

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 21 日現在

機関番号：33905

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590019

研究課題名（和文）環境調和型化学を基盤とする創薬シーズ天然物の合成と構造活性相関に関する研究

研究課題名（英文）Synthesis and Structure-Activity Relationship of Biologically Active Natural Products and their Analogues Based on Green Chemistry

研究代表者

青柳 裕（AOYAGI YUTAKA）

金城学院大学・薬学部・教授

研究者番号：70212389

研究成果の概要（和文）：本研究は環境に負荷をかけない化学、いわゆる調和型化学を基盤として、創薬シーズ化合物の創製を行うと共にそれらのアナログの構造活性相関を行うというものである。具体的には、1）栽培可能な植物資源から水-アルコール系を用いた二次代謝産物の単離とそれらの誘導化、2）低温活性酵素リパーゼTLを用いた光学分割反応を鍵反応とする生物活性天然物合成法の開発、3）高エネルギー効率反応であるマイクロ波を用いる創薬シーズ化合物合成への応用を行った。

研究成果の概要（英文）：The project entitled “synthesis and structure-activity relationship of biologically active natural products and their analogues based on green chemistry” was studied. Namely, the project includes 1) isolation of secondary metabolites from cultivated plants by using HPLC with water-alcohol solvent systems which are environmentally friendly, 2) synthesis of biologically active natural products via kinetic resolution by using Lipase TL, a cold active enzyme, as a key step, and 3) synthesis of medicinal seed compounds by using microwave irradiation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：環境調和型化学・創薬・構造活性相関・生物活性・創薬シーズ

## 1. 研究開始当初の背景

近年、環境への負荷をいかに減らしながら経済的な発展を遂げるかという命題を掲げるサステナブル社会の創出がますます重要になってきた。このような背景から、環境

調和型化学の重要性が声高に叫ばれるようになり、化学者も環境への配慮抜きに今後研究を遂行することは出来ない時代を迎えている。申請者は環境調和型化学を基盤とした有機合成を展開し、創薬シーズとなる機

能性天然分子の探索・合成、更には構造活性相関に関する研究を以下の3つの基本戦略を基盤として検討している。すなわち、(1)自然界のプロセスを積極的に利用する～生体酵素の優れた物質変換能を利用し、化学反応と組み合わせて光学活性天然物を合成する“Chemoenzymatic Synthesis”への展開、(2)栽培可能な植物由来二次代謝産物の有効利用、(3)エネルギー消費削減を可能にする環境調和型炭素-炭素結合生成反応の開発というものである。以下具体的に述べる。

(1)の酵素の積極的な利用として、リパーゼ TL (名糖製菓株式会社)を用いる光学分割反応を検討してきた。その研究過程で、光学分割反応においてリパーゼ TL が極めて有効であることを示した。例えばベンゾインを光学分割し、高収率、高光学純度で両鏡像異性体を得た後 (*Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10159-10162)、それぞれの鏡像異性体から光学活性アミノ酸合成に有用であることが報告されている Williams' lactone (Williams, Robert M. *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 11-13 and 15-25) へと誘導することが出来た。これまで、光学活性ベンゾインは極めて有用な試薬であるにもかかわらず、非常に高価なため、その利用は実用的ではなかった。本酵素を用いるベンゾインの光学分割反応の開発は今後光学活性ベンゾインのキラル素材としての有用性を高めることが予想される。更に、蛋白質の構造解析にとって重要なアミノ酸脊梁部への安定同位体の多重ラベル化 (*J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8010-8014) や  $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸の立体選択的合成 (*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3472-3477) をも達成した。その後、このリパーゼ TL を用いるベンゾインの光学分割反応は、Hoyos らにより “Dynamic Kinetic Resolution” (*J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7632-7637) へ展開されている。又、鎖状アルコールの光学分割反応を利用して異常アミノ酸であるピペラジン酸の両鏡像異性体の簡易合成法を確立した (*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6899-6904)。この光学分割反応の検討により、本酵素が低温において高活性である希少な低温活性酵素であるという知見を見出した。我々の報告以降現在までに、この触媒を用いた報告が 30 数報にのぼっている。

(2)地球上に生息する生物とりわけ植物は、多種多様な二次代謝産物を産生している。一方、植物の中には栽培可能な種も多い。従って、栽培可能な植物から水-アルコール系などの環境にやさしい溶媒を用いて複雑な構造の二次代謝産物を単離し、それらを創薬機能性シーズとして捉え積極的に利用することは、有機合成反応の短縮化・効率化につながり、ひいては自然界のプロセスを有効に

利用することにつながる。そこで申請者は、このような視点に立って資源的に豊富で栽培可能なシソ、マキ及びアカネ科植物を選び、高度に酸化された生物活性セスキ及びジテルペン類を単離した (*J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 373-376; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 171-177; *Heterocycles* **2004**, *63*, 347-357; *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1040-1042; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5285-5291; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1512-1519; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4558-4562; *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 758-762; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4429-4432; *Heterocycles*, **2009**, *78*, 1453-1462; *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 668-679)。この研究過程で得られた *ent*-カウレン型ジテルペンやノルジテルペンジラクトン類、イセテキサン型及び転位型ネオクロダン型ジテルペン類の創薬分野への利用はこれまでほとんど報告されていなかったことから、これら天然物を創薬機能性分子として積極的に捉え、いくつかの反応やアナログ合成を検討してきた。まず、光延反応条件下 *ent*-カウレンから *ent*-アビエタン型ジテルペン骨格への効率的骨格変換反応を見出した (*Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1421-1425)。更に、非常に強力な抗腫瘍活性、免疫抑制作用を有するアビエタン型ジテルペン triptolide のアナログ合成を行い、それらの構造-活性相関研究から、細胞毒活性発現にとって必須の三次元的部分構造を明らかにしてきた (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1947-1949; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2459-2463)。一方、*ent*-カウレン型ジテルペンの細胞毒活性に着目、それらのアナログ合成を行い、高活性アナログの創出に成功している (*Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5802-5811)。又、*Perovskia abrotanoides* より比較的少量に得られる demethylsalvicanol の利用では、その酸化生成物である *o*-キノンが固相条件下分子間 Diels-Alder 型二量化反応を起こし、生成可能な4種のジアステレオマーのうち、ただ一つ天然物 grandione を与えることを見いだした (*Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7885-7887)。このように、環境調和型化学を指向する中で、天然物が有する複雑な炭素骨格や官能基を巧みに利用し創薬機能性分子に導くことは環境調和型化学にとって重要な視点であり、かつ本研究の独創性の一つである。

(3)申請者はこれまでにパラジウム触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応としてカップリング反応を用いたビアリール、インドール骨格の構築や光延反応を利用した脂肪族複素環の合成を報告してきた (*Yakugaku Zasshi* **2000**, *120*, 1035-1050; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8533-8538; *Heterocycles* **2008**, *75*,

1055-1059)。これらの中には、長時間を要するものや低収率の反応もあり検討課題となっていた。ところで、近年、マイクロウェーブの利用により反応時間の劇的短縮化や収率の向上が報告されている。申請者も、これまでにマイクロウェーブを積極的に用い、天然物 brussonol の短時間効率的バイオミメティック合成に成功している (*Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1602-1604)。このような反応時間の劇的短縮化によるエネルギーの節約は環境調和型化学につながるであろうと考えられる。以上の背景をもとに本研究計画を企画した。

## 2. 研究の目的

以上述べてきた背景を踏まえ、本研究は環境調和型化学を基盤とした創薬機能性天然物の探索・合成及び構造活性相関に関する研究を行なうというものである。具体的ゴールとしては以下に記す。

(1) 低温活性酵素リパーゼ TL を用いる光学分割反応を用いたピペラジン酸の両鏡像体多量合成法を基盤として、抗腫瘍活性ヘキサデプシペプチド GE3、抗菌活性 lydiamycin A をはじめとする一連のピペラジン酸含有天然物の合成を行い、活性配座構造と生物活性との相関を明らかにする。更に、グリセロール誘導体のリパーゼ TL を用いる光学分割反応を鍵反応とする癌細胞浸潤阻害活性リン脂質 PHYLPA-1 及びそのアナログの不斉合成により、次世代型がん転移阻害剤の開発を目指す。

(2) 高等植物由来の抗腫瘍活性ジテルペン類を活かした新規反応の開発及びアナログ合成を行なう。具体的には、① *Rabdosia excisa* 由来の *ent*-カウレン類を用いて、アポトーシス誘導活性を有する抗腫瘍活性 4 環性ジテルペノイド jolkinolide D を始めとする関連化合物の合成を行い、それらの構造活性相関研究からアポトーシス誘導活性発現に必須な構造を明らかにする。一方、いくつかの *ent*-カウレン型ジテルペンに核内転写因子の一つである NF- $\kappa$ B の活性化阻害作用が報告されている。そこで、分子標的として NF- $\kappa$ B に焦点を当て、その活性化阻害を指標とした *ent*-カウレンアナログの合成を進めることにより抗炎症薬を創製する。② *Perovskia abrotanoides* 由来イセテキサン型ジテルペン demethylsalvicanol を用いて、強力な抗トリパノソーマ症活性を有する komaroviquinone への効率的な変換反応の開発およびトリパノソーマをはじめとする原虫症治療候補化合物の探索を行う。③ *Triperygium wilfordii* 由来抗腫瘍活性 triptolide が強力な細胞毒活性を有しながらも、水への低溶解性から抗腫瘍剤としての実用化が阻まれていたことを踏まえ、

triptolide のファーマコフォアから離れた位置への極性基導入による次世代型水溶性 triptolide アナログを合成する。④ *Salvia leucantha* 由来ネオクロダン型ジテルペンを用いて、それらの誘導化を行い、細胞毒活性、抗炎症作用などをはじめとする生物活性の探索を行う。⑤ *Podocarpus nagi* の種子由来 nagilactone A および B などを用いて、高度に酸化されたノルジテルペンジラク톤の誘導化により構造活性相関を検討し、新規抗腫瘍活性ノルジテルペンジラクトン系化合物を見出す。

(3) マイクロウェーブによる環境調和型反応を開発する。既にマイクロウェーブ照射による Suzuki coupling を利用した抗炎症活性化合物 CJ-15336 の不斉合成に成功している (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 1876-1878)。そこで、本研究計画では、そのアナログ合成を進め、構造活性相関を明らかにする。以上述べてきたように、環境にやさしい溶媒、生体酵素であるリパーゼ TL、更にはクリーンでエネルギー効率の優れたマイクロウェーブや光利用を積極的に推し進め、更に、栽培が可能な植物中に比較的少量に含有される複雑な構造をもつ二次代謝産物の構造特性に基づいた構造変換反応やバイオミメティック合成などを経る効率的アナログ合成を行い、抗腫瘍活性、抗炎症作用、および抗原虫活性などを指標とした構造活性相関を検討し、これまでにない創薬機能性分子の創出を図ることが本研究の最終目的である。

## 3. 研究の方法

(1) リパーゼ TL の酵素特性を利用した有機合成への積極的適用：① ピペラジン酸含有生物活性デプシペプチド類の合成：天然には異常アミノ酸であるピペラチン酸及びそのデヒドロ体を構成アミノ酸とする生物活性ペプチドや環状デプシペプチドが数多く存在する。申請者は GE3 及び lydiamycin A をターゲットとして選び、それらの全合成を検討することにした。② 癌細胞の浸潤阻害活性 PHYLPA-1 の合成：リパーゼ TL を用いるグリセロール誘導体の光学分割反応を検討してきた。その結果、1 級水酸基に異なる保護基を導入した C<sub>3</sub>-アルコールの光学分割に成功しているが、この反応を低温で行ったことがなかった。そこで、本研究においては、グリセロール類のリパーゼ TL を用いる低温における光学分割能を検討することにした。

(2) 栽培可能な高等植物由来二次代謝産物の単離とその構造変換：① *Rabdosia excisa* より得られるジテルペン類を用いて、既に申請者により報告している *ent*-カウレンから *ent*-アビエタン型ジテルペン骨格への変

換反応 (*Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1421-1425) を鍵反応として、強力なアポトーシス抑制活性を有する jolkinolide D の合成を検討する。更に、NF- $\kappa$ B 活性化阻害活性を有するアナログの合成及び構造活性相関を検討する。② *Perovskia abrotanoides* より得られる demethylsalvicanol を出発原料として、強力な抗トリパノソーマ症活性を有する komaroviquinone への変換を検討する。③ *Tripterygium wilfordii* 由来 triptolide は、非常に強力な抗腫瘍活性を有しているが、水溶性の低さから医薬品として実用化されていない。そこで、triptolide のファーマコフォアから離れた位置 (例えば、A 環部やラクトン環などの修飾を行い、その抗腫瘍活性を評価する。④ 申請者は既に栽培品種であるブッシュセージ *Salvia leucantha* からユニークな構造を有する抗腫瘍活性変形ネオクレロダン型ジテルペ Salvi-leucalin B の単離に成功している (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 4429-4432)。本研究では更にその他の原料ジテルペンの確保を行う。⑤ *Podocarpus nagi* 種子由来のノルジテルペンジラクトン類を用い、構造特性に基づく変換を行い、抗腫瘍活性の向上が期待される 7,8;9,11-ジエノライド構造などへの誘導化を試みる。

(3) マイクロウェーブを利用した有機合成反応を経る生理活性天然物の合成: マイクロウェーブを用いた有機合成反応の利用は、反応時間の劇的な短縮化と同時に副反応抑制による収率向上が期待される。既に申請者らは、3-ブromoピリジン誘導体とボラン試薬とのマイクロウェーブ照射による Suzuki カップリング反応を基盤として強力なサイトカイン抑制活性を有する CJ-15336 の合成を達成している (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1876-1878)。そこで、本年は本合成法を用いて、構造活性相関研究のための一連のアナログ合成も精力的に行い、サイトカイン産生抑制活性を評価する。

#### 4. 研究成果

(1) 低温活性酵素リパーゼTLを用いた光学分割反応: ① 低温恒温槽を用いて、C<sub>3</sub>-グリセロール誘導体の光学分割反応を検討した。その結果、1 級水酸基への保護基の種類が重要であることが判明した。今後、光学活性グリセロールの量産化を行い、癌細胞の浸潤阻害活性ホスファチジン酸アナログの合成を進める予定である。② 低温条件下リパーゼTLを用いてC<sub>5</sub>-アルコールの光学分割反応を鍵反応として、光学活性ピペラジン酸を多量に得、これらをセグメントとして含むアポトーシス誘導活性GE3 及び抗菌活性 lydiamycin A の全合成を検討した。その結果、ピペラジン酸

と構成アミノ酸の縮合反応条件の最適化には成功し、ヘキサデブシペプチドの最終閉環反応段階には至っている。しかしながら、現在のところ、マクロ環化には成功していない。今後、マクロ環化条件の最適化を行い、全合成を達成すると共に、合成アナログの配座構造と活性の相関を検討することで、これまでにない抗腫瘍薬及び抗菌薬を創製する予定である。

(2) 栽培可能植物からの二次代謝産物を用いる創薬シーズ化合物の創製と構造活性相関: ① *Rabdosia excisa* より得られる ジテルペン類を用いて、強力なアポトーシス抑制活性を有する jolkinolide D の合成を検討した。その結果、*ent*-カウレンから *ent*-ビエタン型ジテルペンへの変換、更にラクトン環のまき直しに成功し、現在官能基の変換を行っているところである。一方、炎症反応において重要な細胞内転写因子である NF- $\kappa$ B の活性化阻害活性を有する化合物は抗炎症薬の開発において有用なリード化合物となるであろうと考えられる。そこで多量に得られる *ent*-カウレン型ジテルペンの誘導化を行い、NF- $\kappa$ B の活性化阻害活性を評価した。その検討結果の中から、高活性化化合物を見出すことが出来た。今後は、*in vivo* 炎症モデルへの適用を検討する必要があると考えられる。② *Tripterygium wilfordii* 由来 triptolide を原料として、特に A 環ラクトン環などの修飾を検討し、細胞毒活性を評価した。その結果、A 環及びラクトン環の修飾は、活性を低下もしくは消失させることが判明した。一方、2 位への水酸基の導入を検討したが、成功には至っていない。今後、水酸化に向けたアナログ合成を進める必要がある。③ 申請者は既に栽培品種であるブッシュセージ *Salvia leucantha* からユニークな構造を有する抗腫瘍活性変形ネオクレロダン型ジテルペンの探索を引き続き行った。その結果、新規転位型多環性ネオクレロダン型ジテルペン Salvi-leucalin C を始めとし数多く新規ジテルペンの単離に成功した。一方、salviandulin E を用いて、抗原虫活性アナログの合成及び構造活性相関を検討した。その結果、*in vitro* 高活性アナログ 2 種を見出すことが出来た。今後は、*in vivo* において抗トリパノソーマ活性を維持する創薬シーズ化合物の創製を目指す。④ *Perovskia abrotanoides* より得られる demethylsalvicanol を出発原料として、強力な抗トリパノソーマ症活性を有する komarovi-quinone への変換を検討した。その結果、komaroviquinone の全合成には成功しなかったが、komaroviquinone ファーマコフォアを有するアナログを得た。⑤ *Podocarpus nagi* 及び *Podocarpus macrophyllus* 由来のノルジテルペンジラクトン類を用いて、それらの誘

導化を行い、得られたアナログの細胞毒活性を指標に構造活性相関を検討した。その結果、高活性を示す必須構造を明らかにすることが出来た。

(3) マイクロウェーブを利用した有機合成反応を経る生理活性天然物の合成：マイクロウェーブを用いる 3-プロモピリジン誘導体とボラン試薬との Suzuki カップリング反応を基盤として強力なサイトカイン抑制活性を有する CJ-15336 の合成を達成している。そこで、本合成法を用いて、構造活性相関研究のための一連のアナログ合成も精力的に行った。現在それらの活性評価を行い、構造活性相関を明らかにすると共に、実用化に向けて *in vivo* モデルを用いる生物活性試験を検討する必要がある。

以上述べてきたように本研究では、環境調和型化学を指向して、生物酵素、栽培可能な植物二次代謝産物、マイクロ波を利用し、創薬シーズ化合物創製を検討した。その結果、いくつかの創薬シーズを見出した。今後、今回合成には至っていない天然物の合成並びに今回見出された *in vitro* 高活性化合物の *in vivo* 試験を進め、実用化に向けて検討を進める必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

① Yutaka Aoyagi, Yoshiyuki Adachi, Kei Ozawa, Chihiro Yokomizo, Ming-Yu Gui, Yong-Ri Jin, Xu-Wen Li, Naohito Ohno, Koichi Takeya, Synthesis of rabdokunmin C analogues and their inhibitory effect on NF- $\kappa$ B activation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 査読有, 19 巻, No 7, 2011, 2450-2457

DOI: 10.1016/j.bmc.2011.02.002

② Yutaka Aoyagi, Yukio Hitotsuyanagi, Tomoyo Hasuda, Haruhiko Fukaya, Koichi Takeya, Ritsuo Aiyama, Takeshi Matsuzaki, Shusuke Hashimoto, Semisynthesis of triptolide analogues: Effect of  $\square$ -lactone and C-14 substituents on cytotoxic activities, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 21 巻, No 10, 2011, 3046-3049

DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.03.025

③ Yutaka Aoyagi, Akira Yamazaki, Reiko Kato, Fukuya Tobe, Haruhiko Fukaya, Tadateru Nishikawa, Atsufumi Nakahashi, Nobuaki Miura, Kenji Monde, Koichi Takeya, Salvileucalin C, a novel rearranged neoclerodane diterpene from *Salvia leucantha*, *Tetrahedron Letters*, 査読有, 52 巻, No 16,

2011, 1851-1853

DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.02.003

〔学会発表〕(計11件)

① 頼実舞, 澄川彩音, 川根誉代, 日比千尋, 平出瑞紀, 齊藤久美子, 青柳裕, 一柳幸生, 竹谷孝一, 杉本由美, 山田潤, 福沢嘉孝, 野々垣常正, 堀田 芳弘, 狗日草 (コウジツソウ) ジテルペン類のモルモットにおける心機能作用, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 28 日, 横浜

② 川根誉代, 澄川彩音, 頼実舞, 斎藤久美子, 青柳裕, 一柳幸生, 竹谷孝一, 杉本由美, 山田潤, 酒井淳一, 野々垣常正, 堀田芳弘, アビエタン系ジテルペン類のモルモット心臓に対する作用, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 28 日, 横浜

③ 青柳裕, 富士原浩次, 山崎朗, 菅原直子, 深谷晴彦, 一柳幸生, 竹谷孝一, 矢野玲子, 石山亜紀, 岩月正人, 乙黒一彦, 山田陽城, 大村智, 抗トリパソノーマ活性化化合物 Salviandulin E アナログの合成と構造活性相関に関する研究, 第 58 回日本薬学会東海支部大会, 2012 年 7 月 7 日, 静岡

④ 齊藤久美子, 澄川彩音, 日比千尋, 頼実舞, 青柳裕, 酒井淳一, 福沢嘉孝, 野々垣常正, 中井由実, 杉本由美, 山田潤, 堀田芳弘, お茶カテキンガレート基のモルモット心機能に対する影響, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 29 日, 札幌

⑤ 菅原直子, 鈴木直樹, 佐藤公彦, 朴炫宣, 青柳裕, 一柳幸生, 秋山敏行, 小山鐵夫, 竹谷孝一, マキ属植物由来ジテルペンのアナログ合成及び細胞毒活性に関する研究, 日本生薬学会第 58 回年会, 2011 年 9 月 24 日, 東京

⑥ 藤川尚子, 稲葉靖典, 蓮田知代, 青柳裕, 一柳幸生, 竹谷孝一, 木下武司, リュウキュウマユミより得られたジテルペノイド化合物について, 日本生薬学会第 58 回年会, 2011 年 9 月 24 日, 東京

⑦ 青柳裕, 一柳幸生, 蓮田知代, 深谷晴彦, 松山沙樹, 竹谷孝一, 相山律男, 松崎健, 橋本秀介, 細胞毒活性トリプトライドアナログの合成と構造活性相関, 第 57 回日本薬学会東海支部大会, 2011 年 7 月 9 日, 名古屋

⑧ 川麗子, 竹内裕子, 出口賀奈子, 齊藤久美子, 青柳裕, 中川秀彦, 宮田直樹, 野々垣常正, 堀田芳弘, ガレート型カテキン類のモルモット心臓における陽性変力作用, 第 57 回日本薬学会東海支部大会, 2011 年 7 月 9 日, 名古屋

⑨ 鈴木直希, 菅原直子, 佐藤公彦, 朴炫宣, 秋山敏行, 小山鐵夫, 青柳裕, 竹谷孝一, *Podocarpus* 属植物由来ジテルペンのアナログ合成とそれらの細胞毒活性, 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月 31 日, 静岡

⑩ 稲葉靖典, 蓮田知代, 青柳裕, 一柳幸生,

木下武司、竹谷 孝一、リュウキュウマユミ  
より得られたテルペン化合物の構造、日本薬  
学会第 131 年会、2011 年 3 月 31 日、静岡

⑩ 青柳裕、安達禎之、横溝千尋、桂明玉、  
金永日、李諸文、大野尚仁、竹谷孝一、NF- $\kappa$ B  
活性化阻害作用を有する *ent*-カウレンアナ  
ログの創製研究、第 18 回天然薬物の開発と  
応用シンポジウム、2010 年 11 月 11 日、東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

青柳 裕 (AOYAGI YUTAKA)  
金城学院大学・薬学部・教授  
研究者番号：70212389