

# 琉球大学学術リポジトリ

## [総説] 沖縄産紅藻ソゾが産生する含ハロゲン化合物

メタデータ	言語: 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2019-08-08 キーワード (Ja): ハロゲン化合物, 紅藻, ソゾ, 海洋天然物, 生物活性物質 キーワード (En): halogenated compound, red alga, Laurencia, marine natural products, bioactive compound 作成者: 石井, 貴広, Ishii, Takahiro メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002017066">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002017066</a>

# 沖縄産紅藻ソゾが産生する含ハロゲン化合物

石井 貴広

琉球大学農学部亜熱帯生物資源科学科

## Halogenated compounds from the Okinawan red algal genus *Laurencia*

Takahiro ISHII

*Department of Bioscience and Biotechnology,  
Faculty of Agriculture, University of the Ryukyus*

キーワード：ハロゲン化合物、紅藻、ソゾ、海洋天然物、生物活性物質

Keywords : halogenated compound, red alga, *Laurencia*, marine natural products, bioactive compound

### 1. はじめに — 海洋天然物化学の歴史について —

人々は長い歴史の中で、身の回りの生物が産生する様々な天然物（生物活性物質）を、医薬、農薬、香料、あるいは染料として日々の暮らしに利用してきた。『天然物を単離し、化学構造を解明し、化学合成を行い、生合成および生物活性を調べ、その成果を人類の生活に役立てる』のが“天然物化学”である。19世紀に入り本学問が発展することにより、ケシの実から鎮痛剤のモルヒネ、柳の樹皮から鎮痛剤のアスピリン、キナの樹皮から抗マalaria薬のキニーネ、アオカビが産生する抗生物質のペニシリンなど、様々な天然物が薬として発見されてきた。その後、我が国において偉大な先駆的研究者である長井長義（エフェドリンの発見）、高峰譲吉（アドレナリンの発見）、鈴木梅太郎（ビタミンB1の発見）および真島利行（ウルシやトリカブトの成分研究）

らが登場し（敬称略）、薬学、工学、農学および理学という幅広い分野において天然物化学の基礎が築かれた<sup>1-5)</sup>。そして、1964年に京都で開催された天然物化学国際会議において、日米の3グループ（名古屋大学の平田義正先生ら、東京大学の津田恭介先生ら、およびハーバード大学のR. B. Woodward先生ら）が、同時に同一のフグ毒テトロドトキシンの化学構造を発表した<sup>1-4)</sup>。これ以来、日本の天然物化学研究は世界的にもトップレベルに躍り出ることになった。

天然物化学の研究分野では、古くから陸上生物が主な研究対象とされてきたが、1970年代にスキューバダイビングが普及して、海洋生物のサンプリングが比較的容易になったことから、海洋天然物化学に関わる研究が急速な進展を迎えた。医薬資源として天然物に期待される点は、化学構造や生物活性の多様性にある。海洋生物は、陸上生物にはみられない特異な構造や生物活性をもつ新規化合物の宝庫であり、これまでに発見された海洋生物由来の二次代謝産物は2万種を超えている<sup>6,7)</sup>。これらの

中には、有望な薬理活性を示す化合物も少なくなく、現在までに7つの海洋天然物由来の医薬品が上市されている<sup>7,8)</sup>。最近の成功例としては、1986年に名古屋大学理学部化学科の平田義正先生や上村大輔先生らによって、クロイソカイメンから単離・構造決定された抗腫瘍物質のハリコンドリンBである<sup>9)</sup>。その後、1992年にハーバード大学の岸義人先生らにより化学合成が達成されたことで、誘導体合成が可能となり、医薬品として最適化した誘導体のエリブリンが2010年に乳がんに対する抗ガン剤として承認された<sup>7,10,11)</sup>。このように、医薬品などの探索源として海洋生物は有望であり、今後も海洋天然物が医薬資源として脚光を浴びることが大いに期待される。

我が国における海洋天然物に関する研究は、名古屋大学の平田義正先生に始まると言っても過言ではない。平田先生は、ご自身も世界的に高名な天然物化学者であるが、教育者としても傑出しており、前述した岸義人や上村大輔をはじめ、中西香爾、後藤俊夫、ノーベル賞化学賞受賞者の下村脩や野依良治など、ここで紹介するには足りないくらい世界的に著名な研究者を多数輩出している（敬称略）。現在、筆者が所属する琉球大学でも、平田先生のDNAを受け継ぐ上江田捷博先生（理学部教授）と照屋俊明先生（教育学部准教授）の両名が活躍されている。今回、筆者が報告する紅藻ソゾ属由来の含ハロゲン化合物もまた平田先生の研究に関連が深い。次に、紅藻ソゾという海藻について紹介したい。

## 2. 紅藻ソゾとその学術的背景

ソゾ属 (*Laurencia*) の海藻は、紅藻類イギス目

(Ceramiales)、フジマツモ科 (*Rhodomelaceae*) に属し、温帯地域を中心に世界中に広く分布しており、国内でも北海道から沖縄まで至るところに生息している。ソゾは特に食用として扱われることがないため、一般にはあまり馴染みのない海藻であるが、藻類の中では大きなグループを形成しており、世界で約140種の報告がある<sup>12-14)</sup>。そして、ソゾの学術的な特徴として、陸上生物にはみられない特異な構造を持つ多様な化合物を産生することから、有機化学者によって最も研究されている海藻であることが挙げられる。現在までに、ソゾから700種を超える代謝産物が単離されており、その内の約600種は含ハロゲン化合物である<sup>14,15)</sup>。

現在でも世界中の研究者によってソゾの成分研究が展開されているが、この分野を切り拓いたのは、北海道大学理学部化学科の入江遠先生（北海道大学名誉教授、1907～2010）である（図1）。入江先生がソゾに着目された経緯には、前述した平田先生の研究が深く関わっている。1963年、平田先生らのグループによって、海産軟体動物のアメフラシ (*Aplysia kurodai*) から自然界で初めてとなる含臭素セスキテルペンの *aplysin* などが発見され注目を浴びていた（図2）<sup>16)</sup>。しかし、当時の入江先生は、「報告された含臭素化合物は、アメフラシではなく餌となる海藻が産生しているものだ」と考えていた。そして、日本を代表する海藻分類学者の山田幸男先生（北海道大学名誉教授）らとの雑談中に「アメフラシがソゾをくわえているのをよく見かける」ということが話題になり、この時の“雑談”が入江研究室でソゾの成分研究を開始するきっかけとなったとされる<sup>17)</sup>。

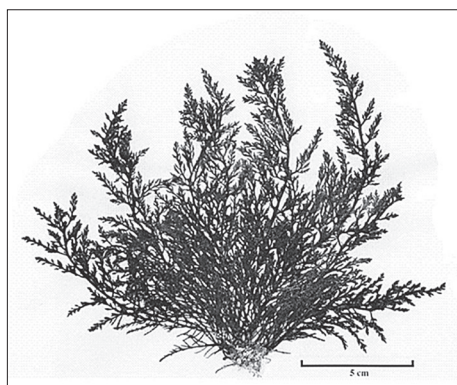


図1 入江遠先生とウラボソ

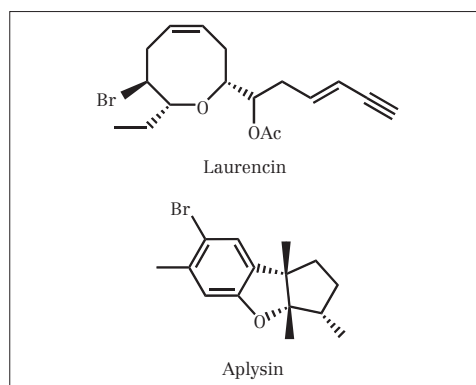


図2 Laurencin と Aplysin の化学構造

同年秋、同研究室において北海道小樽市近郊の忍路湾で採集したウラソゾ (*Laurencia nipponica* Yamada、種名の後の Yamada は、命名者である上記の山田先生に由来する。当初はオオソゾ (*L. glandulifera*) として発表されていた。) より、当時としては非常に珍しい 8 員環エーテル構造をもつ含臭素化合物の laurencin を得ることに成功した (図 1 & 2)。翌々年の 1965 年には、紅藻ソゾから初めて単離された含ハロゲン二次代謝産物として、その新奇な化学構造を報告している<sup>12,18)</sup>。さらに、1969 年には、入江先生の仮説を裏付けるように、愛媛県伯方島で採集したミツデソゾ (*L. okamurae* Yamada) より aplysin を発見し<sup>19)</sup>、アメフラシの中腸腺に蓄積されている主要な含臭素化合物は、紅藻ソゾに由来するものであることを実証した。その後も入江研究室では、国内に分布するソゾの成分研究が盛んに行われ、多種多様な含ハロゲン化合物を次々と報告していくことになる。入江先生の先駆的な研究に敬意を表して、米国スクリプス海洋研究所の William Fenical 教授は、カリフォルニア湾 (メキシコ) で発見した新種のソゾに対して、*L. irieii* と命名した。生物学者でなく化学者の名前が学名に刻まれるのは極めて稀な例である<sup>20)</sup>。

入江研究室で多くのソゾの成分研究に携わり、laurencin の単離・構造決定に当初から深く関わっていた研究者の一人が、入江先生の直弟子であり、筆者の恩師でもある鈴木稔先生 (元北海道大学大学院地球環境科学研究科) である。鈴木先生は、現在までに 32 種のソゾ (国内 15 種および外国 17 種) を研究対象にして、約 100 種類の新規化合物ならびに約 50 種類の既知化合物の単離および構造決定に携わっており、ソゾの成分研究においては世界的にも著名な研究者の一人である。余談になるが、筆者が修士課程で鈴木研究室に配属された時に初めて海洋天然物化学の世界と出会ったわけだが、最初に触れたのが、まさしく“ソゾ”であった。上記化合物の一部ではあるが、有難いことに筆者も研究をご一緒させていただいた<sup>21-23)</sup>。大げさかもしれないが、魅了される代謝産物を含むソゾに鈴木研究室で触れる機会がなかったら、今日の研究者としての自分はいなかったかもしれない。次に、筆者にとっても思い入れの深い紅藻ソゾが産生する二次代謝産物について、もう少し詳しく触れることにする。

### 3. 紅藻ソゾに含まれる二次代謝産物

先述したように、紅藻ソゾからは約 600 種類の含ハロゲン二次代謝産物の報告がある。その内訳をみると、最も多いのがセスキテルペン類で、主要なタイプとして chamigrane 型、snyderane 型、laurane 型などがあり、約 46% を占めている。そして、C15-acetogenin (約 30%)、ジテルペン (約 12%)、トリテルペン (約 6%)、インドール類 (約 5%) およびその他 (約 1%) と続いている (図 3)。なかでも含臭素化合物が最も多く、臭素と塩素の両原子を含む化合物も多いことが知られている。一方、含ヨウ素化合物においては、わずか 3 例のみの報告であり、さらに含フッ素化合物に至っては、今までのところソゾからは発見されていない<sup>15)</sup>。また、ホソバナミノハナ (*Portieria hornemannii*) などの他の紅藻からは、含ハロゲンモノテルペンの存在が報告されているが<sup>24,25)</sup>、ソゾからの発見には至っていない。

国内では、アカソゾ、ウラソゾ、カギソゾ、キクソゾ、ニッポンソゾ、ハネソゾ、ヒメソゾ、マギレソゾ、ミツデソゾおよびモツレソゾなどから種々の含ハロゲン化合物が発見されている。その一方で、含ハロゲン化合物を全く産生しない種 (クロソゾ、コブソゾ、パピラソゾおよびマルソゾなど) も存在する。含ハロゲン化合物を産生する種には、表皮細胞に含まれるサクランボ小体 (*corps en cerise*) でハロゲン化合物が生合成されて貯蔵されるが、この小体を持たない種はハロゲン化合物を産生しない

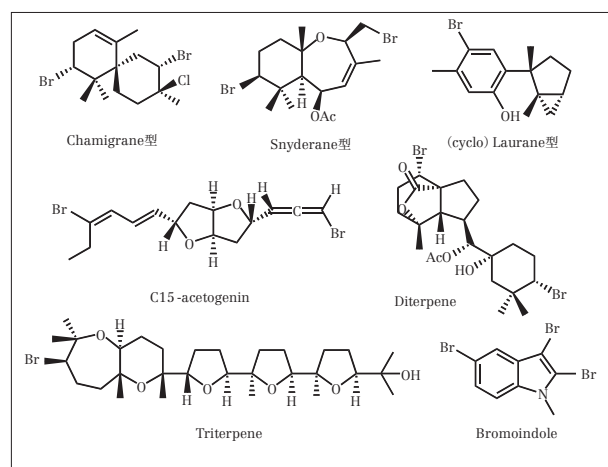


図 3 紅藻ソゾ由来の二次代謝産物



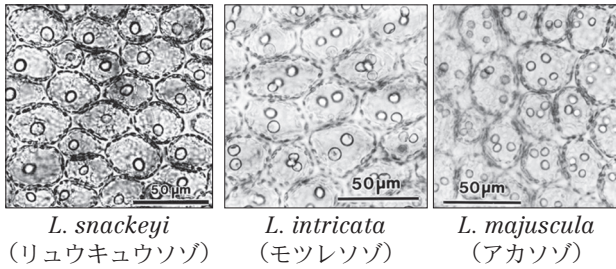


図4 サクランボ小体

ことが確認されている。また、種によって細胞内の個数や配列に違いがみられる(図4)<sup>12,26-29)</sup>。ソゾのハロゲン化合物の生合成に関しては、ハロゲン化酵素のひとつであるプロモペルオキシダーゼ(BPO)が関与していると考えられているが<sup>30-32)</sup>、未だに不明な点が多い。

ソゾは形態学的分類が難しい海藻の一つであるが、産生される主要な含ハロゲン二次代謝産物には種特異的な傾向があり、それらの化合物はケミカルマーカーとして化学系統分類(chemotaxonomy)にも応用できると言われている<sup>12,26,27,33,34)</sup>。筆者の先輩にあたる Charles S. Vairappan 博士(マレーシア国立サバ大学教授。鈴木研究室で学位取得。)の研究によると、ボルネオ島のマレーシア・サバ州では4種の主要なソゾが生息しており、1) *L. snackeyi* - snyderane 骨格をもつセスキテルペン、2) *L. majuscula* - chamigrane 骨格をもつセスキテルペン、3) *L. nangii* - C15-acetogenin および 4) *L. similis* - bromoindole というように種ごとにハロゲン化合物の主要成分が異なる傾向を示すことが明らかになっている<sup>35)</sup>。同様に、国内のソゾにおいても種特異的なハロゲン化合物の産生が確認されている<sup>12,26,29,33,34)</sup>。その中で、一番多く成分研究が成されてきたウラボソでは、同種である(交配・交雑が可能である)にもかかわらず、生息地域によって異なるハロゲン化合物を産生することが知られている。これは、単に生育環境の違いによるものではなく、集団ごとの遺伝的な特徴の違いに起因することがわかっている。このような集団は、「ケミカルレース(化学的個体群)」と定義されており、ウラボソという一つの種内で化学成分によって認識できる分化を生じている<sup>36)</sup>。このように、ソゾが産生する二次代謝産物には非常に興味深い点が多いことがわかる。

#### 4. ソゾ由来の化合物がもつ生物活性

ソゾが産生する含ハロゲン化合物は多種多様であるため、当然のことながら様々な生物活性に関する報告もある。細胞毒性および抗腫瘍活性に関する報告が最も多く、その他には抗細菌、抗カビおよび抗ウイルスなどの薬理活性に関して報告されている<sup>12,15,37)</sup>。一例として、深刻な院内感染をもたらす MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)を短時間で顕著に死滅させる効果をもつプロモインドール類が、奄美大島や沖縄など亜熱帯地域に多く生息するソゾノハナ(*L. brongniartii*)より発見されている<sup>38,39)</sup>。

また、殺虫、昆虫忌避、摂食阻害または魚毒など他の生物に対する防御機能として作用するアレロパシー的な活性の報告も多い<sup>12,15,37)</sup>。筆者は、博士課程在籍中に、約50種類のソゾ由来代謝産物を用いて、珪藻や海藻胞子に対する付着阻害活性物質をスクリーニングし、船底塗料や漁網などに使用される防汚剤の新規開発に向けた有望なリード化合物を取得することに成功した<sup>40)</sup>。本研究は、学術的な貢献に留まらず、特許申請や応用研究に展開することができた数少ない事例である。現在のところ、ソゾは有効利用されることのない雑草のような藻類、言わば“雑海藻”のひとつであるが、多種多様な二次代謝産物を産生する特性をもつため、特異的な生物活性を示す化合物が見出される可能性も十分に秘めていると思われる。

#### 5. 沖縄産の紅藻ソゾから発見された化合物

ソゾは温暖な地域に広く生息しており、沖縄県沿岸の至るところで見かけることができる海藻の一つである。また、県内には少なくとも14種を超えるソゾが生息しており、多様性の高さがうかがえる。沖縄産ソゾの成分研究に関しては、琉球大学の比嘉辰雄先生(琉球大学名誉教授)、国吉正之先生(琉球大学名誉教授)、田中淳一先生(琉球大学理学部教授)らのグループと、北海道大学の鈴木稔先生や増田道夫先生(北海道大学名誉教授)らのグループによって展開されてきた。現在までに、両グループから15編の論文が発表され、11種の沖縄産ソゾより58種類の化合物(新規35種および既知23種)

が報告されている<sup>41-56)</sup>。

最初に報告された化合物は、ヒメソゾ (*L. venusta*) より単離された抗ウイルス作用をもつ新規トリテルペンの venustatriol である<sup>41,42)</sup>。また、フクレソゾ (*L. mariannensis*) からは、抗菌活性を有する新規 C15-acetogenin の (12*E*)-lembyne-A が報告されている<sup>50)</sup>。その他にも、itomanindole, itomanallene, itomanol および bisezakyne など採集場所に由来して命名された化合物がいくつか報告されている (図 5)<sup>44,47,51)</sup>。沖縄の優占種の一つであるリュウキュウソゾ (*L. snackeyi* (Weber-van Bosse) Masuda) に関して、国吉・比嘉先生らは県内で採集した藻体を "*L. luzonensis* Masuda" と報告している<sup>48,49,54,55)</sup>。しかし、増田・鈴木先生らは、これまでに同種名のソゾを発表していない。この点に関し、国吉・比嘉先生らの発表した化学成分は、*L. snackeyi* (Weber-van Bosse) Masuda に由来する可能性が高いと考えられている。今後、藻体の再鑑定および化学成分の再検証が待たれる。さらに、国吉・比嘉先生らは、県内 3 地点 (久高島、瀬底島、伊計島) から採集したリュウキュウソゾより 17 種の新規化合物と 5 種の既知化合物についても報告している<sup>48,49,54,55)</sup>。このように、沖縄産のソゾからは多くの化合物が単離されているが、生物活性に関する情報が少ないのが非常に残念である。筆者は、琉球大学に着任してからわずか 1 年足らずだが、次に沖縄産のソゾに関して得られた最近の研究成果を少しだけ紹介する。

## 6. ジャノメアメフラシから取得した化合物

平成 26 年 3 月から 12 月にかけて沖縄本島の各地の海岸にて、ソゾの生態調査およびサンプリングを行った。得られた知見はまだ少ないため正確なことは言えないが、海水温が高い夏場の浅瀬では、ソゾの生育はほとんどみられない。そして、本島においては、マレーシア・サバ州と同様にリュウキュウソゾ (*L. snackeyi*) とアカソゾ (*L. majuscula*) が優占種であると思われる。*L. snackeyi* に関しては広範囲で生息しており、少なくとも中城村、うるま市、名護市および本部町内の 7 ヶ所で生息が確認され、特に、名護市嘉陽海岸と瀬底島および水納島では繁茂していた。また、この種の藻体が繁茂し

ている環境では、必ずと言ってよいほど捕食者のジャノメアメフラシ (*Aplysia dactylomela*) を観察することができた (図 6)。ジャノメアメフラシは、ソゾを好んで食する傾向にあり、中腸腺にソゾの代謝産物を高濃度で蓄積することが知られている<sup>57)</sup>。したがって、ソゾ由来の化合物をより多く得るためには、アメフラシから分離した方が効率的であることは言うまでもない。

平成 26 年 4 月に水納島で採集したジャノメアメフラシ 6 個体より、中腸腺のみを回収してホモジナイズした後、メタノールで抽出を行った。常法に従って、粗抽出物を酢酸エチルと水で 2 層分配した後、脂溶性部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分画した。続いて HPLC (高速液体クロマトグラフィー) および PTLC (分取用薄層クロマトグラフィー) を用いて単離・精製を進めた結果、合計 11 種の化合物 (1 ~ 11) を得ることができた (図 7)。化合物 (1 ~ 10) に関しては既にソゾから単離されたものであり、主要成分は *L. snackeyi* 由来の代謝産物であった<sup>58-67)</sup>。

*L. snackeyi* に関しては、採集場所に関わらず

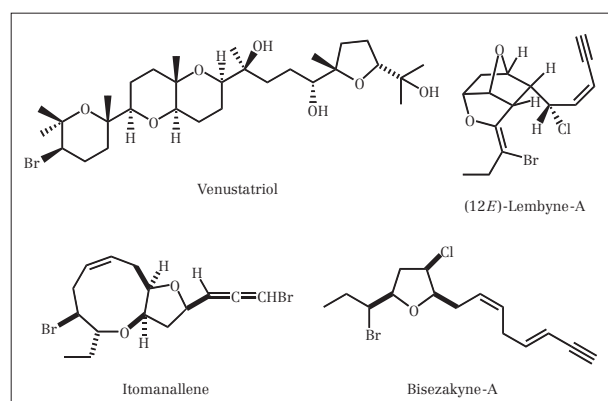


図 5 沖縄産ソゾから単離された化合物

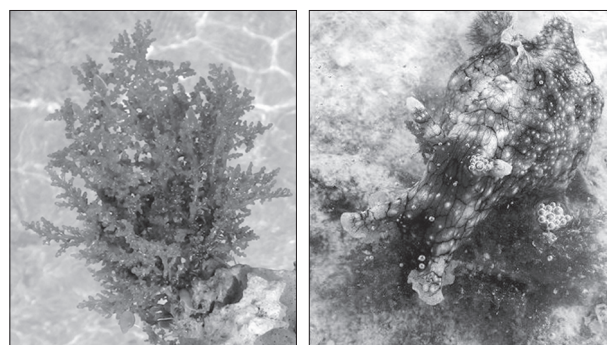


図 6 *L. snackeyi* (左) とジャノメアメフラシ (右)

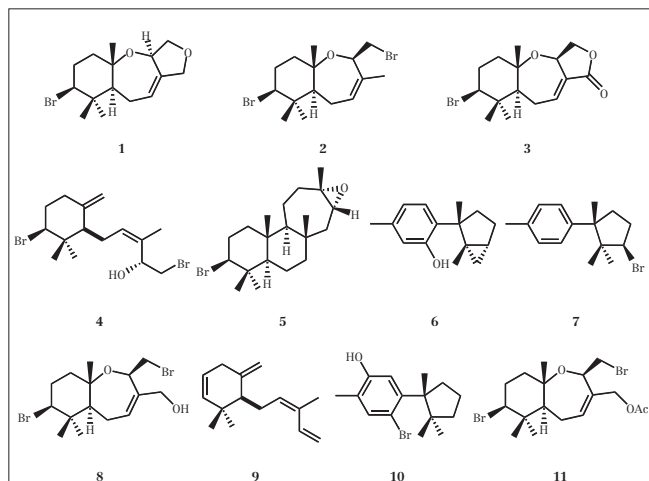


図7 ジャノメアメフラシから単離された化合物

snyderane 骨格をもつセスキテルペンの palisadin A(1) と palisadin B(2)、さらに aplysiastatin(3) を含有しており、産地によってその他の成分に違いが生じることが報告されている<sup>28,57,58</sup>。例えば、マレーシアのボルネオ島では、藻体の多くが上記の化合物の他に 5-acetoxypalisadin B を含んでいるが<sup>58-63</sup>、沖縄産の藻体からは報告されていない。当然ながら逆のケースもある。筆者の後輩である鎌田昂博士（マレーシア国立サバ大学上級講師）は、前述した Charles 博士と共にボルネオ島産ソゾについて網羅的な成分研究を行っており、複数の *L. snackeyi* 藻体から 19 種の化合物を単離している<sup>60</sup>。琉球大学の比嘉先生らのグループは、沖縄産ソゾから luzonensol(4) と 3-bromobarekoxide(5) を新規化合物として報告しているが<sup>48,49</sup>、ボルネオ島の藻体からは見つかっていない。また、筆者らは、嘉陽海岸で採集した *L. snackeyi* から化合物(4)に加えて、debromolaurinterol(6)<sup>64</sup>と  $\alpha$ -bromocuparene(7)<sup>65</sup>を単離したが、この2種の化合物に関してはこれまでに本種からの報告はなく、新たな知見となった。その他の 12-hydroxypalisadin B(8)<sup>58</sup>と 3,3-dimethyl-5-methylene-4-(3-methylpenta-2,4-dienyl)-cyclohex-1-ene(9)<sup>63,66</sup>は、ボルネオ島の藻体からも見つかっている<sup>60</sup>。さらに、cupalaurenol(10)<sup>67</sup>は、鹿児島県のヒメソゾからも得られており<sup>34</sup>、12-acetoxypalisadin B(11)はボルネオ島のジャノメアメフラシより新規化合物として昨年報告されている<sup>63</sup>。

化合物 1、3、8、10 については抗細菌・抗カビ活性の報告があり、特に cupalaurenol(10) は強い

抗細菌・抗カビ活性だけでなく、魚毒効果も有することが報告されている<sup>67-70</sup>。また、aplysiastatin(3) は細胞などに対する毒性も低い傾向にあり、抗炎症作用を持つことが知られている<sup>61</sup>。一方、他の化合物については残念ながら生物活性の報告はない。現在、種々の活性評価試験（抗カビ活性試験、抗酸化活性試験、細胞毒性試験、抗腫瘍活性試験、寿命延長試験、抗老化試験、植物生育阻害試験、ブラインシュリンプ毒性試験、ショウジョウバエ殺虫活性試験、コクゾウムシ忌避活性試験など）に供しており、取得した化合物の新たな機能性や有用性を明らかにしたい。

## 7. おわりに

近年の天然物化学に関する研究は、「ケミカルバイオロジー」という融合分野において発展しており、化学という狭い領域のみならず、科学全般の分野に関わりを持ち始めてきたことから、“天然物科学”という学問に切り替わってきたとされている。特に創薬において、本研究分野は重要な役割を担うものであり、今後も天然物を基盤とした新しい医薬品等の誕生が期待される。また、世界的にも沖縄は海洋生物の多様性に非常に富んでおり、多種多様な生物活性を有するユニークな化合物が発見される可能性を無限に秘めている。この地の利を活かして、多くの未・低利用海洋資源から、人類の福祉や科学の発展に寄与する物質が次々と産み出されることを熱望している。

天然物の“ものとり”研究の醍醐味は、紆余曲折を経て化合物をきれいに単離し、自らの手で未知の構造を解明した結果、それまで見たこともないような化学構造や生物活性を示す化合物に出会えることである。未だに『紅藻ソゾが多彩な含ハロゲン化合物を何故産生するのか?』という疑問に答えは見つかっていないが、進化の過程で生存をかけて獲得し、最適化されてきた意義のある物質であると思われる。たとえ周囲から嘲笑されても、入江先生の DNA を受け継ぐ者として、鈴木研での初心の感動を忘れることなく、今後もソゾからの地道な“ものとり”を通して新しい医薬品や農薬の開発に結びつける夢を追い続けていきたい。



## 謝辞

本稿を執筆するにあたり、多大なご教示をいただきました鈴木稔先生に深く感謝を申し上げます。

## 参考文献

- 1) 秋久俊博、小池一男、木島孝夫、羽野芳生、堀田清、増田和夫、宮澤三雄、安川憲：『資源天然物化学』、共立出版（2002）。
- 2) 林七雄、内尾康人、岡野正義、貫名学、平田敏文、深宮齊彦、本田計一、松尾昭彦：『天然物化学への招待』、三共出版（1998）。
- 3) 三橋博、田中治、野副重男、永井正博編：『天然物化学』改訂第4版、南江堂（1992）。
- 4) 鈴木昭憲：“天然物有機化学—天然生理活性物質の化学”日本農芸化学会誌臨時増刊号、79-83（1987）。
- 5) 高橋信孝：“天然物と生理活性”化学と生物、**12**, 393-396（1974）。
- 6) Hu G. P., Yuan J., Sun L., She Z. G., Wu J. H., Lan X. J., Zhu X., Lin Y. C., Chen S. P. Statistical research on marine natural products based on data obtained between 1985 and 2008. *Marine Drugs* **9**, 514-525（2011）。
- 7) 高田健太郎、松永茂樹：“カイメン由来の多彩な二次代謝産物と共生微生物の関係”化学と生物、**51**, 333-339（2013）。
- 8) Gerwick W. H. & Moore B. S. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chemistry & Biology* **19**, 85-98（2012）。
- 9) Hirata Y. & Uemura D. Halichondrins—antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure and Applied Chemistry* **58**, 701-710（1986）。
- 10) Ledford H. Complex synthesis yields breast-cancer therapy. *Nature* **468**, 608-609（2010）。
- 11) 川添嘉徳、上村大輔：“エリブリン（ハラヴェン）：海洋天然物からの創薬展開”細胞工学、**32**, 675-681（2013）。
- 12) Suzuki M. & Vairappan C. S. Halogenated secondary metabolites from Japanese species of the red algal genus *Laurencia* (Rhodomelaceae, Ceramiales). *Current Topics in Phytochemistry* **7**, 1-34（2005）。
- 13) Masuda M., Abe T., Suzuki T., Suzuki M. Morphological and chemotaxonomic studies on *Laurencia composita* and *L. okamurae* (Ceramiales, Rhodophyta). *Phycologia* **35**, 550-562（1996）。
- 14) Ji N. Y. & Wang B. G. Nonhalogenated organic molecules from *Laurencia* algae. *Phytochemistry Reviews* **13**, 653-670（2014）。
- 15) Wang B. G., Gloer J. B., Ji N. Y., Zhao J. C. Halogenated organic molecules of Rhodomelaceae origin: chemistry and biology. *Chemical Reviews* **113**, 3632-3685（2013）。
- 16) Yamamura S. & Hirata Y. Structures of aplysin and aplysinol, naturally occurring bromo-compounds. *Tetrahedron* **19**, 1485-1496（1963）。
- 17) 鈴木稔：“入江遠先生”北海道海洋生物科学研究会 ニュースレター No. 22（2010）。
- 18) Irie T., Suzuki M., Masamune T. Laurencin, a constituent from *Laurencia* species. *Tetrahedron Letters* **16**, 1091-1099（1965）。
- 19) Irie T., Suzuki M., Hayakawa Y. Isolation of aplysin, debromoaplysin and aplysinol from *Laurencia okamurai* Yamada. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **42**, 843-844（1969）。
- 20) Fenical W. & Howard B. M. Structures of the irieols, new dibromoditerpenoids of a unique skeletal class from the marine red alga *Laurencia irieii*. *The Journal of Organic Chemistry* **43**, 4401-4408（1978）。
- 21) Suzuki M., Kawamoto T., Vairappan C. S., Ishii T., Abe T., Masuda M. Halogenated metabolites from Japanese *Laurencia* spp. *Phytochemistry* **66**, 2787-2793（2005）。
- 22) Vairappan C. S., Suzuki M., Ishii T., Okino T., Abe T., Masuda M. Antibacterial activity of halogenated sesquiterpenes from Malaysian *Laurencia* spp. *Phytochemistry* **69**, 2490-2494（2008）。
- 23) Vairappan C. S., Ishii T., Tan K. L., Suzuki M., Zhaoqi Z. Antibacterial activities of a new brominated diterpene from Bornean *Laurencia* spp. *Marine Drugs* **8**, 1743-1749（2010）。
- 24) Sakata K., Iwase Y., Ina K., Fujita D. Halogenated terpenes isolated from the red alga *Plocamium*



- leptophyllum* as feeding inhibitors for marine herbivores. *Nippon Suisan Gakkaishi* **57**, 743-746 (1991).
- 25) Kuniyoshi M., Oshiro N., Miono T., Higa T. Halogenated monoterpenes having a cyclohexadienone from the red alga *Portieria hornemanni*. *Journal of the Chinese Chemical Society* **50**, 167-170 (2003).
- 26) 黒沢悦郎、鈴木稔：“紅藻ソゾ (*Laurencia*) の代謝産物” 化学と生物、**21**, 23-32 (1983).
- 27) Masuda M., Abe T., Suzuki T., Suzuki M. Morphological and chemotaxonomic studies on *Laurencia composita* and *L. okamurae* (Ceramiales, Rhodophyta). *Phycologia* **35**, 550-562 (1996).
- 28) Masuda M., Takahashi Y., Okamoto K., Matsuo Y., Suzuki M. Morphology and halogenated secondary metabolites of *Laurencia snackeyi* (Weber-van Bosse) stat. nov. (Ceramiales, Rhodophyta). *European Journal of Phycology* **32**, 293-301 (1997).
- 29) Masuda M., Kawaguchi S., Abe T., Kawamoto T., Suzuki M. Additional analysis of chemical diversity of the red algal genus *Laurencia* (Rhodomelaceae) from Japan. *Phycological Research* **50**, 135-144 (2002).
- 30) Fukuzawa A., Aye M., Takasugi Y., Nakamura M., Tamura M., Murai A. Enzymatic bromo-ether cyclization of laurediols with bromoperoxidase. *Chemistry Letters* **23**, 2307-2310 (1994).
- 31) 石原淳、村井章夫：“紅藻由来含臭素環状エーテルの生合成” 有機合成化学協会誌、**12**, 1181-1189 (2001).
- 32) Kaneko K., Washio K., Umezawa T., Matsuda F., Morikawa M., Okino T. cDNA cloning and characterization of vanadium-dependent bromoperoxidases from the red alga *Laurencia nipponica*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **78**, 1310-1319 (2014).
- 33) Masuda M., Abe T., Sato S., Suzuki T., Suzuki M. Diversity of halogenated secondary metabolites in the red alga *Laurencia nipponica* (Rhodomelaceae, Ceramiales). *Journal of Phycology* **33**, 196-208 (1997).
- 34) Abe T., Masuda M., Kawaguchi S., Itoh T., Suzuki M. Additional analysis of chemical diversity in *Laurencia nipponica* (Ceramiales, Rhodophyta). *Phycological Research* **45**, 173-176 (1997).
- 35) Kamada T. & Vairappan C. S. A new bromoallene-producing chemical type of the red alga *Laurencia nangii* Masuda. *Molecules* **17**, 2119-2125 (2012).
- 36) Abe T., Masuda M., Suzuki T., Suzuki M. Chemical races in the red alga *Laurencia nipponica* (Rhodomelaceae, Ceramiales). *Phycological Research* **47**, 87-95 (1999).
- 37) 鈴木稔、沖野龍文：“アレロパシー現象” 堀輝三、大野正夫、堀口健雄編『21世紀初頭の藻学の現況』、日本藻類学会、63-66 (2002).
- 38) Horikawa M., Noro H., Kamei Y. *In vitro* anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity found in extracts of marine algae indigenous to the coastline of Japan. *Journal of Antibiotics* **52**, 186-189 (1999).
- 39) 亀井勇統：“海藻のもつ多彩な生理機能成分” 化学と生物、**39**, 92-96 (2001).
- 40) 北海道大学、(独) 水産総合研究センター。付着珪藻の付着防止剤。特開 2007-045811。2007.2.22.
- 41) Sakemi S. & Higa T. Venustatriol. A new, antiviral, triterpene tetracyclic ether from *Laurencia venusta*. *Tetrahedron Letters* **27**, 4287-4290 (1986).
- 42) 比嘉辰雄：“沖縄産海洋生物の生物活性物質” 北川勲編『海洋天然物化学』化学増刊 111、化学同人、155-164 (1987).
- 43) Suzuki M., Kurosawa E., Kurata K. (*E*)-2-Tridecyl-2-heptadecenal, an unusual metabolite from the red alga *Laurencia* species. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **60**, 3793-3794 (1987).
- 44) Tanaka J., Higa T., Bernardinelli G., Jefford C. W. Itomanindoles A and B. Methylsulfinylindoles from *Laurencia brongniartii*. *Tetrahedron Letters* **29**, 6091-6094 (1988).
- 45) Tanaka J., Higa T., Bernardinelli G., Jefford C. W. Sulfur-containing polybromoindoles from the red alga *Laurencia brongniartii*. *Tetrahedron* **45**,

- 7301-7310 (1989).
- 46) Masuda M., Itoh T., Matsuo Y., Suzuki M. Sesquiterpenoids of *Laurencia majuscula* (Ceramiales, Rhodophyta) from the Ryukyu Islands, Japan. *Phycological Research* **45**, 59-64 (1997).
- 47) Suzuki M., Nakano S., Takahashi Y., Abe T., Masuda M. Bisezakyne-A and -B, halogenated C15 acetogenins from a Japanese *Laurencia* species. *Phytochemistry* **51**, 657-662 (1999).
- 48) Kuniyoshi M., Marma M. S., Higa T., Bernardinelli G., Jefford C. W. Bromobarekoxide, an unusual diterpene from *Laurencia luzonensis*. *Chemical Communication* 1155-1156 (2000).
- 49) Kuniyoshi M., Marma M. S., Higa T., Bernardinelli G., Jefford C. W. New bromoterpenes from the red alga *Laurencia luzonensis*. *Journal of Natural Products* **64**, 696-700 (2001).
- 50) Vairappan C. S., Suzuki M., Abe T., Masuda M. Halogenated metabolites with antibacterial activity from the Okinawan *Laurencia* species. *Phytochemistry* **58**, 517-523 (2001).
- 51) Suzuki M., Takahashi Y., Mitome Y., Itoh T., Abe T., Masuda M. Brominated metabolites from an Okinawan *Laurencia intricata*. *Phytochemistry* **60**, 861-867 (2002).
- 52) Suzuki M., Nakano S., Takahashi Y., Abe T., Masuda M., Takahashi H., Kobayashi K. Brominated labdane-type diterpenoids from an Okinawan *Laurencia* sp. *Journal of Natural Products* **65**, 801-804 (2002).
- 53) Takahashi Y., Daitoh M., Suzuki M., Abe T., Masuda M. Halogenated metabolites from the new Okinawan red alga *Laurencia yonaguniensis*. *Journal of Natural Products* **65**, 395-398 (2002).
- 54) Kuniyoshi M., Wahome P. G., Miono T., Hashimoto T., Yokoyama M., Shrestha K. L., Higa T. Terpenoids from *Laurencia luzonensis*. *Journal of Natural Products* **68**, 1314-1317 (2005).
- 55) Makhanu D. S., Yokoyama M., Miono T., Maesato T., Maedomari M., Wisespongpan P., Kuniyoshi M. New sesquiterpenes from the Okinawan red alga *Laurencia luzonensis*. *Bulletin of the College of Science University of the Ryukyus* **81**, 115-120 (2006).
- 56) Takahashi H., Takahashi Y., Suzuki M., Abe T., Masuda M. Crystal structure and absolute stereochemistry of neoirietetraol. *Analytical Sciences* **23**, 103-104 (2007).
- 57) Rogers C. N., de Nys R., Charlton T. S., Steinberg P. D. Dynamics of algal secondary metabolites in two species of sea hare. *Journal of Chemical Ecology* **26**, 721-744 (2000).
- 58) Paul V. J. & Fenical W. Palisadins A, B and related monocyclofarnesol-derived sesquiterpenoids from the red marine alga *Laurencia* cf. *palisada*. *Tetrahedron Letters* **21**, 2787-2790 (1980).
- 59) Tan K. L., Matsunaga S., Vairappan C. S. Halogenated chamigranes of red alga *Laurencia snackeyi* (Weber-van Bosse) Masuda from Sulu-Sulawesi Sea. *Biochemical Systematics and Ecology* **39**, 213-215 (2011).
- 60) Kamada T. *Laurencia* Chemistry: structural diversity, chemotaxonomy and bioactive properties of halogenated metabolites. University of Malaysia Sabah. 2013. Ph.D. thesis.
- 61) Vairappan C. S. Kamada T., Lee W. W., Jeon Y. J. Anti-inflammatory activity of halogenated secondary metabolites of *Laurencia snackeyi* (Weber-van Bosse) Masuda in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Applied Phycology* **25**, 1805-1813 (2013).
- 62) Wijesinghe W. A. J. P., Kang M. C., Lee W. W., Lee H. S., Kamada T., Vairappan C. S., Jeon Y. J. 5  $\beta$ -Hydroxypalisadin B isolated from red alga *Laurencia snackeyi* attenuates inflammatory response in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Algae* **29**, 333-341 (2014).
- 63) Palaniveloo K. & Vairappan C. S. Chemical relationship between red algae genus *Laurencia* and sea hare (*Aplysia dactylomela* Rang) in the North Borneo Island. *Journal of Applied Phycology* **26**, 1199-1205 (2014).
- 64) Irie T., Suzuki M., Kurosawa E., Masamune T. Laurinterol, debromolaurinterol and isolaurinterol, constituents of *Laurencia*

- intermedia* Yamada. *Tetrahedron* **26**, 3271-3277 (1970).
- 65) Suzuki T., Suzuki M., Kurosawa E.  $\alpha$ -Bromocuparene and  $\alpha$ -isobromocuparene, new bromo compounds from *Laurencia* species. *Tetrahedron Letters* **16**, 3057-3058 (1975).
- 66) Wright A. D., König G. M., Sticher O. New sesquiterpenes and C15 acetogenins from the marine red alga *Laurencia implicata*. *Journal of Natural Products* **54**, 1025-1033 (1991).
- 67) Ichiba T. & Higa T. New cuparene-derived sesquiterpenes with unprecedented oxygenation pattern from the sea hare *Aplysia dactylomela*. *The Journal of Organic Chemistry* **51**, 3364-3366 (1986).
- 68) Vairappan C. S., Kawamoto T., Miwa H., Suzuki M. Potent antibacterial activity of halogenated compounds against antibiotic-resistant bacteria. *Planta Medica* **70**, 1087-1090 (2004).
- 69) Vairappan C. S. & Tan K. L. Halogenated secondary metabolites from the sea hare *Aplysia dactylomela*. *Malaysian Journal of Science* **24**, 17-22 (2005).
- 70) Vairappan C. S., Anangdan S. P., Tan K. L. Additional halogenated secondary metabolites from the sea hare *Aplysia dactylomela*. *Malaysian Journal of Science* **26**, 57-64 (2007).