

ユリ科およびその近縁植物の化学成分と生理活性*

三 卷 祥 浩**

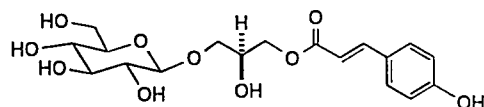
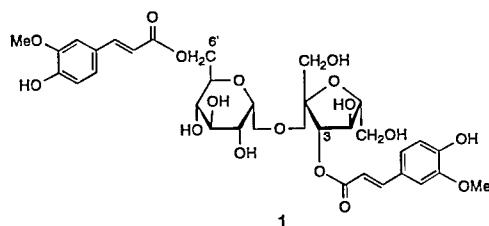
ユリ科 (Liliaceae) 植物は、世界の暖温帯から熱帯地方に分布し、現在約 240 属 4000 種が知られている。著者は約 10 年間にわたり、ユリ科さらに最近ではその近縁のリウゼツラン科 (Agavaceae) 植物の化学成分について系統的な研究を行い、多くの新規化合物の構造を明らかにする一方その生理活性についても検討し、酵素阻害物質、強心活性物質、抗腫瘍活性物質等を見い出してきた。本論では、この一連の研究で得られた新規化合物の中で特に構造的に興味深いもの、顕著な生理活性を示したものについて述べる。なお、ユリ科は単子葉植物のなかでも特にその分類体系が研究者によって見解が異なるグループのひとつであり、最近、ダールグレン (Dahlgren, 1985) やクロンキスト (Cronquist, 1988) らにより、従来のユリ科ならびにその近縁植物を含め新たな分類体系が提唱された。両者ともに、亜科として扱われていたサルトリイバラのグループを独立した科に分類する一方、クロンキストにおいてはユリ科を大きく定義し、そのなかに新エングラ (Engler, 1964) のヒガンバナ科やキンバイザサ科までを含めている。しかしながら、本研究により得られた結果をケモタキソノミー (chemotaxonomy) 的観点、特にステロイドサポニンの分布から考察してみると、新エングラの分類をよく支持しており、ここでは、その分類に従う。

【1】ユリ亜科 (Lilioideae) 植物の成分

1) ユリ属 (*Lilium*) 植物の成分

本研究は当初、生薬「百合」(ビャクゴウ、ユリ属植物の鱗片) の化学的品質評価の基礎資料を得ることを目的に、起源が明らかな原種のユリ鱗茎の詳細な成分検索であった。主として栽培品のユリ鱗茎 23 種の成分について検討し、ユリ属植物に共通な二次代謝産

物として、3,6'-di-*O*-feruloylsucrose (1) を、タケシマユリ (*Lilium hansonii*)、クルマユリ (*L. medeoloides*)、*L. candidum* 以外より、(2*S*)-1-*O*-*p*-coumaroyl-3-*O*-β-D-glucopyranosylglycerol (regaloside A) (2) あるいはその類縁物質 (regaloside B-K) を得た。¹⁾

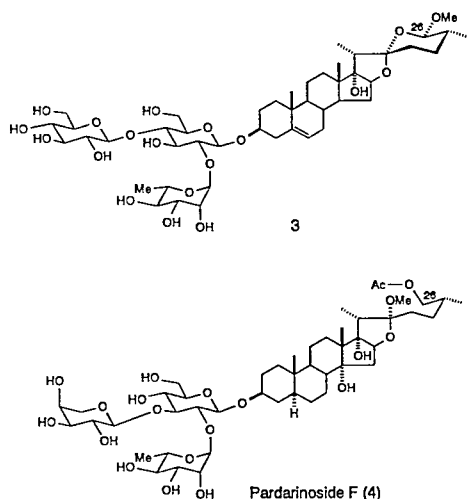


Regaloside A (2) PDE inhibition
IC₅₀ 24.7 × 10⁻⁵ M

次に、産地の異なる生薬「百合」市場品 3 種の成分を検討したところ、いずれも regaloside A もしくは regaloside D を含有しており、さらに、それらが cAMP phosphodiesterase (PDE) をテオフィリンと同程度の強度で阻害し、「百合」が呼吸器疾患の治療を目的として辛夷清肺湯や百合固金湯等の漢方製剤に配合されていることを考慮すると、regaloside 類は生薬「百合」の品質評価の際の指標成分として適当な化合物と考えられた。そこで、regaloside 類の紫外吸収に着目した生薬「百合」の確認試験法を確立した。本試験法は従来の方法に比べ簡便かつ特異性が高いことから、日本薬局方外生薬規格 1989 年改訂版に採用された。²⁾

百合の新確認試験法：本品の細切2.0 gにメタノール20 mLを加え、環流冷却器を付け、水浴上で30分間穏やかに煮沸し、冷後ろ過する。10 mLのメタノールで2回、残渣およびろ紙を洗い、先のろ液と洗液を合わせ、さらにメタノールを加え50 mLとし試料溶液とする。この試料溶液につき、日本薬局方一般試験法吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長310 nm付近に吸収の極大を示す。また、それに水酸化カリウム試液2滴を添加すると吸収の極大は360 nm付近に移動する。

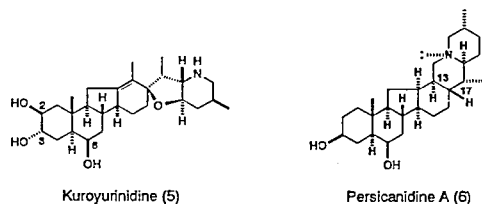
この研究の過程で、タケシマユリ,³⁾ *L. martagon*⁴⁾ 等より抗腫瘍活性を示す pyrroline 誘導体およびその配糖体や二量体、ホソバハカタユリ (*L. regale*)⁵⁾ よりメラニン産生抑制活性を示すフェノール性アミド誘導体,⁶⁾ *L. brownii* 等⁷⁾ より 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG) 基を有するステロイドサポニン、エゾスカシユリ (*L. dauricum*), *L. candidum* 等⁸⁾ より C-26 位に methoxyl 基を有するステロイドサポニン (3), *L. pardarinum*⁹⁾ より C-26 位に初めて D-glucose 以外の置換基 (acetyl 基) が結合した furostanol 型サポニン pardarinoside F (4) が単離された。



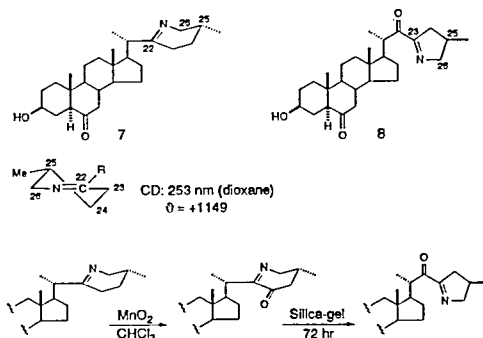
2) バイモ属 (*Fritillaria*) 植物の成分

バイモ属植物は、ユリ属植物と同様に無皮鱗茎を形成する。2種のバイモ属植物、クロユリ (*Fritillaria*

camtschatcensis) と *F. persica* に含有されているステロイドアルカロイドに着目して成分検索を行った。その結果、バイモ属植物に一般的に含まれているにもかかわらずクロユリには含有されていないと結論されていた C-nor-D-homo 型ステロイドアルカロイドがクロユリより初めて単離され, kuroyurinidine (5) と命名した。¹⁰⁾ 化合物5は、C-2, -3, -6 位に axial 水酸基を有する新規 jerveratrum 型ステロイドアルカロイドである。一方, *F. persica* より新規 cerveratrum 型ステロイドアルカロイド persicanidine A (6) が単離された。¹¹⁾ Cerveratrum 型アルカロイドは現在までに50種以上の報告があるが、6のように cis-quinolizidine (E/F cis) 骨格を有し、D, E 環が通常の trans 配置とは逆の配置、すなわち 13 α -H, 17 β -H であるものはこれが初めてである。



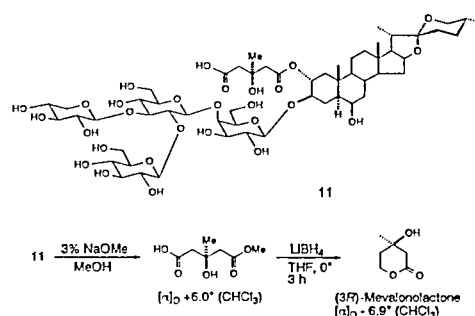
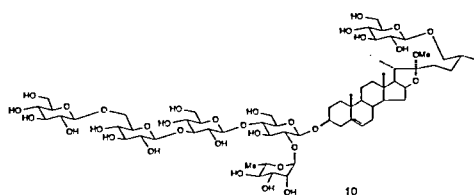
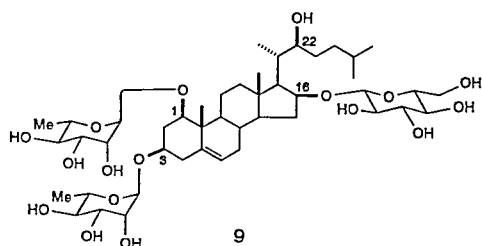
同じ *F. persica* より 22,26-imino 側鎖型ステロイドアルカロイド (7) と 23,26-imino 側鎖型ステロイドアルカロイド (8) が得られた。¹²⁾ 化合物7の C-25 位の配置は、CD スペクトルの 253 nm における正のコットン効果より 25*R* であることが明らかとなり、これを MnO₂ にて酸化後シリカゲル表面に吸着させたところ8を与えたことから、8の C-25 位も同じく *R* と決定した。



【2】ネギ亜科 (Allioideae) 植物の成分

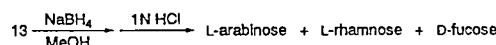
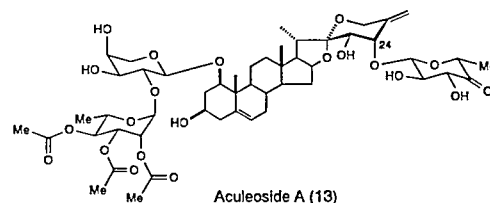
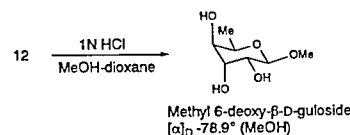
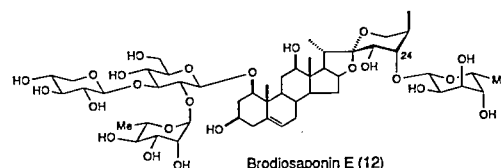
1) ネギ属 (*Allium*) 植物の成分

ネギ属植物の成分としては含硫化合物が広く知られているが、著者はステロイド配糖体成分に着目し、20種以上のネギ属植物鱗茎の成分を検討した。その結果、アグリコンの C-1, -3, -16, -22 位に酸素官能基を有するコレスタン配糖体 (9),¹³⁾ C-2 位に糖鎖が結合したステロイドサポニン,¹⁴⁾ 新規糖鎖構造を有するステロイドサポニン (10),¹⁵⁾ HMG 基がアグリコン (11)¹⁶⁾ あるいは糖鎖¹⁷⁾ に結合したステロイドサポニンが単離された。化合物 9 のようなコレスタントリスデスモシド (アグリコンの 3 カ所に糖が結合した配糖体) の高等植物からの単離例はこれが初めてである。化合物 10 は、アグリコンの C-3 位水酸基に結合した pentaglycoside が全く新規な糖鎖配列を有する furostanol 型サポニンである。C-26 位に結合した糖も含め、全部で 5 個の D-glucose と 1 個の L-rhamnose から構成されているため、糖鎖域のプロトンの重なりが著しく、通常のスเปクトル解析ではその構造決定は困難であったが、600 MHz (¹H-NMR) の測定装置を用い、pDQF COSY, pHSQC-TOCSY 等の測定技術を応用することでその全構造を明らかにした。化合物 11 の HMG 基の 3 位の絶対配置は、11 をアルカリメタノリシスして得た HMG の half-ester を LiBH₄ で還元したところ、(3R)-mevalonolactone を与えたことより 3S と決定した。



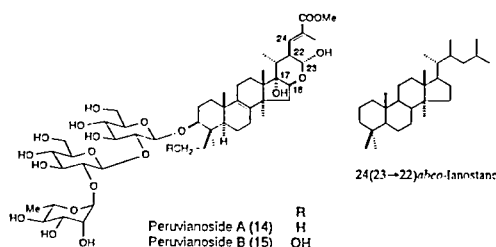
2) その他のネギ亜科植物の成分

その他のネギ亜科植物として、*Agapanthus inapertus*,¹⁸⁾ *A. africanus*, *Triteleia lactea*,¹⁹⁾ *T. laxa*, *Tulbaghia fragrans*, *Dichelostemma multiflorum*,²⁰⁾ *Ipheion uniflorum*,²¹⁾ *Brodiaea californica*²²⁾ の成分について検討した。*B. californica* から単離されたステロイドサポニン brodiosaponin E (12)^{23, 24)} は、アグリコンの C-24 位水酸基にサポニンの構成糖としては初めて 6-deoxy-D-gulose (D-antianose) を有するものであり、構造的に興味深い。化合物 12 と類似した化合物 aculeoside A (13)²⁵⁾ が、ナギイカダ (*Ruscus aculeatus*) より十数種の新規ステロイドサポニン²⁶⁾ とともに単離された。化合物 13 は、アグリコンの C-24 位水酸基に天然では極めて稀な 6-deoxy-D-glycero-L-threo-4-hexosulose が結合したものである。



【3】ツルボ亜科 (Schilloideae) 植物の成分

ツルボ亜科植物として, *Albuca nelsonii*, *Hyacinthus orientalis*, *Galtonia candicans*, *Camassia cusichii*,²⁶⁾ *Chionodoxa gigantea*,²⁶⁾ *C. luciliae*, *Eucomis bicolor*,²⁷⁾ *E. undulata*, *Scilla peruviana*,²⁸⁾ *S. natalensis*, *Muscari paradoxum*, *Ornithogalum thyrsoides*,²⁹⁾ *O. saundersiae*,³⁰⁾ *O. arabicum*, *O. umbellatum* 等の成分について検討した. *S. peruviana* より得られた peruvianoside A (14), B (15) は, 新規骨格 [24(23→22)abeo-lanostane] を有するトリテルペン配糖体である.



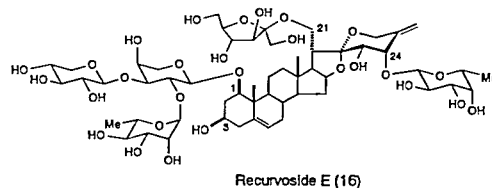
【4】その他のユリ科植物の成分

キンコウカ (*Nartheicum asiaticum*),³¹⁾ キチジョウソウ (*Reineckea carnea*),³²⁾ オリズルラン (*Chlorophytum comosum*),³³⁾ イワギボウシ (*Hosta longipes*),³⁴⁾ コバギボウシ (*H. sieboldii*),³⁵⁾ タマノカンザシ (*H. plantaginea* var. *japonica*),³⁶⁾ ノシラン (*Ophiopogon jaburan*), *Bowiea* sp., *Tricyrtis* sp., ヤマカシュウ (*Smilax sieboldii*),³⁷⁾ サルトリイバラ (*S. china*),³⁸⁾ シオデ (*S. riparia*),³⁸⁾ サツマサンキライ (*S. bracteata*), *S. glabra* よりステロイドサポニン, *Sandersonia aurantiaca*, イヌサフラン (*Colchicum autumnale*), *Gloriosa rothschildiana* より tropolone 型アルカロイドの他, salicin 誘導体³⁹⁾ を単離し, それらの構造を明らかにした.

【5】リュウゼツラン科植物の成分

現在までに検討を行ったリュウゼツラン科植物は, トックリラン (*Nolina recurvata*),⁴⁰⁾ *Sansevieria trifasciata*,⁴¹⁾ *Cordyline stricta*,⁴²⁾ *Dracaena concinna*,⁴³⁾ であり, 他に, *S. cylindrica*, リュウケ

ツジュ (*D. draco*), アオノリュウゼツラン (*Agave americana*), *Polianthes tuberosa*, *Phormium tenax* 等の成分を検索中である. トックリランより単離された新規サポニン recurvoside E (16)^{40a)} は, 高度に水酸化されたアグリコン (1 β , 3 β , 21, 23S, 24S-pentahydroxyspirostanol) の C-1, -21, -24 位水酸基に糖鎖が結合したトリステスモシドである. C-21 位に結合した糖は β -D-fructofuranose であり, 天然では遊離あるいはイヌリンやショ糖の構成糖として一般的なものであるが, サポニンの構成糖として見い出されたのはこれが初めてである.



【6】単離された化合物の生理活性

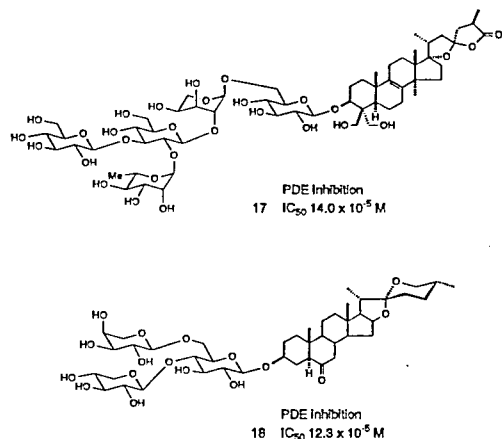
1) cAMP PDE 阻害活性

細胞内で情報伝達物質として働く cAMP は, adenylate cyclase と cAMP PDE によりその濃度が調節されている. cAMP PDE を阻害すると cAMP の組織内濃度が高まり, 血糖値の上昇, 心収縮力の増強, 血小板凝集の抑制, 気管支拡張等さまざまな生理的変化が発現することが知られている. 著者は, 単離した約 400 種のサポニンについて PDE 阻害活性を検討したところ, 次のような構造と活性に関する知見が得られた. (1) サポニンの糖鎖の糖の数が 3 個までは一般に糖の数が増えるに従って活性が増強する傾向にあった. (2) 糖の数が同じ場合, L-rhamnose や D-fucose のような deoxy 糖, あるいは D-xylose や L-arabinose のような pentose を末端に有するものが強い活性を示した. (3) 糖が 3 個の場合は糖鎖が分枝しているものが強い活性を示した. (4) 糖に acyl 基が結合すると一般に活性は増強した. (5) Furostanol 型サポニンの活性は対応する spirostanol 型サポニンに比べ, その活性は極めて弱いものであった.⁴⁴⁾ 近年, 細胞接着, 個体発生, 分化など生命現象の根本に係わ

る部分でオリゴ糖が重要な役割を果たしていることが
 解明されつつあり, *in vitro* の実験ではあるが, サポ
 ニンの糖鎖構造が酵素阻害活性に大きく関与している
 ことを明らかにした本研究成果は, 天然配糖体の生理
 活性に関する研究の端緒になるものと考えられる。

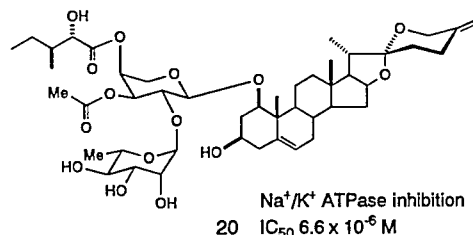
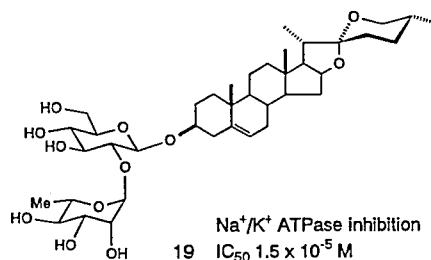
2) 強心活性

次に, PDE 阻害活性を示したサポニン数種を選び,
 イヌの摘出心室筋を用いた *in vitro* 強心活性, イヌを
 用いた *in vivo* 強心活性を検討したところ, *Scilla*
peruviana より単離されたトリテルペンサポニン
 (17)⁴⁵⁾ と *Allium chinense* より単離されたステロイ
 ドサポニン (18)⁴⁶⁾ が PDE 阻害活性を作用機序と推
 定される強心活性を示した。特に, 漢方で心疾患に用
 いられている *A. chinense* (薤白) より実際に強心活
 性を示すステロイドサポニンが検出されたことは興味
 深いと言える。



3) Na⁺/K⁺ ATPase 阻害活性

Na⁺/K⁺ ATPase 阻害活性に関しては, 19 や 20
 のような比較的簡単な糖鎖を有するサポニンが強い活
 性を示した。特に 20 の活性は, ポジティブコントロール
 である G-strophanthin (ouabain) に匹敵する強力
 なものであった。



4) 発がんプロモーター抑制活性

ニンニクやワケギのようなユリ科の食品にがん予防
 効果があることが実験的に確かめられ, 有効成分のひ
 とつとしてステロイドサポゲニンである laxogenin が
 同定されていることから, 単離された化合物および一
 部誘導体について, 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-
 acetate (TPA) により誘発される HeLa 細胞のリン
 脂質代謝の抑制活性を指標とした *in vitro* 抗発がんプ
 ロモーター活性を検討した。その結果, サポゲニンと
 しては laxogenin と同様 carbonyl 基を有するものが
 比較的強い活性を示した。サポニンにおいては, アグ
 リコンに直接結合した単糖の 2 カ所にさらに糖が結合
 したサポニンが比較的強い活性を有しており, 酵素阻
 害活性同様, 糖鎖構造と活性の間に相関があることが
 示唆された。また, アグリコンに HMG 基を有するサ
 ポニンのメチルエステル誘導体 (21) が laxogenin の
 10 倍以上の強い活性を示した。化合物 21 の *in vivo*
 での活性は現在検討中であるが, これは同時に, ヒト
 膵臓がん (PANC-1), ヒト骨肉腫 (OST), ヒト胃が
 ん (HGL-27) 細胞に対して増殖抑制活性を示した
 (Table 1)。⁴⁷⁾

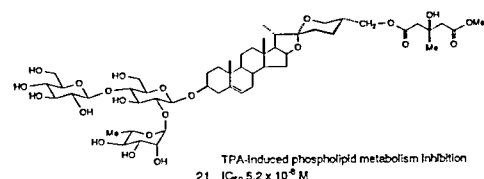


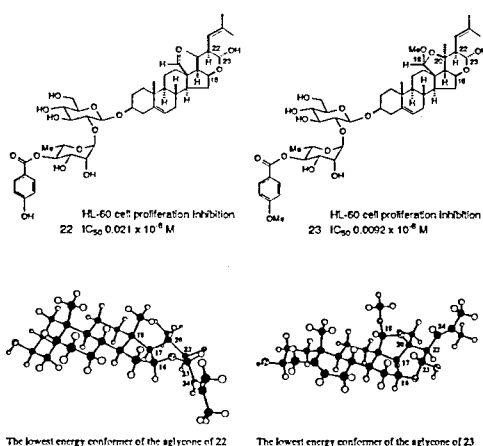
Table 1. Cell proliferation inhibitory activity of 21 on human malignant tumor cells

Cells	Inhibition (%)
Pancreatic cancer (PANC-1)	95.5
Osteosarcoma (OST)	72.2
Human gastric cancer (HGC-27)	70.8
Pheochromocytoma (PC-12)	24.8

Sample concentration: 5 µg/mL

5) 抗腫瘍活性

ヒト急性白血病細胞株である HL-60 および MOLT-4 細胞に対する増殖抑制活性を検討したところ、*Ornithogalum saundersiae* より単離されたコレスタン配糖体 (22~24) が極めて強力な活性を有していることが明らかとなった。化合物 22, 23 のアグリコンは、コレスタン骨格の側鎖部分が転位した新規骨格 [24(23→22)abeo-cholestane] を有する。いずれも、C-16 位と C-23 位が 6 員環 hemi-acetal を形成し、さらに、23 では C-18 位と C-20 位が 5 員環 acetal を形成しており、構造的に極めて新規性の高い化合物である。このような構造的な新規性から、6 員環 hemi-acetal 部のコンホメーションを NOE, $^1\text{H-NMR}$ の J 値, 分子力学, 分子動力学計算により考察したところ、22 では boat 型を、23 では half-chair 型をとっていることが明らかとなった。このコンホメーションの違いは、23 において C-18 位と C-20 位が 5 員環 acetal を形成しているためと推定される。⁴⁸⁾

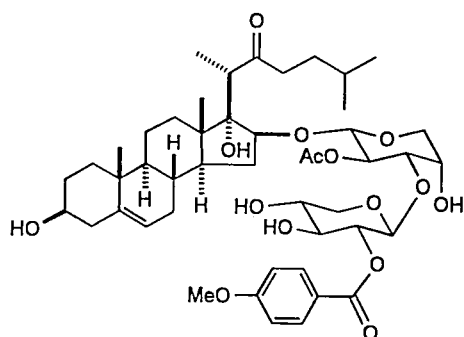


化合物 22, 23 は、HL-60 および MOLT-4 細胞に

対して現在臨床で使われている抗がん剤であるエトポシド、アドリアマイシン (ADM), メトトレキサート (MTX) とほぼ同程度あるいはそれ以上の強力な増殖抑制活性を示した。化合物 22 の HL-60 細胞に対する増殖抑制効果は、HL-60 細胞の形態学的変化、DNA の電気泳動像により一部アポトーシスの誘導によることが確認された。さらに、フローサイトメトリーを用いた解析により 22 は、HL-60 細胞の細胞周期を S または G_2/M 期で停止させ、 G_0/G_1 細胞をアポトーシスに導くことが明らかとなった。また、アポトーシスの誘導が Ca^{2+} により促進され、逆に Zn^{2+} により阻害されたことよりアポトーシスは、カルシウム依存性エンドヌクレアーゼの活性化を介して起こるものと推察された。⁴⁹⁾

化合物 24 はさらに強力な細胞増殖抑制活性を示した。その HL-60, MOLT-4 細胞に対する活性は、エトポシド, ADM, MTX の約 10 倍から 100 倍以上であり、さらに、ADM やシスプラチン (CDDP) 耐性腫瘍を含む各種悪性腫瘍細胞に対しても、マイトマイシン C (MMC), AMD, CDDP, カンプトテシン (CPT), タキソール (TAX) に比べ 10 倍から 100 倍という強力な増殖抑制活性を示した (Table 2)。特に注目する点は、正常細胞と腫瘍細胞に対する活性の差が約 1 万倍あり、腫瘍細胞に対して極めて選択的に作用するところである。さらに、NCI 60 cell line assay においても各種悪性腫瘍細胞に対して広範囲な活性スペクトルを示し、特にメラノーマ細胞に対して強い活性を有していることが明らかとなった。なお、24 の糖鎖からアシル基である芳香族酸やアセチル基がはずれると活性が減弱することから、糖鎖に結合したアシル基が全体として強い活性の発現に重要であることは明らかであるが、詳細な活性メカニズムについては今後の課題である。In vivo 試験において 24 は、P388 マウス白血病に対して 0.01 mg/kg の単回投与で強い延命効果 (ILS 59%) を示した。⁵⁰⁾ また、ヌードマウスに移植した肝細胞がんに対しても良好な増殖抑制効果を示した。現在、さらに各種固形腫瘍に対する効果を検討中であるが、CPT や TAX に次ぐ植

物由来の新しい抗がん剤として期待される。



24

Table 2. Cytostatic activities of 24 and clinically applied anticancer agents on various malignant tumor cells

Malignant cells	IC ₅₀ (μg/mL)					
	24	MMC	ADM	CDDP	CPT	TAX
CCD-19Lu	1.5	2.0	2.0	10	2	2
P388	0.00013	0.01	0.003	0.05	0.005	0.01
P388/ADM	0.00077					
P388/CPT	0.00010					
FM3A	0.00016					
A-549	0.00068					
Lu-65	0.00020					
Lu-99	0.00020	0.01	0.002	0.001	0.001	0.002
REF-1C-AI	0.00026					
CCRF-CEM	0.00016	0.02	0.01	0.005	0.005	0.001

CCD-19Lu (human normal pulmonary cell)
P388 (mouse leukemia)
P388/ADM (adriamycin-resistant P388)
P388/CPT (camptothecin-resistant P388)
FM3A (mouse mastocarcinoma)
A-549 (human pulmonary adenocarcinoma)
Lu-65 (human pulmonary large cell carcinoma)
Lu-99 (human pulmonary large cell carcinoma)
REF-1C-AI (human pulmonary squamous cell carcinoma)
CCRF-CEM (human leukemia)

ユリ科植物を中心とした生理活性成分の研究は、対象をさらに近縁の単子葉植物に対象を広げて現在も継続中である。

謝辞

本研究内容に関しまして甚大なるご指導、ご協力を賜りました、東京薬科大学薬学部薬用植物学研究室 指田 豊教授、黒田明平助手、亀山愛子助手、同臨床薬理学研究室 岡希太郎教授、平野俊彦助教授、同第二薬化学研究室 土橋 朗教授、東邦大学薬学部生薬学教室 二階堂保教授、塩野義製薬(株)創薬第二研究所 杉田憲治博士、京都府立医科大学生化学教室 西野輔翼教授、米国国立がん研究所 (NCI) J. A. Beutler 博士に深く感謝致します。

【文献】

1) a) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, *Phytochemistry*, 25, 2897-2899 (1986).

b) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, *Phytochemistry*, 26, 582-583 (1987).

c) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, N. Iida, *Phytochemistry*, 27, 451-454 (1988).

d) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, Y. Iitaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 2430-2446 (1988).

e) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, Y. Kudo, K. Maeda, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 4841-4848 (1988).

f) Y. Mimaki, Y. Sashida, H. Shimomura, *Phytochemistry*, 28, 3453-3458 (1989).

g) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, *Shoyakugaku Zasshi*, 43, 64-70 (1989).

h) Y. Sashida, K. Ori, Y. Mimaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 2362-2368 (1991).

2) 日本薬局方外生薬規格 1989 年改訂版, 厚生省薬務局審査第二課 (編), 薬事日報社, p. 73.

3) a) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, Y. Minegishi, *Phytochemistry*, 26, 582-583 (1987).

b) K. Ori, Y. Mimaki, K. Mito, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, A. Masuko, *Phytochemistry*, 31, 2767-2775 (1992).

4) T. Satou, Y. Mimaki, M. Kuroda, Y. Sashida, Y. Hatakeyama, *Phytochemistry*, 41, 1225-1230 (1996).

5) Y. Mimaki, Y. Sashida, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 541-543 (1990).

6) 宮田善之, 坂口正一, 三巻祥浩, 指田 豊, 公開特許公報, 平 4-307154.

7) a) Y. Mimaki, Y. Sashida, *Phytochemistry*, 29, 2267-2271 (1990).

b) Y. Mimaki, Y. Sashida, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 3055-3059 (1990).

c) Y. Mimaki, Y. Sashida, O. Nakamura, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, 33, 675-682 (1993).

- d) O. Nakamura, Y. Mimaki, H. Nishino, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **36**, 463-467 (1994).
- 8) a) Y. Mimaki, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **30**, 937-940 (1991).
- b) Y. Mimaki, N. Ishibashi, K. Ori, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **31**, 1753-1758 (1992).
- c) Y. Mimaki, O. Nakamura, Y. Sashida, Y. Satomi, A. Nishino, H. Nishino, *Phytochemistry*, **37**, 227-232 (1994).
- 9) a) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3226-3229 (1988).
- b) H. Shimomura, Y. Sashida, Y. Mimaki, *Phytochemistry*, **28**, 3163-3170 (1989).
- 10) a) Y. Sashida, Y. Mimaki, H. Shimomura, *Chem. Lett.*, 1989, 897-900.
- b) Y. Mimaki, Y. Sashida, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1090-1092 (1990).
- 11) a) K. Ori, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, A. Masuko, *Chem. Lett.*, 1992, 163-166.
- b) K. Ori, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, **31**, 3605-3507 (1992).
- 12) K. Ori, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, **31**, 4337-4341 (1992).
- 13) a) K. Kawashima, Y. Mimaki, Y. Sashida, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2761-2763 (1991).
- b) T. Inoue, Y. Mimaki, Y. Sashida, A. Nishino, Y. Satomi, H. Nishino, *Phytochemistry*, **40**, 521-525 (1995).
- 14) a) Y. Sashida, Y. Kawashima, Y. Mimaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 698-703 (1991).
- b) K. Kawashima, Y. Mimaki, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **30**, 3063-3067 (1991).
- c) Y. Mimaki, T. Nikaido, K. Matsumoto, Y. Sashida, T. Ohmoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 710-714 (1994).
- 15) Y. Mimaki, T. Satou, M. Kuroda, A. Kameyama, Y. Sashida, H. -Y. Li, N. Harada, *Chem. Lett.*, 1996, 431-432.
- 16) Y. Mimaki, K. Kawashima, T. Kanmoto, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **34**, 799-805 (1993).
- 17) K. Kawashima, Y. Mimaki, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **32**, 1267-1273 (1993).
- 18) O. Nakamura, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1784-1789 (1993).
- 19) Y. Mimaki, O. Nakamura, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, **38**, 1279-1286 (1995).
- 20) T. Inoue, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, **39**, 1103-1110 (1995).
- 21) O. Nakamura, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1116-1122 (1994).
- 22) a) O. Nakamura, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Chem. Lett.*, 1994, 805-808.
- b) Y. Mimaki, O. Nakamura, Y. Sashida, K. Koike, T. Nikaido, T. Ohmoto, A. Nishino, Y. Satomi, H. Nishino, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 971-976 (1995).
- c) Y. Mimaki, M. Kuroda, O. Nakamura, Y. Sashida, T. Satou, K. Koike, T. Nikaido, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 558-560 (1997).
- d) Y. Mimaki, M. Kuroda, O. Nakamura, Y. Sashida, *J. Nat. Prod.*, **60**, 592-597 (1997).
- 23) a) T. Horikawa, Y. Mimaki, A. Kameyama, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Chem. Lett.*, 1994, 2303-2306.
- b) Y. Mimaki, M. Kuroda, A. Kameyama, A.

- Yokosuka, Y. Sashida, *J. Nat. Prod.*, submitted.
- 24) a) Y. Mimaki, M. Kuroda, A. Kameyama, A. Yokosuka, Y. Sashida, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 298-303 (1998)
b) Y. Mimaki, M. Kuroda, A. Yokosuka, Y. Sashida, *Chem. Pharm. Bull.*, in press.
c) Y. Mimaki, M. Kuroda, A. Kameyama, A. Yokosuka, Y. Sashida, *Phytochemistry*, in press.
- 25) a) Y. Mimaki, Y. Sashida, K. Kawashima, *Phytochemistry*, **30**, 3721-3727 (1991).
b) Y. Mimaki, Y. Sashida, K. Kawashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 148-152 (1992).
c) Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 458-462 (1992).
- 26) Y. Mimaki, S. Kubo, Y. Kinoshita, Y. Sashida, L. -G. Song, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, **34**, 791-797 (1993).
- 27) Y. Mimaki, H. Nishino, K. Ori, M. Kuroda, T. Matsui, Y. Sashida, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 327-332 (1994).
- 28) a) Y. Mimaki, K. Ori, Y. Sashida, T. Nikaido, L. -G. Song, T. Ohmoto, *Chem. Lett.*, 1992, 1999-2000.
b) Y. Mimaki, K. Ori, Y. Sashida, T. Nikaido, L. -G. Song, T. Ohmoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 1182-1186 (1993).
- 29) S. Kubo, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 1120-1124 (1992).
- 30) a) S. Kubo, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2469-2472 (1992).
b) M. Kuroda, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Hirano, K. Oka, A. Dobashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1257-1259 (1995).
- c) Y. Mimaki, M. Kuroda, A. Kameyama, Y. Sashida, T. Hirano, K. Oka, K. Koike, T. Nikaido, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 1049-1050 (1996).
- 31) a) M. Kobayashi, K. Suzuki, S. Nagasawa, Y. Mimaki, *J. Vet. Med. Sci.*, **55**, 401-407 (1993).
b) T. Inoue, Y. Mimaki, Y. Sashida, M. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1162-1166 (1995).
- 32) T. Kanmoto, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, K. Koike, T. Ohmoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 926-931 (1994).
- 33) Y. Mimaki, T. Kanmoto, Y. Sashida, A. Nishino, Y. Satomi, H. Nishino, *Phytochemistry*, **41**, 1405-1410 (1996).
- 34) a) Y. Mimaki, T. Kanmoto, M. Kuroda, Y. Sashida, A. Nishino, Y. Satomi, H. Nishino, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1190-1196 (1995).
b) Y. Mimaki, T. Kanmoto, M. Kuroda, Y. Sashida, Y. Satomi, A. Nishino, H. Nishino, *Phytochemistry*, **42**, 1065-1070 (1996).
- 35) Y. Mimaki, M. Kuroda, A. Kameyama, A. Yokosuka, Y. Sashida, *Phytochemistry*, in press.
- 36) Y. Mimaki, A. Kameyama, M. Kuroda, Y. Sashida, T. Hirano, K. Oka, K. Koike, T. Nikaido, *Phytochemistry*, **44**, 305-310 (1997).
- 37) S. Kubo, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, **31**, 2445-2450 (1992).
- 38) Y. Sashida, S. Kubo, Y. Mimaki, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, **31**, 2439-2443 (1992).
- 39) Y. Mimaki, N. Ishibashi, M. Komatsu, Y. Sashida, *Shoyakugaku Zasshi*, **45**, 255-260

- (1991).
- 40) a) Y. Takaashi, Y. Mimaki, M. Kuroda, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Tetrahedron*, **51**, 2281-2292 (1995).
- b) Y. Takaashi, Y. Mimaki, A. Kameyama, M. Kuroda, Y. Sashida, T. Nikaido, K. Koike, T. Ohmoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1180-1185 (1995).
- c) Y. Mimaki, Y. Takaashi, M. Kuroda, Y. Sashida, T. Nikaido, *Phytochemistry*, **42**, 1609-1615 (1996).
- 41) a) Y. Mimaki, T. Inoue, M. Kuroda, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **43**, 1325-1331 (1996).
- b) Y. Mimaki, T. Inoue, M. Kuroda, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **44**, 107-111 (1996).
- 42) a) Y. Mimaki, Y. Takaashi, M. Kuroda, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **45**, 1229-1234 (1997).
- b) Y. Mimaki, M. Kuroda, Y. Takaashi, Y. Sashida, *Phytochemistry*, **47**, 79-85 (1998).
- 43) a) Y. Mimaki, M. Kuroda, Y. Takaashi, Y. Sashida, *J. Nat. Prod.*, **60**, 1203-1206 (1997).
- b) Y. Mimaki, M. Kuroda, Y. Takaashi, Y. Sashida, *Phytochemistry*, in press.
- 44) 三卷祥浩, 川島一洋, 指田 豊, 二階堂保, 宋連港, 大本太一, 日本薬学会第113回年会講演要旨集 2, p. 206.
- 45) Y. Mimaki, K. Ori, S. Kubo, Y. Sashida, T. Nikaido, L. -G. Song, T. Ohmoto, *Chem. Lett.*, **1992**, 1863-1866.
- 46) M. Kuroda, Y. Mimaki, A. Kameyama, Y. Sashida, T. Nikaido, *Phytochemistry*, **40**, 1071-1076 (1995).
- 47) Y. Mimaki, Y. Sashida, M. Kuroda, A. Nishino, Y. Satomi, H. Nishino, *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 467-469 (1995).
- 48) a) M. Kuroda, Y. Mimaki, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6073-6076 (1993).
- b) Y. Mimaki, M. Kuroda, Y. Sashida, T. Hirano, K. Oka, A. Dobashi, H. Koshino, J. Uzawa, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1245-1248 (1996).
- c) Y. Mimaki, M. Kuroda, A. Kameyama, Y. Sashida, T. Hirano, K. Oka, A. Dobashi, K. Koike, T. Nikaido, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 2635-2638 (1996).
- d) Y. Mimaki, M. Kuroda, Y. Sashida, T. Hirano, K. Oka, A. Dobashi, H. -Y. Li, N. Harada, *Tetrahedron*, **53**, 11549-11562 (1997).
- e) H. Honda, Y. Mimaki, Y. Sashida, H. Kogo, *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 428-430 (1997).
- f) K. Tamura, H. Honda, Y. Mimaki, Y. Sashida, H. Kogo, *Br. J. Pharmacol.*, **121**, 1796-1802 (1997).
- 49) T. Hirano, K. Oka, Y. Mimaki, M. Kuroda, Y. Sashida, *Life Sci.*, **58**, 789-798 (1996).
- 50) a) S. Kubo, Y. Mimaki, M. Terao, Y. Sashida, T. Nikaido, T. Ohmoto, *Phytochemistry*, **31**, 3969-3973 (1992).
- b) Y. Mimaki, M. Kuroda, A. Kameyama, Y. Sashida, T. Hirano, K. Oka, R. Maekawa, T. Wada, K. Sugita, J. A. Beutler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 633-636 (1997).