

## フタバガキ科植物に含有するオリゴスチルベノイドの構造と生物活性

伊藤 哲朗

## Structures of Oligostilbenoids in Dipterocarpaceae Plants and Their Biological Activities

Tetsuro ITO

Department of Bioactive Molecules, Laboratory of Pharmacognosy, Gifu Pharmaceutical University,  
1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan

(Received June 14, 2010)

Stilbenoids such as resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) have drawn much attention due to the diversity of structures and biological activities. These compounds are typically found as oligomers in a few plant families, such as Dipterocarpaceae, Vitaceae, Leguminosae, Cyperaceae, and Gnetaceae. The rich structural variation and multifunctional bioactivity make stilbenoid oligomers interesting targets for detailed phytochemical investigations. The oligomeric stilbenoids in Dipterocarpaceae plants have been my main focus of extensive structural investigation for the past decade. The tetramers of a resveratrol such as (–)-hopeaphenol, vaticanol B, and vaticanol C are widespread and present in large quantities in Dipterocarpaceae plants. These are of special interest due to the large number of stereoisomers resulting from many asymmetric carbons and the various frameworks when a resveratrol is homogeneously oligomerized. The structural variations in *Vatica*, *Vateria*, *Upuna*, *Cotylelobium*, *Dipterocarpus*, *Shorea*, and *Hopea* genera have been examined and about 120 new resveratrol oligomers isolated to date. A detailed structural determination based on comprehensive spectral study has solved the difficulties in elucidation caused by the complicated stereochemistry that comprises diastereomers, epimers, enantiomers, and rotamers. The isolates bear a structural variation of fused cyclic frameworks including heterocyclic and bicyclo ring systems, and have been developed as a chemical library for drug discovery and chemical biology probes for the first time.

**Key words**—oligostilbenoid; Dipterocarpaceae; biological activity; resveratrol; polyphenol; stereochemistry

## 1. 序文

近年、ポリフェノールを豊富に含有する食材成分の解析進展と、生化学研究の発展による各種スクリーニング系の開発に伴い、医薬品を始めとする生物活性分子のみならず、多様なポリフェノールの分子作用機序が解明されてきた。ポリフェノールの中でも、スチルベノイドの研究は近年著しく進展しており、抗腫瘍、抗炎症、抗ウイルス作用など、構造の違いによる多彩な生物活性が明らかにされつつある。われわれは、ポリフェノールに代表される緩和な生理活性を有する植物由来の低分子が、健康保持と疾病予防に関与すると考え、植物素材の探索と成分研究に取り組んできた。本総説では、フタバガキ

科植物由来オリゴスチルベノイドの構造多様性と生物活性について記述する。

## 2. 標的としてのオリゴスチルベノイド

ポリフェノールは、多様な骨格、官能基、置換様式及び重合度（様式）から生ずる構造多様性と、多様な生物活性に特徴づけられる二次代謝産物であり、基本骨格からフラボノイド、スチルベノイド、キサントン類、タンニン類等に分類される。その1種であるスチルベノイドは、 $C_6-C_2-C_6$ 骨格を持ち、植物界ではフタバガキ科、ブドウ科、マメ科、カヤツリグサ科、グネツム科植物等の特定の科に局在する。スチルベノイドはモノマー体（スチルベンモノマー）、その酸化的重合体であるオリゴマー体（オリゴスチルベノイド）として存在する。<sup>1,2)</sup>モノマー体のうち resveratrol (Res: 3,5,4'-trihydroxystilbene) はファイトアレキシンの1種であり、ブドウ科植物が紫外線暴露による組織の損傷、細菌感染等、外敵に応答して生合成し蓄積する化合物とし

岐阜薬科大学薬学科機能分子学大講座生薬学研究室  
(〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4)

e-mail: teito@gifu-pu.ac.jp

本総説は、平成21年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

て知られる。<sup>3,4)</sup> Res は 1997 年 Jang らにより化学的がん予防効果の報告とともにフレンチパラドックスとの関連性が議論されることを皮切りに、標準品の存在と食習慣に根付いた化合物であることを追い風に受け、豊富な題材に支えられた多面的な生体機能分子として研究が行われてきた。<sup>5)</sup> その結果 Res の持つ多様な生物活性が科学的根拠に基づき解明され続け、Res は生命科学分野の研究において鍵分子として認知されるとともに、2010 年 9 月にはデンマーク・コペンハーゲンにてその情報集約と研究展望の議論を主旨とした 1st International Conference of Resveratrol and Health が開催される運びとなった。植物由来スチルベンモノマーは多数知られており、置換基と置換様式の違いが構造多様性に反映されている。この中でオリゴマー化に寄与するブロッキングユニット (BU) は、Res のほか piceatannol, isorhapontigenin, oxyresveratrol 等限定されるにもかかわらず、オリゴスチルベノイドはスチルベノイドの構造多様性を担っている。<sup>2)</sup> 1990 年代末から、Res を BU とするオリゴマー体 (ResOligo) の構造解析研究の進展に伴い、ある種の ResOligo の生物活性が徐々に明らかにされてきた。ResOligo は当初の研究スケールを考慮すると、潜在的な生物活性多様性を具備するヒット率の高い化合物群と推察されたが、生命科学の基盤である化合物ライブラリーの不在により網羅的な生物活性探索研究は行われなかった。われわれは時を同じくして Res をリード化合物とした構造活性相関研究の観点から、ResOligo からなる化合物ライブラリーは創薬研究基盤になると考え、ResOligo 含有素材であるフタバガキ科植物の成分研究に注力してきた。

### 3. フタバガキ科植物に含有するオリゴスチルベノイドの構造とスペクトル特性

フタバガキ科植物由来オリゴスチルベノイドに関する前世紀の研究は 1960 年代の Coggon らによる *Hopea* 属, *Balanocarpus* 属植物由来 Res tetramer (hopeaphenol) の構造解析研究が劈頭であり、<sup>6)</sup> 1980 年代初頭には Sotheeswaran らにより *Stemonoporus* 属, *Vatica* 属, *Vateria* 属, *Shorea* 属植物由来 ResOligo の構造解析研究が行われた。<sup>7-9)</sup> その結果、本科植物は Res dimer-tetramer を主とする ResOligo を高含有することが示されるとともに、植物由来 ResOligo の構造多様性について部分像が

総説された。

フタバガキ科植物は Dipterocarpoideae, Monotoideae, Pakarimoideae の 3 亜科からなり、それぞれアジアの熱帯から亜熱帯、アフリカ、南米に分布する。<sup>10)</sup> われわれは、インド、マレーシア及びインドネシア産の Dipterocarpoideae に焦点を当てて素材収集を行い、入手した 2 連 (Dipterocarpeae 及び Shoreae) 7 属 [*Vatica* 属,<sup>11-16)</sup> *Vateria* 属,<sup>17-20)</sup> *Upuna* 属,<sup>21-27)</sup> *Cotylelobium* 属,<sup>28-30)</sup> *Dipterocarpus* 属,<sup>31,32)</sup> *Shorea* 属<sup>33-38)</sup> 及び *Hopea* 属<sup>39,40)</sup>] 11 種について成分研究を行った。その結果約 120 種の新規スチルベノイドを分離し、それらの構造を明らかにするとともに、NMR 等のスペクトル特性を報告してきた。以下に、成分の特徴、構造多様性及び NMR スペクトル特性について具体例を列挙しながら述べる。

**3-1. 骨格多様性** Res の縮合により形成される骨格は、dihydrobenzofuran 環, bicyclo 環等多岐にわたる。これらは、位置選択的に芳香環と縮合した多環性の骨格を形成している。われわれは、oxabicyclo [3.3.2] octadiene 骨格, bicyclo [3.2.3] decatriene 骨格等の新規骨格を始めとする骨格多様性を本科由来 ResOligo に見出した (Fig. 1)。

**3-2. 重合度多様性** 筆者らは、本科植物が Res dimer-tetramer に加えて、Res pentamer-octamer (高重合 ResOligo) を含有することを見出した。vateriaphenol A は植物界で最も重合度の高い ResOligo (Res octamer) であり、複雑な NMR スペクトルを示す。<sup>17,18)</sup> 筆者らは、*Vatica* 属, *Vateria* 属, *Upuna* 属, *Cotylelobium* 属 (Dipterocarpeae) より 9 種の高重合 ResOligo の単離・構造決定に至っており、重合度多様性 (dimer-octamer) がフタバガキ科植物に含有する ResOligo の特徴であると考えている (Fig. 2)。<sup>13,15-18,21,23,28)</sup> このように高重合したスチルベノイドの存在は非常に稀であり、これまでにマメ科植物から davidiol D (Res pentamer),<sup>41)</sup>



伊藤哲朗

岐阜薬科大学機能分子学大講座生薬学研究室・助教。1973 年生まれ。岐阜薬科大学卒業、松浦薬業株式会社勤務を経て岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。2002 年 4 月より岐阜県保健環境研究所主任研究員、2007 年 4 月より現職。研究領域は生薬学、天然物化学。

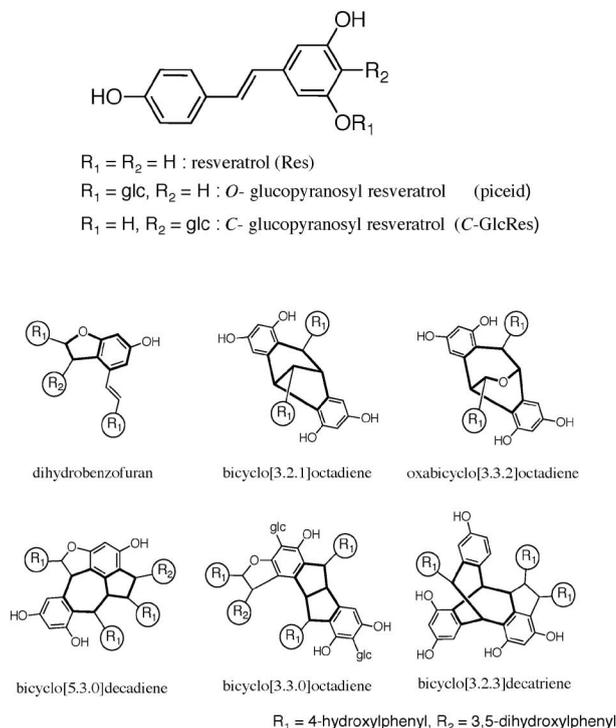
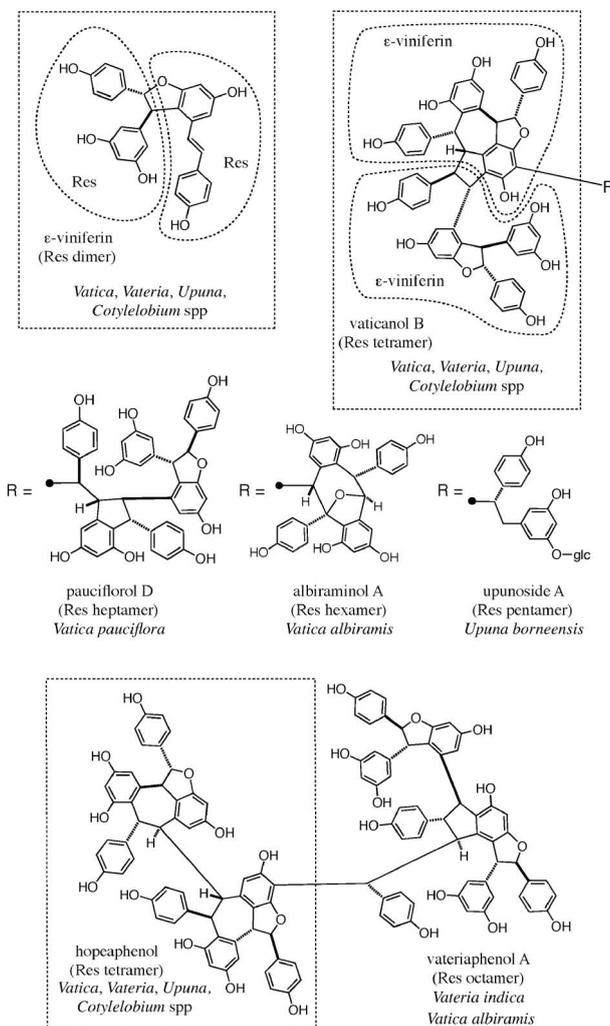


Fig. 1. Skeletal Variations of ResOligo in Dipterocarpaceae

ブドウ科植物から amurensin E (Res pentamer)<sup>42)</sup> 及び chunganenol (Res hexamer)<sup>43)</sup> 等数える程しか単離されていない。

**3-3. ブロッキングユニット** ResOligo は Res とともに BU として種々の ResOligo に認められる。Sotheeswaran らの総説では *trans*-2-aryl-2,3-dihydrobenzofuran 環の有無でオリグスチルベノイドを 2 グループ (グループ A, B) に分類しているとともに、それを含む  $\epsilon$ -viniferin (Res dimer) がグループ A の生合成上流に位置して、BU を担っていると解説された。<sup>1)</sup> 現在までに単離されたすべての ResOligo を概観してもこのグループ分けが至当である。すなわち、Fig. 2 に示す通り 2 個の *trans*-2-aryl-2,3-dihydrobenzofuran 環を持つ vaticanol B<sup>11)</sup> (Res tetramer) にみられる BU として 2 個の  $\epsilon$ -viniferin<sup>3)</sup> 由来骨格が認められる。筆者らは、生合成経路のさらに下流に位置すると考えられる高重合 ResOligo が同一個体に主成分として含有する Res trimer 及び tetramer を BU とすることを見出した。例えば upunoside A (Res pentamer),<sup>23)</sup> albiraminol A (Res hexamer),<sup>16)</sup> 及び pauciflorol D (Res heptamer)<sup>15)</sup> は vaticanol B を、vateriaphenol A (Res octamer) は hopeaphenol (Res tetramer)<sup>6)</sup> を

Fig. 2. Various Condensed Degrees of Res in Dipterocarpaceae (Dimer to Octamer) and Blocking Units ( $\epsilon$ -Viniferin, Vaticanol B, Hopeaphenol) in ResOligo

BU とする。

**3-4. 配糖化** 本科植物は ResOligo をアグリコンとした *O*-配糖体と *C*-配糖体を含む。前者は、Res をアグリコンとする *O*-glucopyranosyl resveratrol (piceid) を BU とし、後者は、*C*-glucopyranosyl resveratrol (*C*-GlcRes) を BU とする。われわれは、*Vatica* 属を始めとする Dipterocarpaceae よりアグリコンが Res dimer-pentamer である *O*-配糖体をモノグルコシドとして多数単離するとともに、<sup>12-14,16,18,23,29)</sup> *Shorea* 属より Res dimer-trimer をアグリコンとする *C*-配糖体をモノグルコシド及びジグルコシドとして明らかにした。<sup>34,35,38)</sup> 植物界全体を概観すると、ResOligo の *O*-配糖体は数十例報告されているが、筆者らが報告した *C*-配糖体は本科 *Shorea* 属植物に特異的に含有する化合物群であ

る。本知見は、植物化学成分による分類に役立つものと考えられる。

**3-5. 立体異性体** Res の酸化的重合に伴う C<sub>2</sub> 骨格の不斉化により、理論上 ResOligo の立体異性体は重合度に伴って級数的に増加する。事実、多くの立体異性体が存在し、ResOligo の構造多様性に反映している。以下に述べる ResOligo のジアステレオマー、エピマー、エナンチオマー、ロータマーからも立体異性体の多様性が理解される。これらの区別は、差 NOE 実験等で得られた情報及び <sup>1</sup>H NMR スペクトルにおけるカップリング定数と dihedral angle の厳密な考察を要する。次に述べる通り、ある種の ResOligo は立体構造に基因する芳香環の異方性効果や炭素-炭素結合の回転障害による特異な NMR スペクトル特性を示し、その解明は ResOligo の構造解析に不可欠である。

筆者らが Res dimer-tetramer から見出した立体異性体の代表格はジアステレオマー、エピマーである (Fig. 3)。例えば 6 個の不斉炭素を持つ vaticanol A (Res trimer)<sup>11)</sup> のジアステレオマー体は 3 種 (vaticanol E,<sup>12)</sup> pauciflorol A, B<sup>14)</sup>), 8 個の不斉炭素を持つ (-)-hopeaphenol (Res tetramer) のジアステレオマー体は 4 種 ((+)-isohopeaphenol,<sup>19)</sup> pauciflorol C,<sup>14)</sup> vateriaphenol B,<sup>18)</sup> C<sup>19)</sup>) 単離され、これらのうち vaticanol A と pauciflorol B, vateriaphenol C と pauciflorol C は互いにエピマーであることが判明した。また、vaticanol C<sup>11)</sup> (Res tetramer) のエピマー体は 2 種 (isovaticanol C,<sup>14)</sup> vaticanol F<sup>12)</sup>) 単離された。われわれは構造決定に加え、NMR シグナルの挙動をジアステレオマー、エピマー間で比較し、スペクトル特性を明示してき

た。例えば、vaticanol A, E, pauciflorol A, B は bicyclo[5.3.0]decadiene 環のメチンプロトンが異なるカップリング様式を示す。また互いに C-7a 位のエピマーである vaticanol C, isovaticanol C は、各々の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルを比較するとき、A<sub>1</sub> 環由来芳香族プロトン (H-2a, H-3a, H-5a, H-6a) の差異は明瞭である。一般に 4-hydroxyphenyl 基の 2 位と 6 位、3 位と 5 位に帰属されるシグナルは <sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C NMR スペクトルにおいて等価に観察されるが、isovaticanol C では非等価に観察される。このことは、周辺環境の立体障害による A<sub>1</sub> 環の回転束縛で説明される。また、isovaticanol C の H-2a ( $\delta$  5.85) は vaticanol C のそれと比較して、極端な高磁場シフトを示す。このことは、分子内の芳香環 (A<sub>2</sub> 環) による異方性効果によると結論づけられるとともに、立体配置決定の根拠となった (Fig. 4)。

*Shorea uliginosa* から単離された uliginoside A,<sup>38)</sup> hemsleyanol B<sup>34)</sup> はともに C-GlcRes を BU とする Res dimer であり、アグリコン ( $\epsilon$ -viniferin) は互いにエナンチオマーである。両者のアグリコン部の絶対構造は CD スペクトルを絶対構造が明らかでない (-)- $\epsilon$ -viniferin のそれと比較することにより決定された。本科植物由来 ResOligo は同一個体にアグリコンとして互いにエナンチオマーの含有は報告されていないことから、*S. uliginosa* を始めとする同属植物は C-GlcRes を BU とした ResOligo の重合過程で独自の生合成経路を持つと推測される。また、uliginoside A, hemsleyanol B が BU として ResOligo の生合成に関与すると推測されることから、同属植物に含有する C-GlcRes を BU とする ResOligo のアグリコンは、本科の中でも特に多様なジアステレ

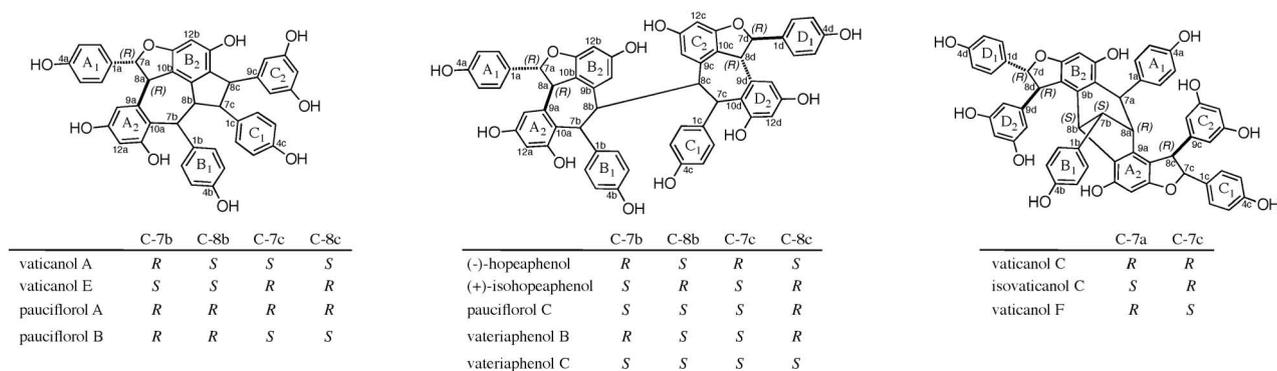


Fig. 3. Diastereomers and Epimers in ResOligo (Trimers and Tetramers)

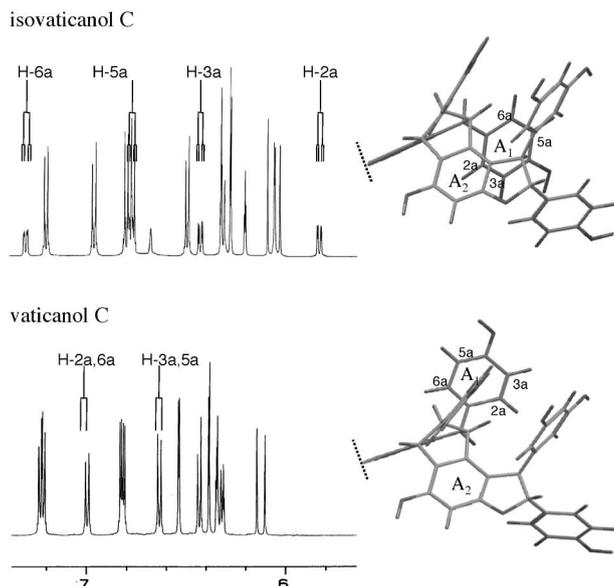


Fig. 4.  $^1\text{H-NMR}$  Spectra (300 MHz, acetone- $d_6$ ) and Stereostuctures of Epimeric Res Tetramers (Vaticanol C, Isovaticanol C)

オマー，エナンチオマーからなるとともに，その構造決定では (-)- $\epsilon$ -viniferin を BU とする絶対構造の推察は不可である。同属から単離された C-GlcRes を BU とする ResOligo はわずか 10 例<sup>34,35,38,44,45</sup> (うち 8 例は筆者らによる *S. hemsleyana*, *S. uliginosa* 由来成分) であることから，その多様性解明のため，今後同属植物のさらなる成分研究が望まれる。

*S. uliginosa*, *S. hemsleyana* 及び *Vateria indica* より得た shoreaketone (Res tetramer)<sup>37</sup> は，不斉軸を持つスチルペノイドの初例であり，溶液中で交換される 2 種の安定な conformer (a, b) を持つ (Fig. 5)。その特異な構造は，不斉軸 (C(8c)-C(9c)) を介して類をみないスピロ環を含む 7 環性ヘテロ環 (A) と 1 個の dihydrobenzofuran 環 (B) を部分構造とした 10 個の不斉炭素を持つ。その相対構造は，NMR のデータ解析と化学的変換により得られた生成物の構造決定により明らかにされた。

B で示される部分構造は，vaticanol B, hemsleyanol C,<sup>35</sup> cotylelophenol C<sup>29</sup>) 等多くの Res tetramer にみられるが，これらは回転異性を示さない。不斉軸の発生要因は不明であるが，隣接官能基の立体障壁，CH/ $\pi$  相互作用等の関与が考えられる。

このように，われわれは ResOligo の構造解析を通して，分子骨格の相対立体構造及びコンフォーメーションに特徴的な NMR 特性 (カップリング様

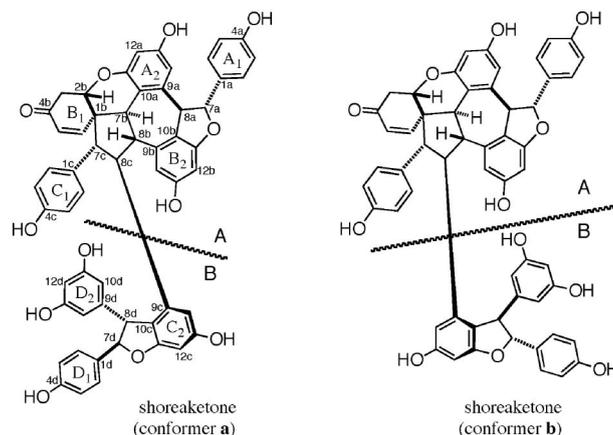


Fig. 5. Two Conformers (a, b) of a Rotational Isomeric Res Tetramer (Shoreaketone)

Two heterocyclic units (A, B) are connected through chiral axis (C(7c)-C(8c)). The complex stereochemistry is due to their skeleton, ten asymmetric carbons, and the axis.

式，異方性効果)，立体障害による芳香環の回転束縛を明示した。多くの ResOligo は結晶性が悪く，単結晶を得難いことから，X 線結晶解析による構造解析は困難である。われわれの構築した ResOligo の NMR スペクトルデータベースは，未知 ResOligo の構造解明ツールとして利用価値が高いと考えられる。

#### 4. オリゴスチルペノイドの生物活性

Res とともに ResOligo は生物活性検索ツールとして注目されている。しかし化合物ライブラリーが不十分であり，ResOligo の生物活性に関する報告は，フラボノイドに代表される他のポリフェノールと比較して少なく，ResOligo の抗 HIV 活性，細胞毒性などが報告されてきたもののすべての研究は断片的である。<sup>46,47</sup> 化合物ライブラリーの不在は構造解析研究の遅れによるものであった。事実，他研究機関による近年 5 年間 (2005-2010 年) の同系誘導体の新規化合物としての報告は十数例である。

筆者らはフタバガキ科植物より構築した ResOligo ライブラリーの生物活性スクリーニングを行い，抗腫瘍活性 (vaticanol C 等)，<sup>48-50</sup> 抗菌活性 [hemsleyanol D (Res tetramer) 等]，<sup>51</sup> 抗小胞体ストレス作用 (vaticanol B)，<sup>52</sup> 核内受容体 PPAR $\alpha$  及び  $\beta/\gamma$  の活性化作用 (vaticanol C)，<sup>53</sup> 等を示す ResOligo を見出し，構造多様性ととも生物活性の多様性を示した。vaticanol C の抗腫瘍効果はアポトーシス誘起によることが判明するとともに分

子作用機序の解明に至っており、現在他の活性化化合物も作用機序の解明とともにリード創出に向けて研究が進められている。

### 5. おわりに

以上述べてきたフタバガキ科植物より、これまで約 120 種の新規化合物を単離し、各種生物活性を明らかにした。現在さらに成分研究を継続するとともに、活性化化合物と炭素骨格が等価な誘導体に焦点を当て、さらに強力な活性化化合物を探索している。本科植物の材は有用な建築材料であり、加工に伴うおが屑、樹皮、枝、葉部の大部分が廃棄物となることから、本研究はその有効活用と素材供給の持続性を両立できるものと考えている。事実、上記活性化化合物は、得られる ResOligo のうち多量供給可能な材に含有する主成分で占められる Res tetramer (vaticanol B, C, (-)-hopeaphenol) が主役を担っており、持続的なシーズの供給対策にマッチする題材と考えられる。今後、化合物ライブラリーをさらに充実させつつ上記知見を統合し、幅広い標的研究を通して ResOligo の多面的な機能性解明に取り組み、生活習慣病予防、創薬、及び生命科学研究におけるケミカルバイオロジープローブ創製へと発展させたい。

**謝辞** 本研究の中心をなす岐阜薬科大学薬学部における研究は、生薬学研究室教授飯沼宗和先生を始め多くの方々、特に、共同研究者の同准教授大山雅義先生、薬用資源学研究室教授田中稔幸先生からご指導を得て遂行することができました。心より感謝を申し上げます。また、財団法人微生物化学研究会微生物化学研究センターの高橋良和博士、澤 竜一博士には、多くの NMR や Mass スペクトル等の試料を測定頂き、また、ときに有益な討論やご助言を頂きました。厚く御礼申し上げます。

### REFERENCES

- 1) Sotheeswaran S., Pasupathy V., *Phytochemistry*, **32**, 1083–1092 (1993).
- 2) Gorham J., Tori M., Asakawa Y., “The Biochemistry of the Stilbenoids,” Chapman & Hall, London, 1995.
- 3) Langcake P., Pryce R. J., *Phytochemistry*, **16**, 1193–1196 (1977).
- 4) Langcake P., Pryce R. J., *Experientia*, **33**,

151–152 (1977).

- 5) Jang M., Cai L., Udeani G. O., Slowing K. V., Thomas C. F., Beecher C. W., Fong H. H., Farnsworth N. R., Kinghorn A. D., Mehta R. G., Moon R. C., Pezzuto J. M., *Science*, **275**, 218–220 (1997).
- 6) Coggon P., Janes N. F., King F. E., King T. J., Molyneux R. J., Morgan J. W. W., Sellars K., *J. Chem. Soc.*, 406–409 (1965).
- 7) Samaraweera U., Sotheeswaran S., Sultanbawa M. U. S., *Phytochemistry*, **21**, 2585–2587 (1982).
- 8) Sotheeswaran S., Sultanbawa M. U. S., Surendrakumar S., Bladon P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 699–702 (1983).
- 9) Sotheeswaran S., Sultanbawa M. U. S., Surendrakumar S., Balasubramaniam S., Bladon P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 159–162 (1985).
- 10) Dayanandan S., Ashton P. S., Williams S. M., Primack R. B., *Am. J. Bot.*, **86**, 1182–1190 (1999).
- 11) Tanaka T., Ito T., Nakaya K., Iinuma M., Riswan S., *Phytochemistry*, **54**, 63–69 (2000).
- 12) Ito T., Tanaka T., Ido Y., Nakaya K., Iinuma M., Takahashi Y., Naganawa H., Riswan S., *Heterocycles*, **55**, 557–567 (2001).
- 13) Ito T., Tanaka T., Nakaya K., Iinuma M., Takahashi Y., Naganawa H., Ohshima M., Nakanishi Y., Bastow K. F., Lee K. H., *Tetrahedron*, **57**, 7309–7321 (2001).
- 14) Ito T., Tanaka T., Iinuma M., Iliya I., Nakaya K., Ali Z., Takahashi Y., Sawa R., Shirataki Y., Murata J., *Tetrahedron*, **59**, 5347–5363 (2003).
- 15) Ito T., Tanaka T., Iinuma M., Nakaya K., Takahashi Y., Sawa R., Murata J., Darnaedi D., *J. Nat. Prod.*, **67**, 932–937 (2004).
- 16) Abe N., Ito T., Oyama M., Sawa R., Takahashi Y., Iinuma M., 51st Symposium on the Chemistry of Natural Products, Symposium Papers, Nagoya, October 2009, pp. 551–556.
- 17) Ito T., Tanaka T., Nakaya K., Iinuma M., Takahashi Y., Naganawa H., Ohshima M., Nakanishi Y., Bastow K. F., Lee K. H., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5909–5912 (2001).
- 18) Ito T., Tanaka T., Iinuma M., Nakaya K., Takahashi Y., Sawa R., Naganawa H., Chelladurai V., *Tetrahedron*, **59**, 1255–1264

- (2003).
- 19) Ito T., Abe N., Oyama M., Iinuma M., *Helv. Chim. Acta*, **91**, 1989–1998 (2008).
  - 20) Ito T., Abe N., Masuda Y., Nasu M., Oyama M., Sawa R., Takahashi Y., Iinuma M., *Helv. Chim. Acta*, **92**, 195–208 (2009).
  - 21) Ito T., Tanaka T., Ali Z., Akao Y., Nozawa Y., Takahashi Y., Sawa R., Nakaya K., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Heterocycles*, **63**, 129–136 (2004).
  - 22) Ito T., Ali Z., Furusawa M., Iliya I., Tanaka T., Nakaya K., Murata J., Darnaedi D., Oyama M., Iinuma M., *Chem. Biodivers.*, **2**, 1673–1684 (2005).
  - 23) Ito T., Ali Z., Iliya I., Furusawa M., Tanaka T., Nakaya K., Takahashi Y., Sawa R., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Helv. Chim. Acta*, **88**, 23–34 (2005).
  - 24) Ito T., Furusawa M., Tanaka T., Ali Z., Iliya I., Nakaya K., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 219–224 (2005).
  - 25) Ito T., Iliya I., Tanaka T., Nakaya K., Akao Y., Nozawa Y., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Heterocycles*, **65**, 173–179 (2005).
  - 26) Ito T., Abe N., Ali Z., Oyama M., Tanaka T., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1535–1539 (2007).
  - 27) Ito T., Abe N., Ali Z., Oyama M., Tanaka T., Sawa R., Takahashi Y., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 516–519 (2009).
  - 28) Ito T., Ali Z., Furusawa M., Iliya I., Tanaka T., Nakaya K., Murata J., Darnaedi D., Oyama M., Iinuma M., *Chem. Biodivers.*, **2**, 1200–1216 (2005).
  - 29) Ito T., Ali Z., Furusawa M., Iliya I., Tanaka T., Nakaya K., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 363–367 (2006).
  - 30) Ito T., Ali Z., Tanaka T., Nakaya K., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Heterocycles*, **68**, 1617–1630 (2006).
  - 31) Ito T., Tanaka T., Iinuma M., Nakaya K., Takahashi Y., Sawa R., Murata J., Darnaedi D., *Helv. Chim. Acta*, **87**, 479–495 (2004).
  - 32) Ito T., Abe N., Oyama M., Tanaka T., Murata J., Darnaedi D., Iinuma M., *Helv. Chim. Acta*, **92**, 1203–1216 (2009).
  - 33) Ito T., Tanaka T., Ido Y., Nakaya K., Iinuma M., Riswan S., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1001–1005 (2000).
  - 34) Ito T., Tanaka T., Ido Y., Nakaya K., Iinuma M., Riswan S., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1959–1963 (2000).
  - 35) Tanaka T., Ito T., Nakaya K., Iinuma M., Takahashi Y., Naganawa H., Riswan S., *Heterocycles*, **55**, 729–740 (2001).
  - 36) Ito T., Tanaka T., Iinuma M., Nakaya K., Takahashi Y., Nakamura H., Naganawa H., Riswan S., *Helv. Chim. Acta*, **86**, 3394–3401 (2003).
  - 37) Ito T., Furusawa M., Iliya I., Tanaka T., Nakaya K., Sawa R., Kubota Y., Takahashi Y., Riswan S., Iinuma M., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3111–3114 (2005).
  - 38) Ito T., Abe N., Oyama M., Iinuma M., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 2516–2520 (2009).
  - 39) Tanaka T., Ito T., Ido Y., Son T. K., Nakaya K., Iinuma M., Ohyama M., Chelladurai V., *Phytochemistry*, **53**, 1015–1019 (2000).
  - 40) Tanaka T., Ito T., Ido Y., Nakaya K., Iinuma M., Chelladurai V., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 785–787 (2001).
  - 41) Ohyama M., Ichise M., Tanaka T., Iinuma M., Burandt C. L., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5155–5158 (1996).
  - 42) Huang K. S., Lin M., Yu L. N., Kong M., *Tetrahedron*, **56**, 1321–1329 (2000).
  - 43) He S., Jiang L., Wu B., Li C., Pan Y., *J. Org. Chem.*, **74**, 7966–7969 (2009).
  - 44) Aminah N. S., Achmad S. A., Aimi N., Ghisalberti E. L., Hakim E. H., Kitajima M., Syah Y. M., Takayama H., *Fitoterapia*, **73**, 501–507 (2002).
  - 45) Saroyobudiono H., Juliawaty L. D., Syah Y. M., Achmad S. A., Hakim E. H., Latip J., Said I. M., *J. Nat. Med.*, **62**, 195–198 (2008).
  - 46) Dai J. R., Hallock Y. F., Cardellina J. H., 2nd, Boyd M. R., *J. Nat. Prod.*, **61**, 351–353 (1998).
  - 47) Zhang H. J., Tan G. T., Hoang V. D., Hung N. V., Cuong N. M., Soejarto D. D., Pezzuto J. M., Fong H. H., *J. Nat. Prod.*, **66**, 263–268 (2003).
  - 48) Ito T., Akao Y., Tanaka T., Iinuma M., Nozawa Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 147–148 (2002).

- 
- 49) Ito T., Akao Y., Yi H., Ohguchi K., Matsumoto K., Tanaka T., Iinuma M., Nozawa Y., *Carcinogenesis*, **24**, 1489–1497 (2003).
- 50) Ohguchi K., Akao Y., Matsumoto K., Tanaka T., Ito T., Iinuma M., Nozawa Y., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 353–356 (2005).
- 51) Nitta T., Arai T., Takamatsu H., Inatomi Y., Murata H., Iinuma M., Tanaka T., Ito T., Asai F., Iliya I., Nakanishi T., Watabe K., *J. Health Sci.*, **48**, 273–276 (2002).
- 52) Tabata Y., Takano K., Ito T., Iinuma M., Yoshimoto T., Miura H., Kitao Y., Ogawa S., Hori O., *Am. J. Physiol.*, **293**, C411–C418 (2007).
- 53) Tsukamoto T., Nakata R., Tamura E., Kosuge Y., Kariya A., Katsukawa M., Mishima S., Ito T., Iinuma M., Akao Y., Nozawa Y., Arai Y., Namura S., Inoue H., *Nutr. Metab.*, **7**, doi:10.1186/1743-7075-7-46 (2010).