 (1991).
- 100) Takemura Y., Nakata Y., Azuma M., Ju-ichi M., Okano M., Fukamiya N., Omura M., Ito C., Nakagawa K., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1530–1533 (1993).
- 101) Iwase Y., Takahashi M., Tada T., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., Hashimoto T., Takaoka S., Asakawa Y., Yano M., *Heterocycles*, **53**, 441–446 (2000).
- 102) Ito C., Katsuno S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 341–343 (1998).
- 103) Nakamura K., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **48**, 549–553 (1998).
- 104) Takemura Y., Nakamura K., Hirusawa T., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 582–584 (2000).
- 105) Ito C., Itoigawa M., Katsuno S., Omura M., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H. *J. Nat. Prod.*, **63**, 1218–1224 (2000).
- 106) Kawasaki S., Ito C., Furukawa H., Shanmugam S., Abstracts of papers, the 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmacognosy, Nagasaki, September 2008, p. 230; Kawasaki S., Ito C., Murata T., Kaneda N., Furukawa H., Shanmugam S., Abstracts of papers, the 129th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Kyoto, March 2009, p. 170.
- 107) Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **26**, 1731–1734 (1987).
- 108) Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **26**, 2959–2962 (1987).
- 109) Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4277–4285 (1987).
- 110) Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 819–820 (1989).
- 111) Ito C., Furukawa H., Ishii H., Ishikawa T., Haginiwa J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2047–2055 (1990).
- 112) Ito C., Itoigawa M., Onoda S., Hosokawa A., Ruangrunsi N., Okuda T., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Phytochemistry*, **66**, 567–572 (2005).
- 113) Ito C., Otsuka T., Ruangrunsi N., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 334–338 (2000).
- 114) Ito C., Ju-ichi M., Inoue M., Muraguchi M., Mizuno T., Tanahashi S., Omura M., McPhail D. R., McPhail A. T., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1957–1959 (1989).
- 115) Ito C., Matsuoka M., Oka T., Ju-ichi M., Niwa M., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1230–1232 (1990).
- 116) Ito C., Mizuno T., Tanahashi S., Furukawa H., Ju-ichi M., Inoue M., Muraguchi M., Omura M., McPhail D. R., McPhail A. T., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2102–2107 (1990).
- 117) Ju-ichi M., Takemura Y., Okano M., Fukamiya N., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **32**, 1189–1194 (1991).
- 118) Takemura Y., Ju-ichi M., Nakagawa K., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 73–76 (1993).
- 119) Ito C., Ono T., Takemura Y., Nakata Y., Ten H., Ju-ichi M., Okano M., Fukamiya N., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1302–1304 (1993).
- 120) Ito C., Nakagawa M., Inoue M., Takemura Y., Ju-ichi M., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1657–1658 (1993).
- 121) Takemura Y., Nakata T., Uchida H., Ju-ichi M., Hatano K., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 2061–2062 (1993).
- 122) Takemura Y., Ju-ichi M., Hatano K., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 997–998 (1994).
- 123) Takemura Y., Nakata T., Ju-ichi M., Okano M., Fukamiya N., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1213–1215 (1994).
- 124) Takemura Y., Ju-ichi M., Hatano K., Ito C.,

- Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2436–2440 (1994).
- 125) Ju-ichi M., Takemura Y., Okano M., Fukamiya N., Hatano K., Asakawa Y., Hashimoto T., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 11–14 (1996).
- 126) Takemura Y., Isono Y., Arima Y., Ju-ichi M., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **45**, 1169–1172 (1997).
- 127) Ikeda S., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **48**, 999–1002 (1998).
- 128) Iwase Y., Takahashi M., Tada T., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., Hashimoto T., Takaoka S., Asakawa Y., Yano M., *Heterocycles*, **53**, 441–446 (2000).
- 129) Takemura Y., Kanao K., Konoshima A., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., Tokuda H., Nishino H., *Heterocycles*, **63**, 115–121 (2004).
- 130) Teshima N., Tsugawa M., Tateishi A., Tokumaru M., Matsubara R., Kimachi T., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **63**, 2837–2843 (2004).
- 131) Negi N., Ochi A., Kurosawa M., Ushijima K., Kitaguchi Y., Kusakabe E., Okasho F., Kimachi T., Teshima N., Ju-ichi M., Abou-Douh A. M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 1180–1182 (2005).
- 132) Ito C., Miyamoto Y., Rao K. S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 441–443 (1996).
- 133) Ito C., Itoigawa M., Mishina Y., Filho V. C., Mukainaka T., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **65**, 267–272 (2002).
- 134) Ito C., Itoigawa M., Mishina Y., Filho V. C., Enjo F., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **66**, 368–371 (2003).
- 135) Kosin J., Ruangrunsi N., Ito C., Furukawa H., *Phytochemistry*, **47**, 1167–1168 (1998).
- 136) Ito C., Itoigawa M., Takakura T., Ruangrunsi N., Enjo F., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **66**, 200–205, 206–209 (2003).
- 137) Ito C., Mishina Y., Litaudon M., Cosson J.-P., Furukawa H., *Phytochemistry*, **53**, 1043–1046 (2000).
- 138) Bennett G. J., Lee H. H., *Phytochemistry*, **28**, 967–998 (1989).
- 139) Sultanbawa M. U. S., *Tetrahedron*, **36**, 1465–1506 (1980).
- 140) Ito C., Miyamoto Y., Nakayama M., Kawai Y., Rao K. S., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1403–1413 (1997).
- 141) Ito C., Itoigawa M., Mishina Y., Tomiyasu H., Litaudon M., Cosson J. P., Mukainaka T., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **64**, 147–150 (2001).
- 142) Ito C., Katsuno S., Kondo Y., Tan H. T.-W., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 339–343 (2000).
- 143) Ito C., Kondo Y., Rao K. S., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1579–1581 (1999).
- 144) Sutton D. C., Gillan F. T., Susic M., *Phytochemistry*, **24**, 2877–2879 (1985).
- 145) Ito C., Ono T., Tanaka E., Takemura Y., Nakata T., Uchida H., Ju-ichi M., Omura M., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 205–207 (1993).
- 146) Rosa Zs., Mester I., Reisch J., Szendrei K., *Planta Medica*, **55**, 68–69 (1989).
- 147) Ishii H., Kobayashi J., Seki H., Ishikawa T., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1358–1359 (1992).
- 148) Yakushijin K., Sekikawa J., Suzuki R., Morishita T., Furukawa H., Murata H., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1951–1954 (1980).
- 149) Yakushijin K., Tohshima T., Suzuki R., Murata H., Lu S.-T., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2879–2883 (1983).
- 150) Yakushijin K., Tohshima T., Kitagawa E., Suzuki R., Sekikawa J., Morishita T., Murata H., Lu S.-T., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 11–22 (1984).
- 151) Yakushijin K., Furukawa H., McPhail A. T., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 23–30 (1984).
- 152) Berenblum I., *Cancer Research*, **1**, 44–48, 807–814 (1941).
- 153) Wattenberg L. W., *Cancer Research*, **45**, 1–8 (1985).
- 154) Ito Y., Yanase S., Fujita J., Harayama T., Takashima M., Imanaka H., *Cancer Letters*, **13**, 29–37 (1981).
- 155) Tokuda H., Konoshima T., Kozuka M., Kimura T., *Cancer Letters*, **40**, 309–317 (1988).
- 156) Murakami A., Ohigashi H., Koshimizu K., *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 1–8 (1996).
- 157) Ito C., Itoigawa M., Ju-ichi M., Sakamoto N.,

- Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Planta Medica*, **71**, 84–87 (2005).
- 158) Ito C., Itoigawa M., Furukawa H., Rao K. S., Enjo F., Bu P., Takayasu J., Tokuda H., Nishino H., *Cancer Letters*, **132**, 113–117 (1998).
- 159) Ito C., Itoigawa M., Furukawa H., Tokuda H., Okuda Y., Mukainaka T., Okuda M., Nishino H., *Cancer Letters*, **138**, 87–92 (1999).
- 160) Itoigawa M., Ito C., Tan H. T.-W., Kuchide M., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Cancer Letters*, **169**, 15–19 (2001).
- 161) Ito C., Itoigawa M., Miyamoto Y., Rao K. S., Takayasu J., Okuda Y., Mukainaka T., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **62**, 1668–1671 (1999).
- 162) Ito C., Itoigawa M., Tan H. T. W., Tokuda H., Mou X. Y., Mukainaka T., Ishikawa T., Nishino H., Furukawa H., *Cancer Letters*, **152**, 187–192 (2000).
- 163) Iwase Y., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., Kawaii S., Yano M., Mou X. Y., Takayasu J., Tokuda H., Nishino H., *Cancer Letters*, **154**, 101–105 (2000).
- 164) Iwase Y., Takemura Y., Ju-ichi M., Yano M., Ito C., Furukawa H., Mukainaka T., Kuchide Y., Tokuda H., Nishino H., *Cancer Letters*, **163**, 7–9 (2001).
- 165) Murakami A., Kuwahara S., Takahashi Y., Ito C., Furukawa H., Ju-ichi M., Koshimizu K., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 194–197 (2001).
- 166) Iwase Y., Takemura Y., Ju-ichi M., Mukainaka T., Ichiishi E., Ito C., Furukawa H., Yano M., Tokuda H., Nishino H., *Cancer Letters*, **173**, 105–109 (2001).
- 167) Itoigawa M., Ito C., Ju-ichi M., Nobukuni T., Ichiishi E., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Cancer Letters*, **176**, 25–29 (2002).
- 168) Ito C., Itoigawa M., Kojima N., Tokuda H., Hirata T., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **67**, 1125–1130 (2004).
- 169) Ito C., Itoigawa M., Furukawa H., Ichiishi E., Mukainaka T., Okuda M., Ogawa M., Tokuda H., Nishino H., *Cancer Letters*, **142**, 49–54 (1999).
- 170) Itoigawa M., Ito C., Tokuda H., Enjo F., Nishino H., Furukawa H., *Cancer Letters*, **214**, 165–169 (2004).
- 171) Itoigawa M., Ito C., Wu T.-S., Enjo F., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Cancer Letters*, **193**, 133–138 (2003).
- 172) Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., Tokuda H., *Planta Medica*, **61**, 366–367 (1995).
- 173) Ito C., Itoigawa M., Mishina Y., Tomiyasu H., Litaudon M., Cosson J. P., Mukainaka T., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **64**, 147–150 (2001).
- 174) Ito C., Itoigawa M., Ogawa M., Mou X. Y., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Planta Medica*, **67**, 166–168 (2001).
- 175) Ito C., Itoigawa M., Tokuda H., Kuchide M., Nishino H., Furukawa H., *Planta Medica*, **67**, 473–475 (2001).
- 176) Itoigawa M., Ito C., Tan H. T.-W., Okuda M., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Cancer Letters*, **174**, 135–139 (2001).
- 177) Ito C., Itoigawa M., Miyamoto Y., Onoda S., Rao K. S., Mukainaka T., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **66**, 206–209 (2003).
- 178) Ito C., Itoigawa M., Kanematsu T., Ruan-grungsi N., Higashihara H., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **66**, 1574–1577 (2003).
- 179) Ito C., Itoigawa M., Kojima N., Tan H. T.-W., Takayasu J., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Planta Medica*, **70**, 8–11 (2004).
- 180) Ito C., Itoigawa M., Kanematsu T., Imamura Y., Tokuda H., Nishino H., Furukawa H., *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 902–909 (2007).
- 181) Kawaii S., Tomono Y., Katase E., Ogawa K., Yano M., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *Leukemia Research*, **23**, 263–269 (1999).
- 182) Kawaii S., Tomono Y., Katase E., Ogawa K., Yano M., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **62**, 587–589 (1999).
- 183) Itoigawa M., Kashiwada Y., Ito C., Furukawa H., Tachibana Y., Bastow K. F., Lee K.-H., *J. Nat. Prod.*, **63**, 893–897 (2000).
- 184) Ito C., Itoigawa M., Nakao K., Murata T., Tsuboi M., Kaneda N., Furukawa H., *Phytomedicine*, **13**, 359–365 (2006).

-
- 185) Ito C., Murata T., Itoigawa M., Nakao K., Kumagai M., Kaneda N., Furukawa H., *Planta Medica*, **72**, 424–429 (2006).
- 186) Ito C., Murata T., Itoigawa M., Nakao K., Kaneda N., Furukawa H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **58**, 975–980 (2006).
- 187) Murata T., Itoigawa M., Ito C., Nakao K., Tsuboi M., Kaneda N., Furukawa H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **60**, 385–389 (2008).
- 188) Ito C., Itoigawa M., Furukawa A., Hirano T., Murata T., Kaneda N., Hisada Y., Okuda K., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **67**, 1800–1803 (2004).